В. А. Смит, А. Д. Дильман

Основы современного органического синтеза

БИНОМ
Лаборатория знаний

В. А. Смит, А. Д. Дильман

Основы современного органического синтеза

Учебное пособие

Допущено
УМО по классическому
университетскому образованию
в качестве учебного пособия
для студентов высших учебных заведений,
обучающихся по специальности
ВПО 020101.65 — химия





Москва
БИНОМ. Лаборатория знаний
2009

УДК 547
ББК 24.2
С50

Смит В. А.

С50 Основы современного органического синтеза : учебное пособие / В. А. Смит, А. Д. Дильман. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. — 750 с. : ил.
ISBN 978-5-94774-941-0

В книге дается обобщение и анализ современных методов, используемых в синтезе сложных органических соединений. Рассмотрены основы стратегии органического синтеза, включая как классические, так и перспективные подходы, которые появились благодаря разработке принципиально новых реакций и методов. Показаны возможности использования органического синтеза для получения природных соединений различных классов. Обсуждается ключевая роль полного синтеза в дизайне лекарственных препаратов. Приводится обширная библиография по всем затрагиваемым вопросам, в основном по публикациям последних десяти лет.

Для химиков-органиков, научных сотрудников, аспирантов и студентов старших курсов, интересующихся современным органическим синтезом.

УДК 547
ББК 24.2

Предыдущий тираж книги выпущен при финансовой поддержке РФФИ в рамках издательских проектов 07-03-07020 и 07-03-02001

Учебное издание

Смит Вильям Артурович
Дильман Александр Давидович

ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОГО ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА
Учебное пособие

Ведущий редактор канд. хим. наук *Т. И. Почкаева*
Редактор д-р. хим. наук *Л. В. Бакиновский*
Художник *Н. В. Зотова*. Художественный редактор *О. Г. Лапко*
Компьютерная верстка: *А. В. Гейдерих*

Подписано в печать 08.09.08. Формат 70×100/16.
Усл. печ. л. 61,10. Тираж 1600 экз. Заказ 3571.

Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний»
125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272, e-mail: binom@Lbz.ru, http://www.Lbz.ru

Отпечатано в производственной фирме «Полиграфист»
160001, г. Вологда, ул. Челюскинцев, 3

ISBN 978-5-94774-941-0

© БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009

Предисловие

Органический синтез – огромная часть пышной кроны мощного древа органической химии. Вооруженный множеством стратегий и методов современный органический синтез с успехом решает невероятное разнообразие практических задач, увлекает своими фантастическими целями. Конечно, в одной монографии невозможно в полной мере охватить все аспекты столь обширной дисциплины, поэтому мы предлагаем вниманию читателя обсуждение и анализ лишь той части синтетической химии, которая связана с современной методологией создания С–С-связи.

В нашей книге мы очень часто обращались к рассмотрению полных синтезов природных соединений. По нашему мнению, именно достижения в этой области в значительной степени определяют общий уровень современной органический химии. Непрерывно усложняющийся характер новых синтетических задач как раз и побуждает ученых разрабатывать новые подходы к реализации уже известных превращений, и, что особенно важно, создавать принципиально новые методы трансформации органических молекул. Эти исследования в существенной мере задают общий вектор развития органической химии.

Наша книга содержит 25 глав. В гл. 1 рассмотрены основные тенденции исторического развития и современное состояние органического синтеза, обсуждены основные принципы его планирования и даны общие представления о методах органического синтеза.

В материале последующих глав условно можно выделить две основные темы. Во-первых (главы 2–15), рассмотрены пути образования С–С-связи применительно к задачам построения ациклических соединений, и во-вторых (главы 17–24), – специфические подходы к созданию циклических структур. При этом особое внимание уделено синтетическим методам, которые обеспечивают возможность полного контроля стереохимии превращений.

Для нас было также принципиальным отразить в книге вопросы, связанные с развитием методов энантиоселективного окисления и восстановления, которые во многом определяют эффективность современного органического синтеза. Поэтому глава 16 целиком посвящена анализу основных способов энантиоконтроля на примерах базовых реакций восстановления карбонильной группы, окисления и восстановления двойной связи углерод–углерод.

Однако, следуя известному афоризму Козьмы Пруткова «Никто не может объять необъятное», мы не стали затрагивать многие другие трансформации функциональных групп. Это было обусловлено как ограниченностью объема данного издания, так и наличием множества хорошо систематизированных монографий и обзоров, посвященных этой теме. Мы также посчитали возможным не рассматривать такие важные области, как синтез ароматических и гетероциклических соединений или биополимеров. Ведь стержнем нашей книги является рассмотрение основных методов создания С–С-связи при решении задач полного синтеза, а отсюда и общее построение книги, и наполнение ее конкретным содержанием.

В главе 25 мы рассмотрели те уникальные возможности, которые открывают достижения полного синтеза природных соединений для дизайна новых лекарственных препаратов. Нам представляется, что приводимый в

этой главе фактический материал поможет читателю составить представление о реальной практической значимости сугубо академических, на первый непосвященный взгляд, синтетических исследований.

На протяжении всей книги мы старались следовать единому принципу изложения фактического материала. Во всех случаях, где это было возможным, в начале главы приводятся данные по открытию реакции и/или разработке метода на ее основе. Далее следует описание механизма реакции в тех пределах, которые необходимы для понимания особенностей ее синтетического применения. В каждой главе разобраны примеры конкретных синтезов, которые были основаны на использовании рассматриваемого метода. При выборе этих примеров мы старались как можно более широко представить разнообразие структур целевых соединений. Другим важным критерием было наличие данных о перспективной биологической активности этих соединений.

В ряде случаев мы вынуждены были ограничиться конспективным изложением, подчас оставляя без объяснения некоторые детали того или иного превращения. В свое оправдание подчеркнем, что в книге приводится практически полная библиография по всем затрагиваемым проблемам и необходимые разъяснения можно найти самостоятельно в цитируемой литературе.

В книге отсутствует отдельная глава, целиком посвященная стратегии органического синтеза. Это вызвано тем, что, по нашему мнению, обсуждение как общих, так и частных проблем планирования синтеза целесообразнее давать применительно к конкретным примерам синтетических задач и, как сможет убедиться читатель, такому обсуждению мы уделяем достаточное внимание во всех главах книги.

При написании книги для нас очень существенной была возможность постоянного контакта со студентами Высшего химического колледжа РАН, слушателями спецкурса по органическому синтезу, который мы ведем на протяжении последних лет. Двое из наших студентов М.О. Ратников и А.А. Кислухин взяли на себя труд прочтения полного текста рукописи. Их критические замечания и советы оказались очень полезными для нас и даже послужили немалой поддержкой в наших трудах. Мы искренне признательны этим нашим первым читателям.

Нас очень порадовало, что наши коллеги научный сотрудник В.В. Туманов и профессора Ю.И. Смушкевич, Ю.А. Устынюк и В.Г. Ненайденко сочли возможным подробнейшим образом проанализировать содержание книги. Их замечания по рукописи, иногда остро критические, но всегда благожелательные, мы приняли с благодарностью и постарались в максимальной степени учесть в окончательном варианте рукописи.

Значительная работа по подготовке рукописи к печати была проделана доктором химических наук Л.В. Бакиновским и научным сотрудником А.В. Гейдерихом. На их плечи легла профессиональная работа по выправлению смысловых и технических ошибок в тексте и схемах синтеза. Мы от души благодарны им за проделанный труд.

В заключение нам хотелось бы выразить надежду, что мы сможем услышать отзывы наших читателей о предлагаемой книге и заранее благодарны всем тем, кто сочтет возможным сообщить нам о своем мнении.

Мы надеемся, что предлагаемая монография будет полезна для всех читателей, освоивших основы органической химии и желающих узнать о целях, достижениях и методологии современного органического синтеза. Книга актуальна также для студентов, аспирантов и преподавателей химических вузов как дополнительное пособие по курсу органического синтеза.

В.А. Смит
А.Д. Дильман

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
Москва, 2008 г.

Сокращения

Ac	ацетил $CH_3C(=O)$-
acac	ацетилацетонато
AIBN	азобисизобутиронитрил
Alk	алкил
Am	амил *n*-C_5H_{11}-
i-Am	изоамил $(CH_3)_2CHCH_2CH_2$-
aq.	водный
Ar	арил
ATPH	трис(2,6-дифенилфеноксид)алюминия
base	основание
9-BBN	9-борабицикло[3.3.1]нонан
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
BINOL, БИНОЛ	1,1'-би-2-нафтол
Bn	бензил $C_6H_5CH_2$-
Boc	*трет*-бутоксикарбонил *t*-BuOC(=O)-
Bu, *n*-Bu	бутил $CH_3CH_2CH_2CH_2$-
i-Bu	изобутил $CH_3(CH_3)CHCH_2$-
s-Bu	*втор*-бутил $CH_3CH_2(CH_3)CH$-
t-Bu	*трет*-бутил $(CH_3)_3C$-
Bz	бензоил $C_6H_5C(=O)$-
CBS	восстановление по Кори–Бакши–Шибата
CM	кросс-метатезис
Cp	циклопентадиенил
DABCO	1,4-диазабицикло[2.2.2]-октан
dba	дибензилиденацетон PhCH=CHC(O)CH=CHPh
DBB	4,4'-ди(*трет*-бутил)бифенил
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	*N*,*N*'-дициклогексилкарбодиимид
DET	диэтилтартрат
DHP	3,4-дигидро-2*H*-пиран
DHQ	дигидрохинин
DHQD	дигидрохинидин
DIBAL-H	диизобутилалюминий-гидрид *i*-Bu_2AlH
DIPT	диизопропилтартрат
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF, ДМФА	диметилформамид
DMPU	*N*,*N*'-диметилпропиленмочевина
DMSO, ДМСО	диметилсульфоксид
dppb	1,4-бис(дифенилфосфино)бутан
dppe	1,2-бис(дифенилфосфино)этан
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
dppp	1,3-бис(дифенилфосфино)пропан
dr	соотношение диастереомеров, A : B
E	электрофил
EDG	электронодонорная группа
ee	энантиомерный избыток, [(A)–(B)]/[(A)+(B)]
Et	этил C_2H_5-
EWG	электроноакцепторная группа
HMDS	гексаметилдисилазан $(Me_3Si)_2NH$
HMPA, ГМФТА	гексаметилфосфотриамид $(Me_2N)_3P=O$
HWE	реакция Хорнера–Уодсворта–Эммонса
in situ	без выделения
in vitro	в лабораторных условиях

in vivo	в живом организме
LA	кислота Льюиса
LDA	диизопропиламид лития $i\text{-Pr}_2\text{NLi}$
MABR	бис(4-бром-2,6-ди(*трет*-бутил)феноксиметилалюминий
liq.	жидкий
MAD	бис(2,6-ди(*трет*-бутил)-4-метилфеноксиметилалюминий
mCPBA	*м*-хлорпербензойная кислота
Me	метил CH_3-
Mes	мезитил 2,4,6-триметилфенил
MOM	метоксиметил CH_3OCH_2-
MS 4A	молекулярные сита с размером пор 4 Å
Ms	мезил, т.е. метилсульфонил $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{S(O)}_2$-
NMO	*N*-метилморфолин-*N*-оксид
Nu	нуклеофил
one-pot	без выделения промежуточных продуктов
PCC	хлорхромат пиридиния $C_5H_5NH^+\square ClCrO_3^-$
Ph	фенил C_6H_5-
PMB	*п*-метоксибензил $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$-
PPTS	*п*-толуолсульфонат пиридиния $C_5H_5NH^+\square TsO^-$
Pr	пропил $CH_3CH_2CH_2$-
i-Pr	изопропил, $(CH_3)_2CH$-
Py	пиридин C_5H_5N
r.t.	комнатная температура
RCM	метатезис с образованием цикла
ROM	метатезис с раскрытием цикла
TBAF	фторид тетрабутиламмония Bu_4NF
TBDPS	*трет*-бутилдифенилсилил $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$-
TBS	*трет*-бутилдиметилсилил $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$-
TES	триэтилсилил Et_3Si-
Tf	трифторметилсульфонил $CF_3S(O)_2$-
TfO	трифлат, т.е. трифторметилсульфонат $CF_3S(O)_2O$-
THF, ТГФ	тетрагидрофуран
THP	2-тетрагидропиранил
TIPS	три(изопропил)силил $i\text{-Pr}_3\text{Si}$-
TM	целевая молекула
TMEDA	*N*,*N*,*N*',*N*'-тетраметилэтилендиамин
TMP	2,2,6,6-тетраметилпиперидин
TMS	триметилсилил Me_3Si-
Tol	*п*-толил $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$-
o-Tol	*о*-толил $2\text{-MeC}_6\text{H}_4$-
Ts	тозил, т.е. *п*-толуолсульфонил $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{S(O)}_2$-
ВЗМО	высшая занятая молекулярная орбиталь
ВМДА	внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера
ИК	инфракрасный
кат.	катализатор, каталитический
НСМО	низшая свободная молекулярная орбиталь
L-селектрид	три(*втор*-бутил)боргидрид лития $s\text{-Bu}_3\text{BHLi}$
ТАДА	трансаннулярная реакция Дильса–Альдера
ТАДДОЛ	α,α,α',α'-тетраарил-1,3-диоксолан-4,5-диметанол
УФ	ультрафиолетовый
экв.	эквивалент
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Δ	нагревание при температуре кипения

1. Общие принципы органического синтеза

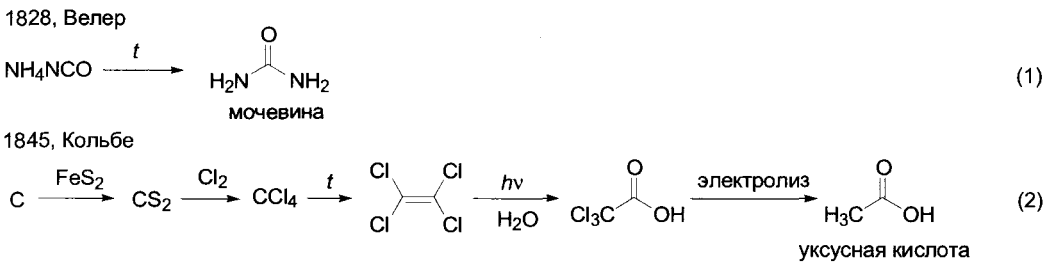
1.1 Основные тенденции развития органического синтеза. Практическая направленность и фундаментальное значение 7
1.2 Стратегия синтеза 22
1.2.1 Линейный и конвергентный подходы 22
1.2.2 Каскадные последовательности реакций в коротких схемах полного синтеза 25
1.3 Органические реакции и синтетические методы 29
1.4 Оптимизация классических и разработка новых синтетических методов 30
1.5 Ретросинтетический анализ 37
1.6 Органический синтез второй половины XX в. Некоторые итоги 42
1.7 Литература 47

1.1 Основные тенденции развития органического синтеза. Практическая направленность и фундаментальное значение

На заре развития органической химии, в начале XIX в., господствовало мнение, что неорганические и органические вещества — это два непересекающихся множества. Это убеждение было основано на многочисленных фактах, свидетельствовавших о том, что самые различные неорганические вещества могли быть легко получены в лаборатории, в то время как единственным источником органических веществ служили живые организмы. Еще более важным было то обстоятельство, что по своему составу органические вещества принципиально отличались от неорганических — в них не соблюдалось правило кратных соотношений элементов, что и заставляло предполагать, что образование органических веществ в живом организме происходит при участии специфической жизненной силы, *spiritus vitae*. Как отмечают историки науки, в те времена «считалось чуть ли не унизительным и даже непристойным для образованного человека предполагать, что в теле живого существа играют какую-либо роль грубые и обычные силы неорганической природы».[1] Отсюда, в частности, заключалось, что синтетические процедуры, пригодные для лабораторного получения неорганических веществ, в принципе не могут быть применены для синтеза органических соединений.

Эти взгляды, которых придерживалось большинство химиков того времени, потребовали пересмотра после того, как в 1828 г. немецкий химик Фридрих Велер показал, что мочевина, типичный продукт животного происхождения, может быть получена из неорганического соединения, цианата аммония (схема 1.1, уравнение 1). В течение довольно длительного времени открытие Велера оставалось единичным наблюдением, тем более, что мочевина, по выражению Якоба

Схема 1.1



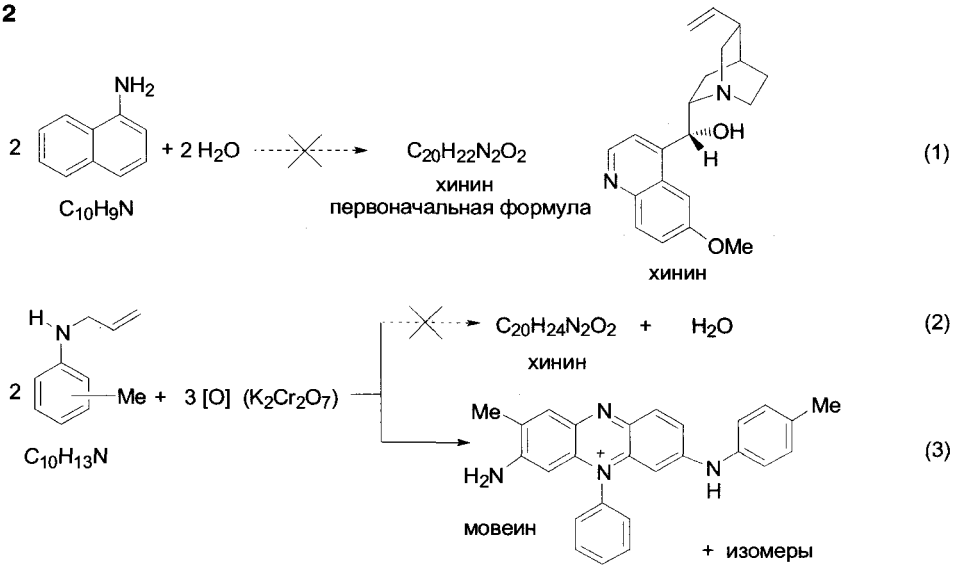
Берцелиуса, самого авторитетного химика начала XIX в., «находилась на границе между органическими и неорганическими составами». Однако, уже в 1845 г. Герман Кольбе смог получить бесспорно органическое соединение, уксусную кислоту, по схеме пятистадийного полного синтеза из чисто неорганических реагентов (уравнение 2). Тем самым было окончательно доказано, что не существует никакой границы между органическими и неорганическими веществами, а представления о некой специфической жизненной силе следует отнести к разряду метафизических предрассудков. С этого момента и начался отсчет времени для органического синтеза как важнейшей составляющей органической химии.

На протяжении всего XIX в. одной из первых задач органического синтеза являлось получение многих сотен ранее неизвестных соединений, без изучения свойств которых не могла состояться органическая химия как наука. Иными словами, на этом этапе синтез был необходим для химиков-органиков в первую очередь как инструмент для создания самого предмета исследования.

Однако довольно рано было также осознано, что синтез может служить инструментом для получения практически полезных веществ. Можно даже сказать, что в 50-х годах XIX в. создалось некоторое, сильно преувеличенное, представление о могуществе органического синтеза.

Чем иным, если не подобного рода эйфорией, может быть объяснен тот поражающий наше воображение факт, что в 1849 г. Август Гофман, один из выдающихся химиков того времени, вскоре после назначения его президентом Королевского химического колледжа (Великобритания), всерьез заявил о синтезе хинина как о ближайшей задаче химиков? Поскольку в те времена не существовало структурной теории и единственной характеристикой вещества являлась его брутто-формула, то в качестве обоснования для подобного рода «смелой» заявки приводилось формальное сходство брутто-формул нафтиламина и хинина и столь же формальный путь получения последнего путем сдваивания нафтиламина с добавлением двух молекул воды (схема 1.2, уравнение 1). Справедливости ради следует добавить, что Гофман вовсе не предполагал, что это превращение возможно провести простым смешением этих компонентов, но он считал, что цель может быть достигнута, «... если удастся открыть методику для достижения требуемого превращения» («*... a happy experiment may attain this end by the discovery of an appropriate metamorphic process.*»).[2] Стоит также отметить, что не последним стимулом для постановки столь амбициозного проекта были назревающие

Схема 1.2



финансовые проблемы в колледже: у его попечителей появились сомнения в способности органической химии сделать хоть что-нибудь действительно полезное, и, конечно, не было лучшего способа развеять эти сомнения, чем синтез такого чудо-лекарства как хинин.

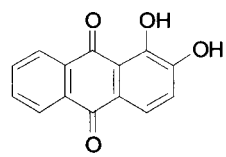
Не отставали от англичан и французские коллеги. В 1850 г. Французское фармацевтическое общество объявило премию в 4000 франков тому, кто к 1 января 1851 г. получит полфунта синтетического хинина. Понятно, что эта премия так и осталась невостребованной, ибо задачу получения синтетического хинина удалось решить почти через сто лет. Отметим, что результатом первого синтеза хинина, выполненного Вудвордом и Дерингом в 1944 г., было получение этого вещества в количестве всего лишь (!) 30 мг, что не мешает нам считать этот синтез одним из выдающихся достижений химии XX в.

Однако совершенно безумная (с нашей точки зрения!) синтетическая фантазия Гофмана вскоре получила вполне здравое, хотя и неожиданное, приложение. Так случилось, что в 1856 г. один из учеников Гофмана, 18-летний Вильям Перкин решил во время пасхальных каникул получить хинин в своей домашней лаборатории путем окислительной димеризации смеси аллилтолуидинов бихроматом калия (уравнение 2). Хотя выбор этого варианта синтеза основывался на уточненной брутто-формуле хинина, совершенно очевидно (нам!), что и этот замысел был изначально обречен на провал. Зато вместо «журавля в небе» Перкин получил «синицу в руки» и очень весомую. Действительно, им было замечено, что продукт окисления толуидинов, хотя и был абсолютно не похож на хинин, зато обладал способностью окрашивать ткани и не выцветать на свету (уравнение 3). Природу этого вещества тогда установить не удалось (это было сделано почти через 100 лет), но уже в 1857 г. Перкин наладил его промышленное производство в качестве красителя, ставшего известным под названием «мовеин», на первом в мире заводе крупномасштабного органи-

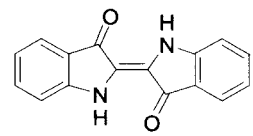
ческого синтеза (подробнее об истории исследований по синтезу хинина см.[3]).

Если в первой половине XIX в. было явно преждевременно ставить вопрос о направленном синтезе сложных природных соединений, то с появлением структурной теории (1858–1865 гг.) и разработкой ряда методов взаимопревращений разнообразных органических производных органический синтез все в большей степени утверждается в роли и как источника открытий фундаментального масштаба, и как пути к достижениям чрезвычайной практической значимости. К числу последних прежде всего следует отнести синтез природных красителей ализарина (1868 г.) и индиго (1878 г.) (схема 1.3). Оба этих лабораторных синтеза были вскоре воспроизведены в промышленных масштабах, чем раз и навсегда была не только устранена зависимость европейской текстильной промышленности от поставок экзотических красителей из колониальных стран, но и прочно утвердилось понимание важности развития органического синтеза как одного из определяющих факторов технического прогресса.

Схема 1.3



ализарин
Гребе, Либерман, 1868



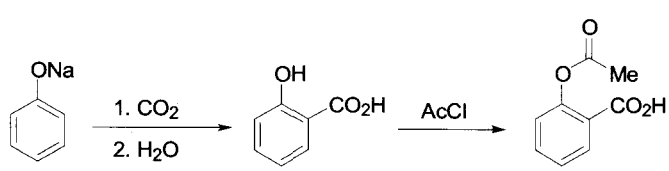
индиго
Баер, 1878

Во второй половине XIX в. были также получены первые результаты, свидетельствующие о важности использования органического синтеза для получения лекарственных препаратов.

В этом отношении поучительна история создания аспирина — одного из наиболее популярных лекарств, полученных в лаборатории. Еще во времена Гиппократа было известно, что экстракт коры ивы может использоваться в качестве обезболивающего и жаропонижающего средства. В 1838 г. итальянский химик Рафаэль Пириа установил, что действующим началом этого средства является салициловая кислота, а в 1860 г. Кольбе показал, что эта кислота может быть легко получена из фенолята натрия и диоксида углерода (схема 1.4). Этот метод был вскоре воспроизведен в промышленном масштабе, и до сих пор он не претерпел существенных изменений.

Однако широкому применению салицилата натрия в медицинской практике мешал досадный побочный эффект — этот препарат вызывал раздра-

Схема 1.4



салициловая кислота
Кольбе, 1860

аспирин
Гофман, 1898

жение слизистой оболочки желудка. Об этом осложнении всерьез пришлось задуматься в 1898 г. Феликсу Гофману, молодому сотруднику химической компании, когда обнаружилось, что его отец, принимавший значительные дозы салицилата (до 8 г в день) как средство от ревматоидного артрита, стал испытывать жесточайшие боли в желудке. Гофман предположил, что это осложнение обусловлено повышенной кислотностью салициловой кислоты, и оно может быть снято при переходе к менее кислому производному, а именно к ацетилсалициловой кислоте. Это предположение полностью оправдалось, и уже в 1899 г. фирмой Байер был освоен промышленный синтез ацетилсалициловой кислоты, которая поступила в продажу под названием «аспирин». Кстати, слово *aspirin* происходит из нескольких составляющих: первая буква «*a*» от *acetyl chloride*, использованного для ацилирования, и «*spir*» от *spiraea ulmaria* — растения, из которого была выделена салициловая кислота, а «*in*» было типичным окончанием для медикаментов того времени.

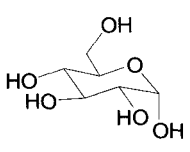
Пожалуй, не будет очень уж большой натяжкой утверждать, что создание аспирина — это первый пример использования рационального подхода для создания лекарственных препаратов, который обозначается современным термином «*drug design*».

Здесь не место подробно обсуждать последующую историю развития органического синтеза, от конца XIX в. до наших дней,[4] однако полезно остановиться на некоторых достижениях, обозначивших основные рубежи развития этой области органической химии.

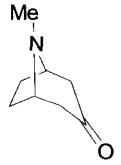
Конец XIX в.—начало XX в. ознаменовались полными синтезами таких сложных для того времени структур, как глюкоза, тропинон, камфора и циклооктатетраен (схема 1.5), которые наглядно продемонстрировали возможности использования базовых знаний органической химии того времени для получения как природных соединений, так и молекул, искусственно сконструированных на основе положений структурной химии (см., например, циклооктатетраен).

В первой половине XX в. из природных источников были выделены сотни соединений новых и самых различных структурных типов, а к настоящему времени их число возросло до сотен тысяч. Ясно, что при таком множестве синтетических целей особенно ответственным всегда являлся и является вопрос формулировки критериев, оправдывающих выбор конкретных объектов для синтеза. Очевидно, что биологическая активность соединения — наиважнейший из критериев. При этом необходимо всегда помнить о том, что, строго говоря, почти любое из природных соединений (за исключением, пожалуй, продуктов экскреции) синтезируется в организ-

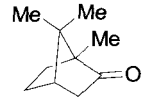
Схема 1.5



глюкоза
Фишер, 1890



тропинон
Вильштеттер, 1901
Робинсон, 1917



камфора
Компа, 1903
Перкин, 1904



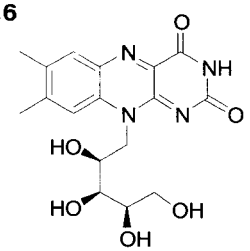
циклооктатетраен
Вильштеттер, 1911

ме для исполнения какой-либо функции в циклах метаболизма или регуляции жизненных процессов, и подчас эти функции нам просто пока неизвестны. Иными словами, сам факт выделения какого-либо соединения из природных источников может рассматриваться как свидетельство его биологической активности.

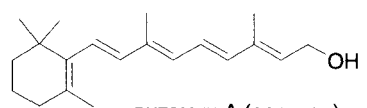
Однако понятно, что невозможно и, пожалуй, нецелесообразно синтезировать все известные структуры. Поэтому в качестве приоритетных целей полного синтеза стараются выбирать природные соединения, обладающие уже известными полезными свойствами и представляющие интерес для использования в таких жизненно важных областях, как медицина или сельское хозяйство.

Среди первых таких целей была избрана группа веществ, названных витаминами, которые очень важны для функционирования систем жизнеобеспечения живых организмов. Структуры некоторых представителей этой группы природных соединений представлены на схеме 1.6. Успешное решение задач синтеза витаминов в лаборатории, а для некоторых из них и в промышленности, позволило раз и навсегда покончить с заболеваниями, напрямую связанными с дефицитом этих веществ в продуктах питания. Для иллюстрации этого утверждения достаточно напомнить о том, что благодаря широкой доступности синтетической аскорбиновой кислоты была

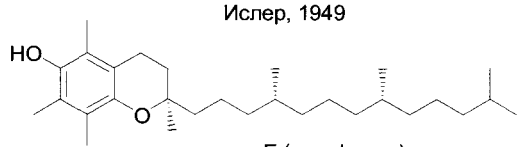
Схема 1.6



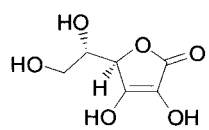
витамин B_2 (рибофлавин)
Кун, Каррер, 1934



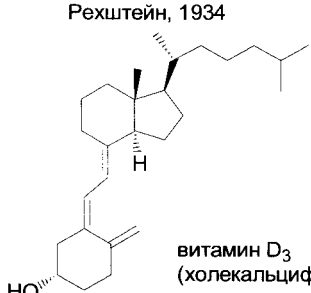
витамин A (ретинол)
Ислер, 1949



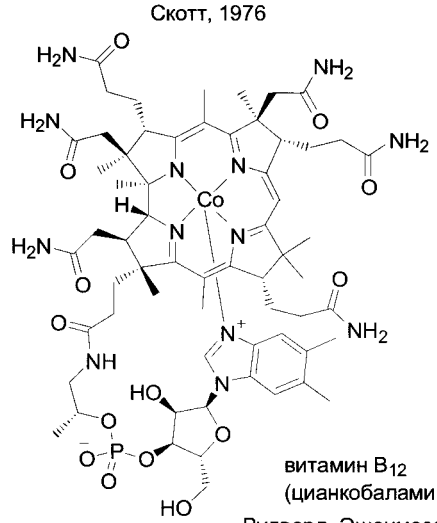
витамин E (токоферол)
Скотт, 1976



витамин C
(аскорбиновая кислота)
Рехштейн, 1934



витамин D_3
(холекальциферол)
Делукка, 1972



витамин B_{12}
(цианкобаламин)
Вудворд, Эшенмозер, 1973

окончательно решена проблема цинги — страшной болезни мореплавателей и путешественников, от которой ранее погибало больше людей, чем от морских сражений и пиратских захватов.

Заслуживает отдельного упоминания синтез витамина B_{12}, завершенный в 1973 г. в результате многолетней совместной работы лабораторий Роберта Вудворда в США и Альберта Эшенмозера в Швейцарии. Необычайно сложна структура этого соединения — четыре пирролидиновых цикла, образующих макроциклическую систему со множеством заместителей и содержащую 9 асимметрических центров. Потребовало огромных усилий создание как общей стратегии синтеза, основанной, в частности, на биогенетических соображениях, так и многостадийной и дееспособной схемы ее реализации. Последнее прежде всего было обусловлено удачной разработкой ряда оригинальных методов и для создания новых связей на отдельных этапах синтеза и, что самое главное, для ключевой стадии образования базовой макроциклической структуры витамина B_{12} из линейного предшественника.

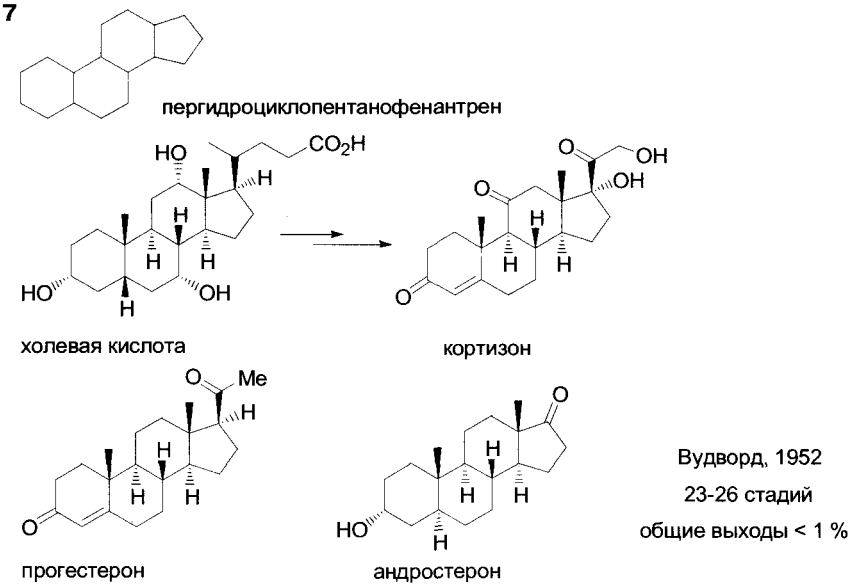
Конечно, не имеет никакого смысла даже предполагать возможность реализации схемы синтеза Вудворда—Эшенмозера в практических целях для получения витамина B_{12}, каково бы ни было значение последнего для биохимии и/или медицины. Этот синтез сам по себе является выдающимся достижением, свидетельствующим о могуществе органического синтеза середины XX в.[5]

Среди того многого, что было привнесено в базовую органическую химию благодаря осуществлению синтеза витамина B_{12}, числится не только разработка ряда новых методов трансформаций функциональных групп и образования новых С—С-связей. Пожалуй, не менее важно то обстоятельство, что осмысление результатов, полученных в ходе этого синтеза, послужило основанием для разработки новой теоретической концепции, а именно принципа сохранения орбитальной симметрии.[6]

Высокая и разнообразная биологическая активность стероидных гормонов и широкие возможности их применения в медицине явились мощным стимулом для развития химии стероидов — большой группы природных веществ, в основе строения которых лежит углеродный скелет пергидроциклопентанофенантрена (схема 1.7). Исследования, пик которых пришелся в основном на 1940—1950-е годы, были направлены на получение как природных гормонов, так и многих сотен их синтетических аналогов, что диктовалось необходимостью разработки модифицированных стероидных препаратов с улучшенным фармакологическим действием.

Синтетические работы в этой области были прежде всего сосредоточены на проблемах частичного синтеза целевых соединений на основе доступного стероидного сырья.[7] Одним из достижений того времени может считаться разработка пути получения кортизона из холевой кислоты (схема 1.7). Описанный в 1946 г. 37-стадийный синтез кортизона с довольно малым общим выходом, казалось, не мог иметь какого-либо практического значения.[8] Однако детальная проработка как вариантов общей схемы, так и методов осуществления отдельных трансформаций позволила резко сократить число стадий и более чем на два порядка поднять общий выход, и уже в 1948 г. в фирме Мерк было произведено около 1 кг кортизона (из 576 кг холевой кислоты), а еще через два с половиной года его производство

Схема 1.7



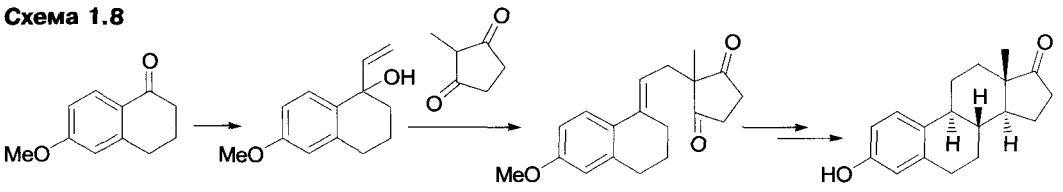
составило около 1000 кг. Благодаря этому была полностью обеспечена возможность всестороннего изучения особенностей биологической активности кортизона и созданы условия для широкого применения медицинских препаратов на основе этого гормона.

В это же время велись интенсивные работы по полному синтезу стероидов, среди которых прежде всего следует отметить выполненный Вудвордом синтез прогестерона и андростерона (схема 1.7).[9] Эти синтезы не были направлены на решение задач утилитарного значения — скорее, это была наглядная демонстрация синтетических возможностей органической химии того времени и один из первых примеров, показывающих первостепенную важность стратегически осмысленного подхода к планированию многоступенчатого синтеза (анализ особенностей стратегии этих синтезов см.[10]).

На примере другого стероидного гормона эстрона можно проследить, как быстро эволюционировал полный синтез в середине прошлого века. Так, первый полный синтез эстрона (Эннер и Мишер, 1948 г.) включал 18 стадий, и целевой продукт был получен с общим выходом 0.1%, считая на исходный *мета*-броманизол. В 1958 г. Джонсон и сотрудники выполнили 10-стадийный синтез эстрона с общим выходом 4.2% на 6-метокситетралон. Не прошло и пяти лет, как в лаборатории Торгова была разработана 6-стадийная схема синтеза эстрона из того же исходного соединения, но уже с выходом 25% (схема 1.8).[11]

Отметим, что задача синтеза эстрона традиционно служит пробным камнем для оценки эффективности разрабатываемых новых методов и синтетических стратегий, и к настоящему времени описано более 20 таких синтезов. Хотя по своей суммарной эффективности они уступают синтезу по Торгову, но в отличие от последнего, узко сфокусированного на получении именно эстрона, эти синтезы основаны на использовании варьируемых по

Схема 1.8



эстрон

Торгов, 1963

структуре исходных соединений, что делает возможным получение не только эстрона, но и широкого набора его производных.

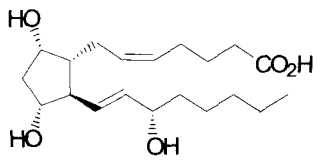
Любое обсуждение достижений в области химии стероидных соединений будет неполным, если не отметить особую значимость этих работ для развития одной из важнейших составляющих теоретической органической химии — конформационного анализа. В 1950 г. была опубликована статья Д.Бартона «Конформация стероидного ядра»,[12] где проанализированы многочисленные и кажущиеся противоречивыми экспериментальные данные о реакционной способности различных стероидных производных и показано, что все эти противоречия могут быть разрешены, если детально рассмотреть геометрию молекул и учесть различия свойств заместителей в зависимости от их нахождения в аксиальной, экваториальной или псевдоэкваториальной конформации. Именно жесткость скелета стероидов позволила выполнить подобное рассмотрение достаточно строго, и выводы Бартона послужили основой для разработки современных концепций конформационного анализа, впоследствии заслуженно отмеченных Нобелевской премией.[13]

Совершенно иной раздел синтетической химии получил развитие в связи с открытием простагландинов — нового класса очень активных биорегуляторов, производных 1,2-дизамещенных циклопентанов. Хотя присутствие таких регуляторов в организмах животных было установлено еще в 1930-х годах, их строение удалось установить лишь к середине 1960-х гг., и с этого момента наступило время синтеза простаноидов.

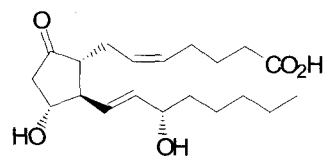
Крайняя лабильность простагландинов в сочетании с их малым содержанием в природных источниках в значительной степени затрудняли изучение механизма их действия, что и определило необычайную интенсивность синтетических работ в этой области, развернувшихся в десятках лабораторий мира.

Для синтеза природных простаноидов потребовалось прежде всего решить проблему строгого контроля стереохимии образования хиральных центров в конформационно лабильных системах. Эти проблемы удалось успешно решить путем разработки ряда оригинальных стратегий синтеза, предусматривающих получение полупродуктов циклического строения с жестко определенной конфигурацией, а также благодаря созданию ряда методов стереоселективных трансформаций функциональных групп. Уже в 1969 г. в лаборатории Кори был выполнен полный синтез простагландинов PGF_{2a} и PGE_2, (см. структуры на схеме 1.9), а к концу 1970-х гг. уже насчитывалось несколько десятков полных синтезов различных представителей семейства природных простаноидов и сотен их синтетических аналогов.

Схема 1.9



PGF_{2a}



PGE_2

В результате этих исследований была разработана серия методов, обеспечивающих возможность получения всего требуемого ассортимента соединений этого типа, что предоставило широчайшие возможности как для изучения различных аспектов биологической активности, так и для поиска путей практического применения простаноидов в медицине и сельском хозяйстве. При этом стоит отметить, что благодаря необычайно высокой активности простаноидов их производство в масштабах сотен грамм (а это укрупненный масштаб лабораторного синтеза!) может оказаться достаточным для удовлетворения потребностей целой страны в препаратах на их основе.

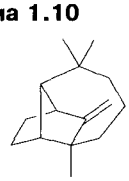
Во второй половине XX в. и, в особенности, начиная с 1970-х годов резко вырос уровень сложности задач полного синтеза. Некоторое представление об этой тенденции дает схема 1.10, где приведены структуры типичных природных соединений, ставших объектами полного синтеза в этот период.

Даже на примере этой, очень неполной, выборки легко видеть, насколько богат набор структур, синтезируемых живыми организмами. Похоже, что Природа вообще не знает ограничений по части создания самых причудливых комбинаций циклических фрагментов, равно как и по части их орнаментации произвольным набором функциональных групп.

Синтез каждого из показанных соединений был по-своему примечателен, и ниже мы постараемся на этих примерах в самом общем виде обсудить как вопросы выбора целей синтеза, так и проблемы, связанные с необходимостью создания новой методологии для синтеза нетривиальных структур.

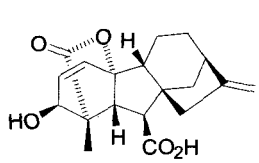
Лонгифолен — один из наиболее доступных сесквитерпенов — выделяется из дешевого растительного сырья в количествах сотен тонн. Тем не менее первый полный синтез этого соединения, выполненный в группе Кори в 1961 г., справедливо рассматривается как одна из самых значительных вех в становлении современного полного синтеза.[14] Дело в том, что именно на примере оптимизации поиска решения этой задачи было пред-

Схема 1.10



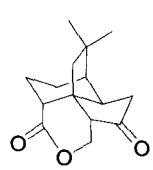
лонгифолен

Кори, 1961



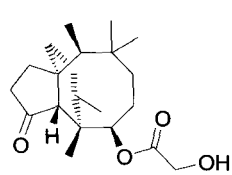
гиббереловая кислота

Кори, 1978



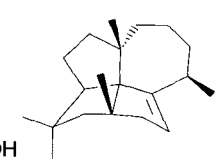
квадрон

Данишефски,1980



плейромутилин

Гиббонс, 1982



лауренен

Кримминс,1987

ставлено систематическое изложение нового логического подхода к планированию синтеза, получившего название ретросинтетического анализа. Об основных принципах, положенных в основу этого подхода, мы расскажем в разд. 1.5, а пока отметим только, что идеи ретросинтетического анализа оказались чрезвычайно плодотворными для разработки стратегии синтеза самых различных соединений.

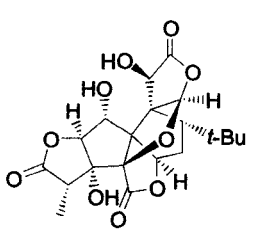
Структуры гиббереловой кислоты, квадрона, плейромутилина и лауренена приведены как демонстрация разнообразия тех синтетических задач, которые должны решаться в ходе синтеза этих природных соединений. Успех в выполнении этих синтезов был в немалой степени обусловлен разработкой новой методологии построения полициклических фрагментов, включающих комбинации циклов различного размера с различным характером их сочленения.

Хорошим примером разнообразия возможных подходов к решению подобных задач может служить синтез квадрона — к настоящему времени описано более 15 полных синтезов этого биологически активного сесквитерпена, которые различаются как общим планом построения показанной тетрациклической системы, так и теми методами, которые потребовалось разработать для реализации отдельных стадий этих синтезов.[15]

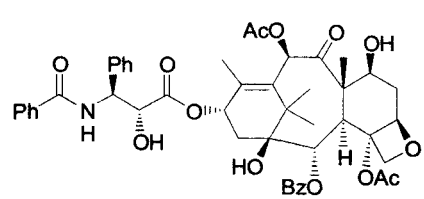
На схеме 1.11 представлена структура гинкголида В — одного из фармакологически активных компонентов экстракта листьев дерева *Ginkgo biloba*, который с давних пор применяется как терапевтический агент широкого спектра действия. Несмотря на относительно небольшой размер молекулы гинкголида В, его справедливо относят к предельно сложным для синтеза соединениям. Действительно, помимо наличия гексациклической системы, образованной причудливым сочетанием пятичленных циклов, почти все атомы углерода несут кислородсодержащие заместители и в целом в молекуле имеется 11 стереогенных центров, два из которых четвертичные. В 1988 г. синтез гинкголида В был выполнен в лаборатории Кори, и его успешная реализация явилась блестящей иллюстрацией эффективности сочетания логики ретросинтетического анализа с искусной разработкой методов построения отдельных фрагментов целевой структуры.

Интересна и во многом типична история, связанная с синтезом таксола (см. структуру на схеме 1.11). Это соединение было выделено из коры тисового дерева в 60-х годах в ходе массированного поиска новых источников для создания противораковых препаратов. Как показали биологические испытания, таксол обладает ярко выраженной цитотоксичностью, и в

Схема 1.11



гинкголид В
Кори, 1988



таксол
Николау, Холтон, 1994

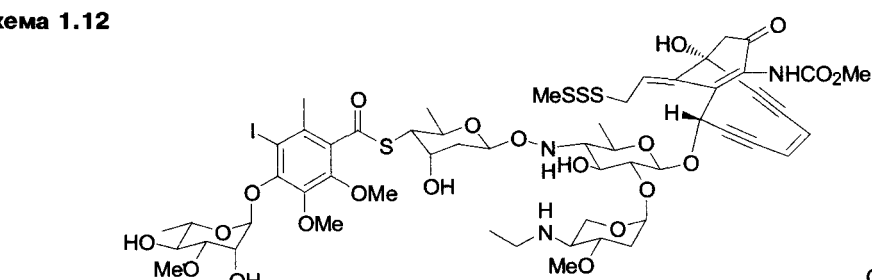
1992 г. в США было одобрено его применение для лечения рака яичников и молочной железы.

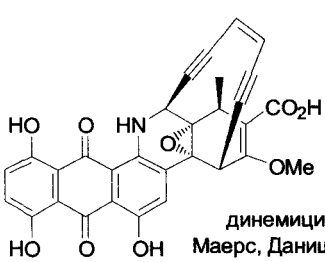
Однако на пути к широкому использованию препаратов таксола оставалось серьезное препятствие, а именно: для выделения всего лишь 300 мг этого вещества (а это только одна доза для пациента) требовалось переработать 3 кг коры тиса, т. е. пожертвовать одним столетним деревом. Поэтому, когда оказалось, что только для клинических испытаний пришлось собрать 27 т коры, стало ясно, что необходим альтернативный источник таксола, и со всей остротой возникла проблема его синтеза. В этой связи были начаты интенсивные синтетические исследования, которые в 1994 г. увенчались успехом в группах Холтона и Николау, а несколько позже в группе Данишефского. Хотя разработанные схемы многостадийного синтеза (более 25 стадий) казались малопригодными для практического использования, тем не менее ряд ведущих фармацевтических фирм заявили о возможности их реального использования после некоторой доработки. К счастью, вскоре обнаружилось, что таксол может быть получен полусинтетическим путем, т. е. путем ряда трансформаций из более доступного природного соединения, в структуре которого имеется основной каркас таксола.

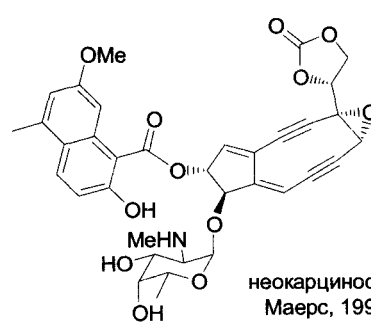
Начиная с середины 1980-х гг. у синтетиков возник интерес к новому типу структур природных соединений, так называемых ендииновых антибиотиков (схема 1.12). Общей особенностью этой группы соединений является наличие сопряженного ендиинового фрагмента в составе 9- или 10-членного цикла. Нужно отметить, что ранее подобный структурный элемент вообще не встречался в природных соединениях, и очень немногое было известно о возможностях синтеза ендииновых фрагментов в лаборатории.

Сложность и необычность строения нового природного соединения сами по себе всегда служат мощнейшими стимулами для постановки задач их полного синтеза. Однако подобного рода чисто интеллектуальный вызов в

Схема 1.12







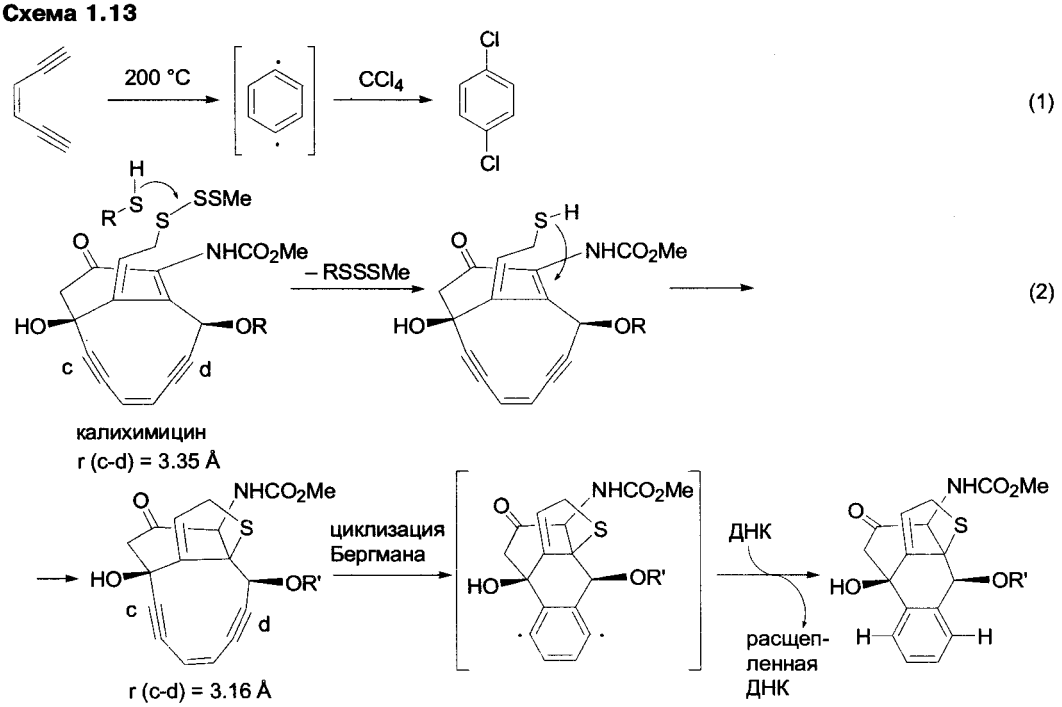
случае ендииновых антибиотиков был подкреплен результатами биологических испытаний, показавшими, что эти соединения в очень малых концентрациях способны подавлять рост злокачественных клеток, и, следовательно, на их основе могут быть разработаны новые противоопухолевые препараты.

Уже с самого начала исследований в области ендиинов в опытах *in vitro* и *in vivo* было установлено, что основной мишенью их действия является ДНК, цепь которой претерпевает точечные необратимые разрывы подобно тому, как это происходит под действием свободных радикалов, в частности образуемых в условиях ионизирующей радиации.

Для понимания особенностей подобной активности ендииновых антибиотиков решающую роль сыграл тот факт, что еще в начале 1970-х гг. в лаборатории Бергмана был выполнен цикл сугубо академических исследований, направленных на изучение возможности получения 1,4-дегидробензола (аналога уже известного 1,2-дегидробензола). Было показано, что при термолизе ряда ациклических 1,4-*цис*-диэтинилалкенов наблюдается образование бирадикальных интермедиатов, которые могут быть перехвачены при проведении реакции в присутствии радикальных «ловушек», например CCl_4 (схема 1.13, уравнение 1).[16]

На основании этих результатов и была выдвинута гипотеза, что главным фактором, который определяет наблюдаемые особенности биологического действия ендииновых антибиотиков, является способность этих соединений претерпевать циклизацию по Бергману. Это предположение было полностью подтверждено экспериментальными данными по изучению путей превращения ендииновых антибиотиков в живой клетке, которые позволи-

Схема 1.13



ли описать механизм их действия на языке последовательности химических превращений, как это показано в уравнении 2 для калихимицина.[17]

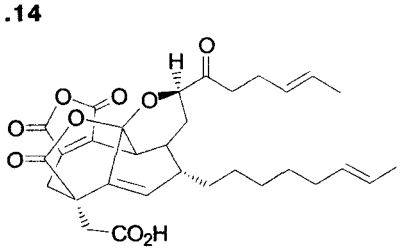
Начальной фазой процесса является ферментативное расщепление трисульфидного фрагмента, приводящее к образованию аллилсульфидного интермедиата, который далее претерпевает внутримолекулярную реакцию Михаэля, давая соответствующий циклический сульфид. В результате этого превращения существенно изменяется геометрия всей молекулы и, в частности, сокращается межатомное расстояние c—d между концевыми атомами ендииновой системы. Благодаря этому эффекту резко облегчается протекание циклизации Бергмана, продукт которой — бирадикальный интермедиат — и является активным реагентом, вызывающим расщепление цепи ДНК.

Поражает темп исследований по химии и биохимии ендииновых антибиотиков. Всего за 4 года после установления строения первого из выделенных представителей этого нового семейства природных соединений (1987 г., хромофор неокарциностатина) было опубликовано более 140 оригинальных работ, выполненных в этой области.[18] За это время были не только осуществлены полные синтезы всех известных в то время ендиинов, но и получены десятки их простейших аналогов, сходных с природными антибиотиками по характеру биологической активности и представляющих интерес для рациональной разработки новых противоопухолевых препаратов.

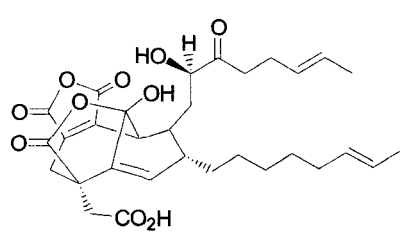
Для более полной характеристики достигнутого уровня мастерства при решении разнообразных синтетических задач стоит рассмотреть еще один из недавних примеров полного синтеза структур совершенно иного типа.

В 1995 г. химики исследовательской лаборатории фармацевтической фирмы Пфайзер сообщили о выделении из культуральной жидкости грибов, произрастающих на можжевельниках Техаса, новых биологически активных метаболитов, которым было дано кодовое название CP-263,114 и CP-225,917 (см. схему 1.14). Эти соединения привлекли особое внимание прежде всего в силу необычайности их активности — они обладали мощнейшим ингибирующим действием таких ферментов, как скваленсинтетаза и фарнезилтрансфераза, что позволяло считать эти соединения перспективными для разработки препаратов как для снижения уровня холестерина, так и в химиотерапии раковых заболеваний.

Схема 1.14



CP-263,114
Николау, 1999



CP-225,917
Николау, 1999

Подобный многообещающий спектр активности, а также совершенно необычное строение этих природных соединений не могли не привлечь внимания синтетиков и, как только в 1997 г. их структура была окончательно установлена, одновременно в семи крупнейших лабораториях мира развернулись интенсивные работы по их полному синтезу.

Для того чтобы оценить степень сложности поставленной синтетической задачи, достаточно сказать, что циклический каркас молекулы CP-263,114, содержащий всего лишь 15 атомов углерода, построен как комбинация двух пяти-, двух шести-, одного семи- и одного девятичленного циклов, богато «украшенных» разнообразными функциональными группами, входящими в состав фрагментов малеинового ангидрида, γ-гидроксилактона, тетрагидропирана и кеталя. К этому следует добавить наличие 5 стереогенных центров, двойной связи в голове моста и четвертичного атома углерода. В обзоре Николау и Барана дается очень образная характеристика структуры CP-263,114: «Эта дьявольская молекулярная структура была хорошо укреплена и защищена поясом баррикад, которые химик-синтетик должен был преодолевать в ожесточенной борьбе».[19] Тем более примечательно, что уже в 1999 г. эта борьба была завершена успешным синтезом CP-263,114 в лаборатории Николау, а годом позже появились сообщения об успешном получении этого вещества в лабораториях Данишефского, Фукуяма и Шейра.[20]

Примеры, которые мы рассмотрели выше, наглядно свидетельствуют о том, насколько возрос потенциал возможностей органического синтеза за последние десятилетия. Без всякого преувеличения можно утверждать, что в настоящее время химики в состоянии синтезировать соединения практически любой сложности, и дополнительные примеры, подтверждающие этот тезис, приведены далее в этой главе. Однако здесь возникает закономерный вопрос о том, насколько оправданны те ресурсные затраты, которые требуются для реализации действительно сложных синтезов. Понятно, что этот вопрос не может считаться второстепенным, а на самом деле он — ключевой.

Конечно, высшие достижения в области полного синтеза сами по себе могут быть отнесены к разряду выдающихся успехов современного научного поиска. Не менее важно также то обстоятельство, что именно исследования по полному синтезу служат мощнейшим стимулом для развития всей органической химии. Однако одной из важнейших задач при синтезе природных соединений всегда была и остается наработка веществ для биомедицинских исследований, для чего может потребоваться значительное количество материала. Принимая во внимание, что синтез сложного вещества, как правило, включает много стадий, легко понять, что задача наработки целевого продукта в граммовых количествах может оказаться еще более сложной, чем реализация полного синтеза. Поэтому критерий эффективности является одним из важнейших для оценки уровня синтетических исследований, и именно об основных путях и способах повышения эффективности синтеза и пойдет речь далее в этой главе.

1.2 Стратегия синтеза

1.2.1 Линейный и конвергентный подходы

Выбор стратегии в значительной степени определяет эффективность всего синтеза. Различают два подхода при реализации цепочки реакций, используемых для получения целевой молекулы (ТМ, *target molecule*): линейный и конвергентный.

Линейный синтез строится как последовательное усложнение исходного субстрата А, как это показано в уравнении 1 на схеме 1.15. В этом случае суммарный выход целевой молекулы является произведением выходов на каждой из стадий синтеза. Это означает, что в десятистадийном синтезе при выходе 80% на стадию общий выход ТМ составит $(0.8)^{10} \times 100\% = 11\%$. При выходе в 50% на стадию, общий выход снизится до 0.1%, т. е. из 100 г исходного вещества А получится всего лишь 100 мг ТМ.

Примером такого подхода может служить синтез алкалоида тропинона, выполненный Вильштеттером в начале XX в. (уравнение 2) Этот синтез включал 17 стадий, и суммарный выход тропинона в расчете на исходный циклогептанон составил 0.75%, что достаточно хорошо даже по сегодняшним меркам (средний выход на стадию 75%).

Вплоть до конца 1950-х гг. большинство полных синтезов, в том числе и таких блистательных, как выполненные Вудвордом синтезы хинина, резерпина, стрихнина или стероидных гормонов, строилось на использовании линейных схем построения целевой структуры. Понятно, что при этом было неизбежным использование длинных последовательностей превращений, суммарная эффективность которых обычно не превышала долей процента.

Конвергентный синтез (от англ. *converge* — сходиться) подразумевает сборку целевой молекулы по сходящимся последовательностям (схема 1.16). Если в такой последовательности промежуточное соединение С собирается из интермедиатов B_1 и B_2, полученных независимо в одну стадию, то суммарный выход ТМ по показанной схеме при выходе 80% на каждую стадию и сохранении общего числа стадий составит 13% (уравнение 1). Из схем, показанных в уравнениях 2–4, видно, что при увеличении числа стадий, используемых для синтеза интермедиатов B_1 и B_2, общий выход неуклонно возрастает. Если же сборка целевой структуры включает стадию

Схема 1.15

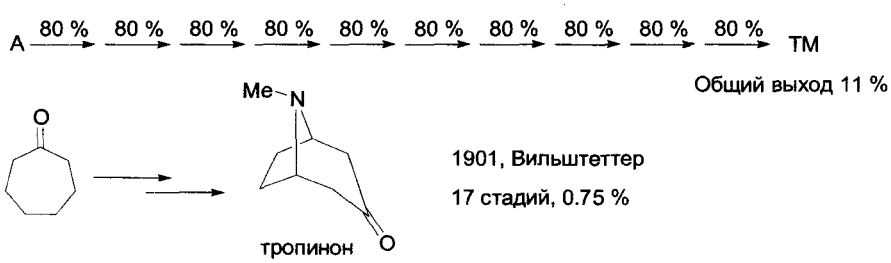
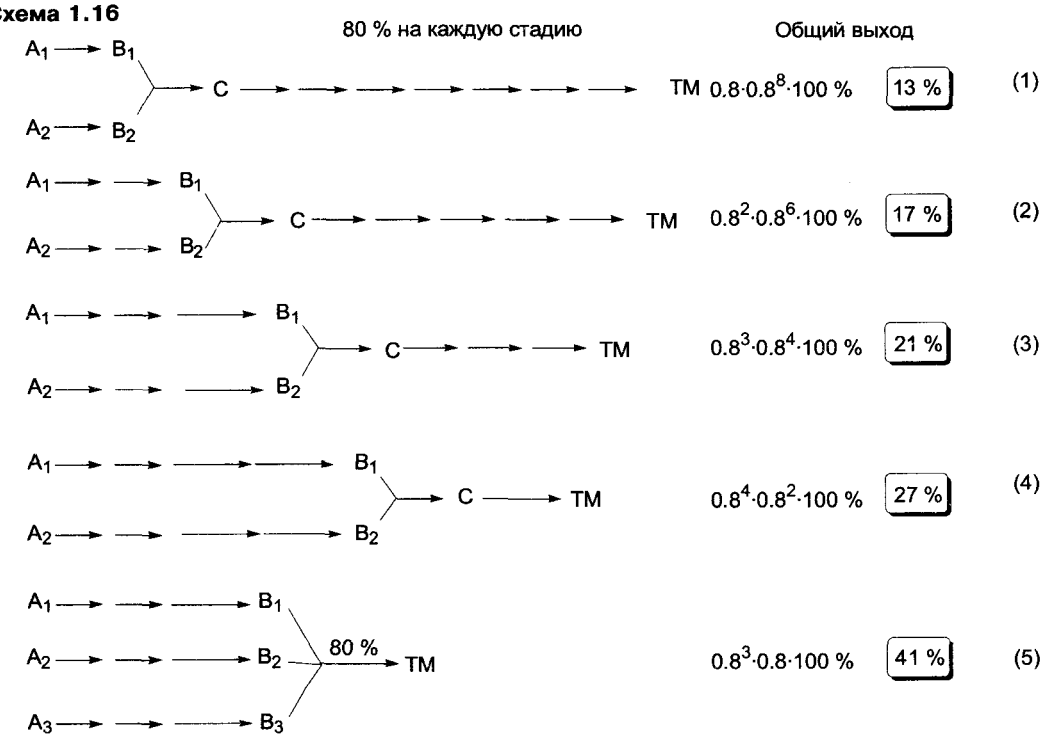


Схема 1.16



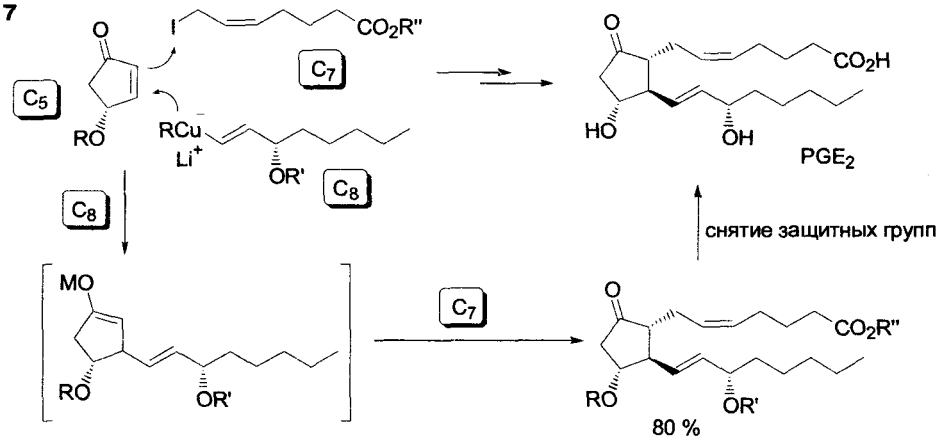
соединения трех промежуточных продуктов, то выход ТМ может возрасти до 41% (уравнение 5).

Из этого простого рассмотрения следует, что: а) наиболее эффективна синтетическая последовательность, в которой стадия конвергенции реализуется на поздних этапах синтетической схемы, и б) эффективность схемы синтеза возрастает при ее разветвлении.

Особенно наглядно видна эффективность конвергентного подхода применительно к задаче синтеза простагландинов. Действительно, именно этот подход был использован в лаборатории Нойори при разработке одного из самых удачных синтезов простагландина PGE_2 (схема 1.17). Ключевой стадией этого синтеза является сборка целевой структуры из трех почти равновеликих блоков C_5, C_7 и C_8 с помощью последовательности реакций сопряженного присоединения по Михаэлю и алкилирования енолята, которые проводятся без выделения промежуточных продуктов (*one pot reaction*).[21]

Поскольку природу всех трех показанных компонентов сочетания можно изменять независимо и в довольно широких пределах, показанную схему сборки удалось применить для синтеза различных аналогов природных простагландинов. Широкая область применения — еще одно достоинство, отличающее конвергентные схемы от линейных, поскольку последние могут быть идеально «подогнаны» для решения конкретной задачи, но именно по этой причине может оказаться необходимой их существенная «перенастройка» даже при не очень значительном характере изменений в целевой структуре.

Схема 1.17

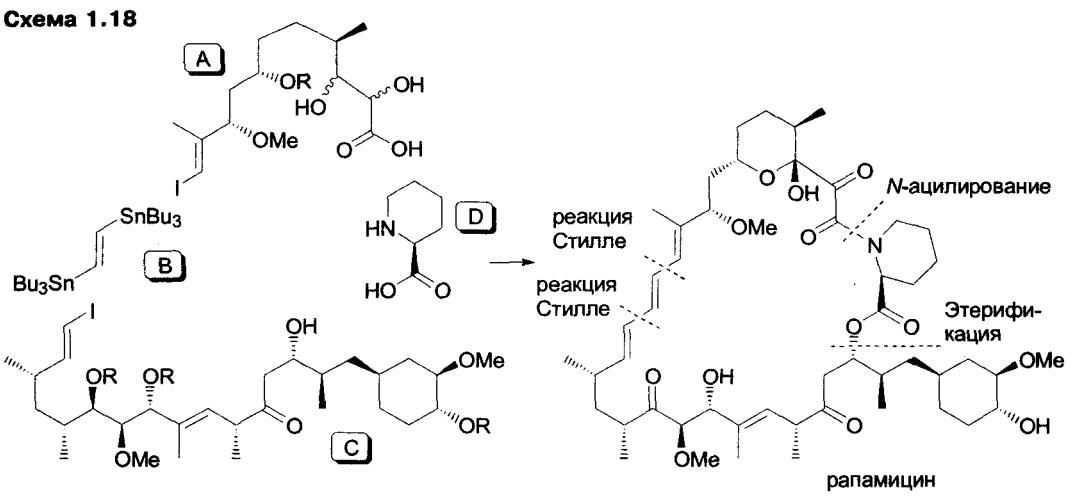


Особенно широкое применение нашли конвергентные схемы в синтезе природных соединений, в состав которых входят линейные фрагменты, содержащие множество хиральных центров. Типичным примером такого подхода может служить полный синтез рапамицина — макроциклического антибиотика, выделенного из эндемических микроорганизмов, обитающих на острове Пасхи, и представляющего особый интерес благодаря своей активности как иммуносуппрессанта.

Структура рапамицина во многом уникальна. Действительно, в его составе имеется 31-членный макролидный цикл, включающий 11 стереоцентров, триеновый фрагмент и ряд электрофильных карбонильных групп. Ключевая идея синтеза рапамицина по Николау основана на конвергентой сборке целевой молекулы из четырех блоков, как это представлено на схеме 1.18.[22] Стадиями конвергенции в этой схеме являются реакции O- и N-ацилирования и включения этиленового звена при образовании макроцикла по реакции Стилле.

Фрагменты **B** и **D** достаточно просты и соответствующие им реагенты 1,2-бисстаннилэтилен и α-пиперидинкарбоновая кислота являются

Схема 1.18



легкодоступными соединениями. Напротив, синтез блоков **A** и **C** представлял самостоятельную и довольно сложную задачу, решение которой стало реальным только благодаря разработке также конвергентных схем их получения из блоков меньшего размера с использованием хорошо разработанных методов диа- и энантиоселективного синтеза.

Именно благодаря высокой степени конвергентности общая схема синтеза рапамицина может быть легко приспособлена для получения его модифицированных аналогов, что важно для изучения взаимосвязи строение–свойство в этом ряду природных соединений.

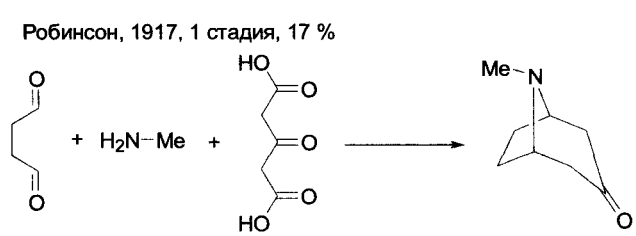
1.2.2 Каскадные последовательности реакций в коротких схемах полного синтеза

Планирование синтеза всегда целесообразно начинать с целостного анализа целевой молекулы, поскольку при этом могут быть обнаружены нетривиальные возможности создания базового ядра структуры с использованием сопряженных последовательностей реакций, способных обеспечить быстрое усложнение собираемой структуры. Подобного рода последовательности превращений, проводимых в одном реакционном сосуде (*one pot reaction*), принято называть тандемными или каскадными.

Эффективность такого подхода была впервые показана Робинсоном в 1917 г. на примере синтеза тропинона (схема 1.19).

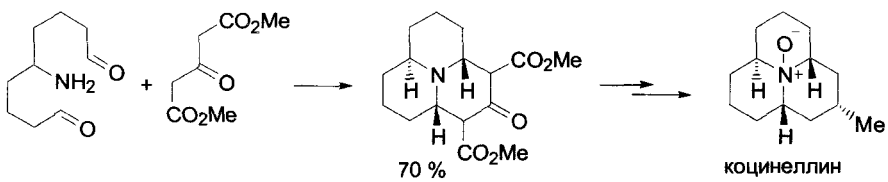
Упомянутая ранее линейная схема синтеза тропинона по Вильштеттеру (см. схему 1.15) являлась логическим следствием рассмотрения структуры этой молекулы как производного циклогептанона, что и послужило основанием для выбора последнего в качестве исходного вещества. Выбор схемы синтеза по Робинсону был основан на иной логике, а именно на идентификации в структуре тропинона фрагмента β-аминокетона, что позволило предположить возможность построения целевой молекулы с помощью двойной реакции Манниха с использованием в качестве исходных веществ метиламина, янтарного диальдегида и ацетондикарбоновой кислоты как более активного эквивалента ацетона. Эксперимент показал, что подобного рода сочетание протекало в достаточно мягких условиях, и результатом последовательности двух реакций Манниха и декарбоксилирования было образование тропинона с выходом 17%. Вне всяких сомнений, схема Робинсона гораздо эффективнее схемы Вильштеттера как по суммарному выходу целевого продукта, так и по трудовым затратам. К этому следует добавить, что путем оптимизации условий сочетания по Робинсону впоследствии удалось довести выход тропинона до 60–70%.

Схема 1.19



Конструктивность подхода Робинсона была впоследствии показана на примере синтеза коцинеллина, трициклического алкалоида, одного из компонентов феромона божьей коровки (см. схему 1.20). Как отмечалось в обзорной статье по синтезу коцинеллина, простой анализ базового ядра этой структуры по аналогии с подходом, использованным Робинсоном в синтезе тропинона, позволил почти мгновенно предложить путь построения этого ядра по двойной реакции Манниха, идентифицировать природу требуемых предшественников и далее разработать короткий и конвергентный путь их получения. Реализация этого плана не вызвала серьезных трудностей, и целевое соединение было получено с хорошим общим выходом.[23]

Схема 1.20



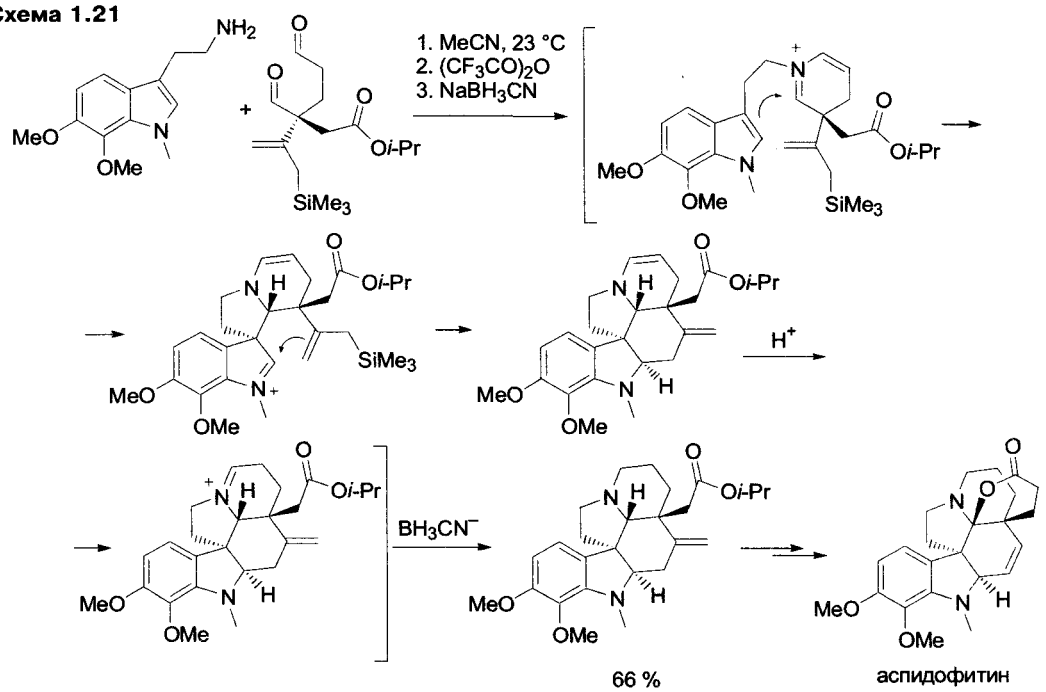
К настоящему времени разработано множество вариантов каскадных превращений, в которых в качестве элементарных стадий могут использоваться реакции практически любых типов.[24] Подобное разнообразие вариантов позволяет для самых различных задач полного синтеза находить неожиданно простые и эффективные решения, основанные на тандемных превращениях, и ниже будут рассмотрены еще несколько примеров таких решений.

Одним из самых наглядных примеров короткого синтеза сложной структуры с помощью последовательности реакций, протекающих в одной колбе, является синтез алкалоида аспидофитина, выполненный в лаборатории Кори в 1999 г. (схема 1.21).[25] В этом синтезе построение пентациклического ядра целевой молекулы из двух предшественников, а именно производного триптамина и функционально замещенного 1,5-диальдегида, проводилось операционно в одну стадию путем смешения компонентов в ацетонитриле с последовательным добавлением трифторуксусного ангидрида и цианоборгидрида натрия. При этом последовательно протекают: а) реакция гетероциклизации с образованием иминиевого катиона; б) электрофильная атака этого катиона по индольному ядру; в) электрофильная атака индолиниевого катиона по аллилсилановому фрагменту; г) протонирование енаминной двойной связи; и, наконец, д) восстановление образовавшегося иминиевого иона цианоборгидрид-анионом.

В результате этих тандемных превращений был получен с хорошим выходом продукт, содержащий пять из шести циклов целевой структуры, превращение которого в аспидофитин потребовало еще шесть стадий трансформаций функциональных групп.

Особенно высока эффективность синтетических схем, в которых тандемные последовательности используются как на стадии получения полифункциональных субстратов, так и на стадиях их превращений в целевую

Схема 1.21

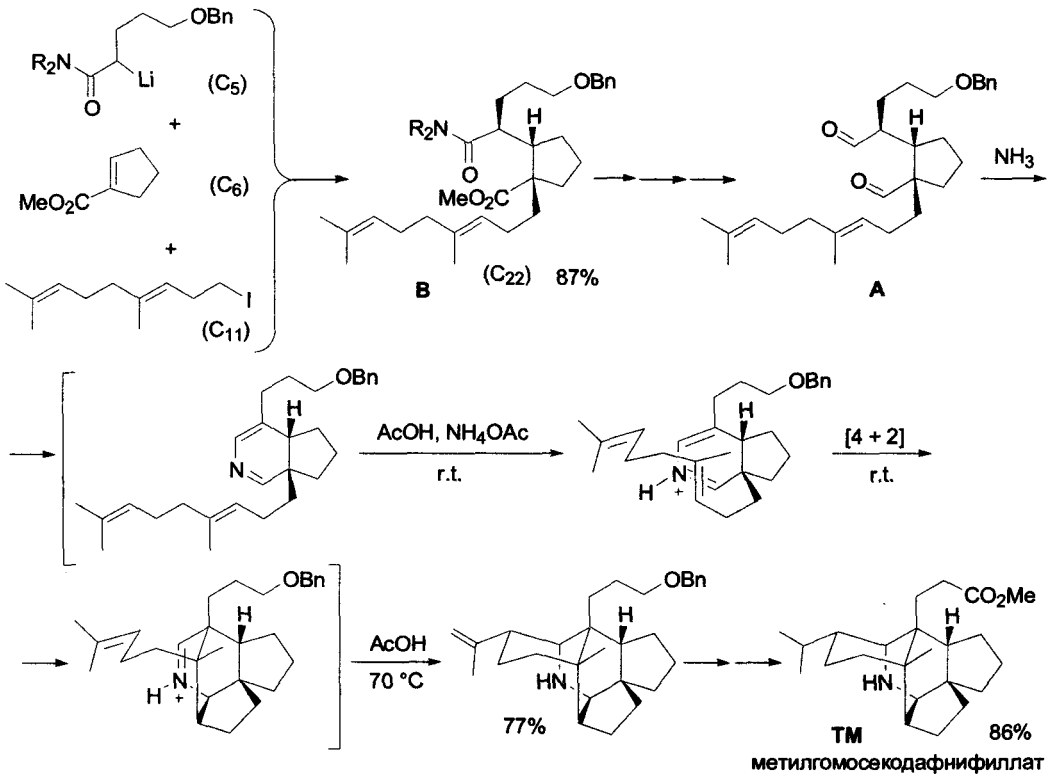


структуру. Наглядным примером преимуществ такого подхода может служить показанный на схеме 1.22 полный синтез метилгомосекодафнифиллата, алкалоида, выделенного из экстракта коры и листьев дерева *Yuzuriha*, с давних времен применяемого для лечения астмы.

Стратегическая идея этого синтеза была основана на гипотезе о возможном пути биосинтеза этого алкалоида по схеме контролируемой последовательности каскадных циклизаций из полифункционального предшественника.[26] Проработка этой идеи применительно к условиям лабораторного синтеза целевой молекулы (ТМ) позволила идентифицировать в качестве субстрата для такой циклизации 1,1,2-тризамещенное производное циклопентана, содержащее 1,5-диальдегидный фрагмент (структура **A**).

Сама структура соединения **A** предполагала возможность его получения по схеме уже знакомой нам тандемной последовательности реакции Михаэля и алкилирования енолятов (см. синтез простагландинов на схеме 1.17). При этом необходимо было также учитывать, что такие схемы были ранее хорошо отработаны для α,β-непредельных кетонов и производных кислот, но не для сопряженных алкеналей. Кроме того, было очевидным, что благодаря наличию в 1,5-диальдегидного фрагмента вещество **A** должно быть крайне неустойчивым и склонным к внутримолекулярным превращениям. Эти соображения заставили соответствующим образом модифицировать природу компонентов, используемых на стадии конвергентной сборки требуемой структуры, и в результате показанной трехкомпонентной реакции было получено с почти количественным выходом производное 1,5-дикарбоновой кислоты **B**, с полным набором атомов углерода целевой молекулы.

Схема 1.22



Превращение полупродукта **B** в целевой диальдегид **A** было осуществлено с помощью тривиальных реакций восстановления в диол и окисления последнего. Диальдегид **A** действительно оказался нестабильным, в связи с чем его не выделяли в чистом виде, а непосредственно использовали как субстрат для последующих стадий циклизации. Первой стадией этих превращений явилась гетероциклизация при действии аммиака с образованием бициклического азадиена, который далее при обработке уксусной кислотой в показанных условиях претерпевал последовательно [4+2]-циклоприсоединение и электрофильную циклизацию (реакция аза-Принса), что и привело к созданию готового пентациклического каркаса целевой молекулы. Все показанные стадии циклизации проводились без выделения промежуточных продуктов как *one-pot* последовательность тандемных реакций, протекавших с почти количественным выходом, о чем свидетельствует высокий суммарный выход превращения. Завершающие стадии синтеза целевого алкалоида, а именно восстановление двойной связи, удаление бензильной защиты, окисление и этерификация, также протекали с высокой эффективностью.

Таким образом, полный синтез необыкновенно сложной структуры целевого соединения, пентациклический каркас которого представлял собой систему линейно и ангулярно сочлененных циклов в сочетании с мостиковым фрагментом, удалось выполнить всего лишь в девять стадий с общим выходом 44%!

По своей суммарной эффективности и лаконичности исполнения показанный синтез может быть отнесен к категории рекордных достижений современного полного синтеза.[27]

1.3 Органические реакции и синтетические методы

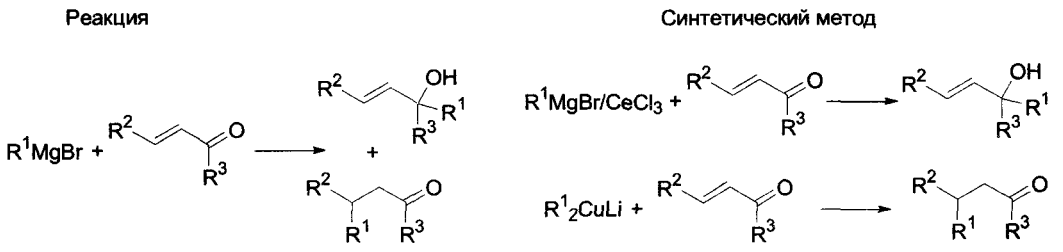
Понятно, что независимо от стратегической идеи ключевым элементом, определяющим возможность ее реализации, является синтетический метод. Что же такое метод и чем он отличается от реакции? В то время как реакция — это превращение одного вещества в другое, то под методом, как правило, подразумевается достаточно общая и хорошо идущая реакция. Поэтому далеко не все реакции, известные в органической химии, могут считаться синтетическими методами. Уместно рассмотреть некоторые простейшие примеры, иллюстрирующие те требования, которые предъявляются к синтетическим методам.

Хорошо известно, что реакция Гриньяра применима к широкому спектру карбонильных соединений. В своем классическом варианте эта реакция может служить удобным методом синтеза вторичных и третичных спиртов из соответствующих альдегидов и кетонов, за исключением тех случаев, когда субстратами являются α,β-непредельные карбонильные производные.

В случае субстратов последних типов при действии реагентов Гриньяра может наблюдаться образование продуктов как 1,2-, так и 1,4-присоединения (в общем случае результат реакции предсказать довольно сложно, ибо направление атаки может изменяться в зависимости от природы исходных соединений и условий проведения реакции).

Однако разработаны варианты этого метода, позволяющие избирательно направлять ее в сторону образования того или иного типа аддукта. Так, для реализации атаки по карбонильной группе нужно использовать церийорганические реагенты, а для получения продуктов присоединения по Михаэлю необходимы медьорганические производные (схема 1.23).

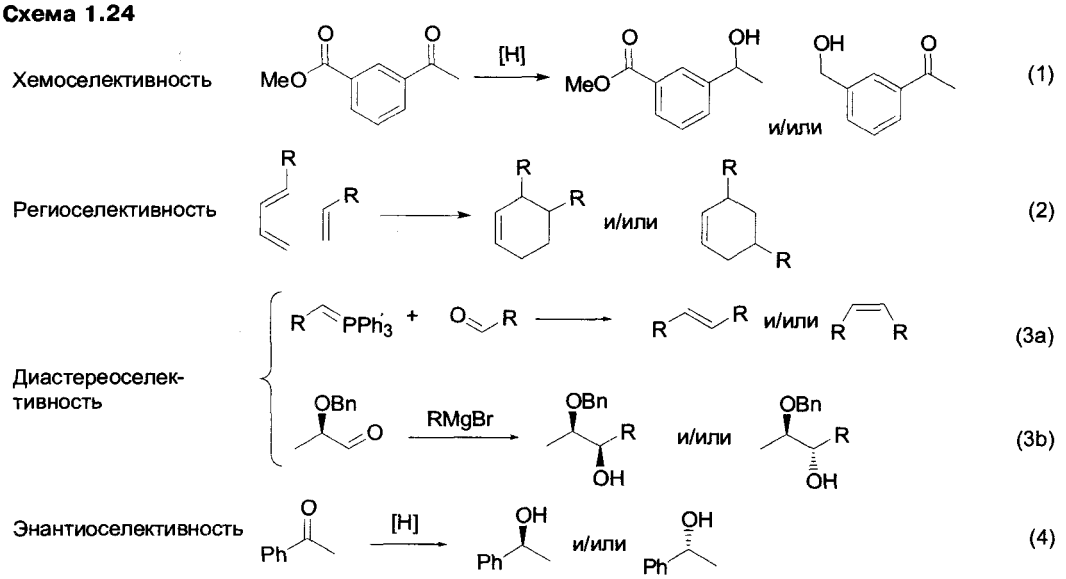
Схема 1.23



Важной характеристикой реакции как синтетического метода является селективность. Принято различать четыре вида селективности (схема 1.24).

Если в молекуле имеются две функциональные группы, а в реакцию удается вовлечь только одну из них, как в случае субстратов, содержащих сложноэфирную и кетонную группы, то говорят о хемоселективности метода (уравнение 1).

Схема 1.24



Термин региоселективность используется при обсуждении реакций, которые приводят к образованию позиционных изомеров. Такая ситуация наблюдается для [4+2]-циклоприсоединения в случае несимметричных субстратов (уравнение 2).

Понятие диастереоселективности применяется в тех случаях, когда результатом реакции может быть образование двух диастереомеров. Так, например, в реакции Виттига возможно образование как *цис*-, так и *транс*-алкенов (уравнение 3a). Два диастереомера могут также получаться при присоединении реактивов Гриньяра к альдегидам, содержащим хиральный центр (уравнение 3b).

Наконец, энантиоселективность — это критерий, который используется при рассмотрении реакций, приводящих к преимущественному образованию одного из энантиомеров по вновь образуемому хиральному центру, как это имеет место при восстановлении несимметричных кетонов (уравнение 4).

Следует отметить, что полный синтез сложных структур может быть эффективным только при использовании высокоселективных реакций, и поэтому обеспечение высокой, а в идеале 100%-й, селективности является одной из основных проблем при разработки синтетических методов.

1.4 Оптимизация классических и разработка новых синтетических методов

На протяжении всего XX в. и, в особенности, во второй его половине значительное внимание уделялось совершенствованию органических реакций и доведению их до статуса синтетических методов с учетом тех критериев, о которых шла речь в предыдущем разделе. Можно утверждать, что почти все классические реакции были существенно модифицированы, что привело к расширению границ их применимости, повышению эффективности и селективности, смягчению условий проведения и упрощению

процедур. Следует также подчеркнуть, что разработку новых синтетических методов в наибольшей степени стимулировало изменение характера и постоянное усложнение синтетических задач.

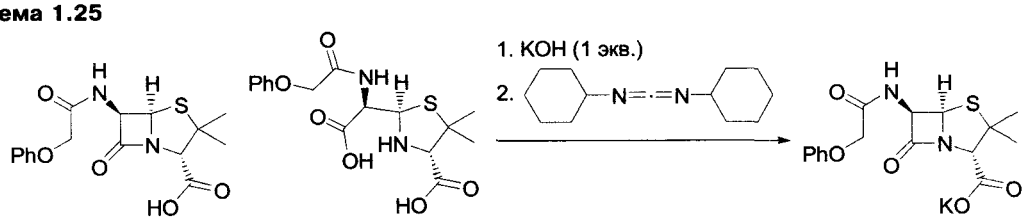
Сказанное выше стоит проиллюстрировать прежде всего на примере таких простых превращений, как трансформации функциональных групп. Хотя эти реакции относятся к простейшим превращениям органических соединений, на конкретных стадиях полного синтеза их проведение может вызывать немалые сложности в связи с полифункциональностью и/или нестабильностью исходных субстратов или целевых продуктов. С этими сложностями в полной мере пришлось столкнуться при решении одной из актуальнейших задач органического синтеза конца 40-х годов XX в., а именно синтеза пенициллина V, хорошо известного представителя группы β-лактамных антибиотиков (схема 1.25).

Строение этого антибиотика было установлено в начале 1940-х гг., но его полный синтез был завершен только в 1957 г. в группе Дж. Шихана в результате более 10 лет напряженной работы.[28]

В бициклической структуре пенициллина содержится весьма напряженный четырехчленный амидный цикл, и, в отличие от обычных амидов, которые весьма устойчивы к кислотам и щелочам, амидная связь пенициллина очень чувствительна к гидролизу. Поэтому существовавшие на тот период способы формирования амидного фрагмента, основанные на использовании в качестве ацилирующих реагентов ангидридов или хлорангидридов кислот, в том числе и с генерацией последних *in situ* при действии тионилхлорида или фосфотрихлорида, оказались совершенно непригодными для замыкания β-лактамного цикла пенициллоевой кислоты — ключевой стадии синтеза пенициллина. По поводу этой ситуации проф. Шихан заметил: «... я бы сравнил проблему синтеза пенициллина с помощью классических методов с попыткой починить пружину точных часов с помощью молота, наковальни и кузнечных щипцов».

Для решения возникшей проблемы пришлось разработать принципиально новый метод образования амидной связи взаимодействием карбоновых кислот с аминами под действием *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC) в качестве конденсирующего реагента. Первоначально эффективность этого метода была показана в применении к синтезу трипептидов,[29] а затем было показано, что DCC может быть также успешно использован в реакции лактамизации пенициллоевой кислоты. Хотя выход пенициллина при этом составлял всего лишь 12%, этот синтез справедливо считался выдающимся достижением того времени. С тех пор DCC находит использование в самых различных синтетических превраще-

Схема 1.25

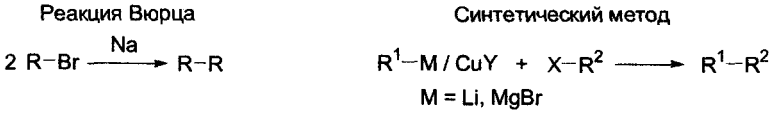


ниях, кроме того, DCC послужил отправной точкой для разработки десятков реагентов для пептидного сочетания.

Рассмотрим далее на некоторых примерах те классические методы образования углерод-углеродной связи, которые претерпели существенные изменения.

Так, реакция Вюрца, которая в классическом варианте могла использоваться как общий метод для сочетания двух одинаковых алкильных фрагментов, в современном варианте может быть проведена исходя из двух различных субстратов, если в качестве нуклеофильного компонента использовать купратные реагенты (схема 1.26). Более того, при этом не только алкилгалогениды, но и винил-, арил- или аллилгалогениды, а также производные спиртов (X = OTs, OTf) и эпоксиды могут выступать в качестве электрофилов.

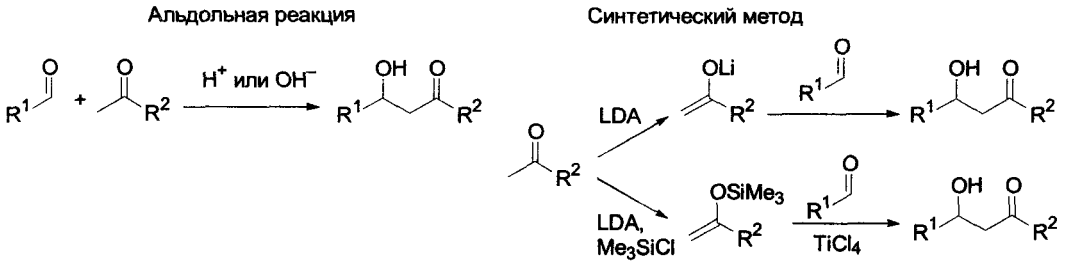
Схема 1.26



Еще один важный пример — альдольная реакция (схема 1.27). Ее первоначальные условия предполагали использование достаточно сильных протонных кислот и оснований, и круг возможных получаемых продуктов был довольно жестко ограничен. Однако после введения в практику ионных енолятов, генерируемых при депротонировании карбонильных производных амидами лития, и ковалентных енолятов, таких как силильные производные, эта реакция превратилась в универсальный метод получения продуктов альдольного типа при практически произвольном сочетании карбонильного и метиленового компонентов. Роль этой реакции как одного из основных методов получения полифункциональных продуктов настолько важна, что разработка различных вариантов проведения реакций альдольного типа превратилась в настоящее время в самостоятельную область исследования.

Известно, что подавляющее большинство природных соединений существуют в виде индивидуальных энантиомеров. Кроме того, из-за разной биологической активности энантиомеров очень остро стоит вопрос об энантиоселективности синтеза. В первой половине XX в. для решения этой проблемы химики наиболее часто прибегали к разделению рацемических

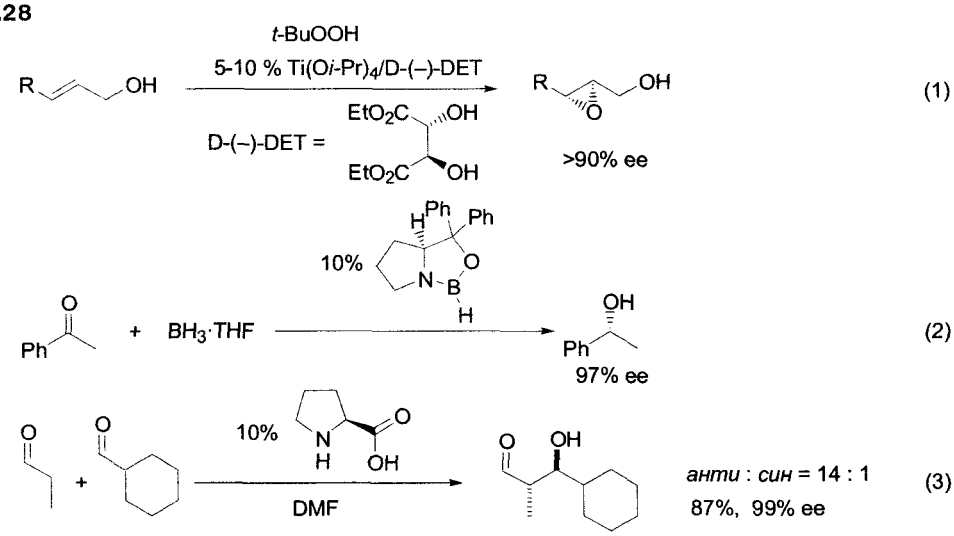
Схема 1.27



смесей, что неизбежно приводило к потере половины синтезированного вещества. Однако начиная с 1970-х гг., центр внимания сместился к разработке методов энантиоселективного синтеза. Как следствие, к настоящему времени уже разработано множество методов энантиоселективного образования углерод-углеродной связи и трансформаций функциональных групп.

На схеме 1.28 представлены некоторые из таких реакций, ставшие уже классическими примерами энантиоселективных трансформаций, которые служат надежными методами получения энантиомерно чистых соединений в различных схемах полного синтеза.

Схема 1.28



В уравнении 1 показано эпоксидирование аллильных спиртов по Шарплесу, проводимое при действии *трет*-бутилгидропероксида в присутствии тетраизопропоксида титана и оптически активного диэтилтартрата. Это превращение находит чрезвычайно широкое применение в синтезе природных соединений, поскольку в качестве единственного источника хиральности в нем используется доступное производное винной кислоты.

Одно из удачных решений проблемы асимметрического восстановления кетонов — использование классической реакции восстановления карбонильной функции гидридами бора, но в присутствии оксазаборолидинового катализатора (уравнение 2).

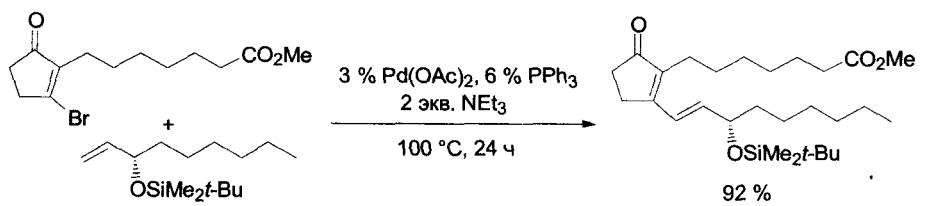
Известно, что в случае взаимодействия двух разных альдегидов в классических условиях альдольной реакции обычно образуются смеси регио- и стереоизомеров, вследствие чего эта реакция не имела препаративного значения как общий метод. Ситуация изменилась кардинальным образом при разработке методов органокатализа. Например, при катализе L-пролином (уравнение 3) реакция характеризуется не только полной хемоселективностью, но для нее также характерна высокая диастерео- и энантиоселективность.

Конечно, не только классические органические реакции явились источником для разработки эффективных синтетических методов. В еще большей степени повлияли на возможности современного органического синтеза те методы, которые возникли вследствие открытия совершенно новых реакций. Это в особенности относится к реакциям образования углерод-углеродной связи, протекающим при участии комплексов переходных металлов. Именно благодаря интенсивным исследованиям закономерностей этих реакций в течение последних 15–20 лет кардинальным образом расширились и во многом принципиально изменились возможности органического синтеза. Некоторые из таких возможностей мы покажем ниже на конкретных примерах.

Проблема образования C–C-связи между sp^2–sp^2-атомами с сохранением конфигурации у этих центров в общем виде не имела решения вплоть до развития методов кросс-сочетания в присутствии комплексов палладия в качестве катализаторов. В настоящее время разработано несколько вариантов такого кросс-сочетания, отличающихся природой требуемых субстратов и условиями проведения реакции, что обеспечивает возможность стереоселективного создания практически любого 1,3-диенового фрагмента.

Так, на схеме 1.29 представлен синтез одного из простаноидов с использованием реакции Хека, которая позволяет реализовать сборку 1,3-диенового фрагмента из винилгалогенидов (или трифлатов) и терминальных алкенов при достаточно широких вариациях в структуре остальной части реагентов. Следует отметить, что такой подход мог быть реализован только при участии металлокомплексного катализа.[30]

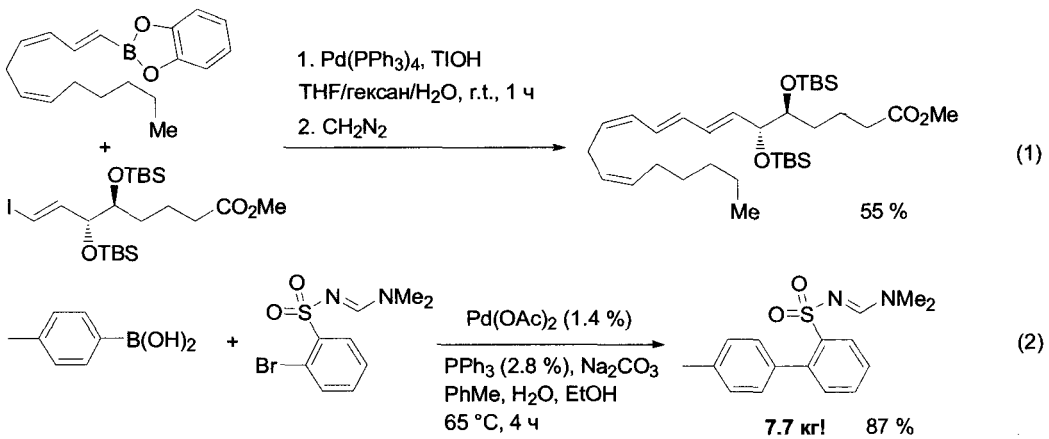
Схема 1.29



В варианте кросс-сочетания, предложенного Сузуки, в качестве реагентов могут использоваться винил- или арилбороновые кислоты вместе с винил- или арилгалогенидами. Для пары винилбороновая кислота/винилиодид кросс-сочетание особенно удобно как универсальный метод стереоконтролируемого синтеза 1,3-диенов еще и по той причине, что хорошо отработаны методы получения как *E*-, так и *Z*-изомеров обоих компонентов сочетания. Такого рода реакция широко применяется в полном синтезе, поскольку мягкость условий ее проведения допускает возможность использования в этом превращении полифункциональных и лабильных субстратов (уравнение 1, схема 1.30).[31]

В уравнении 2 показан пример использования реакции Сузуки в синтезе несимметричных бис-арильных производных. Однозначность протекания сочетания и высокий выход целевого продукта выгодно отличают этот метод от всех ранее известных методов синтеза биарилов. Характерна также показанная возможность реализации подобного кросс-сочетания в кило-

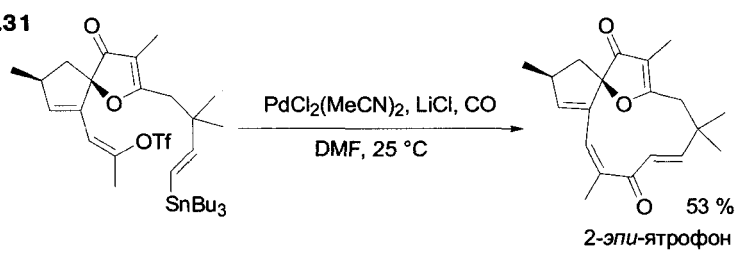
Схема 1.30



граммовом масштабе, необходимость чего в данном случае была обусловлена потребностями практического характера.[32]

Дополнительную синтетическую ценность реакциям кросс-сочетания придает возможность проведения некоторых вариантов этих реакций с одновременным включением монооксида углерода как промежуточного звена между связываемыми винильными фрагментами. На схеме 1.31 приведен пример такого варианта реакции Стилле. В данном случае кросс-сочетание с карбонилированием явилось эффективной стадией достройки углеродного скелета и макроциклизации с образованием требуемой системы *Z,E*-двойных связей целевой структуры природного дитерпена.

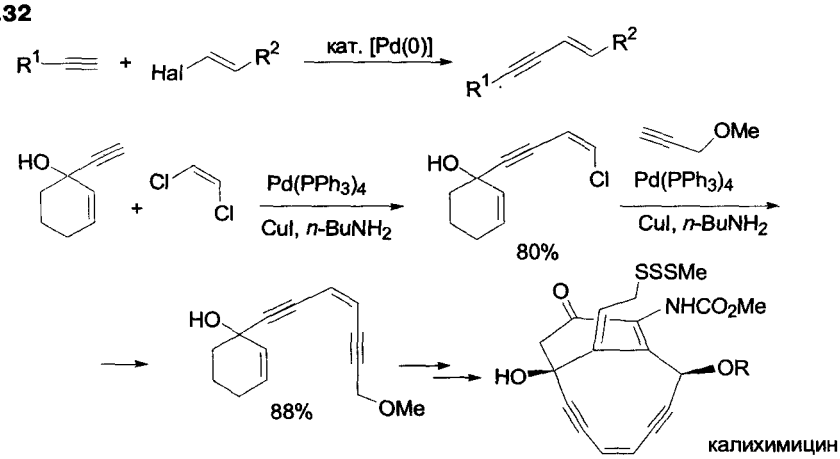
Схема 1.31



Катализ комплексами палладия оказался также одним из самых эффективных методов синтеза арилалкинов и 1,3-енинов сочетанием ацетиленов и арил- или винилгалогенидов (реакция Соногашира, уравнение 1 на схеме 1.32). Особенно важной оказалась эта реакция для решения задачи создания связи углерод-углерод между sp^2—sp-центрами в синтезе ендииновых антибиотиков и их синтетических аналогов. Можно даже утверждать, что если бы такой метод уже не был разработан к началу 1990-х гг., то исследования по полному синтезу ендииновых производных были бы крайне затруднены. Типичный пример такого использования реакции Соногашира в полном синтезе калихимицина представлен в уравнении 2.[33]

Важно также, что методы, основанные на реакциях кросс-сочетания в присутствии комплексов палладия, возможно эффективно использовать применительно к самым различным субстратам, поскольку они, в отличие

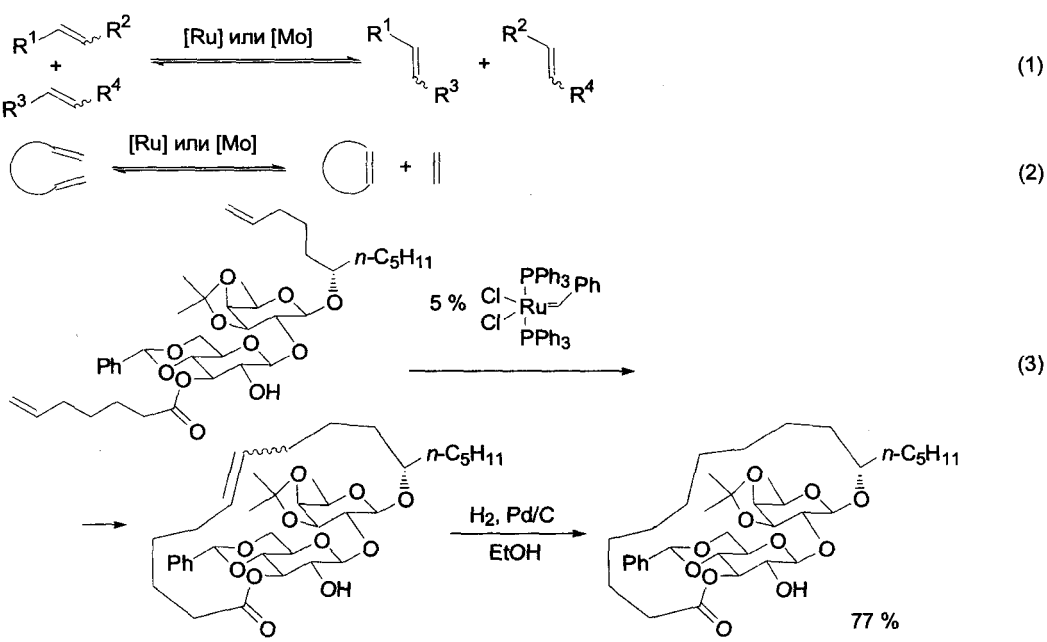
Схема 1.32



от большинства других синтетических методов, малочувствительны по отношению к многим функциональным группам. К настоящему времени опубликованы сотни работ, наглядно свидетельствующих о широте спектра синтетических возможностей реакций этого типа.[34]

Совершенно иной аспект металлокомплексного катализа, также очень важный в синтетическом отношении, связан с разработкой реакций метатезиса олефинов под действием металлорганических катализаторов, в роли которых чаще всего выступают карбеновые комплексы рутения и молибдена.

Схема 1.33



Конечный результат межмолекулярной реакции метатезиса алкенов формально соответствует обмену заместителями при двойной связи (метатезис — обмен местами) (уравнение 1, схема 1.33). Понятно, что в рамках классической синтетической методологии возможность реализации подобного рода трансформаций не могла рассматриваться всерьез, в то время как существовавшие ранее прецеденты этого процесса выглядели весьма экзотически. Поэтому неудивительно, что за развитие реакции метатезиса Ричарду Шроку, Роберту Граббсу и Иву Шовэну была присуждена Нобелевская премия в 2005 г.

В полном синтезе особенно эффективно используются различные варианты внутримолекулярной реакции метатезиса, в общем виде представленные в уравнении 2. Примером чрезвычайно сложной задачи, которую удалось легко решить с помощью этой реакции, может служить синтез макроциклического ядра триколорина — природного вещества с ярко выраженной противоопухолевой активностью (уравнение 3).[35]

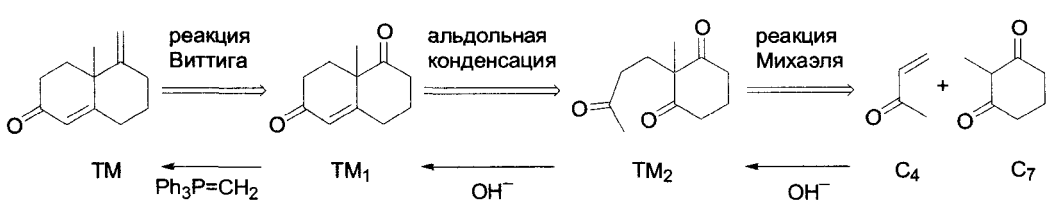
1.5 Ретросинтетический анализ

При рассмотрении задачи синтеза сложного соединения неизбежно возникает множество вопросов, среди которых основной — логика планирования синтеза. Очевидно, что план синтеза должен включать альтернативные схемы построения целевой структуры. Кроме того, должны быть критерии оценки перспективности той или иной из этих схем.

Подход, позволяющий составить общий план синтеза, называется ретросинтетическим анализом. Этот подход интенсивно разрабатывался Кори в середине 1960-х гг., и с тех пор общая логика ретросинтетического анализа стала неотъемлемой частью планирования всех исследований по полному синтезу.[36] Подробное изложение концептуальных основ и практики ретросинтетического анализа можно найти во многих публикациях.[36a,37] По этой причине мы сочли возможным ограничиться здесь рассмотрением лишь некоторых, самых общих особенностей этого подхода на простейших моделях с тем, чтобы далее показать, как конкретно «работает» ретросинтетический анализ в практике современного органического синтеза.

Посмотрим, например, как может быть составлен план синтеза бициклического диенона, показанного на схеме 1.34. Если задаться вопросом, какое более простое соединение может служить непосредственным предшественником целевой структуры (ТМ, *target molecule*), то ответ представляется очевидным — ендион $ТМ_1$, превращение которого в ТМ требует реакции Виттига. Для обозначения подобных ретросинтетических шагов принято использовать двойную стрелку (⇒). Далее, аналогично рассмотрев вещество

Схема 1.34



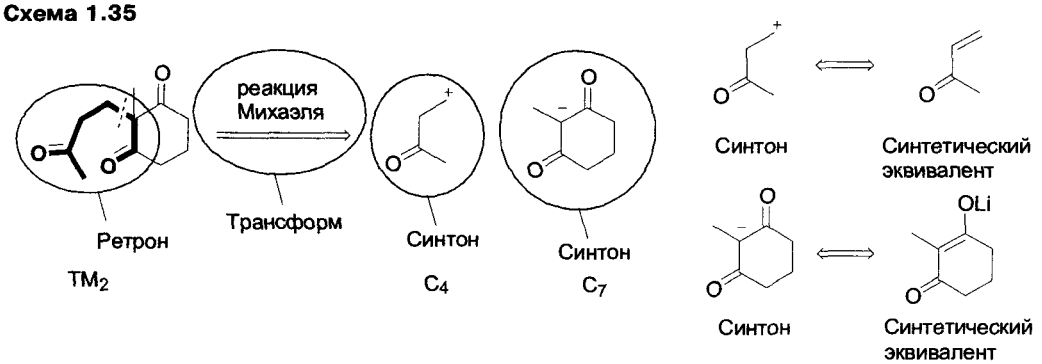
$ТМ_1$, можно увидеть, что оно может быть получено по схеме альдольной конденсации из триона $ТМ_2$. В свою очередь, этот трион очевидным образом синтезируется по реакции Михаэля из метилвинилкетона и 2-метилциклогекса-1,3-диона — оба достаточно доступные реагенты.

В рассмотренном примере словосочетание «реакция Виттига» на самом деле имеет обобщающий смысл и означает просто тип реакции, для чего используют термин «трансформ». Для реализации трансформа Виттига в данном конкретном примере могут использоваться не только $Ph_3P{=}CH_2$ (собственно реакция Виттига), но и такие реагенты, как Me_3SiCH_2MgCl (реакция Петерсена) или $Cp_2Ti{=}CH_2$ (реакция Теббе). Очевидно, что чем больше методов известно для реализации определенного трансформа, тем больше оснований полагать, что данное превращение сработает в конкретном синтетическом контексте, и тем более обосновано включение этого трансформа в цепочку ретросинтетического анализа.

В ретросинтетическом анализе используются также термины «ретрон» и «синтон», смысл которых может быть пояснен на той же модели для стадии перехода от $ТМ_2$ к метилвинилкетону и 2-метилциклогекса-1,3-диону (схема 1.35). Для этой стадии трансформом является реакция Михаэля, и указанием на возможность использования этого трансформа служит наличие в трионе $ТМ_2$ 1,5-дикарбонильного фрагмента, по отношению к которому правомерно использовать термин «ретрон». Трансформу реакции Михаэля соответствует гетеролитическое расщепление С—С-связи у α-атома углерода циклогександионового остатка, формальным результатом которого является возникновение карбокатионного и карбанионного фрагментов ($С_4$ и $С_7$ соответственно). В действительности такого рода карбокатионы и карбанионы существовать не могут, а подобные виртуальные частицы называются «синтонами». Для каждого из показанных синтонов существуют синтетические эквиваленты, а именно метилвинилкетон для синтона $С_4$ и литиевый енолят 2-метилциклогекса-1,3-диона для синтона $С_7$.

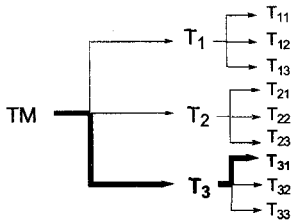
Аналогичным образом термин «ретрон» применим к обозначению любой функции или их набора, наличие которых в рассматриваемой структуре и обеспечивает применимость данного трансформа. Непосредственным результатом приложения последнего является идентификация структур требуемых синтонов и соответствующих им реальных синтетических эквивалентов.

Схема 1.35



Таким образом, ретросинтетический анализ подразумевает последовательное упрощение структуры посредством разрыва тех или иных связей, причем выбор места разрыва определяется как особенностями структуры, так и наличием синтетических методов, способных обеспечить образование этих связей в ходе построения данного фрагмента. В общем случае для подобного анализа характерна множественность решений, что может быть отражено в виде древа, показанного на схеме 1.36.

Схема 1.36



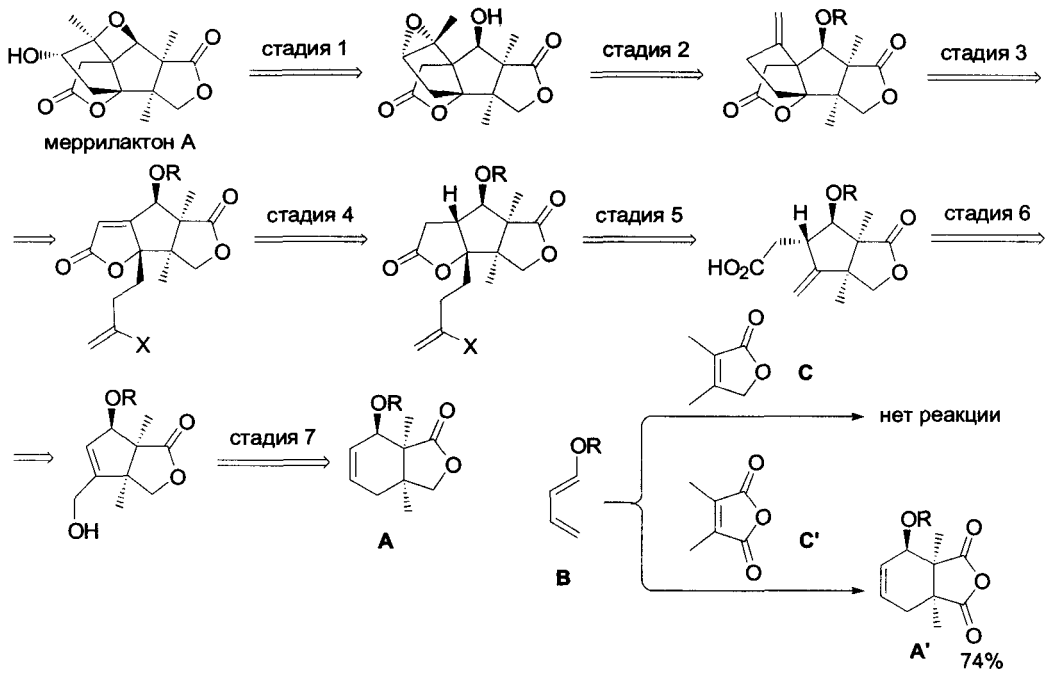
Понятно, что практически нереально проанализировать все формально возможные варианты ретросинтеза. Но на самом деле, как правило, в этом не возникает необходимости, поскольку при решении конкретных задач синтеза всегда возможна формулировка дополнительных критериев, позволяющих существенно сократить число вариантов синтетических решений и выйти к рассмотрению наиболее перспективных из них.

Рассмотрим далее некоторые примеры составления синтетических планов применительно к конкретным задачам полного синтеза.

Меррилактон А, пентациклический сесквитерпен, выделенный в 2000 г. из стенок плодов *Illicium merrillianum* (один из видов бадьяна), привлек особое внимание исследователей в силу совершенно необычного характера своей биологической активности. Согласно предварительным тестам, это вещество принадлежит к числу немногих непептидных малых молекул, которые способны вызывать рост отростков нейронов, и по этой причине меррилактон А перспективен для разработки средств лечения болезней, вызываемых дегенерацией нервных клеток. Более развернутое изучение действия меррилактона А было затруднено крайне низким содержанием этого вещества в природном источнике (0.004% от содержимого метанольного экстракта). Однако за последние годы выполнено несколько полных синтезов меррилактона А, что позволяет считать решенной, по крайней мере в принципе, проблему малой доступности этого вещества.

Первый успешный синтез меррилактона А был выполнен С. Данишефским в 2002 г. на основании линейной ретросинтетической последовательности, приведенной на схеме 1.37.[38] Показанный ретросинтез включает семь стадий упрощения скелета исходной молекулы. Из них три стадии (1, 3 и 5) предусматривают последовательное расщепление циклических фрагментов, а стадии 2 и 4 обеспечивают создание ретронов для этих трансформаций. Стадия 6 — это удаление карбэтоксиметиленового звена по схеме ретро-перегруппировки Кляйзена, что приводит к довольно простой структуре [5.5]-бициклического лактона, который может быть получен с помощью несложных превращений (стадия 7) из [6.5]-бициклического продукта А. Синтез последнего казался несложным по

Схема 1.37



реакции [4+2]-циклоприсоединения из показанных диена **B** и диенофила **C**.

Хотя правомерность этой схемы была хорошо обоснована наличием набора подходящих трансформов, это, однако, совершенно не означало возможности их автоматического приложения к решению конкретной задачи. Как это часто случается, наибольшие усилия в ходе реального синтеза пришлось потратить именно на отработку конкретной природы реагентов и условий их применения для реализации того или иного из требуемых превращений. Так, например, на самой начальной стадии синтеза пришлось отказаться от использования бутенолида **C** в качестве диенофила в силу его крайней инертности и использовать в качестве его синтетического эквивалента диметилмалеиновый ангидрид **C'**. Это позволило провести стадию [4+2]-циклоприсоединения с хорошим выходом, но далее пришлось использовать еще четыре стадии для того, чтобы перейти от получающегося циклоаддукта **A'** к целевому аддукту **A**.

Тем не менее конечный результат синтетических усилий оказался очень впечатляющим. Действительно, хотя выполненная линейная схема включала последовательность из 20 стадий, она позволила получить меррилактон А с суммарным выходом 10.7%, что соответствует среднему выходу 88% на стадию. Как отмечают авторы этой работы, по этой схеме возможно получать целевой продукт в мультиграммовых количествах, чего более чем достаточно для проведения доклинических испытаний.

Поучительно использование общей методологии ретросинтетического анализа применительно к разработке конвергентных схем полного синтеза эпотилонов А и В.[39] Эти вещества, выделенные в начале 1990-х гг. из

культуральной жидкости миксобактерий *Sorangium cellulosum*, проявляют необычайно высокую активность в подавлении роста раковых клеток, во многом подобную действию таксола (см. выше), причем эта активность сохраняется и по отношению к таксолрезистентным клеткам.

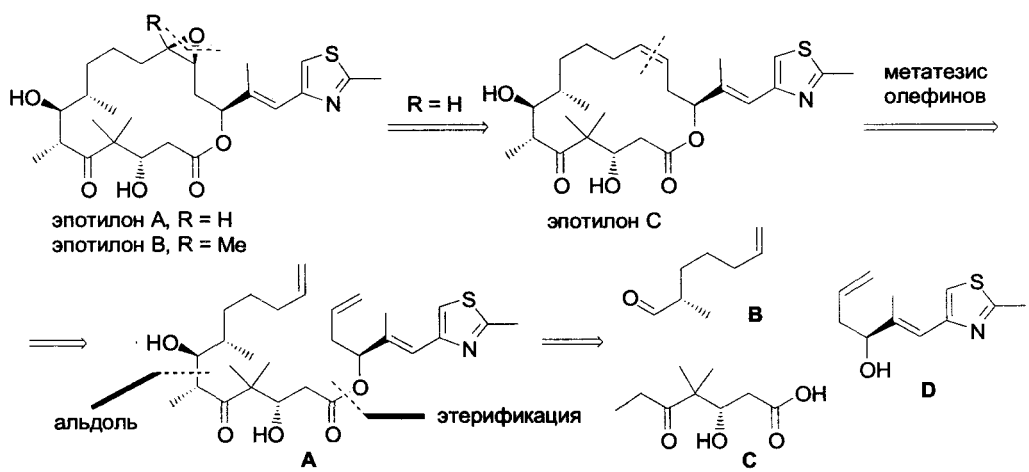
Исследования по синтезу эпотилонов были начаты практически немедленно после установления их структуры в начале 1996 г. Первые три полных синтеза были выполнены уже в начале 1997 г. в группах Данишефского, Николау и Шинцера, а вслед за этим последовала разработка еще ряда синтетических схем, применимых для получения широкого набора модифицированных аналогов этих соединений.

Ретросинтетический анализ структуры эпотилона А, который был положен в основу его полного синтеза по Николау, представлен на схеме 1.38. Начальный этап этого анализа (после очевидной стадии снятия эпоксидного цикла с переходом к структуре эпотилона С) — разрыв макроциклического 16-членного цикла по ретрореакции метатезиса привел к ациклической структуре **A**, дальнейшее упрощение которой было основано на использовании ретрореакции альдольной конденсации и этерификации. Результатом такого анализа явилось разбиение целевой молекулы на три блока **B**, **C** и **D**, почти одинаковые по размеру и степени сложности. Таким образом, решение довольно непростой синтетической задачи было сведено к независимому получению трех относительно несложных предшественников, синтезы которых не представляли особых проблем.

В реальном синтезе последовательность ключевых конвергентных стадий альдольной конденсации (**B** + **C**) и этерификации была осуществлена с хорошим суммарным выходом (45% в расчете на **C**). Внутримолекулярная реакция метатезиса оказалась достаточно эффективным путем макроциклизации ациклического субстрата **A**, хотя при этом наряду с образованием требуемого *Z*-изомера (выход 55%) наблюдалось значительное образование *E*-стереоизомера.[40]

«Блочный» принцип построения структуры эпотилона позволил использовать ту же схему синтеза применительно к различным модифи-

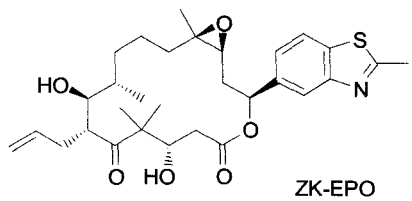
Схема 1.38



цированным аналогам блоков **B**, **C** и **D** и, таким образом, синтезировать методами комбинаторной химии около сотни аналогов эпотилонов, что открыло широкие возможности для изучения закономерностей структура–свойство с целью выявления наиболее активных противоопухолевых средств среди этой группы соединений.

Благодаря этим исследованиям уже к началу 2006 г. среди полученных аналогов эпотилона удалось выявить более 350 активных соединений. Одно из этих соединений под шифром ZK-EPO (схема 1.39) оказалось чрезвычайно перспективным по набору фармакологически важных свойств, и в настоящее время оно проходит фазу II клинических испытаний для лечения онкологических заболеваний. Полный синтез этого вещества был выполнен синтетиками фирмы Шеринг также по конвергентной схеме. Хотя этот синтез включал 22 стадии и суммарный выход целевого продукта составил всего 0.9%, количество полученного препарата (36 г) оказалось достаточным для проведения всех требуемых доклинических испытаний.[41]

Схема 1.39



ZK-EPO

Выше мы рассмотрели два предельных случая использования ретросинтетического анализа в планировании синтеза. Один из них, показанный на примере меррилактона, был нацелен на разработку линейной схемы синтеза, другой — для эпотилона — изначально предполагал создание конвергентной схемы. Естественно, что подобного рода «чистые случаи» встречаются довольно редко, и в большинстве схем полного синтеза можно найти комбинацию линейного и конвергентного подходов.

При обсуждении общей методологии ретросинтетического анализа следует всегда иметь в виду, что этот подход не предполагает возможности составления какой-либо сводки готовых алгоритмов поиска синтетических решений. Скорее он представляет собой обобщение логики разработки синтетических планов — обобщение, безусловно полезное как для практикующих синтетиков, так и для всех тех, кто интересуется концептуальными основами органического синтеза.

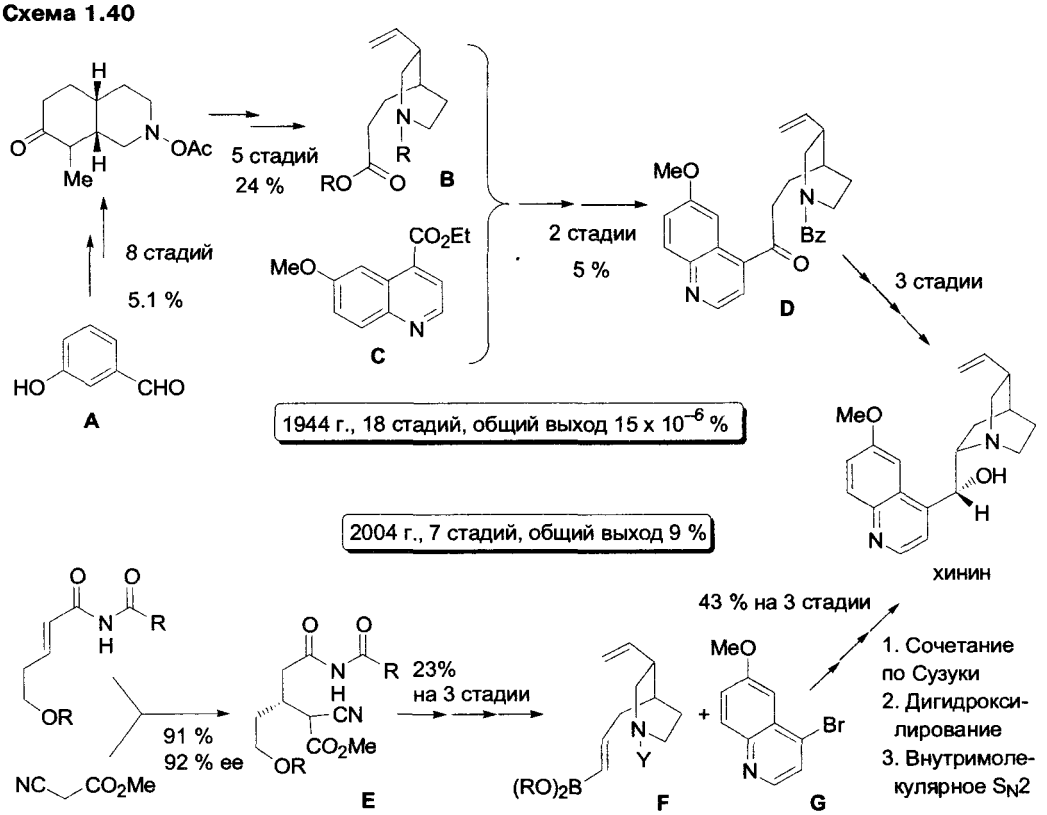
1.6 Органический синтез второй половины XX в. Некоторые итоги

Говоря о развитии ретросинтетического анализа за последние десятилетия, нельзя не отметить, что нахождение новых стратегических решений всегда было обусловлено успехами в разработке новых и эффективных синтетических методов. Очень наглядно это может быть показано, если сравнить стратегии классических полных синтезов 1950-х гг. с теми подходами, которые были развиты для получения тех же самых целевых структур в недавнее время.

Как мы уже отмечали в начале этой главы, первый полный синтез хинина был выполнен Вудвордом и Дерингом в 1944 г. Этот синтез можно справедливо оценивать как блистательное достижение, особенно если учесть, что в те времена ассортимент синтетических методов был крайне беден, что позволяло реализовать лишь очень длинную линейную последовательность реакций как путь постепенного усложнения собираемой молекулы (схема 1.40). Так, синтез ключевого промежуточного продукта B был основан на использовании в качестве доступного исходного вещества *мета*-гидроксибензальдегида, из которого полупродукт **B** был получен в 13 стадий с общим выходом 2.5%. Следующая стадия сочетания фрагментов **B** и **C** протекала с выходом 50%, но из-за необходимости разделения рацемической смеси целевой аддукт **D** был получен с выходом всего лишь 5%. Естественно, что суммарная эффективность такого синтеза не могла быть высокой.

В последующие десятилетия было выполнено еще около десятка полных синтезов хинина, и в эволюции стратегии этих синтезов в полной мере отразились успехи в разработке новых синтетических методов.[3] Это особенно наглядно можно показать на примере рассмотрения особенностей недавнего синтеза хинина, выполненного в группе Якобсена.[42] В самом деле, одной из начальных стадий этого синтеза явилась вполне тривиальная

Схема 1.40



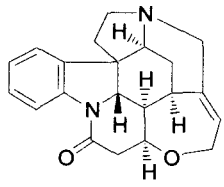
реакция Михаэля, но вариант ее проведения в присутствии хирального катализатора (кстати, разработанного ранее в той же лаборатории) позволил получить аддукт **E** в виде практически чистого энантиомера и с почти количественным выходом. Далее потребовалось еще три несложных стадии для превращения аддукта **E** в один из ключевых полупродуктов — винилбороновое производное **F**. На завершающем этапе синтеза были использованы показанные на схеме реакции, каждая из которых относится к категории надежных синтетических методов, разработанных в последнее десятилетие.

Достаточно сравнить по суммарному итогу синтезы хинина по Вудворду и по Якобсену для того чтобы оценить, насколько возросла эффективность работ по полному синтезу за последние полвека.

Примерно такая же картина складывается, если сравнить результаты по полному синтезу стрихнина — еще одной из классических целей полного синтеза. Блестящий синтез этого алкалоида, выполненный Вудвордом в 1954 г., не мог не вызвать восхищения современников как расчетливой интуицией замысла, так и мастерством исполнения. Однако об эффективности этого синтеза просто не приходилось говорить всерьез. Но создание новых синтетических методов кардинально изменило ситуацию, и с начала 1990-х гг. последовала серия полных синтезов стрихнина. Не касаясь особенностей этих работ, отметим только, что все синтезы, перечисленные на схеме 1.41, по своей методологии коренным образом отличались от синтеза Вудворда. Наиболее наглядно это проявилось в недавнем синтезе стрихнина по Мори, в котором формирование шести циклических фрагментов целевого гептациклического соединения проводились на основе использования современных методов металлокомплексного катализа.

О степени прогресса, достигнутого благодаря подобного рода новшествам, можно судить по приведенным данным, характеризующим рост суммарной эффективности в полном синтезе стрихнина — общий выход синтеза возрос более чем на 5 порядков при снижении числа стадий более чем в два раза.[43]

Схема 1.41



стрихнин

Вудворд, 1954, 28 стадий, $6 \cdot 10^{-5}$ %
Магнус, 1992, 27 стадий, $3 \cdot 10^{-2}$ %
Оверман, 1993, 25 стадий, 3 %
Равал, 1994, 15 стадий, 10 %
Бодвелл, 2002, 12 стадий, 2.6 %
Мори, 2002, 13 стадий, 3.5 %

В 2004 г. произошло событие, вызвавшее необычайно бурный резонанс среди всего сообщества химиков-синтетиков, а именно в лаборатории фармацевтической фирмы Новартис (Базель, Швейцария) было получено природное вещество (+)-дискодермолид в количестве 60 г в результате синтеза, включавшего 39 стадий.[44]

Это вещество, выделенное в 1990 г. из микроорганизмов, обитающих на глубоководной морской губке *Discoderma dissoluta*, оказалось необыкновенно ценным в силу способности блокировать рост раковых клеток, и по своим свойствам оно во многом превосходило таксол и эпотилон. Уже в

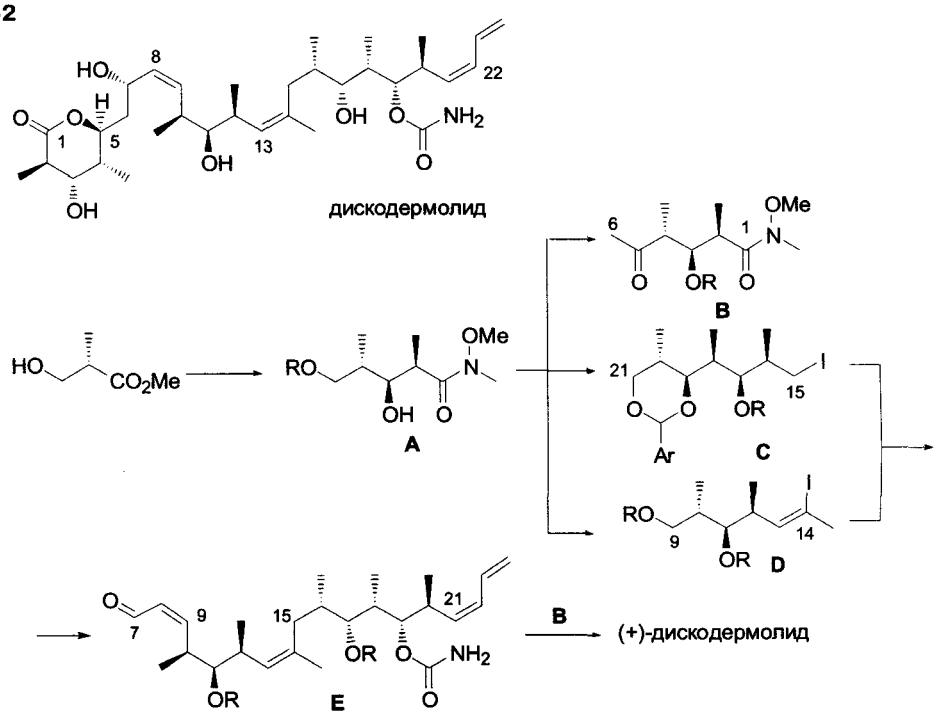
1998 г. дискодермолид был запатентован фирмой Новартис как перспективное вещество для создания противораковых средств. Однако клинические испытания дискодермолида тормозились его крайне малой доступностью — его содержание в природном источнике не превышало 0.002%, и первоначально из 434 г сухого веса извлеченной губки удалось выделить всего 7 мг этого вещества. К тому же все попытки найти другие источники в природе или получать дискодермолид путем культивации микроорганизма-продуцента закончились полным провалом.

Решением этой проблемы и явился упомянутый полный синтез, обеспечивший возможность проводимых в настоящее время широких клинических испытаний дискодермолида. Отметим попутно, что для выделения последнего из природных источников в количестве тех же 60 г потребовалось бы переработать около 3000 кг морской губки, что вряд ли реально, поскольку неясно, существует ли вообще такое количество этого организма в природе.

Углеродная цепь дискодермолида сложена из четырех ацетатных и восьми полипропионатных звеньев и содержит лактонный и карбаматный фрагменты, три *Z*-алкеновых остака и 13 стереоцентров (схема 1.42). К настоящему времени опубликовано около десятка полных синтезов этого вещества, и активность синтетиков в этой области только возрастает.

Приведенный на схеме путь синтеза дискодермолида, выполненного в фирме Новартис, был разработан на основе сочетания схем синтеза, разработанных в лабораториях Амоса Смита в США и Яна Паттерсона в Великобритании.

Схема 1.42



В качестве исходного вещества в этом синтезе использовался коммерчески доступный (*S*)-(+)-3-окси-2-метилпропионат, из которого в шесть стадий был синтезирован основной синтетический блок **A**. Последний далее служил исходным для получения трех блоков **B**, **C**, **D**, содержащих почти полный набор углеродных атомов, функциональных групп и стереоцентров целевой молекулы. Окончательная сборка структуры дискодермолида включала этапы соединения блоков **C** и **D** и связывания полученного интермедиата **E** с фрагментом **B**. Таким образом, топологически синтез был организован по очень выгодной схеме, которая включала сначала стадию дивергенции (использование одного и того же аддукта **A** для получения всех основных блоков), а затем две конвергентные стадии сборки целевой структуры из этих блоков.

В разработке общей концепции показанной схемы синтеза, методологии ее реализации и выполнении крупномасштабного синтеза дискодермолида принимало участие 43 химика, и он был выполнен примерно за 20 месяцев. Выход продукта в расчете на самую длинную цепочку в 26 стадий составил 1%, что соответствует выходу более 85% на стадию.

В дальнейшем была показана возможность существенного увеличения эффективности полного синтеза дискодермолида, а именно, выход конечного продукта удалось поднять до 9–11% при сокращении числа стадий до 17–21.[45] Пока это было достигнуто применительно к синтезу 1–2 г продукта, но есть все основания полагать, что вскоре последует масштабирование этих лабораторных синтезов до требуемого уровня в десятки–сотни граммов.

Помимо безусловной практической значимости показанного синтеза, он важен также как показатель того высокого уровня совершенства, который достигнут на современном этапе развития органического синтеза. Действительно, за последние 20–25 лет претерпели кардинальные изменения как методы, так и стратегия синтеза, в результате чего резко возросли как быстрота, с какой стали решаться синтетические задачи, так и эффективность исполнения полных синтезов. Важно также, что резко сократился временной зазор между лабораторным, чисто академическим синтезом и разработкой практически приемлемых схем получения природных соединений, сложность структуры которых исключала, как могло показаться ранее, даже возможность рассмотрения такого варианта.

Как показывает вся история развития исследований по полному синтезу, потенциал развития этой области действительно огромен, и нет оснований считать, что на сегодняшнем этапе он уже исчерпан. Скорее, наоборот, можно ожидать, что и в дальнейшем сложность возникающих синтетических задач будет все время возрастать и, следовательно, будут постоянно действовать стимулы для развития и совершенствования органического синтеза как одной из основных составляющих частей органической химии.

1.7 Литература

1. Э.Гьельт, История органической химии с древнейших времен до настоящего времени, гл. 3, с. 37, Харьков: ОНТИ, 1937
2. W.H.Perkin *J. Chem. Soc.* **1896**, *69*, 596

3. T.S.Kaufman, E.A.Ruveda, The Quest for Quinine: Those Who Won the Battles and Those Who Won the War, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 854–885
4. (a) K.C.Nicolaou, E.J.Sorensen, The art and science of organic natural product synthesis, *J. Chem. Education* **1998**, *75*, 1226–1258; (b) K.C.Nicolaou, D.Vourloumis, N.Winssinger, P.S.Baran, The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-First Century, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 44–122
5. K.C.Nicolaou, E.J.Sorensen, Vitamin B_{12}, ch. 8 in Classics in Total Synthesis, 1995, VCH, Weinheim
6. (a) Р.Б.Вудворд, Р.Хоффман, Сохранение орбитальной симметрии. — М.: Мир, 1971, 208 с. (пер. с англ.); (b) Т.Джилкрист, Р.Сторр. Органические реакции и орбитальная. симметрия. — М.: Мир, 1976 (пер. с англ.)
7. R.Hirschmann, Medicinal chemistry in the golden age of biology: Lessons from steroid and peptide research, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 1278–1301
8. L.H.Sarett *J. Biol. Chem.* **1946**, *162*, 601
9. R.B.Woodward, F.Sondheimer, D.Taub, K.Heusler, W.M.McLamore *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223
10. В.А.Смит, А.Ф.Бочков, Р.Кэйпл, Органический синтез: наука и искусство. — М.: Мир, 2001
11. S.N.Ananchenko, I.V.Torgov *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1553
12. (a) D.H.R.Barton *Experientia* **1950**, *6*, 315; (b) См. также D.H.R.Barton *J. Chem. Soc.* **1953**, 1027
13. D.H.R.Barton, Die Prinzipien der Konformationsanalyse (Nobel–Vortrag), *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1970**, *82*, 827-834
14. (a) E.J.Corey, M.Ohno, P.A.Vatakencherry, R.B.Mitra *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1251; (b) E.J.Corey, M.Ohno, R.B.Mitra, P.A.Vatakencherry *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *85*, 478
15. Некоторые синтезы квадрона разобраны в книге В.А.Смит, А.Ф.Бочков, Р.Кэйпл, Органический синтез, Мир, Москва, 2001 г., стр. 313–319
16. R.G.Bergman, Reactive 1,4-dehydroaromatics, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25–31
17. J.J.De Voss, J.J.Hangeland, C.A.Townsend *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4554
18. (a) K.C.Nicolaou, W.-M. Dai, Chemistry and Biology of the Enediyne Anticancer Antibiotics, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387-1416. (b) И.А.Маретина, Б.А.Трофимов, Ендииновые антибиотики и их модели: новые возможности химии ацетилена, *Успехи химии* **2006**, *75*, 913–935
19. K.C.Nicolaou, P.S.Baran, The CP Molecule Labyrinth: A Paradigm of How Endeavors in Total Synthesis Lead to Discoveries and Inventions in Organic Synthesis, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2678–2720
20. J.T.Starr, E.M.Carreira, Syntheses of CP-225,917 and CP-263,114, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1415–1421
21. R.Noyori, M.Suzuki, Prostaglandin Syntheses by Three-Component Coupling. New Synthetic Methods, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 847–876
22. (a) K.C.Nicolaou, E.J.Sorensen, Rapamycin, ch. 31 in Classics in Total Synthesis, 1995, VCH, Weinheim; (b) K.C.Nicolaou, T.K.Chakraborty, A.D.Piscopio, N.Minowa, P.Bertinato *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7906
23. (a) R.Stevens, On the Stereochemistry of Nucleophilic Additions to Tetrahydropyridinium Salts: a Powerful Heuristic Principle for the Stereorationale Design of Alkaloid Synthesis, in Strategy and Tactic in Organic Synthesis, T.Lindberg, Ed., Academic press, New York, 1984, ch. 10, p. 275; (b) R.V.Stevens, A.W.M.Lee *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7032
24. (a) K.C.Nicolaou, D.J.Edmonds, P.G.Bulger, Cascade Reactions in Total Synthesis, *Angew. Chem Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186. (b) L.Tietze, Domino Reactions in Organic Synthesis, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136
25. F.He, Y.Bo, J.D.Altom, E.J.Corey *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771
26. (a) R.B.Ruggeri, M.M.Hansen, C.H.Heathcock *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8734 (b) C.H.Heathcock, The Enchanting Alkaloids of Yuzuriha, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 665–681

27. (a) K.C.Nicolaou, E.J.Sorensen, Classics in Total Synthesis, 1995, VCH, Weinheim; (b) K.C.Nicolaou, S.A.Snyder, Classics in Total Synthesis II, 2003, VCH, Weinheim
28. (a) J.C.Sheehan, K.R.Henery-Logan *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262; (b) J.C.Sheehan, K.R.Henery-Logan *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3089
29. J.C.Sheehan, G.P.Hess *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067
30. H.Naora, T.Ohnuki, A.Nakamura *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2859
31. K.C.Nicolaou, J.Y.Ramphal, J.M.Palazon, R.A.Spanevello *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 587
32. H.Jendralla, A.Wagner, M.Mollath, J.Wunner *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1253
33. P.Magnus, R.T.Lewis, J.C.Huffman *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6921
34. (a) J.Tsuji, Palladium reagents and catalysts, Wiley, 1995; (b) Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, F.Diderich, P.Stang (Eds.), Wiley, Berlin, 1998, 517 pp; (c) K.C.Nicolaou, P.G.Bulger, D.Sarlah, Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489
35. A.Fürstner, T.Müller *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 424
36. (a) E.J.Corey, X.Cheng, The logic of chemical synthesis, 1989, John Wiley, New York; (b) E.J.Corey, The logic of chemical synthesis: Multistep synthesis of complex carbogenic molecules (Nobel lecture). *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 455–465
37. (a) S.Warren, *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, Wiley, New York, 1982; (b) J.Fuhrhop, G.Penzlin, Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials, VCH, Weinheim, 1994. (c) В.А.Смит, А.Ф.Бочков, Р.Кэйпл, Органический синтез. — М.: Мир, 2001
38. V.B.Birman, S.J.Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2080
39. (a) K.C.Nicolaou, F.Roschangar, D.Vourloumis, Chemical Biology of Epothilones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014–2045; (b) L.Wessjohann, Epothilones: Promising Natural Products with Taxol-Like Activity, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 715–718
40. Z.Yang, Y.He, D.Vourloumis, H.Vallberg, K.C.Nicolaou *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 166
41. U.Klar, B.Buchmann, W.Schwede, W.Skuballa, J.Hoffmann, R.B.Lichtner *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 7942
42. I.T.Raheem, S.N.Goodman, E.N.Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 706
43. (a) U.Beifuss, New Total Synthesis of Strychnine, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1144–1149; (b) J.Bonjoich, D.Sole, Synthesis of Strychnine, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455–3482
44. (a) S.J.Mickel, D.Niederer, R.Daeffler, A.Osmani, E.Kuesters, E.Schmid, K.Schaer, R.Gamboni, W.Chen, E.Loeser, F.R.Kinder, Jr., K.Konigsberger, K.Prasad, T.M.Ramsey, O.Repic, R.-M.Wang, G.Florence, I.Lyothier, I.Paterson *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 122; (b) M.Freemantle, Scaled-up synthesis of discodermolide, *Chem. Eng. News* **2004**, *82*, 33–35
45. (a) I.Paterson, I.Lyothier *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4933; (b) A.B.Smith, III, B.S.Freeze, M.Xian, T.Hirose *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1825; (c) I.Paterson, G.J.Florence, The development of practical total synthesis of discodermolide, a promising microtubule-stabilizing anticancer agent, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2193–2208

Глава 2. Литий- и магнийорганические соединения как С-нуклеофилы и как предшественники других металлорганических реагентов

2.1 Введение 49
2.2 Литийорганические реагенты 50
2.3 Реагенты Гриньяра 61
2.4 Металлорганические реагенты других классов 65
2.5 Литература 69

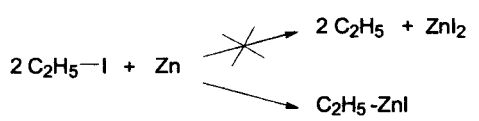
2.1 Введение

В 1849 г. Эдвард Франкланд попытался получить этильный радикал взаимодействием этилиодида с цинком, однако результатом этой реакции оказалось получение первого металлорганического соединения — этилцинкиодида (схема 2.1). Несколькими годами позже Адольф Вюрц, также преследуя цель генерации алкильных радикалов, существование которых предполагалось теоретическими представлениями того времени, обнаружил, что при нагревании алкилиодидов с натрием в среде эфира происходит сдваивание алкильных фрагментов. По сути дела, это превращение явилось *первым примером синтетически полезной реакции, в результате которой произошло образование новой углерод-углеродной связи.*

Вслед за этими пионерскими исследованиями химики стали использовать различные металлы в реакциях с органическими соединениями и более детально изучать свойства получающихся металлсодержащих продуктов. Однако отправной вехой в истории становления металлорганической химии следует считать 1900 г., когда Виктор Гриньяр предложил метод синтеза реагентов общей формулы RMgX, которые получили очень широкое распространение из-за сочетания

Схема 2.1

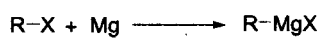
1849 г., Э. Франкланд



1855 г., А. Вюрц



1900 г., В. Гриньяр



ряда практически полезных свойств, таких как легкость получения (из RX и магния), стабильность и высокая реакционная способность.

Впоследствии были изучены металлорганические производные самых разнообразных элементов, и к сегодняшнему дню накоплен громадный экспериментальный материал по синтезу и синтетическому использованию этих соединений.[1] Каждый из реагентов имеет свой собственный профиль реакционной способности, зависящий, в первую очередь, от типа металла. Палитра металлов столь обширна, что словосочетание «металлорганический реагент» является в некоторой степени неопределенным, а сами реагенты зачастую получаются не прямой реакцией свободного металла с органическим субстратом, а косвенными методами.

Тем не менее классические соединения лития и магния по-прежнему остаются ключевыми реагентами в современном органическом синтезе. Широта и разнообразие областей применения алкил-, винил-, арил- и алкиниллития и различных реактивов Гриньяра в реакциях образования C–C-связи, а также возможностей их использования в синтезе других элементорганических реагентов побудили нас начать обсуждение синтетического использования методов химии карбанионов с рассмотрения путей получения и основных свойств литий- и магнийорганических производных.

Существует несколько общих методов синтеза металлорганических соединений, представленных уравнениями 1–4 на схеме 2.2. Область применения каждой из нижеприведенных реакций определяется как типом металла, так и характером субстрата. Далее мы подробно рассмотрим специфику этих методов.

Схема 2.2

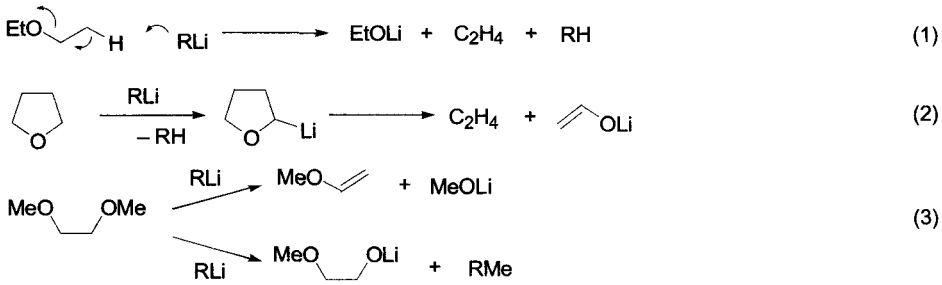
Метод A	Восстановление	$R^1{-}X + 2\,M \longrightarrow R^1{-}M + M{-}X$	(1)
Метод B	Депротонирование	$R^1{-}H + R^2{-}M \longrightarrow R^1{-}M + R^2{-}H$	(2)
Метод C	Обмен	$R^1{-}X + R^2{-}M \longrightarrow R^1{-}M + R^2{-}X$	(3)
Метод D	Трансметаллирование	$R^1{-}M^1 + R^2{-}M^2 \longrightarrow R^1{-}M^2 + R^2{-}M^1$	(4)

2.2 Литийорганические реагенты

Соединения со связью литий–углерод относятся к разряду наиболее активных и доступных металлорганических реагентов.[2] Некоторые из этих соединений производятся в промышленном масштабе и используются в качестве инициаторов анионной полимеризации алкенов. Простейшие реагенты, такие как *n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi, присутствуют в каталогах компаний Aldrich и Acros и доступны для лабораторных исследований.

Оптимальными растворителями для хранения этих реагентов являются алканы. Эфиры, используемые как растворители в большинстве синтетических трансформаций с участием RLi, могут сами взаимодействовать с алкиллитиевыми реагентами. Так, диэтиловый эфир медленно реагирует с *n*-BuLi с элиминированием этилена по механизму E2 (уравнение 1, схема 2.3). Тетрагидрофуран еще более активен — он легко подвергается

Схема 2.3



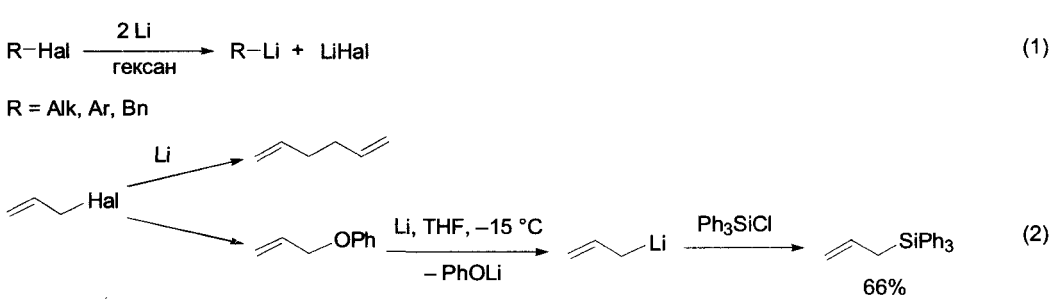
депротонированию по α-атому углерода, а образующийся карбанион сразу же фрагментирует, давая этилен и енолят ацетальдегида (уравнение 2). Поэтому применять тетрагидрофуран при работе RLi можно лишь при низких температурах. 1,2-Диметоксиэтан (глим, DME) еще более активен, чем тетрагидрофуран, и может претерпевать как элиминирование, промотируемое основаниями, так и нуклеофильную атаку по метильной группе (уравнение 3). В табл. 1 приведены приблизительные данные о стабильности RLi в эфирных растворителях.

Таблица 1. Температуры (°C), при которых время полупревращения литийорганических соединений ($t_{1/2}$) составляет 10 ч.

Соединение	Растворитель		
	Et_2O	THF	DME
MeLi	75	50	25
PhLi	50	25	0
n-BuLi	25	0	−25
s-BuLi	0	−25	−50
t-BuLi	−25	−50	−75

Классическим способом синтеза RLi является реакция алкилгалогенида с металлическим литием (метод А) (уравнение 1, схема 2.4). Реакция, как правило, проводится в алканах как растворителях. Использовать эфир возможно при получении метиллития или фениллития. *n*-Бутиллитий также

Схема 2.4



можно получить в эфире, однако желательно использовать этот реагент сразу после получения. Для приготовления эфирных растворов литийорганических соединений рекомендуется проводить замену растворителя — вначале из коммерческого реагента (раствора RLi в гексане) удаляют гексан в вакууме, а затем растворяют остаток в абсолютным эфире.

В реакцию с литием могут быть вовлечены алкил-, винил- и арилгалогениды. Аллилгалогениды в этих условиях дают исключительно гекса-1,5-диен, возникающий при взаимодействиии образующегося аллиллития с исходным галогенидом. Однако введение в реакцию с литием аллилфенилового эфира позволяет получать желаемый литиевый реагент. В уравнении 2 приведен пример этого способа генерация аллиллития и использования последнего для создания связи углерод–кремний.[3]

Механизм внедрения металла по связи углерод–галоген включает перенос электрона от металла на субстрат. Образующийся анион-радикал быстро распадается на галогенид-анион и свободный радикал, который берет от металла еще один электрон, давая металлорганическое производное (схема 2.5).

Схема 2.5

$$R{-}X + M \longrightarrow [R{-}X]^{-\bullet} + M^{+}$$

$$[R{-}X]^{-\bullet} \longrightarrow R\cdot + X^{-}$$

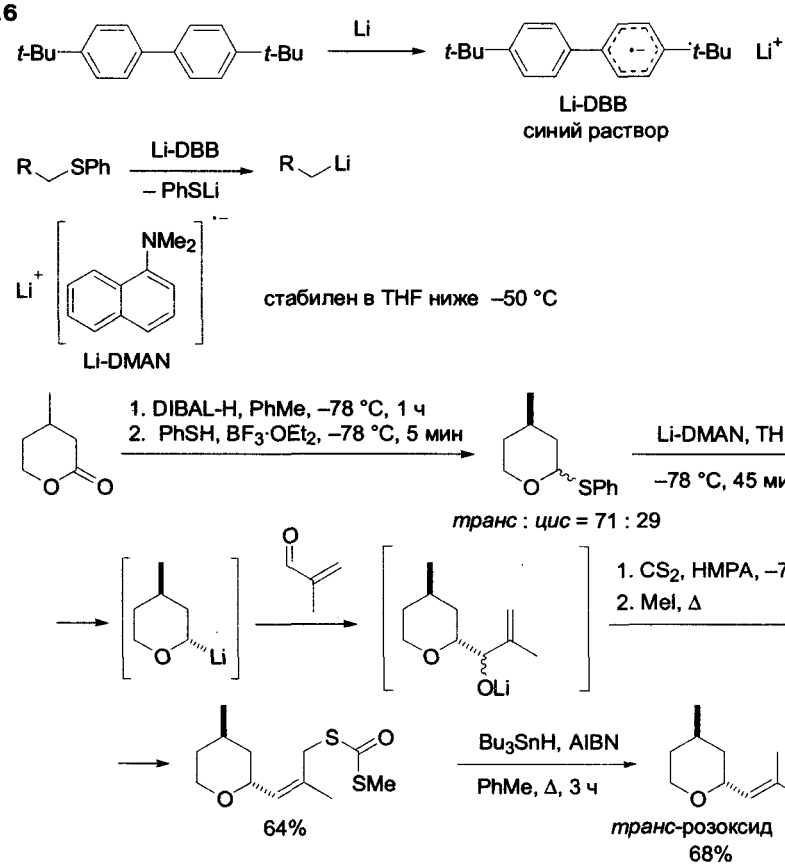
$$R\cdot + M \longrightarrow R{-}M$$

Очевидно, что лимитирующей стадией процесса является перенос электрона на субстрат, что в свою очередь определяется природой щелочного металла. Активность металлического лития может быть повышена добавлением следовых количеств натрия (~1%). Тем не менее, общим недостатком этого метода является низкая скорость реакции, что прежде всего связано с гетерогенностью процесса.

Для устранения этого недостатка было предложено достаточно оригинальное решение — добавление в реакционную смесь соединений, способных к легкому образованию растворимых анион-радикальных комплексов с щелочным металлом, которые сами по себе могут служить источником электронов. Одним из наиболее популярных реагентов этого типа является 4,4'-ди-(*трет*-бутил)бифенил, использующийся в стехиометрических или в каталитических количествах (уравнения 1 и 2, схема 2.6).[4] Аналогичным реагентом может служить 1-диметиламинонафталин. Его главным достоинством является легкость отделения от продуктов реакции при кислотной экстракции реакционной смеси, однако нестабильность соответствующего анион-радикала выше −50 °C несколько ограничивает область его использования.[5]

Под действием гомогенных реагентов процессы восстановления проходят, как правило, очень быстро даже при низких температурах, что позволяет генерировать литийорганические соединения с высокими выходами. С помощью гомогенных реагентов можно восстанавливать не только связь углерод–галоген, но и гораздо менее активную связь углерод–сера. В уравнении 3 приведен пример использования этого метода для α-тетрагидропиранильного аниона как ключевой стадии в синтезе *транс*-розоксида. Следует отметить, что исходный O,S-ацеталь использовали в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров, а соответствующее литийорганическое

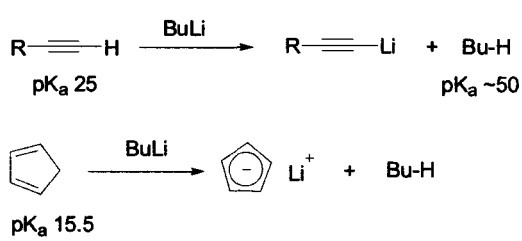
Схема 2.6



производное было получено в виде одного *транс*-изомера.[6] Известно, что α-оксикарбанионы конфигурационно устойчивы при низкой температуре, и наблюдаемый стереохимический результат связан с образованием наиболее устойчивого литийорганического соединения, протекающим по ион-радикальному механизму.

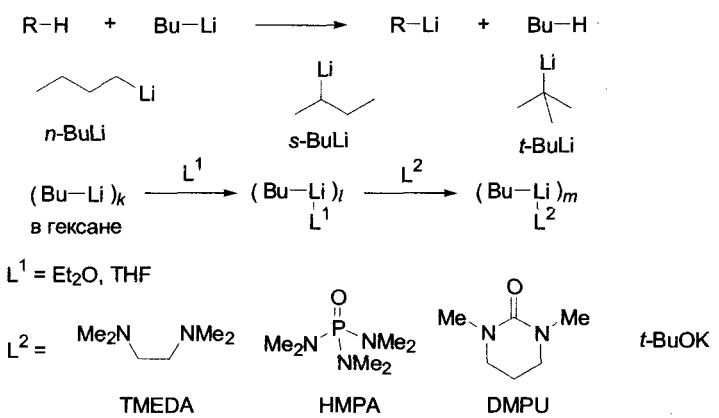
Являясь мощными основаниями, алкиллитиевые реагенты могут депротонировать очень широкий круг субстратов (метод В, схема 2.2). Наиболее легко депротонируются такие С–Н-кислоты, анионы которых стабилизируются за счет индуктивных или резонансных эффектов (схема 2.7). В частности, терминальные ацетилены, циклопентадиен, флуорен и ряд подобных соединений гладко дают соответствующие литиевые производные при действии бутиллития.

Схема 2.7



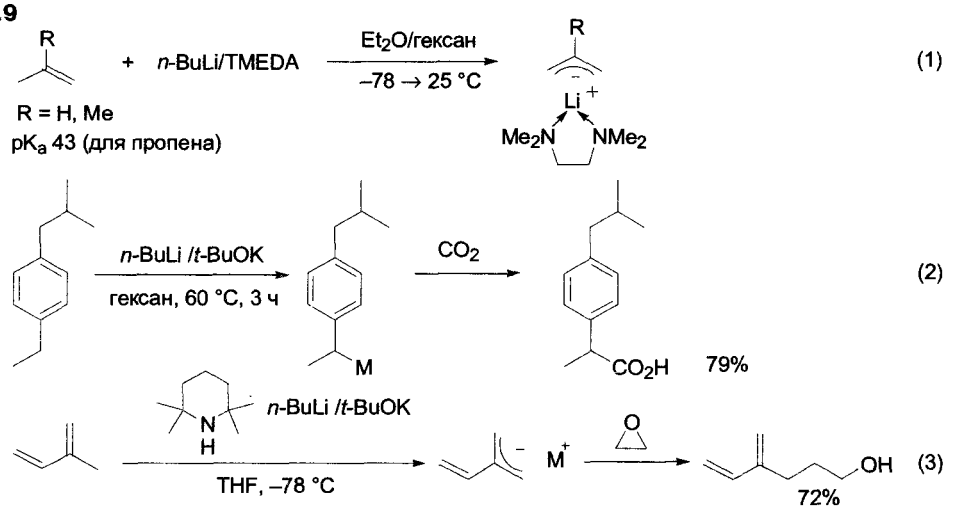
Основность AlkLi возрастает при переходе от первичных алкильных радикалов к третичным в ряду *н*-BuLi < *s*-BuLi < *t*-BuLi. В углеводородных растворителях литиевые производные находятся в агрегированном состоянии — в виде тетра- и гексамеров. При добавлении эфирных растворителей агрегация существенно снижается, и за счет координации лития с атомом кислорода увеличивается поляризация связи углерод–литий, что приводит к возрастанию основности. Этот эффект становится еще более сильным при использовании донорных сольватирующих добавок, таких как тетраметилэтилендиамин (TMEDA), гексаметилфосфотриамид (HMPA), диметилпропиленмочевина (DMPU) (схема 2.8).

Схема 2.8



Зачастую эффект координирующих добавок может быть очень ощутимым. Например, толуол не взаимодействует с *н*-бутиллитием в стандартных условиях, однако в присутствии TMEDA возможно депротонирование метильной группы. При использовании TMEDA удается провести депротонирование даже таких слабых C–H-кислот, как изобутилен или пропилен (уравнение 1, схема 2.9).[7] Еще более сильным активатором по сравнению с нейтральными основаниями Льюиса (TMEDA, HMPA) является *трет*-бутилат калия, а комбинация *н*-BuLi/*t*-BuOK, по-видимому, представляет

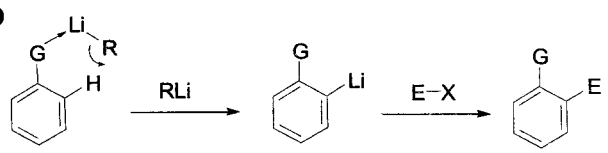
Схема 2.9



самую основную систему, которую можно просто создать из доступных реагентов. Роль *трет*-бутилата также заключается в комплексообразовании с атомом лития и поляризации связи C—Li. При действии комбинации *n*-BuLi/*t*-BuOK можно депротонировать почти любое соединение, даже такое как *пара*-изобутилэтилбензол (уравнение 2).[8] В этом примере реакция избирательно проходит по этильной группе, что свидетельствует о возможности селективных процессов даже с такими высокоактивными реагентами. Однако система *n*-BuLi/*t*-BuOK обладает заметными нуклеофильными свойствами, и, например, при попытке депротонировать изопрен происходит присоединение бутильного нуклеофила по двойной связи. Тем не менее изопрен можно пролитировать при использовании стерически затрудненного амида лития в присутствии *трет*-бутилата калия (уравнение 3).[9]

Металлированию сильно способствует наличие соседнего заместителя, содержащего неподеленную электронную пару (схема 2.10).[10] За счет координации с атомом лития существенно облегчается отрыв атома водорода, находящегося вблизи координирующего центра. Наиболее часто этот эффект проявляется в реакциях ароматических производных, которые подвергаются металлированию по *орто*-положению к координирующей группе, в качестве которой могут выступать алкокси-, амино- и амидо-заместители. Эффективность литирования возрастает при переходе от амино- и алкокси-заместителей к амидным. Последующая реакция литийорганического соединения с электрофилом приводит к продукту, соответствующему селективному введению заместителя в *орто*-положение к функциональной группе, что подчас трудно достижимо с помощью других методов.

Схема 2.10

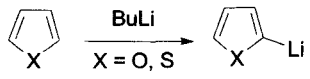


G = NR_2, $CH_2CH_2NR_2$ < OMe < CH_2NR_2, OCH_2OMe << $C(O)NR_2$, $OC(O)NR_2$

Наличие гетероатомов не только оказывает координирующее содействие, но и способствует стабилизации карбаниона за счет индуктивного эффекта. Например, простейшие гетероциклы тиофен и фуран подвергаются металлированию исключительно по α-положению (уравнение 1, схема 2.11). Аналогично, виниловые эфиры, такие как алкилвиниловые эфиры или их циклические аналоги (2,3-дигидрофуран и 3,4-дигидропиран), могут депротонироваться по атому углерода двойной связи, связанного с кислородом. Взаимодействие генерируемого винильного карбаниона с электрофилом с последующим гидролизом приводит к α-гидроксикетонам, как это показано на примере уравнения 2. При этом вся последовательность превращений соответствует введению ацил-анионного синтона.[11] Похожим примером служит металлирование трифтортолуола. В этом случае активация *орто*-положения обусловлена исключительно индуктивным эффектом, поскольку CF_3-группа является чрезвычайно слабым координирующим фрагментом (уравнение 3).[12]

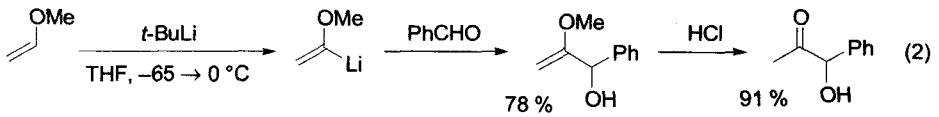
Обмен галогена на металл при взаимодействии галогенида и алкиллития (метод C) является одним из наиболее практичных способов получения

Схема 2.11

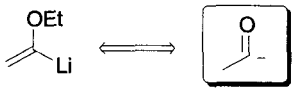


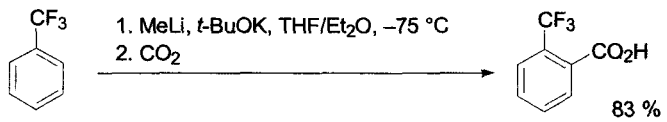
(1)

pK_a 30 (для тиофена)



(2)



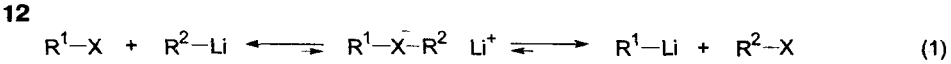


(3)

литиевых реагентов (уравнение 1, схема 2.12). Трансметаллированию, как правило, подвергаются иод- и бромпроизводные, хлориды гораздо менее активны. Принято считать, что реакция проходит через промежуточное образование ат-комплекса, диссоциация которого приводит либо к регенерации исходных соединений, либо к продуктам. Несмотря на вырожденный характер процесса (исходные и продукты представляют одни и те же классы соединений), реакция может быть сильно смещена в сторону более устойчивого карбаниона. В частности, арил- и виниллитиевые реагенты быстро и количественно получаются из соответствующих галогенпроизводных при действии бутиллития при −78 °C, так как различие в стабильности между sp^3- и sp^2-анионами достаточно существенно. Более того, при наличии двух различных галогенидов в одной молекуле возможно селективное литирование по sp^2-атому углерода (уравнение 2).[13]

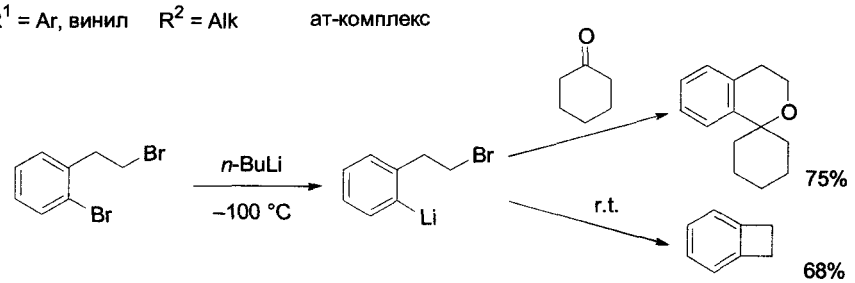
Обратимый характер обмена был продемонстрирован на примере, приведенном на схеме 2.13 в уравнении 1. Так, при взаимодействии фениллития с бициклическим дииодидом равновесие смещено в сторону исходных соединений, однако присутствующее в незначительной концентрации sp^3-литиевое производное может подвергаться внутримолекулярному алкилированию. В результате равновесие смещается вправо, а основным продуктом реакции оказывается производное циклобутана.

Схема 2.12



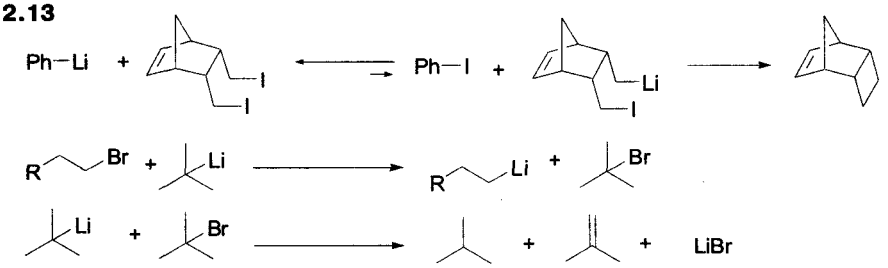
(1)

R^1 = Ar, винил R^2 = Alk ат-комплекс



(2)

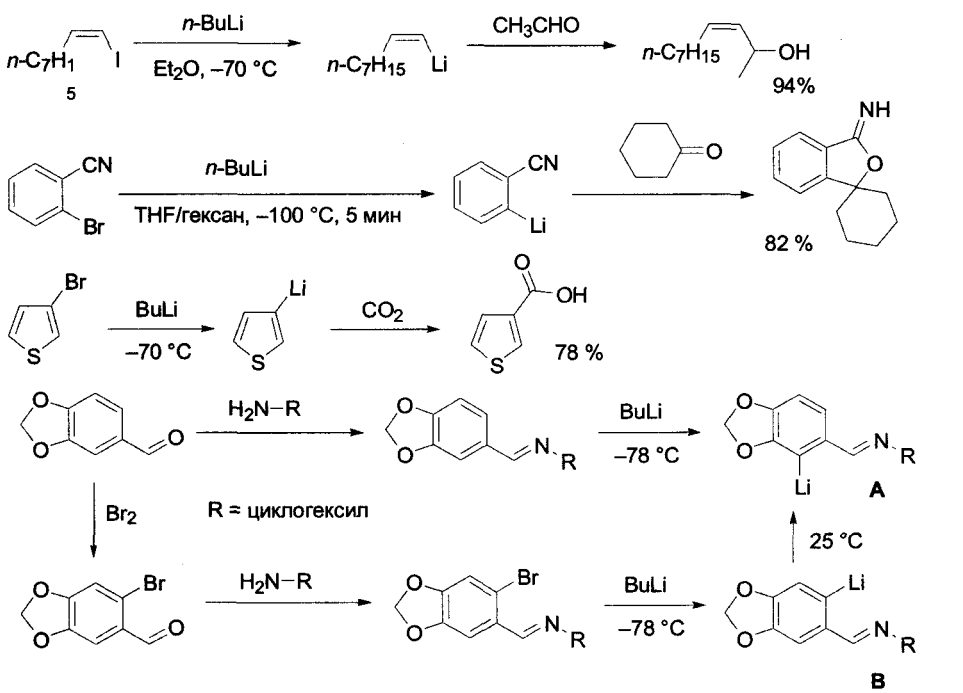
Схема 2.13



Получение первичных алкиллитиевых производных как реагентов также возможно по аналогичной схеме, только для этого требуется применять более сильный металлирующий агент — *трет*-бутиллитий, причем в количестве 2 эквивалентов. Именно последнее обстоятельство обусловливает полноту протекания требуемой реакции, поскольку образующийся при этом *трет*-бутилгалогенид немедленно подвергается элиминированию и, следовательно, выводится из равновесной смеси (уравнение 2).

Как правило, рассматриваемая реакция обмена проходит при низкой температуре, что позволяет получать литиевые реагенты, труднодоступные другими методами (схема 2.14). Например, этим путем можно генерировать *Z*-виниллитиевые производные,[14] в то время как при попытке получить такие реагенты по методу А (прямым восстановлением литием) образуется смесь геометрических изомеров из-за конфигурационной нестабильности свободных радикалов. При низкой температуре можно синтезировать арилитиевые реагенты, содержащие электрофильную нитрильную группу (уравнение 2).[15] При действии бутиллития на β-бромтиофен образуется

Схема 2.14

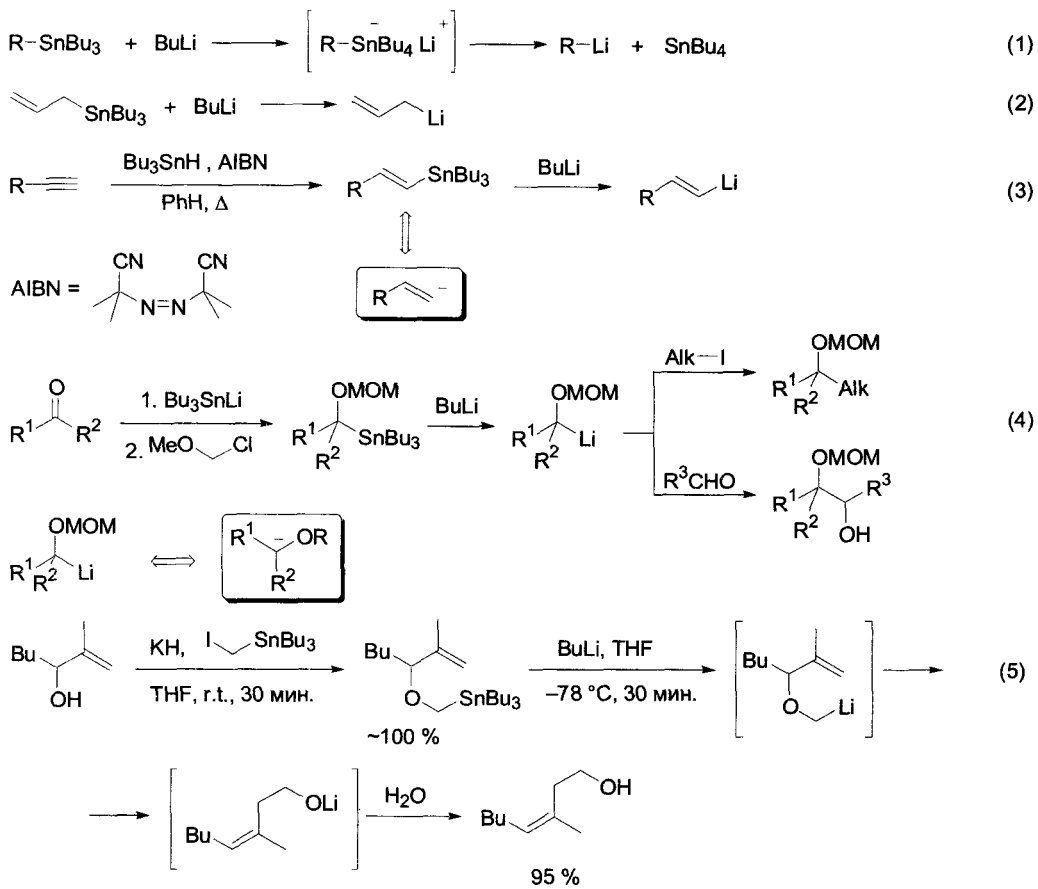


β-тиениллитий, который нельзя получить депротонированием незамещенного тиофена (уравнение 3). В последнем примере возможность проведения реакции при −70 °C очень важна, так как β-тиениллитий разлагается при повышенных температурах, что может быть связано с раскрытием тиофенового кольца или перегруппировкой в α-тиениллитий.

Введение атома галогена прямым галогенированием ароматических соединений является очень удобным инструментом для реализации селективного металлирования. Например, депротонирование бутиллитием *N*-циклогексилимина альдегида, содержащего диоксолановый цикл, приводит исключительно к реагенту **A**, что, вероятно, связано с комплементарным влиянием атомов азота и кислорода, находящихся в соседних положениях по отношению к карбанионному центру (уравнение 4а). Однако после бромирования, протекающего в положение 6, трансметаллирование тем же бутиллитием при −78 °C гладко дает литийорганическое производное **B**. Интересно, что последнее легко изомеризуется в **A** при повышении температуры до комнатной.[16]

Синтез литийорганических соединений путем замены менее электроположительного металла на литий (метод D) используется достаточно часто, особенно если в качестве исходных субстратов выступают станнильные производные (уравнение 1, схема 2.15). При взаимодействии трибутил-

Схема 2.15



станнильных субстратов с бутиллитием вначале образуется комплекс пентакоординированного олова как интермедиат (ат-комплекс), который далее элиминирует более стабильный карбанион. В ряде случаев такой подход оказывается удобнее, чем другие методы синтеза литиевых реагентов. Например, аллиллитий легко можно получить по реакции аллилтрибутилолова с бутиллитием (уравнение 2). Применение реакции гидростаннилирования ацетиленов в сочетании с олово-литиевым обменом является удобным способом синтеза *E*-виниллитиевых реагентов (уравнение 3; реакция гидростаннилирования с участием AIBN происходит по свободнорадикальному механизму, который будет подробно разбираться в главе 21).

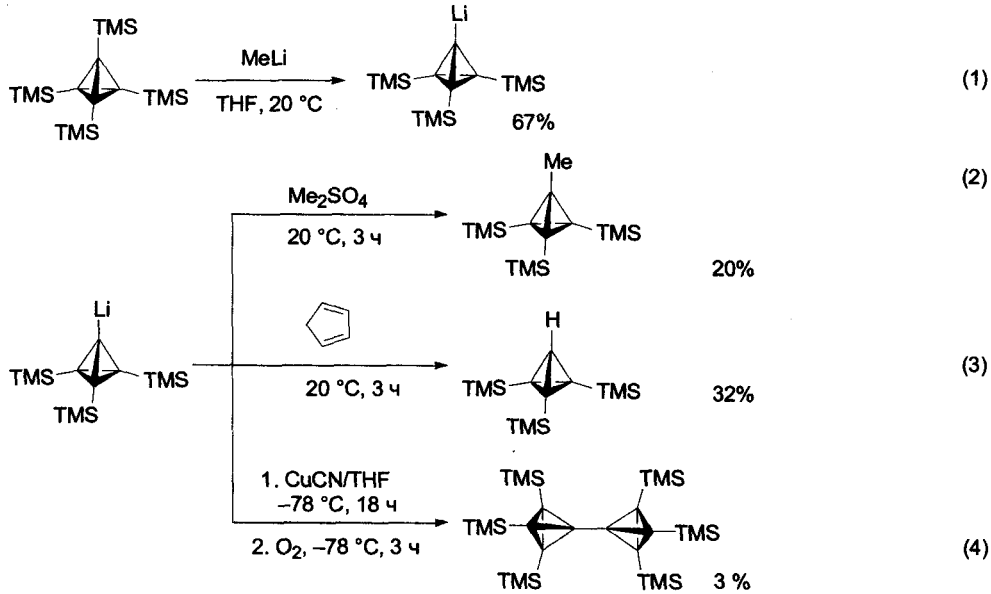
α-Оксикарбанионы также образуются в результате обмена соответствующих станнильных производных, которые, в свою очередь, легко получаются присоединением станнильного аниона к альдегидам или кетонам с последующим алкилированием алкоголята метоксиметилхлоридом (уравнение 4).[17] Для получения станнильных эфиров с незамещенной метиленовой группой гораздо более удобен способ, основывающийся на алкилировании спирта трибутилиодметилстаннаном. В уравнении 5 показан общий и достаточно надежный метод синтеза тризамещенных алкенов с *Z*-двойной связью исходя из аллиловых спиртов, использующий на ключевой стадии генерацию литийорганического интермедиата и его [2,3]-сигматропную перегруппировку.[18]

Аналогичные превращения менее типичны для кремнийорганических производных, поскольку связь кремний–углерод значительно прочнее, чем олово–углерод. Тем не менее, в принципе такие реакции возможны, и иногда они оказываются очень полезными, особенно в тех случаях, когда именно кремнийорганические производные наиболее доступны как субстраты для генерации стабилизированных карбанионных реагентов.

Один из самых ярких примеров такого рода, описанный недавно, стóит того, чтобы его рассмотреть более подробно. В 1980-х годах казалось достоверно установленным, что стабильность тетраэдранового скелета может быть обеспечена лишь при наличии четырех объемных *трет*-бутильных или триметилсилильных заместителей. Считалось, что именно наличие подобного «корсета» удерживает от распада предельно напряженный остов молекулы, и сама возможность получения каких-либо иных производных, содержащих тетраэдрановый фрагмент, не могла рассматриваться иначе, как беспочвенная фантазия.

Однако совсем недавно (в 2003 г.) было обнаружено, что тетракис(триметилсилил)тетраэдран при действии метиллития подвергается металлированию, давая с выходом 67% монолитиевое производное, стабильное при обычной температуре в отсутствие воздуха и влаги (уравнение 1, схема 2.16). Оно оказалось достаточно активным С-нуклеофилом, и под действием диметилсульфата из него было получено метильное производное, а при протонировании — трис(триметилсилил)тетраэдран (уравнения 2 и 3). К удивлению авторов, оба этих производных оказались термически стабильными соединениями.[19] Наконец, удалось также осуществить окислительную димеризацию литийтетраэдрана (через промежуточное образование медного производного), что привело к получению бис-тетраэдрана. Последний продукт, также оказавшийся вполне стабильным, был выделен с выходом 3%, что, однако, не помешало детально изучить строение этого экзоти-

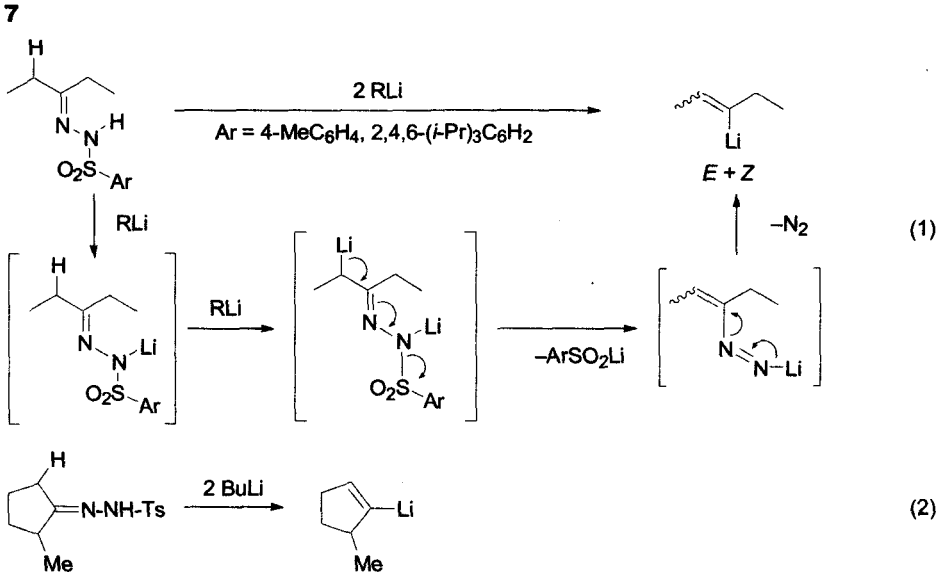
Схема 2.16



ческого соединения и в значительной степени прояснить особенности реакционной способности производных тетраэдрана.

Специфическим методом получения виниллитиевых производных является реакция Шапиро (схема 2.17).[20] Механизм этой реакции предполагает превращение арилсульфонилгидразонов кетонов, содержащих хотя бы один атом водорода в α-углеродном центре, в бис-анионы под действием двух эквивалентов бутиллития с последующей фрагментацией гидразонового фрагмента (уравнение 1). Важность этого метода для синтетической практики обусловлена прежде всего тем, что кетоны, как правило, являются более доступными соединениями, чем винилгалогениды. Реакция Шапиро осо-

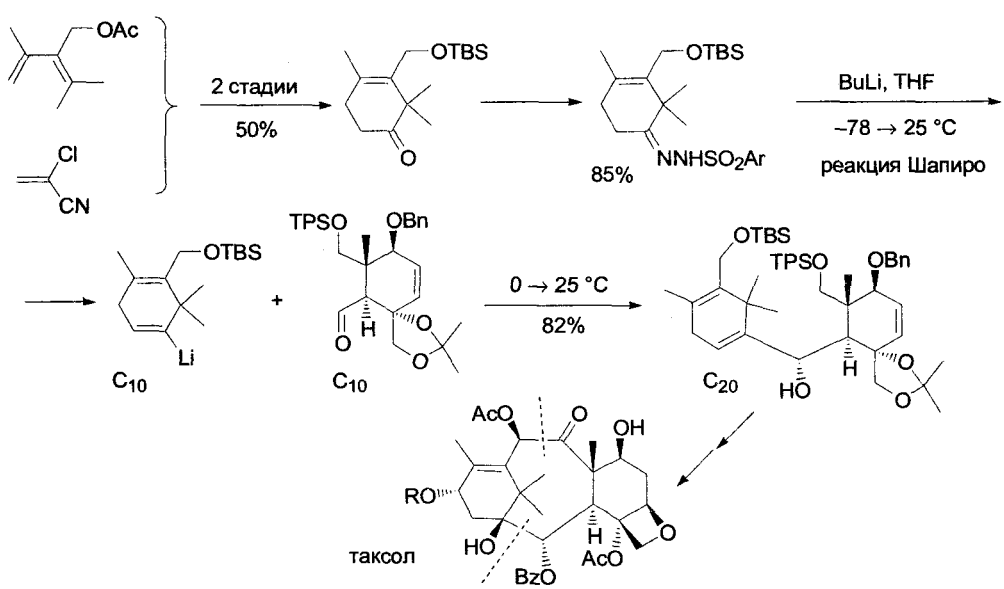
Схема 2.17



бенно важна для превращения циклических кетонов в соответствующие виниллитиевые реагенты. Отличительной особенностью этого превращения является почти полная региоселективность образования двойной связи, что определяется предпочтительностью отрыва протона от менее замещенного атома углерода (кинетический контроль) (уравнение 2). Надежность реакции Шапиро в применении к субстратам самого различного строения делает этот метод одним из наиболее часто используемых в схемах полного синтеза, предполагающих получение виниллитиевых производных.

Хорошим примером может служить синтез таксола, в котором реакция Шапиро была эффективно использована на ключевой стадии сборки требуемого C_{20}-бициклического предшественника, содержащего полный набор атомов углерода целевой молекулы из двух C_{10} блоков (схема 2.18).[21] Следует подчеркнуть, что представленный на схеме ретросинтетический анализ структуры молекулы таксола был основан на выборе именно такого способа «сшивания» двух основных блоков с учетом того, что полизамещенный циклогексанон, требуемый для получения виниллитиевого интермедиата, можно достаточно легко синтезировать по реакции Дильса–Альдера из простых и доступных предшественников.

Схема 2.18

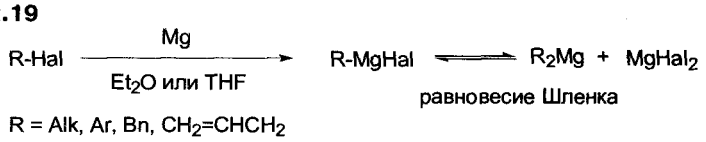


2.3 Реагенты Гриньяра

На схеме 2.19 дано обобщенное уравнение стандартной реакции получения реактивов Гриньяра. По своей сути эта реакция является окислительным включением магния по связи углерод–галоген (Mg(0) → Mg(II)) (метод А, восстановление).

В действительности, получающиеся при этом реагенты существуют в растворе в виде равновесной смеси с диалкилмагнием и магнийгалогенидами (равновесие Шленка). Это равновесие может быть целиком сдвинуто вправо, если к полученному раствору реагента добавить эквимолярное ко-

Схема 2.19



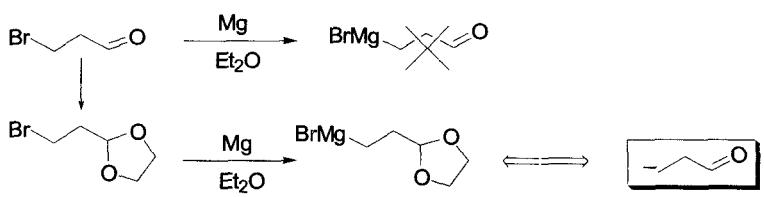
личество диоксана, образующего комплекс с дигалогенидом магния, нерастворимый в эфире. Существование равновесия Шленка означает присутствие в растворе галогенида магния, который способен проявлять свойства кислоты Льюиса, что в ряде случаев может оказывать влияние на результат реакции RMgX с электрофилом.

Препаративно синтез реактива Гриньяра проводится путем прибавления органилгалогенида к магниевой стружке в среде абсолютного эфира или тетрагидрофурана. Очень часто для инициирования реакции используется активация магния следами йода или дибромэтаном. Почти универсальным и очень эффективным путем активации поверхности магния является использование ультразвука.

Рассматриваемый метод применим для получения широкого круга магнийорганических производных, содержащих первичные, вторичные или третичные, аллильные, бензильные или арильные заместители. Первоначально его нельзя было применять для получения винилмагниевых производных (из-за легко протекающей реакции элиминирования с образованием ацетилена), но это ограничение удалось преодолеть благодаря замене эфира на тетрагидрофуран (Норман, 1960 г.).

Несмотря на простоту получения реактивов Гриньяра с использованием элементарного магния, эта реакция имеет ряд ограничений. Например, в субстрате не должно быть функциональных групп, несовместимых с реактивом Гриньяра, типа сложноэфирной или нитрильной, поскольку в подобных случаях трудно избежать взаимодействия этих электрофильных функциональных групп с возникающим карбанионным фрагментом. Очевидное решение этой проблемы — использование защитных групп, как это показано на примере получения защищенного производного β-броммагнийпропаналя (схема 2.20). Этот реагент, как и его аналоги, часто используются в синтезе как эквиваленты β-карбонилзамещенного нуклеофильного синтона.

Схема 2.20

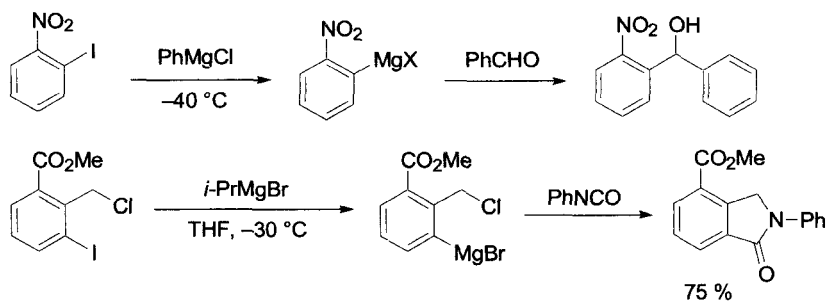


Анализ реакционной способности реагентов Гриньяра позволил предположить, что проблемы, связанные с их генерации из функционализированных субстратов, в значительной степени обусловлены тем обстоятельством, что получение магнийорганических реагентов проводится, как правило, при 0–20 °С или даже при температуре кипения эфира (35 °С).

Разработка методов генерации реактивов Гриньяра по реакции обмена между органилгалогенидом и другим реактивом Гриньяра (метод С на схеме 2.2) позволила существенно понизить температуру реакции и, как следствие, улучшить характеристики хемоселективности для случая полифункциональных субстратов.[22]

Этот подход нашел широкое применение для получения арил- и винилмагниевых соединений из арил- и винилгалогенидов при действии алкилмагниевых реагентов. Как и в случае литиевых производных, равновесие в этих системах сдвигается в сторону термодинамически более устойчивого sp^2-центрированного карбаниона. Более того, можно использовать даже равновесие между двумя sp^2-реагентами, сильно различающимися по стабильности, как это показано на схеме 2.21 в уравнении 1. Разницы в стабильности фенильного и *орто*-нитрофенильного анионов оказывается достаточно для количественного образования нитрозамещенного реактива Гриньяра.[23]

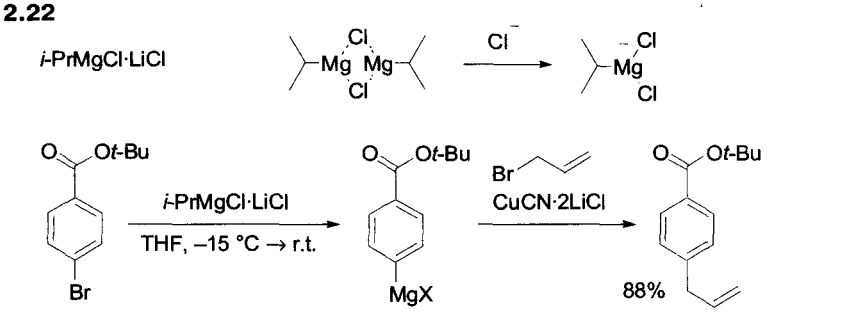
Схема 2.21



В реакциях галоген-магниевого обмена иод существенно более активен, чем бром. Поэтому для случаев, когда необходимо реализовать наиболее мягкое образование реактива Гриньяра, целесообразно использовать арил- или винилиодиды. Таким примером является реакция, когда удается приготовить металлорганический реагент, содержащий как достаточно активную сложноэфирную группу, так и фрагмент электрофильного бензилгалогенида (уравнение 2).[24]

Существенное усовершенствование этой методики было предложено Кнохелем и сотрудниками, которые обнаружили, что присутствие 1 эквивалента хлорида лития существенно ускоряет бром–магниевый обмен.[25] Предположительно, хлорид-ион разрушает магниевые агрегаты, приводя к частицам с более полярной связью магний–углерод (уравнение 1, схе-

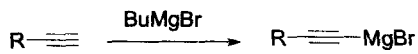
Схема 2.22



ма 2.22). В присутствии LiCl удается получать реактивы Гриньяра из разнообразных арилбромидов в препаративно удобных условиях (уравнение 2).

Депротонирование C–H-кислот под действием алкилмагнийгалогенидов (метод B, схема 2.2) используется довольно редко, что обусловлено в первую очередь более низкой основностью магниевых производных по сравнению с литиевыми аналогами. Тем не менее этот метод особенно удобен для генерации ацетиленидов магния. Эта реакция столетней давности (реакция Иоцича, 1920 г.) широко используется и в современной практике (схема 2.23).

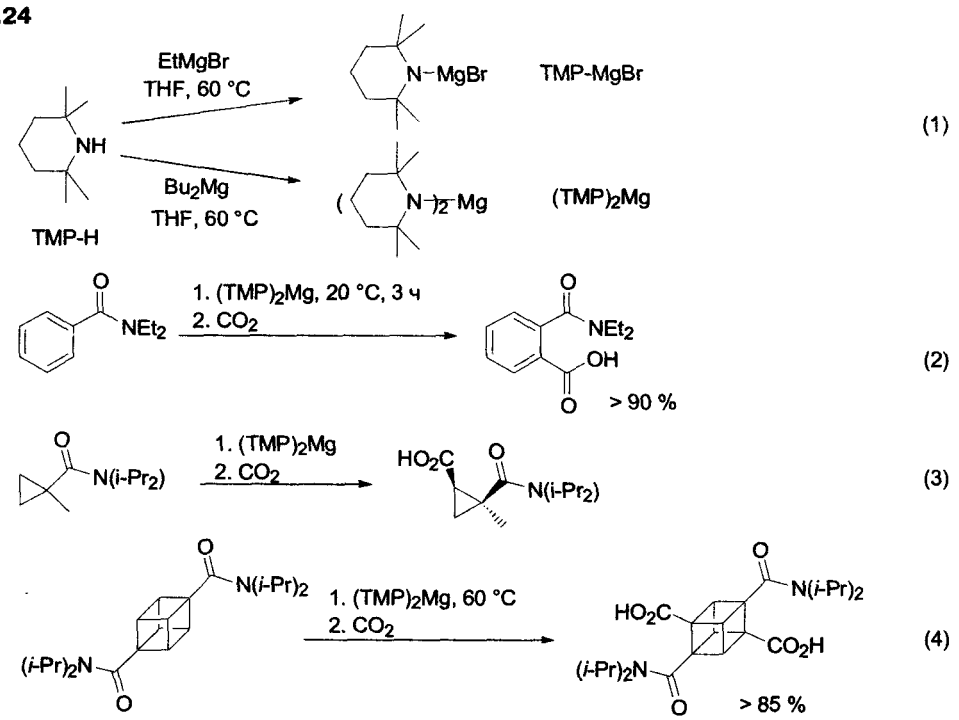
Схема 2.23



Относительно недавно было найдено, что в ряде случаев в качестве эффективных реагентов прямого магнезирования C–H-кислот могут быть использованы сильные ненуклеофильные основания типа R_2NMgBr (аналог хорошо известного LDA) и $(R_2N)_2Mg$, легко получаемые реакцией этилмагнийбромида или дибутилмагния с соответствующим вторичным амином (например, с диизопропиламином или 2,2,6,6-тетраметилпиперидином, сокращенно TMP) (уравнение 1, схема 2.24).[26] Особую ценность этим основаниям придает их повышенная термическая стабильность — в отличие от литиевых производных, они выдерживают многочасовое кипячение в тетрагидрофуране (для сравнения, 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития нестабилен в тетрагидрофуране при температуре выше 0 °C).

Амиды магния были разработаны для *орто*-магнезирования субстратов, содержащих карбоксамидный заместитель. Как мы уже отмечали выше, в

Схема 2.24



такого рода системах обеспечивается возможность дополнительной стабилизации карбанионного интермедиата за счет внутримолекулярной координации противоиона. Естественно, что подобный эффект будет значительно более выражен в том случае, когда таким противоионом является магний.

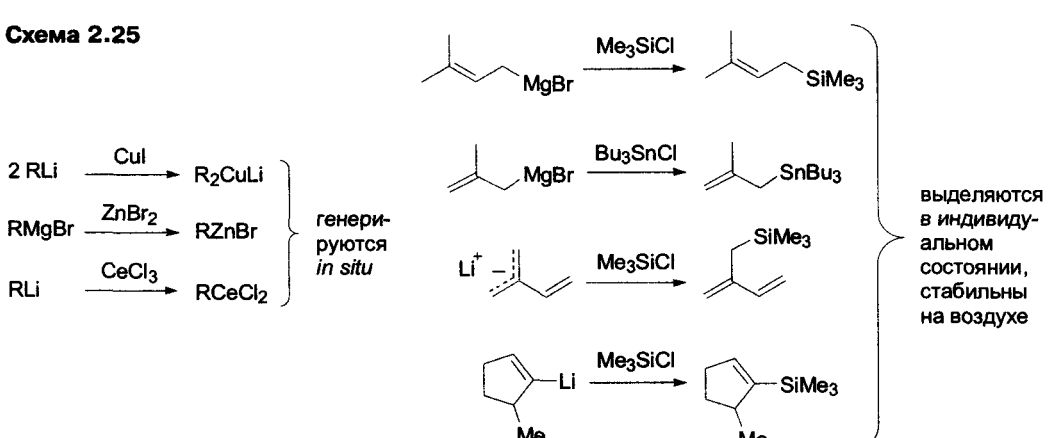
Применение магниевых оснований оказалось удобным не только для *орто*-функционализации ароматических карбоновых кислот (уравнение 2), но и для превращения ряда других С–Н-кислот в карбанионные производные. Так, с помощью этих реагентов удалось осуществить эффективное металлирование карбоксамидов циклопропанового ряда (уравнение 3). Отметим, что кислотность С–Н-связи в напряженной системе циклопропана обусловлена повышенным *s*-характером этой связи.

Пример, показанный в уравнении 4, иллюстрирует те уникальные возможности, которые открывает рассматриваемый метод прямого магнезирования применительно к функционализации кубана. Хотя С–Н-кислотность последнего достаточно высока (на 5 порядков выше, чем у обычных углеводородов, например циклогексана), металлирование самого кубана провести не удается. Однако этой цели легко добиться, если в качестве субстрата использовать бис(диалкиламид)кубандикарбоновой кислоты (эта кислота — полупродукт в синтезе незамещенного кубана), а металлирование проводить с помощью TMPMgBr или $(TMP)_2Mg$ (уравнение 4). Именно на основе такой схемы функционализации получила развитие интереснейшая химия производных кубанового ряда.[27]

2.4 Металлорганические реагенты других классов

Несмотря на огромные возможности использования литий- и магнийорганических производных в качестве нуклеофилов в реакциях образования углерод-углеродной связи, есть еще одна область их использования, которая не выглядит существенной на первый взгляд, а на самом деле чрезвычайно значима. Известно, что при взаимодействии RLi или RMgBr с галогенидами практически любых более электроотрицательных элементов можно заменить связь углерод–литий (или углерод–магний) на связь углерод–элемент (примеры приведены на схеме 2.25). А зачем, собственно, это делать, если углеродный скелет никак не модифицируется (R остается неизменным), а кроме того, как исходное (RLi или RMgBr), так и продукт (R-

Схема 2.25

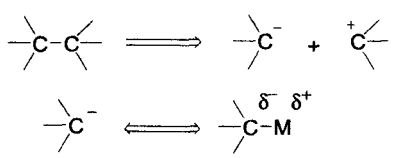


элемент) используются как нуклеофильные реагенты для одной и той же цели — для переноса органического фрагмента (R) на электрофил?

На самом деле, в этом есть совершенно определенный смысл. Дело в том, что, несмотря на синтетическую эквивалентность различных элементорганических реагентов, их реакционная способность существенно зависит от природы элемента. Более того, эти различия бывают столь велики, что кардинально меняются условия проведения формально одинаковых превращений (от суперосновных до суперкислых сред). Вследствие этого возникает совершенно иная область применения метода, а значит, требуются другие подходы к выбору функциональных групп, а в некоторых случаях может измениться даже стратегия синтеза!

Итак, при рассмотрении серии реагентов возникает законный вопрос: как можно сравнить их реакционную способность и от чего она зависит? Для ответа на этот вопрос более детально рассмотрим реакцию образования C–C-связи, проходящую по гетеролитическому механизму (схема 2.26). В предельном варианте связь образуется из фрагмента, несущего неподеленную пару электронов, и фрагмента, предоставляющего вакантную орбиталь. На практике такая предельная схема реакции, включающая взаимодействие положительно и отрицательно заряженных частиц, реализуется крайне редко. В действительности же в качестве нуклеофила выступает молекула, содержащая связь углерод–элемент, в которой электронная плотность сдвинута от элемента к углероду. Очевидно, чем более поляризована эта связь, тем более активным донором пары электронов, т.е. более сильным нуклеофилом, будет реагент.

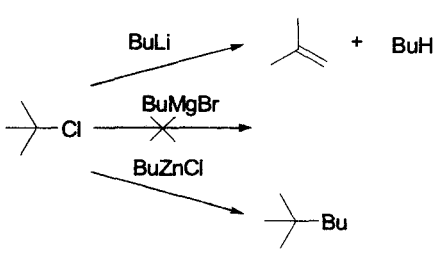
Схема 2.26



Полярность связи углерод–элемент, в первую очередь, определяется электроотрицательностью элемента, что отражается в достаточно простых и общих закономерностях: а) в периоде полярность связи углерод–элемент падает при возрастании атомного номера (например, R–Na > R–MgX > $R–AlX_2$ > $R–SiX_3$) и б) в группе полярность возрастает при возрастании атомного номера (например, R–Li < R–Na < R–K).

В качестве простейшего примера зависимости направления хода реакции от природы металла можно рассмотреть взаимодействие *трет*-бутилгалогенида с различными реагентами (схема 2.27). Так, бутиллитий в этой реакции будет выступать в качестве основания, давая изобутилен и бутан. Бутилмагнийбромид не будет реагировать вообще, а производное цинка даст продукт C–C-сочетания.

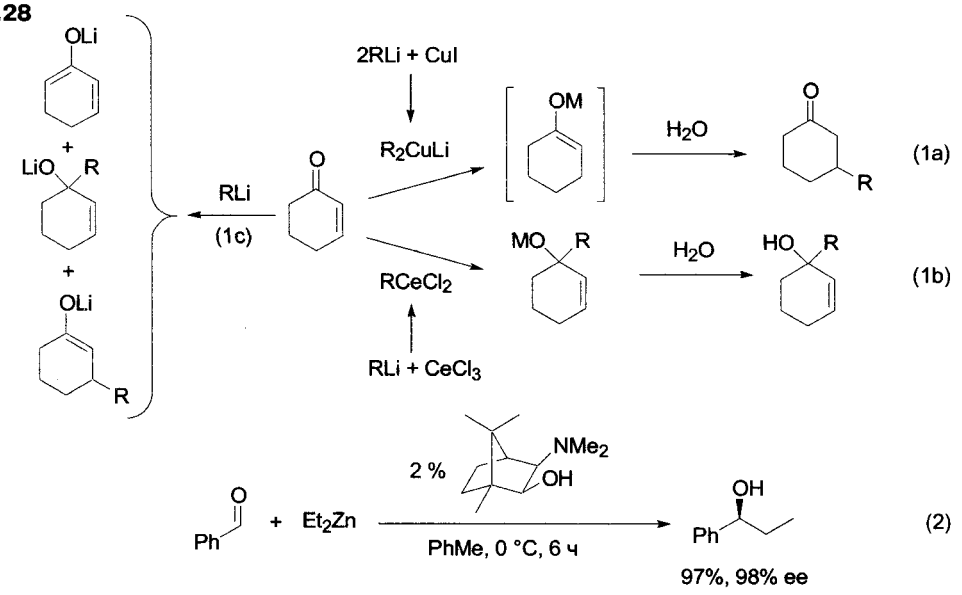
Схема 2.27



Для еще более наглядной демонстрации влияния природы металла сравним три группы производных: а) соединения лития и магния, б) соединения меди и цинка и в) соединения кремния и олова. Хорошо известно, что литий- и магнийорганические соединения являются сильными нуклеофилами, способными реагировать с карбонильными соединениями, включая кетоны, сложные эфиры и амиды. В то же время эти соединения проявляют свойства сильных оснований, особенно по отношению к легко енолизуемым кетонам.

Соединения цинка, меди и церия имеют совершенно иной профиль реакционной способности. Хотя они тоже высокочувствительны к кислороду и воде, они гораздо менее основны по сравнению с RLi и RMgBr и не депротонируют многие C–H-кислоты. А главная особенность производных цинка и меди — они существенно менее нуклеофильны и совершенно неактивны по отношению к сложным эфирам, и, как правило, по отношению к кетонам. Последнее обстоятельство открывает огромные синтетические возможности, позволяя достигать высокой хемоселективности для полифункциональных субстратов. Например, диалкилкупраты лития R_2CuLi в реакциях с α,β-непредельными карбонильными соединениями реагируют исключительно по двойной связи C=C, приводя к продуктам реакции Михаэля (уравнение 1a, схема 2.28).

Схема 2.28



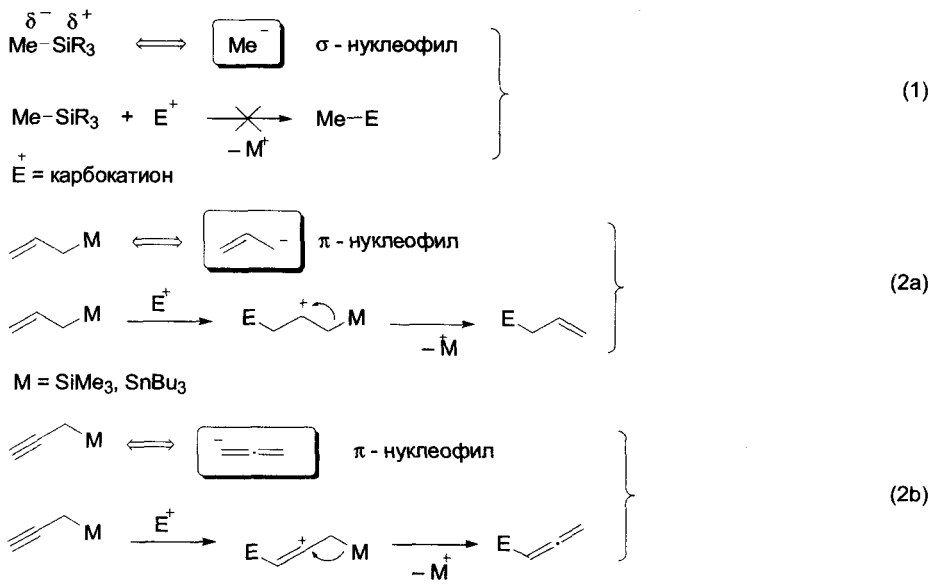
В противоположность соединениям меди церийорганические соединения реагируют исключительно по карбонильной группе (уравнение 1b). Следует отметить, что в аналогичных условия классические реагенты RLi и RMgBr дают смеси продуктов 1,2- и 1,4-присоединения (уравнение 1c).

Низкая активность диалкилцинка по отношению к кетонам открывает путь к асимметрическому синтезу. Так, диэтилцинк очень медленно взаимодействует с бензальдегидом, однако добавление нескольких процентов хирального катализатора инициирует процесс, что дает 1-фенилпропанол с высоким энантиомерным избытком (уравнение 2). В данном случае амино-

спирт взаимодействует с диэтилцинком, и образующийся цинковый алкоголят выступает в качестве активного катализатора реакции диэтилцинка с бензальдегидом.[28]

При переходе к кремнию и олову можно увидеть еще более кардинальное изменение свойств. Органосиланы и органостаннаны проявляют крайне слабые основные свойства. Точнее говоря, для их протонирования нужны мощные протонные кислоты типа трифторуксусной (CF_3CO_2H) или трифторметансульфоновой (CF_3SO_3H). Поэтому неудивительно, что с углеродными электрофилами алкилсиланы и алкилстаннаны не взаимодействуют. Иными словами, силаны и станнаны являются очень слабыми σ-нуклеофилами (уравнение 1, схема 2.29).

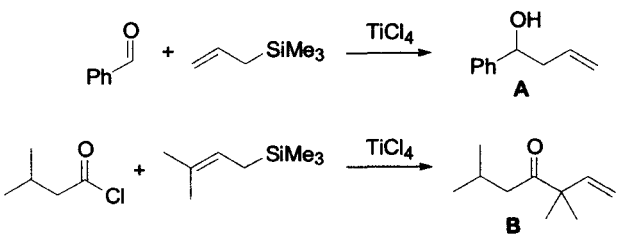
Схема 2.29



Ситуация меняется при наличии двойной или тройной связи, как в аллильных или пропаргильных реагентах. В этих случаях появляется другая возможность — атака электрофила по π-системе с последующим уходом силильной или станнильной группы (уравнения 2a,b). Однако даже аллилсиланы и аллилстаннаны не реагируют с нейтральными С-электрофилами — алкилгалогенидами, карбонильными соединениями. Для вовлечения кремниевых и станнильных реагентов в реакции С—С-сочетания необходимо использовать очень сильные электрофилы, в качестве которых могут служить катионные частицы, генерируемые из алкилгалогенидов или карбонильных соединений и кислот Льюиса.

Например, бензальдегид может сосуществовать с аллилтриметилсиланом сколь угодно долго без признаков взаимодействия, но после добавления четыреххлористого титана реакция происходит очень быстро даже при отрицательных температурах, давая с высоким выходом соответствующий спирт[29] (уравнение 1, схема 2.30). Разумеется, продукт **A** также легко получить, используя стандартный аллилмагнийхлорид. Этого, однако, нельзя сказать о кетоне **B**, показанном в уравнении 2, так как соответствующий

Схема 2.30



реактив Гриньяра, диметилаллилмагнийгалогенид, во-первых, будет реагировать с образованием не только кетона, но и продукта бис-аллилирования (третичного спирта), и, во-вторых, трудно контролировать региоселективность образования С–С-связи в такой аллильной системе.

В настоящем разделе мы коротко рассмотрели некоторые аспекты получения и реакционной способности элементорганических соединений, иных чем производные лития и магния. В последующих главах мы неоднократно будем возвращаться к различным вариантам использования этих реагентов в синтезе при обсуждении конкретных проблем, связанных с образованием С–С-связи.

2.5 Литература

1. M.Schlosser, Ed., *Organometallics in synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Chichester, 2002
2. (a) M.Schlosser, Organoalkali Chemistry, In *Organometallics in Synthesis*, M. Schlosser, Ed, 2nd ed., John Wiley & Sons, Chichester, 2002, p 1-352; (b) J.C.Stowell, Carbanions in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Chichester, 1979; (c) *Science of synthesis*, Vol 8a, M.Majewski, and V.Snieckus, Eds., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006
3. J.J.Eisch, A.M.Jacobs *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2145
4. P.K.Freeman, L.L.Hutchinson *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924
5. (a) S.Bank, N.Platz *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2097; (b) T.Cohen, J.Matz *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 311
6. T.Cohen, M.-T.Lin *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1130
7. S.Akiyama, J.Hooz *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4115
8. F.Faigl, M.Schlosser *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3369
9. P.A.A.Klusener, L.Tip, L.Brandsma *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2041
10. (a) H.W.Gschwend, H.R.Rodriquez, Heteroatom-facilitated lithiations, *Org. React.* **1979**, *26*, 1-360; (b) V.Snieckus, Directed Ortho Metalation. Tertiary Amide and O-Carbamate Directors in Synthetic Strategies for Polysubstituted Aromatics, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933
11. J.E.Baldwin, G.A.Hoefle, O.W.Lever, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7125
12. M.Schlosser, F.Mongin, J.Porwisiak, W.Dmowski, H.H.Büker, N.M.M.Nibbering *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1281
13. W.E.Parham, L.D.Jones, Y.A.Sayed *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1184
14. (a) G.Cahiez, D.Bernard, J.F.Normant *Synthesis*, **1976**, 245; (b) T.Yokoo, H.Shinokubo, K.Oshima, K.Utimoto, *Synlett*, **1994**, 645
15. W.E.Parham, L.D.Jones *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1187
16. F.E.Ziegler, K.W.Fowler *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1564
17. (a) W.C.Still *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481; (b) J.S.Sawyer, A.Kucerovy, T.L.Macdonald, G.McGarvey *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 842
18. W.C.Still, A.Mitra *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1927
19. (a) A.Sekiguchi, M.Tanaka *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12684; (b) M.Tanaka, A.Sekiguchi *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5821
20. R.M.Adlington, A.G.M.Barrett, Recent Applications of the Shapiro Reaction, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 55

21. K.C.Nicolaou, R.K.Guy *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2079
22. P.Knochel, W.Dohle, N.Gommermann, F.F.Kneisel, F.Kopp, T.Korn, I.Sapountzis, V.A.Vu, Highly Functionalized Organomagnesium Reagents Prepared through Halogen-Metal Exchange, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302
23. I.Sapountzis, H.Dube, R.Lewis, N.Gommermann, P.Knochel *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2445
24. T.Delacroix, L.Bérillon, G.Cahiez, P.Knochel *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8108
25. A.Krasovsky, P.Knochel *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333
26. P.E.Eaton, C.H.Lee, Y.Xiong *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016
27. P.E.Eaton, Cubanes: Starting Materials for the Chemistry of the 1990s and the New Century, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1421-1436
28. M.Kitamura, S.Okada, S.Suga, R.Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028
29. W.P.Weber, *Silicon Reagents for Organic Synthesis;* Springer: New York, 1983

Глава 3. Купратные реагенты в реакциях С–С-сочетания

3.1 Классический вариант реакции Вюрца и проблема хемоселективности 71
3.2 Общая характеристика купратных реагентов 73
3.3 Особенности реакционной способности органокупратов как С-нуклеофилов 74
3.4 Купратный вариант сочетания по Вюрцу 75
3.4.1 Реакции с алкильными электрофилами 75
3.4.2 Реакции образования sp^2–sp^3-связи С–С 79
3.4.3 Реакции с аллильными электрофилами 82
3.4.4 Эпоксиды и лактоны как электрофилы 87
3.5 Литература 89

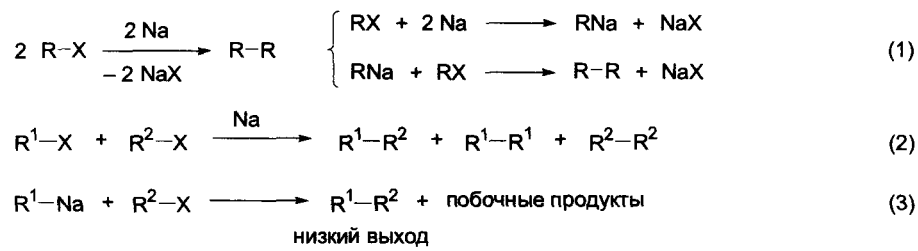
3.1 Классический вариант реакции Вюрца и проблема хемоселективности

Образование углерод-углеродной связи между двумя алкильными фрагментами является очень непростой задачей. Первая попытка ее решения может быть отнесена к середине XIX в., когда А.Вюрцом было обнаружено сдваивание алкилгалогенидов в присутствии металлического натрия (уравнение 1, схема 3.1). Считается, что реакция Вюрца проходит в две стадии, включая образование алкилнатриевого производного с последующим взаимодействием с алкилгалогенидом. Возникает соблазн рассмотреть стадию образования С–С-связи как реакцию С-нуклеофила с С-электрофилом, однако на самом деле реализуется сложный ион-радикальный механизм.

Самый большой недостаток реакции Вюрца состоит в том, что она неприменима для сочетания разных алкильных групп, поскольку при этом происходит образование смеси всех возможных продуктов (уравнение 2). Более того, при реакции отдельно приготовленного алкилнатриевого реагента с алкилгалогенидом также, как правило, не удается достичь хороших выходов несимметричного продукта R^1—R^2 из-за протекания побочных процессов (элиминирования, натрий-галогенидного обмена) (уравнение 3).

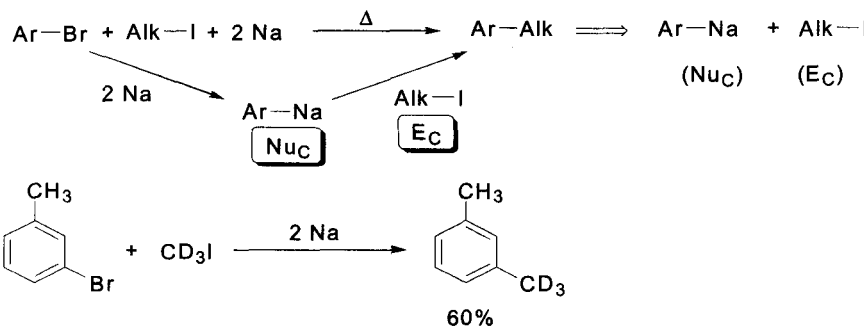
Очевидно, что эта реакция может иметь синтетическое значение лишь в тех случаях, когда используемые исходные галогенпроизводные резко различаются по своей реакционной способности по отношению к щелочным металлам. К последнему случаю относится сочетание арилбромидов с алкилиодидами (реакция Вюрца–Фиттига, 1864 г.), эффективность которого определяется легкостью превращения арилбромидов в соответствующие металлорганические производные. Иначе говоря, в этой реакции сам характер исходных компонент предопределяет, какой из них будет выступать в роли С-электрофила (AlkI), а какой послужит предшественником при образовании С-нуклеофила (ArBr) (схема 3.2).

Схема 3.1



На схеме 3.2 приведен пример использования этого метода для получения тридейтерометилпроизводных ароматических соединений с заранее заданным расположением заместителей, синтез которых другими путями несравненно более трудоемок.[1]

Схема 3.2



Первоначально попытки повышения селективности C_{sp^3}–C_{sp^3}-сочетания строились на использовании реактивов Гриньяра в качестве нуклеофильной компоненты. Однако эти реагенты оказались недостаточно нуклеофильными по отношению к алкилгалогенидам. В самом деле, алкилмагнийгалогениды в обычных условиях не взаимодействуют с алкилгалогенидами, хотя эту реакцию можно провести при использовании в качестве нуклеофилов более активных ацетиленидов лития или магния.

Общее решение проблемы селективности было найдено лишь во второй половине XX в. благодаря интенсивной разработке химии медьорганических соединений. Начало этим исследованиям было положено в сугубо академических работах Гилмана, целью которых было выяснение самой возможности существования алкильных производных меди. Первым представителем этой новой группы металлорганических соединений явилась полученная в 1936 г. метилмедь, однако малая стабильность этого вещества фактически исключала возможность его применения в препаративной практике. Позднее, в 1952 г., в группе Гилмана было обнаружено, что взаимодействием 2 эквивалентов метиллития с иодидом меди может быть получено довольно стабильное соединение, диметилкупрат лития Me_2CuLi, что позволило начать изучение особенностей реакционной способности соединений этого типа.

Последующее развитие исследований в этой области более всего было обусловлено потребностями органического синтеза. Действительно, именно к началу 1960-х гг. было установлено существование в природе большой группы низкомолекулярных веществ, являющихся регуляторами

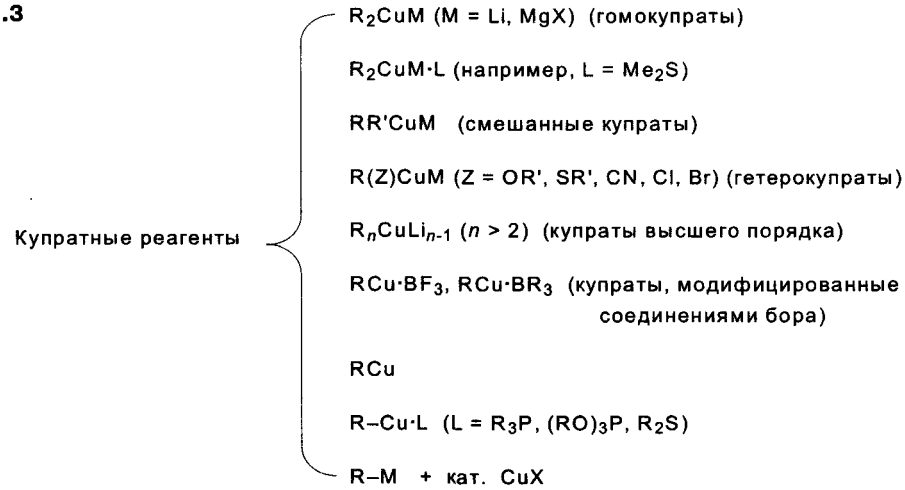
различных сторон жизнедеятельности насекомых. К числу таких регуляторов относятся, в частности, феромоны насекомых, и разработка синтеза этих соединений стала одной из самых актуальных задач, необходимость решения которой диктовалась перспективами создания принципиально новых путей борьбы с насекомыми-вредителями. Большинство феромонов относится к группе алифатических или циклоалифатических соединений, и успешное решение препаративных задач их синтеза было найдено именно благодаря разработке широкого спектра методов, основанных на использовании купратных реагентов (наряду, конечно, с таким методом, как реакция олефинирования по Виттигу).

Далее мы будем неоднократно обращаться к рассмотрению реакций, требующих использования купратных реагентов, поэтому рассмотрим этот класс реагентов более детально.

3.2 Общая характеристика купратных реагентов

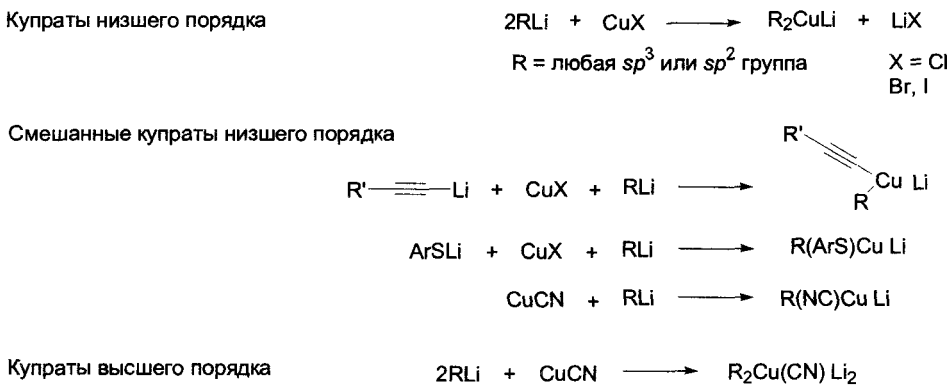
На схеме 3.3 приведен список наиболее часто используемых медьорганических реагентов.[2]

Схема 3.3



Простейшие диалкилкупраты лития получаются прибавлением 2 эквивалентов алкиллития к суспензии соли меди(I) (CuCl, CuBr, CuI) в эфирных растворителях (схема 3.4). В тех случаях, когда желательно генерировать купрат в максимально мягких условиях, можно использовать растворимые соли меди, например комплекс CuI · LiCl, растворимый в тетрагидрофуране. В реакциях R_2CuLi участвует только один радикал, а второй остается в виде неактивной алкилмеди RCu. Очевидно, что практично использовать эти реагенты лишь для переноса простейших алкильных групп. Для более сложных случаев целесообразно применять смешанные купраты, в которых один из остатков является вспомогательным и не участвует в реакции сочетания. Таким вспомогательным фрагментом может служить ацетиленид в купратах R(R'C≡C)CuLi или сульфид в гетерокупратах R(R'S)CuLi. Боль-

Схема 3.4



шое распространение получили купраты, синтез которых включает использование цианида меди(I) или его растворимой формы CuCN · 2LiCl. При этом в зависимости от соотношения алкиллития и соли меди могут быть получены как [RCuCN]Li, так и $[R_2CuCN]Li_2$. Последние частицы, называемые купратами высшего порядка, сравнимы по активности с R_2CuLi, являясь в то же время более стабильными.

Следует иметь в виду, что на схеме 3.3 даны формулы купратных реагентов в общем виде, а их реальная структура гораздо более сложна, поскольку они обычно существуют в виде агрегатов.

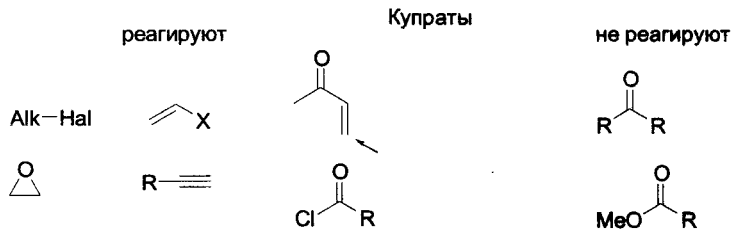
Купратные реагенты можно также генерировать из реактивов Гриньяра, причем в этом случае в сочетаниях типа sp^3—sp^3 зачастую достаточно использовать каталитическое количество соли меди. В последнем случае в качестве катализатора иногда используется Li_2CuCl_4 — производное меди(II), которое при действии металлорганического реагента быстро восстанавливается в медь(I).

Наличие столь богатой палитры реагентов обеспечивает возможность подбора наиболее эффективного из них для каждой конкретной задачи. Важно также, что купраты не относятся к разряду сильных оснований и поэтому не способны к образованию енолятов из кетонов и сложных эфиров.

3.3 Особенности реакционной способности органокупратов как С-нуклеофилов

Медьорганические реагенты имеют уникальный спектр реакционной способности (схема 3.5). Они реагируют с алкилгалогенидами, эпоксидами и винилгалогенидами по типу нуклеофильного замещения, с алкинами (см. гл. 4), с α,β-непредельными карбонильными соединениями, атакуя исключительно по связи C=C, и с хлорангидридами кислот, давая кетоны. Характерной особенностью купратов, кардинально отличающей их от производных лития и магния, является то, что они не присоединяются по карбонильной группе кетонов и сложных эфиров.

Схема 3.5



Механизм реакций купратов с электрофилами достаточно сложен и, строго говоря, не может рассматриваться в классических терминах процессов нуклеофильного замещения и присоединения.

3.4 Купратный вариант сочетания по Вюрцу

3.4.1 Реакции с алкильными электрофилами

В наиболее общем виде механизм реакции купратов с алкильными электрофилами может быть представлен в виде последовательности стадий, первой из которых является окислительное присоединение меди(I) по связи С–X (формально эту стадию можно рассматривать как нуклеофильное замещение уходящей группы атомом меди). Образующийся при этом интермедиат с внутрисферной координацией органических лигандов вокруг центрального атома меди(III) далее претерпевает восстановительное элиминирование, приводящее к продуктам С–С-сочетания (схема 3.6).

В зависимости от типа уходящей группы может наблюдаться как инверсия конфигурации атома углерода, так и рацемизация, что не исключает участия в процессе свободных радикалов. Несмотря на очевидную приблизительность такого механизма, он неплохо объясняет отмеченные выше особенности реакционной способности купратных реагентов и потому рассматривается как вполне удовлетворительная рабочая гипотеза (по крайней мере, в первом приближении).

Поскольку купратные реагенты чаще всего получают из литий- или магнийорганических соединений, их правомерно рассматривать как синтетические эквиваленты С-нуклеофилов, и, следовательно, в наиболее общем виде образование конечного продукта может быть представлено схемой образования углерод-углеродной связи между нуклеофильным и

Схема 3.6

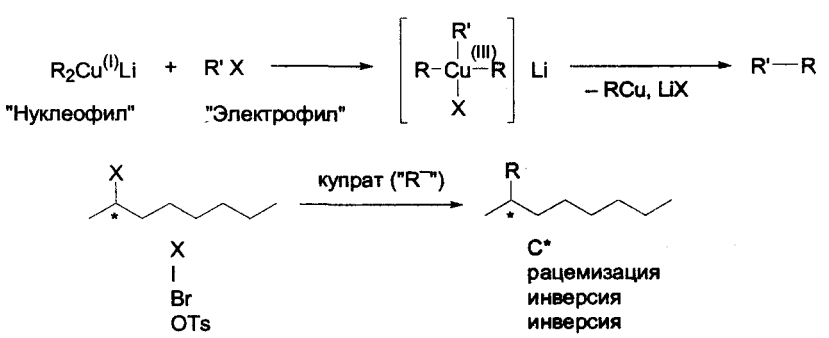
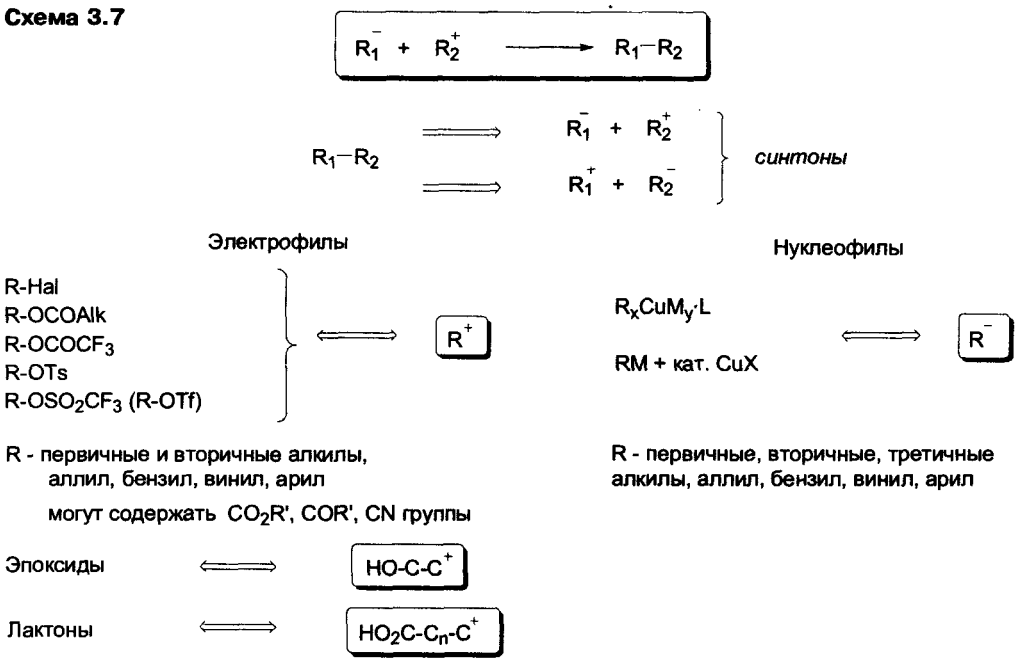


Схема 3.7



электрофильным остатками исходных субстратов (схема 3.7). Отметим, что точно такая же формальная схема описывает результат классической конденсации Вюрца с тем принципиально важным отличием, что в случае реакций с купратными реагентами природа как электрофильного, так и нуклеофильного компонентов может меняться совершенно независимо и, как мы убедимся в дальнейшем, в широких пределах. Иными словами, в купратном варианте реакции сочетания изначально строго определено, что будет использоваться в качестве электрофила, а что нуклеофила, в то время как классический вариант подобного «разделения ролей» не предусматривает, что и является причиной осложнений из-за почти неизбежной «путаницы на синтетической сцене».

На примере рассматриваемого превращения легко сформулировать, в чем же состоит отличие органической реакции от синтетического метода: *органическая реакция является характеристикой реакционной способности данной группы соединений, ее синтетического потенциала. Синтетический метод представляет собой инструмент, делающий возможным универсальное или почти универсальное использование этого потенциала для решения широкого круга задач синтеза.*

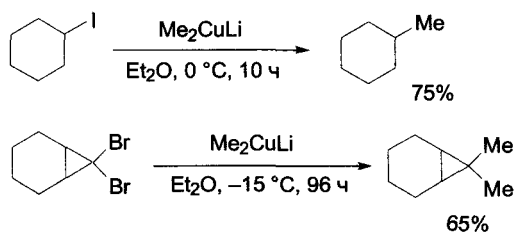
Именно широта области применения купратного сочетания как синтетического метода дает возможность при поиске путей получения какого-либо целевого соединения рассматривать варианты образования той или иной связи С–С по схеме соединения формально электрофильного и нуклеофильного фрагментов. Результатом такого поиска, являющегося одной из важнейших составляющих ретросинтетического анализа, будет выявление целого набора подобных виртуальных фрагментов, синтонов. После такого анализа основной задачей синтетика является нахождение реальных реагентов, которые способны служить синтетическими эквивалентами этих синто-

нов, и окончательный выбор оптимального варианта на основе тех или иных критериев, чаще всего определяемых конкретными целями данного синтеза.

На схеме 3.7 перечислены некоторые основные типы электрофильных и нуклеофильных реагентов, часто используемых в купратных вариантах создания углерод-углеродной связи в алифатических системах. Разнообразие этого набора настолько велико, что почти для любой конкретной задачи такого рода возможно подобрать подходящую пару реагентов. Приходится, однако, признать, что не существует алгоритма, позволяющего делать подобный выбор априорно и однозначно. Чаще всего выбирать приходится на основе аналогий, и, как правило, экспериментальная проверка ряда альтернатив является неизбежной.

Как мы уже отмечали, одним из наиболее значимых свойств купратных реагентов является их более низкая основность по сравнению с литиевыми и магниевыми аналогами. Благодаря этому с помощью диалкилкупратов лития удается провести сочетание с циклоалкилкалогенидами — субстратами (схема 3.8, уравнение 1), которые в присутствии стандартных карбанионных реагентов претерпевают элиминирование HX. Кроме того, возможно реализовать замещение атома галогена даже в циклопропановом кольце, что выглядит крайне необычно для стандартных реакций нуклеофильного замещения (уравнение 2). Следует отметить, что эти исследования, выполненные в середине 1960-х гг. (см., например[3]), впервые продемонстрировали синтетический потенциал диалкилкупратов лития и заложили основу для огромной области, которая интенсивно развивалась в последующие тридцать лет.

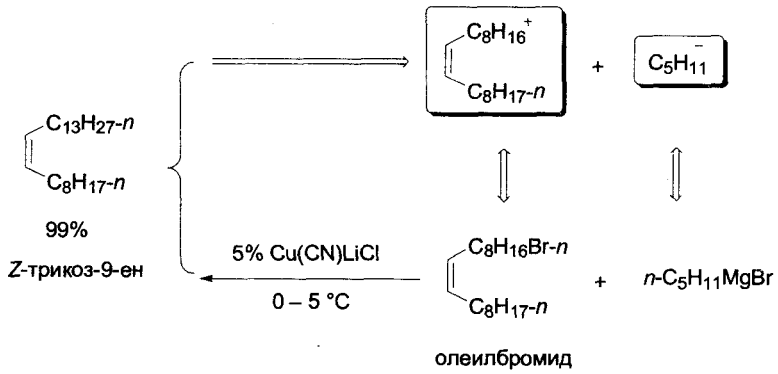
Схема 3.8



Далее мы рассмотрим ряд примеров синтетического использования купратных реагентов. Выбор конкретных объектов синтеза более всего был продиктован стремлением показать многообразие реальных возможностей этого метода применительно к решению задач разных типов.

Первый пример, синтез мускарлюра (*Z*-трикоз-9-ена), феромона домашней мухи, основан на реакции купратного сочетания, в данном случае катализируемого комплексом CuCN · LiCl, между пентилмагнийбромидом и олеилбромидом (схема 3.9).[4] Показанный вариант ретросинтетического анализа был избран прежде всего из-за доступности необходимого олеилбромида. Об эффективности сочетания можно судить не только по практически количественному выходу требуемого продукта, но и по тому факту, что этот синтез явился первым промышленным синтезом феромона, и он проводился в масштабах до 100 кг на одну загрузку. Предполагается, что активным интермедиатом в этой реакции является пентилцианокупрат, устойчивый вплоть до +15 °C (что характерно для гетерокупратов данного

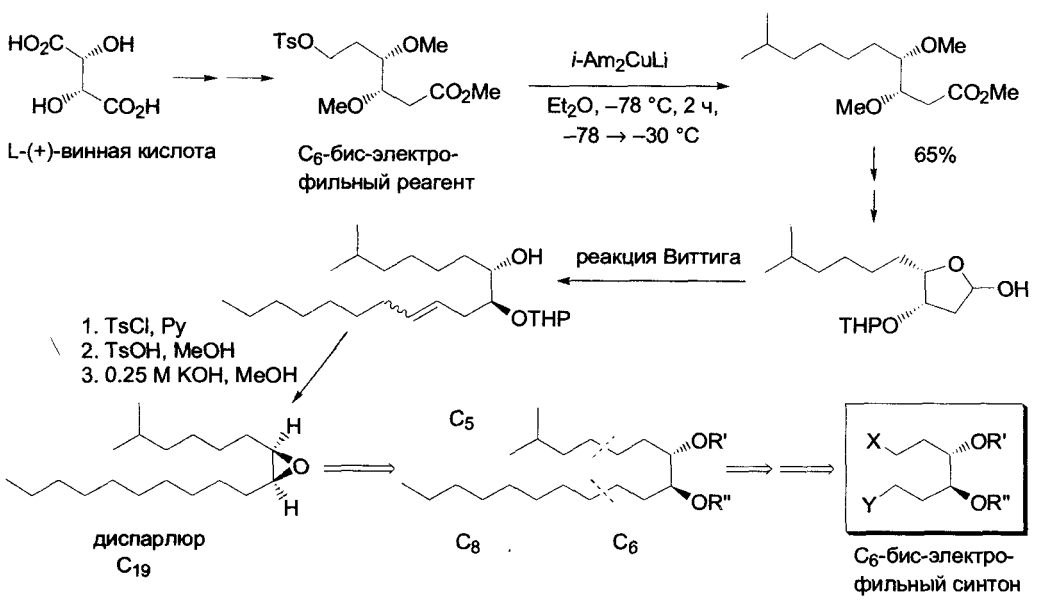
Схема 3.9



типа), что и обеспечило возможность реализации синтеза в технологических условиях.

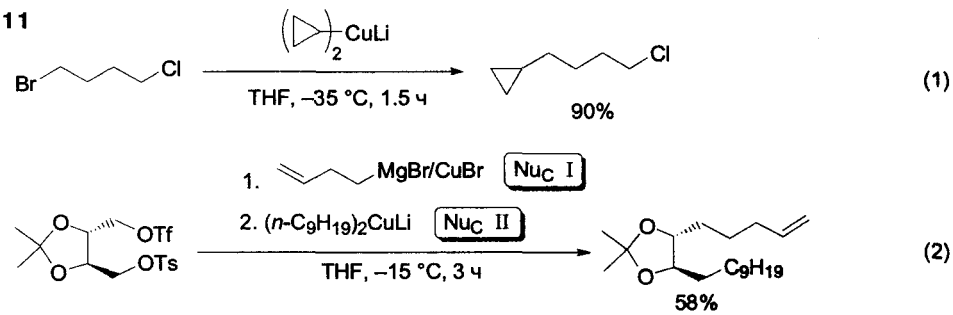
В синтезе феромона диспарлюра, полового аттрактанта самки непарного шелкопряда, одного из вредителя лесов, основной проблемой являлось получение этого соединения в энантиомерно чистом виде. В качестве исходного вещества в этом синтезе использовался индивидуальный энантиомер полифункционального C_6-предшественника (схема 3.10).[5] Выбор структуры последнего диктовался как присутствием в нем хиральных центров с требуемой стереохимией, так и наличием функций, позволяющих провести требуемое наращивание скелета и трансформации функциональных групп с полной селективностью. Реакция образования связи C_{sp^3}–C_{sp^3} явилась ключевой стадией в этой схеме синтеза, поскольку ее купратный вариант обеспечил возможность эффективного и селективного (несмотря на наличие двух электрофильных центров) введения изоамильного остатка.

Схема 3.10



Использование купратного сочетания позволяет добиться высокой хемоселективности в реакциях с бифункциональными субстратами. В частности, если в молекуле присутствует как атом хлора, так и брома, то возможно провести алкилирование селективно по Br-алкильному фрагменту (схема 3.11, уравнение 1).[6]

Схема 3.11



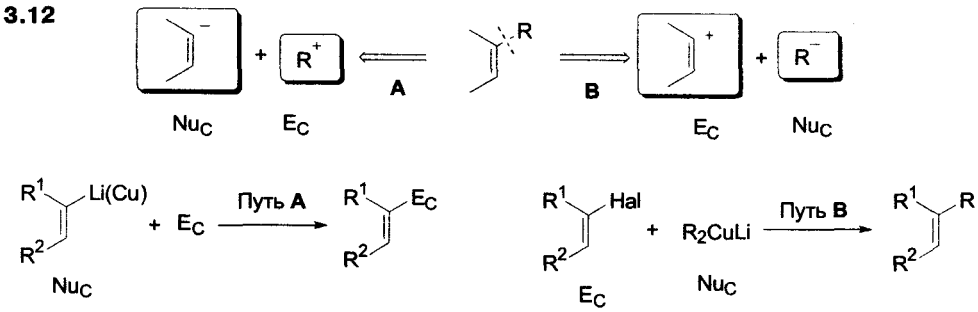
Еще более интересен пример, показанный в уравнении 2.[7] В самом деле, в этом случае в исходном субстрате содержатся две различные электрофильные функции. Благодаря тонкой настройке активности купратных реагентов удается обеспечить полную хемоселективность реакции сочетания с Nu_C и тем самым сделать возможным реализацию показанной схемы последовательной сборки целевой полифункциональной структуры из трех блоков с образованием двух новых С–С-связей. Отметим, что все стадии этого синтеза проводятся в одном реакционном сосуде (*one-pot reaction*), и природа вводимых алкильных остатков может изменяться в довольно широких пределах. Авторы цитируемой работы убедительно показали синтетическую значимость разработанного протокола сочетания — с его помощью удалось осуществить рекордно короткие схемы синтеза ряда энантиомерно чистых феромонов.

3.4.2 Реакции образования sp^2–sp^3 связи С–С

С помощью купратных реагентов удалось разработать совершенно новые варианты стереоселективного синтеза алкенов. Два альтернативных подхода в решении этого класса синтетических задач представлены на схеме 3.12 в виде двух вариантов ретросинтетического анализа алкенового фрагмента.

Оба показанных алгоритма предполагают образование sp^2–sp^3 углерод-углеродной связи по схеме формального сочетания С-электрофила и С-нуклеофила. В первом из этих сочетаний (путь **А**) в качестве эквивалента нуклеофильной компоненты используется винилкупратный реагент, а электрофилом служит алкилгалогенид (или какой-либо иной из обычных электрофилов). Во втором варианте (путь **В**) роли перераспределены таким образом, что электрофилом является винилгалогенид, а нуклеофилом — алкилкупрат лития. В реакциях как первого, так и второго типов образование углерод-углеродной связи у sp^2-центра происходит стереоспецифично, с сохранением конфигурации.

Схема 3.12



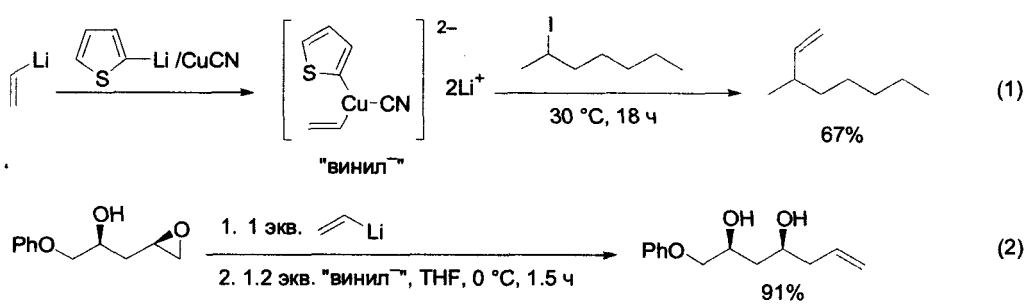
Оба этих подхода были предложены практически одновременно в 1960-х гг. и сразу получили статус ценнейших синтетических методов. Последнее легко понять — примерно в это время были установлены структуры многих феромонов и ювенильного гормона насекомых, и было очевидно, что основной проблемой синтеза этих соединений (а также множества других природных соединений изопреноидного ряда), является стереоселективное создание алкенового фрагмента.

По своему конечному результату сочетание типа **A** можно формально рассматривать как вариант стандартного нуклеофильного замещения. Что касается сочетания типа **B**, то в традиционной химии вообще трудно найти аналогию этому превращению, поскольку винилгалогениды не удавалось ранее использовать как электрофилы в реакциях с какими-либо карбанионными реагентами в силу их неспособности реагировать по S_N1- или S_N2-механизму.

Некоторые примеры реакций винилкупратных реагентов с такими электрофилами, как алкилгалогениды или эпоксиды (тип **A**, см. выше), показаны на схеме 3.13.

В превращениях, показанных в уравнениях 1 и 2, в качестве эквивалента С-нуклеофила используется смешанный цианокупрат высшего порядка, легко получаемый из виниллития и комплекса цианида меди и α-тиениллития. Как уже отмечалось ранее, такого рода цианокупраты обладают повышенной термической стабильностью, что и дает возможность их успешно использовать в реакциях даже с такими относительно слабыми электрофилами как алкилгалогениды (см. уравнение 1).

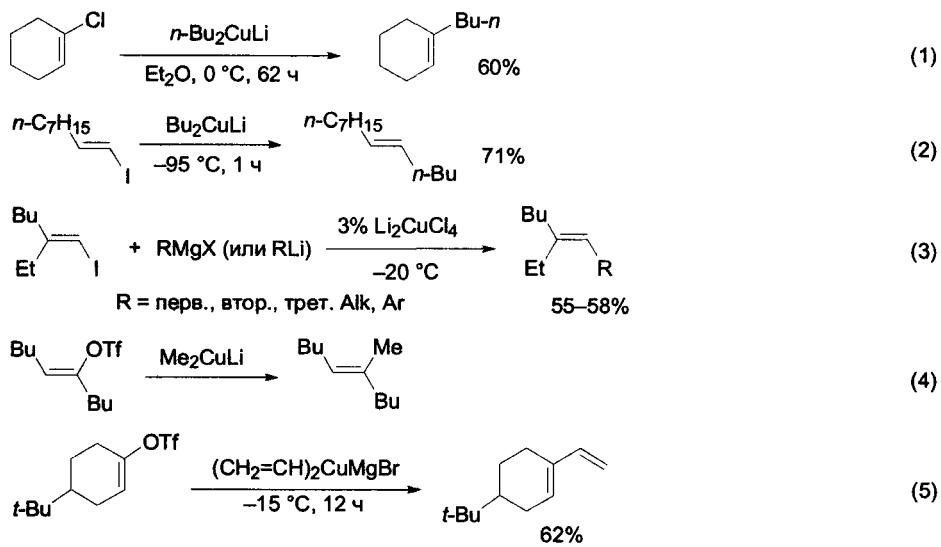
Схема 3.13



В уравнении 2 показан пример использования этого же реагента для стереоселективного получения аллильных производных 1,3-диолов — одного из полупродуктов в синтезе макролидов.[8] Следует подчеркнуть, что именно применение показанного цианокупрата высшего порядка обеспечило высокую эффективность показанного превращения — виниллитий оказался малоактивным реагентом, и его использовали лишь для превращения гидроксильной группы в алкоголят.

Примеры реакций, приведенные на схеме 3.14, свидетельствуют о широких возможностях использования сочетания типа **В** в синтезе алкенов. При этом в роли эквивалента электрофильной компоненты могут использоваться винильные производные, содержащие самые различные уходящие группы, такие как хлор (уравнение 1),[9] иод (уравнения 2 и 3) или трифлат (уравнения 4 и 5).[10]

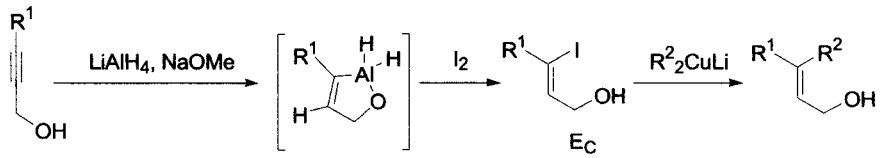
Схема 3.14



Рассмотренные методы сочетания открыли новые возможности стереоселективного синтеза алкенов с заданной конфигурацией двойной связи. Для этой цели, особенно применительно к задаче образования тризамещенной двойной связи, чаще всего используется подход **В**. Задачи этого типа обычно возникают при синтезе ациклических изопреноидов — одного из важнейших типов природных соединений. К их разряду относятся душистые вещества, многие феромоны и такие важные регуляторы жизнедеятельности насекомых, как, например, ювенильный гормон (JH-I).

Понятно, что решение упомянутой задачи потребовало разработки методов стереоселективного синтеза винилгалогенидов. Среди множества реакций, применимых для получения такого рода производных, одной из наиболее важных с синтетической точки зрения является функционализация тройной связи пропаргиловых спиртов в условиях их восстановления алюмогидридом лития с последующим иодированием (схема 3.15).[11]

Схема 3.15

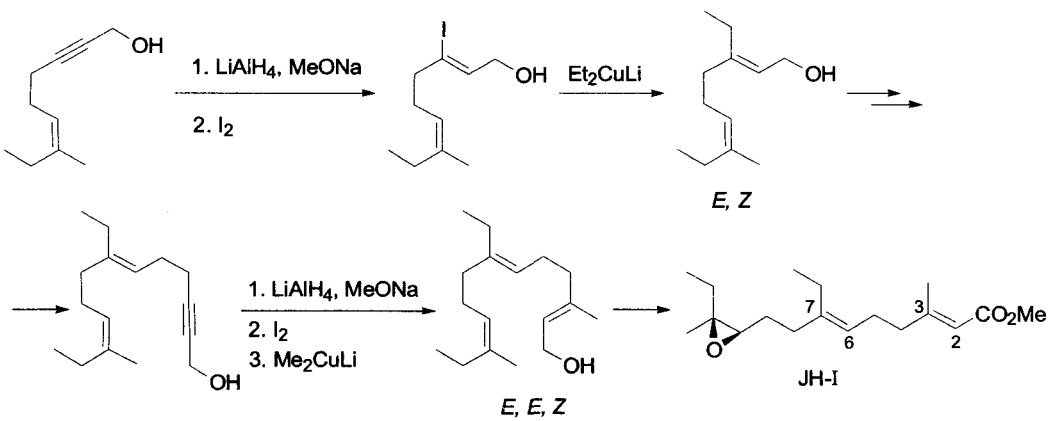


Механизм этой реакции не вполне ясен, но предполагается, что наблюдаемая регио- и стереоспецифичность образования *Z*-β-иодаллиловых спиртов обусловлена промежуточным образованием алюминийорганического производного циклического строения.

Пожалуй, одной из наиболее наглядных иллюстраций эффективности показанного подхода может служить классический синтез ювенильного гормона, выполненный в 1968 г. (схема 3.16).[12]

Основной проблемой в этом синтезе являлось стереоселективное образование трех алкеновых фрагментов. Конфигурация 10,11-двойной связи была изначально задана выбором соответствующего субстрата. Что касается стереоселективного образования 2,3- и 6,7-двойных связей, то, как показано на схеме 3.16, удачное решение этих проблем было найдено благодаря использованию комбинации реакций, а именно алюмогидридного восстановления ацетиленовых спиртов с йодированием образующегося при этом интермедиата и алкилирования получаемого винилиодида диалкиллитийкупратом.

Схема 3.16



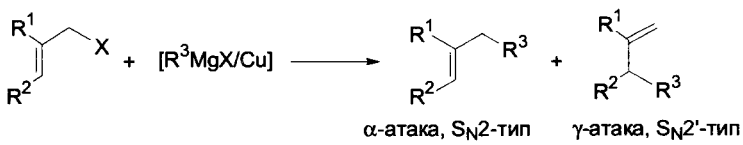
3.4.3 Реакции с аллильными электрофилами

Самостоятельное и очень большое значение для практики органического синтеза имеют купратные (и им подобные) сочетания для тех случаев, когда электрофил и/или нуклеофил относятся к разряду производных аллильного типа.[13] Важность этих реакций, прежде всего, обусловлена тем, что они открывают возможность синтеза непредельных соединений самых различных типов, причем, как правило, реакции образования связей С—С с использованием таких реагентов протекают с высокой эффективностью и в очень мягких условиях. К этому следует добавить, что исходные реагенты

для получения этих производных, как правило, являются легкодоступными соединениями.

На схеме 3.17 представлена в общем виде реакция аллильного электрофила с купратным нуклеофилом (наиболее часто встречающийся тип сочетания). Понятно, что в принципе в этой реакции могут получаться как продукты прямого замещения (α-атака, S_N2 тип), так и продукты, образование которых предполагает протекание аллильной перегруппировки (γ-атака, S_N2' тип).

Схема 3.17



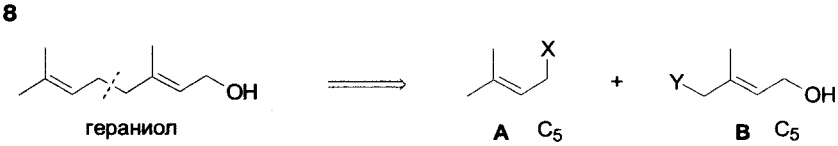
α-атака, S_N2-тип γ-атака, S_N2'-тип

Очевидно, что препаративное значение реакций аллильного сочетания целиком определяется возможностями обеспечения региоселективного образования того или иного из альтернативных продуктов.

Наиболее простыми случаями являются реакции с участием первичных аллильных электрофилов, для которых наиболее характерно образование продуктов прямого замещения (α-атака, схема 3.17). Примером подобного синтетически полезного превращения является получение природного изопреноида гераниола (схема 3.18). Из двух похожих вариантов ретросинтетического анализа, представленных на этой схеме, очевидно, предпочтительным является первый (второй вариант предполагает получение металлорганического производного В, содержащего свободный гидроксил, что довольно трудно реализовать на практике). Синтез гераниола реализуется в варианте купратнокатализируемой реакции, протекает без осложнений и — что самое главное — с полным сохранением конфигурации двойной связи электрофильного партнера.[14]

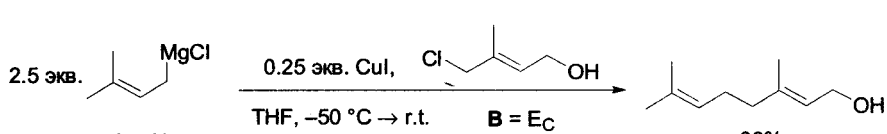
Столь же высока эффективность каталитического варианта для показанного на схеме 3.19 случая реакции 3-метил-1-хлорбут-2-ена (пренилхлорида) с магниевым производным, полученным из 3-хлорметилфурана (уравнение 1).[15] Для гомологов пренилхлорида было показано, что реакция протекает с полным сохранением конфигурации двойной связи.

Схема 3.18



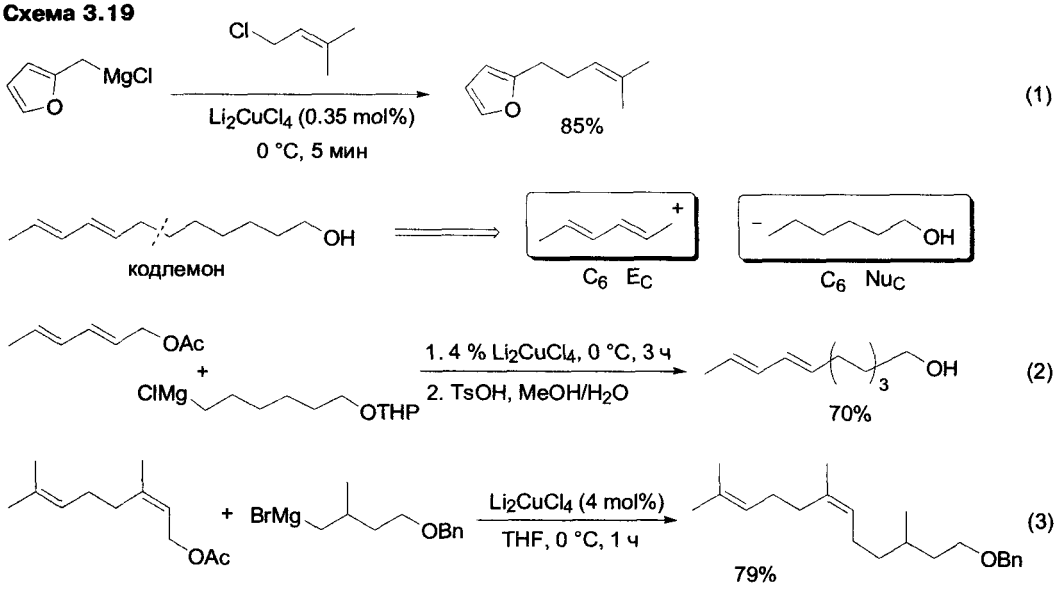
гераниол C_{10} **A** C_5 **B** C_5

Варианты: 1. **A** - нуклеофил (X = M); **B** - электрофил (Y = Hal или OSO_2R)
2. **A** -электрофил (X = Hal или OSO_2R); **B** - нуклеофил (Y = M)



A = Nu_C **B** = E_C 60%

Схема 3.19

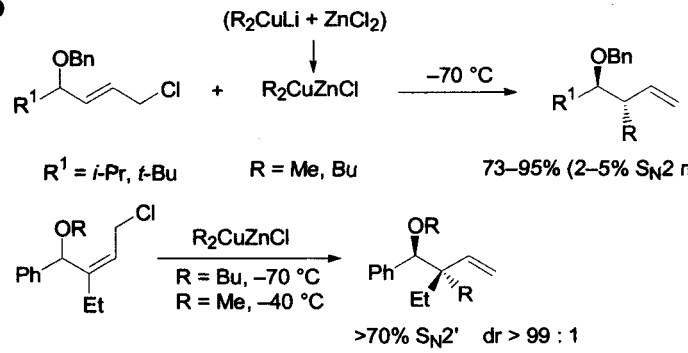


На этой же схеме приведены еще два примера сочетаний подобного рода как демонстрация достаточно широкой области применения обсуждаемого подхода. В синтезе кодлемона, полового аттрактанта яблоневой плодожорки, широко распространенного вредителя садов, были детально изучены различные варианты сочетания, отвечающие показанной схеме ретросинтеза, и найдено, что в данном случае оптимальным является проведение реакции диенильного ацетата с реагентом Гриньяра в присутствии Li_2CuCl_4 (уравнение 2).[16] Стоит подчеркнуть, что в случае последней из показанных реакций (уравнение 3) именно использование упомянутой комплексной соли в качестве катализатора обеспечило полную селективность реакции (при использовании бромида меди как альтернативного катализатора наблюдалось образование до 5% продукта замещения с аллильной перегруппировкой).[17]

Далее рассмотрим случаи, когда именно образование продукта S_N2' типа является желательным результатом аллильного сочетания. Если речь идет о первичных аллилгалогенидах, то этот результат может быть достигнут, если перейти от диалкилкупратов лития к комплексному реагенту, получаемому при смешении эквимольных количеств R_2CuLi и $ZnCl_2$. Как показано в уравнении 1 на схеме 3.20, подобное замещение происходит стереоселективно, с исключительным образованием *анти*-продукта, что особенно важно в синтезе диастереомерно чистых соединений.[18] Интересно, что высокая регио- и стереоселективность сочетания наблюдается и в тех случаях, когда результатом реакции является образование C—C-связи у четвертичного центра (уравнение 2).

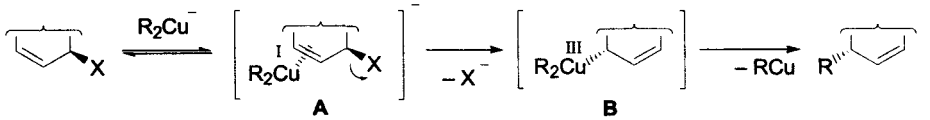
Взаимодействие органокупратов со вторичными аллильными производными, как правило, протекает с аллильной перегруппировкой. Вопрос о механизме реакций этого типа удалось в значительной степени разъяснить благодаря детальному изучению кинетики и стереохимии процесса в соче-

Схема 3.20



тании с данными ЯМР спектроскопии о природе образующихся интермедиатов. Предполагается, что реакция может быть описана общей схемой присоединения–элиминирования, как это показано на схеме 3.21.

Схема 3.21

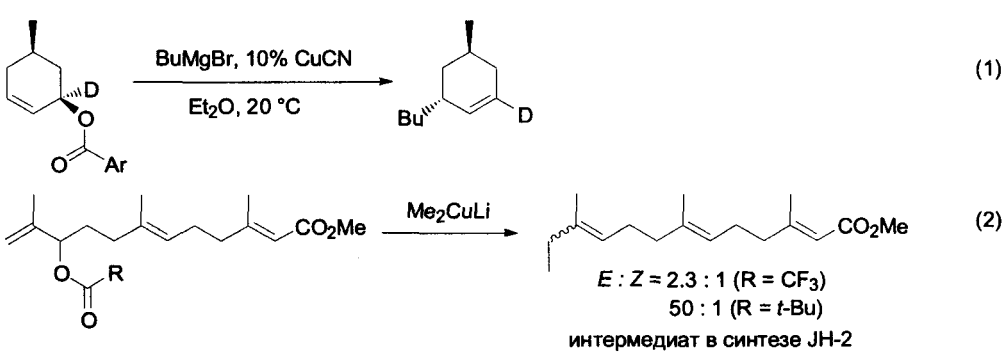


Начальной стадией является, по-видимому, обратимое образование π-комплекса **A** в результате *анти*-координации купратного реагента по двойной связи аллильного субстрата. На лимитирующей стадии реакции происходит элиминирование уходящей группы, сопряженное с превращением интермедиата **A** в аллилкупратное производное, σ-комплекс **B**. Завершающей стадией является восстановительное элиминирование, протекающее с сохранением конфигурации, что и приводит к образованию *анти*-S_N2' продукта.

Показанная схема механизма вполне согласуется с данными по стереохимии аллилирования циклических субстратов, как это показано в уравнении 1 на схеме 3.22.

Естественно, что при переходе к ациклическим субстратам подобная стереохимическая однозначность в значительной степени утрачивается

Схема 3.22



(в силу конформационной подвижности аллильного фрагмента), однако и в ряду соединений этого класса удается проводить замещение с довольно высокой степенью стереоселективности. Так, на примере C_{15}-триенового производного (уравнение 2) было найдено, что стереохимия образующегося алкенового фрагмента существенно зависит от природы уходящей группы в аллильном фрагменте, и при использовании триметилацетокси-производных удается получать практически чистый *E*-изомер, непосредственный предшественник в синтезе ювенильного гормона (JH-II).[19]

По-видимому, универсальным приемом для обеспечения S_N2' региоселективности реакций сочетания с участием аллильных электрофилов является использование реагентов типа $RCu \cdot BF_3$, получаемых при смешении эквимольных количеств алкиллития, иодида меди и эфирата трифторида бора.[20]

Как показано на схеме 3.23, подобная модификация купратных реагентов позволяет с высокой селективностью и эффективностью получать продукты замещения с аллильной перегруппировкой как для вторичных (уравнение 1), так и для первичных аллилгалогенидов (уравнения 2 и 3). Для сравнения в уравнении 4 приведены данные, свидетельствующие о практически полном отсутствии региоселективности в аналогичных реакциях с использованием диалкилкупратов лития или алкилмеди.

Для электрофилов пропаргильного типа обычным является образование продуктов S_N2' типа, т.е. алленовых производных, в реакциях с диалкилкупратами (схема 3.24). Поэтому при ретросинтетическом анализе производные пропаргиловых спиртов могут рассматриваться как эквиваленты

Схема 3.23

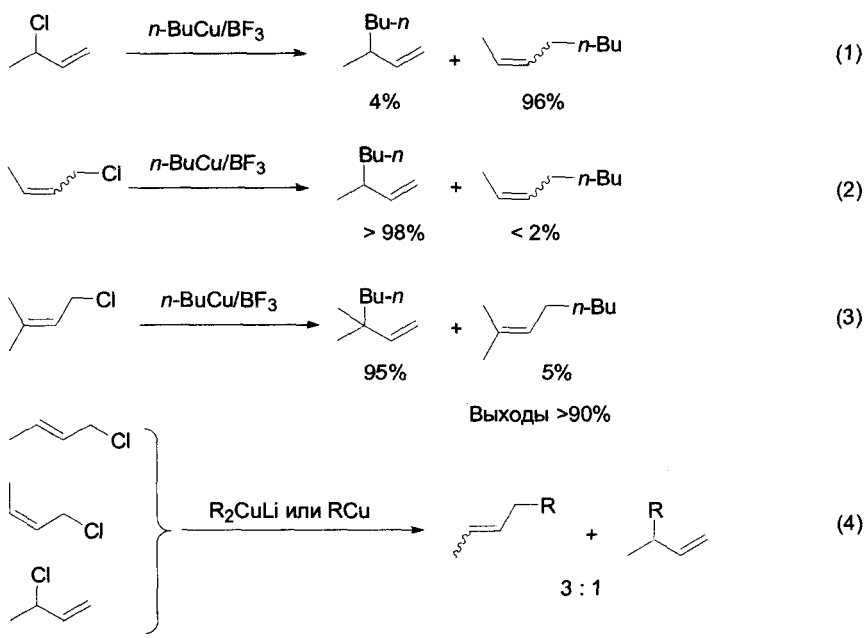
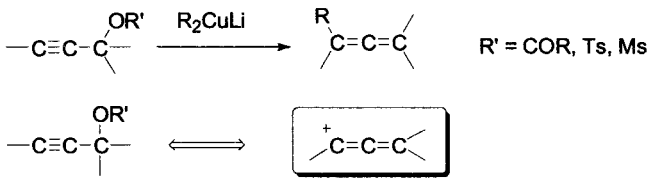


Схема 3.24

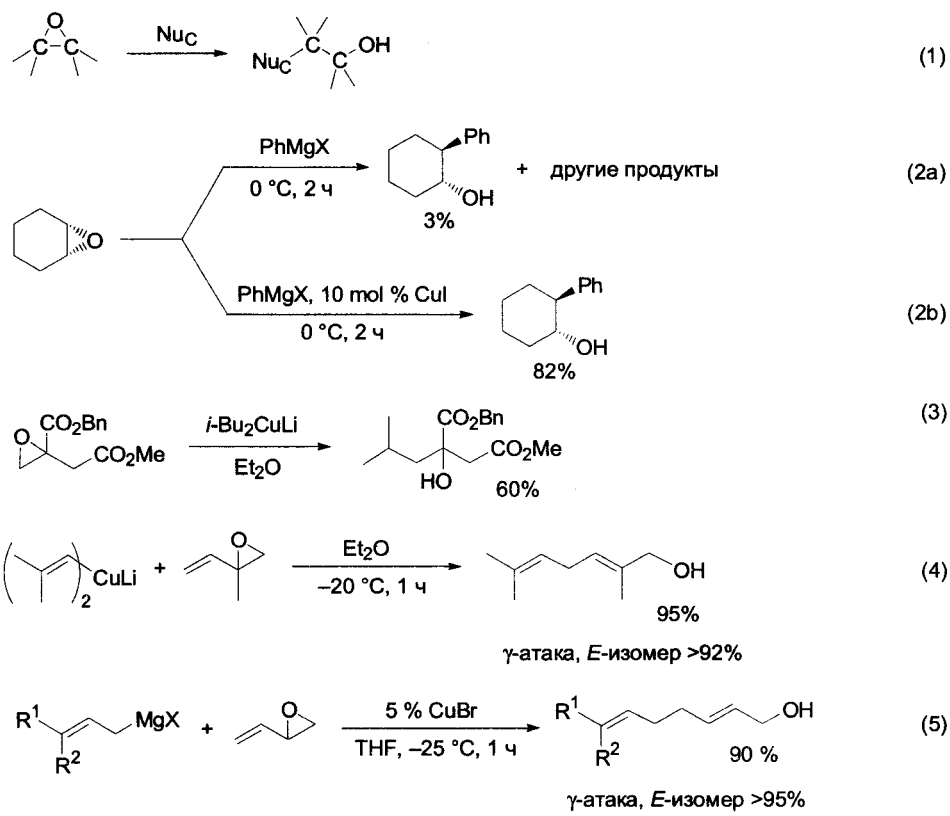


алленильного карбокатиона. Подробнее о значимости этих превращений в синтетической химии ацетиленов будет сказано в следующей главе.

3.4.4 Эпоксиды и лактоны как электрофилы

Известно, что раскрытие эпоксидного кольца при действии литий- или магнийалкилов может служить удобным методом образования углерод-углеродной связи, причем в этой реакции эпоксидный фрагмент выступает в роли эквивалента β-гидроксиалкилкарбокатионного синтона (уравнение 1, схема 3.25). Однако во многих случаях при этом трудно избежать осложнений, связанных с протеканием побочных реакций, таких как изомеризация эпоксидов в кетоны (из-за льюисовской кислотности магния) или образование аллиловых спиртов (из-за основности литиевых реаген-

Схема 3.25



тов). Этих осложнений удается полностью избежать при использовании купратных реагентов (ср. уравнения 2a и 2b).[21]

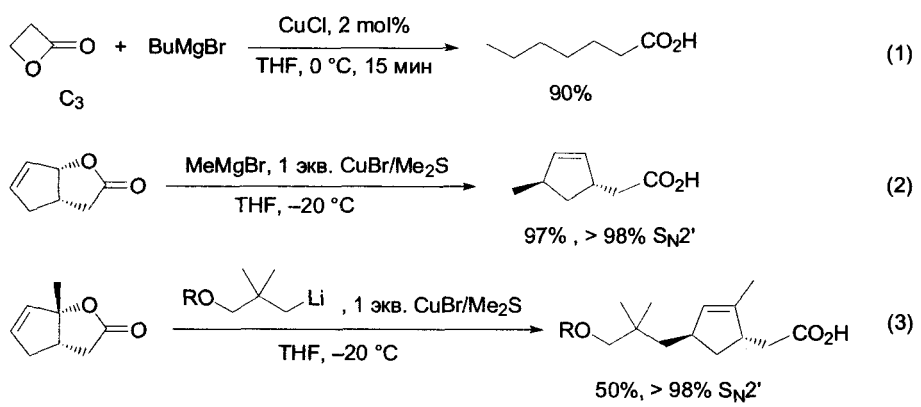
Еще большее значение имеет то обстоятельство, что купратный вариант алкилирования эпоксидов допускает присутствие в молекуле субстратов других электрофильных центров, например сложноэфирных групп (уравнение 3).[22]

Особенно выигрышным оказалось использование купратных реагентов в реакциях с винилзамещенными эпоксидами. Известно, что эпоксиды этого типа реагируют с магний- или литийорганическими соединениями неселективно, давая смесь продуктов α-атаки (прямое раскрытие эпоксидного цикла) и γ-атаки (сопряженное присоединение по двойной связи и раскрытие цикла). Как показано на примерах 4 и 5, реакция может быть направлена с высокой региоселективностью по последнему пути в купратном варианте ее проведения.[23] При этом обеспечивается также высокая стереоселективность реакции. Нетрудно оценить препаративную значимость превращений показанных типов — с их помощью удается наращивать углеродную цепь сразу на C_4-фрагмент и обеспечивается возможность стереоселективного получения 1,4- и 1,5-диенов, полезных полупродуктов в синтезе многих природных соединений.

Препаративно важным является использование купратов в реакциях с β-лактонами. Хорошо известно, что реакция β-пропиолактона с реактивами Гриньяра приводит к образованию сложной смеси продуктов, содержащей, наряду с целевыми β-алкилзамещенными производными пропионовой кислоты, также продукты прямой атаки нуклеофила по карбонильной группе.

Селективность этой реакции резко изменяется, если она проводится в присутствии солей меди. Как показано в уравнении 1 на схеме 3.26, в этих условиях β-пропиолактон претерпевает атаку исключительно по sp^3-атому углерода, в ходе которой сложноэфирный фрагмент играет роль уходящей группы.[24] Понятно, что такие реакции могут рассматриваться как удобный вариант наращивания углеродной цепи.

Схема 3.26



Для усложненного варианта аналогичного превращения, в котором в качестве субстрата используется винилзамещенный лактон, в зависимости от природы применяемого купратного реагента может также наблюдаться образование продуктов прямого раскрытия лактонного кольца (S_N2' реакция). Реакции этого типа, представленные в уравнениях 2 и 3, удалось провести с практически полной селективностью (как регио-, так и стерео-) при использовании стехиометрических реагентов типа $RCu/MgBr_2/Me_2S$ или $RLi/CuBr/Me_2S$. Показанные превращения были разработаны как удобный путь препаративного синтеза полизамещенных циклопентенов — ключевых полупродуктов для получения ряда природных полициклопентаноидов.[25]

3.5 Литература

1. T.L.Kwa, C.Boelhouwer *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5771
2. (a) B.H.Lipshutz, Organocopper Chemistry, In *Organometallics in synthesis*, M. Schlosser, Ed, 2nd ed., John Wiley & Sons, Chichester, 2002, p 665-816; (b) G.H.Posner, *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*. Wiley, New York, 1980; (c) R.J.K.Taylor, *Organocopper Reagents*; Oxford University Press: Oxford, 1994; (d) B.H.Lipshutz, S.Sengupta, Organocopper reagents: Substitution, Conjugate Addition, Carbo/Metallocupration, and Other Reactions. *Org. React.* **1992**, *41*, 135-631; (e) N.Krause, A.Gerold, Regio- and Stereoselective Syntheses with Organocopper Reagents, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 186-204; (f) G.H.Posner, Substitution Reactions Using Organocopper Reagents. *Org. React.* **1975**, *22*, 253-400; (g) Y.Yamamoto, Selective Synthesis by Use of Lewis Acids in the Presence of Organocopper Reagents *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 947-959; (h) E.Erdik, Copper(I) Catalyzed Reactions of Organolithiums and Grignard Reagents, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 641-657
3. E.J.Corey, G.H.Posner *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3911
4. C.A.Henrick, The Synthesis of Insect Sex Phermones, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1845-1889
5. K.Mori, T.Takigawa, M.Matsui *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3953
6. W.E.Willy, D.R.McKean, B.A.Garcia *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1989
7. H.Kotsuki, I.Kadota, M.Ochi *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4417
8. B.H.Lipshutz, J.A.Kozlowski, D.A.Parker, S.L.Nguyen, K.E.McCarthy *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 437
9. E.J.Corey, G.H.Posner *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5615
10. J.E.McMurry, W.J.Scott *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4313
11. E.J.Corey, J.A.Katzenellenbogen, G.H.Posner *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4245
12. E.J.Corey, J.A.Katzenellenbogen, N.W.Gilman, S.A.Roman, B.W.Erickson *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5618
13. R.M.Magid, Nucleophilic and Organometallic Displacement Reactions of Allylic Compounds: Stereo- and Regiochemistry, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1901-1930
14. F.Derguini-Boumechal, R.Lorne, G.Linstrumelle *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1181
15. S.P.Tanis *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3115
16. D.Samain, C.Descoins, A.Commerçon *Synthesis*, **1978**, 388
17. S.Suzuki, M.Shiono, Y.Fujita *Synthesis*, **1983**, 804
18. E.Nakamura, K.Sekiya, M.Arai, S.Aoki *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3091
19. R.J.Anderson, C.A.Henrick, J.B.Siddall, R.Zurflueh *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5379
20. K.Maruyama, Y.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8068
21. C.Huynh, F.Derguini-Boumechal, G.Linstrumelle *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1503

22. J.Auerbach, T.Ipaktchi, S.M.Weinreb *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4561
23. C.Cahiez, A.Alexakis, J.F.Normant *Synthesis*, **1978**, 528
24. T.Sato, T.Kawara, M.Kawashima, T.Fujisawa *Chem. Lett.* **1980**, 571
25. D.P.Curran, M.H.Chen, D.Leszczweski, R.L.Elliott, D.M.Rakiewicz *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1612

Глава 4. Использование ацетиленов в синтезе ациклических соединений

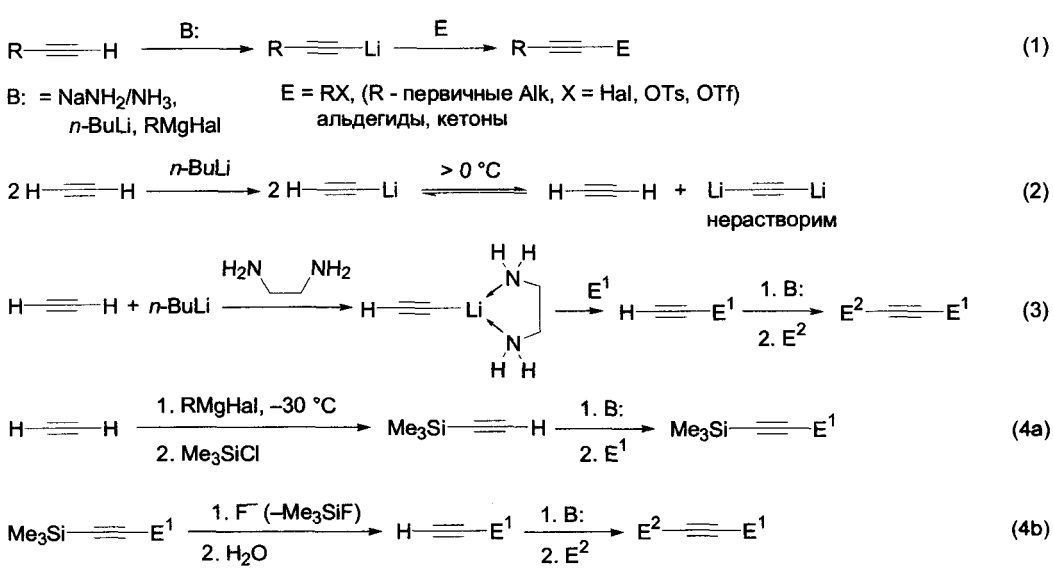
4.1 Терминальные ацетилены как эквиваленты ацетиленид-анионов 91
4.2 Реакции карбометаллирования алкинов 97
4.2.1 Присоединение купратных реагентов 97
4.2.2 Карбоалюминирование 102
4.3 Реакции гидрометаллирования тройной связи 103
4.4 Литература 107

4.1 Терминальные ацетилены как эквиваленты ацетиленид-анионов

Углерод-углеродная тройная связь является очень удобным синтетическим фрагментом, на основе которого создано множество методов образования С–С-связи, а также ряд реакций трансформации функциональных групп.[1]

Благодаря повышенной С–Н кислотности терминальных ацетиленов они образуют ацетиленид-анионы под действием различных оснований. На схеме 4.1 представлены традиционные методы их генерации. Последующая обработка полученных карбанионов электрофилами самой различной природы приводит к соответствующим аддуктам, как правило, с хорошими выходами (уравнение 1). Однако,

Схема 4.1

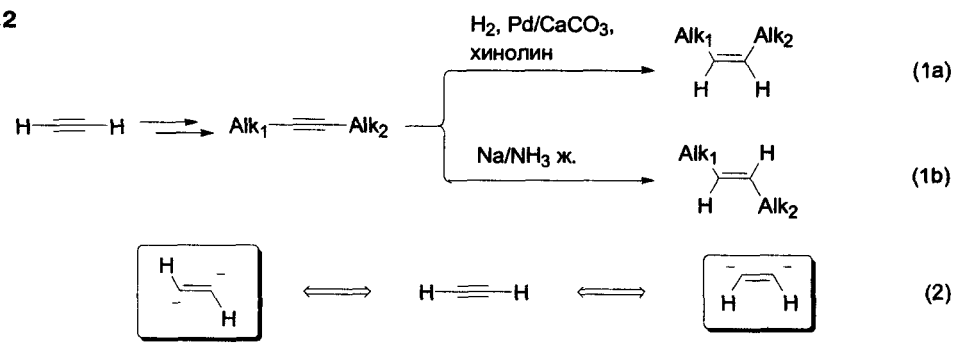


поскольку ацетилениды являются довольно сильными основаниями, показанная схема не может использоваться применительно к электрофилам типа *втор-* и, в особенности, *трет*-алкильных производных, склонных претерпевать элиминирование при действии оснований.

Для случая самого ацетилена показанная схема может быть применена для получения монозамещенных алкинов, но только в случаях использования активных электрофилов, способных участвовать в реакции при температурах ниже 0 °С, — в противном случае трудно избежать протекания реакции симметризации (уравнение 2). Один из способов, позволяющих обойти это осложнение, предполагает использование коммерчески доступного комплекса ацетиленида лития с этилендиамином (уравнение 3). Другой способ – это использование моносилилированного производного ацетилена (уравнения 4a и 4b).

Показанные на схеме 4.1 превращения важны не только для получения различных ацетиленовых производных как целевых продуктов. Они являются основой одного из самых простых методов получения дизамещенных алкенов с требуемой конфигурацией двойной связи. Обычная последовательность превращений, используемых для этой цели, приведена на схеме 4.2 в уравнениях 1a и 1b. Нетрудно видеть, что в этих цепочках исходный ацетилен выполняет роль эквивалента двухзарядного винильного карбанионного синтона с фиксированной (*E* или *Z*) конфигурацией двойной связи (уравнение 2).

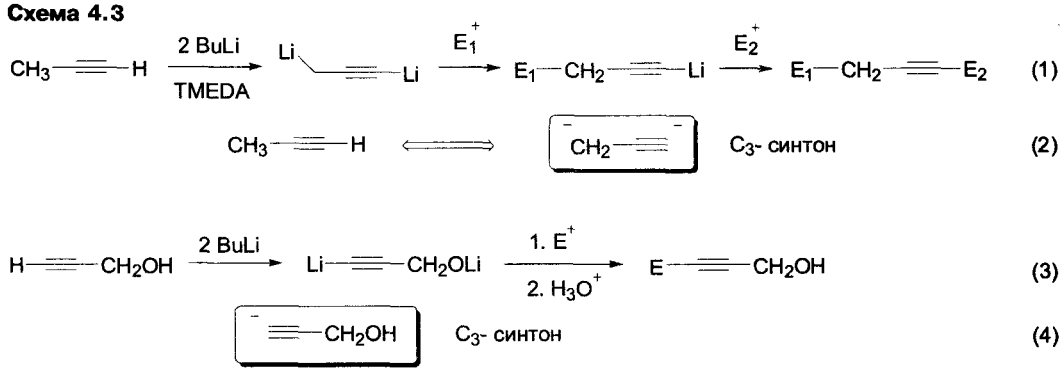
Схема 4.2



На схеме 4.3 представлены некоторые частные, но синтетически важные случаи генерации бис-анионов ацетиленового ряда. Так, обработка пропина 2 эквивалентами бутиллития в присутствии тетраметилэтилендиамина приводит к достаточно стабильному в растворе бис-аниону, который далее может реагировать последовательно с двумя разными электрофилами, один из которых образует С–С-связь с пропаргильным центром, а второй — с этинильным (уравнение 1). Таким образом, пропин может использоваться в роли эквивалента пропаргильного бис-анионного C_3-синтона (уравнение 2). Для получения различных замещенных пропаргиловых спиртов удобно использовать бис-анионный реагент, получаемый непосредственно из доступного пропаргилового спирта. В реакции, показанной в уравнении 3, этот реагент является эквивалентом синтона C_3 (уравнение 4).

Несмотря на то что методы проведения всех этих реакций были хорошо разработаны уже к середине прошлого века, они не утратили своего значе-

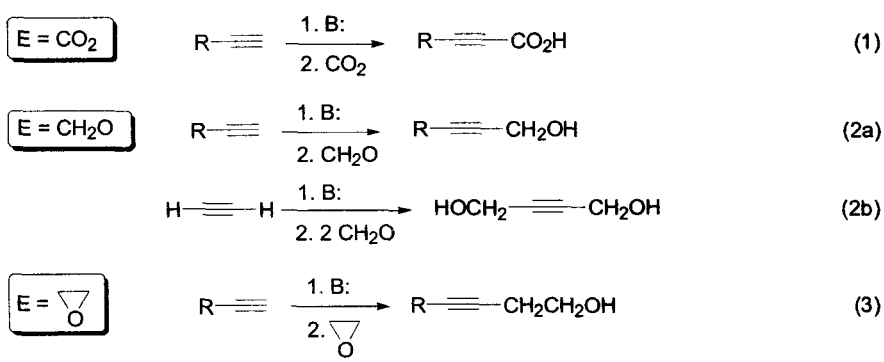
Схема 4.3



ния и сейчас, особенно в тех случаях, когда речь идет о крупномасштабных синтезах, как лабораторных, так и промышленных. Далее мы подробнее рассмотрим одну из реакций этого типа, а именно реакцию этинилирования карбонильных соединений, которая исключительно важна для решения множества синтетических задач.

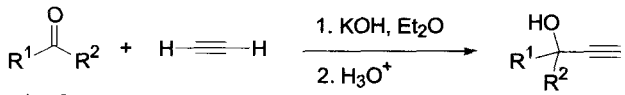
В реакциях наращивания углеродной цепи часто используется способность ацетиленидов реагировать с C_1- или C_2-электрофильными синтонами (схема 4.4). Такие реакции, как взаимодействие ацетиленидов, получаемых из монозамещенных ацетиленов, с диоксидом углерода, формальдегидом или этиленоксидом, являются стандартными методами получения соответствующих карбоновых кислот (уравнение 1), пропаргиловых (уравнение 2a) или гомопропаргиловых спиртов (уравнение 3). На схеме приведена также хорошо известная реакция получения бутин-1,4-диола (уравнение 2b), которая осуществляется в промышленном масштабе.

Схема 4.4



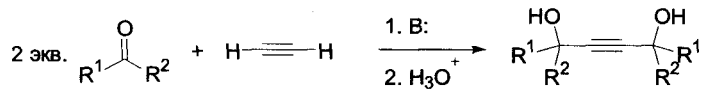
На схеме 4.5 представлена в общем виде реакция этинилирования альдегидов и кетонов ацетиленом в присутствии сильных неорганических оснований, которая широко используется как в лабораторном, так и в промышленном синтезе для получения различных ацетиленовых спиртов (уравнение 1). Одним из осложнений этой реакции является образование гликолей (уравнение 2). Стандартные приемы, позволяющие устранить это осложнение в лабораторных синтезах, показаны в уравнениях 3a и 3b. В реакции с альдегидами и кетонами обычно вводят ацетилениды лития или

Схема 4.5

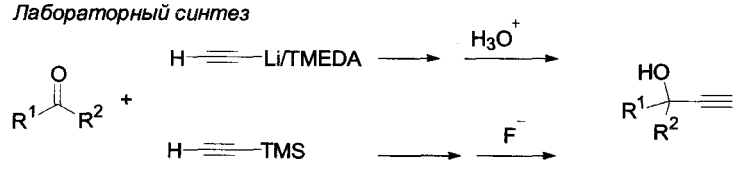


R^1, R^2 – почти любые группы

Побочная реакция



Лабораторный синтез





для кетонов: 10–20% *t*-BuOK/DMSO, r.t.

для альдегидов и кетонов: 10–30% $CsOH{\cdot}H_2O$, THF/DMSO, r.t.

магния, отдельно получаемые из монозамещенных алкинов. В ряде случаев удобно смешивать карбонильный субстрат и алкин и добавлять реагенты типа *t*-BuOK или CsOH (уравнение 4).[2] В последнем случае возможно использовать каталитические количества основания.

Поскольку ацетилениды лития или магния — сильные основания, их нельзя использовать в реакциях с легко енолизуемыми альдегидами или кетонами. Однако этого осложнения удается избежать, если в качестве нуклеофилов применять цериевые производные, получаемые *in situ* из ацетиленидов лития. Как показано на схеме 4.6, этинилирование β-тетралона ацетиленидом лития не позволяет получать соответствующие спирты с приемлемыми выходами (уравнение 1a), в то время как при переходе к цериевым реагентам целевой продукт может быть получен с хорошим выходом (уравнение 1b).[3] В уравнении 2 приведен пример использования этой методологии для этинилирования стерически затрудненного кетона, содержащего, кроме всего прочего, электрофильную сложноэфирную группу (эту реакцию не удается проводить с использованием ацетиленида лития).[4]

Чтобы дать некоторое представление о синтетической ценности ацетиленовых спиртов, на схеме 4.7 показаны некоторые превращения 1-этинилциклогексанола. Мы видим, что из этого соединения легко могут быть получены: соответствующий сопряженный енин, енон (реакция Кучерова с последующим отщеплением воды), аллильный спирт (продукт частичного восстановления) или ацетоксипроизводное. Каждое из этих соединений может быть, в свою очередь, легко превращено в синтетически полезные полифункциональные продукты. Так, реакция купратных реагентов с пропаргилацетатами является одним из наиболее простых подходов к синтезу различных алленов (см. гл. 3). Дегидратация аллильных спиртов в кислых условиях — один из стандартных путей получения сопряженных диенов —

Схема 4.6

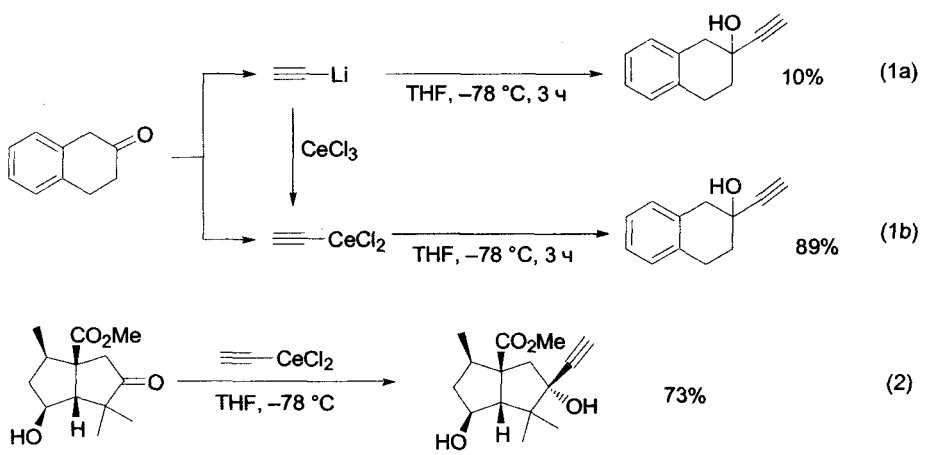
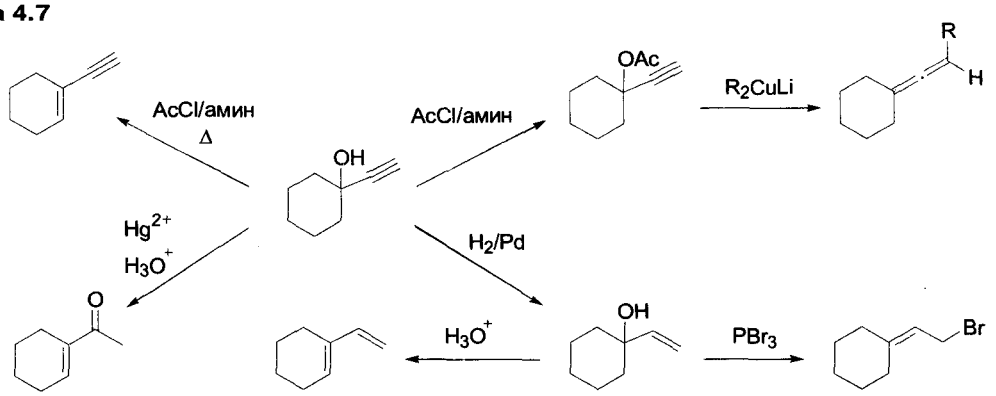


Схема 4.7



исходных соединений для диенового синтеза. Наконец, те же третичные аллильные спирты в стандартных условиях обработки PBr_3 или HBr могут быть переведены в первичные аллилгалогениды.

Последнее превращение занимает особое положение, поскольку именно оно является ключевым во множестве схем синтеза ациклических соединений. Примером этого может служить итеративный синтез природных ациклических изопреноидов, регулярно построенных 1,5-полиенов, проиллюстрированный на примере получения геранилацетона (схема 4.8). Как видно из этой схемы, требуется всего лишь 4 простых по исполнению синтетических операции для того, чтобы осуществить очередной цикл наращивания углеродной цепи на 5 атомов. Успешность подобного протокола в применении к самым разным исходным кетонам обусловлена безотказностью как стадии этинилирования, так и последующих превращений пропаргильных и аллильных спиртов.

Особенностью третичных ацетиленовых спиртов является их способность претерпевать фрагментацию при нагревании в присутствии сильных оснований с удалением одного из продуктов реакции (схема 4.9). В частности, это позволяет использовать 2-метилбут-3-ин-2-ол как эквивалент моно-ацетиленид-аниона.

Схема 4.8

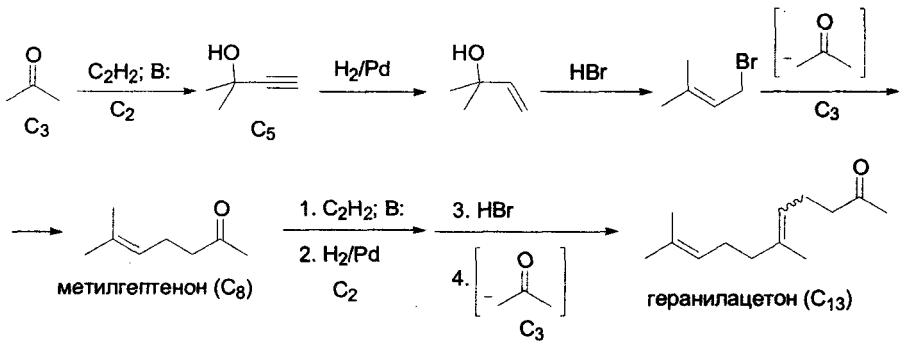
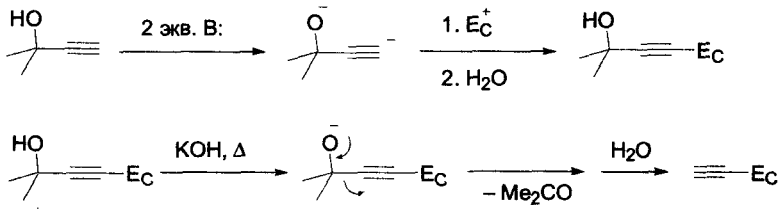


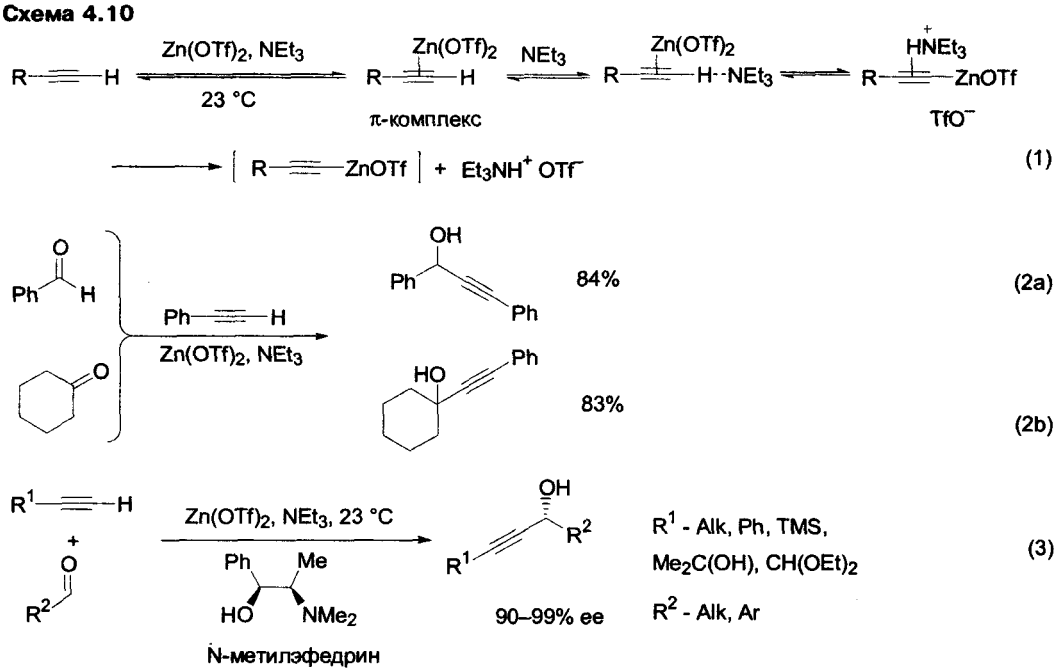
Схема 4.9



Несмотря на эффективность ацетиленидов лития и магния в реакциях этинилирования, необходимость использования сильных оснований для их получения накладывает ограничения на число используемых субстратов или подразумевает применение защитных групп.

Красивое решение этой проблемы было найдено благодаря разработке метода, основанного на генерации ацетиленидов цинка (схема 4.10).[5] В этом

Схема 4.10



методе в качестве основания используется триэтиламин — очень мягкий реагент, а в качестве источника металла — трифлат цинка. Предполагается, что при этом легкость генерации ацетиленида цинка обусловлена первоначальной координацией сильной кислоты Льюиса, трифлата цинка, с тройной связью, благодаря чему возрастает подвижность этинильного протона и становится возможным его отрыв даже под действием триэтиламина (уравнение 1). Взаимодействие образующегося ацетиленида (его генерация как стабильного интермедиата была подтверждена данными ИК и ^{13}C ЯМР спектров) с ароматическими или алифатическими альдегидами (и некоторыми кетонами) протекает гладко при комнатной температуре, давая с почти количественными выходами соответствующие пропаргильные спирты (уравнения 2a и 2b).

Однако наиболее интересной особенностью разработанного метода этинилирования явилась возможность его применения для решения одной из важных задач асимметрического синтеза, а именно энантиоселективного синтеза пропаргильных спиртов. Этой цели удалось достичь при проведении пропаргилирования в присутствии хирального амина, *N*-метилэфедрина (уравнение 3). Хотя при этом приходится использовать стехиометрические количества хирального реагента, его дешевизна (< $3/грамм) в сочетании с легкостью регенерации, а главное — с очень высокой степенью асимметрической индукции, делает данный метод одним из наиболее практичных путей получения энатиомерно чистых пропаргильных спиртов.

4.2 Реакции карбометаллирования алкинов

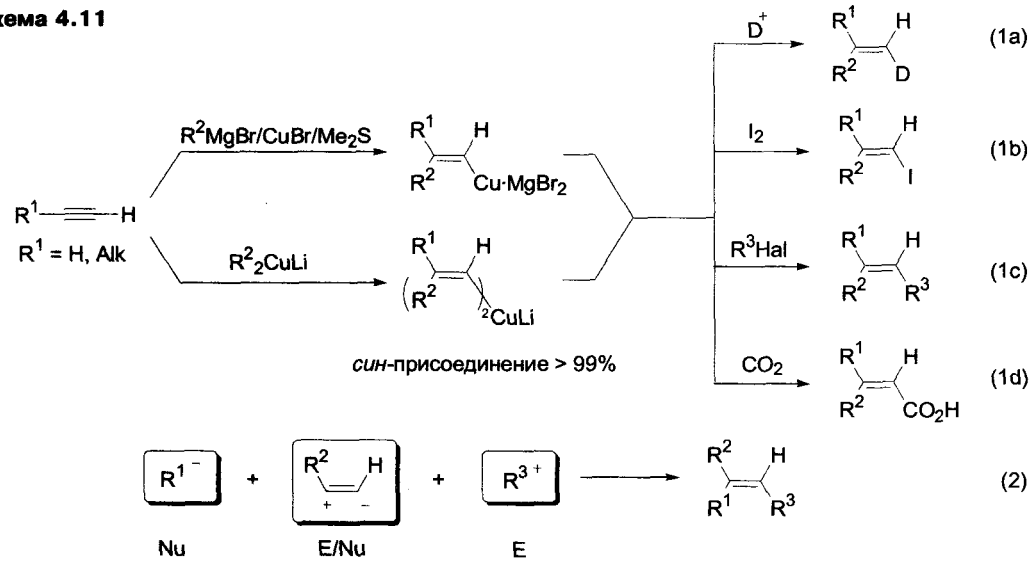
4.2.1 Присоединение купратных реагентов

До сих пор мы рассматривали те аспекты синтетического использования алкинов, которые так или иначе связаны с повышенной кислотностью этинильного протона.

Совершенно новый аспект синтетического применения алкинов появился с разработкой методов присоединения купратных С-нуклеофилов по тройной связи (схема 4.11).[6] Почти одновременно и независимо усилиями французских, американских и голландских химиков было показано, что различного рода купратные реагенты, получаемые из магний- или литийорганических соединений, способны вступать в реакции нуклеофильного присоединения по тройной связи как ацетилена, так и его моно- и диалкилзамещенных производных, образуя при этом винилкупраты как стабильные в растворе интермедиаты. Последние далее могут реагировать по обычной схеме взаимодействия таких производных с различными электрофилами, давая в конечном результате соответствующие производные алкенов (уравнения 1a-d). Таким образом в одном реакционном сосуде может быть осуществлена сборка алкеновых фрагментов из трех строительных блоков, природа которых может меняться независимо и в довольно широких пределах в соответствии с обобщенной схемой, представленной в уравнении 2.

Замечательной особенностью этой реакции является ее высокая стереоселективность. Действительно, структура получаемых аддуктов свидетельствует о том, что присоединение купратных реагентов протекает как *син*-атака, а последующее взаимодействие образующегося винилкупрата с

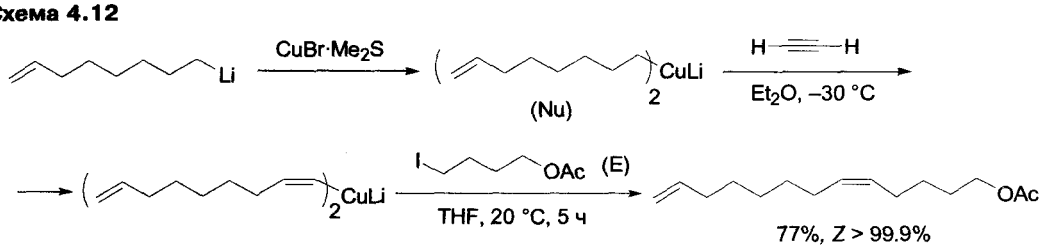
Схема 4.11



электрофилом — с сохранением конфигурации. Показано, что для монозамещенных ацетиленов обычно наблюдается региоселективное присоединение алкильной группы купрата по внутреннему атому алкинового фрагмента.

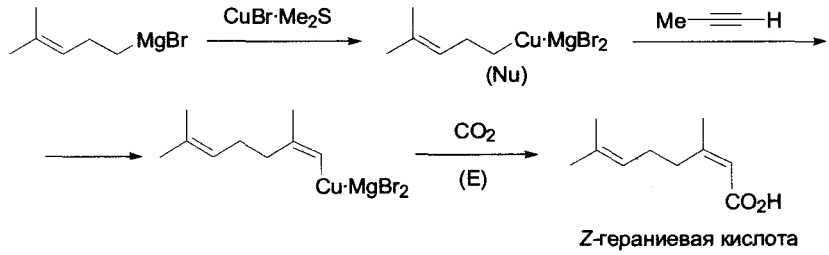
Отмеченные характеристики реакции карбометаллирования алкинов оказались чрезвычайно важными для реализации схем стереоселективного синтеза множества природных соединений. Так, именно подобная схема позволила получить практически индивидуальный стереоизомер феромона, показанного на схеме 4.12 (см.[7]). Отметим, что биологическая активность этого соединения резко снижается, если в нем содержится даже 5% другого стереоизомера.

Схема 4.12



Уникальные стереохимические особенности описываемой реакции карбометаллирования алкинов позволили предложить общий метод направленного синтеза алкенов с тризамещенной связью, что было невыполнимой задачей до разработки этой реакции. Один из простейших примеров такого синтеза — получение в индивидуальном виде *Z*-гераниевой кислоты (схема 4.13). Надо отметить, что в то время как *E*-изомер этого соединения обычно получают окислением соответствующего спирта — гераниола, доступного природного вещества, получение чистого *Z*-изомера ранее требовало значительно бóльших усилий.

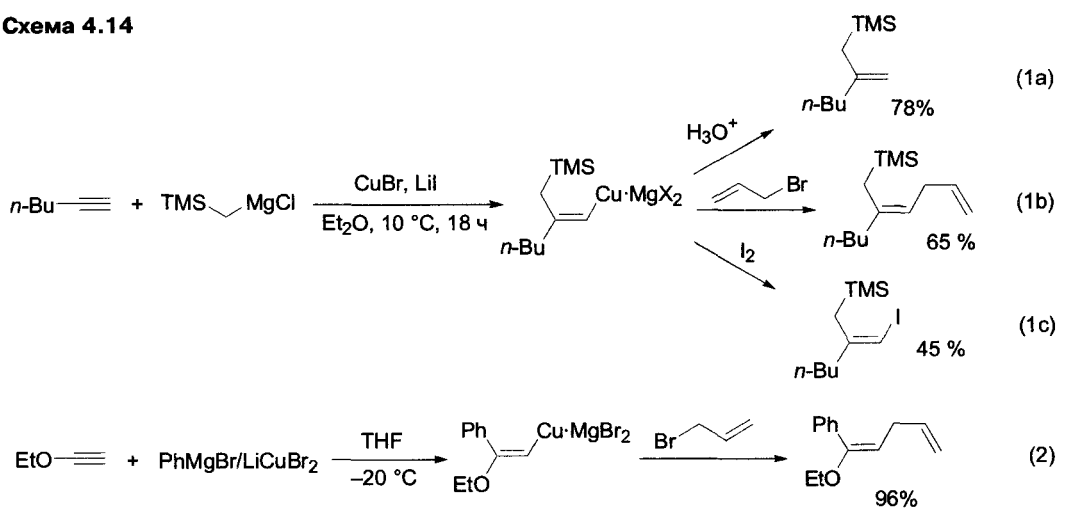
Схема 4.13



Z-гераниевая кислота

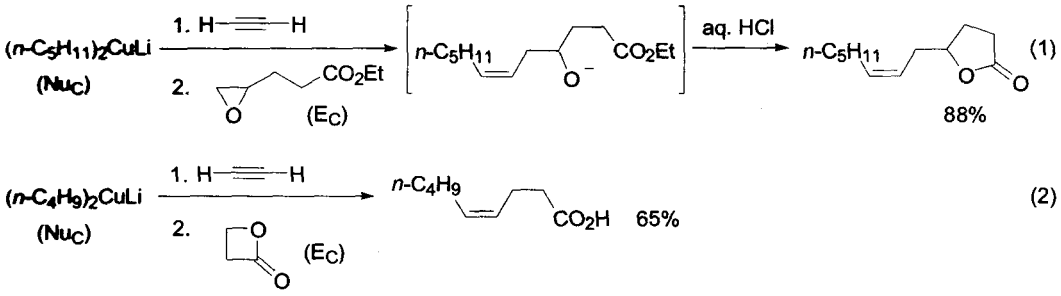
Частный, но важный пример реакции присоединения купратов по тройной связи показан в уравнении 1 на схеме 4.14 (см.[8]). Результатом присоединения триметилсилилметилмагнийхлорида по тройной связи монозамещенных алкинов, катализируемого бромидом меди(I), является образование винилкупратного интермедиата, который далее может быть превращен в аллилсиланы с терминальной или внутренней двойной связью (уравнения 1a и 1b соответственно) или *Z*-винилиодид (уравнение 1c). В уравнении 2 представлен пример использования этоксиацетилена как исходного субстрата в рассматриваемой реакции.[9] В этом случае ее результатом является стереоселективный синтез 1,2-дизамещенного винилового эфира, чего трудно добиться другими путями.

Схема 4.14



Известно, что купратные реагенты инертны по отношению к сложным эфирам, но в то же время легко реагируют с оксиранами или β-лактонами. Примером использования этих особенностей реакционной способности может служить синтез лактона, показанного в уравнении 1 на схеме 4.15 (см.[10]). Первой стадией этой последовательности превращений является *цис*-присоединение дипентиллитийкупрата к ацетилену. Алкилирование полученного винилкупрата эпоксидным электрофилом приводит к промежуточному образованию алкоксида, который легко замыкается в целевой лактон. В уравнении 2 приведен синтез *Z*-изомера нон-4-еновой кислоты по схеме сборки $C_4 + C_2 + C_3$ также с участием генерируемого *in situ* винил-

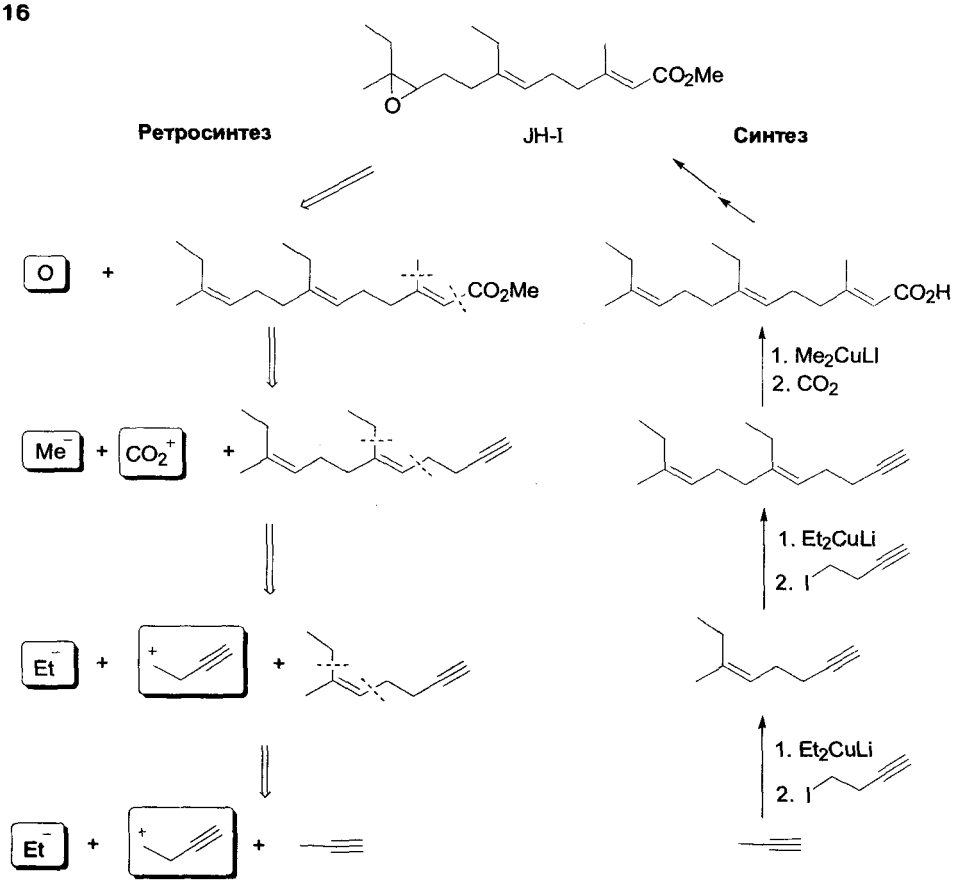
Схема 4.15



купратного интермедиата, но в этом случае в качестве С-электрофила используется пропиолактон.[11]

Важность реакции карбометаллирования алкинов как основы для разработки принципиально новой стратегии синтеза ациклических производных, содержащих тризамещенные двойные связи (к этой категории относятся многие природные соединения, обладающие различной биологической активностью), показана на примере синтеза ювенильного гормона (JH-I). На схеме 4.16 показан ретросинтетический анализ целевой структуры, который

Схема 4.16

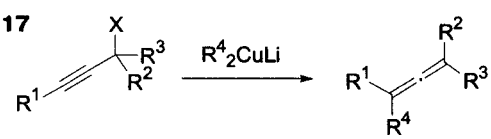


(после стадии ретросинтетического удаления эпоксидного фрагмента) целиком основан на последовательном применении трансформа (т. е. ретросинтетической операции) карбометаллирования по отношению к каждому из фрагментов, содержащих тризамещенную двойную связь. В результате подобного анализа была предложена схема сборки молекулы ювенильного гормона из строительных блоков состава C_1—C_4. Именно по этой схеме и был осуществлен полный синтез всего углеродного скелета JH-I в три стадии, каждая из которых включала *one-pot* последовательность реакции карбометаллирования тройной связи и взаимодействия получаемых винилкупратов с электрофилами. Отметим, что выбор показанной схемы обеспечил возможность сборки целевой структуры из C_3 и C_4 блоков с использованием повторяющихся однотипных операций.

Реакция карбометаллирования оказалась чрезвычайно полезным синтетическим методом применительно к производным алкинов, содержащим уходящую группу у пропаргильного центра. В случае субстратов этого типа реакция протекает по схеме присоединения—элиминирования, и ее результатом является образование алленов, как это показано в общем уравнении 1 на схеме 4.17. Примечательно, что в этой реакции могут использоваться пропаргильные субстраты, содержащие даже такие малоактивные уходящие группы, как метоксильная.

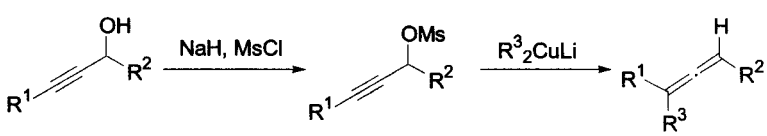
Превращение данного типа особенно часто применяется для получения труднодоступных тризамещенных алленов из вторичных пропаргиловых спиртов (уравнение 2),[12] легко получаемых этинилированием альдегидов.

Схема 4.17



(1)

X = OAlk, OAc, OSO_2R

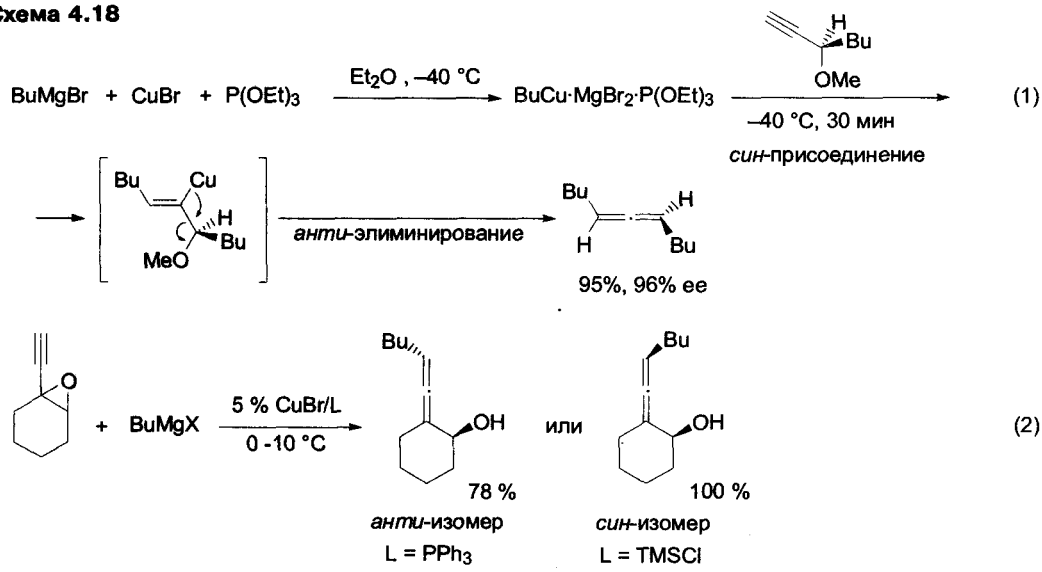


(2)

Одна из важнейших особенностей этой реакции — высокая степень стерического контроля. Как показано в уравнении 1 (схема 4.18), алкилирование оптически чистого 3-метоксигепт-1-ина протекает с полным переносом хиральности асимметрического центра субстрата на хиральность алленовой системы.[13] В настоящее время описано множество аналогичных примеров, составляющих очень удобный метод получения энантиомерно чистых алленов. Преимущества этого метода особенно очевидны, если принять во внимание, что для синтеза энантиомерно чистых вторичных пропаргильных спиртов разработан ряд методов, один из которых мы рассматривали ранее в этой главе (см. схему 4.10).

Этинилзамещенные оксираны также могут реагировать с купратами по пути аллильного замещения. В уравнении 2 приведен пример такой реакции. Интересно, что в данной трансформации диастереоселективность образования алленового продукта зависит от природы лиганда или активатора.[14]

Схема 4.18



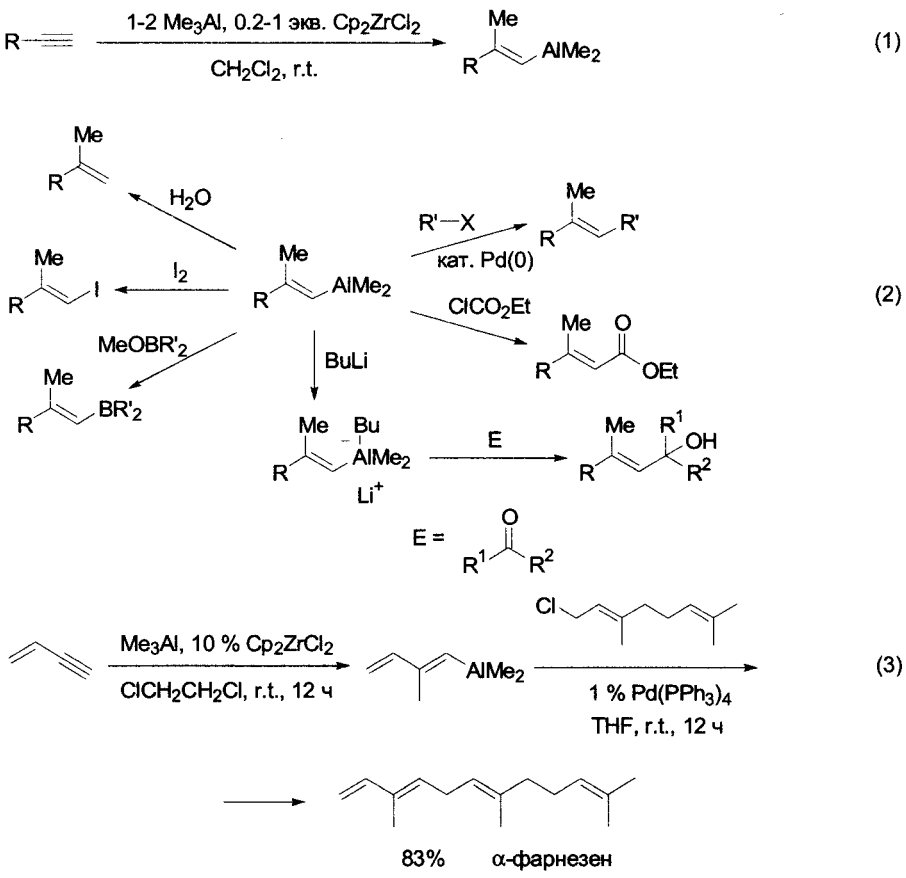
4.2.2 Карбоалюминирование

Необычайно полезным способом функционализации тройной связи оказалось карбоалюминирование, промотируемое Cp_2ZrCl_2. Отличительной особенностью этой реакции является 100%-я *син*-стереоселективность и не менее чем 95%-я региоселективность, как это показано в уравнении 1 на схеме 4.19 (см.[15]). Механизм этого превращения достаточно сложен и до конца не установлен.

Образующееся алюминийорганическое производное не выделяют в индивидуальном виде, а непосредственно используют в реакциях с электрофилами. К этим реакциям относятся гидролиз, обмен металл—галоген или трансметаллирование алюминий—бор. Кроме того, возможны варианты С—С-сочетания при катализе комплексами палладия (подробнее см. гл. 5). Нуклеофильная реакционная способность соответствующего винилдиметилалюминия невысока, поэтому для его вовлечения в реакцию образования связи С—С требуется либо достаточно активный электрофил, такой как хлоругольный эфир, либо генерация четырехкоординационного комплекса алюминия при действии бутиллития. Получающийся алюминат является сильным нуклеофилом и реагирует с карбонильными соединениями (и эпоксидами) с переносом винильного фрагмента.

В реакцию карбоалюминирования обычно гладко вступают терминальные алкины и триметилалюминий. Однако эти ограничения компенсируются простотой и надежностью данного метода вплоть до того, что для синтеза тризамещенных алкенов, содержащих метильную группу, карбоалюминирование используется чаще, чем купратные реагенты. В уравнении 3 приведен пример синтеза терпена α-фарнезена, включающий палладийкатализируемое сочетание винилалюминия с геранилхлоридом.[15b,16]

Схема 4.19

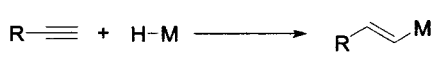


4.3 Реакции гидрометаллирования тройной связи

Самостоятельное и важное значение в синтетической химии ацетиленов занимают реакции гидрометаллирования, в общем виде приведенные на схеме 4.20. В зависимости от типа металла и конкретных условий гидрометаллирование может протекать по совершенно разным механизмам, однако общим является то, что образующиеся винильные производные содержат полярную связь углерод—элемент и поэтому могут использоваться как эквиваленты винильного аниона во многих синтетических трансформациях. Далее мы коротко рассмотрим наиболее общие и вошедшие в обиход синтетиков методы и реагенты для гидрометаллирования.

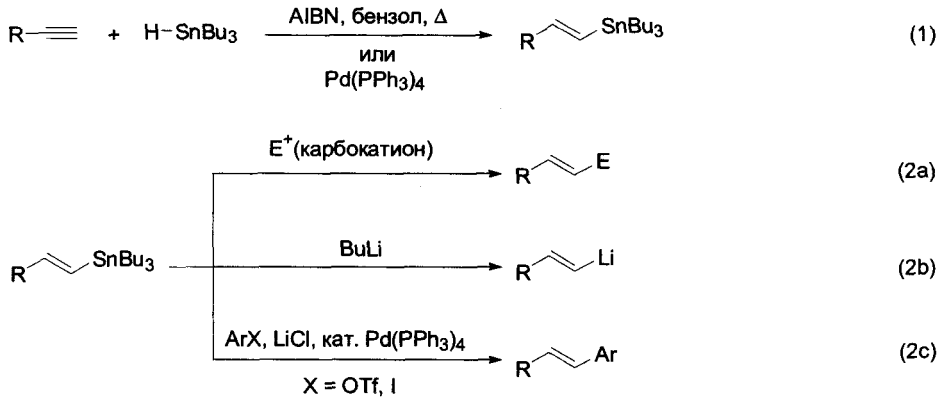
Взаимодействие терминальных алкинов с трибутилоловогидридом проводится либо при нагревании в присутствии азобисизобутиронитрила (AIBN) в качестве радикального инициатора, либо при более низкой темпе-

Схема 4.20



M = Sn, B, Si, Al, Zr

Схема 4.21

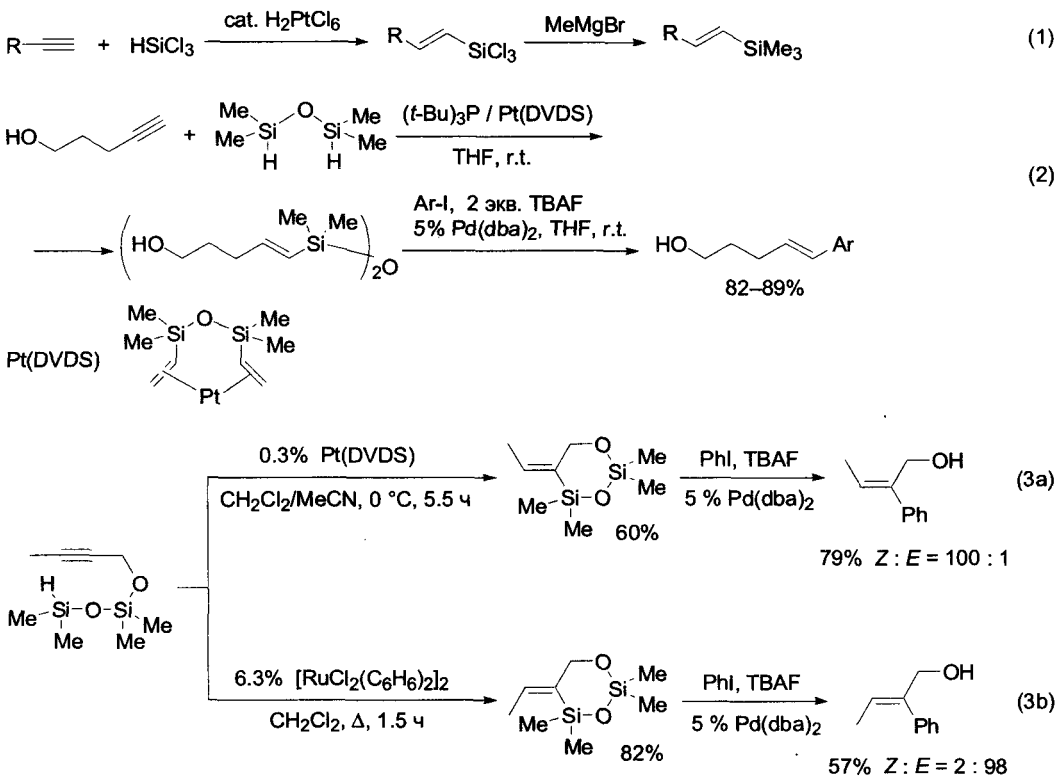


ратуре в условиях катализа комплексами переходных металлов (схема 4.21, уравнение 1). В обоих случаях преимущественно или исключительно получаются *транс*-винилстаннаны, которые являются стабильными веществами и, как правило, могут быть выделены и охарактеризованы в индивидуальном состоянии. Станнильные производные могут выступать в качестве эквивалентов С-нуклеофилов в реакциях с сильными электрофилами (карбокатионами, уравнение 2а) или же, после трансметаллирования с бутиллитием, давать *транс*-виниллитиевые реагенты (уравнение 2b). Еще одним очень полезным свойством станнанов является их способность вступать в реакцию с sp^2-центрированными электрофилами, промотируемую комплексами палладия(0), с образованием продуктов sp^2–sp^2-сочетания (реакция Стилле, уравнение 2с, см. гл. 5). Несмотря на широкий спектр реакционной способности, оловоорганические соединения имеют один существенный недостаток — высокую токсичность, что заставляет химиков искать замену олова менее опасными реагентами.

Для синтеза винилсиланов очень полезной реакцией является гидросилилирование ацетиленов, катализируемое комплексами переходных металлов. Классический катализатор, предложенный еще в пятидесятых годах прошлого столетия, — гексахлорплатиновая кислота (схема 4.22, уравнение 1). В стандартных условиях лучше всего присоединяются силаны, содержащие у атома кремния один или несколько гетероатомов. Трихлорсилан оказался одним из наиболее активных реагентов для присоединения к алкинам. При необходимости в получающемся винилтрихлорсилане все атомы хлора могут быть заменены на метильные группы по реакции с реактивом Гриньяра. Впоследствии было предложено много методик гидросилилирования для более широкого круга силанов. В уравнении 2 приведен пример последовательного использования гидросилилирования и С–С-сочетания, катализируемого комплексом палладия.[17] Немаловажной особенностью гидросилилирования является тот факт, что стереохимией процесса удается управлять посредством выбора катализатора, что, правда, пока только показано для довольно специального случая внутримолекулярной реакции (уравнения 3а и 3b).[18]

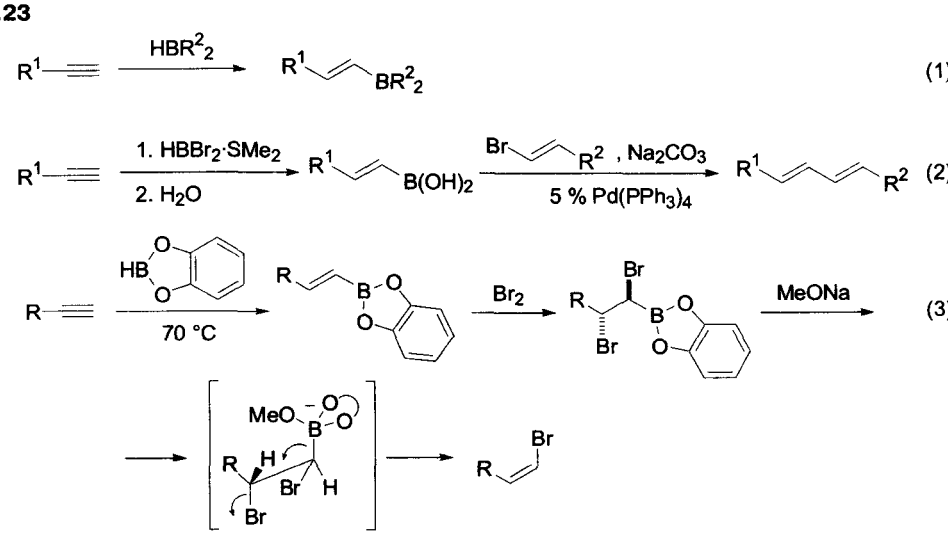
Гидроборирование алкинов позволяет синтезировать винилборные соединения, которые находят очень широкое синтетическое применение (схе-

Схема 4.22



ма 4.23, уравнение 1). В настоящее время большое распространение получила реакция Сузуки, в которой винилбороновые кислоты, получаемые взаи-

Схема 4.23

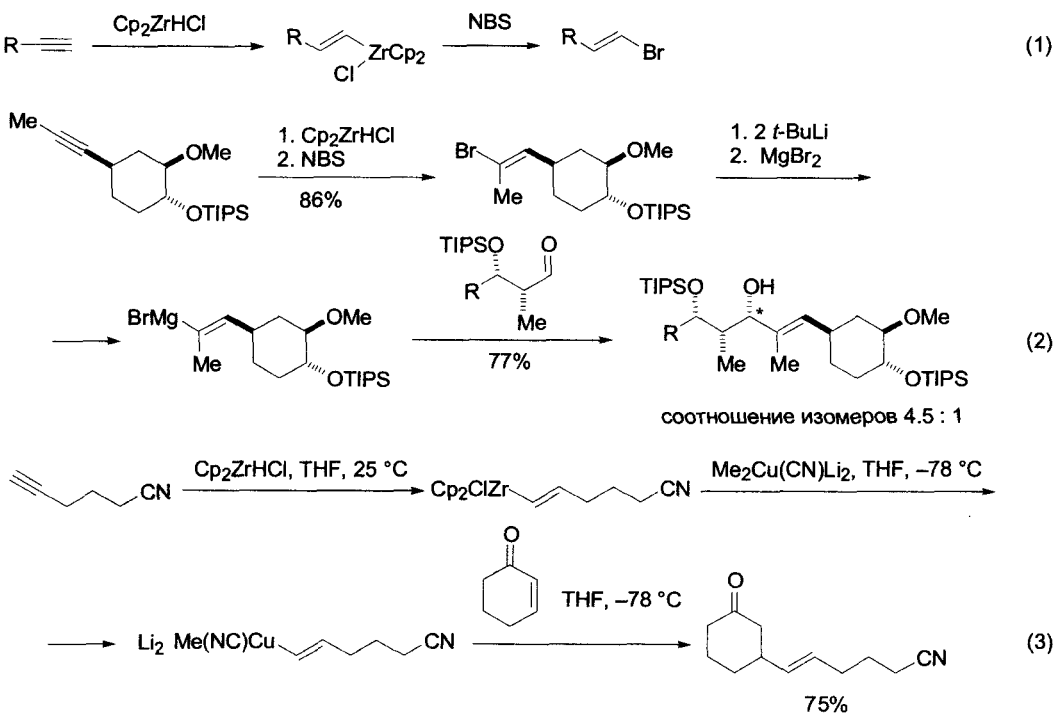


модействием алкинов с дибромбораном с последующим гидролизом, при катализе комплексами палладия сочетаются с алкенилгалогенидами с образованием 1,3-диенов (уравнение 2). Существенно отметить, что в этом процессе конфигурации двойных связей исходных компонентов полностью сохраняются, позволяя тем самым получать 1,3-диены заданного строения. Гидроборирование катехолбораном протекает при повышенной температуре, а образующийся эфир бороновой кислоты может присоединять молекулу брома в *анти*-ориентации с последующим *анти*-элиминированием, давая *Z*-бромалкены (уравнение 3).[19] Эта реакция является одним из наиболее удобных путей стереоселективного получения *Z*-винилбромидов.

Очень надежным и высокорегиоселективным процессом является присоединение дициклопентадиенилцирконийгидрохлорида (схема 4.24, уравнение 1). Цирконий присоединяется к наименее стерически затрудненному атому углерода, причем реакция столь чувствительна к пространственным эффектам, что она может быть проведена с высокой региоселективностью даже с внутренними ацетиленами.

Получаемые *E*-алкенилциркониевые производные находят синтетическое применение как полупродукты для стереоселективного получения реагентов, служащих эквивалентами *E*-алкенильного синтона. Так, например, бромирование винилциркониевого интермедиата протекает с полным сохранением конфигурации двойной связи, и эта реакция во многих случаях используется как одна из стадий в полном синтезе. Единственным недо-

Схема 4.24



статком метода гидроцирконирования является высокая цена реагента, и поэтому рассматриваемый метод целесообразно применять в синтезе сложных и дорогих целевых продуктов.

Примером такого рода является полный синтез иммуносупрессанта FK-506. В уравнении 2 показано получение одного из полупродуктов в этом синтезе, и в этом случае именно гидроцирконирование позволило успешно решить задачу регио- и стереоселективного гидробромирования дизамещенной тройной связи.

Как видно из вышеприведенной последовательности, получающийся алкенилбромид служил предшественником сначала литий-, а затем магнийорганического производного, которое непосредственно и использовалось в качестве нуклеофильного реагента. В ряде ситуаций такую длинную цепочку замены одного элемента на другой (Zr→Br→Li→Mg) можно существенно сократить. В частности, используя реакцию трансметаллирования, из циркониевого интермедиата можно сразу генерировать купрат с последующими реакциями, характерными для производных меди, как, например, сопряженное присоединение (уравнение 3).[20] Ценность этой методики еще и в том, что для получения купрата цирконий/медным обменом не используются высокоактивные литий- и магнийорганические предшественники, а значит, субстрат может содержать некоторые электрофильные функциональные группы.

4.4 Литература

1. L.Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, 1988
2. (a) J.H.Babler, V.P.Liptak, N.Phan *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 416. (b) D.Tzalis, P.Knochel *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1463
3. T.Imamoto, Y.Sugiura, N.Takiyama *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4233
4. R.S.Grewal, P.C.Hayes, J.F.Sawer, P.Yates *Chem. Commun.* **1987**, 1290
5. (a) D.E.Frantz, R.Fässler, C.S.Tomooka, E.M.Carreira, The Discovery of Novel Reactivity in the Development of C-C Bond-forming Reactions: *in situ* Generation of Zinc Acetylide with Zn(II)/R_3N, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373; (b) D.E.Frantz, R.Fдssler, E.M.Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806
6. J.F.Normant, A.Alexakis, Carbometallation (C-Metallation) of Alkynes: Stereospecific Synthesis of Alkenyl Derivatives, *Synthesis* **1981**, 841
7. G.Cahiez, A.Alexakis, J.F.Normant *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1433
8. (a) J.P.Foulon, M.Bourgain-Commercon, J.F.Normant *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1389; (b) J.P.Foulon, M.Bourgain-Commercon, J.F.Normant *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1399
9. P.Wijkens, P.Vermeer *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, 247
10. A.Alexakis, G.Cahiez, J.F.Normant *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1961
11. J.F.Normant, A.Alexakis, G.Cahiez *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 935
12. P.Rona, P.Crabbe *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4733
13. A.Alexakis, I.Marek, P.Mangeney, J.F.Normant *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8042.
14. A.Alexakis, I.Marek, P.Mangeney, J.F.Normant *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2387
15. (a) D.E.Van Horn, E.-i.Negishi *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252; (b) E.-i.Negishi, Organozirconium Chemistry, In *Organometallics in Synthesis*, M.Schlosser, Ed, 2nd ed., John Wiley & Sons, Chichester, 2002, p.925-1002
16. H.Matsushita, E.-i.Negishi *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2882

17. S.E.Denmark, Z.Wang *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1073
18. S.E.Denmark, W.Pan *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1119
19. H.C.Brown, T.Hamaoka, N.Ravindran *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6456
20. B.H.Lipshutz, R.Keil *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7919

Глава 5. Методы образования углерод-углеродной связи с использованием катализа комплексами палладия

5.1 Введение 109
5.2 Общая характеристика палладиевых катализаторов 110
5.3 Реакция Хека 111
5.4 Сочетания с использованием металлорганических соединений 117
5.4.1 Реакция Стилле 118
5.4.2 Реакция Сузуки 121
5.4.3 Реакция Соногаширы 126
5.5 Реакции аллилирования 129
5.6 Литература 134

5.1 Введение

Как мы могли убедиться, существует множество синтетически эффективных вариантов образования С—С-связи. Несмотря на разнообразие разработанных для этой цели конкретных методик, все эти варианты могут в первом приближении рассматриваться в терминах, традиционных для гетеролитических реакций, т. е. как взаимодействие электрофильных и нуклеофильных реагентов. На протяжении почти всего XX в. велись интенсивные исследования по разработке новых реагентов этих типов, способных обеспечить высокую эффективность и требуемую селективность при образовании новой углерод-углеродной связи сочетанием катионоидного и анионоидного синтонов. Пожалуй, можно утверждать, что к середине 1980-х гг. в этой области было сделано все или почти все возможное, и перспективы дальнейшего развития могли касаться лишь решения второстепенных проблем.

Однако примерно в это же время была обнаружена возможность реализации принципиально нового подхода к решению задачи создания углерод-углеродной связи, основанного на реакциях, катализируемых комплексами переходных металлов, для которых вообще неприменима привычная классификация гетеролитических механизмов. Развитие исследований в этой области, ставшее поистине лавинообразным за последние 25—30 лет, привело к разработке широкого набора нетрадиционных синтетических методов, пригодных для решения самых разных задач. В контексте темы данного раздела для нас наибольшее значение будут иметь такие методы кросс-сочетания, которые используют в тех случаях, когда обычные методы сочетания по обобщенной схеме гетеролитических реакций имеют ограниченное применение или вообще

неэффективны. Более конкретно в этой главе будут рассмотрены несколько реакций кросс-сочетания, катализируемых комплексами палладия.[1]

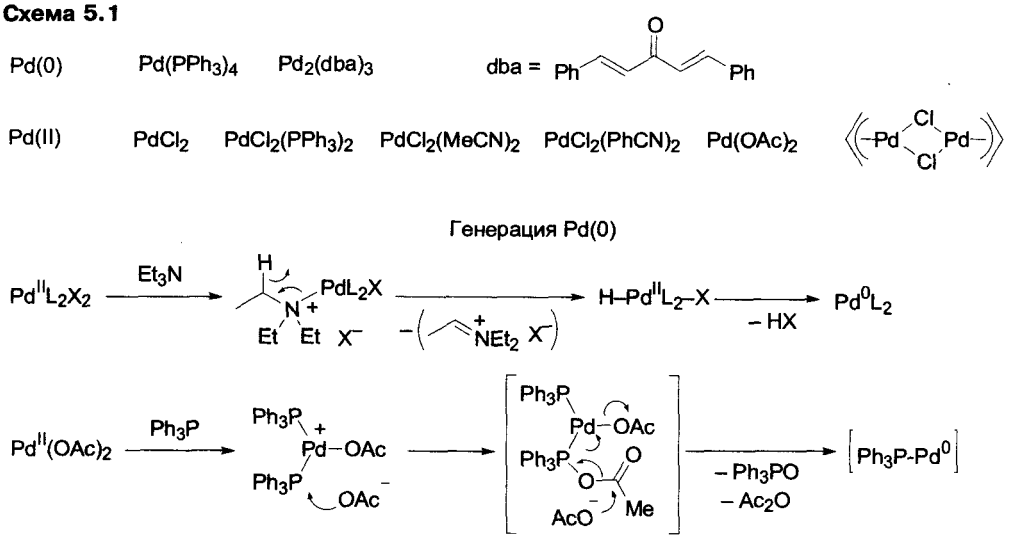
5.2 Общая характеристика палладиевых катализаторов

Перед обсуждением конкретных реакций рассмотрим вопрос о возможных катализаторах. Наиболее типичным катализатором на основе Pd(0) является тетракис(трифенилфосфин)палладий (схема 5.1). Однако это соединение чувствительно к кислороду воздуха и при хранении может терять свою активность. Комплекс Pd(0) с дибензилиденацетоном $Pd_2(dba)_3$ гораздо более стабилен на воздухе. При смешении с фосфином образуется активный катализатор. Зачастую в литературе встречается обозначение $Pd(dba)_2$; на самом деле это соединение имеет состав $Pd_2(dba)_3$; еще одна молекула dba не связана с палладием. Самое простое соединение двухвалентного палладия — $PdCl_2$ — используется редко из-за крайне низкой растворимости в органических растворителях. По этой причине чаще применяют его комплексы с нитрилами (ацетонитрилом, бензонитрилом) или фосфинами. Также используются диацетат палладия и димер аллилпалладийхлорида.

В подавляющем большинстве каталитических процессов активной частицей выступает палладий в нулевой степени окисления, даже когда в качестве реагентов используется соединение на основе Pd(II). В этом случае подразумевается, что Pd(0) генерируется из Pd(II) при действии какого-либо из компонентов реакционной смеси. Как правило, процесс восстановления происходит достаточно легко, а в качестве восстановителей могут выступать фосфины, амины, металлорганические реагенты, и даже алкены и моноксид углерода. Некоторые примеры механизмов генерации нульвалентного палладия приведены в уравнениях 1 и 2 на схеме 5.1.

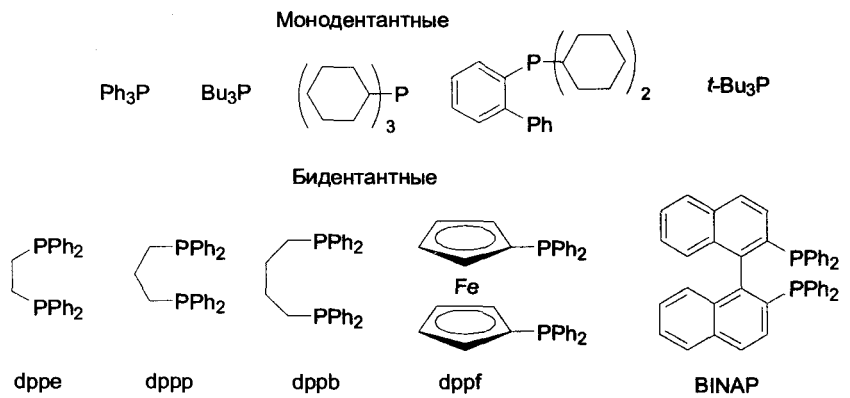
Еще один важный компонент катализатора — лиганд, в качестве которого обычно используются фосфины. От природы фосфина в силь-

Схема 5.1



ной степени зависит эффективность сочетания. В настоящей главе мы не будем обсуждать детали механизма влияния лиганда. Мы лишь перечислим некоторые лиганды, нашедшие широкое распространение в металлокомплексном катализе (схема 5.2).

Схема 5.2



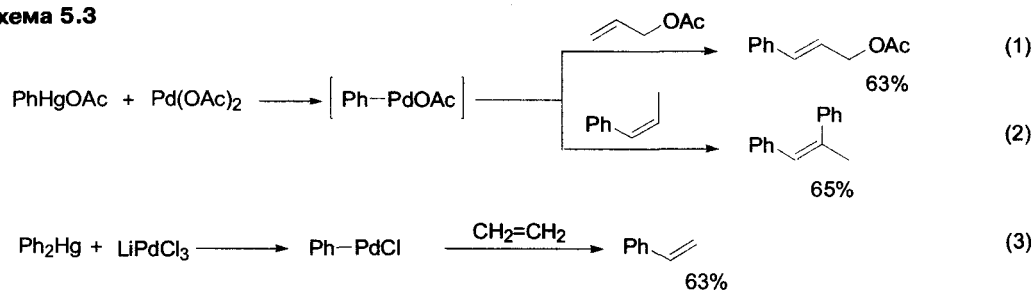
Прежде всего, это монодентантные лиганды, среди которых самым простым и удобным в обращении является трифенилфосфин. Фосфины, содержащие алкильные группы, такие как трициклогексилфосфин или три(*трет*-бутил)фосфин, в ряде процессов оказались совершенно незаменимыми, однако их недостатком является чувствительность к кислороду воздуха и заметная токсичность. На схеме также показаны некоторые типы бидентантных лигандов, содержащие бис(дифенилфосфиновые) фрагменты.

При изложении механизмов мы зачастую будем обозначать лиганд буквой L, а запись L_2 подразумевает либо два монодентантных лиганда, либо один бидентантный. На самом деле ситуация осложняется еще двумя факторами. Во-первых, образование комплекса металл–лиганд обратимо, а во-вторых, в качестве лиганда может выступать молекула растворителя. Несмотря на всю сложность происходящих процессов, общие механизмы кросс-сочетания можно считать надежно установленными, и именно они будут рассмотрены в этой главе.

5.3 Реакция Хека

Один из старейших методов сочетания, катализируемого комплексами палладия, — арилирование или винилирование алкенов — был открыт в начале 1970-х гг. японским химиком Т.Мизороки и, независимо от него, американским химиком Р.Хеком.[2] Впоследствии эта реакция была детально изучена Р.Хеком, в результате чего и получила его имя (the Heck reaction).[3] В своем первоначальном виде (сочетание арилртутных соединений с алкенами в присутствии солей палладия, уравнения 1–3, схема 5.3) это превращение казалось примечательным просто как проявление одной из необычных особенностей химических свойств палладийорганических соединений, что не вызвало особого интереса у органиков-синтетиков. Однако обращала на себя внимание исключи-

Схема 5.3

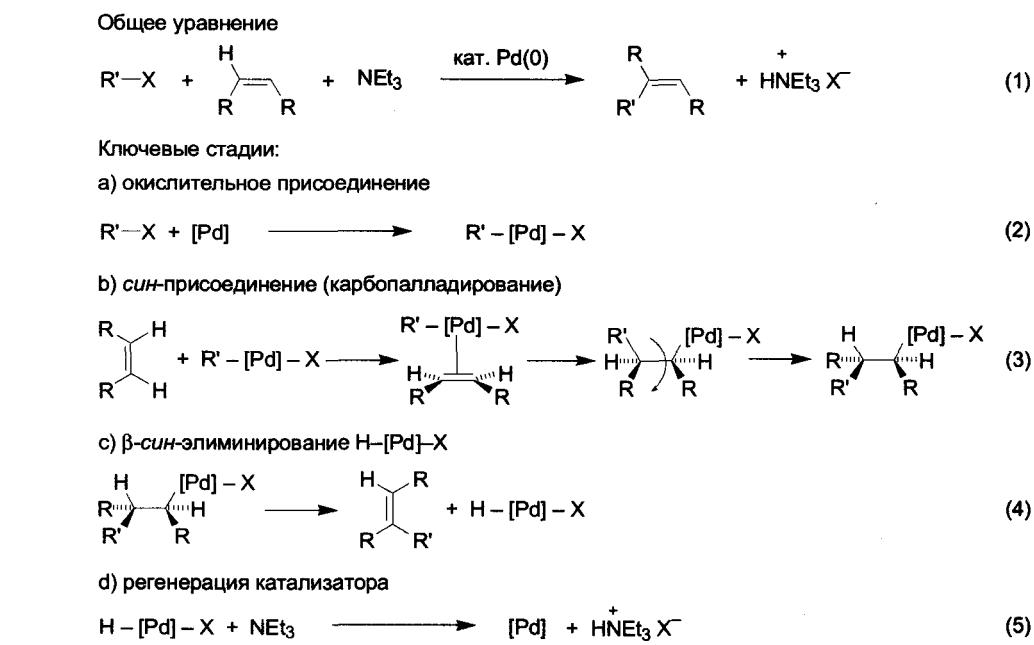


тельно высокая стереоселективность сочетания даже в тех случаях, когда результатом реакции было образование трехзамещенной двойной связи.

Подлинный ренессанс этой реакции наступил лишь в середине 1980-х гг. с разработкой каталитического варианта проведения этого сочетания и удобных препаративных методов его осуществления.

Формально реакция Хека чрезвычайно проста: это замещение винильного атома водорода на остаток R' в составе органилгалогенида с полным обращением конфигурации двойной связи (уравнение 1, схема 5.4). В классической органической химии не существует механизма, способного обеспечить такое замещение прямым образом, в одну стадию. В действительности реализуется последовательность нескольких реакций, каждая из которых хорошо известна и изучена. Первая стадия этого превращения — окислительное присоединение органилгалогенида к координационно ненасыщенному атому палладия(0) с образованием органилпалладиевого интермедиата (уравнение 2). Далее следует внедрение молекулы алкена по связи C—Pd (уравнение 3) и, в завершение, *син-*

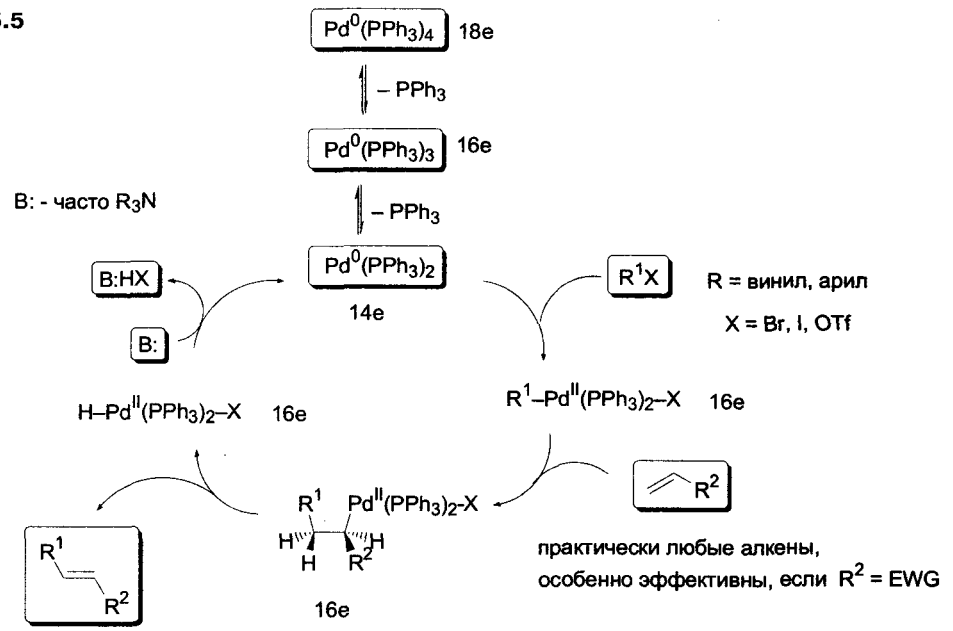
Схема 5.4



элиминирование β-атома водорода и палладиевого фрагмента с образованием двойной связи (уравнение 4). На заключительном этапе происходит регенерация каталитически активной частицы (стадия 5).

Если показанную простую схему последовательности реакций дополнить еще стадиями генерации и регенерации активного комплекса палладия, то мы получим каталитический цикл, представленный на схеме 5.5, который и лежит в основе реакции Хека.

Схема 5.5



Показано, что каталитически активной частицей является координационно ненасыщенный 14-электронный Pd(0). Источником последнего обычно служит 18-электронный комплекс, например тетракис(трифенилфосфин)палладий, который в растворе существует в равновесии с трифенилфосфином и трис(трифенилфосфин)палладием. Предполагается, что при диссоциации последнего комплекса генерируется *in situ* активный катализатор Pd(0) в виде дифосфинового комплекса, который и ведет цепь превращений, показанную в каталитическом цикле. Окислительное присоединение органилгалогенидов — обычное свойство координационно ненасыщенных соединений переходных металлов. Скорость этой стадии зависит от природы уходящей группы и возрастает в ряду Cl << Br < I ~ OTf. При этом происходит изменение степени окисления металла от Pd(0) до Pd(II).

Взаимодействие образующихся комплексов Pd(II) с алкенами — карбопалладирование (или иначе внедрение алкена в связь C–Pd) — протекает согласованно и дает продукт *син*-присоединения. Региоселективность этой стадии определяется в основном стерическими эффектами, в результате чего новая C–C-связь образуется у менее замещенного атома олефина. Наличие в алкилпалладиевом комплексе атома водорода при β-углеродном центре определяет легкость протекания следующей стадии, *син*-элиминирования гидридопалладийгалогенида. Существенно,

что этому элиминированию предшествует переход первоначально образующегося продукта карбопалладирования в более стабильную конформацию, что и определяет наблюдаемую стереоселективность образования *E*-изомера. Последняя стадия каталитического цикла — восстановительное элиминирование гидридопалладийгалогенида, что и приводит к регенерации активной формы палладиевого катализатора. Роль применяемого основания состоит в связывании выделяющейся кислоты.

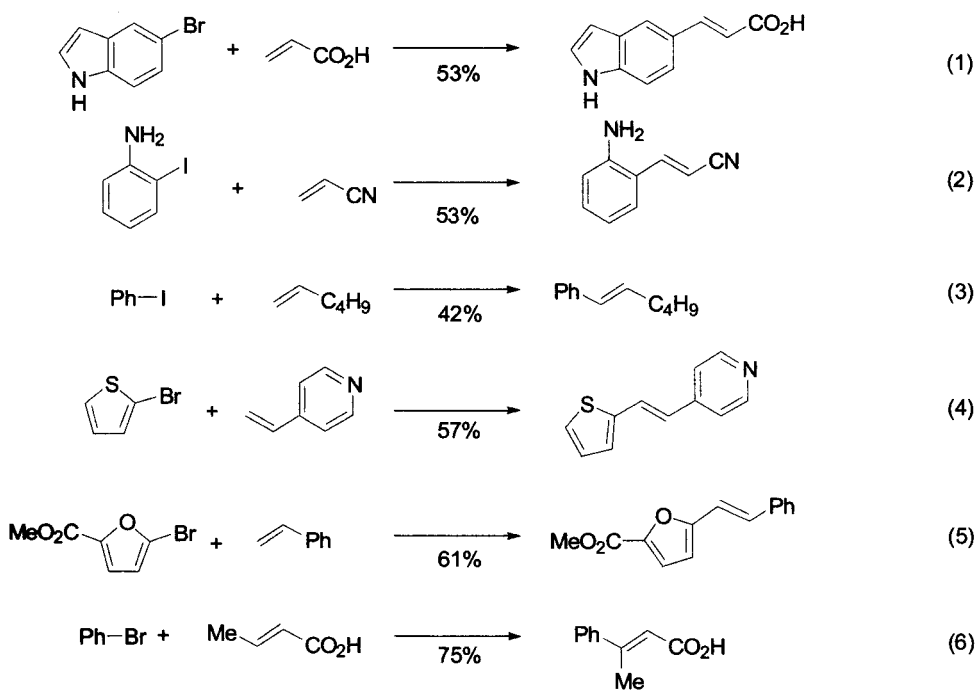
Характеризуя общность реакции, необходимо подчеркнуть два важнейших обстоятельства. Во-первых, нельзя использовать органилгалогениды, содержащие атом водорода при β-углеродном центре, так как в подобных случаях продукт окислительного присоединения будет немедленно претерпевать *син*-элиминирование. Во-вторых, из механизма реакции следует, что природа алкена не должна оказывать решающего влияния на ход реакции, и, действительно, реакция Хека применима к широкому кругу алкенов.

Как в молекуле алкена, так и в составе органилгалогенидов могут находиться самые разнообразные функциональные группы. Безусловно, к достоинствам реакции Хека относится также то, что ее проведение не требует полного исключения влаги и кислорода воздуха, что обычно необходимо в реакциях с использованием карбанионных реагентов.

Некоторое представление о возможностях использования кросс-сочетания по Хеку дают конкретные примеры превращений, приведенные на схеме 5.6

Схема 5.6

Типичные условия: 2% $Pd(OAc)_2$, 5% Ar_3P, Et_3N, 120 °C, DMF



Эти примеры, прежде всего, свидетельствуют об универсальности рассматриваемого сочетания как метода образования связи C–C между sp^2 центрами реагирующих молекул (уравнения 1–6). Действительно, в качестве органилгалогенида можно использовать производные как бензола, так и разнообразных гетаренов. Не менее широки пределы вариаций алкенового компонента — от гексена-1 до 4-винилпиридина или кротоновой кислоты. Во всех случаях наблюдается практически полная стереоселективность образования продуктов сочетания, так что из терминальных алкенов образуются продукты с *E*-конфигурацией двойной связи (уравнения 1–5), а для 1,2-дизамещенных алкенов реакция протекает с обращением относительной конфигурации заместителей (уравнение 6).

В случаях, когда алкеновый компонент содержит в аллильном положении гидроксигруппу, характер образующихся аддуктов может зависеть от природы применяемого основания. Действительно, как показано в приведенных ниже примерах, проведение сочетания с поташом в качестве основания приводит к образованию ожидаемого аддукта (уравнение 1, схема 5.7).[4] В то же время в стандартных условиях, с использованием триэтиламина, образуется изомерный кетон (уравнение 2), по-видимому, как результат либо катализируемой изомеризации первичного аддукта, либо элиминирования палладий-гидрида в сторону гидроксильной группы.

Типичные примеры, характеризующие возможности использования кросс-сочетания по Хеку для создания центральной C–C-связи 1,3-диенового фрагмента, приведены на схеме 5.8.[5] Как видно, реакция

Схема 5.7

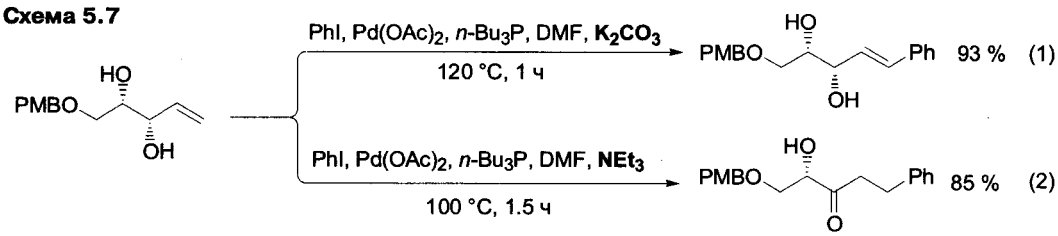
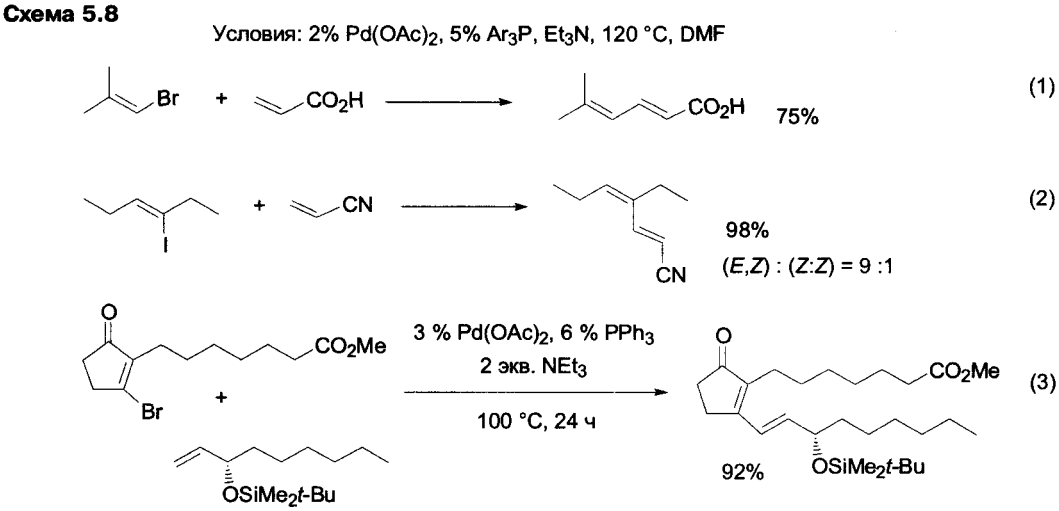


Схема 5.8

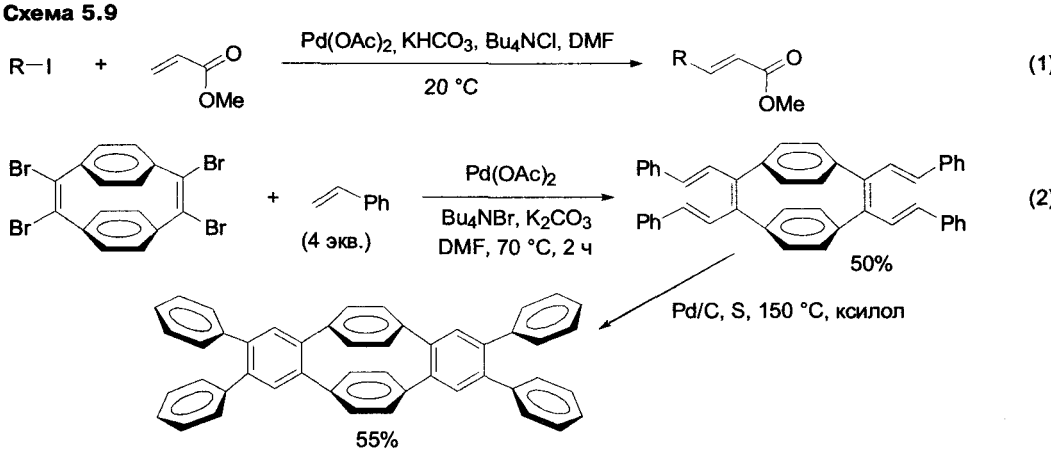


винилирования алкенов протекает с высокой эффективностью, и наличие в составе алкеновой компоненты таких заместителей, как карбоксильная и нитрильная группы (уравнения 1 и 2) или аллильный силокси-фрагмент (уравнение 3), равно как и наличие различных функциональных заместителей в молекуле винилгалогенида, не оказывают существенного влияния на итог реакции. Благодаря этим характеристикам, описываемая реакции может использоваться в качестве удобного метода для получения природных полифункциональных соединений, содержащих 1,3-диеновый фрагмент, примером чего может служить синтез производного простагландина (уравнение 3).

Довольно неожиданно оказалось, что относительно жесткие условия реакции Хека, которые требовались первоначально, удается значительно смягчить, если проводить реакцию в присутствии тетрабутиламмониевых солей. В такой модификации в некоторых случаях сочетание проходит даже при комнатной температуре (уравнение 1, схема 5.9).[6] Предполагается, что наблюдаемое ускорение реакции обусловлено тем, что тетрабутиламмониевые соли существенно облегчают протекание завершающей стадии каталитического цикла, т. е. регенерацию нульвалентного палладия.

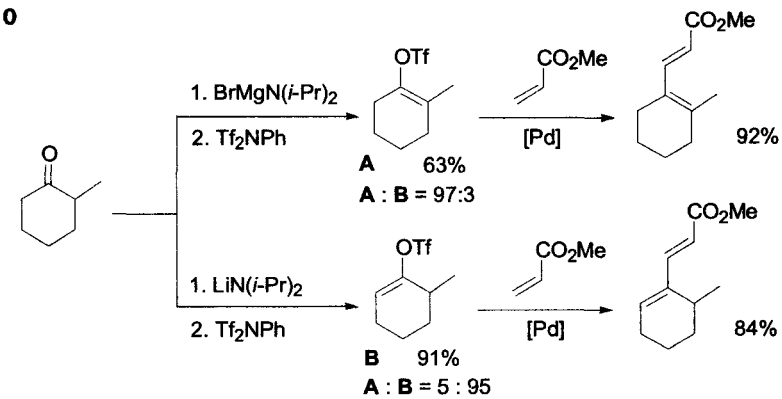
Использование модифицированных условий проведения реакции Хека позволило, в частности, с хорошим выходом реализовать конденсацию винильного циклофанового тетрабромида с четырьмя молекулами стирола (схема 5.9, уравнение 2).[7] Интересно, что полученный аддукт далее может претерпевать 6π-электроциклизацию, сопровождаемую окислительной ароматизацией, что приводит к образованию бензоаннелированного аддукта, содержащего восемь бензольных циклов.

Схема 5.9



Границы применимости рассматриваемой реакции кросс-сочетания удалось существенно расширить благодаря обнаруженной возможности использования винилтрифлатов в качестве реагентов винилирования вместо традиционных винилгалогенидов. Поскольку винилтрифлаты достаточно легко могут быть получены из различных кетонов, последние могут рассматриваться как почти универсальные эквиваленты реагентов винилирования алкенов или аренов по Хеку. При этом особенно важно,

Схема 5.10

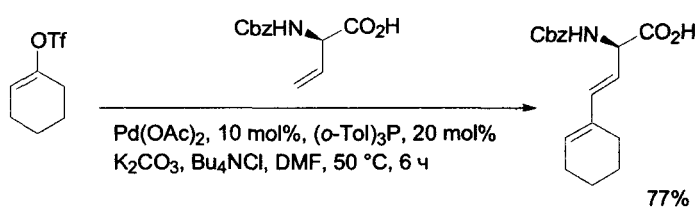


Условия: 2% $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Et_3N, DMF, 75 °C

что, благодаря наличию хорошо разработанных методов получения енолятов, из одного и того же кетона несимметричного строения можно получать оба региоизомерных енолтрифлата, а из них — изомерные диены, как это показано в уравнениях 1 и 2 (схема 5.10).[8]

Высокая активность винилтрифлатов позволяет вводить их в конденсацию даже с полифункциональными субстратами. Показательный пример приведен на схеме 5.11 — в этом случае в кросс-сочетании используется *N*-защищенный винилглицин, и результатом реакции является образование диеновой аминокислоты с высоким выходом и с полным сохранением оптической чистоты.[9]

Схема 5.11

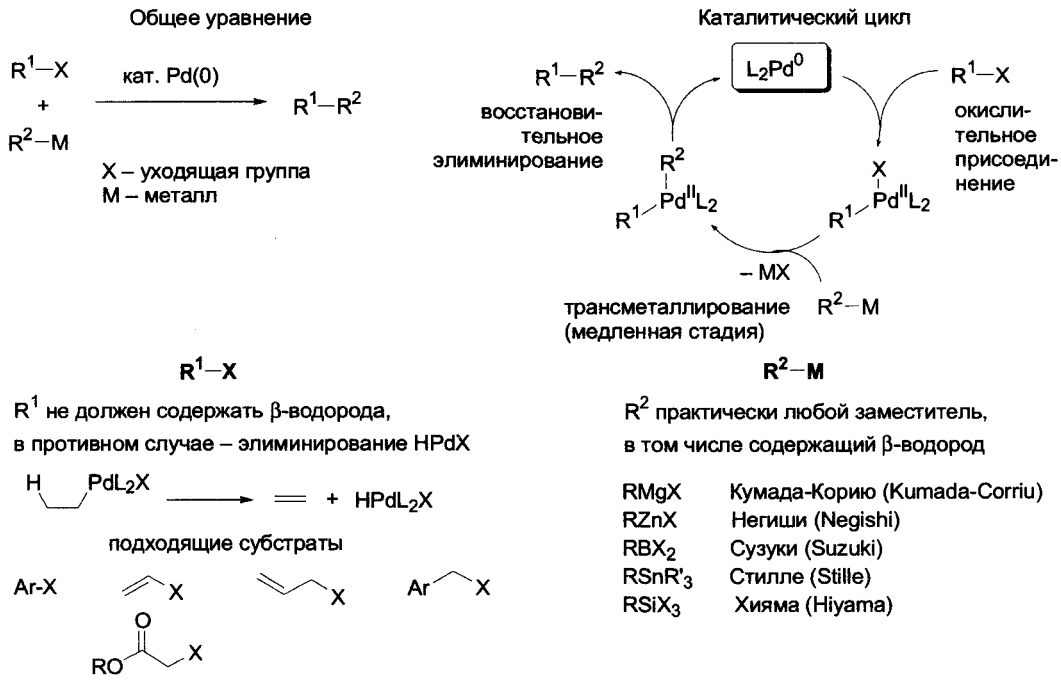


5.4 Сочетания с использованием металлорганических соединений

Следующим этапом в создании препаративно удобных методов образования связи C—C явилась разработка путей проведения Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания с использованием металлорганических производных.

На схеме 5.12 представлен механизм этого превращения в обобщенном виде. Как видно из этой схемы, главная особенность реакций этого типа, отличающая их от реакции Хека, заключается в том, что первоначально образующийся Pd-органический интермедиат далее реагирует с металлорганическим компонентом по схеме обмена лигандами (трансметаллирование, медленная стадия) с последующей быстрой стадией образования связи C—C (восстановительное элиминирование) и регенерации катализатора. В наиболее общем виде требования к реагентам также даны на схеме 5.12. В отличие от реакции Хека, здесь отсутствуют

Схема 5.12



стадия внедрения алкена и стадия β-элиминирования палладий-гидрида H–Pd–X.

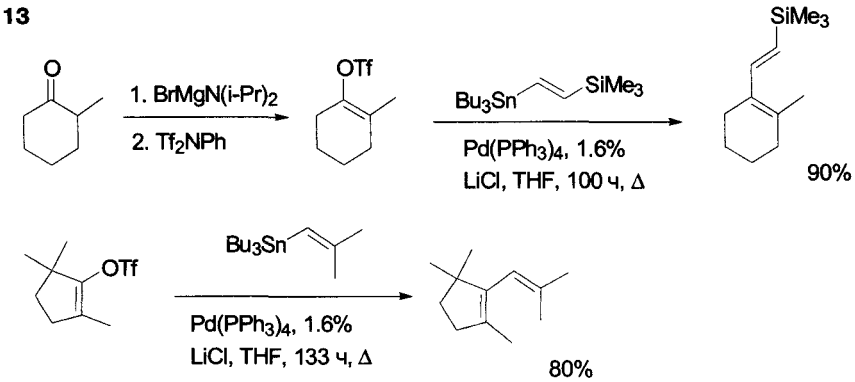
Существенно отметить, что благодаря возможности использования металлорганических производных не только резко расширяются границы синтетической применимости сочетания, но и значительно смягчаются условия его проведения. В качестве металла может использоваться широкий круг элементов (см. соответствующие именные реакции на схеме). Несмотря на то что процессы с участием всех этих производных можно описать одной общей схемой, конкретные условия могут существенно различаться. Далее будут рассмотрены два основных варианта этой реакции, а именно сочетание по Стилле (M = Sn) и по Сузуки (M = B).

5.4.1 Реакция Стилле

Сочетание по Стилле было впервые описано в конце 1970-х гг.,[10] и вскоре оно приобрело статус одного из наиболее эффективных методов создания новой связи углерод–углерод. Достаточно сказать, что около половины из нескольких сотен примеров синтетического использования реакций кросс-сочетания относится к типу реакции Стиле.[11]

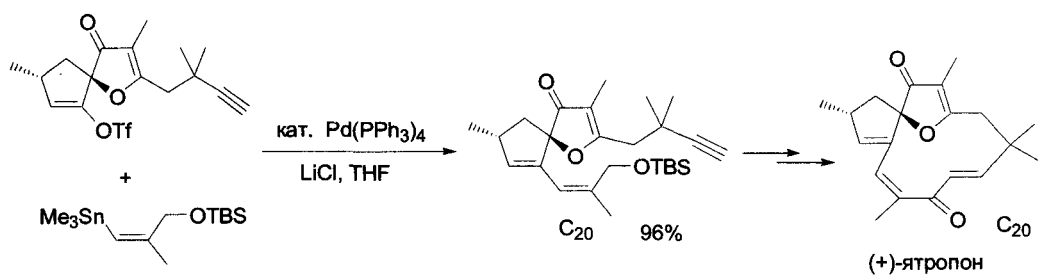
К достоинствам этого сочетания следует, в первую очередь, отнести возможность его применения даже при наличии значительных стерических препятствий в остатке трифлата (уравнения 1 и 2, схема 5.13), а также наблюдаемое практически во всех случаях полное сохранение конфигурации двойной связи в обоих компонентах.[12]

Схема 5.13



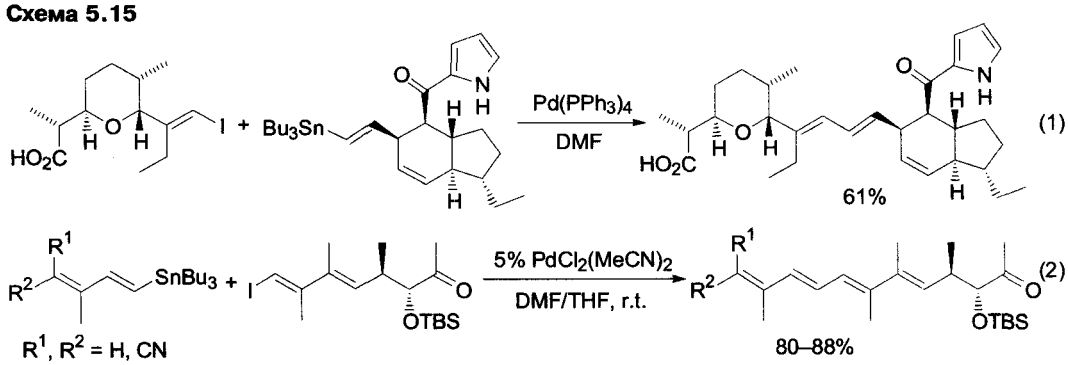
Именно благодаря стереоспецифичности образования 1,3-диенового фрагмента в сочетании с почти количественным выходом на этой стадии превращение, приведенное на схеме 5.14, послужило ключевой стадией в одной из самых коротких схем синтеза природного дитерпена ятропона.[13]

Схема 5.14



В конвергентном синтезе ионофорного антибиотика X-14547A сочетание по Стилле (уравнение 1, схема 5.15) позволило собрать целевую структуру из двух фрагментов, каждый из которых содержал набор функций, практически исключающий возможность использования на этой стадии каких-либо иных методов создания диенового фрагмента.[14] Наконец, также уникальна возможность стереоселективного и эффективного создания тетраенового фрагмента из двух диеновых блоков по реакции Стилле (уравнение 2).[15]

Схема 5.15



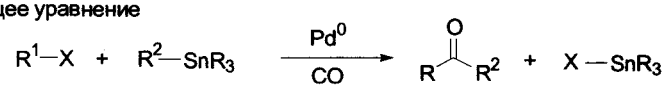
Особенно важно подчеркнуть, что именно малая чувствительность рассматриваемой реакции к большинству функциональных групп сделала возможной разработку принципиально новых вариантов ретросинтетического анализа сложных структур, ключевым этапом которого является выбор наиболее подходящей связи C–C для разрыва по схеме «ретро-Стилле». Наиболее важным критерием служит синтетическая доступность ретропредшественников, и практически не существенно, сколько и какие именно функции содержатся в молекулах этих предшественников. Это означает, что достаточно сложная задача создания полифункционального орнамента, содержащегося в целевой молекуле, во многих случаях может решаться на уровне синтеза требуемых предшественников для сочетания по Стилле, и при этом вероятность «осечки» на этой завершающей стадии всей последовательности будет минимальна.

Интересной особенностью этой реакции является возможность включения молекулы монооксида углерода как звена, соединяющего фрагменты органилстаннана и органилгалогенида (трифлата) в соответствии с общим уравнением, приведенным на схеме 5.16.

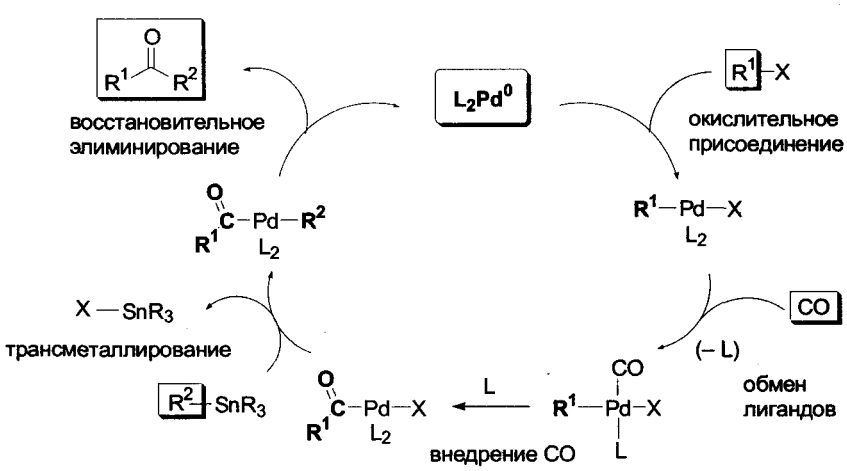
Первая стадия каталитического цикла этого превращения — окислительное включение палладия по связи R-галоген — вполне обычна для реакций подобного рода. Однако образующийся при этом органопалладиевый интермедиат, благодаря наличию в среде избытка активного донорного лиганда, монооксида углерода, легко вступает в реакцию лигандного обмена. Вслед за этим также легко протекает внедрение CO по связи Pd–C, приводящее к образованию ацилпалладиевого комплекса, который далее включается в уже известные нам стадии каталитического цикла.

Схема 5.16

Общее уравнение

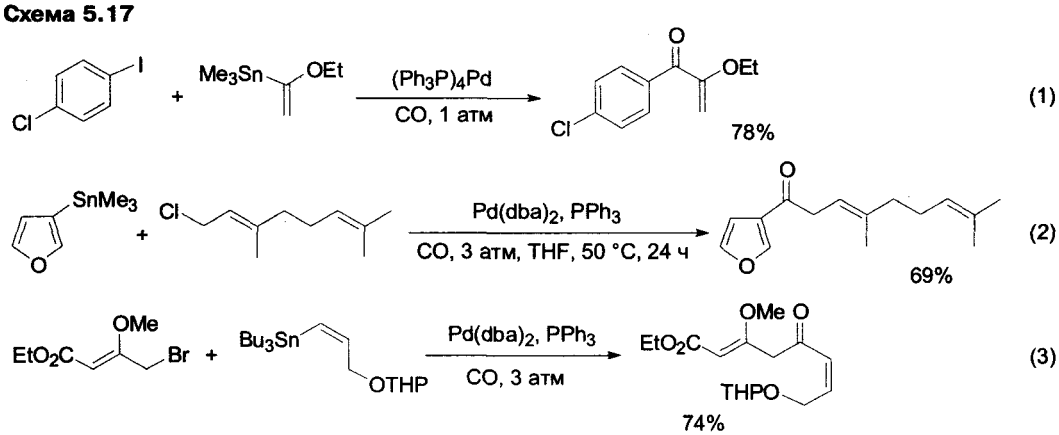


Каталитический цикл



Возможности вариаций компонентов в кросс-сочетании и карбонилирования так же широки, как и у базовой реакции Стилле. Некоторые типичные примеры представлены на схеме 5.17. Так, получение по этой схеме арилвинилкетонов показано в уравнении 1.[16]

Схема 5.17



Если использовать в этой реакции комбинацию арил- или гетарилстаннанов и аллилгалогенидов, то ее результатом будет получение соответствующих арил(гетарил)аллилкетонов (уравнение 2).[17] Хорошей иллюстрацией эффективности использования рассматриваемого сочетания для синтеза полифункциональных продуктов может служить пример, приведенный в уравнении 3.

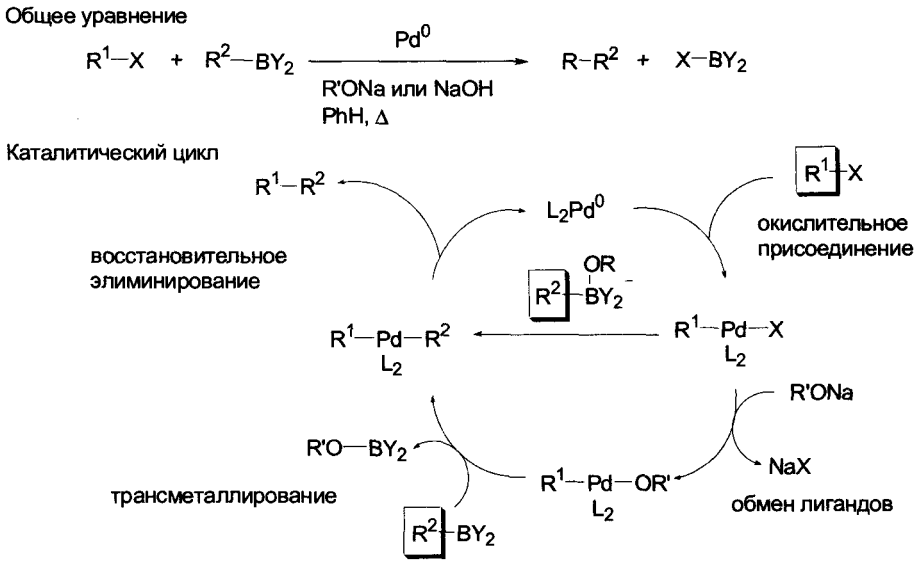
Стоит подчеркнуть, что, хотя структура аддуктов, полученных в этих превращениях, представляется довольно простой, далеко не очевидна возможность реализации короткого синтеза подобного рода соединений с помощью каких-либо других методов.

5.4.2 Реакция Сузуки

Результатом кросс-сочетания по Сузуки также является образование новой C—C-связи (схема 5.18).[18,19] В качестве одного из компонентов этой реакции могут использоваться органилгалогениды или трифлаты тех же типов, что рассматривались ранее в Pd-катализируемых сочетаниях. Различие же состоит в природе второго компонента — в этой роли используются борорганические соединения. Это очень существенно, поскольку методы получения самых различных борорганических производных, в том числе и в стереоизомерно чистом виде, хорошо разработаны; использование бор-производных препаративно более удобно, чем работа с токсичными производными олова; условия проведения этого сочетания существенно отличаются от условий проведения сочетания по Стилле, поэтому могут отличаться и области препаративной применимости этих реакций.

Каталитический цикл реакции Сузуки представлен для одного из важнейших случаев ее применения, а именно для реакции с 1-алкенилборными производными, которая широко используется в стереоселективном синтезе сопряженных диенов. Известно, что борорганические

Схема 5.18



производные крайне малоактивны в реакциях трансметаллирования. Однако скорость протекания этой стадии резко возрастает при наличии в среде сильного основания типа алкоголят-аниона, который либо генерирует оксипалладиевый интермедиат (круговой путь), либо способствует образованию борного ат-комплекса (короткий путь).

На схеме 5.19 представлены примеры, иллюстрирующие эффективность методов, которые позволяют с хорошим выходом и высокой стереоселективностью получать как *E*-, так и *Z*-изомеры винилборных производных (уравнения 1 и 2) и получаемых из них винилгалогенидов (уравнения 3 и 4).[20] Наличие хорошо разработанных процедур получения всех возможных диастереомеров исходных субстратов для сочетания по Сузуки, а также надежность и однозначность стереохимического исхода этой реакции сделали ее одним из самых простых путей синтеза множества природных полиенов, таких как, например, феромоны насекомых. Один из первых примеров такого рода — синтез бомбикола, полового феромона самки шелковичного червя, — показан в уравнении 5. Следует еще раз отметить, что, используя *E*- и *Z*-изомеры винилборанов и винилгалогенидов, полученных по уравнениям 1-4, удалось также синтезировать все остальные геометрические изомеры бомбикола.

Эффективность сочетания по Сузуки не снижается и в случае использования внутренних винилгалогенидов. Благодаря этому реакцию удалось применить в полном синтезе триенового дитерпеноида, триспорола B, представленном на схеме 5.20.[21] Отметим, что в этом случае результатом кросс-сочетания явилось стереоспецифическое образование фрагмента с тризамещенной двойной связью, что всегда является проблемной задачей.

Довольно неожиданно было обнаружено, что условия проведения описываемого кросс-сочетания могут быть существенно смягчены, если заменить обычно применяемый в реакции этилат натрия на гидроксид таллия (модификация Киши). Один из самых эффектных примеров,

Схема 5.19

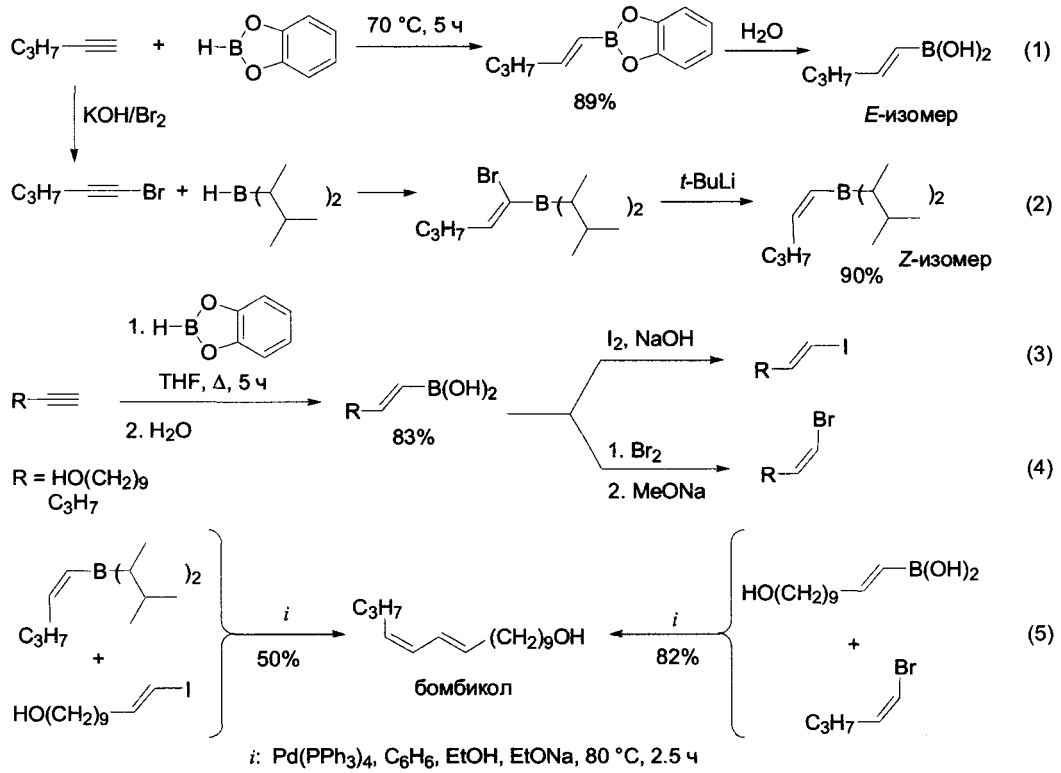
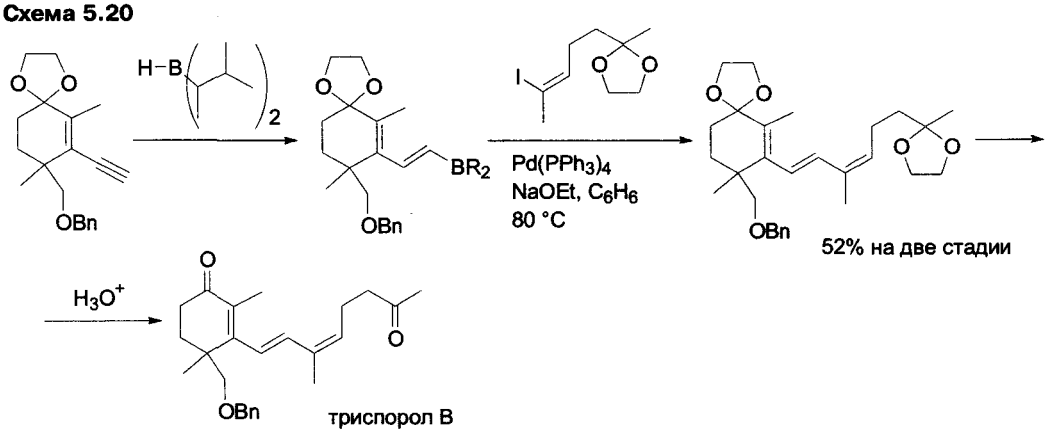


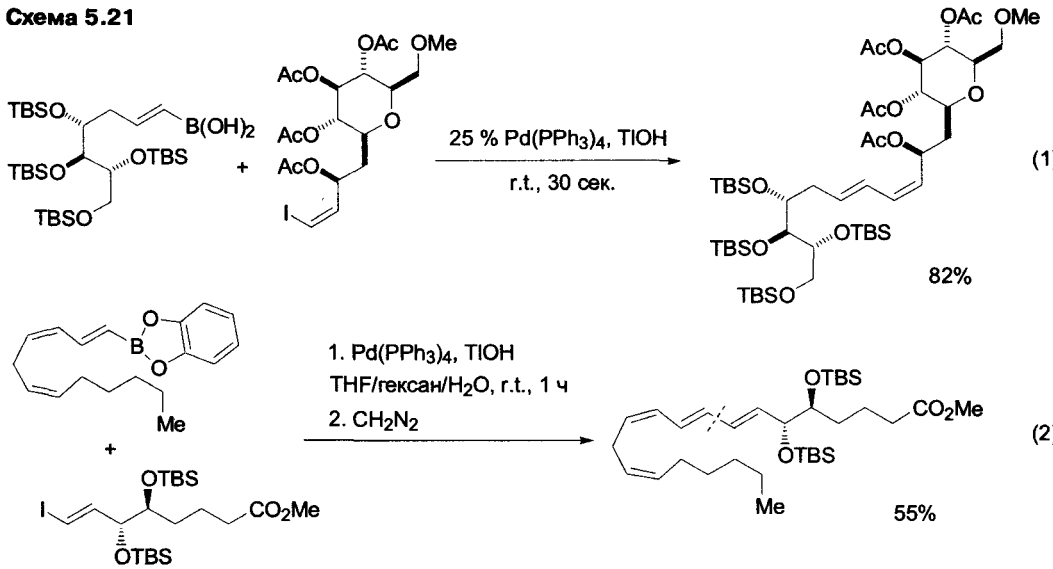
Схема 5.20



демонстрирующих синтетическую полезность этого варианта, представлен на схеме 5.21 в уравнении 1.[22] Действительно, довольно трудно представить себе столь же простой путь получения показанного полифункционального производного 1,3-диена с полным контролем стереохимии реакции на основе какого-либо другого способа.

Сказанное в полной мере относится также к схеме конвергентного синтеза одного из метаболитов арахидоновой кислоты, приведенной в уравнении 2.[23] Ключевой стадией этого синтеза, обеспечившей сборку

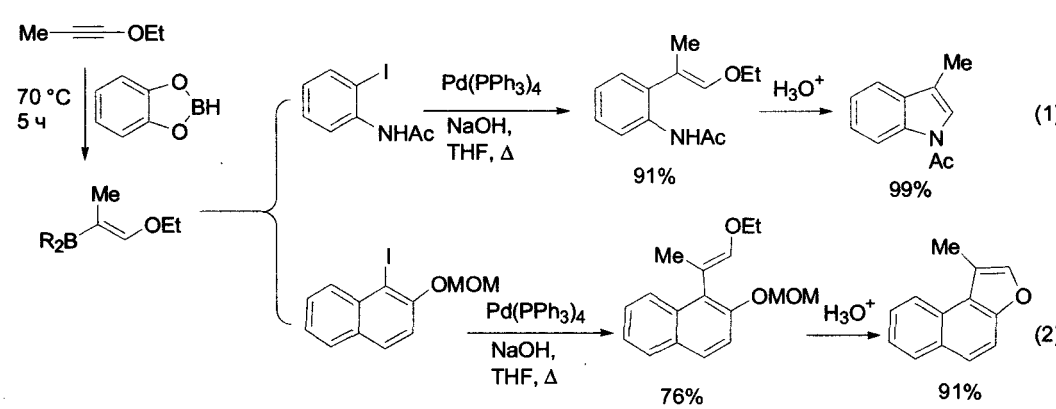
Схема 5.21



структуры из двух почти равновеликих блоков, явилось сочетание по Сузуки как метод создания 1,3,5-триенового фрагмента. В этом случае возможность проведения этой реакции в мягких условиях Киши оказалась особенно ценной ввиду повышенной лабильности получаемого продукта.

Рассматриваемая схема кросс-сочетания нашла также широкое применение в синтезе арилалкенов и биарилов. Особенно интересной оказалась возможность использования в синтезе арилалкенов β-алкоксивинилборанов, легко получаемых гидроборированием алкоксиацетиленов. При взаимодействии этих производных с арилиодидами получают самые разнообразные ароматические соединения, содержащие β-алкоксистирильный фрагмент. Если исходные арилиодиды содержат в *орто*-положении гетероатомный заместитель, то получаемые из них аддукты далее легко претерпевают внутримолекулярную гетероциклизацию, как это показано в уравнениях 1 и 2 (схема 5.22).[24] Отметим, что,

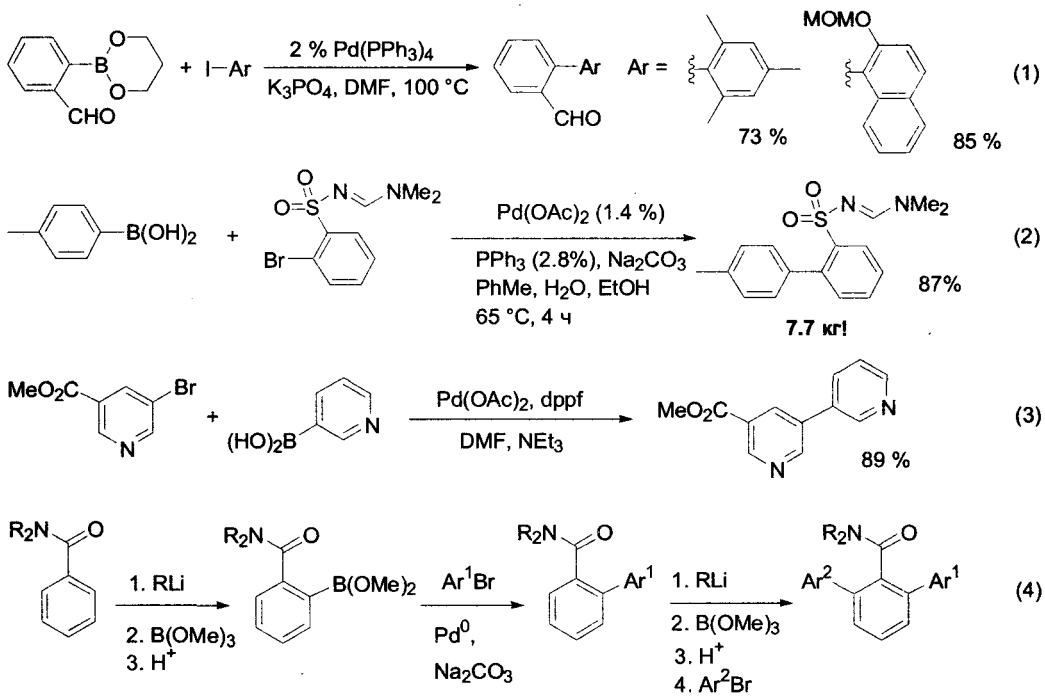
Схема 5.22



хотя возможность синтеза гетероциклов по схеме циклизации подобного рода давно известна, но ее использование ограничивалось узким кругом простейших моделей в силу малой доступности требуемых предшественников, *орто*-замещенных арилэтаналей.

Изначально разработка сочетания по Сузуки включала использование в качестве субстратов арилбороновых кислот, которые легко могут быть получены реакцией триалкилборатов с соответствующими арилитиевыми производными. Эффективность этого варианта реакции в синтезе различных несимметричных биарилов или бигетарилов установлена для очень широкого круга объектов (схема 5.23).

Схема 5.23



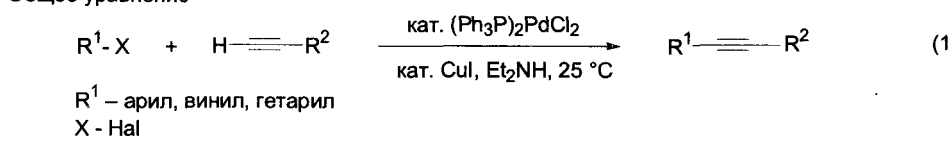
Как показано в уравнении 1, природа арильного остатка в исходном арилгалогениде допускает достаточно широкие вариации как по стерической доступности реакционного центра, так и по характеру содержащихся заместителей.[25] Уравнение 2 может служить примером возможности масштабирования реакции Сузуки без ущерба для ее эффективности.[26] Типичным примером синтеза бигетарилов, содержащих заместители в заданном положении, является превращение, приведенное в уравнении 3.[27] Дополнительные препаративные возможности использования сочетания в направленном синтезе обусловлены легкостью *орто*-литирования арилкарбоксамидов. Это позволило разработать эффективную схему последовательного *орто,орто*-бис-арилирования, показанную в уравнении 4.

5.4.3 Реакция Соногаширы

Рассмотренные выше препаративные методы относились к решению проблемы образования связи между sp^2-атомами углерода (синтез арилалкеновых и 1,3-диеновых фрагментов по реакции Хека, Стилле, Сузуки). Между тем, использование катализа комплексами палладия оказалось не менее эффективным приемом при разработке методов синтеза арилалкинов и 1,3-енинов, т. е. для решения задачи образования sp^2—sp-связи углерод—углерод. Одним из лучших путей для достижения этой цели является кросс-сочетание Соногаширы,[28,29] общая схема которого представлена на схеме 5.24 в уравнении 1.

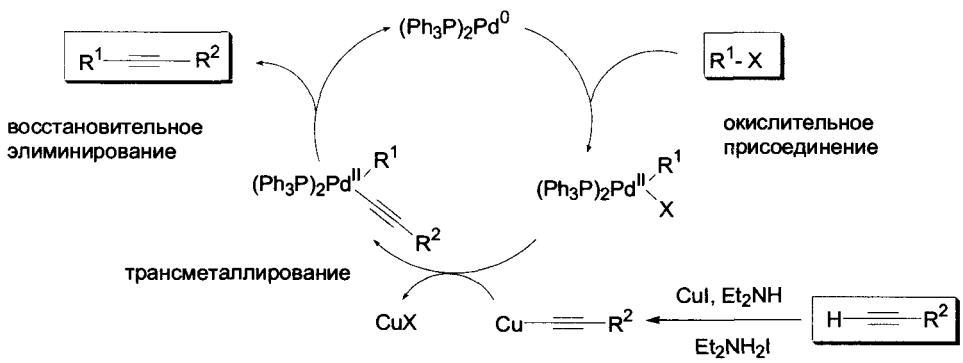
Схема 5.24

Общее уравнение



R^1 – арил, винил, гетарил
X - Hal

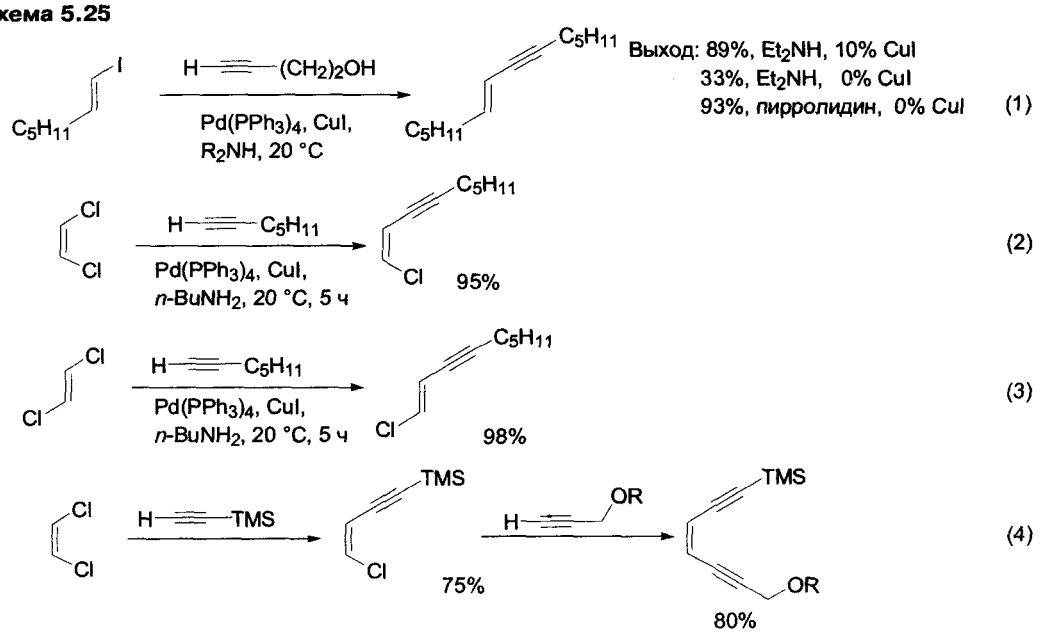
Каталитический цикл



На схеме 5.24 также приведен каталитический цикл реакции, последовательность стадий которого очень похожа на стадии каталитического цикла сочетаний по Стилле или Сузуки. Считается также, что специфическая роль солей меди связана с промежуточным образованием ацетиленида меди, который и реагирует с первично образующимся органопалладиевым интермедиатом по схеме трансметаллирования. Интересно, что в качестве палладиевого катализатора можно использовать не только комплексы палладия, но и обычный катализатор гидрирования — палладий на угле. В большинстве случаев реакция требует наличия амина (первичного, вторичного или третичного), который необходим как промотор образования ацетиленида меди. В некоторых случаях вместо иодида меди можно использовать иодид серебра, а на ряде примеров была также установлена возможность проведения сочетания в отсутствие солей меди (присутствие амина в этом случае обязательно).

Типичный пример синтеза енинов сочетанием по Соногашире представлен на схеме 5.25 в уравнении 1.[30] Как видно, реакция протекает при

Схема 5.25



комнатной температуре, и в зависимости от природы амина она требует присутствия добавки иодида меди или может проводиться в отсутствие этой добавки. Стереохимия реакции практически во всех случаях соответствует замещению атома галогена на этинильный остаток с сохранением конфигурации, что находится в полном соответствии с закономерностями рассмотренных выше других типов Pd-катализируемых сочетаний. В частности, это было продемонстрировано на примере реакций с *цис*- и *транс*-1,2-дихлорэтиленами (уравнения 2 и 3). Интересно, что те же исходные субстраты были также эффективно использованы для стереоспецифичного синтеза 1,5-диин-3-енов по схеме последовательного замещения обоих винильных атомов хлора, как, например, показано в уравнении 4.[31] Отметим, что, несмотря на простоту структуры этого ендиина, до разработки кросс-сочетания по Соногашире его синтез, как и получение других соединений такого типа, представлялись задачами, не имевшими простых решений.

Рассмотренный метод получения 1,3-енинового фрагмента благодаря своей надежности и эффективности получил широкое распространение в практике полного синтеза. Особенно важным он оказался для синтеза ендииновых антибиотиков, относящихся к разряду веществ с мощнейшим противоопухолевым действием. На схеме 5.26 приведены структура агликона одного из таких соединений, калихимицина, и сборка ендиинового фрагмента этого соединения с помощью последовательности двух сочетаний по Соногашире.[32]

Превращение, представленное уравнением 1 (схеме 5.27), является хорошей иллюстрацией возможностей применения метода в синтезе полифурановых антибиотиков.[33] В уравнении 2 приведен пример применения сочетания по Соногашире как конвергентной стадии в синтезе производного эйкозаноида.[34] В данном случае получаемый на этой ста-

Схема 5.26

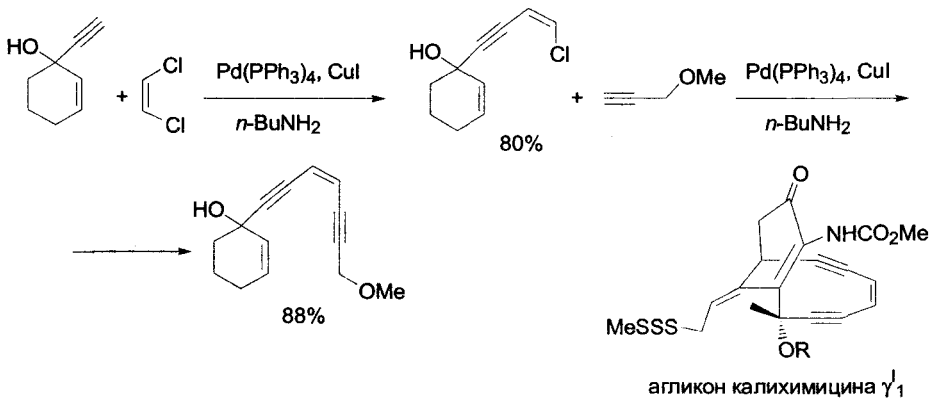
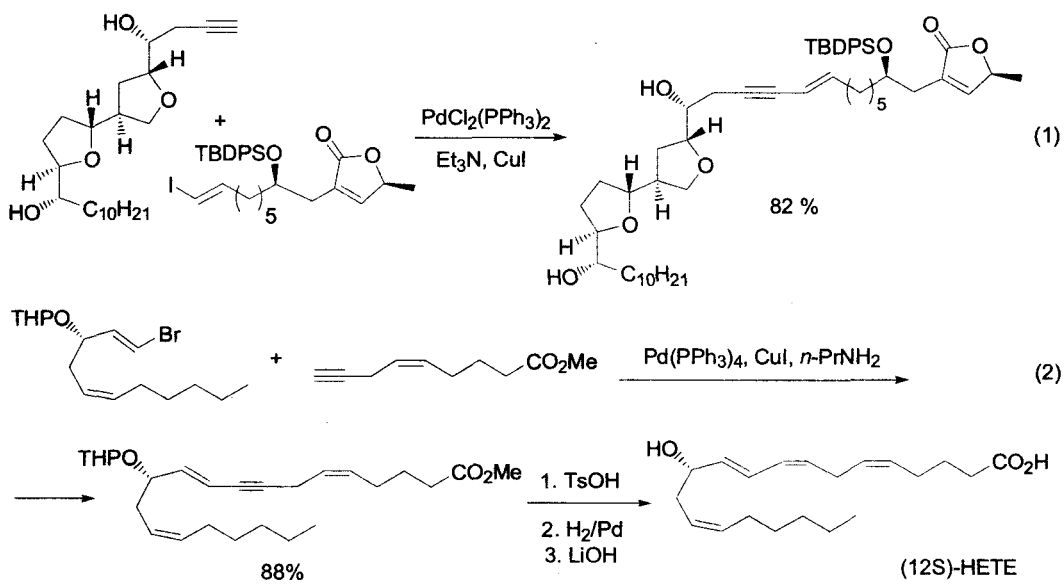


Схема 5.27

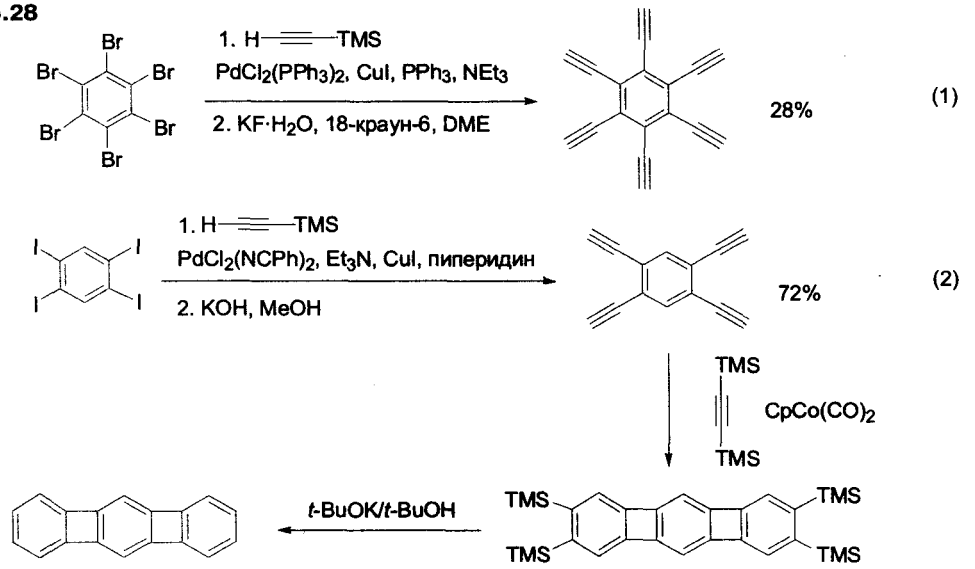


дии 1,3-ениновый фрагмент использовался для стереоселективного образования системы 1,3-(*E*,*Z*)-диена.

Следует обратить внимание на то обстоятельство, что в превращениях, показанных на схемах 5.26 и 5.27, в качестве компонент сочетания использовались субстраты, содержащие самые разные функциональные группы, что никак не отражалось на эффективности реакции.

Синтез полиэтинилированных аренов является одной из интенсивно развивающихся областей исследований, направленных на создание полиненасыщенных и высокоуглеродистых соединений, перспективных материалов для нанотехнологии. Возможности прямого сочетания алкинов с арилгалогенидами под действием комплексов палладия широко используются в этих работах. Именно таким образом был реализован простейший синтез гексаэтинилбензола [35] и тетраэтинилбензола (схема 5.28).[36] Из последнего далее удалось в две стадии получить пента-

Схема 5.28



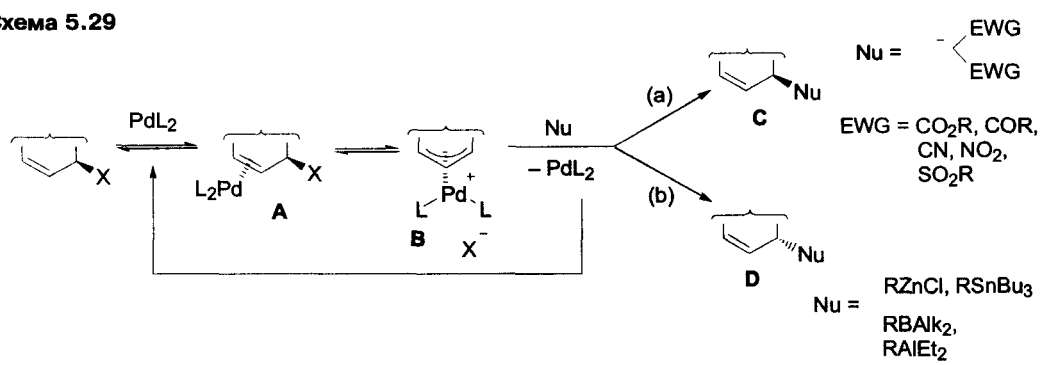
циклический олигофенилен, напряженная структура которого делала это соединение, как казалось, недоступным для получения.

5.5 Реакции аллилирования

Аллильное замещение относится к числу реакций, очень часто используемых в полном синтезе. Несмотря на то что аллилгалогениды легко могут претерпевать нуклеофильное замещение по классическому механизму S_N2 или S_N2', привлечение палладиевых катализаторов придало этой трансформации совершенно иной вид.[37]

Каталитический цикл аллилирования приведен на схеме 5.29. Взаимодействие субстрата с нульвалентным палладием начинается с образования комплекса с двойной связью, в котором палладий и уходящая группа находятся в *транс*-ориентации (структура **A**). Комплекс **A** претерпевает ионизацию с образованием катионного аллильного комплекса **B**, который затем реагирует с нуклеофилом, давая продукт аллильного замещения. Следует отметить, что стадия образования продукта является очень важной, поскольку именно она определяет регио- и стерео-

Схема 5.29

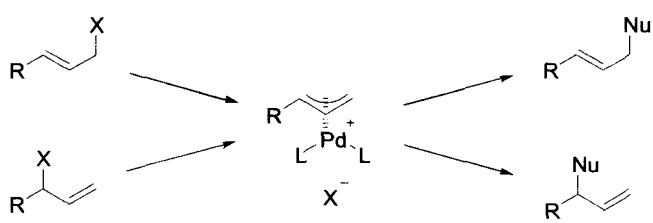


селективность реакции. Эта стадия может протекать по двум различным механизмам. Первый механизм (путь **a**) включает нуклеофильную атаку непосредственно по атому углерода аллильной системы со стороны, противоположной палладию, что приводит к продукту **C**. Основной стереохимической особенностью данного процесса является то, что нуклеофил входит с той же стороны, где находилась уходящая группа, из-за так называемого двойного обращения конфигурации аллильной системы — первое на стадии разрыва связи C–X, другое на стадии образования связи C–C. Путь **a** реализуется при использовании стабилизированных карбанионных реагентов, таких как малонаты, β-кетоэфиры, нитросоединения и многие другие.

Для таких нуклеофилов, как цинкорганические соединения, реализуется другой механизм образования продукта (путь **b**). В этом случае атака нуклеофила протекает по атому палладия, а не углерода, что приводит после восстановительного элиминирования к продукту **D**. Общий стереохимический результат пути **b** — подход нуклеофила с противоположной стороны по отношению к уходящей группе.

Стоит учесть также, что если аллильный палладиевый комплекс **B** симметричен (η^3-координация), то изомерные исходные субстраты приведут к образованию одного и того же аллильного комплекса, а значит, и к одним и тем же продуктам нуклеофильного замещения. В случае несимметричных субстратов возможно образование двух региоизомеров в результате атаки по обоим атомам углерода аллильной системы (схема 5.30).

Схема 5.30



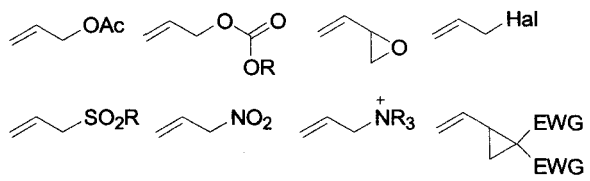
Данная реакция достаточно сложна, как, в общем, и многие другие процессы с участием переходных металлов, и существует множество параметров, способных повлиять на направление аллильного замещения. Однако даже несмотря на такую неопределенность, аллильное замещение стало очень популярным и получило название реакции Цуджи–Троста (Tsuji–Trost) по именам первооткрывателя японского химика Джиро Цуджи (Jiro Tsuji) и разработчика каталитического варианта американского химика Барри Троста (Barry Trost).

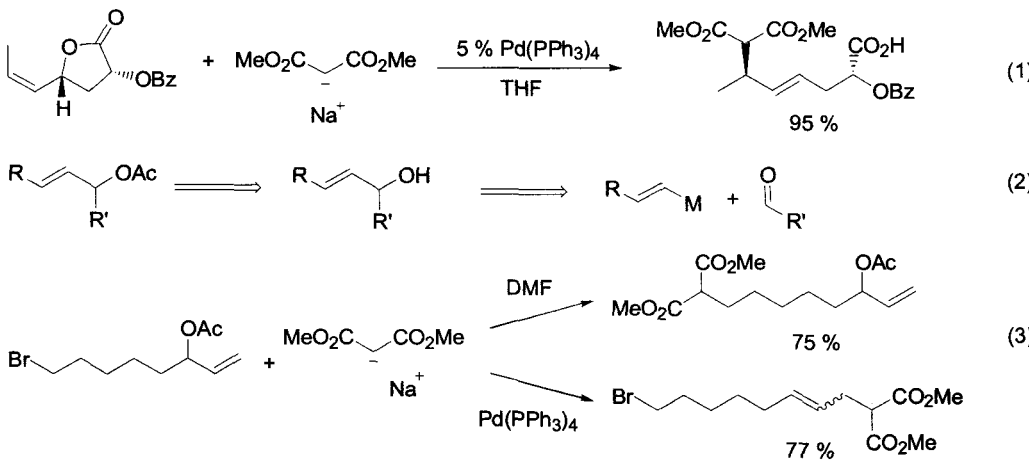
В самом деле, в аллилирование может быть вовлечен очень широкий круг субстратов (схема 5.31). Это, прежде всего, ацетаты аллиловых спиртов. Следует отметить, что аллилацетаты более доступны и более просты в обращении, чем аллилгалогениды. Такой разницы оказалось достаточно для того, чтобы в процессах аллильного замещения акцент сместился в сторону использования ацетатов. В подтверждение сказанного приведем несколько примеров.

В уравнении 1 приведена реакция аллильного замещения, где роль уходящей группы играет карбоксилат-анион лактонного фрагмента.[38]

Схема 5.31

Типы аллильных субстратов



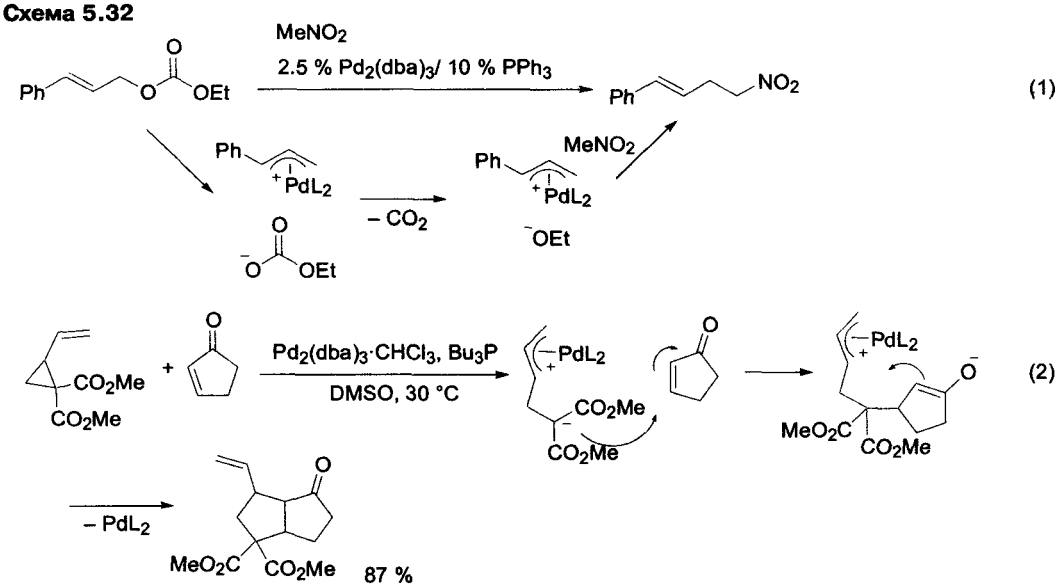


В результате этой реакции образуется только один диастереомер. В то же время получить этот продукт из бромида по классической схеме S_N2 гораздо сложнее (нуклеофильное замещение у вторичного атома углерода идет, как правило, неоднозначно), а получение самого бромида с необходимой конфигурацией требует немалых затрат. Что же касается аллилацетатов, то их получают очень просто — ацетилированием соответствующих спиртов, которые, в свою очередь, могут быть получены присоединением винильного нуклеофила к альдегидам (уравнение 2).

Используя разные условия для обычного пути синтеза (S_N1 или S_N2) или палладийкатализируемого процесса, можно селективно проводить реакции с полифункциональными субстратами, как это показано в уравнении 3.[37c] Достижение такого контроля реакционной способности стало возможным благодаря тому обстоятельству, что ацетаты спиртов плохо вступают в классическое нуклеофильное замещение, в то время как алкилгалогениды очень медленно взаимодействуют с комплексами палладия(0).

Карбанионный нуклеофил, реагирующий с аллилацетатами, обычно получают депротонированием С–Н-кислоты под действием основания. Аллилкарбонаты являются аналогами ацетатов, однако при использовании карбонатов можно обойтись без добавления основания. В случае карбонатов основание генерируется при отщеплении диоксида углерода из карбонат-аниона. Пример сочетания аллилкарбоната с нитрометаном показан на схеме 5.32 в уравнении 1.[39] В качестве уходящей группы может быть и электронодефицитный атом углерода, такой как в диметиловом эфире винилциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты, причем

Схема 5.32



при образовании аллильного палладиевого комплекса генерируется малонат-анион, который может реагировать с внешним электрофилом (уравнение 2).[40]

Схема 5.33 иллюстрирует возможности использования различных металлорганических нуклеофилов. С точки зрения стереохимического результата, реакция, показанная в уравнении 1, эквивалентна купратному замещению, в котором также происходит *анти*-замещение.[41] Однако многие элементорганические производные существенно более удобны в обращении, чем купраты, а кроме того, условия палладийкатализируемых процессов зачастую предполагают бóльшую совместимость с различными функциональными группами. Это, в частности, относится к примеру, приведенному в уравнении 2, где винилстаннановый нуклеофил содержит карбонильную группу.[17]

Еще одна важная область использования процессов, проходящих через аллильные палладиевые комплексы, — синтез аллильных металл-

Схема 5.33

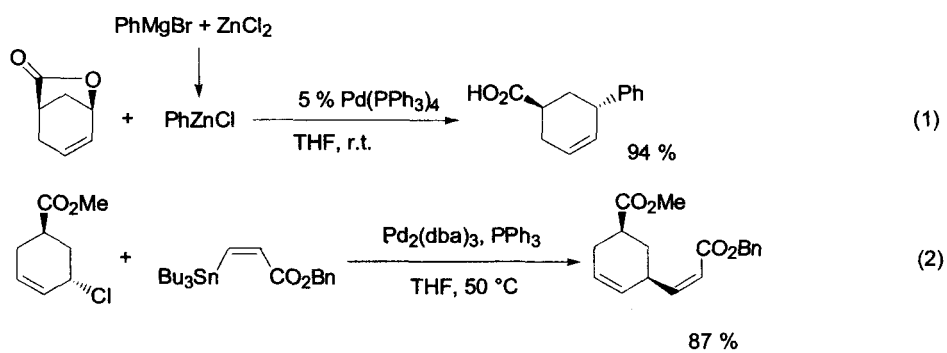
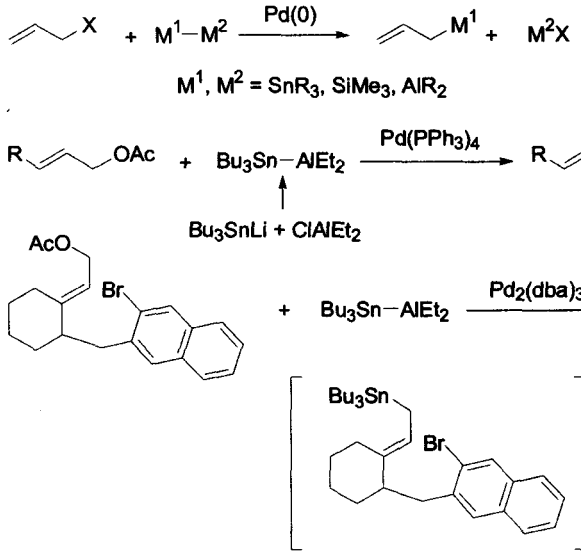


Схема 5.34



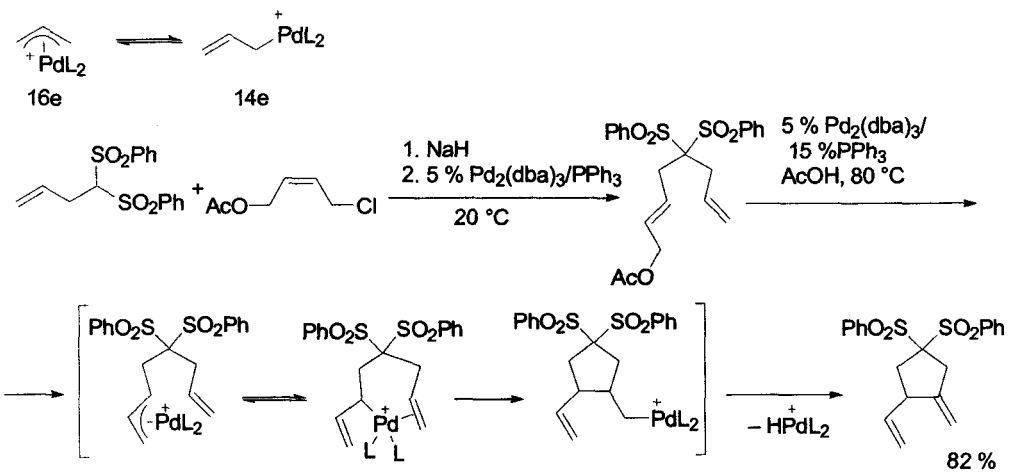
(1)

(2)

(3)

органических реагентов (уравнение 1, схема 5.34). В частности, аллилстаннаны могут быть получены из аллилацетатов и диэтилалюминийтрибутилстаннана, генерируемого из трибутилстанниллития и диэтилалюминийхлорида (уравнение 2).[42] Разумеется, этот метод следует применять для получения более сложных станнильных производных, недоступных другими методами. Такой пример приведен в уравнении 3, когда биметаллический реагент формально служит для восстановительного сочетания двух электрофильных фрагментов, чем-то отдаленно напоминая реакцию Вюрца. На самом деле, здесь реализуется палладий-катализируемое образование аллильного металлорганического нуклеофила с последующим сочетанием с арилбромидом, хотя нельзя исклю-

Схема 5.35



(1)

(2)

чить и первоначальной генерации арилстаннана и его сочетание с аллильным ацетатом.[43]

Как отмечалось выше, реакции аллильного замещения протекают через стадию образования аллилпалладиевых комплексов. В ряде случаев эти комплексы были выделены в индивидуальном состоянии и охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа. Хотя в этих соединениях палладий связан с аллильной системой по π-типу (η^3-координация), в растворе возможно равновесие с участием σ-связанной аллильной группы (η^1-координация), что создает дополнительную координационную вакансию у атома металла (схема 5.35, уравнение 1). Вследствие этого возможна координация и внедрение алкенов. Как правило, такие процессы гладко проходят во внутримолекулярном варианте, как это проиллюстрировано в уравнении 2 (надо отметить, что исходный субстрат для циклизации также получен по реакции каталитического аллилирования).[44]

5.6 Литература

1. (a) J.Tsuji, Palladium reagents and catalysts, Wiley, 1995; (b) F.Diderich, P.Stang (Eds.), Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Wiley, Berlin, 1998, 517 pp.; (c) K.C.Nicolaou, P.G.Bulger, D.Sarlah, Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489; (d) L.Hegedus, Organopalladium Chemistry, in "Organometallics in Synthesis. A manual", M.Schlosser (Ed.), Wiley, England, 2002, pp. 1123-1217; (e) E.-i.Negishi (Ed.), Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis, Wiley Interscience, New York, 2002
2. (a) T.Mizoroki, K.Mori, A.Ozaki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; (b) R.F.Heck, J.P.Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320
3. (a) R.F.Heck, Palladium-Catalyzed Reactions of Organic Halides with Olefins *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146-151; (b) R.F.Heck, Palldium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides *Org. React.* **1982**, *27*, 345-390; (c) A.de Meijre, F.E.Meyer, Fine Feathers Make Fine Birds: the Heck Reaction in Modern Garb *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379-2411; (e) A.B.Dounay, L.E.Overmann, The Asymmetric Intramolecular Heck Reaction in Natural Product Total Synthesis *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2963; (f) I.P.Beletskaya, A.V.Chaprakov, The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066
4. S.-K.Kang, K.-Y.Jung, C.-H.Park, E.-Y.Namkoong, T.-H.Kim *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6287
5. H.Naora, T.Ohnuki, A.Nakamura *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2859
6. (a) T.Jeffery *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10113; (b) T.Jeffery *Synthesis*, **1987**, 70
7. O.Reiser, S.Reichow, A.de Meijere *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1277
8. W.J.Scott, M.R.Pena, K.Sward, S.J.Stoessel, J.K.Stille *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2302
9. G.T.Crisp, P.T.Glink *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3541
10. (a) D.Milstein, J.K.Stille *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636; (b) D.Milstein, J.K.Stille *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992
11. (a) V.Farina, V.Krishnamurthy, W.J.Scott, The Stille Reaction *Org. React.* **1997**, *50*, 1-652; (b) J.K.Stille, The Palladium-Catalysed Cross-Coupling Reactions of Organotin Reagents with Organic Electrophiles *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524; (c) P.Espinet, A.M.Echavarren, C-C Coupling: The Mechanisms of the Stille Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4704-4734; (d) T.N.Mitchell, Palladium-Catalysed Reactions of Organotin Compounds *Synthesis*, **1992**, 803

12. (a) W.J.Scott, G.T.Crisp, J.K.Stille *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630; (b) W.J.Scott, J.K.Stille *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033
13. Q.Han, D.F.Wiemer *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7692
14. S.D.Burke, A.D.Piscopio, M.E.Kort, M.A.Matulenko, M.H.Parker, D.M.Armistead, K.Shankaran *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 332
15. F.Yokokawa, Y.Hamada, T.Shioiri *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6559
16. H.B.Kwon, B.H.McKee, J.K.Stille *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3114
17. F.K.Sheffy, J.P.Godschalx, J.K.Stille *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4833
18. (a) N.Miyaura, K.Yamada, A.Suzuki *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437; (b) N.Miyaura, A.Suzuki *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 866
19. (a) N.Miyaura, A.Suzuki, Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; (b) S.R.Chemler, D.Trauner, S.J.Danishefsky, The *B*-Alkyl Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 4544-4568; (c) S.Kotha, K.Lahiri, D.Kashinath, Recent Applications of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction in Organic Synthesis *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695; (d) N.Miyaura, Cross-Coupling Reaction of Organoboron Compounds via Base-Assisted Transmetalation to Palladium(II) Complexes *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57; (e) M.Sasaki, H.Fuwa, Total Synthesis of Polycyclic Ether Natural Products Based on Suzuki-Miyaura Cross-Coupling *Synlett* **2004**, 1851-1874; (f) A.Suzuki, Organoborates in New Synthetic Reactions *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178-184
20. N.Miyaura, H.Suginome, A.Suzuki *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3271
21. N.Miyaura, Y.Satoh, S.Hara, A.Suzuki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2029
22. J.-i.Uenishi, J.-M.Beau, R.W.Armstrong, Y.Kishi *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756
23. K.C.Nicolaou, J.Y.Ramphal, J.M.Palazon, R.A.Spanevello *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 587
24. M.Satoh, N.Miyaura, A.Suzuki *Synthesis*, **1987**, 373
25. T.Watanabe, N.Miyaura, A.Suzuki *Synlett*, **1992**, 207
26. H.Jendralla, A.Wagner, M.Mollath, J.Wunner *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1253
27. W.J.Thompson, J.H.Jones, P.A.Lyle, J.E.Thies *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2052
28. K.Sonogashira, Y.Tohda, N.Hagihara *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467
29. (a) R.R.Tykwinski, Evolution in the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of sp- and sp^2-Hybridized Carbon Atoms *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1566-1568; (b) K.Sonogashira Development of Pd-Cu Catalyzed Cross-Coupling of Terminal Acetylenes with sp^2-Carbon Halides *J. Orgnomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49
30. M.Alami, F.Ferri, G.Linstrumelle *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6403
31. M.Alami, B.Crousse, G.Linstrumelle *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3543
32. P.Magnus, R.T.Lewis, J.C.Huffman *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6921
33. T.R.Hoye, L.Tan *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1981
34. K.C.Nicolaou, T.Ladduwahetty, I.M.Taffer, R.E.Zipkin *Synthesis* **1986**, 344
35. R.Diercks, J.C.Armstrong, R.Boese, K.P.C.Vollhardt *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 268
36. B.C.Berris, G.H.Hovakeemian, Y.H.Lai, H.Mestdagh, K.P.C.Vollhardt *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5670
37. (a) J.Tsuji, New General Synthetic Methods Involving π-Allylpalladium Complexes as Intermediates and Neutral Reaction Conditions, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361-4401; (b) B.M.Trost, Cyclizations via Palladium-Catalyzed Allylic Alkylations *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1173-1192; (c) B.M.Trost, New Rules of Selectivity: Allylic Alkylations Catalyzed by Palladium *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385
38. B.M.Trost, T.P.Klun *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1864
39. D.R.Deardorff, K.A.Savin, C.J.Justman, Z.E.Karanjawala, J.E.Sheppeck II, D.C.Hager, N.Aydin *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3616

40. I.Shimizu, Y.Ohashi, J.Tsuji *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3825
41. H.Matsushita, E.-i.Negishi *Chem. Comm.* **1982**, 160
42. B.M.Trost, J.W.Herndon *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6835
43. B.M.Trost, R.Walchli *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3487
44. W.Oppolzer, J.Ruiz-Montes *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1266

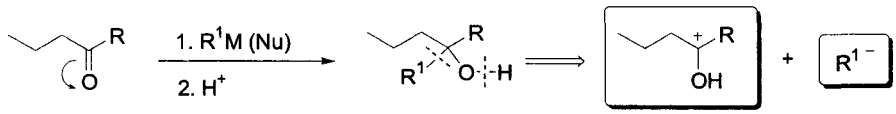
Глава 6. Карбонильная группа как электрофил в реакциях образования углерод-углеродной связи. Реакция Гриньяра и родственные превращения

6.1 Введение 137
6.2 Общая характеристика реакции Гриньяра как синтетического метода 139
6.3 Цериевые реагенты и возможности расширения области применения метода 140
6.4 Карбоновые кислоты и их производные как субстраты в реакции с карбанионными реагентами 143
6.5 Некоторые простейшие функционально замещенные карбанионные реагенты 146
6.6 Стереохимия нуклеофильного присоединения по карбонильной группе 148
6.6.1 Правило Крама 148
6.6.2 Правило Фелкина–Ана 149
6.6.3 Модель хелатирования 151
6.6.4 Стереохимические особенности присоединения к циклоалканонам 154
6.7 Реакции цинкорганических реагентов 156
6.7.1 Общая характеристика препаративных возможностей реакции Реформатского 156
6.7.2 Цинковые производные как эквиваленты гомоенолятных синтонов 157
6.7.3 Функционально замещенные цинкорганические реагенты 157
6.7.4 Каталитическое энантиоселективное присоединение 159
6.8 Аллильные производные кремния как С-нуклеофилы 160
6.9 Аллилбораны как реагенты для синтеза гомоаллильных спиртов 164
6.10 Литература 168

6.1 Введение

Общее уравнение превращений, рассматриваемых в этой главе, представлено на схеме 6.1, и оно, конечно, прежде всего ассоциируется с именем Виктора Гриньяра. Основные закономерности классической реакции Гриньяра с использованием магнийорганических соединений и аналогичных превращений с литийорганическими соединениями хорошо известны и не требуют особых разъяснений. Поэтому мы остановимся на некоторых специфических аспектах синтетического применения этих реакций, а также рассмотрим те дополнительные и во многом уникальные возможности, которые открылись благодаря

Схема 6.1

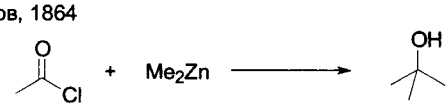


применению в органическом синтезе других металлорганических соединений, подобных реактиву Гриньяра. Но сначала несколько слов об истории этого направления органического синтеза.

Как мы уже отмечали ранее (см. гл. 2), зарождение химии металлорганических соединений датируется 1849 г., когда Франкланд получил диэтилцинк при нагревании металлического цинка с этилиодидом. К концу 1880-х гг. уже были выяснены многие аспекты реакционной способности этих соединений. Среди полученных результатов стоит отметить выполненный А.М.Бутлеровым в 1864 г. первый синтез ранее неизвестного типа спиртов, а именно третичных (уравнение 1, схема 6.2), и разработку общего метода получения вторичных спиртов из альдегидов и диалкилцинка (уравнение 2, А.М.Зайцев, 1875 г.). Особенно примечательным было открытие С.Н.Реформатским (1887 г.) возможности проведения конденсации эфиров α-бромкислот с карбонильными соединениями под действием металлического цинка (реакция Реформатского, уравнение 3). Отметим, что реакция Реформатского в настоящее время широко используется как надежный синтетический метод.[1]

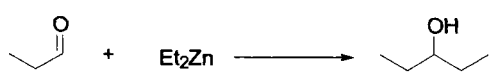
Схема 6.2

А.М.Бутлеров, 1864



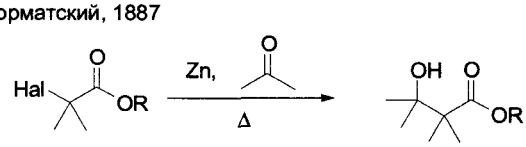
(1)

А.М.Зайцев, 1875



(2)

С.Н.Реформатский, 1887

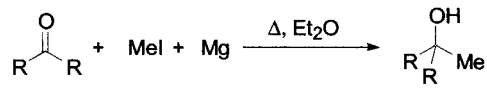


(3)

Однако в те времена широкому использованию производных цинка в органическом синтезе препятствовали как сложности, связанные с их получением и неудобством в работе (легкая воспламеняемость), так и довольно низкая реакционная способность этих соединений. О причинах, вызвавших подлинный ренессанс в этой области в конце XX в., и некоторых особенностях синтетического использования цинкорганических реагентов мы поговорим далее в этой главе.

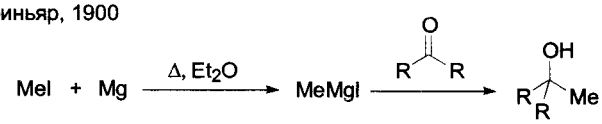
Что касается магнийорганических соединений, то они появились на рубеже XIX и XX вв. в результате исследований, проводившихся в лаборатории О.Барбье. Было найдено, что при нагревании смеси алкилгалогенидов и кетонов в растворе эфира в присутствии металлического магния происходит образование третичных спиртов (реакция Барбье, уравнение 1,

Схема 6.3 О.Барбье, 1899



(1)

В.Гриньяр, 1900



(2)

схема 6.3).[2] Однако более важным оказалось сделанное годом позже открытие В.Гриньяра, аспиранта Барбье, который показал, что подобное превращение может быть проведено как последовательность двух раздельных стадий, а именно как стадии получения магнийорганического соединения взаимодействием алкилгалогенида с магнием и стадии взаимодействия образующегося реагента с каким-либо карбонильным производным (уравнение 2). Концептуальная значимость этого открытия состояла в том, что впервые была показана возможность легкого получения нового класса металлорганических производных как реагентов, стабильных в эфирном растворе (реагенты Гриньяра).

Реагенты Гриньяра отличались от уже известных цинкорганических аналогов не только стабильностью при хранении и удобством в работе, но и высокой реакционной способностью по отношению к различным карбонильным производным. Поэтому не удивительно, что краткая публикация на эту тему,[3] которая была всего лишь второй печатной работой молодого химика (к этому времени Гриньяру было только 29 лет), вызвала настоящую лавину работ во всех лабораториях мира. Уже к 1905 г. появилось более 200 работ по химии магнийорганических соединений, а к концу жизни Гриньяра (1935 г.) насчитывалось более 6000 таких публикаций. Если бы в те времена велся индекс цитирования, то в области химии вряд ли кто-нибудь мог составить конкуренцию Виктору Гриньяру. Нобелевская премия 1912 г. достойным образом отметила выдающийся вклад Гриньяра в развитие органической химии.

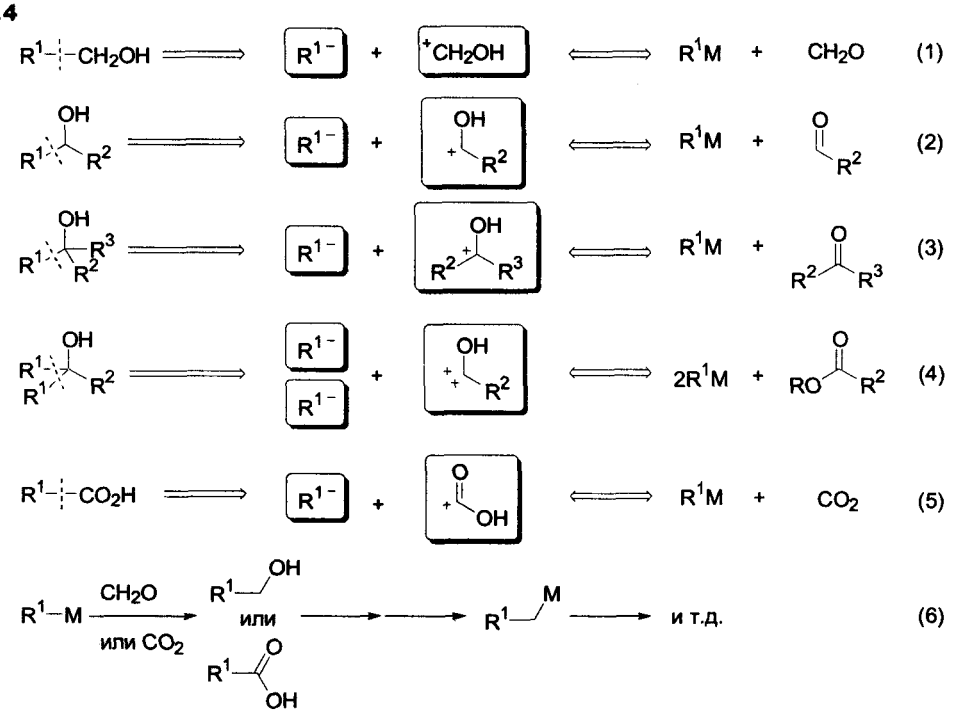
6.2 Общая характеристика реакции Гриньяра как синтетического метода

Говоря о чисто синтетическом значении реакции Гриньяра, следует прежде всего отметить, что именно эта реакция стала основой для разработки первого в истории органической химии действительно надежного и общего синтетического метода создания новой связи C–C. В самом деле, реагенты Гриньяра и аналогичные им литийорганические производные, содержащие алкильные, винильные, этинильные, аллильные или арильные остатки, могут быть получены с помощью хорошо описанных и стандартных методов (см. гл. 2). Поскольку все эти реагенты относятся к карбанионным нуклеофилам, то их общим свойством является способность реагировать с электрофилами различной природы, среди которых не только разные классы карбонильных производных (диоксид углерода, альдегиды и кетоны, производные кислот), но и органилгалогениды, а также C–H-кислоты. Материал, относящийся к этим реакциям, хорошо известен из курса общей

органической химии, в силу чего вряд ли стоит его повторять на каких-то конкретных и более или менее тривиальных примерах. Целесообразно, однако, привести некоторые обобщенные алгоритмы ретросинтетического анализа, основанного на возможности использования классической схемы реакции Гриньяра.

На схеме 6.4 представлен ретросинтетический анализ фрагментов, содержащих гидроксильные группы при первичном, вторичном и третичном атомах углерода. Очевидно, что в случае вторичных и третичных спиртов возможны альтернативные пути разбиения молекулы — разрыв связи R^1—C или R^2—C (уравнения 2–4).

Схема 6.4

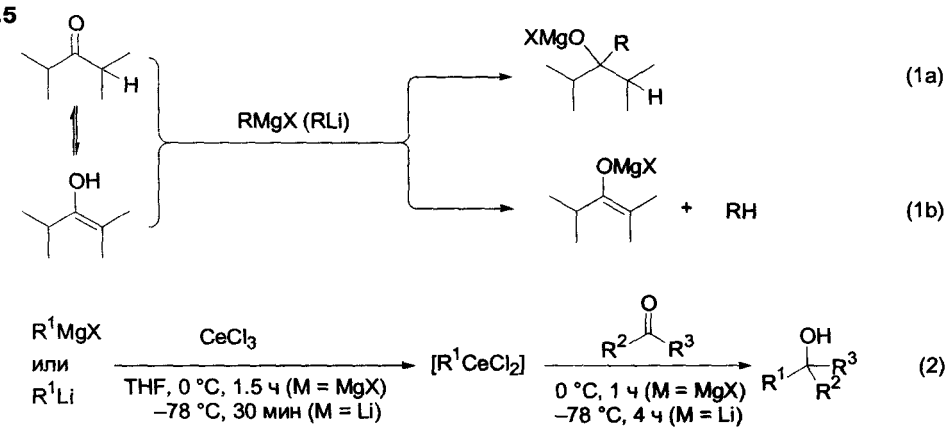


Получаемые первичные спирты и карбоновые кислоты с помощью несложных трансформаций функциональных групп могут быть превращены в реактивы Гриньяра, которые также могут вовлекаться в реакцию с карбонильными соединениями. Результат такой последовательности соответствует удлинению углеродной цепи на одно звено (уравнение 6).

6.3 Цериевые реагенты и возможности расширения области применения метода

Ограничения области применимости рассматриваемой реакции связаны, прежде всего, со следующими двумя особенностями реагентов Гриньяра. Хорошо известно, что последние не только активные C-нуклеофилы, но и довольно сильные основания, способные реагировать со многими C–H-кислотами (наиболее известный случай — образование ацетиленидов магния в реакциях с терминальными алкинами). Поэтому в случае использова-

Схема 6.5



ния легко енолизуемых карбонильных соединений, а также субстратов, в которых нуклеофильная атака по карбонильной группе стерически затруднена, классическая реакция Гриньяра (уравнение 1а, схема 6.5) может оказаться малоэффективной из-за конкурирующего образования енолята магния, как это показано в общем виде в уравнении 1b.

Эффективный метод решения подобных проблем был разработан в 1980-х гг. японскими химиками. Ими было обнаружено, что церийорганические производные, легко получаемые *in situ* при взаимодействии магний- или литийорганических соединений с солями церия, проявляют активность в качестве С-нуклеофилов, сравнимую с исходными реагентами (уравнение 2), но, в отличие от последних, не способны вызывать енолизацию, так как не являются сильными основаниями.[4]

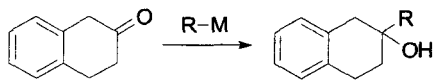
Характерные примеры этих отличий приведены на схеме 6.6. Давно известно, что 2-тетралон из-за повышенной склонности к енолизации относится к «плохим» субстратам для реакции Гриньяра в ее классическом варианте. Превращение исходных магнийорганических реагентов в цериевые производные изменило ситуацию радикальным образом, и синтезы Гриньяра с 2-тетралоном превратились в рутинную операцию вне зависимости от природы включаемого по этой схеме органического остатка (уравнение 1).

Наличие стерических затруднений также может являться фактором, осложняющим присоединение реагентов Гриньяра. Это проявляется, в частности, в очень низкой эффективности реакции Гриньяра для субстратов типа мезитилметилкетона (уравнение 2), что, очевидно, обусловлено сравнительной легкостью протекания конкурирующей реакции енолизации.[5] В этом случае решение проблемы было также найдено при использовании цериевого варианта реагентов Гриньяра.

Магний- или литийорганические реагенты также не удается использовать как С-нуклеофилы в реакциях с α-галогенкетонами. Однако это ограничение может быть легко преодолено с помощью цериевых реагентов (уравнение 3).

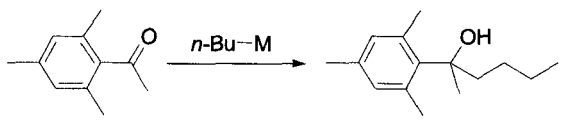
Присоединение классических реагентов Гриньяра по карбонильной группе циклопентанона — это тривиальная синтетическая задача, но только для тех случаев, когда используются производные, получаемые из первичных органилгалогенидов. Однако уже при переходе к изопропилмагний-

Схема 6.6



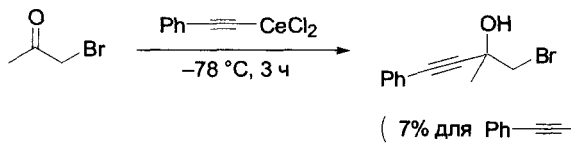
	Выход третичного спирта, %		
	R		
M	Bu	CH_2=C(Me)	HC≡C
MgX; Li	6	12	10
$CeCl_2$	88	88	89

(1)



10% (M = Mg, Li, 0 °C, 8 ч)
57% (M = Ce, –78 °C, 4 ч)

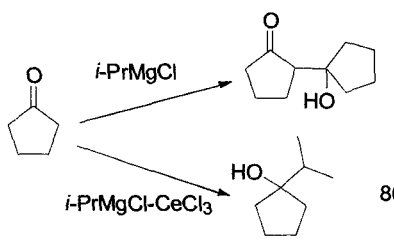
(2)



95%

(3)

(7% для Ph—≡—MgBr)

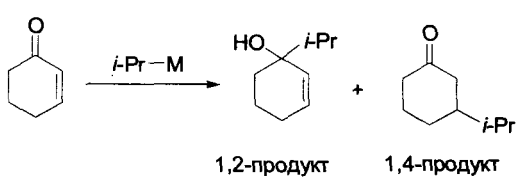


88%

(4a)

80%

(4b)



	Выход продуктов присоединения, %	
M	1,2-	1,4-
MgCl	12	53
$CeCl_2$	91	5

(5)

хлориду ситуация меняется драматическим образом. Реакция Гриньяра в этом случае резко затрудняется из-за стерических препятствий в реагенте, и превалирующим процессом при этом оказывается енолизация циклопентанона, приводящая к образованию соответствующего альдоля (уравнение 4a). Как показано в уравнении 4b, переход к цериевым реагентам решает и эту проблему.[4b]

В уравнении 5 представлен пример использования цериевых реагентов для решения проблемы селективности присоединения С-нуклеофилов по карбонильной группе сопряженных енонов.[4b] Способность этих соединений претерпевать не только 1,2-, но и 1,4-присоединение (реакция Михаэля) хорошо известна. Известно также, что в общем случае для магнийорганических соединений характерна довольно низкая селективность реакции. В последующих главах мы рассмотрим ряд способов, позволяющих обеспечить практически полную селективность 1,4-присоединения. Что касается 1,2-присоединения, то универсальным приемом, позволяющим проводить эту реакцию с высокой селективностью, также оказывается использование цериевых производных.

6.4 Карбоновые кислоты и их производные как субстраты в реакции с карбанионными реагентами

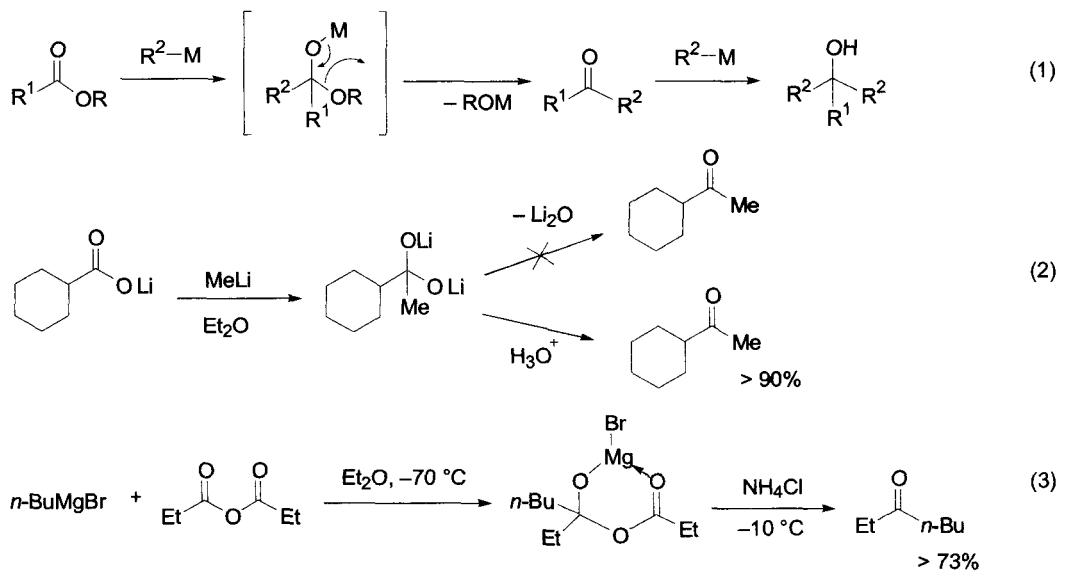
Высокая нуклеофильная активность реагентов Гриньяра не только дает возможность их широкого применения в реакциях с самыми разными электрофилами, но и обусловливает появление комплекса проблем, связанных с низкой хемоселективностью таких реакций. Одна из первых проблем такого рода, с которой столкнулись синтетики, связана с задачей контролируемого проведения реакции с производными кислот.

В уравнении 1 (схема 6.7) дана общая схема реакции Гриньяра со сложными эфирами, обычным результатом которой является двойное алкилирование с образованием третичных спиртов. Как правило, в этом случае остановить реакцию на промежуточной стадии моноалкилирования не удается из-за легко протекающих последующих стадий отщепления алкоголята от первично получающегося аддукта и взаимодействия образующегося кетона с реагентом Гриньяра.

К настоящему времени разработано несколько способов, позволяющих остановить реакцию на стадии образования кетонов (или альдегидов). Самый старый из этих способов, но все еще применяемый, основан на использовании в качестве электрофилов литиевых солей карбоновых кислот (уравнение 2).[6]

В этой реакции первоначально образуется неспособный к элиминированию бис-литиевый алкоголят, водная обработка которого дает требуемый кетон с хорошим выходом. Селективное образование кетонов может быть также обеспечено при использовании ангидридов кислот, поскольку первоначально образующийся продукт моноалкилирования стабилизирован за счет образования хелата, как это показано в уравнении 3.

Схема 6.7

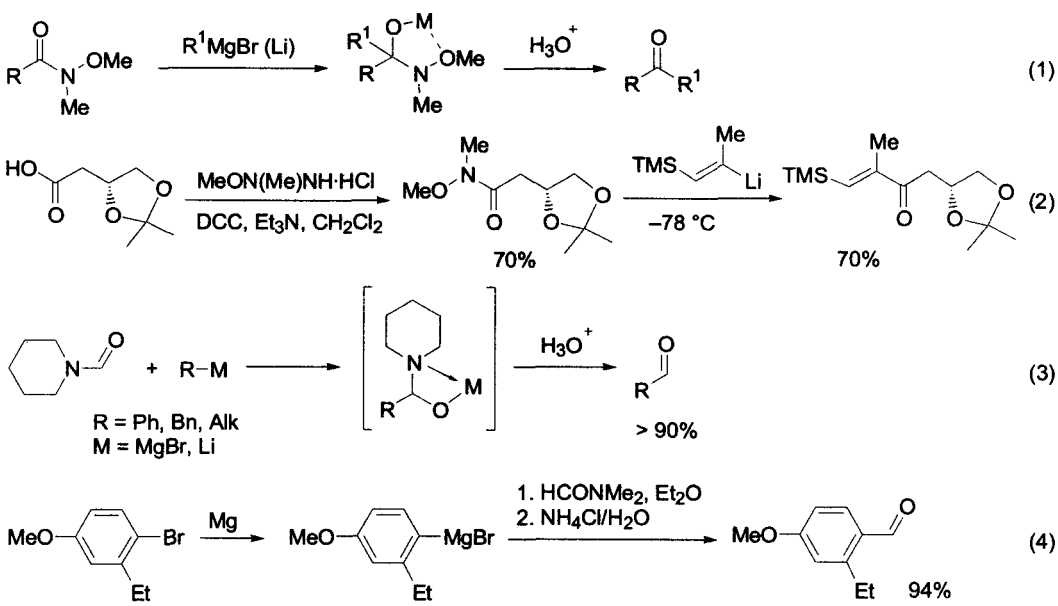


Однако в современном полном синтезе для превращения кислот в кетоны чаще всего применяют метод, основанный на промежуточном получении *N*-метоксиамидов (амиды Вайнреба). Селективность реакции последних с Mg- или Li-органическими реагентами и в этом случае обеспечивается промежуточным образованием достаточно стабильного хелата (уравнение 1, схема 6.8).[7] Удобство этого метода обусловлено как легкостью получения требуемых метоксиамидов, так и их высокой активностью в реакциях нуклеофильного присоединения. Примером эффективности этого метода может служить превращение, представленное в уравнении 2, — это одна из начальных стадий синтеза макролидного антибиотика рапамицина.

Подход, основанный на промежуточном образовании внутримолекулярных хелатов, также оказался очень эффективным при разработке важного для синтетической практики метода формилирования магний- или литийорганических соединений. Так, один из общих способов получения альдегидов по этой схеме основан на использовании *N*-формилпиперидина (уравнение 3),[8] хотя во многих случаях тот же результат может быть достигнут с помощью диметилформамида (уравнение 4).[9] Надежность показанных превращений позволяет их использовать в качестве стандартных приемов для наращивания углеродной цепи с созданием формильной группировки, синтетическая ценность которой представляется очевидной.

Еще более богатые возможности регулирования хемоселективности рассматриваемой реакции открываются, если перейти от магний- или литийорганических соединений к производным других металлов. К ним, помимо уже рассмотренных ранее производных церия, чаще всего относятся соединения кадмия, марганца, меди и цинка. Соответствующие металлорганические производные обычно получают с помощью прямой реакции обмена магний- или литийорганических производных с галогенидами перечисленных металлов. Получаемые при этом реагенты существенно менее активны

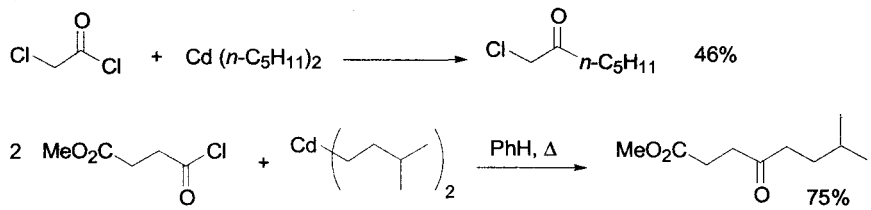
Схема 6.8



в реакциях с электрофилами из-за пониженной полярности связи углерод–металл в этих соединениях. Естественно, что их активность зависит от природы металла, и, следовательно, по крайней мере в принципе, для любого электрофила возможно подобрать оптимальный по активности С-нуклеофил. Некоторые примеры, иллюстрирующие эти возможности, рассмотрены на схемах 6.9 и 6.10.

Один из первых вариантов хемоселективного проведения реакции Гриньяра с производными кислот был разработан на основе использования кадмийорганических соединений. Для этих реагентов характерна почти полная инертность по отношению к сложным эфирам и кетонам. В то же время они достаточно активны по отношению к хлорангидридам кислот, что и позволяет с их помощью селективно проводить превращения, подобные показанным на схеме 6.9.[10]

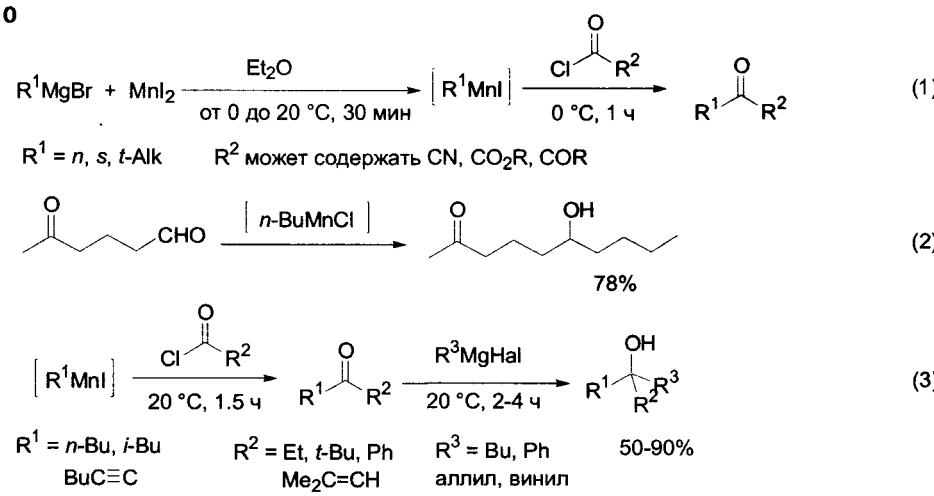
Схема 6.9



Отметим, что, несмотря на простоту получаемых при этом продуктов, использование в этих случаях магний- или литийорганических соединений просто невозможно, а другие пути синтеза таких кетонов явно более трудоемки. Однако эта модификация реагентов Гриньяра применима лишь в случае производных, получаемых из первичных галогенидов.

Более удобными оказались производные марганца, которые легко могут быть получены почти из любых литий- или магнийорганических соединений (уравнения 1–3, схема 6.10). Эти реагенты также неактивны по отношению к сложным эфирам, кетонам и нитрилам, но их реакции с хлорангидридами протекают в мягких условиях, что позволяет резко расширить

Схема 6.10

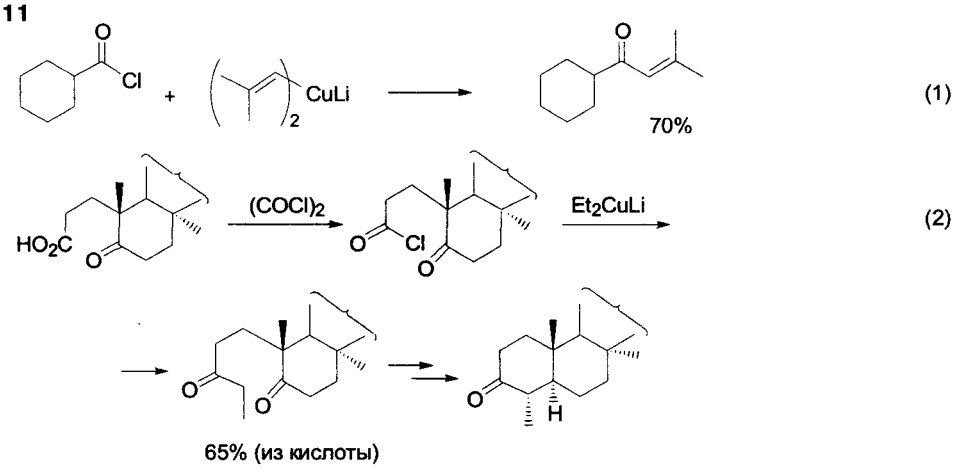


границы применимости реакции получения кетонов, в общем виде приведенной в уравнении 1.[11]

Примером селективного присоединения по альдегидной группе является превращение кетоальдегида в соответствующий гидроксикетон (уравнение 2). С помощью тех же реагентов удалось разработать универсальный путь получения несимметричных третичных спиртов по схеме, включающей превращение исходных хлорангидридов в кетоны с помощью Mn-органических реагентов и последующее взаимодействие полученных *in situ* кетонов со стандартными реагентами Гриньяра (уравнение 3).[12]

Наконец, на схеме 6.11 в уравнениях 1 и 2 представлены примеры, показывающие возможности, открываемые при использовании купратных реагентов (см. также данные о химии купратов в главах 3 и 4).[13] Для реагентов этого типа также характерна высокая активность по отношению к хлорангидридам при полной инертности по отношению к ряду других электрофилов, в частности сложноэфирной, нитрильной или кетонной функциям. Существенно также, что реакции с купратами могут проводиться при пониженных температурах (обычно при −78 °C).

Схема 6.11

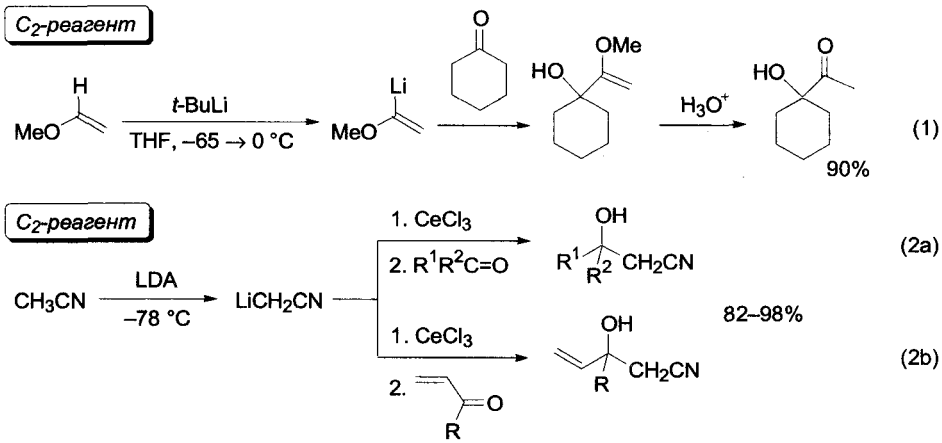


6.5 Некоторые простейшие функционально замещенные карбанионные реагенты

Особый интерес для синтеза представляет применение функционально замещенных карбанионных реагентов в реакциях с карбонильными соединениями. Пути получения некоторых из простейших реагентов этого типа, а также необычные синтетические возможности реакций с их участием рассмотрены на схемах 6.12 и 6.13.

Разработка метода прямого металлирования виниловых эфиров с помощью *трет*-бутиллития открыла путь к получению α-алкоксивиниллитиевых реагентов. Последние могут использоваться в качестве синтетических эквивалентов анионных α-алкоксивинил- или ацил-синтонов, как это показано на схеме 6.12 в уравнении 1.[14] Эквивалентом β-функционализированного нуклеофильного синтона C_2 может служить литий-цериевое производное ацетонитрила, получаемое при взаимодействии ацетонитрила с

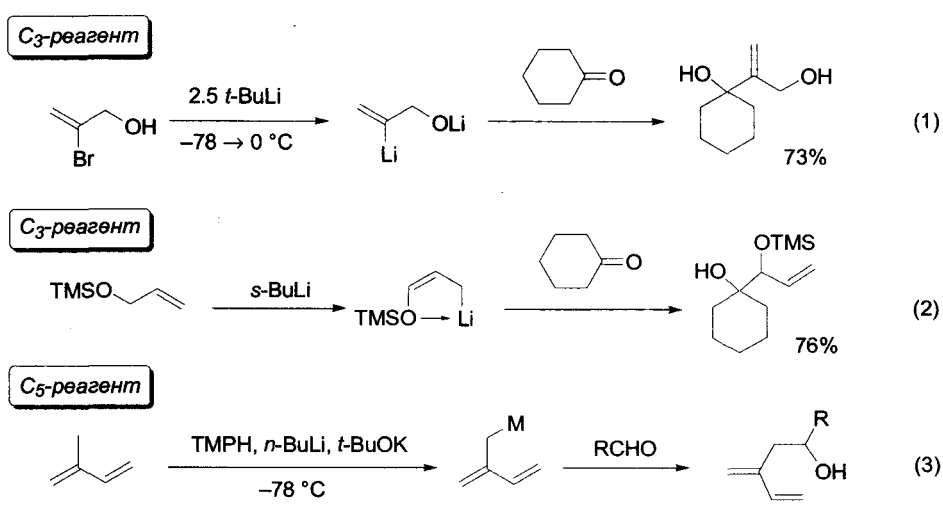
Схема 6.12



диизопропиламидом лития при низкой температуре с последующей обработкой хлоридом церия.[15] Его реакция с различными кетонами, приводящая к образованию β-гидроксинитрилов, протекает, как правило, в мягких условиях и с хорошими выходами (уравнение 2a). В уравнении 2b представлен пример такого превращения, иллюстрирующий высокую селективность реакции для случая сопряженных кетонов.

На схеме 6.13 показаны два типа реагентов, эквивалентных замещенным C_3-синтонам. Первый из этих реагентов, получаемый при обработке 2-бромаллилового спирта *трет*-бутиллитием, в реакциях с кетонами выполняет роль α-гидроксиметилвинильного синтона (уравнение 1).[16] В качестве эквивалента α-гидроксиаллильного синтона может использоваться литиевое производное Me_3Si-защищенного аллилового спирта (уравнение 2). Результатом обеих реакций является включение по карбонильной группе аллильного остатка, содержащего гидроксильную функцию. В первой реакции новая C–C-связь образуется с атомом C-2 аллильной системы, что дает 2-метилензамещенные 1,3-диолы. Во второй реакции местом образования

Схема 6.13



С—С-связи является α-атом защищенного аллильного спирта и получаемым продуктом оказывается монозащищенное производное 1,2-гликоля.

Как мы уже упоминали в гл. 2, реакция металлирования С—Н-связи особенно важна в препаративном отношении как метод прямой генерации карбанионов, содержащих 1,3-диенильную систему. Важным примером такой реакции является металлирование изопрена под действием сильных оснований (уравнение 3).[17] Образующийся при этом карбанионный реагент является эквивалентом нуклеофильного C_5-синтона в реакциях с самыми различными электрофилами. Этот реагент очень удобен как переносчик изопренового остатка в синтезе некоторых типов терпеноидов по схеме, приведенной в обобщенном виде в уравнении 3. Естественно, что таким же образом можно использовать и многие другие карбанионные реагенты, генерируемые по схеме прямого металлирования по аллильному положению метилзамещенных 1,3-диенов или 1,3-енинов.

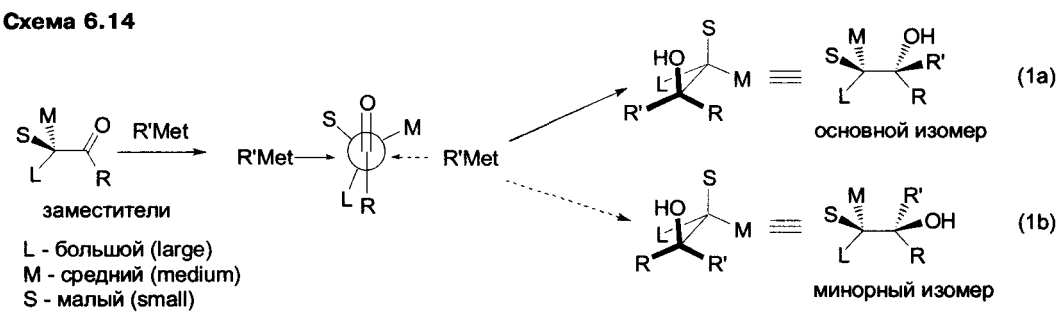
6.6 Стереохимия нуклеофильного присоединения по карбонильной группе

6.6.1 Правило Крама

Важнейшей проблемой в синтетическом использовании реакции Гриньяра является вопрос о пространственной направленности нуклеофильного присоединения по карбонильной группе. Детальный анализ фактических данных о стереохимии этой реакции, выполненный Крамом и сотрудниками более 50 лет назад, позволил предложить эмпирическое обобщение (правило Крама), основанное на представлениях конформационного анализа для ациклических систем.[18] Это правило основано на следующих основных допущениях: (1) преимущественной конформацией исходного карбонильного соединения является конформация, в которой карбонильная группа занимает положение между заместителями малого и среднего размера (S и M соответственно, схема 6.14) и (2) подход нуклеофила к карбонильному атому углерода, возможный с обеих диастереотопных сторон этой конформации, преимущественно направлен со стороны меньших стерических препятствий (уравнение 1а).

Парадоксально, но факт: хотя это правило было предложено на основе крайне упрощенных и, как потом выяснилось, даже ложных предпосылок, оно оказалось в руках химиков довольно неплохим рабочим инструментом для описания реально наблюдаемых стереохимических закономерностей и даже позволяло во многих случаях правильно предсказать результаты реак-

Схема 6.14



ции на новых объектах. Но, пожалуй, важнее всего была демонстрация самой возможности рационального объяснения большого количества фактов и наблюдений с помощью достаточно простых и наглядных представлений.

Рассмотрим вкратце, в чем же состояли уязвимые стороны правила Крама и каким образом их удалось преодолеть и создать более адекватное объяснение наблюдаемых стерических эффектов. Прежде всего, было неправомерно отождествлять конформации исходного соединения и переходного состояния. Далее, ошибочным оказалось и само исходное допущение об основной конформации карбонильного субстрата — на самом деле наиболее выгодной является конформация, в которой карбонильная группа и наибольший заместитель располагаются во взаимно перпендикулярных плоскостях. Наконец, некорректно было рассматривать возможность реакции лишь для одной конформации, поскольку энергия активации для взаимопревращений конформаций существенно ниже энергии активации основной реакции и, следовательно, в соответствии с принципом Кертина–Гамметта, состояние конформационного равновесия исходного субстрата не может являться фактором, контролирующим ход реакции.

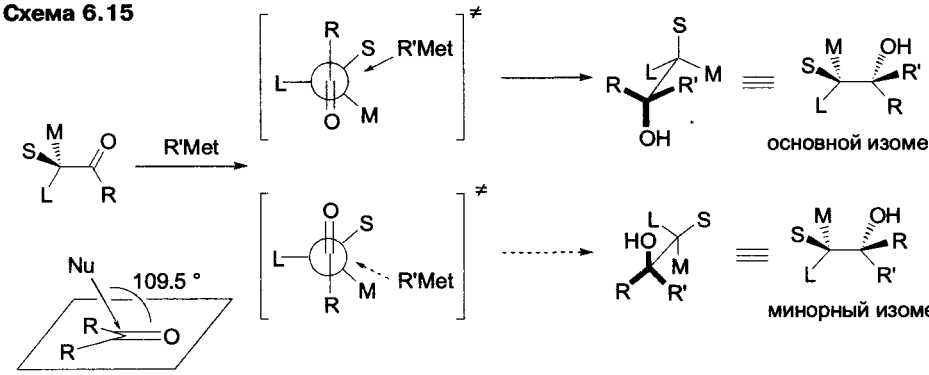
6.6.2 Правило Фелкина–Ана

В настоящее время, благодаря множеству исследований как экспериментального, так и теоретического характера, наиболее общепринятой для объяснения стерического хода рассматриваемой реакции является модель Фелкина–Ана, представленная в упрощенном виде на схеме 6.15.[19] В этой модели принимается, что из всех возможных вариантов переходного состояния в реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе наименьшей энергией обладают две структуры, в которых подход нуклеофила происходит со стороны, противоположной наибольшей группе.

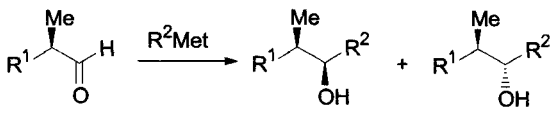
Если бы атака нуклеофила происходила перпендикулярно к плоскости карбонильной группы, как это изначально было принято считать, то показанные две структуры переходного состояния (уравнения 1a и 1b) не отличались бы по энергии и, следовательно, не должно было наблюдаться диастереоселективности реакции. Однако, как было показано, траектория подхода нуклеофила направлена под углом 109.5° (угол Бюрги–Дуница),[20] что и делает более выгодным переходное состояние, ведущее к основному продукту реакции (уравнение 1a). Нетрудно видеть, что формально модели Крама и Фелкина–Ана приводят к одному и тому же результату в смысле описания наблюдаемой стереохимии реакции. Однако более корректной является модель Фелкина–Ана, и именно эта модель оказывается наиболее пригодной не только для объяснения, но и для предсказания направленности нуклеофильного присоединения самых различных реагентов по карбонильной группе.

В уравнении 2 приведены типичные результаты, характеризующие диастереоселективность образования продуктов Фелкина–Ана в реакциях с алифатическими альдегидами для различных заместителей R^1 в альдегидном компоненте и R^2 нуклеофильного реагента, а также пример, иллюстрирующий зависимость стереохимии реакции от природы карбанионного реагента (об этом более подробно см. далее).

Схема 6.15



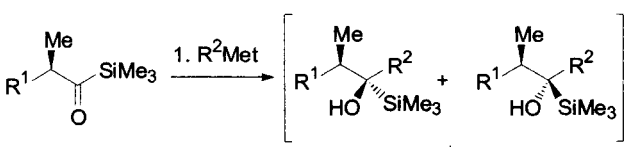
траектория Бюрги–Дуница



Модель Фелкина–Ана

син : *анти*	R^1	R^2Met
5 : 1	Ph	*n*-BuLi
1.7 : 1	Ph	AllMgBr
3.5 : 1	*c*-C_6H_{11}	*n*-BuLi
13 : 1	Ph	$MeTi(OPh)_3$

(2)



Модель Фелкина–Ана

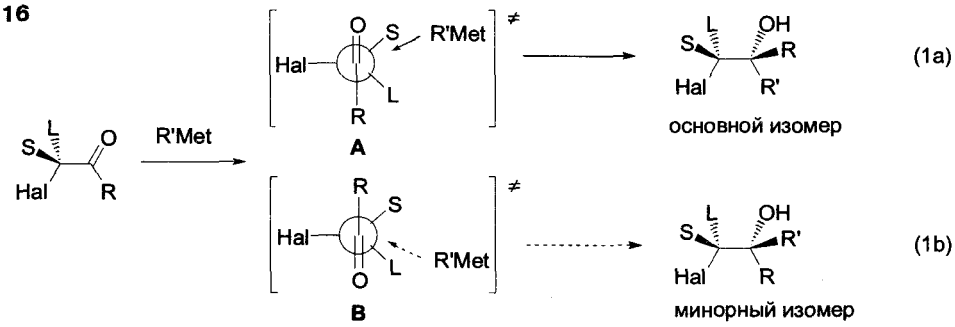
син : *анти*	R^1	R^2Met
100 : 1	Ph	*n*-BuLi
11 : 1	Ph	AllMgBr
15 : 1	*c*-C_6H_{11}	*n*-BuLi

(3)

Из рассмотрения моделей Фелкина–Ана для альтернативных переходных состояний следует, что для реакций с кетонами должна возрастать диастереоселективность присоединения по карбонильной группе по сравнению с альдегидами (ср. взаимодействие групп R и S, R и M в структурах переходных состояний в уравнениях 1a и 1b). Этот эффект особенно ярко выражен для кетонов, содержащих объемистые заместители, и об этом наглядно свидетельствуют данные, представленные в уравнении 3.[21] Нетрудно заметить, что благодаря замене водорода альдегидной группы на Me_3Si-группу стереоселективность присоединения удается поднять на порядок и более. Отметим, что при этом триметилсилильная группа может использоваться как вспомогательный заместитель, обеспечивающий почти полную стереоселективность на стадии нуклеофильного присоединения, который далее может легко удаляться путем десилилирования при действии фторид-аниона с сохранением конфигурации.

Модель Фелкина–Ана применима также для описания стереохимии присоединения реагентов Гриньяра к α-галогензамещенным кетонам (схема 6.16). При этом учитывается то обстоятельство, что в реагирующей

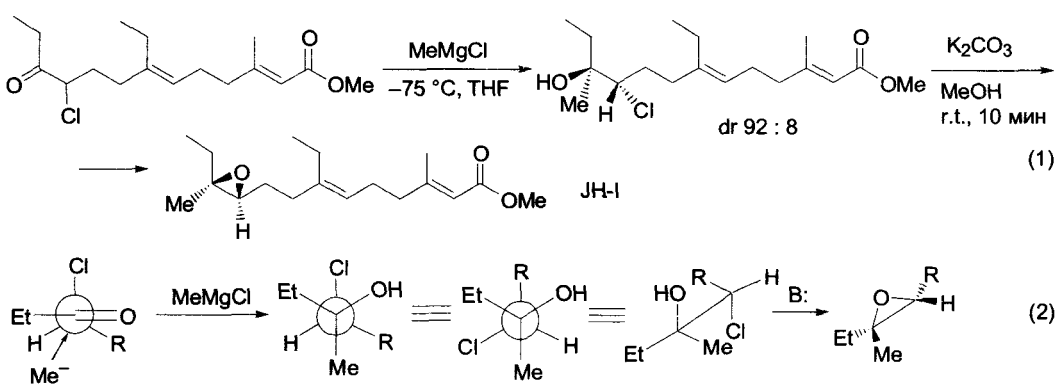
Схема 6.16



конформации исходного кетона связи C=O и C–Hal взаимно перпендикулярны. В рамках этой модели почти исключительное образование одного из возможных диастереомеров рассматривается как результат существенно более высокой предпочтительности переходного состояния типа **A** по сравнению с альтернативой, соответствующей структуре **B** (уравнения 1a и 1b).

Высокая диастереоселективность образования галогенгидринов в этой реакции позволила предложить препаративно удобный путь решения задачи стереоселективного получения тризамещенных оксиранов (задачи, несравненно более сложной по сравнению с получением 1,2-дизамещенных производных). Именно такой путь был использован в качестве ключевой стадии в одном из синтезов ювенильного гормона насекомых (JH-I), как это показано на схеме 6.17 в уравнении 1.[22] Для большей наглядности стереохимия отдельных стадий образования оксиранового фрагмента в данной структуре представлена в уравнении 2.

Схема 6.17



6.6.3 Модель хелатирования

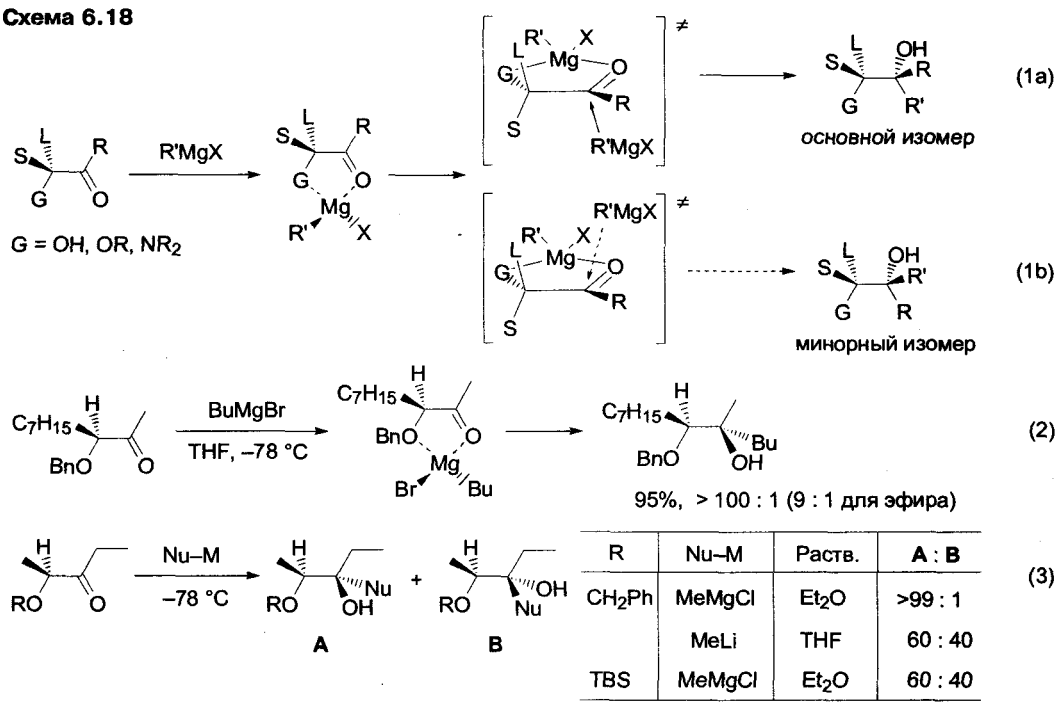
Успешное использование реакций присоединения C-нуклеофилов по карбонильной группе в современном полном синтезе полифункциональных соединений самых различных типов более всего обусловлено широчайшими возможностями контроля стереохимии реакции, которые открываются при использовании эффектов хелатирования как фактора, определяющего предпочтительную конфигурацию переходного состояния. Конечно, объем этой

книги не позволяет рассмотреть сколько-нибудь подробно основные достижения в этой огромной области. Нам придется ограничиться лишь обсуждением некоторых из простейших примеров использования такого рода подходов для решения задач стереоселективности.[23]

Наиболее подробно эффекты хелатирования изучены для реакций карбонильных производных, содержащих гетероатомный заместитель при α-углеродном атоме. Хорошо известно, что, как правило, взаимодействие реактивов Гриньяра с карбонильными соединениями начинается с образования донорно-акцепторного комплекса при координации карбонильного кислорода с атомом металла. Кажется очевидным, что при наличии дополнительных гетероатомных заместителей при α-углеродном атоме карбонильного субстрата такое комплексообразование может приводить к образованию циклической структуры. Далее предполагается, что нуклеофильная атака реализуется с наименее затрудненной стороны, т.е. со стороны наименьшего заместителя. Модель, основанная на этих представлениях (уравнение 1, схема 6.18), была предложена в 1950-х гг. также в работе Крама.[18a] Благодаря своей наглядности и внутренней непротиворечивости, эта модель (*the Cram chelate model*) до сих пор служит надежным инструментом для интерпретации стереохимических закономерностей нуклеофильного присоединения по карбонильной группе для всех тех случаев, когда структура реагентов допускает возможность промежуточного образования внутримолекулярных хелатов.[23]

Действительно, модель хелатирования позволила не только объяснить ту высокую степень дистереоселективности, которая может быть достигнута при введении дополнительного заместителя по соседству с карбонильной функцией, но и предсказать конфигурацию заместителей во вновь обра-

Схема 6.18



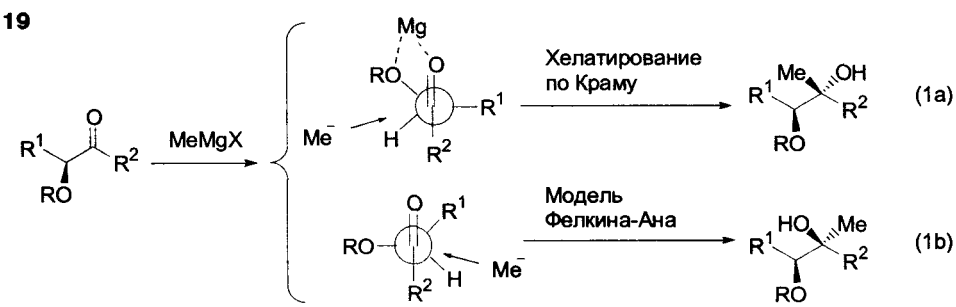
R	Nu–M	Раств.	A : B
CH_2Ph	MeMgCl	Et_2O	>99 : 1
	MeLi	THF	60 : 40
TBS	MeMgCl	Et_2O	60 : 40

зующемся хиральном центре в предпочтительном диастереомере на основании рассмотрения более или менее обычных стерических эффектов в циклических системах. В уравнении 2 приведен один из наиболее ярких примеров высокой степени 1,2-асимметрической индукции для реакции Гриньяра с α-бензилоксизамещенными кетонами.[24] В этом случае образующийся третичный спирт является практически индивидуальным диастереомером, конфигурация которого однозначно выводится из структуры предполагаемого промежуточного хелата, в котором нуклеофил атакует карбонильную группу с *анти*-стороны по отношению к большему по размеру алкильному заместителю. Интересно, что замена тетрагидрофурана как растворителя на эфир приводит к резкому снижению диастереоселективности реакции (до 9 : 1).

В случае родственного субстрата были получены результаты, показывающие, что диастереоселективность реакции может изменяться в широких пределах в зависимости от ряда факторов, в числе которых важнейшими оказались природа заместителя в карбонильном компоненте и природа металла. Как показано в уравнении 3, замена реагента $MeMgCl/Et_2O$ на MeLi/THF приводит к резкому снижению диастереоселективности реакции, что объясняется, в первую очередь, существенно меньшей способностью лития по сравнению с магнием к расширению координационной сферы, необходимого для образования циклического хелата.[25] Столь же резким оказывается эффект замены бензилоксизаместителя на *трет*-бутилдиметилсилокси группу — в этом случае хелатирование, по-видимому, затруднено из-за чисто стерических эффектов.

Эти данные свидетельствуют о том, что даже для субстратов рассматриваемого типа в общем случае следует считаться с возможностью протекания реакции как через циклический хелат Крама, так и через образование ациклического переходного состояния Фелкина–Ана, как это представлено на схеме 6.19 в уравнениях 1a и 1b, соответственно.

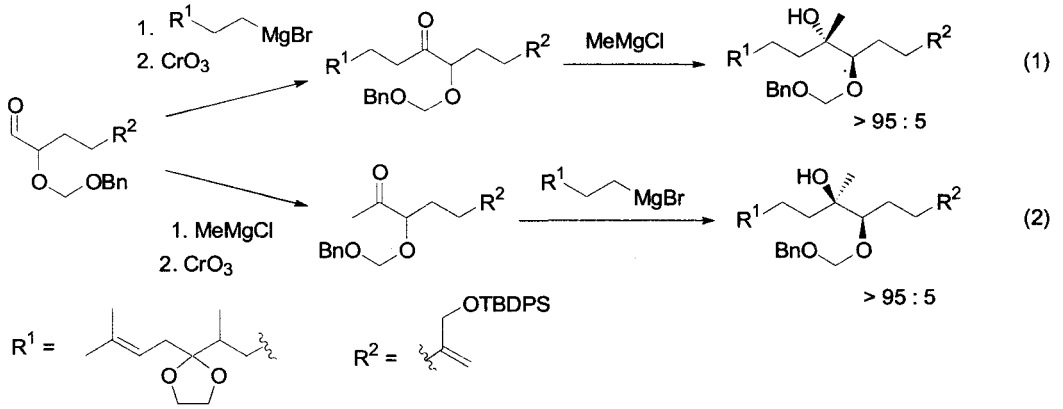
Схема 6.19



Примеры возможностей стереоселективного синтеза, основанного на изложенных представлениях, показаны на схеме 6.20 в уравнениях 1 и 2.[26] Нетрудно видеть, что результатом этих превращений является стереоселективный синтез двух диастереомеров одного и того же полифункционального продукта по двум альтернативным схемам сборки третичного спиртового центра. Далее один из этих продуктов был использован в полном синтезе зоопатенола, биологически активного природного вещества.

Интересно отметить, что при переходе от α-алкоксикетонов к α-алкоксиальдегидам диастереоселективность присоединения реагентов Гриньяра

Схема 6.20



существенно снижается (до 10 : 1). В случае же β-алкоксиальдегидов добиться высокой диастереоселективности реакции удается лишь при использовании купратных реагентов (литий- или магнийорганические нуклеофилы реагируют неселективно).[27]

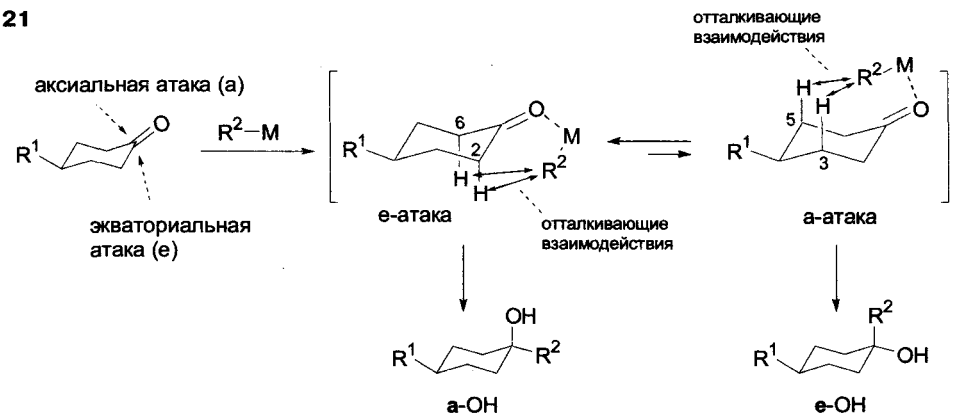
6.6.4 Стереохимические особенности присоединения к циклоалканонам

Для циклоалканонов анализ стереохимических закономерностей нуклеофильного присоединения по карбонильной группе и проще, и сложнее, чем для ациклических систем. Проще — из-за более четко определяемого набора наиболее вероятных конформаций для циклического субстрата, сложнее — из-за необходимости учета взимодействий не только соседних, но и формально удаленных, но пространственно сближенных, атомов и групп. Некоторые общие механистические концепции и подходы, полезные для обеспечения требуемого стереохимического контроля, показаны на схеме 6.20 на примере реакций в ряду замещенных циклогексанонов.

Для конформационно фиксированного *трет*-бутилциклогексанона атака нуклеофила по карбонильной группе может происходить как с экваториальной, так и с аксиальной стороны, результатом чего будет образование спирта с аксиальной или экваториальной гидроксильными группами соответственно.[18b] При экваториальном подходе в переходном состоянии возникают 1,2-торсионные напряжения из-за взаимодействия нуклеофила с аксиальными атомами водорода при С-2 и С-6. В случае аксиальной атаки приходится учитывать возможность значительных стерических препятствий из-за сближения нуклеофила с аксиальными атомами водорода при С-3 и С-5. В общем случае вклад последнего эффекта оказывается более существенным, в результате чего преимущественно образуется аксиальный изомер, причем диастереоселективность, как и следовало ожидать, существенно возрастает при переходе от MeMgBr к *t*-BuMgBr) (см. таблицу).

Уместно также обратить внимание на то, что почти исключительную селективность образования аксиального спирта можно обеспечить даже в реакции присоединения метильной группы, но в этом случае необходимо использовать пространственно затрудненные реагенты типа триизопропоксиметилтитана. Естественно, что 1,3-аксиальные взаимодействия резко

Схема 6.21



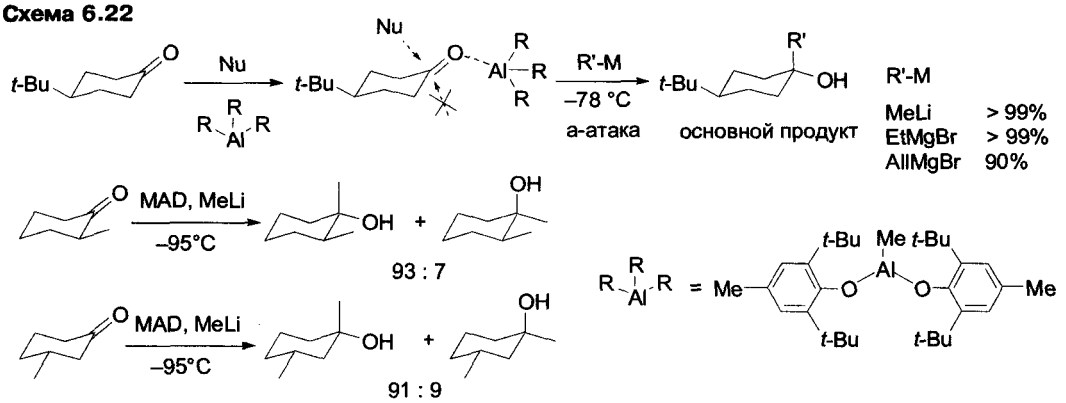
	Соотношение а-OH : е-OH		
R^2–M	*t*-Bu		
MeMgBr	69 : 31	85 : 15	>100 : 1
EtMgBr	71 : 29	95 : 5	>100 : 1
i-PrMgBr	82 : 18		
t-BuMgBr	>100 : 1		
MeLi	65 : 35		
$MeTi(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$	94 : 6		

возрастают для 3,3,5-триметилциклогексанона, и в этом случае практически не наблюдается образования продуктов аксиальной атаки. Конечно, следует учитывать, что изложенная выше интерпретация является очевидно упрощенной. В этом легко убедиться, если обратить внимание на приведенные в той же таблице данные, показывающие, что доля экваториальной атаки заметно возрастает и при наличии заместителя при С-2, что трудно интерпретировать в терминах приведенной выше схемы стерических взаимодействий.

Тем не менее рассматриваемый механизм может считаться вполне приемлемой рабочей гипотезой (по крайней мере, в первом приближении), что подтверждается, в частности, тем, что на его основе удалось разработать оригинальный подход, позволяющий получать с высокой селективностью продукты аксиальной атаки нуклеофила по карбонильной группе в рассматриваемой системе. Этот подход основан на предварительном превращении кетона в комплекс состава 1 : 1 с объемистой кислотой Льюиса, в роли которой могут использоваться феноляты алюминия типа показанного на схеме 6.22.[28]

Несмотря на то что строение таких комплексов не было строго доказано, кажется естественным предположение о преимущественной ориентации кислоты Льюиса в экваториальной области. Во всяком случае, это предположение хорошо подтверждается тем фактом, что по предложенной методике можно получать практически чистые экваториальные спирты, причем

Схема 6.22



степень селективности аксиальной атаки нуклеофила в этих условиях малочувствительна как к вариациям в природе вводимой группы, так и к наличию дополнительных заместителей в циклогексановом кольце.

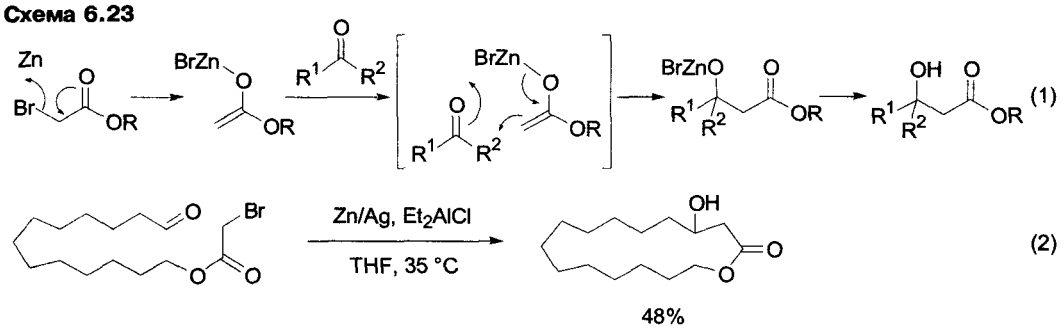
6.7 Реакции цинкорганических реагентов

6.7.1 Общая характеристика препаративных возможностей реакции Реформатского

Хотя цинкорганические производные были известны задолго до появления реагентов Гриньяра, их применение в синтезе носило довольно ограниченный характер на протяжении почти всего XX в. Исключением, пожалуй, является лишь реакция Реформатского, которая была и остается одним из самых удобных методов C_2-гомологизации альдегидов и кетонов с образованием эфиров β-гидроксикислот.[1] Предполагается, что эта реакция включает стадию первоначального образования цинкового енолята, который далее реагирует с карбонильной компонентой, как это показано в уравнении 1 на схеме 6.23.

Согласно классической методике, эта реакция требовала многочасового кипячения в бензоле, что ограничивало область ее применимости. Замена растворителя на метилаль ($MeOCH_2OMe$), использование ультразвука или активированного цинка (например, цинк-серебряной пары или мелкодисперсного цинка, получаемого *in situ* восстановлением хлорида цинка нафталенидом лития) позволяют проводить реакцию Реформатского в достаточно мягких условиях, что сделало ее применимой для широкого круга субстра-

Схема 6.23



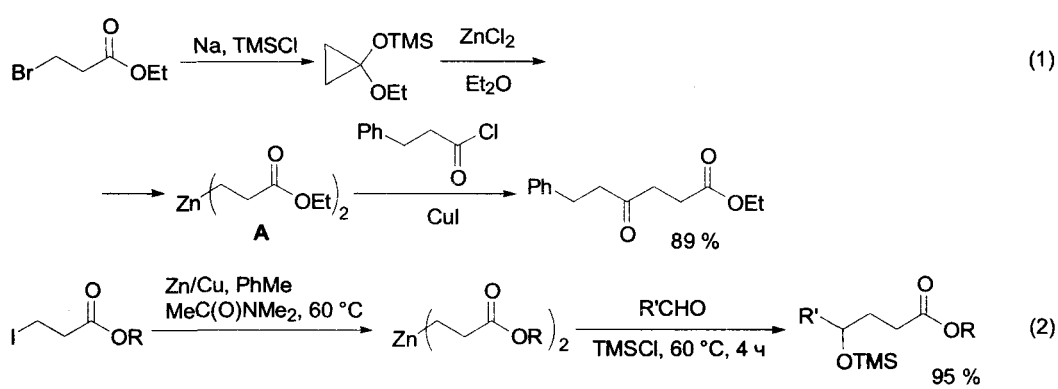
тов. Приведенный в уравнении 2 синтез 3-гидроксипентадеканолида может служить наглядной иллюстрацией уникальных возможностей этой реакции — наличие в исходном субстрате альдегидной группы делает невозможным использование какого-либо варианта проведения подобного рода циклизации с использованием литиевых енолятов.[29]

6.7.2 Цинковые производные как эквиваленты гомоенолятных синтонов

Задача C_3-гомологизации карбонильных производных долгое время оставалась проблемной из-за невозможности генерации соответствующих реагентов, так называемых ионных гомоенолятов лития или магния. Однако на удивление стабильным оказался цинковый гомоенолят алкилпропионата **A** (его можно даже очищать перегонкой), получение которого показано в уравнении 1 на схеме 6.24.[30]

В препаративных опытах выделение указанного гомоенолята обычно не требуется, и его генерируют *in situ* либо по схеме, показанной в уравнении 1, либо взаимодействием соответствующих β-иодэфиров с цинк-медной парой в толуоле в присутствии диметилацетамида (уравнение 2). Интересно, что реакция гомоенолята с альдегидами эффективно протекает лишь в присутствии триметилсилилхлорида.[31]

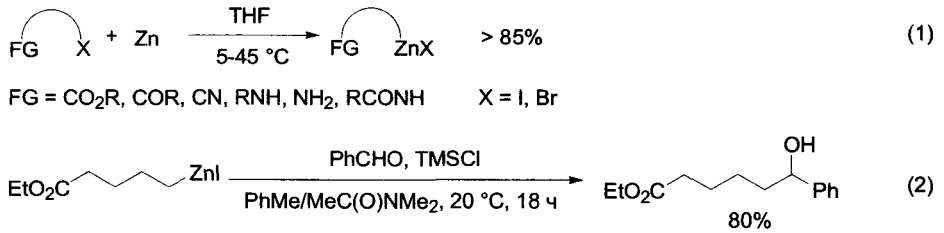
Схема 6.24



6.7.3 Функционально замещенные цинкорганические реагенты

Электроотрицательности цинка и углерода близки по значению и, соответственно, связь C—Zn имеет в значительной степени ковалентный характер (примерно на 85%). Поэтому неудивительно, что по сравнению с аналогичными производными магния или лития реакционная способность цинкорганических соединений существенно понижена. Действительно, эти производные практически инертны по отношению к кетонам, сложным эфирам, нитрилам или амидам, и их взаимодействие даже с такими сильными электрофилами, как альдегиды, протекает или при нагревании, или при использовании кислот Льюиса как активаторов. Эти особенности позволили разработать ряд удобных методов генерации цинкорганических

Схема 6.25

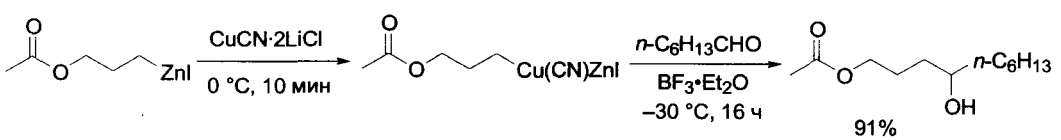


соединений, содержащих в своем составе самые различные функциональные группы (уравнение 1, схема 6.25).[32]

Получаемые при этом реагенты могут далее непосредственно использоваться в реакциях с альдегидами (как правило, с использованием катализа кислотами Льюиса). Типичным примером является превращение, приведенное в уравнении 2.[31] В этой реакции триметилсилилхлорид, вероятно, выступает в роли кислоты Льюиса, хотя, строго говоря, таковой не является.

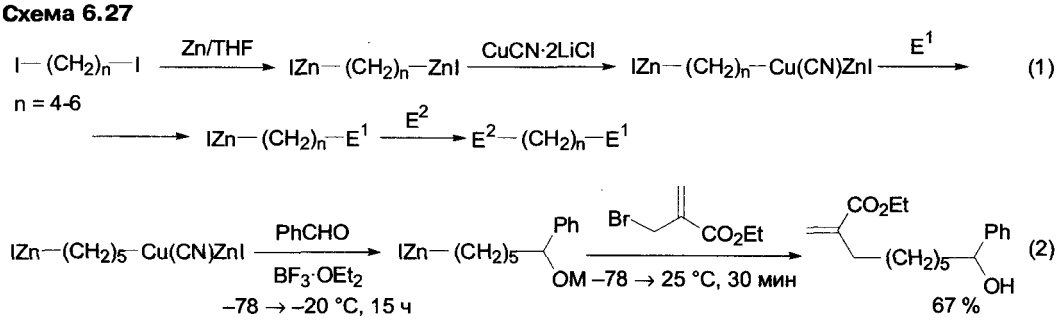
Во многих случаях удобной альтернативой является превращение полученных цинкорганических производных в смешанные органокупраты, например, под действием цианида меди (схема 6.26).[33] Получаемые при этом реагенты по своей реакционной способности практически не отличаются от литий- или магнийсодержащих купратов и могут также служить С-нуклеофилами в реакциях с различными электрофилами.

Схема 6.26



Хорошим примером необычных синтетических возможностей купратной химии, которые открываются при использовании цинкорганических соединений для генерации купратов, является последовательность превращений, показанных в общем виде в уравнении 1 на схеме 6.27. Действительно, благодаря пониженной реакционной способности цинкорганических соединений удается эффективно превращать целый ряд α,ω-дииодидов в соответствующие бис-цинковые производные, которые далее используются для генерации купратов, сначала по одному, а затем по другому концу углерод-

Схема 6.27



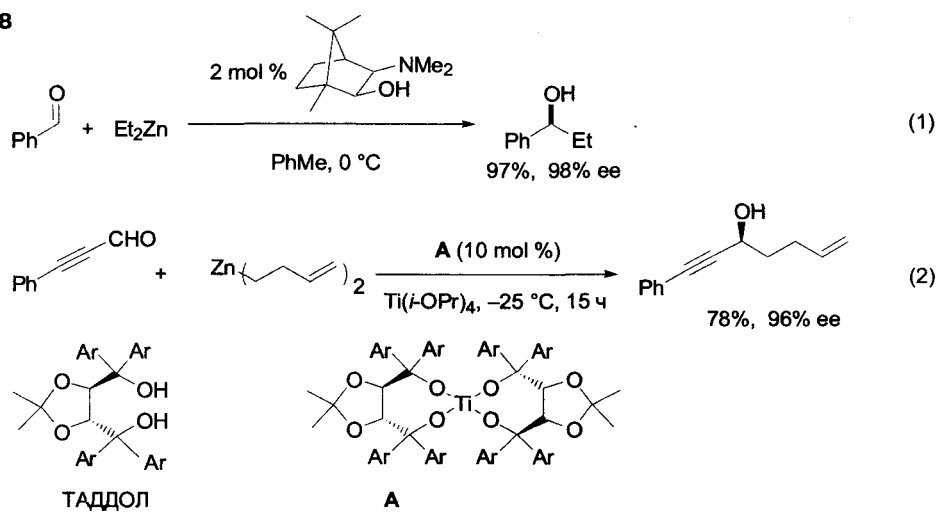
ной цепи. Конечный итог всей последовательности — *one-pot*-сборка полифункциональной молекулы из трех блоков с возможностями вариаций природы концевых функциональных групп и длины связывающей их цепочки. Один из примеров такой сборки представлен в уравнении 2.[34]

6.7.4 Каталитическое энантиоселективное присоединение

Особенно удачным оказалось применение цинкорганических производных для разработки новых путей энантиоселективного синтеза, включающего присоединение С-нуклеофилов по карбонильной группе. Стандартные реакции карбонильных соединений с реагентами Гриньяра не требуют какого-либо катализа, в силу чего они могут применяться в энантиоселективном синтезе лишь при использовании хирально чистых (или обогащенных) субстратов. Напротив, аналогичные превращения в случае цинкорганических соединений эффективно ускоряются под действием кислот Льюиса, что открывает возможность реализации каталитического варианта энантиоселективного получения спиртов по формальной схеме реакции Гриньяра.

Примером реакции, положившей основу для развития целой области каталитических процессов, является взаимодействие альдегидов с диалкилцинком, промотируемое хиральным аминоспиртом (схема 6.28, уравнение 1).[35] Здесь катализатором выступает алкоксид цинка, быстро генерирующийся из аминоспирта и цинкорганического реагента (подробнее о механизме этой реакции будет сказано в гл. 16).

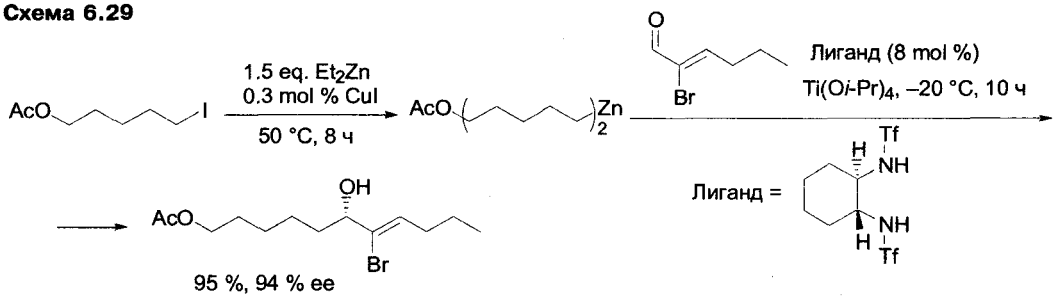
Схема 6.28



ТАДДОЛ, хиральный 1,4-диол, легко получаемый из винной кислоты, широко используется в синтезе хиральных кислот Льюиса (ТАДДОЛ — сокращение от названия α,α,α',α'-тетраарил-1,3-диоксолан-4,5-диметанол).[36] В уравнении 2 приведен типичный пример, показывающий эффективность использования алкоксида титана **A** в качестве катализатора в реакциях цинкорганических нуклеофилов с альдегидами.[37]

Препаративные достоинства использования цинкорганических реагентов в энантиоселективном синтезе вторичных спиртов потребовали разработки

Схема 6.29



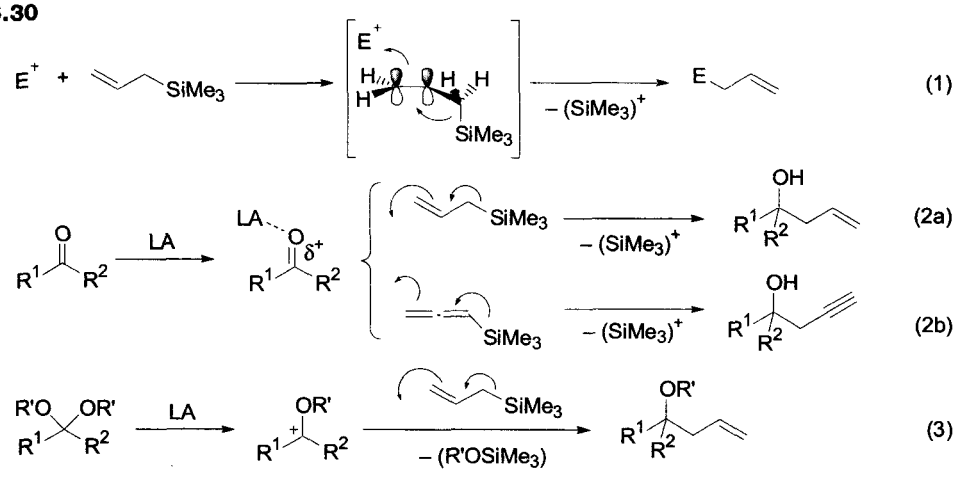
общих методов получения таких реагентов. Один из таких методов, представленный на схеме 6.29, основан на реакции обмена иод–цинк при обработке иодалкильных производных диэтилцинком в присутствии иодида меди как катализатора.[38] Этот метод позволяет эффективно получать самые различные замещенные производные диалкилцинка, которые далее в присутствии хирального катализатора способны вступать в реакцию с широким набором α,β-непредельных альдегидов, давая соответствующие вторичные аллильные спирты с высокой степенью асимметрической индукции.

6.8 Аллильные производные кремния как С-нуклеофилы

Среди С-нуклеофилов, используемых в реакциях с карбонильными электрофилами, особое место принадлежит аллильным производным кремния. В отличие от органических соединений лития, магния, меди и цинка, аллилсиланы совершенно стабильны на воздухе, что делает их очень удобными реагентами.

Связь углерод–кремний очень слабо поляризована, в силу чего аллилсиланы совершенно инертны по отношению к карбонильным производным. Однако специфическим свойством фрагмента аллил–кремний является способность взаимодействовать с катионными частицами по терминальному атому двойной связи с одновременным *анти*-элиминированием силильной группы (уравнение 1, схема 6.30).

Схема 6.30

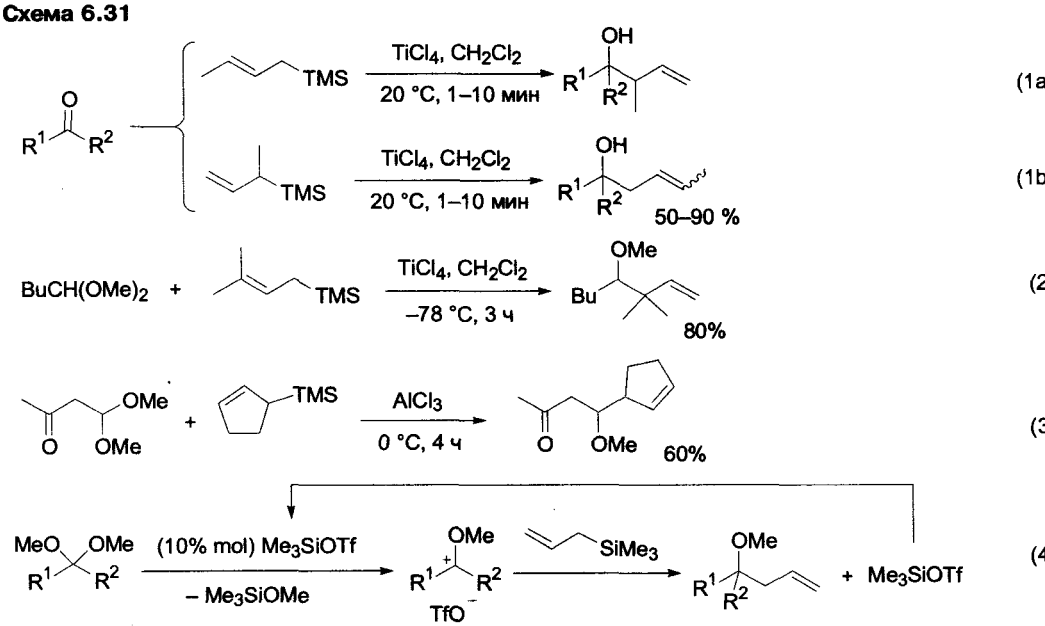


Хорошо известно, что альдегиды и кетоны дают стехиометрические комплексы с кислотами Льюиса, образуя при этом катионоидные интермедиаты типа оксокарбениевых ионов.[39] Последние относятся к числу достаточно сильных электрофилов, способных реагировать с аллил- и алленилсиланами [40] (уравнения 2a, b). Аналогичным образом могут реагировать ацетали или кетали с тем отличием, что при этом образуются катионоиды типа алкоксикарбениевых ионов (уравнение 3).

Нетрудно заметить, что во всех этих случаях конечным результатом реакции является получение продуктов присоединения аллильного (пропаргильного) нуклеофила по карбонильной группе. Однако столь же очевидно, что показанный механизм реакции подразумевает, что образование этих продуктов протекает с аллильной перегруппировкой. Подобная однозначность выгодно отличает представленную реакцию от стандартного пути аллилирования или пропаргилирования карбонильных производных по классической методике синтеза Гриньяра, где, как правило, образуется смесь продуктов из-за трудно контролируемой региоселективности реакции. Действительно, селективное получение ацетиленовых производных с использованием превращений, показанных в уравнении 2b, не представляет проблемы, но подобную избирательность сложнее обеспечить, применяя соответствующие магний- или литийорганические реагенты.

Реакции, приведенные в уравнениях 1 (см.[41]) и 2 (см.[42]) на схеме 6.31, наглядно показывают, что отмеченные закономерности сохраняют свое значение независимо от характера замещения в аллильном фрагменте аллилсилана: во всех случаях с высокой селективностью образуются продукты аллильной перегруппировки. В цитированных работах также отмечается, что вариация в природе карбонильной компоненты (ациклические и карбоциклические альдегиды и кетоны, ароматические производные) не сказывается на эффективности реакции.

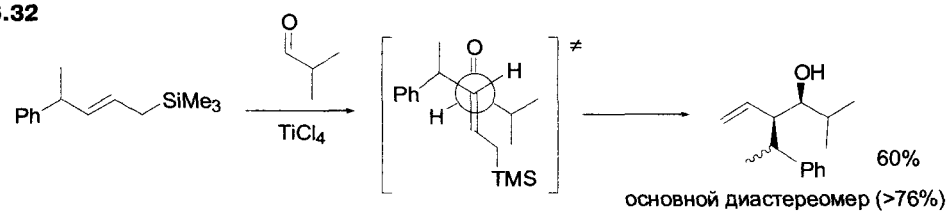
Схема 6.31



При наличии в структуре карбонильного компонента как альдегидной, так и кетонной функций может возникнуть проблема хемоселективности аллилирования. Одно из простейших решений этой проблемы основано на селективном превращении одной из этих функций в ацетальную, поскольку известно, что ацетали существенно более активны в инициируемых кислотами Льюиса реакциях с С-нуклеофилами (уравнение 3). Интересной особенностью реакций с ацеталями является возможность использования каталитических количеств Me_3SiOTf как кислоты Льюиса по схеме каталитического цикла, как это показано в уравнении 4.[44]

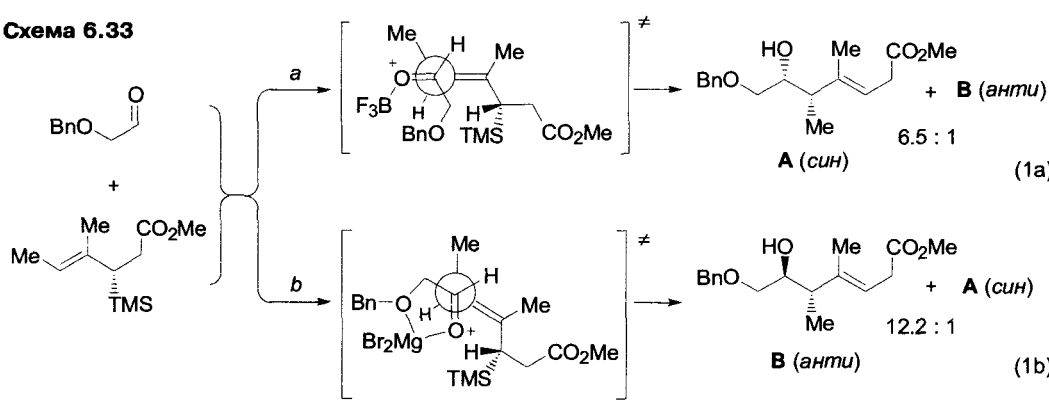
Важнейшей особенностью реакций аллилсиланов с альдегидами является возможность реализации эффективного контроля диастереоселективности присоединения.[45] На схеме 6.32 представлен вероятный механизм реакции для субстратов, не содержащих дополнительных донорных групп. Предполагается, что в этом случае преимущественно реализуется переходное состояние, соответствующее антиперипланарной ориентации карбонильной группы и двойной связи и приводящее к образованию *син*-диастереомера как основного продукта реакции.[46]

Схема 6.32



Ситуация может измениться, если в структуре альдегида имеется группа, выступающая в качестве донорного лиганда. Если использование кислоты Льюиса, не способной к образованию более чем одной донорно-акцепторной связи, также приводит к получению *син*-аддуктов как основных диастереомеров (уравнение 1a, схема 6.33), то в случае кислоты Льюиса, которая способна образовывать дополнительные донорно-акцепторные связи и давать внутримолекулярные хелаты, предпочтительным будет переходное состояние, соответствующее синклинальной ориентации карбонильной группы и двойной связи, результатом чего будет селективное образование *анти*-аддукта (уравнение 1b).[47]

Схема 6.33

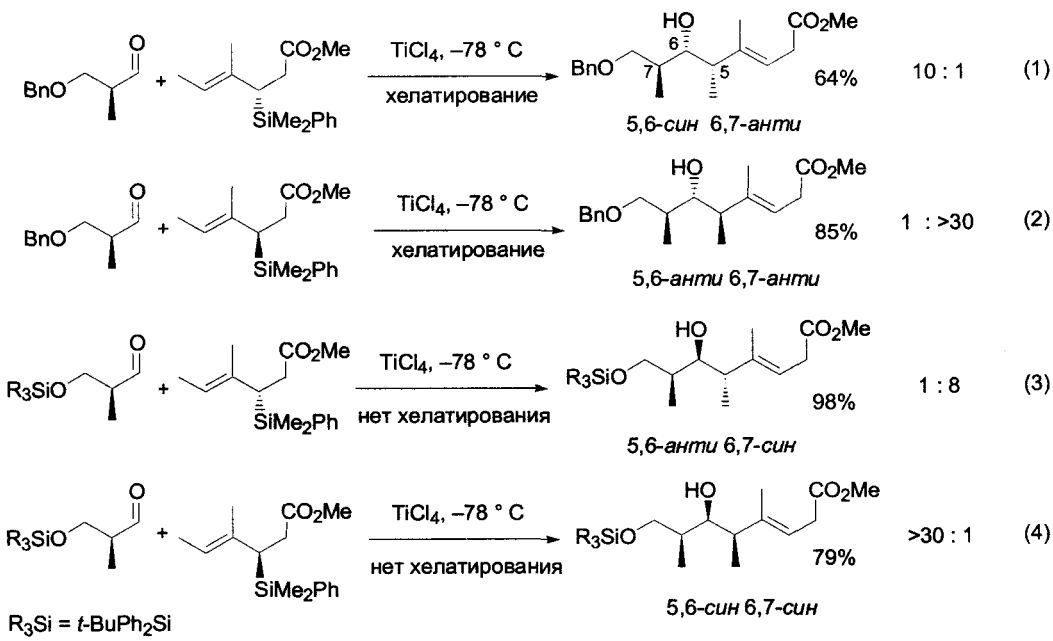


a – $BF_3 \cdot Et_2O$; *b* – $MgBr_2 \cdot Et_2O$.

Легко видеть, что конфигурация хирального центра в исходном аллилсилане однозначно определяет конфигурацию метильной группы при С-5 главного образующегося аддукта, т. е. наблюдается сохранение стереохимической информации в пределах аллильной триады атомов.

Столь же наглядные примеры эффективности направленного контроля диастереоселективности реакции применительно к синтезу полихиральных соединений приведены в уравнениях 1–4 на схеме 6.34.[48] Если сравнить попарно реакции 1/3 и 2/4, то мы обнаружим, что конфигурация заместителей у вновь образуемой связи (при С-5 и С-6) определяется природой защитной группы в β-гидроксикарбонильном фрагменте. Этот эффект связывают с тем, что наличие бензильного заместителя делает возможной реализацию хелатного механизма для случаев 1 и 2, в то время как только ациклическое переходное состояние может образовываться из-за экранирования атома кислорода объемистым силильным заместителем для случаев 3 и 4.

Схема 6.34



Химия аллильных соединений олова, из которых наиболее часто используются трибутилстаннильные производные, во многом похожа на химию аллилсиланов. Существенным достоинством аллилстаннанов является высокая реакционная способность — на несколько порядков выше, чем у кремниевых аналогов. Однако трудности очистки продуктов от оловоорганических соединений и высокая токсичность последних создают неудобства в работе с этими веществами.

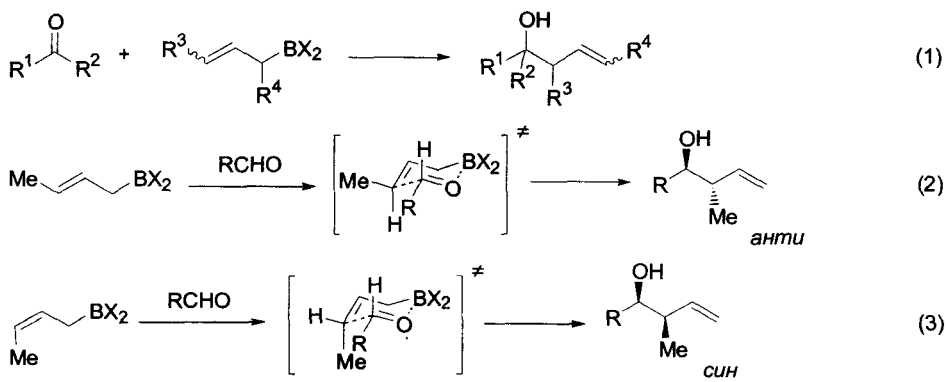
Разнообразие возможностей контроля стереоселективности образования аддуктов за счет вариаций в природе реагентов и кислот Льюиса, а также высокая надежность предсказания стереохимического результата для самых различных моделей делают реакцию аллилирования карбонильных соедине-

ний аллилсиланами или станнанами весьма привлекательным методом синтеза энантиомерно чистых полифункциональных соединений ациклического строения.[45]

6.9 Аллилбораны как реагенты для синтеза гомоаллильных спиртов

Реакция карбонильных соединений с аллилборанами, открытая Ю.Н.Бубновым в 1964 г., к настоящему времени превратилась в один из удобнейших путей стереоконтролируемого создания гомоаллильного фрагмента в самом разнообразном структурном контексте в соответствии с общим уравнением 1, приведенным на схеме 6.35.[49]

Схема 6.35



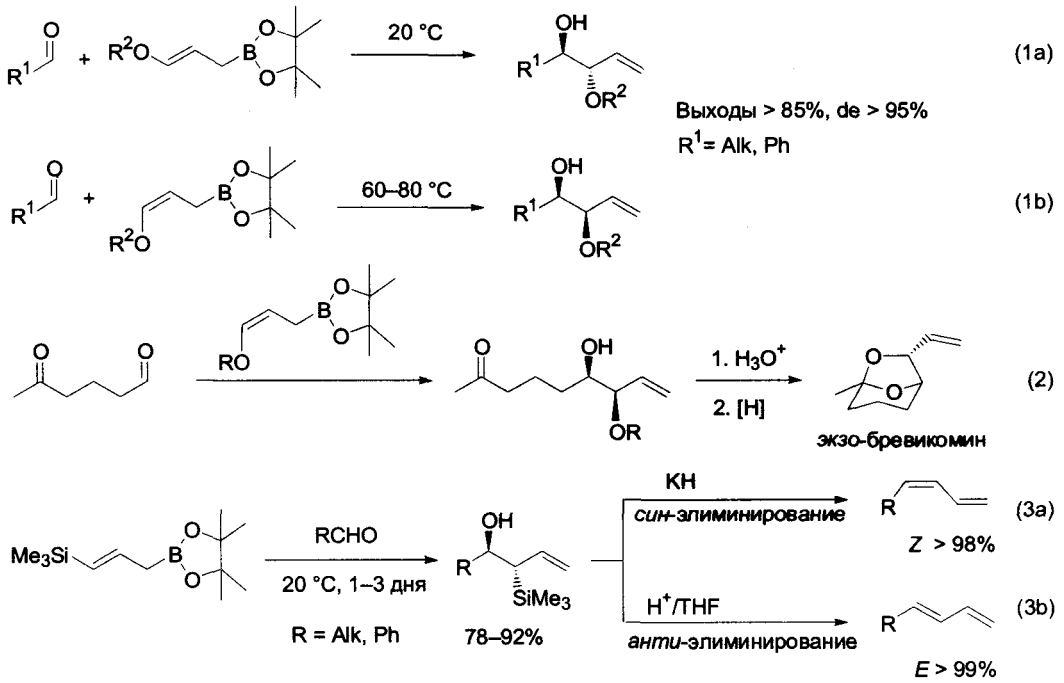
Реакция происходит через циклическое переходное состояние и приводит к продукту аллильной перегруппировки. Этот механизм также позволяет вполне рационально объяснить наблюдаемые стереохимические особенности реакции. Так, было найдено, что в реакциях с кротилборанами процесс протекает всегда с аллильной перегруппировкой, а стереохимия аддуктов однозначно определяется конфигурацией двойной связи в исходном реагенте (уравнения 2 и 3) (о некоторых причинах, осложняющих ход реакции, будет сказано далее).

Надо сказать, что хотя аллилирование альдегидов может быть выполнено с использованием самых различных вариантов нуклеофильного присоединения, начиная с классического метода Гриньяра, обеспечение стереоселективности присоединения кротильных нуклеофилов всегда оставалось довольно сложной проблемой и универсальное решение этой проблемы появилось лишь благодаря разработке реакции аллилборирования.

Следует также отметить, что реакции альдегидов с аллилборанами обычно проходят с почти количественными выходами и эффективность этих реакций мало зависит от наличия в структурах реактантов гетероатомных заместителей. Ряд примеров использования метода аллилборирования для получения гомоаллильных спиртов, содержащих дополнительные функциональные заместители в составе вводимого аллильного фрагмента, приведен на схеме 6.36.

Так, удобным методом диастереоселективного синтеза производных *анти*- или *син*-1,2-диолов является реакция альдегидов с γ-алкоксиаллил-

Схема 6.36

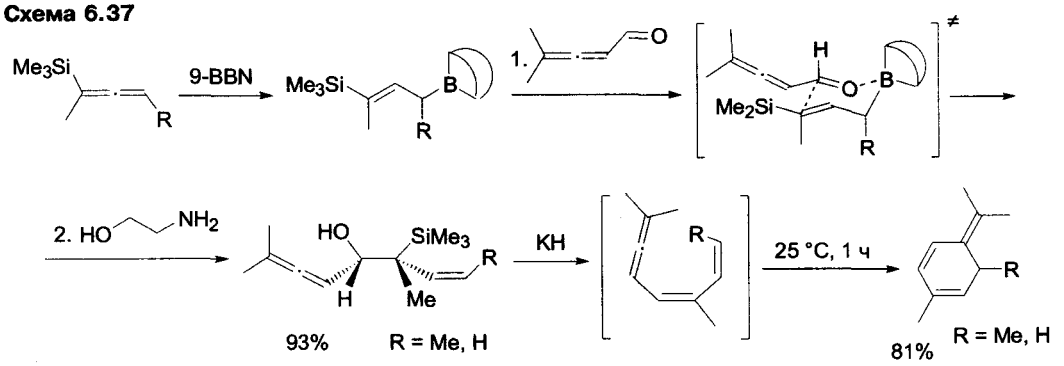


боранами (уравнения 1a и 1b). В уравнении 2 приведен пример использования этой реакции как ключевой стадии в диастереоселективном синтезе одного из феромонов насекомых — *экзо*-бревикомина.[50]

При взаимодействии *E*-изомера γ-силилаллилборана с альдегидами (уравнение 3) с хорошим выходом получаются индивидуальные *анти*-изомеры β-гидроксисиланов. Последние далее способны претерпевать 1,2-дезоксисилилирование, причем в зависимости от условий этой реакции ее результатом может быть стереоселективное получение как *Z*-, так и *E*-изомеров соответствующих 1,3-диенов.[51]

Превращение, рассмотренное на схеме 6.37, может служить хорошим примером уникальности возможностей, реализуемых благодаря безотказности метода аллилборирования.[52] Действительно, взаимодействие 4-метил-2,3-пентадиеналя с силилзамещенным аллилбораном протекает с почти количественным выходом и с полной стереоселективностью. Обработка

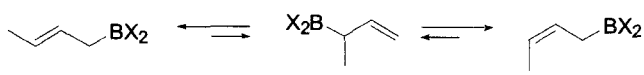
Схема 6.37



полученного триена в условиях *син*-1,2-элиминирования триметилсилоксифрагмента приводила к промежуточному образованию диеналленового продукта, который легко претерпевал 6 -электроциклизацию с образованием производных 5-метиленциклогекса-1,3-диена. Впечатляет краткость и эффективность разработанного авторами пути синтеза столь экзотических соединений, особенно если учесть, что ранее углеводороды такого типа получались с использованием многостадийных схем, в силу чего свойства подобных изомеров ароматических соединений (*о*-изотолуолов) были очень слабо изучены. Интересно, что оба полученных соединения оказались достаточно термически стабильными (их удалось очистить перегонкой в вакууме при 35 °С).

Характерной особенностью аллилборанов является их способность претерпевать аллильную перегруппировку, в результате чего для кротилборных производных появляется возможность установления равновесия (схема 6.38). Очевидно, что если скорость установления такого равновесия сравнима со скоростью реакции борана с карбонильным соединением, то в этой реакции будет образовываться смесь гомоаллильных спиртов.

Схема 6.38

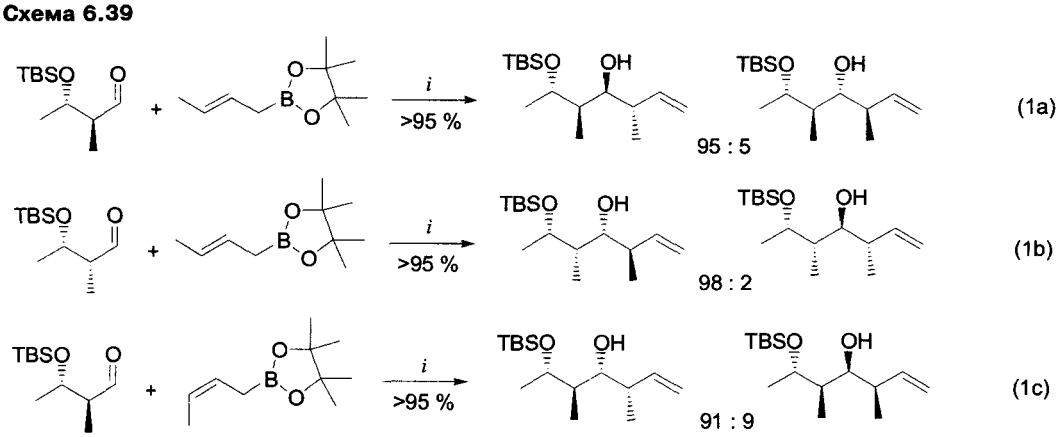


Более всего склонны претерпевать подобную перегруппировку диалкилкротилбораны. Поэтому обычно используют конфигурационно более стабильные кротильные производные 9-борабицикло[3.3.1]нонана (9-BBN) или боронаты на основе пинакона, как, например, соединения, показанные на схеме 6.36.

Высокая диастереоселективность рассматриваемой реакции обеспечила возможность ее широкого применения в синтезе энантиомерно чистых соединений — полупродуктов полного синтеза различных целевых структур. Некоторые общие подходы, применяемые для этой цели, показаны на схеме 6.39.[53]

Реакции *E*- и *Z*-кротилборонатов, представленные в уравнениях 1a–c, протекают с очень высокой степенью асимметрической индукции по двум вновь образуемым хиральным центрам. Абсолютная конфигурация получа-

Схема 6.39

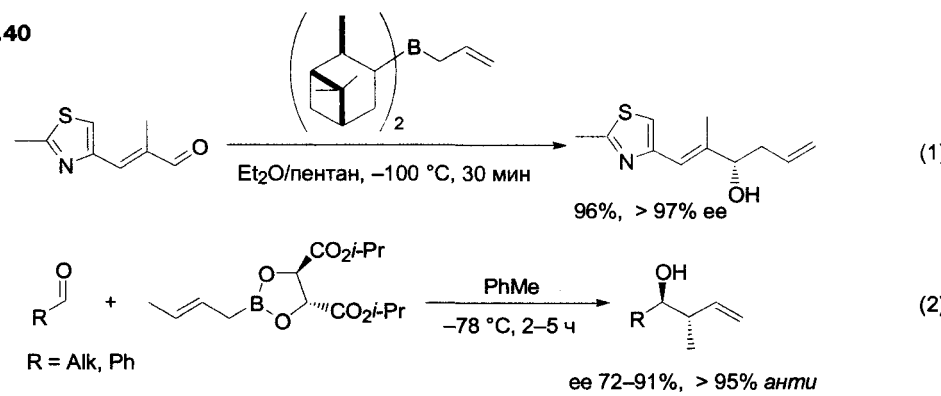


i: без растворителя, r.t., 3 дня

емых при этом аддуктов однозначно определяется стереохимической информацией, содержащейся в структурах исходных соединений, т. е. конфигурацией хиральных центров альдегидов и конфигурацией двойной связи в кротилборонате. Следует отметить, что эти производные содержат фрагменты 2-метил-1,3-диолов, часто встречающиеся в структурах природных соединений.

На схеме 6.40 приведены примеры энантиоселективного синтеза с использованием хиральных борных реагентов. Аллилдиизопинокамфеилборан является высокореакционноспособным реагентом, с помощью которого удается получать продуты аллилирования с чистотой более 95% ее.[54] Столь же селективно проходят реакции с использованием аллилборонатов, производных винной кислоты, в качестве хиральных реагентов (уравнение 2).[55] Отличительной особенностью этих и им подобных аллилборонатов является их относительная дешевизна, легкость получения и стабильность при хранении.

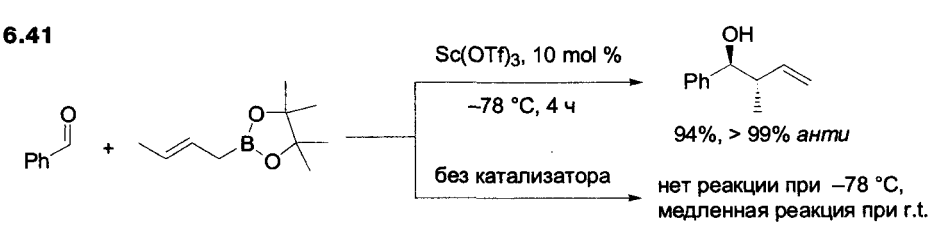
Схема 6.40



Показанные реакции являются типичными примерами множества случаев эффективного использования хиральных аллилборанов, содержащих пространственно затрудненные группы, для получения энантиомеров гомоаллильных спиртов.

В заключение следует остановиться на некоторых последних тенденциях в разработке путей проведения аллилборирования. Хорошо известно, что аллилборирование альдегидов и кетонов не требует использования каких-либо катализаторов, и его обычно проводят в интервале температур от 0 °C до комнатной или при умеренном нагревании. Поэтому особенно интересным кажется обнаружение факта возможности ускорения этой реакции под действием каталитических количеств некоторых кислот Льюиса. Действительно, как показано на примере реакции кротилбороната с бензальдегидом, взаимодействие этих реагентов полностью блокируется при снижении температуры до −78 °C, но добавление 10% трифлата скандия позволяет

Схема 6.41



провести реакцию и в этих условиях, причем не наблюдается уменьшения ее диастереоселективности (схема 6.41).[56] Важность этого наблюдения, прежде всего, в том, что оно открывает путь к разработке метода энантиоселективного аллилирования, не требующего использования энатиомерно чистых реагентов (как это имело место во всех ранее описанных случаях хирального аллилирования), а основанного на применении хиральных кислот Льюиса как катализаторов.

6.10 Литература

1. (a) A.Fürstner, Recent Advances in the Reformatsky Reaction, *Synthesis*, **1989**, 571; (b) R.Ocampo, W.R.Dolbier, Jr. The Reformatsky Reaction in Organic Synthesis. Recent Advances, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325-9374; (c) M.W.Rathke, The Reformatsky Reaction, *Org. React.* **1975**, *22*, 423
2. C.Blomberg, F.A.Hartog, The Barbier Reaction — A One-Step Alternative for Syntheses via Organomagnesium Compounds, *Synthesis*, **1977**, 18
3. V.Grignard *Compt. Rend.* **1900**, *132*, 1182
4. (a) T.Imamoto, Y.Sugiura, N.Takiyama *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4233; (b) T.Imamoto, N.Takiyama, K.Nakamura *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4763; (c) A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497; (d) T.Imamoto, Carbonyl addition reactions promoted by cerium reagents, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 747
5. T.Imamoto, T.Kusumoto, Y.Tawarayama, Y.Sugiura, T.Mita, Y.Hatanaka, M.Yokoyama *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904
6. (a) T.M.Bare, H.O.House *Org. Synth.* **1969**, *49*, 81; (b) G.M.Rubottom, C.-W.Kim *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1550; (c) M.J.Jorgenson, The Preparation of Ketones from the Reaction of Organolithium Reagents with Carboxylic Acids, *Org. React.* **1970**, *18*, 1
7. S.Nahm, S.M.Weinreb *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815
8. G.A.Olah, M.Arvanaghi *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1981**, *20*, 878
9. D.J.Nelson, E.A.Uschak *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3308
10. J.Cason, F.S.Prout *Org. Synth.* **1948**, *28*, 75 (*Coll. Vol.* 3, **1955**, 601)
11. (a) G.Friour, G.Cahiez, J.F.Normant *Synthesis* **1985**, 50; (b) G.Cahiez, A.Masuda, D.Bernard, J.F.Normant *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3155
12. G.Cahiez, J.Rivas-Enterrios, H.Granger-Veyron *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4441
13. W.G.Dauben, G.Ahlgren, T.J.Leitereg, W.C.Schwarzel, M.Yoshioko *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8593
14. J.E.Baldwin, G.A.Hoefle, O.W.Lever Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7125
15. H.-J.Liu, N.H.Al-said *Tetrahedron Lett.* **1991**, *40*, 5473
16. E.J.Corey, G.N.Widiger *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2975
17. P.A.A. Klusener, L. Tip, L. Brandsma *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2041
18. (a) D.J.Cram, F.A.Abd Elhafez *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828; (b) E.C.Ashby, J.T.Laemmle, Stereochemistry of organometallic compound addition to ketones, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 521
19. (a) M.Chérest, H.Felkin, N.Prudent *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199; (b) N.T.Anh *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145
20. H.B.Bürgi, J.D.Dunitz, J.M.Lehn, G.Wipff *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1563
21. M.Nakada, Y.Urano, S.Kobayashi, M.Ohno *J. Am.Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4826
22. W.S.Johnson, T.Li, D.J.Faulkner, S.F.Campbell *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6225
23. (a) M.T.Reetz, Structural, Mechanistic, and Theoretical Aspects of Chelation-controlled Carbonyl Addition Reactions, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462; (b) M.T.Reetz, Chelation or Non-chelation Control in Additions of Chiral α- and β-Alkoxy Carbonyl Compounds, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 556-569
24. W.C.Still, J.H.McDonald III, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1031
25. M.T.Reetz, M.Hüllmann *Chem. Comm.* **1986**, 1600
26. K.C.Nicolaou, D.A.Claremon, W.E.Barnette *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6611
27. W.C.Still, J.A.Schneider *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1035

28. T.Itoh, M.Sakurai, K.Nonoshita, H.Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3588; (b) K.Maruoka, M.Oishi, K.Shiohara, H.Yamamoto *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8983
29. K.Maruoka, S.Hashimoto, Y.Kitagawa, H.Yamamoto, H.Nozaki *Bull. Chem. Soc. Jpn.*,**1980**, *53*, 3301
30. E.Nakamura, I.Kuwajima *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3368
31. Y.Tamaru, T.Nakamura, M.Sakaguchi, H.Ochiai, Z.Yoshida *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1988**, 610
32. (a) P.Knochel, R.D.Singer, Preparation and Reactions of Polyfunctional Organozinc Reagents in Organic Synthesis, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117; (b) P.Knochel, N.Millot, A.L.Rodriguez, C.E.Tucker, Preparation and Applications of Functionalized Organozinc Compounds, *Org. React.* **2001**, *58*, 420; (c) A.Boudier, L.O.Bromm, M.Lotz, P.Knochel, New Applications of Polyfunctional Organometallic Compounds in Organic Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414-4435; (d) P. Knochel, W.Dohle, N.Gommermann, F.F.Kneisel, F.Kopp, T.Korn, I.Sapountzis, V.A.Vu, Highly Functionalized Organomagnesium Reagents Prepared through Halogen-Metal Exchange, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302; (e) E.Nakamura, "Organozinc Chemistry", in the monograph: M.Schlosser, Ed., "Organometallics in Synthesis. A Manual", John Wiley, England, 2002, Ch. 5, pp. 579-664
33. M.C.P.Yeh, P.Knochel, L.E.Santa *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3887
34. S.A.Rao, P.Knochel *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4591
35. (a) M.Kitamura, S.Okada, S.Suga, R.Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028; (b) R.Noyori, M.Kitamura, Enantioselective Addition of Organometallic Reagents to Carbonyl Compounds: Chirality Transfer, Multiplication and Amplification, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 49; (c) K.Soai, S.Niwa, Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833
36. D.Seebach, A.K.Beck, B.Schmidt, Y.M.Wang *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363
37. M.J.Rozema, C.Eisenberg, H.Lütjens, R.Ostwald, K.Belyk, P.Knochel *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3115
38. (a) K.Soai, T.Shibata, I.Sato, Enantioselective Automultiplication of Chiral Molecules by Asymmetric Autocatalysis, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 382-390; (b) K.Soai, T.Shibata, I.Sato, Discovery and Development of Asymmetric Autocatalysis, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1063-1073; (c) T.Shibata, S.Yonekubo, K.Soai *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 659; (d) T.Kawasaki, M.Sato, S.Ishiguro, T.Saito, Y.Morishita, I.Sato, H.Nishino, Y.Inoue, K.Soai *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3274; (e) J.Podlech, T.Gehring, New Aspects of Soai's Asymmetric Autocatalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5776-5777
39. M.Santelly, J.-M.Pons, Lewis acids and selectivity in organic synthesis, CRC Press: Boca Raton, 1996
40. I.Fleming, J.Dunoguès, R.Smithers, The Electrophilic Substitution of Allylsilanes and Vinylsilanes, *Org. React.* **1989**, *37*, 57
41. A.Hosomi, H.Sakurai *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1295
42. A.Hosomi, M.Endo, H.Sakurai *Chem. Lett.* **1976**, 941
43. I.Ojima, M.Kumagai *Chem. Lett.* **1978**, 575
44. (a) T.Tsunoda, M.Suzuki, R.Noyori. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 71; (b) A.D.Dilman, S.L.Ioffe, Carbon-carbon Bond Forming Reactions Mediated by Silicon Lewis Acids, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733–772
45. (a) I.Fleming, A.Barbero, D.Walter, Stereochemical Control in Organic Synthesis Using Silicon-containing Compounds, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063-2192; (b) Y.Yamamoto, N.Asao, Selective Reactions using Allylic Metals. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207
46. C.Nativi, G.Palio, M.Taddei *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1583
47. J.S.Panek, P.F.Cirillo *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 999
48. N.F.Jain, N.Takenaka, J.S.Panek *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12475
49. (a) Б.М.Михайлов, Ю.Н.Бубнов. *Изв. Акад. Наук. СССР, Сер. хим.* **1964**, 1874; (b) Y.N.Bubnov, Allylic Bisboranes, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 361; (c) Y.N.Bubnov, Allylboranes, in *Science of Synthesis*, 2004, vol 6, pp. 945-1072
50. R.W.Hoffmann, B.Kemper, R.Metternich, T.Lehmeier *Libeigs Ann. Chem.* **1985**, 2246
51. D.J.S.Tsai, D.S.Matteson *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2751
52. Y.W.Andemichael, K.K.Wang *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 796

53. R.W.Hoffmann, U.Weidmann *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3966
54. Z.Yang, Y.He, D.Vourloumis, H.Vallberg, K.C.Nicolaou *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 166
55. W.R.Roush, K.Ando, D.B.Powers, A.D.Palkowitz, R.L.Halterman *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339
56. (a) T.Ishiyama, T.Ahiko, N.Miyaura. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414; (b) J.W.J.Kennedy, D.G.Hall. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11586; (c) J.W.J.Kennedy, D.G.Hall. Recent Advances in the Activation of Boron and Silicon Reagents for Stereocontrolled Allylation Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4732-4739

Глава 7. Алкилирование енолятов как один из универсальных путей создания sp^3–sp^3-углерод-углеродной связи

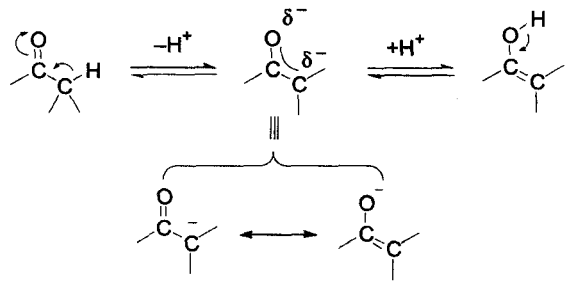
7.1 Введение: C–H-кислотность карбонильных соединений и кето-енольная таутомерия 171
7.2 Амбидентность ионных енолятов в реакциях с электрофилами. Особенности реакций циклических 1,3-дикетонов 172
7.3 Проблема образования продуктов полиалкилирования и самоконденсации 175
7.4 Химия ацетоуксусного и малонового эфиров 176
7.5 Региоселективность алкилирования циклоалканонов 180
7.6 Методы генерации енолят-анионов в условиях кинетического и термодинамического контроля 183
7.7 Использование азотсодержащих производных альдегидов и кетонов для обеспечения хемо-, регио- и стереоселективности реакций α-алкилирования 185
7.8 Ионные енолаты карбоновых кислот и их производных 187
7.8.1 Литиевые енолаты из кислот и сложных эфиров 187
7.8.2 Литиевые енолаты N-ацилизоксазолидонов. Асимметрический синтез α-замещенных карбоновых кислот 189
7.8.3 Енолаты на основе производных α- и β-гидроксикислот 190
7.9 Ковалентные енолаты и их реакции с электрофилами 192
7.9.1 Синтез силиленолятов 192
7.9.2 Силиленоляты в реакциях с катионоидными электрофилами 195
7.9.3 Электрофилы S_N2-типа в реакциях с ковалентными енолятами 197
7.9.4 Енамины как эквиваленты енолят-анионов 199
7.10 Литература 201

7.1 Введение: C–H-кислотность карбонильных соединений и кето-енольная таутомерия

Хорошо известно, что сильная поляризация двойной связи C=O карбонильных соединений позволяет использовать их в качестве эквивалентов электрофильных синтонов во множестве синтетически полезных процессов, в частности таких, как реакция Гриньяра.

Благодаря сильному индуктивному эффекту атома кислорода карбонильная функция проявляет свойства сильной электроноакцепторной группы (EWG — *electron withdrawing group*), что приводит к резкому повышению кислотности α-протонов, и, как следствие, к кето-енольной таутомерии (схема 7.1). В приведенной структуре ионного енолята отрицательный заряд распределен между атомами кислорода и α-углерода, что проявляется в способности енолятов выступать в роли амбидентных нуклеофилов в реакциях с различны-

Схема 7.1



(1)

ми электрофилами, давая продукты как О-, так и С-алкилирования. Иными словами, енолят-анион может служить синтетическим эквивалентом двух нуклеофильных синтонов, также изображенных на этой схеме.

Прежде чем обсуждать синтетическую химию енолятов, целесообразно рассмотреть в самом общем виде С—Н-кислотность карбонильных соединений и некоторые сведения о кето-енольной таутомерии. Как видно из данных, приведенных в таблице 1, среди карбонильных производных наименьшей С—Н-кислотностью обладают сложные эфиры, а наивысшей малондиальдегид, кислотность которого сравнима с кислотностью карбоновых кислот. Примерно посередине находятся малоновый и ацетоуксусный эфиры. Сравнение кислотности последних с данными для спиртов свидетельствует о том, что метилат натрия и особенно *трет*-бутилат натрия могут использоваться для полного превращения этих дикарбонильных производных в соответствующие натриевые еноляты.

Практически все карбонильные соединения существуют в виде равновесных смесей с енольными формами. В водных растворах кетонов типа ацетона или циклопентанона содержание этой формы крайне невелико (таблица 2). В водном или спиртовом растворе ацетилацетона эта величина на несколько порядков выше, а в гексане этот кетон практически целиком существует в виде енольной формы (благодаря образованию внутримолекулярной водородной связи). Для димедона енольная форма является доминирующей в водных растворах, в то время как дикетонная форма преобладает в растворе циклогексана (из-за невозможности образования внутримолекулярной водородной связи).

7.2 Амбидентность ионных енолятов в реакциях с электрофилами. Особенности реакций циклических 1,3-дикетонов

Как уже отмечалось, реакции енолятов с электрофилами могут проходить как по атому кислорода с образованием производных енолов, так и по атому углерода (схема 7.2). Селективность этой реакции зависит от множества факторов, важнейшими из которых являются: 1) природа енолята (ковалентный или ионный, эффект противоиона и растворителя); 2) природа электрофила (например, для Li-енолятов О-атака характерна для TMSCl, RC(O)Cl, Me_3O^+, С-атака предпочтительна для MeI, аллил- и бензилгалогенидов, но не для вторичных или третичных производных; 3) стерический фактор (О-атака предпочтительна для затрудненных субстратов). Рассмотрим далее на конкретных примерах результаты для реакций алкилирования.

Таблица 1. Кислотность некоторых C–H-, O–H- и N–H-кислот в воде.

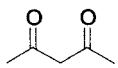
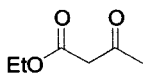
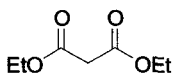
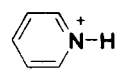
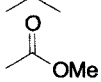
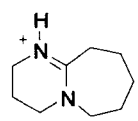
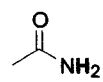
C–H-кислота	pKa	O-H-кислота	pKa
	5	H_3O^+	−1.7
	9		4.76
CH_3NO_2	10.3	PhOH	9.95
		MeOH	15.54
		(H_2O	15.7)
	10.7	*i*-PrOH	16.5
		t-BuOH	17
	13.3	**N-H-кислота**	**pKa**
	15.5		5.2
	20	NH_4+	9.2
	25		12
PhC≡CH	25		
MeCN	25		
Ph_3CH	32		15.1
	43		
	48	NH_3	38
$CH_2=CH_2$	50	H_2	36

Таблица 2. Кето-енольная таутомерия некоторых кетонов.

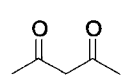
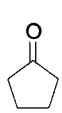
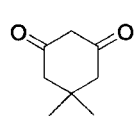
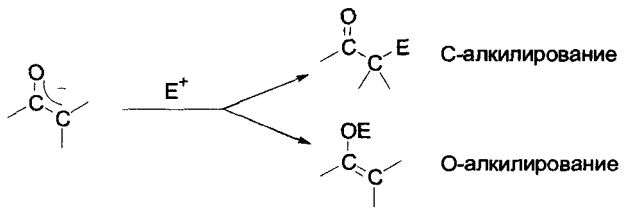
Соединение	Содержание енольной формы, % (растворитель)	Соединение	Содержание енольной формы, % (растворитель)
	< 0.002 (H_2O)		16 (H_2O) 83 (EtOH) 92 (гексан)
	0.13 (H_2O)		95 (H_2O) 5–10 (циклогексан)

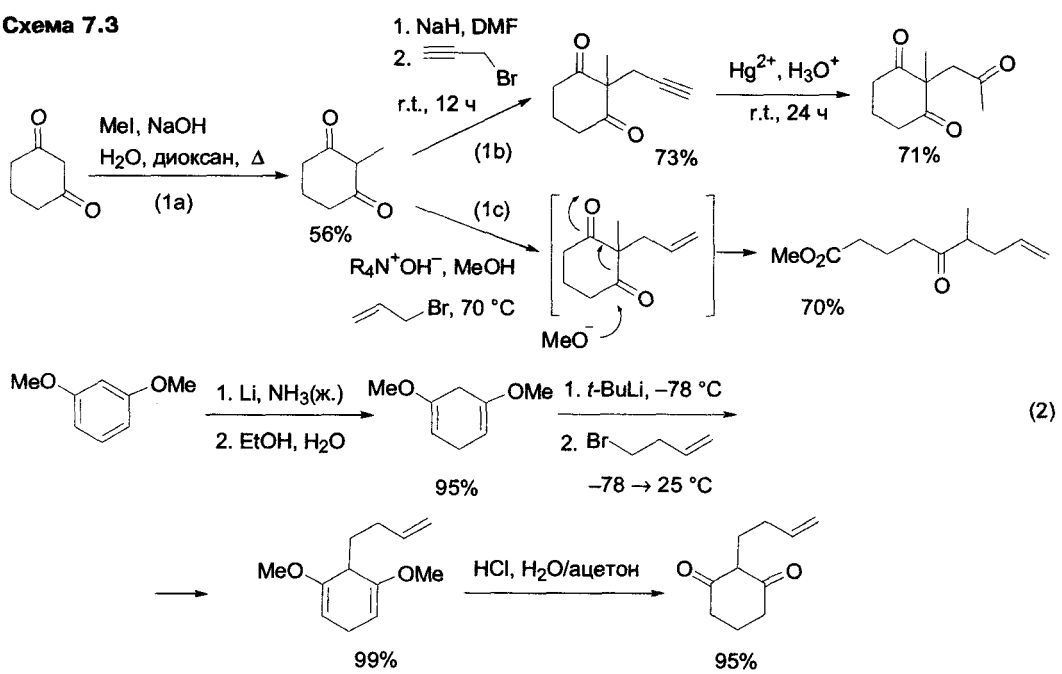
Схема 7.2



Как мы уже отмечали, циклические β-дикетоны существуют преимущественно в енольной форме. Как правило, алкилирование соответствующих енолятов приводит к О-алкилированным производным. Тем не менее С-алкилированные производные могут быть получены в реакциях с такими электрофилами как метилиодид, как это показано на примере реакции с циклогексан-1,3-дионом (дигидрорезорцином) (уравнение 1а, схема 7.3). Повторное С-алкилирование также удается провести с хорошим выходом и полученный при этом аддукт далее был превращен по реакции Кучерова в трион — полупродукт для синтеза полициклических производных (уравнение 1b).[1] Отметим, что успешное проведение стадии 1b требует тщательного подбора условий из-за склонности получаемых геминально замещенных дикетонов претерпевать фрагментацию под действием сильных нуклеофилов (уравнение 1c).

При необходимости получения С-алкилированных производных циклогексан-1,3-диона с другими алкильными заместителями при С-2 целесообразно воспользоваться альтернативным и достаточно эффективным методом, основанным на последовательности превращений, приведенных в уравнении 2.[2] Этот метод основан на селективном образовании 1,5-диметоксициклогекса-1,4-диена при восстановлении диметилового эфира резорцина по Бёрчу. Металлирование полученного эфира енола протекает

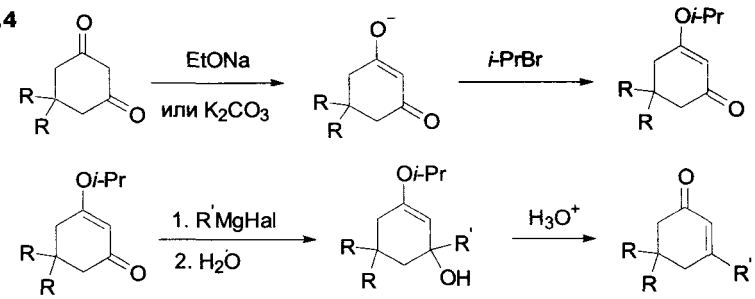
Схема 7.3



селективно по положению С-6, что и обеспечивает полную региоселективность С-алкилирования с почти количественным выходом независимо от природы применяемого электрофила. Следует подчеркнуть, что при попытке получить приведенный на схеме продукт путем прямого алкилирования циклогексан-1,3-диона его выход не превышал 10%.

Исключительное образование О-алкильных производных при использовании изопропилгалогенидов для алкилирования енолятов рассматриваемого типа (уравнение 1a, схема 7.4) оказалось очень полезным синтетическим приемом, позволяющим использовать систему β-дикетона в качестве электрофильной функции в реакциях с реагентами Гриньяра (уравнение 1b). Отметим, что повышенная С–Н-кислотность исходных дикетонов делает невозможным их прямое использование как карбонильных электрофилов в реакциях с основными нуклеофилами типа реагентов Гриньяра.

Схема 7.4



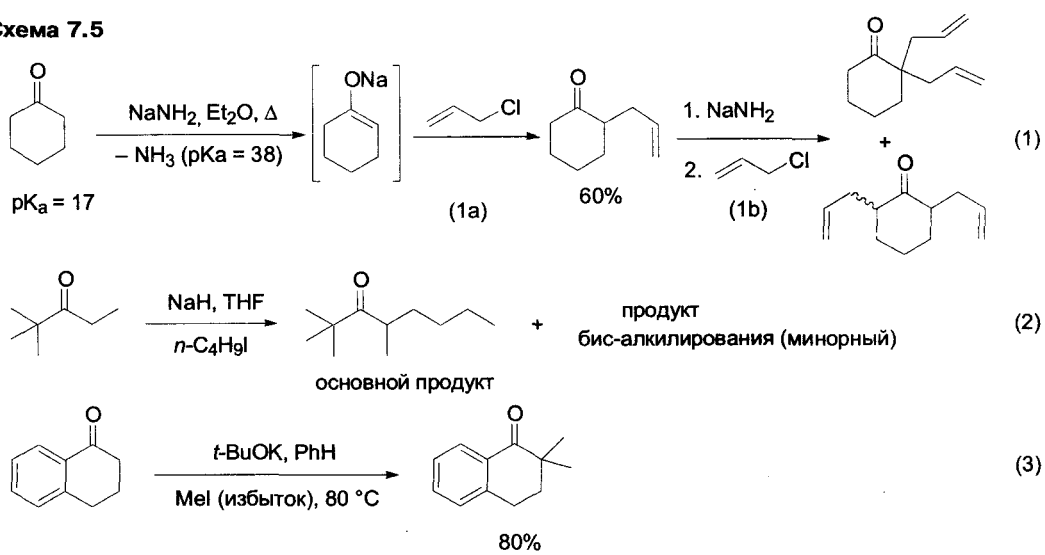
(1a)

(1b)

7.3 Проблема образования продуктов полиалкилирования и самоконденсации

В общем случае С-алкилирование енолятов может приводить к образованию смесей продуктов моно- и полиалкилирования, как это показано на примере аллилирования циклогексанона (уравнение 1, схема 7.5).[3] С этими осложнениями почти всегда приходилось считаться в классических услови-

Схема 7.5



(1)

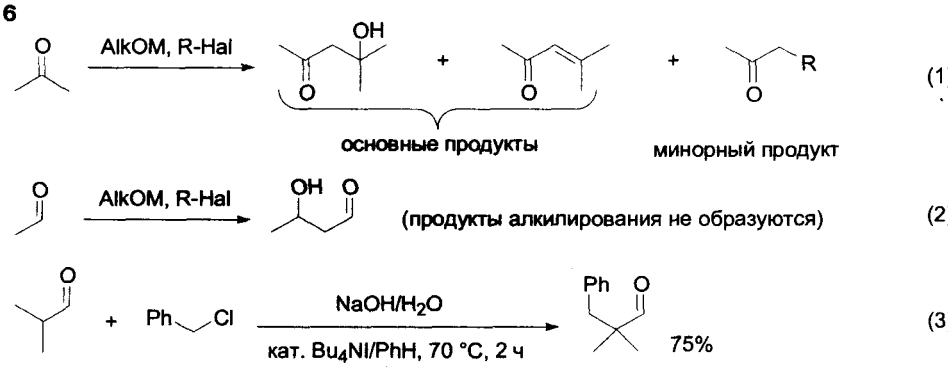
(2)

(3)

ях генерации енолятов из кетонов под действием не очень сильных (или малорастворимых в органических растворителях) оснований. Тем не менее для очень многих случаев достаточно хорошо разработаны конкретные условия (время, температура, стехиометрия) для получения требуемых продуктов (см., например, уравнения 1а и 2), и эти методики целесообразно использовать, особенно при необходимости масштабирования реакции. Естественно, что проблемы селективности не возникает, если необходимо получить продукт исчерпывающего алкилирования (уравнение 3).

Для ациклических кетонов и, в еще большей степени, для альдегидов особенно острой является проблема, связанная с возможностью самоконденсации, которая легко может протекать в присутствии оснований. Именно по этой причине практически невозможно при использовании алкоголятов металлов в качестве основания провести такие простейшие реакции, как алкилирование ацетона или ацетальдегида (уравнения 1, 2, схема 7.6). Отметим, однако, что условия межфазного катализа оказались вполне пригодными для бензилирования изомасляного альдегида, менее других склонного к альдольной конденсации (уравнение 3).[4] Необходимо, однако, подчеркнуть, что эффективное проведение показанного превращения возможно лишь при условии медленного прибавления альдегида в реакционную смесь.

Схема 7.6

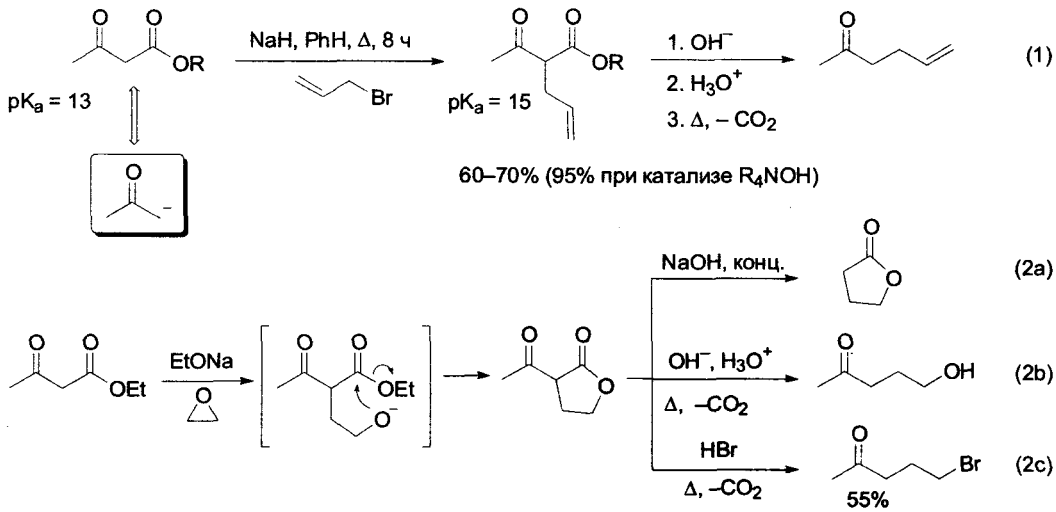


7.4 Химия ацетоуксусного и малонового эфиров

На протяжении довольно длительного времени основным путем решения проблем селективности алкилирования карбонильных производных являлась модификация структуры субстрата. Смысл одного из наиболее эффективных подходов такого рода легко показать на примере превращений, субстратом которых служит ацетоуксусный эфир (схема 7.7).

Обычно не представляет значительных трудностей получение моноалкилированных производных ацетоуксусного эфира в силу достаточно существенного различия в С–Н-кислотности исходного вещества и его монозамещенных производных. Поэтому превращение, показанное в уравнении 1, является вполне типичным для всего класса реакций, описываемых обобщенной схемой сочетания ацетонильного карбаниона с каким-либо электрофилом и широко используемых в практике как лабораторного, так и промышленного синтеза.[5] В уравнениях 2а–с представлен частный, но важный случай подобного рода синтезов, в которых в качестве электро-

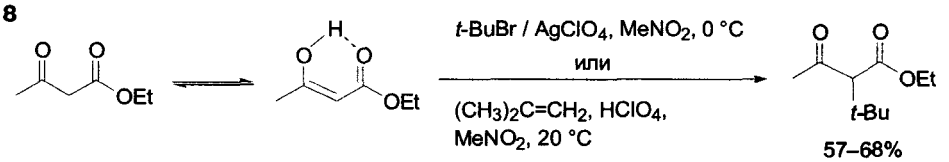
Схема 7.7



фила, эквивалента β-гидроксиэтильного карбокатиона, использована окись этилена.

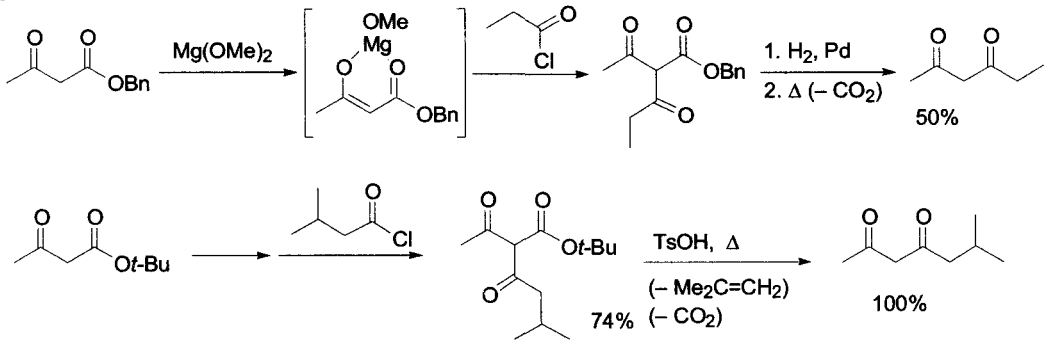
Поскольку металлоеноляты ацетоуксусного эфира могут проявлять основные свойства, то естественно, что трудно провести их алкилирование электрофилами типа *трет*-бутилхлорида, легко претерпевающими элиминирование под действием любых оснований. Однако *трет*-бутилирование ацетоуксусного эфира может быть осуществлено с помощью реакций совершенно иного рода, приведенных на схеме 7.8 (см.[6]). В обоих случаях реализуется механизм электрофильного присоединения *трет*-бутил-катиона по двойной связи енольной формы исходного субстрата.

Схема 7.8



Реакция С-ацилирования ацетоуксусного эфира с последующим гидролизом сложноэфирной группы и декарбоксилированием является одним из простейших путей получения несимметричных 1,3-дикетонов. Однако на пути разработки этого метода встречается ряд затруднений. Во-первых, при ацилировании, как правило, образуется смесь продуктов С- и О-ацилирования. Эту проблему удалось решить с использованием магниевых енолятов, образующих хелатные комплексы, ацилирование которых дает с высокой степенью селективности С-ацилированные аддукты (схема 7.9). Во-вторых, получающиеся в этой реакции поликарбонильные соединения имеют склонность к легкой фрагментации под действием оснований (ретро-реакция Кляйзена). Именно это обстоятельство побудило использовать в качестве исходных соединений в приведенных превращениях бензиловый или *трет*-бутиловый эфиры ацетоуксусной кислоты: в этих случаях расщепление сложноэфирной группы (с последующим декарбоксилированием)

Схема 7.9

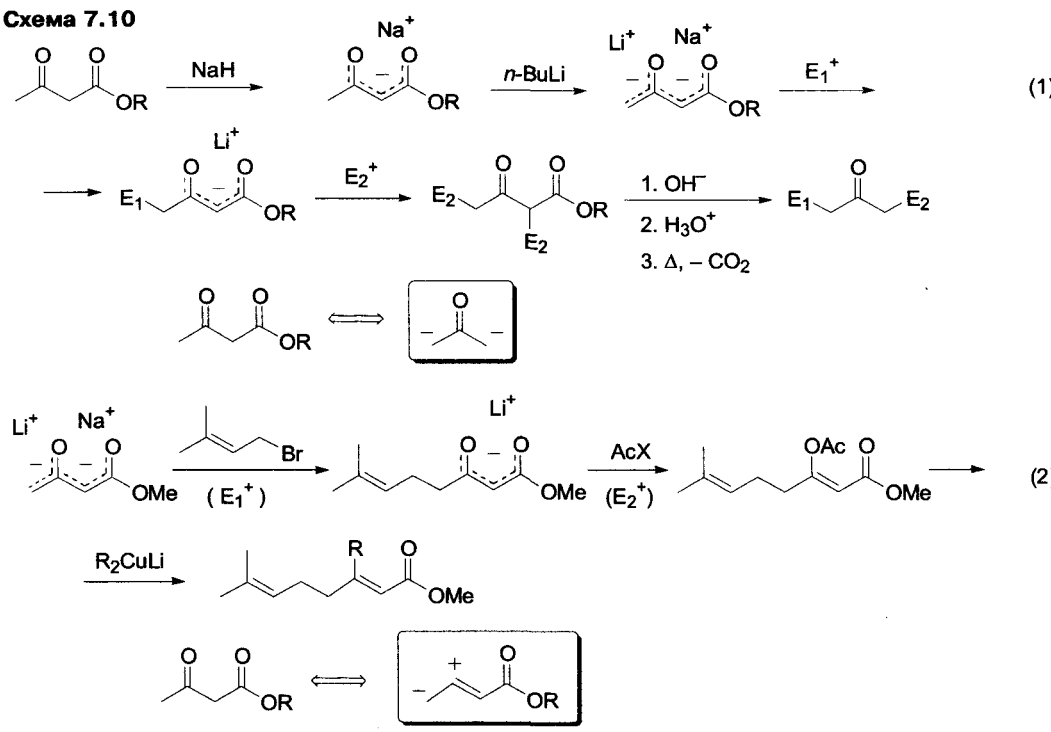


проводилось соответственно путем гидрогенолиза или в условиях кислотного расщепления.

Дополнительные и очень ценные возможности открывает использование бис-аниона, легко генерируемого из ацетоуксусного эфира. Так, последовательность стадий терминального алкилирования одним электрофилом и алкилирования вторым электрофилом по центральному атому дикарбонильной системы (уравнение 1, схема 7.10) может служить путем получения несимметрично замещенных кетонов по схеме, соответствующей использованию исходного субстрата как 1,3-ацетонил-бис-аниона.

Модификация этого подхода, включающая стадию О-ацилирования енолята с последующим взаимодействием с алкилкупратным реагентом по схеме присоединения по Михаэлю и отщепления ацетоксигруппы, открывает путь к исчерпывающему использованию возможностей ацетоуксусного

Схема 7.10

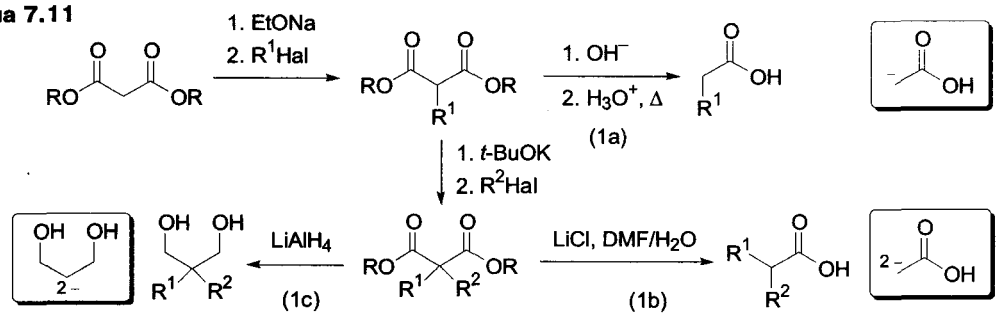


эфира как синтетического эквивалента биполярного синтона C_4 (уравнение 2).[7]

Малоновый эфир также является одним из часто используемых реагентов и, прежде всего, как эквивалент карбоксиметилен-аниона (уравнение 1a, схема 7.11) или карбоксиметин-бис-аниона (уравнение 1b).

В первом варианте малоновый эфир чаще всего используют как реагент, обеспечивающий возможность наращивания углеродной цепи алкилгалогенида на два звена. В варианте, показанном в уравнении 1b, представлен надежный и общий путь создания геминального узла, допускающий достаточно широкие вариации заместителей у α-атома карбоновой кислоты. Наконец, 1,3-диол, получаемый при использовании малонового эфира в качестве эквивалента бис-анионного синтона C_3 (вариант 1c), может далее применяться для дальнейшего симметричного усложнения структуры. Все показанные превращения обычно протекают без осложнений и с хорошими выходами. Стоит только отметить, что если элиминирование этоксикарбонильной группы в монозамещенном малоновом эфире протекает легко в достаточно мягких условиях (щелочной гидролиз, подкисление и нагревание), то для проведения аналогичного превращения для диалкилзамещенных малонатов (уравнение 1b) потребовалось разработать совершенно иной способ, основанный на S_N2-реакции по алкильному атому углерода сложноэфирного фрагмента.

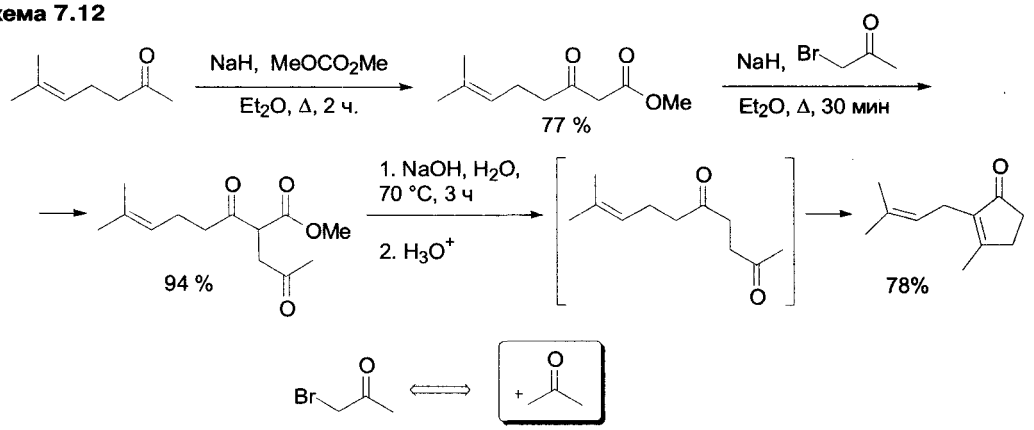
Схема 7.11



Отмеченные выше особенности реакционной способности ацетоуксусного эфира послужили основой для разработки одного из наиболее эффективных методов решения задачи региоселективного алкилирования несимметричных кетонов. Суть этого метода показана на конкретном примере алкилирования метилгептенона, одного из доступнейших полупродуктов в синтезе терпеноидов, представленном на схеме 7.12 (см.[8]). На первой стадии проводится ацилирование исходного кетона по терминальному центру. Высокая региоселективность этой реакции обусловлена прежде всего тем, что генерируемый под действием сильного основания кинетический енолят немедленно перехватывается активным электрофилом, благодаря чему исключается возможность установления равновесия региоизомерных енолятов (об этом сказано подробнее далее).

Естественно, что последующее алкилирование полученного производного ацетоуксусного эфира протекает региоселективно, что позволяет в конечном итоге с высоким выходом получить требуемый продукт терминального алкилирования метилгептенона, который в условиях проведения реакции

Схема 7.12

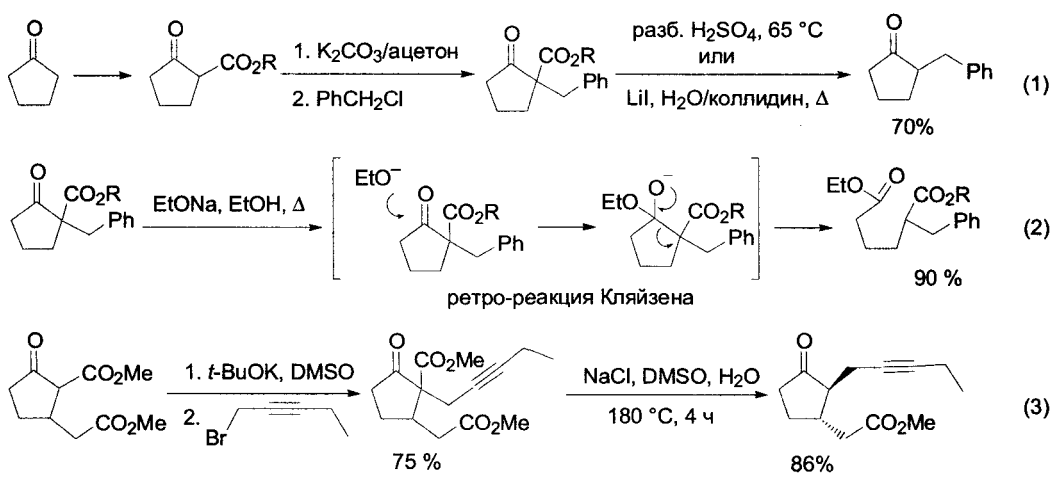


претерпевает внутримолекулярную кротоновую конденсацию с образованием производного циклопентенона. Отметим, что в этой схеме бромацетон играет роль эффективного эквивалента ацетонилкатионного синтона.

7.5 Региоселективность алкилирования циклоалканонов

Особенно широкое применение вышеизложенный подход нашел для решения задач региоселективного алкилирования циклоалканонов (см., например, уравнения 1 и 3, схема 7.13). При этом следует иметь в виду, что важным моментом этих схем синтеза является необходимость тщательного контроля условий на стадии элиминирования вспомогательной алкоксикарбонильной группы. Эту операцию удается проводить без осложнений, если использовать гидролиз в слабокислых условиях или уже упоминавшуюся выше S_N2-реакцию. Дело в том, что из-за стерических затруднений атака нуклеофила по сложноэфирной карбонильной группе (начальная стадия гидролиза последней) затруднена, и во многих случаях преобладающим

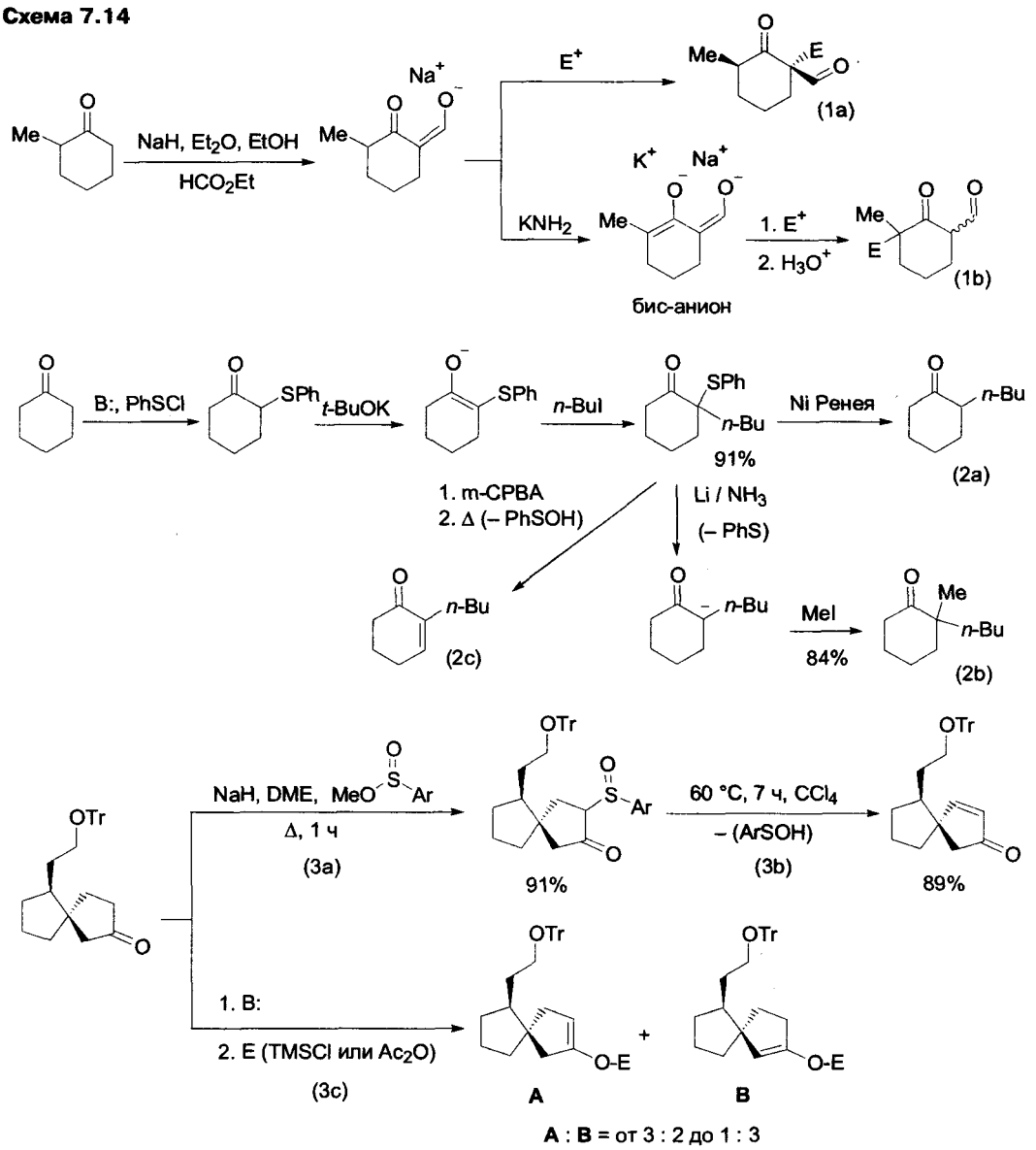
Схема 7.13



направлением становится присоединение алкоксид-аниона по кетонной группе с последующей фрагментацией ретро-Кляйзеновского типа (уравнение 2). Пример эффективного использования рассмотренного подхода для получения полупродуктов синтеза производных жасминовой кислоты показан в уравнении 3 (см.[9]).

На схеме 7.14 приведен еще ряд способов контроля региоселективности алкилирования кетонов, основанных на модификации исходного субстрата. Так, генерация енолята 2-метилциклогексанона в присутствии активного электрофила (этилформиата) обеспечивает возможность селективного получения 6-формильного производного, которое существует в виде енолят-аниона. Обработка последнего каким-либо электрофилом приводит к про-

Схема 7.14



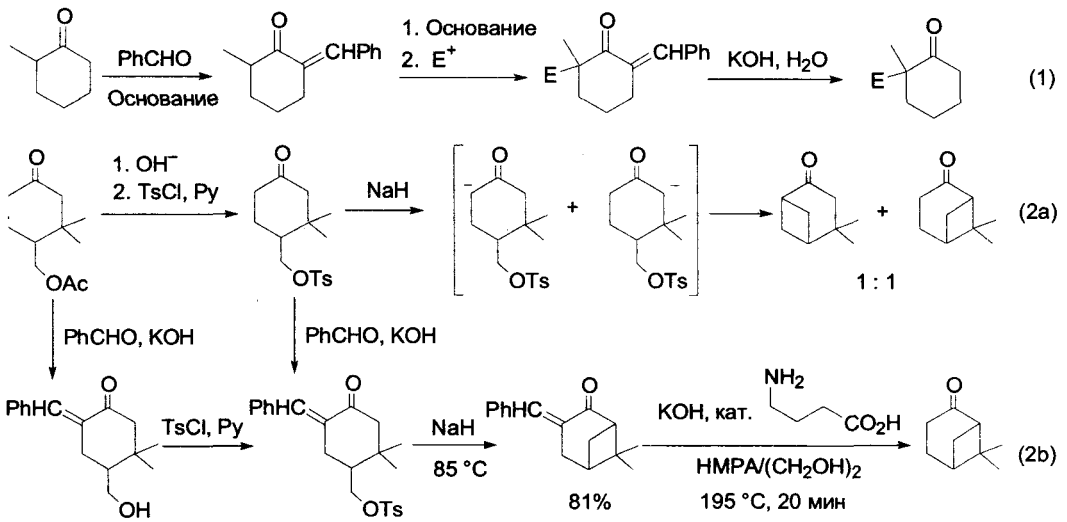
дукту алкилирования по атому углерода, связанному с формильной группой (уравнение 1a). Однако если этот енолят обработать одним эквивалентом более сильного основания, то образуется бис-анион, алкилирование которого будет протекать нацело по атому углерода, несущему метильный заместитель (уравнение 1b). Завершающую стадию показанных реакций — удаление формильной группы — обычно проводят под действием спиртовой щелочи.

Селективная активация одного из альтернативных положений в циклоалканонах может быть достигнута с использованием реакции арилсульфенилирования. Наличие в получаемых при этом аддуктах α-арилтиофрагмента обусловливает повышенную склонность к енолизации по атому углерода, несущему ArS-группу, что и определяет селективность образования продуктов алкилирования по этому центру. Удаление арилтиогруппы при действии никеля Ренея приводит к моноакилзамещенным циклоалканонам, не содержащим даже примесных количеств региоизомеров или продуктов полиалкилирования (уравнение 2a). В то же время наличие арилтиогруппы в промежуточно получаемых аддуктах позволяет либо проводить повторное алкилирование по тому же положению (через стадию восстановительного элиминирования арилтиогруппы, уравнение 2b), либо превращать эти аддукты в сопряженные еноны по схеме окисления арилсульфида в арилсульфоксид с последующим элиминированием арилсульфеновой кислоты (уравнение 2c).

С помощью этого метода удалось обеспечить практически полную дискриминацию между двумя почти идентичными α-метиленовыми группами благодаря использованию достаточно активного и объемистого электрофила, метилсульфината, в условиях генерации енолята *in situ* (уравнение 3a). Полученный продукт далее превращали в енон (уравнение 3b) — ключевой полупродукт в одной из схем полного синтеза гиббереллинов.[10] Отметим, что неудачными оказались попытки обеспечить требуемую региоселективность енолизации исходного спироциклического кетона при вариации как условий енолизации (кинетический или термодинамический контроль), так и природы электрофила (уравнение 3c).

Во многих случаях эффективный контроль региоселективности алкилирования по требуемому положению может быть достигнут с помощью обратного способа, а именно блокированием альтернативного центра. При этом особенно часто используется возможность легкого образования бензилиденовых производных по α-метиленовой группе. Последовательность реакций, показанных в уравнении 1 на схеме 7.15, дает возможность региоселективного получения геминально замещенных производных при самой широкой вариации природы вводимого заместителя. Поучителен пример, иллюстрирующий возможность бензилиденовой защиты для дискриминации почти идентичных α- и α'-положений (уравнения 2a,b). Показанная внутримолекулярная циклизация протекает достаточно легко, но неселективно. В то же время кротоновая конденсация исходного субстрата с бензальдегидом приводит к исключительному образованию продукта, отвечающего атаке по стерически менее экранированному центру (в силу большей чувствительности межмолекулярных реакций к стерическим факторам). Постановка бензилиденовой защиты по этому центру позволила провести региоселективно внутримолекулярную циклизацию с образованием целевой бициклической структуры.[11]

Схема 7.15

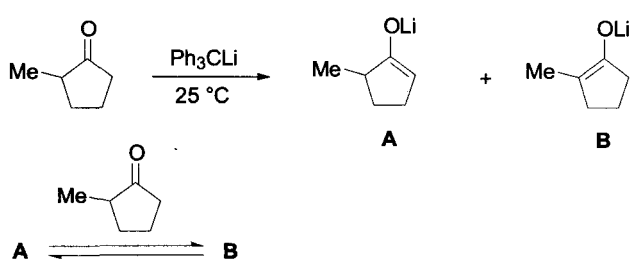


7.6 Методы генерации енолят-анионов в условиях кинетического и термодинамического контроля

Из сказанного выше ясно, что селективность алкилирования карбонильных производных критическим образом зависит от селективности ключевой стадии, а именно енолизации исходного субстрата. На схеме 7.16 рассмотрены некоторые общие аспекты этой проблемы и способы ее решения.

Как показано на модельном примере в уравнении 1, енолизация 2-метилциклопентанона под действием трифенилметиллития при комнатной температуре приводит к смеси енолятов **A** и **B**. Характерно, что состав этой смеси изменяется в указанных пределах в зависимости от того, как проводится реакция. Эти данные в сочетании с результатами аналогичных исследований на других моделях позволили сделать общий вывод о том, что

Схема 7.16



	Условия	A : B
кинетический контроль	кетон добавляется к избытку основания	72 : 28
термодинамический контроль	основание добавляется к избытку кетона или енолят **A** выдерживается 2 ч	6 : 94

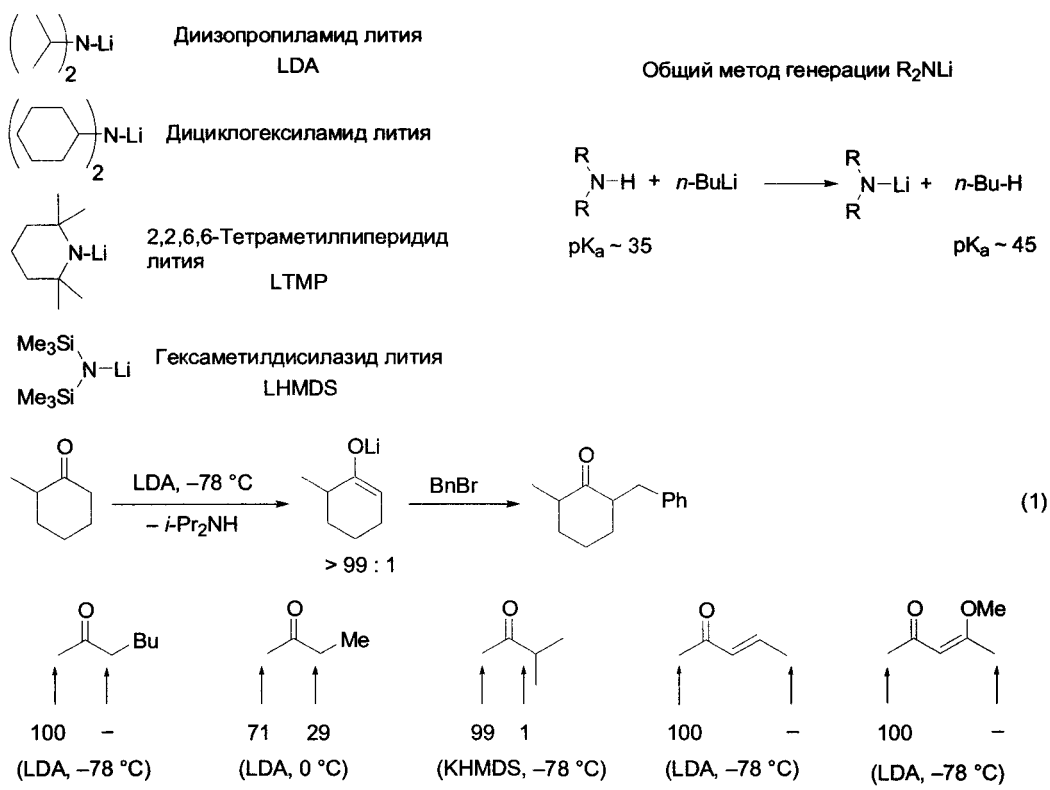
первичная енолизация протекает как стерически предпочтительная атака основания по менее замещенному центру, но образующийся при этом продукт **A** склонен далее претерпевать изомеризацию в термодинамически более стабильный енолят **B** по схеме, включающей стадию равновесного переноса протона с неионизованного кетона на енолят (уравнение 2).

Отсюда следует, что для получения кинетически контролируемых енолятов целесообразно применять пространственно затрудненные сильные нуклеофильные основания и проводить как стадию енолизации, так и последующую реакцию с электрофилами при возможно более низкой температуре.[12] К настоящему времени описано довольно много оснований, применимых для этой цели. Структуры некоторых из наиболее обычных показаны на схеме 7.17. Общий способ генерации показан для самого распространенного случая — диизопропиламида лития (LDA).

Использование условий кинетически контролируемой енолизации при действии LDA при низкой температуре обеспечило возможность региоселективного алкилирования 2-замещенных циклоалканонов по менее замещенному центру, как это показано в уравнении 1 (см.[13]).

На схеме 7.17 также приведены данные по региоселективности енолизации ациклических кетонов. Нетрудно видеть, что для основания типа LDA даже небольшого различия между метильной и этильной группой достаточно для обеспечения довольно высокой селективности енолизации по первой из них, а в случае метил-*н*-пентилкетона или метилизопропилкетона

Схема 7.17



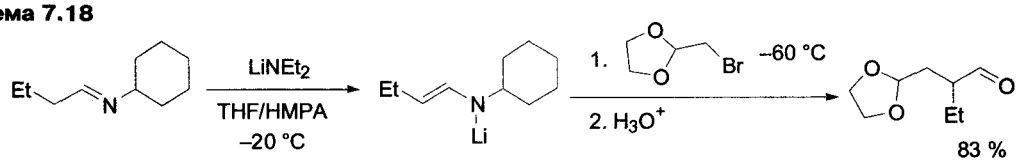
енолизация протекает практически целиком по этому центру. Показаны также примеры, иллюстрирующие возможность достижения полной селективности енолизации по алкильной группе для алкилвинилкетонов, что, как мы увидим в дальнейшем, очень важно для органического синтеза.

7.7 Использование азотсодержащих производных альдегидов и кетонов для обеспечения хемо-, регио- и стереоселективности реакций α-алкилирования

Переход от карбонильных соединений к их азотистым производным позволил существенно расширить синтетические возможности реакций α-алкилирования.

Здесь, прежде всего, следует отметить, что алкилирование альдегидов, в отличие от кетонов, в общем случае не удается проводить с препаративно приемлемыми выходами даже при использовании оснований типа LDA и низких температур из-за легко протекающей конкурентной альдольной конденсации. Альдимины являются более слабыми электрофилами по сравнению с альдегидами, благодаря чему удается избежать побочной реакции самоконденсации при генерации соответствующих α-иминокарбанионов под действием сильных оснований при низкой температуре. Типичный пример, демонстрирующий эффективность этого способа алкилирования альдегидов, показан на схеме 7.18 (см.[14]).

Схема 7.18



Альтернативный метод включает использование диметилгидразонов как стабильных и легко получаемых производных альдегидов. Образование литиевых карбанионов диметилгидразонов протекает без осложнений, как и последующие стадии их алкилирования и регенерации карбонильных соединений (уравнение 1, схема 7.19).[15]

Этот метод также широко применим к кетонам, поскольку он позволяет с практически количественными выходами проводить алкилирование по менее замещенному положению самых различных кетонов (см., например, уравнения 2 и 3). Отличительной особенностью метода является возможность обеспечения высокой диастереоселективности для циклических кетонов (уравнения 3 и 4а). Последний пример выглядит особенно выигрышно при сравнении с обычно наблюдаемой низкой селективностью алкилирования енолятов 4-*трет*-бутилциклогексанона (уравнение 4b).

Как показано выше, алкилирование диметилгидразонов α-замещенных циклических кетонов протекает исключительно как атака по менее замещенному атому углерода (уравнение 3, схема 7.19). Подобная закономерность наблюдается и для ациклических кетонов, что позволило разработать эффективные схемы сборки полифункциональных соединений из простейших исходных веществ, как это представлено, например, на схеме 7.20 (см.[16]).

Схема 7.19

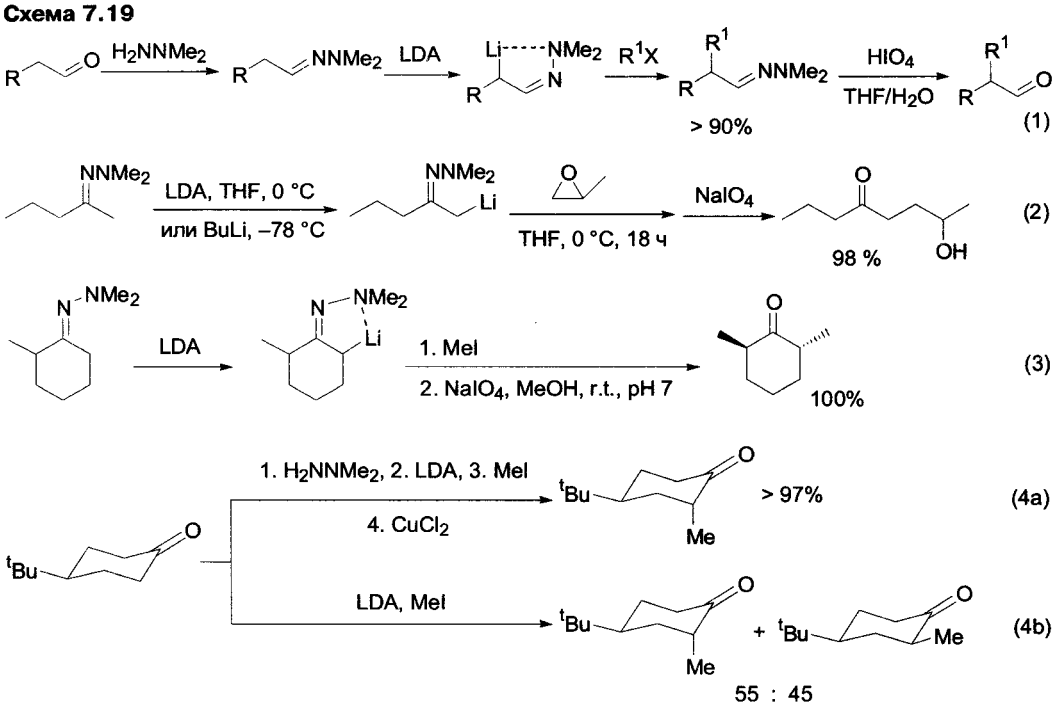
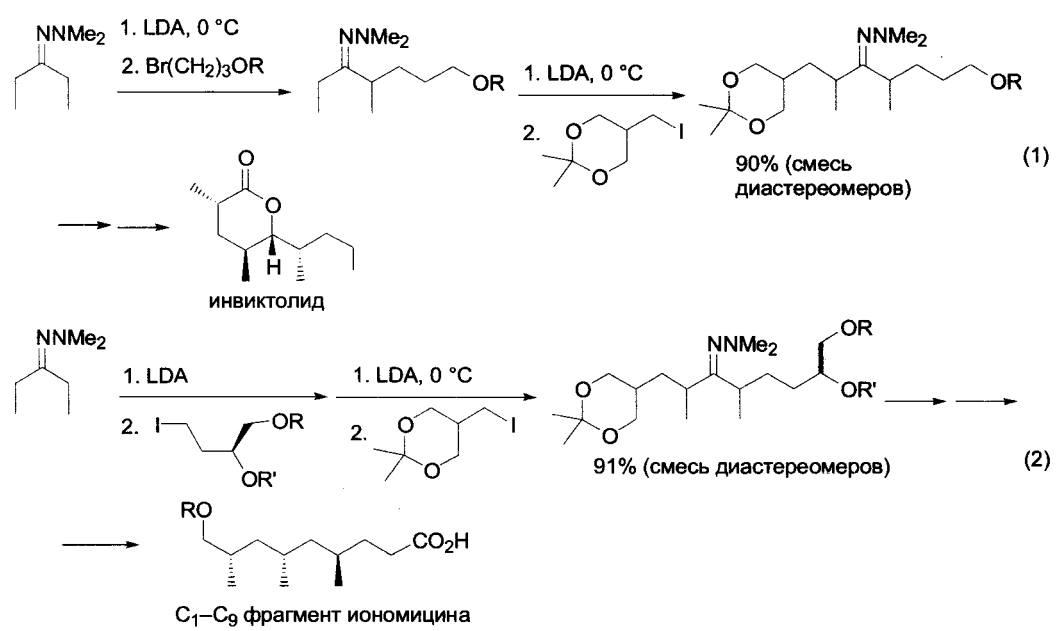


Схема 7.20



В уравнении 1 показана последовательность превращений, позволяющих с почти количественным выходом получить продукт α,α'-бис-алкилирования. Этот аддукт был далее использован при получении инвиктолида, феромона одного из видов муравьев. Такая же схема была применена в

синтезе одного из фрагментов антибиотика иономицина (уравнение 2). В этом случае на первой стадии алкилирования в качестве электрофила был использован энантиомерно чистый реагент, что впоследствии позволило получить требуемый продукт бис-алкилирования с высокой оптической чистотой. Поскольку в такой схеме заложена возможность независимой вариации природы электрофилов, используемых на первой и второй стадиях, понятно, что она может широко использоваться в синтезе самых различных структур.

7.8 Ионные енолаты карбоновых кислот и их производных

7.8.1 Литиевые енолаты из кислот и сложных эфиров

Наличие удобных методов α-алкилирования карбоновых кислот или их производных во многом определяет возможности их использования в качестве полупродуктов полного синтеза. Разработка соответствующих методов была направлена на решение двух основных проблем, а именно проблемы генерации соответствующих енолятов в условиях, исключающих возможность протекания сложноэфирной конденсации, и проблемы контроля стереохимии алкилирования.

Первая из этих проблем успешно решается при использовании сильных ненуклеофильных оснований, обеспечивающих полноту превращения эфиров карбоновых кислот в соответствующие енолаты уже при низких температурах. В случае *трет*-бутилового эфира уксусной кислоты соответствующий енолят может быть выделен как стабильное вещество, что, естественно, облегчает его использование как универсального эквивалента *трет*-бутоксикарбонилметильного карбаниона (уравнение 1, схема 7.21).[17]

Эффективность этого метода для алкилирования β,γ-непредельных производных показана в уравнении 2 (см.[18]). В качестве электрофила здесь применен γ-бромбутират, что позволило далее превратить полученный продукт алкилирования в спироциклическое производное по схеме внутримолекулярной сложноэфирной конденсации. Этот спирокетон использовался в полном синтезе природного соединения.

Интересно, что генерация енолятов может проводиться и непосредственно из карбоновых кислот, но в этом случае требуется 2 экв. основания, поскольку собственно субстратом в реакции енолизации является соль

Схема 7.21

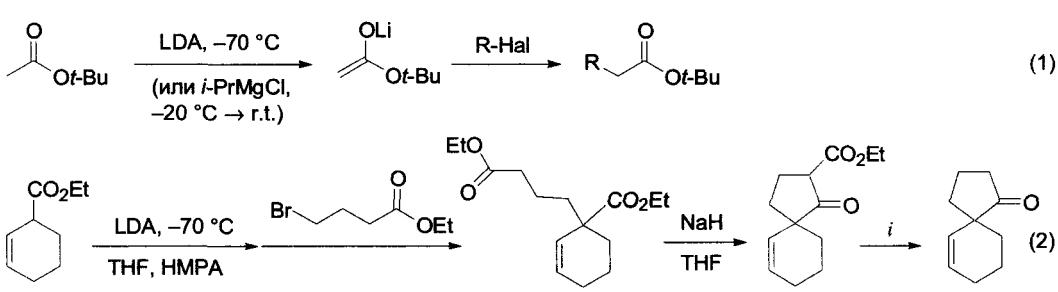
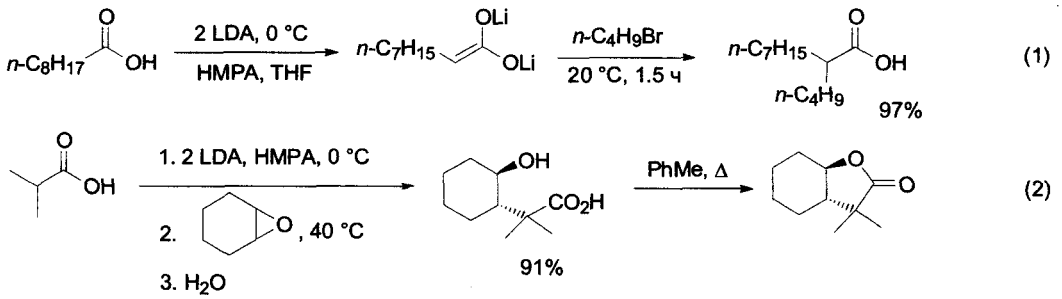


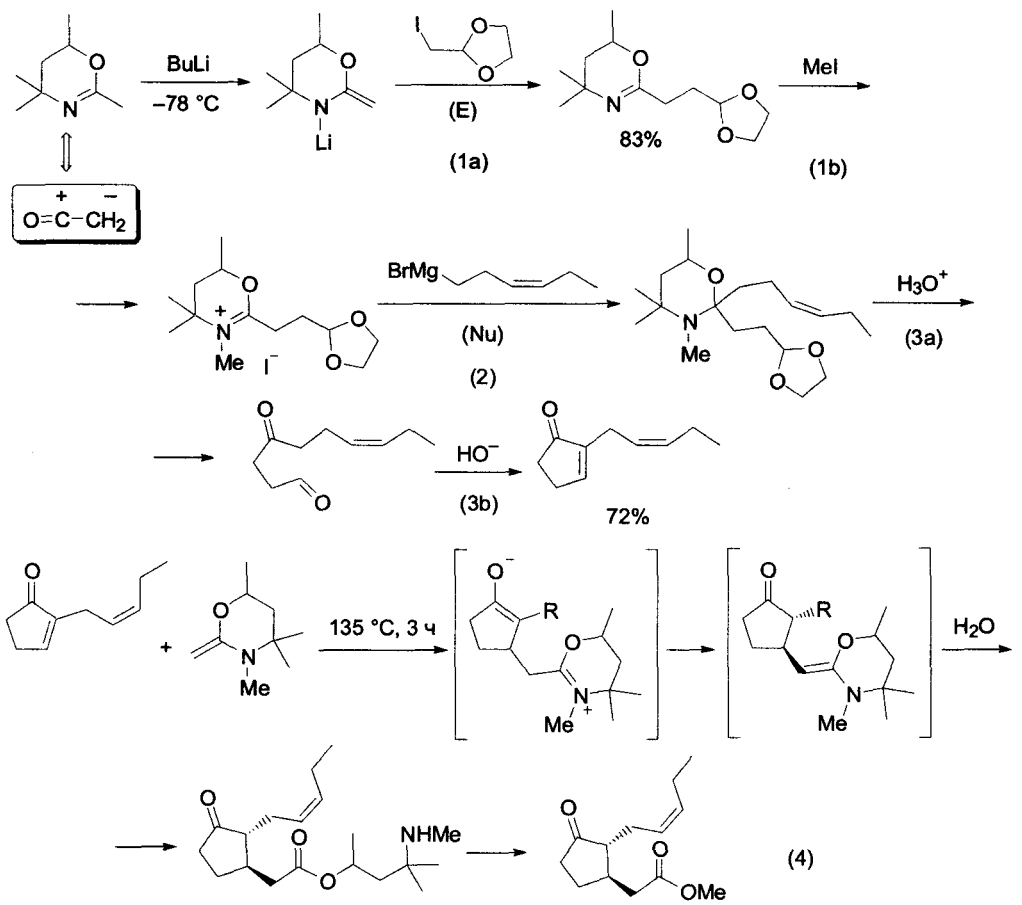
Схема 7.22



исходной карбоновой кислоты (см. уравнение 1, схема 7.22).[19] Этот вариант оказался особенно удобным для синтеза лактонов по последовательности превращений, приведенных в уравнении 2 (см.[20]).

Очень важными для синтеза оказались те дополнительные возможности, которые открываются при использовании ряда гетероциклических производных в качестве эквивалентов карбоновых кислот. Так, например, 2-метилдигидро-1,3-оксазин, представляющий собой имидат, циклическое про-

Схема 7.23



изводное уксусной кислоты, легко металлируется при действии бутиллития с образованием литиевого производного замещенного N,O-кетенацеталя. Взаимодействие последнего с электрофилами приводит к соответствующим дигидро-1,3-оксазинам, производным алкилзамещенных уксусных кислот. В уравнении 1a на схеме 7.23 дан типичный пример такого превращения с использованием в качестве электрофила ацеталя иодуксусного альдегида.[21]

Примечательной особенностью рассматриваемого метода является возможность дальнейшего использования получаемых аддуктов как удобных субстратов для синтеза кетонов по реакции Гриньяра. Сами по себе дигидро-1,3-оксазиновые производные кислот не способны давать продукты присоединения C-нуклеофилов по C=N двойной связи. Поэтому их предварительно превращают в четвертичные соли (уравнение 1b). Производные этого типа, иминиевые соли, являются активными электрофилами и, как показано в уравнении 2, их взаимодействие с реагентом Гриньяра приводит к образованию N,O-кеталя целевого кетона.

Нетрудно видеть, что итогом этих превращений является последовательное образование двух новых связей C—C с использованием исходного дигидрооксазина как эквивалента синтона C_2 биполярного типа. Последующее снятие защиты и внутримолекулярная кротоновая конденсация (уравнения 3a и 3b) протекают гладко и приводят к 2-алкенилзамещенному циклопентенону. Полученный аддукт был далее использован как непосредственный предшественник в синтезе метилжасмоната, душистого начала жасмина. Ключевой стадией этого синтеза являлась реакция Михаэля (уравнение 4), в которой в качестве нуклеофила был снова использован циклический N,O-кетенацеталь, оксазиновое производное уксусной кислоты.

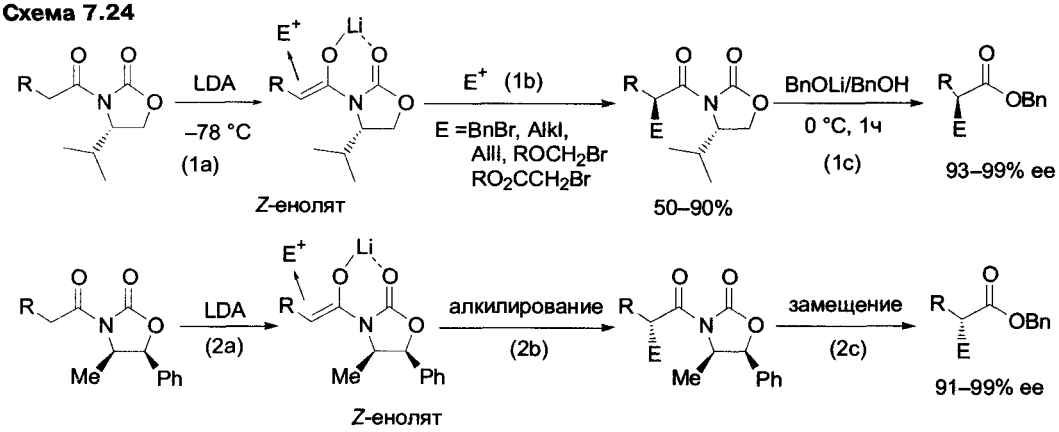
7.8.2 Литиевые енолаты *N*-ацилизоксазолидонов. Асимметрический синтез α-замещенных карбоновых кислот

Особое значение имеют возможности энантиоселективного синтеза, которые могут быть реализованы с помощью реакций алкилирования енолятов, гетероциклических производных кислот.

Один из наиболее практичных подходов такого типа основан на использовании в качестве исходных субстратов хиральных *N*-ацилоксазолидонов, легко получаемых из соответствующих кислот и доступных энантиомерно чистых 1,2-аминоспиртов (*R*)-валинола и (1*S*,2*R*)-норэфедрина (метод Эванса) (схема 7.24).[22] Было показано, что енолизация этих производных под действием таких затрудненных оснований, как LDA или $NaN(SiMe_3)_2$, при −78 °C приводит к соответствующим хелатированным (*Z*)-енолятам со стереоселективностью более чем 100 : 1 (уравнения 1a и 2a).

Очевидно, что именно благодаря конформационной жесткости структуры показанных интермедиатов и наличию заместителей, эффективно экранирующих одну из сторон двойной связи, последующая стадия алкилирования самыми различными электрофилами (уравнения 1b и 2b) протекает с очень высокой диастереоселективностью. Полученные продукты далее могут быть легко превращены в бензиловые эфиры соответствующих алкилированных кислот (уравнения 1c и 2c). В зависимости от стереохимии хирального аминоспирта, использованного для получения исходных ацилоксазолидонов, этим путем удается получать с высокой степенью оптичес-

Схема 7.24



кой чистоты производные α-алкилзамещенных кислот как *R*-, так и *S*-ряда. Было также показано, что при восстановлении продуктов алкилирования ацилоксазолидонов под действием алюмогидрида лития с хорошими выходами могут быть получены соответствующие энантиомерно чистые спирты.

Важно отметить, что диастереоселективность приведенных на схеме 7.24 превращений мало зависит от вариаций в природе ацильного остатка в исходном субстрате или природы электрофила. Благодаря этим характеристикам общности и надежности рассмотренный метод находит очень широкое применение для получения хиральных полупродуктов полного синтеза самых различных природных веществ.

7.8.3 Енолаты на основе производных α- и β-гидроксикислот

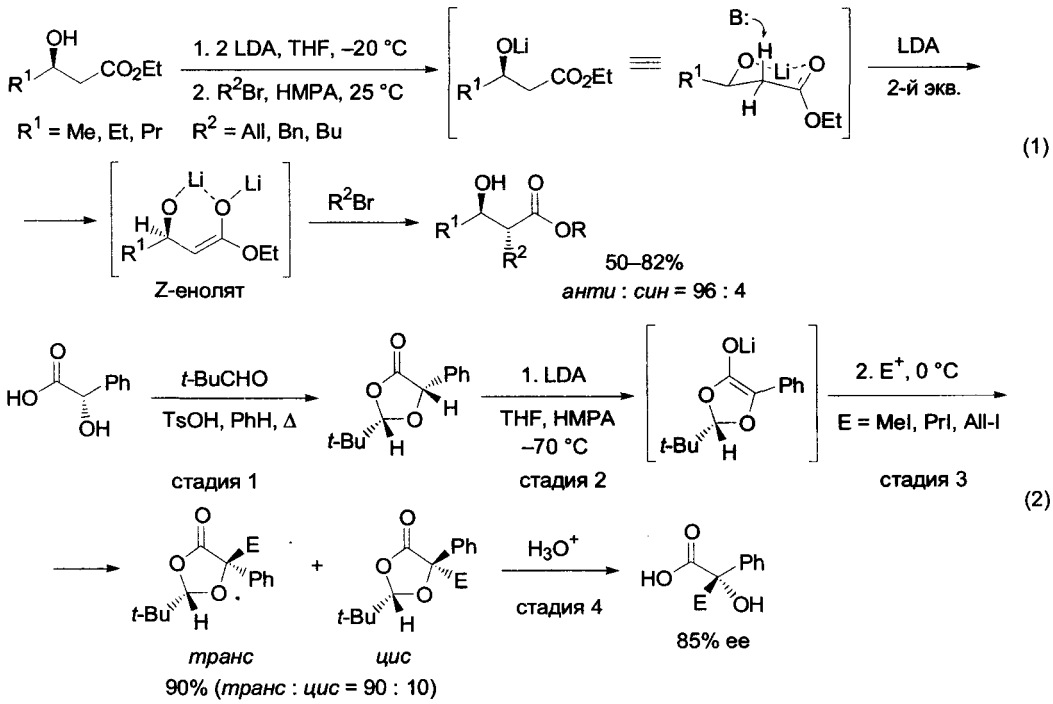
Возможность образования циклических литиевых интермедиатов из функционально замещенных карбоновых кислот позволила разработать ряд путей использования простых и доступных хиральных субстратов в синтезе энантиомерно чистых полупродуктов органического синтеза. На схеме 7.25 рассмотрены некоторые типичные примеры, характеризующие принципы подходов, разработанных для этой цели.

В уравнении 1 представлен путь стереоселективного α-алкилирования эфиров β-гидроксикислот.[23] Ключевой стадией показанного превращения является образование бис-литиевого производного, имеющего, как предполагается, структуру хелата.

Наблюдаемая высокая диастереоселектность алкилирования этого интермедиата обусловлена, по-видимому, стерической предпочтительностью подхода электрофила с *анти*-стороны по отношению к связи C—O алкоксидного фрагмента. Препаративную значимость рассмотренного метода легко оценить, если учесть то обстоятельство, что энантиомерно чистые эфиры β-гидроксикислот, используемые в нем в качестве исходных веществ, могут быть получены ферментативным восстановлением легкодоступных β-кетоэфиров.

Чистые энантиомеры α-гидроксикислот, таких, как молочная или миндальная, относятся к числу доступных хиральных веществ природного происхождения. Алкилирование α-гидроксикислот само по себе представляет очень непростую задачу; тем более сложно реализовать это превращение

Схема 7.25



с полным контролем стереохимии по затрагиваемому хиральному центру.[24] Интересен и методически необычен прием, обеспечивающий возможность достижения этой цели, который показан в уравнении 2. Первой стадией этой последовательности является синтез циклического ацеталя-ацилаля взаимодействием *S*-(+)-миндальной кислот с пивалиновым альдегидом. Благодаря наличию *трет*-бутильного заместителя в последнем эта реакция протекает с высокой стереоселективностью образования нового хирального центра, с почти исключительным образованием указанного диастереомера (стадия 1). При металлировании полученного ацеталя-ацилаля образуется литиевый енолят (стадия 2), в котором одна из сторон подхода к двойной связи эффективно экранируется благодаря наличию *трет*-бутильного заместителя, что и определяет наблюдаемую стереоселективность стадии алкилирования этого интермедиата (стадия 3). Гидролиз продукта алкилирования протекает гладко и приводит к α-алкилированному производному миндальной кислоты с высокой степенью оптической чистоты (стадия 4).[25]

Стереохимия полученного продукта формально соответствует электрофильному замещению α-протона при хиральном центре миндальной кислоты с сохранением конфигурации этого центра. В действительности на первой стадии хиральный центр исходного эфира миндальной кислоты выполняет роль индуктора при образовании нового асимметрического центра, что позволяет сохранить стереохимическую информацию при последующем переходе исходного хирального центра в плоскую конфигурацию (стадия 2). В свою очередь, особенности пространственного строения получаемого енолятного интермедиата определяют и однозначность, и эффективность воспроизведения хиральности на стадии алкилирования по про-

хиральному α-углеродному центру (стадия 3). Та же последовательность превращений была использована, хотя и с меньшей энантиоселективностью, для проведения α-алкилирования молочной кислоты.

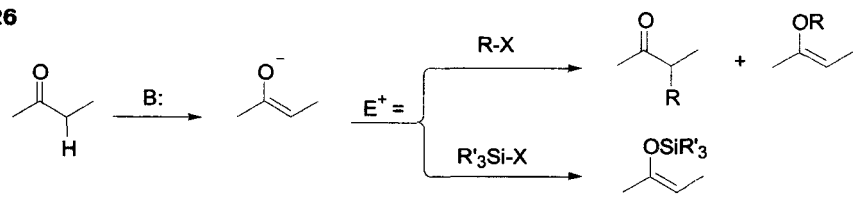
7.9 Ковалентные еноляты и их реакции с электрофилами

7.9.1 Синтез силиленолятов

Выше мы рассмотрели особенности препаративного использования различных вариантов реакции алкилирования карбонильных производных, осуществляемых в соответствии со схемой, предусматривающей генерацию ионного енолята и его С-алкилирование каким-либо ковалентным электрофилом. Однако α-алкилирование карбонильных соединений может проводиться и по альтернативной схеме, включающей стадии генерации ковалентных енолятов и их реакций с ионными электрофилами. Новые и подчас уникальные возможности этого подхода мы рассмотрим для наиболее разработанного варианта, в котором в качестве ковалентных енолятов используются силильные производные.

Как уже упоминалось, при алкилировании ионных енолятов возможно образование как С-, так и О-алкилированных продуктов, в то время как реакции тех же енолятов с силильными электрофилами протекают селективно, как О-атака, что приводит к образованию силиленолятов (ср. уравнения 1a и 1b, схема 7.26). Одна из причин, обусловливающих столь разительное отличие в селективности, связана с существенно более высокой термодинамической стабильностью O—Si-производных по сравнению с

Схема 7.26



(1a)

(1b)

Энергия связи (ккал/моль)

C-C	O-C	C-Si	O-Si
83	86	89	127

Основание: Et_3N, LDA

Силилирующий реагент: Me_3SiX, *t*-$BuMe_2SiX$, *i*-Pr_3SiX, *t*-$BuPh_2SiX$ X = Hal, OTf

Активность силилирующих реагентов: TMS = Me_3Si

TMS-Cl < TMS-Br << TMS-OTf < TMS-I TMS-Cl : TMS-I = $1 : 10^{10}$



(2a)



(2b)

C–Si-изомерами, в то время как подобное различие почти нивелируется при сравнении O–C- и C–C-производных (см. данные об энергиях связей на схеме 7.26).

Превращение карбонильных производных в соответствующие силиленоляты обычно проводят с использованием какого-либо из азотистых оснований и триалкилсилильных производных в качестве электрофилов. Активность последних существенно зависит от природы уходящей группы силилирующего реагента, что позволяет оптимизировать выбор подходящего реагента практически для любого из возможных случаев. В уравнениях 2a (см.[26]) и 2b (см.[27]) показаны простые и удобные для лабораторного использования методики получения (TMSOTf) или генерации *in situ* (TMSI) наиболее активных силилирующих агентов.

Как уже обсуждалось, генерация кинетически контролируемых енолятов требует сильных ненуклеофильных оснований (для полноты протекания стадии образования енольных производных) и максимально низких температур (для предотвращения установления равновесия). При соблюдении этих условий возможно получение соответствующих силиленолятов с практически полной селективностью (см., например, уравнение 1a и 2 на схеме 7.27). Наоборот, для эффективного получения термодинамически контролируемых енолятов целесообразно проводить енолизацию при действии слабого основания, что требует более высокой температуры и более длительного времени (см., например, уравнение 3a). На схеме также показана возможность использования полученных силиленолятов для генерации чистых региоизомерных литиевых енолятов, свободных от примесей вторичного амина (уравнения 1b и 3b).

Для ациклических карбонильных производных возникают дополнительные осложнения, обусловленные возможностью образования смесей не только регио-, но и стереоизомерных енолятов. Типичный пример, демонстрирующий возможности эффективного контроля стереоселективности получения силиленолятов путем вариаций условий енолизации диэтилкетона, показан на схеме 7.28 (см.[28]).

Схема 7.27

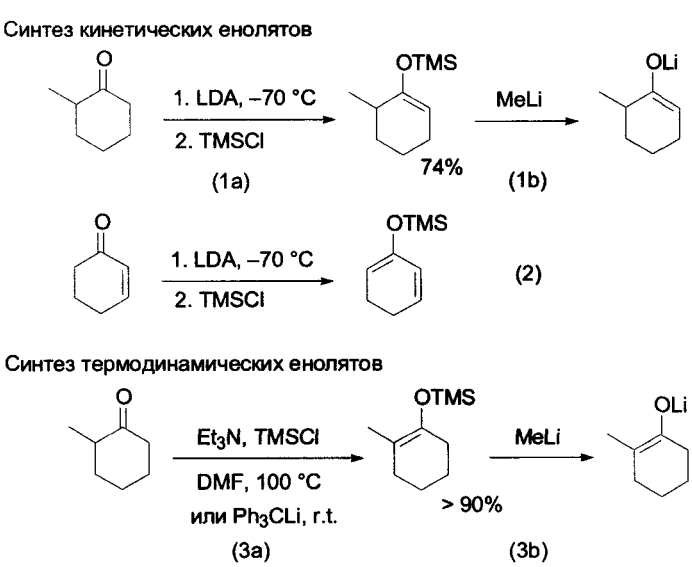
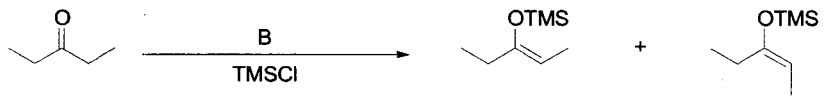
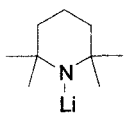


Схема 7.28



B: Li-TMP

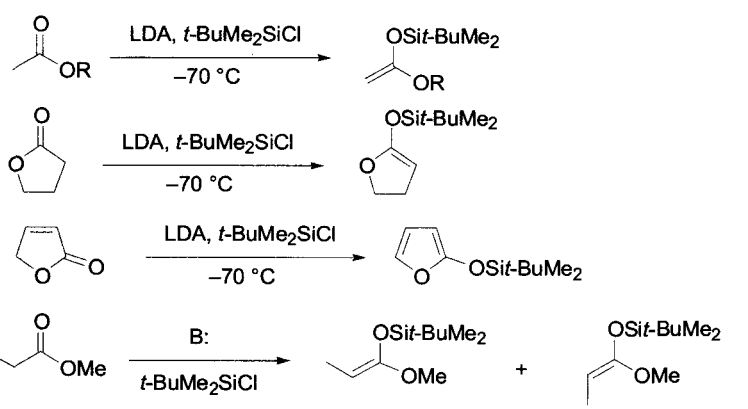


	Z (термодинамический)	*E* (кинетический)	Выход
Li-TMP, THF, 0 °C	14	86	100%
Li-TMP, THF/HMPA, 0 °C	92	8	89%
Li-TMP/LiBr, THF, –78 °C	2	98	>80%

Здесь следует отметить, что для обеспечения приемлемой селективности образования кинетического *E*-енолята лучше использовать в качестве затрудненного основания тетраметилпиперидид лития Li-TMP (при использовании LDA селективность образования *E*-енолята не превышает 70%). Селективность может быть дополнительно повышена при использовании системы Li-TMP/LiBr (получается *in situ* по реакции H-TMP · HBr с BuLi). Резкое изменение селективности в сторону образования термодинамически более стабильного *Z*-енолята, наблюдаемое при проведении енолизации в присутствии ГМФТА (HMPA), принято связывать с повышенной способностью последнего к сольватации катиона лития.

Важным классом силиленолятов являются силилацетали кетенов, которые могут быть легко получены из сложных эфиров кислот (уравнение 1, схема 7.29) или лактонов (уравнения 2 и 3) в стандартных условиях енолизации при низкой температуре под действием сильных оснований с последующим силилированием. Для случая алкилпропионатов, где возможно образование как *Z*-, так и *E*-изомеров силилацеталей кетенов, было найдено, что *E*-изомер преимущественно образуется при действии LDA в ТГФ, в то время как добавление в среду ГМФТА резко влияет на направление депротонирования и основным продуктом реакции становится *Z*-изомер (уравнение 4).[29] Интересно отметить, что в этом случае оба продукта образуются в результате кинетически контролируемых процессов енолизации–

Схема 7.29



	Z (термодинамический)	*E* (кинетический)
LDA, THF, –78 °C	9	91
LDA, THF/HMPA, –78 °C	84	16

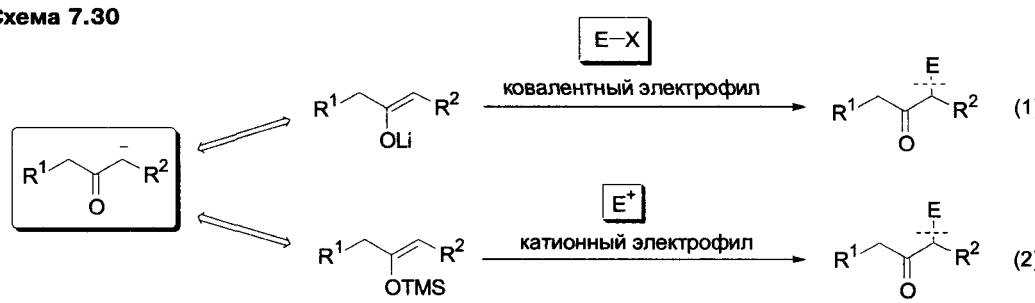
силилирования, а наблюдаемое различие в результатах реакции может быть обусловлено влиянием сольватации лития на сравнительную стабильность переходных состояний при образовании *E*- и *Z*-изомеров. О препаративной важности стереоконтроля при получении силилацеталей кетенов мы более подробно поговорим в одной из следующих глав.

7.9.2 Силиленоляты в реакциях с катионоидными электрофилами

Те дополнительные препаративные возможности, которые могут быть реализованы при использовании ковалентных енолятов для проведения α-алкилирования карбонильных соединений, легко обнаружить при сравнении схем реакций алкилирования литиевых и силильных енолятов, представленных в уравнениях 1 и 2 на схеме 7.30. Действительно, литиевые еноляты как ионные соединения способны реагировать с широким кругом ковалентных электрофилов, содержащих уходящую группу, обеспечивающую легкость протекания S_N2-реакции.

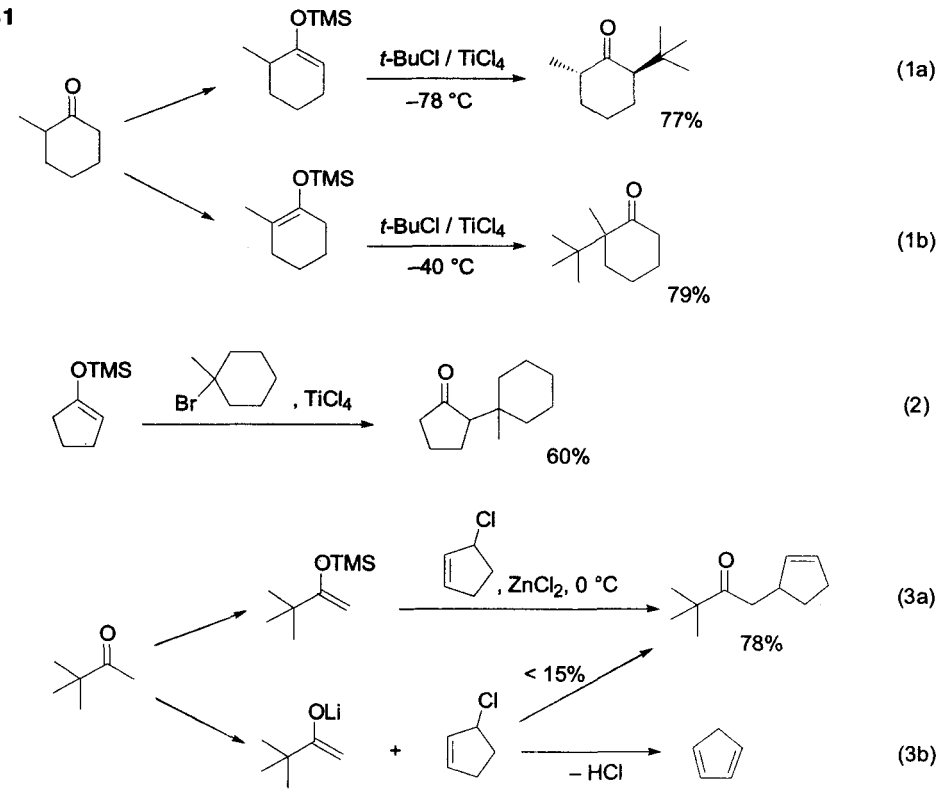
Силильные еноляты не способны выступать в роли реагентов в такого рода реакции. Однако нуклеофильная реакционная способность силоксиалкенового фрагмента создает возможность использования силиленолятов как субстратов в реакциях Ad_E-типа, что, естественно, возможно лишь с реагентами, способными к легкой генерации требуемой электрофильной частицы.[30] Иными словами, эти две модификации α-алкилирования хотя и приводят к образованию продуктов одного и того же типа, но протекают по принципиально разным механизмам, а поэтому в разных условиях и с разными реагентами.

Схема 7.30



Превращения, показанные в уравнениях 1a и 1b на схеме 7.31, могут служить хорошей иллюстрацией вышесказанного. В самом деле, совершенно бесполезно было бы даже пытаться провести *трет*-бутилирование литиевого енолята 2-метилциклогексанона (или любого другого кетона) действием *трет*-бутилхлорида — результатом может быть лишь элиминирование с образованием изобутилена и регенерацией исходного кетона. В то же время α-*трет*-бутилзамещенные кетоны могут быть получены с хорошим выходом, если использовать в качестве субстратов силильные еноляты и проводить реакцию по обычной схеме электрофильного присоединения катионоидного реагента, генерируемого под действием кислоты Льюиса на *трет*-бутилхлорид.[31] Стоит также подчеркнуть, что использование чистых региоизомеров исходных енолятов обеспечивает возможность селективного получения продуктов замещения по обоим альтернативным α-положениям.

Схема 7.31

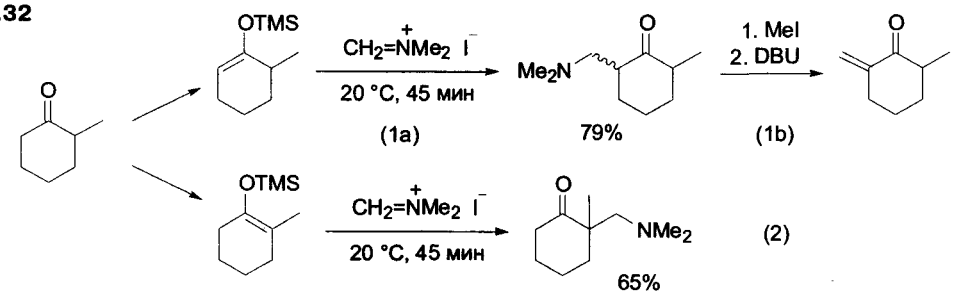


По такой схеме удалось получить широкий набор кетонов, содержащих объемистые заместители при α-атоме углерода (например, уравнение 2). Эта методика оказалась полезной и для множества других случаев, когда из-за особенностей структуры реагента последний легко претерпевает элиминирование под действием оснований. Действительно, силиленолят пинаколина гладко реагирует с циклопентенилхлоридом в присутствии хлорида цинка, давая с хорошим выходом требуемый аддукт (уравнение 3а), в то время как последний образуется лишь в следовых количествах при реакции с литиевым енолятом того же кетона, и в этих условиях исходный хлорид почти нацело превращается в циклопентадиен (уравнение 3b).

Естественно, что для алкилирования силиленолятов можно использовать самые различные реагенты, которые либо сами по себе относятся к категории катионоидных, либо способны генерировать последние в присутствии кислот Льюиса (то есть способные реагировать по S_N1-типу).

К числу стабилизированных катионоидных реагентов относится так называемая «соль Эшенмозера» ($CH_2{=}NMe_2^+ \cdot X^-$) — катионоид иминиевого типа. Как показано в уравнениях 1а и 2 на схеме 7.32, взаимодействие этой соли с региоизомерными силиленолятами, полученными из 2-метилциклогексанона, позволяет с высоким выходом получить соответствующие β-диметиламинокетоны.[32] Отметим, что хотя эти аддукты относятся к числу так называемых «оснований Манниха», но при попытках их получения по обычной схеме реакции Манниха (аминометилирование исходного кетона) невозможно было избежать образования смесей региоизомеров.

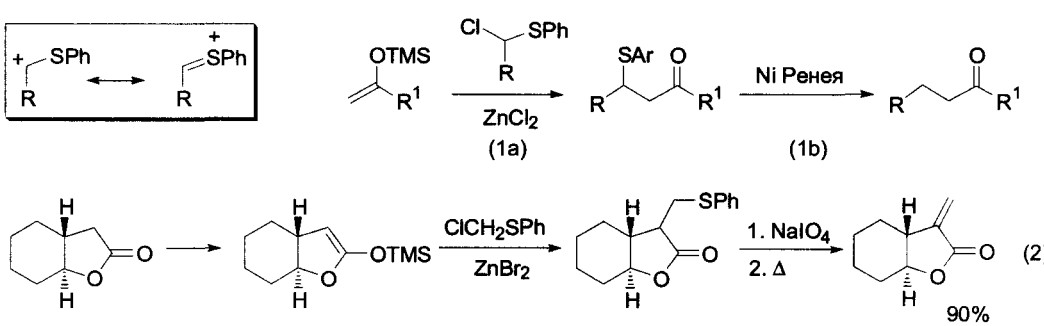
Схема 7.32



Реакции данного типа часто используют в тех случаях, когда конечной целью является создание фрагмента α-метиленкетона, которое проводят по обычной схеме получения четвертичной соли и элиминирования под действием оснований (см., например, уравнение 1b).

α-Хлоралкиларилсульфиды, легко получаемые при хлорировании алкиларилсульфидов *N*-хлорсукцинимидом, способны в присутствии кислот Льюиса выступать в реакциях с алкенами в роли α-арилтиостабилизированных катионов. Если использовать в качестве алкенового компонента силиленоляты, то результатом такой реакции будет образование арилтиоалкилированных кетонов, как это показано в уравнении 1a. Гидрогенолиз арилтиогруппы в этих аддуктах легко протекает под действием никеля Ренея, что позволяет в конечным итоге получать алкилированные производные самых различных типов (уравнение 1b), в том числе содержащие функциональные группы, лабильные по отношению к основаниям. Простейший из таких реагентов, хлорметилфенилсульфид, также используется в такого рода превращениях, но, как правило, не для введения метильного заместителя, а для получения производных типа α-метиленлактона (уравнение 2), входящих в состав многих биологически активных соединений.

Схема 7.33



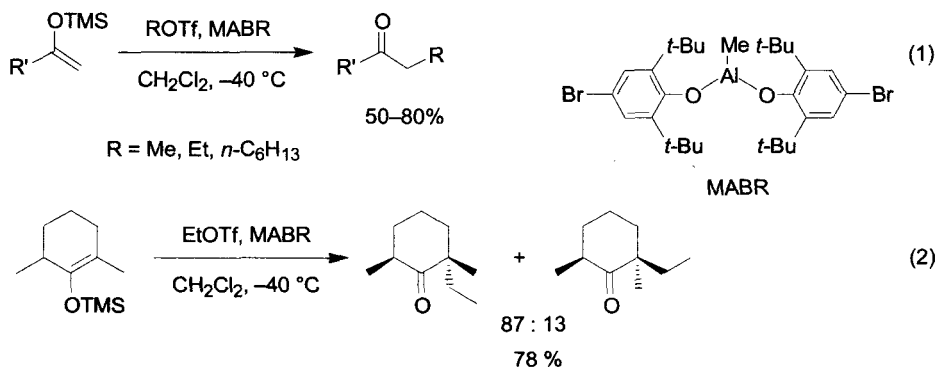
7.9.3 Электрофилы S_N2-типа в реакциях с ковалентными енолятами

На предшествующих схемах в качестве электрофилов в реакциях с силиленолятами использовались катионоидные реагенты более или менее стандартного типа, отличительной особенностью которых являлась способность реагировать с нуклеофилами по схеме S_N1. В этой связи представляют интерес некоторые подходы, позволяющие включить реагенты S_N2-типа в

число электрофилов, полезных в реакциях алкилирования силиловых эфиров.

Первый из этих подходов основан на применении очень сильных кислот Льюиса, таких как, например, метилалюминийбис(4-бром-2,6-ди-*трет*-бутил)фенолят (MABR). Было установлено, что с помощью этого реагента удается проводить алкилирование силиленолятов с трифлатами первичных спиртов в качестве электрофилов, причем эта реакция является достаточно общей по отношению к вариациям в природе обоих реагентов (уравнение 1, схема 7.34).[33] Отличительной особенностью этой реакции является ее необычная стереонаправленность. Так, например, показанное в уравнении 2 алкилирование силиленолята 2,6-диметилциклогексанона приводит к значительному преобладанию одного диастереомера, в то время как в реакциях с литиевыми енолятами подобной селективности не наблюдалось.

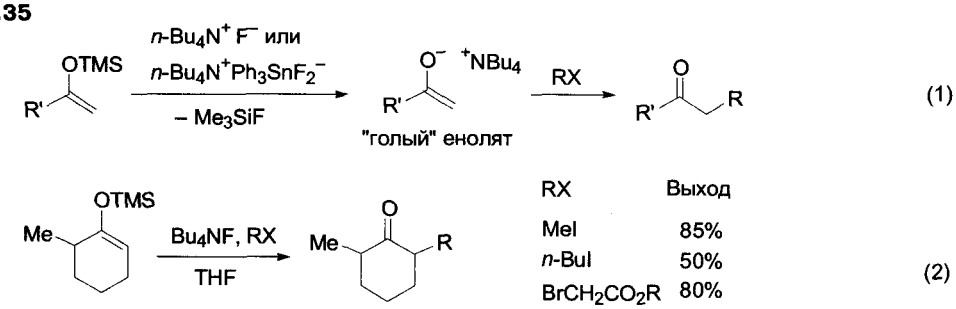
Схема 7.34



Второй подход, показанный в общем виде в уравнении 1 на схеме 7.35, по сути дела, предполагает использование силиленолятов для генерации *in situ* ионного енолята, катионом которого является тетрабутиламмоний.[34] В качестве реагента используют тетрабутиламмонийфторид или тетрабутиламмонийдифтортрифенилстаннат, а движущей силой реакции является образование чрезвычайно прочной связи Si–F (193 ккал/моль). Получающийся при этом енолят практически несольватирован, в силу чего его реакции с первичными иодидами или бромидами протекают достаточно легко (уравнение 2).

Легко видеть, что в этом варианте конечный результат неотличим от того, который может быть получен при использовании литиевых енолятов.

Схема 7.35

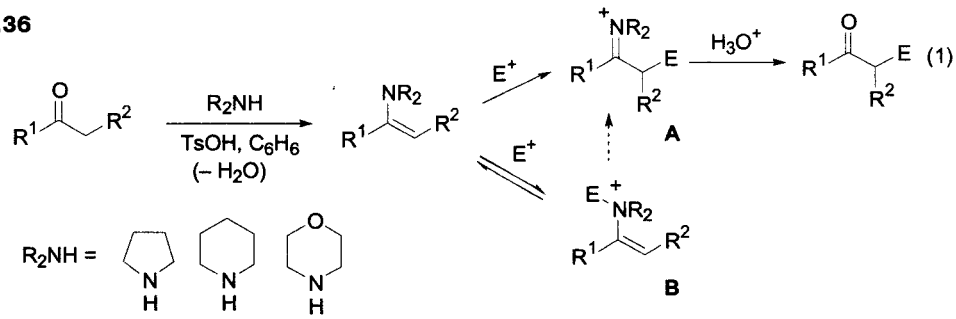


Однако различие в условиях проведения алкилирования, а также тот факт, что силильные еноляты могут быть выделены и очищены от примесей региоизомеров, позволяют считать этот метод хорошим дополнением к набору методов, рассмотренных нами ранее.

7.9.4 Енамины как эквиваленты енолят-анионов

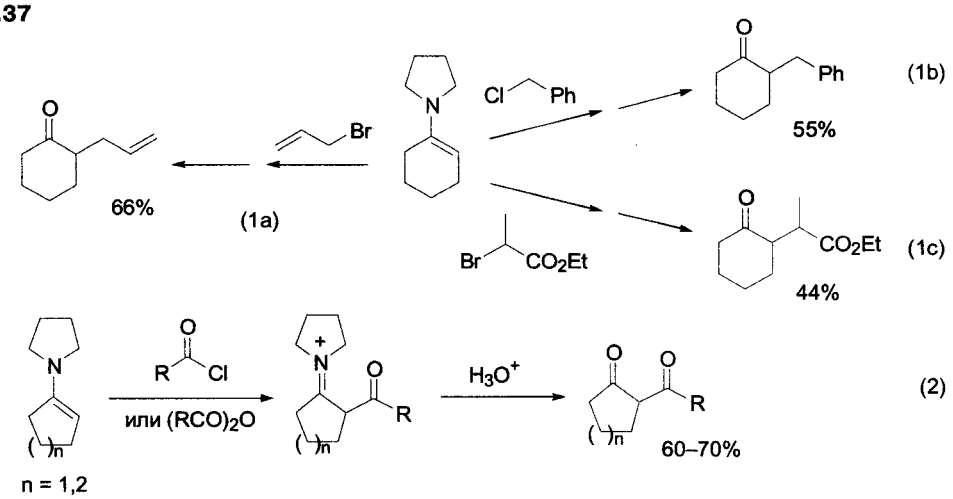
При обсуждении возможностей синтетического использования ковалентных енолятов нельзя не рассмотреть еще один тип таких производных, а именно, енамины. Еще в 1960-х гг. было установлено, что енамины, легко получаемые при взаимодействии кетонов со вторичными аминами (особенно циклического строения), являются достаточно активными нуклеофилами и способны реагировать с различными электрофилами при умеренном нагревании в отсутствие каких-либо катализаторов (уравнение 1, схема 7.36). Предполагается, что в зависимости от природы электрофила эта реакция может протекать как C- или N-алкилирование, причем последнее направление является обратимым.

Схема 7.36



Особенно успешно используется реакция алкилирования енаминов такими электрофилами, как аллил-, пропаргил- или бензилгалогениды, а также α-галогенэфиры (сложные или простые). Препаративная ценность превращений, показанных в уравнениях 1a–c на схеме 7.37, обусловлена, прежде

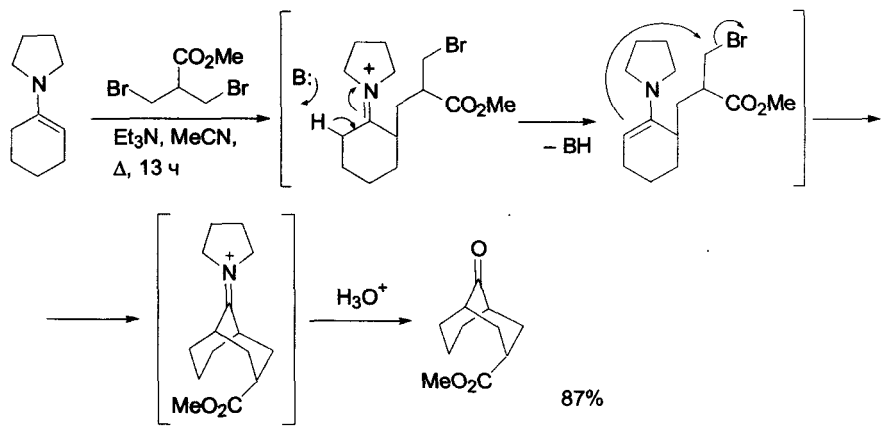
Схема 7.37



всего, однозначностью протекания реакции (практически не наблюдается образования продуктов полиалкилирования), а также простотой методик и дешевизной реагентов, что обеспечивает возможность легкого масштабирования синтезов.[35] В уравнении 2 представлена реакция ацилирования енаминов как удобный метод синтеза 1,3-дикетонов.

Интересные синтетические возможности удалось реализовать при использовании бифункциональных электрофилов в реакциях с енаминами. Пример типичного синтеза, основанного на таких возможностях, представлен на схеме 7.38 (см.[36]).

Схема 7.38

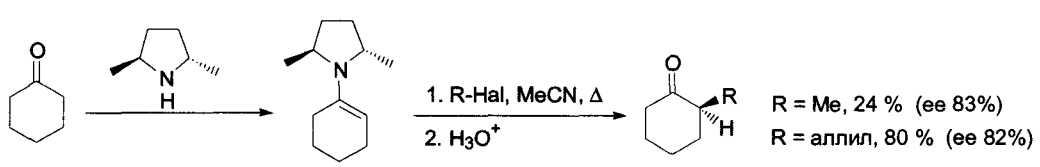


В ходе показанного превращения первоначально образующийся обычный продукт моноалкилирования, иминиевый катион, под действием присутствующего в среде основания претерпевает элиминирование протона с образованием енаминового интермедиата, внутримолекулярное алкилирование которого и дает целевой бициклический продукт.

Особенностью енаминов является возможность легкого получения этих производных в виде чистых энантиомеров. Примером такого производного является енамин, полученный из циклогексанона и (+)-*транс*-2,5-диметилпирролидина. Как показано на схеме 7.39, алкилирование подобного производного протекает с высокой диастереоселективностью, и конечными продуктами реакции являются моноалкилциклогексаноны с довольно высокой степенью оптической чистоты.[37]

В заключение необходимо также отметить, что одной из важнейших реакций, в которых используются различные типы енолятных производных в качестве эквивалентов α-карбонилкарбанионного синтона, является альдольная конденсация. Следующая глава целиком посвящена этой реакции в различных вариантах ее проведения. При этом будет уместно не только

Схема 7.39



рассмотрение дополнительного материала по препаративным аспектам использования силильных енолятов и енаминов, но также и обсуждение особенностей применения других ковалентных енолятов, таких как, например, производные бора и титана.

7.10 Литература

1. W.G.Dauben, D.J.Hart *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3787
2. E.Piers, J.R.Grierson *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3755
3. J.C.Stowell, Carbanions in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1979, ch. 5,6
4. H.K.Diefl, K.C.Brannock *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1273
5. H.D.Durst, L.Liebeskind *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3271
6. P.Boldt, H.Militzer, N.Tielecke, L.Schulz, *Lieb. Ann.* **1968**, *718*, 101
7. C.P.Casey, O.F.Marten *Synth. Comm.* **1973**, *3*, 321
8. R.T.LaLonde, N.Muhammadi, C.F.Wong *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2113
9. S.Torrii, H.Tanaka, T.Mandai *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2221
10. B.M.Trost, L.H.Latimer *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1031
11. M.T.Thomas, A.G.Fallis *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4687
12. J.d'Angelo, Ketone Enolates: Regiospecific Preparation and Synthetic Uses, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2979-2990
13. I.Fleming, I.Paterson *Synthesis*, **1979**, 736
14. (a) J.F.Le Borgne, T.Cuvigny, M.Larchevëque, H.Normant *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1379; (b) T.Cuvigny, H.Normant *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1970**, 3976
15. (a) E.J.Corey, D.Enders *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3; (b) E.J.Corey, D.Enders, M.G.Bock *Tetrahedron Lett.* **1976**, 7; (c) E.J.Corey, D.Enders *Tetrahedron Lett.* **1976**, 11
16. S.L.Schreiber, Z.Wang *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5303
17. M.W.Rathke, A.Lindert *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2318
18. E.J.Corey, M.Petrzilka, Y.Ueda *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4343
19. P.E.Pfeffer, L.S.Silbert, J.M.Chirinko *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 451
20. P.L.Creger *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1907
21. A.I.Meyers, N.Nazarenko *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 175
22. D.A.Evans, M.D.Ennis, D.J.Mathre *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737
23. (a) G.Fráter *Helv. Chim. Acta*, **1979**, *62*, 2825; (b) G.Fráter *Helv. Chim. Acta*, **1980**, *63*, 1383
24. D.Seebach, A.R.Sting, M.Hoffmann, Self-regeneration of Stereocenters (SRS) - Applications, Limitations, and Abandonment of a Synthetic Principle. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2708-2748
25. G. Fráter, U.Müller, W.Gunther *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4221
26. H.Emde, D.Domsch, H.Feger, U.Frick, A.Gotz, H.H.Hergott, K.Hofmann, W.Kober, K.Krageloh, T.Oesterle, W.Steppan, W.West, G.Simchen. Trialkylsilylperfluoroalkanesulfonates: Highly Reactive Silylating Agents and Lewis Acids in Organic Synthesis. *Synthesis* **1982**, 1
27. (a) P.Cazeau, F.Duboudin, F.Moulines, O.Babot, J.Dunogues, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2075; (b) P.Cazeau, F.Duboudin, F.Moulines, O.Babot, J.Dunogues, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2089
28. (a) P.L.Hall, J.H.Gilchrist, D.B.Collum *J. Am. Chem. Soc.* **1991** *113*, 9571; (b) Z.A.Fataftah, I.E.Kopka, M.W.Rathke *J. Am. Chem. Soc.* **1980** *102*, 3959
29. (a) R.E.Ireland, P.Wipf, J.D.Armstrong *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650; (b) J.Otera, Y.Fujita, S.Fukuzumi *Synlett.* **1994**, 213
30. M.T.Reetz. Lewis Acid Induced α-Alkylation of Carbonyl Compounds *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 96-108
31. M.T.Reetz, W.F.Maier, I.Chatziiosifidis, A.Giannis, H.Heimbach, U.Löwe *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3741
32. S.Danishefsky, M.Prisbylla, B.Lipisko *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 805
33. K.Maruoka, J.Sato, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4422

34. (a) I.Kuwajima, E.Nakamura, M.Shimizu *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1025; (b) M.Gingras *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7381
35. G.Stork, A.Brizzolara, H.Landesman, J.Smuszkovicz, R.Terrell *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207
36. J.M.McEuen, R.P.Nelson, R.G.Lawton *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 690
37. J.K.Whitesell, S.W.Felman *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1663

Глава 8. Альдольная реакция

8.1 Введение 203
8.2 Основный и кислотный катализ 203
8.3 Литиевые еноляты 205
8.4 Силиленоляты 205
8.4.1 Реакция Мукаямы 205
8.4.2 Ацетали как электрофилы в реакции с силиленолятами 208
8.4.3 Силиленоляты как предшественники енолят-анионов 210
8.5 Диастереоселективность 212
8.5.1 Реакции альдегидов, содержащих асимметрический центр 212
8.5.2 Диастереоселективность в реакции прохиральных альдегидов с прохиральными енолятами 214
8.5.3 Реакции енолятов, содержащих асимметрический центр 217
8.5.4 Вспомогательные реагенты Эванса 219
8.5.5 Еноляты, содержащие хиральные заместители при атоме металла 221
8.5.6 Асимметрический катализ 222
8.5.7 Органокатализ 224
8.6 Использование альдольной реакции в синтезе природных соединений 226
8.7 Литература 230

8.1 Введение

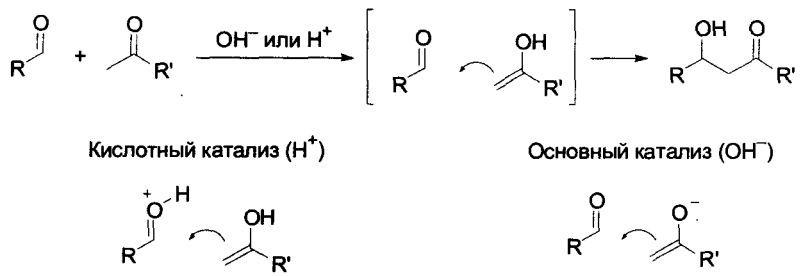
Альдольная реакция — один из универсальных методов образования С—С-связи. Открытая более 100 лет назад, эта реакция и по сей день широко используется в синтетической практике, однако за прошедший период методология альдольной реакции претерпела прямо-таки фантастические изменения. Условия проведения реакции, реагенты, круг целевых продуктов — все эти составляющие приобрели совершенно иной вид. Более того, кроме самого факта образования С—С-связи на первый план вышли вопросы диастерео- и энантиоселективности. В рамках одной главы невозможно изложить все методики синтеза и приложения альдольной реакции, поэтому мы ограничимся рассмотрением лишь принципиальных подходов.

8.2 Основный и кислотный катализ

Согласно общему уравнению, альдольная реакция включает взаимодействие двух карбонильных соединений, одно из которых способно к енолизации (схема 8.1). Образование С—С-связи можно представить как взаимодействие карбонильной группы с енолом. Однако на самом деле эти компоненты недостаточно реакционноспособны, и для проведения реакции необходимо активировать либо электрофильный компонент (карбонильную группу), либо нуклеофильный (енол). Для активации карбонильной группы используется кислота, для активации нуклеофила — основание. Таким образом, альдольная реакция

может быть проведена как в кислых, так и в основных условиях, но, несмотря на это различие, по своему механизму оба варианта очень похожи, поскольку на стадии образования C–C-связи происходит один и тот же тип перемещения электронной плотности — от π-системы енола к π-системе карбонильной группы.

Схема 8.1

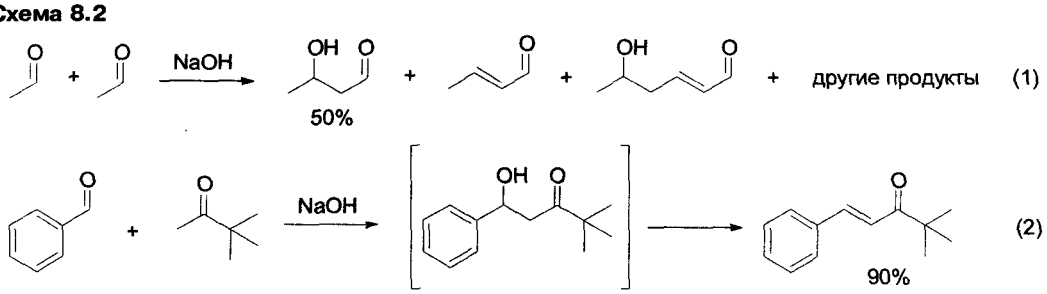


В классическом варианте реакцию проводят при действии щелочи в водно-спиртовых средах.[1] Согласно общему механизму, щелочь выступает в качестве катализатора, но иногда для ускорения процесса ее берут в стехиометрических количествах. В реакцию можно вводить алифатические альдегиды, когда один и тот же реагент выступает в качестве как электрофильного, так и нуклеофильного компонента, однако выходы соответствующих альдолей (β-гидроксикарбонильных соединений) зачастую невысоки из-за множества побочных процессов. Например, при конденсации ацетальдегида выход альдоля составляет всего 50%, а остальное — продукты олигомеризации (уравнение 1, схема 8.2). Еще сложнее провести направленное сочетание двух близких по реакционной способности карбонильных соединений.

Конденсацию двух разных субстратов удается провести эффективно лишь в том случае, когда вещества существенно различаются по склонности к енолизации и способности к электрофильной атаке. Например, если используются неенолизуемые субстраты, такие как ароматические альдегиды, в сочетании с кетонами (уравнение 2). При этом, однако, от альдолей происходит отщепление воды, что, очевидно, связано с образованием сопряженной системы двойной связи с ароматическим кольцом.

Основная проблема классического подхода, который подразумевает использование протонной кислоты или основания, заключается в равновесном образовании енолов и енолят-анионов. Концентрация этих частиц в протонных растворителях, как правило, очень мала, а концентрации исходных субстратов и продуктов очень высоки, и они могут реагировать с

Схема 8.2

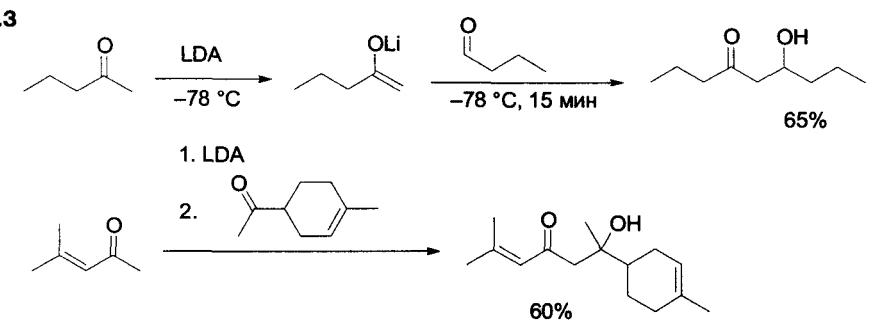


енолами (или енолят-анионами). В результате проведение направленного сочетания во многих случаях становится крайне затруднительной задачей.

8.3 Литиевые еноляты

Ключом к решению этой проблемы стало использование сильных ненуклеофильных оснований — амидов щелочных металлов, которые полностью депротонируют карбонильное соединение. Депротонирование происходит очень быстро при −78 °С в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран или эфир (детали генерации литиевых енолятов обсуждались в гл. 7). Прибавление альдегида к енолят-аниону приводит к быстрому образованию С−С-связи, а мягкий гидролиз позволяет выделить β-гидроксикарбонильные соединения. Как показано в уравнении 1 на схеме 8.3, таким путем удается решить проблему взаимодействия бутаналя и 2-пентанона и получить целевой гидроксикетон.[2] Количественная генерация литиевого енолята позволяет вовлечь в альдольную реакцию даже два разных кетона (уравнение 2).

Схема 8.3



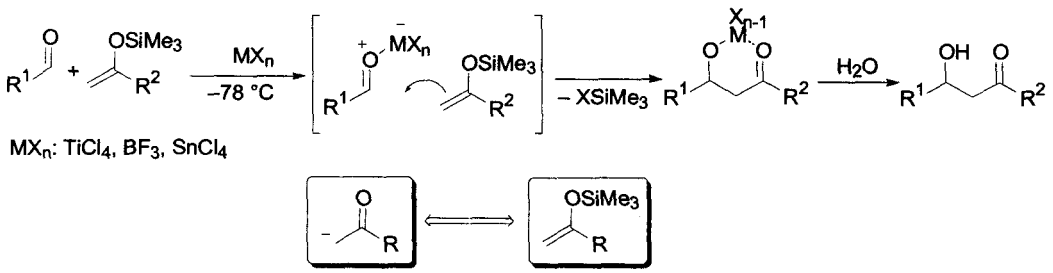
Литиевые еноляты получили большое распространение не только для направленной альдольной реакции, но и как нуклеофилы во многих других процессах (подробнее см. гл. 7). Существенным недостатком этих реагентов является очень высокая основность, что, в свою очередь, накладывает определенные ограничения на круг используемых субстратов. Таким образом, несмотря на ряд преимуществ высокореакционноспособных енолят-анионов, была очевидна необходимость в разработке более совершенного и более мягкого метода.

8.4 Силиленоляты

8.4.1 Реакция Мукаямы

В 1973 г. японский химик Теруаки Мукаяма предложил вариант кислотно-катализируемого альдольного сочетания, где вместо протонной кислоты используется кислота Льюиса, а вместо енолов —силиленоляты (схема 8.4).[3] Эта модификация стала необычайно распространенной и впоследствии получила имя автора — альдольная реакция Мукаямы (*the Mukaiyama aldol reaction*). Реакция проходит гладко при низкой температуре, дает высокие выходы продуктов и имеет широкую область применения.[4]

Схема 8.4

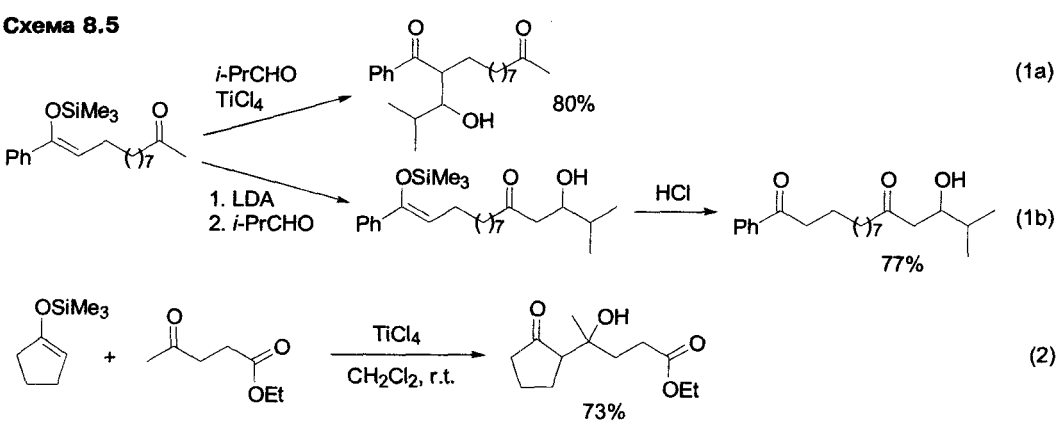


Существенным достоинством реакции с силиленолятами является тот факт, что эти соединения легко получаются и очень удобны в обращении (подробнее о силиленолятах см. гл. 7). В таком варианте, как и при взаимодействии литиевых енолятов с альдегидами, заранее определены роли: силиленолят — нуклеофил, а активированный альдегид — электрофил.

Различие между условиями реакций литий- и силиленолятов можно проиллюстрировать уравнениями, приведенными на схеме 8.5. В присутствии кислоты Льюиса с альдегидом реагирует только фрагмент силиленолята, а кетогруппа не затрагивается (уравнение 1а). В основных условиях реакционная способность обращается, так как силиленолятный фрагмент не участвует в альдольной реакции, а в роли нуклеофильного компонента выступает кетонная часть субстрата. После кислотного гидролиза реакционной смеси силиленолят дает кетон с хорошим выходом (уравнение 1b).[5] Сложноэфирная группа также не затрагивается в условиях реакции Мукаямы, что не может быть достигнуто для литиевых енолятов (уравнение 2).[6]

Для проведения сочетания силиленолята с альдегидом важную роль играет кислотный медиатор — без него реакция не идет даже при комнатной температуре. Более того, от выбора кислоты Льюиса зачастую зависит хемо- и стереоселективность реакции. В классическом варианте используются такие стандартные кислоты Льюиса, как тетрахлориды титана или олова, эфират трифторида бора, но, как было показано позднее, практически любые соли металлов, способные координироваться с кислородом карбонильной группы, могут промотировать альдольную реакцию. На самом деле, влияние природы кислоты Льюиса на результат альдольной реакции оказалось настолько значительным, что в течение последних тридцати лет

Схема 8.5

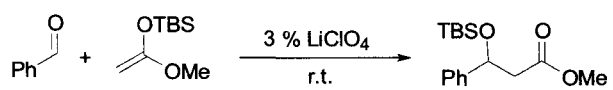


основные усилия химиков были сосредоточены на вариации именно этого компонента.

По координационным свойствам кислоты Льюиса подразделяют на монодентатные, предоставляющие для образования связи всего одну вакантную орбиталь, и полидентатные, способные образовывать меж- или внутримолекулярные комплексы с двумя или более лигандами. К классическим монодентатным кислотам относятся соединения бора, а к полидентатным — производные титана и олова. Особенности реакций полидентатных кислот Льюиса будут подробнее рассмотрены при обсуждении проблем диастереоселективности в разд. 8.5.2.

Кроме наиболее распространенных соединений бора, титана и олова в качестве кислоты Льюиса могут выступать соли лития, из которых наибольшую популярность приобрел перхлорат лития. Эта соль настолько хорошо растворима в эфире, образуя сольватированный ион лития, что может быть приготовлен пятимолярный раствор. Однако сольватация заметно понижает льюисовскую кислотность иона лития и делает его менее активным катализатором. При переходе к хлористому метилену растворимость $LiClO_4$ существенно падает (строго говоря, она становится близкой к нулю), а активность — резко возрастает. Как показано на схеме 8.6, взаимодействие бензальдегида с силилкетенацеталем в эфире протекает в течение нескольких дней, в то время как в хлористом метилене, в котором катализатор практически нерастворим, процесс завершается за несколько минут.[7] Следует отметить, что это достаточно общее правило, характерное для реакций, катализируемых кислотами Льюиса: наиболее часто используют некоординирующие растворители типа хлористого метилена и толуола и крайне редко применяют эфир или тетрагидрофуран.

Схема 8.6

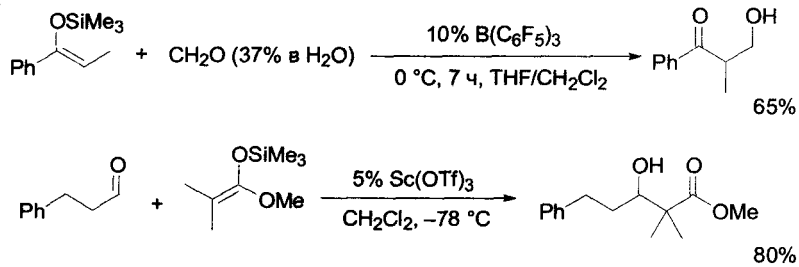


Et_2O, 5 дней, конверсия 86%
CH_2Cl_2, 15 мин, конверсия 100%

Все обычные кислоты Льюиса чрезвычайно чувствительны к гидролизу, поэтому реакции с их участием должны проводиться в абсолютных растворителях в атмосфере инертного газа. В этой связи следует отметить трис-(пентафторфенил)боран, который по льюисовской кислотности сравним с эфиратом трифторида бора, однако инертен по отношению к воде. Это обстоятельство позволяет использовать для альдольной реакции воду как сорастворитель, что в некоторых ситуациях, когда альдегид берется в виде водного раствора, существенно упрощает задачу проведения реакции (уравнение 1, схема 8.7).[8] Таким же свойством обладает трифлат скандия, достоинством которого является еще и тот факт, что эта кислота Льюиса может быть выделена из реакционной смеси и использована повторно без потери активности.[9] Следует также подчеркнуть, что в отличие от других кислот Льюиса $B(C_6F_5)_3$ и $Sc(OTf)_3$ эффективны в каталитических количествах (уравнения 1 и 2).

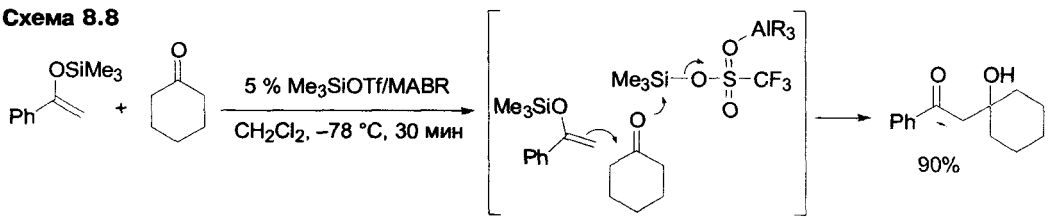
Очень интересной кислотой Льюиса является триметилсилилтрифлат (TMSOTf), который обычно недостаточно эффективен для промотирования

Схема 8.7



альдольной реакции. Однако его активность может быть существенно повышена добавлением бис(2,6-ди-*трет*-бутил-4-бромфенокси)метилалюминия (MABR). Считается, что алюминиевое производное комплексуется с атомом кислорода трифлатной группы, приводя к поляризации связи Si—O, что создает более сильный положительный заряд на атоме кремния и делает тем самым силильный реагент более реакционноспособным. Применяя такую комбинацию кислот Льюиса, удается гладко провести нуклеофильное присоединение силиленолята к достаточно неактивному субстрату — циклогексанону (схема 8.8).[10]

Схема 8.8



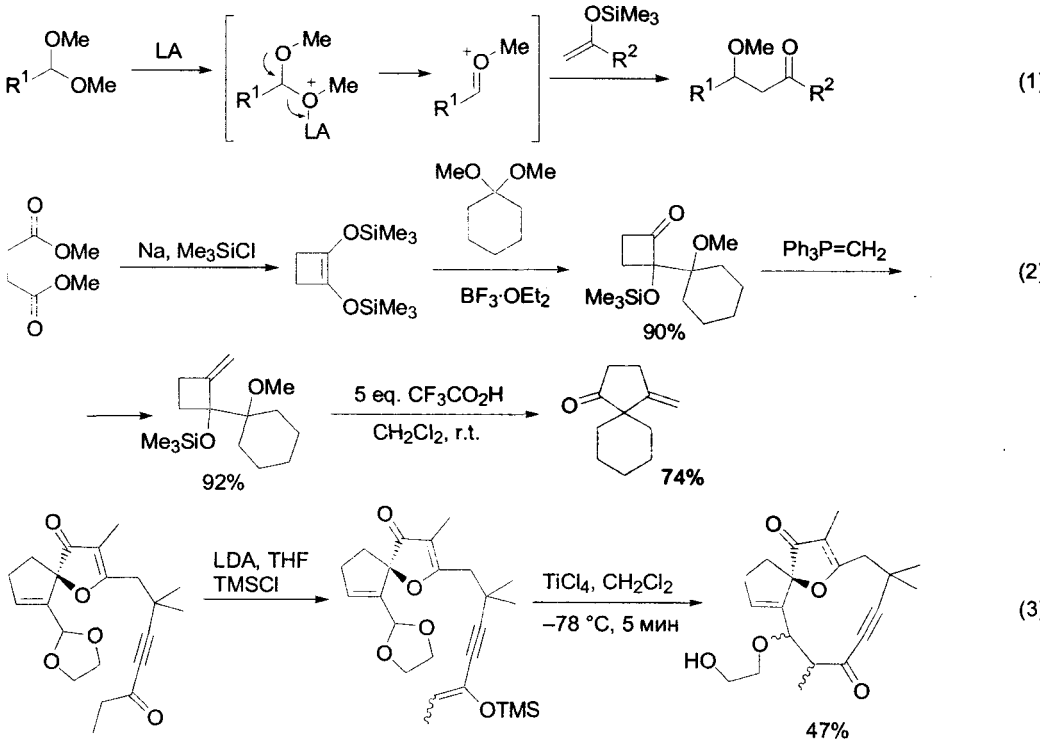
8.4.2 Ацетали как электрофилы в реакции с силиленолятами

Ацетали и кетали могут рассматриваться как эквиваленты альдегидов и кетонов, они служат электрофильными реагентами в кислотно-катализируемом сочетании с силиленолятами (уравнение 1, схема 8.9). В этом случае активная электрофильная частица генерируется при отрыве алкоксигруппы от ацеталя под действием кислот Льюиса.[11]

Пример использования этой реакции приведен в уравнении 2. Бис(силокси)циклобутен реагирует с диметилкеталем циклогексанона, и образующееся производное циклогексилциклобутанона трансформируется в спироциклический кетон. Принципиальное отличие ацеталя от альдегида — совместимость с сильными основаниями. Это свойство позволило использовать сильное основание для генерации силиленолята из кетона, содержащего ацетальный фрагмент, с последующим внутримолекулярным сочетанием (уравнение 3).[12]

Как отмечалось выше, TMSOTf не активирует карбонильные субстраты.[13] В случае же ацеталей он оказался чрезвычайно полезной кислотой Льюиса, которая эффективна даже при −78 °C. В этом процессе TMSOTf является истинным катализатором, который вначале расходуется на образование карбокатионной частицы, а затем регенерируется после стадии образования C—C-связи (уравнение 1, схема 8.10). Эта реакция позволяет проводить синтез соединений с соседними тетразамещенными атомами углерода, что довольно затруднительно с помощью других методов (уравне-

Схема 8.9



ние 2). Следует отметить, что разницы в реакционной способности ацетальной и кетогрупп оказывается достаточно для проведения селективной реакции с участием бифункционального субстрата (уравнение 3).

В отличие от силиленолятов, алкоксисиланы оказались очень реакционноспособными О-нуклеофилами в реакциях с карбонильными соединения-

Схема 8.10

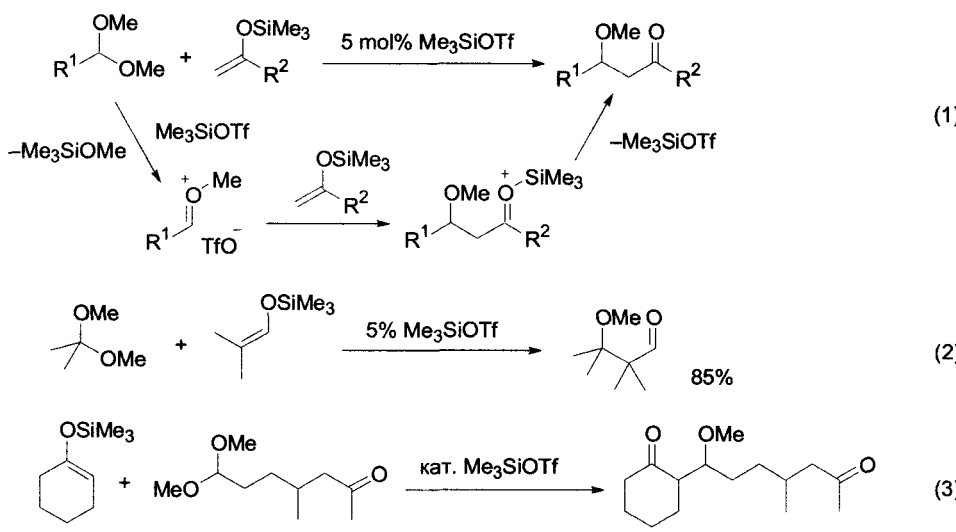
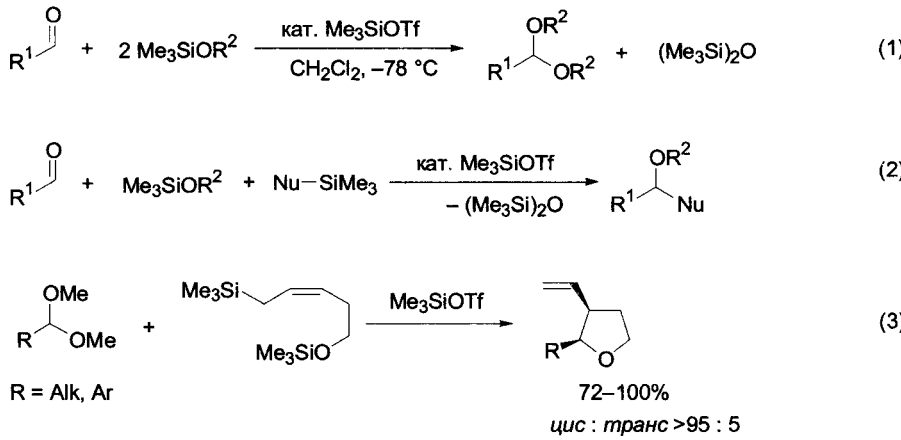


Схема 8.11

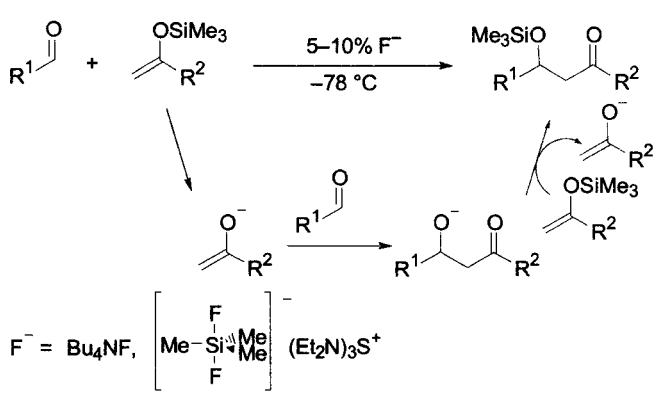


ми в присутствии TMSOTf. Благодаря этому обеспечивается возможность проведения ацетализации альдегидов и кетонов в апротонных условиях (уравнение 1, схема 8.11).[13,14] Образующиеся при этом ацетали являются предшественниками алкоксизамещенного карбокатиона, что позволяет проводить трехкомпонентное сочетание, исходя из карбонильного субстрата, алкоксисилана и силильного нуклеофила, согласно уравнению 2. Если же нуклеофильный фрагмент находится в молекуле алкоксисилана, то в процессе реакции произойдет внутримолекулярное образование C–C-связи, приводящее к циклическому продукту, как это проиллюстрировано в уравнении 3 (см.[15]).

8.4.3 Силиленоляты как предшественники енолят-анионов

Использование силиленолятов в присутствии кислоты Льюиса является эквивалентом кислотно-катализируемой альдольной реакции. Однако существует и основно-катализируемый вариант сочетания с участием силиленолятов. Так, при действии каталитического количества фторид-аниона силиленоляты реагируют с альдегидами, давая альдоли с хорошими выходами (схема 8.12).[16] Этот процесс аналогичен реакции алкилирования силиленолятов, промотируемой фторид-ионом, рассмотренной в предыдущей главе. Несмотря на то что механизм сочетания подразумевает участие енолят-анионов, реакции, катализируемые фторид-ионом, осуществляют в

Схема 8.12



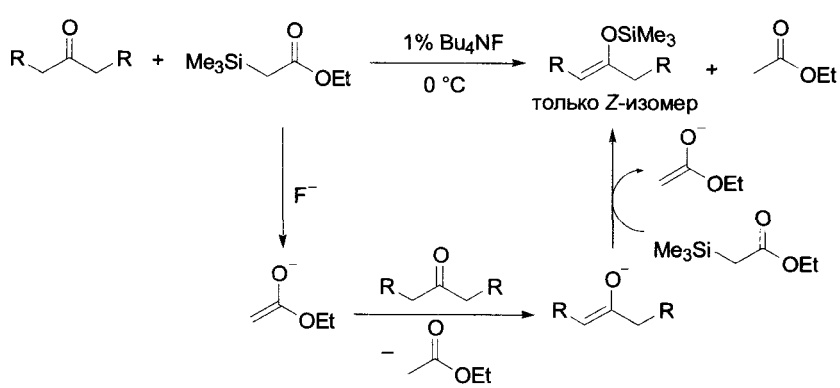
более мягких условиях по сравнению с реакцией литиевых енолятов, генерируемых при действии таких сильных оснований, как LDA.

В качестве источника фторид-иона наиболее популярным является фторид тетрабутиламмония, хотя существуют и другие более сложные и дорогие, но в то же время более эффективные реагенты, такие как производные пентакоординационного кремния, в частности показанный на схеме 8.12 трис(диэтиламино)сульфонийтриметилдифторсиликат. Недостатком тетрабутиламмониевого производного является тот факт, что из-за высокого сродства фторида к протону эту соль крайне трудно приготовить в безводном состоянии. Этот недостаток может сказаться, если требуется вовлечь енолят-анион в сочетание с неактивным электрофилом — в присутствии воды возможна побочная реакция протонирования енолята. Реагент на основе пентакоординационного кремния лишен такого недостатка, однако его высокая стоимость несколько ограничивает возможности его использования.

В связи с проблемой источника фторид-иона возникает вопрос: а почему нельзя использовать фториды щелочных металлов, например KF? Дело в том, что эти соли практически нерастворимы в органических растворителях. В ряде случаев растворимость соли можно повысить, добавляя краун-эфир, однако, как правило, даже в такой модификации реакция протекает несколько хуже, чем в присутствии фторидов тетраалкиламмониевых солей.

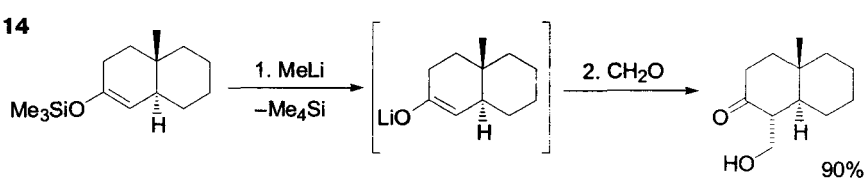
Енолят-анионы, генерируемые при действии фторид-аниона, могут выступать в качестве оснований. На этом основан метод синтеза термодинамически более стабильных *Z*-силиленолятов из кетонов и α-триметилсилилацетата (схема 8.13).[17]

Схема 8.13



Как мы отмечали в предыдущей главе, силиленоляты могут служить предшественниками енолятов лития при действии алкиллитиевых реагентов. Пример такого подхода при проведении альдольной реакции приведен на схеме 8.14 (см.[18]). Преимуществом этого метода по сравнению с использованием LDA является отсутствие примеси вторичного амина (диизопро-

Схема 8.14



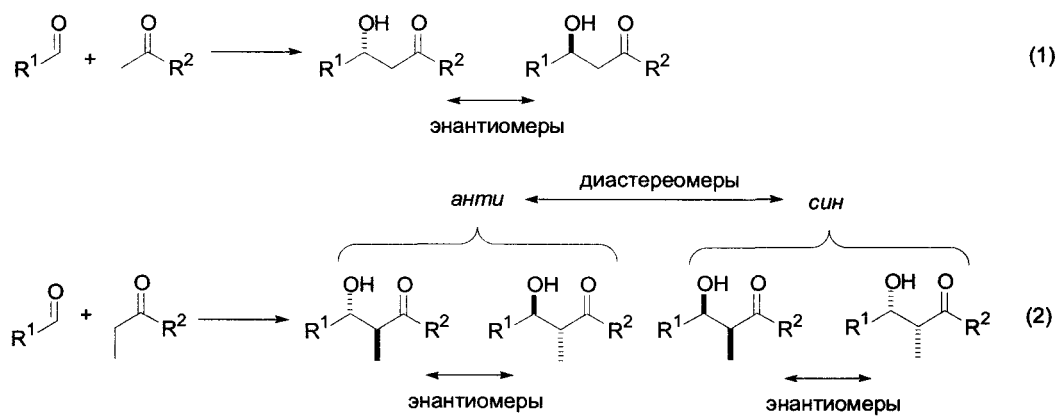
пиламина), который может способствовать установлению равновесия между региоизомерными енолятами.

8.5 Диастереоселективность

Огромное количество исследований альдольной реакции, выполненные в 1980-х гг., позволяют рассматривать эту трансформацию как общий и надежный метод образования С–С-связи. Однако на этом «история» альдольной реакции не заканчивается, а только начинается! Дело в том, что фрагмент α-замещенного β-гидроксикетона и родственный ему фрагмент 1,3-диола очень часто встречаются в природных и биологически активных соединениях. Поэтому встает вопрос о контроле диастерео- и энантиоселективности. Прежде чем перейти к изложению подходов к решению проблемы селективности, стоит напомнить некоторые аспекты стереохимии.

При взаимодействии енолятов метилкетонов с альдегидами генерируется хиральный центр, и, следовательно, в общем случае образуется смесь равных количеств двух энантиомеров (уравнение 1, схема 8.15). В случае енолятов этилкетонов возникают два хиральных центра, и, соответственно, образуются две пары диастереомеров: с *син-* и *анти*-расположением заместителей (уравнение 2). Соотношение *син-* и *анти*-изомеров отражает диастереоселективность реакции, а соотношение энантиомеров отражает энантиоселективность. Следовательно, в реакции метилкетонов следует решать проблему энантиоселективности, а при альдолизации этилкетонов необходимо рассматривать три параметра: соотношение *син-* и *анти*-изомеров, соотношение энантиомеров *син*-изомера и соотношение энантиомеров *анти*-изомера. В этом случае наиболее сложной задачей является получение одного гидроксикетона из четырех возможных.

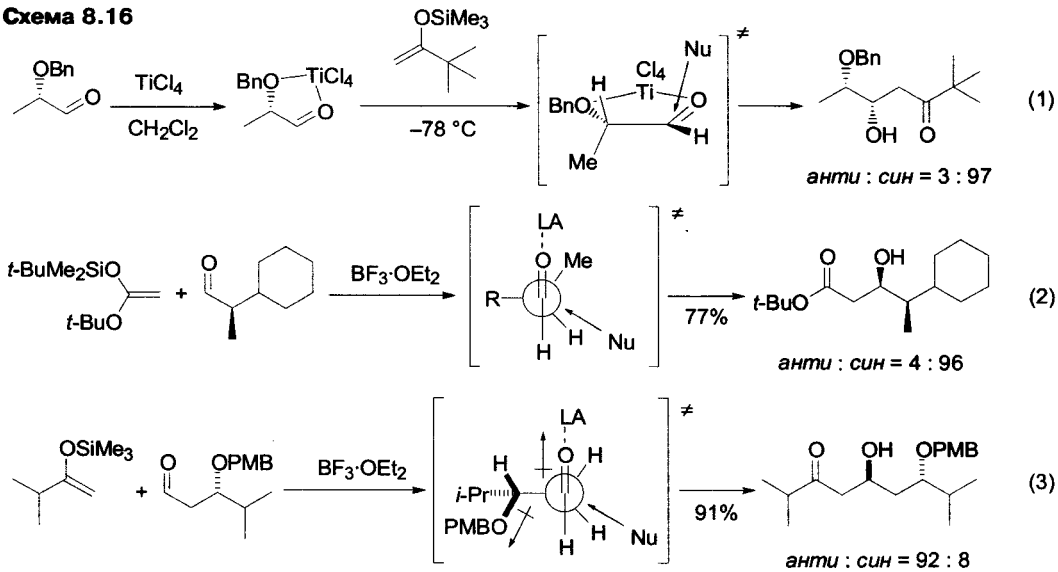
Схема 8.15



8.5.1 Реакции альдегидов, содержащих асимметрический центр

Простейший способ контролируемого создания нового стереоцентра включает проведение диастереоселективной реакции с альдегидами, уже содержащими один или несколько асимметрических атомов углерода. Как отмечалось в гл. 6, для присоединения металлорганических нуклеофилов к

Схема 8.16

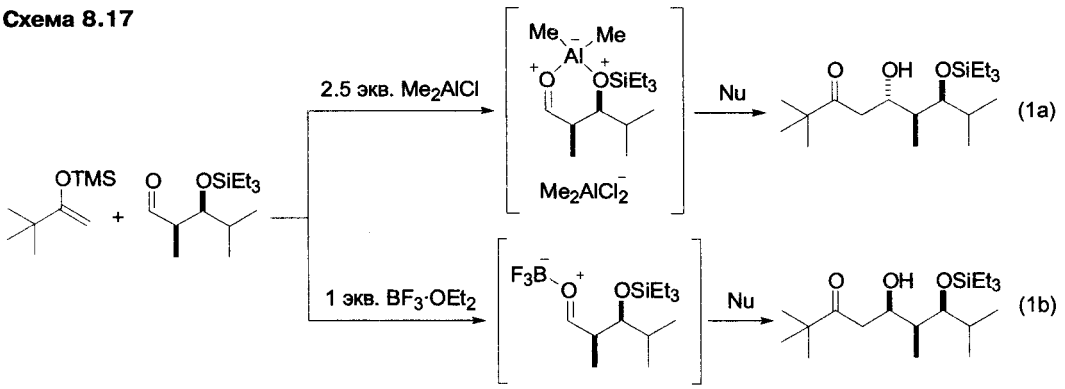


карбонильной группе были сформулированы правила, основанные на конформационном анализе и концепции хелатирования и позволяющие предсказать стереохимический результат процесса. Эти правила также могут быть с успехом применены к альдольной реакции, где в качестве нуклеофильного компонента выступает силиленолят. В частности, наличие α-алкоксизаместителя в альдегиде позволяет проводить сочетание с енолятом с высокой *син*-селективностью при использовании хелатирующей кислоты Льюиса (уравнение 1, схема 8.16).[19] При наличии объемистых алкильных групп у α-углеродного атома *син*-продукты образуются согласно правилу Фелкина—Ана; для таких процессов наиболее удачным медиатором служит эфират трифторида бора (уравнение 2).[20]

Алкоксизаместитель у β-атома углерода также оказывает заметный эффект, способствуя образованию 1,3-*анти*-продукта, как это показано в уравнении 3. Вероятно, высокая селективность реакции связана с преимущественной *анти*-ориентацией диполей связей C—O и C=O в переходном состоянии.[21]

Достаточно широко используются Al-содержащие кислоты Льюиса, среди которых кроме простейших $AlCl_3$ и $AlBr_3$ также алкилзамещенные производные, причем кислотность Льюиса убывает по мере увеличения числа алкильных групп в ряду $AlCl_3 > EtAlCl_2 > Et_2AlCl > Et_3Al$. Несмотря на то что эти соединения обычно рассматриваются как монодентатные кислоты Льюиса, модель хелатирования с их участием все же может реализовываться при использовании двух эквивалентов кислоты (уравнение 1а, схема 8.17). В данном случае образуется хелат, содержащий четырехкоординационный атом алюминия, а второй эквивалент кислоты связывает хлорид-анион, в результате чего образуется диастереомер с *анти*-ориентацией гидроксигруппы относительно соседнего метильного заместителя. Взаимодействие тех же реагентов в присутствии одного эквивалента эфирата трифторида бора, который не способен к хелатированию, приводит к *син*-диастереомеру, что соответствует правилу Фелкина—Ана (уравнение 1b).[22]

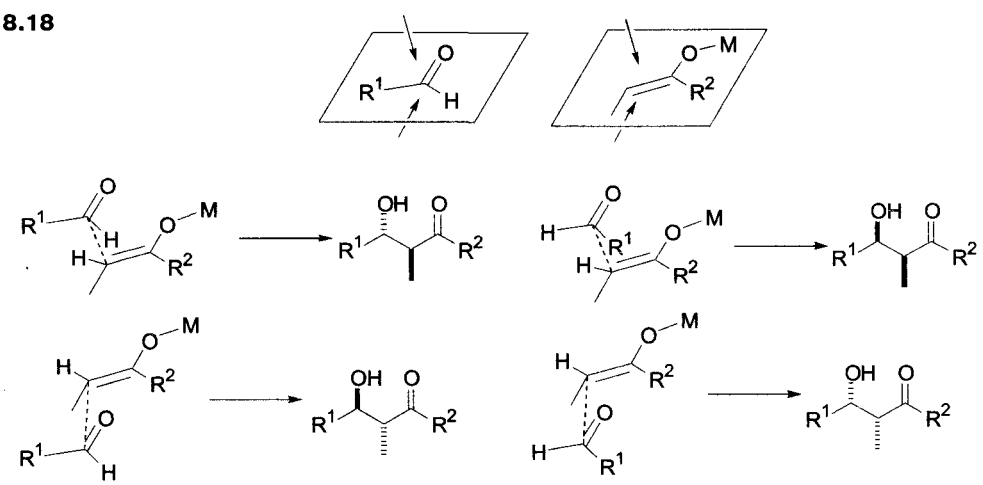
Схема 8.17



8.5.2 Диастереоселективность в реакции прохиральных альдегидов с прохиральными енолятами

Задача создания двух хиральных центров при отсутствии в альдегидном фрагменте асимметрического центра существенно более сложна. В стандартных вариантах альдольной конденсации Мукаямы диастереоселективность, как правило, невысока и не всегда предсказуема, что заставило серьезнее задуматься о механизме этой реакции. Первый вопрос, на который необходимо дать ответ: от чего зависит селективность? Простой стереохимический анализ показывает, что предпочтительность образования одного из диастереомеров определяется относительной ориентацией реагирующих сторон нуклеофила и электрофила (схема 8.18). В то же время для преобладания одного из энантиомеров требуется предпочтительность атаки с определенной стороны для каждого из реагентов.

Схема 8.18

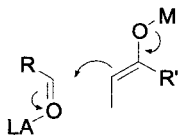


Далее эти принципы проиллюстрированы на конкретных примерах, а пока полезно ввести дополнительные термины. Можно предложить две механистические модели образования C–C-связи (схема 8.19).

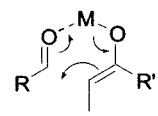
1. Открытая (или ациклическая) модель. Переходное состояние имеет много степеней свободы, поскольку возможно незатрудненное вращение

Схема 8.19

ациклическая модель



циклическая модель

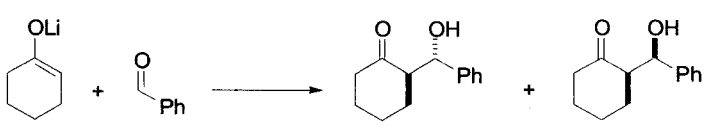


вокруг нескольких связей (прежде всего, относительно образующейся С–С-связи), что в итоге приводит к низкой селективности.

2. Циклическая модель (модель Циммермана–Тракслера) включает шестичленное переходное состояние. Такая ситуация характерна для енолятов, у которых атом металла обладает заметной льюисовской кислотностью, необходимой для координации карбонильной группы.

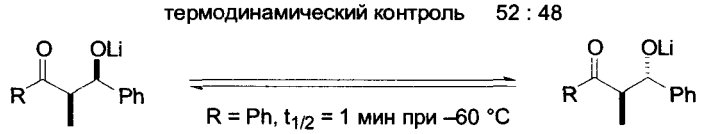
Если рассмотреть классические методы направленной альдольной конденсации, а именно взаимодействие литиевых енолятов с альдегидами и реакцию Мукаямы, то можно найти примеры, в которых достигается умеренная селективность. В частности, в реакции литиевого енолята циклогексанона с бензальдегидом в кинетически контролируемых условиях соотношение *анти/син* составило 84 : 16, однако в условиях термодинамического контроля оно близко к 1 : 1 (уравнение 1, схема 8.20). Это связано с тем, что диастереомерные литиевые альдоляты — первичные продукты реакции — склонны к взаимопревращению из-за возможности ретро-альдолизации, причем скорость этого процесса (взаимопревращения альдолятов) зависит, главным образом, от природы енолята. Для енолятов пропиофенона равновесие устанавливается очень быстро даже при низкой температуре, а для менее стабильных енолятов, полученных из алифатических кетонов, необходима комнатная температура (уравнение 2).[23]

Схема 8.20



(1)

кинетический контроль 84 : 16
термодинамический контроль 52 : 48



(2)

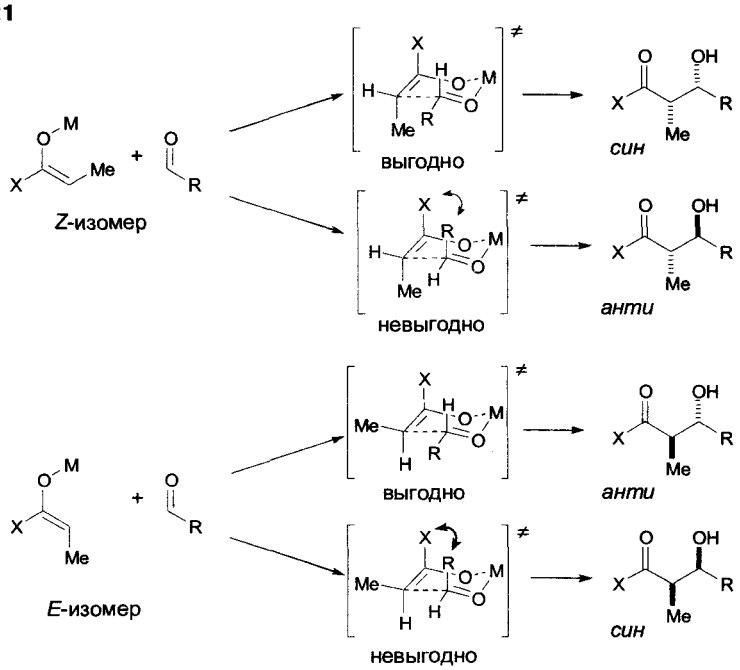
R = Ph, $t_{1/2}$ = 1 мин при –60 °C
R = *t*-Bu, $t_{1/2}$ = 8 ч при 25 °C

В отличие от реакции с литиевыми енолятами в реакции Мукаямы нет проблемы обратимости, и известно достаточно много примеров, где достигается приемлемая диастереоселективность (>90 : 10). Однако сформулировать общие правила, позволяющие предсказывать стереохимию образующихся центров, практически невозможно, поскольку реакции триалкилсилиленолятов с альдегидами реализуются через открытое переходное состояние (ациклическая модель), для которого характерно множество трудно контролируемых степеней свободы.

Очевидно, что селективность в случае циклической модели будет выше, чем для открытой, так как циклическое переходное состояние обеспечивает

более выраженные стерические взаимодействия, и, следовательно, более эффективную передачу стереохимической информации. Рассмотрим возможные пути реакции енолятов при реализации циклической модели (схема 8.21). Как следует из правил конформационного анализа, для шестичленной структуры наиболее выгодна конформация кресла (строго говоря, это особенность насыщенных систем типа циклогексана, в то время как для ненасыщенных циклов правила менее однозначны). Из двух переходных состояний более предпочтительно то, в котором менее выражены 1,3-диаксиальные взаимодействия (отмечены стрелками). В результате из *Z*-енолята преимущественно получается *син*-альдоль, а из *E*-енолята — *анти*-альдоль. Обобщая, можно сформулировать очень важное правило — диастереоселективность определяется геометрией двойной связи енолята.

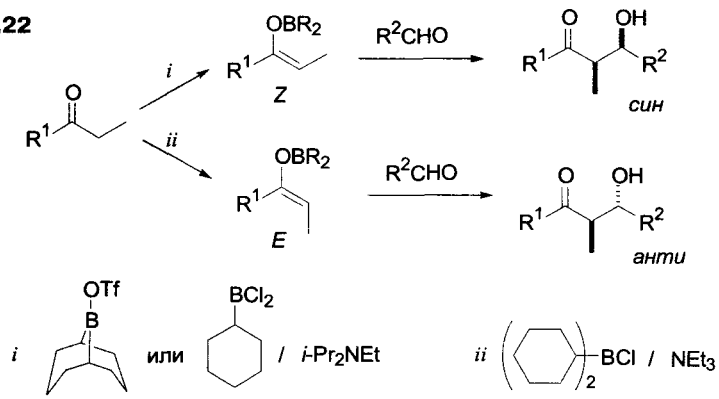
Схема 8.21



Как отмечалось ранее, необходимым условием реализации модели Циммермана–Тракслера является наличие у атома металла енолята вакантной орбитали, способной координироваться с карбонильной группой. В то же время для достижения высокой селективности желательно иметь компактное переходное состояние, чему способствуют короткие связи металл–кислород. С этих позиций очень подходящими элементами являются бор и титан. Во-первых, трехвалентный бор и четырехвалентный титан способны расширять свои координационные числа, т. е. быть кислотами Льюиса, и во-вторых, связи металл–кислород для этих элементов, как правило, достаточно короткие (B–O 1.36–1.47 Å, Ti–O 1.62–1.73 Å, для сравнения: длина связи Li–O 1.92–2.00 Å). Благодаря этим особенностям енолаты бора и титана получили большое распространение как нуклеофилы в альдольной реакции.

Бор-еноляты генерируют *in situ* из кетона и борилирующего реагента в присутствии основания.[24] Варьируя природу реагента, основание и условия проведения реакции, можно контролировать конфигурацию двойной связи енолята, а значит, и стереохимию конечного β-гидроксикетона. При использовании BBN-трифлата или дихлорциклогексилборана и основания Хюнига получается *Z*-енолят и *син*-альдоль, а при действии дициклогексилборхлорида в присутствии триэтиламина генерируется *E*-енолят и *анти*-альдоль (схема 8.22).[25] В данных условиях в подавляющем большинстве случаев соотношение изомеров альдольной реакции превышает 95 : 5.

Схема 8.22



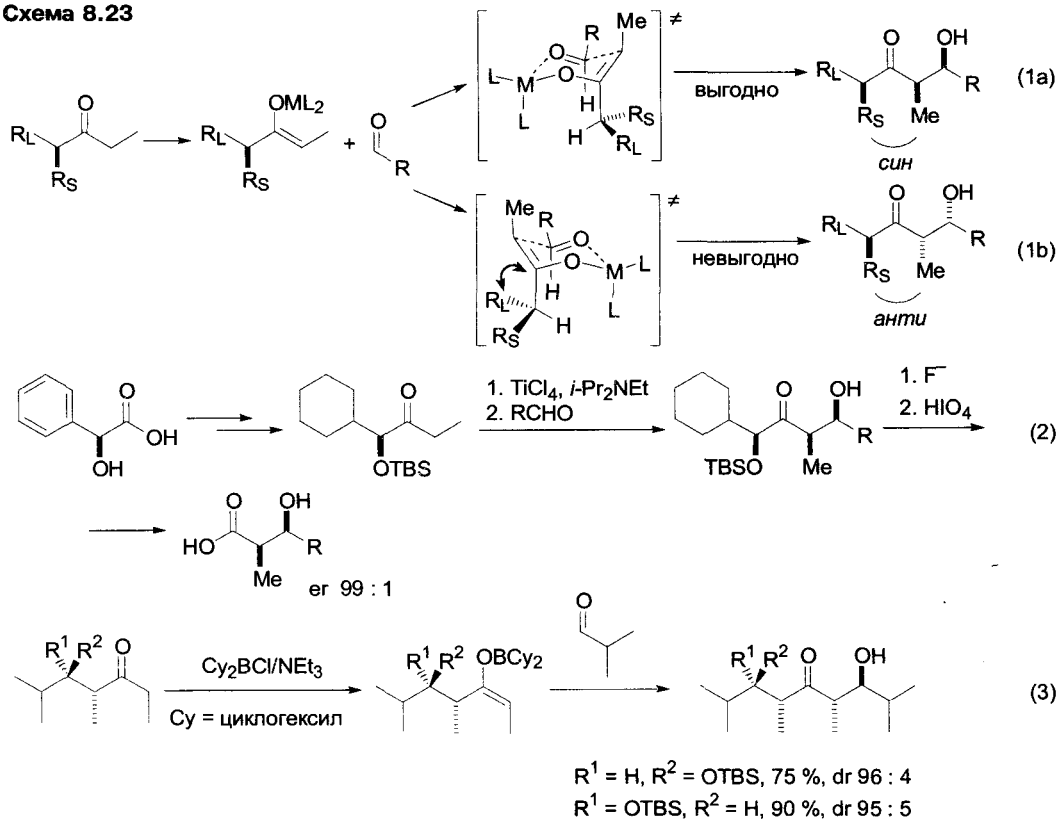
8.5.3 Реакции енолятов, содержащих асимметрический центр

Как следует из предыдущего раздела, разработан ряд подходов, обеспечивающих диастереоселективность альдольной реакции. Следующей задачей, которую надо было решить, стала энантиоселективность сочетания. Наиболее очевидный способ создания хиральных центров с заданной конфигурацией включает перенос стереохимической информации от уже существующих в молекуле асимметрических атомов.

Общее правило для получения альдолей из этилкетонов, содержащих в α-положении два различающихся по объему заместителя, приведено в уравнениях 1a,b на схеме 8.23. Согласно этому правилу, *син*-ориентация заместителей у образующихся стереоцентров задается Z-конфигурацией енолята, а абсолютная конфигурация — существующим в енолате хиральным атомом углерода. Предполагается, что наиболее выгодно переходное состояние с минимальными взаимодействиями аксиального атома водорода с наибольшим заместителем (R_L); в результате будет преимущественно получаться продукт с *син*-расположением метильной группы относительно наименьшего заместителя (R_S).

В уравнении 2 приведен пример использования этого подхода с участием Ti-енолята, генерируемого из α-силоксикетона и тетрахлорида титана. Следует отметить, что исходный кетон получается в несколько несложных стадий из миндальной кислоты. В данном примере силокси(циклогексил)-метильная группа служит хиральным вспомогательным фрагментом, который может быть удален периодатным окислением, приводя к *син*-β-гидроксикислоте с высокой степенью оптической чистоты.

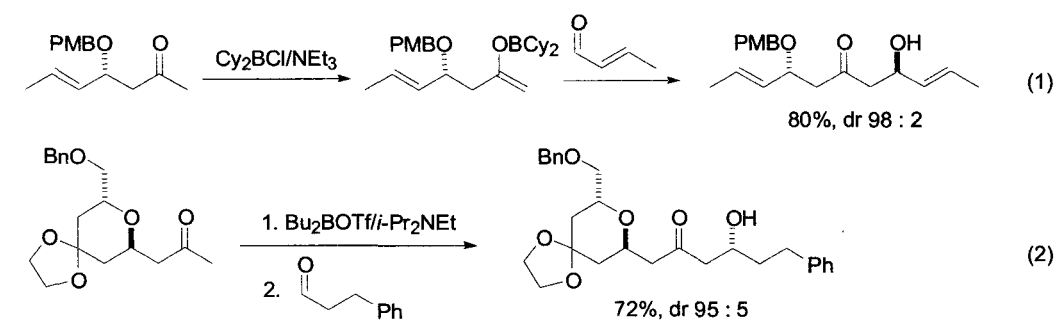
Схема 8.23



Аналогичное правило применимо и для синтеза *анти*-альдолей из соответствующих *E*-енолятов, так что в продукте метильная группа будет иметь *син*-ориентацию относительно наименьшего заместителя (R_S). Уравнение 3 демонстрирует возможности использования этого метода в синтезе соединений, содержащих четыре стереоцентра с заданной конфигурацией. Анализ структуры исходных соединений показывает, что и они были получены по альдольной конденсации.

Очень интересной особенностью β-алкоксизамещенных кетонов оказалась высокая 1,5-*анти*-селективность в реакции бор-енолятов с альдегидами (уравнение 1, схема 8.24). Несмотря на то что объяснения этому факту

Схема 8.24



пока нет, метод оказался достаточно надежным и уже стал применяться в синтезе природных соединений. В качестве алкоксизаместителя наилучшие результаты показывает *пара*-метоксибензилоксигруппа, однако хорошая селективность также может быть достигнута, если связь С—О является частью шестичленного цикла, как показано в уравнении 2 (см.[26]).

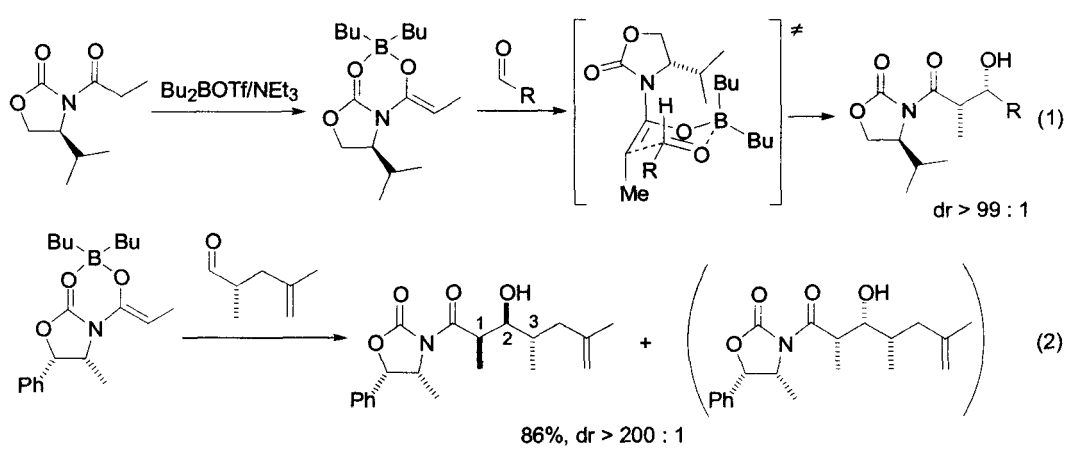
8.5.4 Вспомогательные реагенты Эванса

До сих пор мы рассматривали стереохимию альдольной реакции только для случаев, когда в скелете одного из субстратов сочетания присутствует асимметрический центр, который определяет конфигурацию конечного продукта. В настоящее время широко разрабатывается иной подход, который подразумевает модификацию субстратов (как правило, енолятов) хиральным реагентом.

Один из самых эффективных и распространенных методов для реализации такого подхода основан на реагентах Эванса. В предыдущей главе мы уже упоминали о применении оксазолидинонов в качестве хиральных вспомогательных реагентов для алкилирования производных карбоновых кислот. Подход Эванса успешно применяется и для проведения стереоселективной альдольной реакции с использованием в качестве нуклеофильных компонентов енолятов бора, титана или двухвалентного олова.[27]

Оксазолидиноны обычно образуют *Z*-еноляты, которые при взаимодействии с альдегидами дают исключительно *син*-альдоли, согласно модели Циммермана—Тракслера. Кроме того, как показано в уравнении 1 на схеме 8.25, реагент на основе (*S*)-валинола приводит к соответствующим продуктам с более чем 99%-й диастереоселективностью образующихся стереоцентров по отношению к стереоцентру оксазолидинона, а это значит, что после удаления хирального вспомогательного фрагмента получающаяся β-гидроксикислота будет более чем на 99% состоять из одного изомера из четырех возможных. Разумеется, для получения энантиомерного соединения достаточно использовать (*R*)-изомер валинола, однако несколько более практично с учетом стоимости исходных веществ применение производного эфедрина (уравнение 2). Этот пример интересен еще и тем, что именно оксазолидиноновый фрагмент, а не заместитель у α-атома альдегидной

Схема 8.25

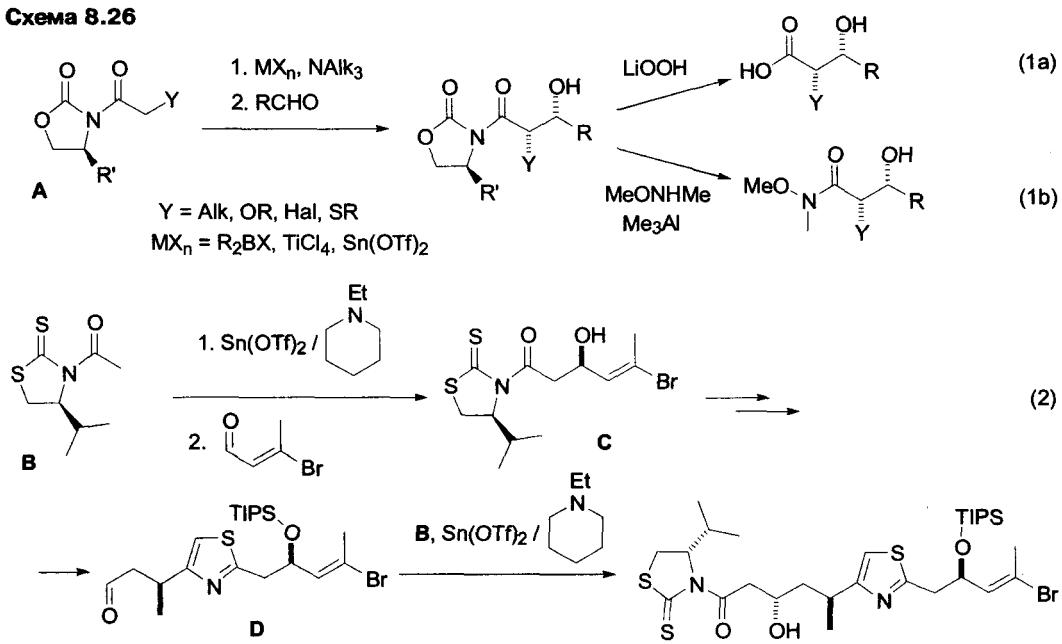


группы, оказывает определяющее влияние на абсолютную конфигурацию образующихся центров, приводя исключительно к 2,3-*анти*-диастереомеру.

Методология Эванса может быть успешно применена к соединениям, содержащим не только алкильный заместитель рядом с карбонильной группой, но и производные с алкокси-, тио- и даже галогензаместителями (уравнения 1a,b на схеме 8.26).

Получающиеся альдоли можно гидролизовать до карбоновых кислот под действием гидропероксида лития (уравнение 1a) или превратить в амиды Вейнреба (уравнение 1b), которые могут быть использованы в реакциях с активными металлорганическими реагентами.

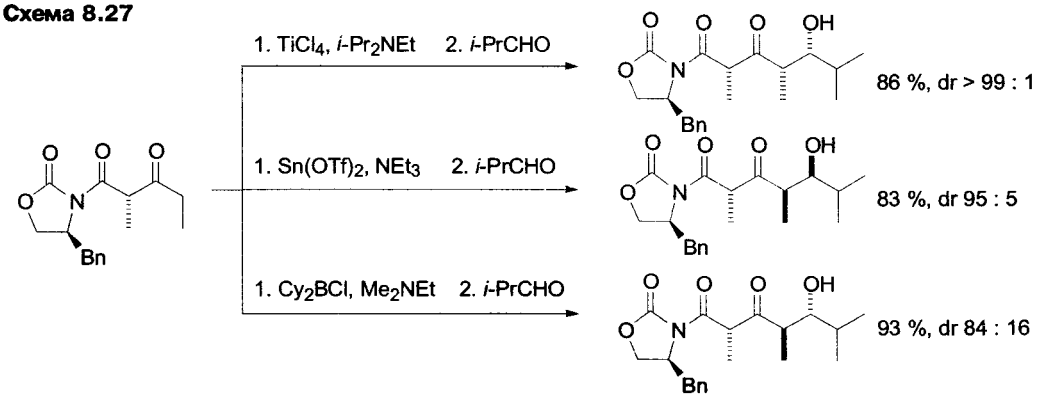
Схема 8.26



Некоторым ограничением методик с участием реагентов Эванса является низкая селективность в реакциях ацетильных производных (структура **A**, Y = H), однако в последнее время наметились пути к решению этой проблемы. Одно из таких решений было найдено с применением дитиоаналога реагента Эванса. Так, использование хирального ацетильного реагента **B** в синтезе фрагмента природного соединения приведено в уравнении 2 (см.[28]). В этом случае дитиопроизводное **B** используется для создания двух стереоцентров. На первом этапе синтеза в реакцию с хиральным енолятом вовлекается *E*-β-бромкротоновый альдегид, что приводит к продукту **C**. Удаление вспомогательного хирального фрагмента с последующим наращиванием цепи привело к полупродукту **D**, который вовлекался в повторную альдольную конденсацию с реагентом **B**.

Путем вариации условий процесса (в первую очередь, природы металла) можно из одного исходного получать различные стереоизомеры продукта. Как показано на схеме 8.27, оксазолидинон Эванса, связанный с фрагментом дипропионата, может служить общим предшественником для получе-

Схема 8.27



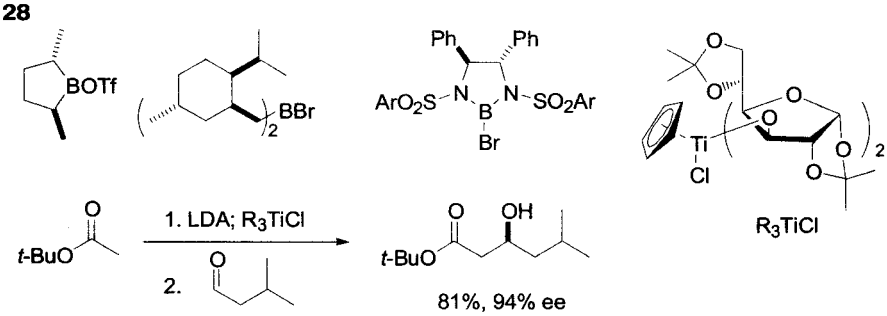
ния в реакции с изомасляным альдегидом двух *син-* и одного *анти*-изомера продукта альдольного сочетания.[29]

8.5.5 Еноляты, содержащие хиральные заместители при атоме металла

Примеры, изложенные в предыдущем подразделе, приводят нас к очень важному выводу: в общем виде проблема селективности альдольной реакции решена. В самом деле, с использованием метода Эванса и его ближайших аналогий было выполнено множество синтезов природных соединений. Тем не менее подход, основанный на использовании хиральных вспомогательных фрагментов, имеет следующий недостаток: для проведения энантиоселективного сочетания хиральный фрагмент (в данном случае — оксазолидинон) должен быть введен в молекулу, а затем удален из получившегося альдоля. Даже принимая во внимания надежность методик введения и удаления хирального фрагмента, это две лишние стадии, которые снижают общий выход.

Более перспективным выглядит подход, в котором хиральность привносится из металлорганического реагента на стадии образования енолята. В таком варианте можно рассчитывать на реализацию энантиоселективного сочетания двух оптически неактивных компонентов — кетона (предшественника енолята) и альдегида. На схеме 8.28 представлены некоторые хиральные реагенты, с успехом применявшиеся для этой цели, и приведен пример энантиоселективного сочетания с использованием титанового производного, модифицированного углеводным остатком.[30]

Схема 8.28



8.5.6 Асимметрический катализ

Общим свойством всех энантиоселективных процессов, рассмотренных выше, является необходимость использования стехиометрического количества оптически активного реагента. Гораздо более эффективным с позиции как простоты исполнения, так и стоимости эксперимента выглядит применение оптически активного реагента в качестве катализатора.[31]

Реакция Мукаямы является очень удобной трансформацией для исследований энантиоселективных каталитических процессов, поскольку для ее проведения требуется внешний активатор — кислота Льюиса. Более того, каталитических альдольных реакций, реализующихся в ахиральных условиях, было разработано достаточно много, и некоторые примеры приводились в настоящей главе. Дело было за малым — синтезировать хиральную кислоту Льюиса и использовать ее в качестве катализатора. В самом деле, задача выглядела достаточно тривиальной, принимая во внимание успехи в области асимметрического катализа, достигнутые в 1980-х гг. Для создания необходимого катализатора требуется всего лишь модифицировать производное бора, титана, олова или алюминия каким-нибудь простым оптически активным соединением, таким как C_2-симметричный диол или диамин. Однако на самом деле все оказалось гораздо сложнее, чем можно было предположить, и, несмотря на большое количество исследований, до середины 1990-х гг. успехи в этой области были более чем скромными.

Рассмотрим общую схему каталитического цикла асимметрической реакции Мукаямы, где в качестве источника хиральности используется кислота Льюиса (схема 8.29). На стереоопределяющей стадии происходит взаимодействие активированного карбонильного соединения с силиленолятом. Для реализации каталитического цикла (*слева*) необходимо регенерировать катализатор LA*, однако эта стадия, как правило, проходит медленно. Быстрее оказывается отщепление силильной группы, которая сама может выступать в качестве эффективного активатора альдегидной группы, приводя к рацемическому продукту (*справа*).

Первый достаточно общий метод энантиоселективной каталитической альдольной реакции основывался на использовании титанового комплекса, где в качестве источника хиральности служит лиганд, содержащий фраг-

Схема 8.29

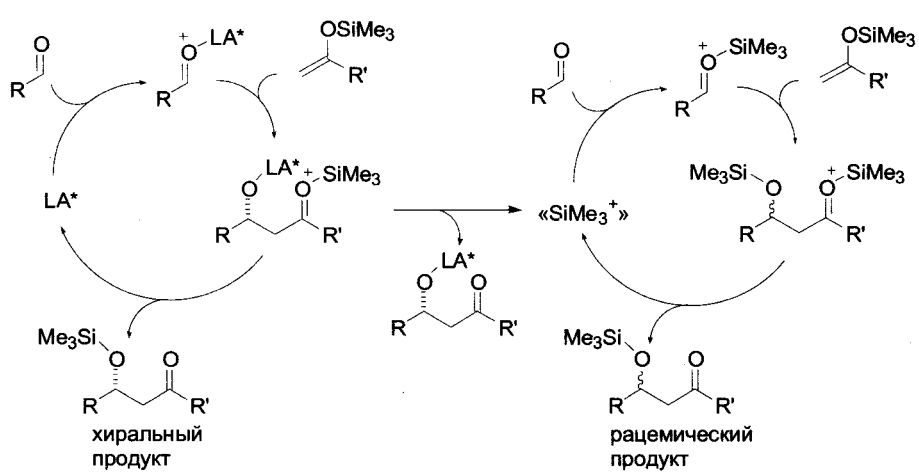
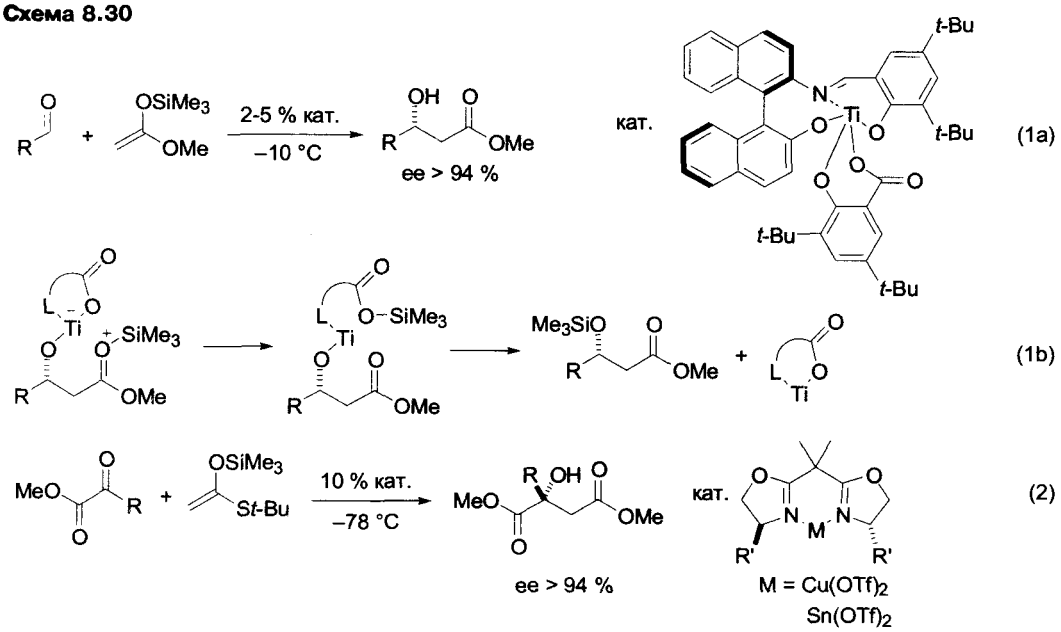


Схема 8.30

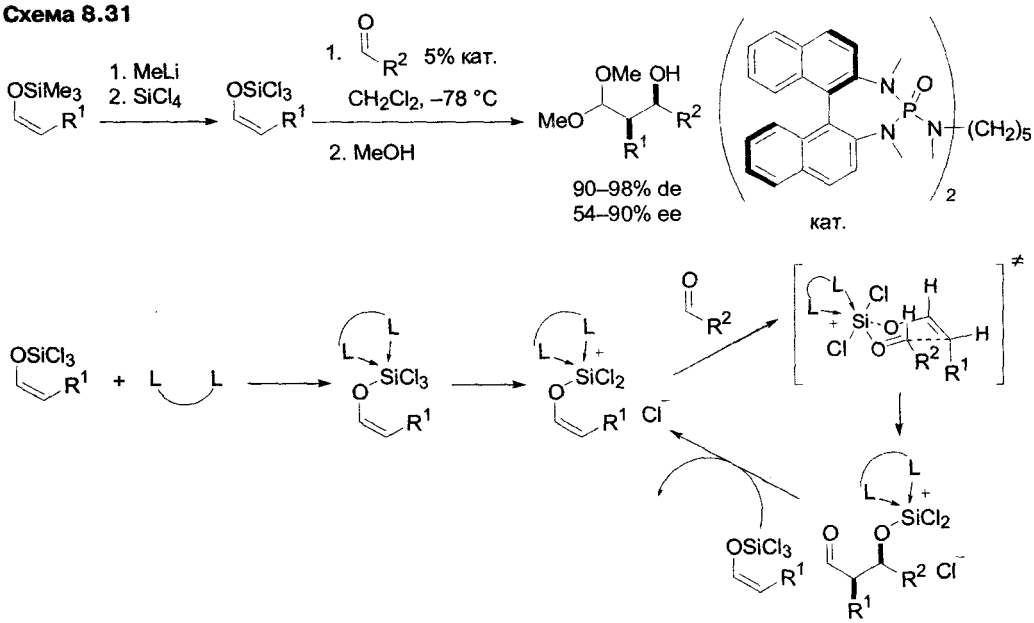


мент 2-амино-2'-гидрокси-1,1-бинафтила (уравнение 1а, схема 8.30).[32] Для проведения сочетания альдегида с метил(триметилсилилкетенацеталем) достаточно небольшого количества катализатора, а оптическая чистота получающего альдоля, как правило, превышает 94%, что соответствует соотношению энантиомеров 97 : 3. Предполагается, что в этом процессе ключевую роль играет карбоксилатная функция в титановом комплексе, которая способствует регенерации катализатора при внутримолекулярном переносе триметилсилильной группы (уравнение 1b)

Другой метод включает использование бисоксазолиновых комплексов меди или олова, получаемых из достаточно доступных хиральных β-аминоспиртов. В данном случае реакция применима только к карбонильным соединениям, содержащим в α-положении сложноэфирную группу, необходимую для хелатообразования (уравнение 2).[33]

Совсем недавно был предложен еще один очень интересный вариант энантиоселективной альдольной реакции, где в качестве силиленолятов используются трихлорсилильные производные, а сам процесс катализируется не кислотой, а бидентатным основанием Льюиса (схема 8.31).[34] Исходные трихлорсилиленоляты могут быть получены из триметилсилильных предшественников через промежуточные литиевые еноляты. Эффект трихлорсилильной группы, вероятно, заключается в способности к образованию гиперкоординационных интермедиатов с участием хирального катализатора. Что особенно важно, стереоопределяющая стадия образования С–С-связи проходит через циклическое шестичленное переходное состояние, что обеспечивает высокую селективность образования *син*-альдоля из *Z*-енолята. После этого реализуется перенос хирального лиганда от первичного продукта к исходному силиленоляту, что тем самым замыкает каталитический цикл. После завершения реакции альдегидную группу трансформировали в более стабильный диметилацеталь.

Схема 8.31

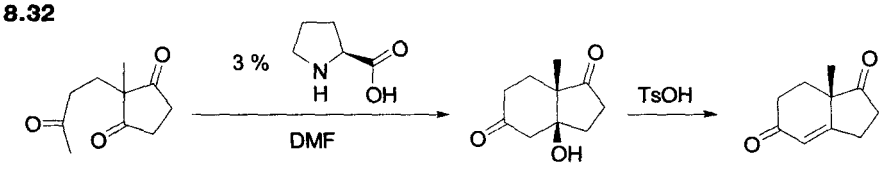


8.5.7 Органокатализ

Во всех предыдущих методах энантиоселективной альдольной реакции использовались еноляты, чаще всего силиленоляты. Последние получаются из кетонов путем введения силильной группы, которая теряется на стадии водной обработки после альдольного сочетания. В последнее время все больше внимания уделяется процессам, в которых используется минимальное количество вспомогательных реагентов. Эта концепция синтеза получила название «экономия атомов». Применительно к альдольной конденсации данная концепция означает, что в оптимальном варианте эта реакция должна проводиться, как это делали 100 лет назад при действии кислоты или щелочи, только в энантиоселективном варианте. Весь вопрос заключается только в выборе катализатора.

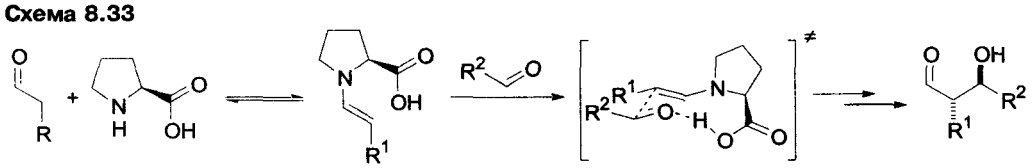
Единичные примеры альдольно-кротоновой конденсации, в которой в качестве катализатора используется L-пролин, известны еще с 1970-х гг. (схема 8.32).[35] Однако систематически эти процессы стали изучаться только с начала 2000-х гг., а эта область получила название *органокатализ*.[36] Оптимальным катализатором многочисленных альдольных сочетаний является L-пролин, обеспечивающий высокую степень диастерео- и энантиоселективности.

Схема 8.32



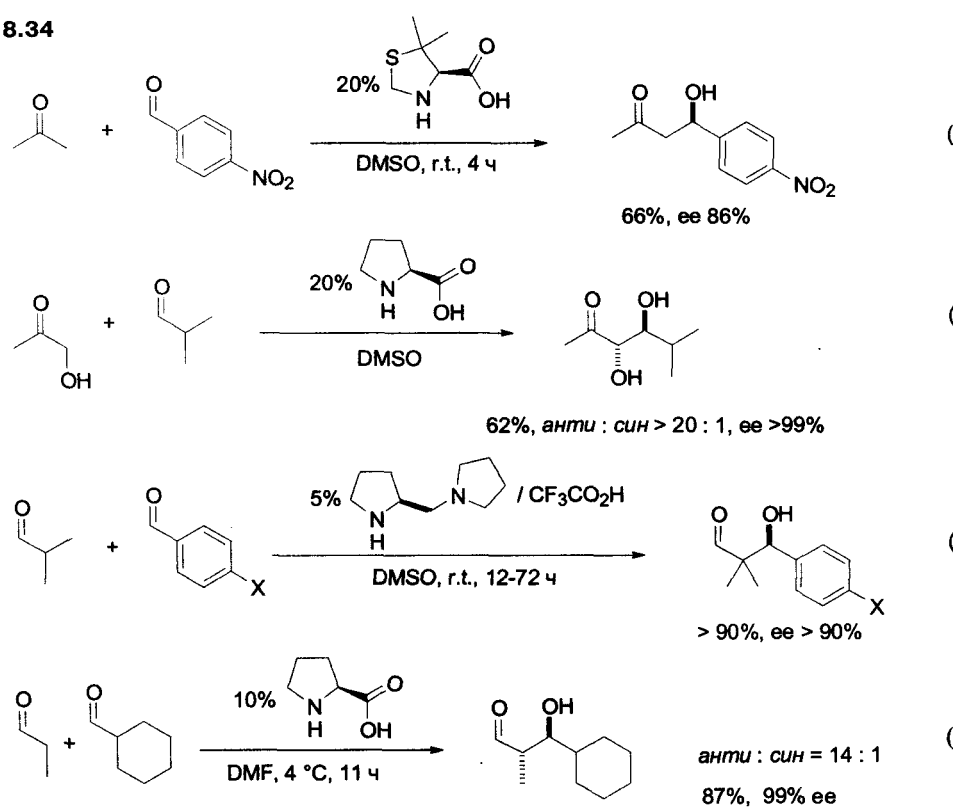
Эффективность пролина как катализатора связана с присутствием в одной молекуле двух функций — вторичного амина и карбоновой кислоты. Амин образует енамин с одним из карбонильных соединений, а кислотная группа активирует другое карбонильное соединение, приводя к циклическому переходному состоянию на стадии образования С–С-связи (схема 8.33).

Схема 8.33



Разумеется, использование двух разных карбонильных соединений накладывает определенные ограничения на их структуру. Очевидно, что субстраты должны заметно отличаться как по склонности к образованию енамина, так и по способности выступать в качестве электрофильного компонента. В общем случае можно ожидать, что хорошие результаты будут достигнуты, если роль нуклеофильного компонента будет играть кетон, а электрофильного — альдегид. Например, сочетание ацетона с ароматическими альдегидами, катализируемое 5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновой кислотой, дает продукты с энантиомерным избытком более 80% (уравнение 1, схема 8.34).[37] По этой реакции удается получать даже *анти*-α,β-дигидроксикетоны (уравнение 2)[38] и альдоли, содержащие четвертичный

Схема 8.34



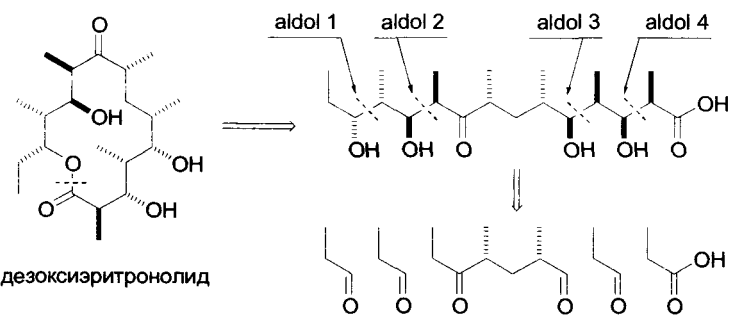
углеродный центр (уравнение 3).[39] Пример, приведенный в уравнении 4, уникален тем, что в нем реализуется хемо- и стереоселективное сочетание двух алифатических альдегидов.[40]

8.6 Использование альдольной реакции в синтезе природных соединений

Альдольная реакция находит очень широкое применение в синтезе природных соединений, причем в ряде случаев она является ключевой трансформацией, на которой основывается вся синтетическая последовательность.[41] Более того, целый класс природных соединений, которые получили названия поликетидов, включает ациклические и макроциклические структуры, содержащие 1,3-кислородсодержащие фрагменты, в силу чего большинство полных синтезов этих молекул включает использование альдольной конденсации.

Например, 6-дезоксиэритрононолид, являющийся предшественником антибиотика эритромицина, представляет собой 14-членный лактон, разрыв сложноэфирной связи которого приводит к карбоновой кислоте, содержащей в цепи 10 хиральных центров (схема 8.35). Нетрудно видеть, что молекулу этой кислоты можно легко «разобрать» до несложных исходных соединений, используя для сборки всего лишь четыре альдольные реакции.

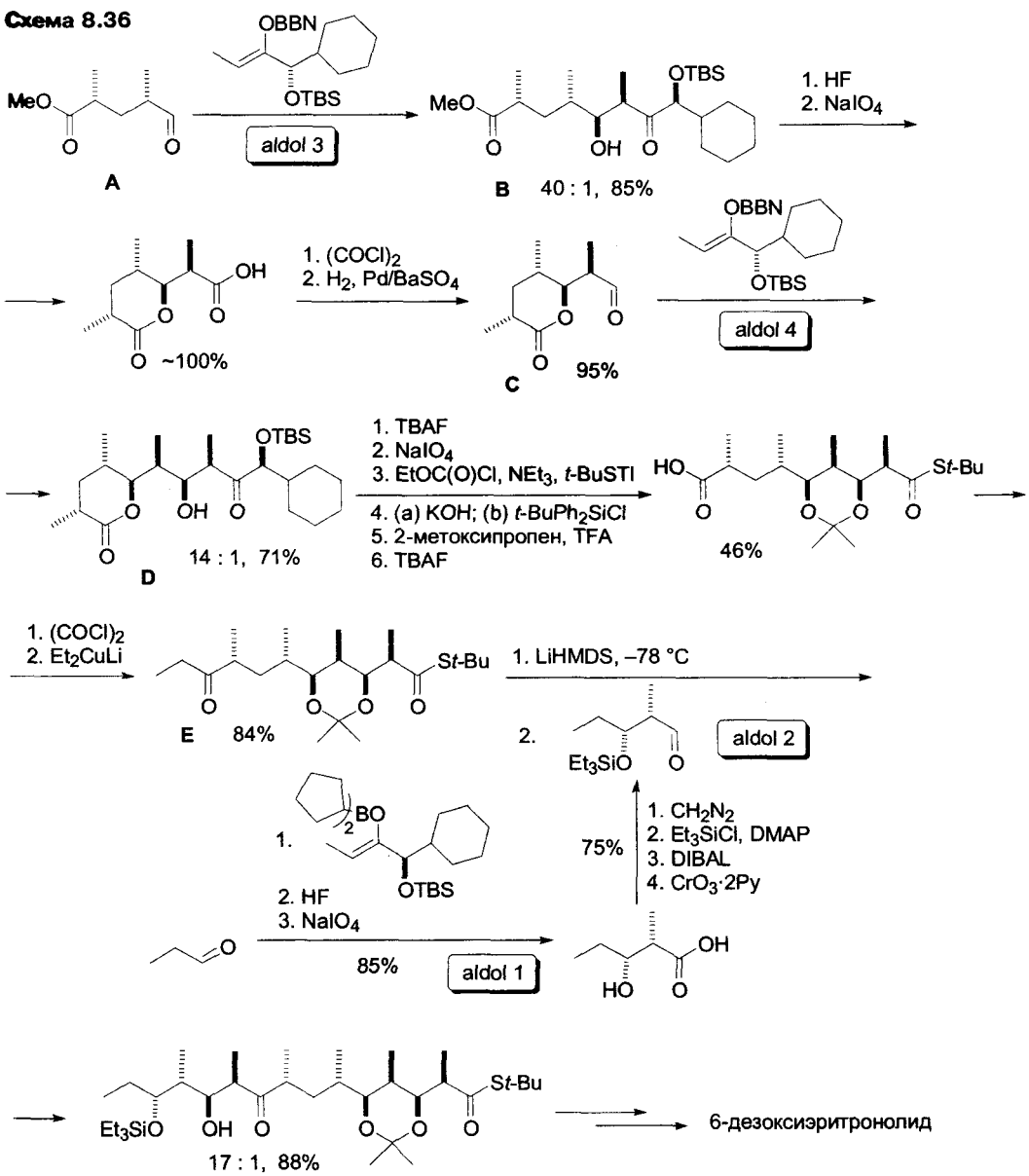
Схема 8.35



6-дезоксиэритронолид

На схеме 8.36 приведен энантиоселективный синтез 6-дезоксиэритронолида, выполненный американскими химиками в начале 1980-х гг.[42] В качестве одного из ключевых исходных веществ был выбран энантиомерно чистый метиловый эфир 2,4-диметил-5-оксопентановой кислоты **A**. Сочетание этого субстрата с *Z*-бор-енолятом привело к β-гидроксикетону **B** с *син*-расположением образующихся центров и с селективностью 40 : 1 относительно имеющихся хиральных центров (стадия *aldol 3*). Десилилирование и периодатное окисление α-гидроксикетонного фрагмента, сопровождающееся лактонизацией с участием существующей сложноэфирной группы, привели к карбоновой кислоте. Ее восстановление при гидрировании соответствующего хлорангидрида (реакция Розенмунда) дало альдегид **C**, который повторно вовлекался в альдольное сочетание с бор-енолятом, давая *син*-альдоль **D** с высокой селективностью (стадия *aldol 4*). Манипуляции с функциональными группами и введение этильной группы при помощи диэтилкупрата лития позволили получить кетон **E**, необходимый для дальнейшей альдольной реакции. Литирование кетогруппы по наименее замещенному положению с последующим введением оптически активного

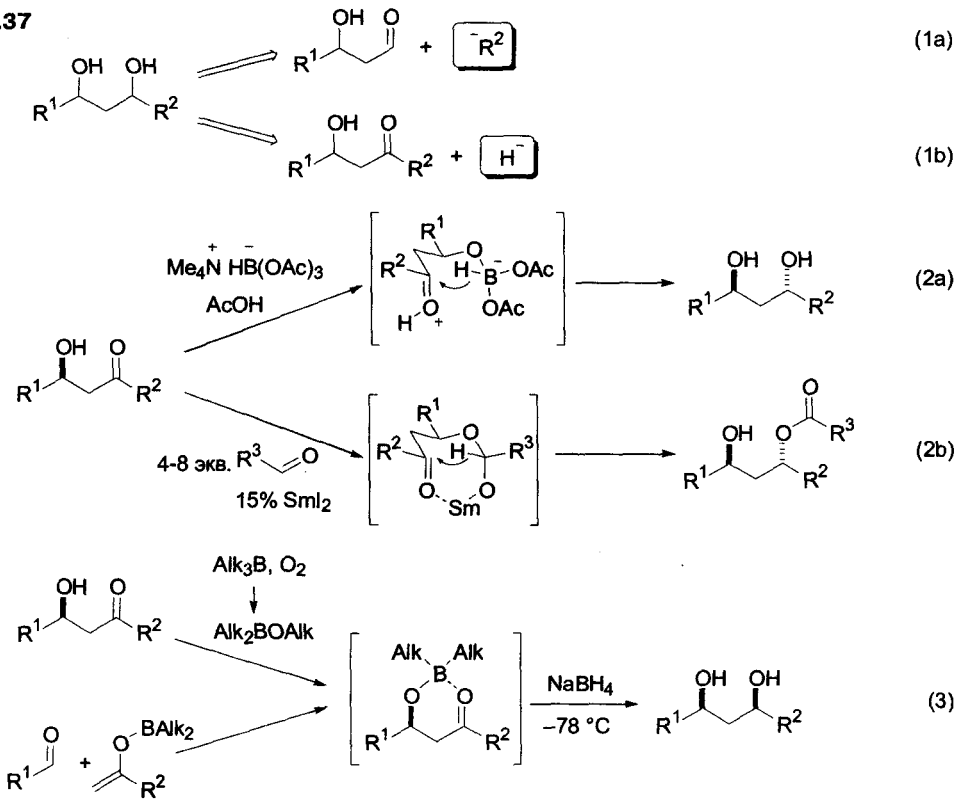
Схема 8.36



альдегида, который также был получен при помощи селективной альдольной конденсации (стадия *aldol 1*), привело к β-гидроксикетону с выходом 88% (стадия *aldol 2*). Следует отметить, что в последнем продукте уже присутствуют все углеродные атомы и все стереоцентры, что и в целевом 6-дезоксиэритронолиде, поэтому завершение синтеза потребовало нескольких превращений функциональных групп и макролактонизации.

В синтезе 6-дезоксиэритронолида фрагмент 1,3-диола создавался по реакции нуклеофильного присоединения к β-гидроксиальдегидам. Этот подход дает прекрасные результаты, если нуклеофилом является енолят-анион (см. общее уравнение 1а на схеме 8.37). Однако в ряде случаев гораздо более эффективным способом синтеза 1,3-диольной системы может

Схема 8.37



оказаться восстановление β-гидроксикетона — продукта альдольной конденсации (уравнение 1b). Для решения этой задачи были разработаны диастереоселективные методы восстановления β-гидроксикетонов, основанные на участии соседней гидроксильной группы.

Для получения 1,3-*анти*-изомеров наибольшее распространение получили реакции, разработанные Эвансом. При действии на β-гидроксикетон триацетоксиборгидрида тетраметиламмония в присутствии уксусной кислоты происходит образование бората, в котором гидрид-ион внутримолекулярно переносится на карбонильную группу (уравнение 2a).[43] Описан также метод, в котором используется избыток альдегида в присутствии иодида самария(II), способствующего образованию смешанного ацеталя, с последующим переносом гидрид-иона (уравнение 2b).[44] Поскольку здесь восстановителем является альдегид, а весь процесс аналогичен реакции Тищенко, данный метод получил название восстановление по Эвансу–Тищенко. Следует отметить, что в последнем случае продуктом является моноацилированный 1,3-диол, т. е. диол с дифференцированными гидроксильными группами. Высокая селективность этих двух методов, вероятно, связана с предпочтительностью экваториального расположения заместителей в 6-членном переходном состоянии.

В синтезе 1,3-*син*-изомеров широкое распространение получил метод, в котором в качестве ключевого интермедиата выступает бор-хелат. Этот интермедиат получается при реакции β-гидроксикетона и диалкилалкоксиборана (иногда практически более удобно генерировать диалкилалкоксиборан *in situ* окислением триалкилборана кислородом воздуха) или в резуль-

тате взаимодействия альдегида с бор-енолятом (уравнение 3).[45] При последующем восстановлении хелата боргидрид-анионом реализуется подход нуклеофила (гидрид-иона) со стороны, противоположной заместителю R^1, что приводит к *анти*-изомеру (аналогичные процессы присоединения металлорганических реагентов к β-гидроксиальдегидам рассматривались в гл. 6).

На схеме 8.38 приведен пример последовательного использования альдольной конденсации и восстановления в синтезе фрагментов аплиронина А, 24-членного макролида, обладающего противоопухолевой активностью.[46] В уравнении 1 вначале показано, как реализуется *анти*-селективная альдользация, проведенная в присутствии соединений бора, а затем промотируемое самарием восстановление до пропионилзамещенного *анти*-1,3-диола. Во втором примере (уравнение 2) приведены *син*-селективное альдольное сочетание с участием Sn-енолята и восстановление триацетоксиборгидридом. Нетрудно заметить, что исходные хиральные субстраты в обеих последовательностях являются энантиомерами 1-гидрокси-2-метилпентан-3-она.

Оксазолидиноновые реагенты Эванса использовались для решения очень широкого круга задач. Пример синтеза фрагмента макролидного

Схема 8.38

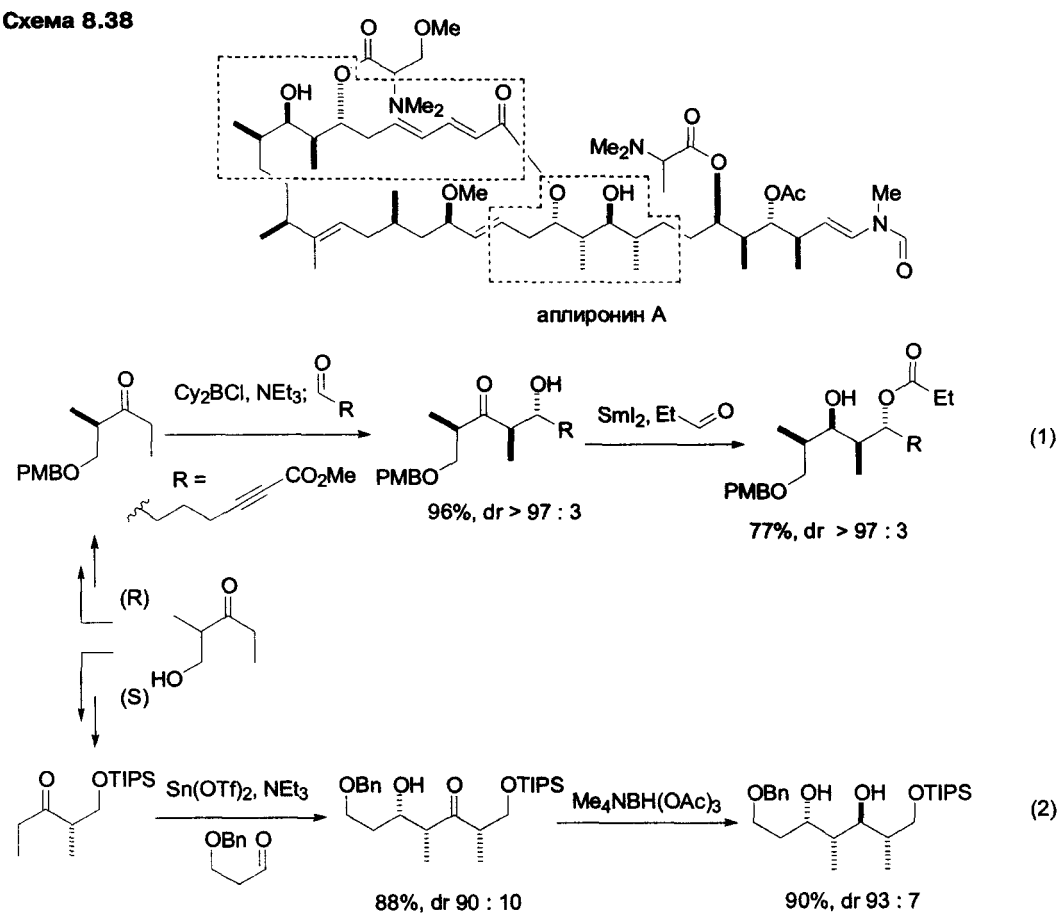
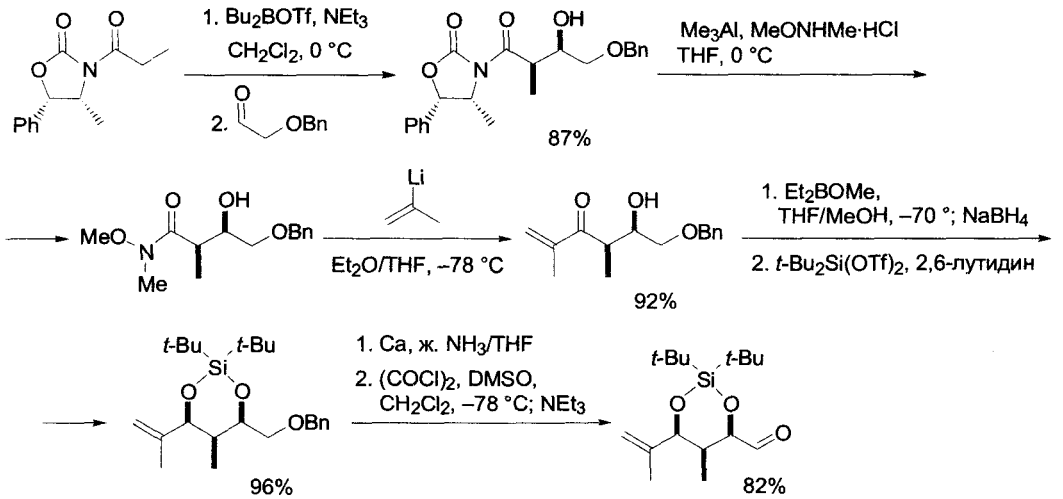


Схема 8.39



антибиотика цитоварицина приведен на схеме 8.39 (см.[47]). После *син*-селективного альдольного сочетания оксазалидиновый фрагмент трансформировали в амид Вейнреба, который вводился в реакцию с изопропениллитием с последующим *син*-восстановлением и силилированием диольной системы. Удаление бензильной защиты и окисление по Сверну привело к альдегиду, который далее использовали в альдольной конденсации.

8.7 Литература

1. A.T.Nielsen, W.J.Houlihan, The Aldol Condensation, *Org. React.* **1968**, *16*, 1
2. G.Stork, G.A.Kraus, G.A.Garcia *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3459
3. (a) T.Mukaiyama, K.Banno, K.Narasaka *Chem. Lett.* **1973**, 1011; (b) T.Mukaiyama, K.Banno, K.Narasaka *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503
4. T.Mukaiyama, The Directed Aldol Reaction, *Org. React.* **1982**, *28*, 203
5. H.Urabe, Y.Takano, I.Kuwajima *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5703
6. K.Banno, T.Mukaiyama *Chem. Lett.* **1975**, 741
7. M.T.Reetz, D.N.A.Fox *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1119
8. K.Ishihara, N.Hanaki, M.Funahashi, M.Miyata, H.Yamamoto *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1721
9. S.Kobayashi, I.Hachiya, H.Ishitani, M.Araki *Synlett* **1993**, 472
10. M.Oishi, S.Aratake, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8271
11. T.Mukaiyama, M.Murakami, Cross-Coupling Reactions Based on Acetals, *Synthesis* **1987**, 1043-1054
12. A.B.Smith, M.A.Guaciaro, S.R.Schow, P.M.Wovkulich, B.H.Toder, T.W.Hall *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 219
13. (a) A.D.Dilman, S.L.Ioffe, Carbon-carbon Bond Forming Reactions Mediated by Silicon Lewis Acids, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733–772; (b) R.Noyori, S.Murata, M.Suzuki, Trimethysilyl triflate in Organic Synthesis, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899-3910; (c) S.Murata, M.Suzuki, R.Noyori, Trimethylsilyl trifltate catalyzed Aldol-type Reaction of Enol Silyl Ethers and Acetals or Related Compounds, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4259-4275
14. T.Tsunoda, M.Suzuki, R.Noyori *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357
15. T.Sano, T.Oriyama *Synlett* **1997**, 716
16. (a) R.Noyori, I.Nishida, J.Sakata *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1598; (b) C.Chuit, R.J.P.Corriu, C.Reye *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*, 57
17. E.Nakamura, K.Hashimoto, I.Kuwajima *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2079
18. G.Stork, J.D'Angelo *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7114

19. M.T.Reetz, B.Raguse, C.F.Marth, H.M.Hügel, T.Bach, D.N.A.Fox *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5731
20. C.H.Heathcock, L.A.Flippin *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1667
21. D.A.Evans, M.J.Dart, J.L.Duffy, M.G.Yang *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322
22. (a) D.A.Evans, B.D.Allison, M.G.Yang *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4457; (b) D.A.Evans, D.P.Halstead, B.D.Allison *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4461; (c) D.A.Evans, B.D.Allison, M.G.Yang, C.E.Masse *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840
23. C.H.Heathcock, C.T.Buse, W.A.Kleschick, M.C.Pirrung, J.E.Sohn, J.Lampe *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066
24. (a) C.J.Cowden, I.Paterson, Asymmetric Aldol Reactions using Boron Enolates, *Org. React.* **1997**, *51*, 1-200; (b) A.Abiko, Boron-mediated Aldol Reaction of Carboxylic Esters, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387-395
25. P.V.Ramachandran, W.Xu, H.C.Brown *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 769
26. D.A.Evans, B.Cote, P.J.Coleman, B.T.Connell *J. Am. Chem. Soc.* **2003**; *125*, 10893
27. D.A.Evans, J.V.Nelson, T.R.Taber, Stereoselective Aldol Condensations, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1
28. D.Romo, R.M.Rzasa, H.A.Shea, K.Park, J.M.Langenhan, L.Sun, A.Akhiezer, J.O.Liu *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12237
29. (a) D.A.Evans, J.S.Clark, R.Metternich, V.J.Novack, G.S.Sheppard *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866; (b) D.A.Evans, H.P.Ng, J.S.Clark, D.L.Rieger *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127
30. (a) K.Oertle, H.Beyeler, R.O.Duthaler, W.Lotenbach, M.Riediker, E.Steiner *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 353; (b) R.O.Duthaler, P.Herold, S.Wyler-Helfer, M.Riediker *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 659
31. (a) E.M.Carreira, Mukaiyama aldol reaction, in Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III, 1999, (Eds.: E.N.Jacobsen, A.Pfaltz, H.Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin, Germany, vol 3, 997-1065; (b) S.G.Nelson, Catalyzed Enantioselective Aldol Additions of Latent Enolate Equivalents, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357-389; (c) P.Arya, H.P.Qin, Advances in Asymmetric Enolate Methodology, *Tetrahedron* **2000**, 56, 917-947
32. E.M.Carreira, R.A.Singer, W.Lee *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837
33. (a) D.A.Evans, D.W.C.MacMillan, K.R.Campos *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859; (b) D.A.Evans, M.C.Kozlowski, J.A.Murry, C.S.Burgey, K.R.Campos, B.T.Connell, R.J.Staples *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669; (c) J.S.Johnson, D.A.Evans, Chiral bis(oxazoline) Copper(II) complexes: Versatile Catalysts for Enantioselective Cycloaddition, Aldol, Michael, and Carbonyl Ene Reactions, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335
34. (a) S.E.Denmark, S.K.Ghosh *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4759; (b) S.E.Denmark, R.A.Stavenger, Asymmetric Catalysis of Aldol Reactions with Chiral Lewis Bases, *Acc. Chem. Res.* 2000, *33*, 432-440
35. (a) Z.G.Hajos, D.R.Parrish *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615; (b) U.Eder, G.Sauer, R.Wiechert *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496
36. (a) B.List, Enamine Catalysis is a Powerful Strategy for the Catalytic Generation and Use of Carbanion Equivalents, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548-557; (b) W.Notz, F.Tanaka, C.F.Barbas, Enamine-based Organocatalysis with Proline and Diamines: The Development of Direct Catalytic Asymmetric Aldol, Mannich, Michael, and Diels-Alder Reactions, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580-591; (c) S.Saito, H.Yamamoto, Design of Acid-Base Catalysis for the Asymmetric Direct Aldol Reaction, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570-579
37. K.Sakthivel, W.Notz, T.Bui, C.F.Barbas III *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260
38. W.Notz, B.List *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386
39. (a) N.Mase, F.Tanaka, C.F.Barbas III *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420; (b) N.Mase, F.Tanaka, C.F.Barbas III *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4369
40. A.B.Northrup, D.W.C.MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2002**; *124*, 6798
41. (a) R.D.Norcross, I.Paterson, Total Synthesis of Bioactive Marine Macrolides, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041-2114; (b) B.Schetter, R.Mahrwald, Modern Aldol Methods for the Total Synthesis of Polyketides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506-7525
42. (a) S.Masamune, M.Hirama, S.Mori, Sk.A.Ali, D.S.Garvey *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1568; (b) S.Masamune, W.Choy, F.A.J.Kerdesky, B.Imperiali *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1564; (c) S.Masamune, W.Choy, Advances in Stereochemical Control: the 1,2- and 1,3-Diol Systems, *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 47-63

43. D.A.Evans, K.T.Chapman, E.M.Carreira *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560
44. D.A.Evans, A.H.Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447
45. (a) K.Narasaka, F.-C.Pai *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233; (b) F.G.Kathawala, B.Prager, K.Prasad, O.Repic, M.J.Shapiro, R.S.Stabler, L.Widler *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 803; (c) K.-M.Chen, K.G.Gunderson, G.E.Hardtmann, K.Prasad, O.Repic, M.J.Shapiro *Chem. Lett.* **1987**, 1923
46. (a) I.Paterson, C.J.Cowden, M.D.Woodrow *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6037; (b) I.Paterson, M.D.Woodrow, C.J.Cowden *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6041
47. D.A.Evans, S.W.Kaldor, T.K.Jones, J.Clardy, T.J.Stout *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001

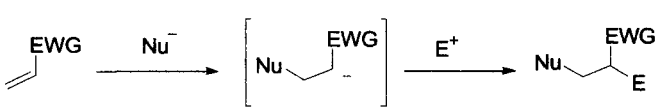
Глава 9. Реакция Михаэля

9.1 Введение 233
9.2 Реакции акцепторов Михаэля с гетероатомными нуклеофилами 234
9.3 Реакции акцепторов Михаэля с С-нуклеофилами 236
9.3.1 Цианид- и нитронат-анионы как нуклеофилы 236
9.3.2 Анионы 1,3-дикарбонильных соединений как нуклеофилы 239
9.3.3 Енамины как нуклеофилы 241
9.3.4 Силиленоляты как нуклеофилы 243
9.3.5 Аллилсиланы как нуклеофилы 245
9.4 Нитроалкены как акцепторы Михаэля в синтезе 1,4-бифункциональных соединений 246
9.5 Селективность присоединения карбанионных реагентов к α,β-непредельным карбонильным соединениям 249
9.6 Купраты как нуклеофилы 250
9.6.1 Силилирующие реагенты как активаторы присоединения купратов 257
9.7 Каталитическая асимметрическая реакция Михаэля 259
9.8 Литература 261

9.1 Введение

Нуклеофильное присоединение (Ad_N) по кратной углерод-углеродной связи, сопряженной с электроноакцепторной группой (*electron withdrawing group*, EWG), называется реакцией Михаэля.[1] Ее общее уравнение применительно к алкенам представлено на схеме 9.1. Реакции такого типа послужили основой для разработки множества синтетических методов самого различного назначения и областей применения. О некоторых основных аспектах их использования в синтезе

Схема 9.1



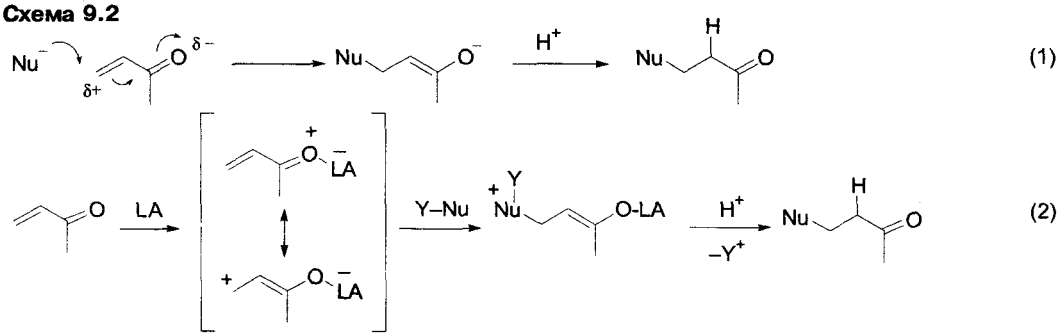
EWG	Акцепторы Михаэля	Нуклеофильные реагенты
-CHO	CH_2=CH-CHO	*Гетероатомные нуклеофилы:*
-COR	CH_2=CH-COR	Hal, OH, OR', OC(O)R', SR', NR_2, CN, и т.д.
$-CO_2R$	CH_2=CH-CO_2R	*Углеродные нуклеофилы:*
-CN	CH_2=CH-CN	Alk–M, M, M, Ar–M
$-NO_2$	CH_2=CH-NO_2	
$-SO_nPh$ (n = 1 или 2)	CH_2=CH-SO_nPh	еноляты и их эквиваленты

ациклических и карбоциклических соединений речь будет идти в этой и следующей главах.

В качестве непредельных субстратов этих реакций могут использоваться алкены, содержащие самые различные электроноакцепторные группы. Эти субстраты получили общее название акцепторов Михаэля. Наличие таких групп обусловливает электрофильный характер исходной двойной связи и создает предпосылки к эффективной стабилизации отрицательного заряда в карбанионном интермедиате, образующемся на стадии присоединения нуклеофильной частицы. Природа нуклеофильного реагента, используемого в этой реакции, может варьироваться в очень широких пределах — от воды как источника гидроксид-аниона до карбанионов.

Существенно также отметить возможность реализации двух альтернативных путей Ad_N реакции, показанных на примере реакций наиболее типичных акцепторов Михаэля, сопряженных енонов, в уравнениях 1 и 2 на схеме 9.2.

Схема 9.2



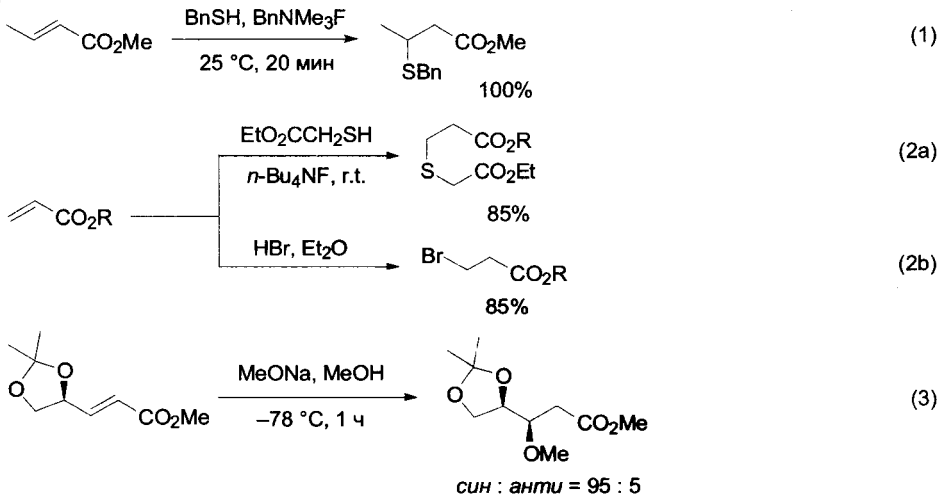
Первый из этих путей предполагает, что в реакции участвует нуклеофил анионоидного типа, и результатом его взаимодействия с еноном является образование енолят-аниона. Очевидно, что эта реакция Михаэля катализируется основанием. Второй путь включает активацию акцептора Михаэля под действием кислотного катализатора, что позволяет использовать в качестве нуклеофильного реагента нейтральные С-нуклеофилы. Более подробно эти варианты рассмотрены далее на примере конкретных превращений.

9.2 Реакции акцепторов Михаэля с гетероатомными нуклеофилами

На схемах 9.3 и 9.4 показаны примеры применения Ad_N реакций акцепторов Михаэля с некоторыми из типичных гетероатомных нуклеофилов. В реакциях 1 и 2а таковыми являются тиолат-анионы, генерация которых обеспечивается использованием в качестве основания фторид-аниона.[2] Присоединение бромид-иона (уравнение 2b) протекает в условиях кислотного катализа, и эта реакция — простейший путь получения эфира β-бромпропионовой кислоты (в отсутствие кислоты не удастся провести это превращение даже под действием тетрабутиламмонийбромида, растворимого в органических растворителях).

Уравнение 3 может служить хорошим примером, показывающим возможность применения простейшей реакции сопряженного присоединения метанола для стереоселективной функционализации энантиомерно чистого

Схема 9.3

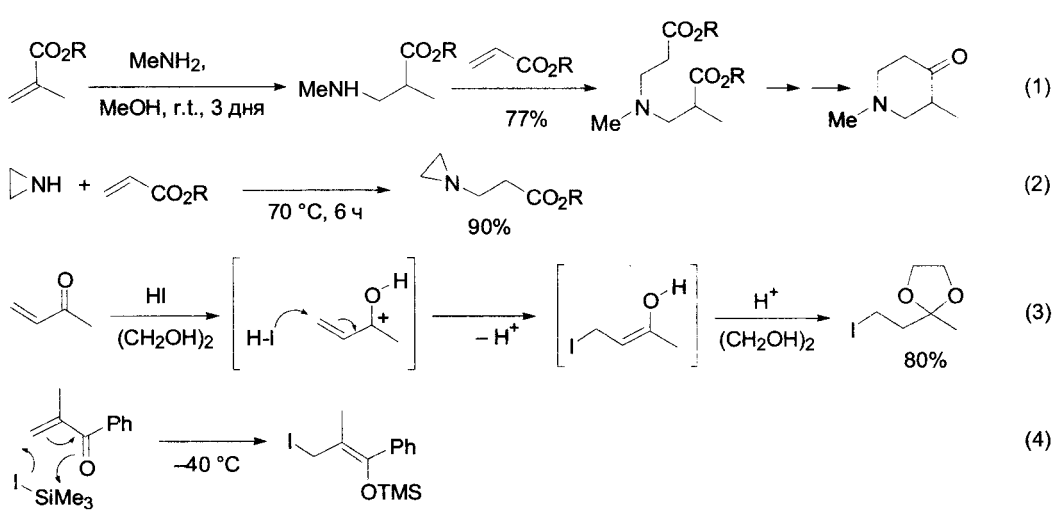


производного акриловой кислоты, легко синтезируемого из (*R*)-глицеринового альдегида.[3]

В реакциях 1 и 2 (см.[4]) на схеме 9.4 в качестве нуклеофилов используются амины; в этих превращениях обычно не требуется применения каких-либо дополнительных катализаторов. Особо отметим, что в случае первичных аминов можно реализовать последовательность двух реакций Михаэля, что, как показано в уравнении 1, может служить методом получения 1,7-диэфиров, способных претерпевать внутримолекулярную реакцию сложноэфирной конденсации. В данном конкретном случае — это ключевой этап в синтезе анальгетика промедола.

Присоединение иодид-аниона по двойной связи сопряженных енонов (уравнения 3 и 4) требует кислотного катализа. Реакции типа 3 чаще всего применяют для получения защищенных β-иодкетонов (или альдегидов) — ценных реагентов, используемых либо непосредственно как электрофилы,

Схема 9.4



например в реакциях алкилирования енолятов, либо как предшественники соответствующих нуклеофилов типа реагентов Гриньяра. Если же проводить эту реакцию под действием триметилсилилиодида, то ее результатом будет получение силиленолята (уравнение 4), также полезного полупродукта для дальнейших превращений.

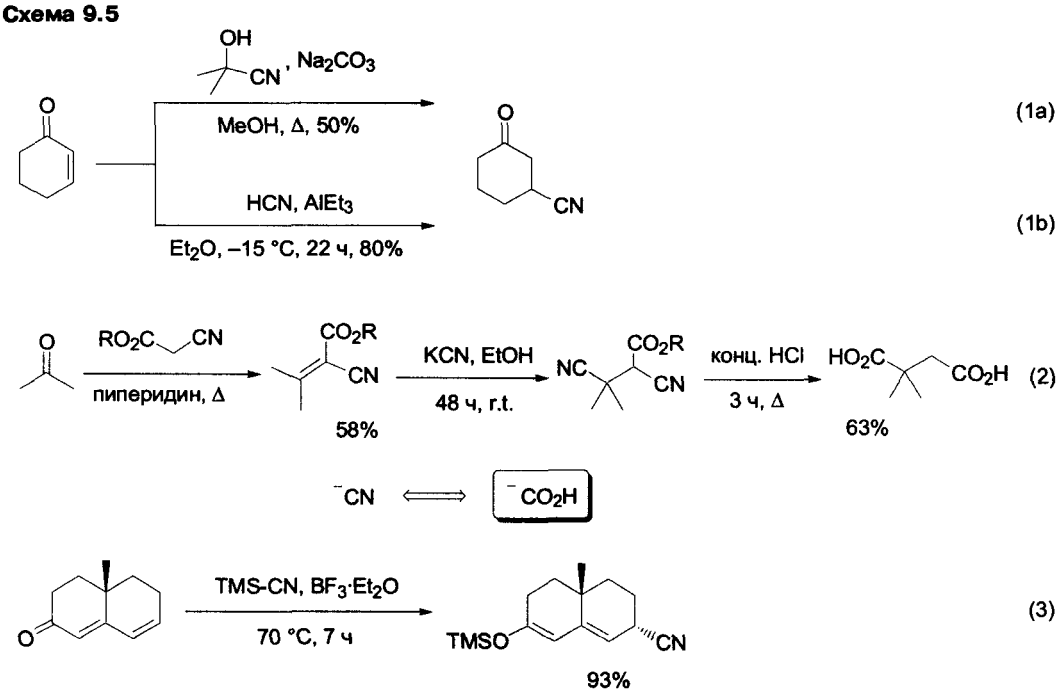
9.3 Реакции акцепторов Михаэля с С-нуклеофилами

9.3.1 Цианид- и нитронат-анионы как нуклеофилы

Важнейшей областью применения реакции сопряженного присоединения к енонам является синтез 1,4-бифункциональных производных, для чего необходимы C_1-функционализированные нуклеофилы. Один из наиболее подходящих для этой цели нуклеофилов — цианид-анион. Присоединение последнего по сопряженной двойной связи енонов может проводиться как в слабоосновной среде (уравнения 1a и 2, схема 9.5), так и в присутствии кислот Льюиса (уравнения 1b (см.[5]) и 3 (см.[6])). Возможность использования основного катализа важна еще и потому, что это позволяет применять ацетонциангидрин в качестве малотоксичного источника цианид-иона (уравнение 1a).

В препаративных целях реакция цианирования чаще всего служит одной из стадий синтеза γ-амино-карбонильных соединений (восстановление нитрильной группы) или различных β-карбоксипроизводных (гидролиз нитрильной группы). Так, в частности, получают 1,1-диметилянтарную кислоту, ценное исходное вещество в синтезе структур, содержащих *гем*-диметильный фрагмент (уравнение 2). Если в качестве акцептора Михаэля используют α,β,γ,δ-ненасыщенные соединения, то цианирование может

Схема 9.5

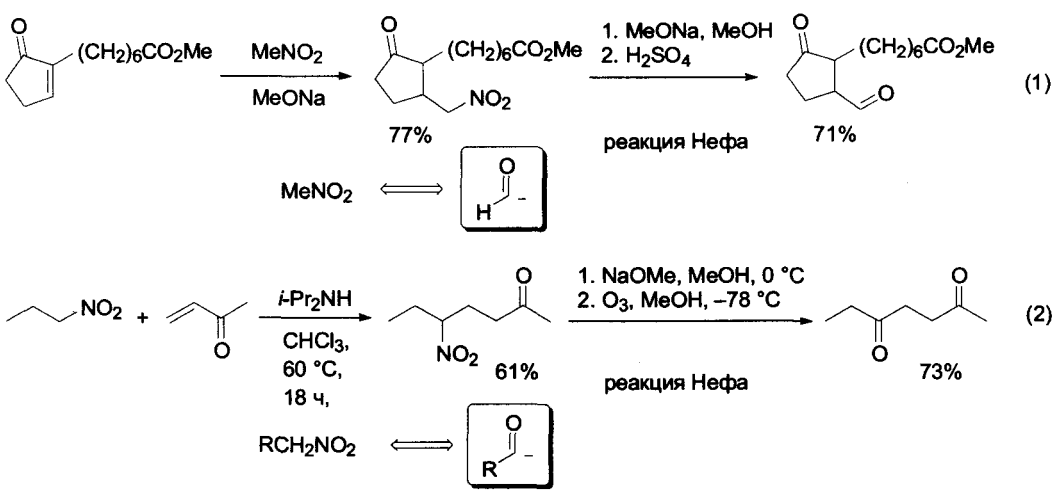


протекать как 1,6-присоединение, как это представлено в уравнении 3 (см.[6]).

Другим и очень эффективным путем введения C_1-функционализованного фрагмента является присоединение нитроалканов по сопряженной двойной связи. Эта реакция гладко протекает в условиях основного катализа (схема 9.6, уравнения 1 и 2).

В случае присоединения нитрометана частым осложнением может быть образование бис-аддуктов, но эту побочную реакцию обычно удается подавить использованием избытка нитрометана. Получаемые γ-нитрокетоны (или сложные эфиры) могут также применяться в синтезе γ-аминопроизводных, однако препаративно более важной является возможность легкой трансформации фрагмента $CHNO_2$ в группу C=O с помощью реакции Нефа.[7] «Связка» реакций — присоединение первичных нитроалканов по Михаэлю—реакция Нефа — является стандартным методом создания 1,4-дикарбонильного фрагмента.

Схема 9.6

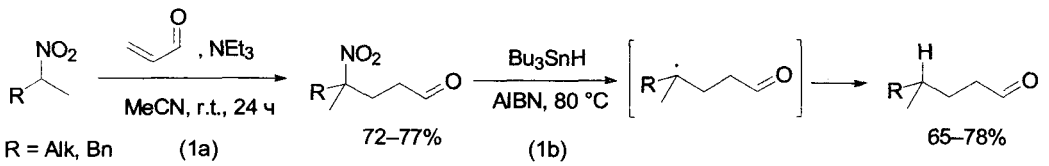


В уравнении 1 приведен пример, свидетельствующий об эффективности этой последовательности для превращения легкодоступного α-алкилированного производного циклопентенона в β-формильное производное, полупродукт для последующего создания *E*-алкенильной цепочки при β-атоме углерода в синтезе 11-дезоксипростагландинов.[8] Та же схема применима и при использовании других первичных нитроалканов, как это показано в уравнении 2 (см.[9]). В этом случае 1-нитропропан выступает в роли синтетического эквивалента пропионил-аниона.

Необычные синтетические возможности открываются при использовании вторичных нитроалканов в качестве С-нуклеофилов. Взаимодействие последних с самыми различными акцепторами Михаэля протекают неизменно с высокими выходами (уравнение 1a, схема 9.7).[10]

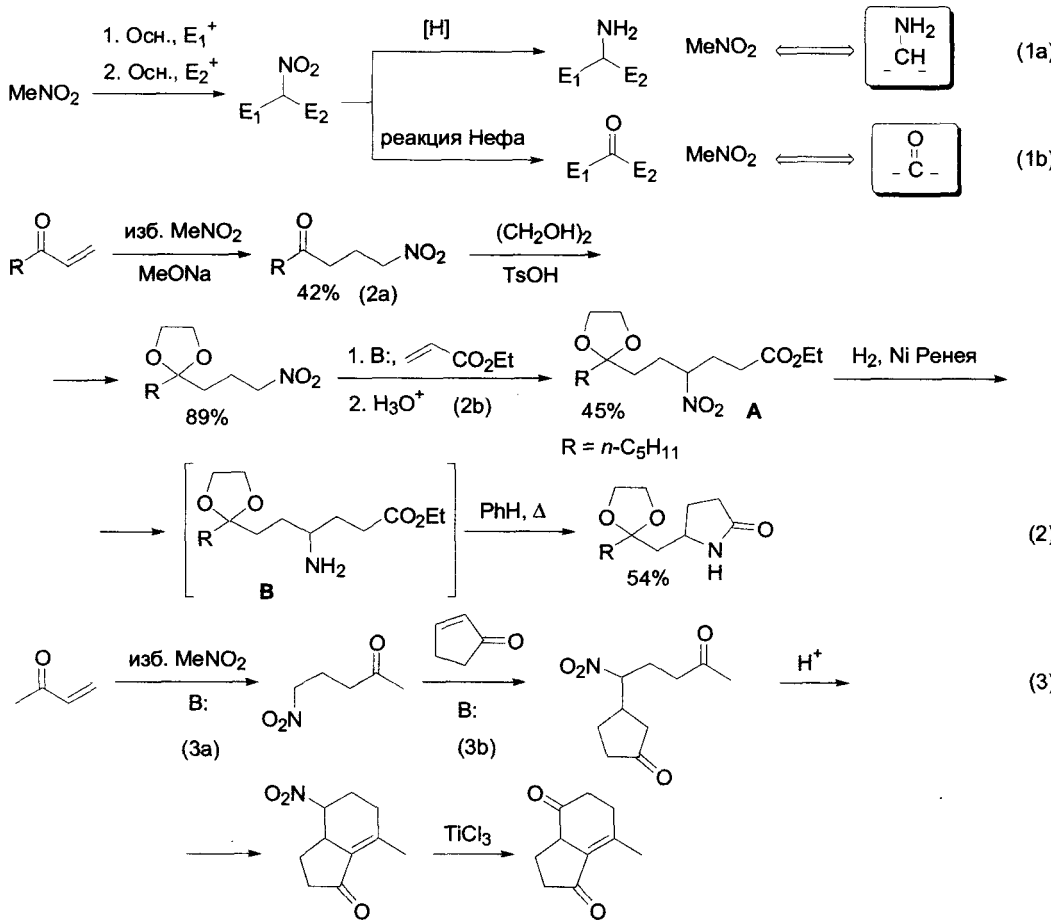
Получаемые при этом аддукты, содержащие третичную нитрогруппу, легко подвергаются восстановительному денитрованию (уравнение 1b) по схеме гомолитического расщепления связи $C-NO_2$ (в этой реакции иници-

Схема 9.7



атор — азобисизобутиронитрил, а источник гидрида — Bu_3SnH; более подробно процессы инициирования гомолитических реакций рассмотрены в гл. 21). Конечным результатом приведенной последовательности является присоединение вторичной алкильной группы по двойной связи акцептора Михаэля. Существенно, что для алкилирования с использованием *втор*-нитроалканов как синтетических эквивалентов *втор*-алкилкарбанионов не требуется применять сильные основания для генерации карбанионных нуклеофилов. Это позволило, в частности, эффективно провести показанное на схеме алкилирование акролеина, чего довольно трудно добиться другим способом из-за склонности последнего к реакциям полимеризации под

Схема 9.8



действием сильных оснований и неоднозначности протекания реакций сопряженных еналей с нуклеофилами типа реагентов Гриньяра.

Дополнительные возможности использования нитрометана в синтезе обусловлены его способностью выступать в роли эквивалента 1,1-бис-анионных синтонов (схема 9.8, уравнения 1a и 1b). Как показано на примерах конкретных синтезов (уравнения 2 и 3), аддукты, получаемые присоединением нитрометана к исходному акцептору Михаэля, далее вводят в повторную реакцию Михаэля с другим α,β-непредельным карбонильным соединением. Образующиеся при этом 4-нитропроизводные 1,7-дикарбонильных соединений можно далее использовать в самых различных превращениях. Так, восстановление нитрогруппы в аддукте **A**, полученном в результате реакций 2a и 2b, дало γ-аминоэфир **B**. Последующее внутримолекулярное ацилирование приводило к лактаму, полупродукту синтеза азапростагландинов (уравнение 2).[11]

На схеме также приведена аналогичная последовательность реакций Михаэля, в которой образуется нитродикетон (уравнения 3a и 3b).[12] Этот аддукт далее был превращен в целевой бициклический ендион, полупродукт в синтезе стригола, эффективного природного стимулятора прорастания семян некоторых растений.

9.3.2 Анионы 1,3-дикарбонильных соединений как нуклеофилы

Выше мы рассмотрели некоторые и, скорее, частные аспекты реакции сопряженного присоединения, которые связаны с использованием азотсодержащих нуклеофильных реагентов. На самом деле, область синтетического применения реакции Михаэля охватывает несравненно более широкий круг задач, связанных с созданием углерод-углеродных связей в самых различных структурах, и ниже мы приведем основные достижения в разработке методов, основанных на этой реакции. При этом будут рассмотрены как классические, но далеко не утратившие препаративной значимости способы проведения реакции Михаэля, так и более современные ее варианты.

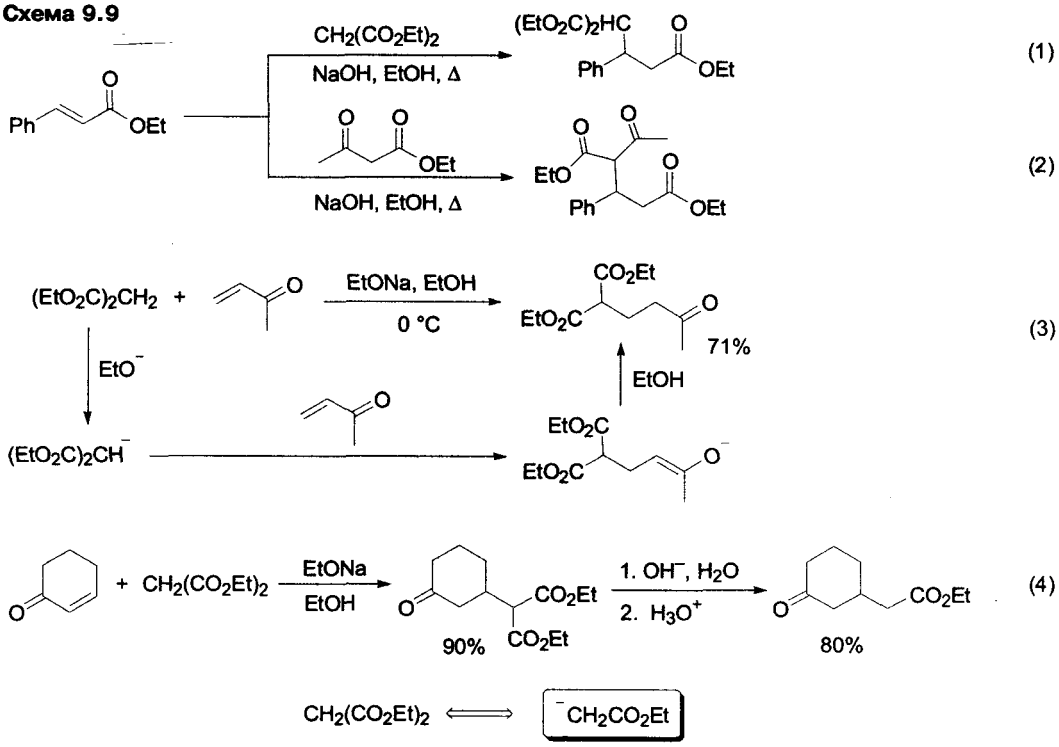
Обнаружение возможности присоединения малонового или ацетоуксусного эфира по двойной связи этилциннамата (уравнения 1 и 2, схема 9.9), протекающего при длительном кипячении реагентов в спиртовом растворе щелочи, послужило первым указанием на существование нового типа реакций, приводящих к образованию C–C-связи.

Механизм этого процесса хорошо изучен, и последовательность его стадий приведена в уравнении 3, на примере присоединения малонового эфира к винилметилкетону.

После проведения присоединения малонового эфира одна сложноэфирная группа может быть удалена декарбоксилированием, поэтому вся последовательность реакций соответствует введению α-(алкоксикарбонил)алкилкарбаниона (уравнение 4).

Вскоре после открытия этой реакции в конце XIX в. было показано, что превращения этого типа имеют достаточно общий характер; они применимы к широкому кругу α,β-непредельных карбонильных соединений, причем получаемые в результате аддукты могут легко претерпевать гидролиз и декарбоксилирование, так что конечным результатом этих операций является присоединение атома водорода и остатков эфира уксусной кислоты или ацетона по двойной связи исходного акцептора Михаэля.

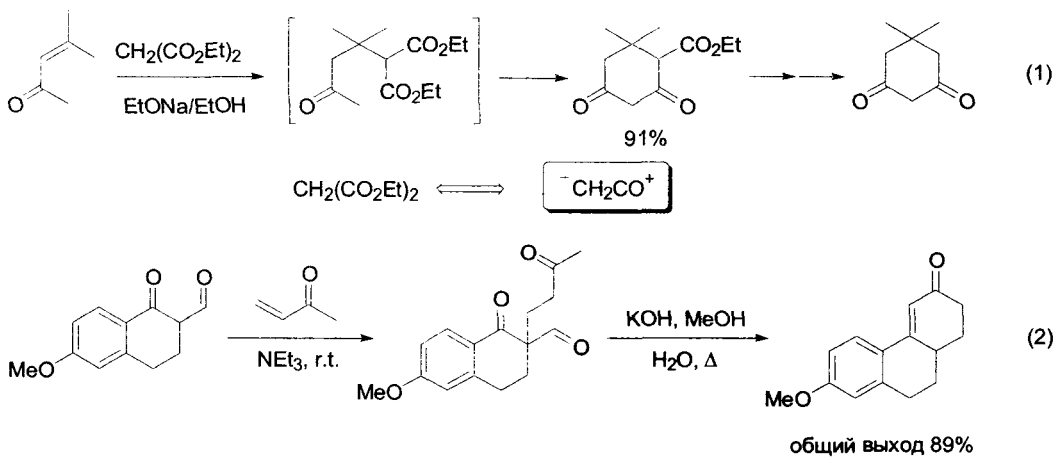
Схема 9.9



На этой основе разработана стандартная методология эффективного получения 1,5-дикарбонильных производных, таких как δ-дикетоны, δ-диэфиры, δ-кето- или -альдоэфиры, из легкодоступных исходных веществ. В качестве акцепторов Михаэля могут одинаково эффективно использоваться как ациклические, так и циклические α,β-непредельные карбонильные соединения. Что касается нуклеофильного компонента, то во всех случаях сочетание проводится с использованием β-дикарбонильных соединений, при этом особенности структуры остальной части молекулы не играют особой роли (о причинах, обусловливающих выбор нуклеофилов такого типа, сказано далее).

Простота описываемого способа проведения реакции Михаэля послужила причиной его широкого применения для синтеза аддуктов, которые могут далее легко подвергаться внутримолекулярным циклизациям типа сложноэфирной или альдольной конденсации, что обеспечивает возможность эффективного получения разнообразных циклических соединений (схема 9.10). Так, в уравнении 1 представлена последовательность стадий синтеза 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона, димедона, одного из ключевых исходных компонентов полного синтеза многих полициклических соединений. Ключевой стадией этого синтеза является реакция Михаэля, причем образующийся аддукт в тех же условиях претерпевает внутримолекулярную циклизацию. В уравнении 2 приведен эффективный синтез трициклического соединения, в котором продукт реакции 2-формилтетралона-1 с винилметилкетоном далее трансформируется по схеме внутримолекулярной альдольной конденсации.

Схема 9.10



Показанное превращение является одним из примеров построения циклогексеноновой системы с помощью последовательности присоединения по Михаэлю и альдольной конденсации. Аннелирование по Робинсону, а именно так называется эта «связка» реакций, относится к числу важнейших синтетических методов, и мы более подробно рассмотрим значение этого метода в гл. 20.

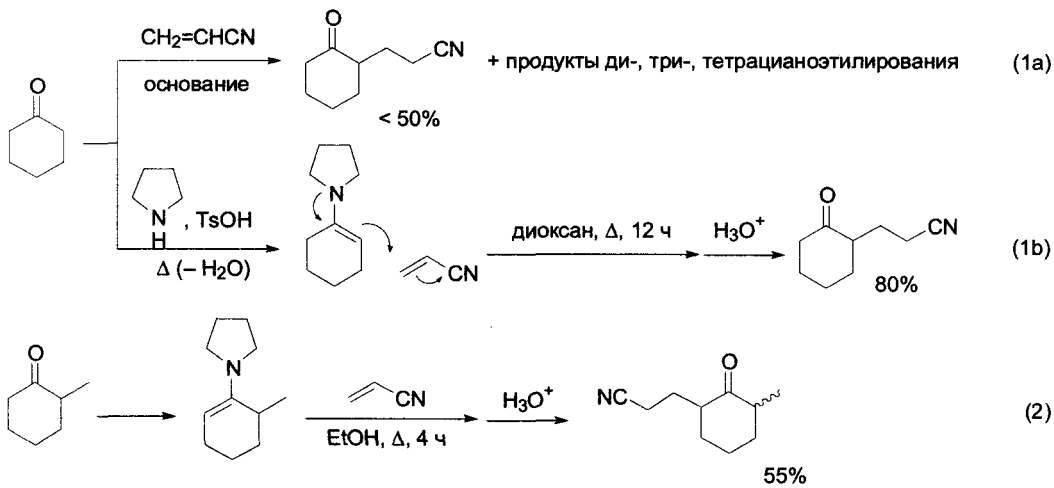
9.3.3 Енамины как нуклеофилы

Понятно, что в принципе любые енолизуемые карбонильные соединения могут быть использованы в присоединении по Михаэлю, однако при этом могут возникнуть те же осложнения, которые мы обсуждали ранее в гл. 7 при анализе алкилирования енолятов карбонильных соединений. Разработано несколько подходов, позволяющих успешно решать проблемы подобного рода. Один из них основан на использовании енаминов как нейтральных эквивалентов ионных енолятов.[13] Хотя этот метод был разработан в 1960-х гг., он интенсивно используется и в настоящее время именно в применении к реакции Михаэля.

Известно, что при проведении реакции Михаэля с кетонами в условиях катализа основаниями почти всегда приходится считаться с возможностью образования продуктов полиалкилирования (см., например, реакцию цианэтилирования циклогексанона, уравнение 1а, схема 9.11). В то же время цианэтилирование енамина циклогексанона дает с высоким выходом моноалкилированное производное. Подобная селективность обусловлена, в частности, тем, что реакция Михаэля с енаминами не требует какого-либо катализа и протекает в довольно мягких условиях.

При получении енаминов из несимметрично замещенных кетонов в условиях термодинамического контроля преимущественно образуются региоизомеры с менее замещенной двойной связью, что, как предполагается, связано с наличием неблагоприятных стерических взаимодействий аминофрагмента с α-заместителем в структуре альтернативного региоизомера. Благодаря этой особенности удается с высокой селективностью получать

Схема 9.11



продукты алкилирования 1-метилциклогексанона по менее замещенному атому углерода (уравнение 2).

В рассматриваемом варианте реакции Михаэля природа акцептора может варьироваться в довольно широких пределах. Так, превращения, показанные в уравнениях 1b и 2, можно эффективно проводить не только для α,β-непредельных нитрилов, но и для сложных эфиров сопряженных ненасыщенных кислот, а также енонов или еналей. При этом в роли С-нуклеофилов выступают, как правило, енамины циклоалканонов.[14]

Во многих случаях этот метод может быть применен и для алкилирования альдегидов, как это показано на схеме 9.12. В этих случаях результатом реакции является образование 1,5-кетоальдегидов (уравнения 1 (см.[15]) и 2 (см.[16])).

Во втором из показанных примеров полученный 1,5-кетоальдегид не выделялся, а непосредственно использовался как субстрат для внутримолекулярной альдольной конденсации.

Химия енаминов открывает ряд необычных и интересных синтетических возможностей при использовании бифункциональных акцепторов Михаэля (схема 9.13). Так, например, взаимодействие енамина циклогексанона с α-бромметилакриловым эфиром протекает как последовательность следующих стадий: (1) α-аллилирование енамина; (2) превращение образующейся

Схема 9.12

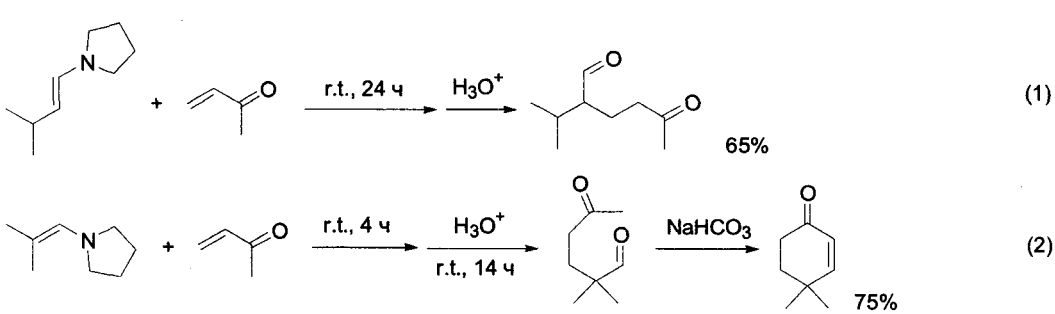
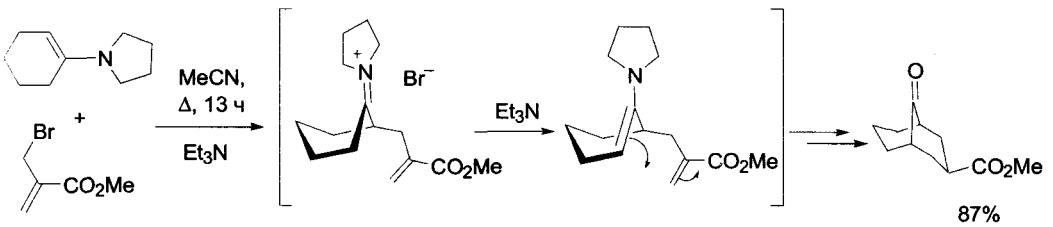


Схема 9.13



при этом иминиевой соли в наименее замещенный региоизомер енамина; (3) α'-алкилирование последнего по схеме внутримолекулярной реакции Михаэля.[17]

Результатом данной последовательности α,α'-бис-алкилирования исходного енамина является образование производного бицикло[3.3.1]нонана с высоким выходом. Подобного рода синтетические схемы широко используются в синтезе мостиковых би- и полициклических структур.

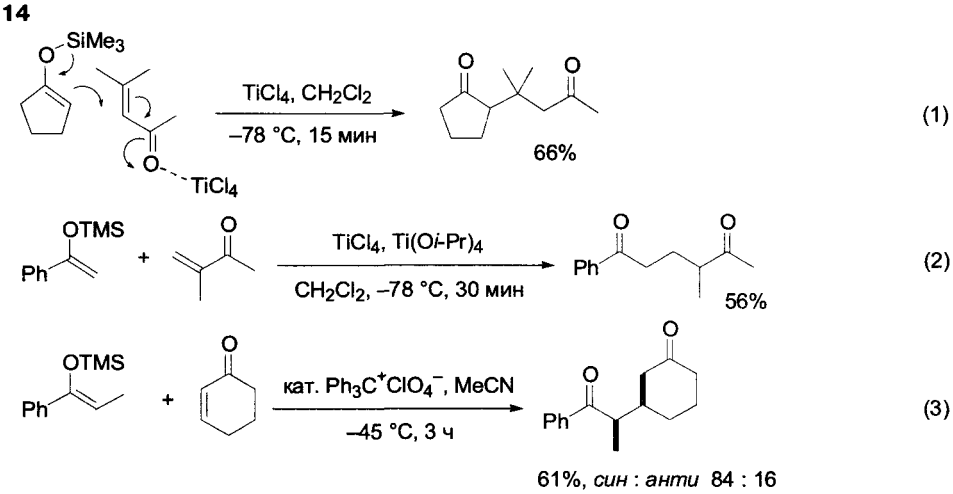
К числу существенных особенностей реакций, приведенных на схемах 9.11—9.13, как и многих других реакций с использованием енаминов, относятся простота их исполнения и возможность масштабирования.

9.3.4 Силиленоляты как нуклеофилы

Ранее мы подробно обсуждали общие принципы использования силиленолятов (силиловых эфиров енолов) как нейтральных эквивалентов ионных енолятов в реакциях с такими электрофилами, как алкилгалогениды (α-алкилирование карбонильных производных, см. гл. 5) или альдегиды (альдольная конденсация, см. гл. 8). Не менее важная область синтетической химии силиленолятов связана с их способностью реагировать по схеме сопряженного присоединения с различными акцепторами Михаэля.

На схеме 9.14 в уравнениях 1, 2 и 3 (см.[18]) приведены характерные примеры реакций сопряженных кетонов с рядом силиловых эфиров енолов, которые протекают в мягких условиях в присутствии эквивалентных количеств кислот Льюиса (чаще всего $TiCl_4$).

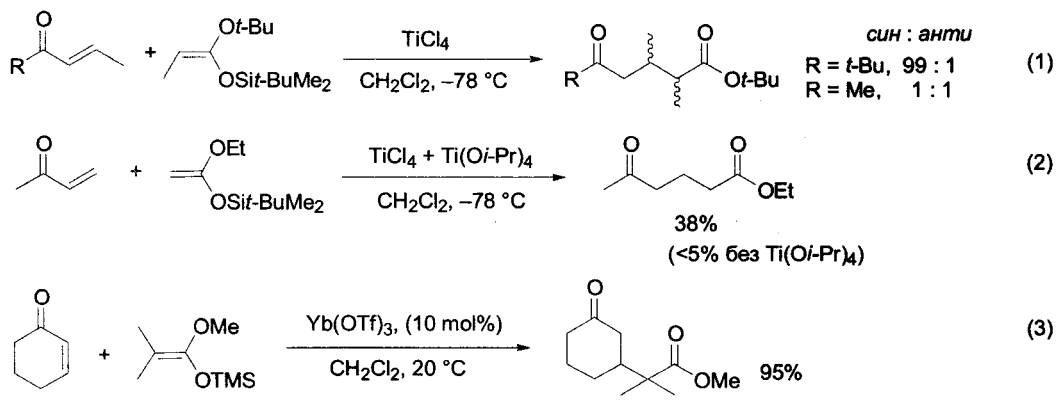
Схема 9.14



Превращения этого типа могут быть реализованы для разных комбинаций исходных соединений, и в настоящее время этот метод является наиболее общим и препаративно удобным путем получения 1,5-дикетонов.

Известно, что силилацетали кетенов в реакциях с электрофилами выступают в роли эквивалентов α-(алкоксикарбонил)алкиланионов. Эту же функцию они выполняют и в реакциях с енонами, в результате чего образуются δ-кетоэфиры (схема 9.15). В уравнении 1 приведены данные, свидетельствующие о возможности контроля диастереоселективности рассматриваемой реакции.[19]

Схема 9.15

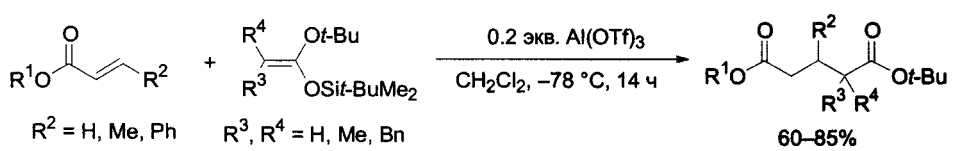


В реакции, показанной в уравнении 2, в дополнение к $TiCl_4$ используется тетраизопропоксид титана, который смягчает кислотность среды за счет образования менее активных производных типа $TiCl_n(Oi\text{-}Pr)_{4-n}$, что позволяет повысить выход целевого продукта.[20]

Поскольку силилацетали кетенов являются более активными нуклеофилами, чем силиленоляты кетонов, в отличие от последних, реакции с ацеталями кетенов могут проводиться под действием даже каталитических количеств кислот Льюиса (уравнение 3).[21]

Высокая активность силилацеталей кетенов позволила использовать их в качестве С-нуклеофилов в реакциях и с эфирами α,β-ненасыщенных кислот, хотя электрофильность последних значительно ниже, чем алкенонов. Это обстоятельство послужило основой для разработки удобного и довольно общего метода получения замещенных производных глутаровой кислоты (схема 9.16, см.[22]).

Схема 9.16

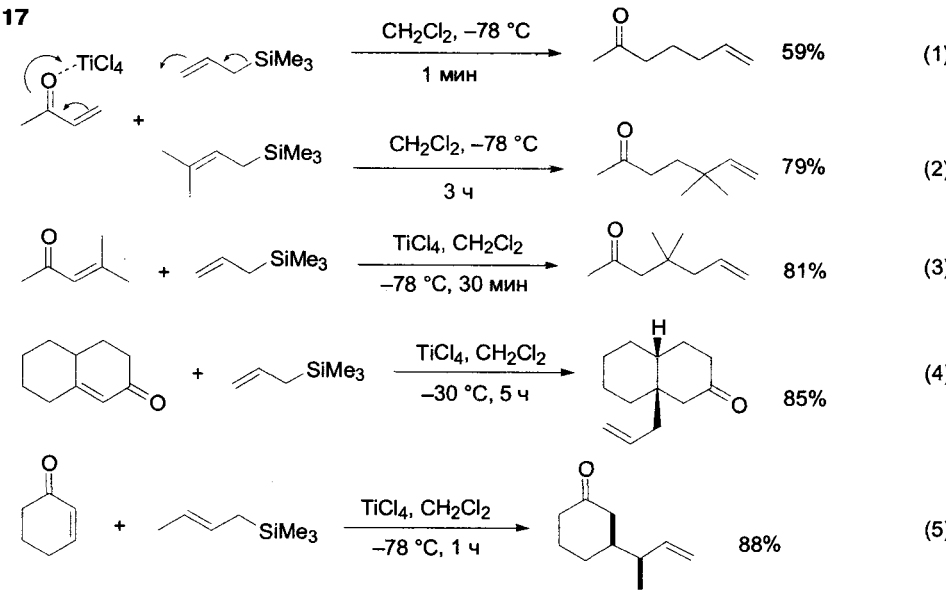


9.3.5 Аллилсиланы как нуклеофилы

Аллилсиланы реагируют с альдегидами и кетонами в присутствии кислот Льюиса, давая продукты аллилирования — соответствующие гомоаллильные спирты. В 1977 г. японские химики Хосоми и Сакураи нашли, что характерной особенностью реакций аллилсиланов с α,β-енонами является образование продуктов 1,4-присоединения аллильного остатка. Другими словами, по своему результату эта реакция может быть описана как присоединение аллилкарбаниона по Михаэлю с аллильной перегруппировкой.

Характерные примеры таких превращений, представленные на схеме 9.17, наглядно показывают, что реакция Хосоми–Сакураи может успешно применяться для енонов как ациклического, так и циклического строения и допускает также вариацию природы аллилсиланового компонента в довольно широких пределах.[23]

Схема 9.17



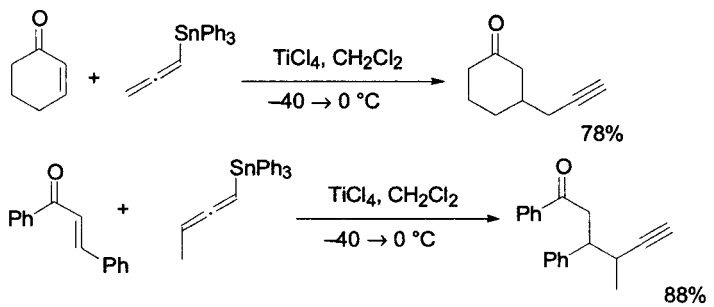
син : *анти* = 11 : 1

Отметим, что в случае терминально замещенных аллилсиланов неизменным результатом превращения является образование продуктов атаки электрофила по γ-положению аллильного фрагмента (уравнения 2 и 5). Как правило, в этой реакции не удается использовать такие акцепторы Михаэля, как эфиры α,β-непредельных кислот (из-за их низкой активности), а также α,β-енали (из-за возможности конкуренции 1,4- и 1,2-присоединения).

В уравнении 4 приведен пример использования этой реакции для эффективного решения очень непростой задачи, введения функционализованного заместителя в ангулярное положение бициклической системы. Следует подчеркнуть, что другого метода решения подобного рода задач, сравнимого по простоте и удобству реализации, не существует.

Еще более активными нуклеофилами в реакции Хосоми–Сакураи являются аллил- или алленилстаннаны. Взаимодействие последних с енонами

Схема 9.18



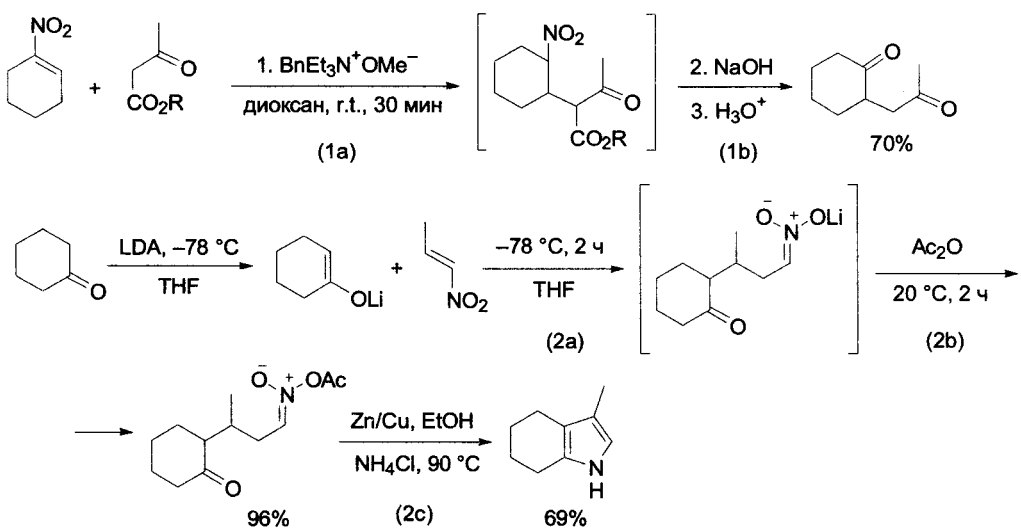
также протекает по механизму, включающему стадию перегруппировки алленильной системы, в результате чего образуются продукты, соответствующие присоединению пропаргильного нуклеофила по сопряженной двойной связи (схема 9.18).[24]

9.4 Нитроалкены как акцепторы Михаэля в синтезе 1,4-бифункциональных соединений

Надежность и общность реакций α,β-непредельных карбонильных соединений с енолятами кетонов или енаминами как их эквивалентами обеспечивают возможность их применения в синтезе 1,5-дикарбонильных соединений почти любого типа.

Не менее значим синтетический потенциал реакции Михаэля применительно к задаче получения 1,4-дикарбонильных соединений, также относящихся к разряду важнейших полупродуктов органического синтеза. Один из путей решения этой задачи, основанный на использовании нитроалканов как С-нуклеофилов, был рассмотрен выше, в начале этой главы. В настоящем разделе рассмотрен альтернативный и более богатый по синтетическим возможностям подход, основанный на реакции Михаэля сопряженных нитроалкенов с различными С-нуклеофилами. Типичные примеры, демонстри-

Схема 9.19



рующие препаративные возможности реакций нитроалкенов с енолятами ионного типа, приведены на схеме 9.19.

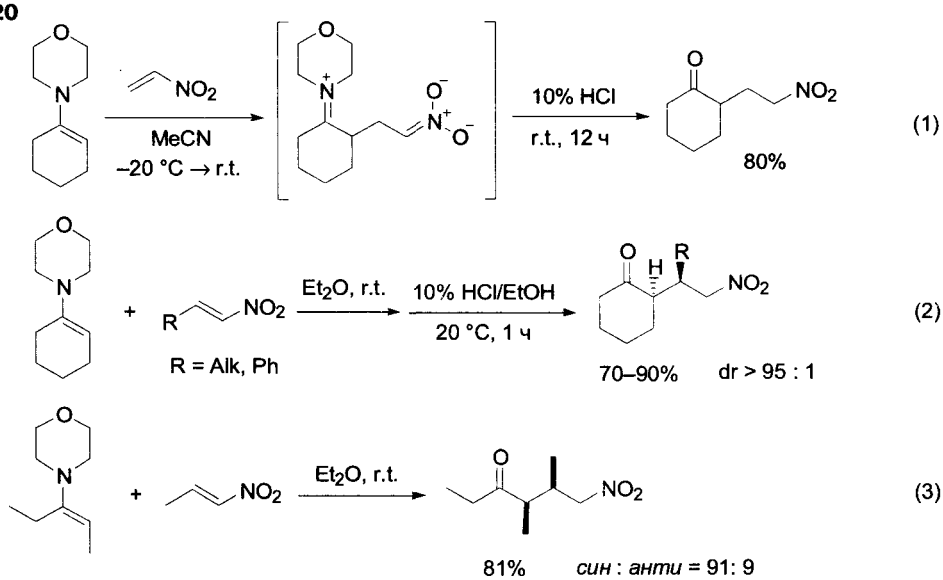
Присоединение ацетоуксусного эфира по сопряженной двойной связи нитроалкенов протекает гладко в присутствии оснований (уравнение 1a). Если образующиеся при этом аддукты не выделять, а обрабатывать сильным основанием с последующим кислотным гидролизом (реакция Нефа), то конечным результатом реакции является 1,4-дикарбонильное соединение (уравнение 1b).[25] Общность подобного метода создания 1,4-дикарбонильного (а в более широком смысле 1,4-бифункционального) фрагмента была показана для большого набора β-дикарбонильных соединений и сопряженных нитроалкенов как циклического, так и ациклического строения.[26]

Литиевые еноляты кетонов, генерируемые под действием LDA, могут быть использованы как α-карбонилкарбанионные нуклеофилы в реакциях с рядом сопряженных нитроалкенов.[26] Интересен пример проведения такой реакции в условиях, позволяющих превращать первоначально образующиеся и малоустойчивые нитронаты (уравнение 2a) в стабильные и выделяемые с хорошим выходом ацетоксипроизводные (уравнение 2b). Восстановление последних сопровождается циклизацией (уравнение 2c), и на основе этой схемы превращений был предложен удобный и довольно общий метод синтеза полизамещенных пирролов.[27]

Как мы уже отмечали, реакции енаминов с электрофилами могут проводиться в отсутствие каких-либо катализаторов. Эта особенность крайне существенна при использовании таких электрофилов, как сопряженные нитроалкены, которые малостабильны в присутствии сильных оснований (схема 9.20). Типичный пример такой реакции показан в уравнении 1, где в качестве акцептора Михаэля используется чрезвычайно склонный к полимеризации нитроэтилен.[28]

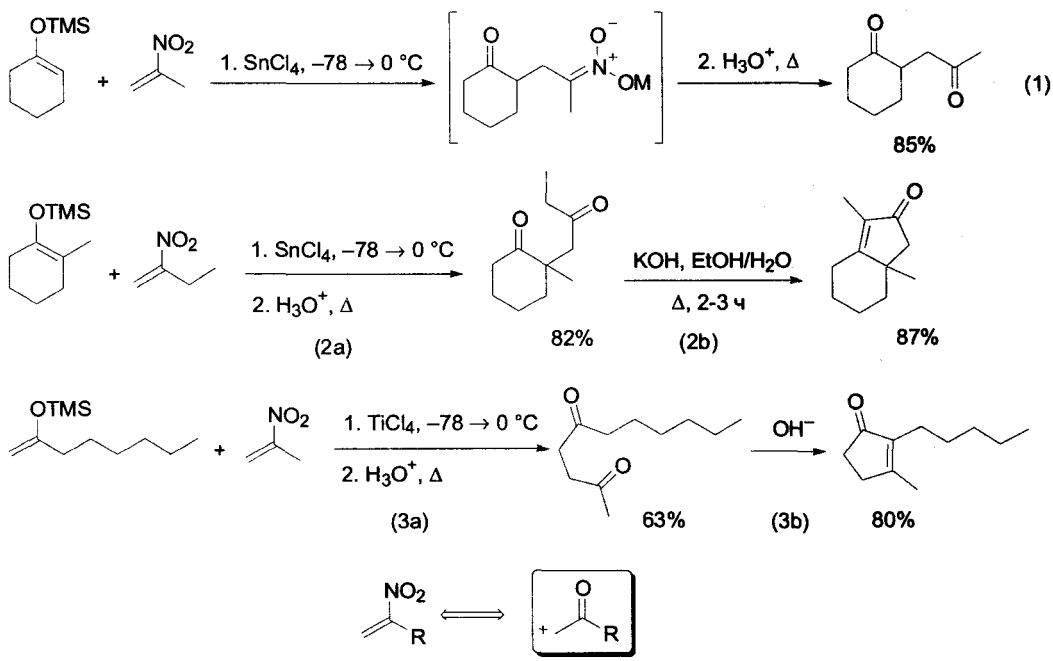
Очень важной характеристикой этой реакции является высокая диастереоселективность образования двух новых хиральных центров, как это показано в уравнениях 2 и 3 (см.[29]).

Схема 9.20



Особенно удачной как метод синтеза 1,4-дикетонов оказалась реакция силиленолятов с сопряженными нитроалкенами, проходящая в условиях катализа кислотами Льюиса (схема 9.21).[30] В этом случае нитронаты, образующиеся на первой стадии, легко превращаются в целевые продукты в кислых условиях. Конечный результат реакции соответствует алкилированию исходного силиленолята α-карбонилзамещенным электрофилом, синтетическим эквивалентом которого и служит исходный нитроалкен.

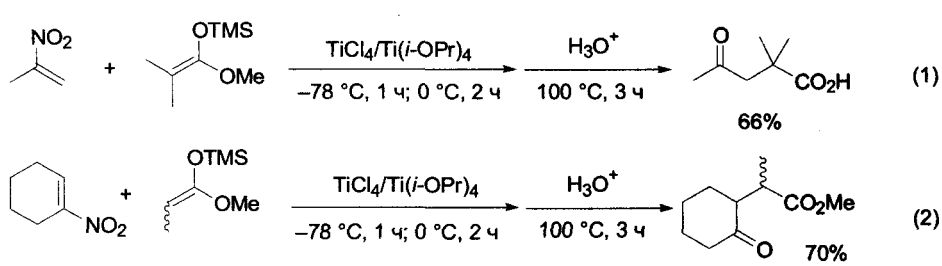
Схема 9.21



Типичные примеры, приведенные в уравнениях 1, 2а и 3а, свидетельствуют о препаративной значимости данного варианта реакции Михаэля как общего пути получения 1,4-дикетонов. Полученные аддукты могут далее легко превращаться в производные циклопентенона, как это показано на примерах превращений 2b и 3b.

Аналогичным образом сопряженные нитроалкены используются в синтезе γ-кетоэфиров, примеры которых представлены на схеме 9.22 (см.[30]).

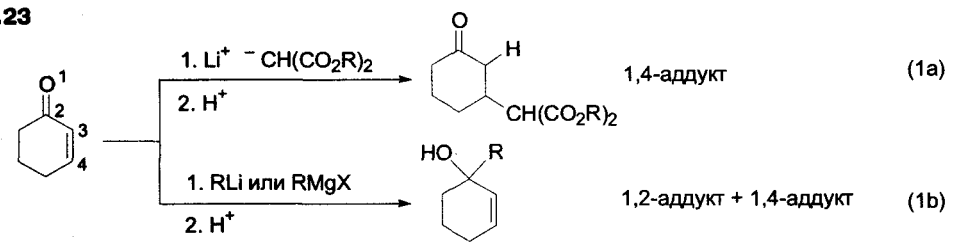
Схема 9.22



9.5 Селективность присоединения карбанионных реагентов к α,β-непредельным карбонильным соединениям

До сих пор мы рассматривали несколько упрощенную картину взаимодействия С-нуклеофилов с енонами, не учитывая амбидентного характера последних как электрофилов. Между тем уже давно было установлено, что взаимодействие нуклеофила с α,β-непредельными соединениями может протекать как атака не только по C=C-связи, но и как присоединение по карбонильной группе. Первое из этих направлений типично для нуклеофилов типа литиймалоната или литийацетоацетата (уравнение 1a, схема 9.23). В то же время взаимодействие енонов с обычными литий- или магний-алкильными производными приводит к смесям с преимущественным образованием продуктов 1,2-присоединения (уравнение 1b).

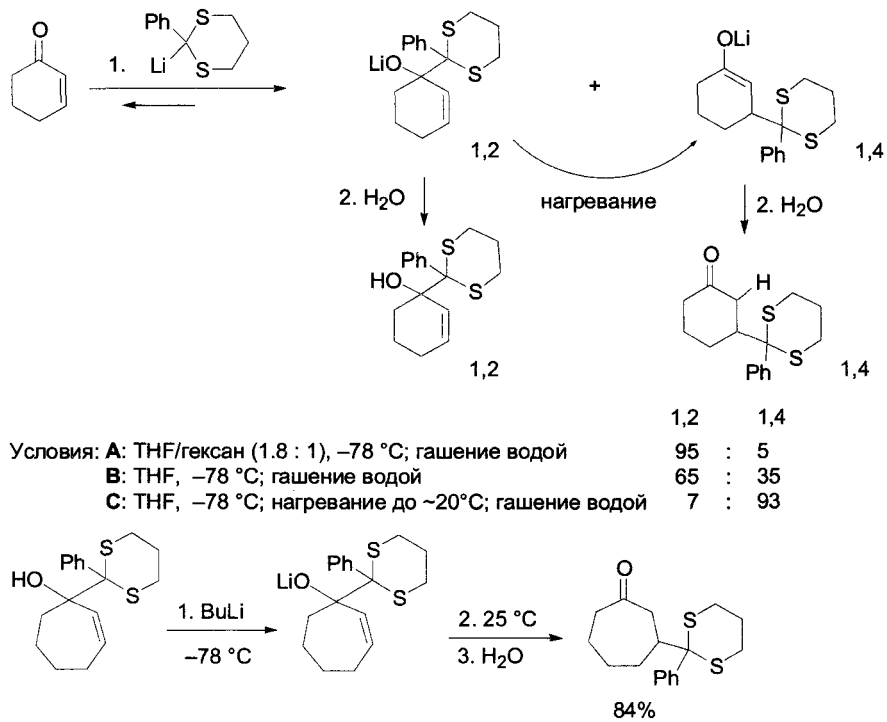
Схема 9.23



Для выяснения причин, определяющих подобного рода дихотомию, была изучена региоселективность присоединения стабилизированного карбанионного нуклеофила 2-литио-2-фенил-1,3-дитиана к циклогексенону в различных условиях.[31] Оказалось, что почти исключительное или по крайней мере преимущественное образование 1,2-аддукта может быть достигнуто, если реакционную смесь, полученную при −78 °C, немедленно обрабатывать водой. Если же перед такой обработкой смесь нагреть до комнатной температуры, то с высокой селективностью может быть получен 1,4-аддукт (схема 9.24, уравнение 1). Из этого следовало, что 1,2-аддукт является кинетически контролируемым продуктом, а при повышении температуры происходит его превращение в термодинамически более стабильный 1,4-аддукт. Это превращение предполагает возможность диссоциации первично образующегося алкоголята 1,2-аддукта. Очевидно, что в первую очередь константа равновесия зависит от стабильности исходного карбанионного реагента — чем стабильнее последний, тем легче будет протекать превращение 1,2-изомера в 1,4-продукт.

Возможность изомеризации 1,2-аддукта в 1,4-изомер подтверждается результатами эксперимента, представленного в уравнении 2. Действительно, было найдено, что алкоголят, образующийся при обработке бутиллитием продукта 1,2-присоединения фенилдитиана к циклогептенону, при последующем повышении температуры и обработке водой практически нацело превращается в β-замещенный кетон. Из приведенных данных понятно, что при переходе от таких стабильных карбанионов, как производные малонового эфира или дитиана, к реагентам типа литий- или магний-органических соединений должна резко затрудняться диссоциация 1,2-аддукта до исходного енона и нуклеофила и, следовательно, селектив-

Схема 9.24



ность образования 1,2-аддукта должна мало зависеть от условий проведения реакции, что и наблюдается на самом деле.

Тем не менее уже к концу 1960-х гг. удалось разработать варианты проведения реакции Михаэля с использованием модифицированных реагентов Гриньяра или литийорганических производных, обеспечивающие почти полную 1,4-региоселективность присоединения по сопряженной двойной связи.

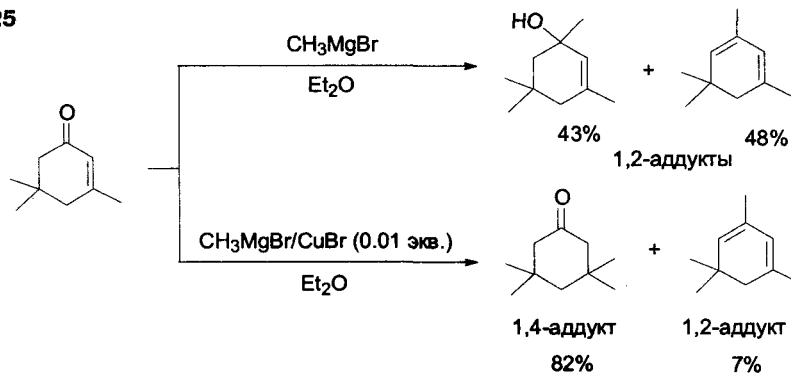
9.6 Купраты как нуклеофилы

Первые сообщения о возможности решения проблемы селективности появились еще в 1940-х гг. Так, было обнаружено, что если в обычных условиях взаимодействие метилмагнийбромида с циклогексеноном протекает исключительно как 1,2-присоединение, то проведение той же реакции в присутствии каталитического количества бромида меди приводит преимущественно к продуктам 1,4-атаки (ср. уравнения 1a и 1b на схеме 9.25).

Это наблюдение Караша вошло во все учебники органической химии того времени, но должно было пройти более 20 лет, для того чтобы с развитием химии медьорганических реагентов были созданы действительно эффективные методы, обеспечивающие требуемый уровень селективности 1,4-присоединения.

Успех в этой области был, в первую очередь, обусловлен созданием медьсодержащих реагентов. Ранее мы уже обсуждали способы получения органокупратов и особенности их использования в качестве С-нуклеофилов в реакциях образования углерод-углеродной связи по Вюрцу, а также как

Схема 9.25

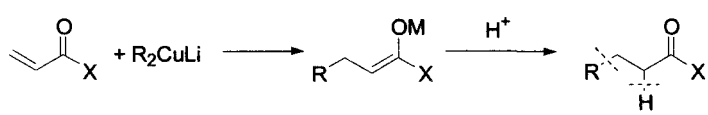


реагентов в карбометаллировании алкинов (см. гл. 3 и 4 соответственно). Однако в препаративном отношении именно реакция Михаэля является наиболее значимой областью применения этих реагентов.

Оказалось, что в отличие от нереакционноспособной метилмеди диметилкупрат лития гладко присоединяется к двойной связи α,β-непредельных кетонов (здесь уместно вспомнить, что купраты не реагируют с кетонами, см. гл. 3). Дальнейшие исследования показали общность обнаруженной закономерности в применении к сопряженным кетонам (а также к ряду других акцепторов Михаэля), и в настоящее время именно благодаря разработке различных вариантов купратного присоединения по Михаэлю удается решать многие из сложнейших задач построения углеродного скелета в ходе полного синтеза.

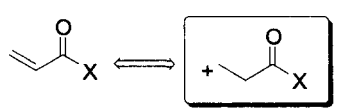
Реакция купратных реагентов с α,β-непредельными карбонильными соединениями, приведенная в общем виде в уравнении 1 на схеме 9.26, благо-

Схема 9.26



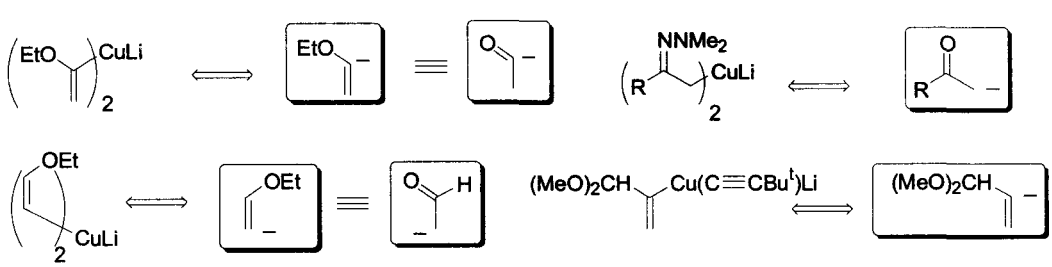
X = H, R', OR'

R = алкил, винил, аллил, арил



Примеры купратных реагентов

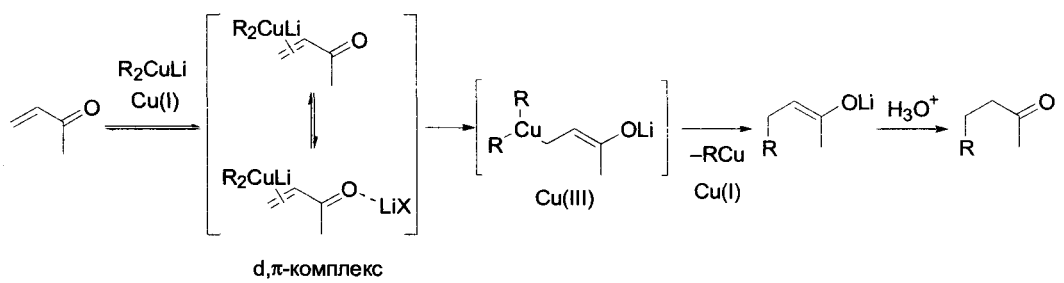
R_2CuLi, R = Me, Bu, *s*-Bu, *t*-Bu, $CH_2{=}CH$, $CH_2{=}CHCH_2$, Ph



даря своей универсальной применимости может рассматриваться как один из надежнейших путей создания новой углерод-углеродной связи с участием электрофильных функционально замещенных трехуглеродных синтонов. Там же приведена выборка некоторых из используемых в этих превращениях замещенных органокупратных реагентов, как чисто углеводородных, так и содержащих дополнительные функциональные заместители. Если учесть также разнообразие структур акцепторов Михаэля, эквивалентных упомянутому электрофильному синтону, то становится очевидно, что можно реализовать очень большое число комбинаций рассматриваемого сочетания.[32]

Механизм взаимодействия органокупратов с енонами достаточно сложен и до конца не выяснен; проведенные многочисленные исследования позволяют составить только общую картину процесса (схема 9.27).[33] Считается, что вначале происходит обратимое образование d,π-комплекса медного реагенты с двойной связью енона. Далее предполагается образование аллилмедного интермедиата, который как производное меди(III) легко претерпевает восстановительное элиминирование, что приводит к еноляту и малоактивному соединению одновалентной меди RCu. Окончательный продукт реакции — соответствующий кетон — получают после стадии обработки водой.

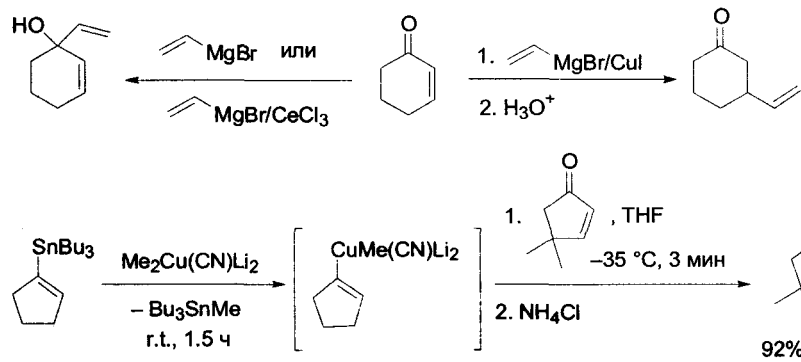
Схема 9.27



Далее мы рассмотрим некоторые конкретные примеры превращений, осуществляемых с помощью купратных реагентов, причем основное внимание будет уделено применению реакций сопряженных енонов в качестве акцепторов Михаэля.

Некоторые синтетически важные особенности реакций с их участием показаны на схемах 9.28 и 9.29. На примере взаимодействия циклогексенона с винилмагнийбромидом (уравнение 1, схема 9.28) еще раз продемонстрирована возможность эффективного управления региоселективностью путем модификации природы металлорганического компонента. Действительно, если проводить эту реакцию в отсутствие каких-либо добавок, то преимущественно образуется третичный спирт, продукт 1,2-присоединения. Последний образуется практически с полной селективностью, если исходный винилмагнийбромид превратить в производное церия, добавив 1 экв. хлорида церия. Напротив, 1,4-присоединение может быть обеспечено с полной селективностью при модификации винилмагнийбромида добавлением 1 экв. иодида меди.

Схема 9.28

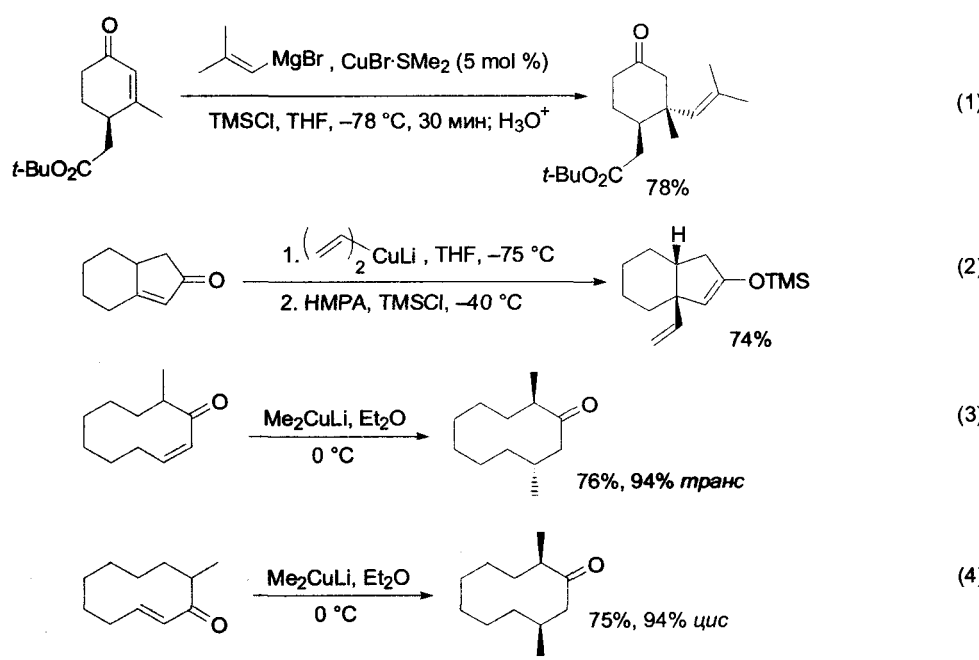


Купратные реагенты можно генерировать не только из литиевых и магниевых производных, но и из менее активных станнанов по реакции трансметаллирования с другим купратом (уравнение 2).[34]

Высокая диастереоселективность 1,4-винилирования, обусловленная стерическим контролем, показана в уравнениях 1 (см.[35]) и 2 (схема 9.29). В первом из этих случаев использовался реагент Гриньяра в присутствии каталитических количеств бромида меди, во втором — стандартный низший купрат. Добавление в реакционную смесь Me_3SiCl обеспечило возможность проведения реакции при низкой температуре, а также позволило получить в качестве продукта сопряженного присоединения силиленолят, полезный субстрат для дальнейших превращений (уравнение 2).[36]

Следует отметить, что стереоселективность присоединения типична для реакций купратов с енонами различного строения. Эта закономерность

Схема 9.29



сохраняется даже в случае конформационно подвижных систем, таких как производные циклодеценона (уравнения 3 и 4).[37]

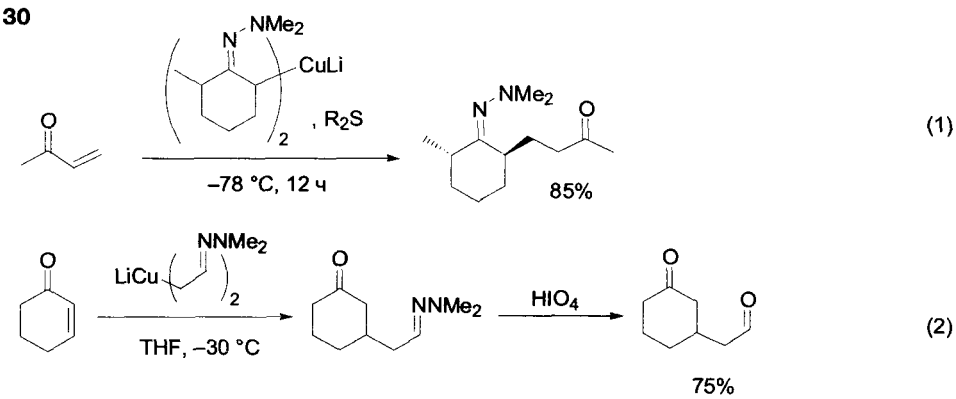
Одно из основных направлений синтетического применения реакции Михаэля — синтез 1,5- и 1,6-дикарбонильных производных, важных полупродуктов в синтезе циклических соединений (схемы 9.30 и 9.31).

В начале этой главы мы подробно разбирали варианты синтезов 1,5-дикарбонильных соединений с использованием ионных или ковалентных енолятов разных типов в качестве С-нуклеофилов. Дополнительные возможности, открывшиеся благодаря разработке купратных реагентов, показаны на схеме 9.30.

Купратный реагент, полученный при последовательной обработке диметилгидразона 2-метилциклогексанона бутиллитием и солью меди, реагирует с винилметилкетоном по схеме 1,4-присоединения с полной стерео- и региоселективностью с образованием продукта алкилирования по менее замещенному α-положению исходного кетона (уравнение 1).[38]

Этот способ синтеза 1,5-дикарбонильных производных имеет достаточно общий характер, и, как показано в уравнении 2, он может быть, в частности, использован в синтезе 1,5-кетоальдегидов.[39]

Схема 9.30

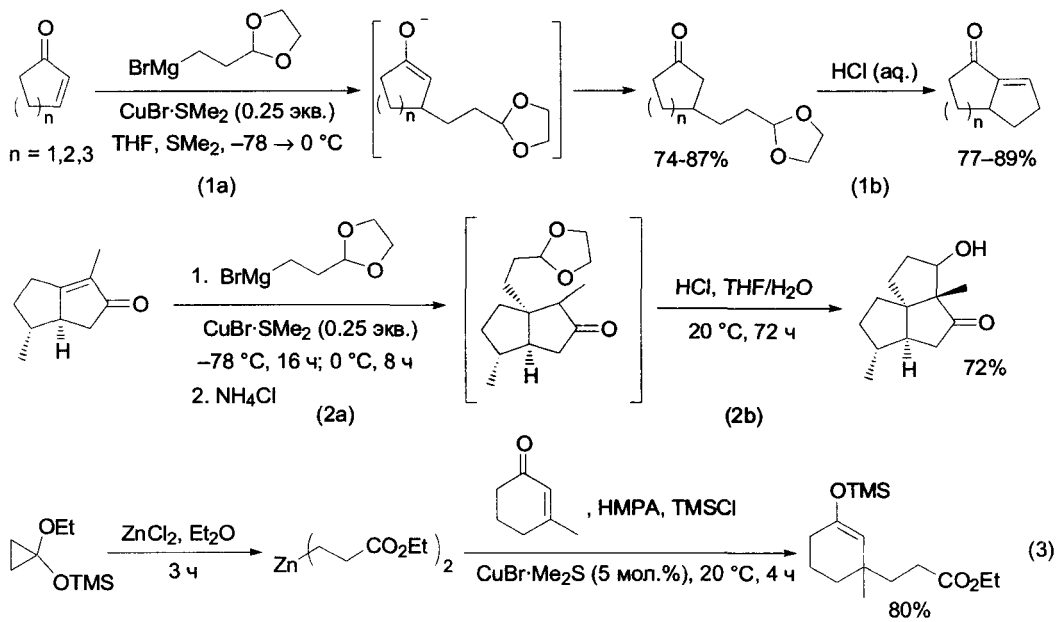


Синтез 1,6-дикарбонильных производных по схеме реакции Михаэля основан на использовании в качестве С-нуклеофилов магнийорганических соединений, содержащих защищенную карбонильную группу при γ-атоме углерода. При этом исключительная селективность 1,4-присоединения к сопряженным енонам обеспечивается благодаря проведению реакции в присутствии каталитических количеств бромида меди(I) (уравнения 1a и 2a, схема 9.31).

Получаемые аддукты далее использовались как субстраты для внутримолекулярной циклизации по схеме альдольной конденсации (уравнения 1b и 2b).[40] Последовательность стадий: реакция Михаэля–гидролиз–циклизация может проводиться без выделения промежуточных продуктов, и этот подход используется как один из стандартных методов циклопентаноаннелирования.

Задачу получения 5-кетокислот также удается решить с помощью реакции Михаэля, когда в качестве нуклеофила используется цинковый гомоенолят, причем его 1,4-присоединение к енонам в присутствии каталитических количеств солей меди удается провести лишь при наличии в среде

Схема 9.31



ГМФТА и триметилсилилхлорида (уравнение 3) [41] (о роли TMSCl см. разд. 9.6.1.). Подобная реакция применима к широкому кругу циклических и ациклических енонов.

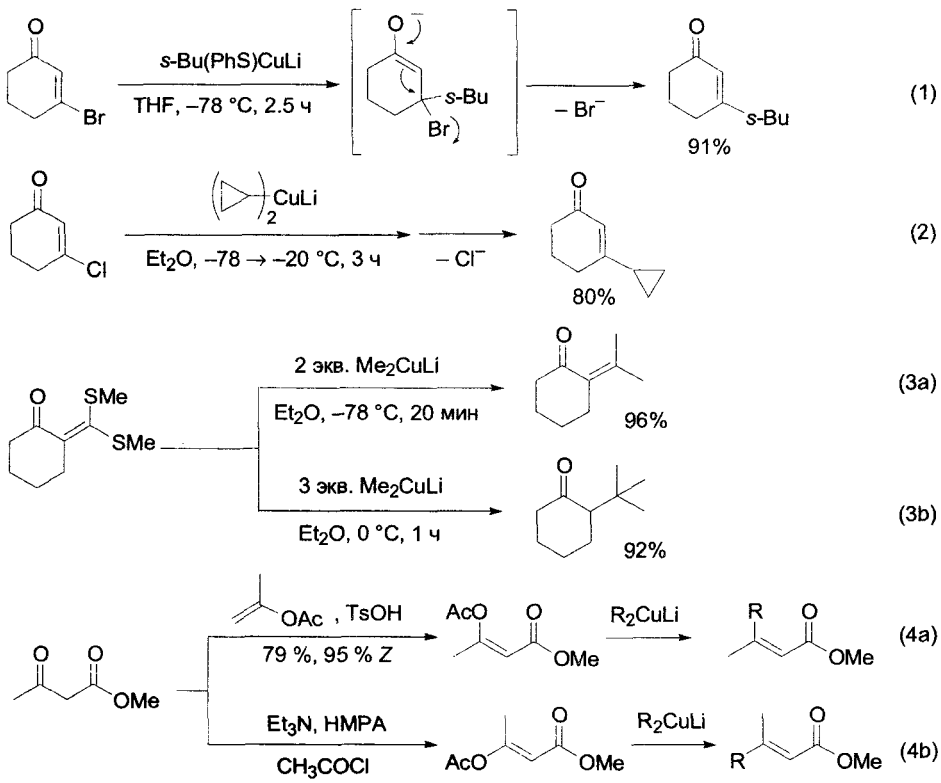
Очень необычные препаративные возможности могут быть реализованы при использования акцепторов Михаэля, содержащих хорошую уходящую группу в β-положении к карбонильной функции. Некоторые примеры таких синтезов показаны на схеме 9.32.

Благодаря наличию хорошей уходящей группы в структуре 3-бромциклогексенона, его алкилирование *втор*-бутиллитийкупратом по стандартной схеме с промежуточным образованием соответствующего енолята сопровождается элиминированием бромид-иона. В результате реакции с хорошим выходом образуется продукт, отвечающий формальному замещению брома на *втор*-бутильную группу (уравнение 1).[42] В уравнении 2 приведен еще один пример использования такого превращения как метода получения различных β-алкилзамещенных циклоалкенонов.[43] Препаративная ценность вышеприведенных методов обусловлена также тем, что субстраты реакции, β-галогензамещенные еноны, могут легко быть получены из соответствующих β-дикетонов.

Однако в качестве уходящей группы может выступать не только галоген, но и тио- или ацетоксигруппы. Уравнение 3а иллюстрирует двойное замещение в β,β-бис(метилтио)производном с образованием экзоциклического изопропилиденового фрагмента.[44] Следует отметить, что продукты реакций 1, 2 и 3а сами являются акцепторами Михаэля, и их использование в качестве субстратов сопряженного присоединения также возможно, хотя для этого требуются более жесткие условия (уравнение 3b).[44]

В случае ациклических акцепторов Михаэля стадии алкилирование–элиминирование протекают с полным сохранением конфигурации двойной связи. Эта особенность в сочетании с хорошо отработанными методами

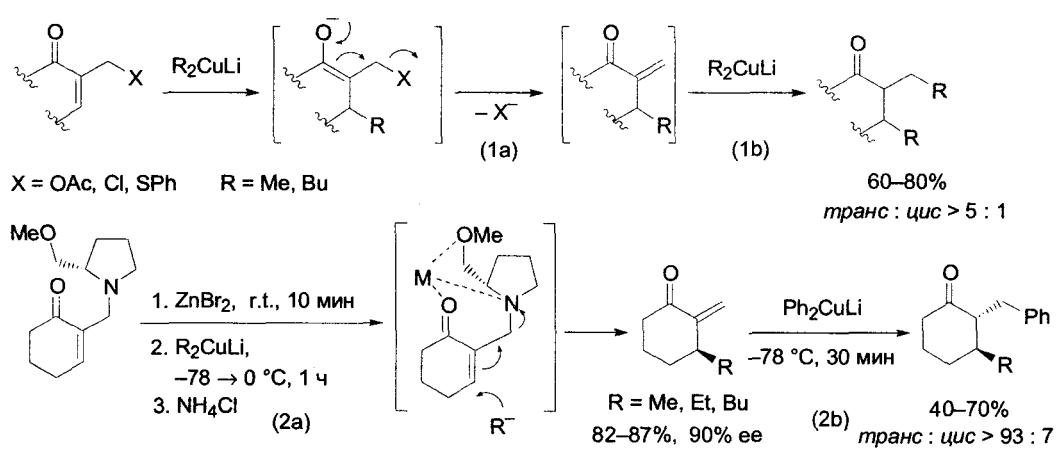
Схема 9.32



получения *E*- или *Z*-енолацетатов позволила предложить достаточно общую схему стереоселективного синтеза *E*- и *Z*-тризамещенной двойной связи, как это показано в уравнениях 4a и 4b.

В уравнении 1 на схеме 9.33 приведен пример аналогичной последовательности присоединения–элиминирования с тем отличием, что в роли уходящей группы выступает гетероатомный заместитель в β'-положении

Схема 9.33



еноновой системы. При этом непосредственным результатом реакции является образование β-замещенного α-метиленалканона (уравнение 1a), который при наличии избытка купратного реагента вступает в повторную реакцию 1,4-присоединения с образованием продукта β,β'-бисалкилирования (уравнение 1b). Характерно, что это превращение протекает с одинаковой легкостью для различных гетероатомных заместителей.[45]

Интересный вариант энантиоселективного присоединения по Михаэлю удалось осуществить при использовании енонов, содержащих хиральный амин как заместитель в α-метильном звене. Для конкретного случая, представленного в уравнении 2a, было найдено, что при наличии хирального индуктора присоединение алкилкупратов, сопровождаемое элиминированием амина, протекает с почти полной энантиоселективностью образования нового хирального центра. Продукты моноалкилирования были выделены с высоким выходом и далее вводились в повторную реакцию Михаэля (уравнение 2b). Благодаря полной диастереоселективности этой стадии конечный продукт превращения 1,2-дизамещенный циклогексанон был получен как почти индивидуальный энантиомер.[46]

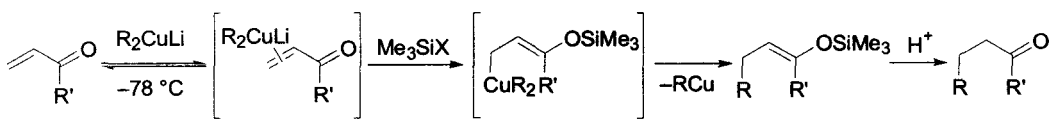
9.6.1 Силилирующие реагенты как активаторы присоединения купратов

Вышеприведенные примеры сопряженного присоединения купратов, главным образом, включали реакции α,β-енонов. Связано это, прежде всего, с тем, что многие другие субстраты, такие как непредельные сложные эфиры или амиды, как правило, недостаточно активны по отношению к медным реагентам.

Еще в середине 1980-х гг. было замечено, что добавление 1 экв. триметилхлорсилана существенно ускоряет взаимодействие купратов с акцепторами Михаэля. Этот эффект приобрел настолько общий характер, что оказалось возможным проводить сочетание практически любых купратов с практически любыми непредельными субстратами, содержащими карбонильную группу.[47]

В этом случае конечным результатом реакции является образование силиленолята, который гидролизуется в слабокислых условиях, давая соответствующее карбонильное соединение (схема 9.34). Предполагается, что роль хлорсилана заключается в «перехвате» d,π-комплекса с образованием интермедиата с медью(III) с последующим быстрым восстановительным элиминированием.[48]

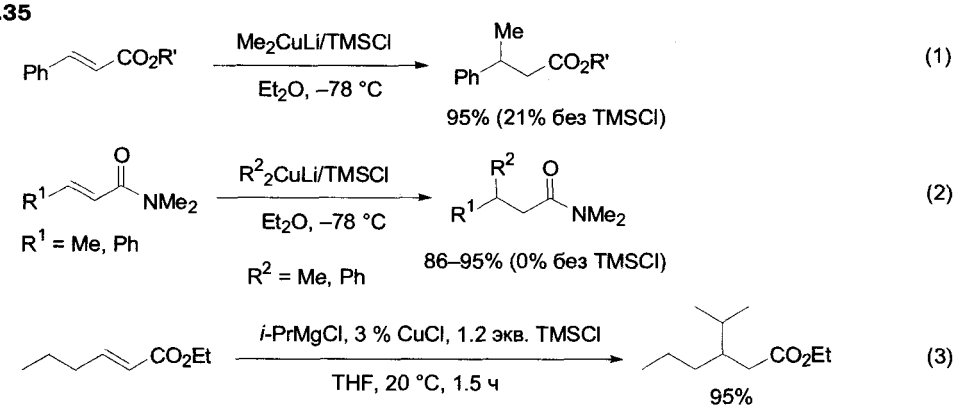
Схема 9.34



R' = H, Alk, OR'', NR''_2 X = Cl, Br, I, OTf

Примеры реакций с участием сложных эфиров и амидов кислот приведены на схеме 9.35. Как видно из уравнений 1 и 2, использование триметилхлорсилана позволяет получать продукты сопряженного присоеди-

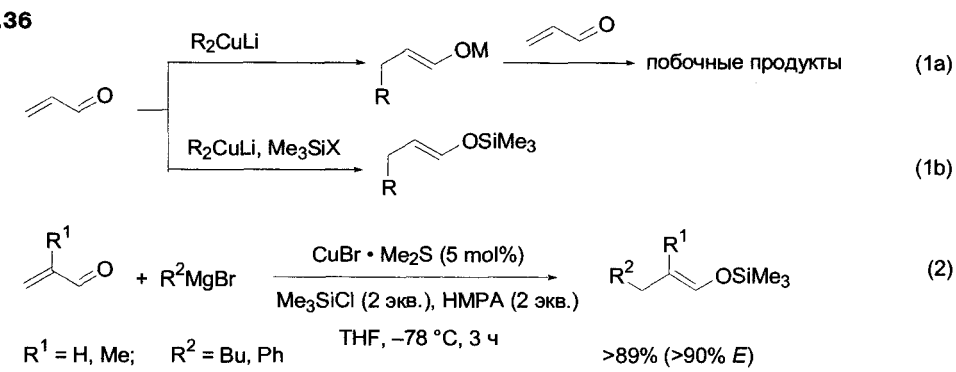
Схема 9.35



нения даже из малоактивных β-замещенных производных.[49] В реакцию с непредельными сложными эфирами также могут вовлекаться реактивы Гриньяра в присутствии каталитического количества соли меди и стехиометрического количества хлорсилана (уравнение 3).[50]

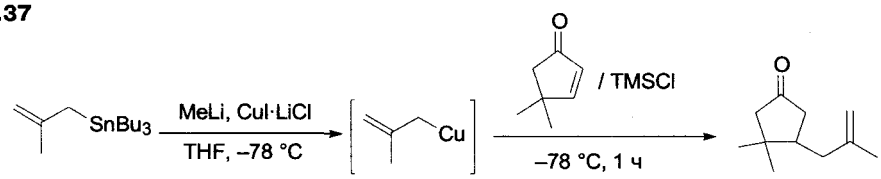
Как отмечалось ранее, первичными продуктами присоединения купратов по двойной связи субстрата являются еноляты металлов. При использовании α,β-непредельных альдегидов в качестве акцепторов Михаэля образующиеся еноляты могут оказаться достаточно активными по отношению к исходному альдегиду (схема 9.36, уравнение 1а). Если же в реакционной смеси присутствует силилирующий реагент, то за счет образования слабонуклеофильного силиленолята подавляются такого рода побочные процессы (уравнение 1b). Следует также отметить, что при необходимости силиленоляты могут быть выделены из реакции в индивидуальном виде. Примеры использования этого подхода приведены в уравнении 2, где удается получать силиловые эфиры енолов в виде одного изомера относительно двойной связи.[51]

Схема 9.36



На протяжении довольно долгого времени органокупратный вариант реакции Михаэля считался неприменимым для получения β-аллилированных кетонов. Так, обеспечить полную селективность взаимодействия енонов не удавалось даже с такими реагентами, как $(All)_2Cu(CN)Li_2$ или (All)Cu(CN)Li, так как в заметных количествах получались продукты 1,2-

Схема 9.37



80%

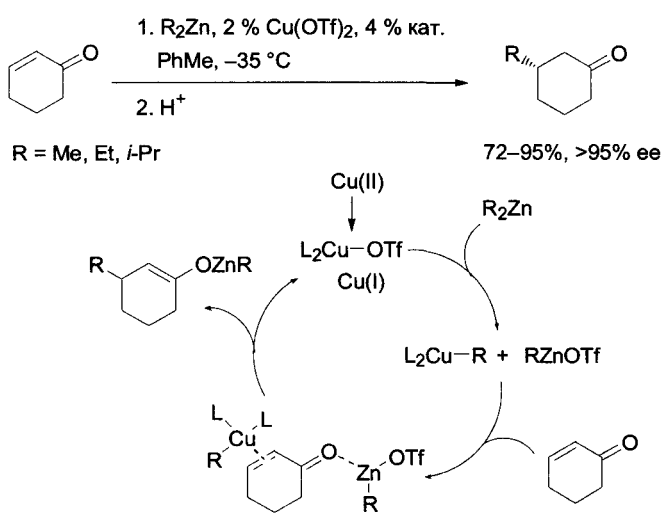
присоединения. Однако и эту проблему удалось решить, проводя реакцию в присутствии Me_3SiCl и используя менее активные монокупраты (схема 9.37).[52]

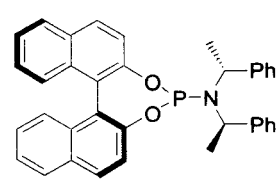
9.7 Каталитическая асимметрическая реакция Михаэля

Очевидна важность задачи проведения энантиоселективного сопряженного присоединения. В последние десять лет в этой области проводились очень интенсивные исследования, направленные на поиск каталитических вариантов реакции Михаэля, в результате чего было предложено несколько интересных подходов. Следует отметить, что в ряде случаев для решения поставленной задачи оказалось необходимым разработать методы, основанные на принципиально новых механизмах.

Нуклеофильное присоединение цинкорганических соединений разработано в наибольшей степени; оно катализируется трифлатом меди(II) в присутствии хирального фосфорного лиганда (схема 9.38). Считается, что в условиях реакции происходит восстановление Cu(II) в Cu(I) с последующим образованием медьорганических производных, способных реагировать с акцепторами Михаэля по типу 1,4-присоединения.[53]

Схема 9.38

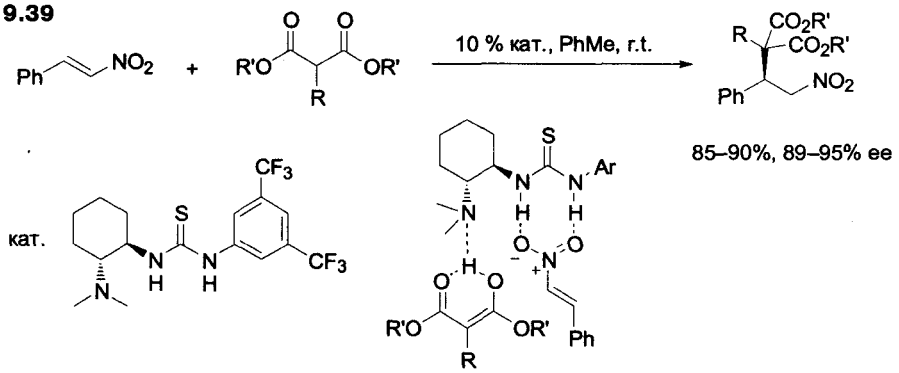




кат.

Взаимодействие нитроалкенов с 1,3-дикарбонильными соединениями может быть проведено при использовании хирального органического основания (схема 9.39). В данном процессе катализатор играет двойную роль,

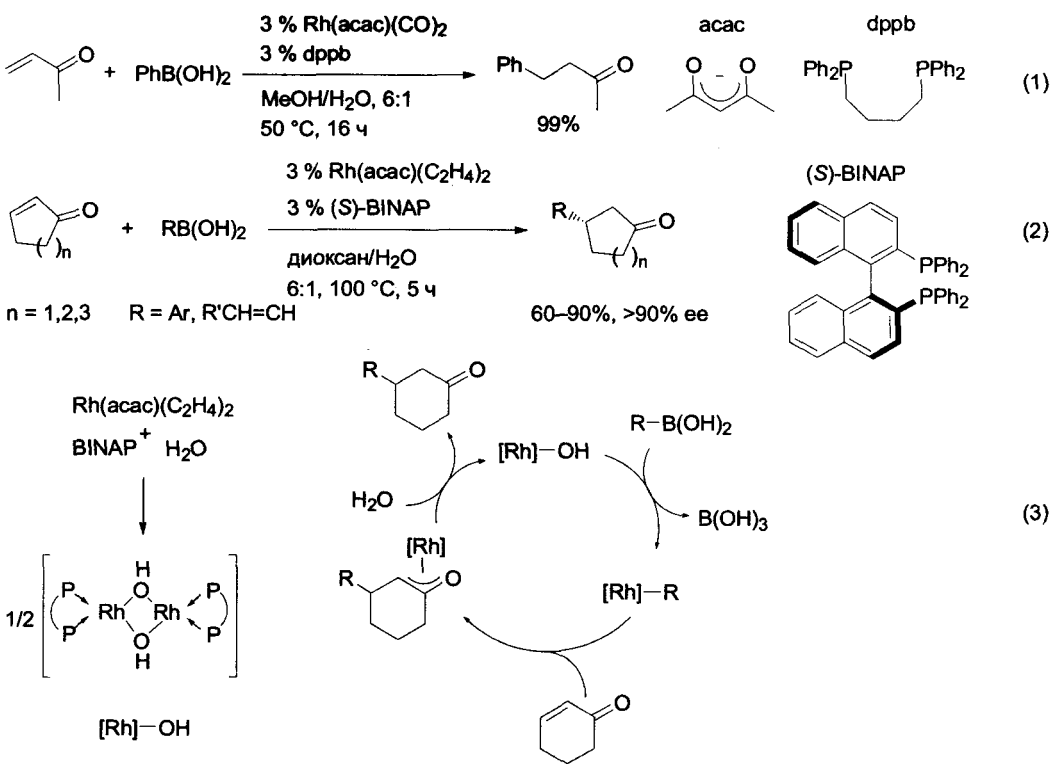
Схема 9.39



активируя как электрофильный, так и нуклеофильный компоненты, причем ключевым фактором, определяющим взаимодействие реагентов с катализатором, по-видимому, является образование водородной связи.[54]

В 1997 г. было обнаружено, что арилбороновые кислоты могут выступать в качестве эквивалентов С-нуклеофилов в реакции сопряженного присоединения к α,β-ненасыщенным кетонам в присутствии комплексов родия и 1,4-бис(дифенилфосфино)бутана (dppb) (схема 9.40, уравнение 1).[55] Сообщение об использовании хирального фосфина в этом процессе появилось уже через год,[56] и в последующие несколько лет была продемонстрирована общность и высокая эффективность этого метода.[57] В самом деле, в

Схема 9.40



сочетание с циклическими и ациклическими кетонами можно вводить арил- и винилбороновые кислоты. Образующиеся продукты обладают энантиомерным избытком не ниже 90% (уравнение 2).

Механизм этого процесса представлен в уравнении 3. В этой реакции ключевой каталитической частицей является гидрокси-комплекс родия(I), который взаимодействует с бороновой кислотой с образованием родийорганического производного. Его последующее присоединение по двойной связи C=C приводит к родиевому еноляту, после гидролиза которого происходит образование продукта и регенерация гидрокси-комплекса.

9.8 Литература

1. (a) P.Perlmutter, Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis, 1992, Pergamon Press, Oxford, U.K.; (b) E.D.Bergmann, D.Ginsburg, R.Pappo, The Michael Reaction, *Org. React.* **1959**, *10*, 179-555
2. I.Kuwajima, T.Murofushi, E.Nakamura *Synthesis* **1978**, 602
3. J.Mulzer, M.Kappert, G.Huttner, I.Jibril *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1984**, *23*, 704
4. D.Rosenthal, G.Brandrup, K.H.Davis, M.E.Wall *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3689
5. W.Nagata, M.Yoshioka, M.Murakami *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4654
6. K.Utimoto, Y.Wakabayashi, T.Horiie, M.Inoue, Y.Shishiyama, M.Obayashi, H.Nozaki *Tetrahedron* **1983**, *39*, 967
7. (a) R.Ballini, M.Petrini, Recent Synthetic Developments in the Nitro to Carbonyl Conversion (Nef Reaction), *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017-1047; (b) H.W.Pinnick, The Nef Reaction, *Org. React.* **1990**, *38*, 655
8. J.Bagli, T.Bogri *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3815
9. J.E.McMurry, J.Melton *Org. Synth.* **1988**, coll. vol. 6, 648
10. N.Ono, A.Kamimura, H.Miyake, I.Hamamoto, A.Kaji *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3692
11. P.A.Zoretic, J.Chiang *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2103
12. G.A.MacAlpine, R.A.Raphael, A.Shaw, A.W.Taylor, H.-J.Wild *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1974**, 834
13. J.K.Whitesell, M.A.Whitesell, Alkylation of Ketones and Aldehydes via their Nitrogen Derivatives, *Synthesis* **1983**, 517
14. G.Stork, A.Brizzolara, H.Landesman, J.Szmuszkovicz, R.Terrell *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207
15. E.Demole, C.Demole *Helv. Chim. Acta* **1975**, *45*, 1867
16. Y.Chan, W.W.Epstein *Org. Synth.* **1988**, Coll. Vol. 6, 496
17. J.M.McEuen, R.P.Nelson, R.G.Lawton *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 690
18. (a) K.Narasaka, K.Soai, Y.Aikawa, T.Mukaiyama *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 779; (b) T.Mukaiyama, M.Tamura, S.Kobayashi *Chem. Lett.* **1986**, 1017
19. C.H.Heathcock, M.H.Norman, D.E.Uehling *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2797
20. K.Saigo, M.Osaki, T.Mukaiyama *Chem. Lett.* **1976**, 163
21. S.Kobayashi, I.Hachiya, T.Takahori, M.Araki, H.Ishitani *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6815
22. N.Minowa, T.Mukaiyama *Chem. Lett.* **1987**, 1719
23. (a) A.Hosomi, H.Sakurai *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673; (b) H.Sakurai, A.Hosomi, J.Hayashi *Org. Synth.* **1984**, *62*, 86; (c) T.Tokoroyama, L.-R.Pan *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 197
24. J.Haruta, K.Nishi, S.Matsuda, Y.Tamura, Y.Kita *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1065
25. E.J.Corey, H.Estreicher *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6294
26. A.Yoshikoshi, M.Miyashita, Oxoalkylation of Carbonyl Compounds with Conjugated Nitro Olefins, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 284-290
27. M.Miyashita, B.Z.E.Awen, A.Yoshikoshi *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1989**, 841
28. M.E.Kuehne, L.Foley *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4280
29. D.Seebach, J.Golinski *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1413
30. (a) M.Miyashita, T.Yanami, T.Kumazawa, A.Yoshikoshi *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2149; (b) M.Miyashita, T.Yanami, A.Yoshikoshi *Org. Synth.* **1981**, *60*, 117
31. P.C.Ostrowski, V.V.Kane *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3549

32. (a) B.H.Lipshutz, S.Sengupta, Organocopper Reagents: Substitution, Conjugate Addition, Carbo/ Metallocupration, and Other Reactions *Org. React.* **1992**, *41*, 135; (b) G.H.Posner, Conjugate Addition Reactions of Organocopper Reagents, *Org. React.* **1972**, *19*, 1-113; (c) H.O.House, Use of Lithium Organocuprate Additions as Models for an Electron-transfer Process, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 59
33. (a) D.E.Frantz, D.A.Singleton, J.P.Snyder *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3383; (b) S.H.Bertz, R.A.J.Smith *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8276; (c) E.J.Corey, N.W.Boaz *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6015; (d) E.J.Corey, N.W.Boaz *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019
34. J.R.Behling, K.A.Babiak, J.S.Ng, A.L.Campbell, R.Moretti, M.Koerner, B.H.Lipshutz *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2641
35. Y.Horiguchi, E.Nakamura, I.Kuwajima *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4323
36. R.D.Clark, C.H.Heathcock *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1713
37. W.C.Still, I.Galynker *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3981
38. E.J.Corey, D.Enders *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1362
39. E.J.Corey, D.Enders *Tetrahedron Lett.* **1976**, 11
40. (a) S.A.Bal, A.Marfat, P.Helquist *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5045; (b) L.A.Paquette, R.A.Roberts, G.J.Drtina *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6690
41. E.Nakamura, I.Kuwajima *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3368
42. E.Piers, I.Nagakura *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2694
43. J.P.Marino, L.J.Browne *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3629
44. E.J.Corey, R.H.K.Chen *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3817
45. A.B.Smith III, B.A.Wexler, J.S.Slade *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3237
46. R.Tamura, K.Watabe, H.Katayama, H.Suzuki, Y.Yamamoto *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 408
47. A.D.Dilman, S.L.Ioffe, Carbon-carbon Bond Forming Reactions Mediated by Silicon Lewis Acids, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733–772
48. D.E.Frantz, D.A.Singleton *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3288
49. A.Alexakis, J.Berlan, Y.Besace *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1047
50. G.Cahiez, M.Alami *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7425
51. Y.Horiguchi, S.Matsuzawa, E.Nakamura, I.Kuwajima *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4025
52. B.H.Lipshutz, E.L.Ellsworth, S.H.Dimock, R.A.J.Smith *J. Am . Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4404
53. B.L.Feringa, Phosphoramidites: Marvellous Ligands in Catalytic Asymmetric Conjugate Addition, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346-353
54. T.Okino, Y.Hoashi, T.Furukawa, X.Xu, Y.Takemoto *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119
55. M.Sakai, H.Hayashi, N.Miyaura *Organometallics* **1997**, *16*, 4229
56. Y.Takaya, M.Ogasawara, T.Hayashi, M.Sakai, N.Miyaura *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579
57. (a) T.Hayashi, K.Yamasaki, Rhodium-catalyzed Asymmetric 1,4-Addition and its Related Asymmetric Reactions, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844; (b) T.Hayashi, Rhodium-catalyzed Asymmetric Addition of Aryl- and Alkenylboron Reagents to Electron-deficient Olefins, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 465-475; (c) T.Hayashi, Rhodium-catalyzed Asymmetric Addition of Organo-boron and -titanium Reagents to Electron-deficient Olefins, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 13-21; (d) K.Yoshida, T.Hayashi, Rhodium-catalyzed Additions of Boronic Acids to Alkenes and Carbonyl Compounds, in Boronic Acids, (D.G.Hall, Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2005, 171-204

Глава 10. Реакция Михаэля как стратегическая реакция в полном синтезе

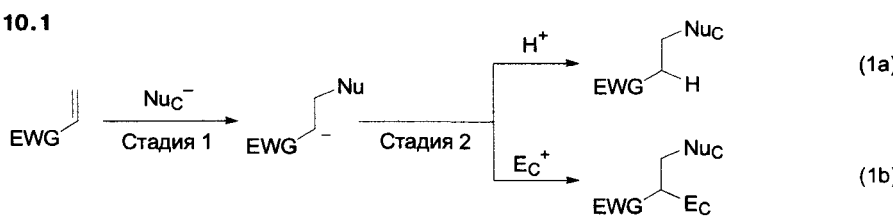
10.1 Введение 263
10.2 Последовательное присоединение–алкилирование 264
10.3 Присоединение–алкилирование как ключевая стадия в синтезе природных соединений 271
10.4 Некоторые новые подходы к реализации 1,4-присоединения С-нуклеофилов к сопряженным карбонильным соединениям 278
10.5 Реакция Бейлиса–Хиллмана 282
10.6 Литература 287

10.1 Введение

В предыдущей главе мы обсудили общие закономерности 1,2- и 1,4-присоединения к енонам и показали возможности использования сопряженного присоединения как общего метода создания новой связи С–С. Этот процесс включает в себя последовательное присоединение С-нуклеофила и протона к субстрату (уравнение 1a, схема 10.1). Приведенный механизм подразумевает образование на первой стадии стабилизированного анионоидного интермедиата типа енолят-аниона. Следовательно, во всех тех случаях, когда реакция Михаэля проводится в отсутствие активных электрофилов, этот интермедиат должен существовать в растворе как кинетически независимая частица и его далее можно вводить в реакцию со всеми теми С-электрофилами, которые обычно используются для алкилирования енолятов. Очевидно, что в этом случае общий ход реакции описывается уравнением 1b, а ее результат — образование двух новых С–С-связей.

Этот вариант реакции сопряженного присоединения особенно интенсивно развивался, начиная с 1980-х гг., и в настоящее время последовательность «присоединение по Михаэлю–алкилирование енолятов» является одной из самых эффективных стратегий полного синтеза, обеспечивающей возможности быстрого построения слож-

Схема 10.1



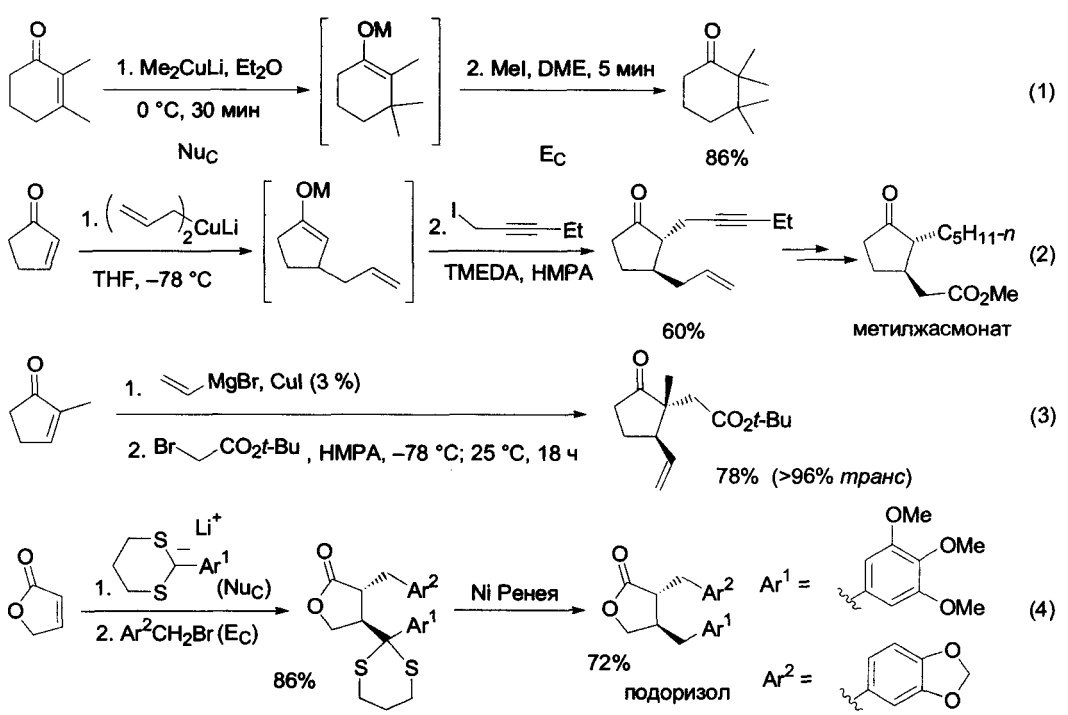
ных структур по схеме конвергентной сборки из простых предшественников.[1]

В этой главе мы рассмотрим некоторые типичные примеры превращений, конечным результатом которых является присоединение С-нуклеофила и С-электрофила по двойной связи акцептора Михаэля, обращая особое внимание на разнообразие компонентов, используемых в этой реакции сочетания. Затем подробно разобраны конкретные задачи полного синтеза, успешное решение которых основано на данной стратегии. В заключение идет речь о некоторых нетривиальных модификациях реакции Михаэля.

10.2 Последовательное присоединение–алкилирование

При разработке варианта реакции Михаэля, приведенного в уравнении 1 на схеме 10.1, особенно перспективным оказалось использование купратов как С-нуклеофилов. Так, уже в первых работах было найдено, что интермедиаты, получаемые при взаимодействии ряда циклических или ациклических енонов с диметилкупратом лития, способны далее реагировать с алкилгалогенидами, но добиться высоких выходов удается лишь при замене первоначально используемого в качестве растворителя эфира на диметоксиэтан (см., например, уравнение 1, схема 10.2).[2] В дальнейшем выяснилось, что аналогичную последовательность можно реализовать для разных комбинаций исходных соединений и в довольно широком спектре условий проведения отдельных стадий реакции.

Схема 10.2



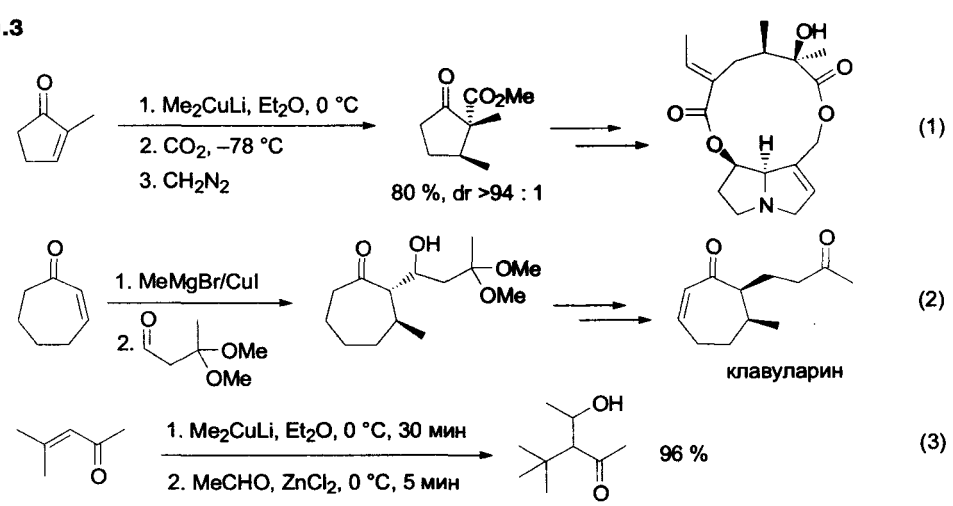
Так, в уравнении 2 представлена последовательность стадий 2,3-диалкилирования циклопентенона, причем эффективное алкилирование енолята пропаргилиодидом обеспечивается добавками тетраметилэтилендиамина как комплексообразователя. Полученный в этой реакции аддукт был далее по короткой схеме превращен в метилжасмонат.[3] Нельзя не отметить, что хотя сама структура последнего очевидным образом подсказывает более простой путь его получения с помощью тривиальнейшей реакции присоединения малоната или ацетоацетата к 2-пентилциклопентенону, но, как было показано ранее, такой подход оказался неэффективным.

Один из наиболее удобных путей реализации рассматриваемой схемы *one-pot*-трехкомпонентного сочетания предусматривает использование катализирумого солью меди(I) 1,4-присоединения реактивов Гриньяра, как это показано в уравнении 3. Практически полная стереоселективность образования аддукта позволила использовать последний в качестве одного из строительных блоков в полном синтезе стероидных производных.[4] Стереохимический результат этого и родственных процессов, рассматриваемых в этой главе, можно объяснить, исходя из предположения о предпочтительном подходе электрофила к наименее стерически затрудненной стороне енолята, т. е. в *транс*-ориентации по отношению к заместителю у β-атома углерода.

Среди первых примеров, наглядно продемонстрировавших стратегическую значимость последовательности присоединения по Михаэлю и алкилирования енолятов, стоит упомянуть превращение, приведенное в уравнении 4. Действительно, в этом случае непосредственным результатом стала полная сборка из трех простых предшественников углеродного скелета подоризола, одного из лактонов лигнанового ряда. Отметим, что в данном случае селективность 1,4-присоединения к бутенолиду обеспечивалась не купратными реагентами, а литиевым производноым дитиана — стабилизированным С-нуклеофилом. Дальнейшее превращение полученного аддукта в целевое природное соединение потребовало всего лишь одной стадии.[5]

На схеме 10.3 представлены примеры купратного алкилирования енонов, сопряженного с последующей реакцией с карбонильными электрофилами. Простейший пример такого рода синтеза — метилирование метилциклопен-

Схема 10.3



тенона и карбоксилирование енолята — приведен в уравнении 1.[6] Благодаря высокой диастереоселективности образования показанного аддукта последний удалось далее включить в качестве строительного блока в схему синтеза изображенного здесь макроциклического алкалоида.

Использование енолятов, образующихся в результате купратного присоединения, в реакциях типа альдольной конденсации, показано в уравнениях 2 и 3. Интересной особенностью первого из них является применение кеталя 3-кетобутаналя в качестве электрофила. Набор функций, имеющихся в полученном аддукте, позволил использовать его в качестве ценного полупродукта в синтезе природного цитотоксического соединения клавуларина.[7] В этом, как и в предыдущем, случае реакция приводила исключительно к продукту *транс*-присоединения.

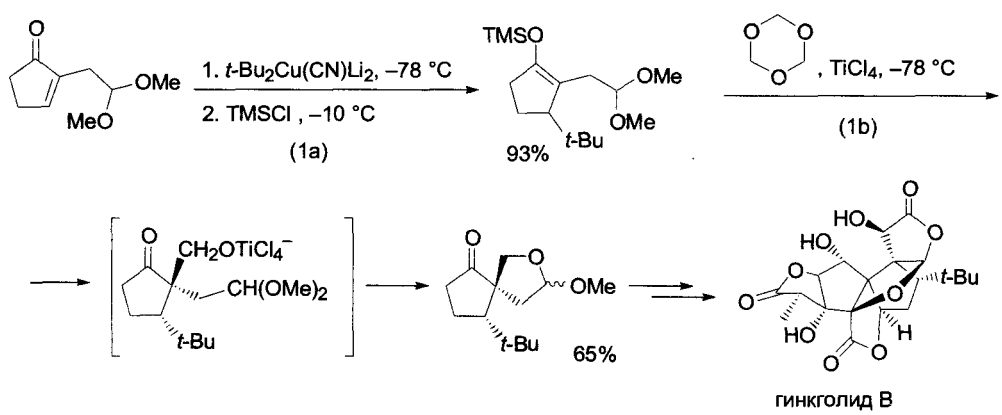
Несмотря на видимую простоту аддукта, полученного, как показано в уравнении 3, этот пример представляется интересным. Действительно, получить подобный альдоль по схеме конденсации метилнеопентилкетона с ацетальдегидом вряд ли возможно из-за проблемы генерации енолят-аниона. В то же время приведенный синтез основан на использовании доступнейшего соединения — мезитилоксида, и он дает целевой продукт с практически количественным выходом.[8]

Показанная схема алкилирования купратными реагентами с последующим «перехватом» енольного производного альдегидами применима для самых разных енонов циклического и ациклического строения.

К числу выдающихся достижений конца XX в. в области полного синтеза, безусловно, относится синтез гинкголида B, действующего начала одного из классических средств восточной медицины. Это вещество выделяют из листьев дерева гинкго *Ginkgo biloba* — древнейшего на земле растения, которое, как считается, существовало уже в юрский период и не претерпело заметных изменений за миллионы лет.

Одной из уникальных структурных особенностей гинкголида является наличие *трет*-бутильного заместителя, ранее не встречавшегося в структурах природных соединений. Очевидно, что самое сложное в синтезе гинкголида — это образование сложносочлененной гексациклической системы с множеством функциональных заместителей (схема 10.4). Однако создание фрагмента, содержащего *трет*-бутильную группу, возможно лишь на ран-

Схема 10.4

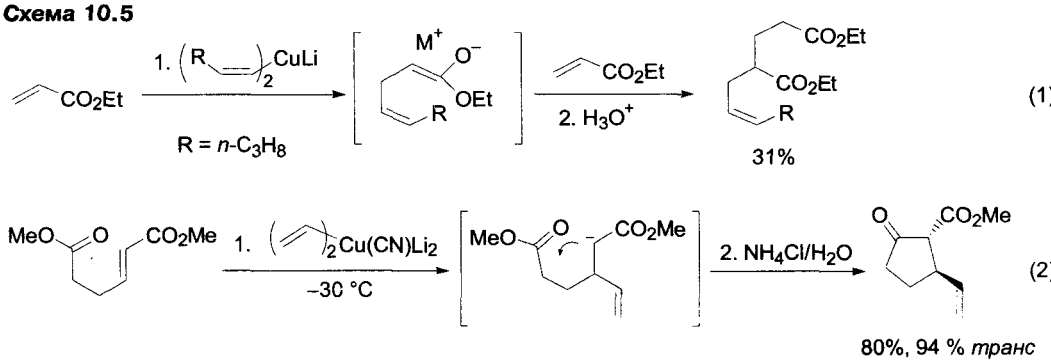


них стадиях синтеза, в отсутствие факторов, затрудняющих введение такого объемного заместителя.

Для получения предшественника, содержащего *трет*-бутильную группу и набор функциональных групп (что требовалось для дальнейших превращений), была применена простая и эффективная схема, представленная в последовательности превращений 1a и 1b. Для введения *трет*-бутильного остатка использовалось присоединение по двойной связи замещенного циклопентенона высшего цианокупрата с «перехватом» получаемого енолята в виде ТМС-производного (уравнение 1a). Удалось оптимизировать условия проведения этой стадии и последующей альдольной конденсации с формальдегидом (точнее, с его тримером — триоксаном). Исключительно важным здесь оказалось наличие *трет*-бутильного заместителя, обеспечивающего полную стереоселективность реакции; конечный результат — получение спиросочленного кетоацеталя с требуемой стереохимией заместителей. Конечно, путь от этого соединения до целевой структуры не мог быть коротким — он потребовал примерно 20 стадий, но конечный успех этого полного синтеза в значительной степени определялся выбором успешной тактики на начальных этапах.[9]

При взаимодействии эфиров сопряженных кислот с купратами также первоначально образуются енолятные производные. Однако перспективность использования последних в реакциях с С-электрофилами кажется довольно сомнительной, прежде всего, в силу легкости протекания повторной реакции Михаэля, как это показано в уравнении 1 на схеме 10.5.[10]

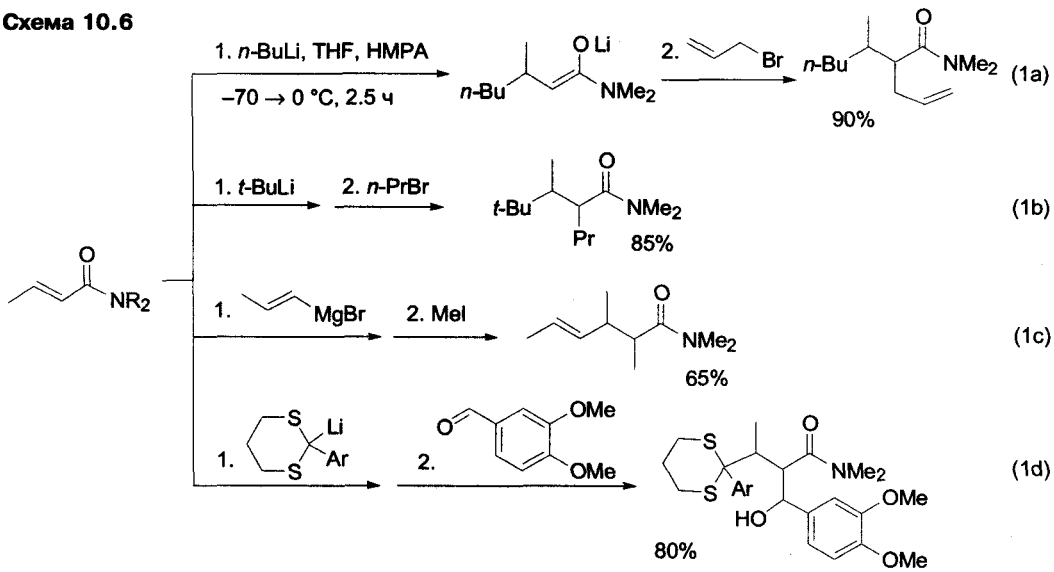
Схема 10.5



Пожалуй, в случае алкеноатов наиболее важен в синтетическом отношении вариант 1,4-купратного присоединения, сопровождаемый внутримолекулярной циклизацией. Такого рода превращение может использоваться, в частности, в синтезе замещенных циклопентанонов по схеме, приведенной в уравнении 2.[11]

К акцепторам Михаэля, пригодным для проведения тандемной реакции 1,4-присоединения – α-алкилирования, относятся замещенные амиды сопряженных кислот. Поскольку производные типа акриламидов обладают пониженной склонностью к 1,2-присоединению, при проведении этих реакций нет необходимости использования купратных нуклеофилов. Было показано, что для такого рода акцепторов Михаэля характерна полная селективность 1,4-присоединения широкого круга различных алкил- и арилитиевых нуклеофилов, а также реагентов Гриньяра. Последующая стадия

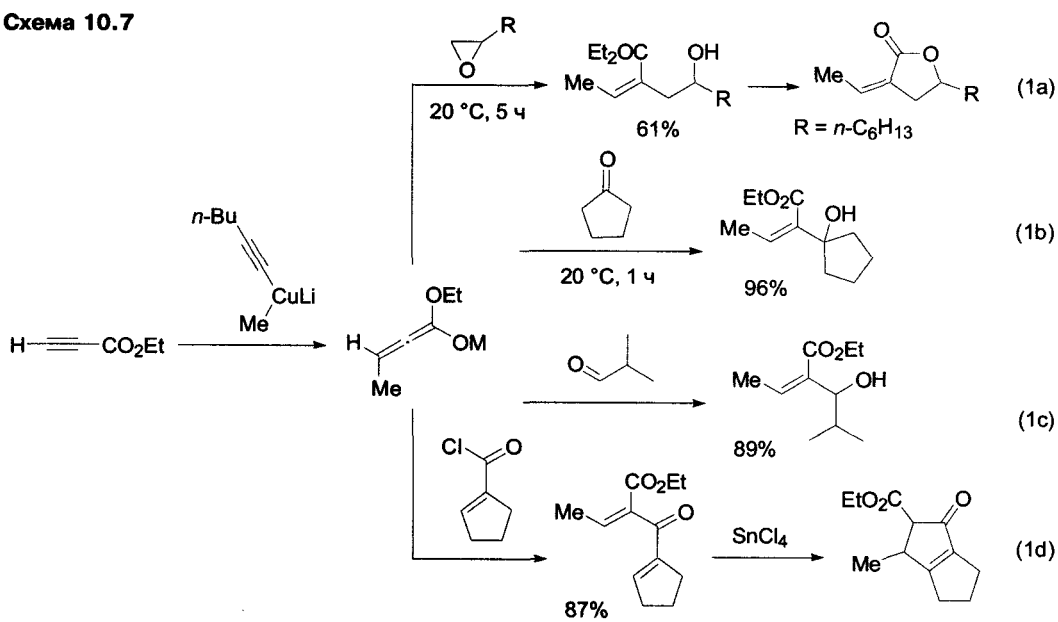
Схема 10.6



алкилирования образующихся енолятов карбоксамидов также может проводиться с помощью электрофилов различных типов. Некоторое представление о широте препаративных возможностей рассматриваемого варианта трехкомпонентного сочетания дают примеры превращений, представленных на схеме 10.6.[12]

Алкиноаты относятся к доступным ацетиленовым производным. Возможность их использования в качестве акцепторов Михаэля, особенно в варианте, допускающем «перехват» первично образующегося енолята электрофилом, представляет несомненный синтетический интерес, как это показано на примере превращений на схеме 10.7.[13]

Схема 10.7

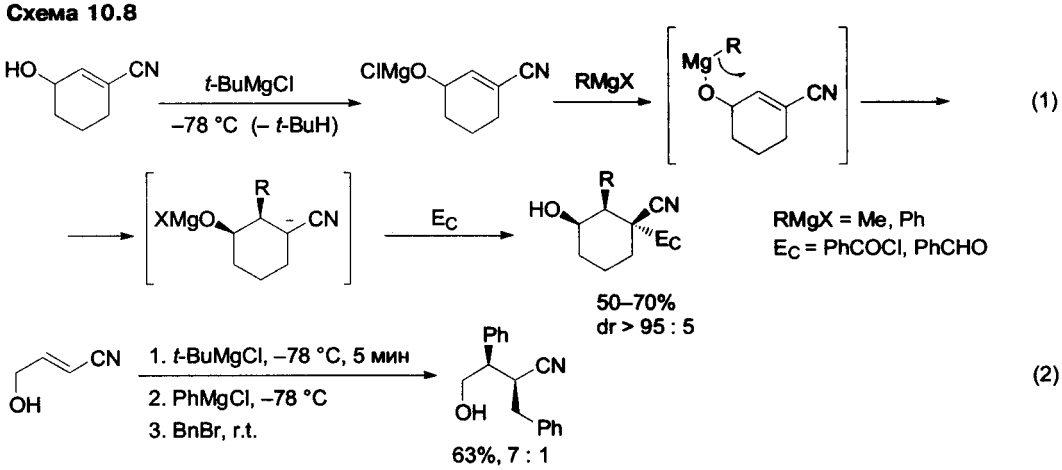


Общей стадией всех этих превращений является генерация литиевого этилиденкетенацеталя по реакции эфира пропиоловой кислоты с метиллитийкупратным нуклеофилом. Этот интермедиат оказался достаточно стабильным в растворе, и его последующее взаимодействие с такими электрофилами, как эпоксиды, кетоны, альдегиды или хлорангидриды, привело к соответствующим продуктам тандемного присоединения с хорошими или отличными выходами.

Механизм сопряженного присоединения (см. схему 10.1) подразумевает возможность использования этой реакции не только применительно к рассмотренным выше α,β-непредельным карбонильным соединениям, но и к другим акцепторам Михаэля.[1a]

Хорошо известна препаративная важность реакций акрилонитрила и его аналогов с карбанионными реагентами типа ионных енолятов или енаминами (реакция цианэтилирования). В то же время до недавнего времени не удавалось применять такого рода акцепторы Михаэля в реакциях с нуклеофилами типа алкилмагнийгалогенидов из-за низкой селективности этих реакций. Примером оригинального и удачного подхода к решению этой проблемы могут служить превращения, показанные на схеме 10.8.[14] В качестве акцепторов Михаэля здесь выступают γ-гидроксипроизводные α,β-ненасыщенных нитрилов. Суть подхода состоит в том, что первоначально под действием *трет*-бутилмагнийхлорида эти нитрилы превращаются в магниевые алкоголяты, которые далее и служат субстратами в реакциях с магнийорганическими нуклеофилами. Предполагается, что первой стадией в этих реакциях является образование смешанных алкилмагниевых алкоголятов. Собственно, стадия присоединения по Михаэлю осуществляется как внутримолекулярный перенос алкильного остатка на сопряженную двойную связь (см. уравнение 1). Образующийся при этом карбанионный интермедиат может далее «перехватываться» каким-либо из электрофилов по обычной схеме алкилирования енолятов. Таким образом, конечным результатом показанной последовательности является присоединение С-нуклеофила и С-электрофила по двойной связи акрилонитрильного фрагмента. При этом для циклических субстратов наблюдается очень высокая стереоселективность превращения.

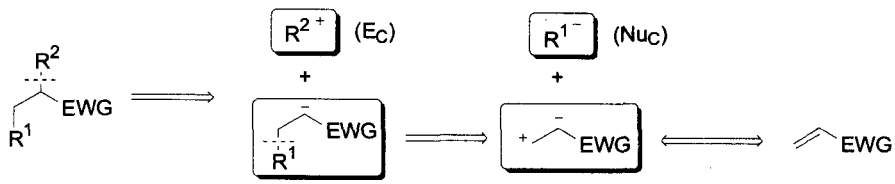
Схема 10.8



Выше мы привели лишь очень ограниченную выборку примеров применения описываемого тандемного сочетания, их число можно было бы легко увеличить. Но вряд ли в этом есть необходимость, поскольку уже из сказанного можно сделать вполне однозначные выводы о синтетической важности рассмотренного варианта реакции Михаэля.

На схеме 10.9 представлен в общем виде тот алгоритм, который целесообразно использовать во всех случаях, когда задача создания структуры, будь то целевая молекула или промежуточный продукт, позволяет идентифицировать фрагмент, поддающийся «разборке» по схеме ретро-реакция алкилирования енолятов—реакция Михаэля. Область применимости этого алгоритма и в самом деле очень широка — его можно использовать во всех случаях, когда в структуре имеется фрагмент, содержащий электроноакцепторную группу и заместители при α- и β-атомах углерода. Результатом этого этапа ретросинтетического анализа является расчленение выбранного фрагмента на три синтона, показанных на схеме 10.9.

Схема 10.9



EWG: -COR (R = H, OR', R', NR'_2); SO_2R', NO_2

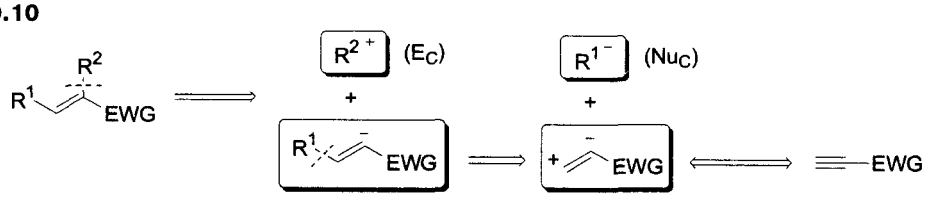
R^{1-} ⟸ R_2CuLi, R(L)CuLi, RMgX/CuBr, RMgX

R^{2+} ⟸ Alk-Hal, RCHO, RCOCl, α,β-еноны, эпоксиды, и т.д.

Аналогичным образом можно провести ретросинтетическое расщепление фрагмента, содержащего тризамещенную двойную связь и электроотрицательный заместитель. В этом случае мы получим примерно тот же набор электрофильного и нуклеофильного синтонов, а в качестве акцептора Михаэля — алкин, содержащий электроноакцепторный заместитель (обычно это этоксикарбонильная группа) у тройной связи (схема 10.10).

Важно подчеркнуть, что разработано множество конкретных реагентов для каждой из приведенных групп синтонов, что позволяет считать рассмотренный алгоритм применимым для планирования широкого круга задач полного синтеза.

Схема 10.10



10.3 Присоединение–алкилирование как ключевая стадия в синтезе природных соединений

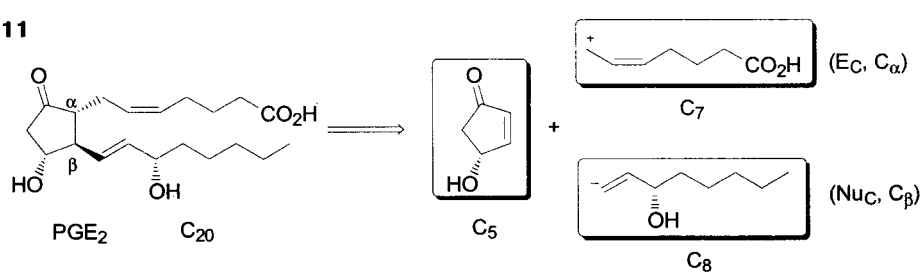
Реализация конвергентных схем сборки сложных структур справедливо считается одним из самых конструктивных подходов в планировании органического синтеза (подробнее вопрос о стратегических преимуществах такого подхода мы рассматривали в главе 1). Среди множества органических реакций, которые могут использоваться на ключевой стадии такой сборки, особое место занимает рассматриваемый вариант образования двух углерод-углеродных связей в результате *one-pot*-последовательности присоединения С-нуклеофила по кратной связи акцептора Михаэля и затем С-электрофила. Эта тандемная реакция является достаточно общим методом, применимым к широкому кругу объектов.

Рассмотрим некоторые конкретные примеры, иллюстрирующие использование этого подхода как эффективной синтетической стратегии. В 1960–1970-х гг. одной из актуальнейших задач полного синтеза была разработка путей получения простагландинов, природных соединений — важнейших регуляторов жизнедеятельности животных. Эти вещества содержатся в природных источниках в крайне малых количествах, что очень затрудняло исследование механизма их регуляторной активности и практически исключало возможность практического применения в медицине и в сельском хозяйстве. В результате очень интенсивных исследований, проводившихся в десятках лабораторий мира, задача полного синтеза как природных простагландинов, так и их многочисленных аналогов была успешно решена. В данной главе мы рассмотрим лишь те подходы при синтезе соединений этого класса, в основе которых лежит идея использования сопряженного присоединения как ключевой стадии сборки структуры.

Действительно, если рассмотреть структуру одного из простагландинов, PGE_2, представленную на схеме 10.11, легко увидеть в этой молекуле фрагмент α,β-дизамещенного кетона, позволяющего применить ретросинтетическую «разборку», соответствующую тандему «реакция Михаэля–α-алкилирование».[15] Показанный подход к анализу структуры дает конвергентную схему синтеза целевой молекулы состава C_{20} из трех предшественников, а именно замещенного циклопентенона (акцептора Михаэля), винильного нуклеофила C_8 и аллильного электрофила C_7 (естественно, функциональные группы этих реагентов должны быть защищены).

Стратегические преимущества такой схемы представляются очевидными. Действительно, на конвергентной стадии достигается полная сборка структуры из трех строительных блоков, синтез каждого из которых может выполняться независимо. К тому же сама схема сопряженного присоедине-

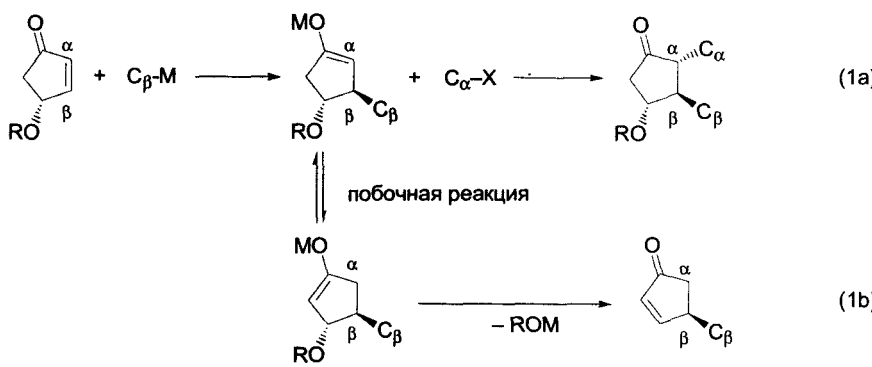
Схема 10.11



ния винильного нуклеофила по двойной связи циклопентенона и затем аллильного электрофила ранее уже была апробирована на более простых моделях.

Однако первые попытки прямой реализации идеальной схемы синтеза, представленной в уравнении 1a на схеме 10.12, оказались малоудачными. Выяснилось, что хотя присоединение металлорганического производного винильного нуклеофила C_8 по двойной связи исходного енона протекает достаточно эффективно, но образующийся при этом енолят легко претерпевал обратимую изомеризацию, сопровождающуюся β-элиминированием алкоксигруппы, в результате чего процесс в значительной мере направлялся в сторону образования побочного продукта (уравнение 1b).

Схема 10.12



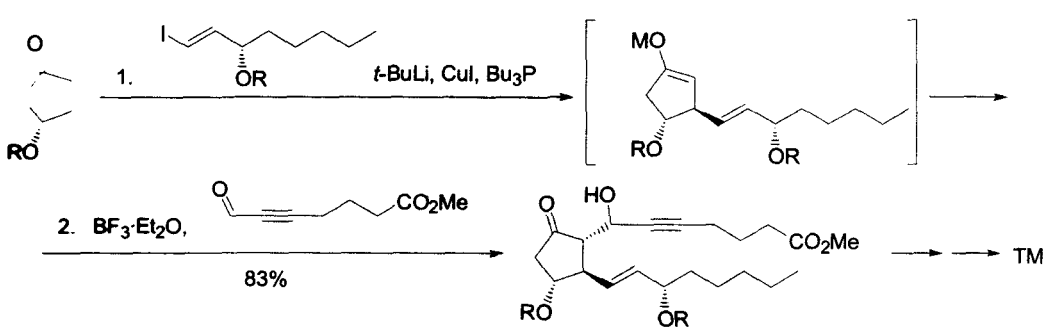
(1a)

(1b)

В то же время подкупающая простота рассматриваемой схемы побудила к разработке возможностей преодоления отмеченного осложнения, что в конце концов удалось. Поучительно рассмотреть некоторые из подходов.

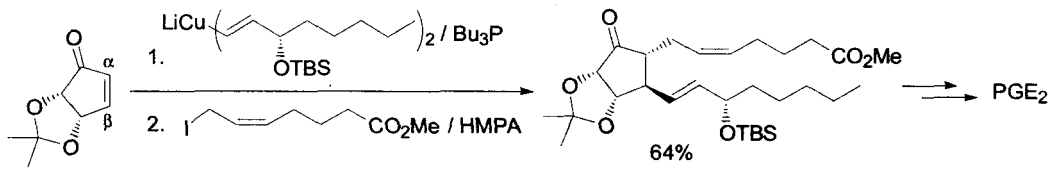
Подход, показанный на схеме 10.13, основан на использовании альдегида в качестве электрофила. Благодаря его более высокой активности по сравнению с аллильным электрофилом (см. схему 10.11) взаимодействие альдегида с образующимся на первой стадии енолятом протекало быстрее, чем изомеризация последнего. В результате требуемый продукт α,β-бисалкилирования исходного енона был получен с высоким выходом. Однако платой за этот успех явилась необходимость проведения нескольких дополнительных (хотя и несложных) стадий для удаления лишней гидроксигруппы и восстановления тройной связи.

Схема 10.13



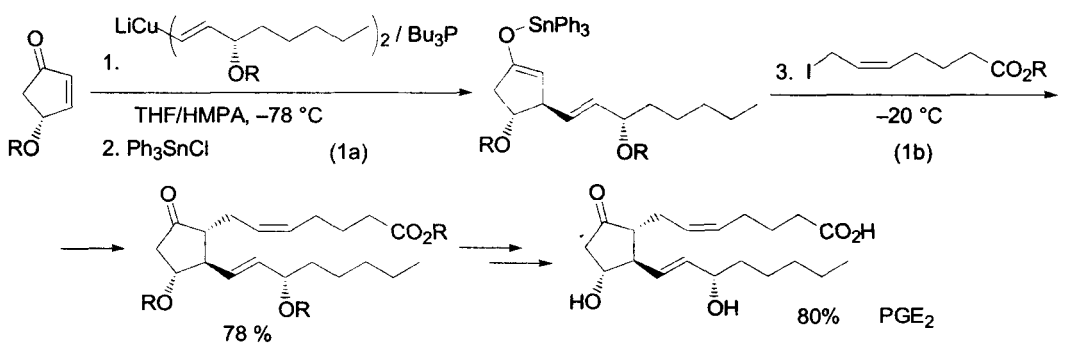
Второй подход предполагает использование модифицированного акцептора Михаэля, для которого возможность протекания упомянутой побочной реакции либо исключена, либо резко снижена. В одном из таких вариантов в качестве исходного производного циклопентенона использован циклический ацеталь диола (схема 10.14).[16] Наличие дополнительного кислородного заместителя при α'-атоме карбонильной группы, к тому же включенного в систему циклического кеталя, практически полностью подавило побочный процесс изомеризации–элиминирования. Стандартную последовательность стадий 1,4-присоединения и алкилирования енолята удалось провести без осложнений и получить требуемый аддукт с хорошим выходом.

Схема 10.14



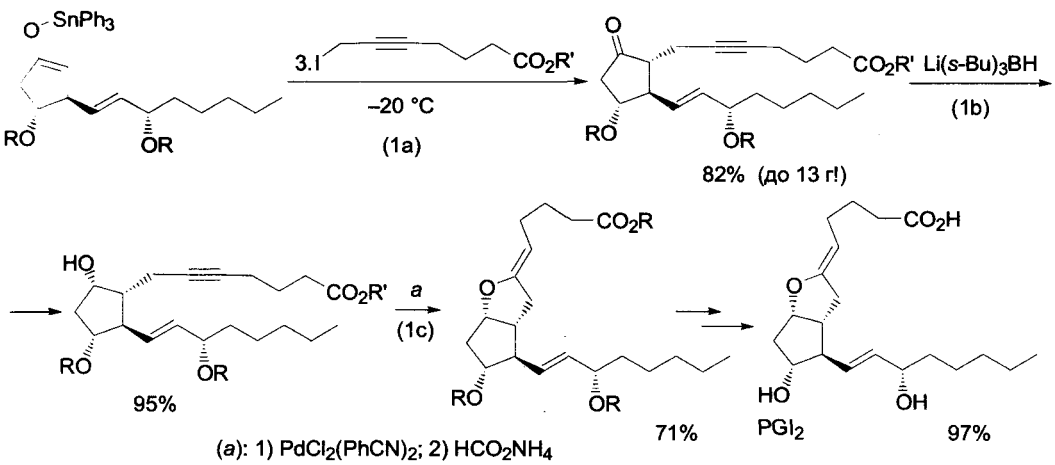
Но, пожалуй, наиболее прямым и эффективным решением проблемы оказался подход, предложенный японскими авторами (схема 10.15). Ими было показано, что изомеризация енолятов может быть полностью исключена, если енолят, возникающий в результате 1,4-присоединения винилкупратного нуклеофила по двойной связи енона, немедленно превращать в ковалентное станнильное производное обработкой трифенилстаннилхлоридом (уравнение 1a). Важно, что последующая реакция полученного стабильного енолята с аллильным электрофилом протекала достаточно легко и без каких-либо осложнений (уравнение 1b). В результате с хорошим выходом был получен продукт трехкомпонентного сочетания, превращение которого в целевой простагландин потребовало лишь двух несложных операций по удалению защитных групп.

Схема 10.15



Разработанная схема оказалась применимой и для получения других простагландинов. Так, в результате совершенно аналогичного трехкомпонентного сочетания с использованием пропаргильного производного в качестве электрофила с хорошим выходом было получено 5,6-дидегидропроизводное PGE_2 (уравнение 1a, схема 10.16).[17]

Схема 10.16

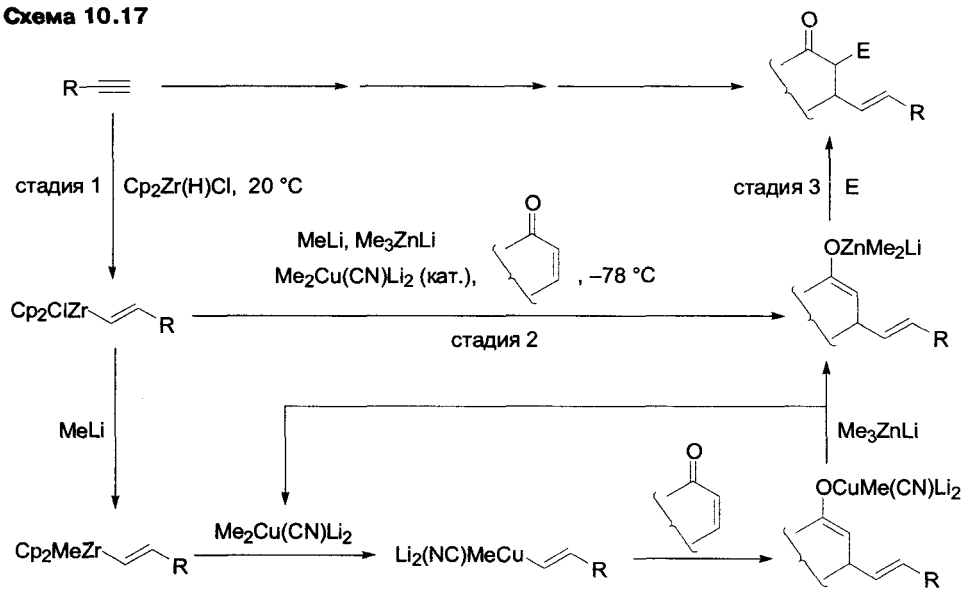


Восстановление карбонильной группы полученного продукта (уравнение 1b) с последующей внутримолекулярной циклизацией (по схеме алкоксипалладирования–деметаллирования) привело к бициклическому производному (уравнение 1c), из которого после снятия защитных групп с почти количественным выходом был получен целевой продукт синтеза — простациклин (PGI_2). Следует отметить, что простациклин является мощным природным ингибитором агрегации тромбоцитов и фактором, вызывающим расширение сосудов. Показанная схема получения этого соединения отличается не только краткостью (5 стадий из 4-гидроксициклопент-2-енона), но и возможностью масштабирования синтеза.

Все рассмотренные синтезы простаноидов относятся к тандемным превращениям, проводимым как последовательность операций в одном реакционном сосуде. Понятно, что подобного рода сборка целевых структур сводит к минимуму время, необходимое для проведения синтеза, и понижает его общую трудоемкость. Важно также, что возможности независимого варьирования всех трех компонентов сочетания позволили использовать приведенную конвергентную схему для синтеза множества других простаноидов и их аналогов.

В дальнейшем было показано, что эта схема может быть дополнена еще одной стадией, а именно стадией синтеза нуклеофильного компонента сочетания. В общем виде эта полезная модификация представлена в уравнении 1 на схеме 10.17.[18] Начальной стадией этого процесса является реакция гидроцирконирования тройной связи, которое протекает регио- и стереоселективно (стадия 1). Получающийся аддукт недостаточно активен как нуклеофил, и потребовалось немало усилий по поиску условий его превращения в реагент, полезный для этой цели. Было найдено, что обработка винилциркониевого производного метиллитием (1 экв.), литийтриметилцинкатом (1 экв.) и диметилцианокупратом (0.2 экв.) и последующая реакция с еноном — все это приводит к цинковому еноляту (стадия 2), который гладко реагирует с электрофилом (стадия 3), давая с хорошим выходом конечный продукт. Предполагаемый механизм реакции включает замену хлора у атома циркония на метильную группу с последующим трансметал-

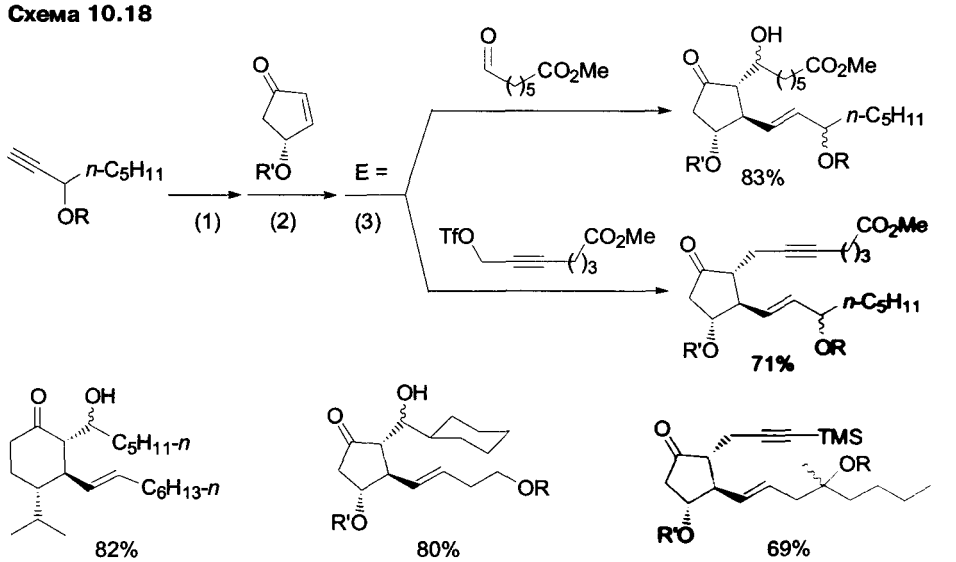
Схема 10.17



лированием цирконий–медь, приводящим к купратному реагенту, который присоединяется по двойной связи акцептора Михаэля. Образующийся медный енолят трансметаллируется литийтриметилцинкатом, давая цинковый енолят и регенерируя диметилцианокупрат лития.

Типичные примеры эффективной реализации этого варианта конвергентной схемы получения полупродуктов синтеза простагландинов приведены на схеме 10.18. Общность такого подхода была показана генерацией винильных нуклеофилов из самых разных ацетиленовых производных, а также возможным применением других циклических и ациклических енонов. Всего в цитируемой работе (см.[18]) приведено более десятка аддуктов,

Схема 10.18



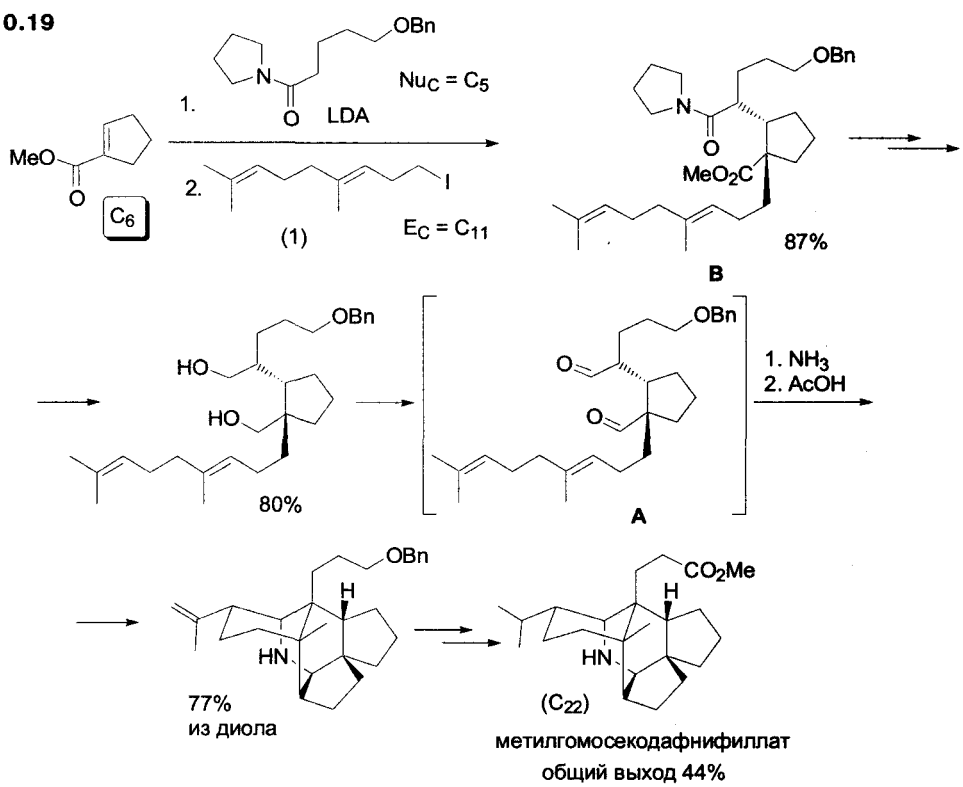
которые были получены с хорошими выходами по предложенной унифицированной схеме (примеры таких структур приведены на схеме 10.18).

Бесспорные достоинства реакции последовательного присоединения по сопряженной двойной связи С-нуклеофила и С-электрофила как способа быстрой сборки сложных структур из отдельных блоков варьируемого строения позволили использовать эту реакцию в качестве ключевой стадии в конвергентных синтезах не только простаноидов, но и множества других природных соединений. Для иллюстрации сказанного рассмотрим несколько примеров.

Первый из них — синтез очень сложной структуры пентациклического алкалоида метилгомосекодафнифиллата, который отличается беспрецедентной (для структур такой сложности!) краткостью и необычайно высокой суммарной эффективностью.[19] Этот успех, прежде всего, был обусловлен блестящей реализацией предположения о возможности образования сложной полициклической системы в последовательности стадий циклизации субстрата, несущего весь требуемый набор функциональных групп. Конечным результатом ретросинтетического анализа целевой структуры явился выход к диальдегиду **A** — тризамещенному производному циклопентана, содержащему нужное число атомов углерода и требуемый набор функциональных групп (схема 10.19). Превращение соединения **A** в трициклический продукт подробно рассмотрено в гл. 1 (схема 1.22).

Сама возможность синтеза такого диальдегида казалась далеко не очевидной, но анализ его структуры позволил выявить способ получения с помощью простых реакций трансформации функциональных групп из про-

Схема 10.19

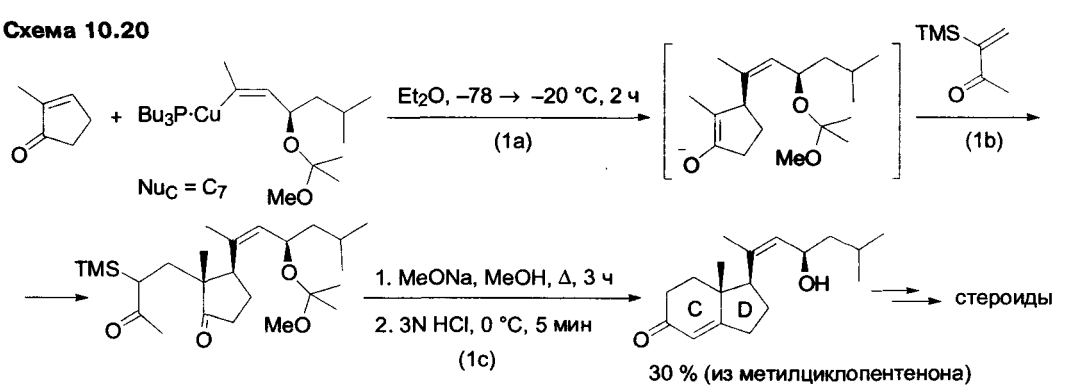


изводного дикарбоновой кислоты **B**. К структуре последней возможно было непосредственное применение алгоритма сопряженного присоединения–алкилирования, что немедленно привело к схеме тандемного трехкомпонентного сочетания, показанной в уравнении 1. Все реагенты, требуемые для такого сочетания, относятся к легкодоступным соединениям. Эксперимент показал, что предложенная схема сборки может быть легко реализована, и ее результатом является требуемый субстрат **B** с почти количественным выходом. Дальнейшая трансформация продукта **B** в диол не вызвала каких-либо проблем, как и окисление обеих первичных гидроксильных групп по Сверну. Образующийся на этой стадии диальдегид не выделялся из-за своей нестабильности, а немедленно использовался как субстрат для полициклизации. Конечный итог всех этих превращений — целевая структура с суммарным выходом 44% на 9 стадий, что, по-видимому, можно признать рекордом эффективности для синтеза структур такой степени сложности. Стоит еще раз обратить внимание на то, что одним из ключевых моментов, определивших успех этого синтеза, является эффективность ключевой стадии сборки полизамещенного моноциклического предшественника по схеме присоединения по Михаэлю.

В стратегии полного синтеза особое значение имеют варианты сопряженного присоединения, в которых енолят, получающийся на стадии 1,4-присоединения нуклеофила, далее вводится в реакцию со следующим акцептором Михаэля, как это показано в превращениях, представленных на схемах 10.20 и 10.21.

На схеме 10.20 даны ключевые стадии одного из вариантов энантиоселективного синтеза стероидов. Первой стадией этого превращения является 1,4-присоединение энантиомерно чистого винилкупрата к 2-метилциклопентенону (уравнение 1a). Полученный при этом енолят используется как нуклеофил в следующем присоединении по Михаэлю, что приводит к 1,5-дикетону (уравнение 1b), который легко подвергается циклизации по обычной для таких систем схеме внутримолекулярной альдольной конденсации (уравнение 1c).[20]

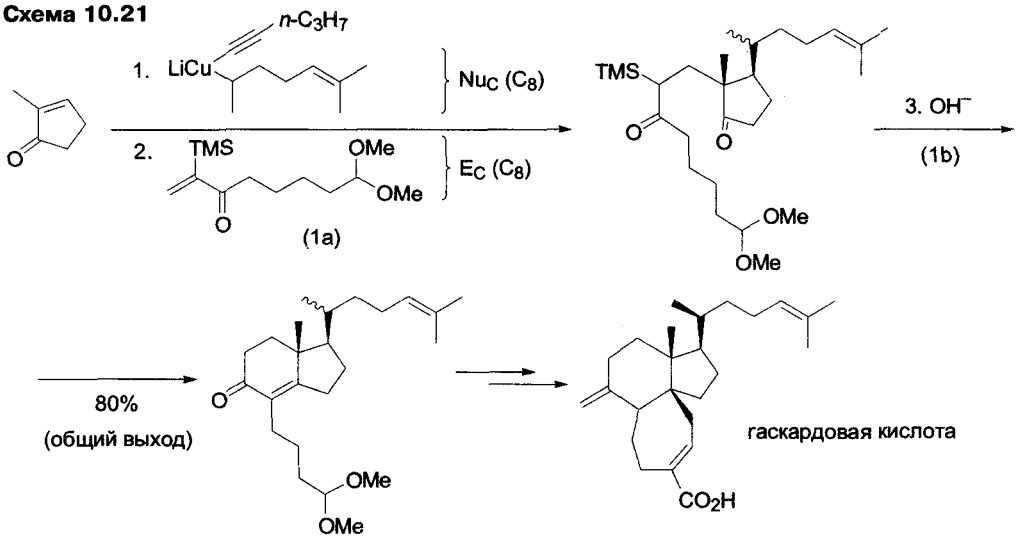
Схема 10.20



Приведенное тандемное превращение протекает с полной стереоселективностью. В результате из трех простых предшественников осуществлен синтез ключевого бициклического фрагмента C–D стероидной молекулы.

Сходный подход был использован в полном синтезе сестертерпена гаскардовой кислоты (схема 10.21).[21] В этом синтезе последовательность

Схема 10.21



«сопряженное присоединение—алкилирование», аналогичная вышеописанной, была применена для получения бициклического каркаса, содержащего набор функциональных заместителей, требуемых для замыкания третьего цикла.

Непосредственным результатом конвергентной стадии синтеза (уравнение 1а) явилась сборка полифункционального аддукта, содержащего почти все (22 из 25) атомы углеродного скелета целевой структуры, из трех почти равновеликих фрагментов.

10.4 Некоторые новые подходы к реализации 1,4-присоединения С-нуклеофилов к сопряженным карбонильным соединениям

Все вышеизложенное относилось в основном к купратному варианту сопряженного присоединения С-нуклеофилов к α,β-непредельным карбонильным соединениям — варианту, который лежит в основе наиболее часто используемых методов современного органического синтеза при сборке углеродного скелета. В этих методах селективность 1,4-присоединения нуклеофила обеспечивалась специфической способностью медьорганических реагентов к образованию комплексов по электронодефицитной двойной связи (о механизме реакции см. схему 9.28 в гл. 9).

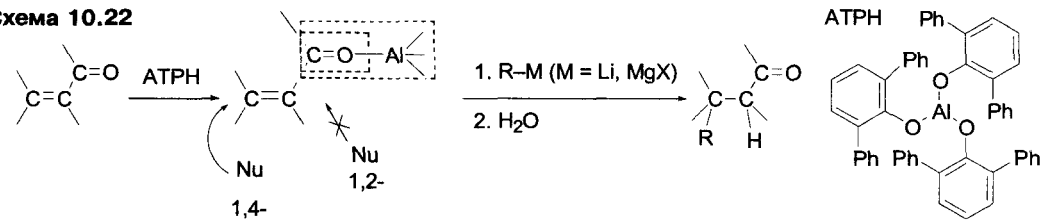
Ниже мы рассмотрим иной подход к решению проблемы селективности присоединения, основанный на способности карбонильной группы образовывать комплексы с кислотами Льюиса. Мы уже отмечали (см. гл. 9), что подобного рода комплексообразование позволяет проводить 1,4-присоединение с использованием в качестве С-нуклеофилов незаряженных соединений — π-доноров типа аллилсиланов или силоксиалкенов.

Исследования последнего десятилетия показали, что этот же эффект комплексообразования может быть использован и для решения задачи селективности 1,4-присоединения С-нуклеофилов карбанионного типа. При этом важно, чтобы сильные кислоты Льюиса содержали объемистые заместители, способные стерически блокировать атаку нуклеофила по карбониль-

ной группе. Эти требования легли в основу дизайна нового семейства кислот Льюиса, а именно бис- и трис-фенолятов алюминия. Одна из таких кислот, а именно, трис(2,6-дифенилфенолят) алюминия (ATPH), оказалась особенно полезной при разработке новой методологии проведения реакции Михаэля.

На ряде примеров было обнаружено, что комплекс ATPH с сопряженными ненасыщенными альдегидами или кетонами реагирует с литий- или магнийорганическими реагентами с преимущественным образованием продуктов 1,4-присоединения (схема 10.22).[22]

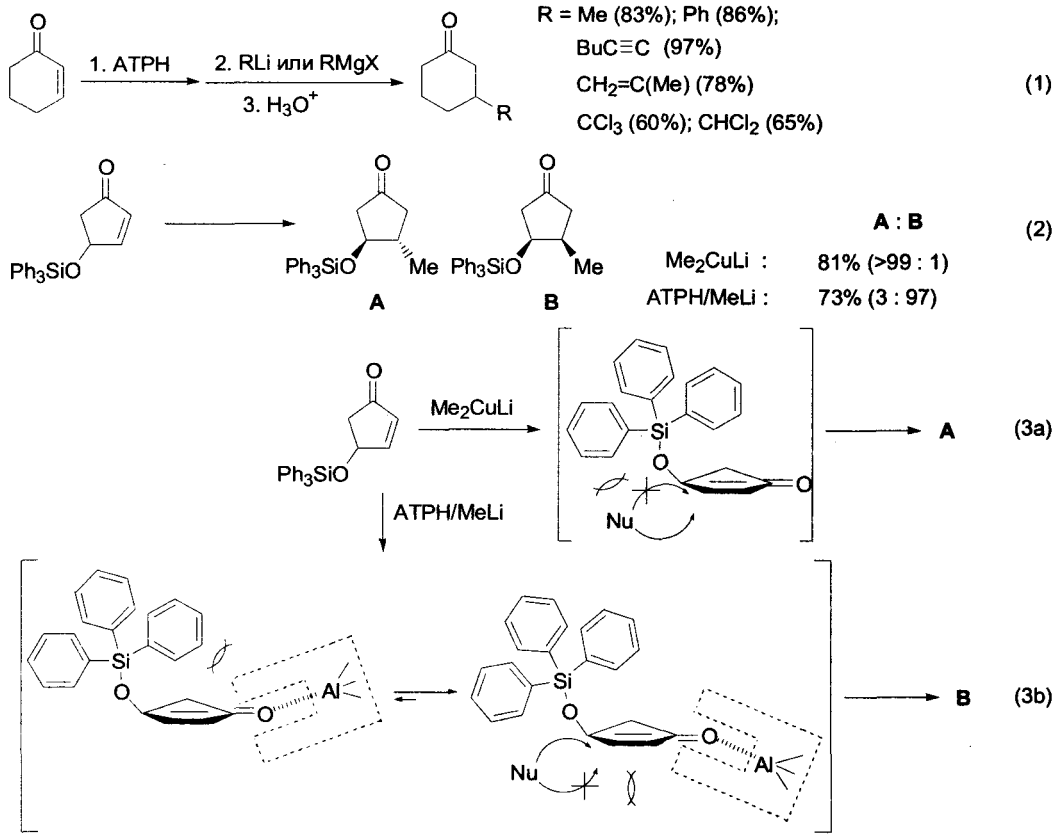
Схема 10.22



Предполагается, что такой результат обусловлен тем, что карбонильная группа акцептора Михаэля находится внутри полости, имеющейся в «пропеллерной» структуре ATPH, причем из-за наличия трех *орто*-дизамещенных фенолятных остатков в составе кислоты Льюиса атака нуклеофила по карбонильной группе становится крайне затрудненной. Эта интерпретация подтверждается также тем фактом, что при использовании аналогичных производных алюминия, но содержащих лишь два фенолятных остатка, как, например, метилбис(2,6-дифенилфенолята) алюминия, не наблюдается какой-либо региоселективности присоединения тех же нуклеофилов. Далее будут рассмотрены некоторые примеры, иллюстрирующие эффективность использования ATPH в реакции Михаэля.

Нуклеофильное присоединение металлорганических к циклогексенону представлено в уравнении 1 (схема 10.23).[23] Нельзя не заметить, что многие из аддуктов могут быть получены с равным успехом и при использовании соответствующих купратных производных. Однако имеется ряд принципиальных отличий в возможностях использования этих двух вариантов 1,4-присоединения. Так, известно, что алкинильный фрагмент из смешанных органокупратов часто не переносится на акцептор, в силу чего ранее не представлялось возможным реализовать 1,4-присоединение алкинильных нуклеофилов. Как показано в уравнении 1, этот результат легко может быть обеспечен в ATPH-варианте. Он оказался пригодным и для реакций с нестабильными полигалогеналкилкарбанионами, легко претерпевающими превращение в соответствующие карбены. Существенным также является различие в стереохимии присоединения, показанное в уравнении 2. В случае купратного реагента почти исключительное образование *транс*-аддукта определяется наличием объемистого силилоксизаместителя (уравнение 3a). Высокую *цис*-селективность с использованием алюминиевого комплекса объяснить сложнее. Вероятно, координация субстрата реализуется таким образом, что кислота Льюиса располагается в *транс*-ориентации по отношению к силилоксизаместителю, а нуклеофил, в свою очередь, подходит в *транс*-ориентации относительно фрагмента ATPH (уравнение 3b).

Схема 10.23



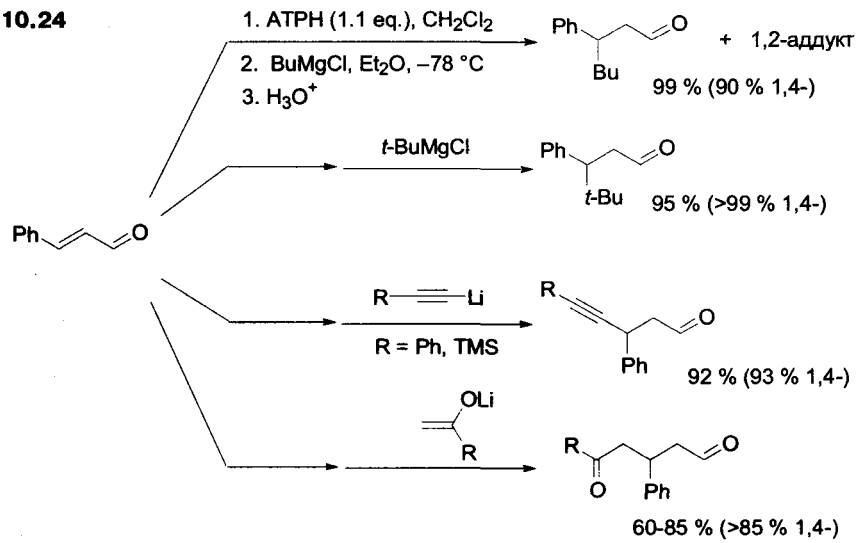
Хорошо известно, что для сопряженных альдегидов не всегда удается обеспечить высокую селективность 1,4-присоединения даже при использовании таких нуклеофилов, как купратные реагенты. Результаты, приведенные на схеме 10.24, показывают, что эту проблему удается решить, если в реакции Михаэля использовать ATPH-комплексы альдегидов.[22]

Характерна общность наблюдаемого эффекта блокирования присоединения по карбонильной группе — на высокую селективность 1,4-присоединения лишь в незначительной степени влияют вариации в природе С-нуклеофила (ср. примеры 1–3). Особенно примечателен факт преимущественного образования продуктов 1,4-присоединения в реакциях литиевых енолятов с ATPH-комплексами еналей (уравнение 4) — при проведении таких реакций в отсутствие этой кислоты Льюиса почти исключительно образуются 1,2-аддукты.

Вышеописанный прием блокирования реакций нуклеофильного присоединения по карбонильной группе нашел довольно неожиданное и интересное приложение в химии карбонилсодержащих ароматических соединений.

Так, было обнаружено, что если бензальдегид или ацетофенон превратить в комплекс с ATPH, то резко затрудняется возможность стандартной реакции карбонильной группы этих соединений с литий- или магнийорганическими реагентами, и атака последних направляется по системе кратных связей бензольного кольца, что сопровождается потерей ароматичности и

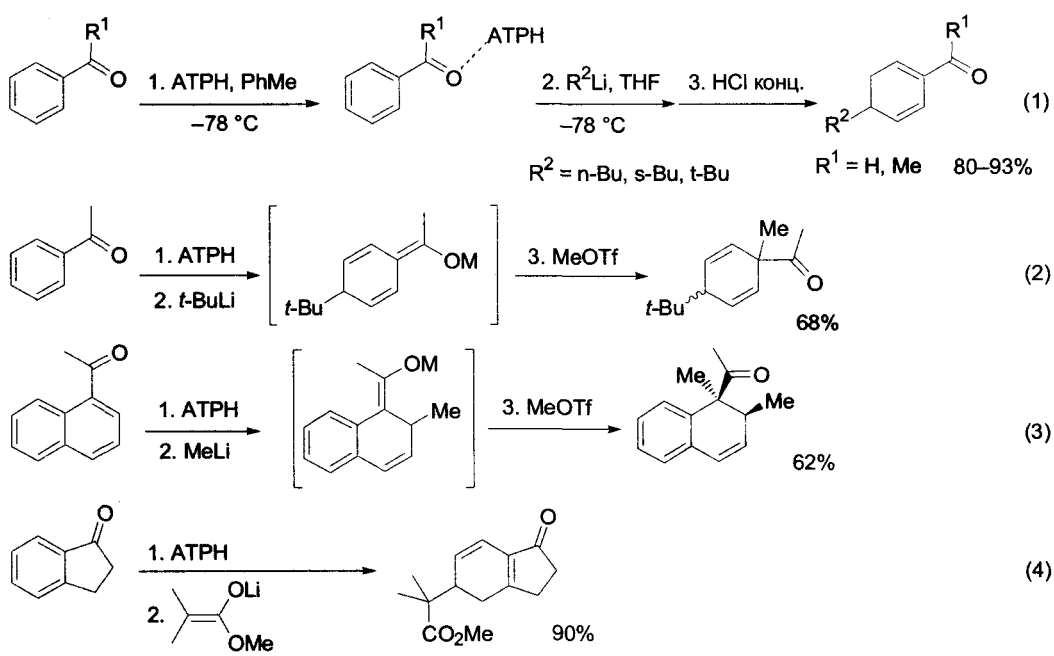
Схема 10.24



приводит преимущественно к продуктам 1,6-сопряженного присоединения по Михаэлю (см. обобщенное уравнение 1, схема 10.25).

По-видимому, на стадии нуклеофильного присоединения происходит образование триенолатного интермедиата. В пользу этого предположения говорит тот факт, что при обработке реакционной смеси метилтрифлатом образуется продукт тандемного присоединения С-нуклеофила и С-электрофила (уравнение 2). Аналогичная последовательность стадий была реализована для α-ацетилнафталина, однако в этом случае наблюдалось 1,4-присоединение С-нуклеофила (уравнение 3).[24] Как возможный пример

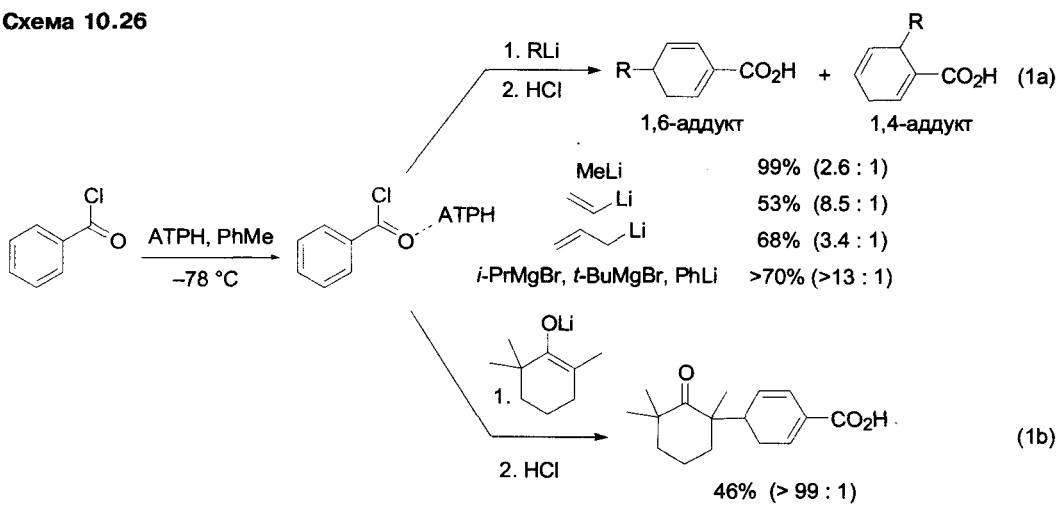
Схема 10.25



расширения круга ароматических субстратов на схеме также показано 1,6-присоединение литиевого енолята к α-инданону (уравнение 4).[25]

Известно, что хлорангидридам сопряженных кислот, в том числе, естественно, и ароматического ряда, вообще не свойственна способность вступать в реакции 1,4-присоединения — их реакции с нуклеофилами различной природы неизменно протекают как атака по карбонильной группе. Тем более парадоксальным оказался тот факт, что характер реакционной способности хлорангидридов ароматических кислот при комплексообразовании может кардинально изменяться. Так, было найдено, что в комплексе бензоилхлорида с АТРН (его строение было строго установлено методом РСА) стерически полностью подавляется нуклеофильная атака по карбонильной группе, и его реакции с самыми разными карбанионными реагентами протекают с участием системы двойных связей бензольного кольца с образованием продуктов сопряженного 1,4- и/или 1,6-присоединения (см. уравнение 1a, схема 10.26).[26]

Схема 10.26



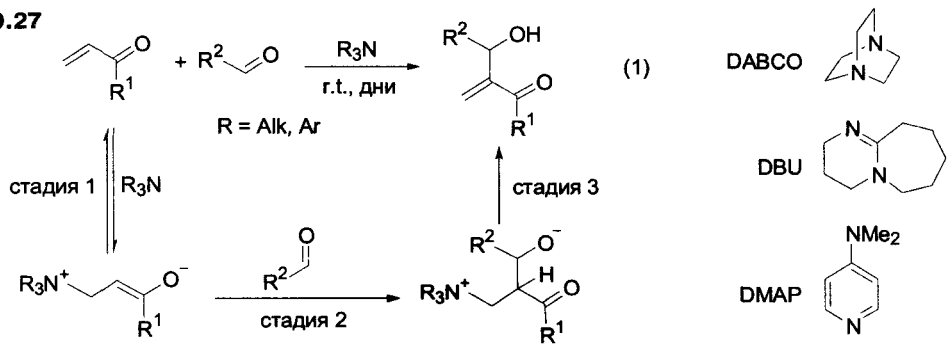
Особенно существенно, что в этой реакции можно использовать литиевые еноляты (см., например, уравнение 1b), поскольку это открывает совершенно новые возможности получения функционально замещенных циклогексадиенов из доступных предшественников.

Пока трудно говорить об общности и реальной препаративной значимости рассмотренных вариантов реакции сопряженного присоединения, основанных на эффектах комплексообразования по карбонильной группе, однако перспективность дальнейшего развития подобных исследований представляется несомненной.

10.5 Реакция Бейлиса–Хиллмана

В 1972 г. в патенте Бейлиса и Хиллмана было описано новое и, на первый взгляд, довольно странное превращение, а именно реакция альдегидов с α,β-непредельными карбонильными соединениями в присутствии третичных аминов, результатом которой явилось формальное внедрение остат-

Схема 10.27



R_3N = DABCO, DBU, DMAP, и т. д.

ка альдегида по α-CH фрагменту **двойной связи** (см. уравнение 1 на схеме 10.27).[27]

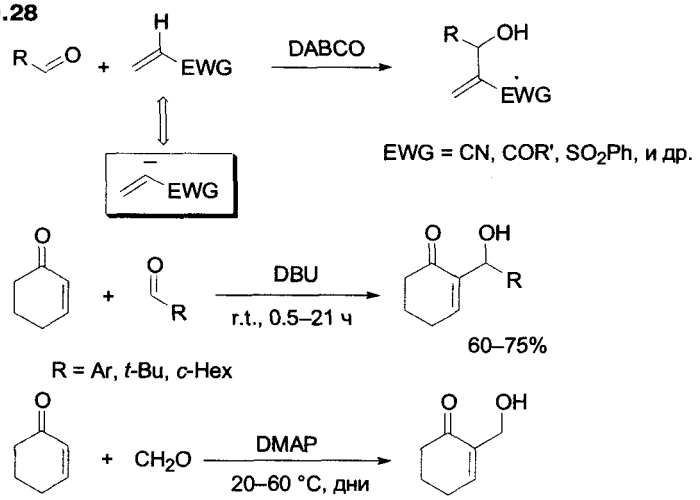
«Странность» этого превращения состоит в том, что его конечный продукт образуется в результате сочетания двух электрофилов, акцептора Михаэля и альдегида. Однако на самом деле реакция включает три кинетически разделимые стадии, а именно присоединение третичного амина как нуклеофила по двойной связи акцептора Михаэля, что приводит к образованию биполярного интермедиата (стадия 1), взаимодействие последнего с активным электрофилом, альдегидом (стадия 2), и, наконец, отщепление третичного амина с восстановлением еноновой структуры (стадия 3). Нельзя не заметить, что эта схема отличается от обычной схемы присоединения по Михаэлю тем, что на ее первой стадии происходит обратимое образование четвертичной аммониевой соли, а на последней — элиминирование амина — инициатора реакции. Синтетический потенциал реакции представляется очевидным — ее результатом является не только образование новой C—C-связи, но и создание C_4-блока, насыщенного функциональными группами и в силу этого способного служить синтоном для включения в различные синтетические схемы.

Первоначально в качестве инициатора реакции Бейлиса—Хиллмана почти исключительно применялся диазабициклооктан (DABCO). Реакция протекала при комнатной температуре очень медленно, и единственным путем ее ускорения было использование высокого давления (при повышении температуры равновесие, приведенное на стадии 1, почти целиком смещается в сторону исходных компонентов). Однако в результате интенсивных исследований последних 15—20 лет удалось существенно расширить набор инициаторов реакции и разработать препаративно удобные варианты ее проведения.

В обобщенном виде конечный результат реакции Бейлиса—Хиллмана может быть описан как нуклеофильное присоединение функционально замещенного винилкарбаниона по карбонильной группе альдегидного компонента (уравнение 1, схема 10.28). Интересно, что в данном процессе в качестве акцепторов Михаэля могут выступать не только α,β-непредельные карбонильные соединения, но и ненасыщенные нитрилы и сульфоны.

Реакции циклоалкенонов с альдегидами в присутствии DABCO или 4-диметиламинопиридина (DMAP) (уравнения 2 и 3) наглядно показывают препаративную ценность рассматриваемого метода.

Схема 10.28



(1)

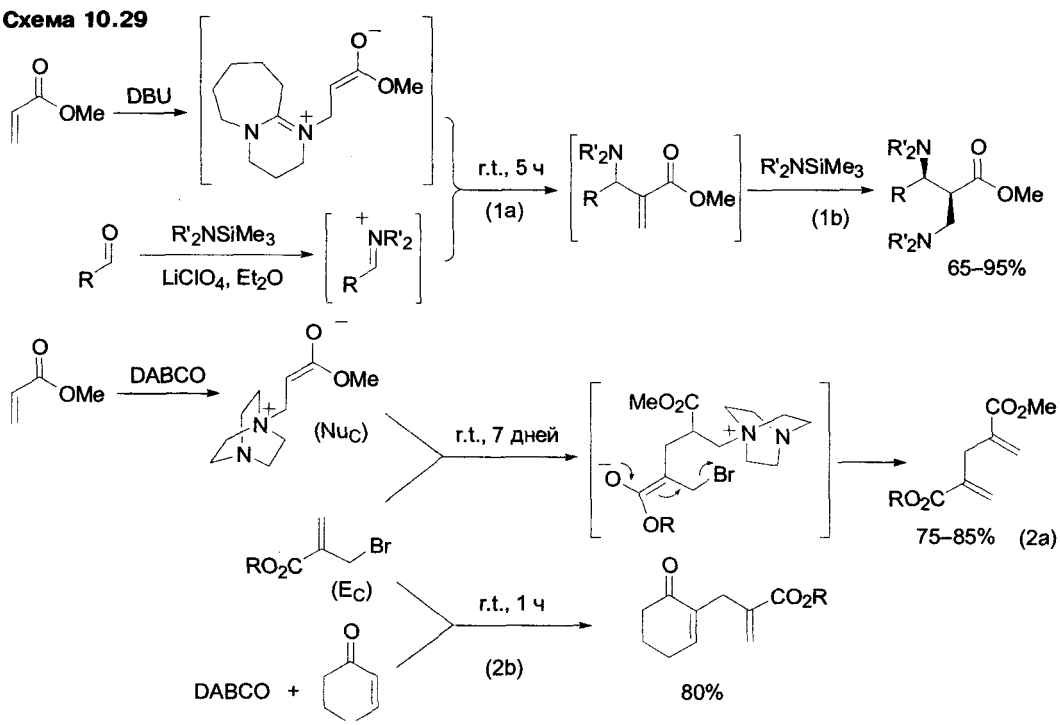
(2)

(3)

В самом деле, несмотря на простоту структур получающихся аддуктов, трудно предложить какой-либо альтернативный несложный способ получения этих очевидно полезных полифункциональных соединений. Подчеркнем, что данный метод синтеза такого рода соединений не требует применения каких-либо дорогих реагентов и легко допускает масштабирование.

На схеме 10.29 показаны те дополнительные возможности, которые могут быть реализованы вариацией природы компонентов реакции Бейлиса–Хиллмана. Так, использование в качестве электрофила иминиевой соли,

Схема 10.29

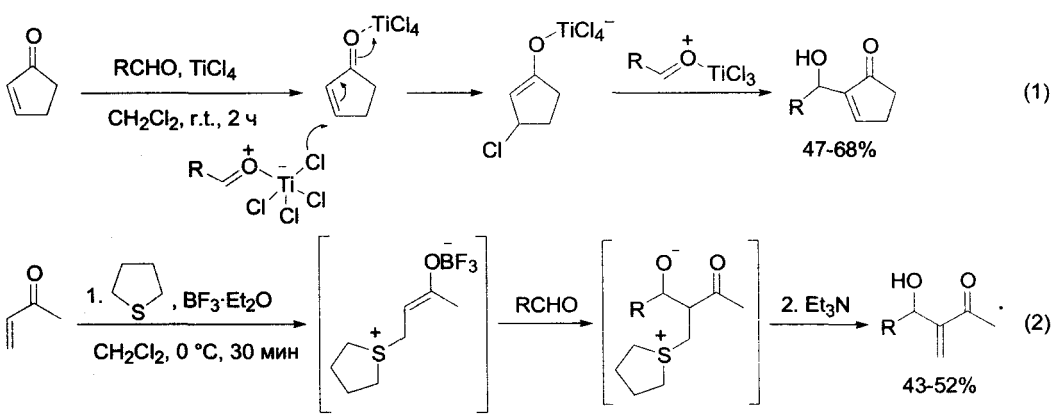


генерируемой *in situ* из соответствующего альдегида, позволяет с хорошим выходом получать моно- (уравнение 1a) или бис-амино производные (1b).

Известно, что одно из осложнений описываемой реакции связано с возможностью протекания побочной реакции первично образующегося енолята со второй молекулой исходного акцептора Михаэля. Для того чтобы подавить эту реакцию, обычно используют значительный избыток альдегидного компонента. Однако эта способность енолятного интермедиата реагировать с акцепторами Михаэля позволила разработать оригинальный и эффективный метод получения замещенных 1,4-диенов с помощью последовательности двух реакций Михаэля, как это представлено в уравнениях 2a и 2b. В этой последовательности в качестве второго акцептора Михаэля применяется 2-бромметилакрилат, что и обеспечивает однозначность протекания завершающей стадии сочетания как элиминирования бромид-аниона. Структуры образующихся при этом соединений включают два акцептора Михаэля, что создает широкие возможности для дальнейшего синтетического использования этих аддуктов.

В последние годы получило интенсивное развитие направление, связанное с применением комбинаций различных нуклеофилов и кислот Льюиса как инициаторов реакции Бейлиса–Хиллмана. Один из типичных примеров такого варианта показан в уравнении 1 на схеме 10.30. Первой стадией является присоединение хлорид-аниона по двойной связи циклопентенона, активированного образованием комплекса $TiCl_4$ с карбонильной группой. Последующие стадии сочетания — взаимодействие титанового енолята с электрофилом и элиминирование хлорид-аниона — вполне аналогичны рассмотренным ранее стадиям стандартного сочетания. Подобная методика проведения реакции позволила не только существенно расширить круг применяемых субстратов, но и изучить возможность получения энантиомерно обогащенных продуктов за счет применения хиральных кислот Льюиса.

Схема 10.30

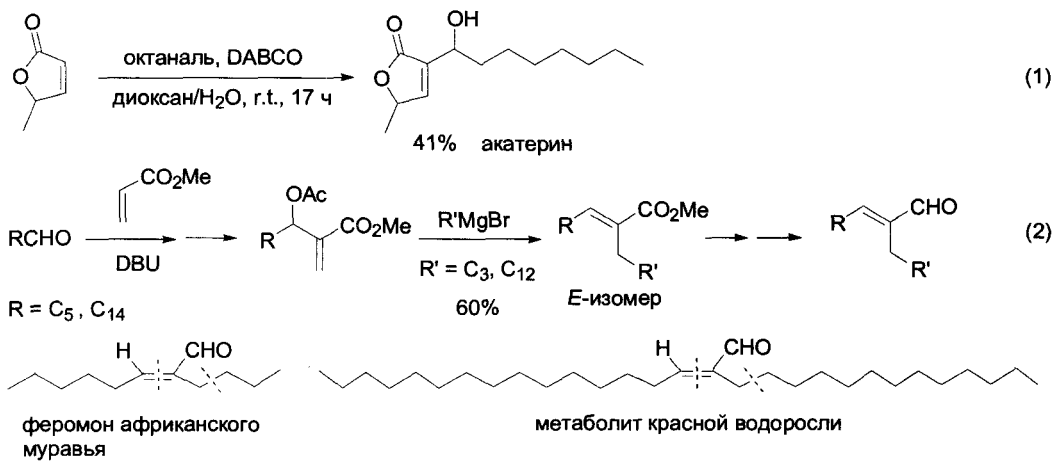


Хорошо известно, что диалкилсульфиды могут служить эффективными «перехватчиками» карбокатионных частиц. Благодаря этому удалось предложить интересный вариант сочетания, первой стадией которого является взаимодействие тетраметиленсульфида с комплексом акцептора Михаэля с

трифторидом бора (уравнение 2). Взаимодействие образующейся тиофаниевой соли с альдегидом и последующее элиминирование сульфидного остатка при действии амина приводят к получению аддукта Бейлиса–Хиллмана, но в этом случае реакция протекает гораздо быстрее, чем в ранее рассмотренных классических вариантах сочетания, инициируемых аминами.

На схеме 10.31 приведены примеры, иллюстрирующие те новые возможности, которые появились в руках синтетиков, благодаря разработке надежных методов проведения сочетания по Бейлису–Хиллману.

Схема 10.31

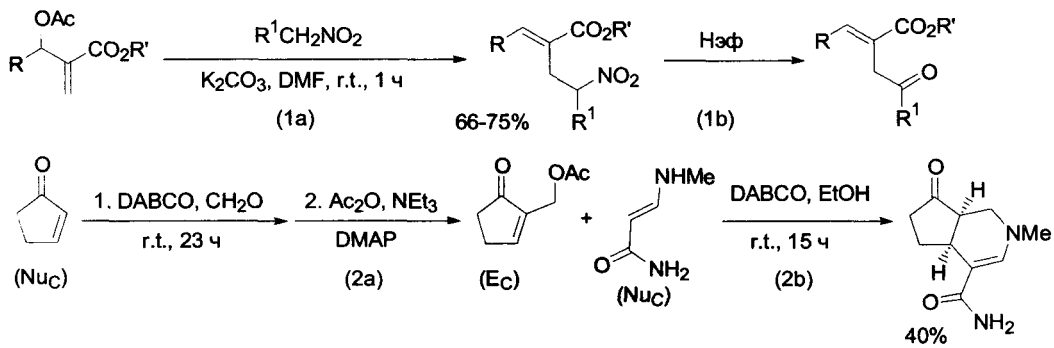


Один из наглядных примеров таких возможностей — синтез акатерина (уравнение 1). В данном случае сама структура этого природного соединения «подсказала» возможность его получения по простейшей схеме путем сочетания соответствующего непредельного лактона и октаналя. Хотя при этом выход целевой молекулы оказался довольно скромным, но его очевидным преимуществом является доступность исходных соединений и простота проведения реакции.

Как показано в уравнении 2, ацилирование обычного продукта сочетания альдегидов с акрилатом приводит к электрофильному реагенту, легко реагирующему с магнийорганическими производными по схеме S_N2'-замещения. Результатом этой реакции является стереоселективное образование тризамещенной двойной связи. Указанная последовательность была успешно использована для получения приведенных на схеме природных соединений, содержащих тризамещенную двойную связь *E*-конфигурации. Особенно важно, что эту проблему удалось решить в результате конвергентного синтеза целевых структур из трех простых предшественников в соответствии с алгоритмом ретросинтетического анализа, обозначенным в структурах этих соединений.

В уравнении 1 на схеме 10.32 представлен пример использования тех же самых ацетоксиаддуктов в реакциях с нитронатами в качестве С-нуклеофилов. В этом случае в результате S_N2'-реакции образуются γ-нитроэфиры (уравнение 1а), которые далее по реакции Нефа превращались в соответствующие γ-кетоэфиры. Характер функциональности последних в сочета-

Схема 10.32



нии с легкостью их получения по показанной схеме позволяет рассматривать эти вещества как удобные строительных блоки для синтеза самых разных соединений.

В уравнении 2 дан пример использования аддуктов реакции Бейлиса–Хиллмана в синтезе гетероциклических соединений. Здесь ацетоксиметилциклопентен выступает в роли 1,3-диэлектрофила, реагирующего с атомами енаминовой системы по атомам азота и углерода.[28]

История открытия и разработки реакции Бейлиса–Хиллмана как одного из перспективнейших и уникальных по своим возможностям метода органического синтеза может служить неплохим аргументом, опровергающим распространенное суждение, что в рамках концепций классической органической химии попытки создания новых реакций и методов малоперспективны. Действительно, эта реакция, справедливо называемая по имени первооткрывателей, является всего лишь одним из вариантов проведения присоединения по Михаэлю, но вариантом принципиально новым, о возможности создания которого ранее почему-то никто не задумался.

10.6 Литература

1. (a) P.Perlmutter, Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis, 1992; (b) R.J.K.Taylor, Organocopper Conjugate Addition-Enolate Trapping Reactions, *Synthesis*, **1985**, 364
2. R.M.Coates, L.O.Sandefur *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 275
3. A.E.Greene, P.Crabbй *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4867
4. Y.Ito, M.Nakatsuka, T.Saegusa *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7609
5. F.E.Ziegler, J.A.Schwartz *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 985
6. K.Narasaka, T.Sakakura, T.Uchimaru, D.Guedin-Vuong *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2954
7. I.W.J.Still, Y.Shi *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2489
8. K.K.Heng, R.A.J.Smith *Tetrahedron* **1979**, *35*, 425
9. E.J.Corey, M.C.Kang, M. C. Desai, A. K. Ghosh, I. N. Houpis *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 649
10. F.Ndf, P.Degen *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1939
11. W.A.Nugent, F.W.Hobbs *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3376
12. (a) G.B.Mpango, K.K.Mahalanabis, Z.Mahdavi-Damghani, V.Snieckus *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4823; (b) G.B.Mpango, V.Snieckus *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4827
13. J.P.Marino, R.J.Linderman *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4621
14. (a) F.F.Fleming, Q.Wang, Z.Zhang, O.W.Steward *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5953; (b) F.F.Fleming, Q.Wang, O.W.Steward *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4235
15. R.Noyori, M.Suzuki, Prostaglandin Syntheses by Three-Component Coupling. New Synthetic Methods, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 847-876

16. C.R.Johnson, T.D.Penning *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4726
17. M.Suzuki, A.Yanagisawa, R.Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718
18. B.H.Lipshutz, M.R.Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11689
19. (a) R.B.Ruggeri, M.M.Hansen, C.H.Heathcock *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8734; (b) C.H.Heathcock, The Enchanting Alkaloids of Yuzuriha, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 665-681
20. T.Takahashi, H.Okumoto, J.Tsuji *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1925
21. R.K.Boeckman, D.M.Blum, S.D.Arthur *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5060
22. K.Maruoka, H.Imoto, S.Saito, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4131
23. (a) K.Maruoka, I.Shimada, H.Imoto, H.Yamamoto, *Synlett* **1994**, 519; (b) S.Saito, H.Yamamoto, Designer Lewis Acid Catalysts—Bulky Aluminium Reagents for Selective Organic Synthesis, *Chem. Commun.*, **1997**, 1585
24. K.Maruoka, M.Ito, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9091
25. S.Saito, T.Sone, K.Shimada, H.Yamamoto, *Synlett* **1999**, 81
26. S.Saito, T.Sone, M.Murase, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10216
27. (a) E.Ciganek, The Catalyzed alpha-Hydroxyalkylation and alpha-Aminoalkylation of Activated Olefins (The Morita–Baylis–Hillman Reaction), *Org. React.* **1997**, *51*, 201-350; (b) D.Basavaiah, A.J.Rao, T.Satyanarayana, Recent Advances in the Baylis–Hillman Reaction and Applications, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891; (c) D.Basavaiah, P.D.Rao, R.S.Hyma, The Baylis–Hillman Reaction: A Novel Carbon–Carbon Bond Forming Reaction, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062. (d) S.E.Drewes, G.H.P.Roos, Synthetic Potential of the Tertiary-Amine-Catalysed Reaction of Activated Vinyl Carbanions with Aldehydes, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653
28. M.G.Banwell, C.F.Crasto, C.J.Easton, T.Karoli, D.R.March, M.R.Nairn, P.J.O'Hanlon, M.D.Oldham, A.C.Willis, W.Yue *Chem. Comm.* **2001**, 2210

Глава 11. Олефинирование карбонильной группы. Реакции Виттига и Хорнера–Уодсворта–Эммонса

11.1 Реакция Виттига 289
11.1.1 Общая характеристика реакции. Механизм и область синтетического применения 289
11.1.2 Нестабилизированные фосфониевые илиды в стереоконтролируемом синтезе алкенов 292
11.1.3 Стабилизированные фосфониевые илиды в синтезе α,β-непредельных карбонильных производных 296
11.1.4 Дополнительные синтетические возможности реакций функционализированных фосфониевых илидов 298
11.1.5 Реакция Виттига в синтезе природных соединений 300
11.1.6 Последовательность «присоединение по Михаэлю–реакция Виттига» в синтезе непредельных соединений 303
11.2 Реакция Хорнера–Уодсворта–Эммонса 305
11.2.1 Общая схема реакции 305
11.2.2 Возможности контролируемого создания E- и Z-алкеновых фрагментов 306
11.2.3 Олефинирование по Хорнеру–Уодсворту–Эммонсу в синтезе природных соединений 308
11.3 Литература 313

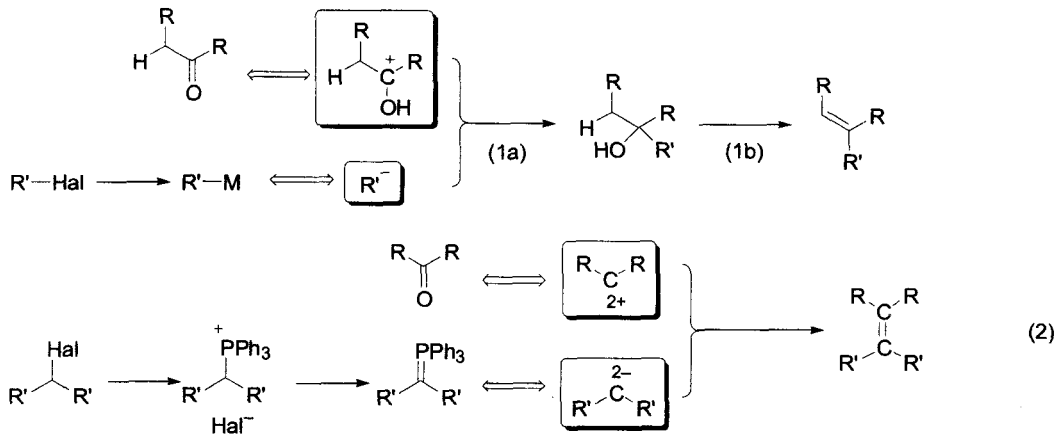
11.1 Реакция Виттига

11.1.1 Общая характеристика реакции. Механизм и область синтетического применения

На протяжении всей первой половины XX в. одним из основных и безотказных методов создания C–C-связи являлась реакция Гриньяра, в которой карбонильная группа выступала в роли монодентатного гидроксикарбениевого синтона (уравнение 1a, схема 11.1). Благодаря возможности проведения дегидратации получаемых при этом спиртов этот же метод мог применяться как ключевая стадия в синтезе олефинов (уравнение 1b). При этом, однако, приходилось считаться с тем, что конечным результатом этой последовательности являлось, как правило, образование алкенов в виде смесей регио- и стереоизомеров и лишь в исключительных случаях мог быть обеспечен эффективный контроль селективности протекания стадии дегидратации.

Ситуация изменилась кардинальным образом в 1950-х гг., прежде всего, благодаря разработке бидентатных нуклеофильных реагентов на основе илидов фосфора. Взаимодействие этих реагентов с карбо-

Схема 11.1



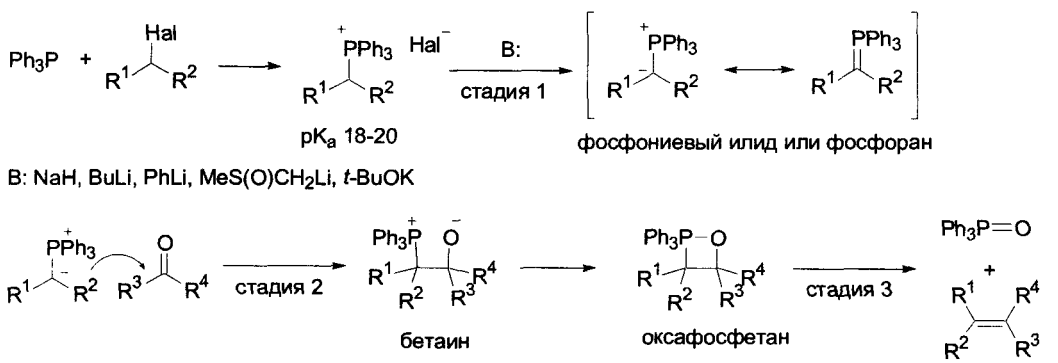
(2)

нильными соединениями протекало по принципиально иной схеме, в которой карбонильная группа использовалась как бидентатный электрофил, и результатом реакции являлось региоселективное образование двойной связи C=C между атомами углерода электрофильного и нуклеофильного фрагментов (уравнение 2).

Открытие этой реакции и разработка метода на ее основе связаны с именем Георга Виттига, который показал, что соли алкилтрифенилфосфония легко подвергаются α-депротонированию под действием сильных оснований, а образующиеся при этом фосфониевые илиды (или фосфораны) способны далее реагировать с альдегидами или кетонами, как показано в общем виде на схеме 11.2 (см.[1]).

Примечательной особенностью метода являлась его общность по отношению к вариациям в структуре реагентов, используемых для генерации фосфоранов. Для этой цели можно использовать практически любые первичные или вторичные галогениды или тозилаты, в том числе содержащие электроноакцепторные заместители. Очевидно, что эти производные не должны содержать нуклеофугных групп при β-углеродном атоме, поскольку в противном случае неизбежно элиминирование этой группы на стадии генерации илида. Что касается карбонильного компонента, то здесь существенно подчеркнуть широкую применимость реакции для различных

Схема 11.2

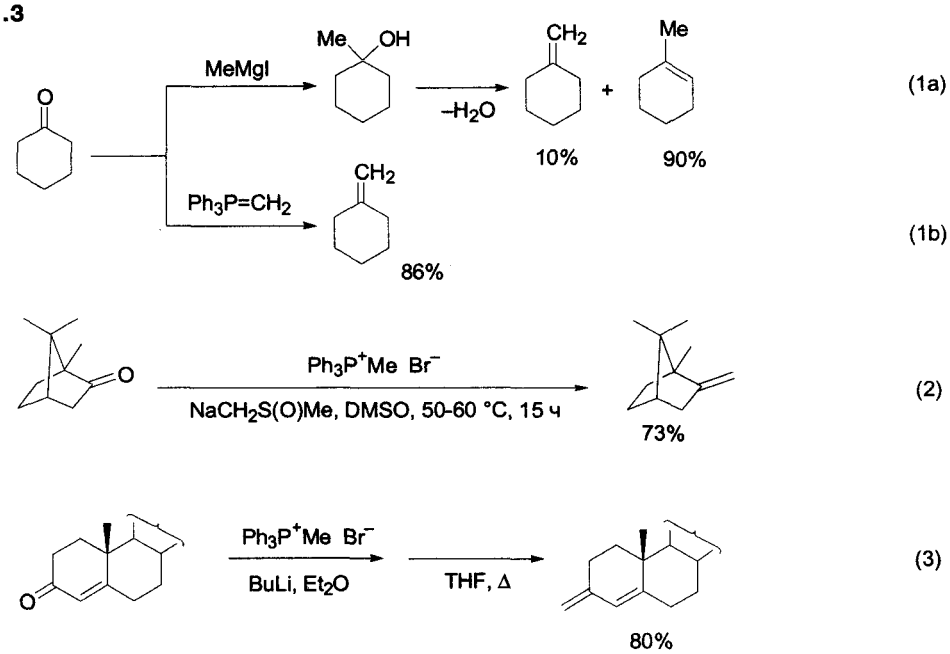


альдегидов и кетонов, за исключением легко енолизуемых соединений типа ацетоуксусного эфира. В то же время илиды менее реакционноспособны по отношению к сложным эфирам, что выгодно отличает реакцию Виттига от реакции Гриньяра. Поэтому удается проводить селективное олефинирование альдегидной или кетонной группы субстратов при наличии в их составе таких электрофилов, как сложноэфирная, амидная или нитрильная функции.

Если региоселективность образования двойной связи по реакции Виттига определена вполне однозначно, то стереохимия олефинирования может варьироваться в широких пределах в зависимости от природы исходных соединений и условий проведения реакции. Далее мы более подробно остановимся на роли этих факторов, а в рамках общей характеристики препаративных достоинств метода достаточно подчеркнуть, что в настоящее время разработаны варианты, позволяющие использовать реакцию Виттига для стереоселективного получения как *E*-, так и *Z*-алкенов.

На схеме 11.3 на ряде простейших примеров показаны те уникальные синтетические возможности, которые удалось реализовать благодаря появлению метода олефинирования по Виттигу. Метиленциклогексан, конечно, не относится к соединениям сложного строения, но на протяжении довольно длительного времени его получение в индивидуальном состоянии не могло считаться простой задачей, поскольку стандартная последовательность реакции Гриньяра и дегидратации спирта приводила к трудноразделимой смеси целевого продукта и метилциклогексена (уравнение 1a). Эта проблема просто перестала существовать с появлением реакции Виттига, поскольку реакция циклогексанона с метилентрифенилфосфораном позволила легко получать требуемый алкен в индивидуальном состоянии (уравнение 1b).

Схема 11.3



(1a)

(1b)

(2)

(3)

В настоящее время метиленирование кетонов по Виттигу — стандартный синтетический прием при получении различных соединений, содержащих экзометиленовый фрагмент. В качестве иллюстрации эффективности этой реакции на схеме 11.3 приведены примеры метиленирования пространственно затрудненной кетогруппы камфоры (уравнение 2)[2] и сопряженного карбонила холестенона (уравнение 3).[3] Уместно отметить, что показанная на последнем примере исключительная 1,2-селективность атаки нуклеофила по карбонильной группе типична для реакций различных алкилиденфосфоранов с сопряженными кетонами.

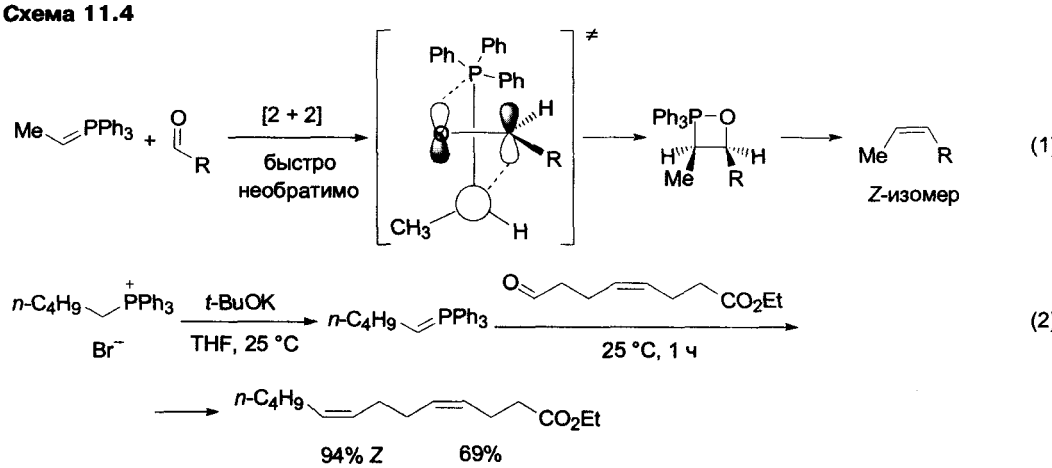
11.1.2 Нестабилизированные фосфониевые илиды в стереоконтролируемом синтезе алкенов

Алкилиденфосфораны относятся к нестабилизированным илидам, которые получают *in situ* при действии сильных оснований на соответствующие соли фосфония. Удобная модификация этой методики предполагает использование в качестве реагента смеси эквимолярных количеств сухого *трет*-бутилата калия и фосфониевой соли, которая при растворении в ТГФ начинает генерировать требуемый илид.

Для реакций нестабилизированных илидов с альдегидами характерна высокая стереоселективность образования дизамещенных алкенов с *Z*-конфигурацией двойной связи. Эта особенность вполне адекватно объясняется в рамках механизма реакции, приведенного на схеме 11.4. Предполагается, что на первой стадии протекает быстрая и необратимая реакция согласованного [2+2]-циклоприсоединения высокоактивного этилиденфосфорана к альдегиду. Анализ стерических взаимодействий показывает, что более выгодным является переходное состояние, приводящее к оксафосфетану с *цис*-расположением метильной группы и алкильного заместителя. Следующая стадия — фрагментация оксафосфетана — протекает как *син*-элиминирование трифенилфосфиноксида, что и приводит к образованию *Z*-алкена.

Надежность реакции Виттига как метода создания *Z*-1,2-дизамещенного алкенового фрагмента обусловила широкое применение этой реакции в многочисленных синтезах ациклических природных соединений, в особен-

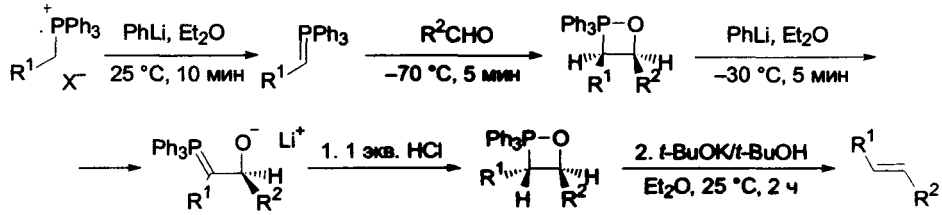
Схема 11.4



ности таких, как феромоны насекомых. Один из конкретных примеров такого применения показан в уравнении 2.[4]

Особенность реакции Виттига заключается в возможности направленного изменения стереохимии образования двойной связи. Так, на схеме 11.5 показана модифицированная реакция нестабилизированных фосфоранов с альдегидами, результатом которой является стереоселективное образование не *Z*-, а *E*-стереоизомеров 1,2-дизамещенных алкенов.[5]

Схема 11.5

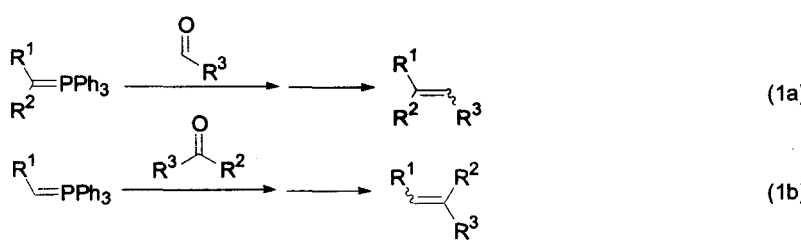


R^1	R^2	выход	*транс* : *цис*
Me	C_5H_{11}	70	99 : 1
C_5H_{11}	Me	60	96 : 4
Me	Ph	69	99 : 1
n-Bu	Ph	75	97 : 3

В показанной последовательности превращений первично образующийся кинетический продукт *цис*-оксафосфетан, подвергается депротонированию действием фениллития, что приводит к соответствующему ациклическому илиду, который далее претерпевает рециклизацию при контролируемом протонировании. Конечный результат — превращение исходного оксафосфетана в стерически менее затрудненный *транс*-изомер. Как показывают эксперименты с варьированием алкильных заместителей в составе обоих реакционных компонентов, разработанный вариант может действительно рассматриваться как общий метод синтеза *E*-олефинов по схеме реакции Виттига.

Естественно, что существенно сложнее обеспечить контроль стереохимии для случаев, когда результатом реакции является образование тризамещенной двойной связи (уравнения 1a и 1b, схема 11.6). При этом для нестабилизированных илидов в общем случае образование смесей *Z*- и *E*-изомеров наблюдается просто в силу сравнимой стабильности первично образовавшихся *Z*- и *E*-изомерных тризамещенных оксафосфетанов. Однако разработан ряд подходов для решения и этой достаточно сложной задачи.

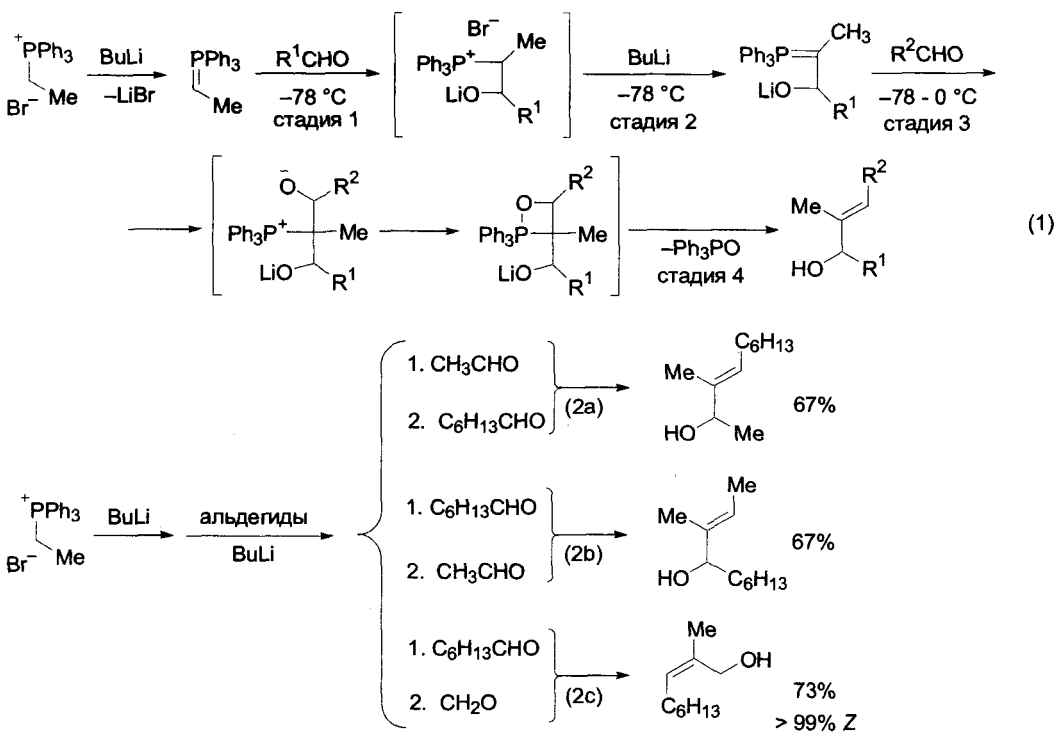
Схема 11.6



Один из них включает последовательность стадий, показанных в уравнении 1 на схеме 11.7 (см.[6]). Здесь стандартный оксафосфетан, получаемый реакцией альдегида с этилиденфосфораном (стадия 1), обрабатывают сильным основанием, что приводит к образованию β-оксидоилида (стадия 2). Этот илид далее вводится в повторную реакцию Виттига со вторым альдегидным компонентом, что предположительно приводит к β,β'-диоксидобетаину (стадия 3). При формальном рассмотрении представляется маловероятным, что завершающая стадия последовательности — образование оксафосфетана с элиминированием трифенилфосфиноксида (стадия 4) — может протекать селективно с участием лишь одного из оксидных заместителей. Тем не менее экспериментально было установлено, что для большинства вариантов комбинаций используемых альдегидов закономерно происходит селективное элиминирование фосфиноксида с участием карбонильного кислорода второго альдегидного компонента, используемого на стадии 3, в чем легко убедиться, если сравнить результаты реакций 2a и 2b.

Однако, если в качестве второго альдегида используется формальдегид, то наблюдается обратная закономерность при образовании оксафосфетана — эта стадия происходит исключительно с участием вторичного алкоксидного фрагмента и реакция приводит к аддуктам, содержащим гидроксиметильную группу (см. уравнение 2c). Подчеркнем, что во всех случаях наблюдается очень высокая стереоселективность образования тризамещенного олефинового фрагмента.

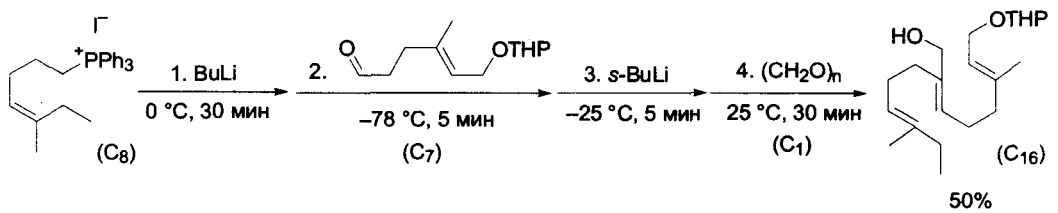
Схема 11.7



До сих пор не удалось предложить убедительное объяснение наблюдаемых закономерностей рассматриваемой реакции, но это, однако, не помешало использовать ее в качестве эффективного и, пожалуй, простейшего пути *one-pot*-сборки непредельных соединений, содержащих тризамещенную двойную связь с заданным расположением заместителей. Один из примеров такого рода синтезов приведен на схеме 11.8 (см.[7]).

В этом случае последовательное проведение двух реакций Виттига позволило кратчайшим путем и из доступных предшественников получить ключевой полупродукт в синтезе ювенильного гормона и его аналогов.

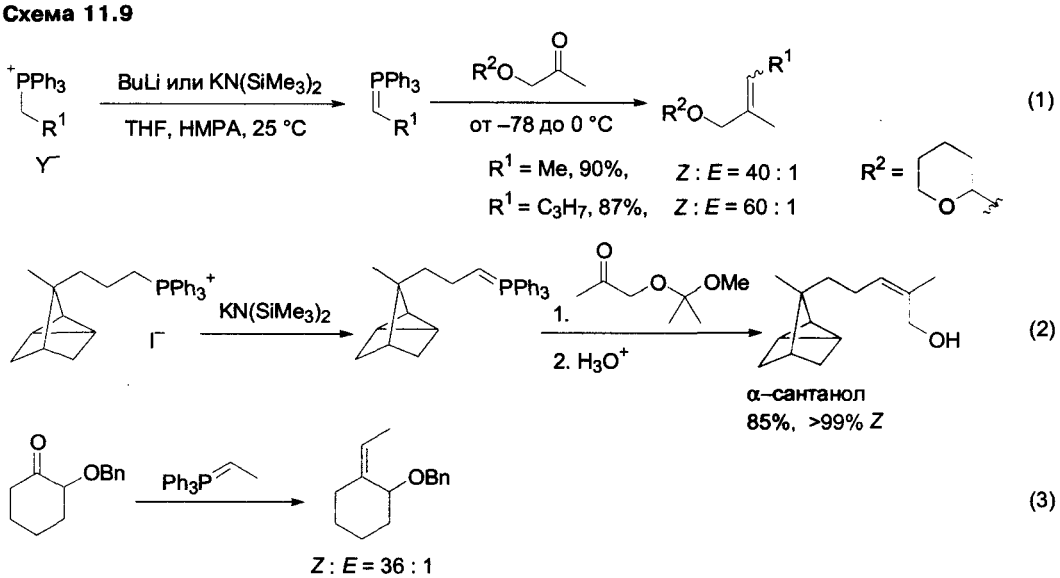
Схема 11.8



Другой подход к стереоселективному получению тризамещенных алкенов предполагает использование α-алкоксизамещенных кетонов в качестве карбонильного компонента. В уравнении 1 на схеме 11.9 приведены примеры, показывающие возможность получения *Z*-изомера алкенов с почти 100%-ной селективностью с помощью этого варианта реакции Виттига. Очевидно, что в этом случае кинетически предпочтительно образование оксафосфетана с *цис*-расположением алкоксиметильного заместителя и алкильной группы, но на самом деле не очень понятно, какие именно факторы обусловливают эту предпочтительность.

Синтез природного душистого вещества α-сантанола, представленный в уравнении 2, стал одним из первых свидетельств надежности реакции

Схема 11.9



Виттига с использованием производных гидроксиацетона как приема, обеспечивающего стереоселективное создание тризамещенного *Z*-алкенового фрагмента в структуре целевого соединения.[8] Этот же подход оказался эффективным применительно к α-гидроксикетонам других типов, в частности, к циклоалканонам, как это показано на примере 2-бензилоксициклогексанона в уравнении 3 (см.[9]).

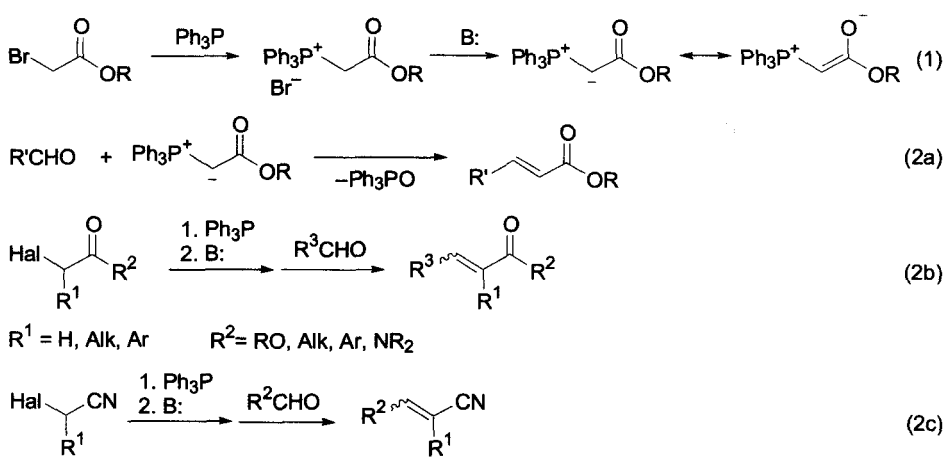
11.1.3 Стабилизированные фосфониевые илиды в синтезе α,β-непредельных карбонильных производных

Как уже отмечалось, для получения фосфониевых илидов могут также использоваться функциональные производные алкилгалогенидов, содержащие сложноэфирную или даже кетонную группы. Эта особенность выгодно отличает реагенты Виттига от стандартных магний- или литийорганических реагентов, которые затруднительно получать при наличии в составе исходных алкилгалогенидов каких-либо других электрофильных групп.

В качестве типичного примера получения функционально замещенных фосфоранов в уравнении 1 на схеме 11.10 показан синтез алкоксикарбонилметиленфосфорана из бромуксусного эфира. Наличие дополнительной электроноакцепторной группы в исходной фосфониевой соли резко увеличивает С–Н-кислотность метиленовых протонов, и для получения илидов из таких производных можно использовать даже такие слабые основания, как поташ или карбонат натрия. Образующиеся при этом фосфониевые илиды могут быть выделены как стабильные соединения; многие из них относятся к коммерчески доступным реагентам.

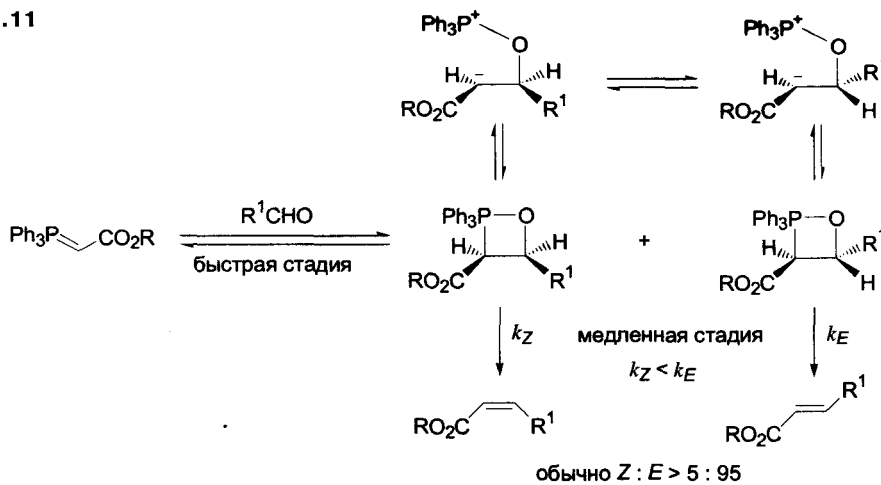
Естественно, что по своей нуклеофильной активности стабилизированные илиды значительно уступают рассмотренным выше алкилиденфосфоранам, и в отличие от последних они малоактивны по отношению к кетонам. В то же время их реакции с альдегидами протекают достаточно легко по стандартной схеме реакции Виттига (уравнение 2a). Сказанное в полной мере относится также к илидам, которые могут быть получены из многих других α-галогензамещенных карбонильных соединений (уравнение 2b) или нитрилов (уравнение 2c).

Схема 11.10



Характерная особенность реакций стабилизированных илидов с альдегидами — преимущественное образование *E*-изомеров 1,2-дизамещенных алкенов. Наблюдаемая закономерность объясняется тем, что стадия образования оксафосфетанов (или бетаинов) происходит быстро и обратимо, а стадия элиминирования трифенилфосфиноксида — медленно и необратимо (схема 11.11). Поэтому первоначально образующаяся кинетическая смесь диастереомеров оксафосфетана подвергается обратимой изомеризации путем распада до исходных соединений, что приводит к преобладанию в равновесной смеси более стабильного диастереомера с *транс*-расположением сложноэфирной и алкильной групп. Термолиз этого изомера протекает по обычной схеме 1,2-*син*-элиминирования и дает *E*-алкен как основной продукт реакции олефинирования. Альтернативный путь взаимопревращения оксафосфетанов может включать гетеролитический разрыв связи фосфор–углерод, чему способствует стабилизация карбанионного центра сложноэфирной группой.

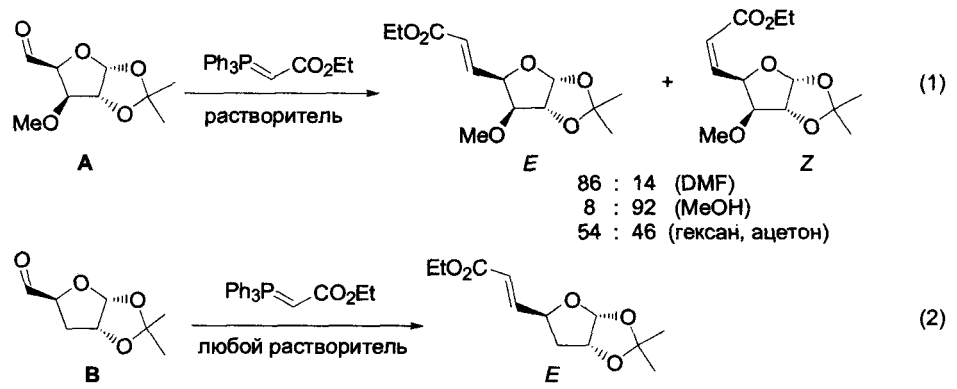
Схема 11.11



Следует, однако, отметить, что, показанная схема механизма подразумевает, что на самом деле стереохимия этой реакции не должна считаться совершенно однозначно определенной, поскольку в зависимости как от условий ее проведения, так и природы реагирующих соединений могут значительно изменятся относительные скорости протекания отдельных стадий. Неплохой иллюстрацией сказанного могут служить превращения, приведенные на схеме 11.12 (см.[10]).

Так, было установлено, что хорошая *E*-селективность олефинирования альдегида трифенилэтоксикарбонилметиленфосфораном наблюдается лишь при проведении реакции в диметилформамиде (уравнение 1). Та же реакция, но проведенная в метаноле дает почти исключительно *Z*-алкен. В то же время для таких растворителей, как гексан или ацетон, характерно полное отсутствие стереоселективности образования двойной связи. Показано также, что при переходе к субстрату **B**, не содержащему β-алкоксигруппы, эффекты растворителя полностью нивелируются, и во всех случаях селективно образуется *E*-изомер (см. уравнение 2).

Схема 11.12

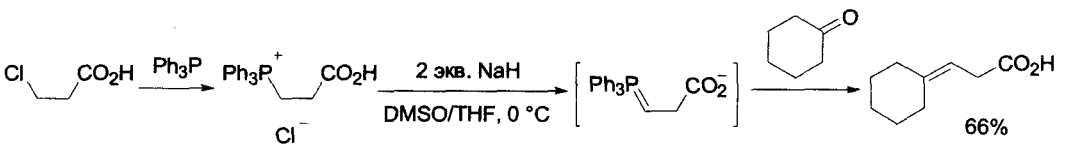


11.1.4 Дополнительные синтетические возможности реакций функционализированных фосфониевых илидов

На схемах 11.13–11.16 рассмотрены типичные примеры, показывающие возможности применения метода Виттига для решения некоторых нетривиальных синтетических задач с использованием общего алгоритма олефинирования альдегидов или кетонов.

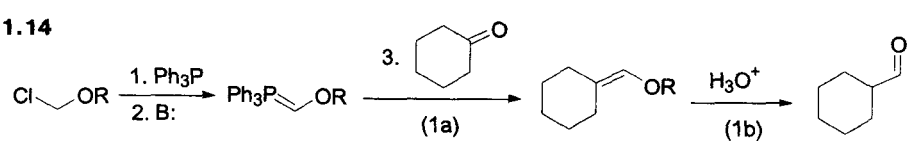
Получение β,γ-ненасыщенных кислот само по себе не кажется особенно сложной задачей, однако довольно очевидно, что при этом основным осложнением может оказаться достаточно легко протекающий сдвиг двойной связи в сопряженное положение. Это осложнение удается полностью устранить, если получать соединения этого типа по реакции Виттига с использованием β-хлорпропионовой кислоты как предшественника соответствующего фосфорана (схема 11.13).[11]

Схема 11.13



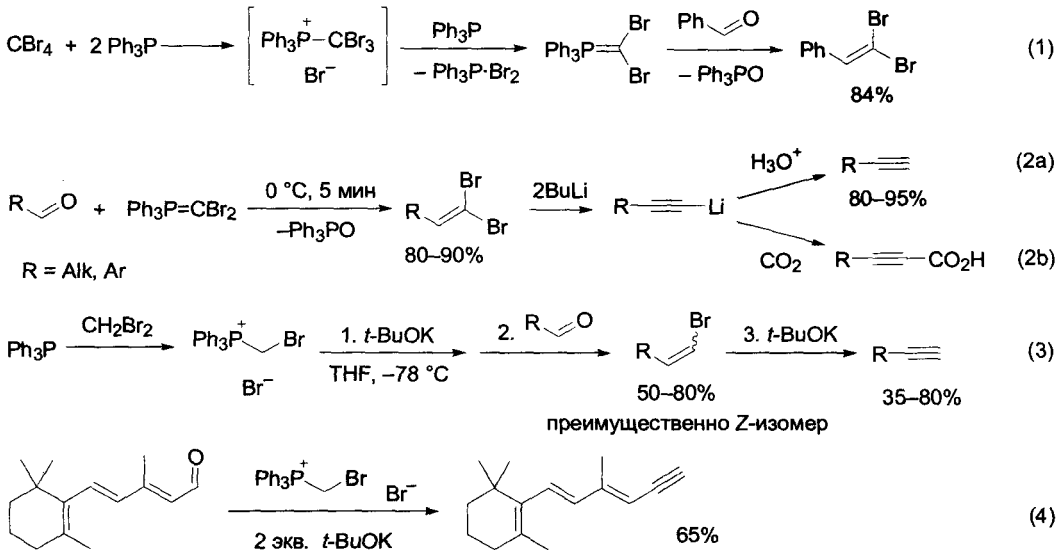
α-Алкоксизамещенные фосфораны, легко образующиеся при взаимодействии трифенилфосфина с α-хлоралкиловыми эфирами, оказались очень удобными реагентами для C_1-гомологизации кетонов. В зависимости от условий обработки реакционной смеси можно получить как виниловые эфиры (уравнение 1a, схема 11.14), так и альдегиды (уравнение 1b). Оба варианта нашли применение в полном синтезе и соответствующие примеры будут рассмотрены в последующих главах.

Схема 11.14



Еще в 1962 г. было обнаружено, что взаимодействие избытка трифенилфосфина с тетрабромидом углерода в дихлорметане при комнатной температуре приводит к образованию дибромметиленфосфорана, который далее способен реагировать с альдегидами, давая дибромвинильные производные (схема 11.15, уравнение 1).[12] В дальнейшем на основе этого превращения был разработан общий и удобный метод удлинения углеродной цепи альдегидов на 1 атом углерода, приводящий к производным ацетилена (реакция Кори–Фукса) (уравнения 2a и 2b).[13]

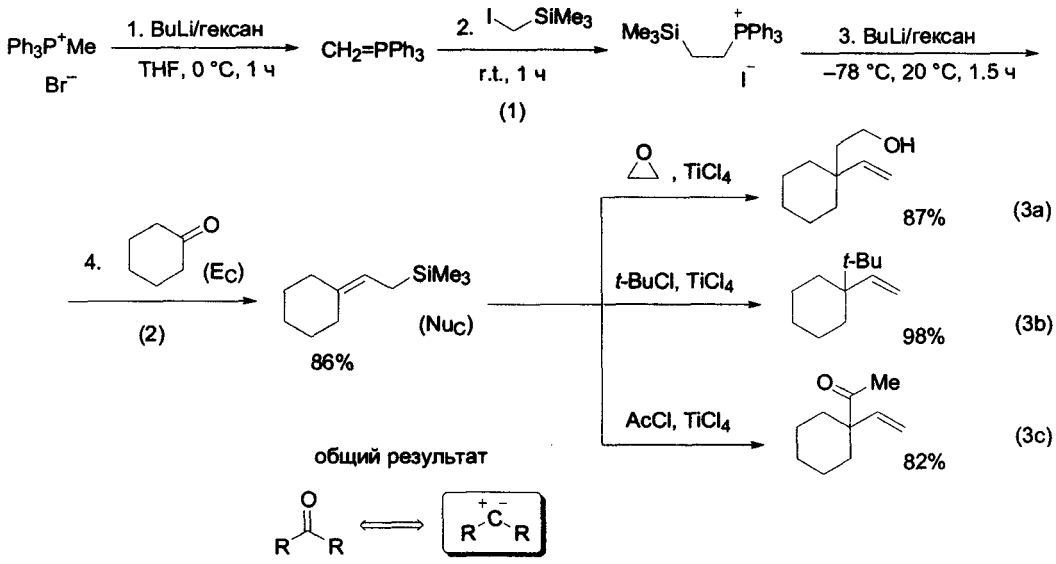
Схема 11.15



Аналогичная трансформация может быть реализована также с использованием соли бромметилентрифенилфосфония, как это показано в уравнении 3. Здесь генерация соответствующего фосфорана проводится под действием *трет*-бутилата калия и это же основание используется на стадии дегидробромирования первично образующегося бромвинильного производного. Эта методика оказалась более всего пригодной для ароматических альдегидов, а также для сопряженных еналей. В уравнении 4 приведен пример ее применения для превращения β-ионилиденацетальдегида в енин, ключевой полупродукт в одной из схем полного синтеза витамина А и ретиналя.[14]

Высокая активность нестабилизированных илидов как нуклеофилов позволяет использовать простейшие из этих производных для получения различных функционально замещенных реагентов. Ценность этого подхода показана на примере реакции метилентрифенилфосфорана с иодметилтриметилсиланом (уравнение 1, схема 11.16). Получаемая при этом фосфониевая соль была далее превращена в соответствующий силилированный фосфоран, реакция которого с альдегидами или кетонами давала γ-замещенные аллилтриметилсиланы (см., например, уравнение 2). Этот метод оказался одним из самых эффективных для синтеза аллилсиланов этого типа.

Схема 11.16



На схеме также показаны некоторые примеры использования полученных производных как π-доноров в стандартных реакциях с рядом катионоидных реагентов (уравнения 3a–c). Важно подчеркнуть, что показанная «связка» двух эффективных трансформаций, а именно (β-триметилсилил)-этилиденирования кетона и последующих реакций электрофильного присоединения, может служить для сборки геминально замещенного узла из трех простых фрагментов по формальной схеме 1,1-бис-алкилирования карбонильных соединений.[15]

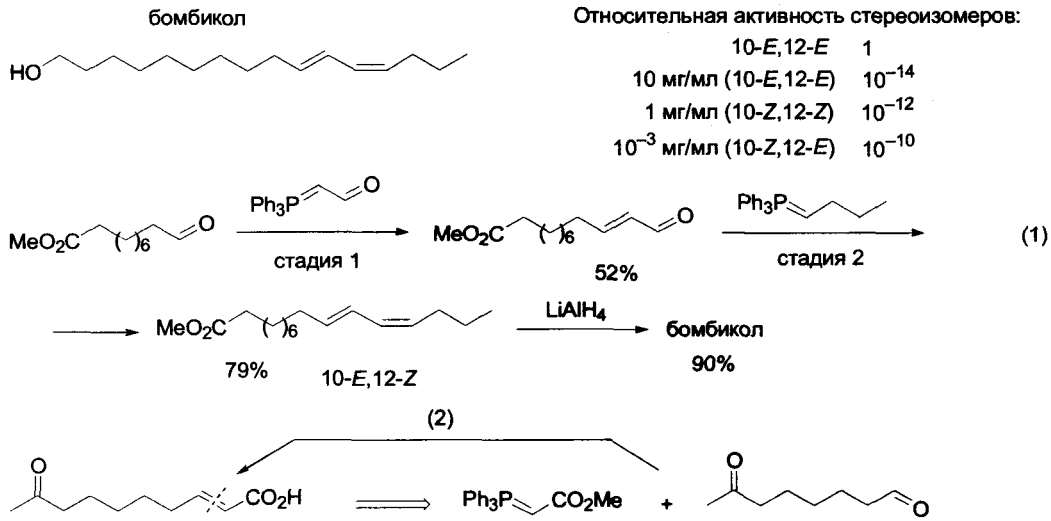
Отметим, что рассмотренные на схемах 11.13–11.16 реакции еще раз свидетельствуют об уникальности возможностей, открывшихся благодаря разработке методов олефинирования по Виттигу. Действительно, ни одно из показанных на этих схемах превращений не могло быть реализовано простым и удобным способом без использования реакции Виттига.

11.1.5 Реакция Виттига в синтезе природных соединений

Создание алкенового фрагмента по Виттигу — ключевая стадия во множестве полных синтезов различных природных соединений.[16] Несколько представительных примеров рассмотрены на схемах 11.17 и 11.18.

Бомбикол первым из феромонов насекомых был выделен немецким химиком Бутенандтом в 1959 г. из желез самок бабочки тутового шелкопряда в количестве 12 мг из 500 000 особей, что потребовало около 20 лет напряженной работы. Строение этого соединения оказалось довольно простым — это *E,Z*-гекса-10,12-диен-1-ол. Как видно из данных, приведенных на схеме, активность этого полового феромона критическим образом зависит от стереохимии двойных связей.[17] Очевидно, что синтез бомбикола требует использования методов создания алкеновых фрагментов с эффективным контролем стереохимии. Один из синтезов этого феромона, основанный на двукратном применении стереоконтролируемой реакции

Схема 11.17

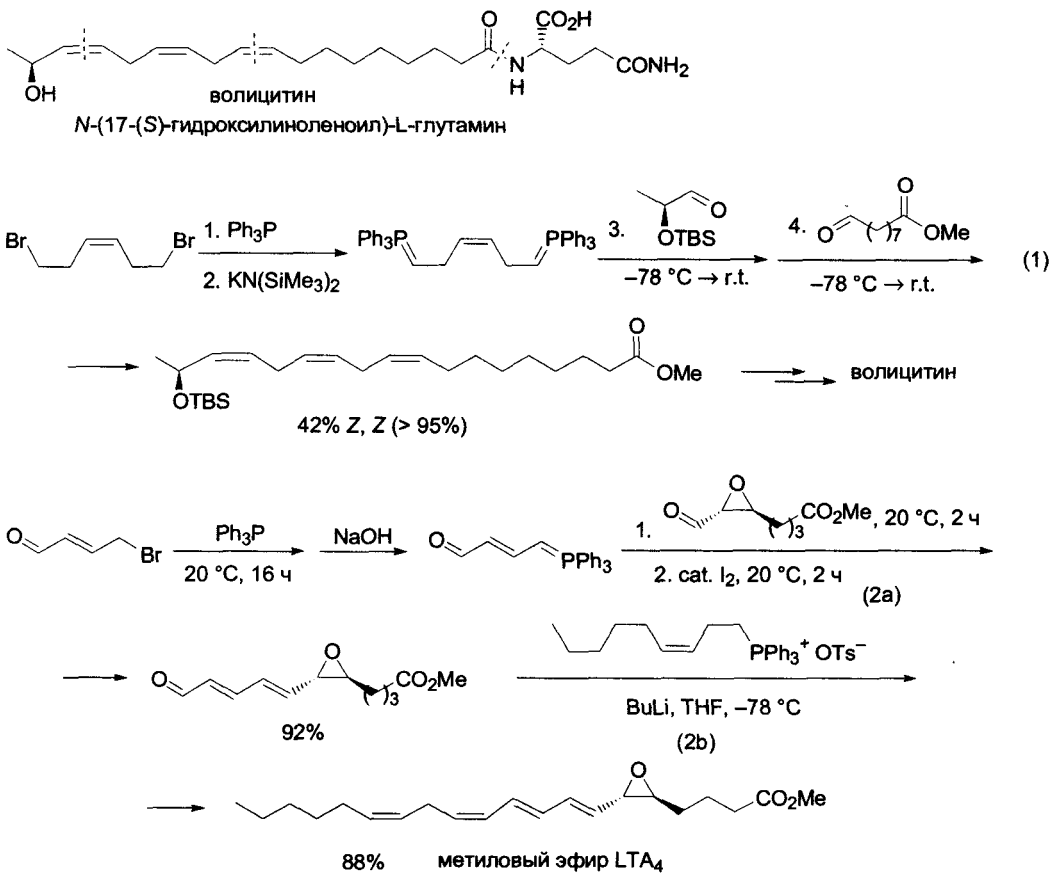


Виттига, показан в уравнении 1 (см.[18]). На стадии 1 проводилось олефинирование C_{10}-альдегидоэфира стабилизированным фосфораном, полученным из бромуксусного альдегида, что приводило к образованию *E*-олефинового фрагмента. Полученный при этом сопряженный альдегид далее подвергался олефинированию под действием бутилиденфосфорана (стадия 2), что позволило создать требуемое 12,13-*Z*-алкеновое звено. Полученный аддукт был далее превращен в бомбикол в одну стадию.

Вещество довольно простого строения *E*-9-оксодец-2-еновая кислота — феромон, необходимый для нормального функционирования пчелиного семейства. Это — секрет (*royal jelly*), выделяемый пчелиной маткой, который: (а) привлекает к ней рабочих пчел, (б) подавляет у них развитие яичников и (в) подавляет рефлекс строительства особо крупных ячеек для вскармливания новой матки (старая еще дееспособна!). Простейший синтез этого соединения также основан на реакции Виттига (уравнение 2), естественно, с использованием стабилизированного фосфорана. Это обеспечило не только требуемую стереоселективность сочетания, но и возможность непосредственного использования C_8-кетоальдегида (легко получаемого из метилциклогептена) в качестве карбонильного компонента.[19]

Задачей синтеза, показанного на схеме 11.18, было получение волицитина, присутствующего в секрете насекомого-вредителя свеклы. Попадание этого *N*-ацильного производного L-глутамина в поврежденные ткани листа индуцирует в них активный биосинтез летучих веществ, являющихся аттрактантами энтомофагов, естественных врагов насекомого-вредителя. Синтез 17-гидроксилиноленовой кислоты, липидной части этого сигнального вещества, был выполнен с использованием симметричного бифункционального реагента Виттига, полученного из *Z*-1,6-дибромгекс-3-ена. Указанный реагент последовательно обрабатывался сначала защищенным производным α-гидроксипропаналя, а затем C_9-альдегидоэфиром (уравнение 1).[20] Благодаря тщательному контролю над условиями проведения этих *one pot*-операций целевую структуру удалось получить с выходом 42% и с

Схема 11.18



полной *Z,Z,Z*-стереоселективностью. Авторы полагают, что разработанный ими новый реагент Виттига может быть использован во многих других синтезах, целью которых является стереоселективное создание системы 1,4-диеновых фрагментов, часто встречающихся в структурах природных соединений.

В синтезе лейкотриена LTA_4, одного из важнейших биологически активных метаболитов арахидоновой кислоты, был применен γ-бромкротоновый альдегид как C_4-звено при построении системы сопряженного триенового фрагмента с помощью последовательности двух реакций Виттига. Первая из них включала взаимодействие стабильного фосфорана, который был легко получен из γ-бромкротонового альдегида, с эпоксиальдегидом. Хотя непосредственным результатом этой реакции явилось образование смеси *транс,цис-* и *транс,транс*-изомеров в соотношении 4 : 1, последующее выдерживание продукта реакции с каталитическим количеством иода привело к полному превращению этой смеси в целевой *транс,транс*-изомер (уравнение 2а). Полученный сопряженный диеналь далее вводился с реакцию с генерируемым *in situ* нестабилизированным илидом, что приводило к стереоселективному образованию *Z*-двойной связи в образующемся триено-

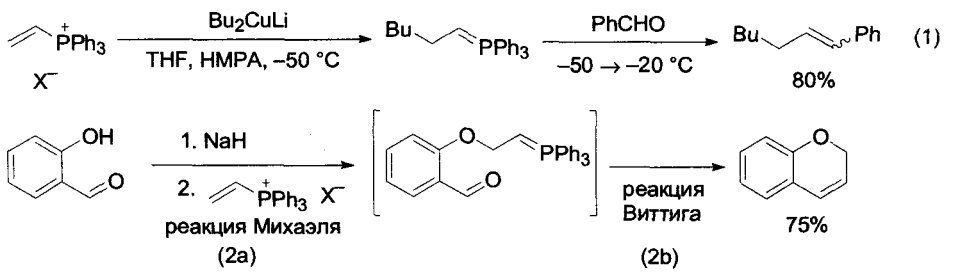
вом фрагменте, что и требовалось для синтеза природного изомера лейкотриена (уравнение 2b).[21]

Во всех ранее рассмотренных случаях генерация фосфониевых солей, предшественников фосфониевых илидов, проводилась по реакции нуклеофильного замещения из алкилгалогенидов. Область синтетической применимости реакции Виттига может быть существенно расширена, если учесть возможность других путей получения требуемых реагентов и, прежде всего, реакции Михаэля.

11.1.6 Последовательность «присоединение по Михаэлю–реакция Виттига» в синтезе непредельных соединений

Один из простейших вариантов такого подхода может быть реализован с использованием солей винилфосфония как акцепторов Михаэля (схема 11.19, уравнение 1). В качестве нуклеофильного компонента в этой реакции использовался бутиллитийкупрат, результат сопряженного присоединения — получение гексилиденфосфонийилида. Обработка последнего бензальдегидом привела к образованию соответствующего алкена с хорошим выходом. Естественно, сам по себе синтез подобного олефина не имеет большой ценности, однако данное превращение важно как иллюстрация эффективности нового принципа *one-pot*-сборки целевой структуры из трех простых предшественников.[22]

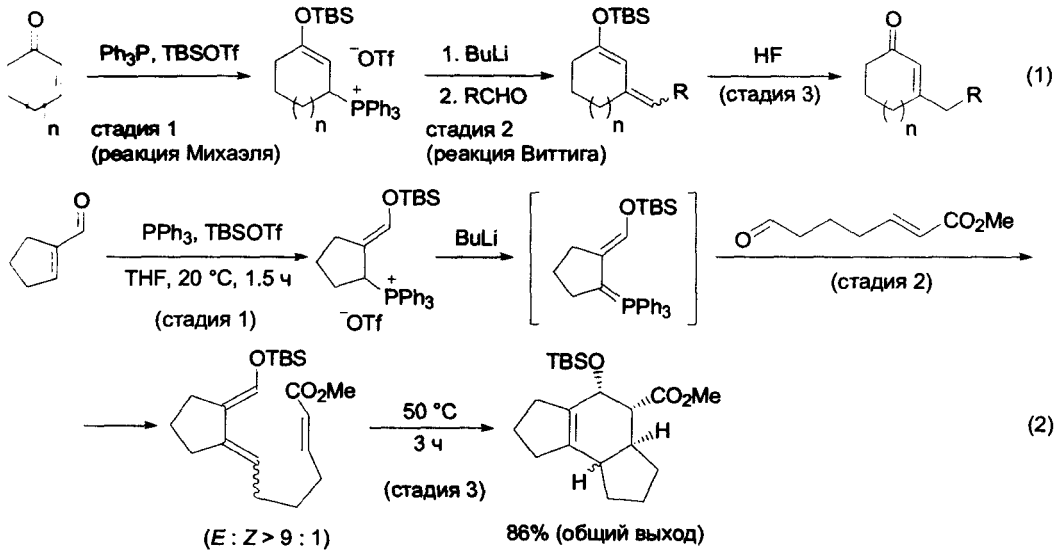
Схема 11.19



В уравнении 2 показан вариант, в котором присоединение алкоголята по двойной связи соли винилсульфония используется как стадия генерации фосфониевого илида. Наличие альдегидной группы в молекуле исходного соединения обусловливает возможность внутримолекулярного «перехвата» этого илида, что приводит к замыканию гетероциклического кольца.

Хорошо известно, что присоединение по Михаэлю может облегчаться в присутствии кислот Льюиса. Примером такого рода реакции является инициируемое силилтрифлатами взаимодействие енонов с трифенилфосфином, результатом которого является образование фосфониевых солей (см. стадию 1 в уравнении 1 на схеме 11.20). Последующая обработка этих солей бутиллитием и реакция с альдегидом дает сопряженный силоксидиен (стадия 2), из которого после гидролиза могут быть получены β-замещенные циклоалкеноны (стадия 3). Несколько иной вариант этой схемы показан в уравнении 2, где в качестве исходного акцептора Михаэля был использован 1-формилциклопентен, а в качестве альдегидного компонента — 7-оксогепт-2-еноат. В результате показанной тандемной последователь-

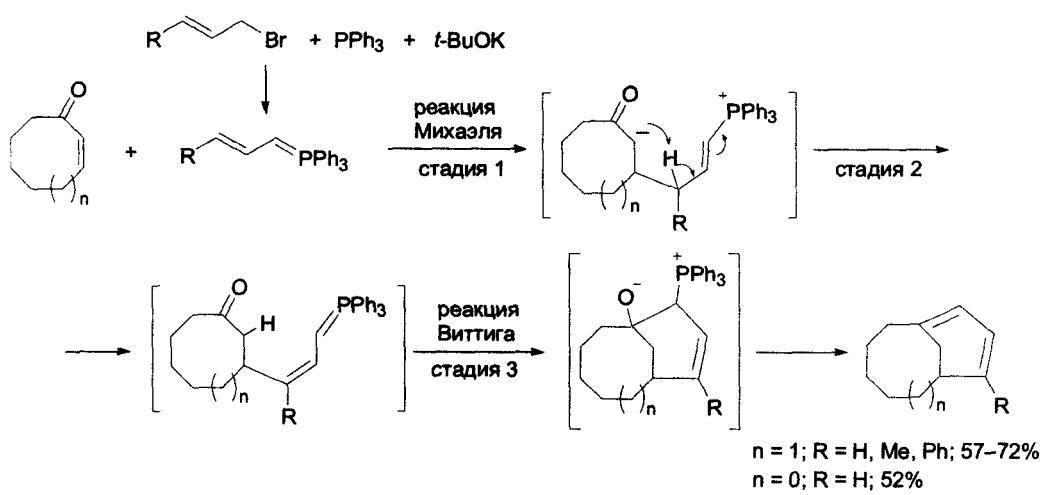
Схема 11.20



ности реакций Михаэля и Виттига (стадии 1 и 2) был получен триеновый аддукт, который далее служил субстратом для внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера (стадия 3). Таким образом, конечным результатом этих простых операций было получение с высоким выходом трициклического аддукта, который далее был использован в синтезе ряда аналогов природных соединений.[23]

Еще одна разновидность последовательности реакций Михаэля и Виттига представлена на схеме 11.21 (см.[24]). Здесь на первой стадии происходит присоединение аллилиденфосфорана, генерируемого *in situ*, по двойной связи циклооктенона, сопровождаемое 1,3-сдвигом протона и повторной генерацией илида (стадии 1 и 2). Вслед за этим происходит внутримолекулярная реакция Виттига, приводящая к бициклическому продукту с высо-

Схема 11.21



ким выходом (стадия 3). Беспрецедентная легкость, с которой образуется бицикло[5.3.1]ундекадиеновая система, кажется особенно удивительной, если учесть, что она содержит диеновую систему в голове моста. Та же последовательность в применении к циклогептенону позволила с удовлетворительным выходом получить еще более напряженную систему бицикло-[4.3.1]дека-7,9-диена.

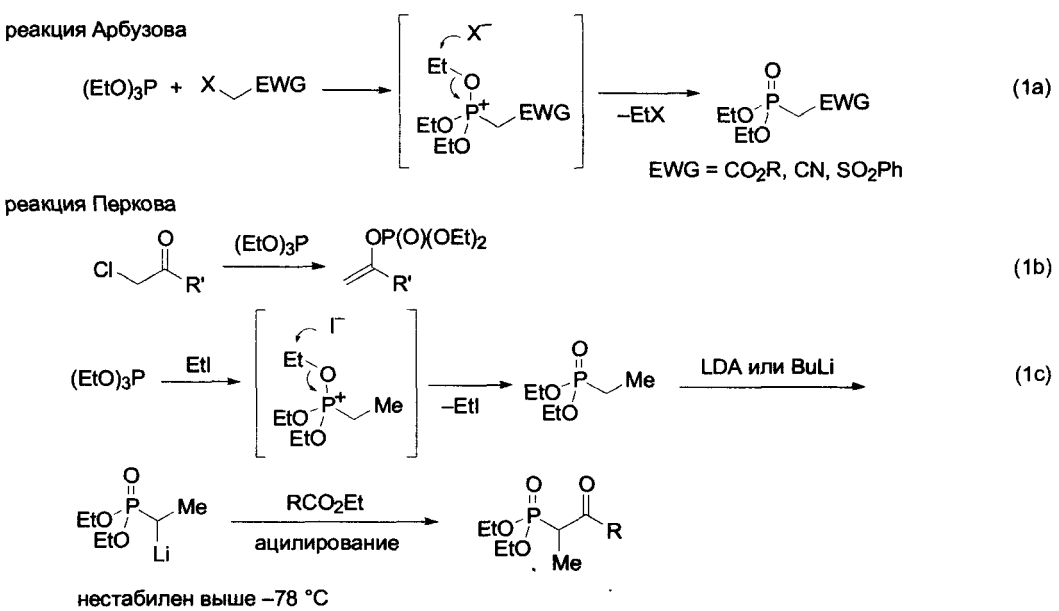
11.2 Реакция Хорнера–Уодсворта–Эммонса

11.2.1 Общая схема реакции

Удобной альтернативой классическому методу олефинирования по Виттигу является метод, основанный на использовании стабилизированных фосфонатов (реакция Хорнера–Уодсворта–Эммонса, the Horner–Wadsworth–Emmons reaction, HWE).[25,26] Эти реагенты образуются при взаимодействии триэтилфосфита с α-галогензамещенными эфирами, нитрилами или сульфонами, в ходе которого первоначально образующийся продукт нуклеофильного замещения претерпевает перегруппировку Арбузова, как это показано в уравнении 1a на схеме 11.22. Аналогичное превращение α-галогенкетонов гладко провести не удается из-за конкурирующей реакции образования енолфосфатов (реакция Перкова, уравнение 1b). Поэтому для генерации кетофосфонатов разработан многостадийный способ, включающий получение алкилфосфонатов, их металлирование при низкой температуре и ацилирование образующихся литиевых производных (уравнение 1c). Фосфонаты, приведенные на схеме, — вполне стабильные соединения; многие из них коммерчески доступны.

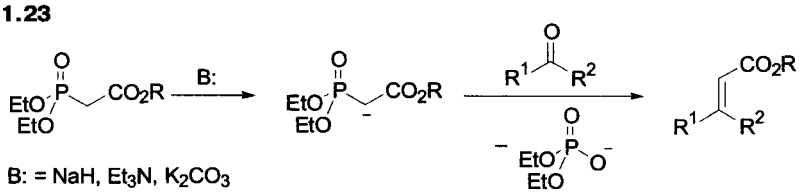
Благодаря наличию двух электроноакцепторных групп фосфонаты могут быть легко превращены в карбанионные реагенты даже при действии таких

Схема 11.22



слабых оснований, как триэтиламин или даже поташ. Олефинирование альдегидов этими нуклеофилами протекает по механизму, аналогичному рассмотренному выше для реакции Виттига с тем различием, что на последней стадии превращения происходит элиминирование диэтилфосфата (схема 11.23). Здесь уместно отметить, что хотя использование фосфонатного варианта дает те же самые продукты, что и классическая реакция Виттига со стабилизированными илидами, но безусловным преимуществом HWE-реакции является возможность использования более дешевых реагентов, легкого удаления образующихся в реакции эфиров фосфорной кислоты промыванием водой (очистка продуктов олефинирования по Виттигу от трифенилфосфиноксида иногда оказывается очень трудоемкой), а также дополнительные возможности контроля стереохимии реакции (см. ниже).

Схема 11.23

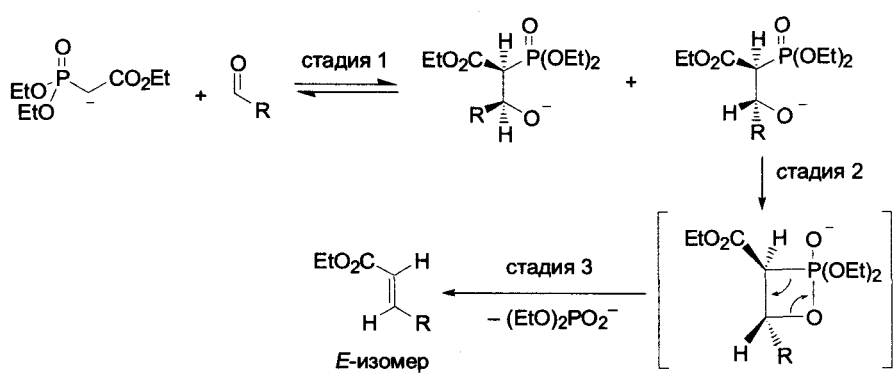


11.2.2 Возможности контролируемого создания *E*- и *Z*-алкеновых фрагментов

Обычно в реакциях альдегидов с фосфонатами происходит преимущественное образование *E*-алкенов (схема 11.24), что обусловлено, в первую очередь, обратимостью первой стадии реакции, а именно нуклеофильного присоединения стабильных нуклеофилов по карбонильной группе альдегидов. Вследствие этого, независимо от состава первоначально образующейся смеси диастереомерных аддуктов, результатом следующей стадии будет образование стерически наименее затрудненного оксафосфетана, показанного на схеме в качестве основного продукта реакции. Этот циклический интермедиат претерпевает далее *син*-элиминирование диэтилфосфата, что и приводит к *E*-алкену.

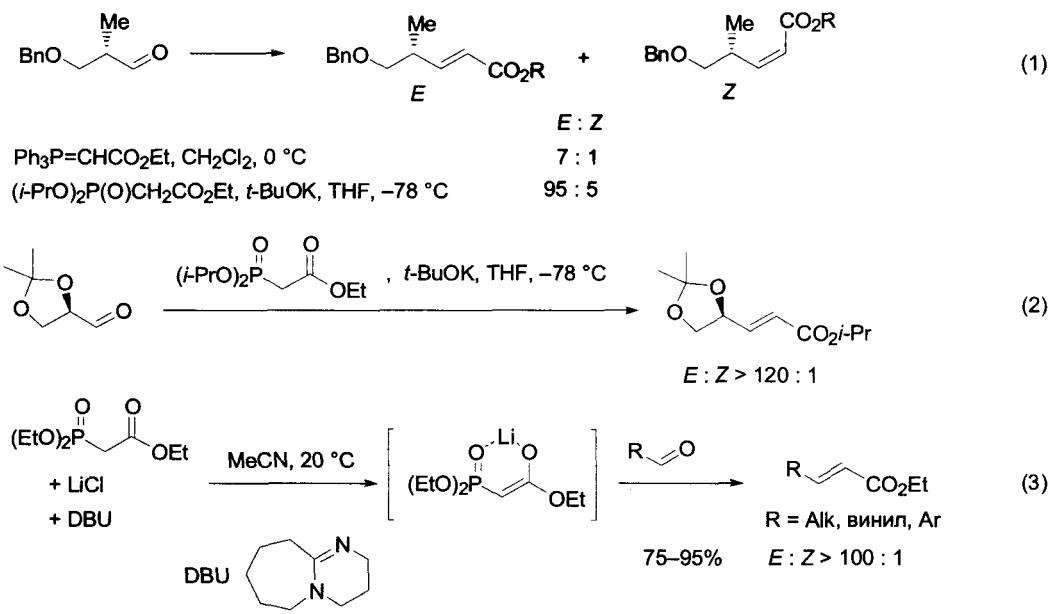
В общем случае фосфонатный вариант олефинирования позволяет обеспечить более высокую степень *E*-селективности по сравнению со стандарт-

Схема 11.24



ной реакцией Виттига, что может быть проиллюстрировано данными, приведенными в уравнении 1 на схеме 11.25 (см.[27]). Существенным для обеспечения *E*-селективности оказалось использование диизопропилфосфоната. Как показано в уравнении 2, эта методика позволила провести превращение ацетонида D-глицеринового альдегида в соответствующий α,β-непредельный сложный эфир с практически полной *E*-селективностью. Последний далее использовался как один из стартовых хиральных блоков в синтезе палитоксина, одного из сложнейших природных токсинов.[28]

Схема 11.25



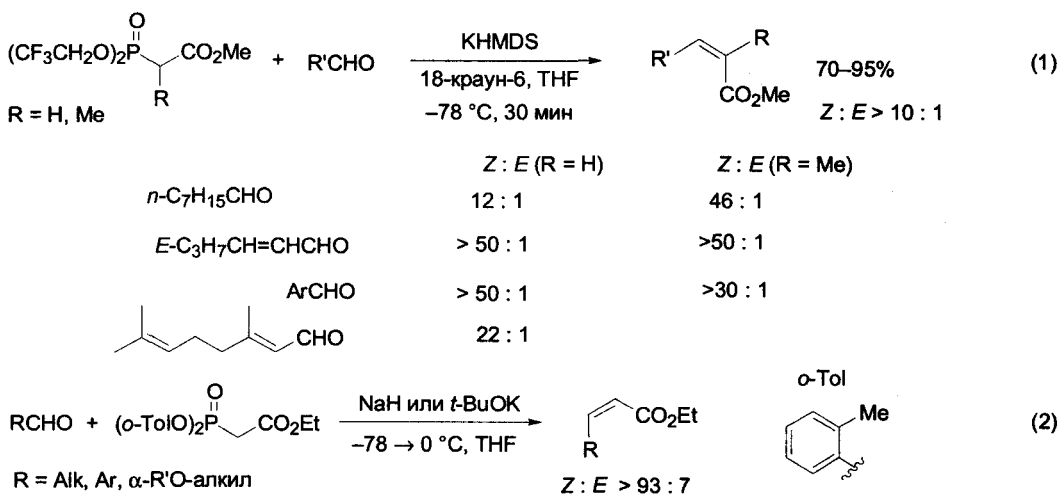
Однако более важным для синтетической практики оказался иной способ получения практически чистых *E*-изомеров алкеноатов, представленный в уравнении 3. Определяющей стадией выступает генерация фосфонатного карбаниона под действием сильных ненуклеофильных оснований в присутствии хлорида лития. Предполагается, что в данных условиях образуется литиевый хелат, который и служит эффективным реагентом *E*-олефинирования.[29] К числу безусловных достоинств этой методики следует также отнести возможность ее применения для субстратов, склонных вступать в побочные реакции типа енолизации или конденсации под действием оснований, применяемых в стандартных условиях олефинирования по Виттигу и Хорнеру–Уодсворту–Эммонсу. Поэтому неудивительно, что рассмотренная процедура очень широко используется в полном синтезе как стадия, надежно обеспечивающая создание β-замещенного акрилатного фрагмента с *E*-конфигурацией двойной связи.

На протяжении более чем 20 лет после открытия реации Хорнера–Уодсворта–Эммонса было принято считать, что предпочтительность образования *E*-изомеров является универсальной закономерностью фосфонатной модификации реакции олефинирования альдегидов, и усилия большинства

химиков были направлены на увеличение *E*-селективности этой реакции. Хотя в ходе изучения стереохимии процесса на ряде примеров была показана возможность преобладания *Z*-изомеров, долгое время проблема достижения высокой *Z*-селективности не имела общего решения.

Впервые такое решение было предложено в 1983 г. Стиллом и Дженнари, когда было найдено, что замена алкильного остатка на трифторэтильный в фосфонате и/или использование такого сильного основания как бис(триметилсилилимид) калия в присутствии краун-эфира позволяет драматическим образом изменить стереохимию реакции олефинирования, так что ее результатом становится преимущественное образование *Z*-изомеров.[30] Эта закономерность наблюдается не только в случаях образования 1,2-дизамещенной двойной связи в реакциях с бис(трифторэтил)фосфоноацетатом, но и для реакций с α-бис(трифторэтил)фосфонопропионатом, приводящих к получению продуктов с трехзамещенной двойной связью (уравнение 1, схема 11.26).

Схема 11.26



Разработан также альтернативный подход к решению проблемы *Z*-стереоселективного образования дизамещенного алкенового фрагмента, основанный на использовании диарилфосфонатов. Как показано в уравнении 2 для случая *орто*-толильных эфиров, олефинирование альдегидов с помощью этих реагентов также характеризуется почти полной стереоселективностью образования *Z*-акрилатного фрагмента.[31]

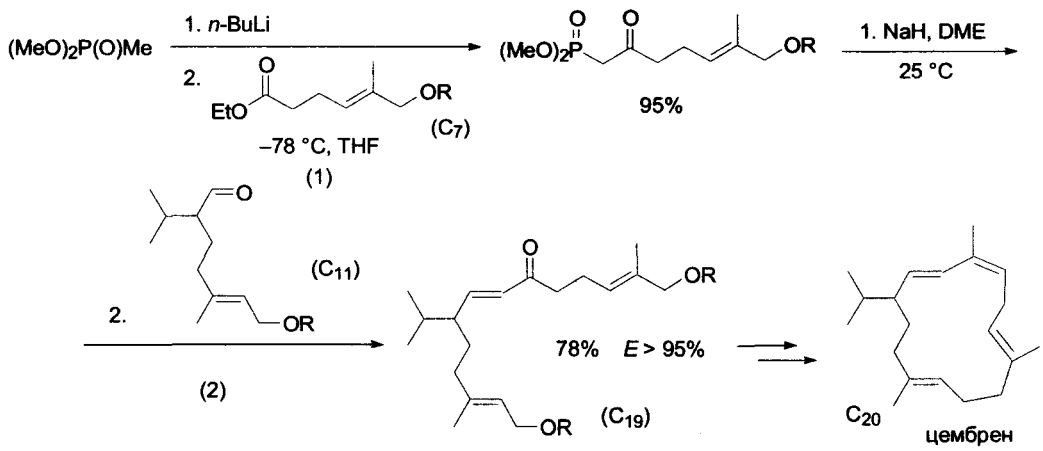
11.2.3 Олефинирование по Хорнеру–Уодсворту–Эммонсу в синтезе природных соединений

Приходится признать, что далеко не для всех наблюдаемых стереохимических эффектов удается предложить удовлетворительное объяснение. Однако можно смело утверждать, что практически для всех случаев, когда в ходе полного синтеза возникает задача стереоселективного создания алкенового фрагмента, из обширной базы имеющихся данных по стереохимии реакций

олефинирования по Виттигу или Хорнеру–Уодсворту–Эммонсу возможно подобрать реагенты и условия, необходимые для достижения этой цели.[1a,16]

Рассмотрим несколько примеров, иллюстрирующих это утверждение. Как мы отмечали выше, для получения кетофосфонатов удобнее всего использовать реакцию ацилирования карбаниона, генерируемого *in situ* из диалкилметилфосфоната под действием бутиллития, каким-либо сложным эфиром. Примером эффективности такой реакции может служить превращение 1 на схеме 11.27. Взаимодействие кетофосфоната с альдегидом протекало с высокой стереоселективностью, и в результате этой реакции (уравнение 2) был получен с хорошим выходом триеновый аддукт C_{19} — ключевой промежуточный продукт в полном синтезе цембрена, природного 14-членного дитерпена.[32]

Схема 11.27



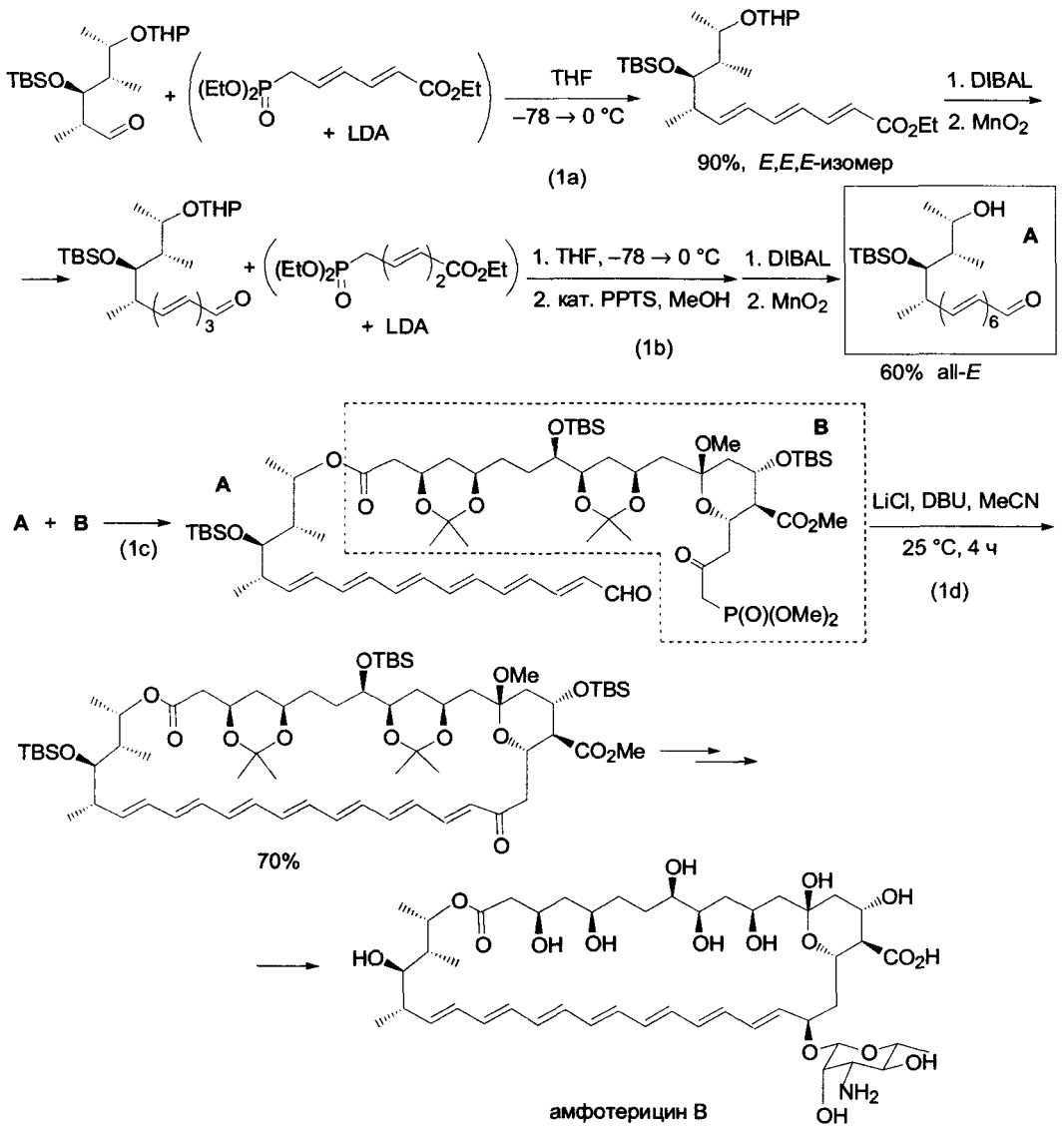
Стоит отметить, что схема данного синтеза была основана на предположении о возможности стереоизбирательного образования центрального фрагмента с *E*-конфигурацией двойной связи с помощью реакции олефинирования, и, если бы это предположение не оправдалось, то потребовалось бы коренное изменение всего синтетического плана.

На протяжении довольно длительного времени синтез амфотерицина B, одного из клинически важных полиеновых макролидов, являлся одной из самых проблемных задач для химиков синтетиков. Успешный синтез этого макролида, выполненный почти одновременно в конце 1980-х гг. в лабораториях Николау и Масамуне, справедливо относят к числу выдающихся достижений органической химии XX в.

Хотя схемы этих двух синтезов довольно сильно различаются, их объединяет использование реакции Хорнера–Уодсворта–Эммонса не только как надежного инструмента для построения all-*E*-полиенового фрагмента, но и как удобного метода образования углерод-углеродной связи в предельно мягких условиях, применимого для лабильных полифункциоанльных субстратов.

На схеме 11.28 представлены некоторые этапы полного синтеза амфотерицина по Николау, в которых использовалась реакция олефинирования.[33]

Схема 11.28



Синтез гексаенового альдегида (фрагмент А) основан на использовании легкодоступного производного сорбиновой кислоты в качестве C_6-фосфонатного реагента. Взаимодействие этого реагента с исходным хиральным альдегидом в стандартных условиях реакции Хорнера–Уодсворта–Эммонса протекало гладко и привело к получению практически чистого триенового эфира с высоким выходом (уравнение 1а). Этот эфир был далее превращен с почти количественным выходом в соответствующий триеналь с помощью стандартных реакций восстановления–окисления. Реакция полученного альдегида с тем же самым C_6-фосфонатом (уравнение 1b) и превращение сложноэфирной группы в альдегидную протекали также эффективно. Таким образом, посредством двух одинаковых циклов и методически

простых операций удалось осуществить наращивание цепи исходного альдегида на 12 углеродных звеньев и получить с приемлемым общим выходом требуемый all-*E*-гексаеналь (фрагмент A).

Существенно более сложным и трудоемким оказалось получение другого компонента рассматриваемого конвергентного синтеза амфотерицина — фрагмента B, содержащего на концах карбоксильную и кетофосфонатную функции. На нескольких стадиях здесь также был успешно использован метод олефинирования по Хорнеру–Уодсворту–Эммонсу как путь образования углерод-углеродной связи, но рассмотрение особенностей такого подхода будет уместнее дать позднее, при анализе полного синтеза другого природного соединения (см. ниже).

Анализ двух возможных вариантов синтеза требуемого 38-членного макролидного цикла из полученных предшественников A и B, а именно межмолекулярное олефинирование + внутримолекулярная этерификация или межмолекулярная этерификация + внутримолекулярное олефинирование, привел к выводу о предпочтительности второго из них, что и было подтверждено в действительности.

«Сшивка» фрагментов A и B с помощью реакции этерификации с выходом 70% привела к ациклическому продукту (стадия 1c), содержащему полный набор атомов углерода и функций (в защищенном виде) целевой молекулы. Внутримолекулярное олефинирование этого субстрата с образованием макролидного кольца удалось успешно провести в мягких условиях основного катализа (уравнение 1d). Успех этой критической стадии, во многом неожиданный, обусловлен, как полагают авторы, теми значительными ограничениями конформационной подвижности исходной ациклической молекулы, которые создаются наличием в ней полиеновой цепочки и ряда циклических фрагментов.

Поучительно использование олефинирования по Хорнеру–Уодсворту–Эммонсу в полном синтезе скитофицина — макролидного антибиотика, выделенного из сине-зеленой водоросли и проявляющего широкий спектр активности по отношению к ряду опухолевых заболеваний человека.

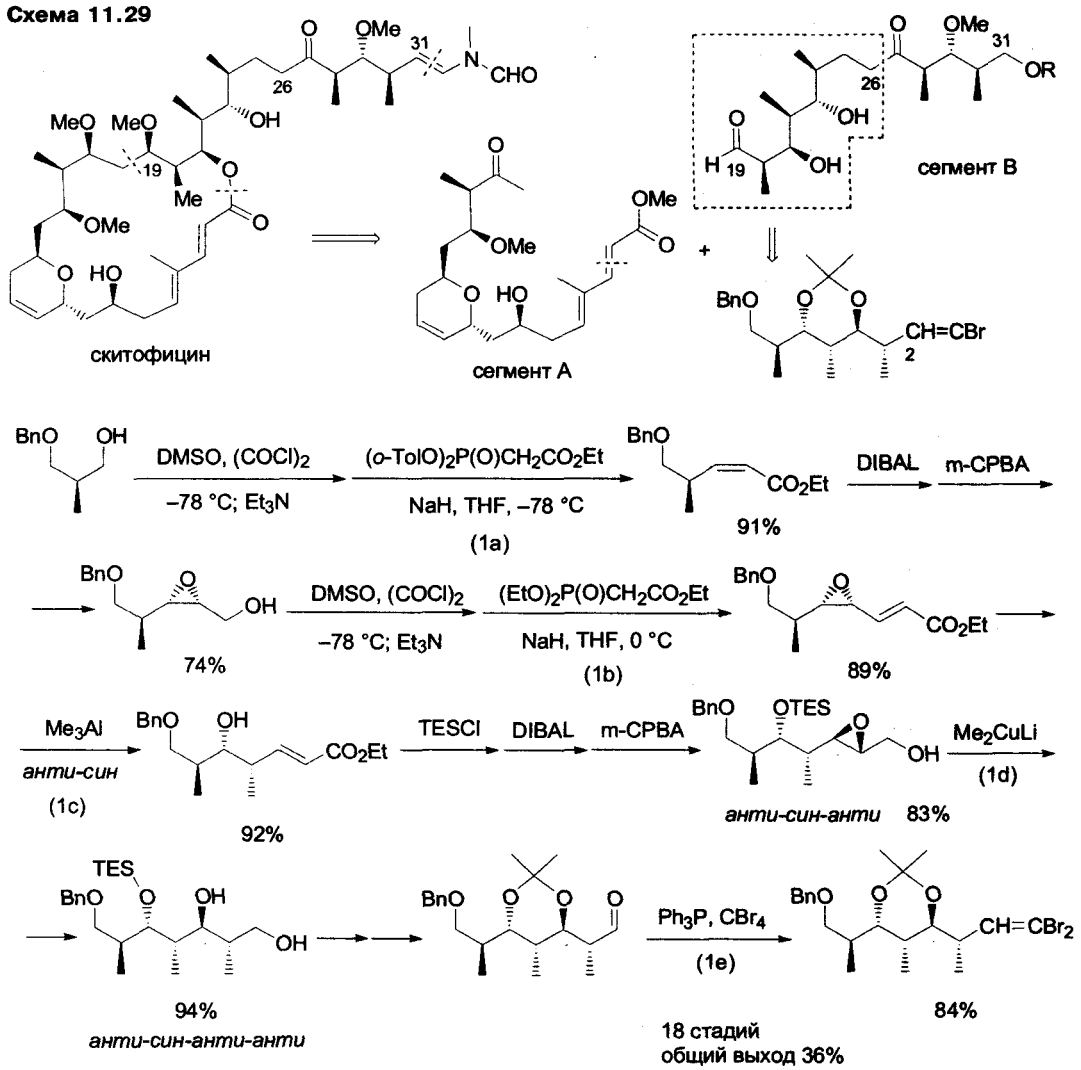
Избранная стратегия синтеза целевой структуры предусматривала получение двух сегментов, A и B, содержащих почти весь углеродный скелет и требуемый набор функциональных заместителей (схема 11.29).[34]

В синтезе сегмента A олефинирование по Хорнеру–Уодсворту–Эммонсу применялось для решения рутинной задачи и в уже хорошо знакомом нам варианте проведения, а именно для создания концевого *E*,*E*-диеноатного фрагмента взаимодействием соответствующего еналя с триметилфосфоноацетатом.

Что касается сегмента B, то, хотя в его структуре не содержится очевидных указаний на возможность сборки скелета с помощью реакций олефинирования, на самом деле именно последние и были использованы в качестве конструктивных стадий для синтеза наиболее сложной части этого сегмента, содержащей участок C_{19}–C_{26}.

В качестве исходного вещества в этом синтезе был использован (*R*)-3-бензилокси-2-метилпропанол. Стандартное окисление спиртовой группы этого субстрата по Сверну и последующее олефинирование с использованием ди(*орто*-толил)этоксикарбонилметилфосфоната (см. схему 11.26, уравнение 1) дали с почти количественным выходом *Z*-еноат (уравнение 1a). В этом аддукте далее провели восстановление сложноэфирной

Схема 11.29



группы и эпоксидирование, что привело к соответствующему эпоксиспирту с однозначно определенной абсолютной конфигурацией всех трех хиральных центров.

Повторение цикла операций окисление–олефинирование позволило нарастить цепь еще на два звена, причем на этот раз использовалась самая обычная методика олефинирования по Хорнеру–Уодсворту–Эммонсу, которая приводила к *E*-еноату C_7 (уравнение 1b). Регио- и стереоселективное раскрытие *цис*-дизамещенного эпоксидного кольца этого аддукта триметилалюминием (уравнение 1c) привело к образованию триады асимметрических центров с требуемой *анти-син*-конфигурацией. Наличие в полученном аддукте *E*-алкенового фрагмента, связанного с хиральным заместителем, обеспечили возможность полного контроля стереоселективности последующих синтетических операций. Действительно, в этом случае результатом эпоксидирования двойной связи (после защиты гидроксила и

восстановления сложноэфирной группы) явилось образование *транс*-дизамещенного эпоксида, благодаря чему раскрытие эпоксидного цикла диметилкупратом лития привело к требуемому *анти-син-анти-анти*-диастереомеру (уравнение 1d). Первичная гидроксильная группа полученного аддукта была далее окислена в альдегид, который по реакции Виттига превращали в дибромвинильное производное (уравнение 1e), предшественник сегмента B. Хотя путь синтеза последнего может показаться устрашающе длинным, однако его суммарная эффективность достаточно велика и соответствует среднему выходу 93% на стадию!

Показанная последовательность превращений может рассматриваться как одна из удачных альтернатив другим методам диастереоселективного построения α-гидрокси-β-метилэтиленовых блоков, например по схеме стереконтролируемой альдольной конденсации. Во всяком случае, ее неоспоримым достоинством является возможность контролировать диастереоселективность образования новых центров путем направленного изменения стереохимии создания двойной связи алкеновых предшественников, получаемых олефинированием по Хорнеру–Уодсворту–Эммонсу.

11.3 Литература

1. (a) B.E.Maryanoff, A.B.Reitz, The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863; (b) A.Maercker, The Wittig Reaction, *Org. React.* **1965**, *14*, 270-490; (c) P.J.Murphy, S.E.Lee, Recent Synthetic Applications of the Non-classical Wittig Reaction, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 **1999**, 3049-3066
2. R.Greenwald, M.Chaykovsky, E.J.Corey *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1128
3. F.Sondheimer, R.Mechoulam *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5029
4. R.J.Anderson, C.A.Henrick *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4327
5. M.Schlosser, K.F.Christmann *Angew. Chem. Int. Ed.Engl.* **1966**, *5*, 126
6. E.J.Corey, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 226
7. (a) E.J.Corey, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6636; (b) E.J.Corey, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6637
8. C.Sreekumar, K.P.Darst, W.C.Still *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4260
9. M.Koreeda, P.D.Patel, L.Brown *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5910
10. J.M.J.Tronchet, B.Gentile *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2091
11. H.S.Corey, J.R.D.McCormick, W.E.Swensen *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1884
12. F.Ramirez, N.B.Desai, N.McKelvie *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745
13. E.J.Corey, P.L.Fuchs *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769
14. M.Matsumoto, K.Kuroda *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4021
15. I.Fleming, I.Paterson *Synthesis* **1979**, 446
16. K.C.Nicolaou, M.W.Harter, J.L.Gunzner, A.Nadin, The Wittig and Related Reactions in Natural Product Synthesis, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 1283-1301
17. E.Truscheit, K.Eiter *Lieb. Ann. Chem.* **1962**, *658*, 65
18. H.J.Bestmann, O.Vostrowsky, H.Paulus, W.Billmann, W.Stransky *Tetrahedron Lett.* **1977**, 121
19. H.J.Bestmann, R.Knstmann, H. Schulz *Lieb. Ann. Chem.* **1966**, *699*, 33 ???
20. G.Pohnert, T.Koch, W.Boland *Chem. Commun.* **1999**, 1087
21. I.Ernest, A.J.Main, R.Menassé *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 167
22. G.Just, B.O'Connor *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1799
23. (a) A.P.Kozikowski, S.H.Jung *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3227; (b) A.P.Kozikowski, S.H.Jung *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3400
24. W.G.Dauben, J.Ipaktschi *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5088

25. (a) L.Horner, H.Hoffmann, H.G.Wippel *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61; (b) L.Horner, H.Hoffmann, H.G.Wippel, G.Klahre *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499; (c) W.S.Wadsworth, W.D.Emmons *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733
26. W.S.Wadsworth Jr., Synthetic Applications of Phosphoryl-Stabilized Anions, *Org. React.* **1977**, *25*, 73-253
27. H.Nagaoka, Y.Kishi *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873
28. N.Minami, S.S.Ko, Y.Kishi *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1109
29. M.A.Blanchette, W.Choy, J.T.Davis, A.P.Essenfeld, S.Masamune, W.R.Roush, T.Sakai *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183
30. W.C.Still, C.Gennari *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405
31. K.Ando *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934
32. W.G.Dauben, G.H.Beasley, M.D.Broadhurst, B.Muller, D.J.Peppard, P.Pesnelle, C.Suter *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4973
33. (a) K.C.Nicolaou, R.A.Daines, T.K.Chakraborty, Y.Ogawa *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4685; (b) K.C.Nicolaou, E.J.Sorensen, Amphoteronolide B and Amphotericin B, ch. 24 in Classics in Total Synthesis, 1995, VCH, Weinheim. (c) R.M.Kennedy, A.Abiko, T.Takemasa, H.Okumoto, S.Masamune *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 451
34. R.Nakamura, K.Tanino, M.Miyashita *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3579

Глава 12. α-Гетероатомные карбанионы в реакциях с карбонильными соединениями

12.1 Введение 315
12.2 Реакция Петерсона 315
12.3 α-Сульфонилзамещенные карбанионы как реагенты олефинирования 319
12.4 Метиленирование карбонильных соединений карбеновыми комплексами титана 322
12.5 Илиды серы в реакциях с альдегидами и кетонами 326
12.6 Литература 333

12.1 Введение

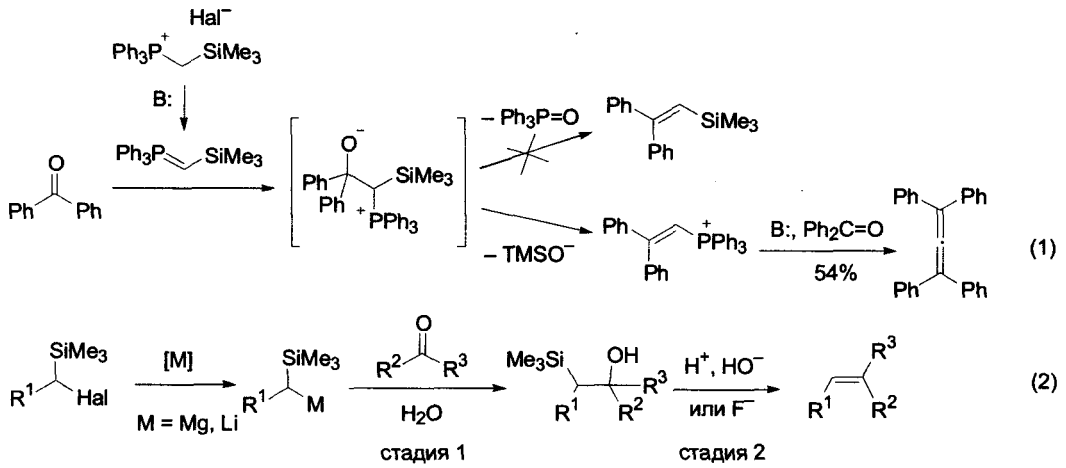
Рассмотренная в предыдущей главе реакция олефинирования фосфорсодержащими нуклеофильными реагентами, по сути дела, включает последовательность двух реакционных актов, а именно нуклеофильного присоединения по карбонильной группе и последующего элиминирования алкоксидного кислорода и фосфорсодержащего остатка. По сходной схеме могут протекать реакции карбонильных соединений с другими нуклеофилами при условии, что последние содержат при карбанионном центре какой-либо фрагмент, способный участвовать в подобного рода элимировании. Ниже мы рассмотрим некоторые из таких реагентов, наиболее широко применимые в синтетической практике.[1]

12.2 Реакция Петерсона

В 1962 г. в работе Гилмана было показано, что взаимодействие α-силилзамещенного фосфониевого илида с бензофеноном протекает аномально, и вместо ожидаемого продукта олефинирования по Виттигу образуется тетрафенилаллен (уравнение 1, схема 12.1).[2] Авторы предположили, что образование последнего происходит по схеме, включающей первоначальное образование обычного бетаина, для которого, однако, стадия элиминирования протекает аномальным образом, а именно с удалением силилоксидного фрагмента. Образующаяся при этом винилфосфониевая соль под действием имеющегося в среде основания далее реагирует с бензофеноном по схеме реакции Виттига, что и приводит к алленовому аддукту.

Этот, казалось бы, частный результат послужил основой для последующей разработки нового варианта реакции олефинирования карбонильных соединений, основанного на применении α-силилзамещенных карбанионных реагентов (реакция Петерсона).[3,4]

Схема 12.1

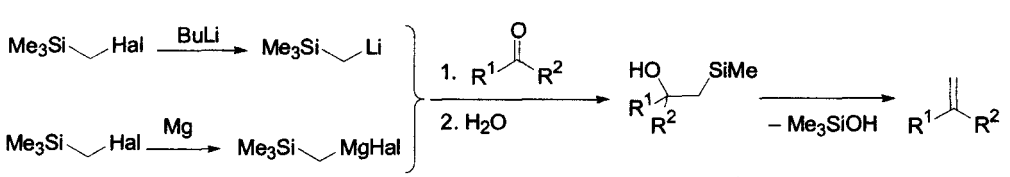


Олефинирование по Петерсону включает последовательность двух кинетически разделимых реакций, как это показано в общем виде в уравнении 2. Первая из этих реакций — нуклеофильное присоединение по карбонильной группе, в результате чего образуются β-силилзамещенные спирты (стадия 1). Хотя последние достаточно устойчивы в нейтральных условиях, их обычно не выделяют, и реакционную смесь сразу обрабатывают разбавленной кислотой, основанием или фторид-ионом, что приводит к 1,2-элиминированию силанольного фрагмента и образованию олефина (стадия 2).

Силильная группа стабилизирует отрицательный заряд на α-углеродном атоме металлорганического соединения, однако этот эффект не очень значителен. Как и в случае стандартных литий- и магнийорганических нуклеофилов, стадия присоединения α-силилзамещенных карбанионных реагентов по карбонильной группе протекает быстро и необратимо, а ее непосредственным результатом является, как правило, образование смесей диастереомерных силилзамещенных спиртов, что в конечном итоге дает смеси *E*- и *Z*-стереоизомерных алкенов. Поэтому реакция Петерсона чаще всего используется как метод метиленирования альдегидов и кетонов. Требуемые для этой цели литий- или магнийорганические реагенты, показанные на схеме 12.2, легко могут быть получены из доступных хлор- или бромметилтриметилсиланов.

Специфика метиленирования по Петерсону обусловлена прежде всего тем, что применяемые реагенты относятся к разряду высокоактивных и пространственно незатрудненных нуклеофилов. Это позволяет их использовать в реакциях с малоактивными и/или лабильными субстратами.

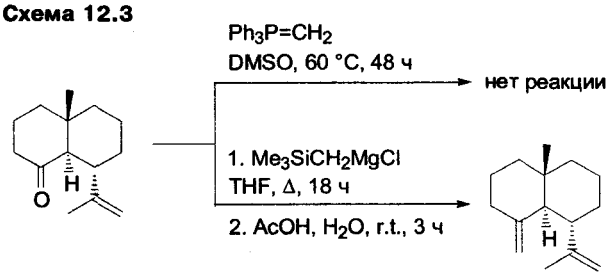
Схема 12.2

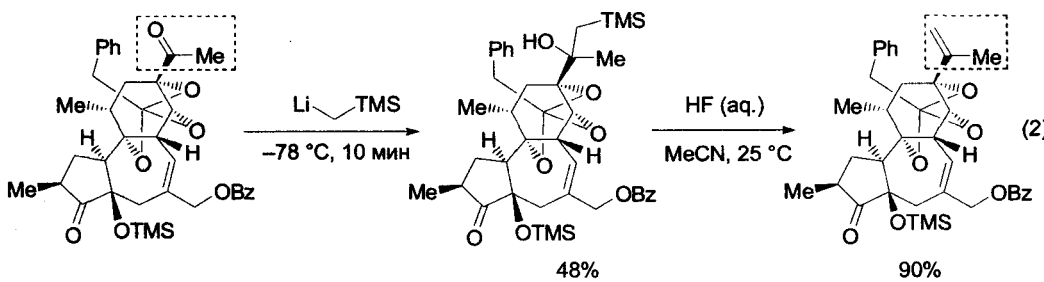


Первый из этих случаев представлен в уравнении 1 на схеме 12.3. Действительно, метиленирование приведенного здесь бициклического кетона не удается провести под действием метиленфосфорана из-за стерических препятствий. Требуемое превращение вполне эффективно осуществляется с помощью реагента Петерсона.[5]

В уравнении 2 показана одна из завершающих стадий сборки углеродного остова резинифератоксина — одного из мощнейших природных анальгетиков. Несмотря на простоту показанного превращения — это всего лишь метиленирование метилкетона, которое не удалось провести ни по Виттигу, ни с помощью вариантов метиленирования комплексами переходных металлов (например, с помощью реагента Теббе, см. далее). В то же время присоединение триметилсилилметиллития, как и последующая стадия 1,2-элиминирования, проходили в условиях, обеспечивающих неизменность всей остальной части полифункционального соединения.[6]

Схема 12.3

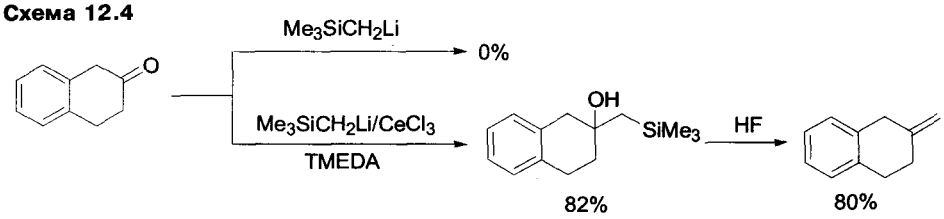




Следует добавить, что превращение полученного по уравнению 2 продукта в целевой резинифератоксин потребовало проведения всего лишь 6 стадий с общим выходом более 75%, в то время как сам субстрат для реакции метиленирования был получен в результате выполнения 37-стадийной последовательности реакций. Отсюда ясно, насколько критичным для успеха всего полного синтеза было найденное решение в общем-то действительно простой задачи метиленирования кетогруппы.

Мы уже отмечали ранее, что модификация магний- или литийорганических реагентов добавками стехиометрических количеств хлорида церия позволяет использовать эти реагенты даже в случае енолизуемых кетонов. Этот же прием оказался эффективным в применении к метиленированию по Петерсону, как это показано на схеме 12.4 на одном из типичных примеров. Действительно, в реакции β-тетралона с триметилсилилметиллитием практически не происходит образования продуктов нуклеофильного присоединения по карбонильной группе, что, очевидно, связано с повышенной склонностью этого кетона к енолизации. Проведение той же реак-

Схема 12.4



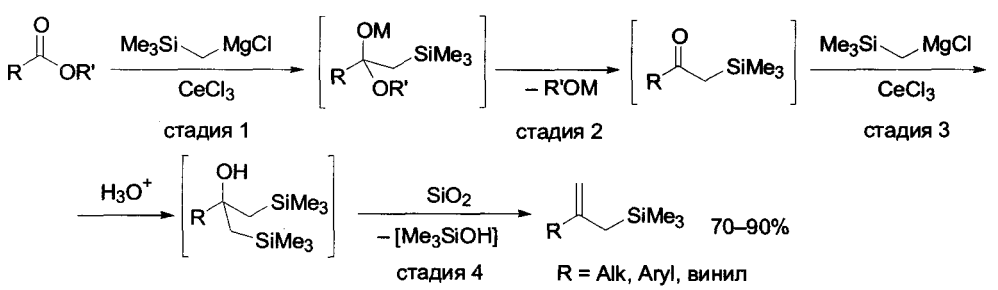
(1)

ции в присутствии хлорида церия позволяет получить продукт метиленирования с хорошим выходом.[7]

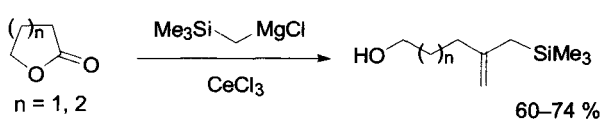
Давно известно, что реакция Гриньяра со сложными эфирами обычно протекает как присоединение двух эквивалентов нуклеофила и приводит к образованию третичных спиртов. Эта особенность нашла неожиданное и интересное синтетическое применение при использовании в качестве нуклеофильного реагента ТМС-замещенного метилмагнийгалогенида (коммерчески доступный реагент).

Как представлено в уравнении 1 на схеме 12.5, первоначальным результатом взаимодействия этого реагента со сложными эфирами также является образование третичного спирта (стадии 1–3). Однако последний очень легко претерпевает обычное 1,2-элиминирование силилоксидного фрагмента (стадия 4), и таким образом, суммарный результат реакции соответствует замещению алкоксифрагмента исходного сложного эфира на Me_3SiCH_2-заместитель с одновременным метиленированием карбонильной функции. В этой реакции также предпочтительно использование цериевой модификации реагента Петерсона.[8]

Схема 12.5



(1)

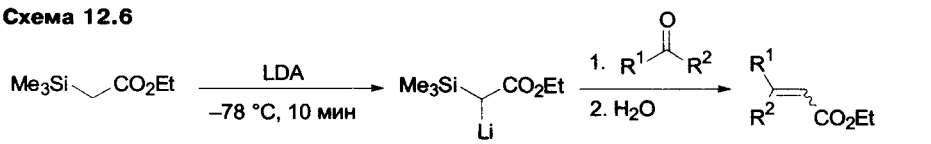


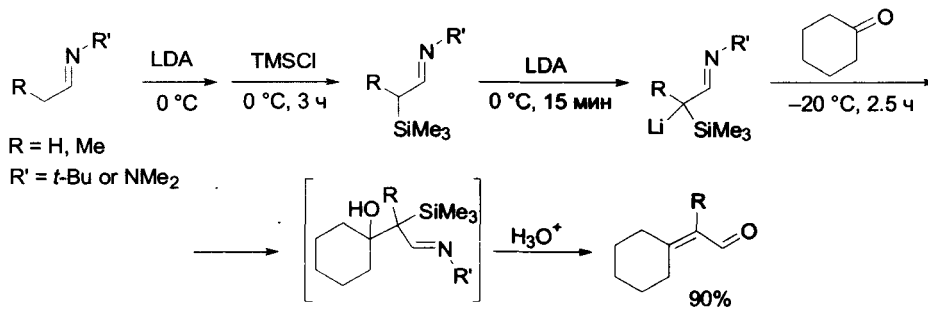
(2)

Рассмотренное превращение может быть проведено для различных сложных эфиров, в том числе для субстратов, содержащих двойные связи или функциональные заместители, а также для 5- и 6-членных лактонов (уравнение 2).[9]

Аллилсиланы относятся к числу реагентов, широко применяемых в органическом синтезе, и в литературе описано около десятка общих методов их получения. Среди этих методов одним из наиболее удобных для синтеза аллилсиланов с терминальной метиленовой группой является показанный выше путь.

Схема 12.6





Силилзамещенные карбанионные реагенты, стабилизированные благодаря наличию электроноакцепторных групп, также могут использоваться в реакциях олефинирования. Так, литиевые производные α-силилзамещенных сложных эфиров легко реагируют с альдегидами и кетонами, давая в качестве конечных продуктов эфиры α,β-непредельных кислот (уравнение 1, схема 12.6).[10]

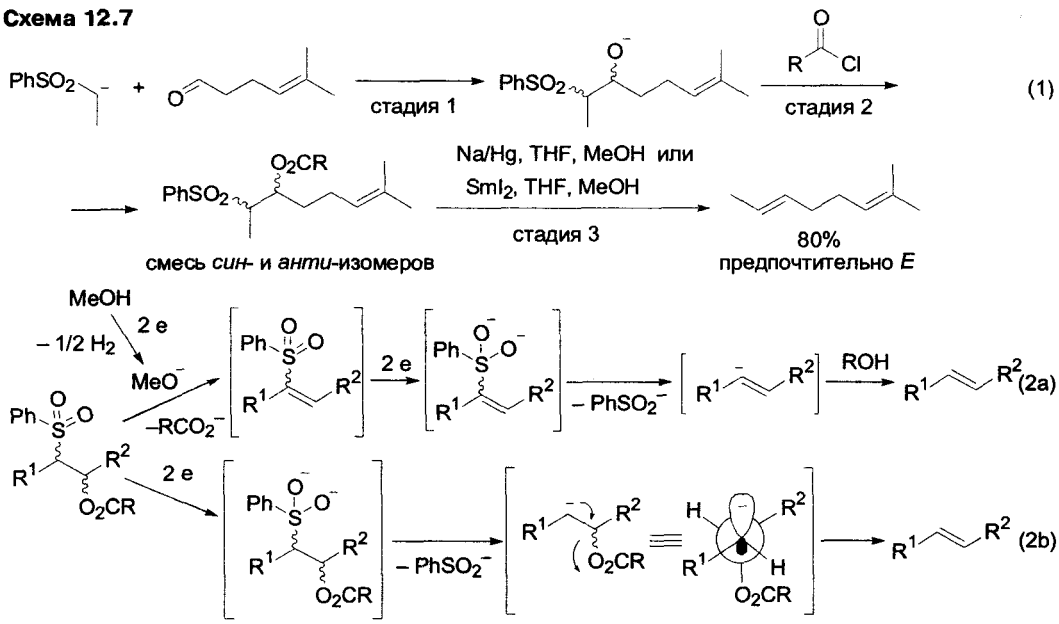
Хотя эта реакция протекает с хорошими выходами и, как отмечается, она может быть применена для легко енолизуемых кетонов, область ее синтетического применения довольно ограничена из-за низкой стереоселективности образования двойной связи.

В синтетическом плане больший интерес представляет превращение, представленное в уравнении 2. В этом случае в качестве олефинирующего реагента используются карбанионы, получаемые при металлировании α-силилпроизводных *трет*-бутилиминов или *N,N*-диметилгидразонов альдегидов. Последующая стадия олефинирования кетонов (или альдегидов) протекает с почти количественным выходом, давая продукты контролируемой альдольно-кротоновой конденсации. Особо подчеркнем, что таким путем удается проводить сочетание с использованием кетонов как электрофилов, а альдегидов в качестве метиленового компонента, что удобно как метод линейного наращивания углеродной цепи и трудно достижимо с помощью стандартных вариантов альдольной конденсации.[11]

12.3 α-Сульфонилзамещенные карбанионы как реагенты олефинирования

Известно, что сульфонильная группа относится к сильнейшим электроноакцепторным заместителям, и ее присутствие обеспечивает эффективную стабилизацию соседнего карбанионного центра. Это свойство лежит в основе разработанного метода олефинирования карбонильных соединений, альтернативного методам, рассмотренным в главе 11, и в чем-то их дополняющего.

Схема 12.7



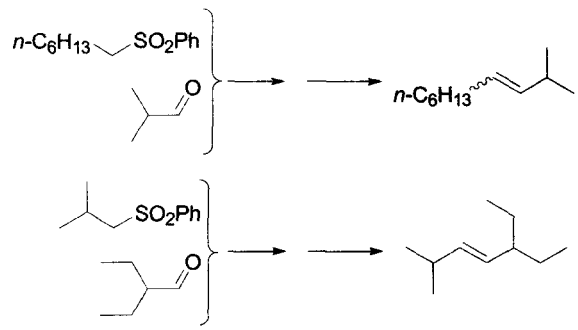
Литирование алкиларилсульфонов при действии бутиллития протекает достаточно гладко, как и последующее взаимодействие образуемых литиевых производных с С-электрофилами. Так, их реакции с альдегидами протекают при низкой температуре и приводят к образованию β-гидроксисульфонов, обычно выделяемых в виде сложных эфиров как смесь диастереомеров с выходами, близкими к количественным (см. стадии 1 и 2 в уравнении 1 на схеме 12.7). Характерной особенностью этих соединений является их способность легко претерпевать элиминирование под действием амальгамы натрия или иодида самария(II), результатом чего и является получение продукта олефинирования исходного альдегида с *E*-конфигурацией двойной связи (стадия 3, уравнение 1). Этот метод синтеза алкенов называется олефинированием по Джулиа–Литгоу (Julia–Lythgoe).[12,13]

Механизм превращения ацилоксисульфона в алкен зависит от конкретных условий проведения процесса.[14] Так, возможно промотируемое основанием отщепление ацилоксизаместителя с последующим восстановлением винилсульфона (уравнение 2a). Альтернативный путь может включать первоначальное восстановление связи C–S с генерацией карбанионного интермедиата, который претерпевает элиминирование из *анти*-перипланарной ориентации (уравнение 2b).

Следует, однако, отметить, что степень селективности образования *E*-алкенового фрагмента может изменяться в зависимости от замещенности атомов углерода, соседних с реагирующими центрами. Так, при наличии разветвления только при α-атоме альдегида получаемый аддукт может содержать до 10% *Z*-изомера (уравнение 1, схема 12.8). Если же разветвленный заместитель содержится также в молекуле сульфона, то образуется практически индивидуальный *E*-изомер.[15]

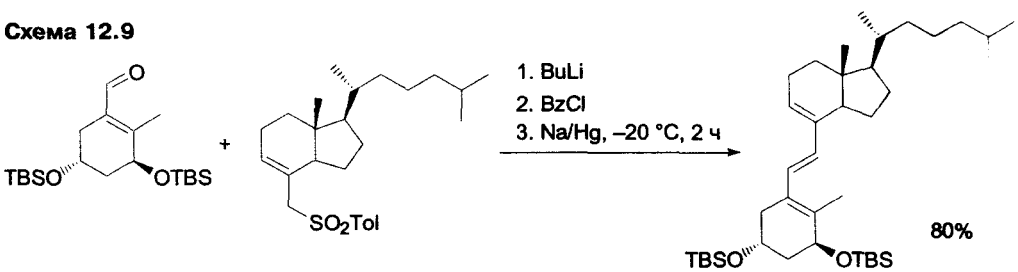
Эффективность этой последовательности как удобного и надежного пути получения 1,2-дизамещенного *E*-алкенового фрагмента была показана на ряде примеров полного синтеза сложных природных соединений.

Схема 12.8



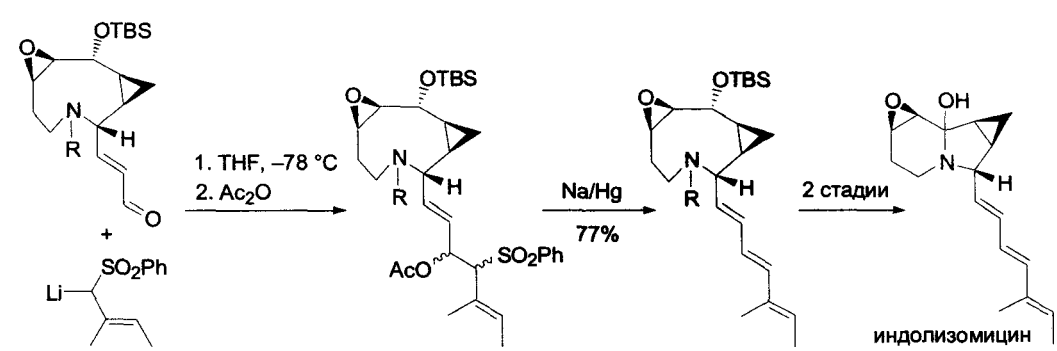
Так, с помощью этой реакции удается обеспечить стереоселективное создание центральной двойной связи в триеновой системе при синтезе аналогов кальциферола (схема 12.9).

Схема 12.9



В схеме сложнейшего синтеза крайне неустойчивого антибиотика индолизомицина предполагалось получить лабильную триеновую систему по схеме реакции олефинирования, и эта стадия была отнесена на самый конец длинной синтетической последовательности.[16] Если учесть, что макроциклический еналь, требуемый для этой цели, был получен в результате 15-стадийного синтеза, становится понятным, насколько критичной являлась надежность стадии олефинирования. Осложняющим обстоятельством на этой стадии являлось не только наличие набора лабильных фрагментов в структуре альдегида, но и возможность достаточно легкой эпимеризации по γ-центру еналя под действием основных реагентов. Использование на этой стадии реакции Джулиа оказалось в высшей степени эффективным (схема 12.10), и полученный при этом триеновый аддукт был далее в две стадии

Схема 12.10



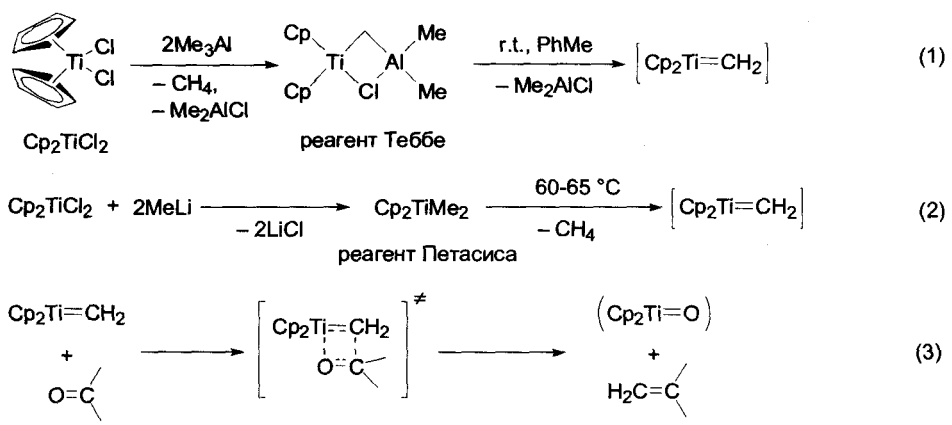
превращен в целевую структуру. Очевидно, что именно успех стадии олефинирования по приведенной схеме и сделал возможным успешное завершение всей синтетической схемы.

12.4 Метиленирование карбонильных соединений карбеновыми комплексами титана

Во всех рассмотренных выше вариантах олефинирования используемые реагенты относятся к активным нуклеофилам, к тому же достаточно сильным основаниям. Использование комплексов переходных металлов позволило разработать принципиально иные схемы, которые основаны на генерации металлкарбеновых комплексов, способных реагировать с широким кругом соединений в очень мягких условиях.

Одним из простейших комплексов такого типа, широко используемым для метиленирования карбонильных соединений, является метилидентитаноцен условной формулы $Cp_2Ti{=}CH_2$, способы *in situ*-генерации которого из доступных веществ показаны в уравнениях 1 и 2 на схеме 12.11 (см.[17–19]). Строение образующегося карбенового комплекса достоверно не установлено, как и механизм его взаимодействия с карбонильными соединениями. Предполагается, что эта реакция протекает по общей схеме метатезиса (от греч. *мета* — изменение, *тезис* — позиция), как это показано в уравнении 3. Соответствующие реагенты получили имена Теббе и Петасиса, а реакция с их участием известна как метиленирование по Теббе.[20]

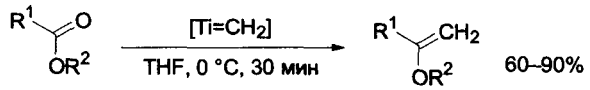
Схема 12.11



В препаративном отношении наиболее важной особенностью реакционной способности титанкарбеновых комплексов данного типа является их способность метиленировать карбонильную группу сложных эфиров и амидов карбоновых кислот.

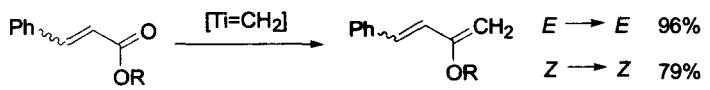
В результате реакции со сложными эфирами с препаративно приемлемыми выходами получают виниловые эфиры (схема 12.12, уравнение 1). Природа как кислотного, так и алкильного остатков в исходных сложных эфирах может широко варьироваться. Эта реакция протекает с полным сохранением конфигурации двойной связи в непредельных субстратах (уравнения 2а и 2b). Она может также применяться для получения экзоциклических непредельных производных из доступных лактонов (уравнение 3).

Схема 12.12

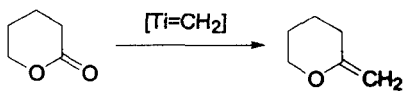


(1)

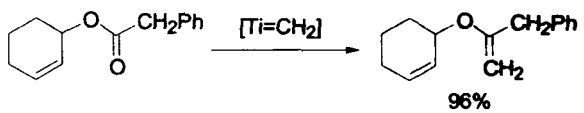
R^1, R^2 = Alk, Ar, винил



(2a) (2b)



(3)

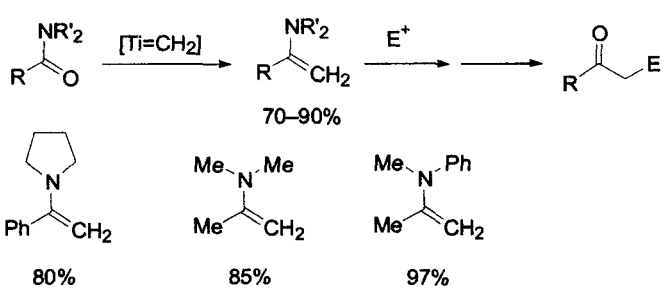


(4)

Особенно значима возможность проведения реакции метиленирования сложных эфиров аллиловых спиртов, поскольку в этом случае непосредственным результатом реакции является получение аллилвиниловых эфиров — субстратов для перегруппировки Кляйзена, как это представлено в уравнении 4 (см.[18]).

Метиленирование амидов кислот реагентом Теббе предложено как метод синтеза енаминов (схема 12.13).[18b] Существенно, что этот метод позволяет получать с хорошим выходом и 100%-ной селективностью енамины с терминальным положением двойной связи, что трудно достижимо в стандартных условиях синтеза енаминов из метилкетонов. Понятно, что получаемые енамины могут далее вводиться в реакции с электрофилами и таким образом «связка» реакции метиленирования амидов и алкилирования может рассматриваться как удобный вариант наращивания цепи.

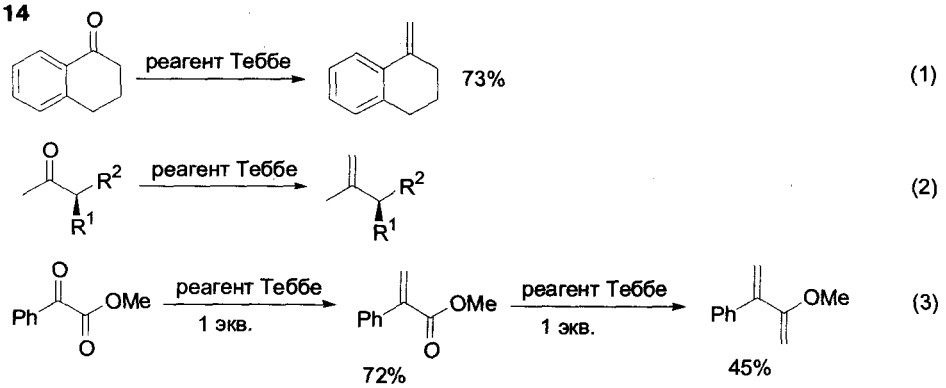
Схема 12.13



Следует отметить, что ни один из ранее известных реагентов нуклеофильного присоединения по карбонильной группе не мог быть использован для проведения превращений данного типа. Эта уникальная особенность реагентов Теббе или Петасиса сделала тривиальным и общим решение ряда синтетических задач, которые ранее могли быть решены только с помощью многостадийных превращений.

Метилентитаноценовые реагенты также легко реагируют с карбонильной группой кетонов. Низкая основность титановых реагентов позволяет их

Схема 12.14

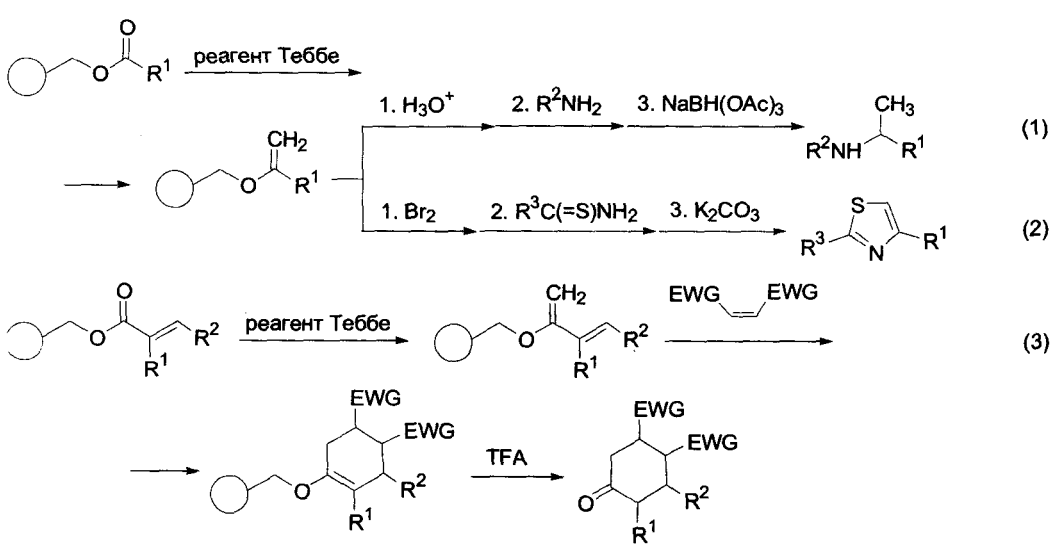


использовать для метиленирования легко енолизуемых субстратов (например, α-тетралона, уравнение 1, схема 12.14), а также в случаях, подобных показанному в уравнении 2, где недопустима эпимеризация — вполне вероятное осложнение при использовании сильноосновных реагентов типа илидов фосфора. Было также найдено, что последовательность реакций метиленирования по кето- и сложноэфирной группе может служить простым методом превращения эфиров α-кетокислот в 2-алкоксидиены — полезные реагенты для [4+2]-циклоприсоединения (см. уравнение 3).[18b]

Возможность легкого образования сложноэфирной связи в сочетании с легкостью метиленирования сложноэфирной группы по Теббе была удачно использована в комбинаторной химии в вариантах, показанных на схеме 12.15 (см.[21]).

В первом из этих вариантов в качестве исходных субстратов использовались эфиры алифатических и ароматических кислот, связанные сложноэфирной связью со спиртовым гидроксилом полимерного носителя (смолы Меррифилда), которые далее подвергались метиленированию по Теббе (стадия 1). Полученный набор соответствующих виниловых эфиров далее

Схема 12.15



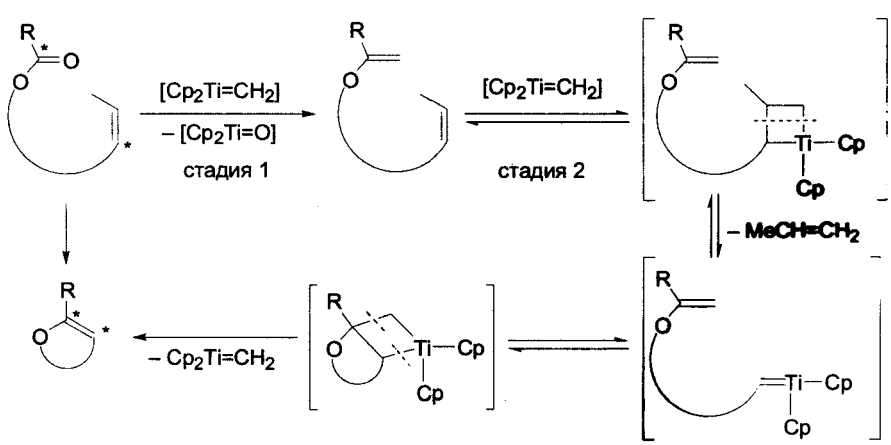
использовался либо для получения серии вторичных аминов с помощью кислотного гидролиза и восстановительного аминирования (уравнение 1), либо подвергался бромированию с последующей обработкой тиомочевиной и основанием, что приводило к замещенным тиазолам (уравнение 2).

Во втором варианте использовались закрепленные на полимерном носителе субстраты, полученные из α,β-непредельных кислот. Их метиленирование приводило к 2-алкоксидиенам, легко вступавшим в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с различными диенофилами. Последняя стадия — гидролитическое расщепление связи с полимерным носителем при действии трифторуксусной кислоты — позволила получить набор замещенных циклогексанонов.

Поскольку структуры как исходных кислот, так и реагентов, используемых в обоих вариантах превращений, могут варьироваться в очень широких пределах, данный подход может быть применен для создания разнообразных и обширных библиотек соединений, полезных как строительные блоки в дизайне биологически активных соединений.

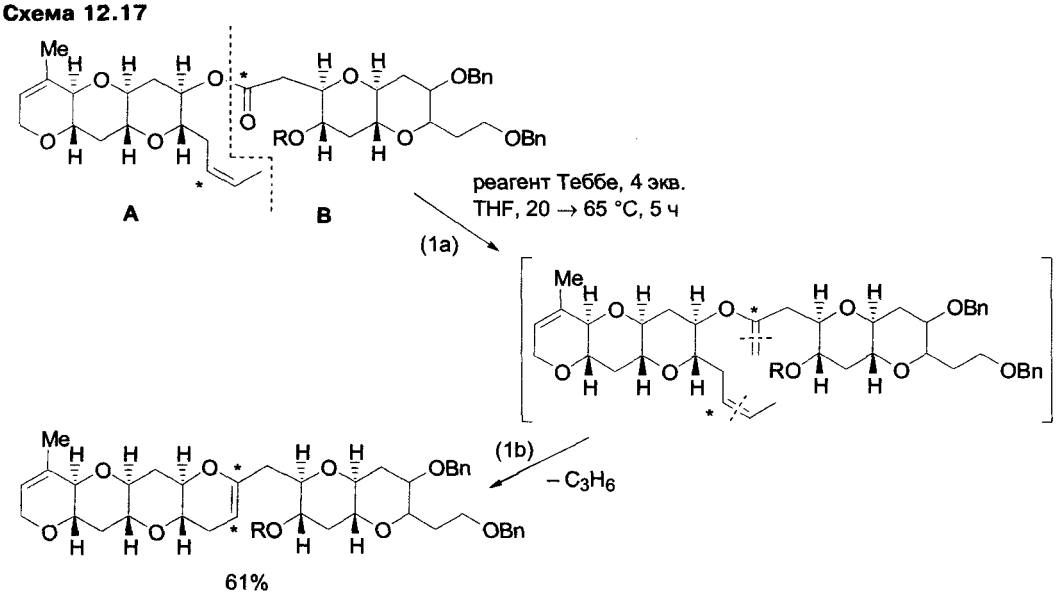
Особенности реакционной способности реагента Теббе позволили разработать оригинальный подход к реализации конвергентного синтеза, рассмотренный на схеме 12.16. Этот подход основан на первоначальном метиленировании сложноэфирной группы полифункционального субстрата по Теббе (стадия 1) и последующей внутримолекулярной реакции метатезиса с участием олефинового фрагмента исходного субстрата и созданного терминального метиленового звена (стадия 2), причем катализатором этого превращения также служит реагент Теббе (более детальное обсуждение реакции метатезиса непредельных соединений дано в одной из последующих глав). Суммарным итогом превращений является замыкание цикла с образованием двойной связи между sp^2-центрами карбонильного и алкенового фрагментов исходного соединения.

Схема 12.16



Наглядный пример синтетической значимости этого подхода дан на схеме 12.17. В этом случае исходным субстратом служил сложный эфир, полученный из трициклического спирта и бициклической карбоновой кислоты (фрагменты A и B соответственно) с помощью этерификации.

Схема 12.17



Обработка этого соединения избытком реагента Теббе — та конвергентная стадия, которая позволила связать эти два фрагмента новой углерод-углеродной связью и получить с хорошим выходом полиэфир, содержащий сплошную цепь из 25 атомов углерода. Полученное соединение далее использовалось в синтезе ряда сложных полиэфирных нейротоксинов морского происхождения.[22]

12.5 Илиды серы в реакциях с альдегидами и кетонами

Выше мы рассмотрели группу методов, в которых реакции 1,1-бидентатных реагентов с карбонильными соединениями приводили к образованию двойной связи C=C. Илиды серы также относятся к 1,1-бидентатным реагентам, однако результатом их реакций с альдегидами или кетонами является образование связи C–C и оксиранового цикла.[23]

На схеме 12.18 в уравнении 1 показан путь генерации простейшего илида серы диметилсульфонийметилида, действием оснований на соль триметилсульфония. Взаимодействие полученного реагента с карбонильным соединением протекает как нуклеофильное присоединение, сопровождаемое внутримолекулярным нуклеофильным замещением с элиминированием диметилсульфида как легко уходящей группы. Нетрудно видеть, что в этой последовательности превращений илидный реагент и карбонильная группа выступают в роли эквивалентов биполярных синтонов 1,1- и 1,2-типа соответственно.[24]

Таким же образом из соли триметилсульфоксония может быть получен диметилсульфоксонийметилид, схема взаимодействия которого с карбонильными соединениями отличается лишь тем, что в этом случае уходящей группой является диметилсульфоксид (уравнение 2).

Типичные примеры синтезов оксиранов взаимодействием диметилсульфоний- или -сульфоксонийметилида с альдегидами и кетонами приведены в уравнениях 1-3 на схеме 12.19. Одно из преимуществ подобного метода

Схема 12.18

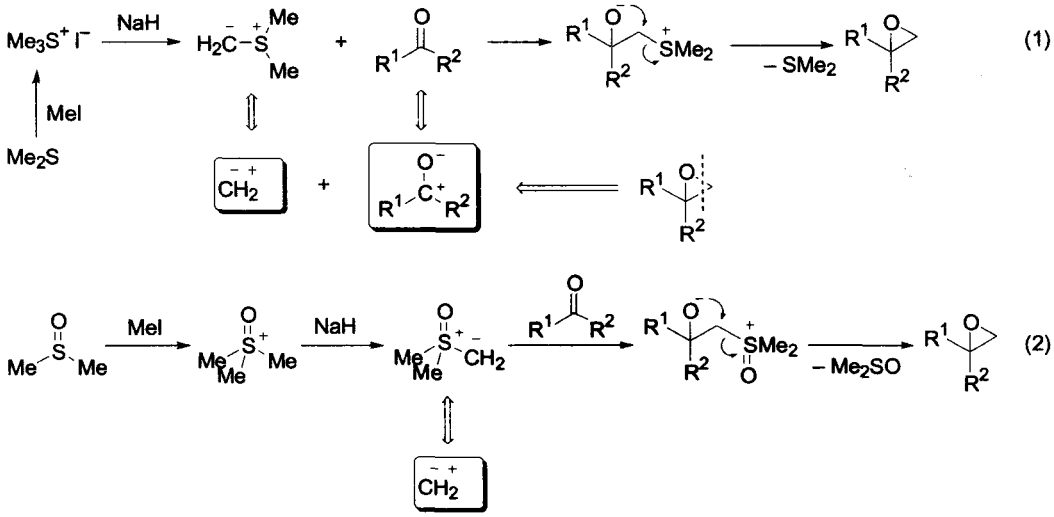
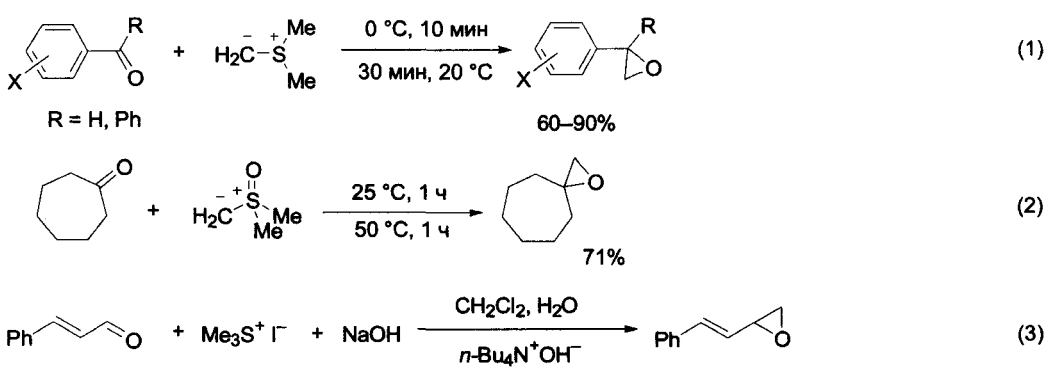


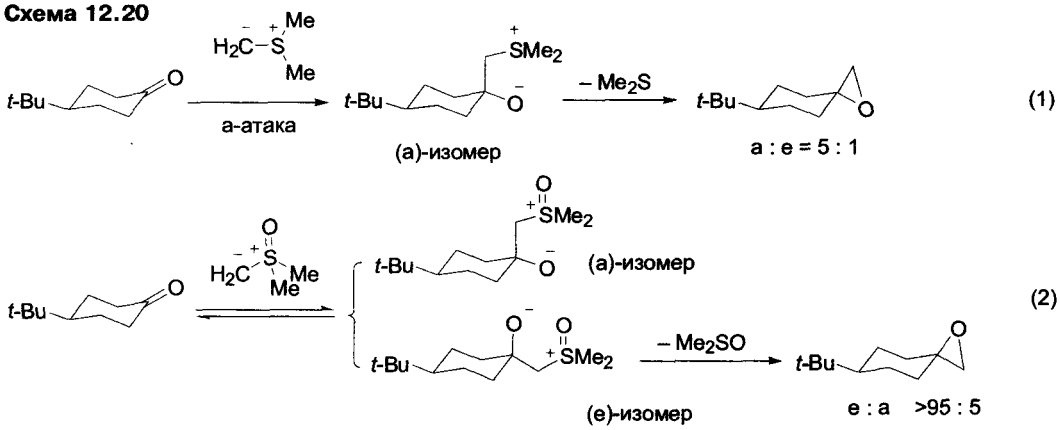
Схема 12.19



получения оксиранов — дешевизна используемых реагентов и возможность простого и удобного проведения синтеза в условиях межфазного катализа (уравнение 3).[25]

Благодаря наличию атома кислорода диметилсульфоксонийметилид является более стабильным и, соответственно, менее активным по сравнению с диметилсульфонийметилидом. Это различие наглядно проявляется в стереохимии реакции этих реагентов с циклоалканонами. Как показано в уравнении 1 на схеме 12.20, основным продуктом реакции диметилсульфонийметилида с 4-*трет*-бутилциклогексаноном является оксиран с аксиальной связью $C-CH_2$, что полностью соответствует представлениям о предпочтительности аксиальной атаки нуклеофилов по карбонильной группе циклогексанонов. В то же время в реакции с диметилсульфоксонийметилидом образуется оксиран с экваториальной конфигурацией той же связи (уравнение 2). Предполагается, что и в этом случае первоначально образуется алкоголят, соответствующий аксиальной атаке реагента. Однако для стабилизированного нуклеофила эта стадия является обратимой, что и приводит к превращению первичного (кинетического) продукта в более ста-

Схема 12.20

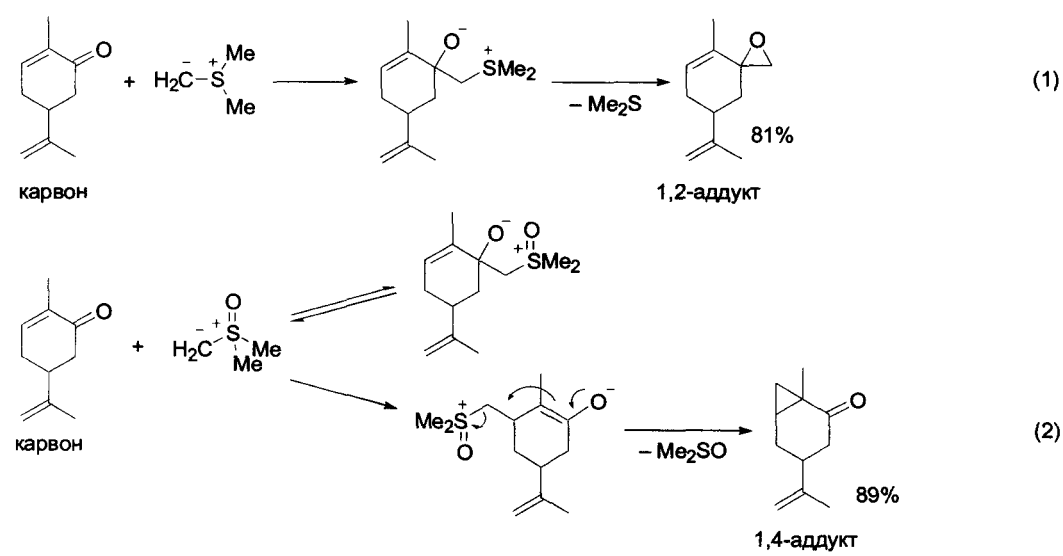


бильный изомер с экваториальным расположением объемистого заместителя (термодинамический контроль).[24]

Подобные рассуждения позволяют объяснить различие в региоселективности взаимодействия этой пары илидов с сопряженными енонами (см. схему 12.21). Как было показано на примере реакций с карвоном, его взаимодействие с диметилсульфонийметилидом приводит к исключительному образованию эпоксида (уравнение 1). В то же время исключительное циклопропанирование наблюдается в реакции с сульфоксониевым реагентом (уравнение 2). По-видимому, в первом случае образуется кинетически контролируемый продукт присоединения по карбонильной группе, в то время как во втором случае реализуется схема образования термодинамически контролируемого аддукта из-за обратимости первой стадии реакции.

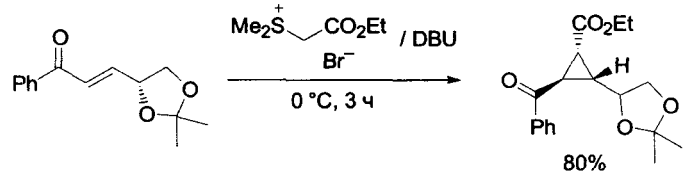
Уместно отметить, что циклопропанирование становится основным направлением в реакциях сопряженных карбонильных соединений с

Схема 12.21



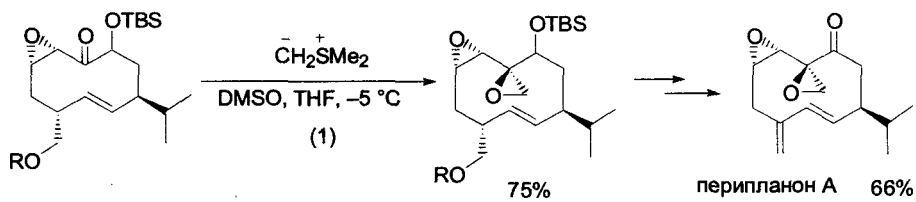
диметилсульфонийилидами, если последние содержат в своем составе электроноакцепторные группы, стабилизирующие илидный реагент. Пример такой реакции с участием диметилсульфонийэтоксикарбонилметилида, генерируемого из соответствующей сульфониевой соли при действии основания, приведен на схеме 12.22. Полученный продукт был далее использован в синтезе ряда энантиомерно чистых производных циклопропана.[26]

Схема 12.22



В практике полного синтеза сульфонийилиды достаточно часто используются в качестве реагентов-переносчиков метиленовой группы для превращения карбонильной функции в эпоксидный фрагмент, как это представлено, например, в уравнении 1 на схеме 12.23 (см.[27]).

Схема 12.23

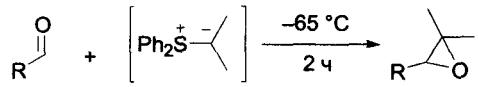


Очевидно, что в общем случае данное превращение может быть также осуществлено как последовательность стадии олефинирования по Виттигу и эпоксидирования. Однако применительно к указанному кетону эта альтернатива явно неприменима из-за наличия в структуре олефинового фрагмента, также подверженного окислению надкислотами. Не менее важно также то обстоятельство, что использование диметилсульфонийметилида позволило обеспечить требуемую стереоселективность образования эпоксидного фрагмента (как предполагается, благодаря наличию изопропильного заместителя, контролирующего направленность нуклеофильной атаки по карбонильной группе). Полученный диэпоксид — ключевой полупродукт для синтеза перипланона А, одного из половых аттрактантов тараканов.

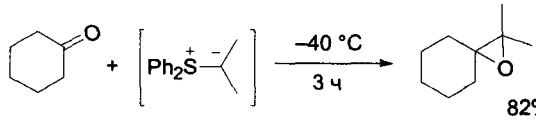
Возможности использования других илидов, таких как производные дифенилалкилсульфония довольно ограничены, прежде всего, в силу крайней лабильности соответствующих алкил- и диалкилзамещенных метилидов. Тем не менее с помощью этих реагентов удается решить ряд препаративно значимых задач.

К их числу относится синтез 1,1-диметилзамещенных оксиранов взаимодействием альдегидов и кетонов с дифенилсульфонийизопропилилидом (см. уравнения 1a и 1b на схеме 12.24). Требуемый сульфонийилид образовался *in situ* из тетрафторбората дифенилэтилсульфония по показанной в уравнении 2 последовательности превращений. Для генерации такого илида

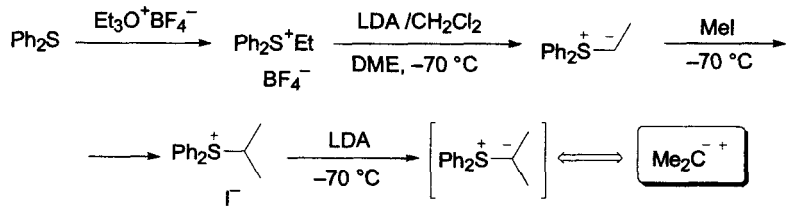
Схема 12.24



(1a)



(1b)

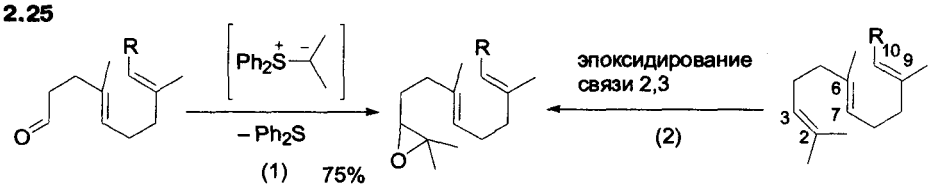


(2)

критичным оказалось использование в качестве основания дихлорметиллития, образующегося при взаимодействии LDA с метиленхлоридом, добавляемым в среду в стехиометрических количествах.[28]

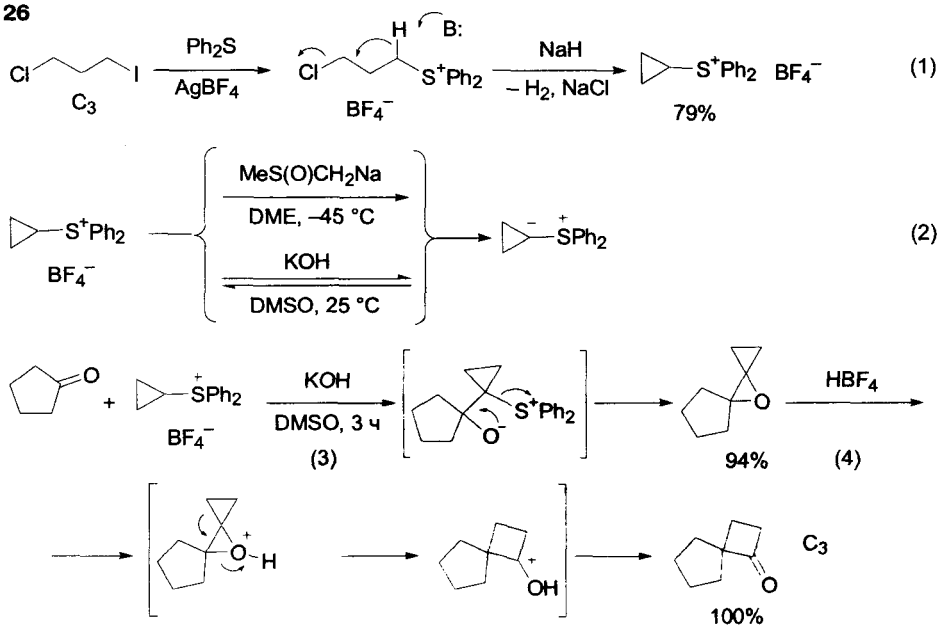
Один из примеров синтетической полезности этого метода приведен на схеме 12.25 (см.[29]). Само по себе превращение показанного диенового альдегида в *гем*-диметилзамещенный эпоксид (уравнение 1) может показаться не особенно значимым результатом. Однако полученный продукт относится к типу регулярно построенных изопреноидов, содержащих 2,3-эпоксидный фрагмент, — ценных субстратов в исследованиях процессов биосинтеза стероидов и тритерпенов. Конечно, тот же эпоксид может быть получен прямым окислением соответствующего триена (уравнение 2), однако эта реакция протекает с невысокой селективностью и наряду с требуемым терминальный эпоксидом всегда образуются продукты эпоксидирования по другим двойным связям.

Схема 12.25



Среди препаративно полезных серосодержащх реагентов особое место занимает дифенилциклопропилиденсульфонийилид. Исходное соединение для генерации этого илида — тетрафторборат дифенилциклопропилсульфония получают из доступных исходных реагентов, как это показано в уравнении 1 на схеме 12.26. Превращение этой соли в илид может проводиться под действием димсилнатрия в глиме или гидроксида калия в диметилсульфоксиде (уравнение 2).[30] В последнем варианте илид генерируется *in situ* в присутствии карбонильного субстрата, и этот вариант препаративно более удобен.

Схема 12.26

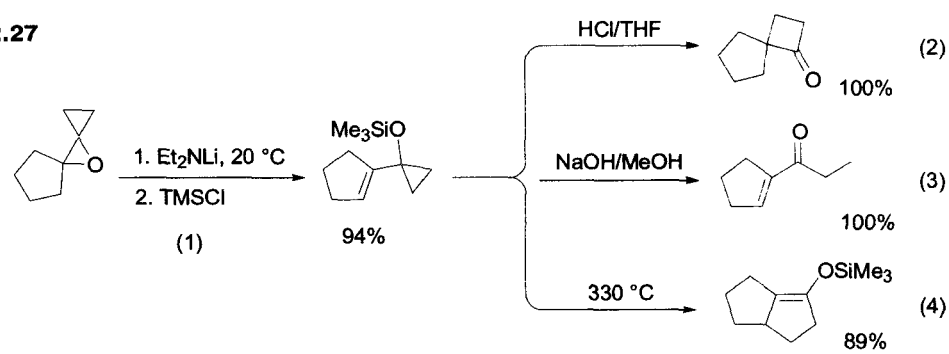


Дифенилциклопропилиденсульфонийилид — очень активный нуклеофил, и его реакции с альдегидами и кетонами обычно протекают с почти количественным выходом. Их непосредственным результатом является образование производных оксаспироциклопентана (см. уравнение 3). Обработка последних протонными кислотами или кислотами Льюиса инициирует катионную перегруппировку оксаспироциклопентанового фрагмента в циклобутаноновый (уравнение 4).[31]

Как и можно было предполагать, аддукты обоих типов оказались крайне реакционноспособными соединениями, что позволило на их основе разработать широкий спектр синтетически полезных превращений (некоторые рассмотрены ниже).

Селективное раскрытие эпоксидного цикла оксаспироциклопентанов под действием сильных оснований может служить удобным методом получения силилированных производных 1-алкенилциклопропанолов (уравнение 1, схема 12.27).[31a,32] Последние могут быть далее превращены в спироциклические циклобутаноны под действием протонных кислот (см. уравнение 2)

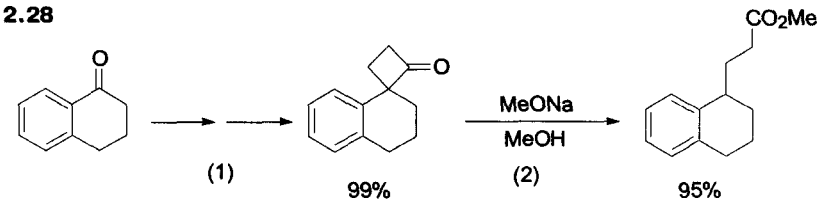
Схема 12.27



либо в сопряженные этилалкенилкетоны по схеме раскрытия силоксициклопропанового кольца метилат-анионом (уравнение 3). Возможность реализации винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировки, показанная в уравнении 4, позволила разработать новый и общий метод циклопентаноаннелирования, в дальнейшем использованный в ряде полных синтезов природных веществ (более подробно этот метод рассмотрен в гл. 18).

В свою очередь синтетически полезными оказались также пути селективных трансформаций циклобутанонового фрагмента. В тех случаях, когда аддукты были получены из альдегидов или кетонов ароматического ряда, их обработка метилатом натрия приводила к расщеплению четырехчленного цикла и образованию эфиров карбоновых кислот (схема 12.28).

Схема 12.28

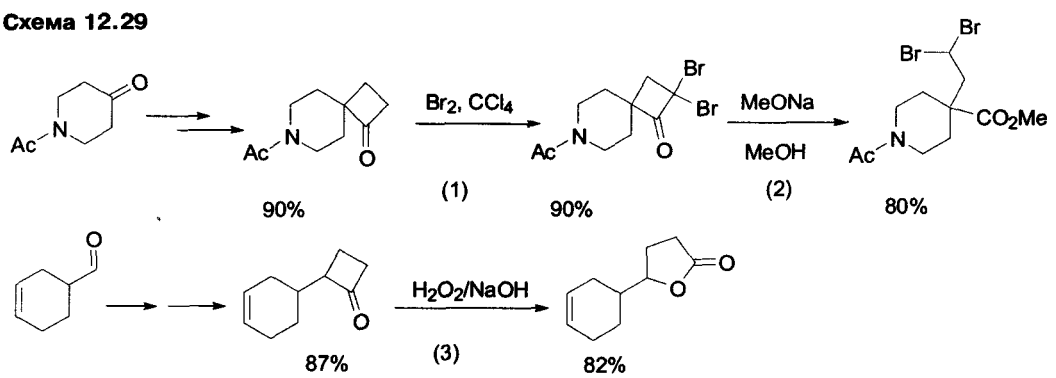


Другой вариант раскрытия четырехчленного цикла был разработан для циклобутанонов, не содержащих арильных групп и потому устойчивых в щелочных условиях. Предложенный метод включает дополнительную стадию бромирования с последующей обработкой полученных α,α-дибромпроизводных метилатом натрия (уравнение 1, схема 12.29). В результате происходит расщепление 4-членного цикла по обычной схеме галоформной реакции, что приводит к продуктам геминального замещения атома кислорода карбонильной группы исходного субстрата (уравнение 2).[31b]

Напряженный характер циклобутанонового фрагмента проявляется также в легкости его окисления по Байеру–Виллигеру (уравнение 3). В рассматриваемом случае эта реакция протекает в очень мягких условиях при действии щелочного пероксида водорода и приводит к лактону, соответствующему селективной миграции более замещенной группы.

Превращения, показанные на схемах 12.27–12.29, применимы для оксаспиропентановых аддуктов, получаемых из альдегидов и кетонов разных типов, причем в большинстве случаев целевые продукты удается получать с выходами более 80%. Это позволяет считать рассмотренный вариант

Схема 12.29



нуклеофильного присоединения илидов серы одним из эффективных методов использования карбонильной функции для создания новой углерод-углеродной связи, открывающий новые возможности в синтезе самых различных целевых структур.

12.6 Литература

1. (a) T.Takeda, Ed., Modern Carbonyl Olefination: Methods and Applications, Wiley-VCH, 2004; (b) В.Н.Коротченко, В.Г.Ненайденко, Е.С.Баленкова, А.В.Шастин, Олефинирование карбонильных соединений. Новейшие и классические методы. *Успехи химии* **2004**, *73*, 1039–1074
2. H.Gilman, R.A.Tomasi *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3647
3. D.J.Peterson *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780
4. (a) D.J.Ager, The Peterson Olefination Reaction, *Org. React.* **1990**, *38*, 1–223; (b) D.J.Ager, The Peterson Reaction, *Synthesis* **1984**, 384; (c) L.F. van Staden, D.Gravestock, D.J.Ager, New Developments in the Peterson Olefination Reaction, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195
5. R.K.Boeckman, S.M.Silver *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3497
6. (a) P.A.Wender, C.D.Jesudason, H.Nakahira, N.Tamura, A.L.Tebbe, Y.Ueno *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976; (b) K.C.Nicolaou, S.A.Snyder, Resiniferatoxin, Ch. 6, in Classics in Total Synthesis II, 2003, VCH, Weinheim
7. C.R.Johnson, B.D.Tait *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 281
8. B.A.Narayanan, W.H.Bunnelle *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6261
9. T.V.Lee, J.R.Porter, F.S.Roden *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5009
10. H.Taguchi, K.Shimoji, H.Yamamoto, H.Nozaki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 2529
11. E.J.Corey, D.Enders, M.G.Bock *Tetrahedron Lett.* **1976**, 7
12. M.Julia, J.-M.Paris *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833
13. (a) P.Kocienski, Recent Sulphone-Based Olefination Reactions, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **1985**, *24*, 97–127; (b) P.R.Blakemore, The Modified Julia Olefination: Alkene Synthesis via the Condensation of Metallated Heteroarylalkylsulfones with Carbonyl Compounds, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2563–2585
14. G.E.Keck, K.A.Savin, M.A.Weglarz *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194
15. P.J.Kocienski, B.Lythgoe, I.Waterhouse *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 1045
16. (a) G.Kim, M.Y.Chu-Moyer, S.J.Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2003; (b) K.C.Nicolaou, E.J.Sorensen, Indolizomycin, ch. 27 in Classics in Total Synthesis, 1995, VCH, Weinheim
17. F.N.Tebbe, G.W.Parshall, G.S.Reddy *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611
18. (a) S.H.Pine, R.Zahler, D.A.Evans, R.H.Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270; (b) S.H.Pine, R.J.Pettit, G.D.Geib, S.G.Cruz, C.H.Gallego, T.Tijerina, R.D.Pine *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1212
19. N.A.Petasis, E.I.Bzowej *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392
20. R.C.Hartley, G.J.McKiernan, Titanium Reagents for the Alkylidenation of Carboxylic Acid and Carbonic Acid Derivatives, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2763–2793
21. C.P.Ball, A.G.M.Barrett, A.Commercon, D.Compere, C.Kuhn, R.S.Roberts, M.L.Smith, O.Venier *Chem. Commun.* **1998**, 2019
22. K.C.Nicolaou, M.H.D.Postema, C.F.Claiborne *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565
23. B.M.Trost, L.S.Melvin, Sulfur Ylides: Emerging Synthetic Intermediates, Academic Press, 1975
24. E.J.Corey, M.Chaykovsky *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353
25. A.Merz, G.Märkl *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1973**, *12*, 845
26. (a) D.Ma, Y.Cao, W.Wu, Y.Jiang *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7447; (b) I.Collado, C.Domínguez, J.Ezquerra, C.Pedregal, J.A.Monn *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2133
27. (a) W.C.Still *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2493; (b) K.C.Nicolaou, E.J.Sorensen, Periplanone B and Amphotericin B, ch. 13 in Classics in Total Synthesis, 1995, VCH, Weinheim
28. E.J.Corey, M.Jautelat, W.Oppolzer *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2325

29. E.E.Van Tamelen, G.M.Milne, M.I.Suffness, M.C.R.Chauvin, R.J.Anderson, R.S.Achini *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7202
30. B.M.Trost, M.J.Bogdanowicz *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3773
31. (a) B.M.Trost, M.J.Bogdanowicz *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5311; (b) B.M.Trost, M.J.Bogdanowicz *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5321
32. B.M.Trost, New Alkylation Methods, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 85–92

Глава 13. Эквиваленты ацил-анионов в реакциях образования углерод-углеродной связи

13.1 Введение 335
13.2 1,3-Дитианы 335
13.2.1 Реакции алкилирования и ацилирования литиевых производных дитианов 337
13.2.2 Дитианиллитий в реакции Михаэля 340
13.2.3 Дитианиллитий как бидентантный реагент в синтезах природных соединений 341
13.2.4 Реакции 2-силил-1,3-дитиан-2-иллития с эпоксидами. Перегруппировка Брука 343
13.3 Ациклические тиоацетали 346
13.4 Монооксиды тиоацеталей кетена 348
13.5 Трис(арилтио)ортомуравьиный эфир 349
13.6 Защищенные циангидрины альдегидов 350
13.7 Реакции альдегидов в условиях катализа цианид-ионом или солями тиазолия 353
13.8 Литература 357

13.1 Введение

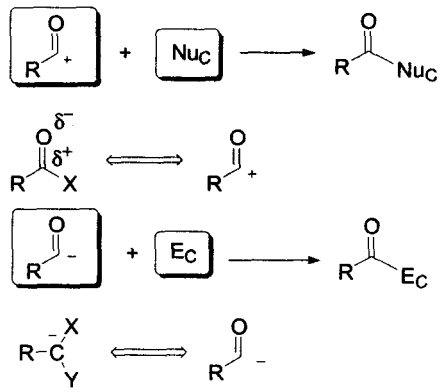
В предшествующих главах мы рассмотрели ряд методов создания одинарной или двойной углерод-углеродной связи, основанных на взаимодействии карбонильных производных с карбанионными реагентами. Ключевой стадией для всех этих реакций является нуклеофильное присоединение по карбонильной группе, которая, таким образом, выступает в роли моно- или бидентатного электрофильного синтона. Подобная роль карбонильной группы представляется совершенно естественной в свете общеизвестных данных о поляризации этой функциональной группы.

Между тем за последние 30–35 лет разработан целый ряд синтетических методов, основанных на принципе обращения полярности карбонильных соединений. Некоторые из них, наиболее часто используемые в синтетической практике, рассмотрены в настоящей главе. Отметим также, что немецкое слово *umpolung*, предложенное Д.Зеебахом для обозначения обращения полярности функциональных групп, используется и в англоязычной литературе.

13.2 1,3-Дитианы

На схеме 13.1 в уравнении 1 показана традиционная схема реакции ацилирования, в которой карбонильное производное используется как эквивалент ацил-катиона.

Схема 13.1



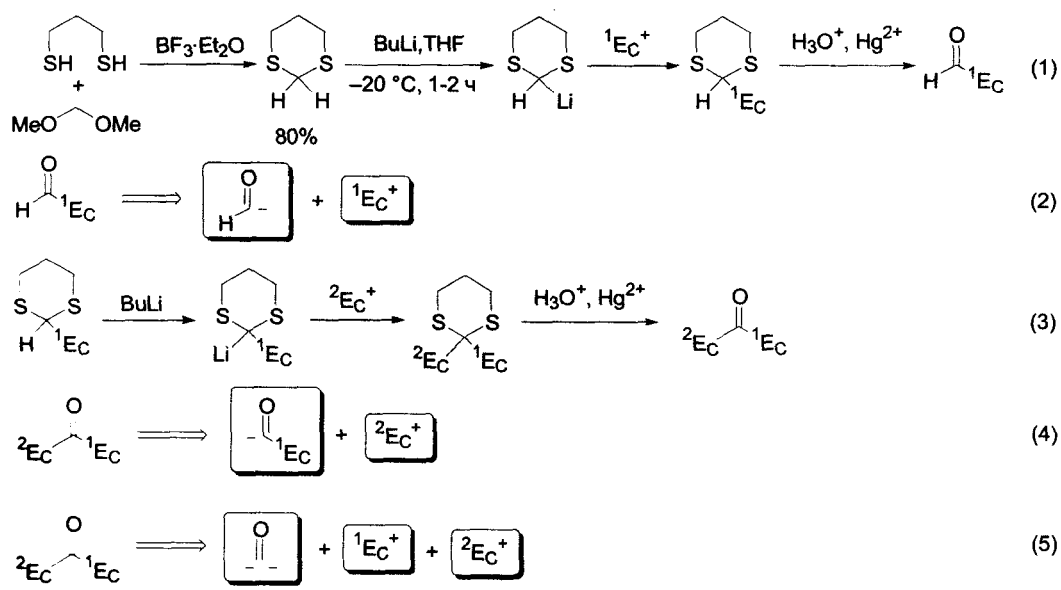
(1)

(2)

В роли эквивалентов ацил-катионов могут выступать различные карбонильные производные, и реакции с их участием относятся к числу классических в традиционной органической химии. Что касается превращения, показанного в уравнении 2, то, на первый взгляд, оно может показаться достаточно парадоксальным, поскольку в нем предполагается участие карбонильного соединения в неестественной для него роли переносчика ацил-аниона. Тем не менее эту схему реакции возможно реализовать, если перейти от карбонильных соединений к 1,1-дигетероатомным производным, содержащим заместители, способные обеспечить стабилизацию карбанионного центра. Естественно, что при этом также требуется, чтобы стадии получения соответствующих реагентов из карбонильных производных и превращения продуктов ацилирования с регенерацией карбонильной функции можно было проводить с помощью простых и эффективных реакций.[1]

Этим требованиям в полной мере отвечает легко доступный 1,3-дитиан — циклический тиоацеталь формальдегида, и он наиболее часто используется как эквивалент карбонил-анионного синтона (уравнение 1,

Схема 13.2



(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

схема 13.2). Литирование этого производного под действием бутиллития приводит к карбаниону, в котором два геминальных атома серы обеспечивают эффективную стабилизацию отрицательного заряда. Полученный реагент стабилен ниже 0 °С и далее может быть использован в качестве нуклеофила в реакциях с широким кругом электрофилов, результатом которых является получение (обычно с хорошими выходами) соответствующих 2-замещенных производных 1,3-дитиана.[2] Завершает эту последовательность гидролиз дитиоацетального фрагмента под действием солей ртути. Легко видеть, что суммарный итог рассмотренного превращения в точности соответствует сочетанию формил-анионного и катионного синтонов (уравнение 2).

Таким же образом, исходя из 2-замещенного дитиана можно осуществить аналогичную последовательность операций, результатом которых будет получение 2,2-дизамещенного дитиана, а из него — соответствующего кетона (уравнение 3). Образование последнего описывается схемой сочетания ацил-анионного и электрофильного синтонов (уравнение 4).

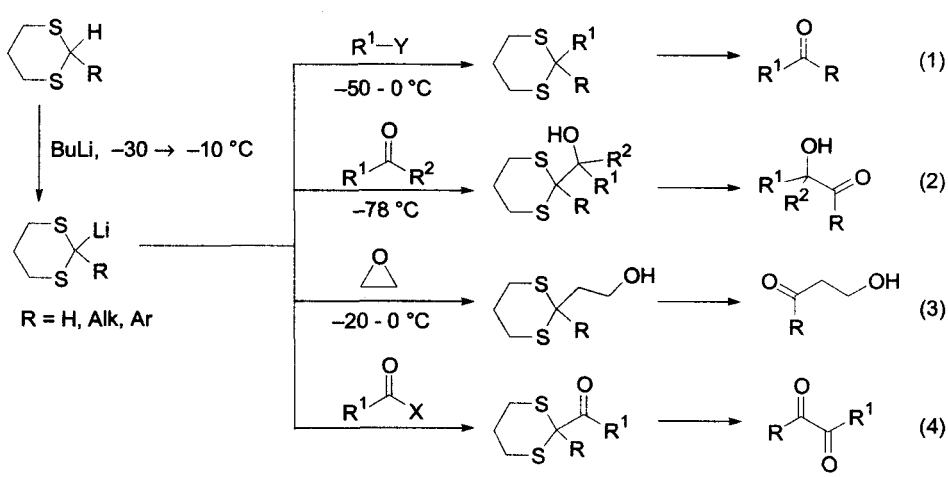
Если рассмотреть совместно результаты превращений, приведенных в уравнениях 2 и 4, то мы увидим, что образование кетона как конечного продукта является результатом последовательного сочетания эквивалента бидентатного карбонил-аниона с двумя разными электрофилами (уравнение 5).

Итак, на основе концепции обращения полярности карбонильной группы удалось предложить принципиально новый подход к получению альдегидов и несимметричных кетонов с использованием простейшего эквивалента карбонильных соединений, циклического тиоацеталя формальдегида.

13.2.1 Реакции алкилирования и ацилирования литиевых производных дитианов

Как показано в общем виде на схеме 13.3, литиевые производные дитианов являются достаточно активными нуклеофилами, способными реагировать со всеми основными типами С-электрофилов, причем конечными продук-

Схема 13.3



тами этих превращений (после удаления дитиоацетальной защиты) могут быть высшие альдегиды и кетоны (уравнение 1), α- и β-гидроксикарбонильные соединения (уравнения 2 и 3 соответственно), а также 1,2-дикарбонильные производные (уравнение 3).[3]

В качестве электрофилов в реакции 1 могут использоваться первичные и вторичные алкилиодиды или алкилбромиды, а также бензильные или аллильные реагенты. Третичные алкилгалогениды, как и циклоалкилгалогениды, легко претерпевают элиминирование под действием дитианиллития, что делает невозможным проведение алкилирования с их участием.

Альдегиды и кетоны легко вступают в реакцию с дитианиллитием при низких температурах, что позволяет применять превращение, показанное в уравнении 2, даже в случае таких кетонов, как циклопентанон, склонных претерпевать енолизацию под действием сильных оснований.

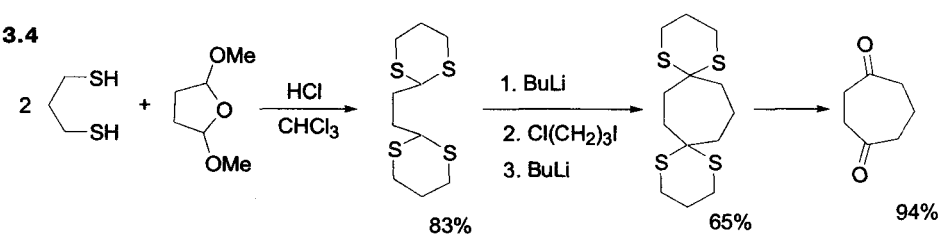
Существенно менее активными электрофилами являются оксираны — их реакции с литиевыми производными дитианов протекают при длительном выдерживании реакционной смеси при температуре от −20 до 0 °C (уравнение 3).

Реакции ацилирования (уравнение 4) часто осложняются протеканием побочных процессов. Препаративно удобно использовать эту реакцию для таких электрофилов, как CO_2 или диметилформамид.

Разработка путей применения 1,3-дитианов как эквивалентов ацил-анионов привела к созданию новых препаративных методов в различных областях органического синтеза.[4] Ниже рассмотрены некоторые типичные примеры решения синтетических задач.

Способность 1,3-дитиана выступать в роли эквивалента карбонил-бисаниона была эффективно использована в синтезе ряда циклических моно- и дикетонов, как это показано на примере получения циклогептандиона-1,4 (схема 13.4).[5]

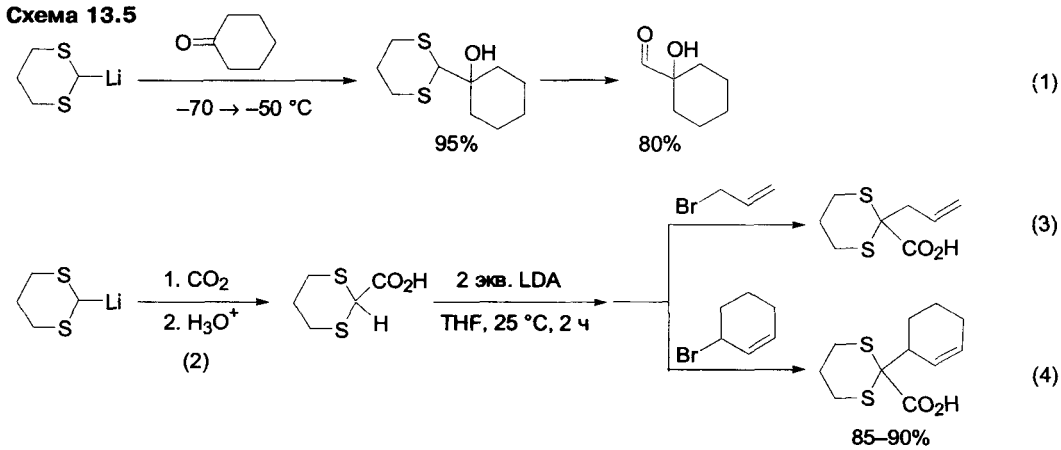
Схема 13.4



На схеме 13.5 даны примеры реакций карбанионов дитиана с карбонильными производными. Нуклеофильное присоединение формил-аниона в виде его эквивалента дитианиллития — таков конечный результат превращения 1. В уравнении 2 1,3-дитианиллитий вводят в реакцию с диоксидом углерода, что приводит к 2-карбокси-1,3-дитиану. Обработка последнего 2 экв. LDA дает дилитиевое производное, реакция которого с аллильными галогенидами позволяет с хорошим выходом получать производные γ,δ-непредельных кислот (уравнения 3 и 4).[6] Показанные на схеме продукты структурно просты, однако нельзя не отметить, что их получение другими способами несравненно более трудоемко.

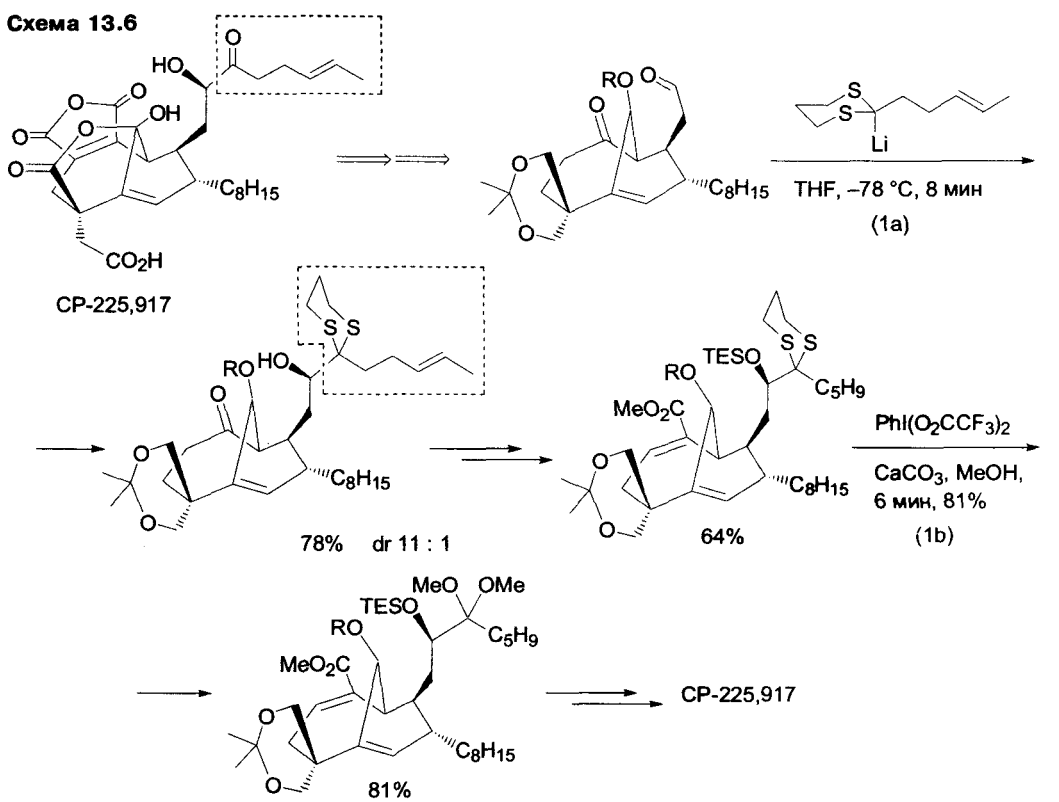
Надежность разработанного метода нуклеофильного ацилирования обеспечивает возможность его использования при решении многих сложных задач, возникающих в ходе полного синтеза. Так, необходимым этапом в

Схема 13.5



полном синтезе фомоидрида А (CP-225,917) — природного мощного ингибитора одного из ферментов цепи биосинтеза холестерина — стало создание фрагмента α-гидроксикетона (схема 13.6). Эту задачу удалось эффективно решить с помощью реакции кетоальдегида с литиевым производным 2-(пент-3-енил)-1,3-дитиана в роли эквивалента ацил-аниона (уравнение 1а). Важная особенность этого превращения — высокая диастереоселективность образования нового хирального центра, что, по-видимому, связано с комплексообразованием катиона лития с кетогруппой бициклического

Схема 13.6



предшественника. Стадия окислительного удаления дитиокетальной защиты в этом случае была осуществлена с одновременным превращением карбонильной группы в диметилкетальную (уравнение 1b), что позволило на последних стадиях синтеза удалить эту защиту в очень мягких условиях.[7]

13.2.2 Дитианиллитий в реакции Михаэля

Реакции дитианил-анионов с α,β-непредельными карбонильными производными могут давать продукты 1,2- и 1,4-присоединения, соотношение которых может изменяться в широких пределах в зависимости от природы исходных соединений и от условий проведения реакции.

В случае еналей образуются, как правило, продукты 1,2-присоединения, в то время как для енонов можно провести реакцию селективно с образованием продуктов 1,2- (в среде ТГФ) или 1,4-присоединения (в смеси ТГФ–ГМФТА) (уравнения 1 и 2, схема 13.7).[8] Уместно отметить, что в цитированной работе специально показано, что образование продуктов 1,4-присоединения не является результатом перегруппировки 1,2-аддуктов. Столь же явным образом (хотя и не в такой степени) зависит от условий реакции региоселективность присоединения 2-фенил-1,3-дитиана (уравнение 3).[9] В этом случае также доказано, что в условиях реакции не происходит изомеризация 1,2-аддуктов в продукты 1,4-присоединения (ср. с обсуждением закономерностей подобных реакций на других моделях в гл. 9).

Селективность образования продуктов 1,4-присоединения, характерная для взаимодействия дитианиллития с α,β-ненасыщенными лактонами, позволила разработать вариант этой реакции, включающий «перехват» возникающего литиевого енолята каким-либо электрофилом. На схеме 13.8 показан пример использования этого варианта на ключевой стадии сборки

Схема 13.7

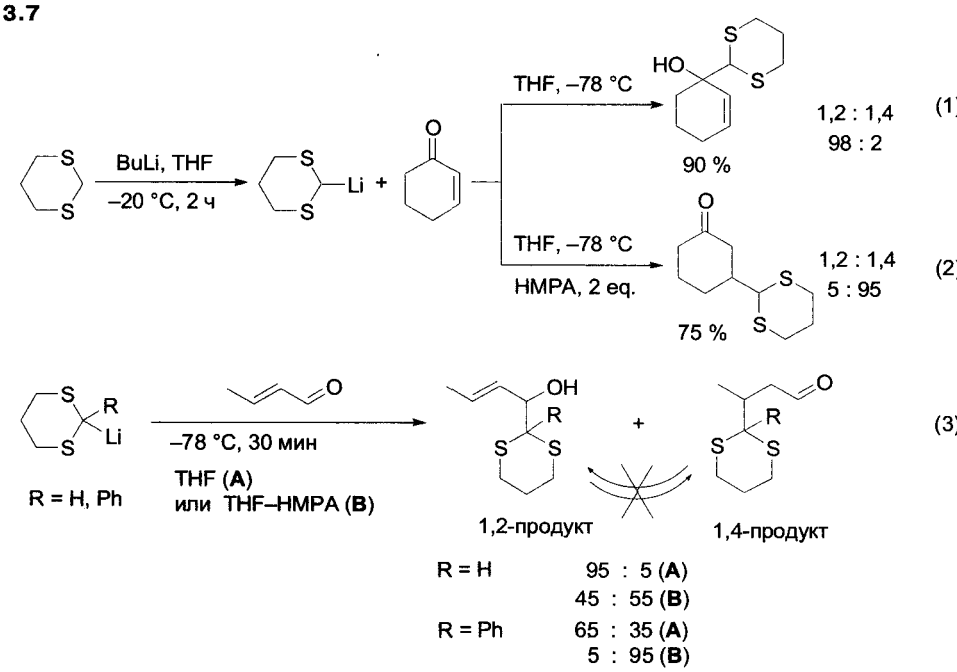
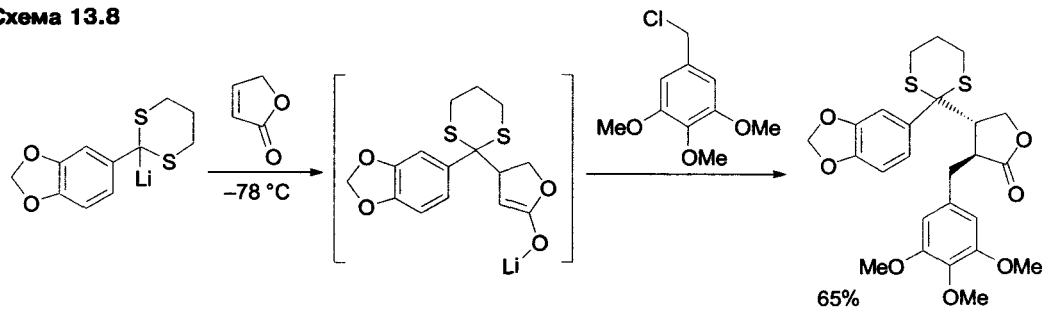


Схема 13.8

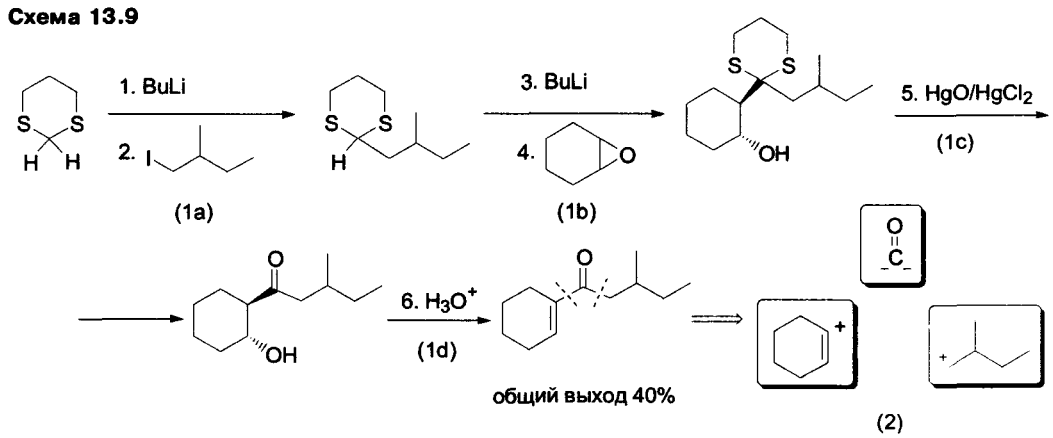


углеродного скелета в конвергентном синтезе природного соединения подоризола. Превращение полученного продукта в целевую структуру потребовало всего лишь двух стадий трансформаций функциональных групп.[10]

13.2.3 Дитианиллитий как бидентантный реагент в синтезах природных соединений

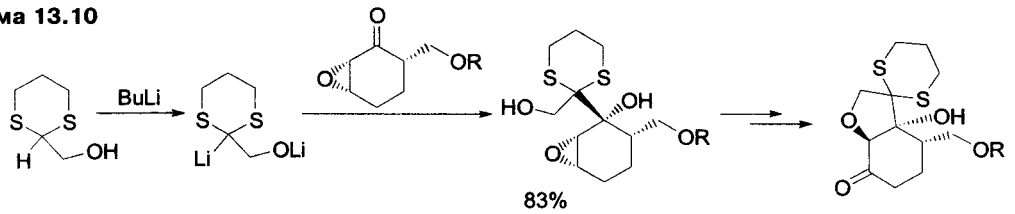
На схеме 13.9 приведен пример синтеза, где 1,3-дитиан выступает в роли эквивалента 1,1-бидентатного нуклеофила, который последовательно вводится в реакцию с первичным алкилиодидом и эпоксициклогексеном (уравнения 1a и 1b). Хотя в данном случае эти стадии проводились по отдельности, но очевидно, что *one-pot*-процедура также могла использоваться в показанном сочетании. Гидролиз дитианового фрагмента (уравнение 1c) и кислотно-катализируемая дегидратация (уравнение 1d) привели к сопряженному циклогексенону, который таким образом был синтезирован по схеме сборки из трех простых фрагментов, как это представлено в ретросинтетической форме в уравнении 2 (см.[1]).

Схема 13.9



На схеме 13.10 показано превращение, которое может служить иллюстрацией возможностей хемоселективного проведения реакций дитиановых производных с полифункциональными электрофилами. Действительно, взаимодействие производного 2-гидроксиметилдитиана с эпоксициклогексаноном при низкой температуре протекает исключительно по карбонильной группе. Полученный полифункциональный аддукт далее был пре-

Схема 13.10

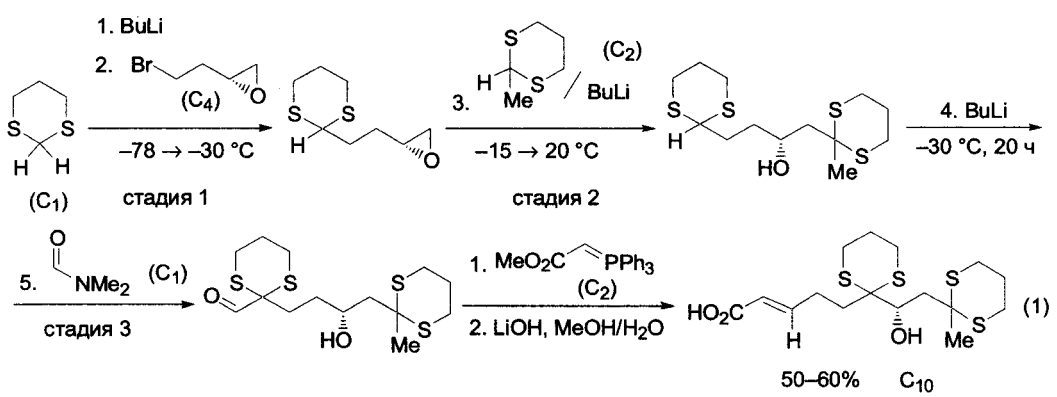


вращен в производное гексагидробензофурана, которое является одним из фрагментов структуры авермектина, природного макроцикла, обладающего сильными антигельминтными свойствами.[11]

Использование 1,3-дитиана как бис-нуклеофильного C_1-звена для связывания двух разных электрофильных фрагментов позволило реализовать целый ряд коротких вариантов сборки структур полифункциональных соединений. Один из ранних примеров, показывающих перспективность этого подхода, приведен на схеме 13.11 (см.[12]).

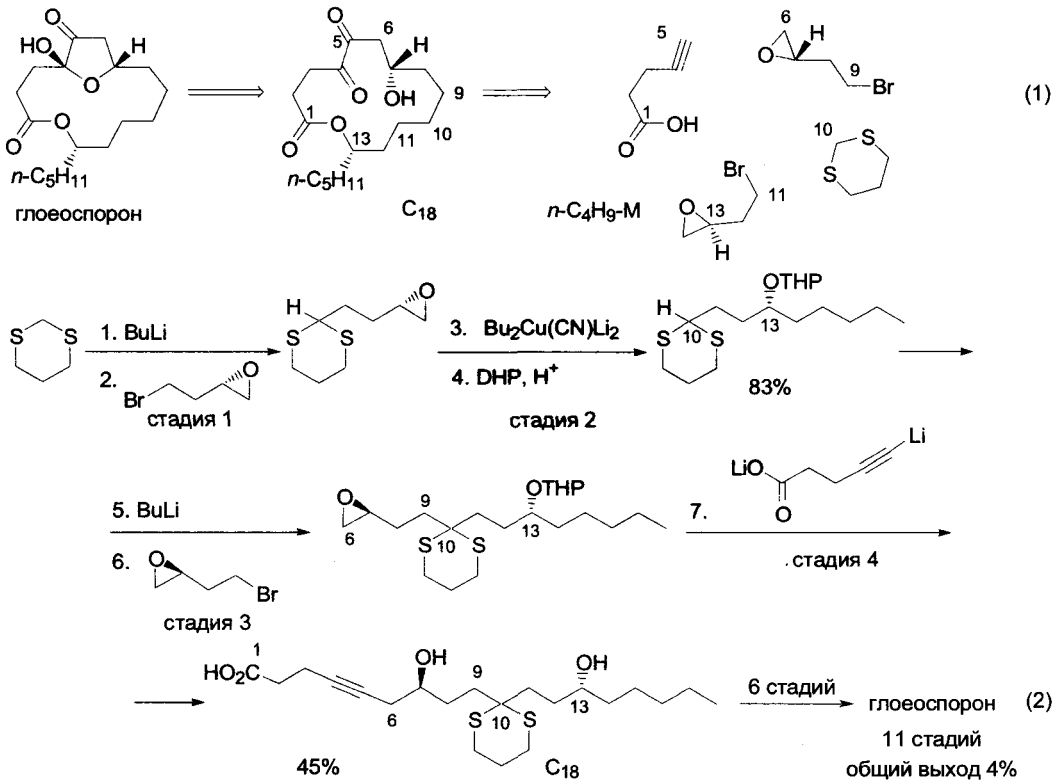
Действительно, взаимодействие исходного литийдитиана с бромэпоксидом C_4 при низкой температуре протекало исключительно как нуклеофильное замещение атома брома (стадия 1). Последующее региоселективное раскрытие эпосидного цикла под действием литиевого производного метилдитиана обеспечило возможность дальнейшего наращивания цепи (стадия 2). Наличие в одном из дитиановых фрагментов атома водорода при С-2 позволило провести формилирование по этому центру (стадия 3). Реакция Виттига с участием альдегидной группы завершила создание требуемой C_{10}-цепочки с общим выходом 50–60%, (стадии 1–3 проводились как *one pot*-последовательность превращений). Далее полученный продукт трансформировался в антибиотик вермикулин.

Схема 13.11



Ретросинтетический анализ структуры глоеоспорона, автоингибитора прорастания спор гриба, позволил в качестве одного из вариантов сборки полифункционального углеродного скелета этой молекулы составить схему синтеза, где в качестве связующего звена мог быть использован 1,3-дитиан, а в качестве структурных блоков для создания двух стереогенных центров — один и тот же (*S*)-(+)-4-бром-1,2-эпоксибутан (уравнение 1, схема 13.12).[13] Эта идея оказалась очень конструктивной. Действительно, в реальном син-

Схема 13.12



(1)

(2)

тезе, представленном в уравнении 2, дважды использованы стадии алкилирования 1,3-дитиана упомянутым выше бромэпоксидом (стадии 1 и 3) и два раза проведена реакция раскрытия эпоксидного цикла карбанионными реагентами (стадии 2 и 4). Реализация такой схемы позволила кратчайшим образом, без единой лишней операции получить требуемый ациклический предшественник, содержащий полный набор атомов углерода целевой структуры, и набор функций, позволивший в дальнейшем завершить энантиоселективный синтез глоеоспорона. Следует отметить, что именно благодаря выполненному синтезу удалось однозначно доказать абсолютную конфигурацию природного глоеоспорона и получить последний в количествах, позволяющих изучить особенности его биологической активности.

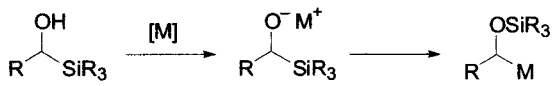
13.2.4 Реакции 2-силил-1,3-дитиан-2-иллития с эпоксидами. Перегруппировка Брука

В последние годы удалось разработать новые и очень перспективные подходы в области синтетического применения дитианов на основе реакций эпоксидов с 2-силилпроизводными 1,3-дитиана. Однако прежде чем обсуждать синтетические аспекты использования последних как эквивалентов карбонил-анионов, необходимо рассмотреть некоторые особенности реакционной способности кремнийорганических производных в условиях генерации анионных интермедиатов.

Еще в 1960–1970-х гг. было обнаружено, что при обработке α-силилзамещенных спиртов основаниями легко протекает 1,2-миграция силильного заместителя с атома углерода на атом кислорода (перегруппировка Брука, уравнение 1, схема 13.13).[14] В дальнейшем было установлено, что аналогичная перегруппировка может быть реализована и для β- или γ-силилзамещенных спиртов с образованием продуктов 1,3- или 1,4-миграции силильного заместителя соответственно (уравнение 2). Движущей силой перегруппировки Брука является значительно бóльшая прочность связи Si–O (120–130 ккал/моль) по сравнению со связью Si–C (75–85 ккал/моль). В принципе, эти превращения обратимы, но равновесие в показанных реакциях может быть практически целиком смещено вправо при наличии заместителя, стабилизирующего анионный центр на атоме углерода (например, если R' — электроноакцепторная группа). Этому также способствует дестабилизация алкоксидного фрагмента, что может быть обеспечено добавлением растворителей, сольватирующих катион, таких как ГМФТА.

Схема 13.13

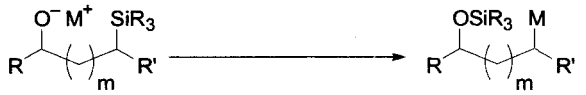
1,2-миграция



(1)

1,n-миграция

n = m + 3

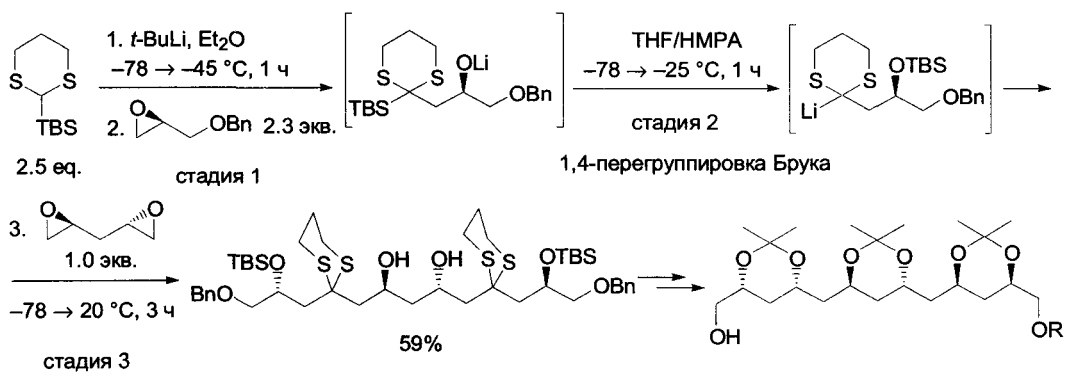


(2)

В литературе описано много примеров включения перегруппировки Брука как стадии переноса анионного центра с кислорода на углерод, что обеспечивает возможность последующей внутри- или межмолекулярной атаки электрофила по этому центру.[14] Однако, пожалуй, наиболее эффектными и интересными оказались результаты разработки подходов, основанных на использовании 2-силил-1,3-дитианов как эквивалентов формил-аниона.

Примеры превращений, иллюстрирующих общий принцип этих подходов, рассмотрены на схеме 13.14 (см.[15]). В качестве исходного эквивалента карбонил-бис-аниона был использован 2-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3-ди-

Схема 13.14

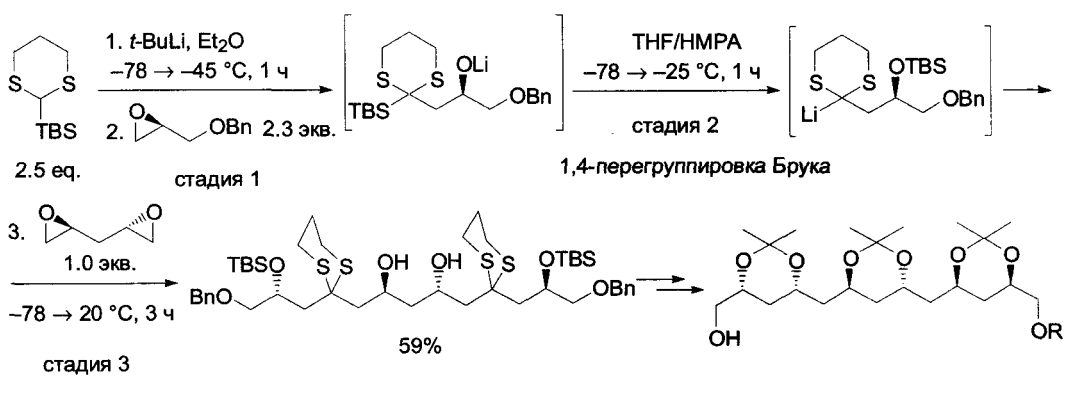


тиан. Наличие в этом реагенте силильной группы, способной обеспечить дополнительную стабилизацию карбанионного центра, позволило провести стадии литирования и моноалкилирования в оптимальных условиях под действием сильного основания (стадии 1 и 2). Получающийся литиевый алкоголят при добавлении в среду сорастворителя и повышении температуры претерпевал 1,4-перегруппировку Брука с образованием стабильного литиевого производного 1,3-дитиана (стадия 3). Последующая обработка этого интермедиата бензилбромидом или эпихлоргидрином (уравнения 1 и 2 соответственно) привела с хорошим выходом к полифункциональным аддуктам, которые, таким образом, были получены по схеме сборки из трех простых предшественников. Необходимо подчеркнуть, что основным фактором, обеспечившим эффективность этих синтезов, было проведение стадий моноалкилирования и перегруппировки Брука как кинетически раздельных реакций, что обепечило полноту протекания каждой из стадий в оптимальных условиях (длительная выдержка при низкой температуре для стадии 2 и добавка ГМФТА с повышением температуры для стадии 3).

Этот подход оказался чрезвычайно удобным и, можно сказать, универсальным применительно к задаче диастереоселективного синтеза различных полифункциональных субстратов.

Так, в одном варианте рассмотренной выше схемы сборки на ее завершающей стадии использовали бифункциональный электрофил, который вводили в реакцию с 2 экв. нуклеофила на основе 1,3-дитиана, полученного на стадиях 1 и 2 (схема 13.15). Суммарный итог приведенного превращения — *one-pot*-образование четырех связей углерод-углерод и получение сложного 1,3-полифункционального производного в виде индивидуального диастереомера (стадия 3).[16] В этом синтезе в качестве электрофилов использовались энатиомерно чистые эпоксиды, и полученный аддукт далее был превращен в ацетонидное производное полиола, содержащего 6 хиральных центров, — один из ключевых полупродуктов в полном синтезе природных полиольных антибиотиков. Уместно отметить, что другие схемы энантиоселективного синтеза такого синтетического блока несравненно более трудоемки, чем рассмотренный путь тандемной последовательности.

Схема 13.15

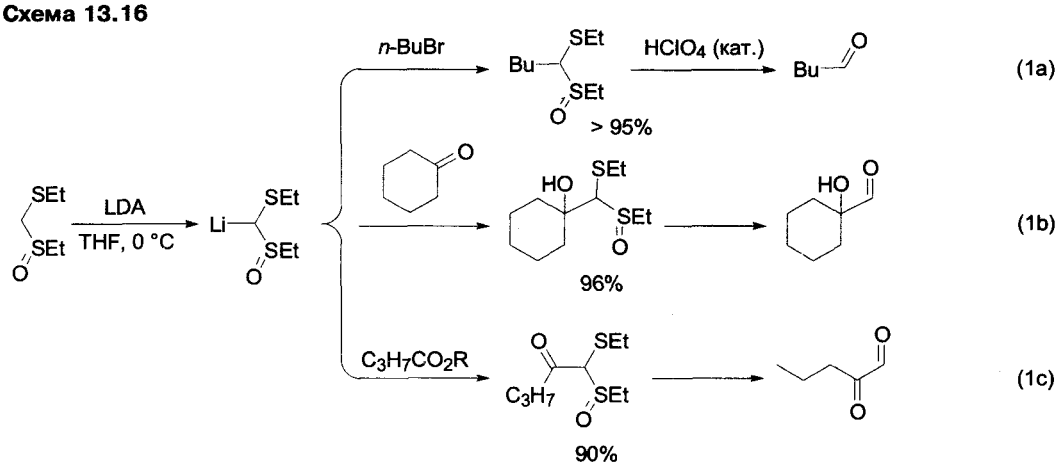


13.3 Ациклические тиоацетали

Принцип обращения полярности карбонильной группы был широко использован для разработки целой серии реагентов, способных, подобно 1,3-дитиану, служить синтетическими эквивалентами ацил-анионных синтонов.

Ближайшими аналогами дитианов являются ациклические тиоацетали и, в особенности, их моносульфоксидные производные. Некоторые примеры их препаративного применения рассмотрены на схемах 13.16–13.21.

Схема 13.16



Удобным эквивалентом формил-аниона является монооксид диэтилдитиоацеталя формальдегида. Соответствующее литиевое производное легко реагирует с такими электрофилами как алкилбромиды, кетоны или сложные эфиры, причем эти реакции протекают, как правило, с почти количественными выходами (уравнения 1a–c, схема 13.16).[17]

На схеме 13.17 приведены примеры, свидетельствующие о надежности использования в реакциях присоединения по Михаэлю дитиопроизводных, получаемых из высших альдегидов.[18] Результатом этих превращений является создание 1,4-дикарбонильного фрагмента. Во многих случаях для этой цели удобнее всего применять реакции именно такого рода, особенно если учесть, что использование альтернативных реагентов, производных 1,3-дитиана, далеко не всегда обеспечивает высокую селективность 1,4-присоединения.

Одной из иллюстраций препаративных достоинств рассматриваемого варианта присоединения эквивалента ацил-аниона по Михаэлю может служить синтез дигидрожасмона, приведенный на схеме 13.18. Этот синтез был выполнен с высоким суммарным выходом из простейших предшественников в 4 стадии, причем на ключевых стадиях сборки углеродного скелета монооксид тиоацеталя формальдегида выступает в роли C_1-звена, последовательно образующего две новые углерод-углеродные связи.[19]

Взаимодействие 1,n-бис-электрофилов с реагентами рассматриваемого типа удобно использовать в синтезе производных циклобутана и циклопентана. При этом в качестве электрофилов возможно использование симмет-

Схема 13.17

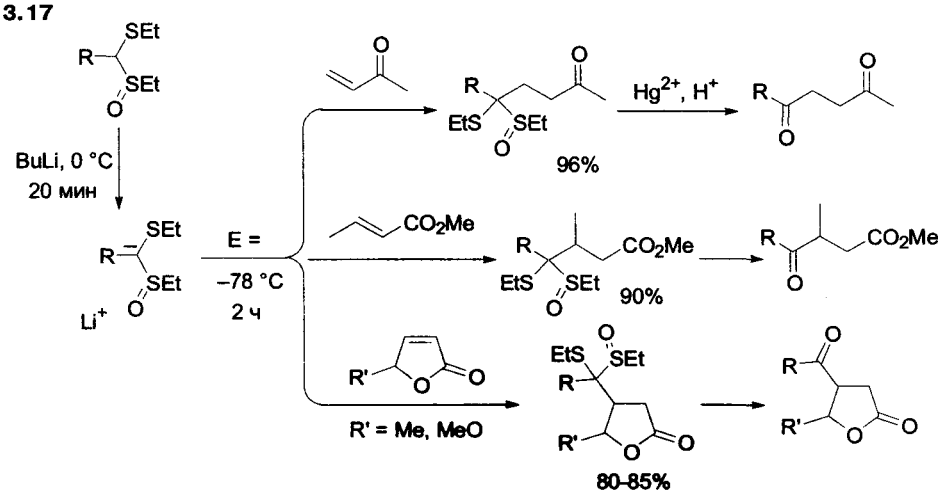
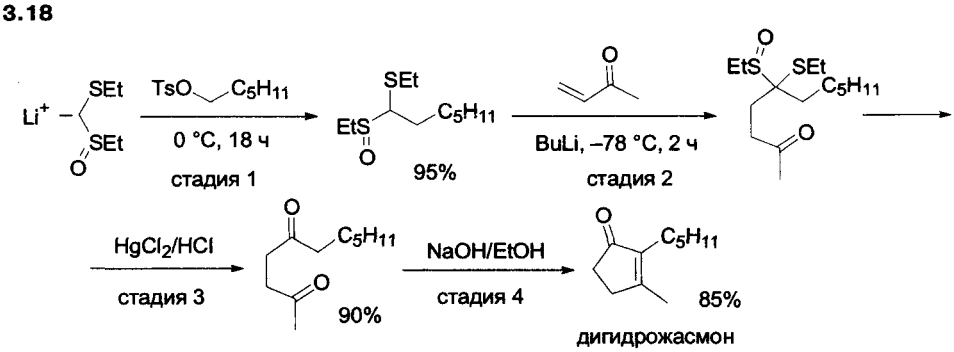


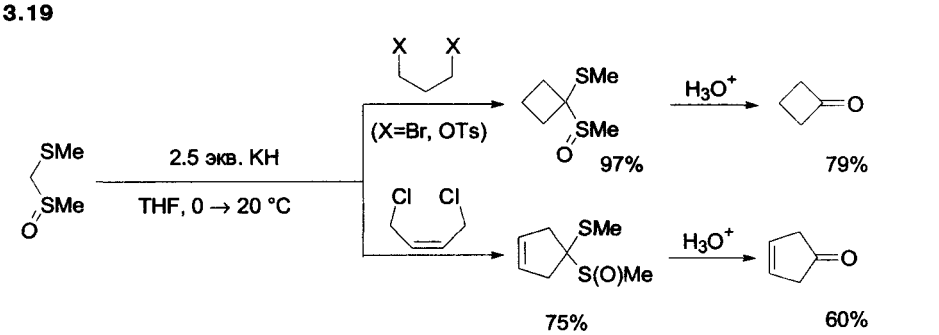
Схема 13.18



ричных производных, и в синтезах, показанных на схеме 13.19, не требуется прибегать к высокому разбавлению для подавления конкурирующих реакций образования димерных продуктов.[20]

Следует также подчеркнуть, что аддукты, образующиеся в реакциях алкилирования монооксидов тиоацеталей, легко претерпевают гидролиз под действием разбавленных кислот, что выгодно отличает их от продуктов алкилирования 1,3-дитианов.

Схема 13.19



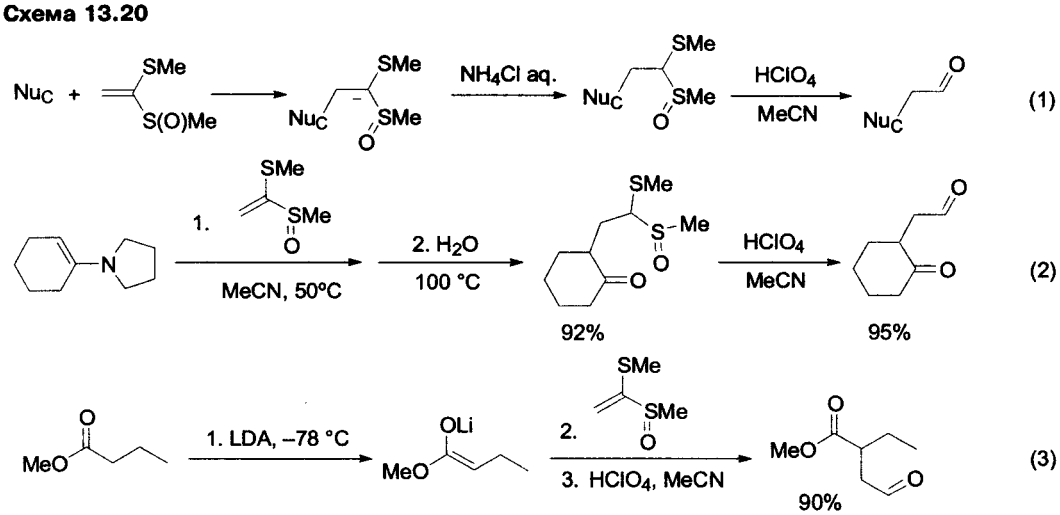
13.4 Монооксиды тиоацеталей кетена

Способность тиоацетальной группы к эффективной стабилизации α-карбанионного центра обусловила возможность разработки ряда новых и препаративно интересных методов, основанных на использовании дитиоацеталей кетена как акцепторов Михаэля. Рассмотрим это на примерах реакций ациклических монооксидов дитиоацеталей кетена.

Как представлено в общем виде в уравнении 1 на схеме 13.20, непосредственным результатом присоединения С-нуклеофилов к метил(1-метилтиовинил)сульфоксиду является образование стабилизированного карбанионного интермедиата, протонирование которого с последующим гидролизом приводит к соответствующему альдегиду.

В этой реакции в качестве С-нуклеофилов можно использовать различные реагенты, как нейтральные — типа енаминов (уравнение 2), так и ионные — типа литиевых енолятов (уравнение 3).[21] Конечным результатом этих превращений является образование 1,4-дикарбонильных производных, причем стадия присоединения по Михаэлю и последующий гидролиз аддукта протекают с очень хорошим выходом. Отметим, что этот метод получения 1,4-дикарбонильных соединений по своей эффективности и удобству исполнения не уступает альтернативным вариантам получения таких соединений с использованием нитросоединений (например, основанных на присоединении енолятов к нитроалкенам).

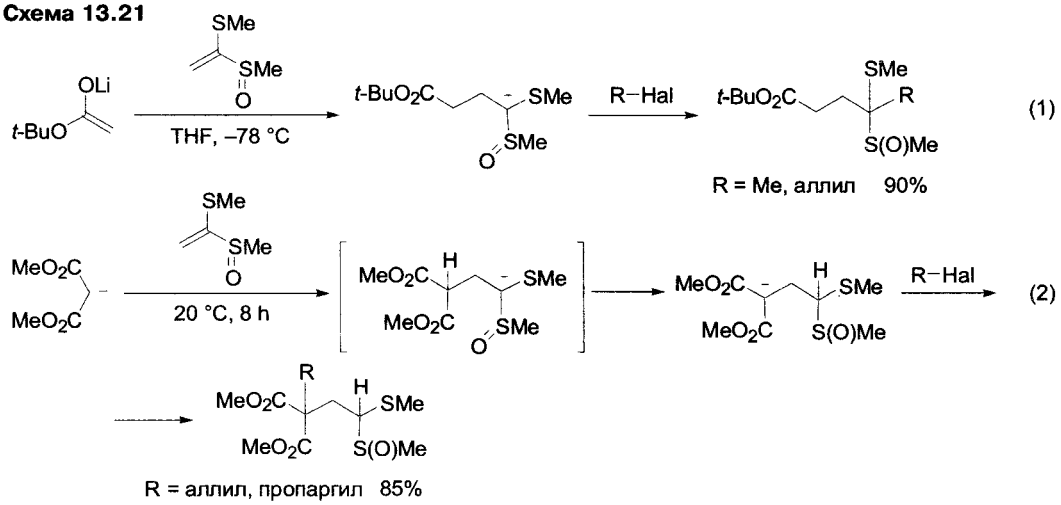
Схема 13.20



Поскольку в результате присоединения карбанионных реагентов к производному кетена первоначально образуется карбанион, стабилизированный двумя серосодержащими группами, логично было попытаться использовать последний в реакциях с С-электрофилами. При этом было обнаружено, что результатом таких реакций может быть как прямое алкилирование по тиоацетальному фрагменту (уравнение 1, схема 13.21), так и 1,3-сдвиг протона с последующим образованием новой связи по атому углерода нуклеофильного реагента (уравнение 2).[22] Естественно, что последнее направление становится доминирующим в случае использования нуклеофилов типа диал-

килмалоната. Оба этих результата представляют интерес для использования в синтезе, особенно если учесть высокие выходы получаемых аддуктов тандемного присоединения.

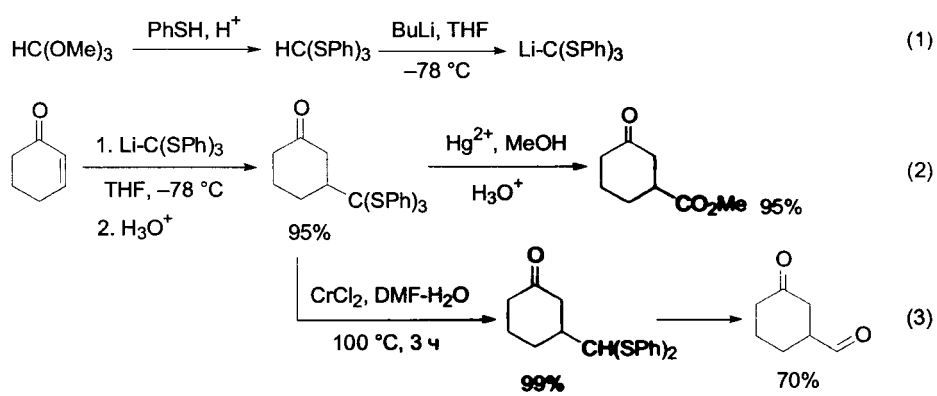
Схема 13.21



13.5 Трис(арилтио)ортомуравьиный эфир

В заключение обсуждения синтетических возможностей использования стабилизированных серосодержащими группами карбанионов целесообразно рассмотреть некоторые результаты реакций трис(арилтио)ортомуравьиного эфира. Этот реагент, который обычно получают по простой схеме из ортомуравьиного эфира, легко металлируется при действии бутиллития с образованием трис(фенилтио)метиллития (уравнение 1, схема 13.22). В препаративной практике это производное можно использовать для 1,4-присоединения к енонам в качестве эквивалента карбоксил- или формил-анионных синтонов (уравнения 2 и 3 (см.[23])). Примечательно, что, хотя известно довольно много эквивалентов такого рода синтонов (например, цианид-анион или нитрометан), отличительной особенностью обсуждаемых превра-

Схема 13.22

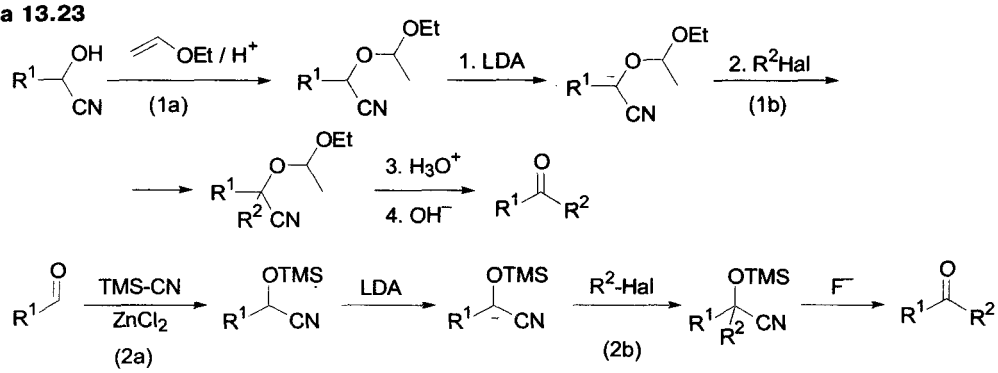


щений является их высокая селективность (не наблюдается образования продуктов 1,2-присоединения, как в реакциях с цианидом, или продуктов полиалкилирования, как это может иметь место в реакциях с нитрометаном) и хорошая суммарная эффективность реакций.

13.6 Защищенные циангидрины альдегидов

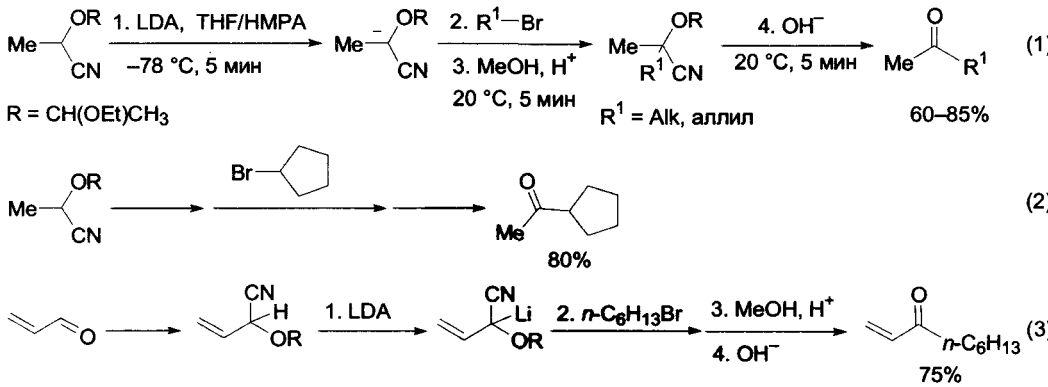
Среди различных эквивалентов ацил-аниона очень заметное место занимают такие традиционные производные альдегидов, как циангидрины, точнее — их О-защищенные производные.[1b] В качестве последних обычно используются 1-этоксиэтильные или триметилсилильные производные, получение которых показано на схеме 13.23 (уравнения 1а и 2а соответственно). При действии LDA эти соединения легко превращаются в соответствующие литиевые реагенты, которые далее могут вводиться в реакцию с различными электрофилами (см. ниже), что приводит к образованию соответствующих защищенных производных кетонов (уравнения 1b и 2b). В случае этоксиэтильных эфиров циангидринов удаление защиты проводят путем последовательной обработки разбавленной кислотой, а затем щелочью. Перевести триметилсилильные производные в соответствующие кетоны можно либо аналогичным образом, либо в более мягких условиях — обработкой фторид-анионом. Конечным итогом показанных в общем виде превращений является образование углерод-углеродной связи между ацил-анионом и остатком электрофила.

Схема 13.23



Как видно на примере этоксиэтилового эфира циангидрина ацетальдегида (уравнение 1, схема 13.24), металлирование такого рода производных протекает легко в стандартных условиях обработки LDA, а получающееся литиевое производное достаточно стабильно даже при комнатной температуре. На стадии алкилирования могут использоваться самые различные алкильные электрофилы, что позволяет рассматривать данное превращение как общий метод получения кетонов алифатического ряда. Одной из полезных особенностей этого метода является возможность его использования даже применительно к электрофилам типа *втор*- или *трет*-алкилгалогенидов, склонным претерпевать элимирование под действием карбанионных реагентов. К числу такого рода электрофилов относится, например, циклопентилбромид, возможность легкого превращения которого в ацильные производные по рассматриваемой схеме представлена в уравнении 2.

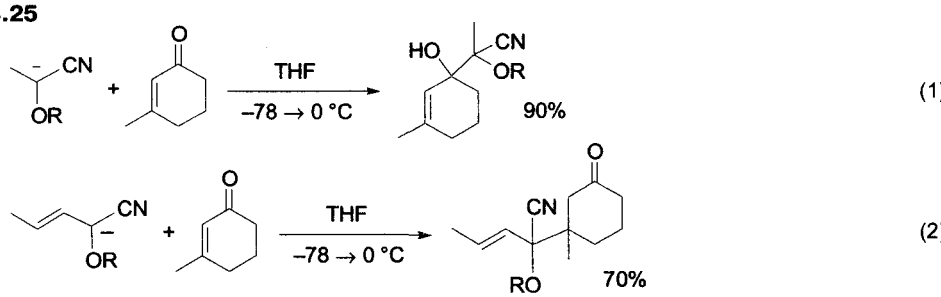
Схема 13.24



Металлирование циангидрина, производного акролеина, приводит к образованию карбаниона аллильного типа, реакция которого с алкилгалогенидами протекает с полной селективностью и приводит к алкилвинилкетонам (уравнение 3). Данный способ может считаться одним из самых практичных путей синтеза этих соединений в больших количествах.[24]

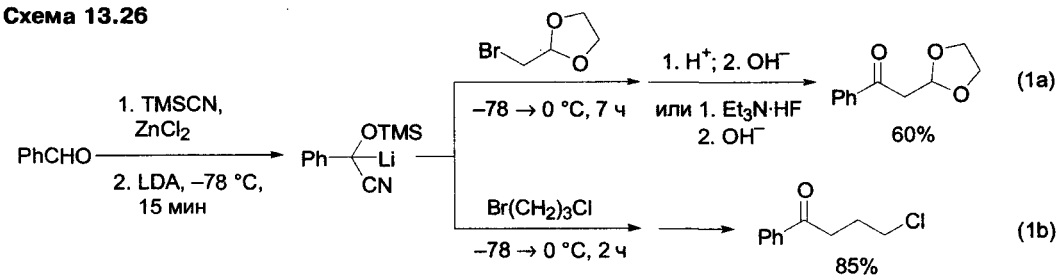
В реакциях с сопряженными енонами в зависимости от природы циангидринного реагента может наблюдаться образование продуктов как 1,2-, так и 1,4-присоединения. Селективное 1,2-присоединение характерно для реакций циангидринов насыщенных альдегидов (уравнение 1, схема 13.25). В то же время реакции с циангидринами сопряженных еналей протекают с практически полной 1,4-региоселективностью присоединения (уравнение 2), что делает реакции последнего типа удобным путем получения винилзамещенных 1,4-дикетонов, ценных полупродуктов органического синтеза.[25]

Схема 13.25



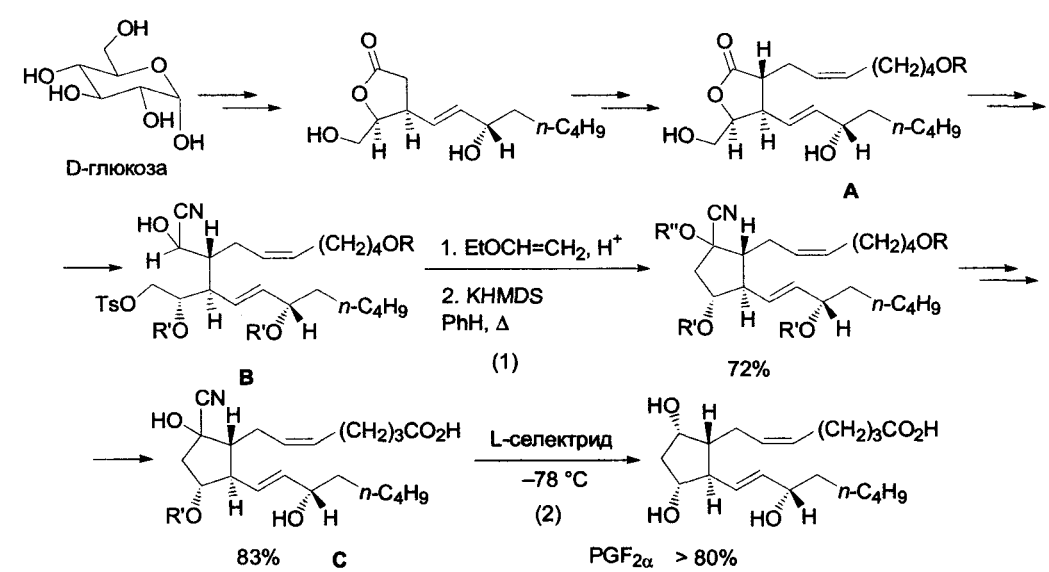
В ряде случаев в качестве реагентов нуклеофильного ацилирования удобно применять триметилсилильные производные циангидринов. Получение этих реагентов, как и их металлирование, проводятся по хорошо разработанным стандартным методикам. То же самое можно сказать об общих аспектах использования полученных литиевых производных в реакциях алкилирования. Как следует из схемы 13.26, в качестве электрофилов в этих реакциях также возможно использование полифункциональных соединений, таких как бромацетали (уравнение 1a) или 1,3-дигалогениды (уравнение 1b).[26]

Схема 13.26



На схеме 13.27 показаны основные этапы одного из самых эффективных полных синтезов энантиомерно чистых простагландинов, успех которого во многом был определен использованием защищенного цианогидрина как эквивалента ацил-аниона во внутримолекулярном варианте нуклеофильного ацилирования.[27] Оригинальность этого синтеза и его отличие от большинства других синтезов простагландинов (см., например, синтезы, рассмотренные в гл. 10) заключается прежде всего в том, что в выбранной синтетической схеме создание циклопентанового остова структуры перенесено на завершающие стадии синтеза. В то же время α,β-дизамещенный бутиролактон A, содержащий все атомы углерода целевой молекулы и четыре из пяти требуемых хиральных центров с нужной конфигурацией, получают в несколько стадий из D-глюкозы. Восстановление лактонного фрагмента до полуацеталя и последующее присоединение HCN привели к цианогидрину B, который далее стандартным образом превращался в этоксиэтильное производное. Ключевая стадия всего синтеза — внутримолекулярная циклизация последнего с замыканием пятичленного цикла — протекала с высоким выходом (уравнение 1). Наличие в полученном продукте защищенной карбонильной группы позволило избежать осложнений, связанных с лабильностью β-гидроксикарбонильного фрагмента, и гладко провести

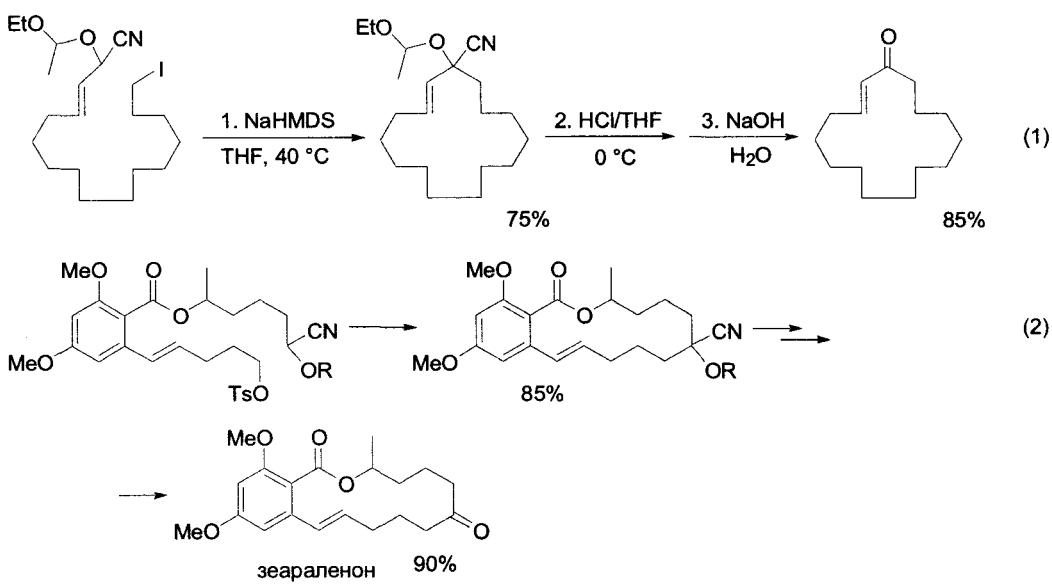
Схема 13.27



ряд последующих превращений функциональных групп для перехода к полупродукту С (например, окисление спиртового гидроксила в боковой цепи в карбоксильную группу). Удаление защиты карбонильной группы проводилось на последней стадии синтеза одновременно с восстановлением кетогруппы (уравнение 2), результатом чего и стало получение простагландина $PGF_{2\alpha}$, одного из самых лабильных представителей этой группы природных соединений.

Очень удачным оказалось использование циангидринной методологии нуклеофильного ацилирования применительно к задаче макроциклизации, как это показано в уравнениях 1 и 2 на схеме 13.28. В первом из этих превращений был получен *транс*-циклопентадец-2-енон, синтетический предшественник природных душистых веществ мускона и экзальтона. Во втором случае результатом циклизации было получение рацемата природного макролида зеараленона, содержащего 14-членное кольцо.[28] Важно отметить не только высокую эффективность образования макроциклических систем, но и тот факт, что в этих реакциях не пришлось прибегать к технике высокого разбавления, обычно используемой во многих реакциях макроциклизации.

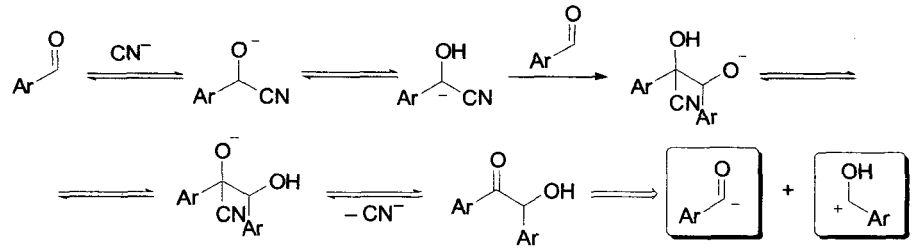
Схема 13.28



13.7 Реакции альдегидов в условиях катализа цианид-ионом или солями тиазолия

Интересно, что первые сведения о способности циангидринов выступать в роли переносчиков ацил-анионов были получены в самом начале XX в.[29] Более 100 лет назад было обнаружено, что в присутствии цианид-иона протекает самоконоденсация ароматических альдегидов с образованием димерных продуктов — бензоинов. На схеме 13.29 представлен механизм этой конденсации, который включает в качестве ключевых стадий образование

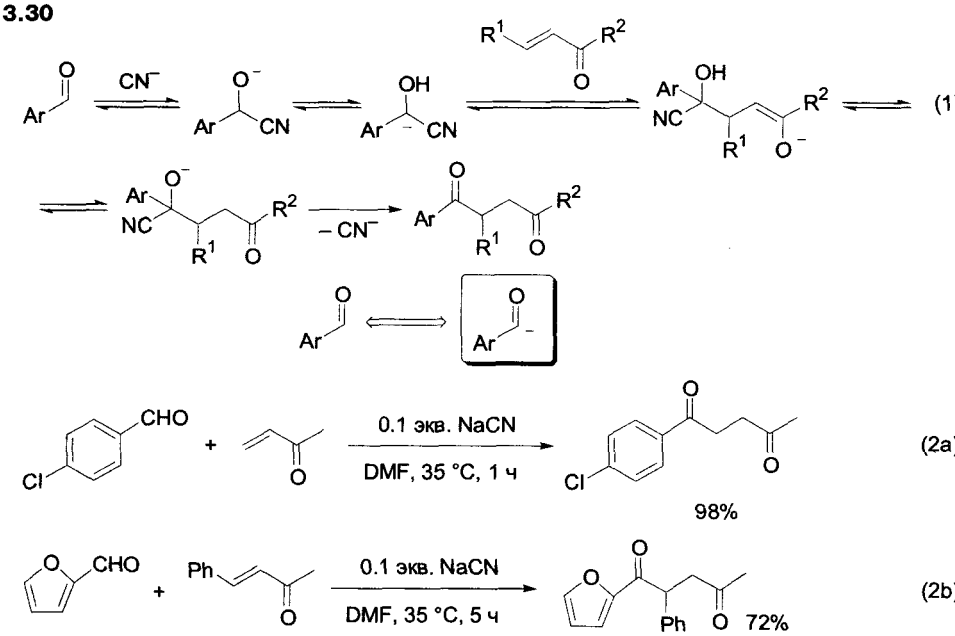
Схема 13.29



алкоголята цианогидрина, его перегруппировку в соответствующий стабилизированный карбанион и присоединение последнего по карбонильной группе второй молекулы исходного альдегида.[30]

В первоначальном варианте эта реакции применялась почти исключительно для синтеза бензоинов — отсюда она и получила название бензоиновой конденсации. Однако в 1970-х гг. было найдено, что в условиях цианидного катализа можно также проводить реакцию ароматических альдегидов как синтетических эквивалентов ароил-анионов с акцепторами Михаэля, как показано в уравнении 1 на схеме 13.30. Это превращение может быть проведено с участием альдегидов аренового и гетаренового ряда и допускает также вариации в природе акцептора Михаэля. Конкретные примеры, приведенные в уравнениях 2a и 2b, свидетельствуют о препаративной эффективности реакции.[31]

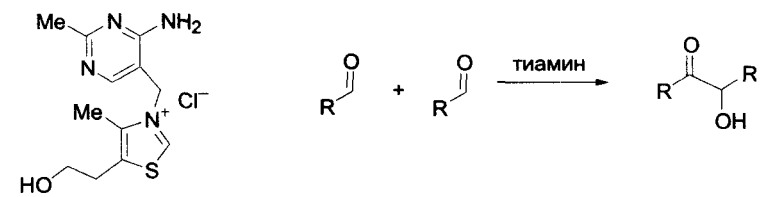
Схема 13.30



Рассмотренные примеры цианидного катализа довольно очевидным образом интерпретируются в терминах концепции обращения полярности карбонильной функции. Интересно, что обращение полярности альдегидной группы может быть также обеспечено с использованием совершенно

иных катализаторов и в других условиях проведения реакции, а именно, при катализе солями тиазолия в присутствии третичных аминов. Указанием на возможность разработки такого метода послужили данные биохимических исследований, показавших, что витамин B_1, содержащий в своем составе остаток тиазолия, является коферментом, катализирующим синтез ацилоинов в биосинтетических превращениях (схема 13.31).

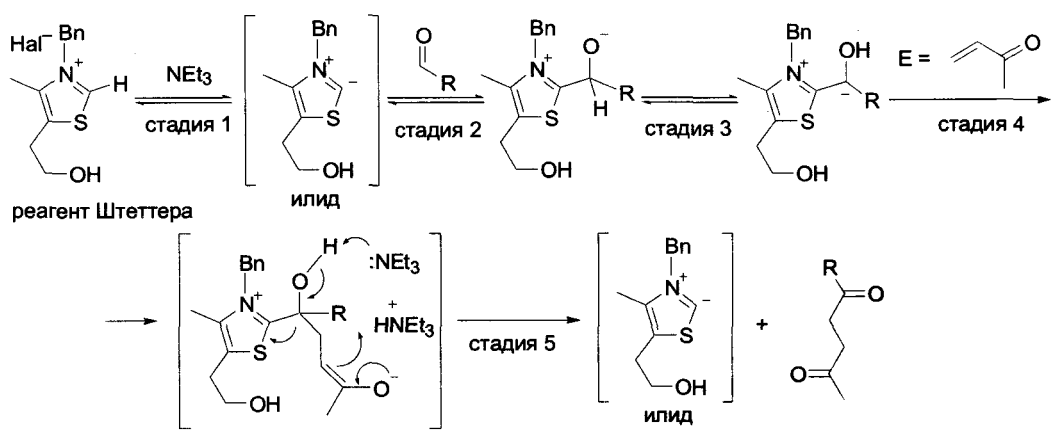
Схема 13.31



витамин B_1 (тиамин)

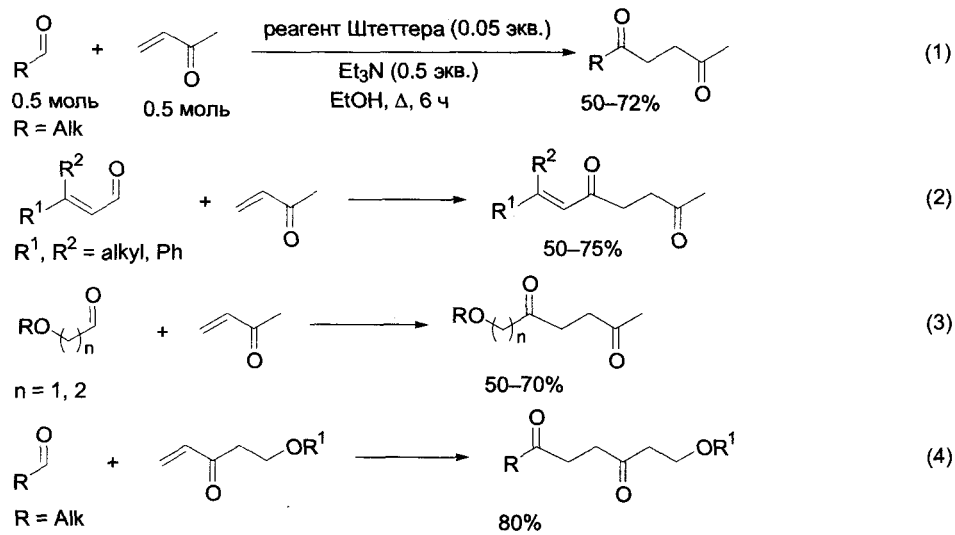
Изучение возможности моделирования аналогичного превращения под действием производных тиазолия позволило предложить в качестве наиболее эффективного и дешевого катализатора соль β-гидроксиэтилзамещенного тиазолия (реагент Штеттера).[32] Этот катализатор оказался особенно эффективным для промотирования присоединения альдегидов как эквивалентов ацил-анионов к акцепторам Михаэля. Механизм этой реакции показан на схеме 13.32. Ключевой стадией является генерация активной каталитической частицы — илида тиазолия (стадия 1). Взаимодействие последнего с альдегидом (стадии 2 и 3) и дает интермедиат, способный служить переносчиком ацил-аниона к двойной связи метилвинилкетона (стадия 4). На завершающей стадии цикла происходит регенерация илида и образование продукта присоединения, 1,4-дикетона (стадия 5).

Схема 13.32



Синтетические аспекты использования тиазолий-катализируемой реакции альдегидов с акцепторами Михаэля очень разнообразны. К наиболее интересным из них в препаративном отношении относятся синтезы разнообразных производных 1,4-дикетонов; некоторые из них приведены на схеме 13.33.

Схема 13.33



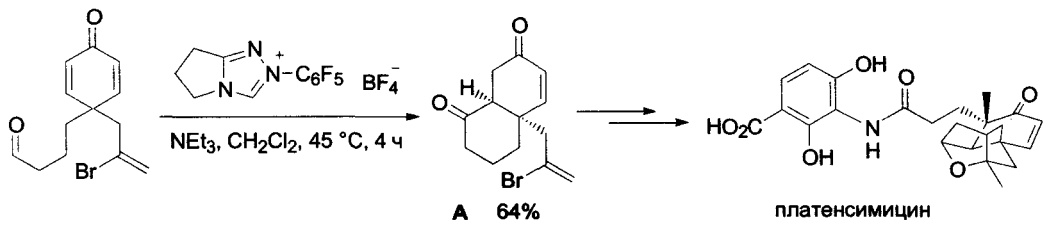
Как показано в уравнении 1, присоединение альдегидов по двойной связи такого типичного акцептора Михаэля, как метилвинилкетон, может эффективно проводиться как крупномасштабный синтез при минимальном расходе катализатора (во многих случаях и без использования растворителей).[33] В уравнении 2 представлен вариант реакции, в которой сопряженный еналь выступает в качестве эквивалента акрилоил-аниона. Похожую схему реакции мы уже приводили выше для реакций с участием этоксиэтилциангидринов (схема 13.25), но препаративные преимущества тиазолиевого катализа представляются здесь бесспорными. В уравнениях 3 и 4 показаны некоторые возможности использования функционально замещенных альдегидов или енонов в синтезе соответствующих замещенных 1,4-дикетонов. Надо отметить, что реализация превращений показанных типов возможна лишь благодаря предельно мягким условиям проведения рассматриваемого варианта реакции Михаэля.

Успешная разработка путей синтеза 1,4-дикетонов, содержащих самый разнообразный набор заместителей (в том числе функциональных), имела особое значение в связи с тем, что производные этого типа широко применяются для получения таких важнейших синтетических блоков, как пятичленные гетероциклы или производные циклопентенонов.

Реакция Штеттера была удачно использована в полном синтезе платенсимицина, недавно выделенного антибиотика, обладающего новым механизмом действия по отношению к ряду патогенных бактерий. В этом синтезе с помощью реакции Штеттера был получен *цис*-сочлененный бициклический ендион **A**, являющийся ключевым полупродуктом в синтезе целевой структуры (схема 13.34). В данном превращении внутримолекулярное присоединение альдегидной группы по сопряженной двойной связи моноциклического предшественника проводилась в присутствии соли триазолия как наиболее активного катализатора.[34]

Приведенный выше фактический материал показывает, что формулировка концепции обращения полярности карбонильной группы позволила разработать целый набор методов, открывших принципиально новые возмож-

Схема 13.34



A **64%** платенсимицин

ности использования карбонилсодержащих соединений для решения препаративных задач, которые ранее не могли решаться на основе рассмотрения базовых свойств карбонильной группы как электрофила. Более того, благодаря этому резко расширились возможности ретросинтетического анализа целевых структур, поскольку в распоряжении синтетиков появилась возможность оперировать синтонами противоположной полярности как для решения частных задач создания того или иного фрагмента, так и при рассмотрении наиболее перспективных путей тандемных сборок полифункциональных структур.

13.8 Литература

1. (a) D.Seebach, Methods and Possibilities of Nucleophilic Acylation, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 639-649; (b) O.W.Lever, New Horizons in Carbonyl Chemistry: Reagents for Nucleophilic Acylation, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1943–1971
2. E.J.Corey, D.Seebach *Angew, Chem. Int. Ed., Engl.* **1965**, *4*, 1075
3. (a) D.Seebach, E.J.Corey *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231; (b)B.-T.Gröbel, D. Seebach, Umpolung of the Reactivity of Carbonyl Compounds Through Sulfur-Containing Reagents, *Synthesis* **1977**, 357
4. P.C.B.Page, M.B. van Niel, J.C.Prodger, Synthetic Uses of the 1,3-Dithiane Grouping from 1977 to 1988, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7643–7677
5. D.Seebach, N.R.Jones, E.J.Corey *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 300
6. K.C.Nicolaou, S.P.Seitz, W.J.Sipio, J.F.Blount *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *191*, 3884
7. (a) K.C.Nicolaou, P.S.Baran, The CP Molecule Labyrinth: A Paradigm of How Endeavors in Total Synthesis Lead to Discoveries and Inventions in Organic Synthesis, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2678-2720; (b) K.C.Nicolaou, S.A.Snyder, CP-Molecules, ch. 13 in Classics in Total Synthesis II, 2003, VCH, Weinheim
8. T.Mukhopadhyay, D.Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385
9. L.Wartski, M.El Bouz *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3285
10. F.E.Ziegler, J.A.Schwartz *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4643
11. A.G.M.Barrett, N.K.Capps *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5571
12. D.Seebach, B.Seuring, H.-O.Kalinowski, W.Lubosch, B.Renger *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 264
13. G.Adam, R.Zibuck, D.Seebach *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6176
14. (a) A.G.Brook, Molecular Rearrangements of Organosilicon Compounds, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77; (b) W.H.Moser, The Brook Rearrangement in Tandem Bond Formation Strategies, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2065
15. A.B.Smith III, A.M.Boldi *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6925
16. A.B.Smith III, S.M.Pitram, A.M.Boldi, M.J.Gaunt, C.Sfouggatakis, W.H.Moser *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14435
17. (a) J.E.Richman, J.L.Herrmann, R.H.Schlessinger *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3267; (b) J.L.Herrmann, J.E.Richman, P.J.Wepplo, R.H.Schlessinger *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4707

18. J.E.Richman, J.L.Herrmann, R.H.Schlessinger *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3271
19. J.E.Richman, J.L.Herrmann, R.H.Schlessinger *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3275
20. (a) K.Ogura, M.Yamashita, M.Suzuki, G.Tsuchihashi *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3653; (b) K.Ogura, M.Yamashita, S.Furukawa, M.Suzuki, G.Tsuchihashi *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2767
21. J.L.Herrmann, G.R.Kieczykowski, R.F.Romanet, P.J.Wepplo, R.H.Schlessinger *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4711
22. J.L.Herrmann, G.R.Kieczykowski, R.F.Romanet, R.H.Schlessinger *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4715
23. (a) A.-R.B.Manas, R.A.J.Smith *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 217; (b) T.Cohen, S.M.Nolan *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3533; (c) K.Ramig, M.Bhupathy, T.Cohen *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2678
24. G.Stork, L.Maldonado *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5286
25. G.Stork, L.Maldonado *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5272
26. (a) S.Hünig, G.Wehner, *Synthesis* **1975**, 180; (b) S.Hünig, G.Wehner, *Synthesis* **1975**, 391; (c) K.Deuchert, U.Hertenstein, S.Hünig, G.Wehner *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2045
27. (a)G.Stork, T.Takahashi, I.Kawamoto, T.Suzuki *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8272; (b) G.Stork, T.Takahashi *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275; (c) K.C.Nicolaou, E.J.Sorensen, Prostaglandin A_2 (PGA_2) and Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), ch. 9 in Classics in Total Synthesis, 1995, VCH, Weinheim
28. (a)T.Takahashi, T.Nagashima, J.Tsuji *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1359; (b) T.Takahashi, H.Ikeda, J.Tsuji *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1363
29. (a) A.Lapworth, *J. Chem. Soc.* **1903**, *83*, 995; (b) A.Lapworth *J. Chem. Soc.* 1904, 85, 1206
30. (a) W.S.Ide, J.S.Buck, The synthesis of benzoins, *Org. React.* **1948**, *4*, 269–304; (b) J.D.Albright, Reactions of Acyl Anion Equivalents Derived from Cyanohydrins, Protected Cyanohydrins and α-Dialkylaminonitriles, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3207
31. H.Stetter, M.Schreckenberg *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2453
32. H.Stetter, Catalyzed Addition of Aldehydes to Activated Double Bonds — A New Synthetic Approach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 639–647
33. (a) H.Stetter, H.Kuhlmann *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4505; (b) H.Stetter, H.Kuhlmann *Synthesis* **1975**, 379
34. K.C.Nicolaou, Y.Tang, J.Wang *Chem. Commun.* **2007**, 1922

Глава 14. Перегруппировка Кляйзена

14.1 Введение 359
14.2 [3,3]-Сигматропная перегруппировка аллилвиниловых эфиров 360
14.2.1 Общая характеристика реакции 360
14.2.2 Применение в синтезе природных соединений 361
14.3 Реакция Кэррола 365
14.4 Катализ кислотами Льюиса 367
14.5 Перегруппировки ацеталей кетенов 369
14.5.1 Использование ортоэфиров для генерации ацеталей кетенов 370
14.5.2 Силилацетали кетенов в перегруппировках Кляйзена 371
14.6 Некоторые особенности реакций циклических виниловых эфиров и ацеталей кетенов 377
14.7 Синтез аллилвиниловых эфиров по реакциям Виттига и Теббе 379
14.8 Перегруппировка Кляйзена в биохимических процессах 381
14.9 Перегруппировки тиа- и аза-Кляйзена 382
14.10 Литература 384

14.1 Введение

Выше мы рассмотрели методы образования новых углерод-углеродных связей с участием функциональных центров исходных веществ, углеродный скелет которых в неизмененном виде сохранялся в структуре получающихся продуктов.

Принцип минимальных структурных изменений при химической реакции был сформулирован Августом Кекуле в 1858 г. как один из фундаментальных принципов органической химии. Однако незыблемость этого постулата очень скоро была поставлена под сомнение. Действительно, уже в 1860 г. Рудольф Фиттиг обнаружил, что полученный им ранее продукт восстановительной димеризации ацетона под действием металлического натрия (пинакон) превращается при обработке серной кислотой в нечто, имеющее очень мало общего с исходным соединением. Структура этого продукта (пинаколина) была окончательно установлена в 1873 г. А.М.Бутлеровым, который также впервые предложил для описания подобного рода превращений понятие *молекулярная перегруппировка* углеродного скелета (подробнее об этой истории см.[1]).

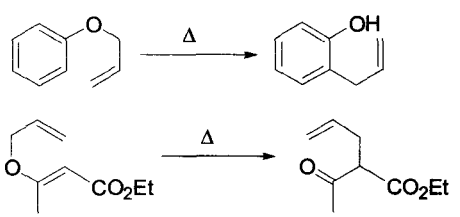
В последующие годы было открыто большое число молекулярных перегруппировок, различных по механизму и характеру структурных изменений. Здесь мы рассмотрим ряд сигматропных перегруппировок, наиболее часто используемых в качестве препаративно важных методов современного органического синтеза. К такого рода реакциям прежде всего относится [3,3]-сигматропная перегруппировка аллилвиниловых эфиров (перегруппировка Кляйзена) и родственных соединений.

14.2 [3,3]-Сигматропная перегруппировка аллилвиниловых эфиров

14.2.1 Общая характеристика реакции

В 1912 г. Людвиг Кляйзен опубликовал работу под названием «О перегруппировке фенилаллиловых эфиров в *о*-аллилфенолы».[2] Интересно, что хотя вся статья, включая эксперимент, была посвящена именно этому типу превращений (уравнение 1, схема 14.1), в первом абзаце работы отмечалось, что при перегонке аллилового эфира енола ацетоуксусного эфира в присутствии хлорида аммония наблюдалось образование С-аллилированного ацетоуксусного эфира (уравнение 2).

Схема 14.1



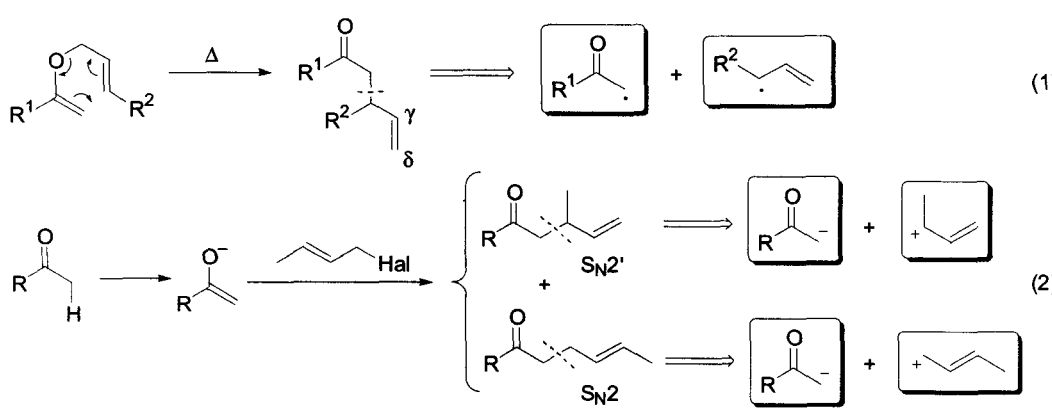
(1)

(2)

На протяжении довольно долгого времени перегруппировка Кляйзена использовалась почти исключительно в синтезе ароматических соединений. Препаративный потенциал этой реакции для алифатического ряда начал разрабатываться лишь в начале 1950-х гг., что было обусловлено интенсивными исследованиями в области синтеза природных ациклических соединений и возникшей в связи с этим необходимостью создания новых методов образования углерод-углеродной связи.

Общая схема [3,3]-сигматропной перегруппировки аллилвиниловых эфиров приведена в уравнении 1 на схеме 14.2 (см.[3]). Результатом этого превращения является образование γ,δ-непредельного карбонильного соединения. С чисто формальной точки зрения этот результат может показаться малоинтересным, поскольку соединения этого типа достаточно легко могут быть получены другими путями, например по хорошо известной

Схема 14.2



(1)

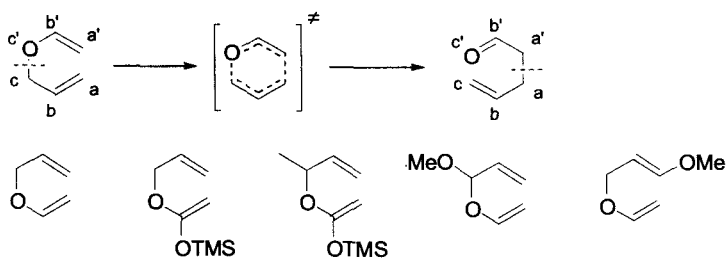
(2)

схеме аллилирования енолятов. Однако очевидно также, что эти две реакции совершенно различны по своему механизму, а следовательно, по условиям проведения и закономерностям регио- и стереонаправленности, а также по области применимости.

Очевидное различие состоит в том, что при аллилировании енолятов такими реагентами, как кротилгалогенид, неизбежно образуются смеси продуктов из-за конкуренции S_N2- и S_N2'-процессов (уравнение 2). Следовательно, в общем случае, в ретросинтетическом анализе γ,δ-непредельных карбонильных соединений непродуктивно рассматривать возможность их сборки по схеме аллилирования енолятов. Образования структурных изомеров в реакции Кляйзена в принципе не может быть, поскольку в этом случае положение заместителя в получаемом продукте однозначно определяется структурой исходного аллилвинилового эфира (уравнение 1).

В самом общем виде механизм перегруппировки Кляйзена предполагает образование 6-членного переходного состояния, как это представлено в уравнении 1 на схеме 14.3. Поскольку эта перегруппировка не требует использования каких-либо оснований и кислот, ее можно применять практически для любых типов соединений, содержащих фрагмент аллилвинилового эфира. Однако в зависимости от природы и расположения заместителей в аллильном и винильном фрагментах скорость реакции может изменяться в пределах нескольких порядков (см., например, время полупревращения $t_{1/2}$ для ряда модельных субстратов, показанных на схеме 14.3).

Схема 14.3

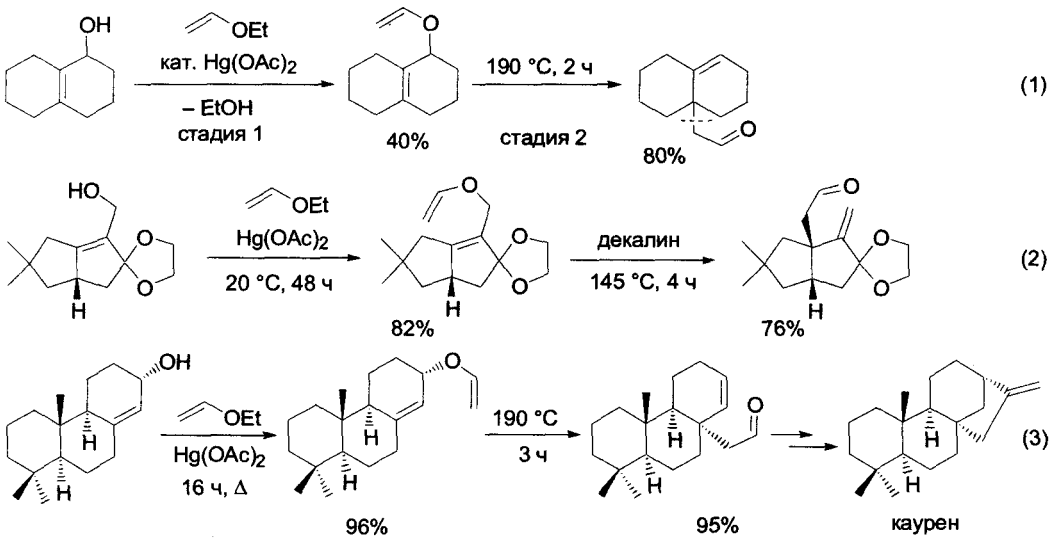


$t_{1/2}$, мин	1.7×10^4	2.3×10^2	20	10^2	10
T, °C	80	32	30	80	80

14.2.2 Применение в синтезе природных соединений

Практическое использование перегруппировки Кляйзена в синтезе алифатических соединений стало возможным лишь в начале 1960-х гг. благодаря разработке удобного метода получения требуемых субстратов, основанного на реакции переэтерификации алкилвиниловых эфиров аллиловыми спиртами, катализируемой солями ртути. Эта реакция обратима, но при отгонке низшего спирта ее равновесие может быть целиком смещено в сторону образования требуемого аллилового эфира (стадия 1, уравнение 1, схема 14.4).[4] В результате перегруппировки аддукта, полученного на этой стадии, образуется ангулярно замещенный окталин (стадия 2, уравнение 1). Это превращение наглядно продемонстрировало уникальные возможности перегруппировки Кляйзена как синтетического метода: действительно,

Схема 14.4



трудно предложить другой путь решения задачи введения функционализированного заместителя в ангулярное положение, сравнимый по простоте с путем, показанным в уравнении 1.

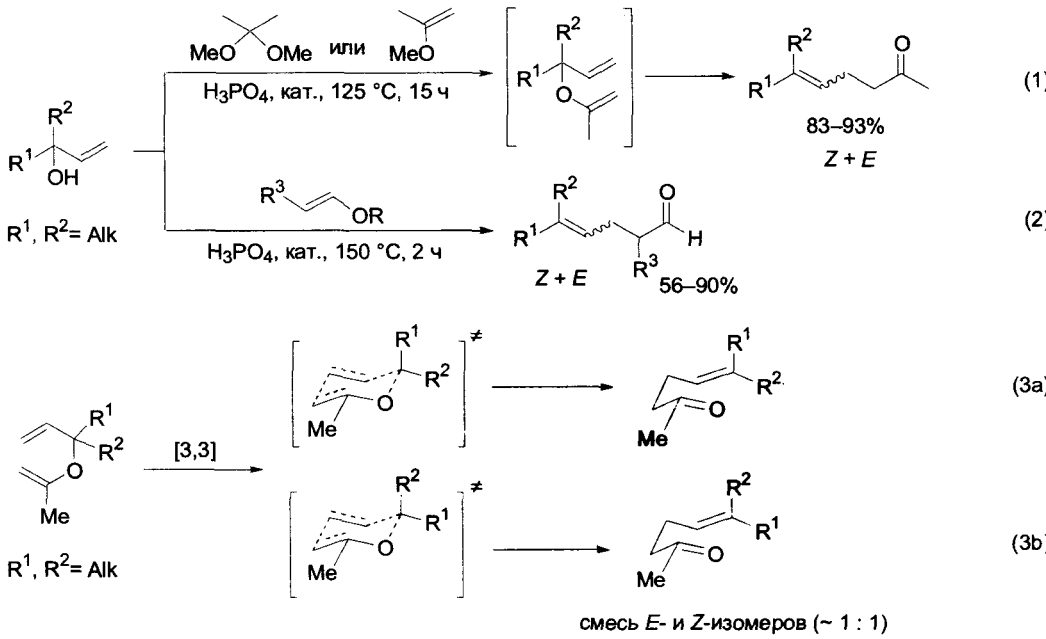
Уравнение 2 демонстрирует эффективность использования перегруппировки Кляйзена как одной из ключевых стадий в синтезах природных соединений полициклопентаноидного типа. В самом деле, эта реакция позволила на базе легко доступного производного бицикло[3.3.0]октенона с хорошим выходом получить полифункциональный аддукт, содержащий экзометиленовую и ангулярную формилметильную группы. Сближенность этих реакционноспособных фрагментов обусловила легкость протекания последующей стадии циклизации, которая приводила к построению ангулярно сочлененной системы циклов ряда природных соединений.[5]

Полная стереоселективность [3,3]-перегруппировки в жестких циклических системах отчетливо следует из уравнения 3. Полученный при этом с почти количественным выходом аддукт был далее использован в качестве ключевого исходного вещества в синтезе мостиковых тетрациклических дитерпенов, например каурена.[6]

Часто в препаративных целях удобнее использовать вариант проведения перегруппировки Кляйзена без выделения аллилвиниловых эфиров. Последние достаточно легко могут быть получены *in situ* при нагревании третичных или вторичных аллильных спиртов с ацеталями или виниловыми эфирами в присутствии каталитических количеств кислот, причем в этих же условиях протекает [3,3]-сигматропная перегруппировка (уравнения 1 и 2, схема 14.5).[7] Эта методика применима для широкого круга субстратов, и она может считаться оптимальной для препаративного получения различных γ,δ-непредельных кетонов и альдегидов.

Характерной особенностью перегруппировки Кляйзена производных третичных аллильных спиртов является образование смесей *Z*- и *E*-стереоизомеров. Интерпретация наблюдаемых стереохимических результатов основана на предположении о протекании согласованных реакций через

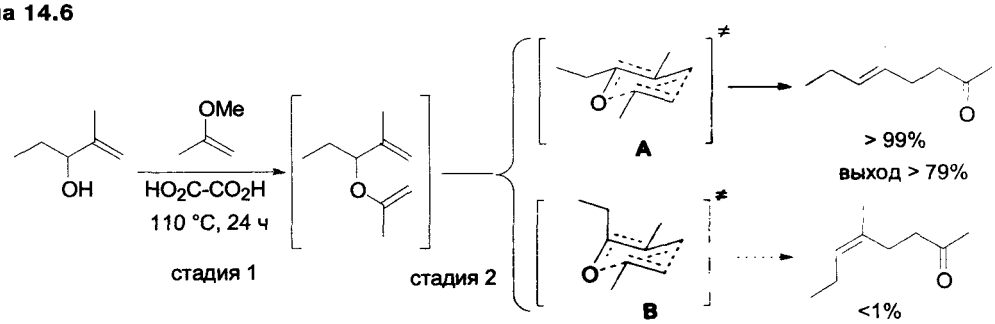
Схема 14.5



образование кресловидного переходного состояния. Отсюда следует, что стереохимия образующегося алкенового фрагмента зависит от предпочтительной конформации заместителей в переходном состоянии. Легко видеть, что для третичных субстратов, содержащих алкильные заместители, сравнимые по стерическим требованиям, альтернативные переходные состояния, показанные в уравнениях 3а и 3b, мало отличаются по стабильности, что и должно приводить к образованию смесей стереоизомерных алкенов.

Ситуация изменяется кардинальным образом при переходе к аллилвиниловым эфирам, производным вторичных аллильных спиртов. Один из простейших примеров таких перегруппировок приведен на схеме 14.6. Анализ стерических взаимодействий для двух предельных кресловидных конформаций **A** и **B** для переходного состояния указывает на значительно большую стабильность первого из них. Отсюда следует, что результатом [3,3]-сигматропной перегруппировки подобных соединений должно быть предпочтительное образование алкена с *E*-конфигурацией двойной связи,

Схема 14.6

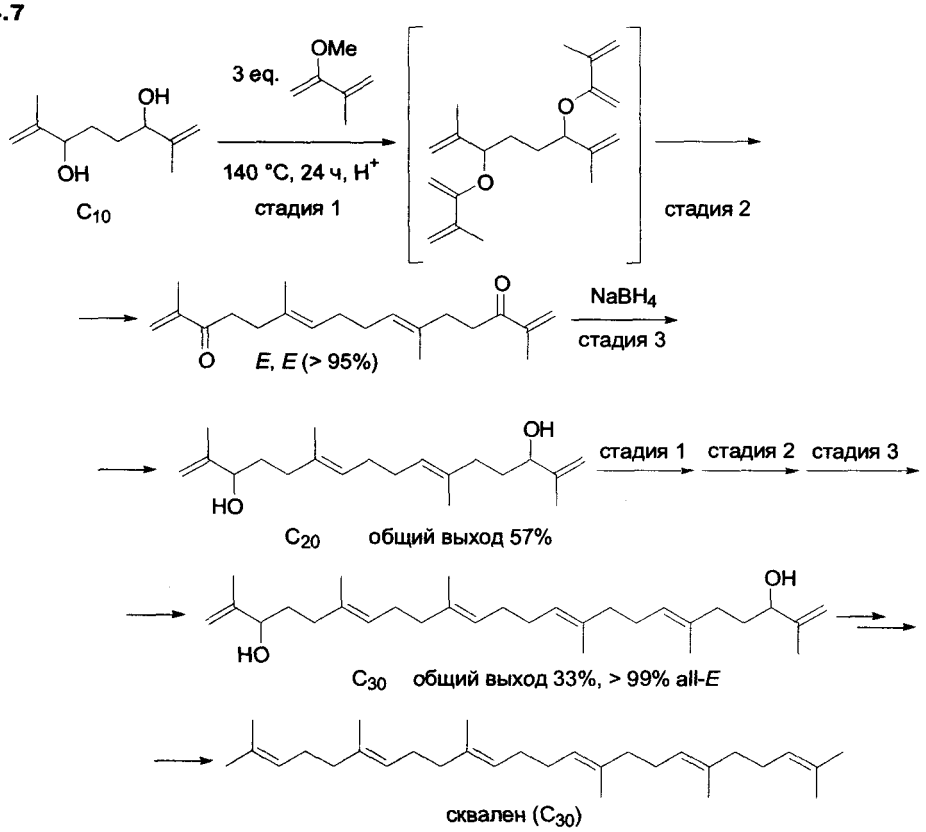


что и наблюдалось в действительности. Продуктом перегруппировки был γ,δ-енон в виде практически чистого *E*-стереоизомера.

Отмеченная стереохимическая закономерность является общей, что позволило на ее основе разработать множество схем стереонаправленного синтеза непредельных соединений, содержащих ди- или тризамещенные двойные связи. При этом особенно интересно рассмотреть варианты таких синтезов, предусматривающие возможности быстрого усложнения собираемой целевой структуры по итеративным схемам.

Хорошим примером эффективности этого подхода может служить стереонаправленный синтез сквалена, симметричного all-*E*-1,5-полиенового углеводорода состава C_{30} (схема 14.7).[8] В этом синтезе в качестве исходного вещества был использован симметричный 1,4-диол состава C_{10}, содержащий две изопропенильные группы. Взаимодействие этого диола с избытком 2-метоксиизопрена по обычной схеме кислотно-катализируемой переэтерификации (стадия 1) с последующей двойной перегруппировкой Кляйзена (стадия 2) приводило к симметричному наращиванию углеродного скелета исходного диола на два C_5-звена. Восстановление карбонильных групп в полученном аддукте (стадия 3) позволило превратить его в C_{20}-тетраендиол, содержащий концевые фрагменты металлилового спирта. Столь же гладко протекала повторная операция симметричного наращивания цепи на C_5-звенья, результатом которой была полная сборка углеродного скелета сквалена. Превращение полученного гексаендиола в целевой

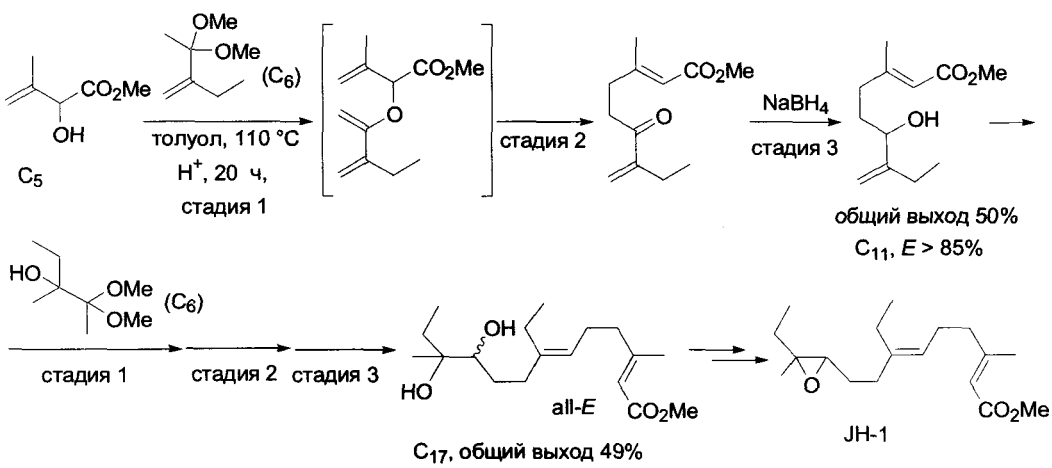
Схема 14.7



углеводород потребовало проведения всего лишь трех простых операций. Примечательна необычайно высокая стереоселективность образования тризамещенных двойных связей в ходе этого синтеза, в результате которого был получен практически чистый природный сквален.

В стереоселективном синтезе другого природного терпеноида, ювенильного гормона насекомых, в качестве исходных веществ на начальной стадии построения C_{17}-скелета использованы 3-метил-2-гидроксибут-3-еноат (C_5-компонент) и 3,3-диметокси-2-этилбут-1-ен (C_6-компонент) (схема 14.8).[8] Из этих субстратов по обычной схеме *in situ*-генерации аллилвинилового эфира и [3,3]-сигматропной перегруппировки с последующим восстановлением кетогруппы с хорошим выходом был получен полифункциональный аддукт, содержащий в качестве концевых звеньев фрагменты еноата с требуемой *E*-конфигурацией двойной связи и аллильного спирта (стадии 1–3). Повторное наращивание 1,5-полиеновой цепи проводилась по той же последовательности реакций, но с использованием модифицированного C_6-звена, а именно 3-метил-3,3-диметоксипентанола-3. Это обеспечило возможность завершения полной сборки углеродного скелета целевой молекулы с одновременным созданием 1,2-диольного фрагмента, который далее был превращен в эпоксидную группу, имеющуюся в структуре ювенильного гормона (JH-1).

Схема 14.8



14.3 Реакция Кэррола

Одним из вариантов перегруппировки Кляйзена является перегруппировка аллиловых эфиров β-кетокислот (реакция Кэррола). Первоначально эта реакция проводилась термолизом смеси аллиловых спиртов (первичных или вторичных) с этилацетоацетатом в присутствии слабых оснований (схема 14.9).[9]

Более удобным и эффективным оказался вариант этого метода, основанный на предварительном получении ацетоацетатов аллильных спиртов при обработке последних дикетеном. Механизм [3,3]-сигматропной перегруппировки ацетоацетатов приведен в уравнении 1 на схеме 14.10 (см.[10]). Эта реакция может служить общим методом синтеза β,γ-непредельных метилке-

Схема 14.9

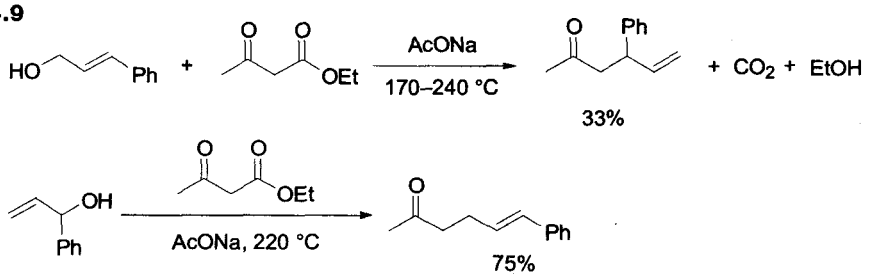
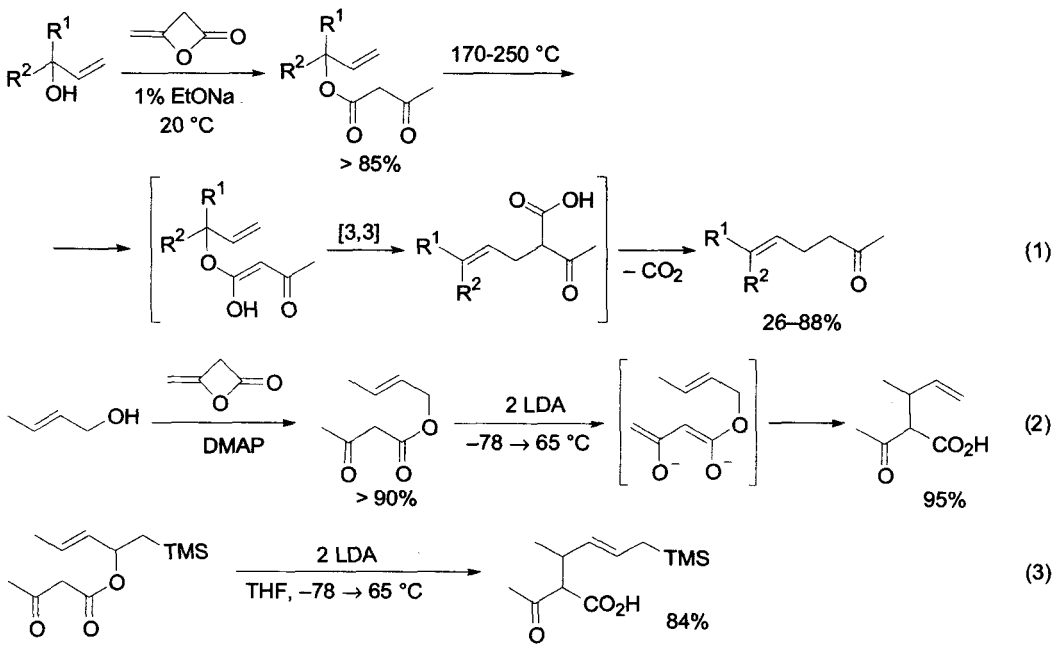


Схема 14.10



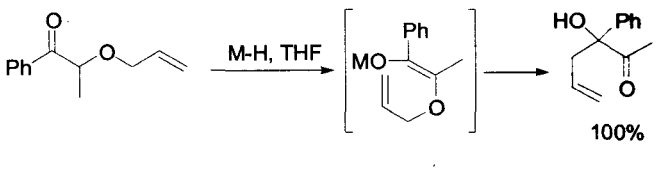
тонов. Стереохимический результат превращения зависит от природы аллильного спирта — для вторичных спиртов она протекает с высокой селективностью с образованием *E*-изомеров по двойной связи, в то время как перегруппировка ацетоацетатов третичных аллильных спиртов приводит к смеси *E*- и *Z*-изомеров в сравнимых количествах.

Из-за довольно жестких условий термолиза реакция часто сопровождается процессами элиминирования и изомеризации. Эти осложнения полностью исключаются, если предварительно превратить аллилацетоацетат в соответствующий бис-анион. Перегруппировка таких производных происходит уже при комнатной температуре или при нагревании в ТГФ (уравнения 2 и 3).[11] Непосредственным результатом реакции в этих случаях является образование С-аллилированных производных ацетоуксусной кислоты, декарбоксилирование которых может быть далее проведено при 120—130 °С.

Условия [3,3]-сигматропной перегруппировки аллилвиниловых эфиров удалось резко смягчить при переходе к субстратам, содержащим анионные заместители, например α-аллилоксикетонам. Так, было показано, что ионные енолаты, образующиеся при обработке α-аллилоксипропиофенона

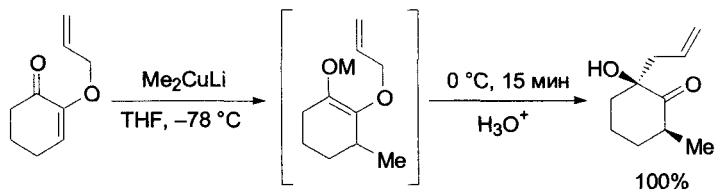
гидридами щелочных металлов, способны претерпевать перегруппировку Кляйзена в очень мягких условиях. При этом скорость реакции возрастает при увеличении «ионности» енолята в ряду Li < Na < K (уравнение 1, схема 14.11). Удачный пример препаративного использования этой перегруппировки представлен в уравнении 2. В этом случае генерация алкоксидзамещенного аллилвинилового фрагмента достигается в результате реакции 1,4-присоединения метилкупратного нуклеофила по сопряженной двойной связи енона. Полученный интермедиат претерпевает [3,3]-сигматропную перегруппировку уже при 0 °C, и, таким образом, суммарным результатом реакции является получение полифункционального производного с образованием двух новых связей C–C.[12]

Схема 14.11



M	T	$t_{1/2}$
Li	67 °C	1.3 ч
Na	–23 °C	2.4 ч
K	–23 °C	< 0.1 ч

(1)



(2)

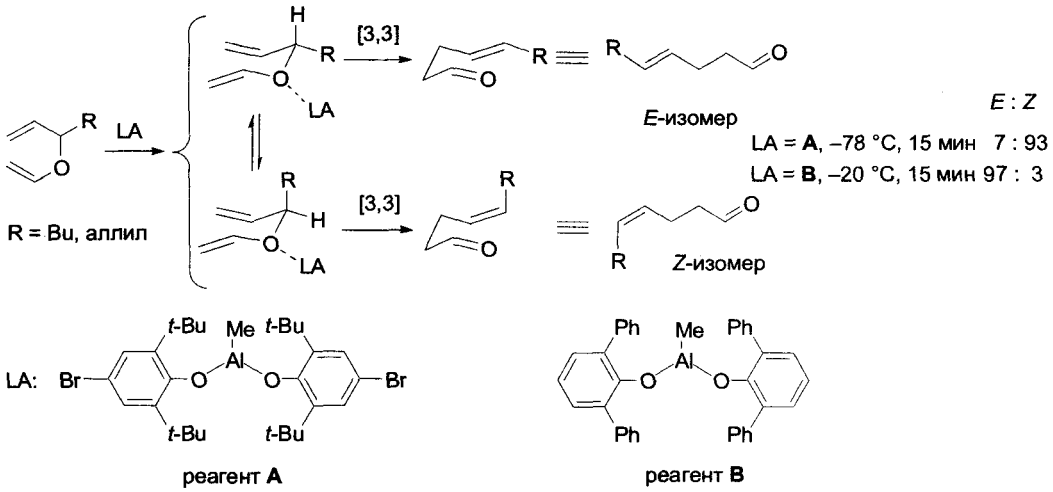
14.4 Катализ кислотами Льюиса

Возможность использования кислот Льюиса как катализаторов перегруппировки Кляйзена, обнаруженная в начале 1980-х гг., существенно обогатила синтетический потенциал этого превращения. Особенно наглядно это проявилось в тех случаях, когда в качестве таких катализаторов применялись объемистые алюминийорганические производные **A** и **B**, изображенные на схеме 14.12 (см.[13]).

Прежде всего, следует отметить, что в присутствии этих катализаторов перегруппировка аллилвиниловых эфиров протекает легко уже при пониженных температурах. Еще важнее оказалось то обстоятельство, что в зависимости от конкретной природы катализатора может изменяться стереонаправленность этого превращения. Так, если катализатором является реагент **B**, то наблюдается преимущественное образование *E*-изомера, что аналогично направленности реакции в термических условиях ее проведения. Однако при использовании в качестве катализатора стерически более затрудненного реагента **A** стереонаправленность перегруппировки резко изменяется, и преобладающим продуктом становится алкен с *Z*-конфигурацией двойной связи.

Предполагается, что эти различия обусловлены тем, что в зависимости от природы кислоты Льюиса может изменяться конформация комплекса катализатора с аллилвиниловым эфиром, как это показано на схеме. Справедливость этого предположения подтверждается также тем фактом, что в

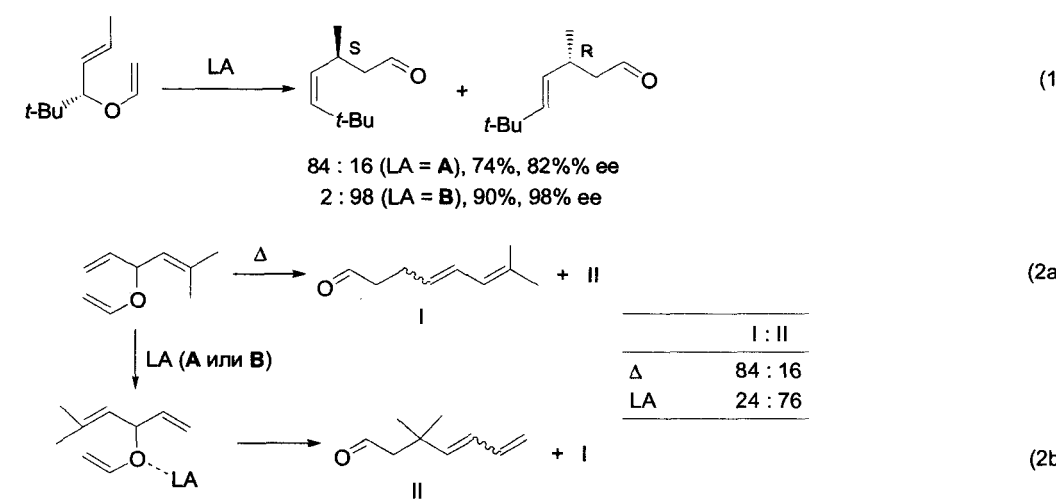
Схема 14.12



ходе перегруппировки наблюдается очень высокая степень переноса хиральности, как это показано в уравнении 1 на схеме 14.13. Нельзя также не отметить того обстоятельства, что отмеченные особенности стереохимии позволили получить из общего предшественника два диастереомерных продукта с (*R*)- или (*S*)-конфигурацией хирального центра.

В дополнение к сказанному отметим также, что возможность использования катализа объемистыми кислотами Льюиса позволяет изменять региоселективность реакций для аллилвиниловых эфиров, содержащих две аллильные группы, различающиеся по стерическим требованиям. Так, если одна из этих групп винильная, а другая изобутенильная, то термическая перегруппировка протекает преимущественно с участием первой из них (уравнение 2a). Если та же реакция проводится в присутствии реагента **A** или **B**, то основным направлением превращения является перегруппировка с участием изобутенильной двойной связи (уравнение 2b), что вполне

Схема 14.13

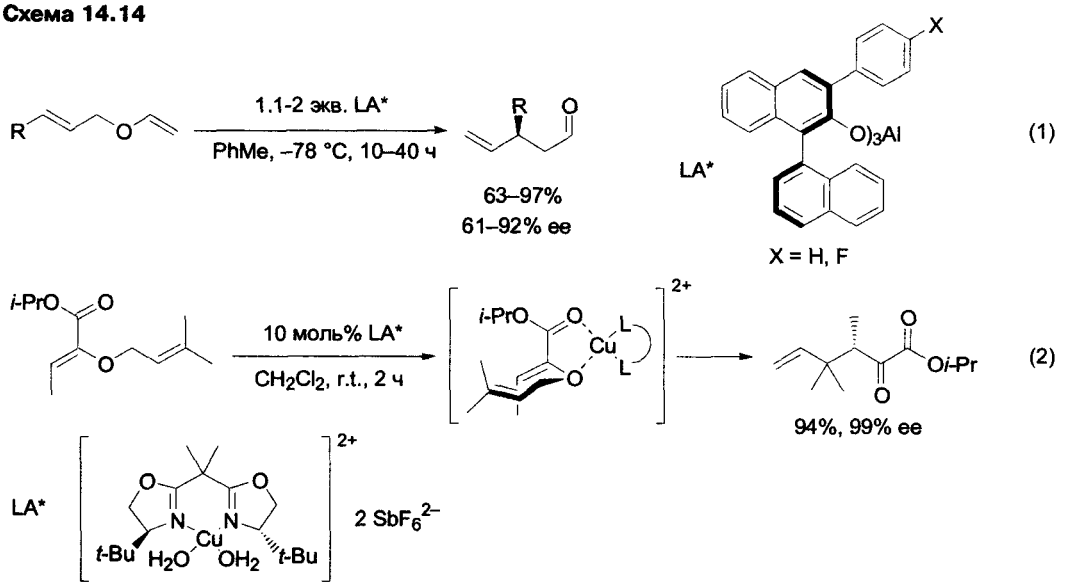


удовлетворительно интерпретируется как следствие изменения предпочтительной конформации исходного эфира в комплексе с кислотой Льюиса.

Использование кислот Льюиса открывает пути для разработки асимметрического варианта перегруппировки Кляйзена. В частности, применение фенолятов алюминия, полученных на основе хиральных фенолов, позволяет получать γ-замещенные альдегиды с приемлемым энантиомерным избытком (схема 14.14, уравнение 1). Однако необходимость в стехиометрическом количестве хирального индуктора существенно ограничивает возможности этого подхода.[14]

Гораздо более привлекательными могут оказаться синтезы, проходящие в присутствии катализатора, причем чем меньше его загрузка, тем лучше. На сегодняшний день успехи в области хиральной асимметрической перегруппировки Кляйзена не очень значительны. Приведем лишь один пример, где все-таки удалось достичь высокой энантиоселективности. Как показано в уравнении 2, перегруппировка аллилвинилового эфира, содержащего сложноэфирную группу у винильного атома, проходит в присутствии 10% бис(оксазолинового) комплекса меди(II), давая соответствующий продукт с исключительной энантиоселективностью. Очевидно, что здесь определяющую роль играет сложноэфирная группа, которая участвует в образовании пятичленного хелатного комплекса.[15]

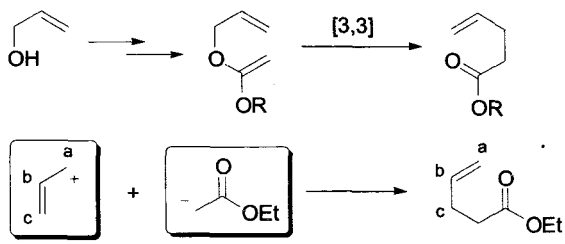
Схема 14.14



14.5 Перегруппировки ацеталей кетенов

Как уже отмечалось, в качестве субстратов для [3,3]-сигматропной перегруппировки могут использоваться аллилвиниловые эфиры, содержащие самые различные заместители в винильном и/или аллильном фрагментах. Среди них особое значение для препаративной химии имеют алкокси/силоксизамещенные аллилвиниловые эфиры (ацетали кетенов), превращение которых по обычной схеме перегруппировки Кляйзена служит общим

Схема 14.15



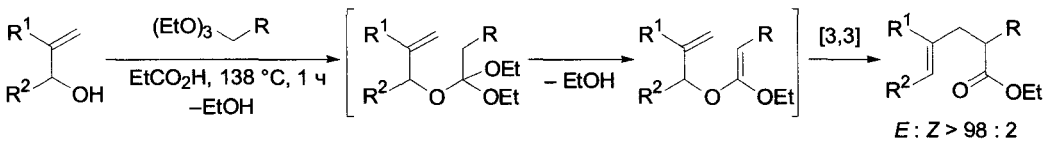
методом получения γ,δ-непредельных кислот и их эфиров. (уравнение 1, схема 14.15).

Общий результат этих превращений соответствует замещению гидроксигруппы на енолят-анион уксусной кислоты, при этом процесс сопровождается сдвигом двойной связи (уравнение 2). Уместно обратить внимание на то, что формально этот метод очень похож на реакцию енолят-аниона с аллильным электрофилом, однако область применимости последнего метода ограничена использованием простых аллильных производных (например, в синтезе аллилуксусной кислоты). Кроме того, аллилирование енолятов не позволяет достигать тех стереохимических результатов, которые возможны при [3,3]-перегруппировке.

14.5.1 Использование ортоэфиров для генерации ацеталей кетенов

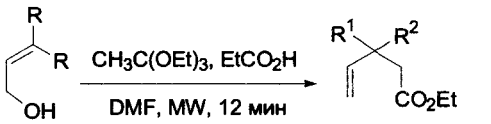
Основной проблемой на пути применения этого метода является получение смешанных аллил(алкил)ацеталей кетенов; было разработано несколько способов генерации этих производных *in situ*. Ортоэфирный вариант Джонсона основан на кислотно-катализируемой реакции аллиловых спиртов с ортоэфирами, в ходе которой первоначально образующийся смешанный ортоэфир претерпевает элиминирование с последующей перегруппировкой (схема 14.16).[16]

Схема 14.16

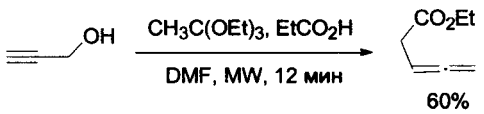


Некоторое неудобство этого метода связано с необходимостью использования довольно высокой температуры и длительным временем проведения реакции (несколько часов), что может быть критичным для лабильных субстратов. В этом отношении более удобным может оказаться проведение реакции под действием микроволнового облучения — в этих условиях все отдельные стадии, показанные выше, протекают за 10–15 мин. Действительно, с помощью этой процедуры можно получать не только аллилуксусный эфир, но и его β,β-дизамещенные производные (уравнение 1, схема 14.17). Аналогично образуется эфир алленилуксусной кислоты из пропаргилового спирта (уравнение 2), в то время как продуктом реакции бут-2-ин-1,4-диола является эфир 3,4-бис-метиленадипиновой кислоты (уравнение 3).[17]

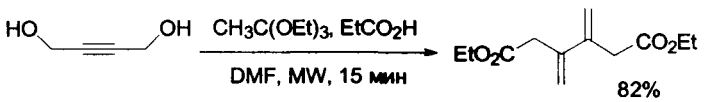
Схема 14.17



(1)



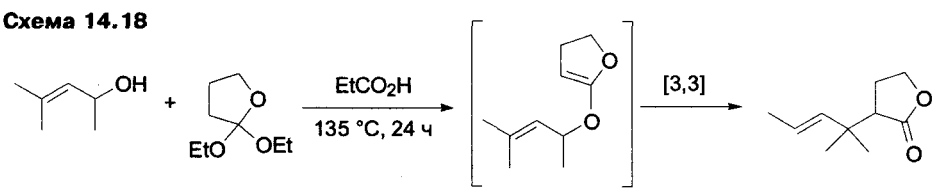
(2)



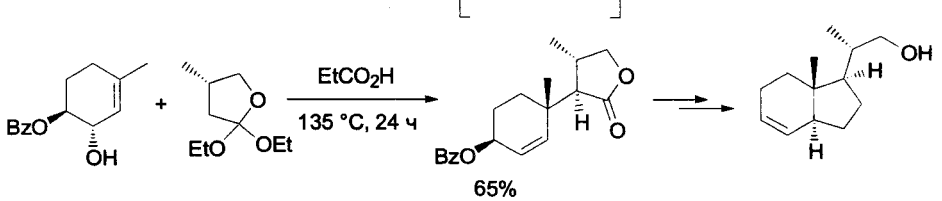
(3)

Интересны препаративные возможности, которые удалось реализовать при использовании производных лактонов в сложноэфирном варианте перегруппировки Кляйзена (схема 14.18). При этом для получения α-аллилированных лактонов с разнообразным набором заместителей можно использовать различные аллильные спирты. Региоселективность таких реакций однозначна и формально соответствует аллильному замещению вне зависимости от характера замещенности двойной связи. Подобная закономерность, как и исключительное образование *E*-дизамещенной двойной связи (уравнение 1), находится в полном соответствии с ранее обсуждавшимися закономерностями перегруппировки Кляйзена. Примечательна также полная стереоселективность образования двух новых хиральных центров (уравнение 2). В последнем случае реакция проводилась с энантиомерно чистыми субстратами, что обеспечило возможность получения хирально чистого аддукта, далее превращенного в замещенный гидриндан — полупродукт в полном синтезе витамина D_2.[18]

Схема 14.18



(1)



65%

(2)

14.5.2 Силилацетали кетенов в перегруппировках Кляйзена

В рассмотренном сложноэфирном варианте перегруппировки Кляйзена получение субстратов — аллил(алкил)ацеталей кетенов — проводится по схеме обратимой реакции переэтерификации и элиминирования спирта, чем и обусловлена необходимость довольно жестких условий. Совершенно иной

путь генерации этих субстратов был разработан на основе хорошо известной схемы получения енольных производных сложных эфиров при их обработке сильными ненуклеофильными основаниями.

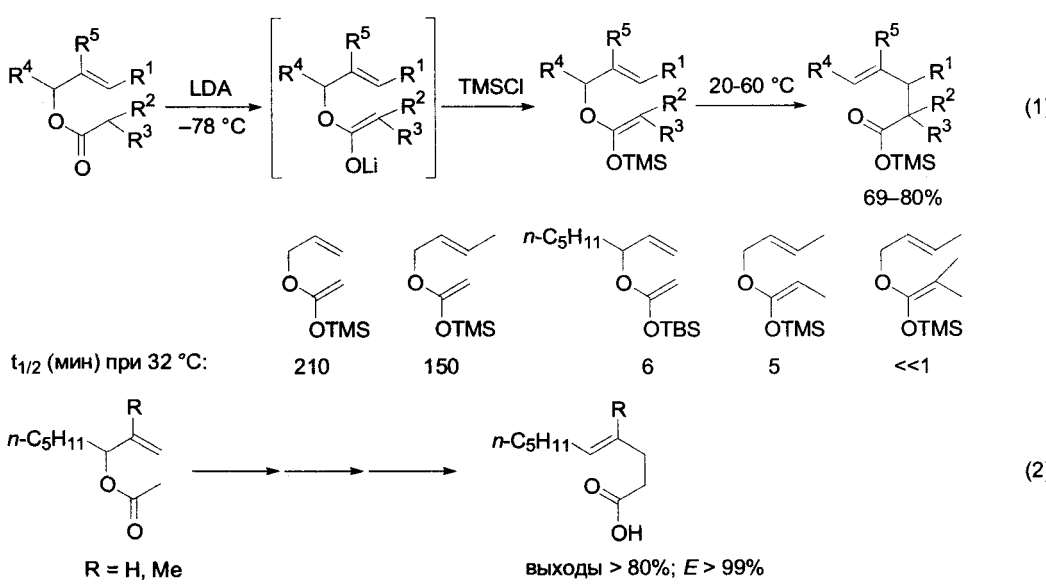
Применительно к сложным эфирам аллильных спиртов эта схема позволяет получать в очень мягких условиях как ионные, так и ковалентные енольные производные аллиловых эфиров. В случае литиевых енолятов последующая [3,3]-сигматропная перегруппировка протекает уже при пониженных температурах. Однако препаративно удобнее проводить перегруппировку силильных производных, которые могут быть выделены и при необходимости очищены; их перегруппировка протекает при комнатной температуре или при умеренном нагревании (схема 14.19, уравнение 1).[19] При этом следует иметь в виду, что, как видно из приведенных на схеме данных, скорость протекания перегруппировки может изменяться в широких пределах в зависимости от характера замещенности в винильном и аллильном фрагментах.

Поскольку аллиловые эфиры карбоновых кислот могут быть получены с помощью обычной реакции этерификации, рассматриваемый метод (вариант Айрленда перегруппировки Кляйзена) справедливо считается одним из наиболее надежных путей создания новой углерод-углеродной связи.

Важной областью применения этой реакции является стереонаправленный синтез γ,δ-непредельных эфиров. Как показано в уравнении 2, таким образом могут быть получены практически индивидуальные стереоизомеры, содержащие ди- или тризамещенную двойную связь.[20]

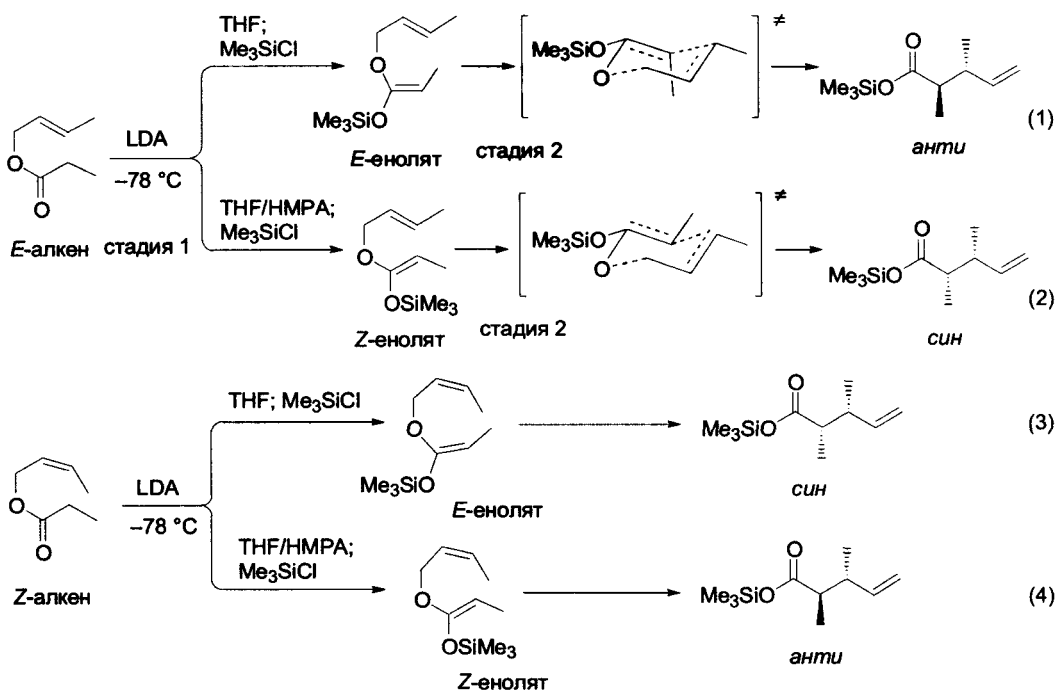
Особенно эффективно использование варианта Айрленда в направленном диастереоселективном синтезе. Действительно, было найдено, что из одного и того же исходного сложного эфира в условиях кинетического контроля енолизации могут быть получены как *E*-, так и *Z*-изомеры силилкетенацеталей в зависимости от растворителя (схема 14.20, уравнения 1 и 2).

Схема 14.19



Общепринятый механизм перегруппировки Кляйзена предполагает образование шестичленного переходного состояния в преобладающей конформации кресла. Из этого следует, что продуктом перегруппировки *E*-енолята пропионата *E*-кротилового спирта должен быть в основном *анти*-изомер (уравнение 1), в то время как преимущественное образование *син*-изомера должно иметь место при перегруппировке *Z*-енолята (уравнение 2). Следуя той же логике, что для случая енолятов, получаемых из *Z*-кротилпропионата, перегруппировка *E*- и *Z*-изомеров силилацеталя кетена должна приводить к *син*- и *анти*-продуктам соответственно (уравнения 3 и 4).

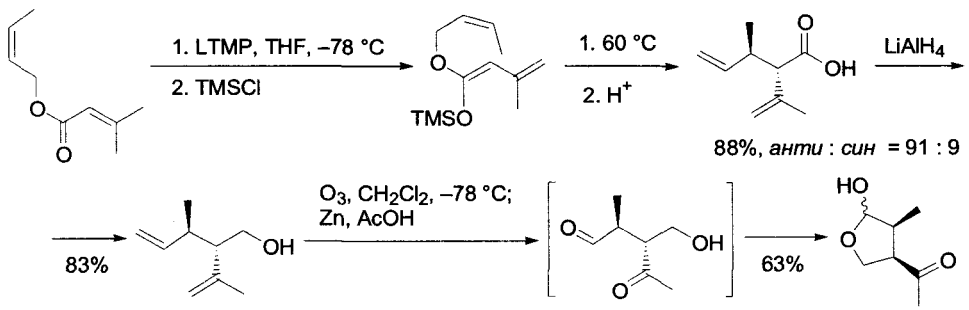
Схема 14.20



Эксперимент показал, что во всех случаях наблюдается высокая диастереоселективность образования конечных аддуктов (>80 : 20), причем конфигурация преимущественно образующихся диастереомеров находится в однозначном соответствии с конфигурацией исходного аллильного субстрата и получаемого из него силилацеталя кетена.[20,21]

На схеме 14.21 приведен пример получения 2-изопропенил-3-метилпент-4-еновой кислоты из легкодоступного кротилового эфира диметилакриловой кислоты с помощью перегруппировки Айрленда–Кляйзена. Высокая диастереоселективность образования требуемого *анти*-изомера может быть обеспечена при использовании в качестве субстрата сложного эфира *Z*-изомера кротилового спирта и отмеченных на схеме условий генерации *Z*-изомера силилацеталя кетена. Эффективность этого превращения сделала возможным использование полученного *анти*-изомера кислоты как ключевого полупродукта в трехстадийном синтезе рацемата природного антибиотика ботриодиплодина.[22]

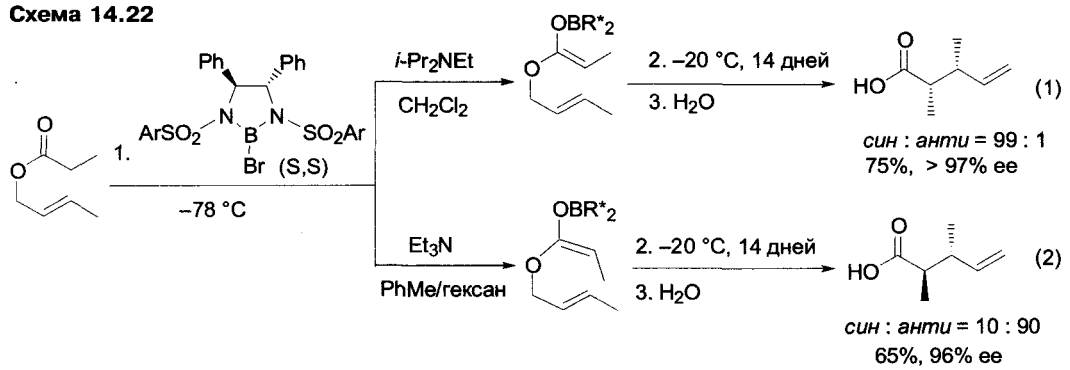
Схема 14.21



dl-ботриодиплодин

Важным достижением в развитии исследований по стереохимии перегруппировки Айрленда–Кляйзена явилась разработка энантиоселективного варианта проведения этого превращения, основанного на использовании хиральных производных ацеталей кетенов. В качестве таковых обычно применяют бор-еноляты, получаемые из 1,3-дисульфонил-2-бром-1,3,2-диазаборолов. Как показано в уравнениях 1 и 2 на схеме 14.22, для этих производных также возможно стереоселективное получения *E*- и *Z*-боратов, которые оказались способными уже при –20 °C претерпевать [3,3]-сигматропную перегруппировку, приводящую к диастереоселективному образованию *син*- и *анти*-изомеров соответственно. В этой последовательности превращений обеспечивается практически полный контроль абсолютной конфигурации вновь образуемых хиральных центров.[23]

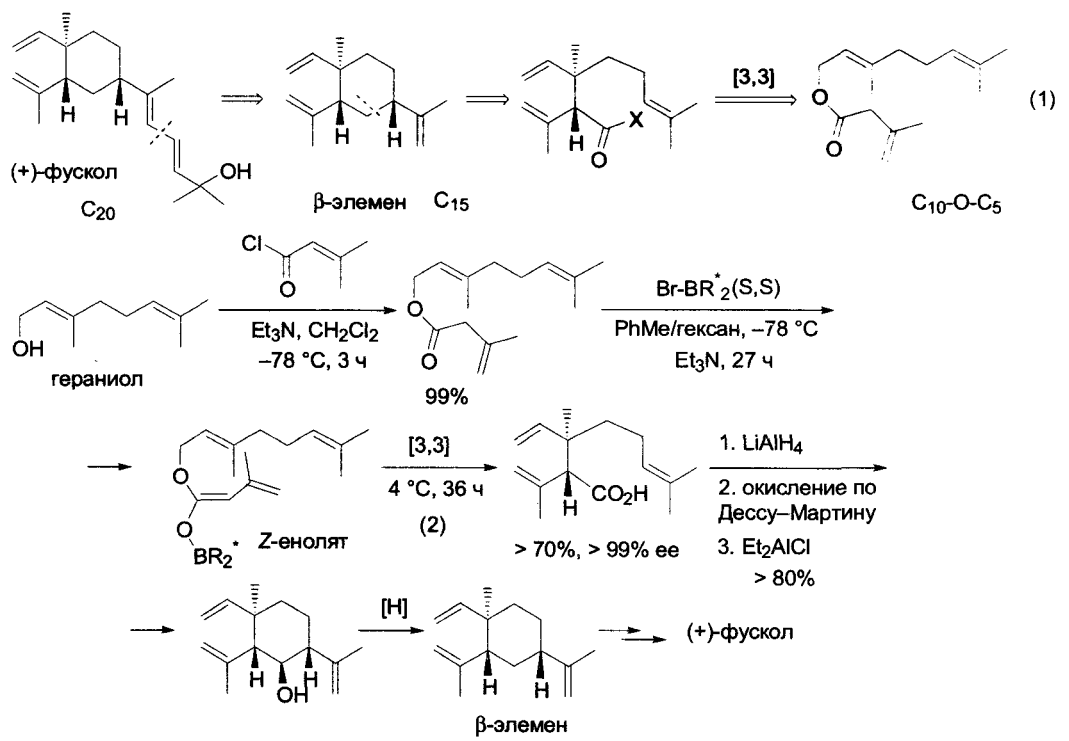
Схема 14.22



Наглядной иллюстрацией синтетической значимости этого метода может служить энантиоселективный синтез фускола — природного дитерпена, выделенного из морских организмов, гликозид которого обладает специфическим противовоспалительным действием (блокирует синтез лейкотриена С, но не простагландина). Наиболее естественный начальный шаг ретросинтетического анализа целевой структуры — ее преобразование в сесквитерпен β-элемен, синтез которого в виде рацемата был выполнен еще в 1969 г. Однако схема этого раннего синтеза была неприменима для получения энантиомерно чистого β-элемена, и для решения этой задачи пришлось разработать совершенно иной путь, основанный на перегруппировке Кляйзена в качестве ключевой стадии, как это показано в уравнении 1 на схе-

ме 14.23. Предложенный путь синтеза оказался чрезвычайно выигрышным, прежде всего, в силу доступности исходного сложного эфира, легко получаемого с помощью реакции этерификации из дешевых исходных веществ: гераниола — природного C_{10}-спирта — и C_5-кислоты. Следующая стадия, перегруппировка Айрленда–Кляйзена позволила не только собрать требуемый C_{15}-углеродный скелет β-элемена, но и обеспечить полную энантиоселективность образования двух новых хиральных центров (уравнение 2). Полученный при этом продукт был далее превращен в (+)-фускол по короткой схеме превращений (4 стадии) с хорошим суммарным выходом.[24]

Схема 14.23

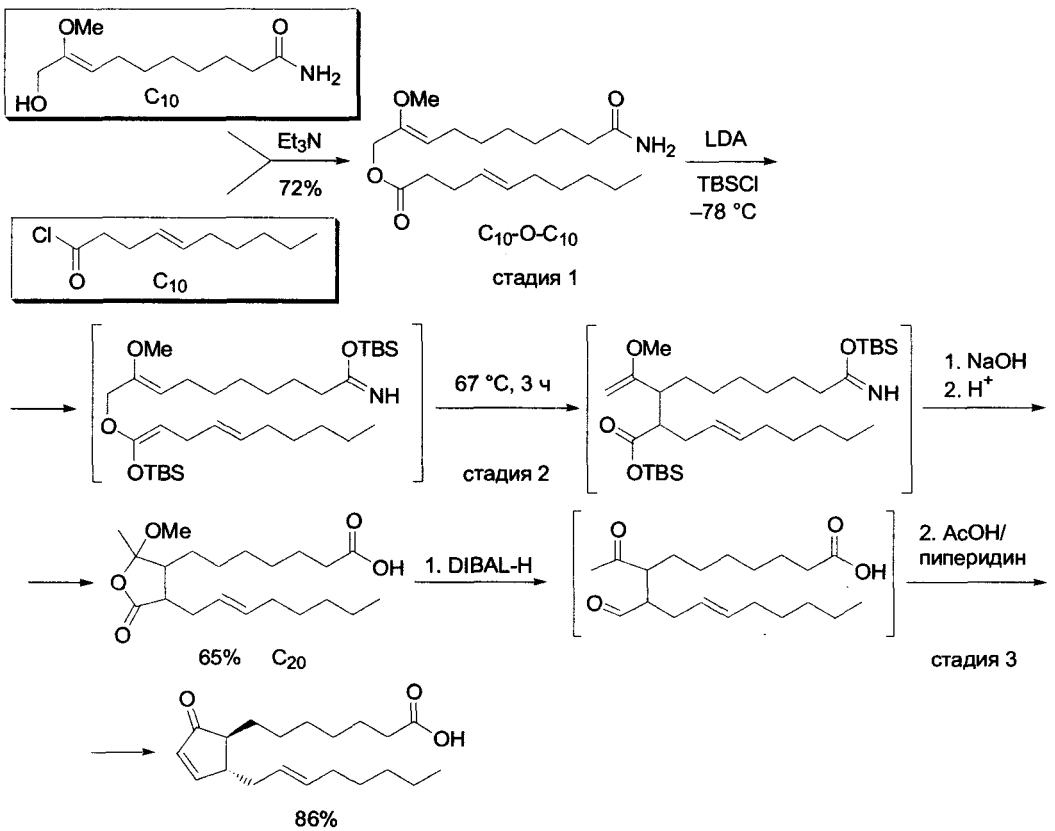


На схеме 14.24 приведен дополнительный пример, характеризующий высокий стратегический потенциал рассматриваемой перегруппировки как метода сборки углеродного скелета различной степени сложности из простейших исходных субстратов.[25]

Действительно, последовательностью стадий 1 и 2 из аллильного спирта C_{10} и кислоты C_{10} был получен соответствующий сложный эфир, который далее выступал в качестве субстрата перегруппировки Айрленда–Кляйзена для получения C_{20}-углеродного скелета полупродукта, использованного в одной из самых практичных схем получения простаноидов.

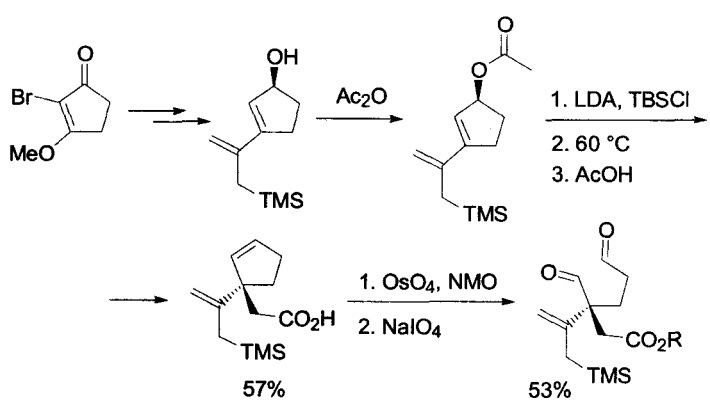
Отметим также, что в этой схеме синтеза наличие 2-метоксизаместителя в структуре исходного аллильного спирта обусловило возможность использования этого фрагмента как замаскированного эквивалента ацетонильного синтона, что и создавало необходимые предпосылки для последующего создания циклопентенонового ядра (стадия 3).

Схема 14.24



Перегруппировка Кляйзена также успешно использовалась для получения 2,2-дизамещенного 1,5-диальдегида — полупродукта в каскадной циклизации в синтезе алкалоида аспидофитина (схема 14.25). Ацилирование производного циклопентенола с последующей генерацией силилацеталя кетена и нагреванием приводит к карбоновой кислоте, содержащей четвертичный атом углерода, конфигурация которого задается конфигурацией исходного аллильного спирта. Последующее окисление двойной связи

Схема 14.25



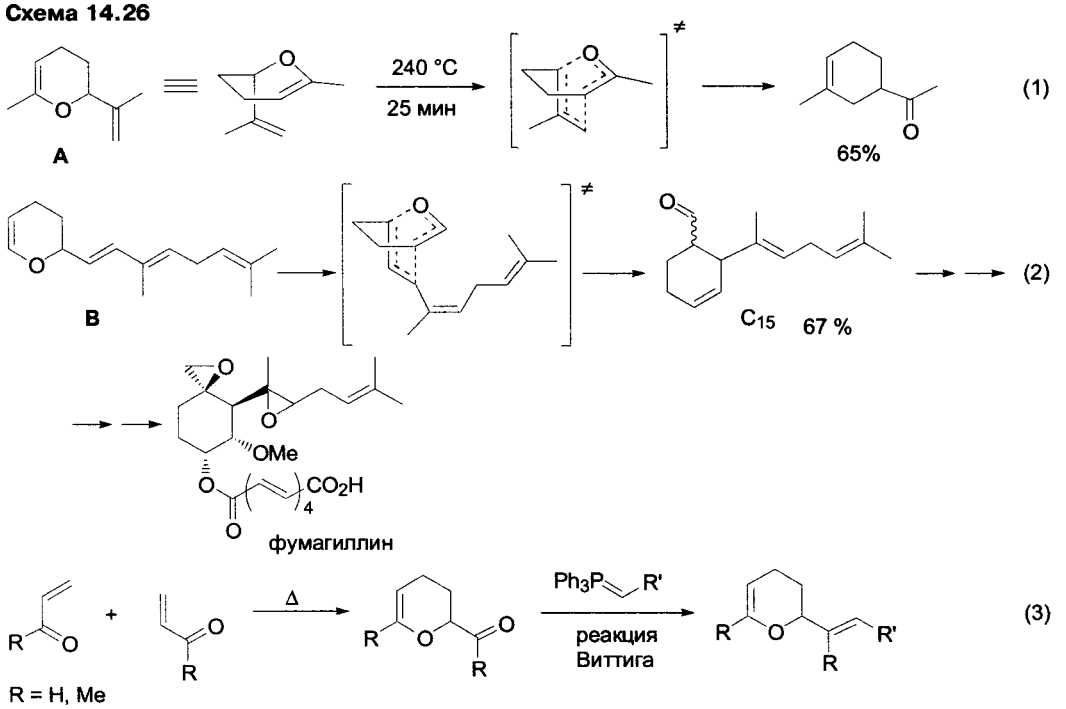
циклопентенового фрагмента дает 1,5-диальдегид, который содержит полный набор функциональных групп, необходимых для построения полициклического скелета целевой молекулы.[26]

14.6 Некоторые особенности реакций циклических виниловых эфиров и ацеталей кетенов

Выше мы рассмотрели достаточно разнообразный набор примеров перегруппировки Кляйзена в различных ее вариантах. Общим для всех этих синтезов была предпочтительность образования переходного состояния в конформации кресла. Однако, если в силу стерических ограничений образование подобной конформации невозможно, то это совсем не исключает возможности протекания в таких системах [3,3]-сигматропной перегруппировки; просто перегруппировка протекает через образование переходного состояния в конформации ванны; на схеме 14.26 даны некоторые примеры превращений этого типа.[27]

В случае 6-изопропенилзамещенного производного дигидропирана (структура **А**) физически невозможно сблизить концы аллильного и винильного фрагментов, если попытаться создать конформацию кресла для переходного состояния. Тем не менее давно известна возможность проведения перегруппировки Кляйзена на этой модели и очевидно, что в этом случае реакция протекает через переходное состояние в конформации ванны (уравнение 1). Интересно, что получаемое при этом производное циклогексена формально может рассматриваться как продукт реакции Дильса–Альдера изопрена и метилвинилкетона, если не считать того, что закономерностью последней реакции всегда является образование *пара*-региоизомера.

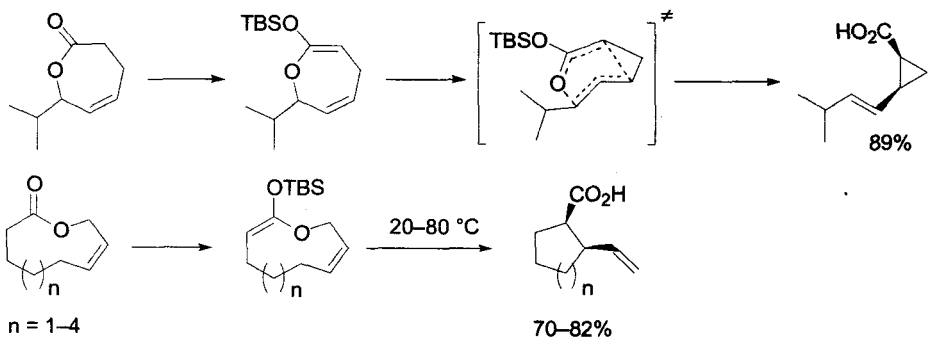
Схема 14.26



Использование этой перегруппировки для соединения **B**, содержащего полиеновый заместитель, позволило получить C_{15}-альдегид, содержащий полный углеродный скелет сесквитерпенового антибиотика фумагиллина и набор функций, требуемых для реализации его синтеза (уравнение 2). Примечательной особенностью показанных реакций является возможность легкого получения субстратов типа **A** или **B** из доступных исходных веществ — циклодимеров метилвинилкетона или акролеина (уравнение 3).

На схеме 14.27 в уравнении 1 приведен пример [3,3]-сигматропной перегруппировки Айрленда–Кляйзена для случая, когда участвующие в реакции фрагменты входят в состав семичленного цикла. Результатом этой реакции является образование *цис*-дизамещенного циклопропана, а переходное состояние в конформации ванны кажется единственно разумным предположением для этого превращения.[28]

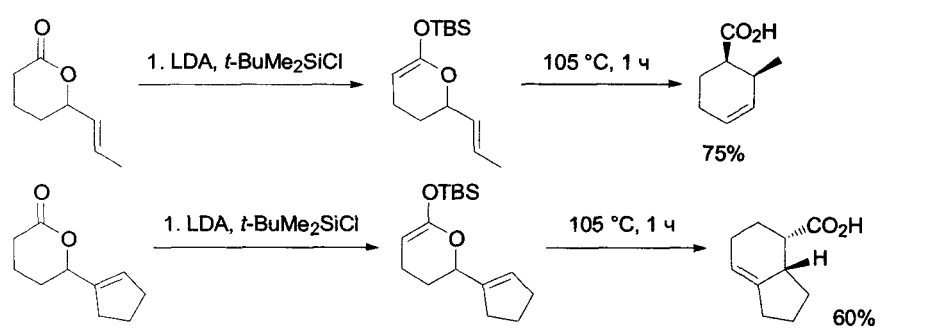
Схема 14.27



В случае перегруппировки субстратов, приведенных в уравнении 2, для переходных состояний в принципе возможно представить конформацию как кресла, так и ванны. Однако рассмотрение молекулярных моделей показывает, что несвязывающие стерические взаимодействия минимальны для геометрии типа ванны, причем наблюдаемая стереохимия образующихся продуктов находится в полном соответствии с таким анализом. Существенно подчеркнуть, что показанное превращение может рассматриваться как удобный метод синтеза *цис*-1,2-дизамещенных производных циклоалканов.

Реакции аналогичного типа представлены на схеме 14.28 с тем отличием, что субстратами [3,3]-сигматропной перегруппировки в уравнениях 1 и 2

Схема 14.28

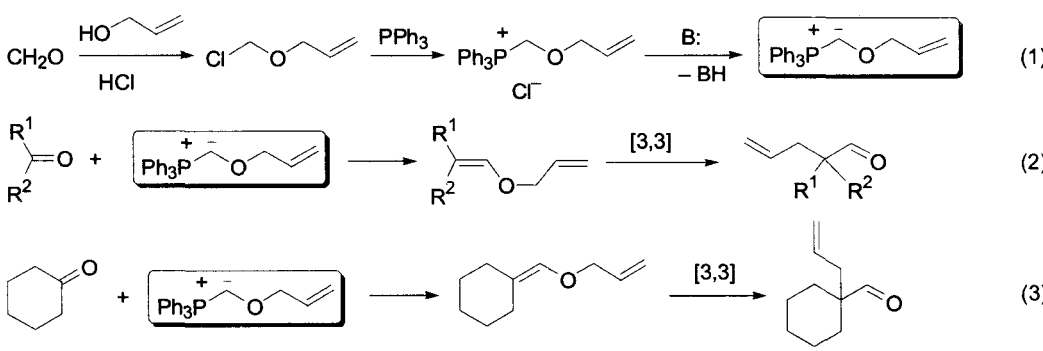


являются лактоны, содержащие винильный фрагмент не в цикле, а в качестве заместителя при алкоксильном атоме углерода. Для таких систем также характерна легкость протекания перегруппировки соответствующих силилацеталей кетенов и высокая стереоселективность образования продуктов, стереохимия которых также соответствует предположению о переходном состоянии в конформации ванны.[29]

14.7 Синтез аллилвиниловых эфиров по реакциям Виттига и Теббе

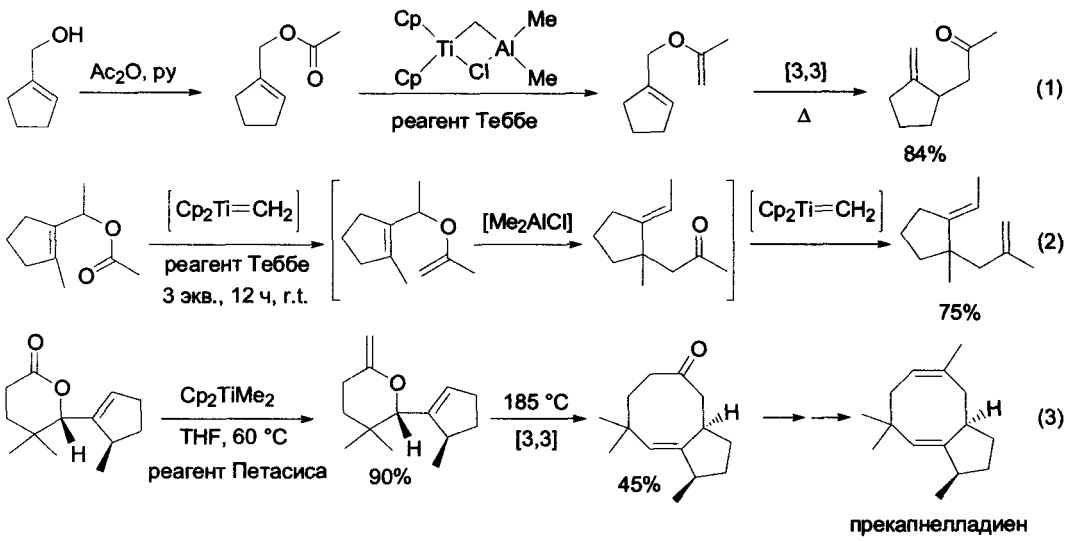
Помимо рассмотренных выше путей получения субстратов для разных вариантов перегруппировки Кляйзена разработан еще ряд методов синтеза такого рода соединений. Один из таких методов основан на реакции Виттига, в которой в качестве реагентов используются α-аллилоксифосфораны, получаемые из α-хлорметилаллиловых эфиров (см., например, уравнение 1, схема 14.29). В уравнении 2 дана общая схема последовательности создания аллилвинилового фрагмента на основе реакции Виттига и перегруппировки Кляйзена, конечным результатом которой является превращение карбонильной группы исходного кетона или альдегида в геминальный узел, несущий аллильный фрагмент и формильную группу. Конкретный пример реализации этого пути синтеза представлен в уравнении 3. Понятно, что получаемый при этом аддукт α-аллилформилциклогексан может быть также синтезирован из формилциклогексана, однако последний является гораздо менее доступным исходным веществом по сравнению с циклогексаноном.

Схема 14.29



Разработка метода метиленирования карбонильной группы сложного эфира открыла совершенно новые возможности для включения стадии перегруппировки аллилвиниловых эфиров в схемы полного синтеза. Один из применяемых при этом подходов показан в уравнении 1 на схеме 14.30. В приведенной последовательности в качестве исходного вещества используется 1-оксиметилциклопентен. Ацетилирование этого спирта — одна из самых тривиальных реакций трансформации функциональных групп — в данном случае играет роль конструктивной синтетической стадии, поскольку получаемый при этом ацетат используется далее в реакции метиленирования, приводящей к соответствующему изопропениловому эфиру. Перегруппировка последнего протекает с высоким выходом, и ее результатом

Схема 14.30



является получение γ,δ-непредельного кетона, структура которого соответствует его сборке из трех простых блоков.

Еще более привлекательна синтетическая цепочка, представленная в уравнении 2. В этом случае продукт метиленирования сразу подвергается [3,3]-сигматропной перегруппировке (легкость протекания которой обеспечивается наличием в среде кислоты Льюиса — диметилалюминийхлорида), а вслед за этим повторному метиленированию по карбонильной группе, обусловленному использованием значительного избытка метиленирующего реагента. Высокая эффективность показанной *one-pot*-последовательности превращений в сочетании с простотой получения исходного субстрата (с помощью тривиальной реакции ацетилирования соответствующего аллильного спирта) позволяют рассматривать такой подход как один из удобнейших методов для создания 1,5-диеновых фрагментов в различных структурах.[30]

Иной пример синтетического использования «связки» реакции метиленирования и [3,3]-сигматропной перегруппировки показан в уравнении 3. Здесь исходным субстратом служил винилзамещенный лактон, метиленирование которого реагентом Петасиса (Cp_2TiMe_2) приводило к продукту, содержащему аллилвиниловый фрагмент. Этот продукт в условиях термолиза претерпевал перегруппировку Кляйзена, превращаясь в линейно сочлененный бициклический кетон. Последующее метиленирование и изомеризация двойной связи позволили завершить синтез природного сесквитерпена прекапнелладиена, который включал всего 8 стадий — самый короткий путь из всех ранее описанных.[31]

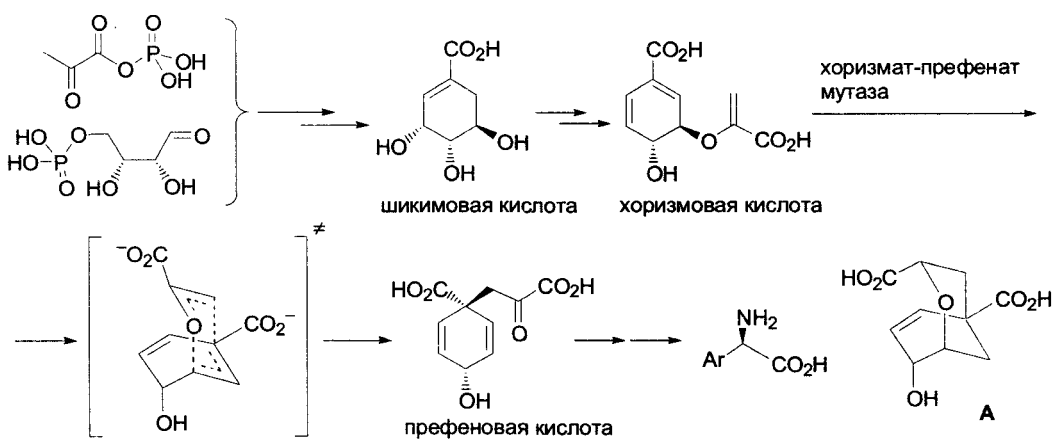
14.8 Перегруппировка Кляйзена в биохимических процессах

Завершая обсуждение закономерностей и препаративных возможностей использования различных вариантов перегруппировки Кляйзена, нельзя не

остановиться на той ключевой роли, которую играет это превращение в некоторых биохимических реакциях

Действительно, биосинтез ряда незаменимых ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан), который осуществляется только в растениях (но не в животных!), в качестве одной из стадий включает превращение хоризмовой кислоты в префеновую под действием хоризмат-префенатмутазы (схема 14.31). Изучение стереохимии этого превращения позволило предположить, что в соответствии с общими закономерностями [3,3]-сигматропной перегруппировки оно как *in vivo*, так и *in vitro* протекает через образование кресловидного переходного состояния. Однако ферментативное превращение протекает в 10^6 раз быстрее по сравнению с обычными термическими условиями. Для проверки предположения о механизме ферментативной реакции был синтезирован ковалентный аналог переходного состояния (структура **А**) и было установлено, что это соединение является активным ингибитором хоризмат-префенатмутазы, иными словами, оно настолько близко по строению к переходному состоянию, что способно прочно связываться с активным центром фермента и тем самым блокировать его активность.[32]

Схема 14.31



Конечно, на самом деле нет никаких оснований удивляться, что наблюдаются общие химические закономерности, которые одинаково значимы для реакций, проводимых в колбе, и для превращений, протекающих в живой клетке под действием ферментов. Однако не может не поражать богатство методов синтетической химии, которые в ходе биохимической эволюции были освоены Природой задолго до того, как вообще появилось слово Химия.

14.9 Перегруппировки тиа- и аза-Кляйзена

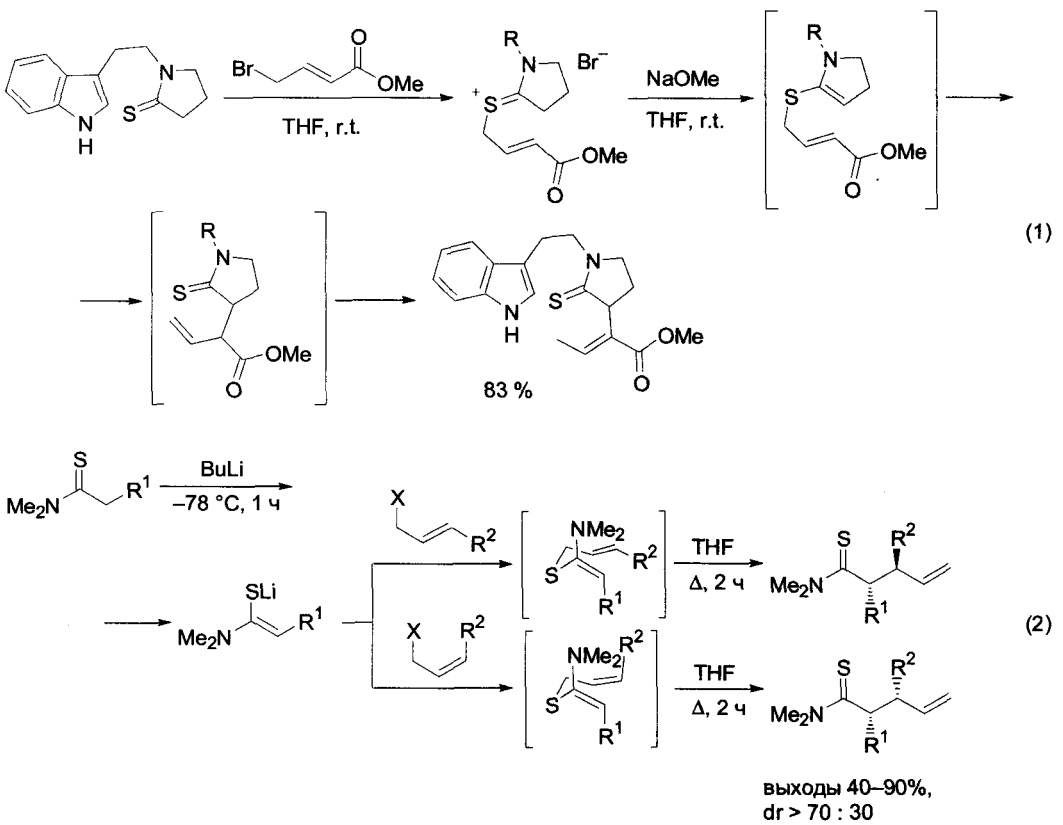
Сигматропные перегруппировки также осуществимы при замене кислорода, связывающего аллильный и винильный фрагменты, на другие элементы, в качестве которых могут выступать как гетероатомы, так и атомы металлов. В настоящее время эти превращения все чаще используются в синтетичес-

кой практике, поэтому целесообразно хотя бы в общих чертах познакомиться с особенностями наиболее изученных классов реакций — тиа- и аза-перегруппировок Кляйзена.

Принципиальное отличие тиа-производных от кислородных систем — их легкая доступность по реакции S-алкилирования аллилгалогенидами. Например, как показано в уравнении 1 на схеме 14.32, тиоамиды гладко аллилируются по атому серы, давая стабильные соли, которые после депротонирования перегруппировываются. В данном случае первично образующийся продукт претерпевает также сдвиг двойной связи в сопряженное положение.[33] В уравнении 2 приведен метод стереоселективного аллилирования тиоамидов, в котором относительная конфигурация образующихся стереоцентров определяется геометрией двойной связи исходного аллильного субстрата.[34] Несмотря на то что формальным результатом таких реакций является алкилирование по типу S_N2'-замещения, реализовать эти трансформации другими способами было бы очень не просто.

Классический вариант реакции аза-Кляйзена, включающий перегруппировку аллилвиниламинов, не очень интересен, что в первую очередь связано с достаточно жесткими условиями, необходимыми для прохождения реакции — требуется еще более высокая температура по сравнению с аллилвиниловыми эфирами.

Схема 14.32



Совершенно новые синтетические возможности этого превращения удалось реализовать благодаря разработке принципиально нового метода генерации субстратов перегруппировки аза-Кляйзена взаимодействием кетенов с аллиламинами в присутствии кислот Льюиса (уравнение 1, схема 14.33).[35] При этом образуются интермедиаты, аналогичные енолятам или ацеталям кетенов в перегруппировке Айрленда–Кляйзена, которые перегруппировываются в мягких условиях, давая с высоким выходом γ,δ-непредельные карбоксамиды. Примечательной особенностью превращения является необычайно высокая степень диастереоселективности, а также возможность вариации заместителей в обоих реагентах в широких пределах. Обнаружив, что реакция промотируется всего 10 мол.% тетрахлорида титана, авторы этого исследования предприняли попытку реализовать процесс в условиях асимметрического катализа. На примере бензилоксиацетилхлорида было показано, что высокий уровень энантиоселективности в самом деле может быть достигнут, однако для этого необходимо использовать 3 экв. хирального комплекса магния (уравнение 2).[36]

Еще один достаточно интересный тип [3,3]-сигматропных перегруппировок описан для гекса-1,5-диеновой системы, в которой атомы С-3 и С-4 заменены на два гетероатома (схема 14.34, уравнение 1). В этом случае в реакции происходит разрыв слабой связи гетероатом–гетероатом, что выражается в достаточно мягких условиях проведения процесса. В уравнении 2 приведен пример синтетического использования окса-аза-перегруппировки для трансформации карбоксильной группы в 2-оксоиндольный фрагмент. В данном методе гекса-1,5-диеновая система генерируется при депротонировании α-положения по отношению к карбонильной группе. Следует отметить, что несмотря на то обстоятельство, что в процессе перегруппировки происходит временное разрушение ароматической системы бензольного кольца, реакция проходит при температуре не выше комнатной.[37]

Схема 14.33

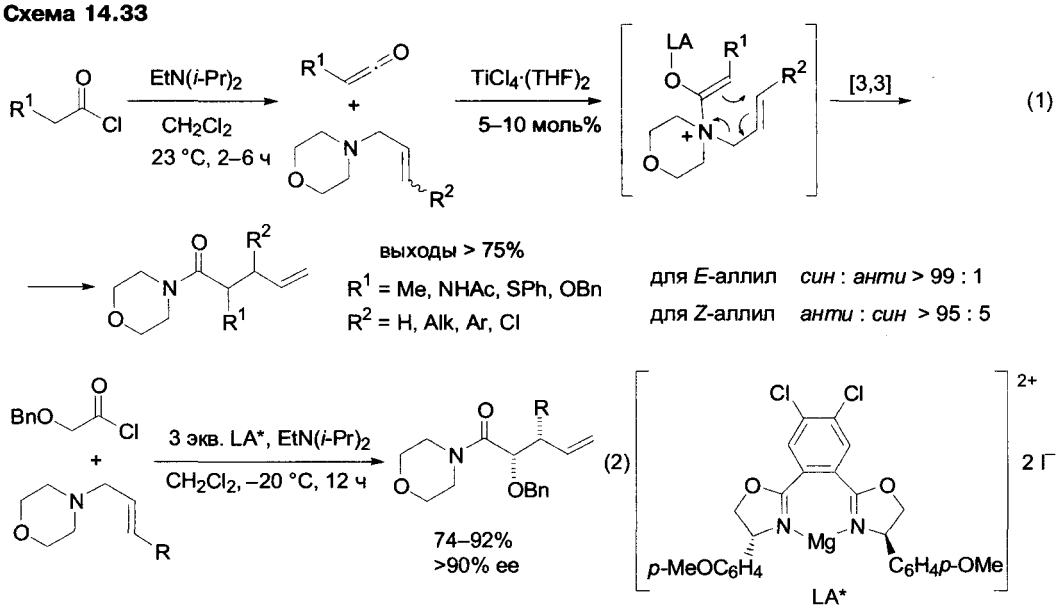
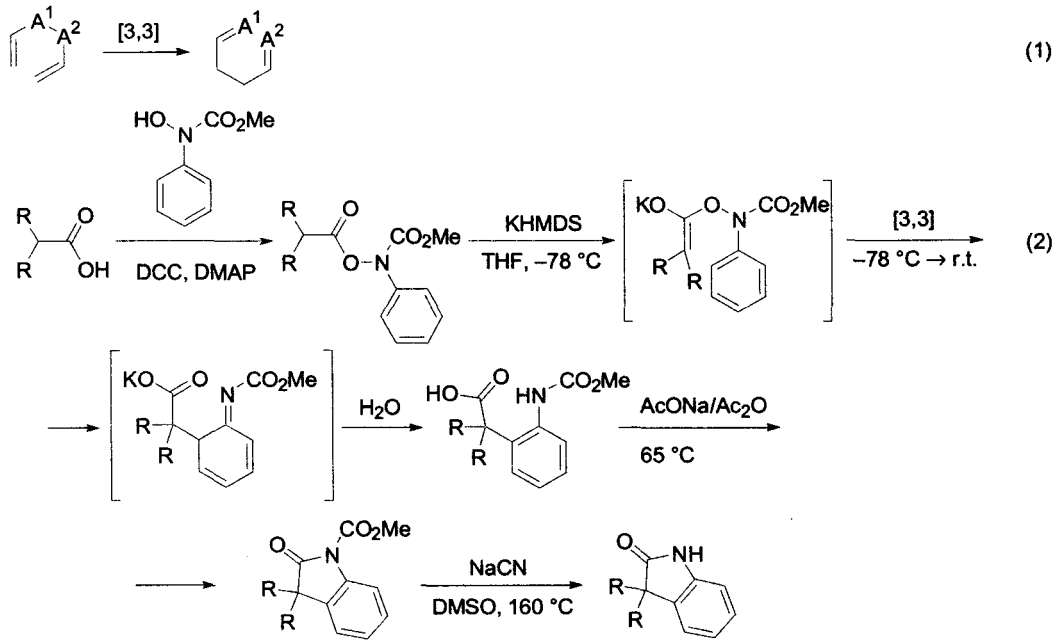


Схема 14.34



14.10 Литература

1. J.A.Berson, What is a Discovery? Carbon Skeletal Rearrangements as Counter-examples to the Rule of Minimal Structural Change, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4655
2. L.Claisen *Ber.* **1912**, *45*, 3157
3. (a) A.M.M.Castro, Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002; (b) F.E.Ziegler, The Thermal, Aliphatic Claisen Rearrangement, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423-1452; (c) D.Enders, M.Knopp, R.Schiffers, Asymmetric [3.3]-Sigmatropic Rearrangements in Organic Synthesis, *Tetrahedron Assymmetry* **1996**, *7*, 1847-1882; (d) S.Blechert, The Hetero-Cope Rearrangement in Organic Synthesis, *Synthesis* **1989**, 71-82; (e) U.Nubbemeyer, Recent Advances in Asymmetric [3,3]-Sigmatropic Rearrangements, *Synthesis* **2003**, 961-1008; (f) Y.H.Chai, S.P.Hong, H.A.Lindsay, C.McFarland, M.C.McIntosh, New Aspects of the Ireland and Related Claisen Rearrangements, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905-2928
4. A.W.Burgstahler, I.C.Nordin *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 198
5. L.A.Paquette, G.D.Annis, H.Schostarez *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6646
6. (a) R.F.Church, R.E.Ireland, J.A.Marshall *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2526; (b) R.A.Bell, R.E.Ireland, R.A.Partyka *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2530
7. (a) G.Saucy, R.Marbet *Helv. Chim. Acta* **1967**, *20*, 2091; (b) R.Marbet, G.Saucy *Helv. Chim. Acta* **1967**, *20*, 2095
8. D.J.Faulkner, M.R.Petersen *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 553
9. (a) M.F.Carroll *J. Chem. Soc.* **1941**, 507; (b) M.F.Carroll *J. Chem. Soc.* **1940**, 704; (b) M.F.Carroll *J. Chem. Soc.* **1940**, 1266
10. W.Kimel, A.C.Cope *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1992
11. S.R.Wilson, M.F.Price *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 722
12. M.Koreeda, J.I.Luengo *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5572
13. (a) K.Nonoshita, H.Banno, K.Maruoka, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 316; (b) S.Saito, K.Shimada, H.Yamamoto, *Synlett* **1996**, 720
14. K.Maruoka, S.Saito, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1165

15. (a) L.Abraham, M.Kurner, M.Hiersemann *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3647; (b) L.Abraham, R.Czerwonka, M.Hiersemann *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **2001**, *40*, 4700
16. (a) W.S.Johnson, L.Werthemann, W.R.Bartlett, T.J.Brocksom, T.-T.Li, D.J.Faulkner, M.R.Petersen *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741; (b) G.W.Daub, P.L.Shanklin, C.Tata *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3402
17. A.Srikrishna, S.Nagaraju *J. Chem. Soc. Perkin I* **1992**, 311
18. C.B.Chapleo, P.Hallett, B.Lythgoe, I.Waterhouse, P.W.Wright *J. Chem. Soc., Perkin I* **1977**, 1211
19. R.E.Ireland, R.H.Mueller *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897
20. R.E.Ireland, R.H.Mueller, A.K.Willard *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868
21. R.E.Ireland, P.Wipf, J.-N.Xiang *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3572
22. S.R.Wilson, R.S.Myers *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3309
23. E.J.Corey, D.H.Lee *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026
24. E.J.Corey, B.E.Roberts, B.R.Dixon *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 193
25. R.E.Ireland, R.H.Mueller, A.K.Willard *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 986
26. F.He, Y.Bo, J.D.Altom, E.J.Corey *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771
27. G.Bьchi, J.E.Powell, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3126
28. M.M.Abelman, R.L.Funk, J.D.Munger *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4030
29. S.Danishefsky, R.L.Funk, J.F.Kerwin *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6889
30. J.W.S.Stevenson, T.A.Bryson *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3143
31. N.A.Petasis, M.A.Patane *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6799
32. B.Ganem, The Mechanism of the Claisen Rearrangement: Dйja Vu All Over Again, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 936-945
33. S.Takano, M.Hirama, K.Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 881
34. Y.Tamaru, Y.Furukawa, M.Mizutani, O.Kitao, Z.Yoshida *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3631
35. T.P.Yoon, V.M.Dong, D.W.C.MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9726
36. T.P.Yoon, D.W.C.MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2911
37. Z.Mao, S.W.Baldwin *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2425

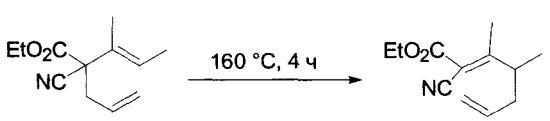
Глава 15. Перегруппировка Коупа

15.1 Введение 387
15.2 Стереохимия и структурные эффекты в перегруппировке Коупа 388
15.3 Перегруппировка Коупа как путь трансформации карбоциклических структур 390
15.4 Перегруппировка окси-Коупа и ее алкоксидный вариант 393
15.4.1 Общая характеристика реакции 393
15.4.2 Возможности синтетического использования 394
15.4.3 Перегруппировка окси-Коупа как ключевая стадия формирования полициклических структур 399
15.5 Каскадные превращения с использованием перегруппировки окси-Коупа 401
15.5.1 Комбинация перегруппировки окси-Коупа и внутримолекулярной атаки по карбонильной группе 401
15.5.2 Последовательности сигматропных перегруппировок 405
15.5.3 Комбинация перегруппировки окси-Коупа и реакции Манниха 408
15.6 Литература 412

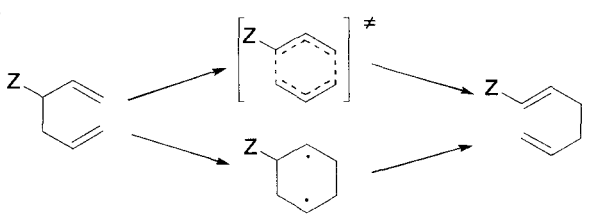
15.1 Введение

В 1940 г. Коупом и Харди было найдено, что при нагревании этилового эфира аллил-(1-метилпропенил)цианоуксусной кислоты протекает его перегруппировка в 2-циано-3,4-диметилгепта-2,6-диеноат (уравнение 1, схема 15.1). При этом было высказано предположение, что наблюдаемая изомеризация родственна хорошо известной перегруппировке Кляйзена аллилвиниловых эфиров.[1] Дальнейшие исследования показали, что открытая перегруппировка имеет общий характер, и она может быть осуществлена для самых разных структур, содержащих 1,5-диеновый фрагмент, независимо от наличия и природы дополнительных заместителей в этом фрагменте.[2]

Схема 15.1



(1)



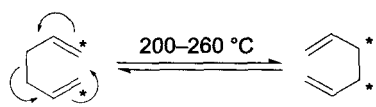
(2)

Как и перегруппировка Кляйзена, перегруппировка Коупа относится к [3,3]-сигматропным перегруппировкам, механизм которых в общем виде вполне удовлетворительно описывается в терминах орбитальных взаимодействий. Для перегруппировки Коупа допускается возможность протекания реакции как через квазиароматическое переходное состояние с согласованным разрывом и образованием связей C—C, так и через образование 1,4-бирадикального интермедиата, как это представлено в уравнении 2.

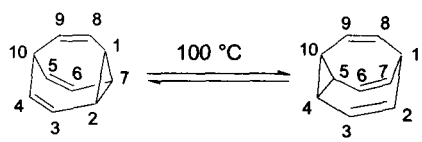
15.2 Стереохимия и структурные эффекты в перегруппировке Коупа

Из приведенной выше схемы перегруппировки следует, что в общем случае эта реакция должна быть обратима, что было наглядно показано при изучении перегруппировки гекса-1,5-диена, содержащего дейтериевую метку у концевых атомов углерода (уравнение 1, схема 15.2). При нагревании дейтерированного диена через некоторое время наблюдалось полное перераспределение метки между терминальными и центральными атомами углерода 1,5-диеновой системы.[3]

Схема 15.2



(1)



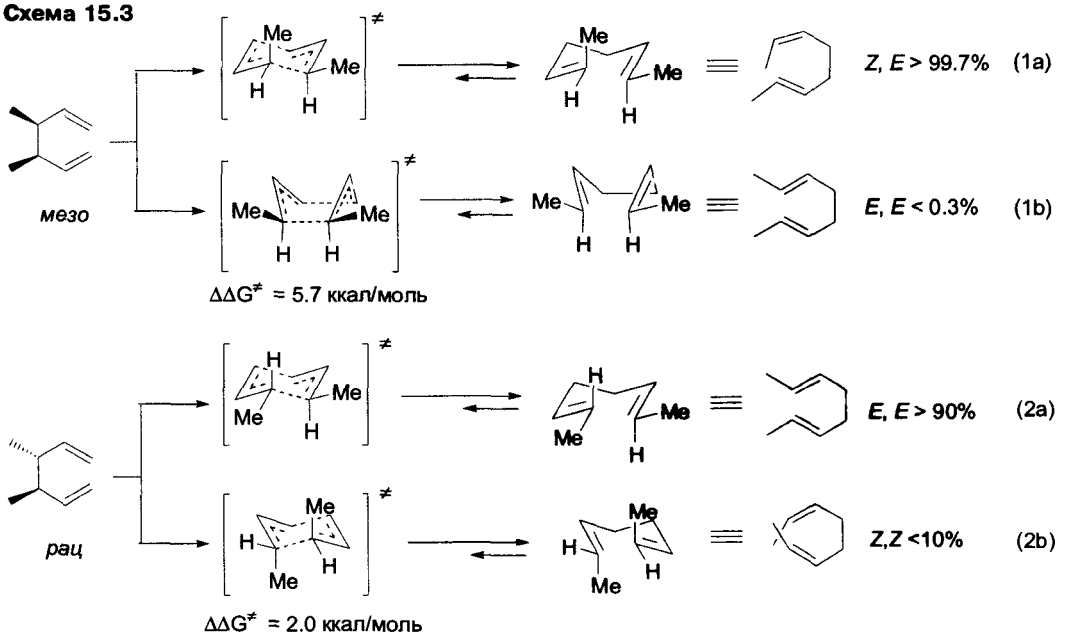
(2)

бульвален

Особенно нагляден пример многократно вырожденной перегруппировки, изученной на примере бициклического углеводорода бульвалена методом динамической ЯМР-спектроскопии (уравнение 2).[4] Действительно, при низкой температуре (−25 °C) в спектре ^{1}H ЯМР этого соединения наблюдается два сигнала, соответствующих наличию двух типов протонов, аллильного (4H при C_{sp^3}) и винильного (6H при C_{sp^2}). Однако по мере подъема температуры наблюдается коллапс этих сигналов, и при 100 °C в спектре появляется всего лишь один сигнал, что указывает на протекание в данной системе последовательности быстрых (в шкале времени ЯМР) перегруппировок Коупа, в результате которых каждый из 10 атомов углерода поочередно становится винильным или аллильным. Рассмотрение возможных и равновероятных путей этих трансформаций показывает, что в такой валентной таутомерии участвует более $1.2 \cdot 10^6$ структур, различающихся связанностью отдельных атомов (ср., например, связанность пар атомов C-4/C-5 и C-2/C-7).

Общепринятый механизм рассматриваемой сигматропной перегруппировки предполагает, как и в случае перегруппировки Кляйзена, образование шестичленного переходного состояния, для которого возможны конформации как кресла, так и ванны. Для ациклических систем, как правило, более предпочтительна конформация кресла. Этот вывод следует, в частности, из данных по стереохимии перегруппировки диастереомеров 3,4-диметил-

Схема 15.3

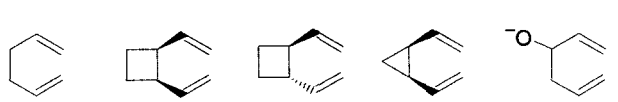


гекса-1,5-диена. Действительно, результат перегруппировки *мезо*-изомера — почти исключительное образование *Z,E*-стереоизомера окта-2,7-диена, что соответствует образованию переходного состояния в конформации кресла (уравнение 1а, схема 15.3). То обстоятельство, что при этом образуется менее 0.3% *E,E*-стереоизомера, свидетельствует о том, что образование альтернативной конформации переходного состояния (уравнение 1b) существенно менее выгодно (примерно на 5.7 ккал/моль). Результатом перегруппировки *dl*-диастереомера является образование *E,E*-диена (уравнение 2а), что также рассматривается как свидетельство преимущественного образования переходного состояния в конформации кресла. Наблюдается также до 10% *Z,Z*-изомера, что связывают с возможностью протекания реакции через конформер с диаксиальной конфигурацией метильных групп (уравнение 2b).[5]

Однако, как мы покажем далее, предпочтительность той или иной конформации в существенной мере зависит от конкретных особенностей геометрии субстрата, и в ряде случаев (особенно для циклических систем) именно конформация ванны может оказаться единственно возможной для перегруппировки Коупа.

Скорость протекания перегруппировки может изменяться в широких пределах в зависимости от структурных особенностей (схема 15.4). Так, при переходе от гекса-1,5-диена к *цис*-1,2-дивинилциклобутану, геометрия которого максимально приближена к структуре переходного состояния

Схема 15.4



E_a, ккал/моль	33.5	23.1	34.0	19.4	18.2

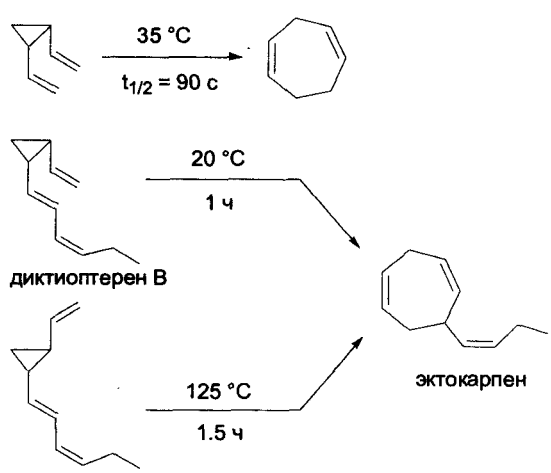
[3,3]-сигматропного сдвига связей, скорость превращения возрастает примерно в 10^{10} раз (реакция протекает уже при 80 °С). В то же время не наблюдается практически никакого ускорения для *транс*-1,2-дивинилциклобутана, в котором расположение заместителей делает крайне затрудненным образование требуемой циклической структуры переходного состояния. В случае *цис*-дивинилциклопропана дополнительный эффект ускорения, по-видимому, связан с наличием в исходном субстрате напряженного трехчленного цикла.[6] В максимальной степени облегчается перегруппировка Коупа для субстратов, содержащих оксид-анион в центральном фрагменте. О причинах этого эффекта сказано далее при обсуждении варианта реакции, известного под названием перегруппировки окси-Коупа.

15.3 Перегруппировка Коупа как путь трансформации карбоциклических структур

Особенно важной для синтеза является возможность использования перегруппировки Коупа для трансформации циклических систем. Так, результатом перегруппировки дивинилциклопропана, которая в случае *цис*-изомера протекает уже при комнатной температуре, является образование циклогепта-1,4-диена (уравнение 1, схема 15.5). Стоит отметить, что из-за легкости протекания этого превращения долгое время считалось, что *цис*-дивинилциклопропан вообще не может быть получен в индивидуальном состоянии. Для решения этой задачи потребовалось разработать довольно специфичную методику выделения *цис*-дивилциклопропана, включающую вакуумную перегонку при −40 °С.[7]

Рассматриваемое превращение было использовано, в частности, в синтезе эктокарпена — углеводорода, обнаруженного среди метаболитов бурой морской водоросли (уравнение 2а). Первоначально предполагалось, что этот углеводород является половым аттрактантом, привлекающим подвижные мужские гаметы к созревшим женским гаметам. Однако впоследствии было установлено, что на самом деле женские гаметы продуцируют в качестве такого феромона *цис*-1-винил-2-гексадиенилциклопропан (диктиоптe-

Схема 15.5

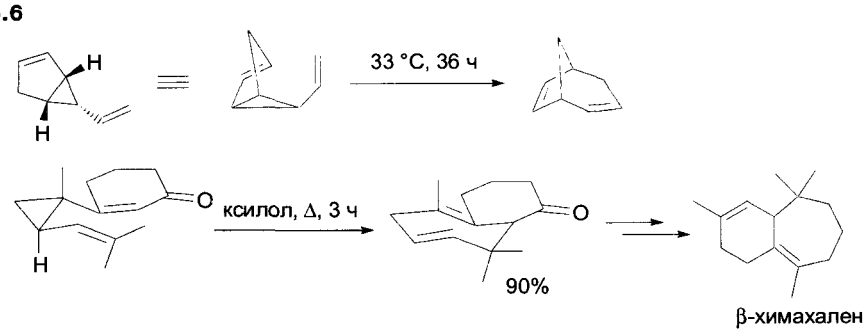


рен B), а эктокарпен является продуктом дезактивации этого аттрактанта в результате перегруппировки Коупа, которая в этом случае легко протекает уже при комнатной температуре. Таким образом превращение, показанное в уравнении 2a, предотвращает накопление исходного сигнала в среде и обеспечивает возможность его модуляции во времени. Это — простейший и наглядный пример обмена информацией в живых системах с помощью химических сигнальных веществ.[8]

Как показано в уравнении 2b, эктокарпен образуется также в результате перегруппировки *транс*-изомера исходного дивинилциклопропана, но в этом случае, как этого можно было ожидать, реакция протекает в более жестких условиях.[9]

Легко протекает перегруппировка и в тех случаях, когда дивинилциклопропановый фрагмент включен в состав бициклической системы. Действительно, превращение, показанное в уравнении 1 на схеме 15.6, протекает уже при незначительном нагревании, что, очевидно, обусловлено наличием напряженной системы бицикло[3.1.0]гексена в исходном субстрате.[10]

Схема 15.6

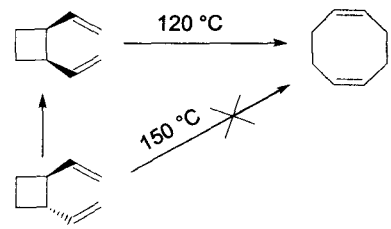


Как уже отмечалось, существенно более жесткие условия требуются для перегруппировки *транс*-дивинилциклопропанов. Тем не менее такое превращение удается успешно применять в качестве ключевой стадии в синтезе ряда природных соединений, содержащих циклогексеновое кольцо. Именно этот путь был использован как ключевая стадия для образования базового бициклического скелета природного сесквитерпена β-химахалена (уравнение 2).[11]

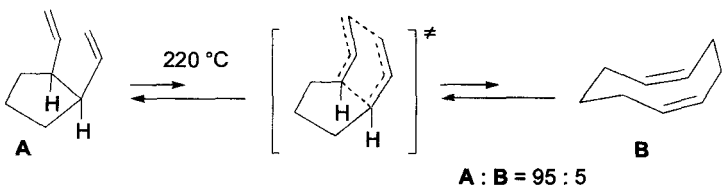
В случае 1,2-дивинилциклобутанов только *цис*-изомеры способны претерпевать превращение в циклоокта-1,5-диены, в то время как *транс*-изомеры в условиях термолиза вначале изомеризуются по свободно-радикальному механизму в *цис*-изомеры, и только затем перегруппировываются по Коупу (уравнение 1, схема 15.7).[12]

Поскольку перегруппировка Коупа 1,5-диеновых систем является обратимым процессом, то ее результат зависит от относительной термодинамической стабильности начальных и конечных продуктов. Так, в принципе мог бы рассматриваться вариант получения циклонона-1,5-диена с помощью сигматропной перегруппировки *цис*-1,2-дивинилциклопентана, но на самом деле этот путь не удается реализовать, поскольку для этой пары диенов более стабильным изомером является последний, который и преобладает в равновесной смеси (уравнение 2).[13]

Схема 15.7



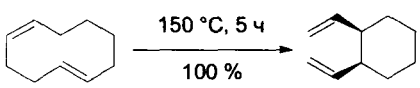
(1)



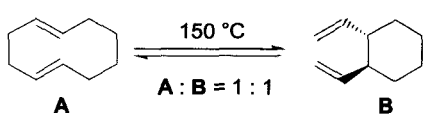
(2)

Более сложны закономерности для равновесной системы типа 1,2-дивинилциклогексан/циклодека-1,5-диен. Так, в условиях перегруппировки Коупа *цис-транс*-циклодека-1,5-диен количественно превращается в 1,2-*цис*-дивинилциклогексан (уравнение 1, схема 15.8).[14] В то же время результатом термолиза *транс-транс*-циклодека-1,5-диена является образование смеси исходного диена и *транс*-дивинилциклогексана (уравнение 2).[15]

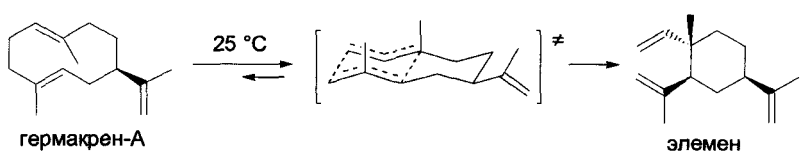
Схема 15.8



(1)



(2)



(3)

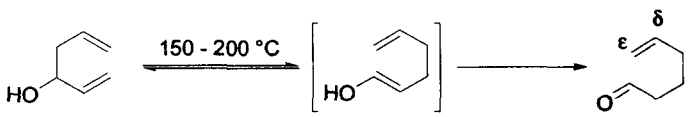
Особенность гермакран-элеменовой перегруппировки,[16] которая приведена в уравнении 3, состоит в том, что показанное производное *E,E*-циклодекадиена претерпевает спонтанную перегруппировку с образованием системы *транс*-дивинилциклогексана. Однако также хорошо известно, что в подобном превращении при ином характере замещения преимущественно образуется продукт, содержащий *цис*-винильные группы. Уместно отметить, что из природных источников выделяют сесквитерпены как гермакранового, так и элеменового рядов, и известно, что их взаимопревращение играет значительную роль в процессах биосинтеза этих соединений.

15.4 Перегруппировка окси-Коупа и ее алкоксидный вариант

15.4.1 Общая характеристика реакции

Использование 3-гидрокси-1,5-диенов в качестве субстратов рассматриваемой перегруппировки решающим образом сказывается на характере этой реакции. Как показано на схеме 15.9, в этом случае она протекает необратимо, приводя к образованию δ,ε-непредельных альдегидов или кетонов.[17]

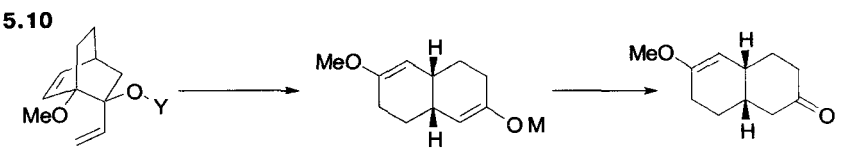
Схема 15.9



Препаративная ценность этого варианта перегруппировки Коупа (перегруппировка окси-Коупа) представляется очевидной, особенно если учесть, что требуемые при этом субстраты — 3-гидрокси-1,5-диены — могут быть легко получены по стандартной схеме взаимодействия реагентов Гриньяра с альдегидами или кетонами. Можно также вспомнить, что продукты перегруппировки окси-Коупа — δ,ε-непредельные альдегиды или кетоны — могут быть получены также по схеме 1,4-присоединения аллильных нуклеофилов к акцепторам Михаэля, но необходимость использования при этом карбанионных реагентов накладывает довольно жесткие ограничения на препаративную применимость этого метода, особенно в случае полифункциональных субстратов.

В 1970-х гг. было сделано принципиально важное открытие, а именно было показано, что скорость перегруппировки окси-Коупа резко возрастает, если в качестве субстрата используется алкоголят соответствующего гидроксизамещенного диена (схема 15.10). Сравнение кинетических данных показывает, что при переходе от спирта к соответсвующим алкоголятам натрия или калия скорость реакции возрастает на 10–17 порядков, что делает возможным ее проведение в достаточно мягких условиях. Считается, что причиной этого эффекта является ослабление аллильной C–C-связи в анионном алкоксидном фрагменте, существенно возрастающее при увеличении ионности связи при переходе от лития к натрию и особенно калию; эффект может быть дополнительно усилен при использовании краун-эфиров.[18]

Схема 15.10



Y = H, 175 - 215 °C

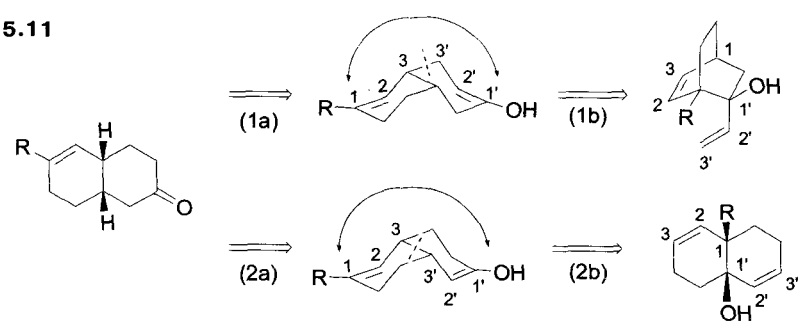
THF, 66 °C:
- Y = Li, MgBr, 24 ч, нет реакции
- Y = Na, $t_{1/2}$ = 2 ч
- Y = K, $t_{1/2}$ = несколько минут

Y	E_a (ккал/моль)
H	35.9
K	19.4
K, 18-краун-6	18.2

Трудно найти пример какой-либо другой органической реакции, для которой наблюдалось бы сравнимое ускорение при переходе от нейтральных к заряженным субстратам. Однако нельзя не напомнить, что 10–14 порядков — это именно та величина, которая обычно характеризует ускорение ферментативной реакции по сравнению с такой же реакцией в условиях обычного химического эксперимента. Не исключено, что по крайней мере в некоторых случаях причиной такого ускорения может быть также эффект ионизации субстрата при образовании фермент-субстратного комплекса.

Применение трансформа перегруппировки окси-Коупа при ретросинтетическом анализе полициклических структур далеко не всегда просто и однозначно. Рассмотрим основные стадии такого анализа применительно к структуре бициклического продукта, показанного на схеме 15.11. При этом очевидным первым шагом является преобразование карбонильной группы в енольную для генерации требуемого ретрона — фрагмента δ,ε-непредельного кетона. Для показанной структуры это может быть сделано двояким образом, как это представлено в уравнениях 1a и 2a. Ретроперегруппировка окси-Коупа в приложении к структуре первого из полученных енолов приводит к уже знакомому (см. выше) предшественнику с бицикло[2.2.2]-октановым скелетом (уравнение 1b). Напротив, приложение такого же алгоритма к структуре второго енола приводит к совершенно иной линейно сочлененной бициклической структуре (уравнение 2b). В рассматриваемом случае первый из этих вариантов более предпочтителен в силу большей доступности предшественника.

Схема 15.11



15.4.2 Возможности синтетического использования

На схемах 15.12–15.16 приведены примеры, характеризующие некоторые основные особенности синтетического использования перегруппировки окси-Коупа.

Отметим прежде всего общность упомянутого выше эффекта драматического ускорения [3,3]-сигматропной перегруппировки для алкоксидного варианта этой реакции. Особенно наглядно об этом свидетельствует сравнение условий [3,3]-сигматропной перегруппировки ациклических 3-гидрокси-1,5-диенов и соответствующих алкоксидов (уравнение 1, схема 15.12).

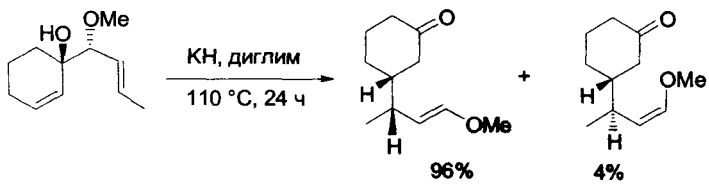
Крайне важным для синтетической практики является высокая диастереоселективность превращения, как это показано на примерах 2 и 3. Сравнение стереохимии исходных соединений и получаемых из них продуктов

Схема 15.12

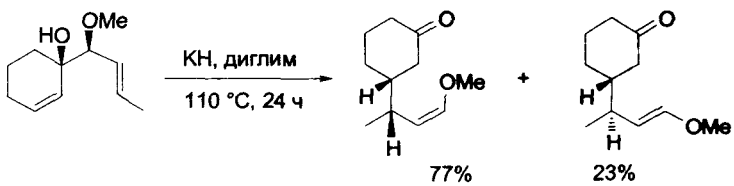


(1)

R = H; KH, THF, 66 °C, 9.5 ч 85%
R = Me; KH, 85 °C, 6 ч 79%
R = Me; 230 °C, 8 ч 93%



(2)

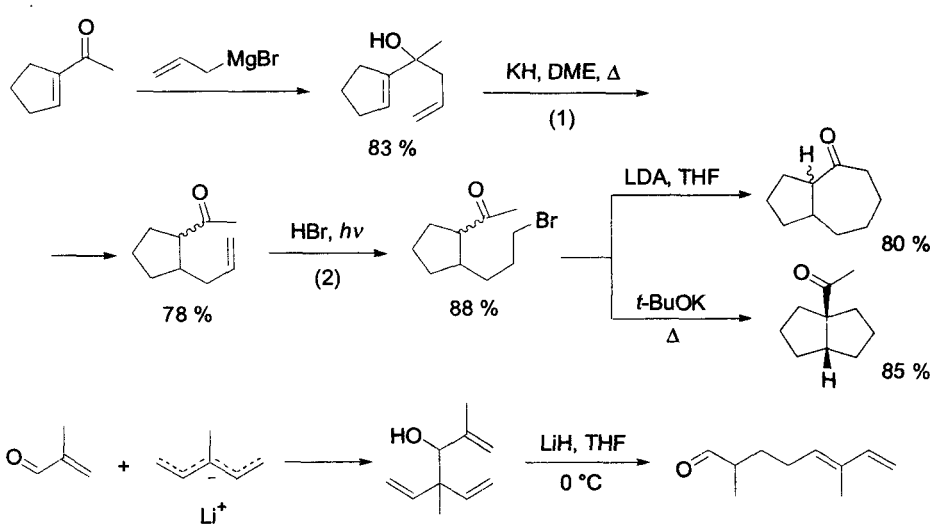


(3)

показывает, что в этих системах перегруппировки протекают с предпочтительным образованием переходного состояния в конформации кресла.[18b]

Один из простейших примеров, демонстрирующих препаративную значимость окси-перегруппировки Коупа, показан в уравнении 1 на схеме 15.13. С помощью этого превращения удалось использовать последовательность 1,2-присоединения аллилмагнийгалогенида по карбонильной группе 1-ацетилциклопентена и последующей [3,3]-сигматропной перегруппировки для получения 1-ацетил-2-аллилциклопентана с хорошим суммарным выходом. Эффективность получения этого продукта позволила

Схема 15.13

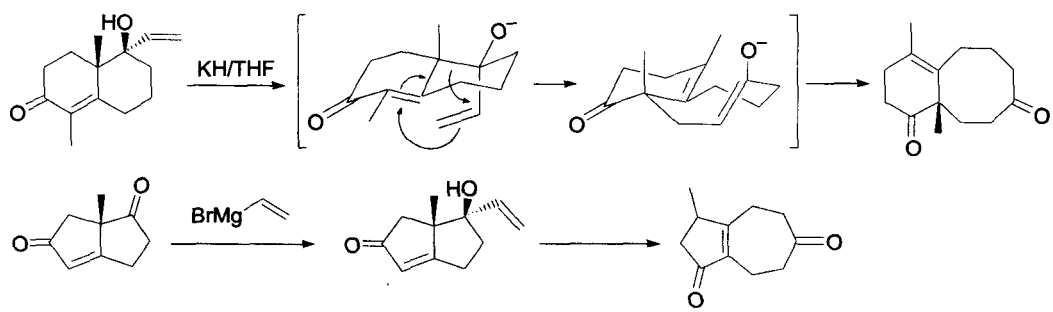


на его основе предложить простые схемы получения бициклических кетонов (уравнения 3a и 3b).[19]

Высокая стереоселективность [3,3]-сигматропной перегруппировки позволила реализовать достаточно простой вариант синтеза *E*-изомера диенового альдегида (уравнение 4), полупродукта в синтезе ряда природных изопреноидов. Отметим, что пентадиенил-литиевое производное, использованное в синтезе субстрата перегруппировки, было получено по схеме прямого литирования 1,2-диметилбутадиена.[20]

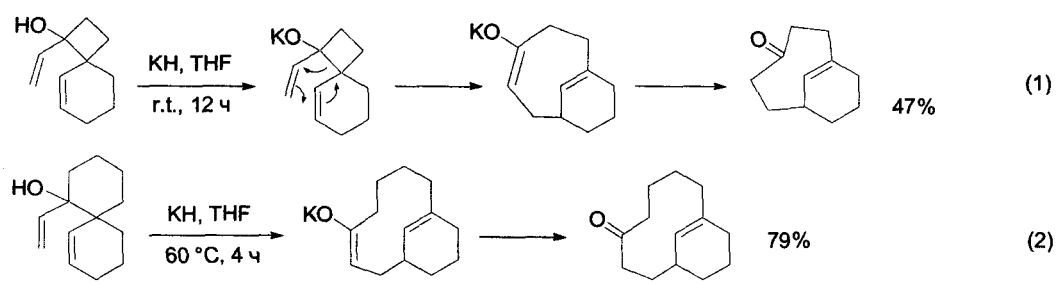
Важнейшей областью синтетического использования реакции окси-Коупа являются превращения, в результате которых происходит направленная трансформация структур циклических производных. Так, с помощью этой реакции удается осуществлять преобразования [4.4.0]- или [3.3.0]-бициклосистем в [6.4.0]- или [5.3.0]-бициклы соответственно (схема 15.14).[21] Отметим, что во всех этих случаях исходные спирты были получены с высоким выходом реакцией винилирования соответствующих кетонов, которые, в свою очередь, синтезировались по хорошо разработанным схемам реакций аннелирования. Таким образом, результатом достаточно простой и стандартной последовательности стадий винилирования и сигматропной перегруппировки было расширение цикла на два звена с выходом к малодоступным бициклическим производным.

Схема 15.14



Такой же подход удалось разработать применительно к еще более сложной задаче, а именно для синтеза мостиковых бициклических систем, содержащих двойную связь в голове моста (схема 15.15). В качестве исходных веществ в этих синтезах использовались спиросочлененные бициклоалканоны, из которых по реакции Гриньяра были получены соответствующие спирты. [3,3]-Сигматропная перегруппировка калиевых

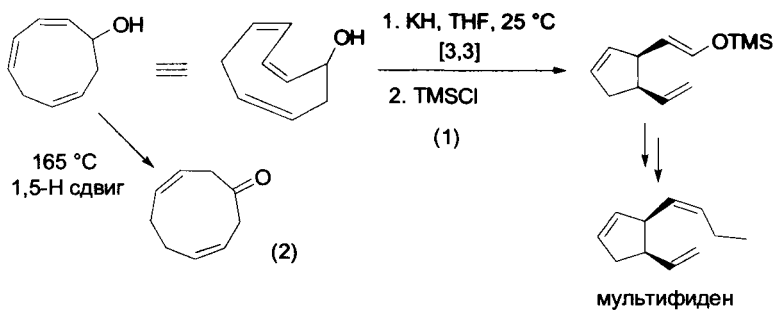
Схема 15.15



алкоголятов этих спиртов протекала в мягких условиях и приводила к образованию бицикло[5.3.1]ундеценоновой или бицикло[7.3.1]тридеценоновой систем (уравнения 1 и 2 соответственно).[22]

Пример использования анионной перегруппировки Коупа как метода сужения цикла приведен на схеме 15.16. Хотя исходный циклононатриенол вряд ли можно отнести к доступным соединениям, возможность стереоселективного получения 1,2-*цис*-замещенных производных циклопентена (уравнение 1) представляет безусловный интерес, поскольку субстраты такого типа полезны как полупродукты в синтезе простаноидов, а также таких важных феромонов, как мультифиден — один из эффективных аттрактантов морских водорослей. Интересно отметить, что в данном случае удается провести перегруппировку окси-Коупа только в алкоксидном варианте. В условиях термолиза единственным направлением превращения исходного спирта является 1,5-прототропный сдвиг (уравнение 2).[23]

Схема 15.16

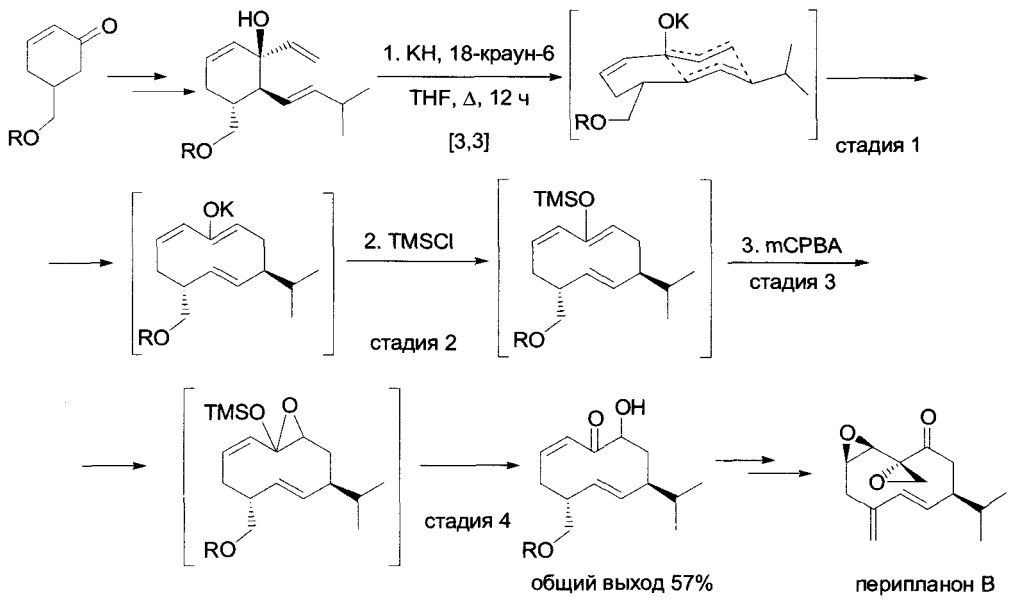


Особенно эффективно использование перегруппировки окси-Коупа как метода построения циклодеканового кольца на основе производных 1,2-дивинилциклогексана, что показано на схемах 15.17 и 15.18 на примерах двух классических полных синтезов перипланона B — полового аттрактанта самки американского таракана.

Хотя факт существования и эффективность этого аттрактанта были установлены еще в 1952 г., но из-за крайне низкого содержания этого феромона (менее 1 мкг на особь) потребовалось более 25 лет для того, чтобы выделить в индивидуальном состоянии его действующее начало и выяснить его брутто-структуру как сесквитерпена, производного гермакрана. Поэтому первый полный синтез перипланона был спланирован таким образом, чтобы его возможно было применить для получения нескольких диастереомеров целевого соединения.

Исходя из эфира 5-(гидроксиметил)циклогексенона в четыре стадии был получен гидрокситриен, субстрат для перегруппировки окси-Коупа (схема 15.17). Хотя в этом субстрате имелся фрагмент 3-гидроксипента-1,4-диена, окси-анионная сигматропная перегруппировка протекала селективно с участием экзоциклического винильного фрагмента и приводила к образованию требуемого циклодеканового скелета (стадия 1). Непосредственный продукт этой реакции — калиевый енолят — далее превращали в силильное производное (стадия 2). Окисление последнего пероксикислотой давало нестабильный эпоксид (стадия 3), который претерпевал раскрытие цикла в

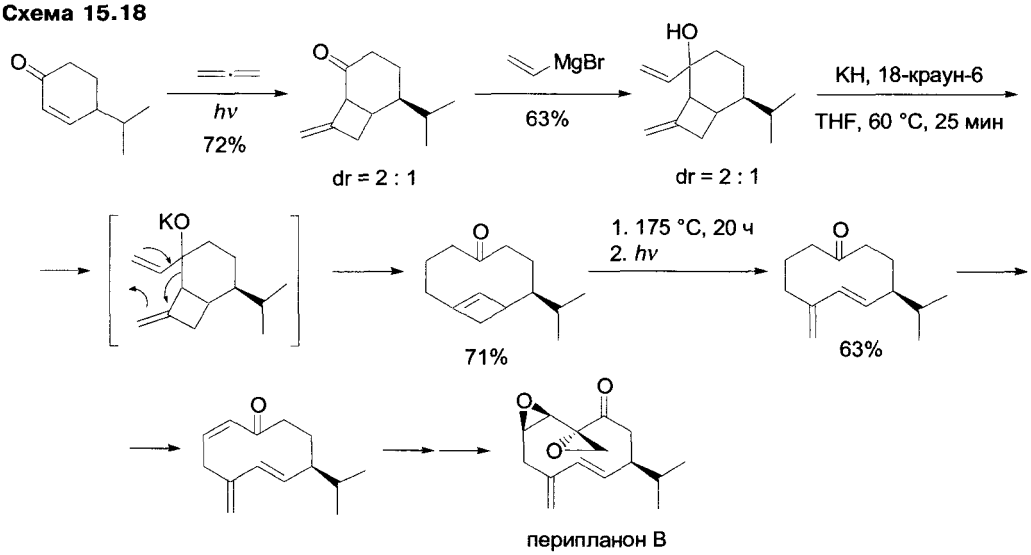
Схема 15.17



гидроксикетон. Природа функциональных групп и их расположение в целевом полупродукте позволили получить из этого полупродукта в несколько стадий три из четырех возможных диастереомеров перипланона, один из которых оказался идентичным природному феромону.[24]

Второй синтез перипланона (схема 15.18) отличается от рассмотренного выше рядом особенностей. Прежде всего, это краткость схемы получения субстрата для перегруппировки окси-Коупа. Действительно, последний был получен в две стадии с использованием фотоциклоприсоединения 4-изопропилциклогекс-2-енона и аллена и реакции Гриньяра с винилмагнийбромидом, приводящей к смеси двух изомеров. Следующая стадия — ани-

Схема 15.18



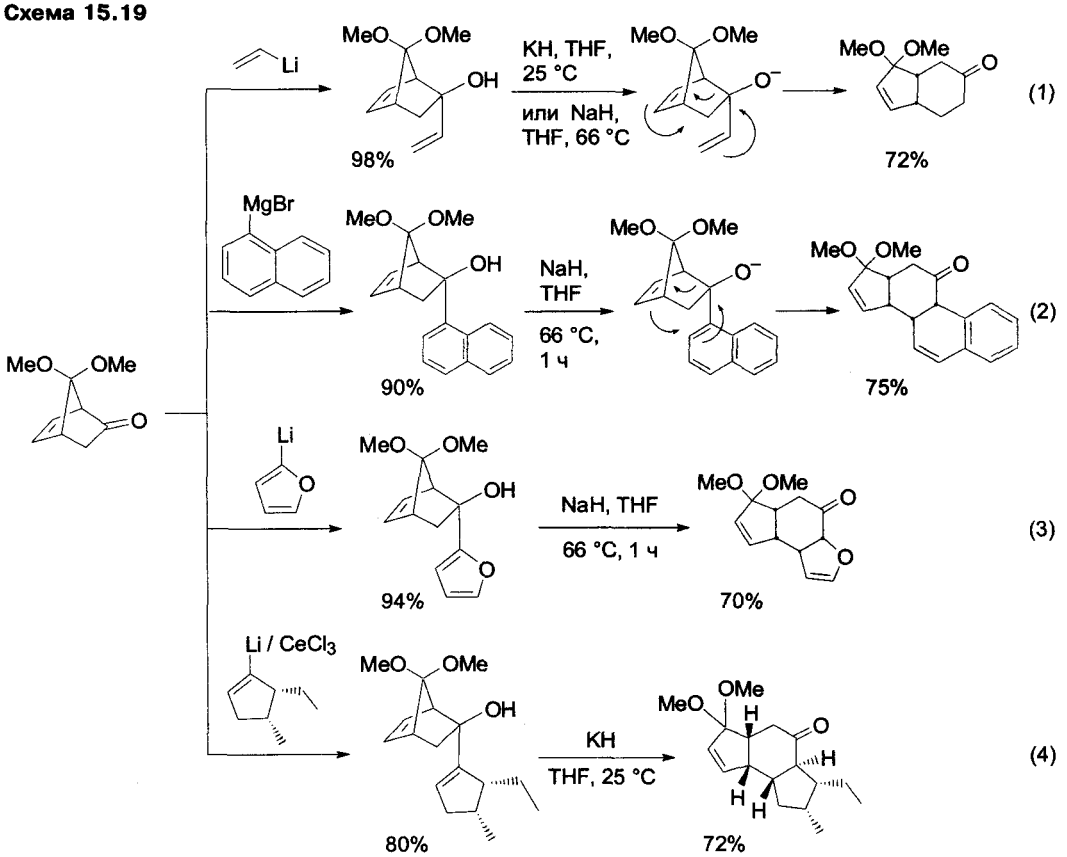
онная перегруппировка Коупа — протекала без осложнений. Полученный при этом продукт претерпевал электроциклическое раскрытие четырехчленного цикла с фотохимической *цис-транс*-изомеризацией, давая *экзо*-метиленциклодеценон с требуемой *E*-конфигурацией двойной связи. Конформационные особенности этой системы позволили далее эффективно провести региоселективный синтез ключевого триенона, который далее был превращен в перипланон в несколько стадий.[25]

15.4.3 Перегруппировка окси-Коупа как ключевая стадия формирования полициклических структур

Еще одним удобным способом получения субстратов перегруппировки окси-Коупа является реакция аллилкетонов с винилметаллами. Общеизвестно, что эта реакция допускает вариации в структурах обоих компонентов в достаточно широких пределах. Это обстоятельство в сочетании с надежностью и общностью [3,3]-сигматропной перегруппировки позволило разработать ряд подходов к реализации коротких схем синтеза полициклических соединений различных структурных типов.

Некоторые примеры, дающие представление о синтетическом потенциале таких подходов, рассмотрены на схемах 15.19 и 15.20. В вариантах, представленных на схеме 15.19, в качестве кетонного компонента использо-

Схема 15.19



вали 7,7-диметокси-5-норборненон. В силу стерических препятствий, создаваемых заместителями при С-7, присоединение нуклеофильного реагента по карбонильной группе этого субстрата происходит исключительно с *эндо*-стороны. Благодаря этому напряженная двойная связь бициклического каркаса и винильный остаток могут легко принять ориентацию, необходимую для перегруппировки, что и определяет легкость протекания реакции окси-Коупа в получаемых аддуктах.

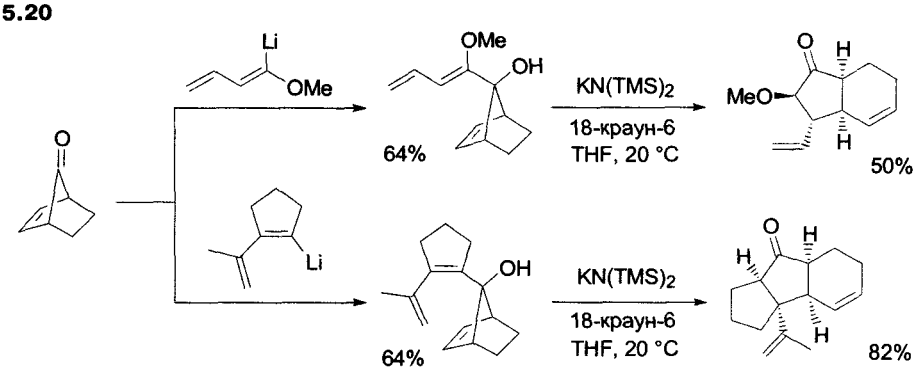
Если в качестве винильного нуклеофила используется виниллитий, то конечным результатом последовательности реакции Гриньяра и перегруппировки окси-Коупа является образование производного *цис*-гидриндано-на, содержащего двойную связь и замаскированную кетонную функцию (уравнение 1).

Использование α-нафтильного производного в реакции с показанным кетоном приводит к получению системы аллиларилкарбинола, в общем случае не подходящего субстрата для [3,3]-сигматропной перегруппировки. Однако благодаря особенностям геометрии системы в данном случае удается провести анионную перегруппировку, в результате чего получается продукт, содержащий тетрациклическую систему, необходимую для синтеза аналогов стероидных гормонов (уравнение 2). Аналогичного рода превращение удается провести, если использовать в роли винильного нуклеофила α-фуриллитий. В этом случае показанная цепочка превращений приводит к трициклическому аддукту, содержащему реакционноспособный дигидрофурановый фрагмент (уравнение 3).[26]

Производные гидриндана, содержащие дополнительное кольцо, можно синтезировать, используя нуклеофилы типа циклоалкениллития, легко получаемые по реакции Шапиро из соответствующих кетонов. В уравнении 4 дан пример синтеза таким путем трициклического аддукта, в котором содержится базовый структурный элемент антибиотика икаругамицина.[27]

На схеме 15.20 показаны синтезы полициклических аддуктов совершенно иного типа по схеме, аналогичной рассмотренной выше, но с использованием реакции 7-норборненона с диениллитиевыми реагентами для получения субстратов для перегруппировки окси-Коупа. Получаемые на этой стадии аддукты содержат вместо винильного заместителя остаток пентадиена или изопропенилциклопентена, что, однако, не оказывает существенного влияния на легкость протекания анионной [3,3]-сигматропной перегруппировки.[28]

Схема 15.20



Следует обратить внимание на то обстоятельство, что несмотря на разнообразие структурных типов аддуктов, получаемых в превращениях на схемах 15.19 и 15.20, во всех случаях стадии синтеза непредельных спиртов, а также их перегруппировки, протекают с высокой эффективностью. Это позволяет сделать вывод о высокой общности рассмотренного подхода как основы для стратегии построения полициклических систем.

15.5 Каскадные превращения с использованием перегруппировки окси-Коупа

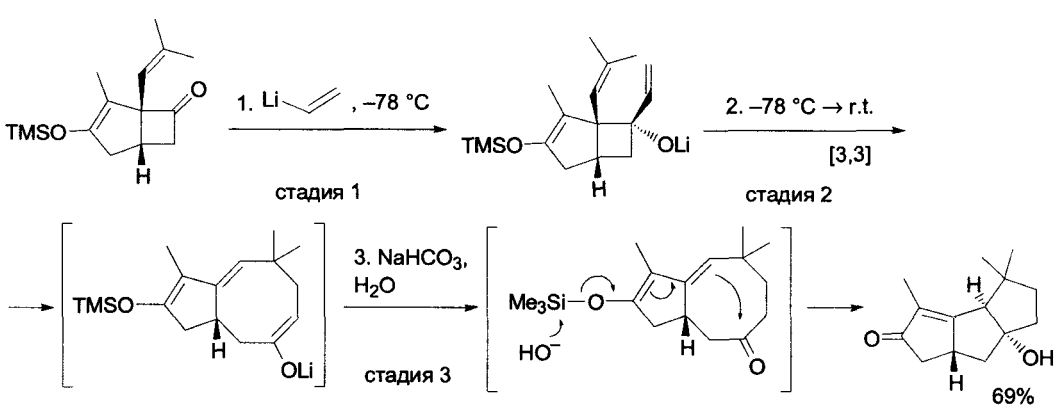
15.5.1 Комбинация перегруппировки окси-Коупа и внутримолекулярной атаки по карбонильной группе

Как уже отмечалось выше, сигматропная перегруппировка окси-Коупа 1,2-*цис*-дивинилциклоалканолов является универсальным и надежным методом увеличения размера цикла на четыре звена, пригодного, в частности, для превращения производных циклобутана в соединения циклооктанового ряда. Известно также, что для функциональных производных циклооктана характерна легкость протекания трансаннулярных превращений, приводящих к функционально замещенным бицикло[3.3.0]октанам.

На основании этих соображений был разработан принципиально новый подход к синтезу линейно сочлененных циклопентаноидов (поликвинанов), включающий последовательность трех стадий, а именно: 1) синтез 1,2-дивинилциклобутан-1-олов винилированием соответствующих α-винилциклобутанонов; 2) перегруппировку окси-Коупа и 3) трансаннулярную циклизацию.

Иллюстрацией эффективности этого подхода может служить пример, приведенный на схеме 15.21 (см.[29]). Присоединение виниллитиевого нуклеофила к производному бицикло[3.2.0]гептанона приводит исключительно к *цис*-1,2-дивинильному аддукту (стадия 1). Последующая сигматропная перегруппировка литиевого алкоголята протекала уже при простом подъеме температуры реакции до комнатной (стадия 2). Наличие силоксидиенового фрагмента в продукте перегруппировки привело к тому, что завершающая

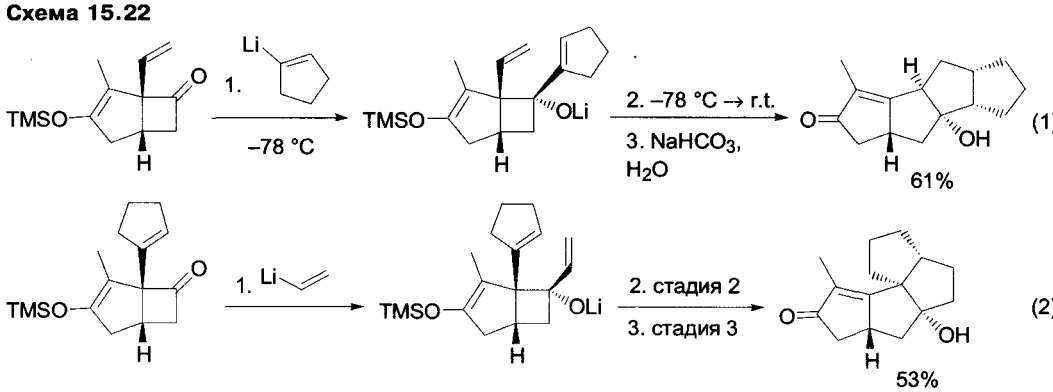
Схема 15.21



трансаннулярная циклизация (стадия 3) — вариант реакции Мукаямы — проходила просто при последующей водной обработке реакционной смеси.

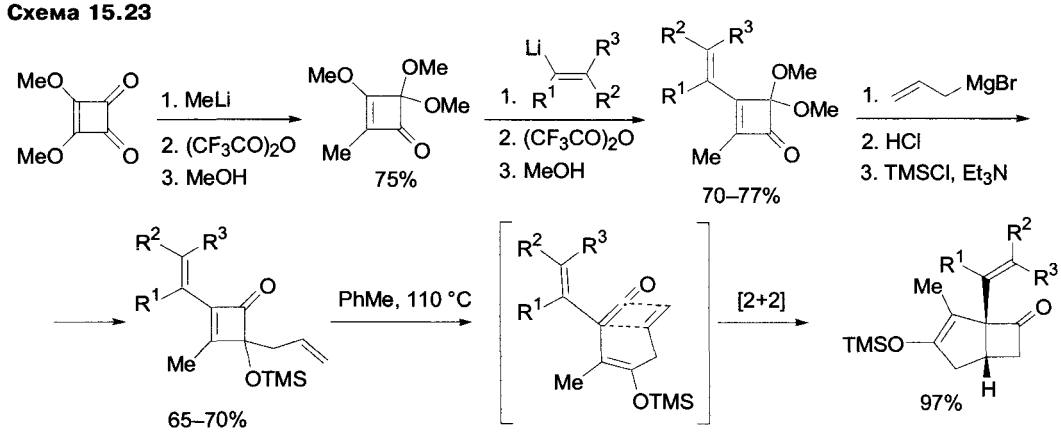
Было показано, что эта *one-pot*-последовательность может быть реализована при вариации природы заместителей в исходных соединениях в довольно широких пределах. Так, замена винилиития на циклопентениллитий на начальной стадии позволила получить, также с хорошим выходом, замещенные производные линейно сочлененных тетраквинанов (уравнение 1, схема 15.22). Если же циклопентенильный фрагмент был изначально введен в ангулярное положение исходного бицикло-[3.2.0]гептанона, то конечным результатом оказалось образование ангулярно сочлененных тетраквинанов.[29a]

Схема 15.22



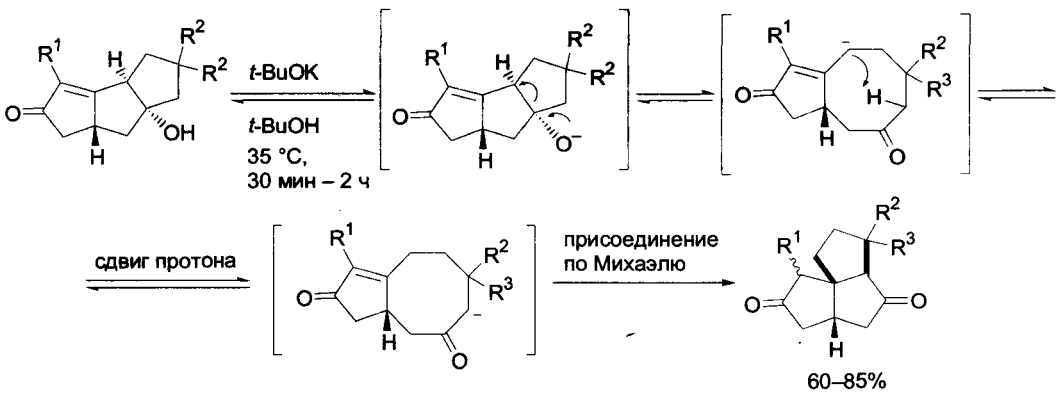
Для оценки препаративных достоинств рассматриваемого метода следует также иметь в виду, что несмотря на некоторую экзотичность строения используемых в нем исходных соединений — винилзамещенных бицикло-[3.2.0]гептенонов, синтез последних осуществляется довольно просто из легко доступного диметилскварата (схема 15.23). Хотя показанная последовательность, конечно, не может считаться короткой, но все ее стадии просты в исполнении, эффективны и надежны, вне зависимости от конкретной природы реагентов.[29a]

Схема 15.23



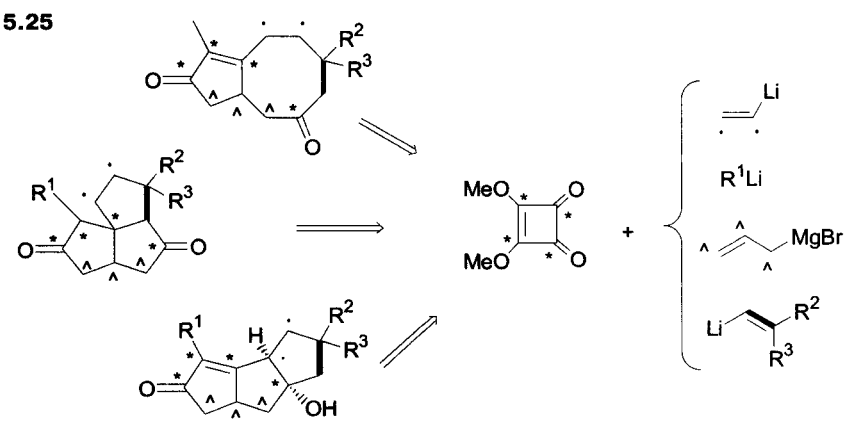
Общей особенностью строения линейно сочлененных триквинанов, получаемых на основе рассмотренной выше последовательности превращений, является наличие δ-гидрокси-α,β-енонового фрагмента (см., например, продукт, показанный на схеме 15.21). Для соединений, содержащих подобный фрагмент, характерна легкость протекания фрагментации под действием оснований. Эта особенность позволила разработать общий и препаративно удобный метод трансформации линейно сочлененных триквинанов в ангулярно сочлененные триквинаны, представленный на схеме 15.24. Данный метод включает следующие последовательно протекающие реакции: а) генерация алкоголята и его фрагментацию; б) трансаннулярный 1,4-сдвиг протона и в) внутримолекулярное присоединение по Михаэлю.[29d]

Схема 15.24



Обобщение полученных результатов представлено в ретросинтетическом виде на схеме 15.25, где нашло отражение то важнейшее обстоятельство, что все показанные карбоциклические структуры, несмотря на различие их типов, могут быть получены на основе диметилскварата и еще четырех варьируемых строительных блоков, в роли которых выступают простейшие литий- или магнийорганические реагенты. Все синтезы осуществляются по простым и эффективным схемам с использованием на ряде стадий *one-pot*-последовательностей превращений.

Схема 15.25



Нельзя не отметить, что рассмотренная новая стратегия синтеза поликвинанов выгодно отличается от большинства ранее описанных подходов своей лаконичностью и широтой области применения.

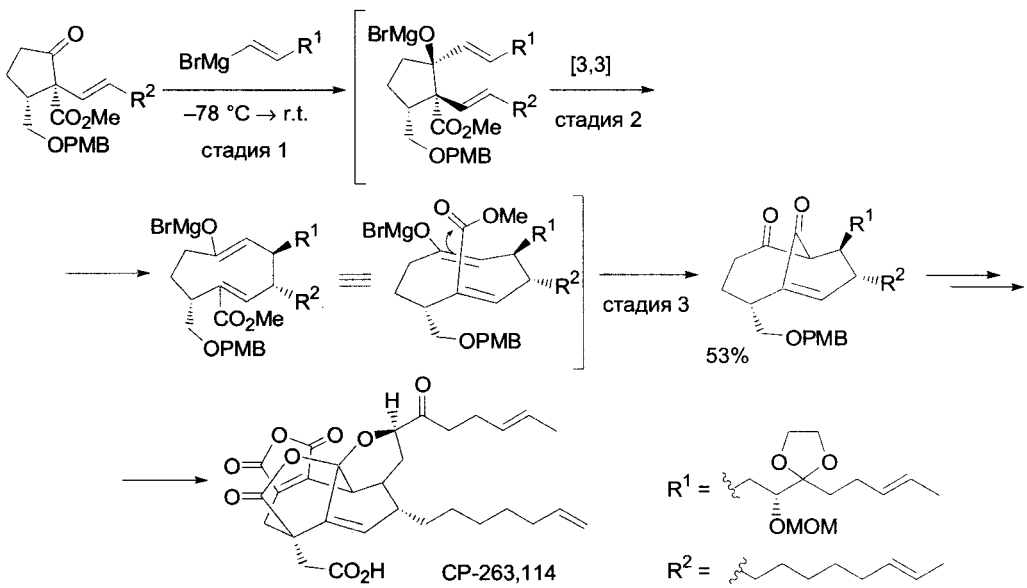
Построение каркаса [4.3.1]-бициклодекана всегда было непростой синтетической задачей. Сложность этой задачи возрастает многократно, если в целевой молекуле, содержащей этот фрагмент, имеются многочисленные функциональные группы и хиральные центры. Именно к такому типу структур относится фомоидрин-B, известный также под кодом CP-263,114.

В одной из схем синтеза этого природного соединения для построения базового углеродного скелета целевой структуры была успешно использована последовательность превращений, в которой перегруппировка окси-Коупа играла ключевую роль (схема 15.26) [30].

Первой стадией в этой последовательности была реакция Гриньяра, которая привела к магниевому алкоголяту 1,2-*транс*-дивинилциклопентан-1-ола (стадия 1). Этот алкоголят далее претерпевал перегруппировку окси-Коупа с образованием производного циклонона-1,5-диена при простом повышении температуры реакционной смеси до комнатной (стадия 2). Последующая стадия создания мостика, завершающая построение [4.3.1]-бициклодеканового скелета, также протекала спонтанно по реакции внутримолекулярного ацилирования енолятов (стадия 3).

Таким образом, рассмотренный каскад превращений привел к получению ключевого полупродукта синтеза фомоидрина-B, содержащего готовый карбоциклический остов целевой молекулы и почти полный набор атомов углерода и функциональных групп, требуемых для завершения полного синтеза. Важно также отметить, что благодаря использованию энантиомерно чистых исходных веществ и однозначности стереохимии перегруппировки окси-Коупа этот ключевой продукт был получен в виде индивидуального энантиомера.

Схема 15.26



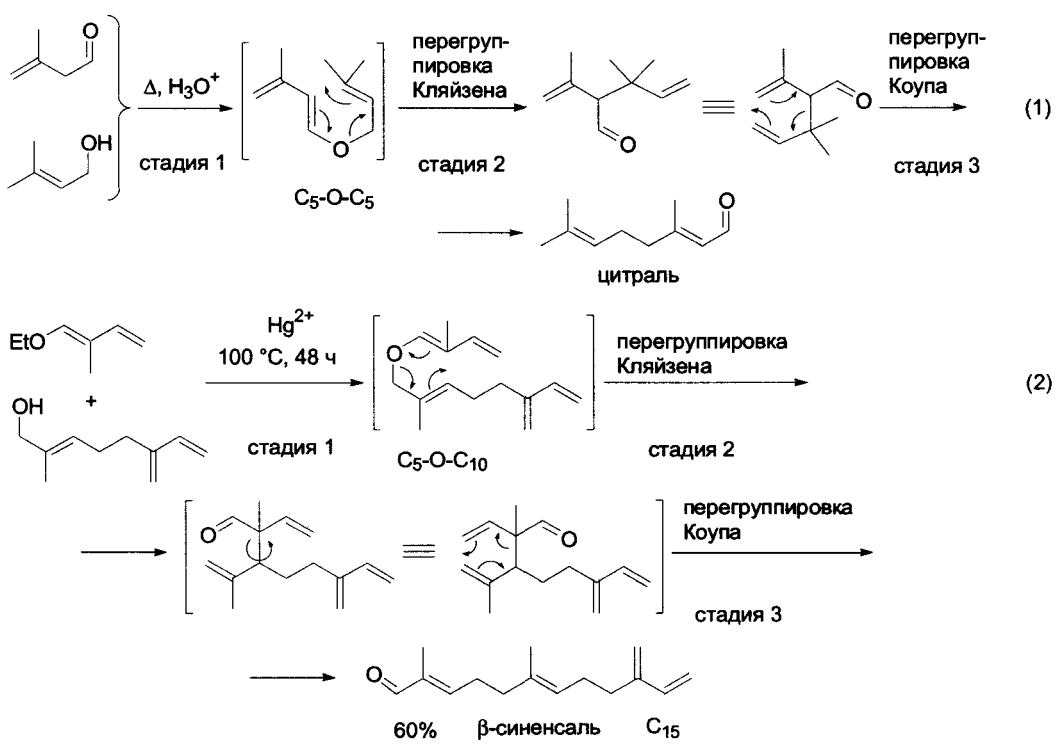
15.5.2 Последовательности сигматропных перегруппировок

Интересны и во многом необычны синтетические методы, основанные на тандемных последовательностях сигматропных перегруппировок.

Так, если в перегруппировке Кляйзена использовать диенилаллиловые эфиры, то получаемый продукт может далее служить непосредственным субстратом для перегруппировки Коупа. Простейшим примером такого превращения может служить промышленный синтез монотерпена цитраля, показанный в уравнении 1 на схеме 15.27 (см.[31]). В качестве исходных веществ используют изопентеналь и прениловый спирт, из которых по обычной схеме катализируемой ацетализации и элиминирования генерируется аллилдиениловый эфир (стадия 1). В этих же условиях получаемый интермедиат претерпевает перегруппировку Кляйзена (стадия 2), приводящую к аддукту, содержащему 1,5-диеновую систему. Для данной структуры перегруппировка Коупа (стадия 3) протекает как необратимая реакция, поскольку ее результатом является образование более стабильной системы тризамещенных двойных связей. В ходе превращения, описываемого уравнением 1, происходит наращивание цепи взятого альдегида на диметилаллильное звено, которое при этом дважды меняет свое положение, каждый раз с аллильной перегруппировкой.

Сходная схема была применена для получения сесквитерпена синенсаля (уравнение 2). В этом синтезе из триенового спирта состава C_{10} и 1-этоксиизопрена получался аллилвиниловый эфир (стадия 1), который при термолизе последовательно претерпевал перегруппировку Кляйзена (ста-

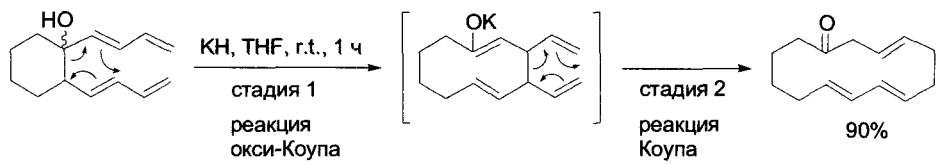
Схема 15.27



дия 2), а затем Коупа (стадия 3). Показанный путь описывает самый эффективный синтез этого природного соединения.

Как уже отмечалось, один из важнейших аспектов синтетического применения реакции окси-Коупа связан с возможностью использования этой реакции для расширения цикла на четыре звена по схеме превращения 1,2-дивинилциклогексан — циклодекан, как это, например, имело место в синтезе перипланона. Для решения более сложной задачи расширения цикла на восемь звеньев была разработана схема, включающая тандемное проведение реакций окси-Коупа и Коупа. В примере, показанном на схеме 15.28, в качестве исходного субстрата для такого превращения использовано производное циклогексанола, содержащее 1,2-бутадиенильные заместители. Нельзя исключить, что для этой модели реализуется достаточно необычный [5,5]-сигматропный сдвиг.[32]

Схема 15.28



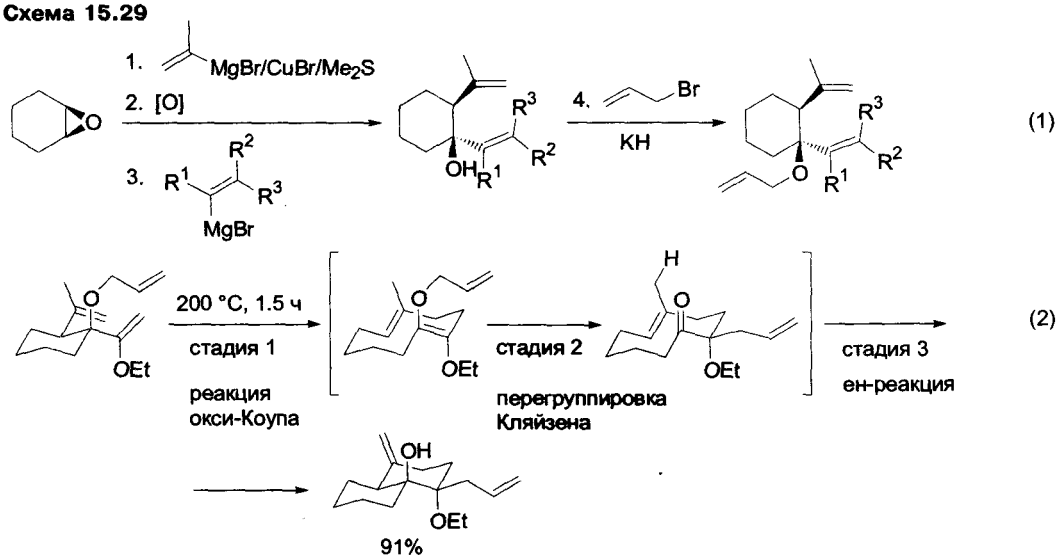
Примеры, показанные на схемах 15.27 и 15.28, относились к использованию тандемных последовательностей [3,3]-сигматропных перегруппировок для решения частных, хотя и немаловажных, синтетических задач. Ниже мы рассмотрим примеры иного рода, в которых каскад превращений служит основой для разработки новой стратегии синтеза полициклических соединений.

В уравнении 1 на схеме 15.29 представлена довольно обычная последовательность реакций, позволяющая превратить эпоксициклогексан в набор аллиловых эфиров *транс*-1,2-дивинилзамещенных циклогексанолов. Как правило, все стадии этой последовательности протекают с хорошими выходами; исключительное образование *транс*-изомеров надежно обеспечивается высокой предпочтительностью экваториальной атаки реагента Гриньяра по карбонильной группе 2-замещенных циклогексанонов.

Выбор конкретных структур аддуктов, полученных в соответствии с уравнением 1, был предопределен изначальной идеей,[33] в соответствии с которой содержащиеся в этих соединениях функции могли поочередно использоваться как реагирующие группы во внутримолекулярных превращениях, в первую очередь, в последовательности [3,3]-сигматропных перегруппировок.

Эта идея полностью оправдалась, в чем легко убедиться на типичном примере, представленном в уравнении 2. Действительно, при нагревании 1-аллилоксипроизводного 1,2-*транс*-дивинилциклогексана протекала ожидаемая перегруппировка Коупа с образованием циклодекадиеновой системы (стадия 1). Благодаря наличию фрагмента аллилвинилового эфира в образующемся продукте последний в этих же условиях претерпевал перегруппировку Кляйзена (стадия 2). В результате этого превращения образуется замещенный циклодеценон, в котором расположение двойной связи и карбонильной группы благоприятно для спонтанной реализации термической трансаннулярной ен-реакции (стадия 3).

Схема 15.29

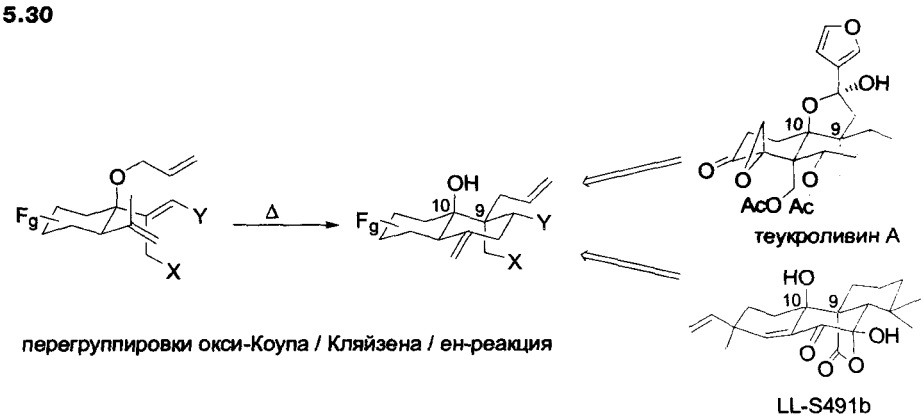


Результатом показанного *one-pot*-каскада превращений является получение с почти количественным выходом полизамещенного производного декалина, содержащего два тетразамещенных атома углерода и набор функциональных групп, обеспечивающих возможность использования этого продукта как полезного синтетического блока.[33]

В цитируемой работе приведено более десятка примеров реализации разработанного метода с использованием 1,2-дивинил-1-аллилоксициклогексанов в качестве исходных субстратов. Для большинства примеров характерны высокая эффективность и, как правило, высокая диастереоселективность превращения.

Разработанный беспрецедентно короткий путь стереоселективного синтеза полизамещенных производных декалина особенно важен в связи с задачей синтеза ряда биоактивных дитерпенов, содержащих в качестве общего структурного фрагмента декалиновый остаток с четвертичным центром при С-9 и гидроксигруппой в ангулярном положении в соответствии с общим алгоритмом ретросинтеза, представленном на схеме 15.30.

Схема 15.30



Возможности достаточно широких вариаций в природе групп X и Y, а также функционального заместителя Fg при получении требуемого субстрата делают перспективным разработку предложенного подхода как ключевой стратегической стадии в синтезе соединений показанных типов.

Стоит отметить, что рассмотренные выше тандемные превращения могут служить убедительной иллюстрацией общности применения и экономичности в исполнении синтетических подходов, основанных на контролируемых последовательностях внутримолекулярных реакций.

15.5.3 Комбинация перегруппировки окси-Коупа и реакции Манниха

Выше мы рассматривали лишь те случаи перегруппировки Коупа (или окси-Коупа), в которых шестизвенная цепочка атомов, участвующих в образовании циклического переходного состояния, не содержала гетероатомов. Между тем в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений все большее значение приобретает применение [3,3]-сигматропной перегруппировки для субстратов, содержащих в такой цепочке атом азота, обычно в виде иминиевого катиона вместо атома С-2 (перегруппировка аза-Коупа).

В общем виде схема такого превращения показана в уравнении 1 на схеме 15.31. Очевидно, что в силу обратимости сигматропной перегруппировки подобный процесс может представлять препаративный интерес только в том случае, если один из компонентов равновесной смеси связывается далее за счет последующей необратимой реакции. Наиболее естественным образом такая необратимость достигается в тех случаях, когда продукт перегруппировки аза-Коупа содержит достаточно нуклеофильную двойную связь, способную реагировать с иминиевым катионом по схеме внутримолекулярной реакции Манниха. В общем виде это показано как последовательность двух стадий, конечным результатом которых является образование β-ацилпирролидинов (уравнение 2).[34]

Необходимые для этого превращения иминиевые катионы могут быть получены по реакции соответствующих алкилгомоаллиламинов с альдегидами. При этом не требуется выделять первоначально образующиеся соли альдиминов; как правило, их перегруппировка протекает при комнатной температуре или умеренном нагревании. Поэтому наиболее обычная методика проведения реакции заключается в выдерживании смеси эквимолярных количеств альдегида (или кетона) и (2-(алк)оксиалк-3-енил)амина в присутствии органических кислот. Типичные примеры, характеризующие

Схема 15.31

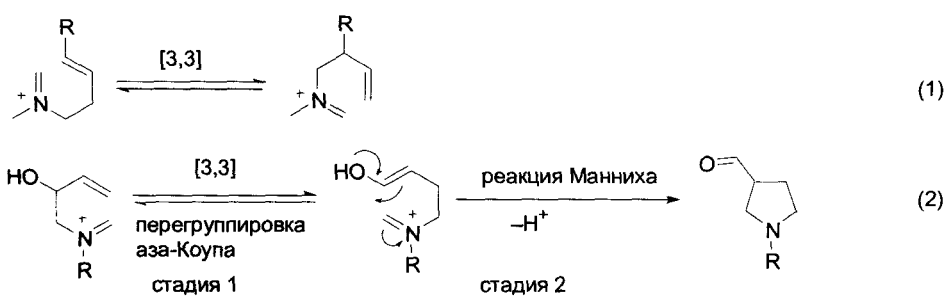
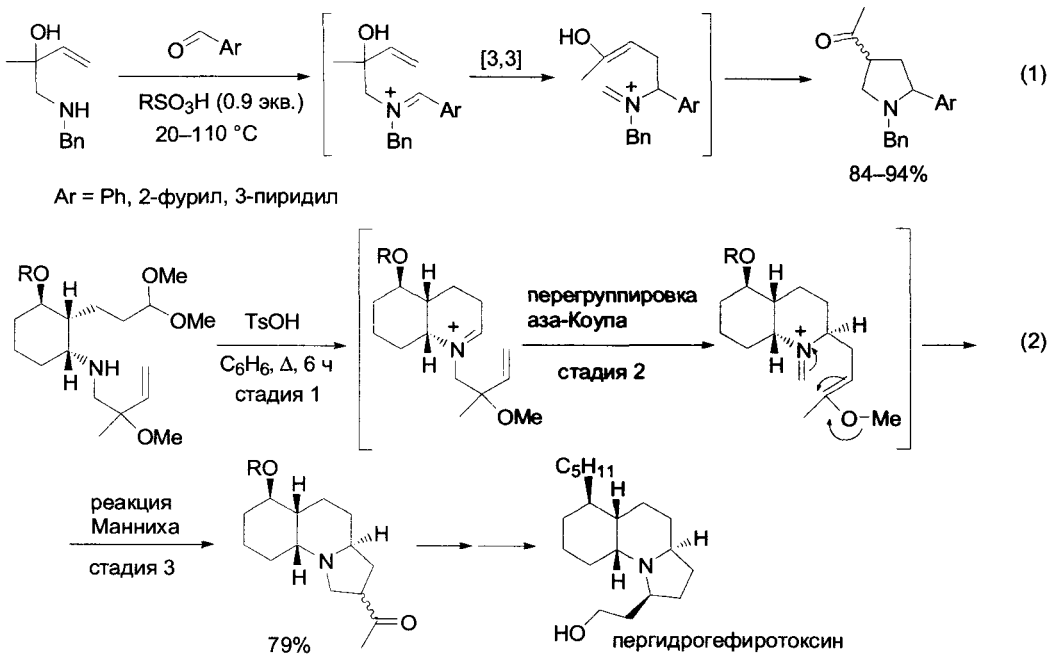


Схема 15.32



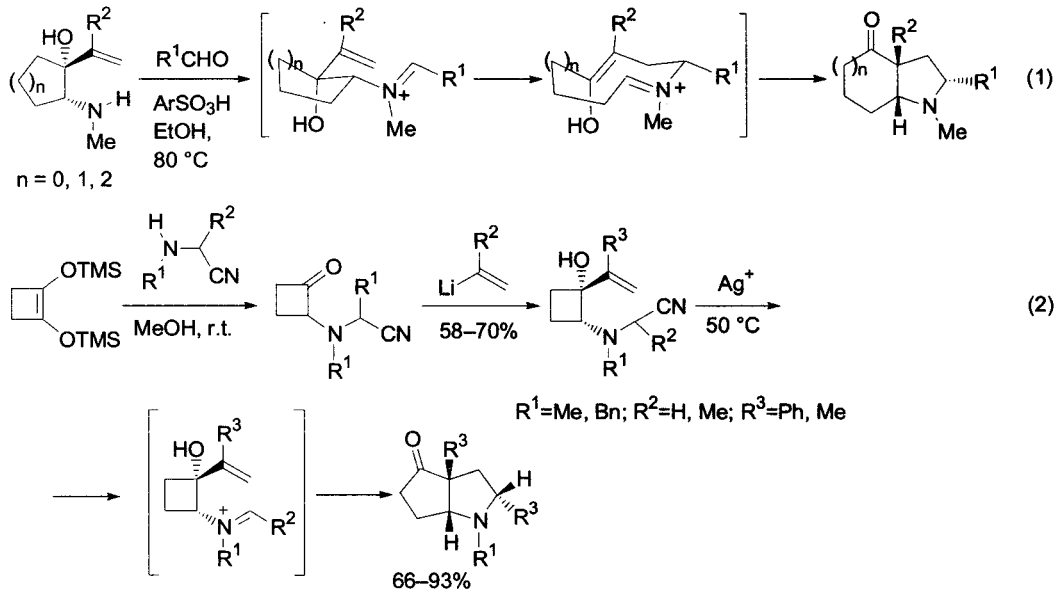
эффективность такого метода синтеза ацилпирролидинов, показаны в уравнении 1 на схеме 15.32 (см.[35]).

Удачным оказалось использование рассматриваемой комбинации [3,3]-сигматропной перегруппировки и реакции Манниха в варианте, предполагающем получение исходного иммониевого катиона *in situ* по схеме внутримолекулярной реакции, как это представлено в уравнении 2 (стадия 1). Действительно, конечным результатом показанной последовательности стадий является трансформация замещенного производного циклогексанола в конденсированную систему пергидропирроло[1,2-*a*]хинолина. Примечательно, что образование трициклической системы протекает с высокой диастереоселективностью, что позволило использовать полученный аддукт в синтезе алкалоида пергидрогефиротоксина.[36]

Особенно важной для синтеза природных продуктов гетероциклического ряда является возможность проведения пирролидиноаннелирования с расширением карбоциклического остова исходного субстрата; пример в общем виде дан в уравнении 1 на схеме 15.33 (см.[37]). Это превращение протекает в мягких условиях и приводит к *цис*-сочлененным пергидроиндолам, циклопента- и циклогепта[b]пирролидинам с хорошими выходами при разных вариациях в природе альдегидного и амино-компонентов и вне зависимости от размера кольца исходного карбоциклического субстрата.

В препаративном отношении интересен вариант проведения такого же превращения, но по альтернативной схеме генерации иминиевого катиона из предшественников, содержащих α-цианоалкиламинофрагмент, путем отщепления цианогруппы (обычно под действием солей серебра или меди). Этот вариант полезен в первую очередь в силу того, что он существенно расширяет препаративные возможности получения требуемых субстратов.

Схема 15.33



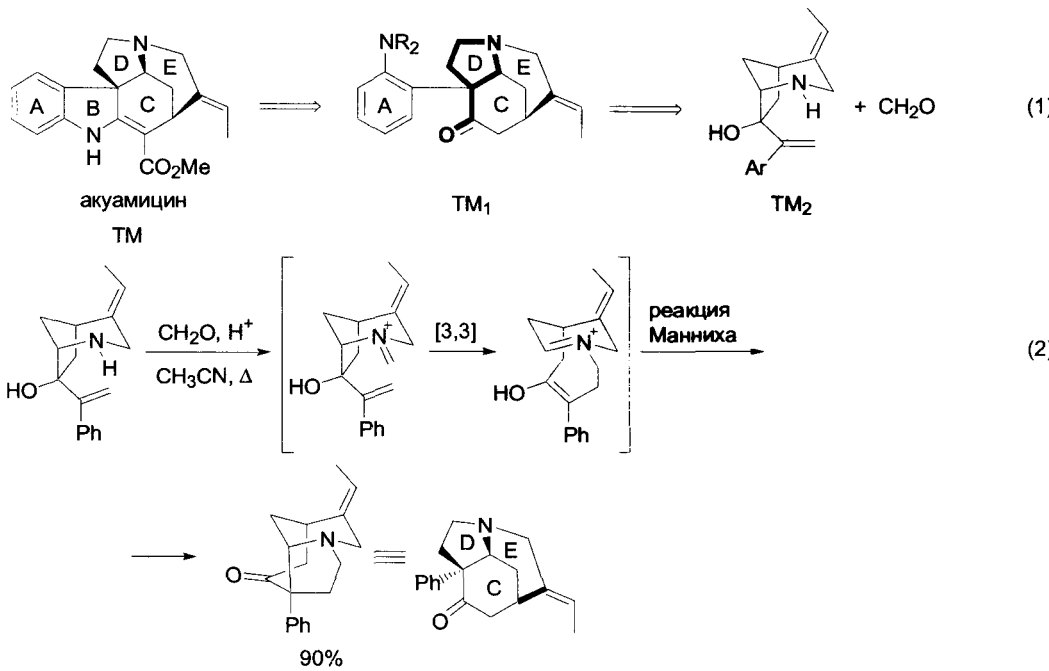
В уравнении 2 дан пример получения такого рода субстратов и путь их использования в синтезе конденсированных производных пирролидинов. Уместно обратить внимание на простоту схемы получения соединений циклобутанового ряда — субстратов перегруппировки, которые синтезируют в две стадии из легко доступного 1,2-бис(силокси)циклобутена.

Простота и надежность реализации тандемной последовательности перегруппировки аза-Коупа плюс циклизация по Манниху делают рассматриваемый подход одним из наиболее эффективных инструментов для быстрого усложнения скелета при решении задач полного синтеза соединений различного строения. Это особенно наглядно было продемонстрировано на примере синтезов ряда алкалоидов стрихнинового ряда (схема 15.34).[38]

Одним из наиболее распространенных алкалоидов, выделяемых из растений рода *Strychnos*, является акуамицин, содержащий типичное для таких алкалоидов пентациклическое ядро стрихнана; построение этого базового фрагмента и есть ключевая проблема синтеза таких алкалоидов.

В поисках путей упрощения целевой структуры (ТМ) в качестве первого шага ретросинтетического анализа был рассмотрен разрыв цикла В (уравнение 1). Этот шаг был оправдан не только тем, что стадия замыкания этого кольца априорно не представляла каких-либо сложностей. Еще важнее было то обстоятельство, что в структуре полученного при этом тетрациклического продукта $ТМ_1$ имелся ацилпирролидиновый фрагмент (показан жирными линиями на схеме), т. е. ретрон для приложения трансформа реакция Манниха/[3,3]-сигматропная перегруппировка. Использование этого трансформа позволило кардинальным образом упростить структуру и перейти от системы сложно сочлененных 5- и двух 6-членных циклов к показанной структуре производного азабицикло[3.2.1]октана $ТМ_2$, синтез которой представлялся достаточно простым.

Схема 15.34



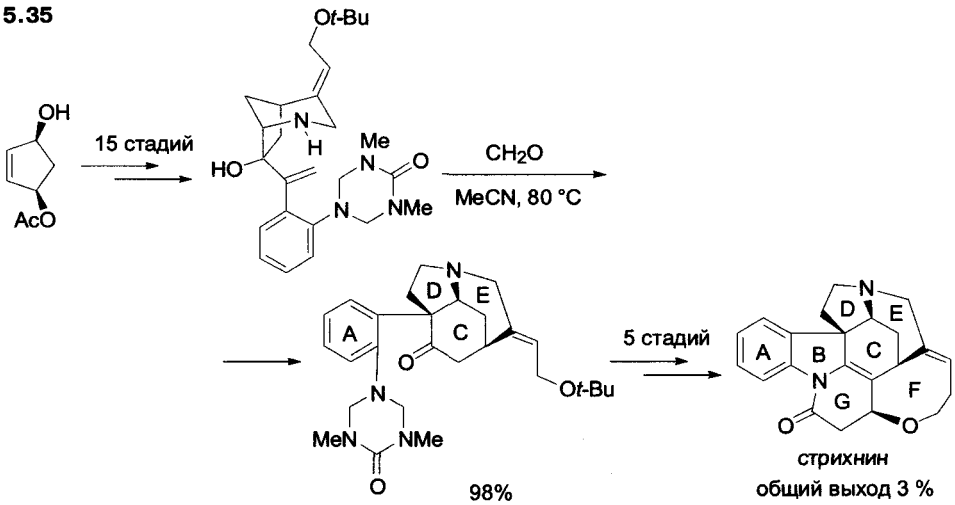
Логичность и чисто эстетическая привлекательность такой стратегии очевидны, но самое существенное, что предложенный план синтеза удалось блестяще реализовать.

Реальность этого плана прежде всего была доказана на примере модельного превращения, показанного в уравнении 2. Действительно, для этого субстрата преобразование системы азабицикло[3.2.1]октана в требуемую C–D–E-систему колец стрихнана протекало в мягких условиях с почти количественным выходом и с полной диастереселективностью. Естественно, что потребовались дополнительные усилия для того, чтобы применить эту схему к субстратам, содержащим дополнительные функции, требуемые для завершения синтеза. Не вдаваясь в детали этих разработок, отметим только, что превращение, показанное в уравнении 2, протекало столь же эффективно и для модифицированных более сложных субстратов. В итоге, полный синтез акуамицина удалось выполнить из циклопентанона в 10 стадий (считая только стадии с выделением промежуточных продуктов) с суммарным выходом 8%.

Достигнутый успех позволил применить такую же стратегию для решения более сложной задачи, а именно энантиоселективного полного синтеза гептациклического алкалоида стрихнина (схема 15.35).[39]

Наиболее трудоемкой частью этого синтеза было получение показанного на схеме производного азабицикло[3.2.1]октана. Следует подчеркнуть, что несмотря на длину синтетической цепочки этот ключевой полупродукт удалось получить в значительных количествах (несколько граммов) благодаря доступности исходного (1*R*,4*S*)-4-гидроксициклопент-2-енилацетата и эффективности синтетических операций, используемых на всех стадиях.

Схема 15.35



Главное, что предопределило успех всего синтеза, — это успешное проведение его критической стадии, а именно трансформации системы азабицикло[3.2.1]октана в C–D–E-трициклический фрагмент по уже знакомой схеме перегруппировки аза-Коупа–реакции Манниха. В результате этого превращения удалось получить с практически количественным выходом полупродукт, содержащий не только базовый трициклический фрагмент скелета целевой молекулы, но и требуемый набор заместителей и функциональных групп, что обеспечило возможность быстрой и довольно эффективной достройки циклов B–G–F молекулы стрихнина (общий выход на 5 последних стадий составил около 24%).

Оценивая рассмотренный синтез стрихнина, следует подчеркнуть, что его можно смело отнести к числу выдающихся синтетических достижений не только по суммарной эффективности всей схемы (показанный выход может показаться довольно скромным, но он на несколько порядков выше, чем достигнутый в прежних синтезах рацемического стрихнина, начиная с классического синтеза Вудворда), но и по логической стройности замысла и лаконичности исполнения — в синтезе сведены к минимуму такие операции, как постановка и снятие защит и вспомогательные трансформации функциональных групп.

15.6 Литература

1. A.C.Cope, E.M.Hardy *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 441
2. (a) S.J.Rhodds, N.R.Raulins, The Claisen and Cope Rearrangements, *Org. React.* **1975**, *22*, 1-252; (b) R.P.Lutz, Catalysis of the Cope and Claisen Rearrangements, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 205-247
3. W.von E.Doering, V.G.Toscano, G.H.Beasley *Tetrahedron* **1971**, *27*, 5299
4. (a) W.von E.Doering, W.R.Roth *Tetrahedron* **1963**, *19*, 715; (b) G.Schröder, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3140; (c) R.Merényi, J.F.M.Oth, G.Schröder *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3150
5. W.von E.Doering, W.R.Roth *Tetrahedron* **1962**, *18*, 67

6. Подробнее об этом см. G.Desimoni, G.Tacconi, A.Barco, G.P.Pollini, Sigmatropic Rearrangements, ch 7, in Natural Product Synthesis through Pericyclic Reactions, American Chemical Society, Washington D. C., 1983
7. J.M.Brown, B.T.Golding, J.J.Stofko Jr. *J. Chem. Soc.Chem. Comm.* **1973**, 319
8. L.Jaenicke, W.Boland, Signal Substances and their Reception in the Sexual Cycle of Marine Brown Algae, *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1982**, *21*, 643-653
9. (a) M.P.Schneider, M.Goldbach *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6114; (b) W.D.Abraham, T.Cohen *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2313
10. (a) C.Cupas, W.E.Watts, P.von R.Schleyer *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2503; (b) J.M.Brown *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1965**, 226
11. E.Piers, E.H.Ruediger *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 166
12. (a) G.S.Hammond, C.D.DeBoer *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 899; (b) E.Vogel *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *615*, 1
13. E.Vogel, K.-H.Ott, K.Gajek *Lieb. Ann. Chem.* **1961**, *644*, 172
14. P.Heimbach *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1964**, *3*, 702
15. C.A.Grob, H.Link, P.W.Schiess *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 483
16. Y.Terada, S.Yamamura *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3303
17. (a) L.A.Paquette, Stereocontrolled Construction of Complex Cyclic Ketones via oxy-Cope Rearrangement, *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1990**, *29*, 609-626; (b) S.R.Wilson, Anion-Assisted Sigmatropic Rearrangements, *Org. React.* **1993**, 43, 93-250; (c) L.A.Paquette, Recent Applications of Anionic oxy-Cope Rearrangements, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13971-14020
18. (a) D.A.Evans, A.M.Golob *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4765; (b) D.A.Evans, D.J.Baillargeon, J.V.Nelson *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2242; (c) H.Y.Yoo, K.N.Houk, J.K.Lee, M.A.Scialdone, A.I.Meyers *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 205
19. H.O.House, T.S.B.Sayer, C.-C.Yau *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2153
20. (a) S.R.Wilson, D.T.Mao, K.M.Jernberg, S.T.Ezmirly *Tetrhahedron Lett.* **1977**, 2559; (b) T.Onishi, Y.Fujita, T.Nishida, *Synthesis* **1980**, 651
21. (a) R.Uma, K.Rajagopalan, S.Swaminathan *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2757; (b) P.V.Ramani, J.P.John, K.V.Narayanan, S.Swaminathan *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 1516; (c) S.Swaminathan, K.G.Srinivasan, P.S.Venkataramani *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1453
22. S.G.Levine, R.L.McDaniel *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2199
23. (a) G.D.Crouse, L.A.Paquette *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4272; (b) L.A.Paquette, G.D.Crouse, A.K.Sharma *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4411
24. W.C.Still *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2493
25. S.L.Schreiber, C.Santini *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, **106**, 4038
26. M.E.Jung, J.P.Hudspeth *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4309
27. L.A.Paquette, J.L.Romine, H.-S.Lin *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 31
28. L.A.Paquette, D.T.DeRussy, R.D.Rogers *Tetrhedron* **1988**, *44*, 3139
29. (a) V.J.Santora, H.W.Moore *J. Am. Chem.Soc.* **1995**, *117*, 8486; (b) J.M.MacDougall, V.J.Santora, S.K.Verma, P.Turnbull, C.R.Hernandez, H.W.Moore *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6905; (c) J.M.MacDougall, H.W.Moore *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7445; (d) J.M.MacDougall, H.W.Moore *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4554
30. (a) C.Chen, M.E.Layton, M.D.Shair *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10784; (b) C.Chen, M.E.Layton, S.M.Sheehan, M.D.Shair *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7424
31. A.F.Thomas *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3281
32. P.A.Wender, S.M.Sieburth *Tetrahedron Lett.* **1981**, 2471
33. E.L.O.Sauer, L.Barriault *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8569
34. L.E.Overman, Charge as a Key Component in Reaction Design. The Invention of Cationic Cyclization Reactions of Importance in Synthesis, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 352-359
35. L.E.Overman, M.Kakimoto, M.E.Okazaki, G.Patrick Meier *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6622
36. L.E.Overman, C.Fukaya *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1454

37. (a) E.J.Jacobsen, J.Levin, L.E.Overman *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4329; (b) L.E.Overman, M.E.Okazaki, E.J.Jacobsen *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2403
38. S.R.Angle, J.M.Fevig, S.D.Knight, R.W.Marquis, L.E.Overman *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3966
39. S.D.Knight, L.E.Overman, G.Pairaudeau *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293

Глава 16. Синтез энантиомерно чистых соединений

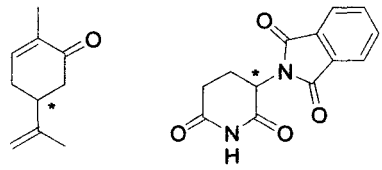
16.1 Введение 415
16.2 Общие подходы к синтезу энантиомерно чистых соединений 416
16.3 Восстановление карбонильной группы 419
16.3.1 Стехиометрические реагенты 419
16.3.2 Восстановление по Кори–Бакши–Шибата 420
16.3.3 Восстановление, катализируемое комплексами рутения 423
16.4 Гидрирование двойной углерод-углеродной связи 427
16.5 Реакции эпоксидирования 431
16.5.1 Эпоксидирование по Шарплессу 431
16.5.2 Эпоксидирование по Джэкобсену 434
16.5.3 Эпоксидирование по Ши 436
16.6 Асимметрическое дигидроксилирование алкенов 438
16.7 Нелинейный эффект 440
16.8 Литература 443

16.1 Введение

В 1848 г. французский химик и микробиолог Луи Пастер разделил натриево-аммониевую соль рацемической винной кислоты на два соединения, которые были идентичны по своему составу и всем химическим свойствам, но отличались знаком угла вращения плоскополяризованного света, как в твердом состоянии, так и в растворе. Это наблюдение позволило предположить, что молекулы разделенных веществ отличаются пространственным строением. Четверть века спустя, в 1874 г., голландец Якоб вант Гофф и француз Жозеф Ле Бель предложили тетраэдрическую структуру атома углерода, объяснив тем самым оптическую изомерию.

Хорошо известно, что два энантиомера могут проявлять совершенно разные свойства в биологических системах. Например, энантиомеры могут обладать разным запахом или вкусом, как это проявляется для карвона, у которого (*R*)-изомер пахнет тмином, а (*S*)-изомер — мятой (схема 16.1). У другого соединения, известного под именем талидомид, (*R*)-изомер проявляет противорвотный эффект, а (*S*)-изомер обладает чрезвычайно опасными тератогенными свойствами, а именно вызывает деформации конечностей у новорожденных детей, матери которых во время беременности употребляли препарат.[1] Более того, *in vivo* (в живом организме) может происходить эпимеризация талидомида, что ограничивает возможности использования энантиомерно чистого (*R*)-изомера.

Схема 16.1



карвон талидомид

Что касается природных соединений, то подавляющее большинство природных хиральных молекул представлено только одним антиподом. Поэтому получение целевых структур в виде индивидуальных энантиомеров — одна из важнейших задач полного синтеза.

16.2 Общие подходы к синтезу энантиомерно чистых соединений

Один из самых старых подходов к получению индивидуальных энантиомерных веществ основан на расщеплении рацемической смеси. Как правило, метод включает перевод рацемата в смесь диастереомеров с их последующим разделением классическими способами (например, кристаллизацией) и превращением в индивидуальные энантиомеры. Этот метод часто используется для расщепления аминов при помощи оптически активных природных карбоновых кислот или наоборот – для расщепления кислот при помощи хиральных аминов. Такой прием целесообразно применять на ранних этапах синтеза, в то время как получение рацемата в результате большого числа стадий с последующим расщеплением гораздо менее эффективно. Действительно, для получения рацемической смеси, содержащей один целевой и один «лишний» энантиомер, на всех этапах синтеза необходимо затратить ровно в два раза больше реагентов, чем требуется для получения одного энантиомера.

Согласно другому подходу, целевой энантиомерный продукт получается из природных соединений, которые служат субстратами в последовательности синтетических превращений.[2] На схеме 16.2 приведены основные

Схема 16.2

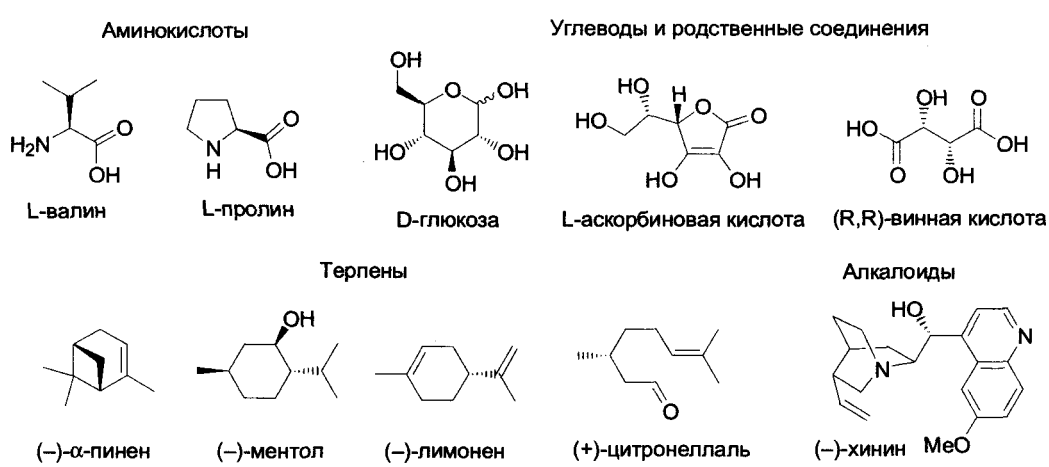
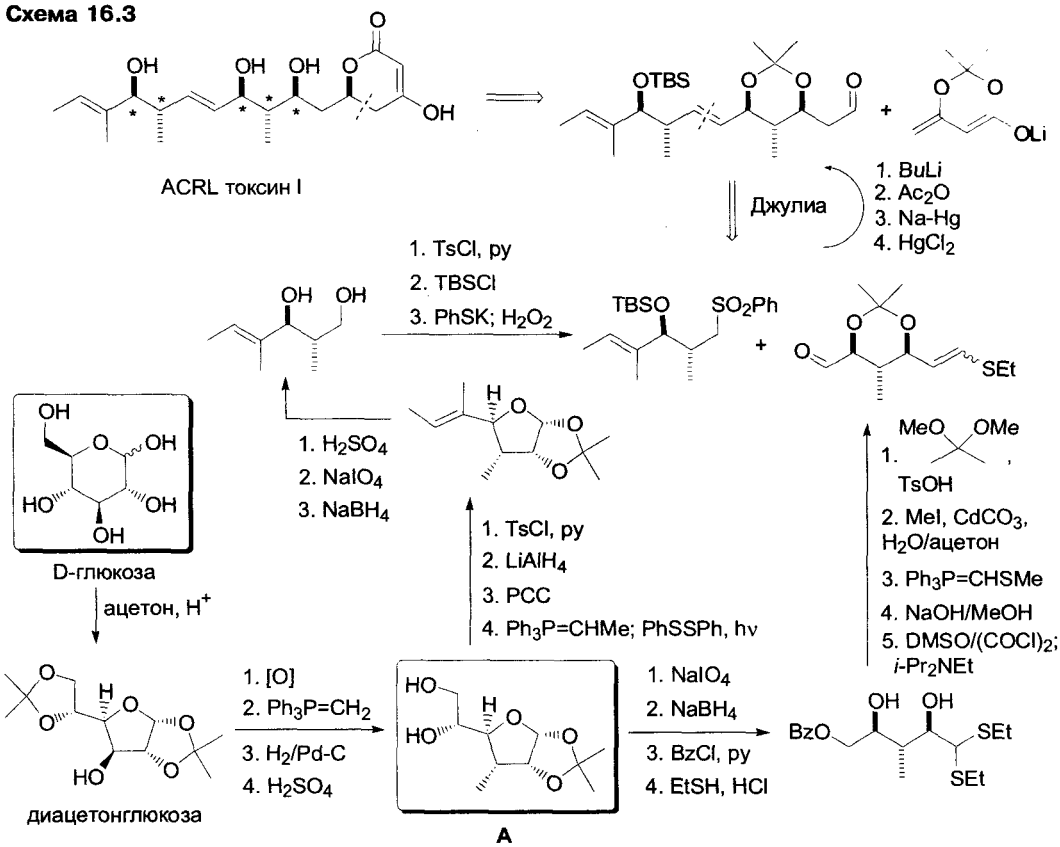


Схема 16.3



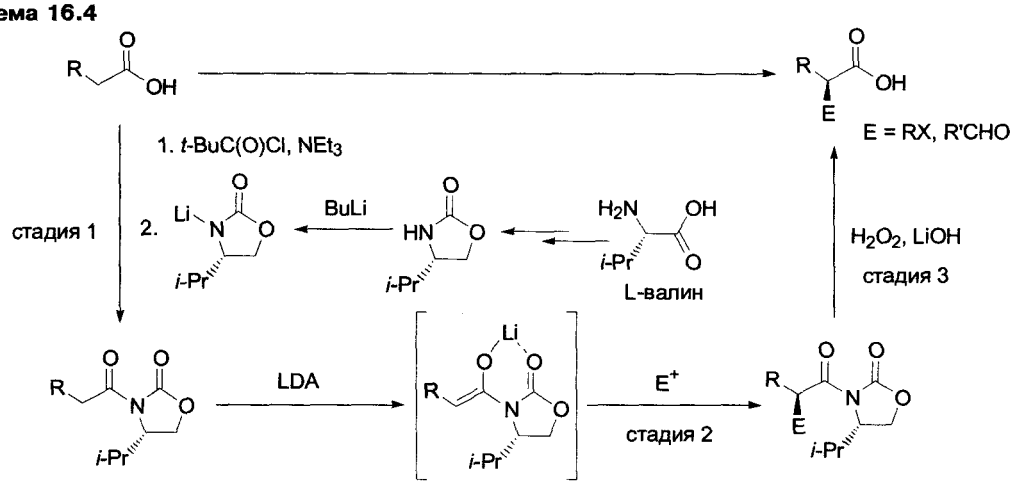
классы и некоторые представители природных соединений, которые широко используются в качестве доступных оптически активных веществ.

Примером использования углеводов как хиральных предшественников может служить синтез ACRL токсина I, метаболита гриба *Alternaria Citri*, наносящего огромный ущерб лимонным плантациям (схема 16.3). В качестве ключевого исходного соединения использовалась D-глюкоза — одно из наиболее доступных и дешевых энантиомерно чистых веществ. Следует отметить, что в конечной молекуле пять из шести стереоцентров (отмечены звездочкой) происходят из полупродукта **A**, получаемого из глюкозы в пять стадий.[3]

Разумеется, в синтезах такого рода несомненным достоинством является то, что конфигурации хиральных центров конечного продукта однозначно задаются конфигурациями исходных соединений. В противовес этому очевиден и недостаток — зачастую для осуществления всей последовательности необходимо слишком много стадий. Кроме того, с помощью таких схем крайне сложно получить несколько диастереомерных целевых продуктов, что может потребоваться, например, для окончательного установления строения и/или для биологических испытаний. В настоящее время синтез целевых молекул из хирального природного сырья используется достаточно редко, главным образом в тех случаях, когда между исходным субстратом и продуктом видно структурное сходство, позволяющее реализовать короткую синтетическую цепочку.

Принципиально иной подход к созданию новых стереоцентров основывается на использовании хиральных вспомогательных реагентов (*chiral auxiliary*).[4] Пожалуй, самыми известными и широко распространенными вспомогательными реагентами являются оксазолидиноны Эванса, получаемые из аминокислот (схема 16.4). Методология Эванса включает три стадии: 1) введение хирального фрагмента, 2) проведение диастереоселективной трансформации и 3) отщепление оксазолидинона.

Схема 16.4



Общий результат приведенной последовательности соответствует энантиоселективному введению электрофильного компонента по реакции алкилирования енолят-аниона. Такой подход использовался для осуществления алкилирования (E = RX, см. гл. 7.8.2) или для проведения альдольного сочетания (E = RCHO, см. гл. 8.5.4).

Существенным достоинством стратегии вспомогательных реагентов является стереохимическая вариабельность. Иначе говоря, конфигурация образующегося центра задается только конфигурацией хирального фрагмента, которая, разумеется, может выбираться в зависимости от поставленной цели. Некоторым недостатком метода является необходимость введения и удаления хирального фрагмента, что, хотя и хорошо разработано, но все-таки понижает выход, а значит, и эффективность синтетической последовательности.

Гораздо более привлекательными могут оказаться процессы, в которых создание асимметрических центров происходит в одну стадию при взаимодействии субстрата с хиральным реагентом. Еще более выигрышны реакции, если оптически активный индуктор берется в каталитическом количестве.[5] Последнее направление получило название асимметрического катализа, и известно множество методов образования связи C–C с участием хиральных катализаторов. Так, в каталитическом варианте были реализованы реакции присоединения металлорганических реагентов по карбонильной группе, альдольная конденсация, присоединение по Михаэлю, реакции циклопропанирования и [4+2]-циклоприсоединения; соответствующие примеры приведены в разделах, посвященных этим трансформациям.

В настоящей главе мы рассмотрим процессы асимметрического окисления и восстановления, которые уже вошли в арсенал химиков-синтетиков в качестве надежных и общих методов. О важности работ в этой области свидетельствует тот факт, что Нобелевская премия по химии за 2001 г. была присуждена В.Ноулсу, Р.Нойори и Б.Шарплессу за успехи в разработке энантиоселективных реакций восстановления и окисления.

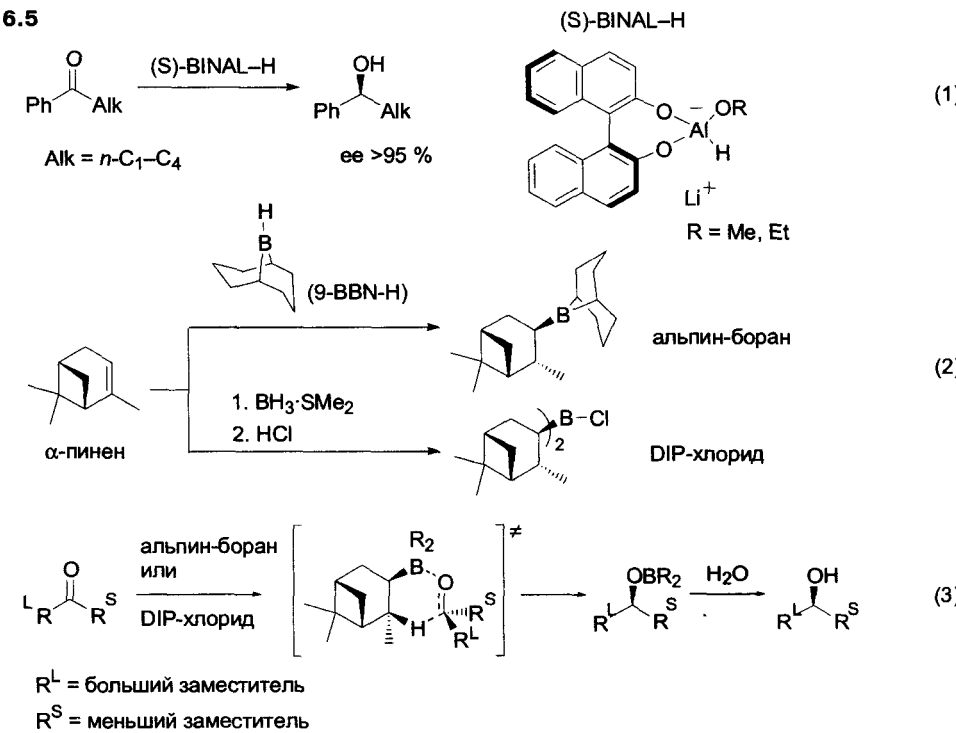
16.3 Восстановление карбонильной группы

16.3.1 Стехиометрические реагенты

Восстановление кетогруппы является одной из важнейших синтетических трансформаций, поскольку позволяет получать вторичную спиртовую функцию – один из наиболее часто встречающихся фрагментов в природных соединениях. В связи с этим попытки провести это превращение энантиоселективно предпринимались, начиная с семидесятых годов XX в.

Первый удачный пример относится к восстановлению ацетофенонов и их аналогов при использовании алюмогидрид-аниона, в котором два атома водорода заменены на фрагмент хирального C_2-симметричного бинафтола, а один из оставшихся атомов водорода – на метокси- или этокси-группу (уравнение 1, схема 16.5).[6]

Схема 16.5

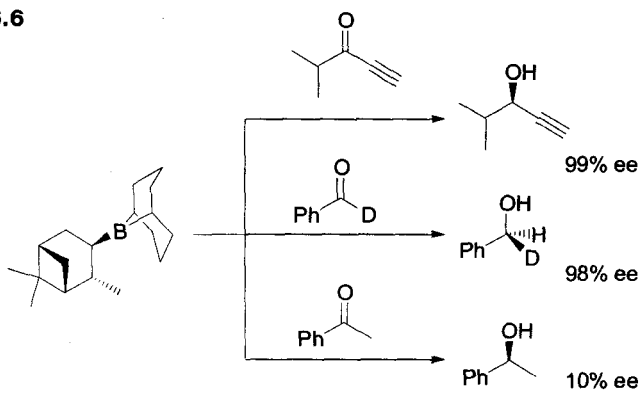


В энантиоселективном восстановлении применяются также борные реагенты – альпин-боран и диизопинокамфеилхлорборан (DIP-хлорид), получаемые при гидроборировании α-пинена (уравнение 2). Восстановление

карбонильной группы при действии этих реагентов происходит по согласованному механизму через шестичленное переходное состояние (уравнение 3). Следует подчеркнуть, что процессы, проходящие через циклическое переходное состояние, зачастую приводят к более высокой энантиоселективности, а самое главное, к предсказуемой стереохимии продукта.

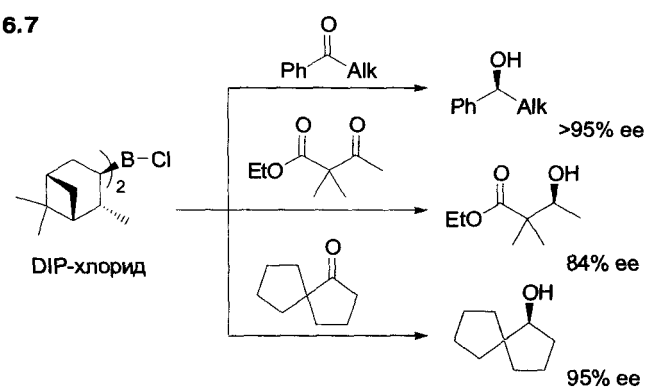
Альпин-боран хорошо восстанавливает стерически незатрудненные субстраты, такие как α,β-ацетиленовые кетоны (уравнение 1, схема 16.6).[7] С помощью этого реагента удается с очень высокой энантиоселективностью восстановить 1-дейтероальдегиды (см., например, уравнение 2).[8] Однако по отношению к большинству других субстратов он не применим из-за достаточно быстрого разложения альпин-борана на исходные вещества (пинен и 9-борабициклононан), что в итоге приводит к продукту с очень низкой оптической чистотой (уравнение 3).

Схема 16.6



В отличие от альпин-борана DIP-хлорид эффективен по отношению к ароматическим кетонам. Высокая селективность также наблюдается в реакциях со стерически затрудненными кетонами, содержащими у α-углеродного атома два заместителя (схема 16.7).[9]

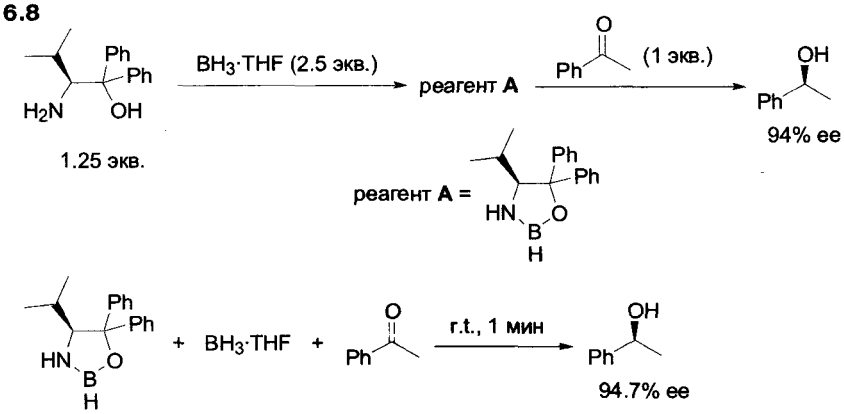
Схема 16.7



16.3.2 Восстановление по Кори–Бакши–Шибата

В начале 1980-х гг. японский химик Шиничи Ицуно обнаружил, что реагент, получаемый при смешении дифенилвалинола с комплексом

Схема 16.8



$BH_3 \cdot THF$, восстанавливает ацетофенон с 94% *ee* (уравнение 1, схема 16.8).[10] Рациональное объяснение этому было дано в 1987 г. американским химиком Элиасом Кори, который показал, что при взаимодействии аминоспирта с бораном образуется оксазаборолидин (реагент А), выступающий в роли медиатора при восстановлении кетона бораном. Но самое главное заключалось в том, что реагент А, взятый в количестве всего лишь 2.5–5 мол.%, может выступать эффективным катализатором реакции восстановления ацетофенона, давая 1-фенилэтанол с 94.7% *ee* (уравнение 2). В отсутствие оксазаборолидина взаимодействие $BH_3 \cdot THF$ с ацетофеноном, приводящее к рацемическому продукту, реализуется гораздо медленнее.[11]

Дальнейшая оптимизация условий позволила идентифицировать производные на основе пролина как наиболее эффективные катализаторы восстановления (схема 16.9). Особенно следует отметить структуры, содержащие у атома бора алкильные заместители (R = Me, Bu), так как эти соединения гораздо более стабильны на воздухе по сравнению с гидридным аналогом. В общем виде стереохимический результат реакции представлен в уравнении 2, где заместители у кетогруппы обозначают как R^L — «больший» (от англ. large) и R^S —«меньший» (small) в соответствии с их размерами.

Механизм реакции включает комплексообразование оксазаборолидина вначале с BH_3, а затем с кетоном (схема 16.10). В образующемся комплексе сближены два высокореакционноспособных фрагмента: связь B–H и силь-

Схема 16.9

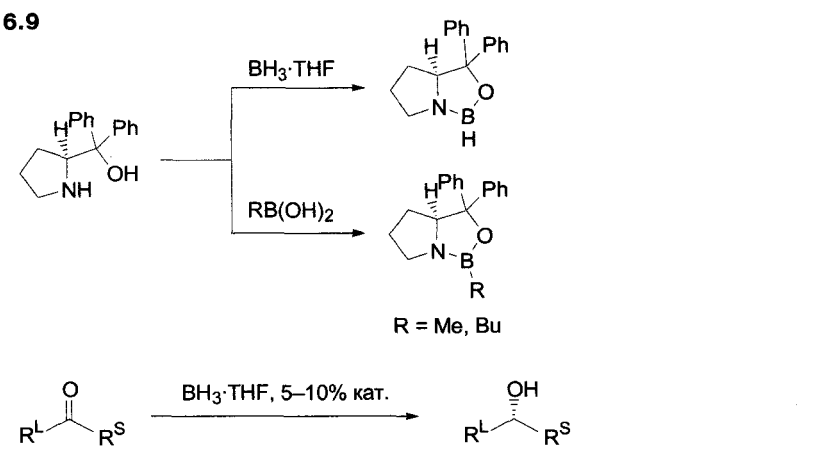
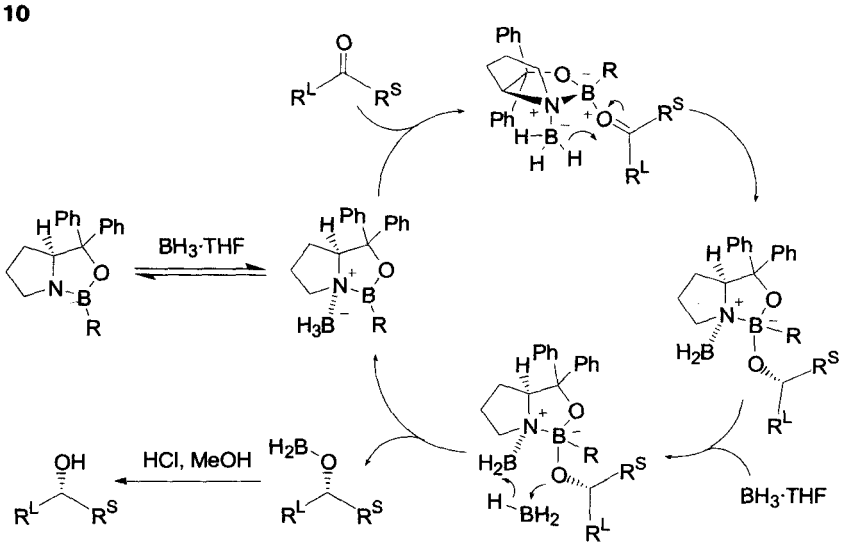


Схема 16.10

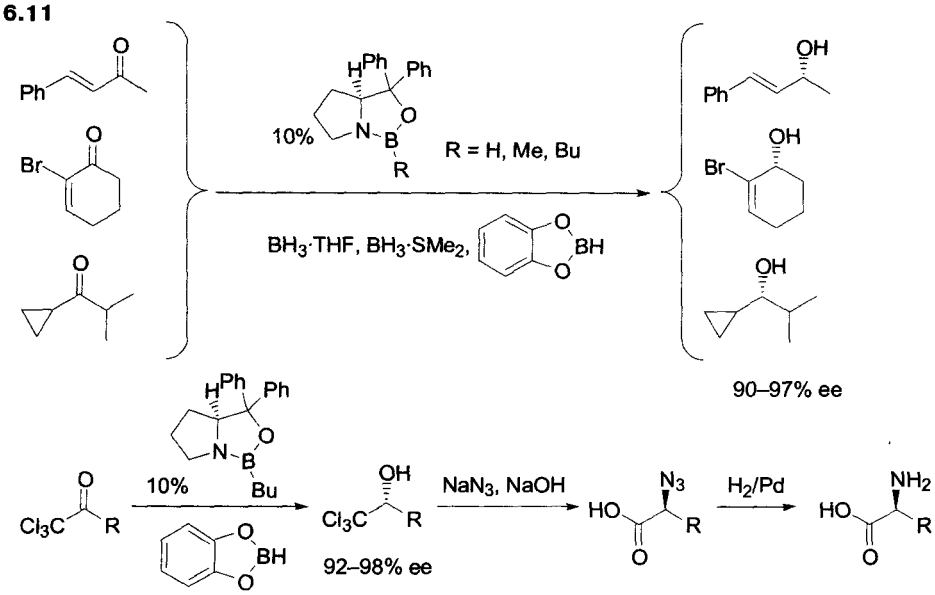


но поляризованная карбонильная группа, что приводит к внутримолекулярному переносу гидрид-иона. На заключительном этапе каталитического цикла происходит регенерация каталитически активной частицы и образование восстановленного аддукта, который разрушается при гидролизе.

Восстановление кетонов при катализе оксазаборолидинами оказалось столь популярным, что оно получило название восстановление по Кори–Бакши–Шибата (CBS-восстановление — от первых букв фамилий авторов Corey, Bakshi, Shibata) или восстановление по Ицуно–Кори.[12]

Самые разнообразные кетоны могут быть восстановлены по методу CBS с энантиомерным избытком, превышающим 90% *ee* (схема 16.11). В частности, в реакцию успешно вступают не только алкиларилкетоны, но и α,β-

Схема 16.11

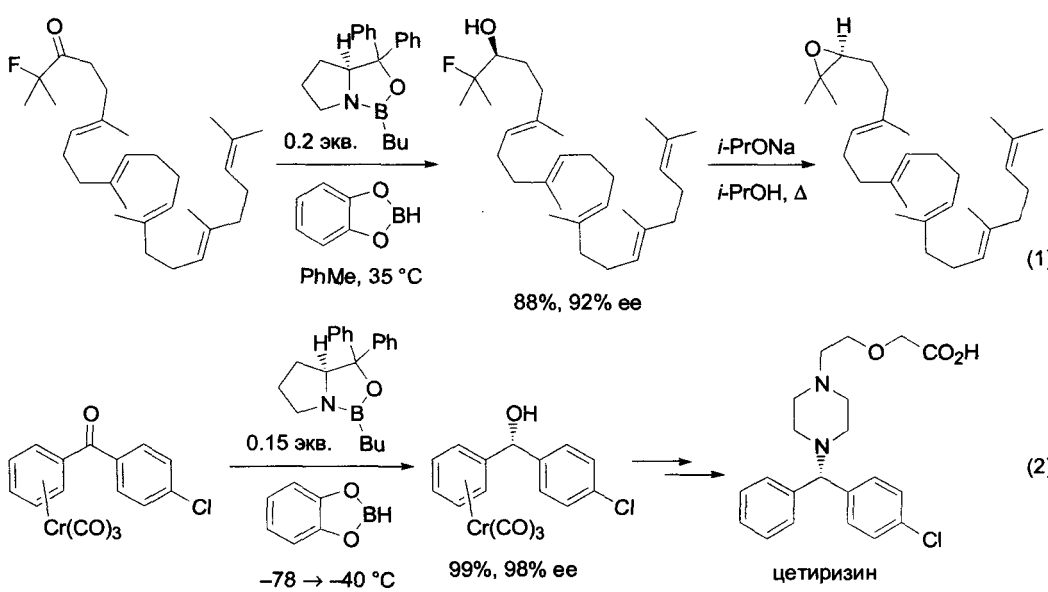


непредельные субстраты и циклоалканоны. Интересно, что высокая оптическая чистота иногда достигается даже в тех случаях, когда различия между группами не очень велики, как, например, для изопропилциклопропилкетона. Разумеется, восстановление по методу CBS нашло множество синтетических приложений. Так, восстановление трихлорметилкетонов с последующей обработкой азидом натрия в щелочных условиях и гидрированием приводит к оптически активным аминокислотам.[13]

Некоторым ограничением метода является высокая активность $BH_3 \cdot THF$ по отношению к двойным и тройным углерод-углеродным связям, которые могут подвергаться гидроборированию. Однако эта трудность может быть преодолена при использовании менее активного катехолборана. Наглядной иллюстрацией такого подхода является восстановление полинепредельного кетона в синтезе 2,3-эпоксисквалена – биосинтетического предшественника множества стероидов (уравнение 1, схема 16.12).[14] Условия восстановления при использовании катехолборана могут быть столь мягкими, что возможно проведение реакции на очень сложных полифункциональных субстратах.

Для получения антигистаминного препарата цетиризина необходимо энантиоселективное восстановление 4-хлорбензофенона, что вряд ли возможно из-за сходства фенильной и хлорфенильной групп. Однако если фенильное кольцо трансформировать в хромтрикарбонильный комплекс, то различия становятся весьма значительными и применение метода CBS позволяет получать соответствующий спирт с 98% *ee* (уравнение 2).

Схема 16.12



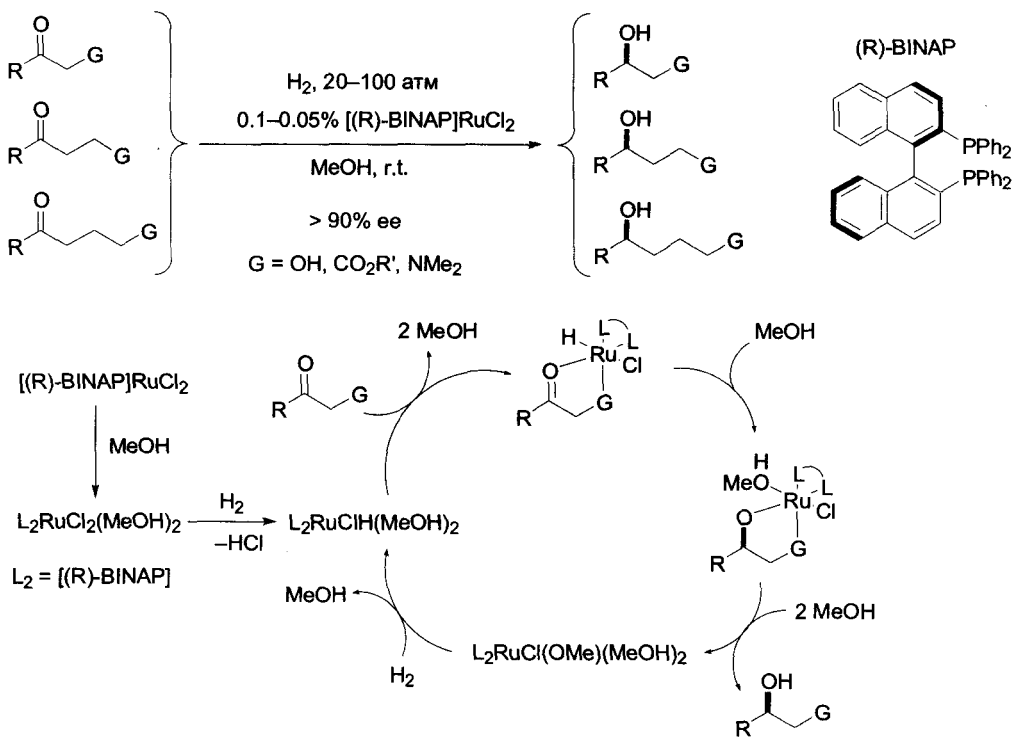
16.3.3 Восстановление, катализируемое комплексами рутения

К числу самых эффективных методов восстановления карбонильной функции относится группа методов, основанных на использовании комплексов

рутения.[5a,15] Основной вклад в эти исследования был сделан японским химиком Риодзи Нойори.

Так, кетоны, содержащие в α-, β- или γ-положении гетероатомный заместитель, могут быть превращены в соответствующие вторичные спирты с энантиомерным избытком >90% при действии молекулярного водорода в присутствии соединений Ru(II) (схема 16.13).[16] В качестве хирального лиганда используется оптически активный 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP).[17] Следует особо отметить, что для проведения восстановления требуется очень маленькая загрузка дорогостоящих соединений рутения – до 0.05 моль.%, т.е. соотношение катализатор : субстрат составляет 1 : 2000.

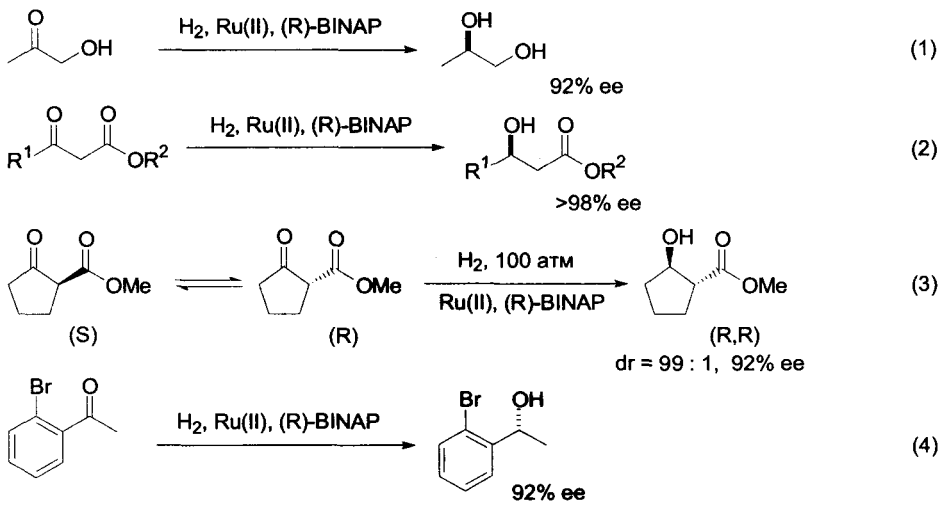
Схема 16.13



Механизм реакции включает образование моногидридного комплекса рутения в качестве каталитически активной частицы. Координация кетона с участием хелатирующей группы, последующий внутримолекулярный сдвиг гидрид-иона и регенерация катализатора — стадии каталитического цикла.

Границы применимости метода весьма широки. Восстановление α-гидроксикетонов и β-дикарбонильных соединений позволяет получать соответственно 1,2- и 1,3-дизамещенные производные (уравнения 1 и 2, схема 16.14).[18] Пример, приведенный в уравнении 3, интересен тем, что исходный субстрат представляет собой смесь энантиомеров, которые в условиях реакции быстро превращаются друг в друга в результате легко протекающей енолизации. Из двух энантиомеров (*R*)-изомер восстанавли-

Схема 16.14

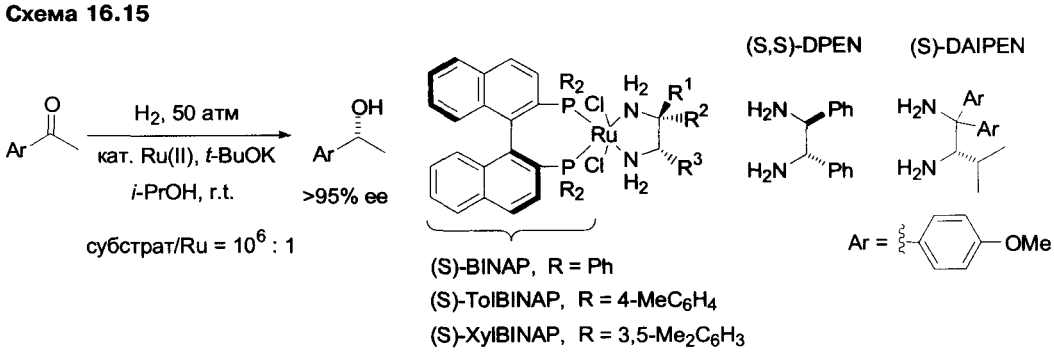


вается гораздо быстрее, чем (*S*)-изомер, и из четырех возможных продуктов с высокой селективностью получают только (*R*,*R*)-изомер.

Роль хелатирующей группы могут выполнять не только кислород- или азотсодержащие заместители, но и атом галогена, как это показано для *орто*-бромацетофенона (уравнение 4). Незамещенный ацетофенон или *мета*- и *пара*-бромпроизводные в аналогичных условиях реагируют гораздо медленнее, давая продукты с существенно более низкой энантиоселективностью.

Несмотря на успехи асимметрического гидрирования кетонов, содержащих хелатирующую группу, оставалась потребность расширить область применения реакции и вовлечь нехелатирующие субстраты. После вариации огромного количества параметров было найдено, что при использовании катализатора, в котором кроме хирального дифосфина присутствует хиральный диамин, такой как (*S*,*S*)-1,2-диамино-1,2-дифенилэтан (DPEN) или (*S*)-1,2-диамино-3-метил-1,1-бис-(4-метоксифенил)бутан (DAIPEN), реакция столь эффективна, что для ее проведения достаточно всего лишь одной миллионной доли рутениевого комплекса по отношению к взятому кетону (схема 16.15).[15a] Так, восстановление 601 г ацетофенона было осу-

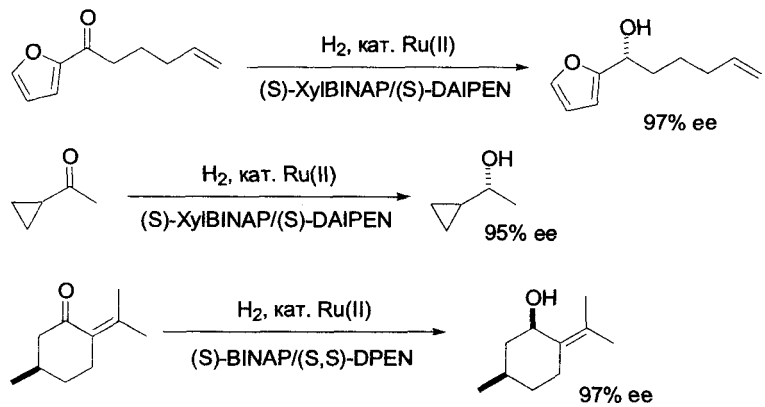
Схема 16.15



ществлено с использованием 2.2 мг рутениевого катализатора, что соответствует соотношению субстрат : катализатор 2400000 : 1.

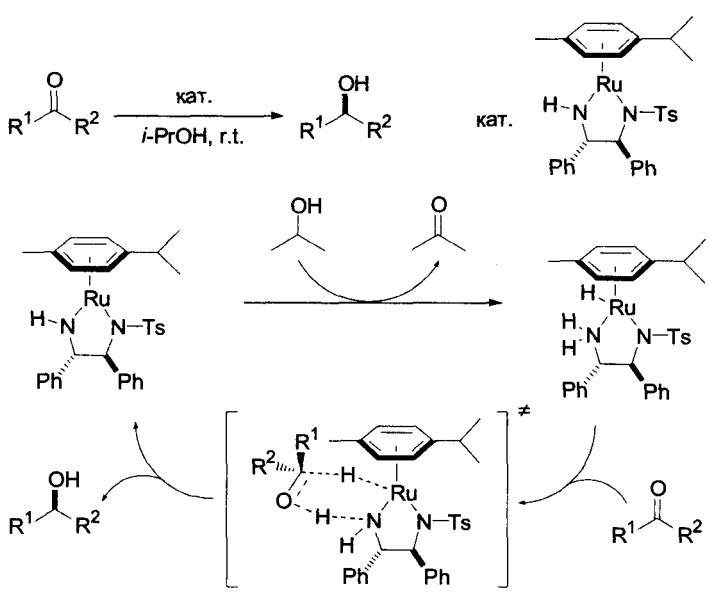
С помощью такого комбинированного катализатора удается гидрировать очень многие кетоны, включая ароматические, гетероароматические и циклопропилзамещенные кетоны, причем в условиях реакции не затрагивается обычная углерод-углеродная двойная связь (схема 16.16). Даже α,β-непредельные субстраты могут быть трансформированы в аллильные спирты с высокой энантиоселективностью.

Схема 16.16



Хотя вышеописанные реакции довольно эффективны и легко реализуемы в промышленном масштабе, для их проведения требуется специальное и достаточно дорогостоящее оборудование, позволяющее проводить процесс при высоких давлениях. Однако вместо молекулярного водорода можно использовать изопропиловый спирт в качестве растворителя, если катализатором выступает цимольный комплекс рутения(II) с толуолсульфонильным производным (*S*,*S*)-1,2-диамино-1,2-дифенилэтана (схема 16.17). Катали-

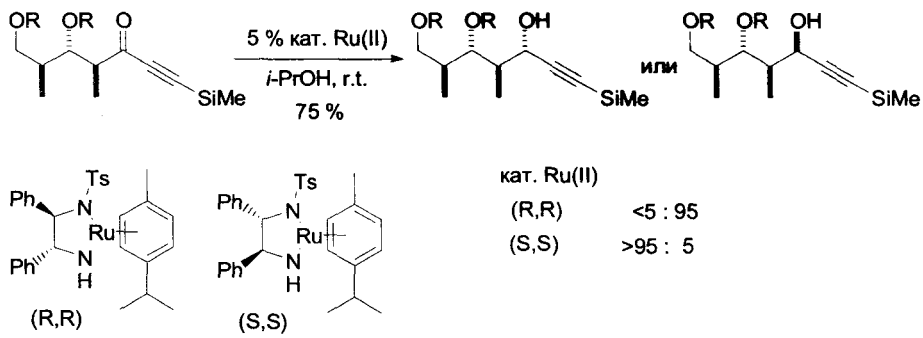
Схема 16.17



тический цикл состоит всего из двух стадий переноса водорода — от изопропанола на рутениевый комплекс и от рутениевого комплекса на субстрат. Ключевая стадия восстановления происходит через шестичленное циклическое переходное состояние.[19]

Мягкие условия, высокая селективность, а также удобство и легкость исполнения — все это сделало реакцию переноса водорода достаточно популярной. Толерантность катализатора ко множеству функциональных групп позволяет применять реакцию переноса водорода к очень сложным субстратам. Пример, приведенный на схеме 16.18, наглядно иллюстрирует эффективность реакции переноса водорода, в которой конфигурация возникающего хирального центра определяется только конфигурацией лиганда в катализаторе.[20]

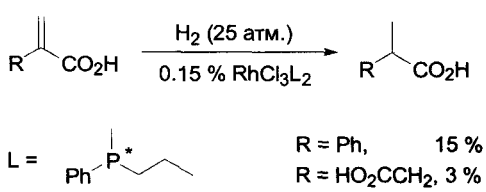
Схема 16.18



16.4 Гидрирование двойной углерод-углеродной связи

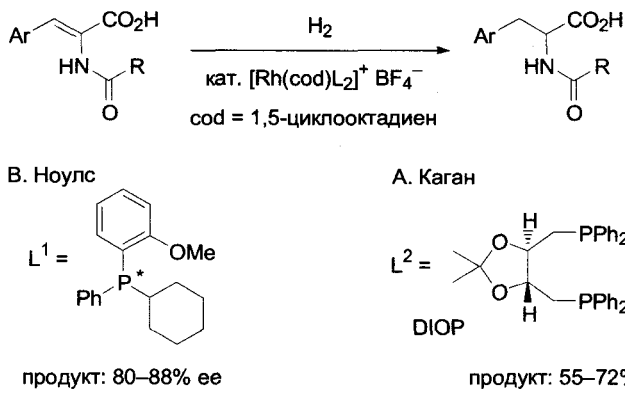
Гидрирование двойной связи C=C было первым процессом, для которого была показана возможность эффективного применения асимметрического катализа для получения оптически активных соединений. Эта история началась в 1968 г., когда сотрудник американской компании Монсанто Вильям Ноулс попробовал провести гидрирование алкенов, в классических условиях, реализуемое при содействии катализатора Вилкинсона $RhCl(PPh_3)_3$ в присутствии хирального фосфина (схема 16.19). Несмотря на то что лучшим результатом было получение продукта восстановления с оптической чистотой всего 15%, сам факт асимметрического катализа в реакции гидрирования был примечателен и, кроме того, сулил большие дивиденды.[21]

Схема 16.19



В самом деле, гидрирование с участием молекулярного водорода — это, как правило, очень чистый и экономичный процесс, легко осуществимый в тоннажных масштабах. В этой связи в компании Монсанто были начаты

Схема 16.20

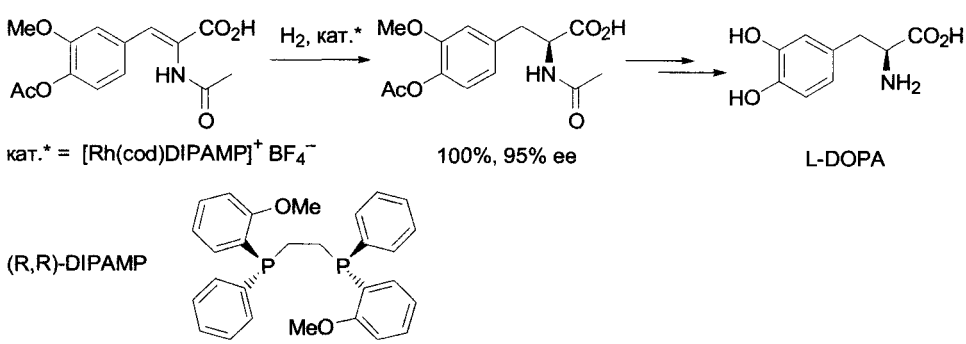


исследования по восстановлению *N*-ацилированных 2-аминокоричных кислот с образованием производных фенилаланина (схема 16.20). Привлекательность такого подхода обусловлена еще и тем, что соответствующие исходные соединения нетрудно получить по альдольно-кротоновой конденсации из альдегида и глицина. Оптимальным катализатором для асимметрического восстановления, приводящим к *N*-ациламинокислотам с 80–88% *ee*, оказался фосфин (L^1), содержащий хиральный атом фосфора.[22]

Некоторым недостатком данных реакций была трудоемкость синтеза фосфинового лиганда, содержащего три разных заместителя у атома фосфора. Пытаясь решить эту проблему, французский химик Анри Каган предложил использовать C_2-симметричный дифосфин L^2 (DIOP), легко получаемый из винной кислоты; хиральность L^2 задается в цепочке, соединяющей дифенилфосфиновые фрагменты.[23] Хотя достигнутая энантиоселективность несколько уступала монофосфиновому лиганду Ноулса, реакция гидрирования в присутствии бидентантного фосфина протекала гораздо быстрее. В действительности же, работа Кагана оказала влияние не только на развитие энантиоселективного гидрирования, но и на все направление асимметрического катализа, поскольку подавляющее большинство последующих лигандов и катализаторов в различных реакциях были бидентантными и зачастую C_2-симметричными.

Используя открытие Кагана, сотрудники Монсанто предложили C_2-симметричный дифосфин DIPAMP с хиральными атомами фосфора (схема 16.21). С помощью этого лиганда был разработан промышленный

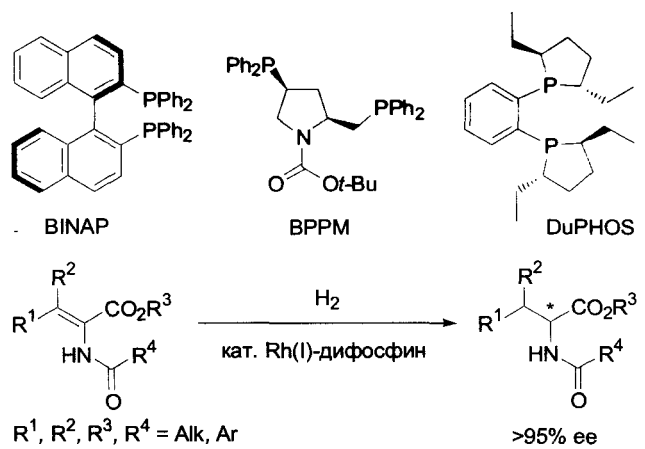
Схема 16.21



способ получения L-DOPA — аминокислоты, используемой для лечения болезни Паркинсона. Ключевая стадия гидрирования проходила с количественным выходом и с очень высокой энантиоселективностью.[24]

Как следует из вышеприведенных данных, эффективность гидрирования во многом определяется природой лиганда, вследствие чего все последующие усилия были в основном направлены на вариацию именно этого компонента.[5a,25] На сегодняшний день синтезировано и исследовано внушительное число фосфинов, из которых наибольшее значение получили лиганды, представленные на схеме 16.22. С помощью этих лигандов удается восстанавливать практически любые 2-(*N*-ациламино)акрилаты до *N*-ацилированных аминокислот с очень высокими величинами энантиомерного избытка. Многие из этих реакций были также реализованы в промышленности.

Схема 16.22



Хотя асимметрическое гидрирование 2-(*N*-ациламино)акрилатов с участием родиевых катализаторов было доведено до совершенства, этот метод не может быть распространен на другие классы субстратов. Более общим методом оказалась система на основе комплексов рутения(II) в сочетании с C_2-симметричным бидентантным фосфином BINAP. В частности, комплекс $Ru(OAc)_2$-BINAP катализирует энантиоселективное гидрирование α,β-непредельных карбоновых кислот (схема 16.23).[26] В реакцию могут вовлекаться разнообразные субстраты, такие как 2,3- и 3,3-дизамещенные производные (уравнения 1 и 2). Данный метод был применен для получения противовоспалительного препарата напроксена (уравнение 3).

Рутенийкатализируемое гидрирование также с успехом было применено к аллильным спиртам (схема 16.24). В этих реакциях конфигурация возникающего стереоцентра определяется как природой используемого фосфина, так и конфигурацией двойной связи аллильного фрагмента.[27] Еще одним достоинством данного метода является высокая хемоселективность, так как двойные связи, не содержащие координирующей группы, не восстанавливаются в условиях реакции.

Механизмы процессов гидрирования с участием родиевых и рутениевых комплексов чрезвычайно сложны.[5a,25] По этой причине мы приведем их в самом общем и упрощенном виде. Так, в реакциях с участием производных родия вначале происходит восстановление циклооктадиенового лиганда с

Схема 16.23

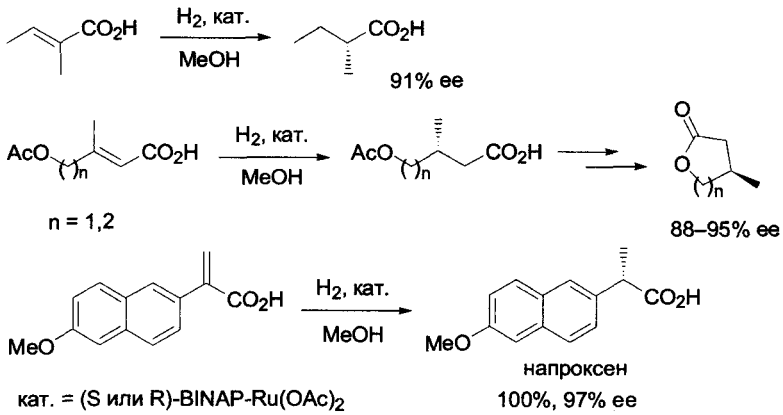
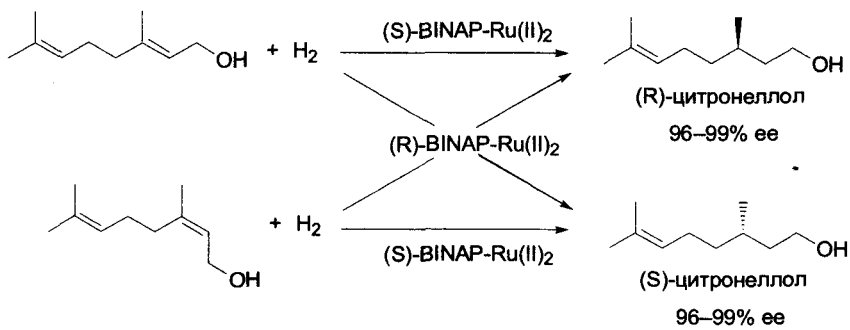
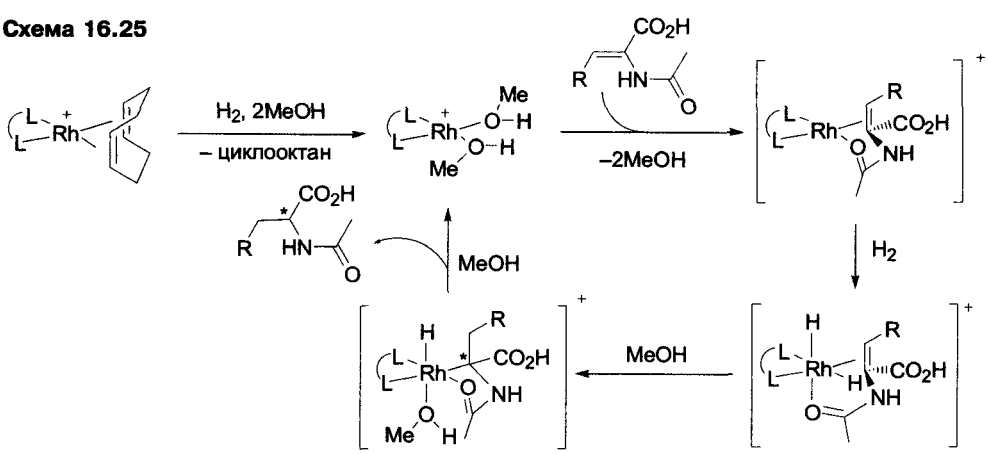


Схема 16.24



образованием частицы, содержащей дифосфин и две молекулы растворителя (схема 16.25). Затем происходит комплексообразование субстрата, который выступает в качестве бидентантого лиганда. Образующийся комплекс медленно взаимодействует с водородом, давая гексакоординационный интермедиат Rh(III). Затем происходит быстрое внедрение алкена по фрагменту Rh–H с образованием асимметрического центра со связью Rh–C. На

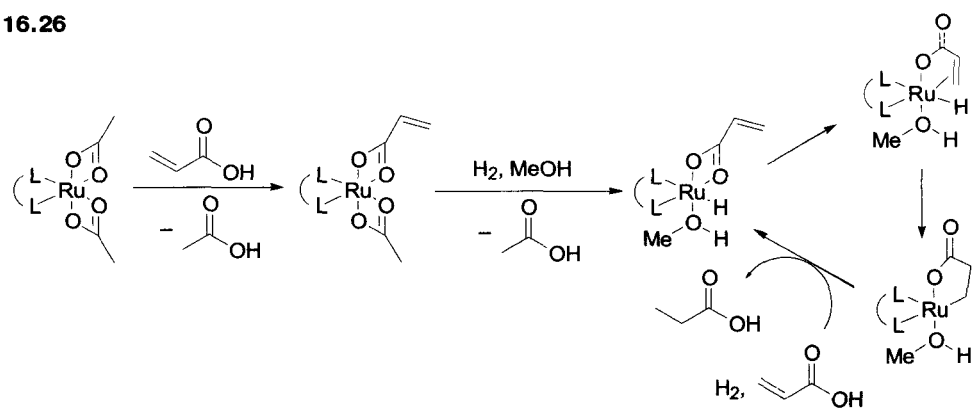
Схема 16.25



завершающей стадии происходит восстановительное элиминирование, которое приводит к конечному продукту и регенерации каталитически активной частицы. Основная трудность в изучении такого механизма и объяснения стереохимии реакции заключается в том, что скоростьлимитирующая стадия (взаимодействие с водородом) не совпадает со стереоопределяющей стадией (внедрение алкена).

Для реакций, промотируемых комплексами рутения(II), характерен другой каталитический цикл (схема 16.26). В этом случае вначале реализуются стадии обмена карбоксилатными группами и гидрогенолиза связи Ru–O с образованием моногидридного производного рутения — основной каталитически активной частицы. Последующее внедрение алкена по связи Ru–H приводит к пятичленному циклическому интермедиату. Далее для образования восстановленного продукта и регенерации катализатора необходим разрыв связи рутений–углерод, что может происходить либо при протонировании, либо путем гидрогенолиза.[28] Принципиальным отличием рутениевого каталитического цикла от родиевого состоит в том, что в случае рутения два атома водорода в продукте появляются из разных молекул H_2, в то время как в случае родия – из одной и той же.

Схема 16.26

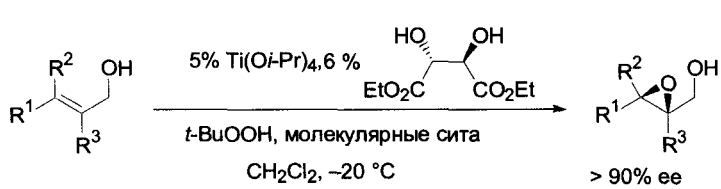


16.5 Реакции эпоксидирования

16.5.1 Эпоксидирование по Шарплессу

Одной из наиболее значимых энантиоселективных реакций бесспорно является эпоксидирование аллильных спиртов, открытое в 1980 г. американским химиком Барри Шарплессом и его сотрудником Цутому Кацуки (схема 16.27).[29] В качестве окислителя в реакции выступает *трет*-бутилгидропероксид, доступный в виде растворов в изооктане. Ключевыми реагентами для проведения эпоксидирования являются тетраизопропоксид титана и эфир винной кислоты — диэтилтартрат (DET) или диизопропил-

Схема 16.27



тартрат (DIPT), которые используются либо в стехиометрических количествах (как это было в начальном варианте), либо в количестве 5–10% в присутствии молекулярных сит (более поздняя методика).

Механизм эпоксидирования по Шарплессу довольно сложен (схема 16.28). Считается, что на начальной стадии две изопропоксигруппы заменяются на фрагмент тартрата с образованием диизопропоксититан-тартратного интермедиата, склонного к димеризации благодаря координационным свойствам атомов титана (стадия 1). Замена еще двух изопропоксигрупп на аллиловый спирт и гидропероксид (стадия 2) приводит к комплексу, в котором происходит внутримолекулярный перенос атома кислорода от пероксида на двойную связь алкена (стадия 3). На заключительном этапе в результате лигандного обмена высвобождается эпоксидированный спирт и регенерируется активный комплекс (стадия 4). Роль молекулярных сит заключается в связывании следов воды, присутствующей в растворителе и реагентах.

Конфигурация конечного продукта определяется конфигурацией тартрата, причем для предсказания стереохимии эпоксида удобно пользоваться

Схема 16.28

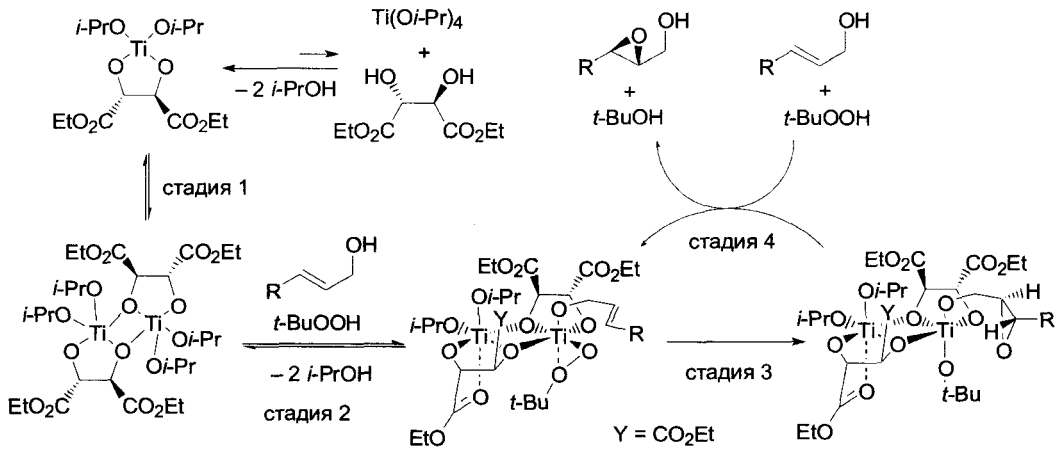
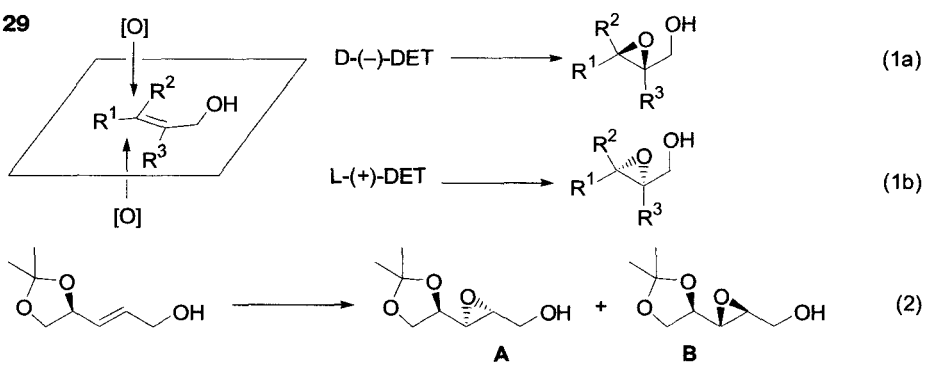


Схема 16.29

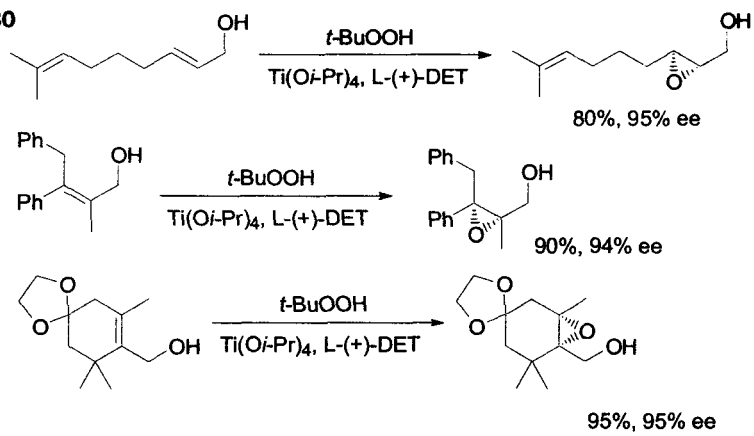


$Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$, *t*-BuOOH	2.3 : 1
$Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$, *t*-BuOOH, L-(+)-DET	1 : 22
$Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$, *t*-BuOOH, D-(–)-DET	90 : 1

правилом, приведенным в уравнениях 1a и 1b на схеме 16.29. Высокие значения асимметрической индукции могут достигаться и при эпоксидировании оптически активных исходных аллильных спиртов с образованием диастереомерных эпоксидов. Например, эпоксидирование изопропилидендиоксипроизводного аллильного спирта в отсутствие диэтилтартрата приводит к смеси диастереомеров с небольшим преобладанием изомера **A**. При использовании (+)- или (−)-энантиомера диэтилтартрата удается получать изомеры **A** или **B** с высокими диастереоселективностями (уравнение 2), что отражает способность внешнего хирального индуктора перевешивать влияние хирального центра, находящегося в субстрате.

Эта реакция эпоксидирования не затрагивает множество функциональных групп, таких как сложноэфирная, нитрильная, нитрогруппа, а также ацетальные, силильные и бензильные защитные группы. Не окисляются даже двойные связи, не содержащие в аллильном положении гидроксильной функции (уравнение 1, схема 16.30).[30]

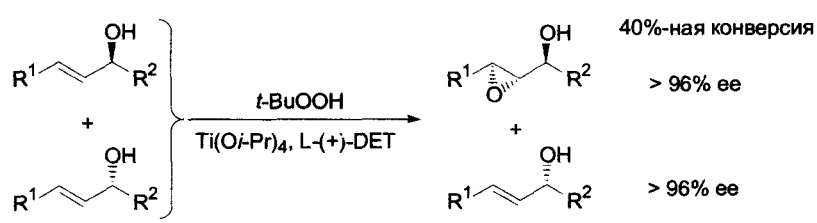
Схема 16.30



Эпоксидирование по Шарплессу оказалось процессом, применимым к широкому кругу субстратов, в том числе к тетразамещенным и циклическим аллильным спиртам (уравнения 2 (см.[31]) и 3 (см.[32])).

Аллильные спирты, содержащие заместитель при атоме углерода у гидроксильной группы, представляют особый интерес. При использовании таких субстратов, взятых в виде рацемата, различные энантиомеры подвергаются эпоксидированию с различными скоростями. Если разница в скоростях достаточно велика, то при проведении реакции до 50%-ной конверсии получается смесь эпоксиспирта и энантиомера непрореагировавшего аллильного спирта, которые нетрудно разделить (схема 16.31). Процесс такого типа называется кинетическим расщеплением. В случае эпоксидирования

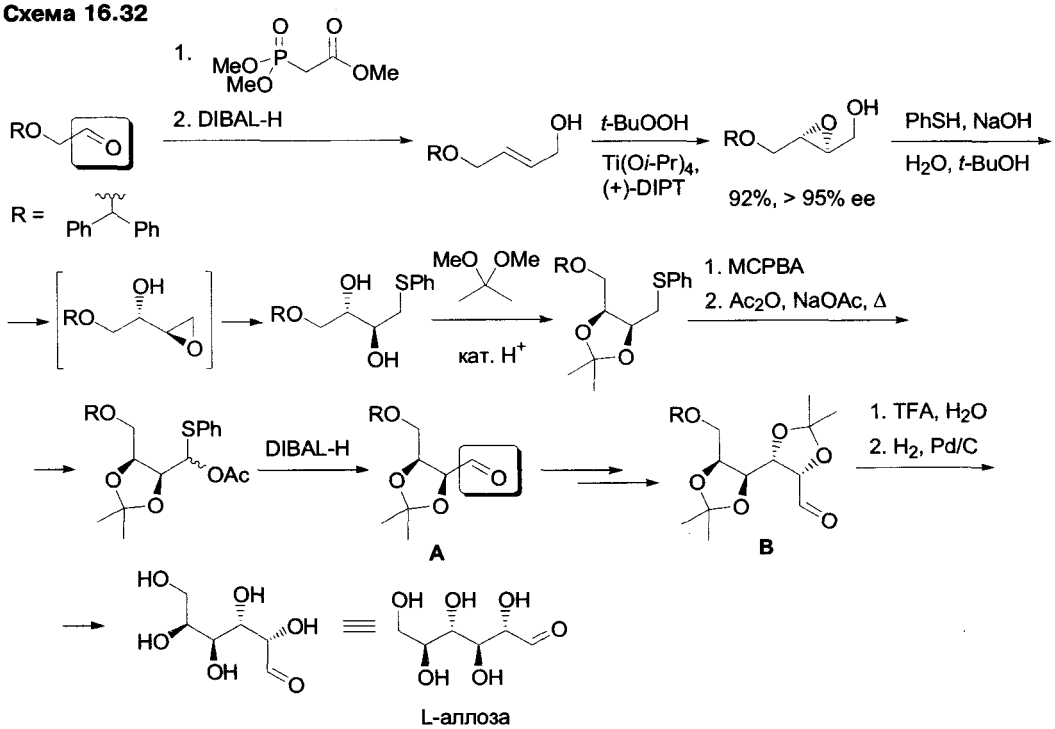
Схема 16.31



по Шарплессу при 40%-ной конверсии удается, как правило, получать эпоксиспирты с оптической чистотой выше 96%, что соответствует разнице в скоростях более, чем в 100 раз.

Разумеется, эпоксидирование по Шарплессу очень часто используется в синтезе природных соединений. На схеме 16.32 изображен синтез углевода L-аллозы из защищенного α-гидроксиацетальдегида. Так, реакция Хорнера–Уодсворта–Эммонса и восстановление сложноэфирной группы привели к аллильному спирту, который подвергался энантиоселективному эпоксидированию. Несколько последующих трансформаций привели к альдегиду **A**. Повторение всех стадий позволило получить альдегид **B**, превращение которого в L-аллозу потребовало только удаления защитных групп.[33]

Схема 16.32

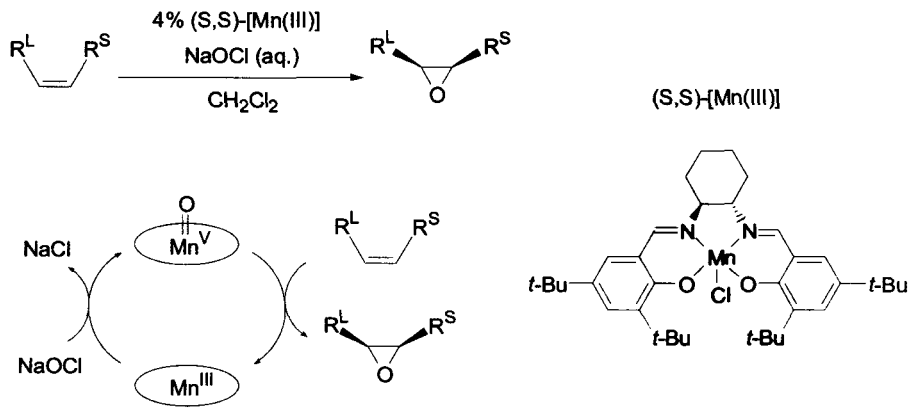


16.5.2 Эпоксидирование по Джэкобсену

Несмотря на успехи в эпоксидировании аллильных спиртов, энантиоселективное эпоксидирование алкенов, не содержащих дополнительной хелатирующей группы, долгое время оставалось невозможным. Только в 1990 г. американский химик Эрик Джэкобсен предложил метод окисления олефинов при катализе хиральными комплексами марганца(III) (схема 16.33).[34]

Реакция проводится в стандартных органических растворителях с использованием в качестве окислителя водного гипохлорита натрия. Источником хиральности в этом процессе является саленовый лиганд – имин, получаемый из *транс*-1,2-диаминоциклогексана и 3,5-ди(*трет*-бутил)салицилового альдегида (термин *salen* происходит от *salicyl* и *ethylenediamine*).

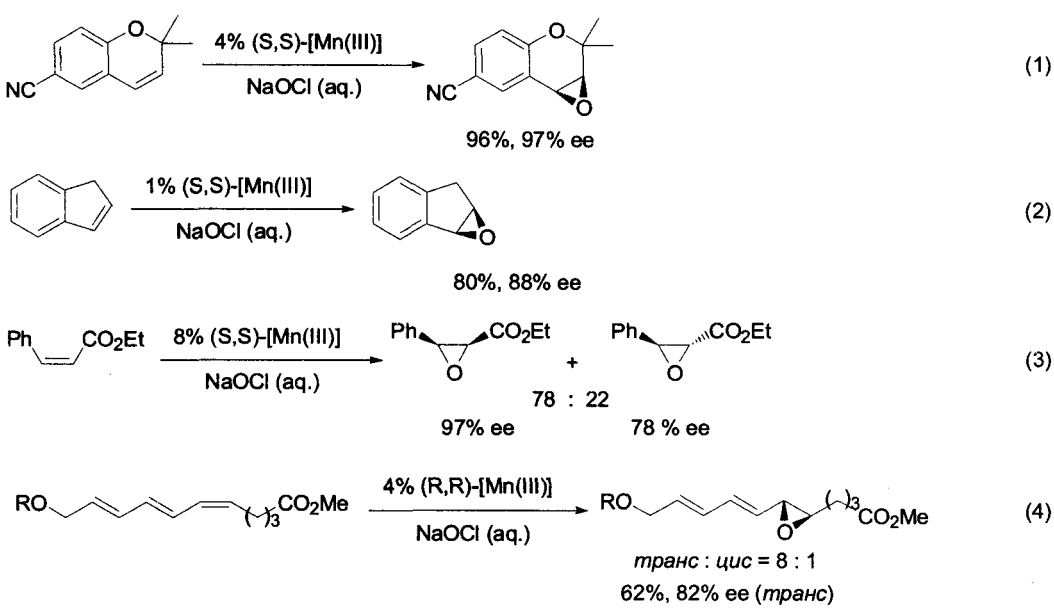
Схема 16.33



В общем виде каталитический цикл может быть представлен достаточно просто: исходный комплекс Mn(III) окисляется до интермедиата Mn(V), от которого атом кислорода переносится на алкен с регенерацией Mn(III), однако механизм окисления алкена весьма сложен и до конца не изучен.

Наилучшими субстратами для окисления по Джэкобсену являются циклические алкены, приводящие к соответствующим эпоксидам с высокой оптической чистотой (уравнения 1 и 2, схема 16.34). Реакции ациклических *цис*-алкенов зачастую сопровождаются образованием *транс*-эпоксида, который в некоторых случаях может стать доминантным продуктом (уравнения 3 и 4 соответственно). Стереоселективность окисления 1,2-дизамещенных *транс*-алкенов, как правило, невелика, что несколько ограничивает область применения данной реакции.

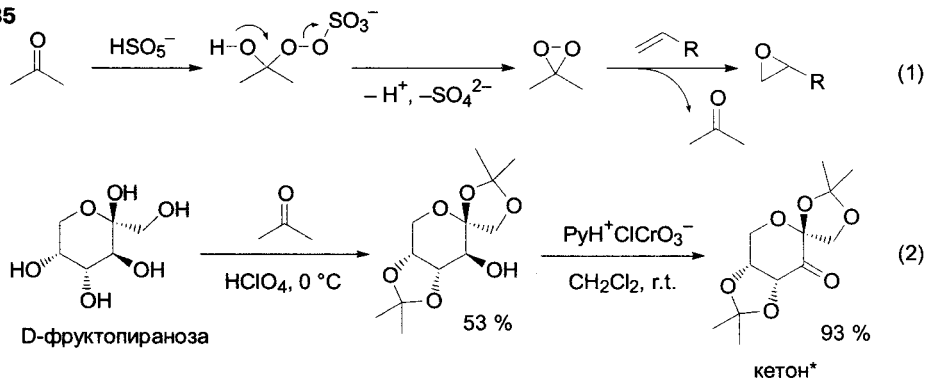
Схема 16.34



16.5.3 Эпоксидирование по Ши

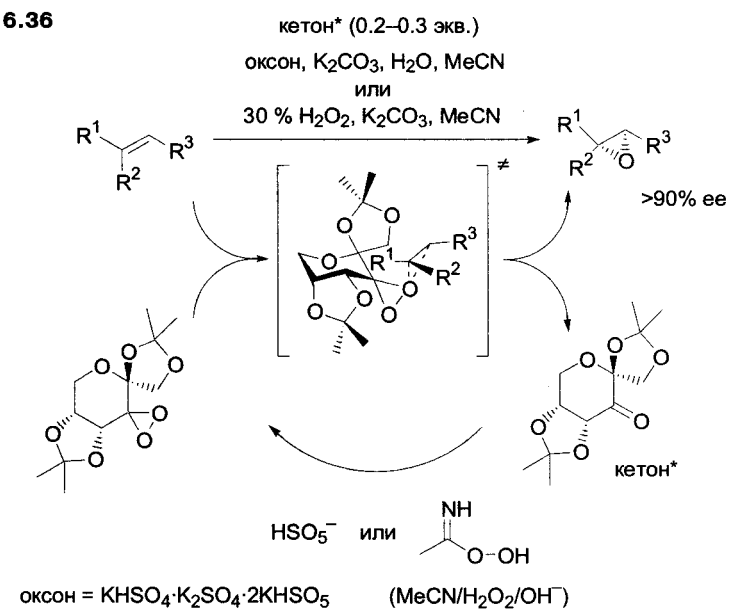
С давних времен было известно, что при взаимодействии ацетона с гидроперсульфат-анионом HSO_5^- образуется диметилдиоксиран, который может быть получен в виде раствора в ацетоне и использован для эпоксидирования олефинов (уравнение 1, схема 16.35). Если вместо ацетона в реакцию вовлекать хиральный кетон, то можно ожидать, что в образующимся эпоксиде будет преобладать один энантиомер. Тестирование большого количества оптически активных кетонов позволило идентифицировать наиболее эффективный хиральный индуктор, получаемый в две стадии из фруктозы (уравнение 2).[35]

Схема 16.35



. Использование 20–30 мол.% этого кетона в совокупности со стехиометрическим окислителем позволяет получать эпоксиды с очень высокими величинами энантиомерного избытка (схема 16.36). В качестве окислителя удобно применять дешевую и доступную смесь сульфатов и персульфата

Схема 16.36

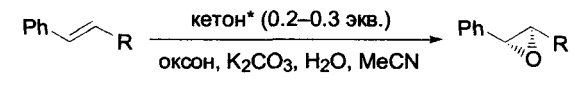


калия, известную под названием *оксон*. Альтернативным окислителем может быть пероксид водорода, который при взаимодействии с ацетонитрилом в основных условиях дает пероксиимидовую кислоту.

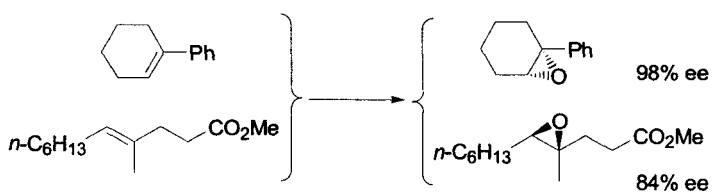
Перенос атома кислорода от диоксиранового фрагмента на двойную связь C=C происходит через согласованное переходное состояние, в результате чего относительная ориентация заместителей в исходном субстрате полностью сохраняется.

Методология диоксиранового окисления была разработана в конце 1990-х гг. американским химиком Ияном Ши. С помощью этого метода удается окислить очень многие олефины, включая *транс*-дизамещенные и тризамещенные алкены (схема 16.37).

Схема 16.37

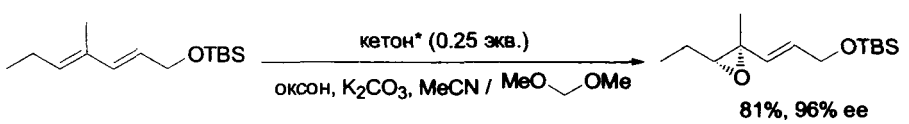


R = Me, Ph, CH_2Cl, CH_2OTBS 93–98% ee

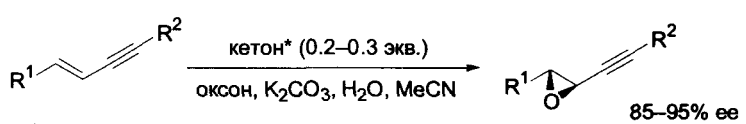


При наличии в молекуле нескольких двойных связей в реакцию предпочтительно вступает более электронообогащенный фрагмент. Так, при эпоксидировании 1,3-диенового фрагмента можно получить продукт окисления только тризамещенной связи (уравнение 1, схема 16.38). В случае ениновых субстратов возможно реализовать хемоселективное окисление двойной связи. Однако данный метод все же имеет ограничения — он неприменим к терминальным и *цис*-1,2-дизамещенным алкенам.

Схема 16.38



(1)



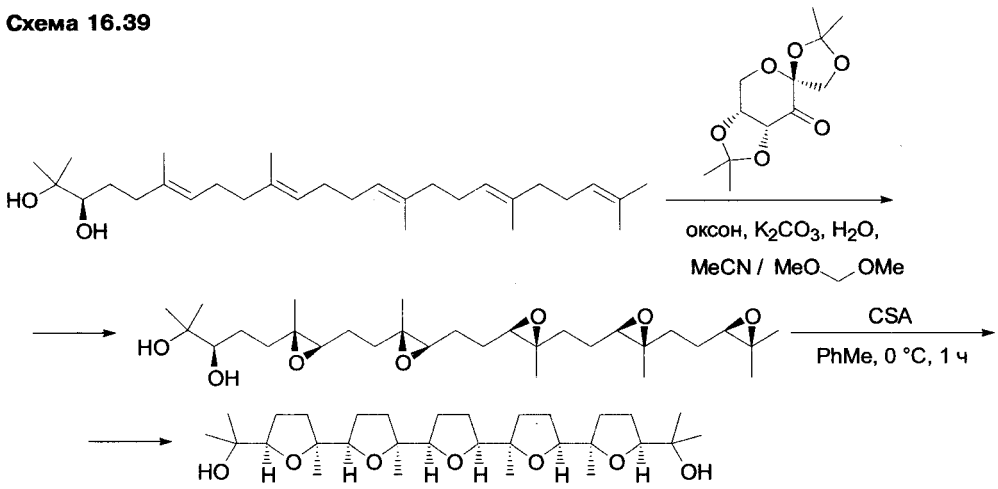
(2)

R^1 = Alk, Ph

R^2 = $SiMe_3$, CH_2OMe

Эпоксидирование по Ши находит широкое применение в синтезе природных соединений благодаря уникальной способности окислять нефункционализированные двойные связи. Наиболее яркий пример — асимметрическое эпоксидирование пентаеновой системы с последующим каскадным раскрытием эпоксидных циклов (схема 16.39).[36]

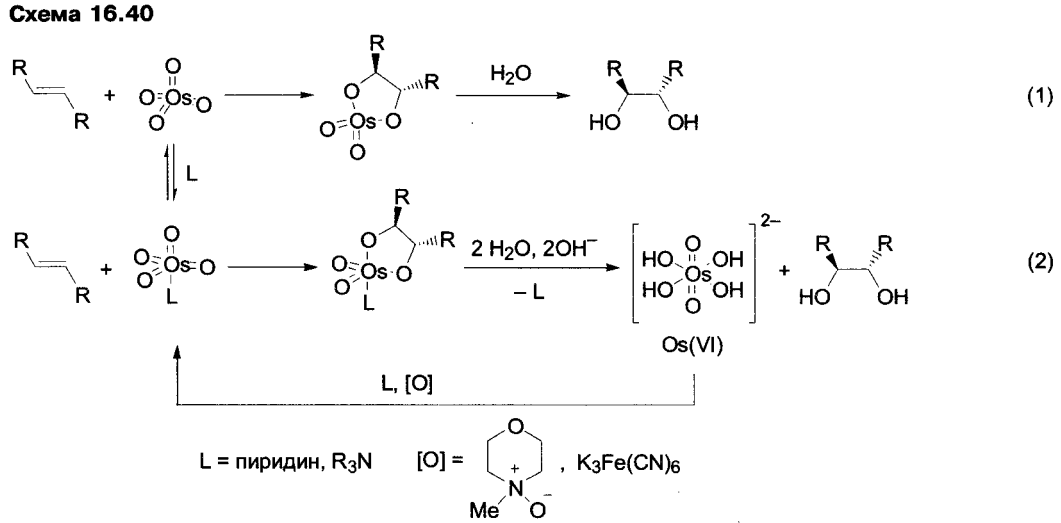
Схема 16.39



16.6 Асимметрическое дигидроксилирование алкенов

Взаимодействие тетроксида осмия с алкенами с образованием 1,2-диолов было открыто в начале XX в. (уравнение 1, схема 16.40). Несколько позже было замечено, что пиридин и третичные амины ускоряют эту реакцию за счет генерации более реакционноспособного комплекса с OsO_4 (уравнение 2). Впоследствии метод дигидроксилирования получил развитие, когда процесс стали проводить с участием каталитических количеств (<1%) дорогого и токсичного OsO_4 и стехиометрического количества более дешевого окислителя. В качестве окислителя наибольшее распространение получили *N*-метилморфолин-*N*-оксид (NMO), восстанавливающийся в *N*-метилморфолин, и гексацианоферрат(III)калия, который переходит в соль железа(II).[37]

Схема 16.40

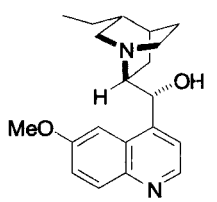


При асимметрическом дигидроксилировании ключевым компонентом является лиганд, в роли которого выступают производные на основе алкалоидов дигидрохинина (DHQ) и дигидрохинидина (DHQD), приводящие к противоположным энантиомерам 1,2-диолов (схема 16.41). Наилучшие результаты достигаются, когда два хининовых или хинидиновых фрагмента связываются фталазиновым мостиком (PHAL).

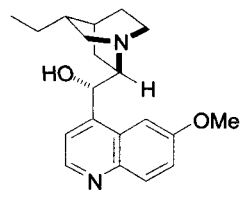
Строго говоря, DHQ и DHQD — не энантиомеры, а диастереомеры, различающиеся расположением только этильной группы. Это различие несущественно, поэтому величины энантиомерного избытка с участием DHQ и DHQD могут различаться на 3–5%.

На схеме 16.42 представлено общее правило энантиоселективного дигидроксилирования алкенов. Подход окислителя с «верхней» стороны реализуется с участием лиганда $(DHQD)_2$-PHAL, а с «нижней» — с участием $(DHQ)_2$-PHAL. Реакция дигидроксилирования проводится в системе *трет*-бутиловый спирт–вода в присутствии всего лишь 0.2% осмия и 1% хирального лиганда. Для удобного проведения процесса были предложены смеси под названиями AD-mix-α и AD-mix-β (AD от англ. *asymmetric*

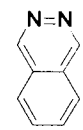
Схема 16.41



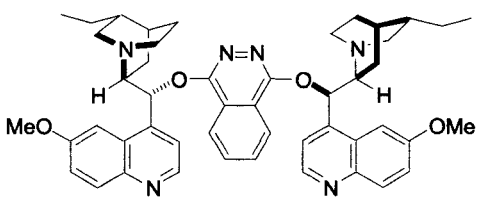
дигидрохинин (DHQ)



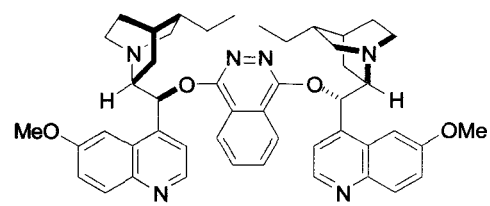
дигидрохинидин (DHQD)



фталазин (PHAL)

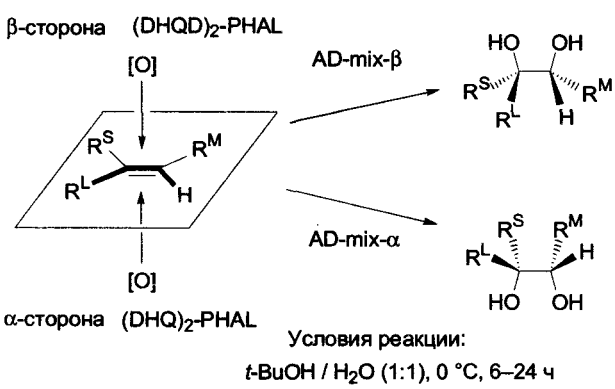


$(DHQ)_2$-PHAL



$(DHQD)_2$-PHAL

Схема 16.42



на 1 ммоль алкена необходимо 1.4 г AD-mix:

AD-mix-β

$(DHQD)_2$-PHAL (0.01 ммоль)
$K_2OsO_2(OH)_4$ (0.002 ммоль)
$K_3Fe(CN)_6$ (3 ммоль)
K_2CO_3 (3 ммоль)

AD-mix-α

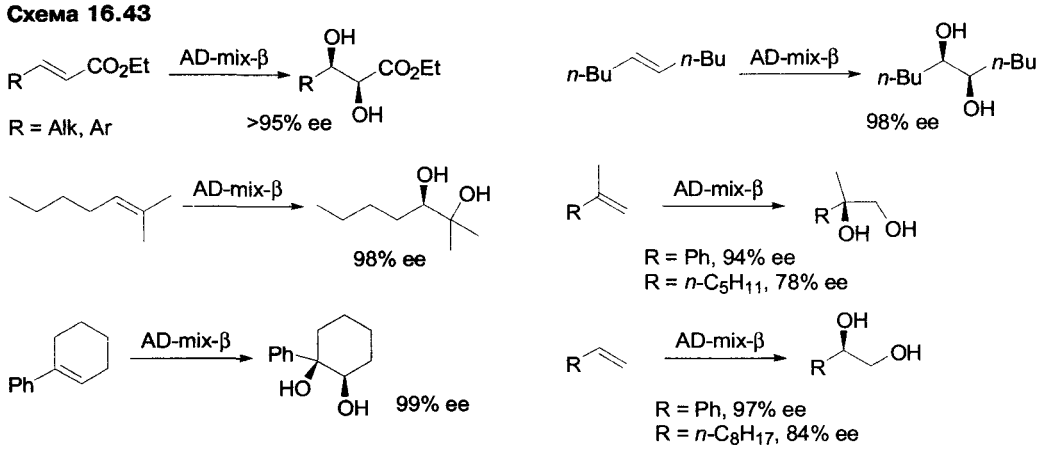
$(DHQ)_2$-PHAL (0.01 ммоль)
$K_2OsO_2(OH)_4$ (0.002 ммоль)
$K_3Fe(CN)_6$ (3 ммоль)
K_2CO_3 (3 ммоль)

dihydroxylation), состоящие из лиганда, соли осмия(VI), стехиометрического окислителя и поташа.[38]

Эта реакция стала столь популярна, что она получила имя разработчика – американского химика Барри Шарплесса.[39] В самом деле, реакция дигидроксилирования имеет необычайно широкую область применения, и в то же время очень проста в проведении. Немаловажно также, что смеси AD-mix-α и AD-mix-β являются коммерчески доступными реагентами.

Для *транс*-1,2-дизамещенных и тризамещенных субстратов величины энантиомерного избытка зачастую превышают 95% (схема 16.43). Следует особо отметить, что алкены, содержащие электроноакцепторные сложноэфирные группы, обычно трудно вовлечь в реакции окисления, однако в условиях дигидроксилирования по Шарплессу субстраты такого типа приводят к соответствующим диолам с 95% *ее*. 1,1-Дизамещенные и монозамещенные олефины тоже дают продукты окисления, хотя в некоторых случаях возможно понижение асимметрической индукции до 80% *ее*.

Схема 16.43



Тетразамещенные алкены заметно менее реакционноспособны, и для их дигидроксилирования может потребоваться увеличенное количество хирального лиганда и соли осмия, однако даже в этом случае оптическая чистота продуктов варьируется в интервале 60–97% *ее*. *Цис*-1,2-дизамещенные субстраты, как правило, не дают приемлемых результатов.

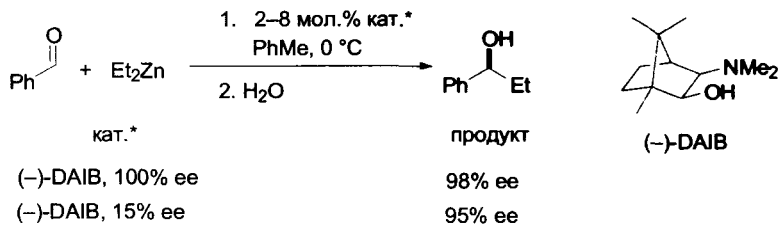
16.7 Нелинейный эффект

Для получения хирального продукта из ахирального исходного соединения в условиях асимметрического катализа необходимо использование оптически активного катализатора, взятого в виде одного энантиомера или в виде смеси энантиомеров с неравным их соотношением. При этом кажется очевидным, что оптическая чистота продукта не может превышать оптическую чистоту катализатора, поскольку каждый из энантиомеров катализатора приводит к энантиомерным продуктам с одинаковой степенью асимметрической индукции. Однако известны примеры реакций, в которых оптическая чистота продукта может *превосходить* оптическую чистоту катализатора. Это явление получило название «нелинейный эффект».[40]

Несмотря на кажущуюся невероятность нелинейный эффект наблюдается при различных реакциях асимметрического синтеза. Он особенно часто встречается в реакциях цинкорганических реагентов с карбонильными соединениями, промотируемых хиральными аминоспиртами,[41] и именно на таких примерах мы рассмотрим сущность нелинейного эффекта.

Известно, что взаимодействие бензальдегида с диэтилцинком катализируется хиральным аминоспиртом диметиламиноизоборнеолом (DAIB) (схема 16.44). Реакция с участием энантиомерно чистого аминоспирта приводит к продукту с 98% *ee*, а использование катализатора с 15% *ee*, что соответствует соотношению энантиомеров 57.5 : 42.5, приводит продукту с 95% *ee* (соотношение энантиомеров 97.5 : 2.5).

Схема 16.44



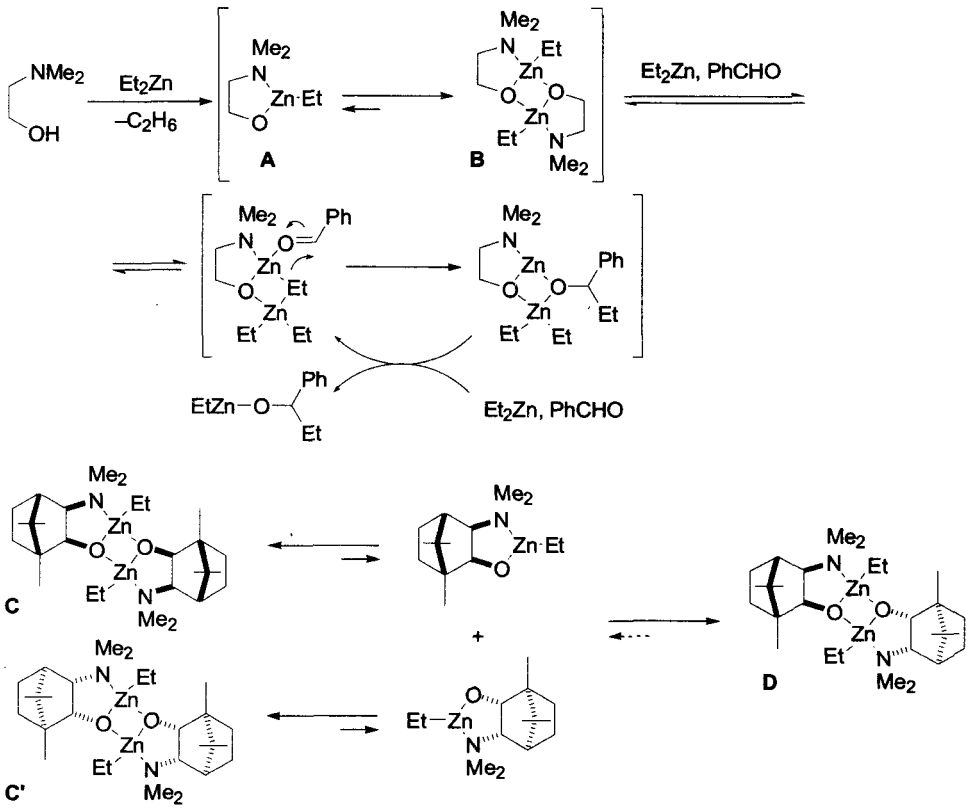
Упрощенный механизм этого процесса приведен на схеме 16.45. Вначале происходит реакция спиртовой группы с диэтилцинком с образованием цинкового алкоголята **A**, который легко димеризуется. Равновесие мономер/димер подвижно, но в сильной степени смещено в сторону димера **B**. Далее происходит обратимое лигандное замещение у димера (или комплексообразование мономера) при взаимодействии с диэтилцинком и альдегидом с последующим внутримолекулярным переносом этильного фрагмента от цинка на карбонильную группу. На завершающей стадии высвобождается этилцинковый алкоголят 1-фенилэтанола.

При использовании катализатора, состоящего из двух энантиомеров, возможно равновесное образование трех димеров — энантиомеров **C** и **C'** и *мезо*-формы **D**, из которых термодинамически наиболее стабильной частицей является структура **D**. Разница в стабильности столь велика, что если смешать чистые соединения **C** и **C'** в соотношении 1 : 1, то после установления равновесия получится только соединение **D**. Вследствие этого, при использовании аминоспирта с соотношением энантиомеров, например, 70 : 30 в образующейся смеси димеров будет содержаться *мезо*-форма **D** и энантиомерный димер (например, **C**) в соотношении ~30 : 40. В то же время реакционная способность энантиомерных димеров **C** и **C'** намного превышает активность *мезо*-формы. Поэтому из смеси **C** и **D** только **C** выступает в качестве катализатора присоединения диэтилцинка к бензальдегиду, что и приводит к продукту с высоким энантиомерным избытком.

Взаимодействие пиримидин-5-карбальдегида с диизопропилцинком, представленное на схеме 16.46, заслуживает особого внимания, несмотря на внешнюю простоту и очевидное сходство с рассмотренным выше случаем.

Особенность данной реакции заключается в том, что это автокаталитический процесс, т. е. получающийся алкоголят цинка сам выступает в качестве активного катализатора. По-видимому, именно в силу эффекта авто-

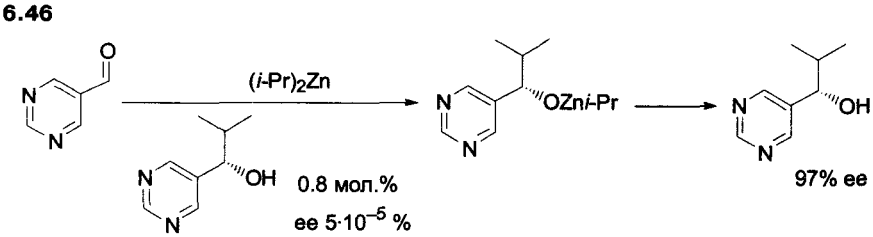
Схема 16.45



катализа в этой реакции наблюдается фантастический по величине нелинейный эффект асимметрической индукции.[42] Так, если к смеси реагентов добавить каталитические количества (0.8%) конечного спирта, содержащего микроскопически малый избыток *S*-энантиомера (0.00005% *ee*), то результатом реакции будет получение спирта с очень значительным преобладанием *S*-энантиомера (57% *ee*), т. е. наблюдается многократное (более, чем на 6 порядков) усиление обычного эффекта от использования хирального катализа. Вопрос о механизме подобного усиления пока неясен, как и то, почему такой эффект удается наблюдать лишь для данного конкретного случая.

Несмотря на уникальность сочетания пиримидин-5-карбальдегида с диизопропилцинком, бесспорно, что нелинейный эффект имеет концептуаль-

Схема 16.46



ное значение для понимания проблемы происхождения гомохиральности органических молекул в абиотический период. Действительно, накоплено немало фактов, свидетельствующих о возможности возникновения хиральности при таких физических воздействиях, как циркулярно поляризованный свет. Однако в подобного рода экспериментах наблюдалась очень низкая степень энантиообогащения (обычно менее 2%) и оставалось совершенно непонятным, каким образом это могло в дальнейшем приводить к возникновению 100%-ной хиральности биомолекул. Приведенный выше пример свидетельствует о том, что существует по крайней мере один механизм, обеспечивающий возможность подобного возрастания хиральности.

16.8 Литература

1. Подробнее об истории талидомида см. Р.Хоффман, Такой одинаковый и разный мир. — М: Мир, 2001. (пер. с англ. R.Hoffmann, The Same and Not the Same, Columbia University Press, 1995).
2. (a) Н.К.Кочетков, А.Ф.Свиридов, М.С.Ермоленко, Д.В.Яшунский, О.С.Чижов, Углеводы в синтезе природных соединений. — М: Наука, 1984; (b) S.Hanessian, The Total Synthesis of Natural Products. The Chiron Approach, Pergamon Press, New York, 1983
3. F.W.Lichtenthaler, J.Dinges, Y.Fukuda *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1339
4. (a) Y.Gnas, F.Glorius, Chiral Auxiliaries — Principles and Recent Applications, *Synthesis* **2006**, 1899; (b) D.J.Ager, I.Prakash, D.R.Schaad, 1,2-Amino Alcohols and Their Heterocyclic Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-875; (c) P.G.Hultin, M.A.Earle, M.Sudharshan, Synthetic Studies with Carbohydrate-derived Chiral Auxiliaries, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14823-14870; (d) D.Seebach, A.K.Beck, A.Heckel, TADDOLs, Their Derivatives, and TADDOL Analogues: Versatile Chiral Auxiliaries, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 92-138
5. (a) R.Noyori, Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1994. (b) I.Ojima (Ed.), Catalytic Asymmetric Synthesis, Wiley, New York, Ed. 1st (1993) and 2nd (2000); (c) E.N.Jacobsen, A.Pfaltz, H.Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1999, v 1-3
6. (a) R.Noyori, I.Tomino, M.Yamada, M.Nishizawa *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709; (b) R.Noyori, I.Tomino, M.Yamada, M.Nishizawa *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717; (c) M.Nishizawa, M.Yamada, R.Noyori *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 247; (d) R.Noyori, I.Tomino, Y.Tanimoto *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129
7. (a) M.M.Midland, D.C.McDowell, R.L.Hatch, A.Tramontano *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867; (b) M.M.Midland, A.Tramontano, A.Kazubski, R.S.Graham, D.J.S.Tsai, D.B.Cardin *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1371
8. M.M.Midland, S.Greer, A.Tramontano, S.A.Zderic *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2352
9. H.C.Brown, J.Chandrasekharan, P.V.Ramachandran *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539
10. (a) S.Itsuno, K.Ito, A.Hirao, S.Nakahama *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 469; (b) S.Itsuno, M.Nakano, K.Miyazaki, H.Masuda, K.Ito, A.Hirao, S.Nakahama *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2039; (c) A.Hirao, S.Itsuno, S.Nakahama, N.Yamazaki *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 315
11. (a) E.J.Corey, R.K.Bakshi, S.Shibata *J. Am. Chem. Soc.* **1987** *109*, 5551; (b) E.J.Corey, R.K.Bakshi, S.Shibata, C.-P.Chen, V.K.Singh *J. Am. Chem. Soc.* **1987** *109*, 7925
12. (a) E.J.Corey, C.J.Helal, Reduction of Carbonyl Compounds with Chiral Oxazaborolidine Catalysts: A New Paradigm for Enantioselective Catalysis and a Powerful New Synthetic Method, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1986-2012; (b) S.Itsuno, Enantioselective Reduction of Ketones, *Org. React.* **1998**, *52*, 395-576
13. E.J.Corey, J.O.Link *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1906
14. E.J.Corey, K.Y.Yi, S.P.T.Matsuda *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2319

15. (a) R.Noyori, T.Ohkuma, Asymmetric Catalysis by Architectural and Functional Molecular Engineering: Practical Chemo- and Stereoselective Hydrogenation of Ketones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73; (b) R.Noyori, Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis; John Wiley & Sons: New York, 1993, pp. 56–82; (c) R.Noyori, M.Kitamura, T.Ohkuma, Toward Efficient Asymmetric Hydrogenation: Architectural and Functional Engineering of Chiral Molecular Catalysts, *Proc. Nat. Acad. Sc.* **2004**, *101*, 5356–5362
16. M.Kitamura, T.Ohkuma, S.Inoue, N.Sayo, H.Kumobayashi, S.Akutagawa, T.Ohta, H.Takaya, R.Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629
17. R.Noyori, H.Takaya, BINAP: an Efficient Chiral Element for Asymmetric Catalysis, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345-350
18. M.Kitamura, M.Tokunaga, T.Ohkuma, R.Noyori *Org. Synth.* **1992**, *71*, 1
19. (a) K.Matsumura, S.Hashiguchi, T.Ikariya, R.Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738; (b) R.Noyori, M.Yamakawa, S.Hashiguchi, Metal-Ligand Bifunctional Catalysis: A Nonclassical Mechanism for Asymmetric Hydrogen Transfer between Alcohols and Carbonyl Compounds, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931-7944; (c) R.Noyori, S.Hashiguchi, Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalyzed by Chiral Ruthenium Complexes, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102
20. J.A.Marshall, M.P.Bourbeau *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3197
21. (a) W.S.Knowles, M.J.Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445; (b) Об асимметрическом гидрировании α-этилстирола и α-метоксистирола с *ee* 3–8%, см. L.Horner, H.Siegel, H.Büthe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942
22. W.S.Knowles, M.J.Sabacky, B.D.Vineyard *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10
23. (a) T.-P.Dang, H.B.Kagan *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481; (b) H.B.Kagan, T.-P.Dang *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429
24. B.D.Vineyard, W.S.Knowles, M.J.Sabacky, G.L.Bachman, D.J.Weinkauff *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946
25. J.M.Brown, Hydrogenation of Functionalized Carbon-Carbon Double Bonds, In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Eds: E.N.Jacobsen, A.Pfaltz, H.Yamamoto, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1999, v 1, pp 121-182
26. T.Ohta, H.Takaya, M.Kitamura, K.Nagai, R.Noyori *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174
27. H.Takaya, T.Ohta, N.Sayo, H.Kumobayashi, S.Akutagawa, S.Inoue, I.Kasahara, R.Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596
28. M.Kitamura, M.Tsukamoto, Y.Bessho, M.Yoshimura, U.Kobs, M.Widhalm, R.Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649
29. T.Katsuki, K.B.Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974
30. B.E.Rossiter, T.Katsuki, K.B.Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 464
31. T.J.Erickson *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 934
32. M.Acemoglu, P.Uebelhart, M.Rey, C.H.Eugster *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 931
33. (a) T.Katsuki, A.W.M.Lee, P.Ma, V.S.Martin, S.Masamune, K.B.Sharpless, D.Tuddenham, F.J.Walker *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1373; (b) P.Ma, V.S.Martin, S.Masamune, K.B.Sharpless, S.M.Viti *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1378; (c) A.W.M.Lee, V.S.Martin, S.Masamune, K.B.Sharpless, F.J.Walker *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3515 (correction p. 6167)
34. (a) W.Zhang, J.L.Loebach, S.R.Wilson, E.N.Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801; (b) E.N.Jacobsen, W.Zhang, A.R.Muci, J.R.Ecker, L.Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063; (c) B.D.Brandes, E.N.Jacobsen *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378; (d) E.N.Jacobsen, In Catalytic Asymmetric Synthesis, Ojima, I., Ed.; VCH: New York, 1993, pp. 159-202
35. (a) Y.Tu, Z.-X.Wang, Y.Shi *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806; (b) Z.-X.Wang, Y.Tu, M.Frohn, J.-R.Zhang, Y.Shi *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224; (c) M.Frohn, Y.Shi, Chiral Ketone-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Olefins, *Synthesis* **2000**, 1979
36. Z.Xiong, E.J.Corey *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4831
37. (a) *N*-Метилморфолин-*N*-оксид: V.Van Rheenen, R.C.Kelly, D.Y.Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973; (b) $K_3Fe(CN)_6$: M.Minato, K.Yamamoto, J.Tsuji, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766

38. K.B.Sharpless, W.Amberg, Y.L.Bennani, G.A.Crispino, J.Hartung, K.-S.Jeong, H.-L.Kwong, K.Morikawa, Z.-M.Wang, D.Xu, X.-L.Zhang *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768
39. (a) H.C.Kolb, M.S.Vannieuwenhze, K.B.Sharpless, Catalytic Asymmetric Dihydroxylation, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547; (b) D.Nilov, O.Reiser, The Sharpless Asymmetric Aminohydroxylation — Scope and Limitation, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1169-1173; (c) R.A.Johnson, K.B.Sharpless, Asymmetric Oxidation: Catalytic Asymmetric Dihydroxylation, in Catalytic Asymmetric Synthesis, Ed. I.Ojima, VCH, New York, 1993, 227-272
40. (a) C.Girard, H.B.Kagan, Nonlinear Effects in Asymmetric Synthesis and Stereoselective Reactions: Ten Years of Investigation, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922-2959; (b) H.B.Kagan, Nonlinear Effects in Asymmetric Catalysis: A personal Account, *Synlett* **2001**, 888-899
41. (a) M.Kitamura, S.Okada, S.Suga, R.Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028; (b) R.Noyori, M.Kitamura, Enantioselective Addition of Organometallic Reagents to Carbonyl Compounds: Chirality Transfer, Multiplication and Amplification, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49-69
42. (a) K.Soai, T.Shibata, I.Sato, Enantioselective Automultiplication of Chiral Molecules by Asymmetric Autocatalysis, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 382-390; (b) K.Soai, T.Shibata, I.Sato, Discovery and Development of Asymmetric Autocatalysis, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1063-1073; (c) T.Shibata, S.Yonekubo, K.Soai *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 659; (d) T.Kawasaki, M.Sato, S.Ishiguro, T.Saito, Y.Morishita, I.Sato, H.Nishino, Y.Inoue, K.Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3274; (e) J.Podlech, T.Gehring, New Aspects of Soai's Asymmetric Autocatalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5776-5777

Глава 17. Методы образования трехчленного цикла

17.1 Введение 447
17.2 Внутримолекулярные реакции Вюрца и алкилирования енолятов в синтезах циклопропанов 448
17.3 Илиды серы как реагенты циклопропанирования 451
17.4 [2+1]-Циклоприсоединение как общий метод синтеза циклопропанов 453
17.4.1 Карбены: особенности строения и реакционной способности 454
17.4.2 Генерация карбенов из ди- и тригалогеналканов 455
17.4.3 Методы генерации карбенов и карбеноидов из диазосоединений 456
17.4.4 Внутримолекулярное циклопропанирование в синтезе природных соединений 460
17.4.5 Синтез напряженных структур 463
17.4.6 Реакция Симмонса–Смита 466
17.5 Реакция Кулинковича 469
17.6 Литература 475

17.1 Введение

Начало химии циклопропанов было положено в 1882 г., когда немецкий химик А.Фрейнд показал, что при обработке 1,3-дибромпропана натрием образуется углеводород состава C_3H_6, изомерный пропилену, но резко отличающийся от последнего по реакционной способности. Тогда же была установлена структура этого соединения как «триметилена» — начального члена нового семейства углеводородов «полиметиленов». Столь легкое образование такого соединения казалось поистине удивительным, поскольку в то время принято было считать, что для соединений углерода возможно существование лишь шестизвенных циклических структур.

В последующие годы химиками были получены сотни циклопропановых производных и всесторонне изучено строение и реакционная способность этих соединений. Вырос и список природных соединений, содержащих циклопропановый фрагмент; многие из этих соединений представляют особый интерес в связи с их необычной биологической активностью.

К настоящему времени разработано множество методов синтеза циклопропанов. В настоящей главе мы рассмотрим те подходы, которые чаще всего используются в современной синтетической практике. При этом будут обсуждаться не только исследования по полному синтезу природных соединений, но и работы, направленные на полу-

чение некоторых необычных структур, интересных с теоретической точки зрения.

В первую очередь, речь пойдет о методах, основанных на применении ряда стандартных реакций образования углерод-углеродной связи, таких как конденсация Вюрца или алкилирование енолятов, к специфической задаче формирования трехчленного цикла. Но основное внимание в этой главе уделено синтетическим вариантам другого типа, описываемым в общем виде как формальное [2+1]-циклоприсоединение; к ним относятся не только классические реакции с использованием карбенов и карбеноидов, но и недавно разработанный оригинальный и эффективный метод циклопропанирования сложных эфиров (реакция Кулинковича).

Циклопропаны — не только целевые продукты синтеза, но и интермедиаты для осуществления разнообразных трансформаций углеродного скелета. Эти процессы включают главным образом реакции раскрытия трехчленного цикла; в данной главе они не рассматриваются.[1]

17.2 Внутримолекулярные реакции Вюрца и алкилирования енолятов в синтезах циклопропанов

Хотя в классических условиях реакции Вюрца (металлический натрий, эфир) и удается проводить внутримолекулярное дегалогенирование 1,3-дигалогенпроизводных с образованием циклопропанов, в большинстве случаев препаративно более удобен вариант реакций с заменой натрия на цинк (реакция Густавсона) (см., например, уравнения 1 и 2, схема 17.1). В случае синтеза спироциклопентана (уравнение 2) целесообразно проводить реакцию в присутствии комплексона, способного связывать образующийся бромид цинка, так как в противном случае наблюдается образование значительных количеств продуктов перегруппировки углеродного скелета.[2] Интересно, что для синтеза бицикло[1.1.0]бутана (уравнение 3) пришлось снова обратиться к использованию натрия, поскольку выяснилось, что ни один из вариантов использования цинка не приводил к желаемому результату.[3]

Анионная циклизация 1,3-дигалогенпроизводных под действием алкиллитиевых реагентов оказалась одним из наиболее удобных путей синтеза пропелланов, содержащих малые циклы.[4] В первом синтезе [1.1.1]пропелана дегалогенированием 1,3-дибромбицикло[1.1.1]пентана (уравнение 1, схема 17.2) выход целевого продукта оказался довольно низким — в работе Виберга в 1982 г. не дается даже приблизительной оценки выхода.[5] Это

Схема 17.1

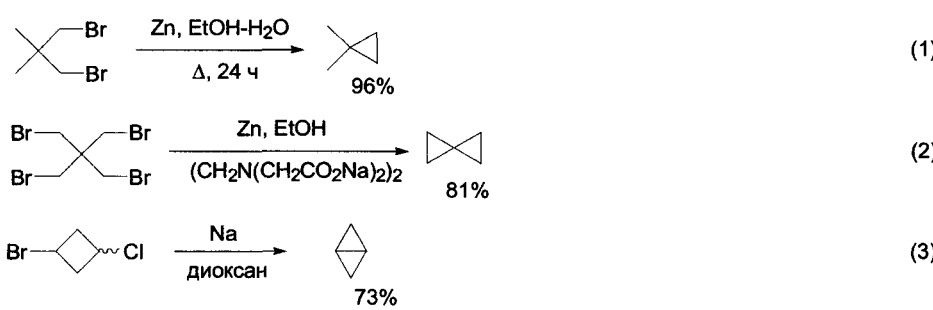
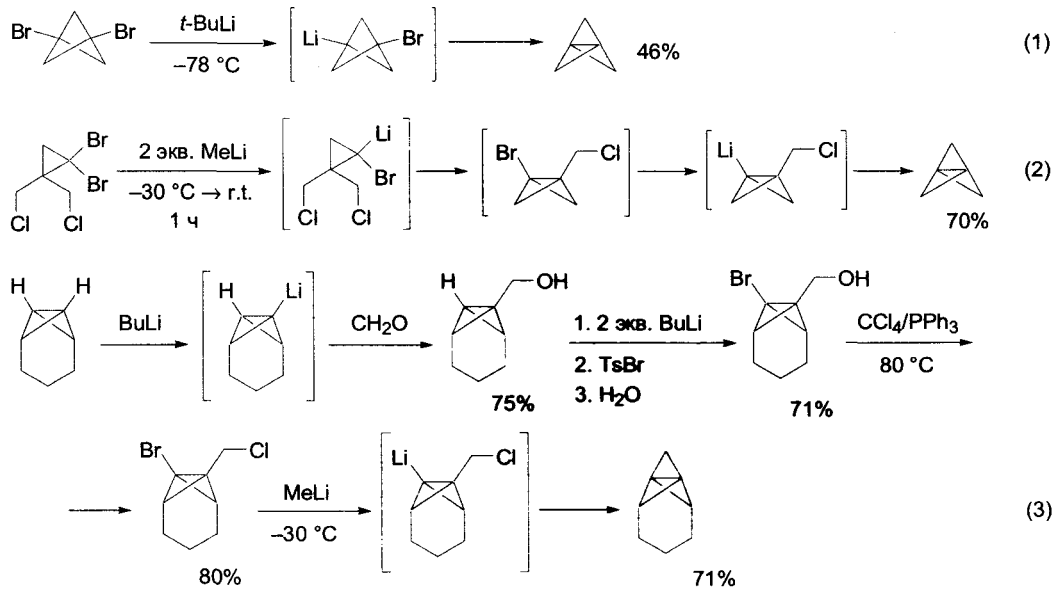


Схема 17.2



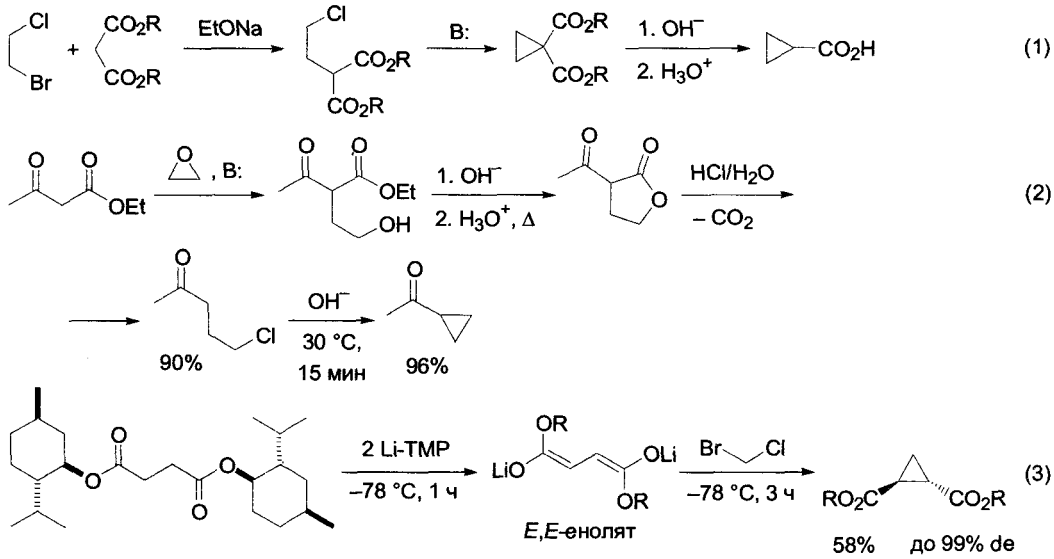
обстоятельство, однако, не имело большого значения по сравнению с самим фактом получения соединения, возможность существования которого как стабильного вещества до того времени представлялась довольно сомнительной. Хотя последующая оптимизация условий проведения этого превращения позволила довести выход целевого продукта до 46%, к тому времени удалось разработать несравненно более эффективный и простой путь синтеза, основанный на использовании в качестве предшественника доступного 1,1-дибром-2,2-бис(хлорметил)циклопропана. При взаимодействии последнего с 2 экв. метиллития первоначально происходит образование 1-бром-3-хлорметилбицикло[1.1.0]бутана по схеме последовательного обмена брома на литий и анионной циклизации, а затем в тех же условиях эта схема реализуется повторно, что и приводит к построению [1.1.1]пропелланового структуры (уравнение 2).[6]

Легкость протекания завершающей стадии циклизации позволила разработать общий метод синтеза большого набора соединений, содержащих фрагмент [1.1.1]пропеллана, на основе производных бицикло[1.1.0]бутана. Типичный пример, характеризующий эффективность таких синтезов, представлен в уравнении 3.[7]

Один из традиционных и по-прежнему широко используемых путей синтеза производных циклопропана основан на использовании внутримолекулярного варианта реакции алкилирования карбонильных соединений, как это показано на примерах получения циклопропанкарбоновой кислоты и метилциклопропилкетона [8] (уравнения 1 и 2, схема 17.3). В этих синтезах исходное β-дикарбонильное производное используется как 1,1-бискарбанионный синтон, а в роли эквивалентов 1,2-бидентатного электрофила выступают 1,2-бромхлорэтан или этиленоксид.

Вариант применения этого метода для энантиоселективного синтеза производных циклопропана показан в уравнении 3. Первой стадией данного превращения является генерация бис-(*E*,*E*)-енолята при обработке *l*-мен-

Схема 17.3

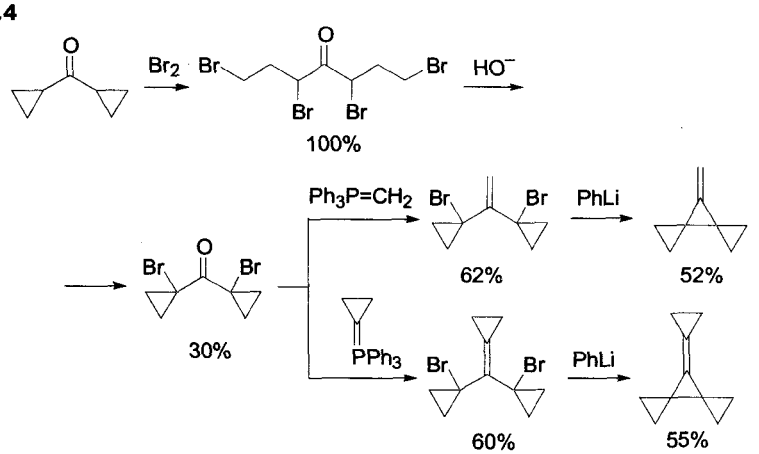


тилсукцината 2,2,6,6-тетраметилпиперидидом лития (Li-TMP). Последующая обработка этого енолята бромхлорметаном протекала гладко уже при пониженных температурах, приводя к образованию практически чистого *транс*-изомера циклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты с очень высокой степенью асимметрической индукции (до 99% *S,S*-энантиомера).[9]

Следует подчеркнуть, что стереохимия этой реакции критическим образом зависит от стереохимии генерируемого бис-енолята. Так, при генерации последнего в виде *Z,Z*-изомера в системе LDA–HMPA (подробнее о стереохимическом контроле реакций енолизации карбонильных соединений см. гл. 7) образуется смесь диастереомеров с преобладанием *R,R*-изомера (до 30%).

Простота и эффективность метода синтеза циклопропанов по схеме внутримолекулярного алкилирования енолятов обусловливают возможность

Схема 17.4



его применения для решения самых разнообразных синтетических задач. Так, например, удачным оказалось использование этого подхода как одной из ключевых стадий в синтезах производных триангуланов — соединений, углеродный скелет которых содержит спиросочлененные трехчленные циклы (схема 17.4). В этих синтезах внутримолекулярное бис-α,α′-алкилирование легко доступного 1,3,5,7-тетрабромгептан-4-она обеспечило возможность получения с приемлемым выходом α,α′-дибромдициклопропилкетона. Этот ключевой полупродукт далее подвергался олефинированию по Виттигу с последующей анионной циклизацией под действием фениллития, которая и приводила к созданию триангулановой системы.[10]

17.3 Илиды серы как реагенты циклопропанирования

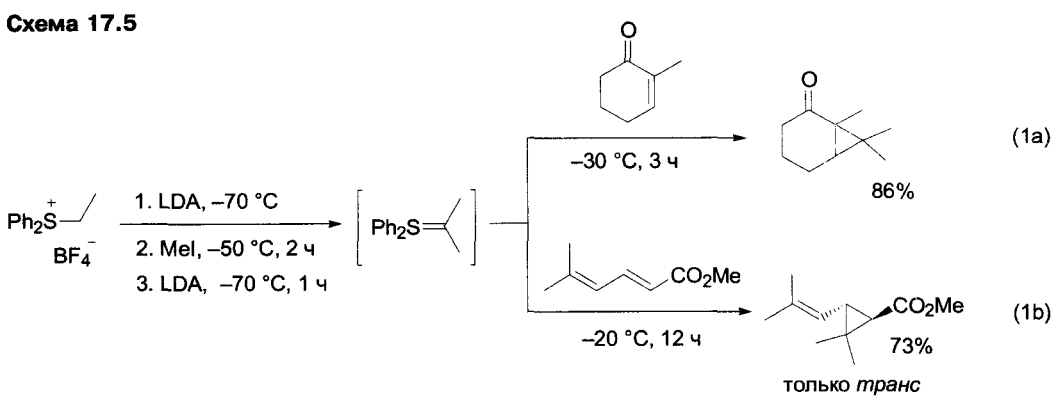
Значительный интерес для синтеза функционализированных циклопропанов представляют варианты реакции Михаэля с использованием карбанионных реагентов, содержащих при анионном центре хорошую уходящую группу.

Среди реагентов этого типа особое место занимают илиды серы.[11] Если говорить о простейшем из них, а именно о диметилсульфонийметилиде, то для его реакций с акцепторами Михаэля типа еналей или енонов характерно образование оксиранов как продуктов атаки нуклеофила по карбонильной группе с последующим элиминированием диметилсульфида (см. гл. 12).

Напротив, взаимодействие дифенилсульфонийизопропилида с енонами или еноатами протекает, как правило, как атака по двойной связи с последующим внутримолекулярным замещением и образованием циклопропанового фрагмента (уравнение 1a, схема 17.5).[12] Эта реакция относится к наиболее удобным методам получения гем-диметилциклопропанов, и она была использована, в частности, в одном из самых коротких синтезов метилового эфира хризантемовой кислоты, которая входит в состав весьма эффективных природных инсектицидов — пиретринов (уравнение 1b). Следует отметить, что многие из синтетических аналогов пиретринов получили широкое применение для борьбы с сельскохозяйственными вредителями (например, в 1997 г. в США произведено инсектицидов этого типа более, чем на 1.5 млрд долларов).

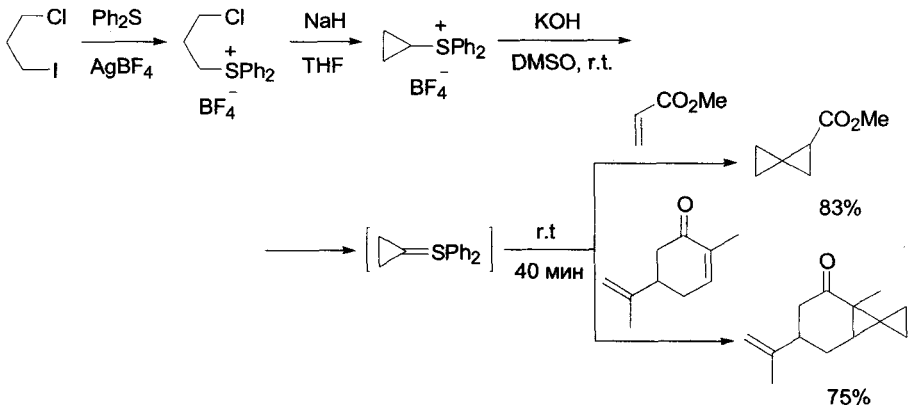
Дифенилсульфонийциклопропилид, получаемый *in situ* из соответствующей сульфониевой соли, также способен реагировать с акцепторами

Схема 17.5



Михаэля по схеме 1,4-присоединения–элиминирования. При этом с хорошим выходом могут быть получены функциональные производные спиропентана (уравнения 1 и 2, схема 17.6) — перспективные полупродукты для синтеза самых различных соединений этого структурного типа.[13]

Схема 17.6



Препаративно удобным методом получения циклопропанкарбоновых кислот, содержащих дополнительные функциональные группы, является реакция диметилсульфонийэтоксикарбонилметилида с акцепторами Михаэля (схема 17.7).[14] Примечательно, что этот реагент, в отличие от большинства илидов серы, может быть выделен в свободном виде; он стабилен при хранении при −10 °С, по крайней мере, в течение месяца.

Аналогичным образом протекают реакции акцепторов Михаэля со стабилизированными сульфонийилидами других типов. В последнее время интерес к этой классической реакции особенно возрос, после того как была обнаружена возможность ее энантиоселективного проведения в условиях органокатализа. Действительно, взаимодействие различных β-замещенных производных акролеина с диметилфенацилсульфонийилидом, катализируемое энантиомерно чистой дигидроиндол-2-карбоновой кислотой, протекает не только с практически полной диастереоселективностью, но и с очень высокой степенью асимметрической индукции (схема 17.8).[15]

К традиционным и очень дешевым реагентам метиленирования по двойной связи акцепторов Михаэля относится диметилсульфоксонийметилид.

Схема 17.7

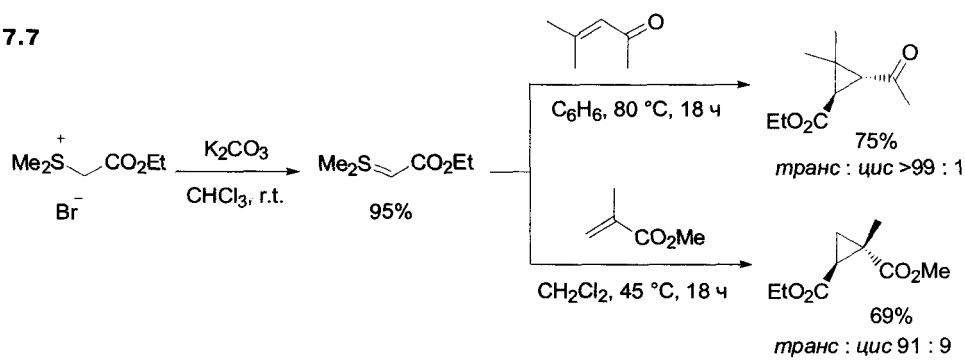
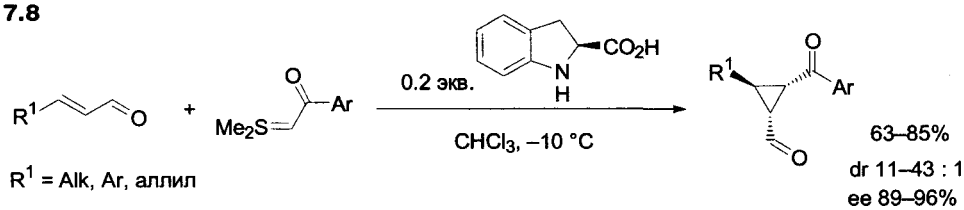
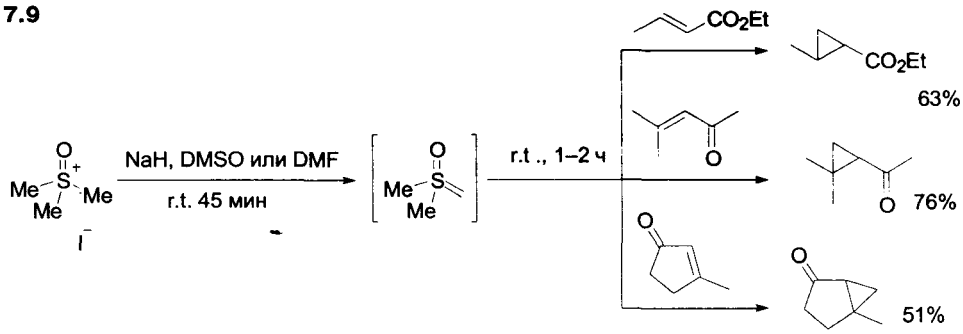


Схема 17.8



Действительно, его реакции с енонами или еноатами протекают достаточно легко и дают целевые аддукты с хорошими выходами и, как правило, с высокой стереоселективностью (схема 17.9).[16] К сожалению, этот подход малопригоден для переноса метиленового фрагмента.

Схема 17.9



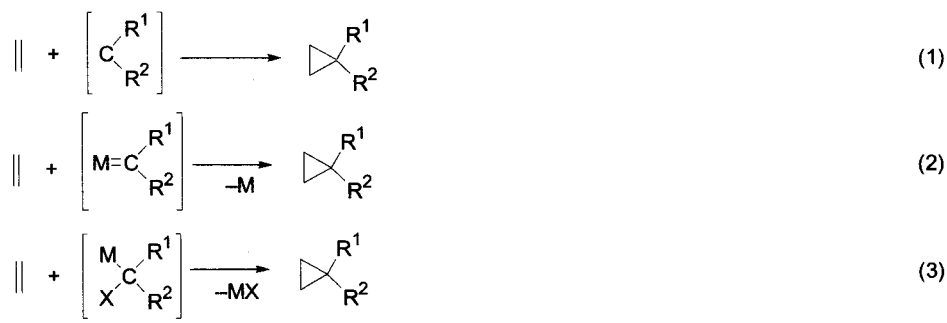
Рассмотренные выше методы синтеза циклопропанов реально используются в практике современного синтеза, но лишь для решения довольно узкого круга задач в силу ограничений, присущих этим методам.

17.4 [2+1]-Циклоприсоединение как общий метод синтеза циклопропанов

Наиболее общим путем синтеза циклопропанов является [2+1]-циклоприсоединение, которое формально может быть представлено как взаимодействие карбена с двойной связью (уравнение 1, схема 17.10).

Следует подчеркнуть, что в этом процессе могут участвовать не только сами карбены, но и их эквиваленты (карбеноиды), т. е. частицы, которые

Схема 17.10



сами по себе не являются производными двухвалентного углерода и в то же время взаимодействуют с алкенами по схеме [2+1]-циклоприсоединения. В качестве таких эквивалентов могут выступать короткоживущие карбеновые комплексы переходных металлов (уравнение 2) или четырехвалентные производные, содержащие у атома углерода металл и уходящую группу.

Эквиваленты карбенов, как правило, менее реакционноспособны и более селективны, чем свободные карбены. Однако существует еще одно принципиальное различие между карбенами и их эквивалентами — наличие у последних атома металла делает возможным проведение асимметрического [2+1]-циклоприсоединения путем введения к металлу хиральных лигандов.

17.4.1 Карбены: особенности строения и реакционной способности

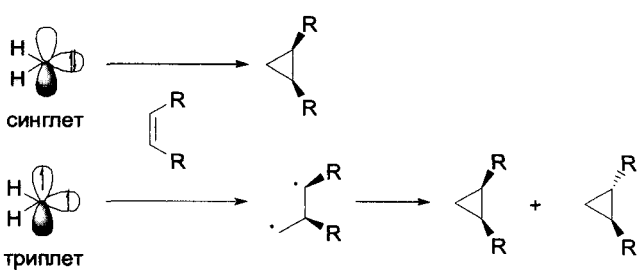
Центральный атом углерода карбенов имеет шесть валентных электронов, и электронная конфигурация этого центра может быть представлена в двух вариантах (схема 17.11). В первом из этих вариантов пара несвязывающих электронов с антипараллельными спинами занимает одну из двух имеющихся вакантных орбиталей. Для подобной синглетной конфигурации карбена характерен согласованный характер [2+1]-циклоприсоединения и, соответственно, высокая стереоселективность этой реакции (уравнение 1).

Во втором варианте электронной конфигурации два несвязывающих электрона, имеющих параллельные спины, находятся на разных орбиталях. Такой триплетный карбен является, по сути дела, бирадикалом, и его присоединение по двойной связи может протекать через образование радикальных интермедиатов, и, следовательно, в общем случае, нестереоселективно (уравнение 2).

Для незамещенного карбена более стабильно триплетное состояние, однако в условиях генерации, как правило, образуется синглетный карбен, который взаимодействует с присутствующим в смеси алкеном быстрее, чем произойдет его переход в триплетную форму.

Наличие у соседнего атома неподеленной пары электронов, способной к перекрыванию с π-орбиталью карбена, с одной стороны, делает синглетное

Схема 17.11



Резонансные структуры

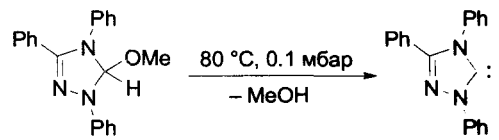


A = N, O, Hal

состояние более выгодным, а с другой — приводит к существенной стабилизации карбена (см. схему 17.11).

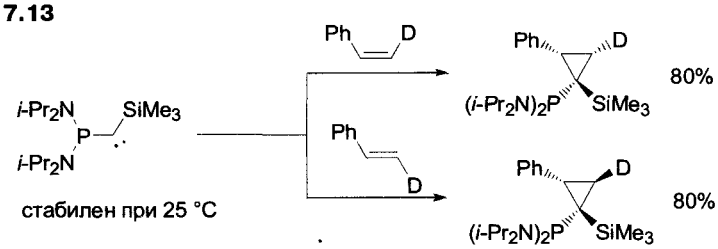
В ряду синглетных карбенов наиболее стабильными оказались диаминопроизводные. Многие из них были выделены в свободном состоянии и охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа.[17] Согласно этим данным валентный угол при карбеновом центре составляет 100—110°, что соответствует ожидаемым расчетным значениям. Некоторые из синглетных карбенов могут быть получены достаточно просто, как, например, коммерчески доступный 1,2,4-триазол-5-илиден (схема 17.12).

Схема 17.12



Экспериментальные данные о стереохимии реакций алкенов со стабильными синглетными карбенами находятся в полном соответствии с представлениями о согласованном характере [2+1]-циклоприсоединения. Так, полная стереоселективность образования продуктов *цис*-присоединения по двойной связи наблюдалась для реакции бис(диизопропиламино)фосфино-(триметилсилил)карбена с *цис*- и *транс*-β-дейтеростиролами (схема 17.13).

Схема 17.13

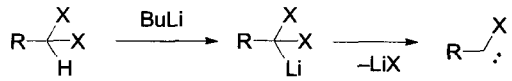


17.4.2 Генерация карбенов из ди- и тригалогеналканов

В реакциях синтеза циклопропанов по схеме [2+1]-циклоприсоединения особое место занимают методы, основанные на использовании галогензамещенных карбенов. Для генерации последних общим и чаще всего используемым методом является реакция 1,1-элиминирования, протекающая при обработке 1,1-дигалогеналканов сильными основаниями, такими как алкиллитиевые производные (уравнение 1, схема 17.14).

К этому же типу относится реакция генерации дихлоркарбена, представленная в уравнении 2. Электроноакцепторный эффект трех атомов хлора оказывается столь значительным, что для отщепления протона от молекулы $CHCl_3$ может использоваться даже гидроксид-анион. Особым достоинством этой реакции является возможность ее проведения в условиях межфазного катализа в системе хлороформ/вода в присутствии четвертичной аммониевой соли, что позволяет применять этот метод во множестве практически важных синтезов, в том числе в крупномасштабном варианте.

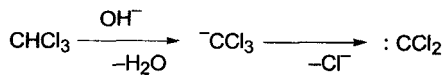
Схема 17.14



(1)

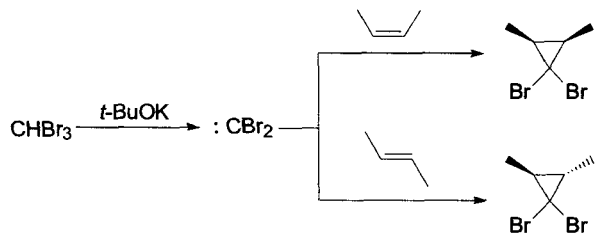
R = H, Alk

X = Cl, Br



(2)

Условия межфазного катализа: $CHCl_3/H_2O$, $KOH/R_4N^+X^-$



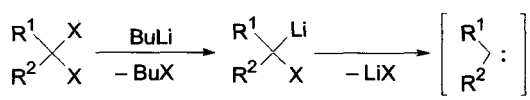
(3a)

(3b)

Столь же эффективной является схема дибромциклопропанирования, основанная на генерации дибромкарбена из бромоформа. Результаты изучения стереохимии этой реакции послужили основанием для вывода о синглетной природе промежуточного дибромкарбена (уравнения 3a,b).[18]

Диалкилкарбеновые интермедиаты обычно генерируют по реакции обмена галоген—металл из геминальных дигалопроизводных (схема 17.15). Этот путь в основном используется для проведения внутримолекулярных реакций [2+1]-циклоприсоединения.

Схема 17.15

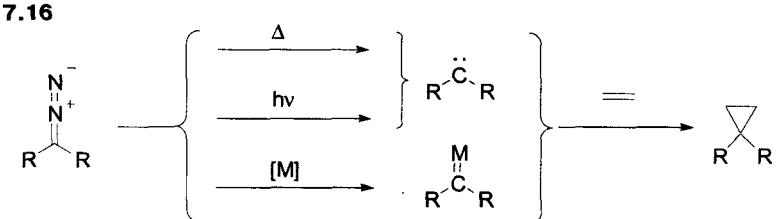


X = Br, I

17.4.3 Методы генерации карбенов и карбеноидов из диазосоединений

Алифатические диазосоединения широко используются в препаративных целях как предшественники для генерации карбенов и карбеноидов в условиях термолиза при умеренных температурах, фотолиза, а также при катализе солями (или комплексами) переходных металлов на основе родия, меди или палладия (схема 17.16).

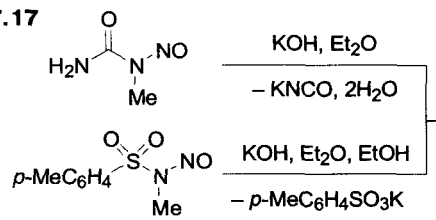
Схема 17.16



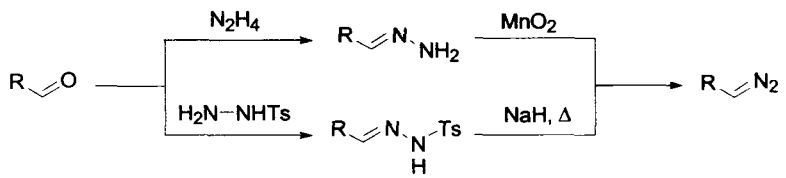
[M] = комплексы Rh, Cu, Pd

Что касается путей синтеза замещенных производных алифатических диазосоединений, то они надежно обеспечены наличием довольно богатого ассортимента хорошо разработанных методов. Здесь прежде всего следует отметить способ получения диазометана при щелочной обработке *N*-нитрозо-*N*-метилмочевины или *N*-метил-*N*-нитрозотозиламида (уравнение 1, схема 17.17). Аналогичным образом из *N*-нитрозо-*N*-этилмочевины может быть получен диазоэтан.

Схема 17.17



(1)



(2)

Диазосоединения с другими алкильными заместителями удобнее получать из альдегидов через соответствующие гидразоны путем окисления или отщепления сульфонамидного фрагмента, промотирумого основанием (уравнение 2).

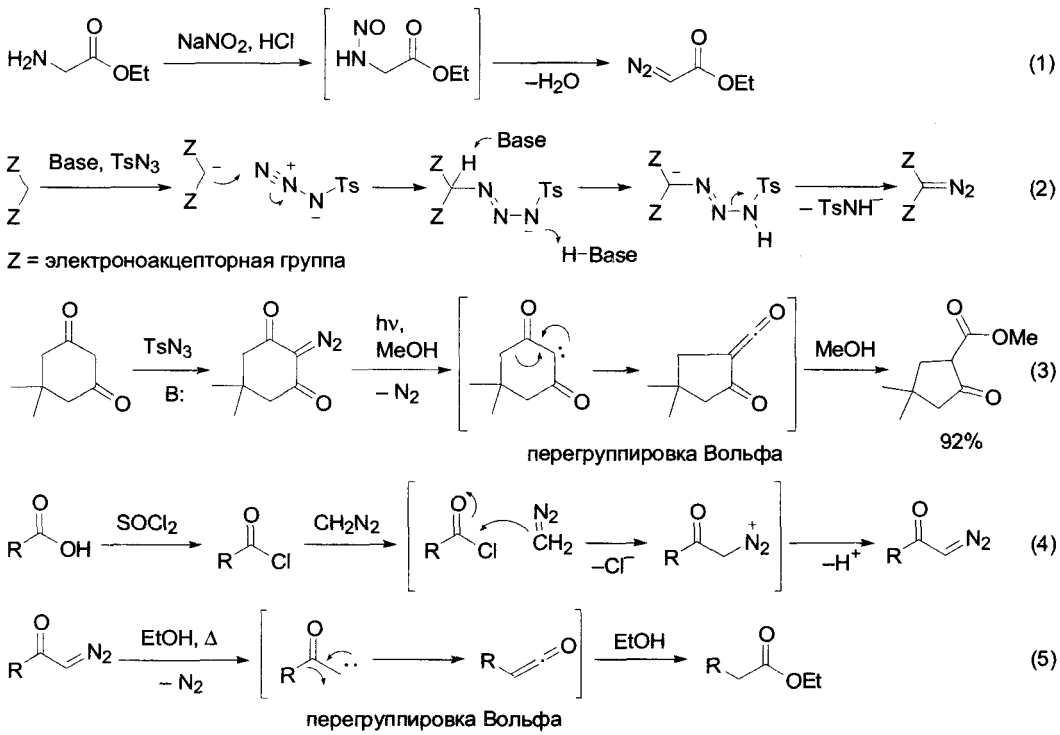
При работе с алкилзамещенными диазосоединениями следует иметь в виду, что эти вещества могут быть взрывчатыми. Поэтому в ряде случаев, как, например, при использовании диазометана, эти соединения обычно не выделяют в индивидуальном виде, а готовят, хранят и используют в виде растворов.

Стабильность диазосоединений повышается при введении к атому углерода электроноакцепторной группы. В частности, диазоуксусный эфир является стабильным веществом и коммерчески доступным реагентом. Получение эфиров диазоуксусной кислоты диазотированием сложных эфиров глицина (уравнение 1, схема 17.18) впервые было описано еще в 1880-х гг., и эта реакция в практически неизменном виде используется и в современном синтезе.

Отдельную группу методов составляют реакции переноса диазогруппы, представленные в общем виде уравнением 2. При этом в качестве реагента, переносчика диазогруппы, используется, как правило, доступный тозилазид, а субстратами реакции могут служить разнообразные С—Н-кислоты. В синтетическом отношении особенно важна возможность применения этой реакции для диазотирования β-дикарбонильных соединений.

Хорошим примером реакции диазопереноса может служить реакция димедона с тозилазидом, приводящая к соответствующему диазопроизводному с высоким выходом (уравнение 3). Производные этого типа используются для осуществления скелетной перегруппировки соответствующих карбенов (перегруппировка Вольфа), как это показано на примере получе-

Схема 17.18



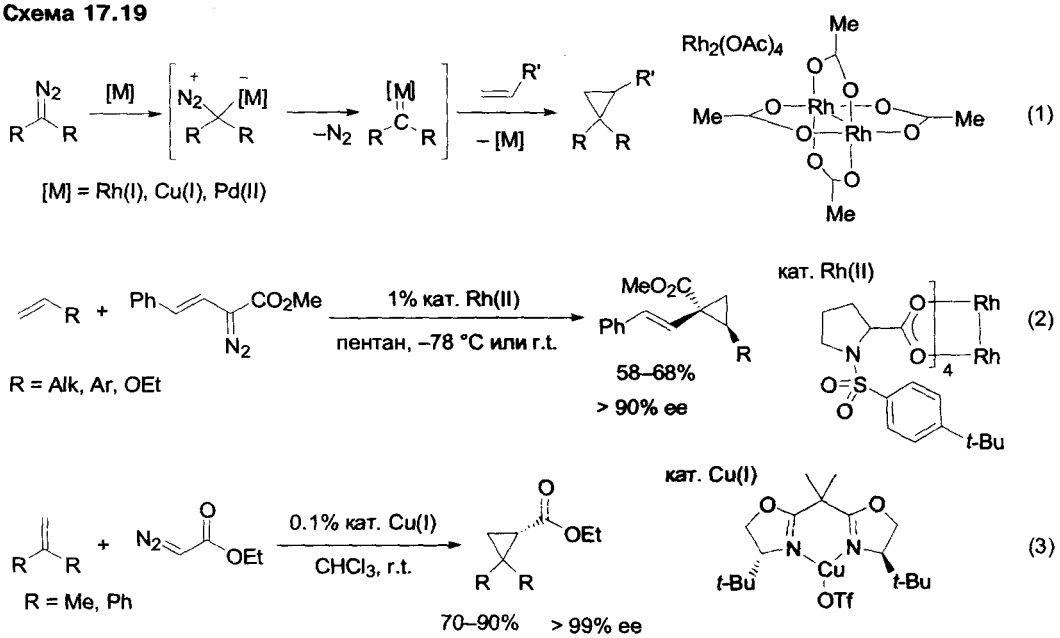
ния *гем*-диметилзамещенного циклопентанона — ключевого полупродукта синтеза многих полициклопентаноидов.

Общим и удобным методом получения диазокетонов является реакция ацилирования диазометана хлорангидридами кислот (уравнение 4). Получаемые при этом диазосоединения также способны претерпевать перегруппировку Вольфа (уравнение 5). Показанная на схеме последовательность реакций — удобный метод гомологизации кислот (синтез Арндта–Эйстерта).

Один из наиболее мягких способов циклопропанирования алкенов при действии диазосоединений включает проведение реакции в присутствии каталитического количества комплексов переходных металлов [19] (уравнение 1, схема 17.19). Производные Rh(II), Cu(I), Pd(II) используются наиболее часто в этих процессах. Считается, что металл взаимодействует с диазосоединением, способствуя отщеплению азота. Затем образующийся карбеновый комплекс быстро реагирует с алкеном, что приводит к продукту циклопропанирования и регенерации катализатора. Следует особо отметить, что свободный карбен в реакции не участвует.

Последнее обстоятельство позволяет реализовать каталитическое асимметрическое циклопропанирование, если катализатор содержит хиральные лиганды.[20] Например, если в $Rh_2(OAc)_4$ ацетатные остатки заменить на фрагменты *N*-сульфонилзамещенного пролина, то получившийся комплекс будет промотировать реакцию [2+1]-циклоприсоединения диазосоединений с монозамещенными олефинами, давая продукты с высокой энантиоселективностью (уравнение 2).[21] 1,1-Дизамещенные алкены реагируют с диазоуксусным эфиром в присутствии комплекса, генерируемого из трифлата

Схема 17.19

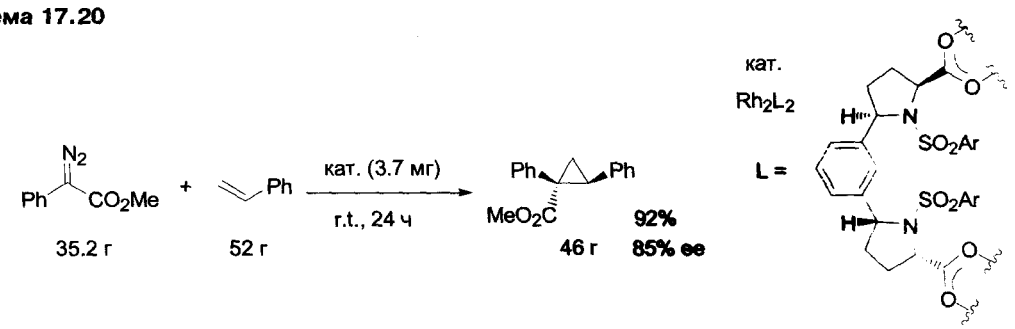


меди(I) и хирального C_2-симметричного бис(оксазолинового) лиганда, также с образованием энантиомерно чистых соединений (уравнение 3).[22]

Во всех рассмотренных выше примерах энантиоселективного циклопропанирования реакции проводятся в присутствии не менее чем 1% хирального катализатора. Это обстоятельство может в существенной степени повлиять на препаративную значимость того или другого из предлагаемых методов, особенно если учесть дороговизну многих из рекомендуемых хиральных реагентов.

В этой связи представляется особенно значимым исследование, в котором было показано, что возможно обеспечить высокую энантиоселективность циклопропанирования при снижении содержания родиевого катализатора вплоть до соотношения субстрат/катализатор 100000 : 1 (схема 17.20). Таким образом, для получения >40 г продукта потребовалось использовать несколько миллиграмм катализатора. Высокая эффективность этого процесса обусловлена разработкой нового типа родиевого комплекса, в котором пролинсодержащие фрагменты образуют жесткую мостиковую

Схема 17.20



структуру, что, как предполагается, и является основным фактором, повышающим стабильность катализатора.[23]

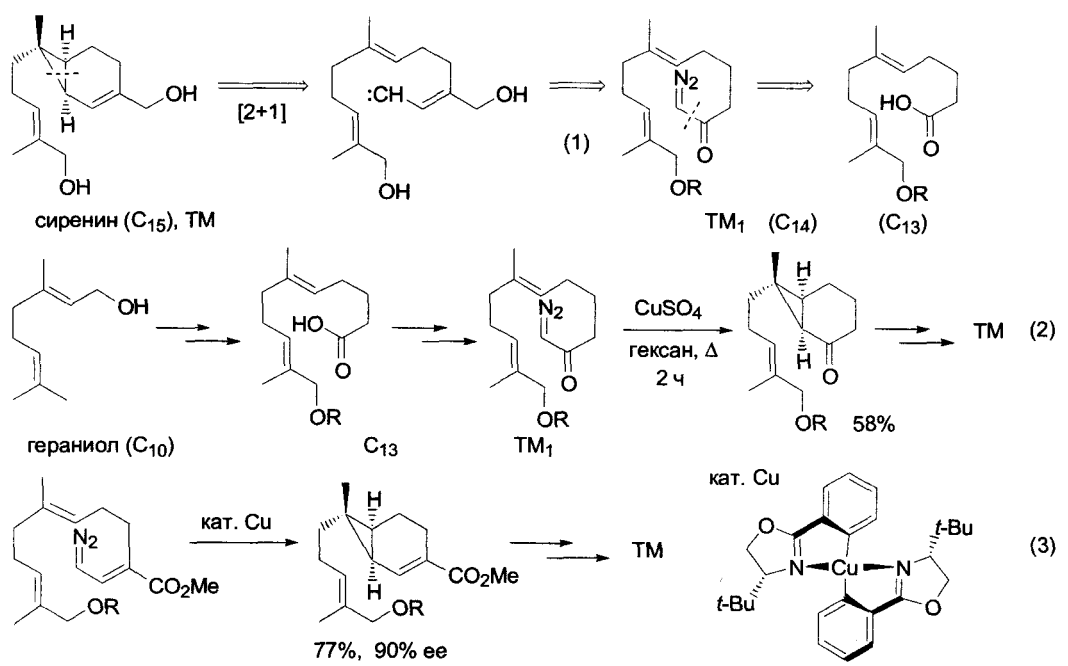
Конечно, катализатор показанного строения трудно отнести к легко доступных для практического применения, однако принципиально важна сама демонстрация эффективности предложенного подхода к дизайну высокоактивного и стабильного металлокомплексного катализатора.

17.4.4 Внутримолекулярное циклопропанирование в синтезе природных соединений

Как отмечалось ранее, циклопропановый фрагмент входит в состав многих природных соединений. Наиболее эффективные подходы к синтезу таких продуктов основываются на внутримолекулярной реакции [2+1]-циклоприсоединения с использованием в качестве предшественников соединений, содержащих алкеновый и диазокарбонильный фрагменты.[24]

В качестве классического примера такой стратегии на схеме 17.21 показан синтез сесквитерпена сиренина — полового аттрактанта, вырабатываемого женскими половыми клетками водяной ряски *Allomyces*. Ключевым элементом ретросинтетического анализа целевой структуры является разрыв двух связей трехчленного цикла, что позволяет (в сочетании с рядом дополнительных ретросинтетических операций) выйти к структуре ациклического диазокетона (TM_1) как промежуточной цели синтеза (уравнение 1). Следующая стадия ретросинтетического анализа, а именно приложение к структуре этого предшественника трансформа реакции Арндта–Эйстерта, сводит задачу синтеза целевой молекулы к получению диеновой кислоты C_{13}.

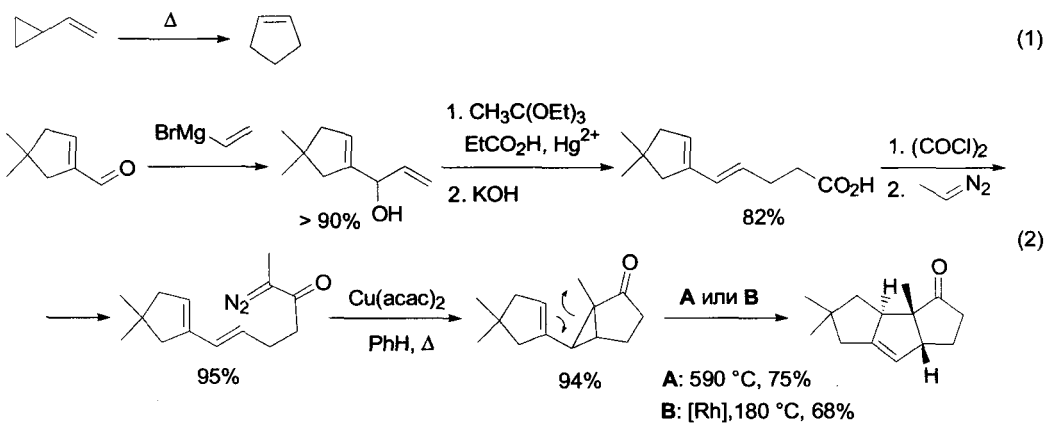
Схема 17.21



Полный синтез сиренина был успешно осуществлен в соответствии с рассмотренной схемой, причем в качестве исходного вещества в этом синтезе использовался доступный природный монотерпен гераниол состава C_{10} (уравнение 2).[25] Синтез сиренина может быть выполнен энантиоселективно, если в качестве катализатора используется хиральный комплекс меди на стадии циклопропанирования (уравнение 3).[26]

Для разработки методологии построения циклических систем особенно важной оказалась способность циклопропанового фрагмента к участию в сигматропных перегруппировках. Здесь прежде всего следует упомянуть перегруппировку винилциклопропанов в циклопентены, в общем виде показанную в уравнении 1 на схеме 17.22.

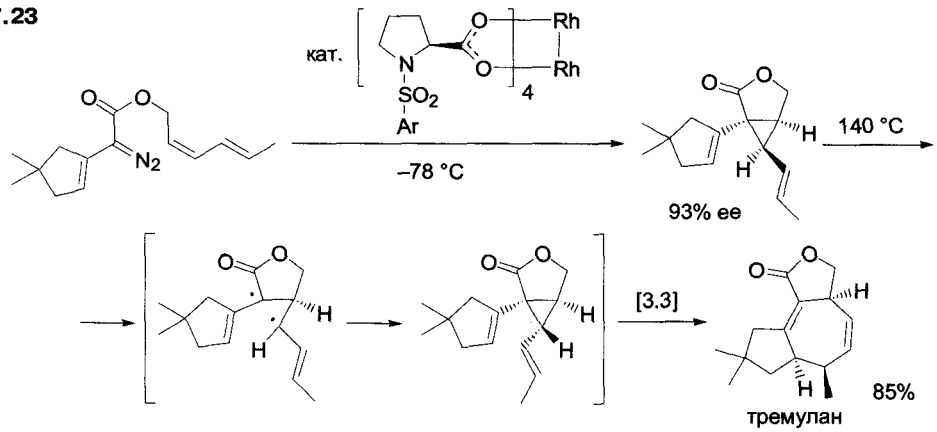
Схема 17.22



Последовательность реакций внутримолекулярного циклопропанирования и винилциклопропановой перегруппировки легла в основу одного из методов построения полициклических структур, содержащих циклопентановый фрагмент. Так, на этой основе был осуществлен короткий синтез сесквитерпена хирсутена (уравнение 2).[27] Исходным соединением в этом синтезе послужил 4,4-диметил-1-формилциклопентен, из которого в три стадии был получен непредельный диазокетон. Внутримолекулярное циклопропанирование последнего в присутствии ацетилацетоната меди протекало с полной стереоселективностью, давая соответствующее винилциклопропановое производное с почти количественным выходом. Ключевая стадия синтеза — перегруппировка винилциклопропана — была эффективно реализована как в условиях парофазного термолиза, так и в растворе в присутствии родиевого катализатора. Конечным итогом показанной цепи превращений явилось получение базовой трициклопентановой структуры хирсутена из простых исходных соединений с общим выходом по всем стадиям более 37%.

Как было отмечено в гл. 15, перегруппировка Коупа протекает с повышенной легкостью для дивинилциклопропанов, давая производные циклогепта-1,4-диена. Возможность получения дивинилциклопропанов по реакции циклопропанирования позволила разработать стереонаправленный синтез природного соединения тремулана (схема 17.23). В этом синтезе субстратом [2+1]-циклоприсоединения служил диазоэфир, содержащий

Схема 17.23

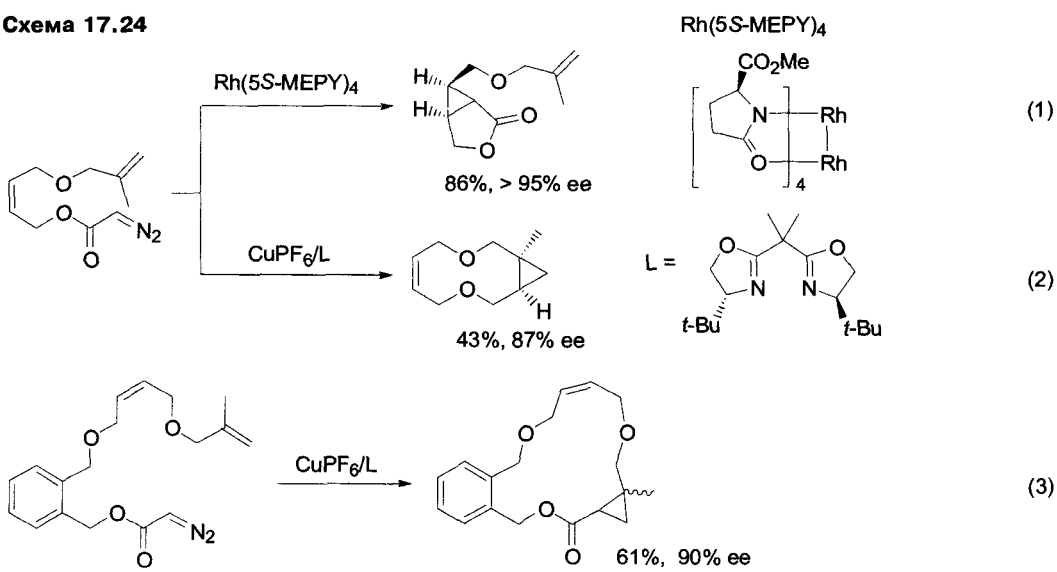


полный набор атомов углерода целевой молекулы, получение которого из доступных исходных соединений не представляло особых сложностей. В этом случае внутримолекулярное циклопропанирование проводилось в присутствии хирального родиевого катализатора и протекало при низкой температуре с высокой энантиоселективностью. Производное *транс*-дивинилциклопропана в условиях термолиза претерпевало изомеризацию в *цис*-изомер и перегруппировку Коупа с образованием целевого продукта.[28]

Природа переходного металла и связанного с ним лиганда являются важнейшими факторами, контролирующими не только стерео-, но и региоселективность внутримолекулярного циклопропанирования полифункциональных субстратов.

Так, селективное образование продукта аллильного циклопропанирования по ближайшей двойной связи в условиях катализа карбоксамидными комплексами родия наблюдалось для 4-металлилоксибут-2-енилдиазоацетата (уравнение 1, схема 17.24). Тот же субстрат может быть превращен в макроциклический продукт, если реакция проводится в присутствии бис-

Схема 17.24



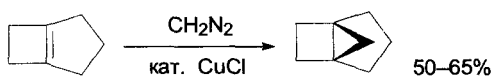
оксазолинового комплекса меди (уравнение 2). Этот же катализатор был успешно применен для макроциклизации, приводящей к образованию 16-членного цикла (уравнение 3). Следует подчеркнуть общую особенность рассмотренного метода макроциклизации по схеме внутримолекулярного циклопропанирования — независимо от размера получаемых макроциклов не требуется использования техники высокого разбавления (сравнимая эффективность реакции наблюдалась при получении лактонов с размером цикла от 10 до 21 атома).[29]

17.4.5 Синтез напряженных структур

Реакции [2+1]-циклоприсоединения являются ключевыми во многих методиках получения напряженных структур самых разных типов.

Простейший пример таких синтезов приведен на схеме 17.25. Действительно, прямое циклопропанирование бицикло[3.2.0]гепт-1-ена диазометаном в присутствии солей меди послужило наиболее эффективным путем синтеза [1.2.3]пропеллана — углеводорода с мостиковыми атомами углерода в конфигурации «вывернутого тетраэдра».[30] Показанная реакция используется также в качестве простейшего метода синтеза других представителей общего типа [1.n.m]пропелланов.

Схема 17.25

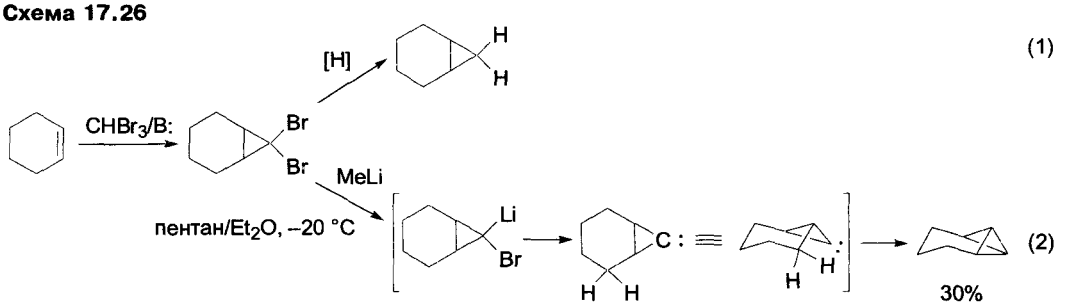


[1.2.3]пропеллан

Простота генерации галогенкарбенов *in situ* из доступных предшественников в сочетании с их высокой активностью и возможностями дополнительных трансформаций получаемых галогенциклопропанов позволяют использовать этот вариант циклопропанирования для решения сложнейших задач синтеза экзотических структур, содержащих трехчленные циклы.[31]

Так, дибромциклопропанирование циклогексена — не только простейший путь получения бицикло[4.1.0]гептана (норкарана) (уравнение 1, схема 17.26), но и ключевая стадия в синтезе 2,4-триметиленбицикло[1.1.0]-бутана (уравнение 2). Этот синтез основан на способности получаемого первоначально дибромноркарана претерпевать обмен галоген–металл при действии реагентов типа алкиллития с образованием высокореакционноспособного карбенового интермедиата. На схеме показано одно из направлений превращений этого интермедиата — внутримолекулярное включение

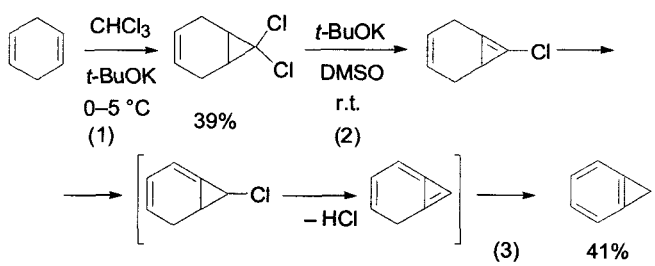
Схема 17.26



карбена по связи C–H, что и приводит к целевой трициклической структуре.[32] Ценность показанного синтеза обусловлена более всего тем, что полученное мостиковое производное бициклобутана — удобный полупродукт в синтезах замещенных [1.1.1]пропелланов, примеры которых были ранее рассмотрены (см. схему 17.2).

Способность галогенциклопропанов подвергаться дегидрогалогенированию при действии оснований с образованием соответствующих циклопропенов позволила предложить вполне практичный синтез циклопропабензола — простейшего из представителей ряда циклопропааренов (схема 17.27).[33] В качестве исходного вещества в этом синтезе используется дихлорциклопропановый аддукт, получаемый из циклогекса-1,4-диена (уравнение 1). При обработке этого аддукта основанием легко протекает 1,2-элиминирование HCl (уравнение 2), что приводит к образованию крайне нестабильного производного 1,3-мостикового циклопропена (последнее может быть «перехвачено» в виде продукта [4+2]-циклоприсоединения при наличии в среде активного 1,3-диена), которое далее через стадии изомеризации двойной связи и повторного дегидрохлорирования дает целевой циклопропаарен (уравнение 3).

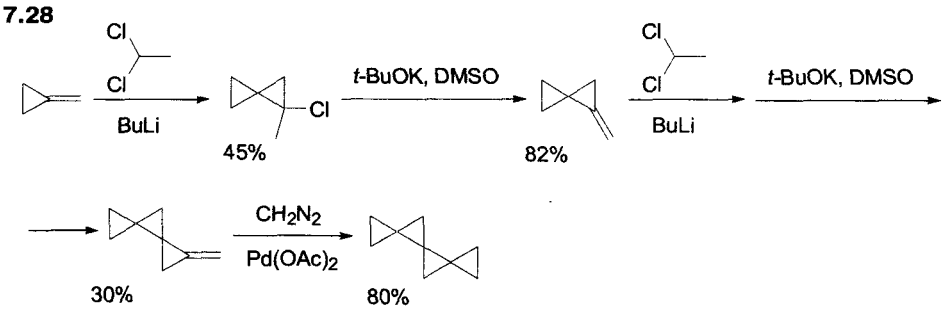
Схема 17.27



Мы уже обсуждали ранее некоторые возможности синтеза триангуланов, еще одного типа напряженных структур, с помощью реакции анионной циклизации. Однако эта реакция в основном применяется для получения простейших представителей этого класса соединений (см., например, схему 17.4). Что же касается синтеза высших олигоспироциклопропанов, то здесь наиболее универсальны методы, основанные на совмещении различных вариантов циклопропанирования.[34]

Один из примеров удачной стратегии, примененной для получения широкого набора триангулановых структур, показан на схеме 17.28. Ключевая

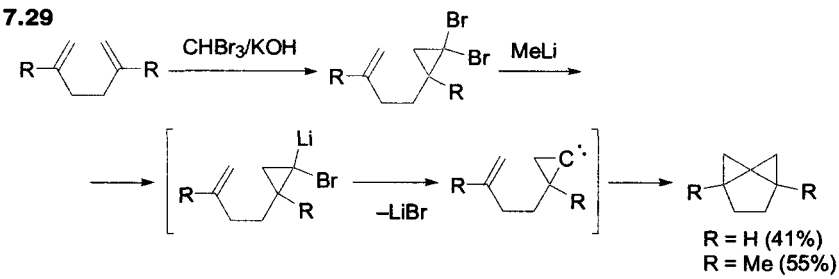
Схема 17.28



идея этой стратегии предполагает применение итеративной последовательности стадий присоединения метилхлоркарбена (генерируемого из 1,1-дихлорэтана) по двойной связи исходного субстрата с последующим дегидрохлорированием полученного аддукта, что приводит к образованию метиленциклопропанового производного, субстрата для повторения описанных стадий.[35]

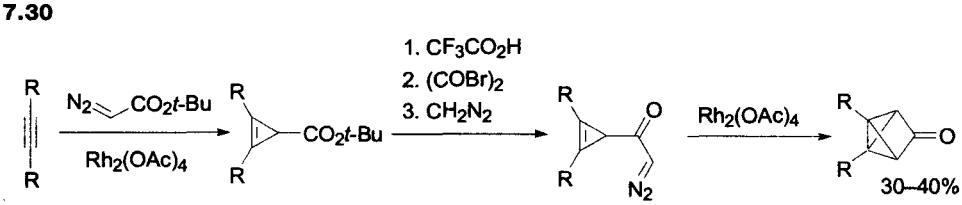
Интересен подход к синтезу циклоаннелированных [2]триангуланов, основанный на использовании последовательности меж- и внутримолекулярных реакций циклопропанирования α,ω-диенов. В примере, показанном на схеме 17.29, исходный гекса-1,5-диен первоначально вводится в реакцию с дибромкарбеном в условиях преимущественного образования продукта присоединения по одной из двойных связей. Из полученного аддукта, дибромциклопропана, далее генерируется трехчленный карбен, немедленно вступающий во внутримолекулярное [1+2]-циклоприсоединение, что и приводит к целевой трициклической структуре мостикового производного спироциклопентана.[36] Показанное превращение можно также использовать для получения спироциклопентанов с мостиком, содержащим три метиленовых звена.

Схема 17.29



Необычные возможности в синтезе каркасных структур с малым размером циклов могут быть реализованы при использовании потенциала алкинов как субстратов в последовательностях реакций [2+1]-циклоприсоединения. Так, циклопропанирование внутренних алкинов *трет*-бутилдиазоацетатом позволяет с хорошим выходом получать 2,3-дизамещенные эфиры циклопропенкарбоновой кислоты (схема 17.30). Полученные производные легко превращаются в соответствующие бромангидриды и далее в диазокетоны. Последующее внутримолекулярное циклопропанирование в присутствии $Rh_2(OAc)_4$ протекает достаточно гладко и приводит к крайне напряженной структуре трицикло[2.1.0.$0^{2,5}$]пентан-3-она.[37]

Схема 17.30



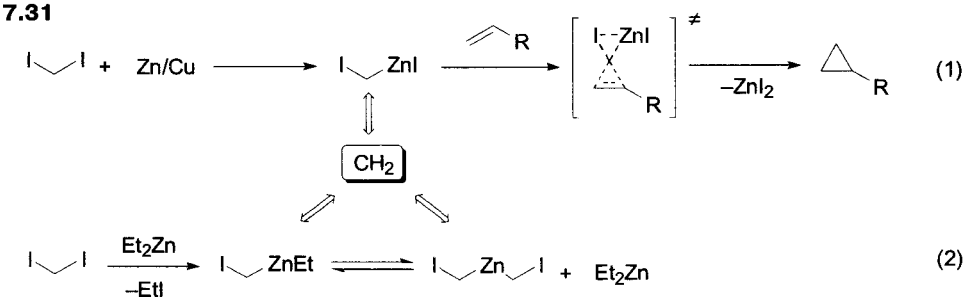
R = CH_2Cl, CH_2OAc

17.4.6 Реакция Симмонса–Смита

В 1958 г. американскими учеными Говардом Симмонсом и Рональдом Смитом было обнаружено, что при обработке 1,1-дииодалканов цинк-медной парой образуются цинкорганические производные, способные циклопропанировать алкены (уравнение 1, схема 17.31).[38] Позже было показано, что активация цинка может быть осуществлена с помощью ультразвука, что во многих случаях позволяет значительно повысить эффективность реакции.[39]

Позднее реакция была усовершенствована за счет использования диэтилцинка для генерации иод-цинковых интермедиатов, выступающих в качестве эквивалента карбена (уравнение 2). Наиболее удобна и популярна методика, в которой циклопропанирование проводится обработкой алкена дииодметаном и диэтилцинком предпочтительно в присутствии стехиометрического количества диметоксиэтана (DME). В последнем случае истинным реагентом является комплекс $Zn(CH_2I)_2 \cdot DME$, стабильный при комнатной температуре в растворе CH_2Cl_2 по крайней мере в течение суток.

Схема 17.31

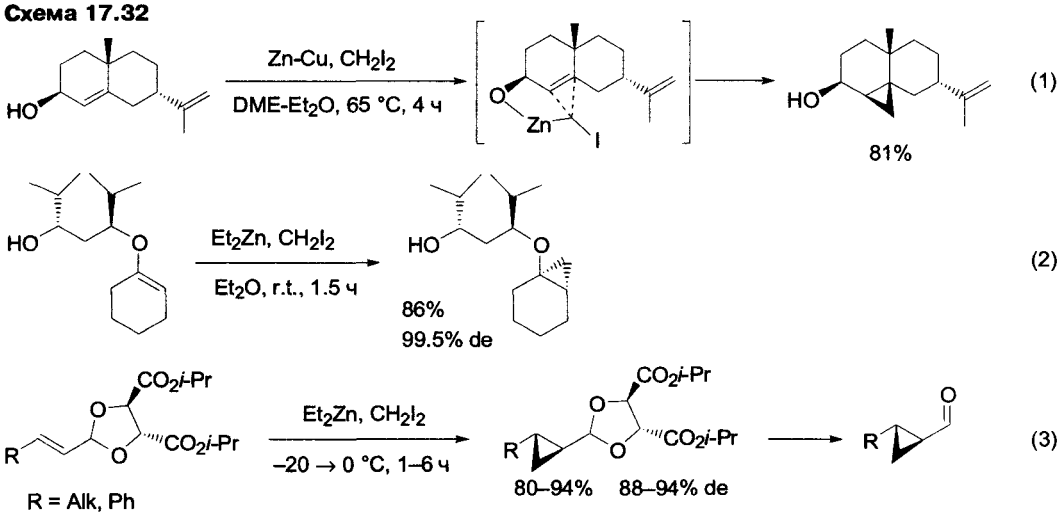


Принципиально важной особенностью реагентов циклопропанирования по Симмонсу–Смиту является их повышенная активность по отношению к алкенам типа аллиловых спиртов или их эфиров, что обусловлено склонностью к образованию комплексов между атомом цинка реагента и неподеленной парой электронов кислородного атома субстрата. Этот фактор позволяет не только реализовать высокую степень хемоселективности реакции для полинепредельных субстратов, но и обеспечивает практически полную диастереоселективность, в особенности применительно к субстратам типа циклоалкенов (уравнение 1, схема 17.32). Из-за связывания карбеноидного реагента циклопропанирование происходит в *цис*-положение по отношению к гидроксильной группе.[40]

Разработан ряд подходов к синтезу энантиомерно чистых циклопропанов по реакции Симмонса–Смита, основанных на использовании хиральных вспомогательных реагентов. Один из них предполагает использование виниловых эфиров хиральных 1,3-диолов, и эта методика позволяет получать с хорошим выходом эфиры циклопропанолов в виде практически индивидуальных энатиомеров (уравнение 2).[41]

В другом подходе в роли субстрата выступают ацетали α,β-еналей (или енонов), получаемые из диизопропилтартрата или других хиральных 1,2-диолов. Здесь также наблюдается очень высокая степень диастереоселективности циклопропанирования, что позволяет с хорошим выходом получать (после кислотного гидролиза) чистые энантиомеры ряда замещенных фор-

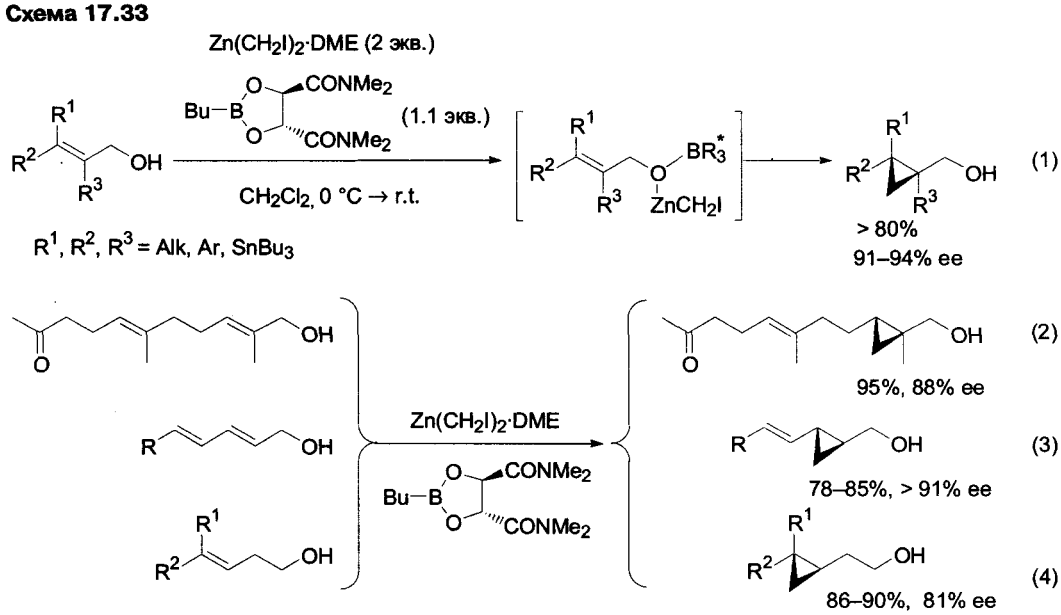
Схема 17.32



милциклопропанов — ценных полупродуктов в синтезе природных циклопропанов (уравнение 3).[42]

Энантиоселективное циклопропанирование прохиральных аллильных спиртов требует проведения реакции Симмонса–Смита в присутствии хиральных катализаторов. Удачное и общее решение этой задачи удалось разработать при использовании в качестве реагента циклопропанирования вышеупомянутого комплекса $Zn(CH_2I)_2 \cdot DME$ в сочетании со стехиометрическими количествами хирального диоксаборолана (уравнение 1, схема 17.33). Предполагается, что последний способен давать донорно-акцепторный комплекс с первично образующимся смешанным алкоголятом цинка. Благодаря этому последующая стадия внутримолекулярного метиле-

Схема 17.33



нирования двойной связи протекает с высокой эффективностью переноса хиральности от лиганда на вновь образуемые хиральные центры циклопропанового фрагмента.[43]

Эффективность метода была проверена на разных аллильных спиртах. Как и ожидалось, этот вариант реакции оказался применимым для хемоселективного (и, естественно, энантиоселективного!) циклопропанирования полиеновых спиртов (уравнения 2 и 3). Важно отметить, что высокая энантиоселективность циклопропанирования наблюдается и для спиртов гомоаллильного типа, как это показано в общем виде в уравнении 4.

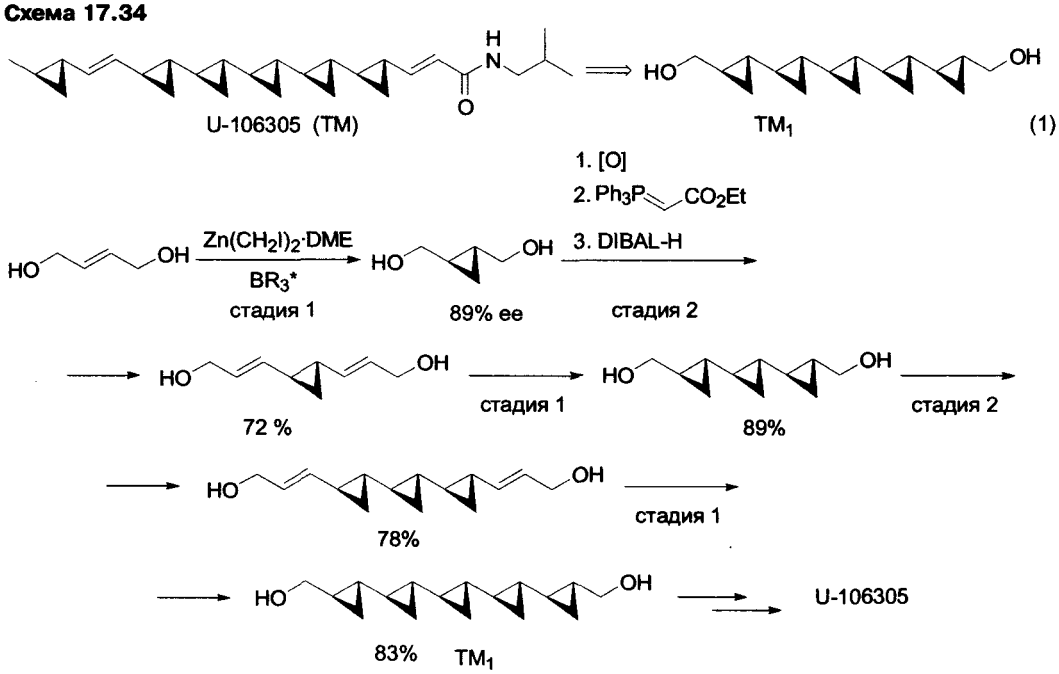
Разработка метода энантиоселективного циклопропанирования почти точно совпала по времени с обнаружением совершенно нового класса биоактивных природных полициклопропанов — метаболитов ряда микроорганизмов. Так, в 1995 г. из культуры *Streptomyces sp.* было выделено вещество, получившее индекс U-106305, содержащее шесть циклопропановых фрагментов, пять из которых образовывали непрерывно связанную цепочку звеньев (схема 17.34). Это соединение проявляло необычайно интересную биологическую активность — оно оказалось эффективным ингибитором белка плазмы крови, ответственного за перенос эфиров холестерина, т. е. могло оказаться перспективным для борьбы с развитием атеросклероза.[44] Необходимость осуществления полного синтеза такого природного соединения была бесспорной, и менее чем через два года этот синтез был выполнен, что стало возможным, в первую очередь, благодаря надежности рассмотренной выше методики энантиоселективного синтеза циклопропанов.

Основной проблемой в синтезе соединения U-106305 являлось стереоселективное построение центрального пентациклопропанового фрагмента с требуемой абсолютной конфигурацией хиральных центров. Эта проблема дополнительно осложнялась неполнотой имевшихся данных о структуре целевой молекулы — была установлена *транс*-конфигурация для обеих двойных связей и всех циклопропановых циклов, но оставались неизвестными не только абсолютная конфигурация хиральных центров, но и относительная ориентация (*син* или *анти*) соседних циклопропановых остатков.

Ретросинтетический анализ структуры целевой молекулы, показанный в уравнении 1, позволил определить в качестве ключевого синтетического предшественника симметричный пентациклопропановый фрагмент, содержащий два концевых гидроксиметильных остатка (TM_1). Структура этого предшественника позволила предложить и успешно реализовать его синтез из доступного исходного соединения *E*-бут-2-ен-1,4-диола, основанный на повторении цикла хорошо отработанных реакций. Ключевым из показанных превращений является энантиоселективное циклопропанирование аллильных спиртов, промотируемое хиральным диоксабороланом. Эта реакция оказалась эффективной не только для циклопропанирования исходного бутендиола. Она столь же успешно была применена далее на стадиях бисциклопропанирования диендиолов, результатом которых было последовательное получение три- и пентациклопропановых продуктов с высокой стереоселективностью образования требуемых энантиомеров (более 90%).[45]

Простота исполнения и высокие выходы на всех стадиях рассмотренной схемы позволили ее применить не только в синтезе целевой структуры U-106305, и однозначно установить абсолютную стереохимию этого природного полициклопропана, но и для получения ряда аналогов этого сое-

Схема 17.34



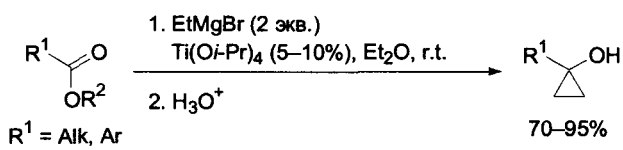
динения, что было важно для изучения закономерностей строение–свойство для этой группы соединений.

17.5 Реакция Кулинковича

Все рассмотренные выше методы получения циклопропановых производных основаны на разработке и усовершенствовании вариантов классических реакций, хорошо известных уже к 1960-м гг. На этом фоне резко выделяется принципиальной новизной и оригинальностью недавно созданный метод синтеза циклопропанов, основанный на реакции Кулинковича, открытой в 1989 г. (см.[46]).

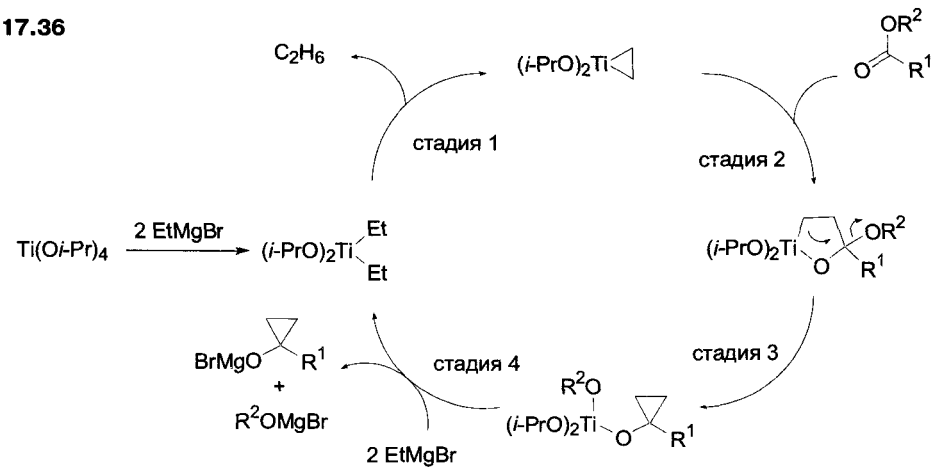
Реакция Кулинковича может быть смело отнесена к совершенно новым в полном смысле этого понятия.[47] Ее необычность видна уже из обобщенного уравнения, представленного на схеме 17.35. В самом деле, в показанном превращении циклопропановое кольцо образуется как результат формального присоединения этилен-бис-аниона по карбонильной группе, причем в роли источника этилен-бис-аниона выступает этилмагнийбромид. Необходимым компонентом реакции является алкоголят титана, который вначале использовали в стехиометрических количествах; очень скоро выяснилось, что достаточно уже каталитических количеств этого реагента.

Схема 17.35



Механизм реакции Кулинковича, приведенный на схеме 17.36, предполагает в качестве первой стадии генерацию нестабильного диэтилдиизопропоксититана, претерпевающего реакцию β-элиминирования с образованием этана и диалкоксититанациклопропанового интермедиата. Последний и выполняет роль эквивалента этилен-бис-аниона в реакции со сложноэфирной группой, которая, как предполагается, протекает через образование пятичленного оксатитанового цикла и его перегруппировку в титанат циклопропанола. На завершающей стадии каталитического цикла происходит регенерация активной каталитической частицы и образование броммагниевого алкоголята циклопропанола.

Схема 17.36

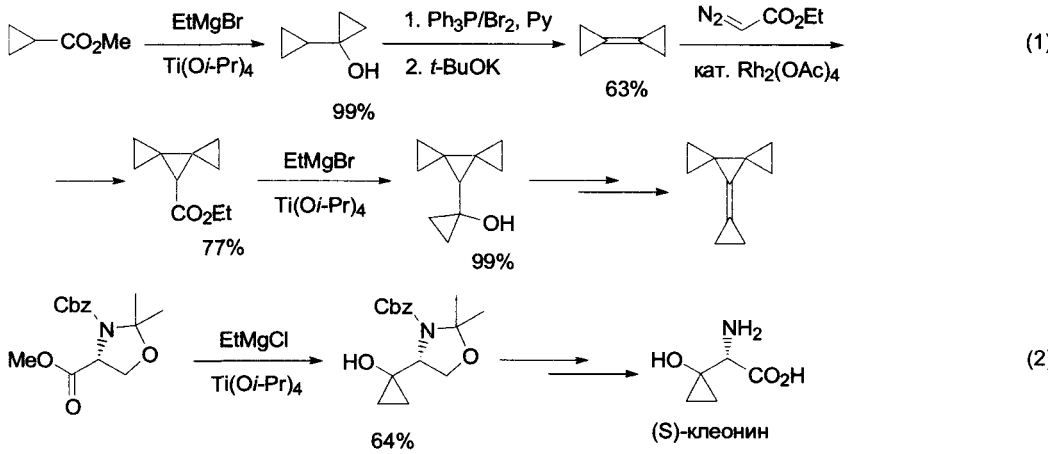


Уже в первом сообщении О.Г.Кулинковича было отмечено, что открытая им реакция носит общий характер и применима к широкому кругу сложных эфиров. В последующие годы наблюдался лавинообразный рост числа исследований в этой области, и к настоящему времени опубликовано более двухсот работ, в которых реакция Кулинковича в различных модификациях применялась как путь создания гидроксициклопропанового фрагмента при решении различных синтетических задач.

Хорошей иллюстрацией сказанному могут служить примеры, показанные на схеме 17.37. Так, гидроксициклопропанирование по Кулинковичу оказалось одним из самых эффективных методов для последовательного наращивания звеньев при синтезе полициклопропановых систем (уравнение 1). Действительно, с помощью реакции Кулинковича из доступного исходного соединения, эфира циклопропанкарбоновой кислоты, был получен с количественным выходом 1-циклопропил-1-циклопропанол, который далее по простой схеме был превращен в бициклопропилиден. Последующие стадии присоединения диазоуксусного эфира, трансформации этоксикарбонильной группы в циклопропанольную и отщепления воды привели к весьма напряженной системе циклопропановых колец. Показанная итеративная последовательность была с успехом использована и для получения полиспироциклопропанов более сложного строения.[48]

Второй пример, представленный в уравнении 2, относится к синтетической химии циклопропансодержащих α-аминокислот, редкого типа природных соединений с необычным спектром биологической активности. В дан-

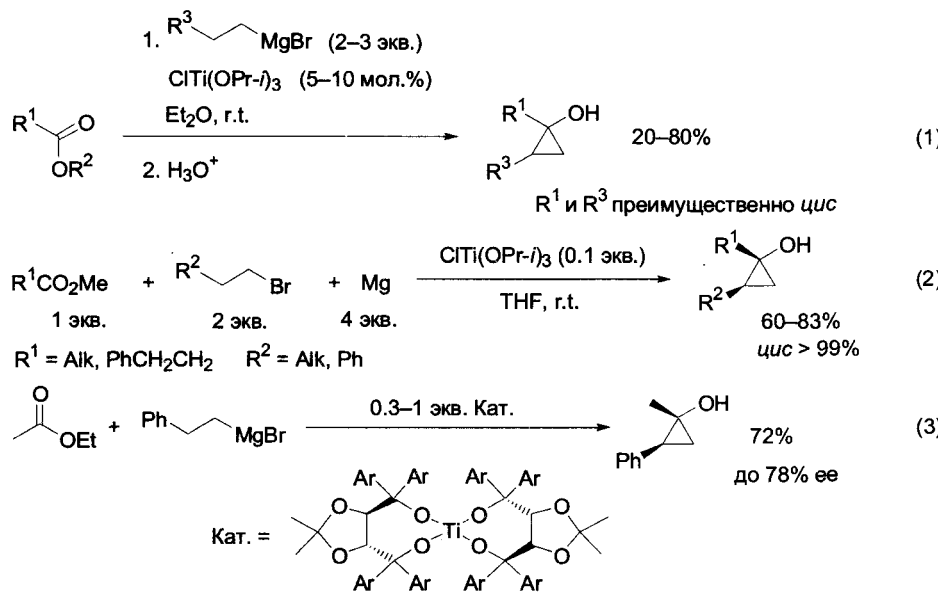
Схема 17.37



ном случае целью синтеза было получение (*S*)-клеонина — основного компонента клеомицина, антибиотика с противоопухолевым действием. Ключевая стадия этого синтеза — гидроксициклопропанирование защищенного производного (*R*)-серина. Успешное проведение этой стадии позволило реализовать самый короткий и эффективный синтез целевой аминокислоты, поскольку завершающие стадии этого синтеза включали несложную последовательность трансформаций функциональных групп.[49]

Некоторые из усовершенствований первоначальной методики гидроксициклопропанирования показаны на схеме 17.38. Так, было установлено, что при использовании в этой реакции реактивов Гриньяра, содержащих алкильные группы, отличные от этильной, предпочтительно использовать в качестве катализатора хлортри(изопропокси)титан (уравнение 1). Суще-

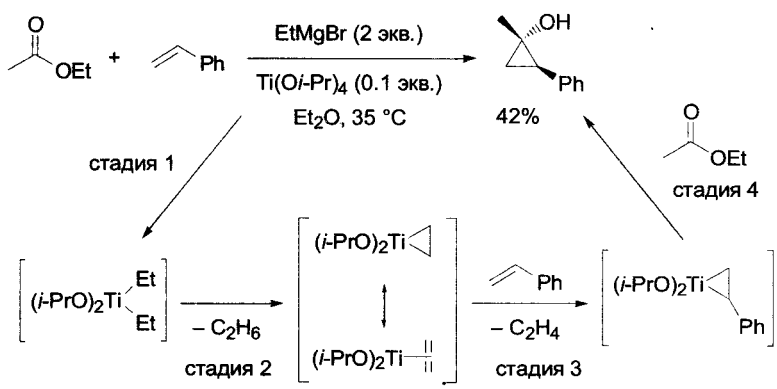
Схема 17.38



ственна также возможность проводить реакцию с этим катализатором с генерацией требуемого реагента Гриньяра *in situ* (уравнение 2). Наконец, большое значение для синтеза имеет тот факт, что в этих реакциях наблюдается преимущественное или исключительное образование *цис*-диалкилциклопропанолов. Описан также вариант энантиоселективного синтеза циклопропанолов при использовании хирального катализатора (уравнение 3).[50]

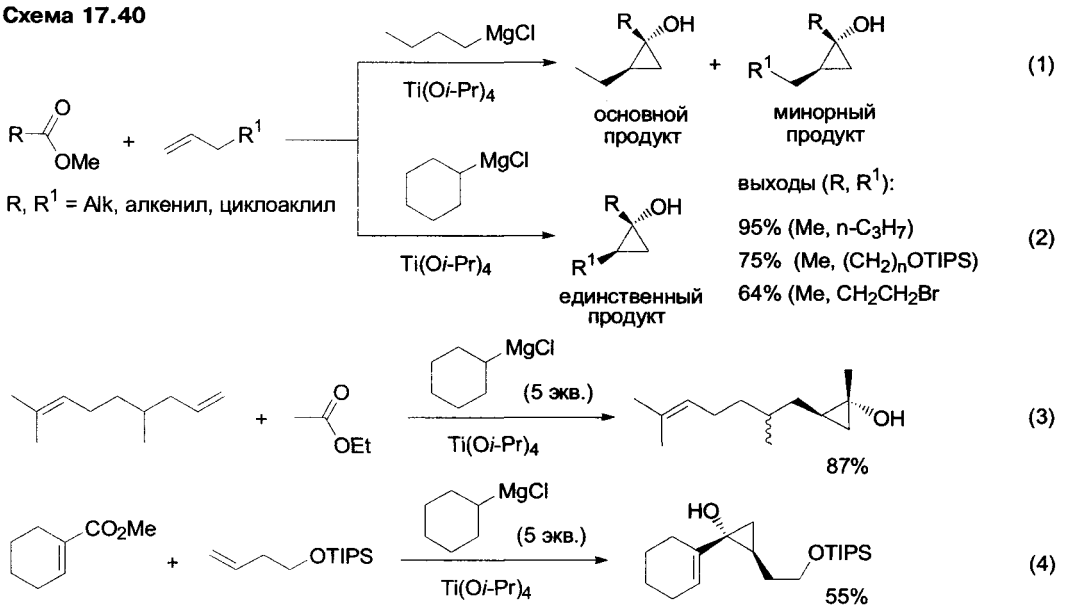
Однако для расширения области синтетического применения реакции Кулинковича наиболее важной явилась разработка модификации гидроксициклопропанирования, в которой в роли эквивалента этилен-бис-аниона выступает алкен. Пример такой реакции показан на схеме 17.39 (см.[51]). В данном случае механизм гидроксициклопропанирования (см. схему 17.36) дополняется стадией лигандного обмена первоначально образующегося титанациклопропанового интермедиата с реагирующим алкеном.

Схема 17.39



Возможности использования алкенов в реакциях гидроксициклопропанирования зависят от множества факторов и, в первую очередь, от легкости протекания стадии лигандного обмена, что может определяться природой как магнийорганического компонента, так и алкенового фрагмента. Роль первого из этих факторов наглядно выявляется при сравнении результатов, представленных в уравнениях 1 и 2 на схеме 17.40. Действительно, для одной и той же пары сложный эфир–алкен в зависимости от природы реагента Гриньяра результатом реакции может быть либо смесь циклопропанолов с преимущественным содержанием аддукта прямой реакции, либо практически исключительное образование продуктов гидроксициклопропанирования алкенов. Установлено, что в оптимальных условиях с использованием циклогексилмагнийхлорида практически любые терминальные алкены и сложные эфиры могут быть с хорошим выходом превращены в соответствующие *цис*-1,2-дизамещенные циклопропанолы. Из-за пониженной склонности к лигандному обмену ди- и в особенности тризамещенные двойные связи инертны в условиях реакции, что позволяет, в частности, проводить региоселективное циклопропанирование по наименее замещенной двойной связи для полинепредельных субстратов (уравнение 3). Уравнение 4 приведено как пример, показывающий эффективность рас-

Схема 17.40

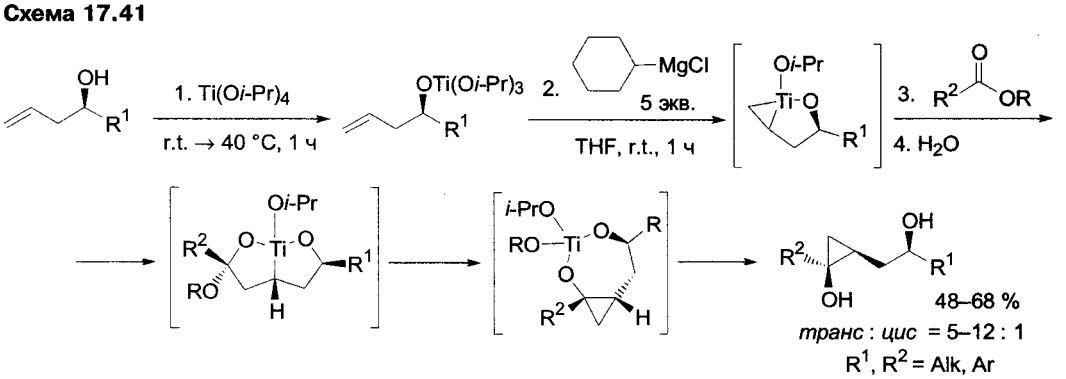


сматриваемой реакции как пути стереоконтролируемой сборки полифункциональных продуктов из достаточно простых предшественников.[52]

Синтетическое применение варианта реакции Кулинковича с использованием возможностей лигандного обмена разрабатывается в последнее время особенно интенсивно. На схемах 17.41–17.43 представлены некоторые данные, свидетельствующие о перспективности этих исследований.

В превращении, показанном на схеме 17.41, в качестве алкенового компонента используется гомоаллильный спирт, который при действии тетраизопропоксититана образует смешанный титанат. При обработке последнего реактивом Гриньяра генерируется бициклический титанациклопропан. Его взаимодействие с присутствующим в среде сложным эфиром протекает с высокой степенью стерического контроля и приводит к продуктам гидроксиалкилциклопропанирования с предпочтительным образованием *транс*-изомеров (ср. с данными о стереохимии реакции на схемах 17.39 и 17.40). Предполагается, что подобная стереоселективность реакции объясняется

Схема 17.41

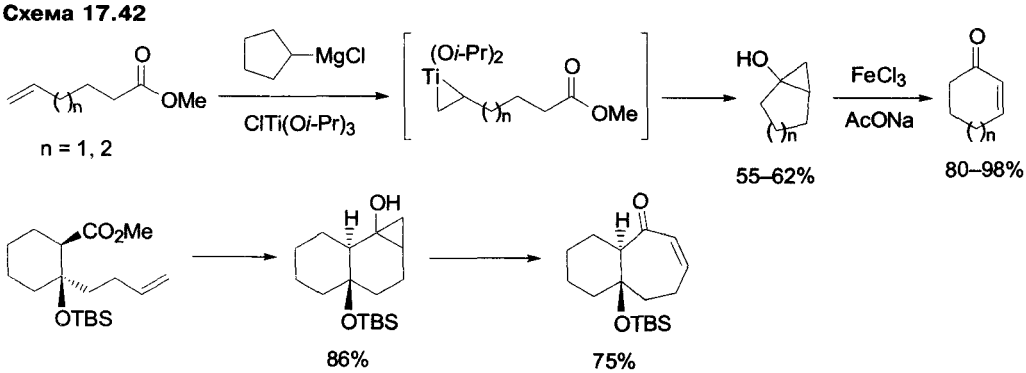


протеканием стадии циклопропанирования через образование пяти- и семичленных циклических титанатов.[53]

Значительный синтетический интерес представляют возможности проведения внутримолекулярной циклизации ω-ненасыщенных сложных эфиров по схеме реакции гидроксициклопропанирования.

Этот тип превращения оказался применимым для широкого круга ациклических и циклических субстратов (схема 17.42). Получаемые при этом аддукты далее легко превращались в циклические еноны по реакции окислительного расщепления циклопропанолов. Существенно, что по этой схеме был получен довольно широкий набор бициклических енонов с варьируемым размером обоих циклов и разным расположением кетогруппы, что обеспечивалось соответствующими вариациями в структурах исходных моноциклических субстратов.[54]

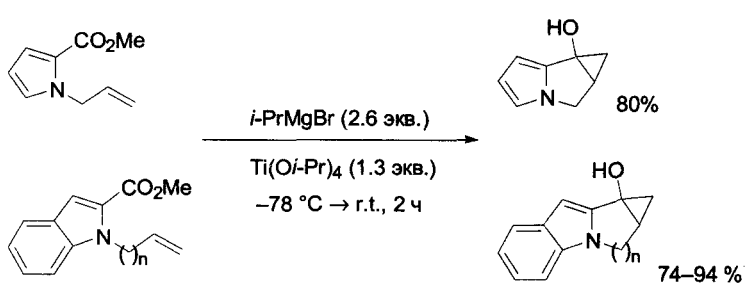
Схема 17.42



Важное развитие этот подход получил применительно к синтезу полициклических азотсодержащих гетероциклов. В частности, построение таких сложных структур как пирроло[1,2-*a*]циклопропа[3,4]пирролидин-3-ола и индоло[1,2-*a*]циклопропа[3,4]пирролидин(или пиперидин)-3-ола может быть осуществлено с использованием внутримолекулярной реакции гидроксициклопропанирования в одну стадию из легко доступных соединений и реагентов (схема 17.43).[55]

Число примеров, демонстрирующих потенциал рассмотренного метода гидроксициклопропанирования сложных эфиров, можно легко увеличить, но даже на основании уже изложенного материала ясно значение реакции Кулинковича для органического синтеза. Действительно, эта реакция, пер-

Схема 17.43



воначально казавшаяся всего лишь оригинальным методом решения важной, но частной задачи получения циклопропанового фрагмента, по мере ее усовершенствования начинает приобретать статус стратегически значимого синтетического метода.

17.6 Литература

1. Об основных направлениях синтетического использования циклопропанов см. H.N.C.Wong, M.-Y.Hon, C.-W.Tse, Y.-C.Yip, J.Tanko, T.Hudlicky, Use of Cyclopropanes and their Derivatives in Organic Synthesis, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198
2. D.E.Applequist, G.F.Fanta, B.W.Henrikson *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1715
3. (a) K.B.Wiberg, G.M.Lampman *Tetrahedron Lett.* **1963**, 2173; (b) R.A.Fenoglio, K.B.Wiberg *Org. Synth.* **1971**, *51*, 55
4. (a) K.B.Wiberg, Small Ring Propellanes, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 975; (b) M.D.Levin, P.Kaszynski, J.Michl, Bicyclo[1.1.1]pentanes, [n]Staffanes, [1.1.1]Propellanes, and Tricyclo[2.1.0.$0^{2,5}$]pentanes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 169
5. K.B.Wiberg, F.H.Walker *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5239
6. J.Belzner, U.Bunz, K.Semmler, G.Szeimies, K.Opitz, A.D.Schlьter *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 397
7. J.Belzner, B.Gareiss, K.Polborn, W.Schmid, K.Semmler, G.Szeimies *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1509
8. R.A.Bartsch, D.M.Cook *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1714
9. A.Misumi, K.Iwanaga, K.Furuta, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3343
10. L.Fitjer *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 803
11. B.M.Trost, L.S.Melvin, Sulfur Ylides, Acad. Press, 1975, New York
12. E.J.Corey, M.Jautelat *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3912
13. B.M.Trost, M.J.Bogdanowicz *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*. 5307
14. G.B.Payne *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3351
15. R.K.Kunz, D.W.C.MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240
16. (a) S.R.Landor, N.Punja *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2495; (b) W.G.Dauben, L.Schutte, R.E.Wolf, E.J.Deviny *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2512
17. D.Bourissou, O.Guerret, F.Gabbai, G.Bertrand, Stable Carbenes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-93
18. (a) P.S.Skell, R.C.Woodworth *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4496; (b) P.S.Skell, A.Y.Garner *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3409; (c) P.S.Skell, A.Y.Garner *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5430
19. M.P.Doyle, Catalytic Methods for Metal Carbene Transformations, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919-939
20. H.Lebel, J.-F.Marcoux, C.Molinaro, A.B.Charette, Stereoselective Cyclopropanation Reactions, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050
21. H.M.L.Davies, P.R.Bruzinski, D.H.Lake, N.Kong, M.J.Fall *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897
22. D.A.Evans, K.A.Woerpel, M.M.Hinman, M.M.Faul *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726
23. H.M.L.Davies, C.Venkataramani *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1403
24. S.D.Burke, P.A.Grieco, Intramolecular Reactions of Diazocarbonyl Compounds, *Org. React.* **1979**, *26*, 361-475
25. E.J.Corey, K.Achiwa, J.A.Katzenellenbogen *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4318
26. T.G.Gant, M.C.Noe, E.J.Corey *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8745
27. T.Hudlicky, F.F.Koszyk, T.M.Kutchan, J.P.Sheth *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5020
28. H.M.L.Davies, B.D.Doan *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8501
29. (a) M.P.Doyle, W.Hu *Synlett* **2001**, 1364; (b) M.P.Doyle, W.Hu, B.Chapman, A.B.Marnett, C.S.Peterson, J.P.Vitale, S.A.Stanley *J. Amer. Chem Soc.* **2000**, *122*, 5718; (c) M.P.Doyle, C.S.Peterson, D.L.Parker Jr. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1334
30. P.G.Gassman, A.Topp, J.W.Keller *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1093
31. M.Fedorynsky, Syntheses of gem-Dihalocyclopropanes and their Use in Organic Synthesis, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1099-1132
32. А.П.Молчанов, С.Я.Калямин, Р.Р.Костиков *Ж. орг. хим.* **1992**, *28*, 122

33. (a) W.E.Billups, A.J.Blankeney, W.Y.Chow *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1461; (b) W.E.Billups, A.J.Blankeney, W.Y.Chow *Org. Synth.* **1976**, *55*, 12; (c) B.Halton, M.D.Diggins, A.J.Kay *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4080; (d) B.Halton, Cycloproparenes, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1327-1369
34. A.de Meijere, S.I.Kozhushkov, The Chemistry of Highly Strained Oligospirocyclopropane Systems, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 93-142
35. (a) N.S.Zefirov, S.I.Kozhushkov, T.S.Kuznetsova, O.V.Kokoreva, K.A.Lukin, B.I.Ugrak, S.S.Tratch *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7702; (b) Н.С.Зефиров, К.А.Луцкин, С.И.Кожушков, Т.С.Кузнецова, А.М.Домарев, И.М.Сосонкин *Ж. орг. хим.* **1989**, *25*, 312; (c) N.S.Zefirov, S.I.Kozhushkov, B.I.Ugrak, K.A.Lukin, O.V.Kokoreva, D.S.Yufit, Y.T.Struchkov, S.Zoellner, R.Boese, A.De Meijere *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 701
36. L.Skattebøl *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2789
37. (a) P.Dowd, R.Schappert, P.Garner, C.L.Go *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 44; (b) P.Dowd, P.Garner, R.Schappert, H.Imgartinger, A.Goldman *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4240
38. (a) H.E.Simmons, R.D.Smith *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323; (b) H.E.Simmons, T.L.Cairns, S.A.Vladuchick, C.H.Hoiness, Cyclopropanes from Unsaturated Compounds, Methylene Iodide, and Zinc-Copper Couple, *Org. React.* **1973**, *20*, 1-131
39. O.Repic, S.Vogt *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2729
40. R.A.Moss, E.Y.Chen, J.Banger, M.Matsuo *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4365
41. T.Sugimura, T.Futagawa, M.Yoshikawa, A.Tai *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3807
42. (a) I.Arai, A.Mori, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8254; (b) E.A.Mash, K.A.Nelson *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 679
43. (a) A.B.Charette, S.Prescott, C.Brochu *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1081; (b) A.B.Charette, H.Juteau, H.Lebel, C.Molinaro *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943
44. M.S.Kuo, R.J.Zielinski, J.I.Cialdella, C.K.Marschke, M.J.Dupuis, G.P.Li, D.A.Kloosterman, C.H.Spilman, V.P.Marshall *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10629
45. (a) A.G.M.Barrett, D.Hamprecht, A.J.P.White, D.J.Williams *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8608; (b) A.B.Charette, H.Lebel *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327
46. (a) О.Г.Кулинкович, С.В.Свиридов, Д.А.Василевский, Т.С.Притыцкая *Ж. орг. хим.* **1989**, *25*, 2244; (b) O.G.Kulinkovich, S.V.Sviridov, D.A.Vasilevski *Synthesis* **1991**, 234; (c) О.Г.Кулинкович, Д.А.Василевский, А.И.Савченко, С.В.Свиридов *Ж. Орг. Хим.* **1991**, *27*, 1428
47. (a) O.G.Kulinkovich, A.de Meijere, 1,n-Dicarbanionic Titanium Intermediates from Monocarbanionic Organometallics and Their Application in Organic Synthesis, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789-2834; (b) O.G.Kulinkovich, The Chemistry of Cyclopropanols, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2597-2632; (c) O.G.Kulinkovich, Synthetic Applications of Intermolecular Cyclopropanation of Carboxylic Esters with Dialkoxytitanacyclopropane Reagents, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4517
48. A.de Meijere, S.I.Kozhushkov, T.Spaeth, N.S.Zefirov *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 502
49. A.Esposito, P.P.Piras, D.Ramazzotti, M.Taddei *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3273
50. E.J.Corey, S.A.Rao, M.C.Noe *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9345
51. O.G.Kulinkovich, A.I.Savchenko, S.V.Sviridov, D.A.Vasilevski *Mendeleev Commun.* **1993**, 230
52. J.Lee, H.Kim, J.K.Cha *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4198
53. L.G.Quan, S.-H.Kim, J.C.Lee, J.K.Cha *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2160
54. J.Sun U, J.Lee, J.K.Cha *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5233
55. S.Okamoto, M.Iwakubo, K.Kobayashi, F.Sato *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6984

Глава 18. Методы образования четырехчленного цикла

18.1 Введение 477
18.2 Циклизация 1,4-бифункциональных производных 477
18.3 Реакции расширения трехчленного цикла в синтезе циклобутанов 481
18.4 Термическое [2+2]-циклоприсоединение. Возможности использования катализа кислотами Льюиса 483
18.5 Кетены в реакциях [2+2]-циклоприсоединения 485
18.6 Фотохимическое [2+2]-циклоприсоединение алкен–енон. Межмолекулярный вариант реакции 492
18.7 Внутримолекулярный вариант фотохимического присоединения алкен–енон 495
18.8 [2+2]-Фотоциклоприсоединение олефинов, катализируемое трифлатом меди 499
18.9 Литература 503

18.1 Введение

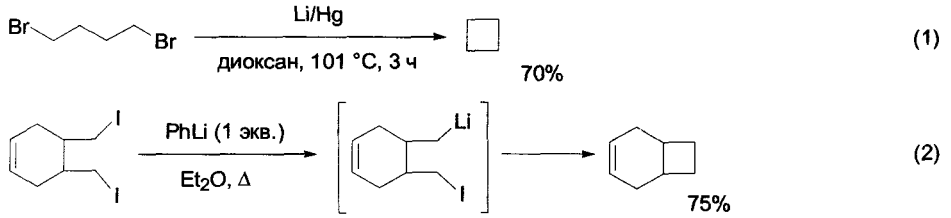
Начало химии циклобутанов было положено синтезом первого представителя этого ряда соединений, циклобутандикарбоновой кислоты, в лаборатории А.М.Марковникова в 1881 г. (см.[1]). С тех пор выполнены сотни синтезов циклобутановых производных, которые были либо целевыми структурами, либо полупродуктами в синтетических последовательностях.[2]

Далее рассмотрены три подхода, используемых для построения четырехчленного кольца. Первый подход основан на традиционных реакциях образования связи С–С в ациклических системах применительно к 1,4-бифункциональным субстратам. Второй, более частный, но также важный подход предполагает использование способности замещенных циклопропанов претерпевать перегруппировку с расширением кольца. Однако основное внимание уделено третьему подходу — реакции [2+2]-циклоприсоединиения, поскольку именно она нашла наибольшее применение в полном синтезе при построении четырехчленного цикла.

18.2 Циклизация 1,4-бифункциональных производных

Ранее мы отмечали, насколько эффективно использование внутримолекулярной реакции Вюрца в синтезе циклопропанов. Получение циклобутанов по аналогичной схеме из 1,4-дигалогенобутанов оказалось гораздо более сложной задачей. Так, несмотря на неоднократные попытки, практичный синтез циклобутана циклизацией 1,4-дибромбутана не удавалось реализовать на протяжении довольно длитель-

Схема 18.1



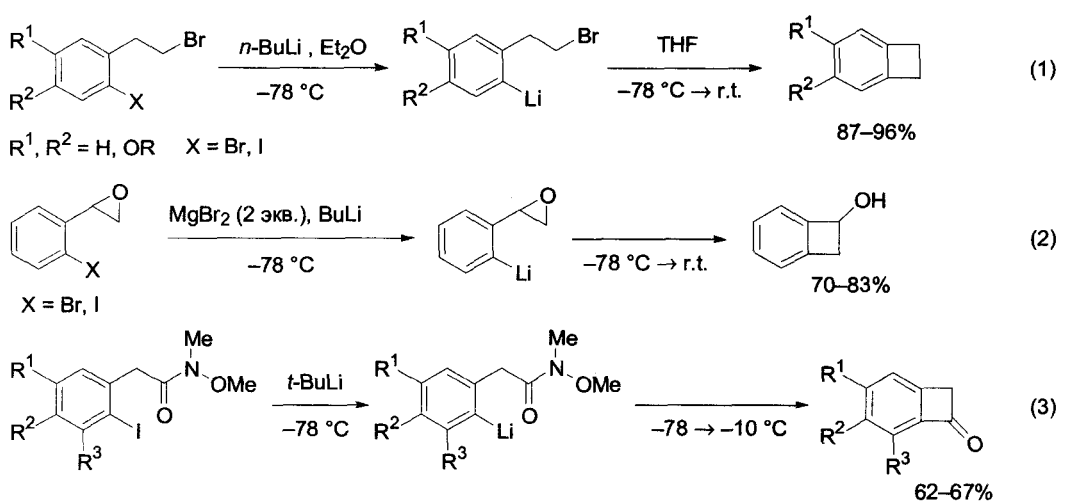
ного времени, начиная с конца XIX в., и лишь в 1967 г. появилась надежная препаративная методика проведения этого превращения (уравнение 1, схема 18.1).[3]

Применительно к жестким системам, в которых обеспечивается сближение 1,4-замещенных атомов углерода, удобным оказалось проведение реакции Вюрца в две стадии с использованием фенил- или алкиллитиевых реагентов для контролируемого образования монолитиевых производных. Этот вариант был успешно применен для создания циклобутанового фрагмента при синтезе конденсированных бициклических соединений (уравнение 2).[4]

Из производных циклобутана особенно важны циклобутарены, содержащие сочлененную систему ароматического и циклобутанового колец, поскольку эти соединения широко применяются в качестве предшественников *орто*-хинодиметановых интермедиатов (об этом сказано подробнее в гл. 23).[5]

Один из простейших путей получения циклобутаренов основан на способности галогенаренов очень легко вступать в реакцию обмена галоген—литий при обработке бутиллитием. Применительно к *о*-бром(или иод)-2-бромэтиларенам эта реакция позволяет с высокой селективностью генерировать литированные интермедиаты, которые далее легко претерпевают циклизацию (уравнение 1, схема 18.2).[6]

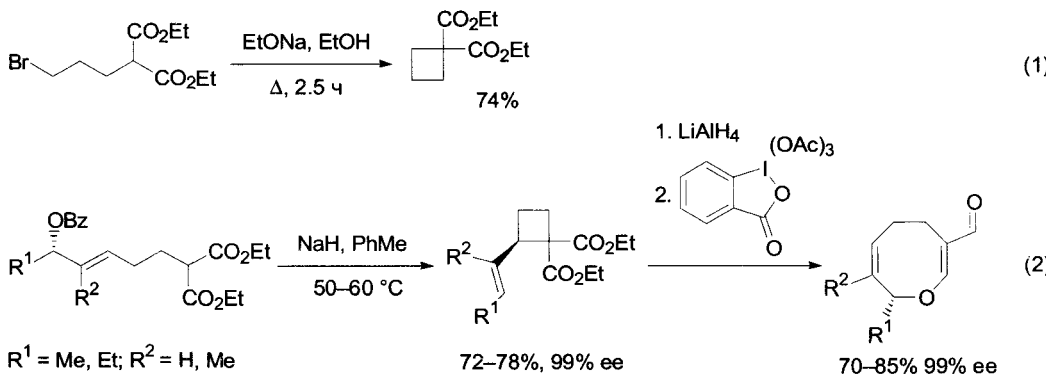
Схема 18.2



Аналогичным образом может быть осуществлена генерация *о*-ариллитиевых интермедиатов из *о*-галогензамещенных стирилоксидов [7] или *N*-метил-*N*-метоксиамидов фенилуксусной кислоты (уравнения 2 и 3 соответственно).[8] Последующая внутримолекулярная циклизация протекает легко при повышении температуры и приводит к гидрокси- или кетопроизводным циклобутаренов.

Классическим путем получения функциональных производных циклобутана является внутримолекулярное алкилирование малонатов (уравнение 1, схема 18.3). Этот метод, несмотря на свой почтенный возраст (впервые эта реакция была проведена Перкиным в 1887 г.), и сейчас достаточно широко используется в синтезе как один из наиболее практичных и простых в исполнении.[9]

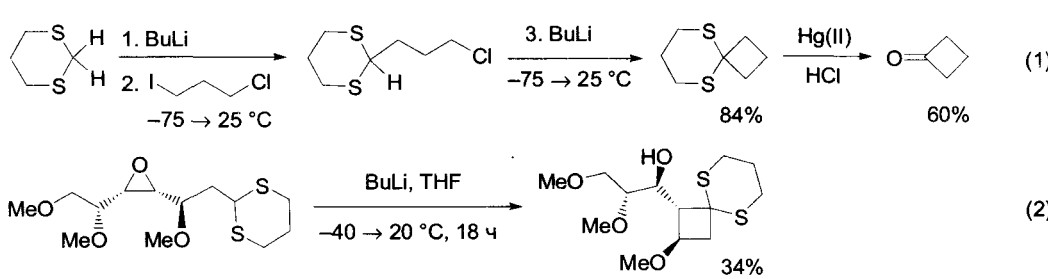
Схема 18.3



В уравнении 2 приведен пример применения внутримолекулярной реакции S_N2' алкилирования малоната для энантиоселективного получения производных винилциклобутана. Примечательно, что циклизация показанного хирального субстрата протекает с полной хиральной индукцией по вновь образующемуся центру. Полученные аддукты были далее превращены в две стадии в энантиомерно чистые замещенные дигидрооксацены — исходные вещества в синтезе ряда природных соединений.[10]

Естественно, что не только производные малонового эфира могут служить субстратами для синтеза циклобутанов по схеме внутримолекулярного алкилирования карбанионов. Так, способность 1,3-дитиана к легкому образованию литиевых производных позволила разработать очень удобный путь получения циклобутанона (уравнение 1, схема 18.4).[11] Возможность

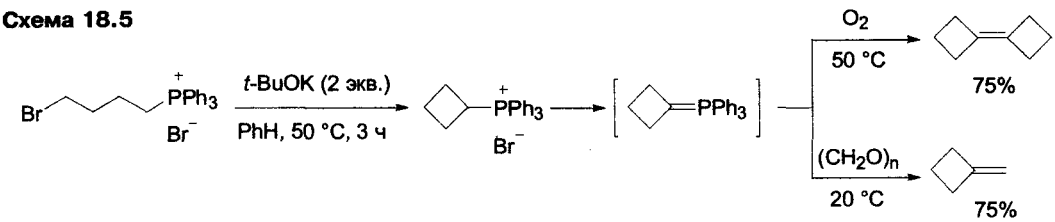
Схема 18.4



применения этой реакции для синтеза энантиомерно чистых производных циклобутанов из хиральных предшественников показана в уравнении 2 (см.[12]).

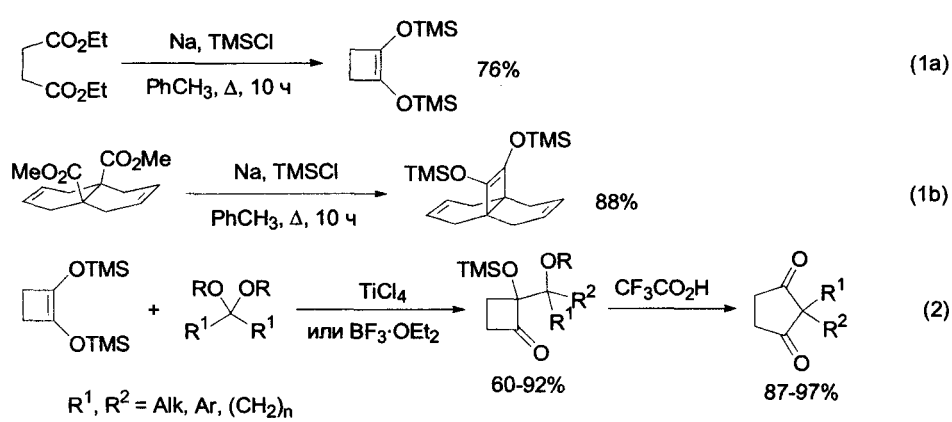
С высокой эффективностью протекает образование четырехчленного цикла при обработке бромида ω-бромбутилтрифенилфосфония *трет*-бутилатом калия (схема 18.5). Обычно эту реакцию проводят с избытком основания, в силу чего первично образующийся бромид циклобутилтрифенилфосфония превращается в соответствующий фосфоран, из которого далее могут быть получены различные циклобутановые производные. Так, при окислении этого интермедиата кислородом воздуха с хорошим выходом получен бициклобутилиден, а по реакции Виттига с формальдегидом — метиленциклобутан.[13]

Схема 18.5



Совершенно иной тип внутримолекулярной циклизации 1,4-дифункциональных производных с образованием циклобутанового фрагмента, а именно внутримолекулярная ацилоиновая конденсация эфиров 1,4-дикарбоновых кислот, представлен в уравнениях 1a и 1b на схеме 18.6. Классическая методика проведения ацилоиновой конденсации путем длительного нагревания сложных эфиров в толуоле в присутствии мелкодисперсного натрия оказалась малопригодной применительно к эфирам 1,4-дикарбоновых кислот. Однако при проведении реакции в присутствии триметилхлорсилана, способного необратимо связывать промежуточно образующиеся енолят-анионы, удалось получить 1,2-бис(силокси)циклобутены с высокими выходами.[14] Благодаря высокой реакционной способности получаемые производные могут быть использованы для получения ряда ценных полупродуктов органического синтеза (уравнение 2).[15]

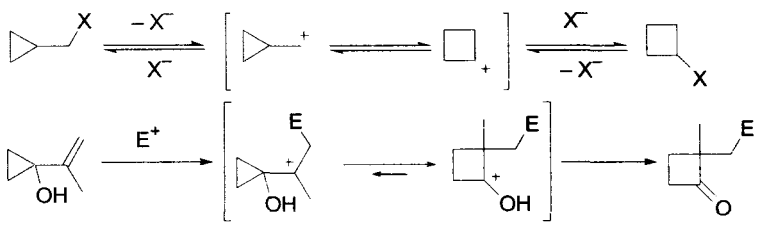
Схема 18.6



18.3 Реакции расширения трехчленного цикла в синтезе циклобутанов

Хорошо известно, что при генерации α-циклопропилкарбокатионных интермедиатов наблюдается их равновесная изомеризация в циклобутильные катионы, причем при наличии электронодонорной группы при С-1 в циклопропильном субстрате это равновесие практически целиком смещается вправо (ср. уравнения 1 и 2, схема 18.7). Это позволило разработать ряд оригинальных подходов к синтезу замещенных циклобутанов на основе арсенала тех методов, которые успешно применяются для получения циклопропановых производных.

Схема 18.7



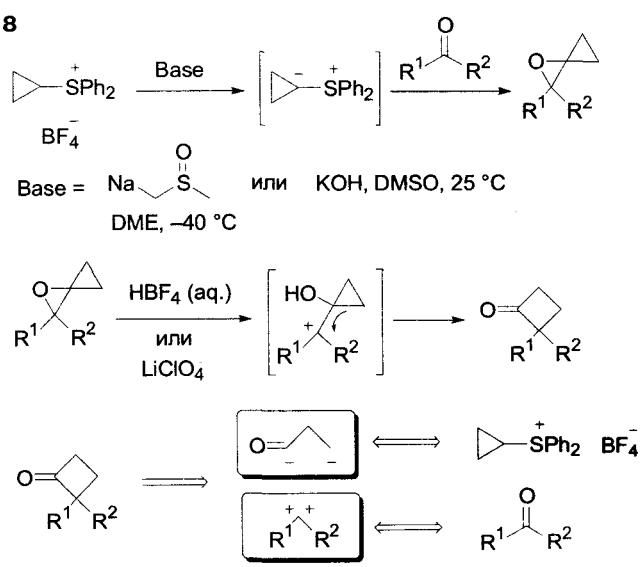
(1)

(2)

Ранее мы отмечали, что реакция илидов серы с альдегидами и кетонами может служить удобным методом синтеза оксиранов (см. гл. 12.4). Этот метод оказался особенно полезным для случая, когда в качестве реагента использовали дифенилсульфонийциклопропилид, поскольку в результате реакции получаются структуры, содержащие спиросочлененные оксирановое и циклопропановое кольца (оксаспиропентановый фрагмент) (уравнение 1, схема 18.8).[16]

Благодаря наличию напряженной системы оксаспиропентана, эти аддукты могут претерпевать самые разнообразные превращения с раскрытием трехчленных циклов. Для целей синтеза наиболее важным из этих превра-

Схема 18.8



(1)

(2)

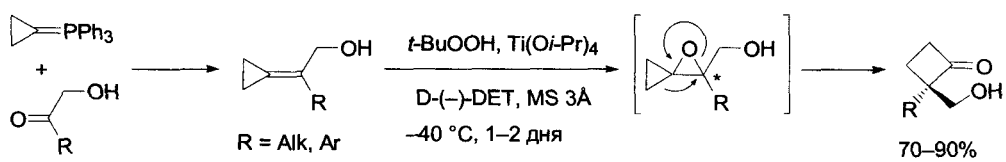
(3)

щений является изомеризация в 2,2-дизамещенные циклобутаноны под действием протонных кислот или мягких кислот Льюиса, которая, очевидно, включает стадии раскрытия оксиранового фрагмента и перегруппировки возникающего 1-гидроксициклопропилкарбокатионного интермедиата (уравнение 2). Эта реакция протекает уже при комнатной температуре, особенно легко при наличии заместителей, стабилизирующих карбокатионный интермедиат.

Превращения, показанные в уравнениях 1 и 2, применимы для альдегидов и кетонов ациклического, алициклического и ароматического рядов и, следовательно, могут рассматриваться как общий метод синтеза 2- или 2,2-замещенных циклобутанонов (реакция спироаннелирования). В терминах ретросинтетического анализа образование циклобутанонов может быть представлено как результат сочетания 1,3-дианионного и 1,1-дикарбокатионного синтонов (уравнение 3).

Ценность методов синтеза циклобутанов из циклопропанов заключается еще и в том, что реакции расширения цикла, как правило, происходят с высокой стереоселективностью. Примером тому является трансформация циклопропилиденалканолов, которые получаются по реакции Виттига, в оптически активные геминально-замещенные циклобутаноны (схема 18.9), причем хиральный центр создается при помощи эпоксидирования по Шарплессу. Образующиеся при этом оксаспиропентановые производные оказались малоустойчивыми, они сполна претерпевали метилциклопропилциклобутановую перегруппировку даже в мягких условиях эпоксидирования. Важно также подчеркнуть, что благодаря доступности обоих энантиомеров хирального катализатора диэтилтартрата этим путем могут быть получены как *R*-, так и *S*-энантиомеры целевых продуктов.[17]

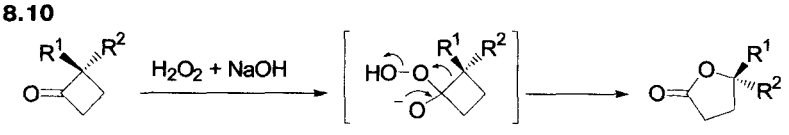
Схема 18.9



Важность разработки препаративно удобного и общего метода получения замещенных циклобутанонов обусловлена, в первую очередь, высокой реакционной способностью этих соединений, которые находят широкое применение как полупродукты органического синтеза. В частности, практически любые циклобутаноны могут окисляться в лактоны по Байеру–Виллигеру (схема 18.10). Реакция протекает в мягких условиях и проходит с сохранением конфигурации по мигрирующему углеродному центру.[16b]

Рассмотренные выше пути построения циклобутановых структур методами внутримолекулярной циклизации или преобразования циклов применя-

Схема 18.10

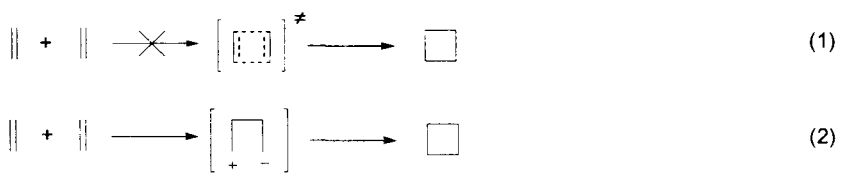


ются для получения только узкого класса структур. В этом отношении значительно выше синтетический потенциал методов, основанных на реакции [2+2]-циклоприсоединения.

18.4 Термическое [2+2]-циклоприсоединение. Возможности использования катализа кислотами Льюиса

Хорошо известно, что термическая перициклическая реакция [2π+2π]-циклоприсоединения, в общем виде показанная в уравнении 1 на схеме 18.11, запрещена по симметрии в силу невозможности эффективного перекрывания граничных орбиталей взаимодействующих алкеновых компонентов. Это, однако, не исключает протекания [2+2]-циклоприсоединения по ступенчатому механизму через образование биполярных интермедиатов (уравнение 2).[18]

Схема 18.11



Очевидно, что полярный механизм [2+2]-циклоприсоединения легче всего может быть реализован при использовании пары алкенов — донорного и акцепторного. Для таких реакций характерна практически полная региоселективность, соответствующая общим закономерностям гетеролитических реакций указанных непредельных соединений, в сочетании с высокой стереоселективностью, что свидетельствует о высокой степени согласованности образования связей.

Некоторые типичные примеры реакций полярного циклоприсоединения представлены в уравнениях 1 и 2а на схеме 18.12 (см.[19]). Показанные превращения успешно применяются в синтезе, первое — для получения функционально замещенных циклобутанов, а второе — как путь образования циклобутенов, которые могут использоваться далее как высокореакционные интермедиаты. Одна из наиболее интересных возможностей использования напряженной системы циклобутена основана на легкости ее электроциклического раскрытия с образованием 1,3-диенового фрагмента (уравнение 2b). Сочетание стадий [2+2]-циклоприсоединения и раскрытия четырехчленного цикла служит удобным методом построения циклов среднего размера, как это показано на примере синтеза сесквитерпенов веллерала и веллеролактона, содержащих систему конденсированных 5- и 7-членного циклов.[20]

Применение кислот Льюиса для дополнительной активации электрофильных компонентов [2+2]-циклоприсоединения позволяет проводить эту реакцию с достаточно широким кругом алкенов-доноров. Так, известно, что в присутствии $AlCl_3$ даже неактивированные олефины способны реагировать с эфирами ацетилендикарбоновой или хлорпропиоловой кислот уже при комнатной температуре (схема 18.13). Следует отметить, что это превращение протекает стереоселективно с сохранением относительного расположения заместителей исходных алкенов.[21]

Схема 18.12

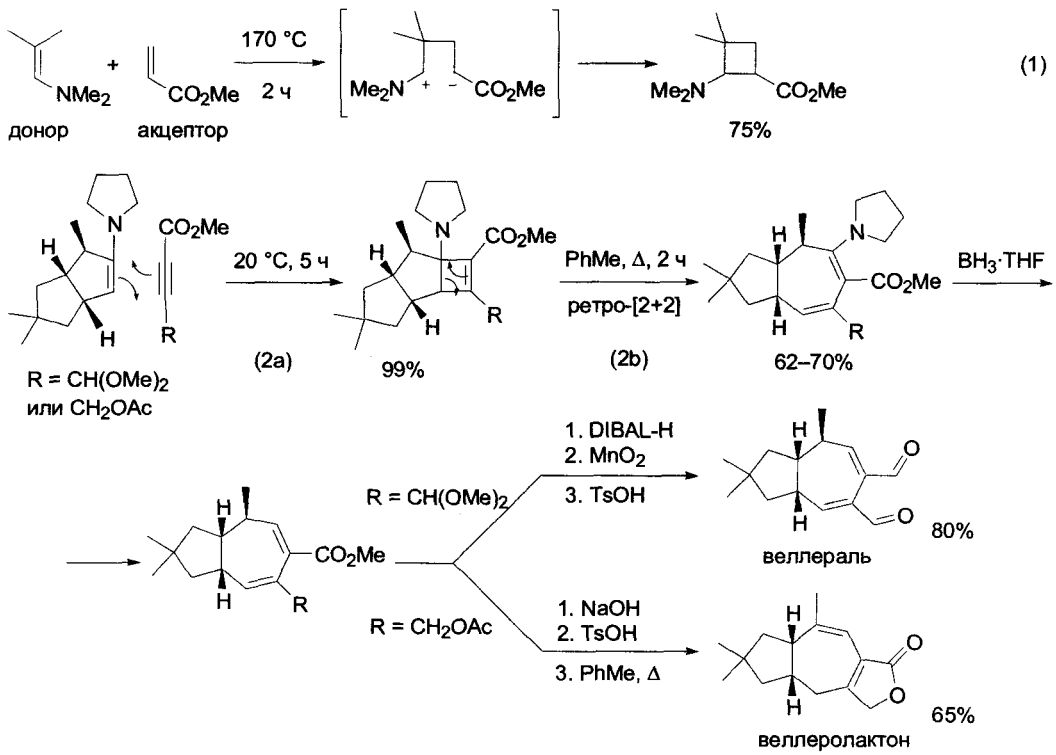


Схема 18.13

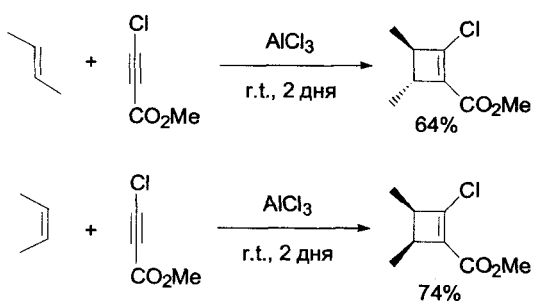
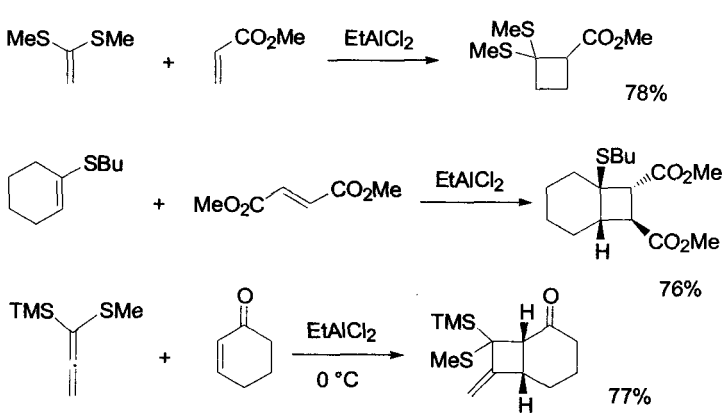


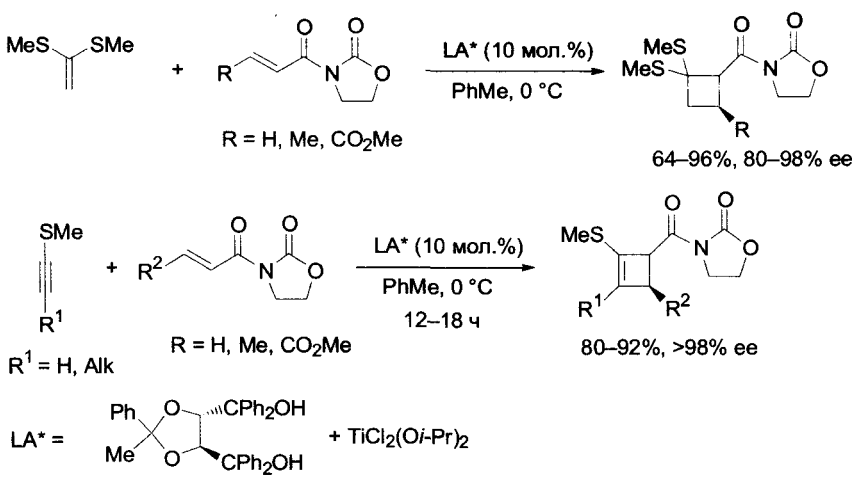
Схема 18.14



Катализируемое кислотами Льюиса [2+2]-циклоприсоединение оказалось особенно удобным методом применительно к алкенам, содержащим алкилтиогруппу (схема 18.14). В роли таких алкенов могут выступать дитиоацетали кетенов, винил- или алленилсульфиды, причем реакции этих субстратов с акцепторами Михаэля различной природы протекают в мягких условиях и, как правило, с хорошими выходами.

Обнаружение эффективности кислот Льюиса как катализаторов термического [2+2]-циклоприсоединения открыло путь к разработке асимметрического варианта этой реакции. Так, титановый комплекс на основе C_2-симметричного диола промотирует сочетание амидов α,β-непредельных кислот со многими серосодержащими алкенами, ацетиленами или алленами, приводя к функционально замещенным производным циклобутана с высокой степенью асимметрической индукции и хорошим выходом (схема 18.15).[22]

Схема 18.15



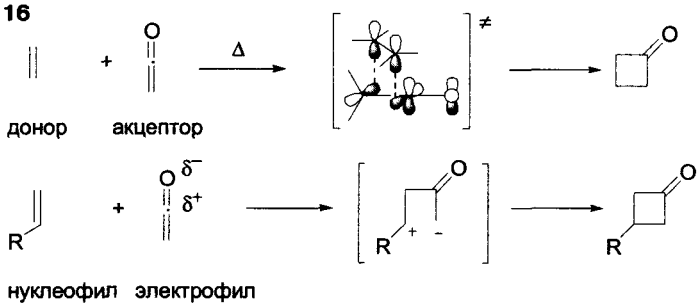
Уникальность и синтетическую значимость рассмотренного метода легко оценить, если учесть, что большинство других подходов к асимметрическому синтезу циклобутановых производных предполагает использование хиральных субстратов или вспомогательных удаляемых лигандов в стехиометрических количествах.

18.5 Кетены в реакциях [2+2]-циклоприсоединения

Наиболее общим и препаративно важным случаем термического [2+2]-циклоприсоединения является реакция кетенов с алкенами.[23] В этом случае перициклический механизм реакции считается возможным, благодаря наличию дополнительных ортогональных орбиталей карбонильной группы, обеспечивающих антараповерхностную топологию перекрывания орбиталей (уравнение 1, схема 18.16).

В то же время поскольку кетены относятся к категории сильных электрофилов, механизм их взаимодействия с алкенами с образованием продуктов циклоприсоединения может быть также представлен в виде ступен-

Схема 18.16

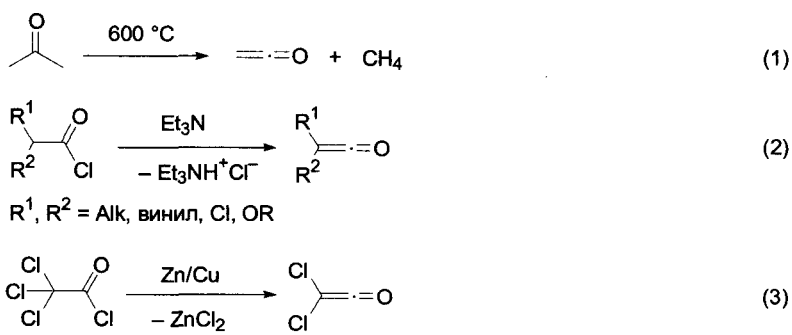


чатого полярного процесса (уравнение 2). Этот механизм хорошо согласуется с наблюдаемой региоселективностью циклоприсоединения для несимметричных алкенов, которая соответствует общим закономерностям Ad_E-процессов.

Для реакций циклоприсоединения с участием кетенов обычно характерна полная стереоселективность образования циклоаддуктов по схеме *син*-присоединения, что свидетельствует о высокой степени согласованности протекания стадий первоначальной электрофильной атаки и замыкания цикла.

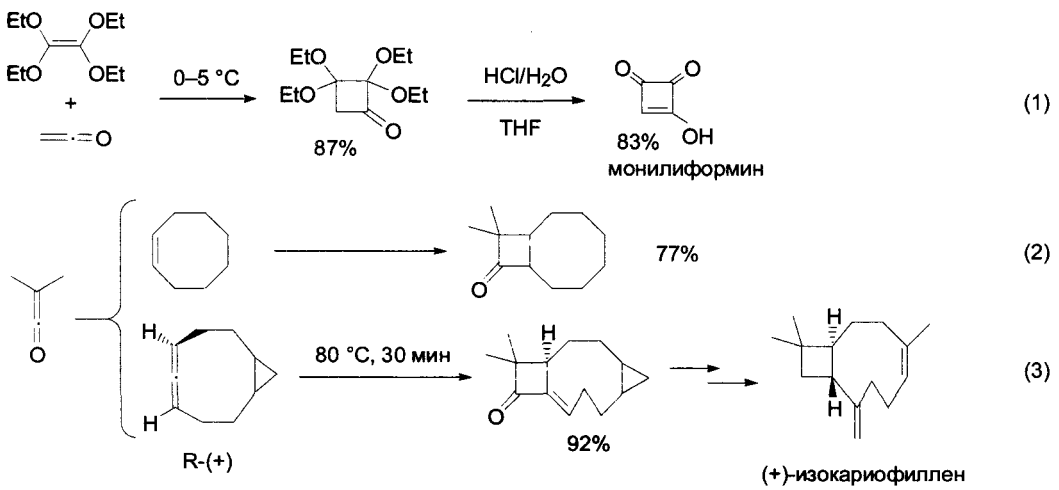
Сам кетен может быть легко получен пиролизом ацетона (уравнение 1, схема 18.17). Однако повышенная склонность кетена к димеризации резко ограничивает возможности его использования в синтезе циклобутанов. Универсальный путь получения замещенных кетенов — дегидрохлорирование хлорангидридов карбоновых кислот (уравнение 2). Восстановительное дегалогенирование хлорангидридов α-хлоркислот может также применяться для генерации кетенов, как это показано для случая дихлоркетена (уравнение 3).

Схема 18.17



Один из немногих примеров эффективного синтетического применения [2+2]-циклоприсоединения с использованием самого кетена представлен в уравнении 1 на схеме 18.18. В этом превращении в качестве алкенового компонента использовался высокоактивный тетраэтоксиэтилен и его реакция с кетеном протекала в мягких условиях при пропускании газообразного кетена.[24] Полученный аддукт далее гидролизовали в монилиформин — один из простейших по структуре природных продуктов, выделяемый из микроорганизма *Fusarium monileforme* и обладающий широким спектром биологической активности. Стоит также отметить, что монилиформин относится к очень сильным органическим кислотам.

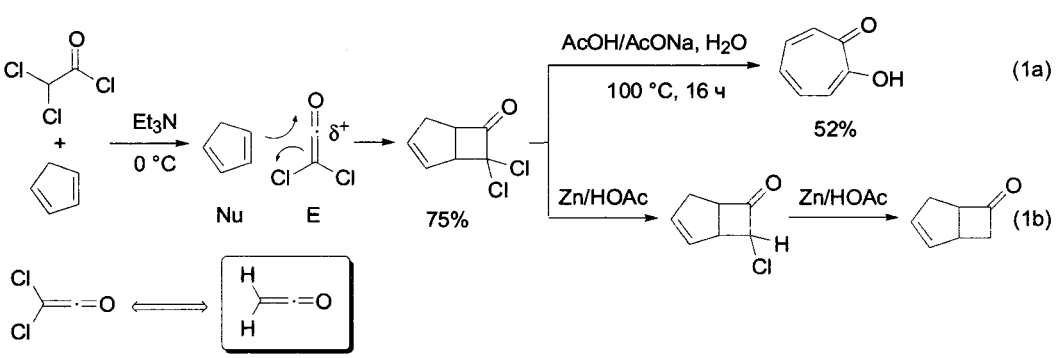
Схема 18.18



В отличие от незамещенного кетена диметилкетен — достаточно стабильное соединение, и он довольно часто используется для построения *гем*-диметилзамещенного циклобутанонового фрагмента, как это показано на примере реакции с циклооктеном (уравнение 2, схема 18.18). Взаимодействие диметилкетена с оптически активным алленом (*R*)-(+)-бицикло[7.1.0]дека-4,5-диеном позволило получить с почти количественным выходом энантиомерно чистый трициклический аддукт — ключевой интермедиат в полном синтезе природного сесквитерпена изокариофиллена (уравнение 3).[25]

Хлоркетены благодаря легкости их генерации *in situ* и высокой реакционной способности, обусловленной наличием электроотрицательных заместителей, являются особенно эффективными реагентами [2+2]-циклоприсоединения.[26] Так, при обработке смеси циклопентадиена и дихлорацетилхлорида триэтиламином генерация дихлоркетена и его реакция с алкеном протекает почти мгновенно при 0 °C и соответствующий циклоаддукт образуется с хорошим выходом (схема 18.19). Гидролиз последнего протекает с раскрытием циклобутанового цикла и приводит к трополону (уравнение 1а).[27] Альтернативная и более часто используемая возможность трансформации α,α-дихлорциклобутанонов основана на легкости их восста-

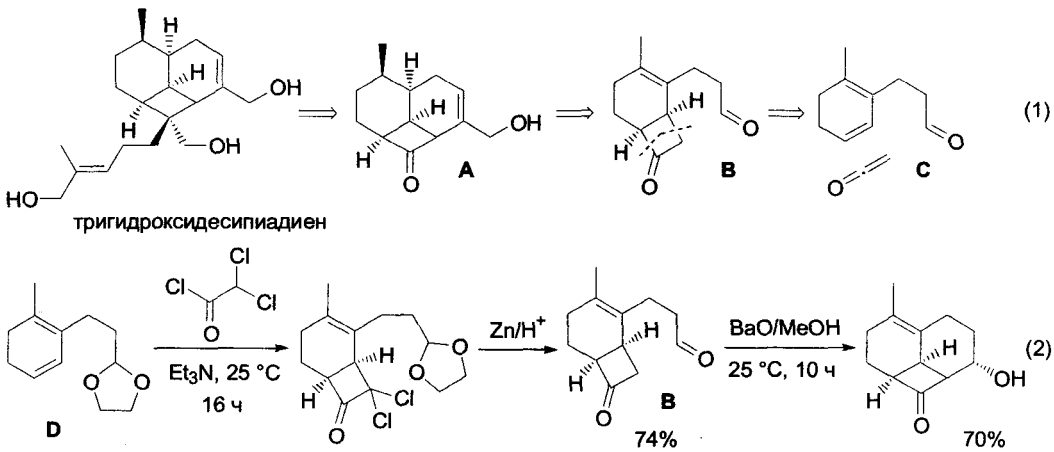
Схема 18.19



новления в системе цинк–уксусная кислота, в результате которого могут быть получены как монохлорциклобутаноны, так и продукты гидрогенолиза обоих атомов хлора (уравнение 1b).

Использование дихлоркетена как эквивалента кетена было очень удачно применено в синтезе тригидроксидесипиадиена — природного дитерпена с уникальным скелетом трицикло[5.3.1.$0^{3,11}$]ундекана (схема 18.20).

Схема 18.20

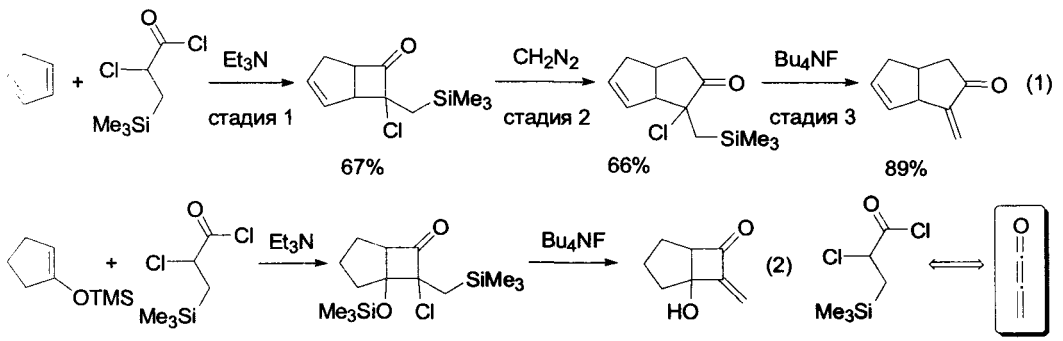


Ретросинтетический анализ целевой структуры, представленный в уравнении 1, позволил предложить схему построения ключевой структуры **A** путем альдольной конденсации из бициклического кетоальдегида **B**, который мог быть получен по реакции [2+2]-циклоприсоединения из циклогексадиена **C**. В реальном синтезе в качестве исходного субстрата был избран замещенный циклогексадиен **D**, содержащий диоксолановую защитную группу (уравнение 2). Его взаимодействие с дихлоркетеном, как и ожидалось, протекало однозначно с образованием показанного циклоаддукта, который далее был превращен в требуемый кетоальдегид **B**. Последующая внутримолекулярная альдольная конденсация привела к аддукту, содержащему ключевой структурный фрагмент целевой молекулы и набор функциональных групп, требуемых для завершения синтеза.[28]

Синтетический потенциал использования циклобутановых производных очень высок в силу особенностей реакционной способности этих напряженных соединений. Достаточно сказать, что за последние 25 лет появилось более 3000 работ, посвященных различным аспектам химии циклобутанов. Значительное число этих работ (более 60%) связано с изучением реакций с расширением цикла, особенно характерных для субстратов, содержащих циклобутаноновый фрагмент.

В уравнении 1 на схеме 18.21 приведены примеры синтеза α-метиленсамещенных бицикло[3.3.0]октанонов из доступных моноциклических производных всего в три стадии. Первой стадией является [2+2]-циклоприсоединение с использованием в качестве кетенового реагента (триметилсилилметил)хлоркетена, генерируемого *in situ* из хлорангидрида β-триметилсилил-α-хлорпропионовой кислоты. Далее полученный аддукт под действием диазометана претерпевает перегруппировку с расширением цикла

Схема 18.21

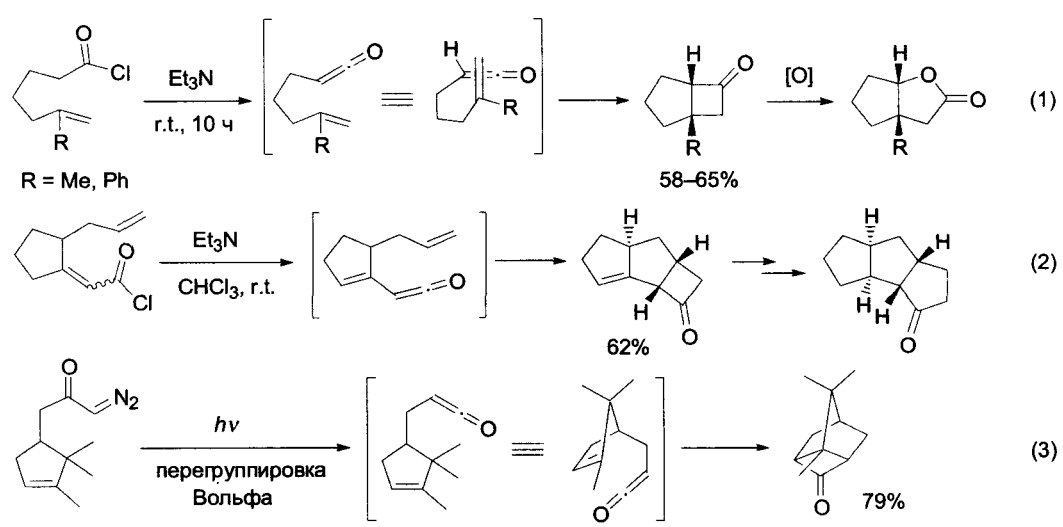


(стадия 2) с последующим 1,2-элиминированием триметилсилилхлорида. Если же первичный циклоаддукт сразу подвергается обработке фторид-ионом, то возможно получение метиленциклобутанового производного (уравнение 2). Легко видеть, что в показанных превращениях исходный реагент выступает в роли эквивалента метиленкетена.[29]

Особенно значим для синтеза внутримолекулярный вариант рассматриваемого типа [2+2]-циклоприсоединения.[30] Наиболее часто в этом варианте использовались субстраты, в которых двойная связь и кетеновый фрагмент соединены трехзвенным мостиком (схема 18.22). Получаемые при этом аддукты могут вовлекаться в реакцию Байера–Виллигера (уравнение 1) [31] или использоваться как субстраты для внедрения метиленового фрагмента (уравнение 2).[32]

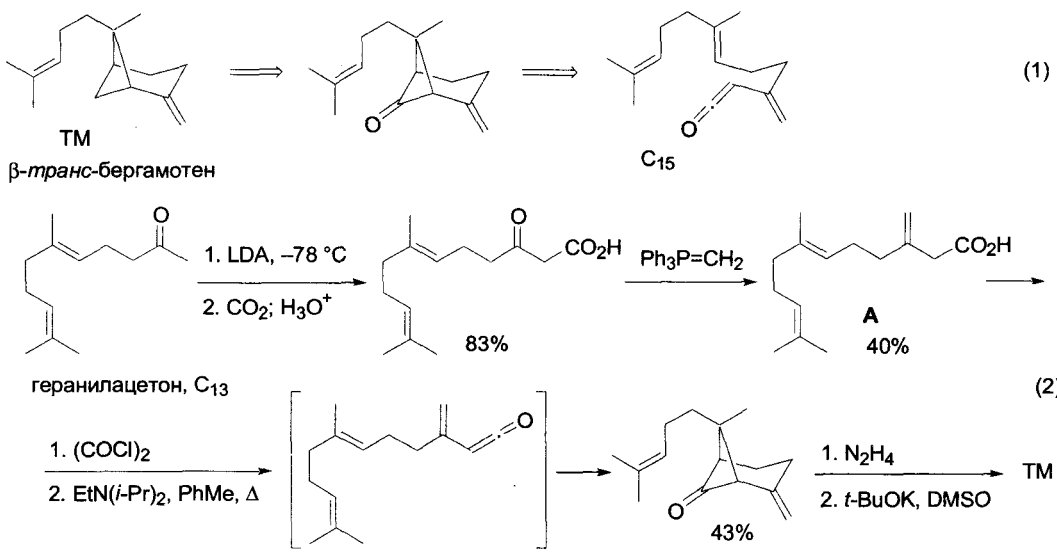
Наконец, в уравнении 3 представлен простой путь синтеза каркасной трициклической структуры, также из моноциклического предшественника, содержащего двойную связь внутри цикла.[33] Интересно отметить, что в последнем случае для генерации кетенового фрагмента оказалось предпочтительным использовать фотохимическую перегеруппировку диазокетонов (перегруппировка Вольфа).

Схема 18.22



В качестве иллюстрации потенциала внутримолекулярной [2+2]-циклизации алкенов с кетенами как стратегического метода на схеме 18.23 приведен пример полного синтеза β-*транс*-бергамотена, природного сесквитерпена.[34] Ретросинтетический анализ целевой структуры был основан на предположении о возможности построения базового углеродного скелета путем внутримолекулярной циклизации (уравнение 1). Синтез ациклического предшественника — карбоновой кислоты **A** — был легко выполнен в три стадии из доступного геранилацетона. Последующая реакция [2+2]-циклоприсоединения гладко протекала в обычных условиях генерации кетенового фрагмента, который в данном случае представлял собой производное винилкетена. Для завершения синтеза потребовалось только восстановление кетогруппы. Таким образом, синтез β-*транс*-бергамотена был выполнен по рекордно короткой схеме — всего 5 стадий из геранилацетона.

Схема 18.23

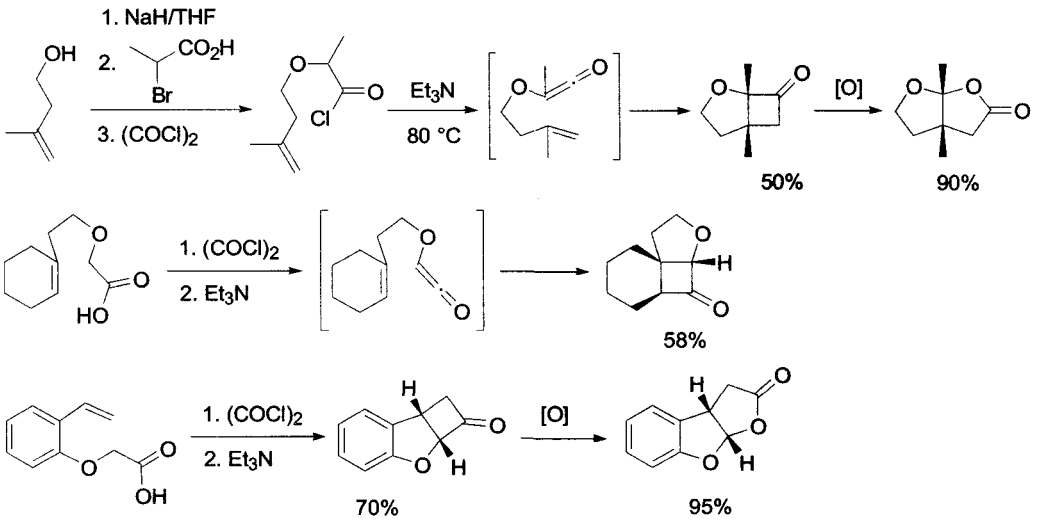


Внутримолекулярная циклизация может также эффективно протекать для субстратов, в которых алкеновый и кетеновый фрагменты связаны через кислородный мостик (схема 18.24).[35] При этом полностью сохраняются рассмотренные выше особенности регио- и стереоселективности циклоприсоединения кетен–олефин. Получаемые аддукты можно непосредственно использовать как функционально замещенные производные циклобутанонов или превращать в соответствующие би- или трициклические лактоны по реакции Байера–Виллигера.

Хотя выходы в превращениях, показанных на схеме 18.24, обычно не превышают 50–60%, этот недостаток компенсируется доступностью требуемых исходных соединений, в качестве которых используются гомоаллильные эфиры α-гидроксикислот, легко получаемые по реакции Вильямсона.

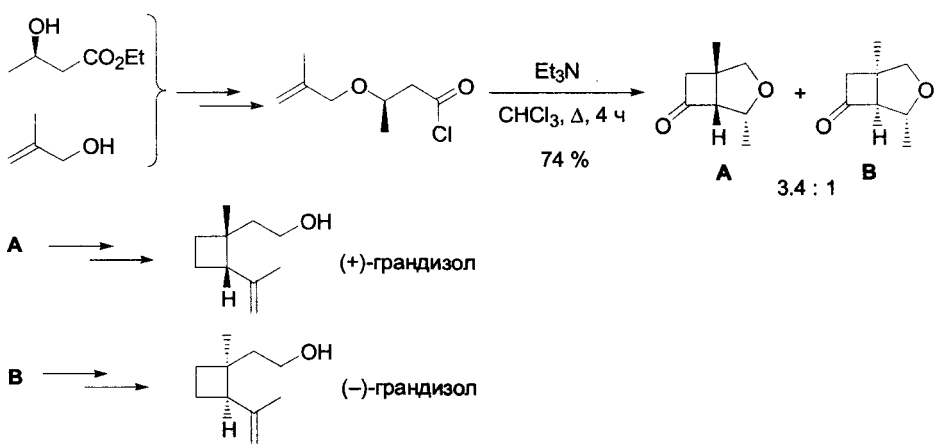
Этот подход удалось удачно применить в полном синтезе обоих энантиомеров грандизола, одного из компонентов мужского полового аттрактанта насекомого-вредителя *Anthonomus grandis* Boheman (схема 18.25).[36]

Схема 18.24



Исходным соединением в этом синтезе служил оптически чистый (*R*)-3-гидроксибутаноат, который превратили в металлиловый эфир. Внутримолекулярная циклизация полученного из него кетена в стандартных условиях протекала гладко и привела к двум диастереомерам бициклического кетона (**A** и **B**), каждый из которых являлся индивидуальным энантиомером. Последующие стадии трансформаций функциональной группы и достройки углеродного скелета позволили превратить изомер **A** в природный энантиомер грандизола, в то время как из **B** был получен его антипод. Интересно, что в случае грандизола оба энантиомера обладали одинаковой биологической активностью, что в общем нехарактерно для большинства природных феромонов.

Схема 18.25

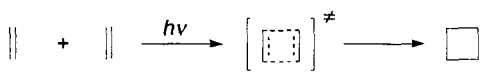


18.6 Фотохимическое [2+2]-циклоприсоединение алкен–енон. Межмолекулярный вариант реакции

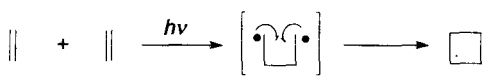
Известно, что перициклический механизм разрешен по симметрии для фотохимического [2+2]-циклоприсоединения, поскольку реакция протекает с участием одного из непредельных компонентов в возбужденном состоянии (уравнение 1, схема 18.26). Однако в действительности такой механизм реализуется в очень редких случаях, и гораздо более обычна ситуация, когда фотохимическое [2+2]-циклоприсоединение протекает по бирадикальному механизму (уравнение 2). Это объясняется тем обстоятельством, что первоначально возникающее при фотовозбуждении синглетное состояние S_1 очень нестабильно и почти мгновенно претерпевает переход в триплетное состояние T_1, представляющее собой бирадикал (см. диаграмму на схеме 18.26).

Наиболее часто используемым вариантом рассматриваемой реакции является фотохимическое циклоприсоединение алкен–енон, что определяется наличием эффективного хромофора в структурах енонов и, следовательно, повышенной легкостью их перехода в возбужденное состояние. Так, n–π*-переход для акролеина происходит при 315 нм, что соответствует энергии возбуждения 90.7 ккал · моль$^{-1}$, в то время как для π–π*-перехода этилена эти величины составляют 165 нм и 173.1 ккал · моль$^{-1}$.

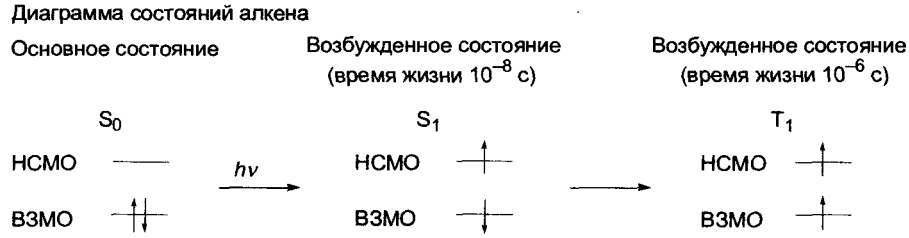
Схема 18.26



(1)



(2)

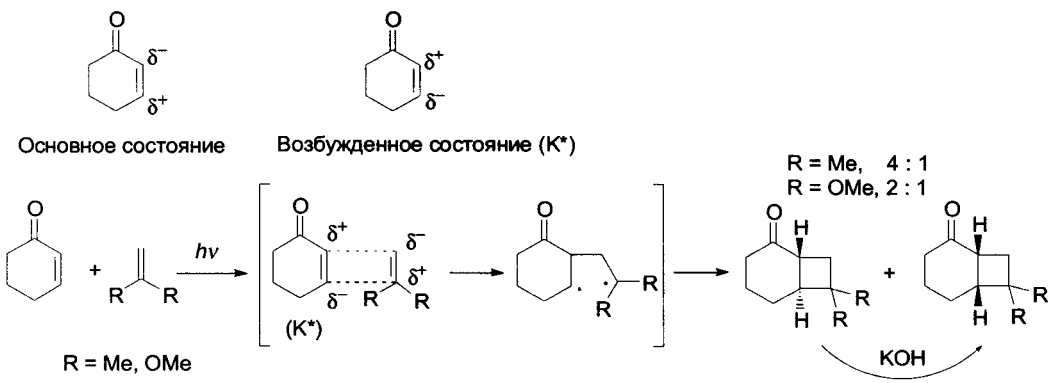


Стереохимические закономерности реакции вполне удовлетворительно интерпретируются в терминах промежуточного образования бирадикалов. Действительно, для перициклического механизма [2π+2π]-реакции, предполагающего согласованное замыкание новых σ-связей, следовало бы ожидать высокой степени стереоселективности образования циклоаддуктов. На самом деле, для фотохимического [2+2]-циклоприсоединения типично образование смесей стереоизомеров — прямое следствие реализации постадийного механизма.

Что касается региоселективности присоединения, то, как правило, в реакции преимущественно образуется один региоизомер.[37] Не вдаваясь в механистические детали объяснения этой закономерности, отметим лишь, что предложена вполне удовлетворительная модель для предсказания регио-

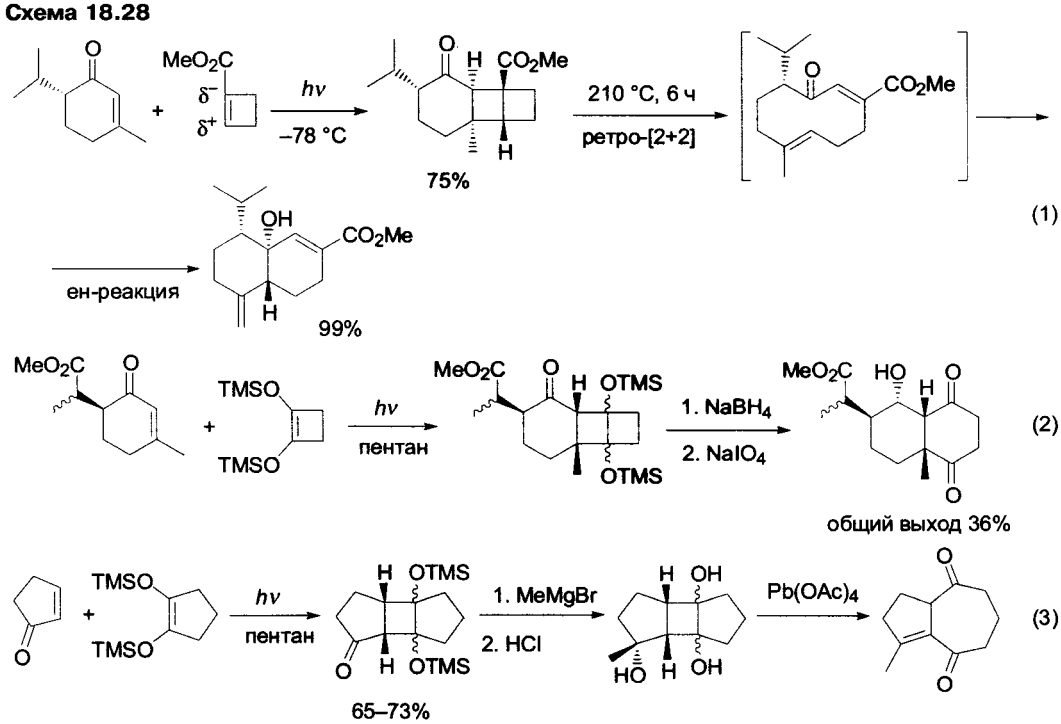
селективности реакции, основанная на представлении об обращении полярности еноновой системы в возбужденном состоянии. Согласно этой модели, региоселективность образования циклоаддуктов определяется полярными взаимодействиями при образовании промежуточного комплекса олефина и кетона в возбужденном состоянии (схема 18.27).[38]

Схема 18.27



Это эмпирическое правило может быть проиллюстрировано на примере региоселективного присоединения 1,1-дизамещенных алкенов к циклогексенону. В результате реакции получаются смеси *цис*- и *транс*-бициклов с преобладанием *транс*-изомера, который под действием оснований эпимеризуется в практически чистый *цис*-изомер.

Схема 18.28



Последовательность стадий фотоциклоприсоединения и электроциклического раскрытия циклобутанового фрагмента была успешно применена в серии работ по энантиоселективному синтезу ряда природных сесквитерпенов, содержащих *транс*-декалиновый цикл. Так, аддукт, полученный из оптически активного 6-изопропил-3-метилциклогекс-2-енона и метоксикарбонилциклобутена, подвергался термолизу, причем первоначально образующийся продукт раскрытия центрального циклобутанового фрагмента далее в тех же условиях претерпевал ен-реакцию с образованием искомой *транс*-декалиновой системы (уравнение 1, схема 18.28).[39]

В уравнениях 2 (см.[40]) и 3 (см.[41]) показаны примеры эффективного использования фотохимического [2+2]-циклоприсоединения в синтезе линейно сочлененных трициклических систем 6-,4-,4- и 5-,4-,5-членных циклов. После восстановления кетогруппы и гидролиза силильных эфиров фрагмент 1,2-диола был подвергнут окислительному расщеплению, что обеспечило возможность получения 1,4-дикетонов *цис*-декалинового ряда или производных гидроазулена.

Еще одна из возможностей синтетического использования продуктов [2+2]-циклоприсоединения енон–олефин может быть реализована по схеме катионоидных перегруппировок, как это показано на схемах 18.29 и 18.30.

В первом из этих примеров описан короткий (всего три стадии) синтез кариофилленового спирта.[42] Первой стадией этого синтеза является межмолекулярное фотоциклоприсоединение с участием двух C_7-компонентов, в результате которого образуется трициклический аддукт, содержащий 14 из требуемых 15 атомов углерода целевой молекулы. Далее следует присоединение метиллития и катионоидная перегруппировка полученного спирта, движущей силой которой является превращение [4.2.0]-бициклического фрагмента в менее напряженную [3.2.1]-бициклическую систему. Показанный пример относится к тем редким схемам полного синтеза, где полностью отсутствуют какие-либо неконструктивные стадии типа трансформаций функциональных групп или постановки и снятия защит.

На схеме 18.30 продемонстрировано эффективное использование аллена в качестве алкенового компонента в реакции [2+2]-циклоприсоединения.[43] Полученный при этом трициклический кетон был использован как общее исходное соединение для синтеза мезилатов двух диастереомерных спиртов,

Схема 18.29

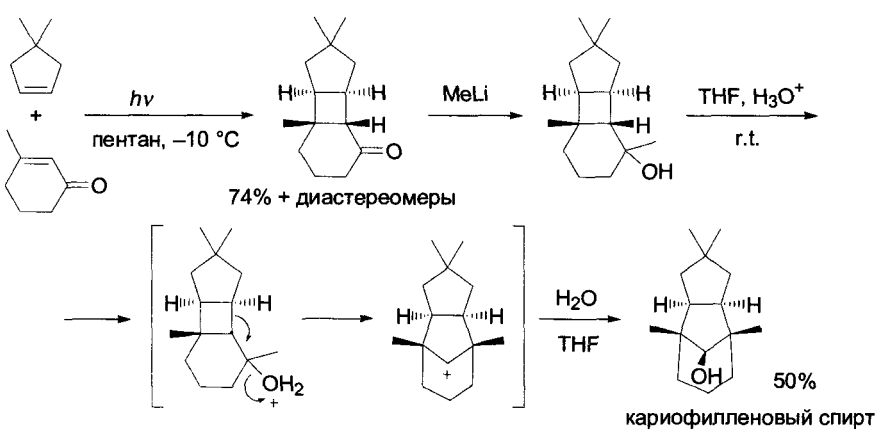
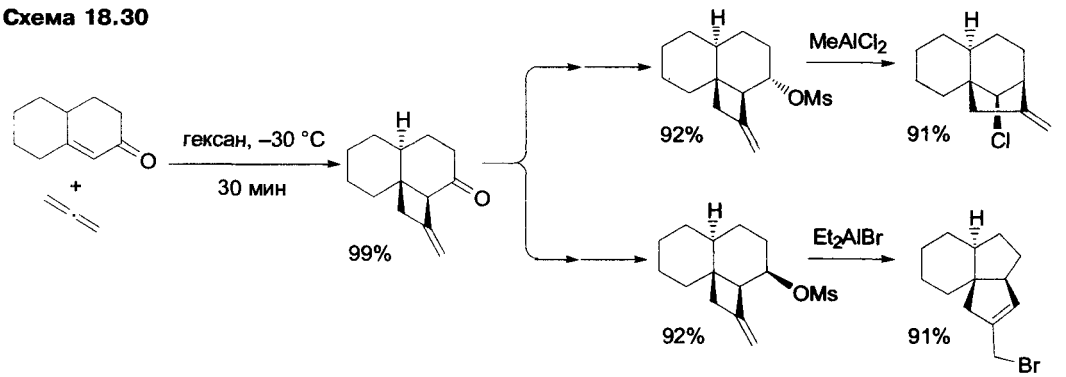


Схема 18.30

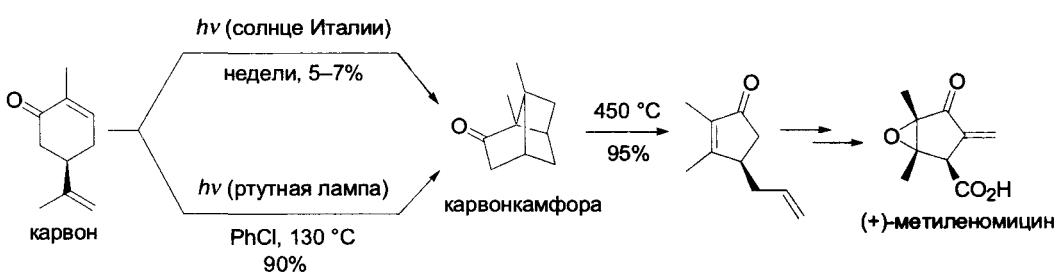


которые далее претерпевали катионоидную перегруппировку при действии кислот Льюиса. Эта перегруппировка протекала стереоселективно и в зависимости от конфигурации спирта селективно приводила либо к мостиковой трициклической системе, либо к 6,5,5-ангулярно сочлененной системе.

18.7 Внутримолекулярный вариант фотохимического присоединения алкен–енон

Возможность использования света для инициирования органических реакций была впервые изучена почти 100 лет назад итальянским химиком Чиамичианом, который показал, что под действием солнечного света наблюдается медленное превращение природного диенона карвона в изомерный продукт, не содержащий двойных связей, для которого была предложена трициклическая структура карвонкамфоры (схема 18.31).[44] Это превращение и оказалось первым примером внутримолекулярной фотоциклизации енон–алкен, хотя выход карвонкамфоры в этой реакции составил всего 5–7%.

Схема 18.31

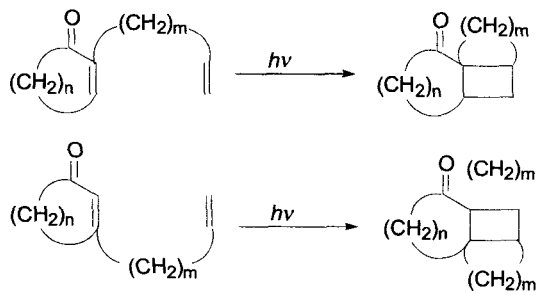


Позднее было найдено, что карвонкамфора может быть получена с почти количественным выходом, что позволило использовать этот циклоаддукт как исходное соединение в энантиоселективном синтезе антибиотика метиленомицина.[45]

В настоящее время внутримолекулярное фотохимическое [2+2]-циклоприсоединение алкен–енон прочно утвердилось в практике органического синтеза как один из эффективнейших методов построения структур полициклических соединений.[45]

Реакции α- и β-алкенилзамещенных енонов в общем виде представлены на схеме 18.32. Как правило, циклоприсоединение протекает с хорошими выходами, причем эффективность превращения малочувствительна к структурным особенностям субстратов, будь то размер цикла енона, положение алкенильного заместителя или характер его замещения, а также наличие гетероатомного заместителя в связывающей цепочке.

Схема 18.32

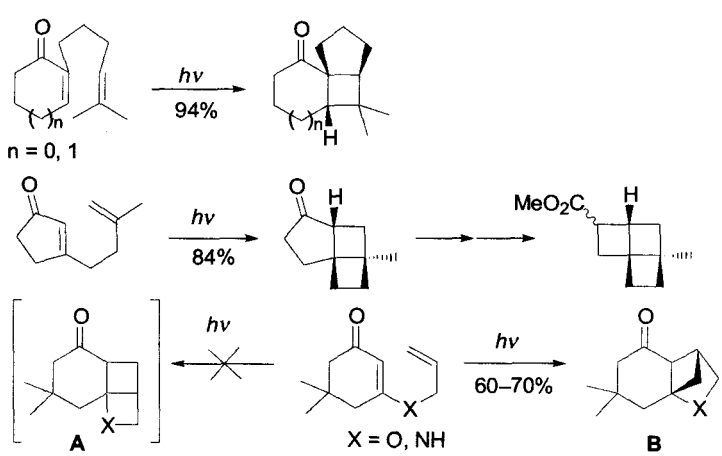


Для субстратов, содержащих три звена в цепи, связывающей олефиновый и еноновый фрагменты, характерно образование аддуктов с ангулярно сочлененной трициклической системой 6-, 4- и 5-членного или 5-, 4- и 5-членного циклов (уравнение 1, схема 18.33).[46]

Если в этой цепи два звена, то региоселективность образования циклоаддуктов может изменяться в зависимости от особенностей строения алкенильного остатка. Так, селективное образование трициклических производных, включающих 5-, 4- и 4-членные циклы, характерно для субстратов, содержащих изобутенильный остаток (уравнение 2). Отметим, что полученный при этом аддукт был далее превращен в производное, содержащее систему трех 4-членных циклов.[47]

Интересно, что для 3-аллилокси- и 3-аллиламиноциклогексенонов, в структуре которых еноновый и олефиновый фрагмент также разделены двумя звеньями, наблюдается образование не ангулярной (**A**), а мостиковой

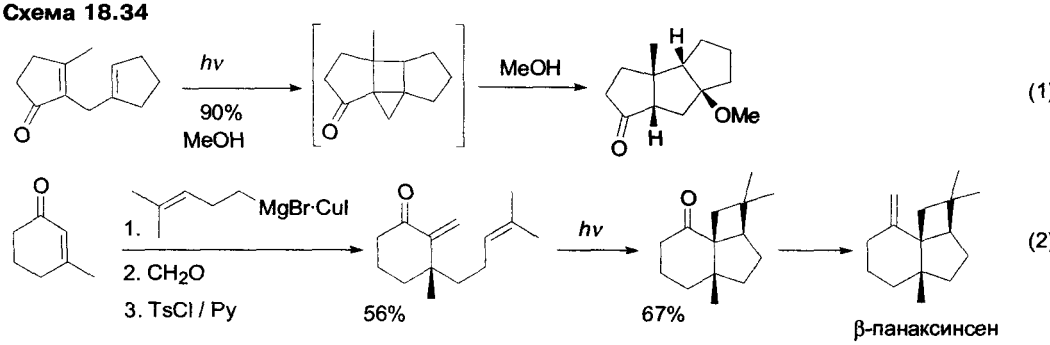
Схема 18.33



(**B**) структуры, что соответствует обращенной региоселективности циклоприсоединения (уравнение 3).[48]

Если в цепи, разделяющей енон и алкен, лишь одно звено, то, как правило, фотоциклоприсоединение не происходит. Одно из немногих исключений представлено в уравнении 1 на схеме 18.34. Здесь первичный продукт фотоциклизации выделить не удалось, и в результате реакции был получен линейно сочлененный трициклопентаноид. Предполагается, что образование этого продукта происходит в результате раскрытия трехчленного цикла в крайне напряженном фотоциклоаддукте.

Схема 18.34



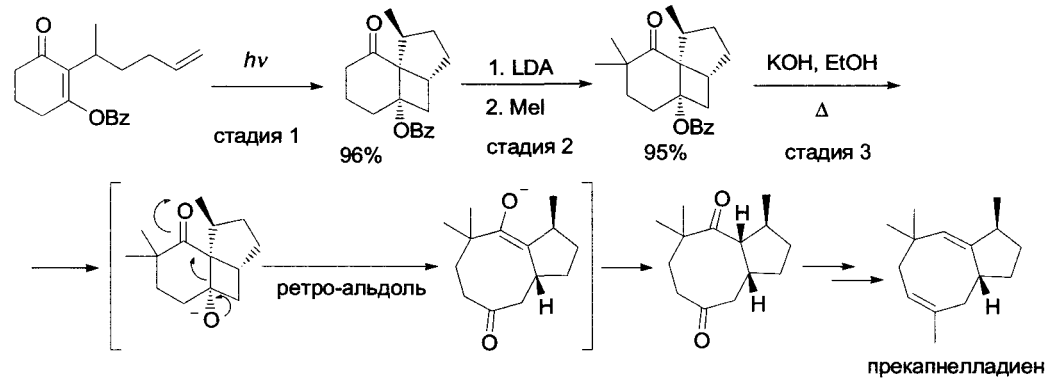
Дополнительные синтетические возможности открываются при использовании в качестве субстратов циклоалкенонов с экзометиленовой двойной связью. В таких случаях образуются аддукты, содержащие ангулярную трициклическую систему.[49] В уравнении 2 приведен пример такого рода превращения, как одна из стадий полного синтеза сесквитерпена β-панаксинсена, одного из компонентов экстракта женьшеня.[50]

Уместно подчеркнуть, что субстраты реакций, показанных на схемах 18.33 и 18.34, в большинстве случаев могут быть легко получены в 2—3 стадии из доступных предшественников. Это обстоятельство в сочетании с богатым потенциалом использования высокой реакционной способности циклобутансодержащих аддуктов сделали возможным развитие новых синтетических подходов, в основу которых положено применение [2+2]-фотоциклоприсоединения как ключевой стадии при построении углеродного скелета.

Так, удалось реализовать короткий синтез прекапнелладиена — природного сесквитерпена с довольно необычным скелетом бицикло[6.3.0]ундекана (схема 18.35). Исходным соединением в этом синтезе служил алкенилциклогексенон, полученный с хорошим выходом в две стадии из циклогексан-1,3-диона (дигидрорезорцина). Циклоприсоединение протекало стереоселективно с почти количественным выходом (стадия 1). Полученный аддукт вводили в реакцию геминального бис-метилирования (стадия 2), после чего последовала фрагментация (стадия 3), позволившая разомкнуть центральное циклобутановое кольцо и таким образом перейти от ангулярно сочлененной системы 6-, 4- и 5-членного циклов к бицикло[6.3.0]ундекановой системе.[51]

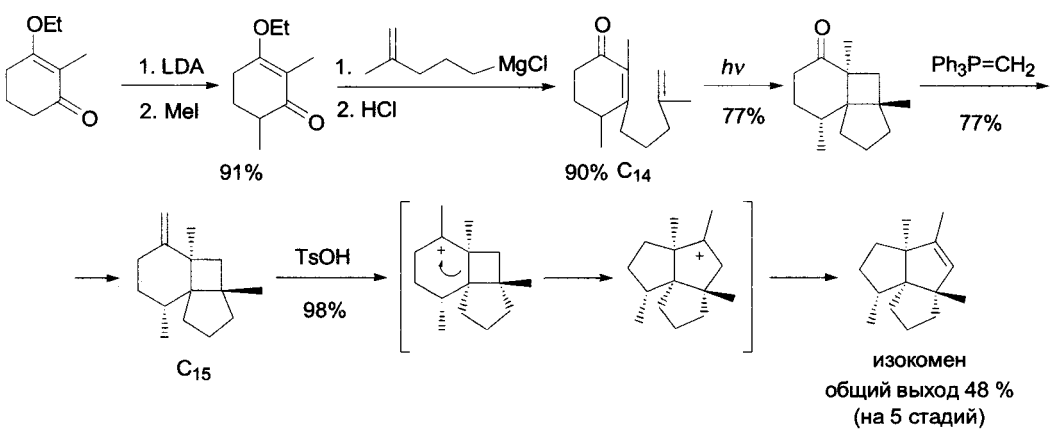
Другой и не менее эффективный путь преобразования одной трициклической системы в систему ангулярно сочлененных природных триквинанов представлен на схеме 18.36 на примере синтеза изокомена. В этом синтезе

Схема 18.35



также использовали дигидрорезорцин в качестве исходного соединения, из которого в несколько стадий был получен требуемый алкенилциклогексенон состава C_{14}. Далее было осуществлено стандартное фотоциклоприсоединение с последующим метиленированием карбонильной группы по Виттигу. Заключительная стадия, включающая преобразование углеродного скелета, протекала легко и однозначно в условиях протонного катализа, давая с практически количественным выходом целевой продукт синтеза — изокомен.[52]

Схема 18.36



Краткость, простота и эффективность исполнения выгодно отличают показанный синтез изокомена от десятка других. Пожалуй, можно даже утверждать, что эта пятистадийная схема ближе всего отвечает критериям идеального органического синтеза — дешевые исходные соединения и реагенты, никаких лишних стадий и трудоемких операций разделения смесей продуктов. Стоит еще добавить, что в отличие от подавляющего большинства полных синтезов рассмотренный синтез был выполнен всего одним химиком.

[2+2]-Фотоциклоприсоединение находит очень широкое применение в синтезе полициклических структур как стратегическая реакция при построении самых различных напряженных фрагментов. Достаточно вспомнить,

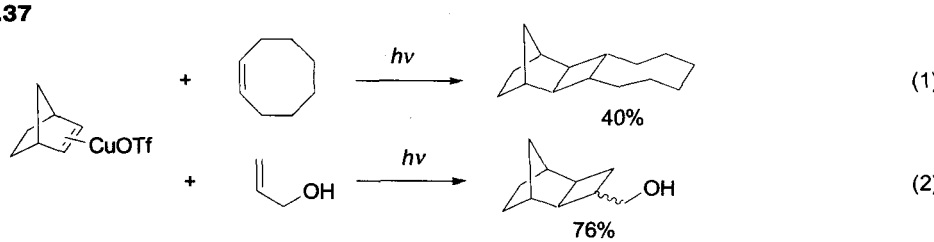
что именно этот метод был использован при получении таких уникальных структур, как бензол Дьюара, призман, тетраэдран и кубан. Каждый из этих синтезов по своему замечателен и, безусловно, очень поучителен. Тем не менее мы сочли излишним включать обсуждение этих работ в настоящую книгу, поскольку подробный анализ проблем синтеза этих соединений содержится в ряде других публикаций.[53]

18.8 [2+2]-Фотоциклоприсоединение олефинов, катализируемое трифлатом меди

Как уже отмечалось, алкены, не содержащие электроноакцепторных групп, сами по себе не могут использоваться в фотохимических процессах в обычных условиях УФ-облучения. Хотя в ряде случаев это ограничение удается обойти при использовании фотосенсибилизатора, с синтетической точки зрения более общим и полезным является метод, основанный на использовании солей переходных металлов (главным образом, меди(I)) в качестве катализаторов фотоциклизации. Возможность использования этих солей обусловлена легкостью образования π-комплексов при их взаимодействии с алкенами и тем фактом, что в УФ-спектрах комплексов появляются две интенсивные полосы поглощения при 230–241 нм и 260–288 нм. Благодаря этому становится возможным фотовозбуждение двойной связи алкенов, не содержащих дополнительных хромофоров, в стандартных условиях.[54]

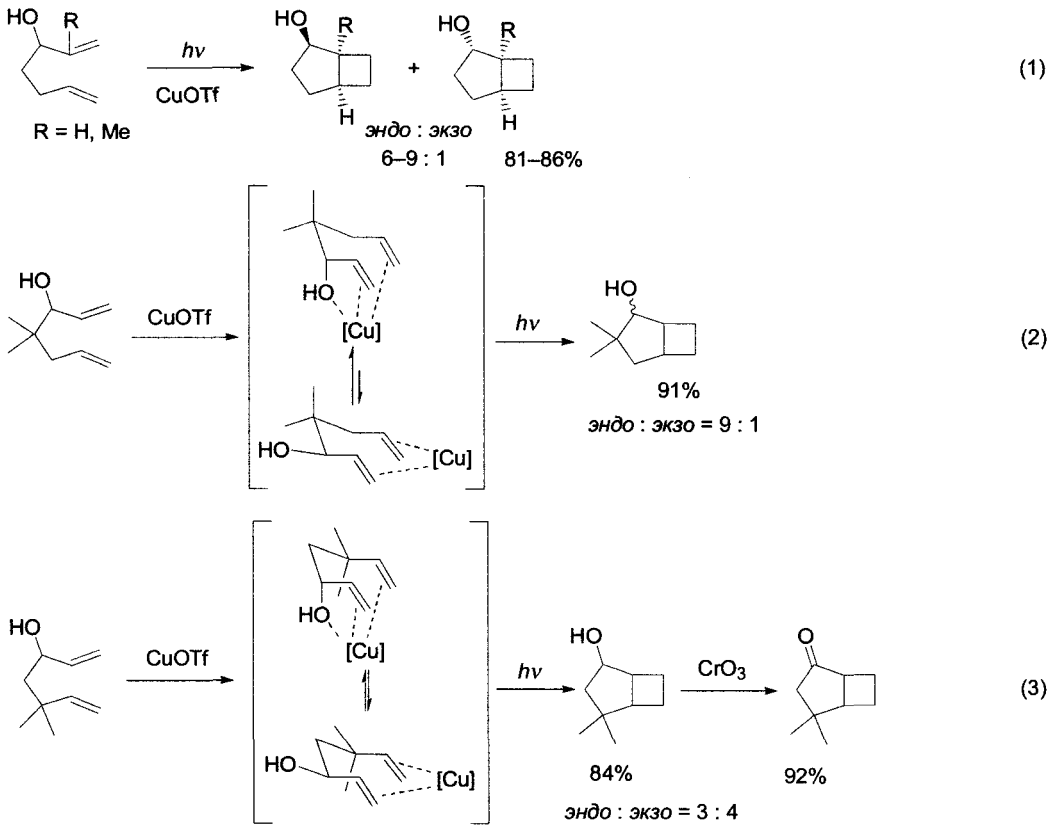
Характерная особенность фотохимических реакций алкенов, катализируемых солями меди, заключается в легкости образования димеров — продуктов [2+2]-циклоприсоединения, что наблюдалось для таких субстратов, как циклопентен или циклогексен, и в еще большей степени — для норборнена и его аналогов. На некоторых примерах была также показана возможность использования этой реакции применительно к парам алкенов, один из которых (например, норборнен) образует особенно стабильные комплексы с трифлатом меди (уравнения 1 и 2, схема 18.37). При этом было замечено, что наиболее эффективны реакции с участием аллильных спиртов (уравнение 2), что, по-видимому, связано с дополнительной возможностью межмолекулярного комплексообразования с участием атома кислорода.[55]

Схема 18.37



В условиях катализа трифлатом меди легко протекает внутримолекулярное [2+2]-фотоциклоприсоединение, в котором в качестве субстратов используются 1,6-диены — производные аллиловых спиртов или эфиров. Примеры, показывающие эффективность использования этой реакции в синтезе производных бицикло[3.2.0]гептан-2-олов на основе легкодоступных 3-гидроксигепта-1,6-диенов, приведены в уравнениях 1–3 на схеме 18.38 (см.[56]).

Схема 18.38

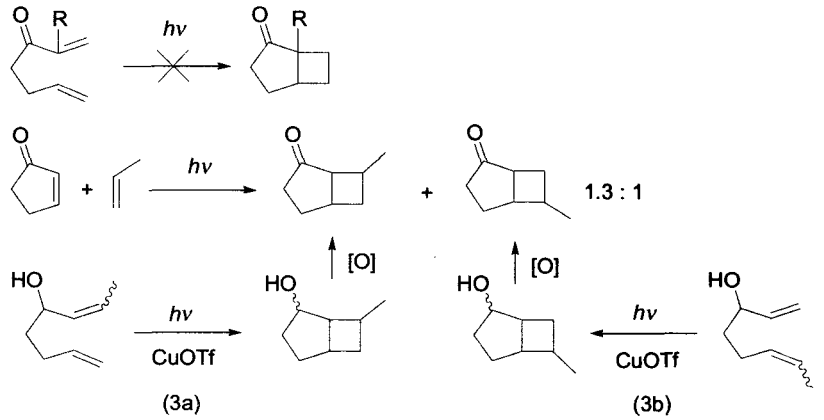


Что касается *эндо/экзо*-селективности этих превращений, то она в значительной степени зависит от природы заместителя в исходных субстратах и, как предполагается, может определяться сравнительной стабильностью образующихся промежуточных *эндо*-тридентатного и *экзо*-бидентатного комплексов меди (уравнения 2 и 3).

Один из путей синтетического использования получаемых бициклических аддуктов предполагает их окисление в соответствующие кетоны, обычно протекающее с почти количественным выходом (уравнение 3).

Здесь следует подчеркнуть, что бицикло[3.2.0]гептаноны подобного типа не могут быть получены по уже хорошо знакомой нам схеме внутримолекулярного фотоциклоприсоединения енон–олефин, поскольку последняя реакция неэффективна в применении к ациклическим субстратам (уравнение 1, схема 18.39). Отметим также, что хотя межмолекулярный вариант фотоциклизации енон–олефин вполне применим в синтезе бицикло[3.2.0]-гептанонов (см. выше), но при этом в случае несимметричных алкенов часто наблюдается образование смесей региоизомерных продуктов (уравнение 2). Этого недостатка, естественно, лишен путь, включающий стадии внутримолекулярной фотоциклизации диенолов и окисления получающихся бициклических спиртов (уравнения 3а и 3b).[57]

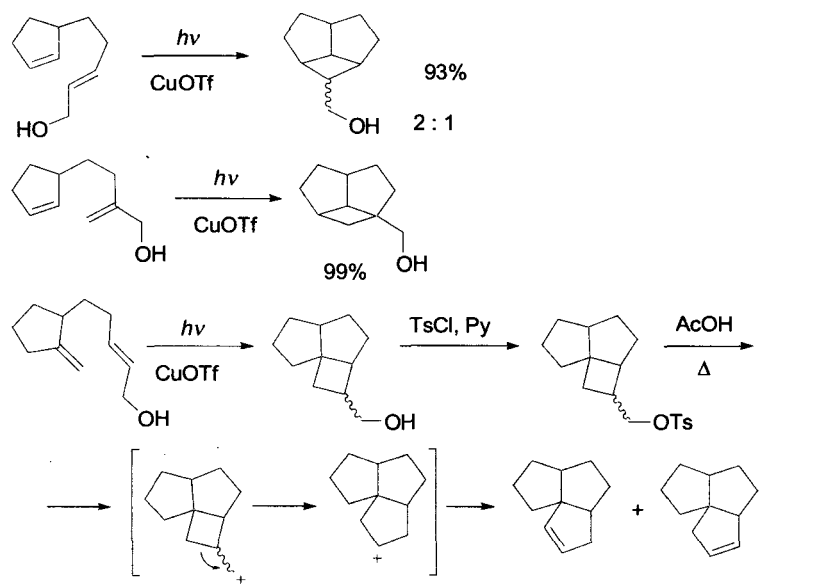
Схема 18.39



В уравнениях 1–3 на схеме 18.40 показаны примеры фотохимической циклизации, в которых субстратами служат производные циклопентена, содержащие гомоаллильный фрагмент в боковой цепи.[58] Во всех этих случаях реакция протекает с выходами, близкими к количественным, и приводит к трициклическим соединениям, которые чрезвычайно сложно получить другими путями (в том числе и по схеме фотоциклизации енон–олефин). Один из возможных путей использования продуктов показанного типа включает карбокатионную перегруппировку, проходящую в условиях гетеролитического разрыва связи C–O (уравнение 3).

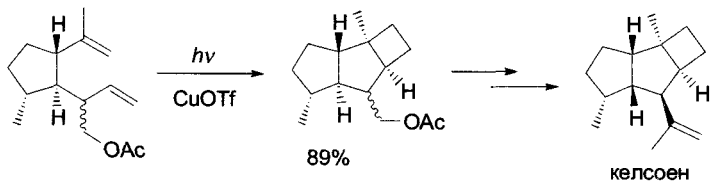
Если же перейти от производных циклопентена к 1,2-винилаллилзамещенным циклопентанам, то в результате внутримолекулярной фотоциклизации могут быть получены линейно сочлененные трициклические производные, включающие 5-, 5- и 4-членные циклы. Именно такой подход был

Схема 18.40



использован на ключевой стадии полного синтеза сесквитерпена келсоена (схема 18.41). Циклизация протекала с высоким выходом и полным контролем стереохимии вновь образующихся стереоцентров. Таким образом, на этой стадии был получен трициклический продукт, содержащий почти полный углеродный скелет целевой структуры с требуемой конфигурацией четырех из шести хиральных центров, присутствующих в молекуле келсоена.[59]

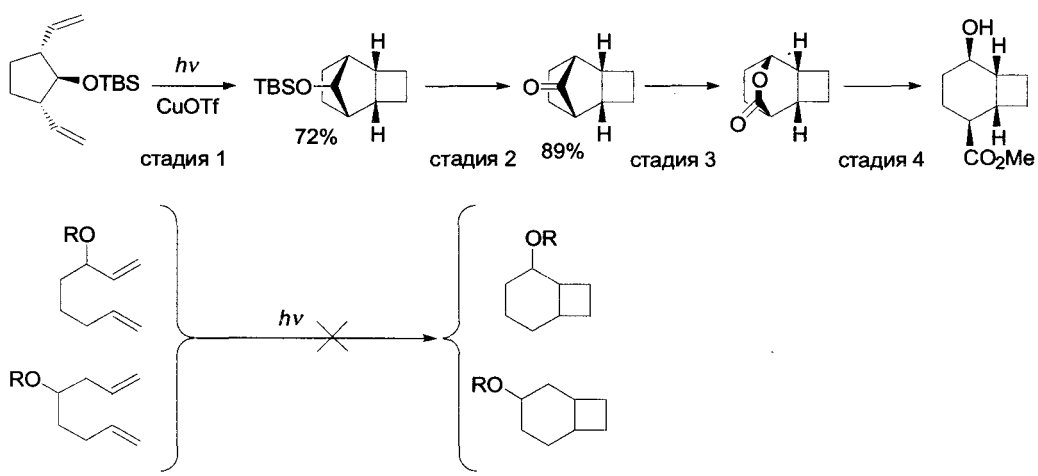
Схема 18.41



Очень интересный аспект синтетического использования катализируемого [2+2]-фотоциклоприсоединения представлен на схеме 18.42. В качестве субстрата использовано производное 2,5-*цис*-дивинилциклопентанола, циклизация которого приводит к получению с хорошим выходом практически чистого *эндо*-изомера трициклического аддукта (стадия 1). Удалением защиты и окислением этот аддукт был далее превращен в соответствующий трициклический кетон (стадия 2). Последний под действием фермента монооксигеназы претерпевал окисление по Байеру–Виллигеру, в результате чего был получен с хорошим выходом лактон в виде практически индивидуального энантиомера (стадия 3), а из него соответствующий гидроксиэфир (стадия 4). Таким образом, конечным результатом этой цепочки превращений был энантиоселективный синтез функциональнозамещенного бицикло[4.2.0]октана — перспективного полупродукта в синтезе ряда природных соединений.[60]

Значимость этого синтеза состоит прежде всего в том, что все попытки использовать другой, более простой путь получения производных бицикло-

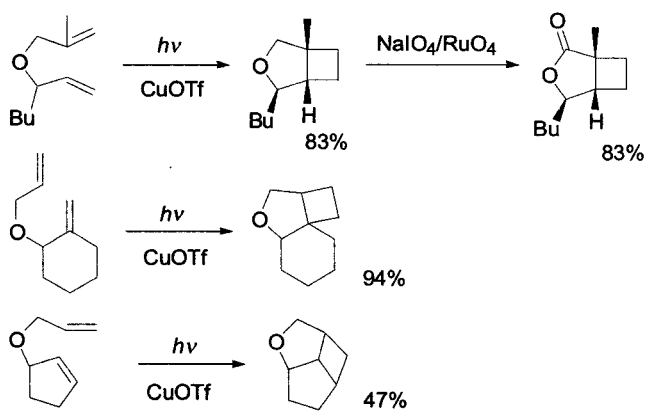
Схема 18.42



[4.2.0]октана по схеме внутримолекулярного фотоциклоприсоединения ациклических 1,7-диенов оказались безрезультатными.

Включение гетероатома в состав цепи 1,6-диеновой системы не оказывает заметного влияния на эффективность и направленность образования циклоаддуктов в условиях катализируемого фотоциклоприсоединения. Так, циклизация замещенного бис-аллилового эфира протекает диастереоселективно, приводя к производному 3-оксабицикло[3.2.0]гептана с высоким выходом (уравнение 1, схема 18.43). Полученный аддукт может быть далее превращен в соответствующий лактон по реакции окисления в присутствии тетраоксида рутения. Аналогичные превращения могут быть также проведены для субстратов, содержащих циклоалкенильные фрагменты, что может использоваться в синтезе трициклических аддуктов с различным характером включения фрагмента оксабицикло[3.2.0]гептана в циклический скелет (уравнения 2 и 3).[54]

Схема 18.43



18.9 Литература

1. (a) W.Markownikoff, A.Krestownikoff *Annalen* **1881**, *208*, 333; (b) подробнее об истории открытия циклобутанов, см. W.H.Perkin *J. Chem. Soc.* **1929**, 1347
2. (a) D.Bellus, B.Ernst, Cyclobutanones and Cyclobutenones in Nature and in Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 797-827; (b) E.Lee-Ruff, G.Mladenova, Enantiomerically Pure Cyclobutane Derivatives and their Use in Organic Synthesis, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449-1483
3. D.S.Connor, E.R.Wilson *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4925
4. (a) K.Alder, H.A.Dortmann *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1492; (b) E.Vogel, W.Maier, J.Eimer *Tetrahedron Lett.* **1966**, 655
5. A.K.Sadana, R.K.Saini, W.E.Billups, Cyclobutarenes and Related Compounds, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539-1602
6. (a) P.D.Brewer, J.Tagat, C.A.Hergrueter, P.Helquist *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4573; (b) C.K.Bradsher, D.A.Hunt *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4608
7. E.Akguen, M.B.Glinski, K.L.Dhawan, T.Durst *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2730
8. I.S.Aidhen, J.R.Ahuja *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5431
9. (a) W.H.Perkin *J. Chem. Soc.* **1887**, *51*, 1; (b) H.M.Walborsky *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2941
10. R.K.Boeckman Jr., M.R.Reeder *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6456
11. D.Seebach, N.R.Jones, E.J.Corey *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 300
12. K.Krohn, G.Boerner *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6063

13. L.Fitjer, U.Quabeck, *Synthesis* **1987**, 299
14. J.J.Bloomfield *Tetrahedron Lett.* **1968**, 587
15. E.Nakamura, I.Kuwajima *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 961
16. (a) B.M.Trost, M.J.Bogdanowicz *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5311; (b) B.M.Trost, M.J.Bogdanowicz *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5321; (c) B.M.Trost, New Alkylation Methods, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 85-92; (d) B.M.Trost, D.Keeley, M.J.Bogdanowicz *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3068
17. (a) H.Nemoto, H.Ishibashi, M.Nagamochi, K.Fukumoto *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1707; (b) H.Nemoto, K.Fukumoto, A Novel Domino Route to Chiral Cyclobutanones and its Function as Cornerstone in the Synthesis of Versatile Natural Products, *Synlett* **1997**, 863-875
18. J.E.Baldwin, Thermal Cyclobutane Ring Formation, Comprehensive Organic Synthesis, B.M.Trost, I.Fleming (Eds.), Pergamon Press, Oxford, 1991, vol 5, p 63
19. K.C.Brannock, A.Bell, R.D.Burpitt, C.A.Kelly *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 625
20. J.Froborg, G.Magnusson *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6728
21. B.B.Snider, D.M.Roush, D.J.Rodini, D.Gonzalez, D.Spindell *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2773
22. K.Narasaka, Y.Hayashi, H.Shimadzu, S.Niihata *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869
23. J.A.Hyatt, P.W.Raynolds, Ketene Cycloadditions, *Org. React.* **1995**, *45*, 159-646
24. D.Bellus, H.Fischer, H.Greuter, P.Martin *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1784
25. M.Bertrand, J.-L.Gras *Tetrahedron* **1974**, *30*, 793
26. W.T.Brady, Synthetic Applications Involving Halogenated Ketenes, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2949-2966
27. H.C.Stevens, D.A.Reich, D.R.Brandt, K.R.Fountain, E.J.Gaughan *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5257
28. M.L.Greenlee *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2425
29. L.A.Paquette, R.S.Valpey, G.D.Annis *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1317
30. B.B.Snider, Intramolecular Cycloaddition Reactions of Ketenes and Keteniminium Salts with Alkenes, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 793-811
31. (a) S.W.Baldwin, E.H.Page, Jr. *Chem. Commun.* **1972**, 1337; (b) R.H.Bisceglia, C.J.Cheer *Chem. Commun.* **1973**, 165
32. A.De Mesmaeker, S.J.Veenstra, B.Ernst *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 459
33. P.Yates, A.G.Fallis *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2493
34. E.J.Corey, M.C.Desai *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3535
35. B.B.Snider, R.A.H.F.Hui *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5167
36. K.Mori, M.Miake *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2229
37. T.Bach, Stereoselective Intermolecular [2+2] Photocycloaddition Reactions and their Application in Synthesis, *Synthesis* **1998**, 683
38. E.J.Corey, J.D.Bass, R.LeMahieu, R.B.Mitra *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5570
39. J.R.Williams, J.F.Callahan *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4479
40. L.V.Hijfte, M.Vandewalle *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2229
41. D.Termont, P.De Clercq, D.De Keukeleire, M.Vandewalle, *Synthesis* **1977**, 46
42. E.J.Corey, S.Nozoe *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5733
43. E.J.Corey, K.Liu *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7491
44. G.Ciamician, P.Silber *Chem. Ber.* **1908**, 41, 1928
45. M.T.Crimmins, Synthetic Application of Intramolecular Enone–Olefin Photocyclization, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1453-1473
46. D.Becker, N.Haddad *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6393
47. (a) S.Wolff, W.C.Agosta *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1292; (c) V.B.Rao, C.F.George, S.Wolff, W.C.Agosta *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5732
48. Y.Tamura, Y.Kita, H.Ishibashi, M.Ikeda *Chem. Commun.* **1971**, 1167
49. J.S.H.Kueh, M.Mellor, G.Pattenden *J. Chem. Soc. Perkin Trans., I* **1981**, 1052
50. C.R.Johnson, N.A.Meanwell *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7667
51. A.M.Birch, G.Pattenden *Chem. Commun.* **1980**, 1195
52. (a) M.C.Pirrung *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7130; (b) M.C.Pirrung *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 82

53. (a) Примеры синтезов каркасных структур, содержащих циклопропановый или циклобутановый фрагменты, приведены в: В.А.Смит, А.Ф.Бочков, Р.Кэйпл, Органический синтез. Наука и искусство, М.: Мир, 2001 г.; (b) von W.Schäfer, H.Hellmann, Hexamethyl(Dewar Benzene) (Hexamethylbicyclo[2.2.0]hexa-2,5-diene), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1967**, *6*, 518-525
54. R.G.Salomon, Homogeneous Metal-Catalysis in Organic Photochemistry, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 485-575
55. R.G.Salomon, A.Sinha *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1367
56. (a) R.G.Salomon, D.J.Coughlin, E.M.Easler *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3961; (b) *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 998
57. C.Shih, E.L.Fritzen, J.S.Swenton *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4462
58. (a) R.G.Salomon, S.Ghosh, M.G.Zagorski, M.Reitz *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 829; (b) K.Avasthi, R.G.Salomon *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2556; (c) T.Bach, A.Spiegel *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 645
59. T.Bach, A.Spiegel *Synlett* **2002**, 1305
60. I.Braun, F.Rudroff, M.D.Mihovilovic, T.Bach *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5541

Глава 19. Методы построения циклопентановых систем

19.1 Введение 507
19.2 Методы, основанные на реакциях карбанионного типа 508
19.2.1 Алкилирование и ацилирование енолятов 508
19.2.2 Алкилирование енолятов и реакция Виттига 509
19.2.3 Внутримолекулярная альдольная конденсация 510
19.2.4 Сопряженные еноны в реакциях циклопентааннелирования 514
19.2.5 Тандемная последовательность альдольной конденсации и реакции Михаэля 516
19.2.6 Циклизация алкениллитиевых или алкенилмагниевых производных 517
19.3 Внутримолекулярное внедрение карбенов по С—Н-связи 520
19.4 Реакции [2+3]-циклоприсоединения 523
19.4.1 Катализируемая комплексами железа реакция α,α'-дибромкетонов с алкенами 523
19.4.2 Циклопентааннелирование, катализируемое комплексами палладия 524
19.5 Реакция Посона—Кханда 525
19.6 Реакция Назарова 528
19.7 Литература 533

19.1 Введение

Уже к концу XIX в. было известно несколько путей синтеза циклопентанов, однако действительно интенсивная разработка в этой области синтеза началась лишь с начала 1970-х гг., что было обусловлено, в первую очередь, необычайным разнообразием структур природных соединений, содержащих циклопентановые остатки.

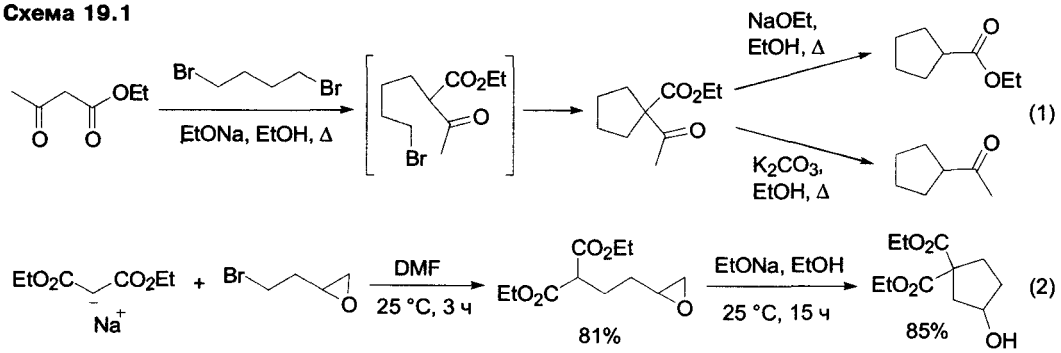
Описано множество методов построения циклопентанового фрагмента, основанных на реакциях самых различных типов.[1] К их числу относится широкий набор циклизаций, протекающих по гетеролитическому механизму, — прежде всего реакции карбанионного типа [2] и в существенно меньшей степени — карбокатионные процессы. Важную роль играют также циклизации с участием комплексов переходных металлов, особенно интенсивно изучаемых в последние десятилетия, и перициклические процессы, такие как перегруппировка винилциклопропанов или реакция Назарова. Кроме того, известны методы, основанные на свободно-радикальных процессах; они рассмотрены в гл. 21.

19.2 Методы, основанные на реакциях карбанионного типа

19.2.1 Алкилирование и ацилирование енолятов

Одна из первых схем синтеза циклопентанов была основана на реакции 1,4-дигалогенидов с 1,1-бидентатными С-нуклеофилами типа ацетоуксусного или малонового эфиров; пример препаративного применения этой реакции приведен в уравнении 1 (схема 19.1).[4] Это превращение протекает через стадию моноалкилирования, и обычным осложнением в такого рода процессах является образование побочных продуктов взаимодействия моноалкилированных продуктов со второй молекулой С-нуклеофила. Бóльшая селективность характерна для реакций несимметричных 1,4-компонентов, содержащих разные по активности электрофильные группы (уравнение 2).[4]

Схема 19.1



Возможность легкой генерации бис-литиевых енолятов из производных 1,4-дикарбоновых кислот позволила предложить способ получения функционально замещенных циклопентанов по реакции 1,2-бис-нуклеофила с 1,3-бис-электрофилами. В уравнении 1 на схеме 19.2 приведен пример применения такого подхода для синтеза ангулярно замещенных производных бицикло[3.3.0]октана, которые далее могут служить полупродуктами в синтезе пропелланових структур.[5]

Если в качестве 1,3-бис-электрофила использовать эфир α-(бромметил)-акриловой кислоты, то в результате последовательности стадий алкилирования и ацилирования образуются производные α-метиленциклопентанонов (уравнение 2).[6]

Схема 19.2

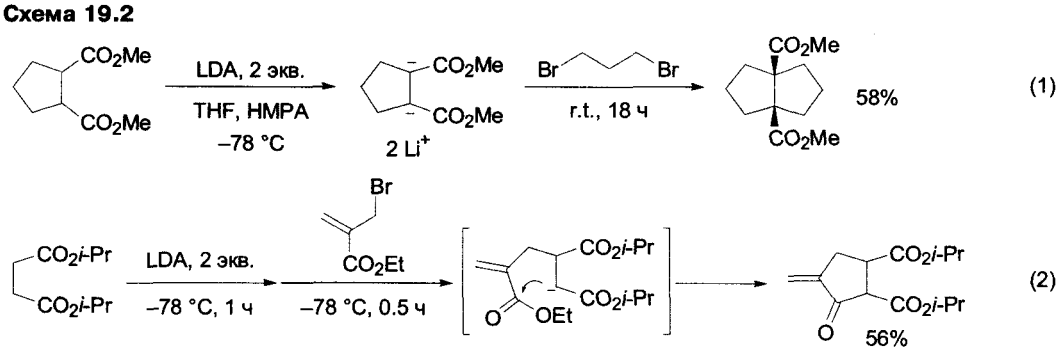
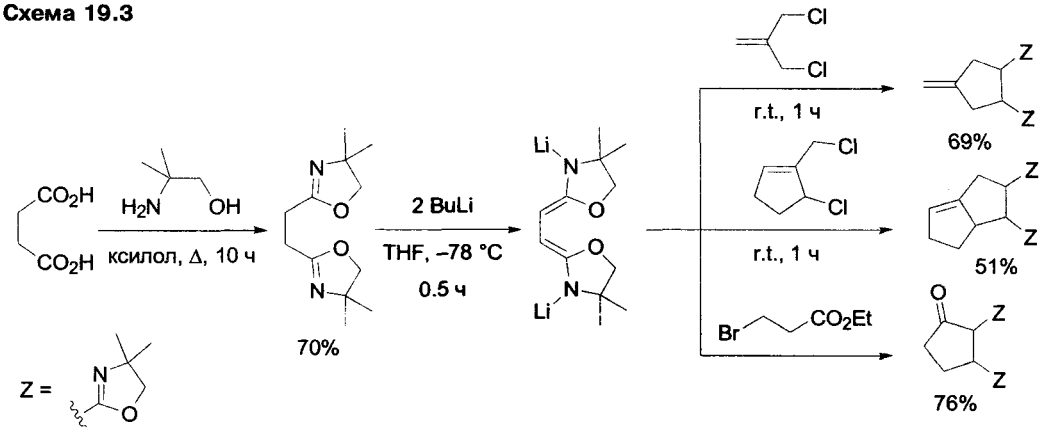


Схема 19.3



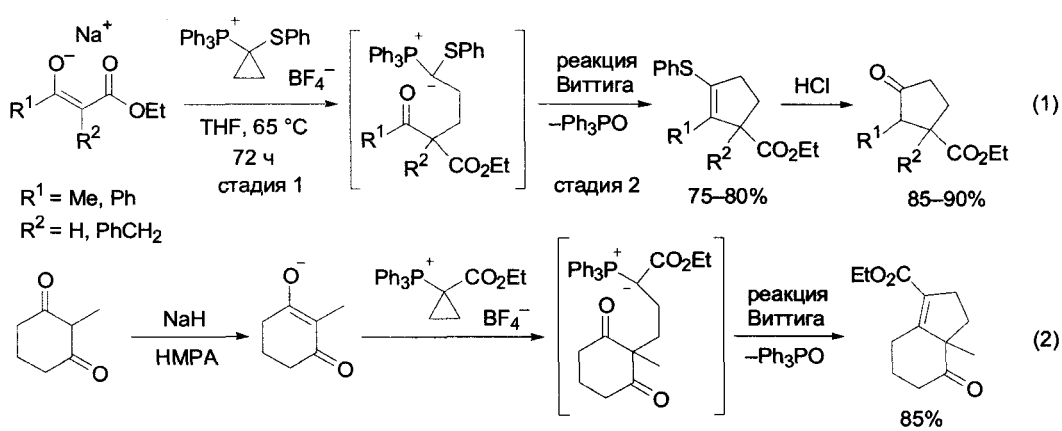
Особенно удачна рассматриваемая схема циклопентаноаннелирования в применении к 2-оксазолиновым производным дикарбоновых кислот. В этом случае получаемые бис-литиевые производные проявляют повышенную устойчивость, и их реакции с широким кругом 1,3-бис-электрофилов протекают с достаточно хорошим выходом (схема 19.3).[7]

19.2.2 Алкилирование енолятов и реакция Виттига

Построение пятичленного цикла из C_2-электрофильного и C_3-нуклеофильного фрагментов может быть успешно реализовано, если в качестве C_3-компонента используются производные циклопропанов, содержащие электроноакцепторные группы, способствующие раскрытию трехчленного цикла под действием нуклеофильных реагентов.

В уравнении 1 на схеме 19.4 приведен пример, в котором C_3-реагентом является катион 1-(фенилтиоциклопропропил)фосфония, а в роли эквивалента C_2-синтона выступает 1,3-дикарбонильное соединение.[8] Первой стадией этой реакции является нуклеофильное раскрытие циклопропанового кольца под действием енолят-аниона, а на второй стадии происходит внутримолекулярная реакция Виттига с образованием циклопентеновых

Схема 19.4

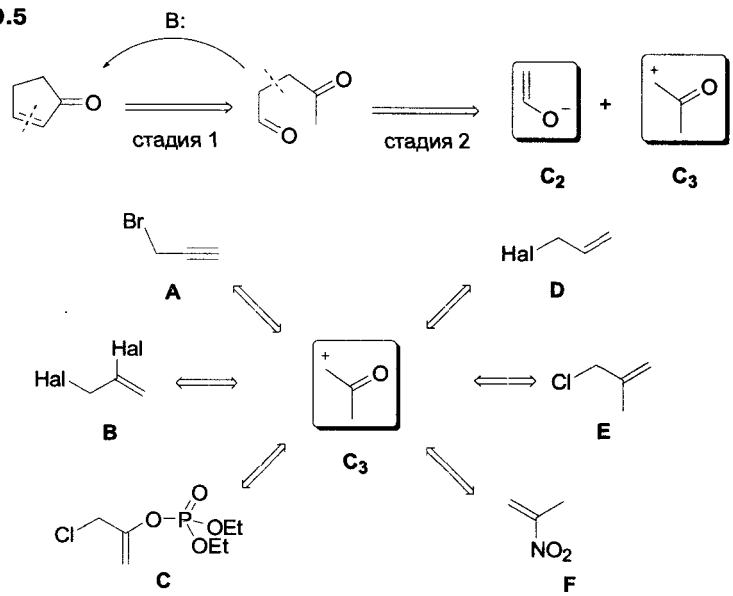


производных, содержащих винилсульфидную функцию. Получающиеся серосодержащие аддукты далее могут быть превращены в циклопентаноны в условиях кислотного гидролиза. Аналогичная последовательность стадий была осуществлена с использованием 1-этоксикарбонилциклопропилфосфониевой соли в качестве C_3-реагента (уравнение 2).[9]

19.2.3 Внутримолекулярная альдольная конденсация

Традиционный и, пожалуй, наиболее популярный путь создания циклопентанового фрагмента основан на внутримолекулярной альдольной конденсации 1,4-дикарбонильных соединений (стадия 1, схема 19.5). Широкие препаративные возможности этого подхода обусловлены, в первую очередь, наличием удобных методов синтеза требуемых субстратов на основе таких хорошо известных классических реакций, как алкилирование енолятов или реакция Михаэля.

Схема 19.5



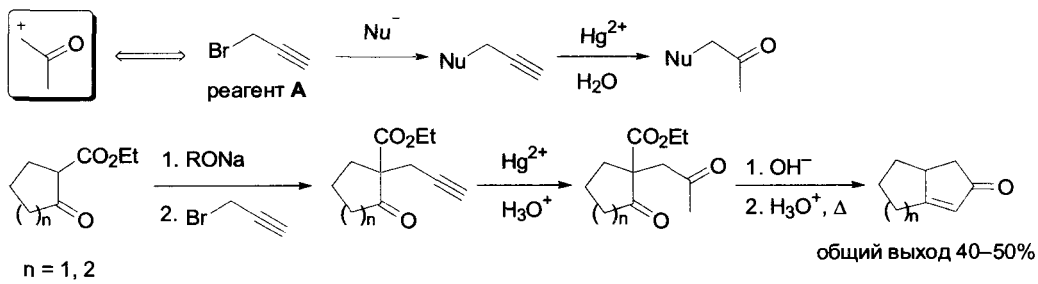
Образование 1,4-дикарбонильных производных по схеме алкилирования енолятов в общем виде может быть представлено как результат взаимодействия енолят-аниона (C_2-синтона) и ацетонилкарбокатиона (C_3-синтона) (стадия 2).

Может показаться, что эквивалентом C_3-синтона может служить бромацетон, однако его лабильность в основных условиях сильно ограничивает возможности его применения. Поэтому используются другие синтетические эквиваленты ацетонил-карбокатиона, каждый из которых имеет свои ограничения и свою область применения в синтезе.[10] Некоторые характерные представители таких реагентов, представленные на схеме 19.5, подробнее рассмотрены далее.

Известно, что реакция гидратации монозамещенных алкинов в присутствии солей ртути протекает обычно с хорошим выходом и высокой степенью региоселективности, приводя к образованию практически инди-

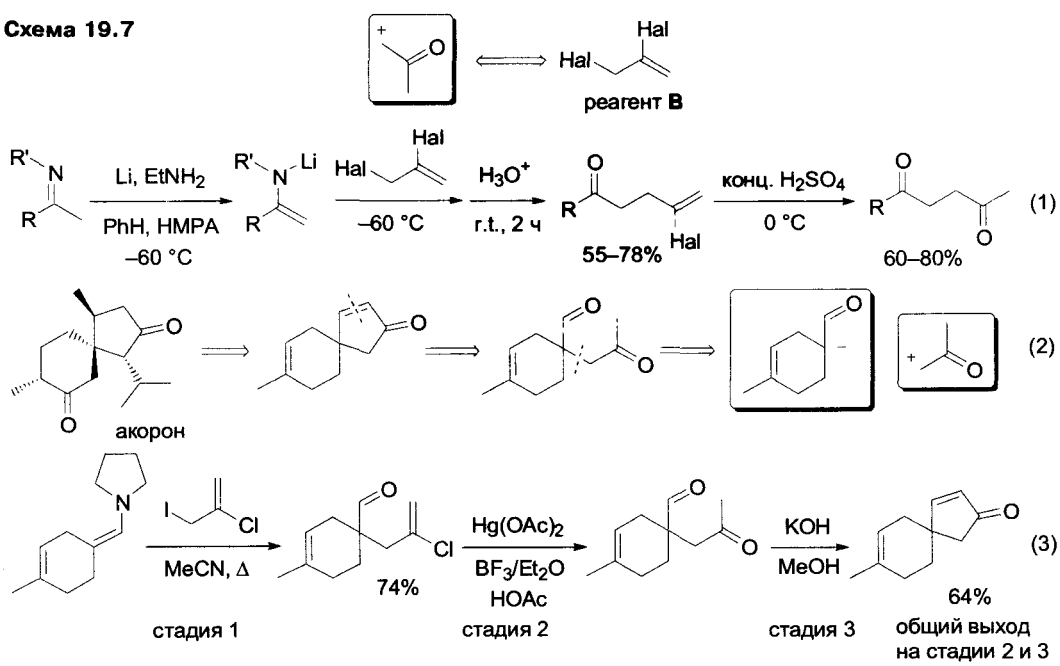
видуальных алкилметилкетонов. Благодаря этой особенности последовательность стадий пропаргилирования енолятов и гидратации получающихся аддуктов рассматривается как один из самых простых и универсальных путей создания 1,4-дикарбонильного фрагмента, в котором в качестве синтетического эквивалента ацетонилкарбокатиона используется пропаргилбромид (реагент **A**) (схема 19.6).[11]

Схема 19.6



Во многом аналогично использование 2,3-дигалогенпропена (реагент **B**). В отличие от пропаргилбромида этот реагент не является C—H-кислотой, в силу чего его можно использовать для алкилирования не только производных ацетоуксусного эфира, но и в реакциях с карбанионами, генерируемыми из кетонов или их азотсодержащих производных (уравнение 1, схема 19.7). Получаемые при этом аддукты содержат галогенвинильный остаток, который далее может быть с хорошим выходом превращен в метилкетонный фрагмент целевого 1,4-дикарбонильного соединения при обработке сильной кислотой.[12]

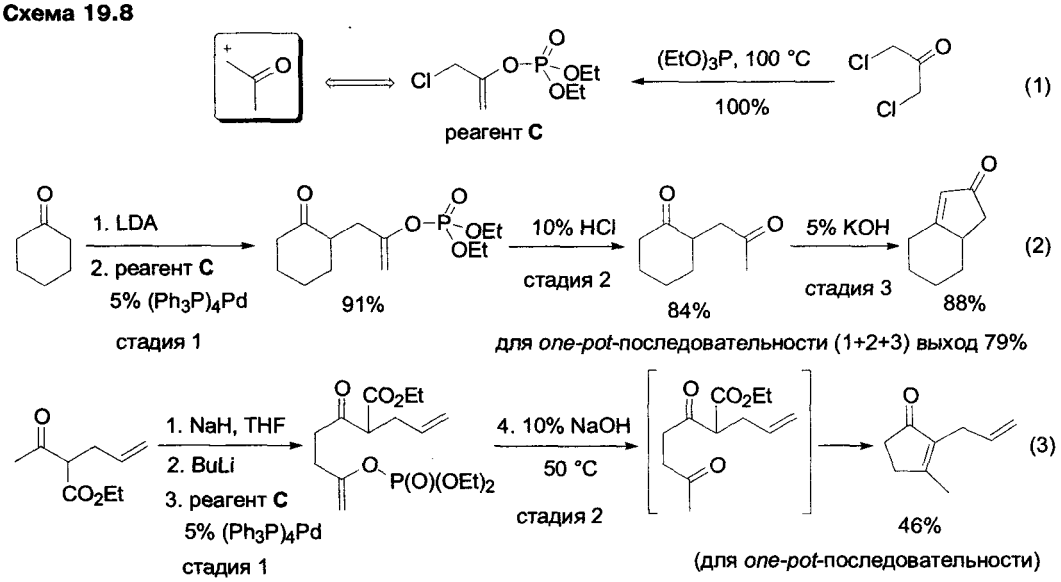
Схема 19.7



В уравнении 2 приведен ретросинтетический анализ спироциклического углеродного скелета сесквитерпена акорона, основанный на внутримолекулярной альдольной конденсации моноциклического 1,4-кетоальдегида. Очевидный путь синтеза последнего предполагал α-алкилирование соответствующего циклогексенкарбальдегида каким-либо эквивалентом ацетонилкарбокатиона. Известно, что для α-алкилирования альдегидов предпочтительно использовать их азотсодержащие производные (альдимины или енамины). В последовательности превращений, представленной в уравнении 3, исходный субстрат — енамин, а алкилирующий реагент — 3-иод-2-хлорпропен (стадия 1). Наличие в полученном аддукте формильного остатка практически исключало использование концентрированной серной кислоты для гидролиза хлорвинильного фрагмента. Однако авторам удалось разработать методику проведения этого превращения в более мягких условиях (стадия 2). Циклизация образующегося кетоальдегида протекала без осложнений, что и позволило успешно решить основную структурную задачу в синтезе целевой молекулы.[13]

Удачная альтернатива реагентам **A** и **B** — 2-(диэтоксифосфорилокси)-3-хлорпроп-1-ен (реагент **C**), который может быть легко получен из доступного 1,3-дихлорацетона по реакции Перкова (уравнение 1, схема 19.8). Повышенная электрофильность реагента **C** позволяет использовать его для алкилирования различных енолят-анионов, получаемых как из кетонов (уравнение 2, стадия 1), так и из β-кетоэфиров (уравнение 3, стадия 1). Во многих случаях более высокие выходы аддуктов удается получить при проведении реакции в присутствии каталитических количеств комплекса палладия. Гидролиз образующихся енолфосфатов протекает легко как в кислых (уравнение 2), так и в щелочных условиях (уравнение 3). На ряде примеров была показана также возможность эффективного *one-pot*-проведения всех трех стадий синтеза циклопентенонов. Отметим, что в примере, приведенном в уравнении 3, на стадии циклизации промежуточно образующегося 1,4-дикетона в роли электрофила выступает не карбонильная группа

Схема 19.8



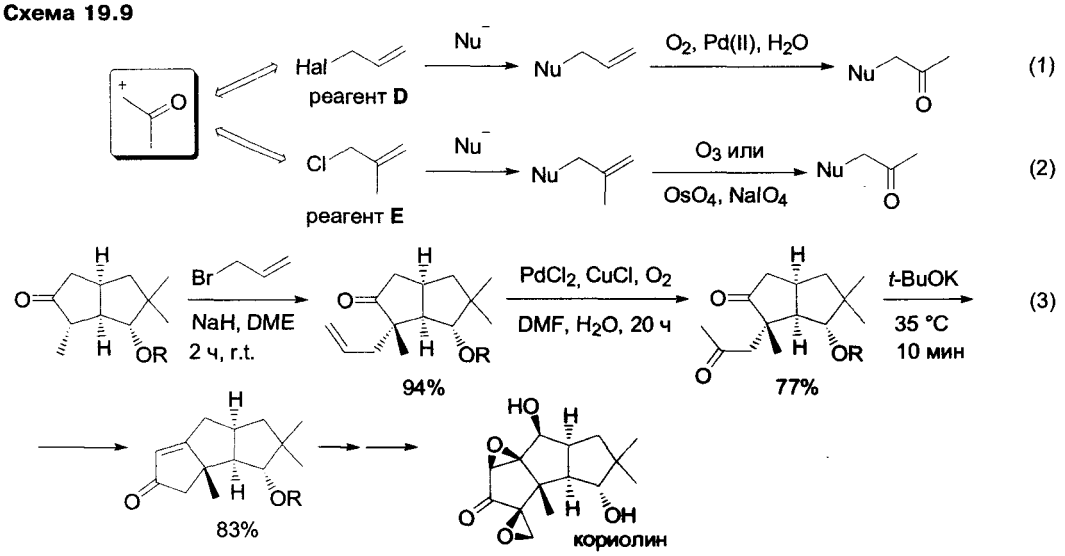
исходного субстрата, как это обычно имеет место, а карбонильная группа C_3-реагента.[14]

К иному типу C_3-реагентов, эквивалентов ацетонилкарбокатиона, относятся такие электрофилы, как аллил- или металлилгалогениды (реагенты **D** и **E**). α-Алкилирование енолятов карбонильных соединений аллилбромидом (реагент **D**) относится к совершенно надежным реакциям, позволяющим получать соответствующие аддукты с выходами, близкими к количественным. Известно, что терминальные алкены способны претерпевать окисление кислородом в присутствии солей палладия с образованием метилкетонов (вакер-процесс) (уравнение 1, схема 19.9).[15]

Во многом похожа методика α-ацетонилирования, основанная на алкилировании енолятов кетонов металлилхлоридом (реагент **E**) с последующим окислительным расщеплением терминального метиленового фрагмента озонолизом или системой тетроксид осмия–периодат (уравнение 2).

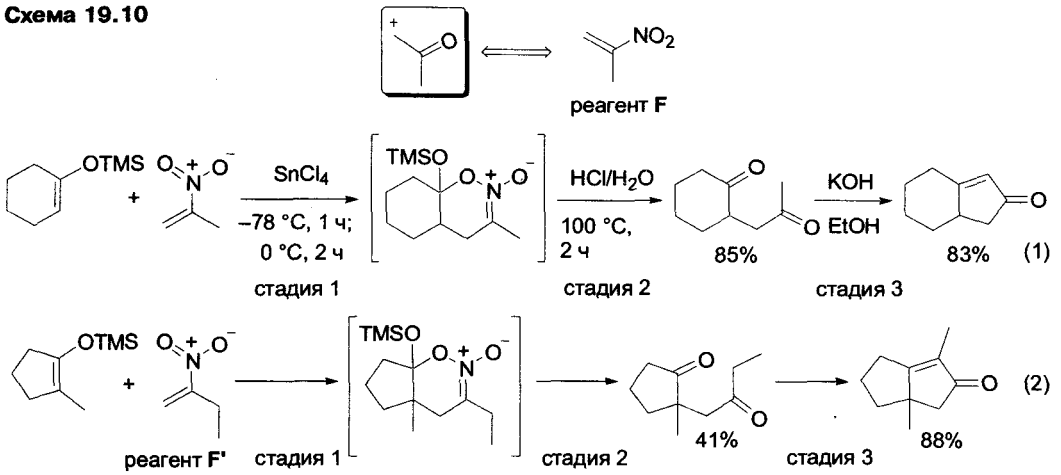
Оба метода используются в полном синтезе для получения 1,4-дикарбонильных соединений.[16] Пример применения реагента **D** в синтезе трициклического остова природного соединения кориолина представлен в уравнении 3.

Схема 19.9



Все рассмотренные выше методы получения 1,4-дикетонов предполагают использование сильноосновных реагентов на стадии генерации ионных енолятов — С-нуклеофилов в реакциях с эквивалентами ацетонилкарбокатиона **A**–**E**. На схеме 19.10 показаны реакции ковалентных силиленолятов с нитроалкенами, которые протекают в присутствии кислот Льюиса. Первоначальным результатом этих реакций является образование оксазинов (стадия 1), обработка которых разбавленными кислотами приводит к 1,4-дикетонам (стадия 2). В превращениях этого типа 2-нитропропен (реагент **F**) служит эквивалентом ацетонилкатиона. При аналогичном применении 2-нитробут-1-ена (реагент **F'**) возможно получение аддуктов, содержащих α-метилцилкопентеноновый фрагмент (уравнение 2).[17]

Схема 19.10

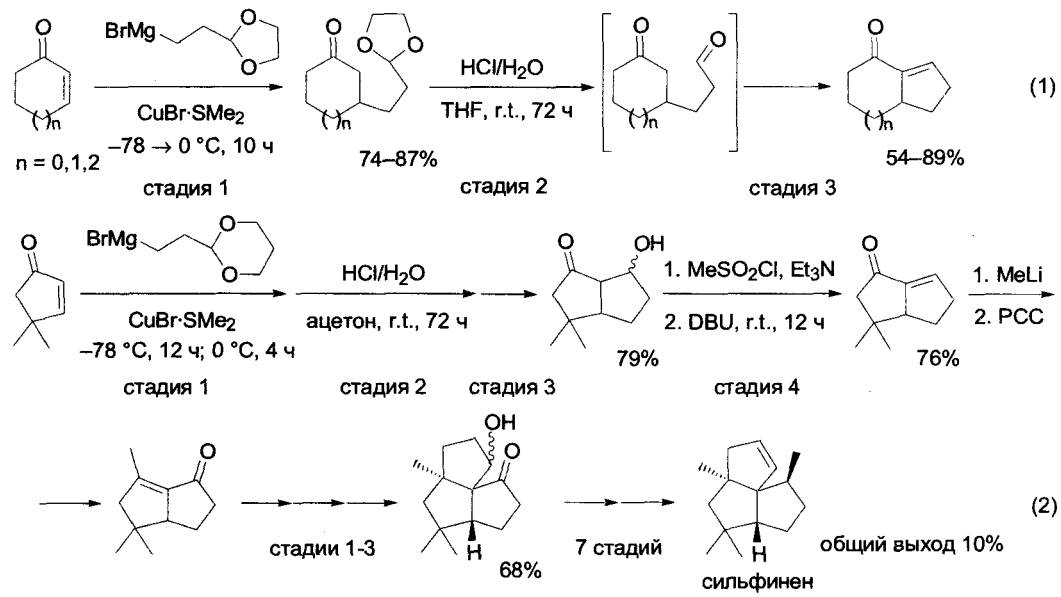


19.2.4 Сопряженные еноны в реакциях циклопентааннелирования

Присоединение С-нуклеофилов к сопряженным кетонам (реакция Михаэля) — один из наиболее общих методов получения β-замещенных производных кетонов (см. гл. 9). На основе этой реакции разработан ряд подходов к синтезу циклопентановых производных, в которых в качестве С-нуклеофилов используются 1,3-биполярные реагенты, содержащие латентную электрофильную группу.

Среди таких реагентов следует в первую очередь рассмотреть реагент Гриньяра, образующийся при действии магния на ацеталь β-бромпропионового альдегида, который, в свою очередь, может быть легко приготовлен

Схема 19.11



из акролеина по реакции Михаэля. В присутствии бромида меди взаимодействие этого реагента с различными циклоалкенонами протекает исключительно как 1,4-присоединение и дает соответствующие кетоацетали с высоким выходом (схема 19.11, уравнение 1, стадия 1). Гидролиз полученных аддуктов под действием разбавленных кислот приводит к 1,6-кетоальдегидам (стадия 2), которые в этих же условиях претерпевают внутримолекулярную альдольную конденсацию с образованием циклопентанового фрагмента (стадия 3).[18]

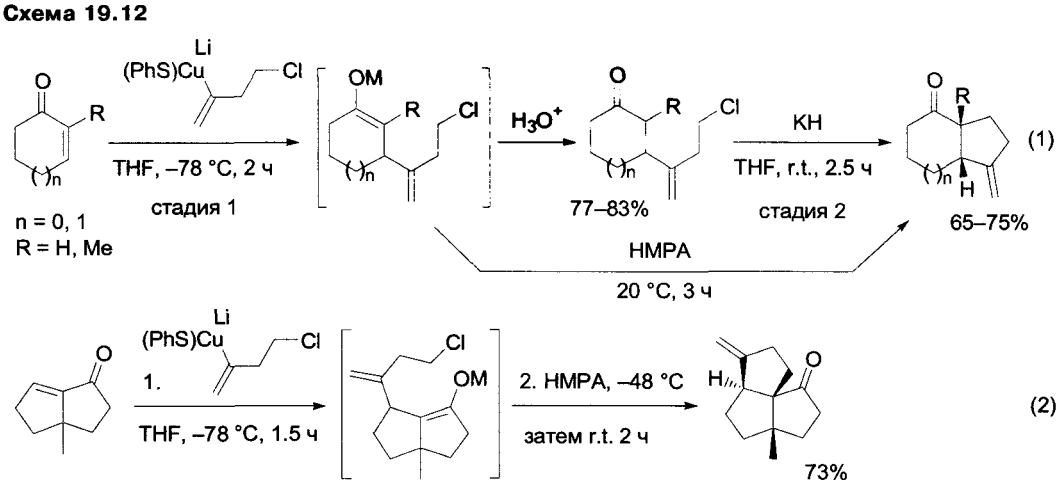
Показанная последовательность превращений оказалась полезной в синтезе природных соединений поликвинанового ряда. Например, в синтезе сесквитерпена сильфинена дважды применялось циклопентааннелирование этого типа на ключевых стадиях (уравнение 2). Именно благодаря эффективности этих реакций при построении трициклического скелета целевой молекулы суммарный выход сильфинена оказался достаточно высоким.[19]

На схеме 19.12 представлены примеры превращений, основанных также на реакции Михаэля, но с использованием иных типов 1,3-биполярных реагентов.

Взаимодействие купратного реагента, генерируемого из 2-литий-4-хлорбут-1-ена (последний получают *in situ* трансметаллированием 2-трибутилстаннил-4-хлорбут-1-ена под действием метиллития) с циклическими енонами протекает селективно как 1,4-присоединение и приводит к соответствующим продуктам с хорошим выходом (стадия 1, уравнение 1). Полученные аддукты при обработке гидридом калия претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием метиленциклопентанового фрагмента (стадия 2).[20] Этот вариант циклопентааннелирования кажется привлекательным еще и потому, что он позволяет проводить стадии 1 и 2 как *one-pot*-последовательность превращений, если добавлять ГМФТА к реакционной среде, содержащей енолят, образующийся на стадии 1 (уравнение 2).[21]

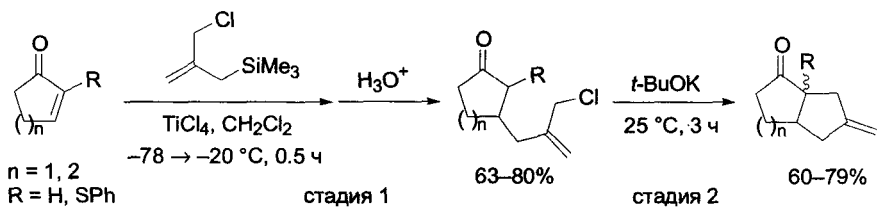
В гл. 9 рассматривалась также возможность проведения реакции Михаэля по альтернативной схеме, предполагающей активацию акцептора Михаэля кислотой Льюиса при использовании π-донорных С-нуклеофилов, таких как аллилсиланы. Если в качестве такого реагента использовать

Схема 19.12



2-хлорметил-3-триметилсилилпроп-1-ен, то результатом их взаимодействия с сопряженными циклоалкенонами в присутствии кислоты Льюиса являются циклоалканоны, содержащие хлорметаллильный заместитель при β-атоме углерода (стадия 1, схема 19.13).[22] В этом случае внутримолекулярная циклизация с образованием циклопентанового фрагмента протекает при обработке аддуктов *трет*-бутилатом калия (стадия 2).

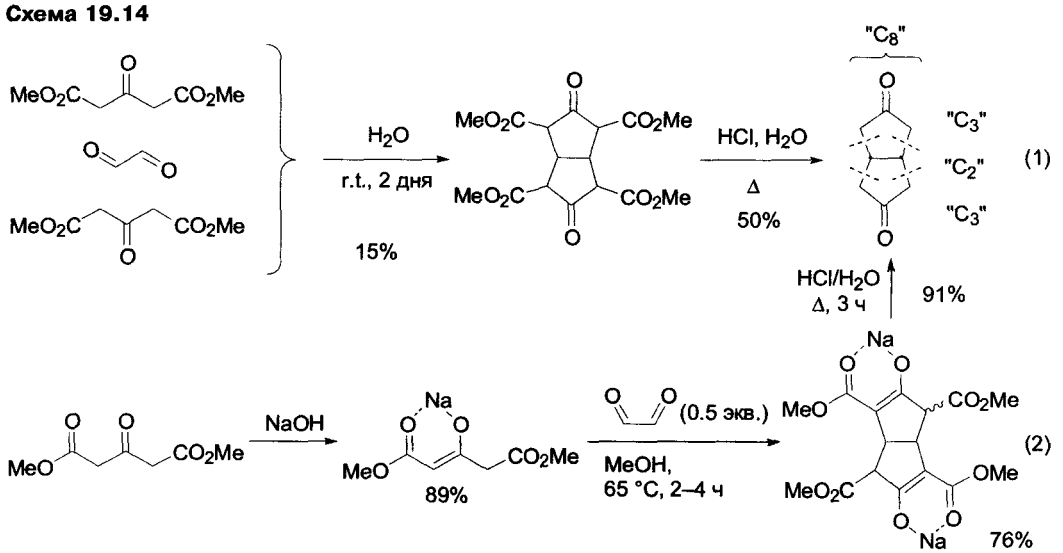
Схема 19.13



19.2.5 Тандемная последовательность альдольной конденсации и реакции Михаэля

Необычные и очень важные в препаративном отношении возможности удается реализовать на основе тандемной последовательности превращений, представленных в уравнении 1 на схеме 19.14. В качестве субстратов в таких реакциях используются 1,2-дикарбонильные соединения (в данном случае глиоксаль) и эфир 3-кетоглутаровой кислоты в соотношении 1 : 2. При простом смешении этих реагентов в метаноле, содержащем добавки буфера для поддержания слабокислой (а иногда слабощелочной) среды, при комнатной температуре или умеренном нагревании последовательно протекают межмолекулярная и внутримолекулярная альдольные конденсации, за которыми следуют стадии дегидратации и межмолекулярного и внутримолекулярного присоединения по Михаэлю. Образующийся в результате тетраэфир далее подвергается гидролизу и декарбоксилированию в кислых

Схема 19.14



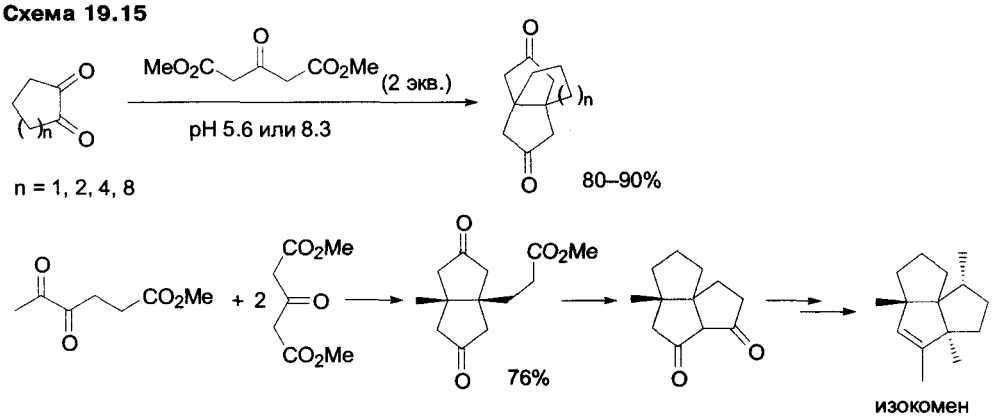
условиях, давая в результате бицикло[3.3.0]октан-3,7-дион. Нетрудно видеть, что конечный результат показанной последовательности может быть описан в терминах сборки целевой структуры из двух идентичных бидентатных синтонов C_3 и одного тетрадентатного синтона C_2.

В первоначальной методике суммарный выход бицикло[3.3.0]октан-3,7-диона не превышал 10%, однако в дальнейшем его удалось поднять до 60–70% благодаря оптимизации условий проведения отдельных стадий реакции (уравнение 2).[23]

Рассматриваемый метод оказался почти универсально применимым для синтеза широкого круга би- и полициклопентаноидных соединений на основе 1,2-дикетонов или 1,2-кетоальдегидов различного строения. Так, показано, что реакция циклоалкан-1,2-дионов с эфиром 3-кетоглутаровой кислоты является одним из простейших путей синтеза ряда [(*n*+2).3.3.] пропелланов (уравнение 1, схема 19.15).[24]

Один из примеров применения этого подхода представлен в уравнении 2, где 4,5-дикетогексаноат использовался в качестве дикарбонильного субстрата. Полученный в этой реакции трициклический аддукт был ключевым предшественником в синтезе изокомена.[25]

Схема 19.15

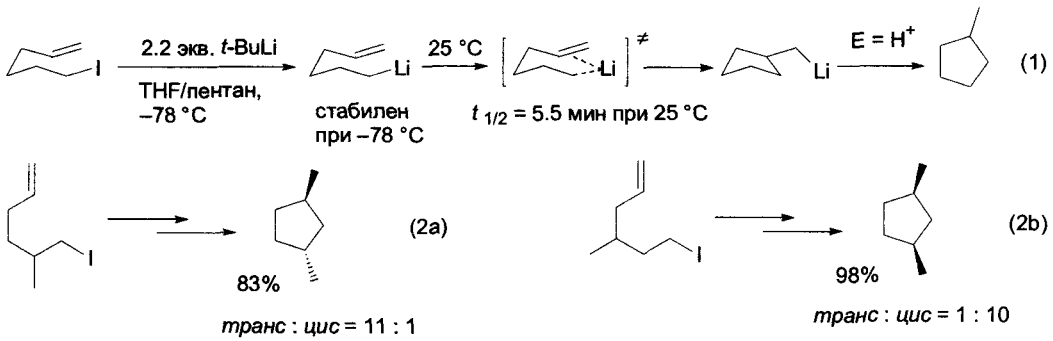


19.2.6 Циклизация алкениллитиевых или алкенилмагниевых производных

Присоединение литий- и магнийорганических реагентов по двойной связи алкенов, содержащих электроноакцепторные группы, известно достаточно хорошо (реакция Михаэля). В то же время алкены, лишенные анион-стабилизирующих заместителей, обычно инертны по отношению к таким реагентам (исключение — только напряженные олефины типа циклопропена). Совершенно иначе обстоит дело, если перейти к рассмотрению внутримолекулярных превращений, в особенности, 5-алкениллитиевых или 5-алкенилмагниевых производных.

Так, было обнаружено, что гекс-5-ениллитий, легко образующийся при обработке соответствующего иодида *трет*-бутиллитием при −78 °С, при нагревании до комнатной температуры претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием с количественным выходом стабильного циклопентилметиллития, который может быть далее «перехвачен» каким-либо

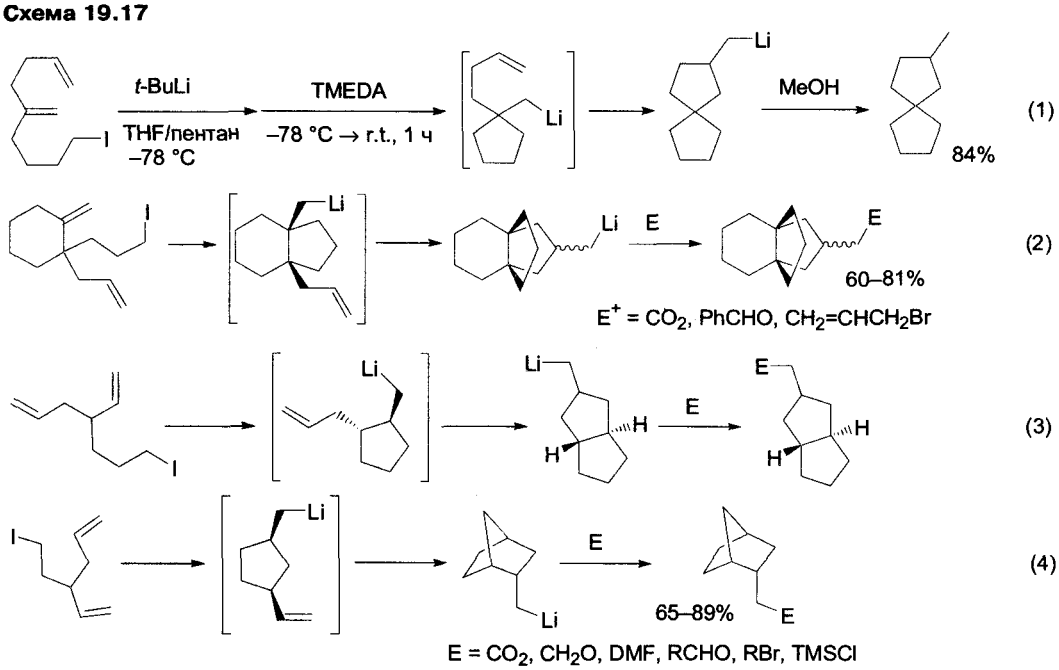
Схема 19.16



внешним электрофилом (уравнение 1, схема 19.16).[26] Предполагается, что реакция протекает через шестичленное переходное состояние в конформации кресла. Это предположение находится в соответствии с экспериментальными данными по изучению стереохимии превращения, которые показали, что циклизация протекает с высокой стереоселективностью (уравнения 2a,b).[27]

Если в структуре исходного 1-иодгекс-5-енильного субстрата содержится дополнительный алкенильный фрагмент, то получаемое в стандартных условиях литиевое производное при повышении температуры до 0 °C и последующем выдерживании реакционной смеси в течение 15–60 мин претерпевает стереоселективную тандемную циклизацию с последовательным участием обоих непредельных фрагментов (схема 19.17).[28] Результатом таких превращений является образование литиометилзамещенных циклоалканов, относящихся к таким различным структурным типам, как спиро-

Схема 19.17



[4.4]нонан (уравнение 1), [3.3.4]-пропеллан (уравнение 2), бицикло[3.3.0]-октан (уравнение 3) или норборнан (уравнение 4).

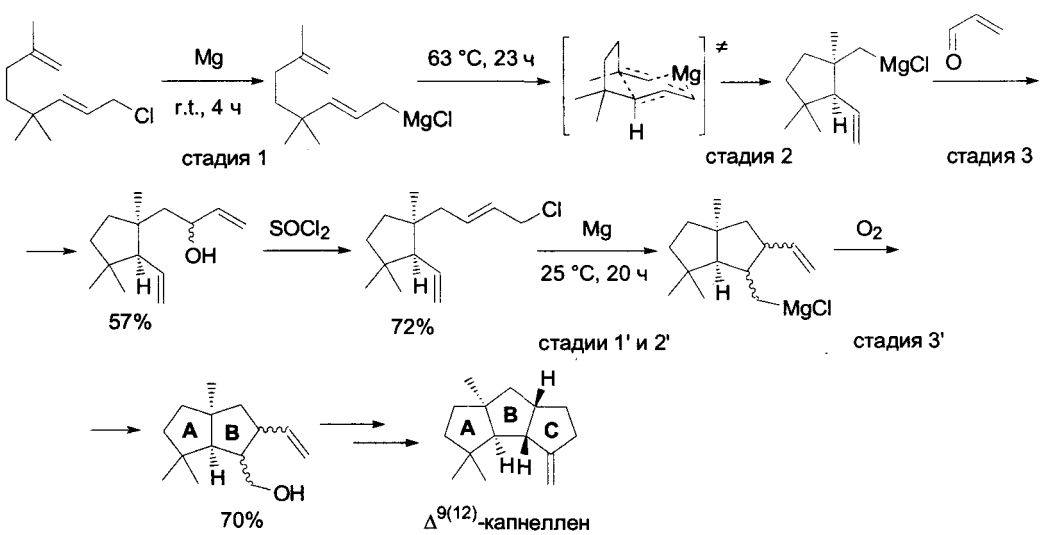
Получаемые литиевые производные могут далее вводиться в реакцию с различными электрофилами, давая соответствующие функционально замещенные аддукты. Во всех случаях реакции протекали с очень высокими выходами, что свидетельствует о препаративной ценности рассмотренного метода циклизации. Стереохимия превращений, представленных в уравнениях 2–4, полностью соответствует закономерностям, рассмотренным на схеме 19.16 для более простых примеров. Особенно примечателен факт образования очень нестабильной *транс*-сочлененной системы бицикло-[3.3.0]октана, что подтверждает выводы о кинетическом контроле направленности реакции.

Реакции магнийорганических производных, подобные рассмотренным выше, требуют значительно более жестких условий. Препаративное использование внутримолекулярной циклизации с их участием оказалось особенно удачным для 1,6-диеновых субстратов, содержащих аллилмагниевый фрагмент.[29]

Типичный пример такой циклизации аллилмагниевых реагентов представлен на схеме 19.18. Первой стадией показанного синтеза было превращение исходного 1,6-диенилхлорида в аллилмагниевое производное. Его циклизация потребовала довольно длительного нагревания, и ее результатом было образование (циклопентилметил)магнийхлорида (стадия 2). Предполагается, что циклизация происходит по согласованному механизму через циклическое переходное состояние, что также объясняет стереохимию процесса.

Образующееся магниевое производное далее вводилось в реакцию с акролеином (стадия 3). Полученный вторичный спирт обычным образом превращали в аллилхлорид с последующей повторной внутримолекулярной циклизацией (стадии 1' и 2'). В качестве продукта реакции в этом случае образовался бициклический магнийорганический реагент, окислением кото-

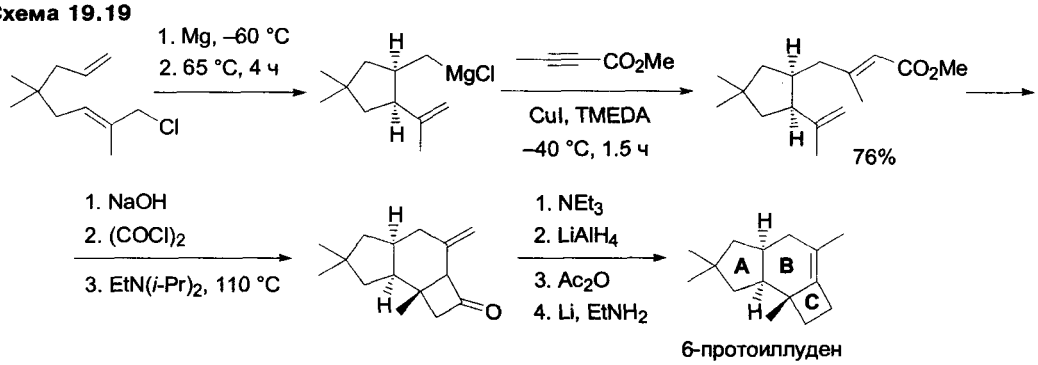
Схема 19.18



рого был получен соответствующий спирт (стадия 3'). Таким образом, включение рассматриваемого варианта циклизации как итеративной стадии в общую последовательность превращений дало возможность по короткой схеме получить ключевой бициклический фрагмент (циклы **A** и **B**) целевой структуры природного сесквитерпена капнеллена.[30]

На схеме 19.19 показаны ключевые стадии синтеза базового углеродного скелета еще одного сесквитерпена — 6-протоиллудена. В этом синтезе построение цикла **A** также осуществляли по схеме внутримолекулярной циклизации аллилмагниевого производного. Полученный магнийорганический реагент далее обрабатывали иодидом меди и вводили в реакцию сопряженного присоединения с метилбутиноатом. Результатом этой *one-pot*-последовательности превращений было получение с высоким выходом 1,2-*цис*-дизамещенного циклопентана, содержащего полный набор атомов углерода целевой молекулы, а также совокупность функциональных групп, требуемых для дальнейшего усложнения собираемой структуры.[31]

Схема 19.19



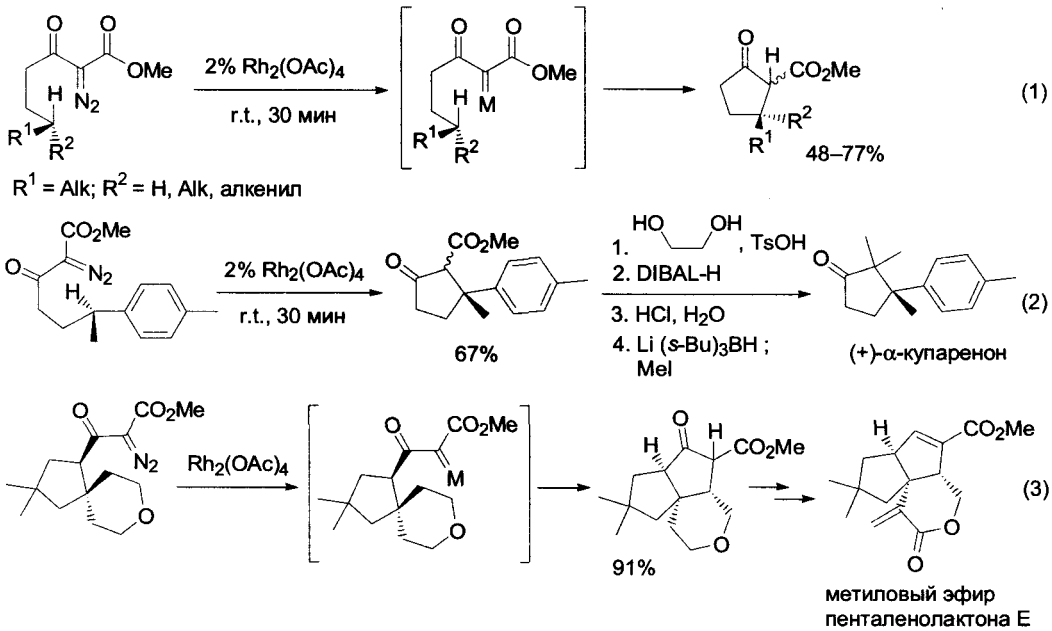
19.3 Внутримолекулярное внедрение карбенов по C–H-связи

Карбены и карбеноиды как высокоактивные интермедиаты реагируют не только с различными функциональными группами, но также способны внедряться по неактивированной C–H-связи. При этом наиболее легко происходят реакции, приводящие к образованию пятичленного цикла. Ниже мы рассмотрим два варианта процесса внедрения карбенов, которые чаще всего применяются для построения циклопентанового фрагмента в ходе решения задач полного синтеза.[32]

Первый из этих вариантов основан на хорошо известном методе генерации карбенов из диазокарбонильных соединений в условиях катализа солями или комплексами переходных металлов (уравнение 1, схема 19.20). Важно отметить, что образование новой C–C-связи протекает с полным сохранением конфигурации реагирующего центра.[33]

Эти особенности оказались особенно полезными для решения таких сложных синтетических задач, как энантиоселективное построение хирального четвертичного центра. Наглядным примером эффективности такого подхода может служить полный синтез природного энантиомера сесквитерпена купаренона (уравнение 2). Ключевая стадия этого синтеза — катализируемая ацетатом родия внутримолекулярная реакция циклизации показан-

Схема 19.20

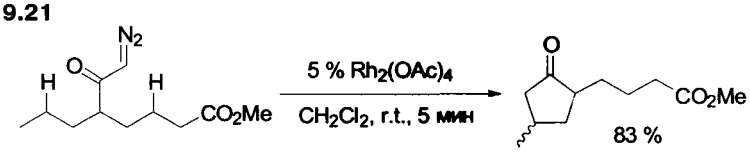


ного диазокетона, которая привела к построению пятичленного цикла с практически 100%-ным сохранением абсолютной конфигурации реагирующего атома углерода.[34]

Столь же успешным оказался синтез сесквитерпенового антибиотика пенталенолактона Е (уравнение 3). Стадия внедрения карбена протекала с высокой диастереоселективностью и приводила к трициклическому скелету целевой молекулы.[35]

Промежуточные карбеновые комплексы являются электронодефицитными частицами, в результате чего они предпочтительно атакуют наиболее электронообогащенные С—Н-связи. Если существует выбор между двумя альтернативными С—Н-связями, то даже незначительный электронный эффект может обеспечить полную селективность трансформации (схема 19.21).[36]

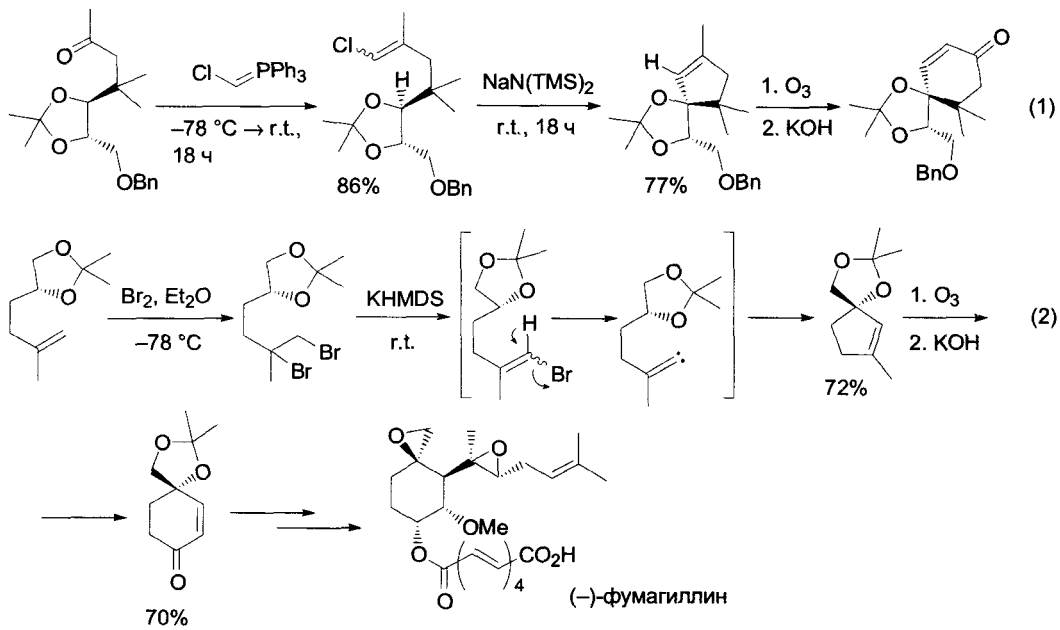
Схема 19.21



Еще в 1970-х гг. было показано, что алкилиденкарбены, которые могут быть получены из винилхлоридов под действием сильных оснований, также способны вступать в реакцию внедрения по С—Н-связи с образованием продуктов циклизации. Однако лишь сравнительно недавно на основе этой реакции удалось разработать препаративно удобную методологию синтеза замещенных циклопентенов.

В примере, представленном в уравнении 1 на схеме 19.22, в качестве эффективного метода получения требуемого винилхлорида была применена реакция Виттига с хлорметилентрифенилфосфораном. Продукт олефинирования при обработке бис(триметилсилил)амидом натрия претерпевал 1,1-элиминирование хлористого водорода, а образующийся при этом винилиденкарбен внедрялся далее по метиновой С—Н-связи, что и приводило к образованию производного циклопентена. В этом случае, как и в ранее обсуждавшихся примерах внедрения алкилкарбенов, образование новой С—С-связи протекало с полным сохранением конфигурации. Полученный продукт был использован для получения одного из хиральных блоков в полном синтезе таксола.[37]

Схема 19.22



В уравнении 2 показан другой способ генерации винилиденкарбена, в котором винилбромид получали *in situ* из 1,2-дибромида — продукта стандартной реакции присоединения брома по двойной связи.[38] Успешное получение показанного аддукта циклизации с полной стереоселективностью позволило далее на его основе выполнить энантиоселективный синтез фумагиллина — природного соединения, проявившего высокую активностью как ингибитора ангиогенеза (процесса образования новых кровеносных сосудов в органах или тканях).

Стоит отметить, что общей особенностью всех реакций образования циклопентанового фрагмента, рассмотренных на схемах 19.20—19.22, является образование новой С—С-связи с участием насыщенного и неактивированного атома углерода, что коренным образом отличает этот тип циклизации от всех других, обсуждавшихся ранее в этой главе.

19.4 Реакции [2+3]-циклоприсоединения

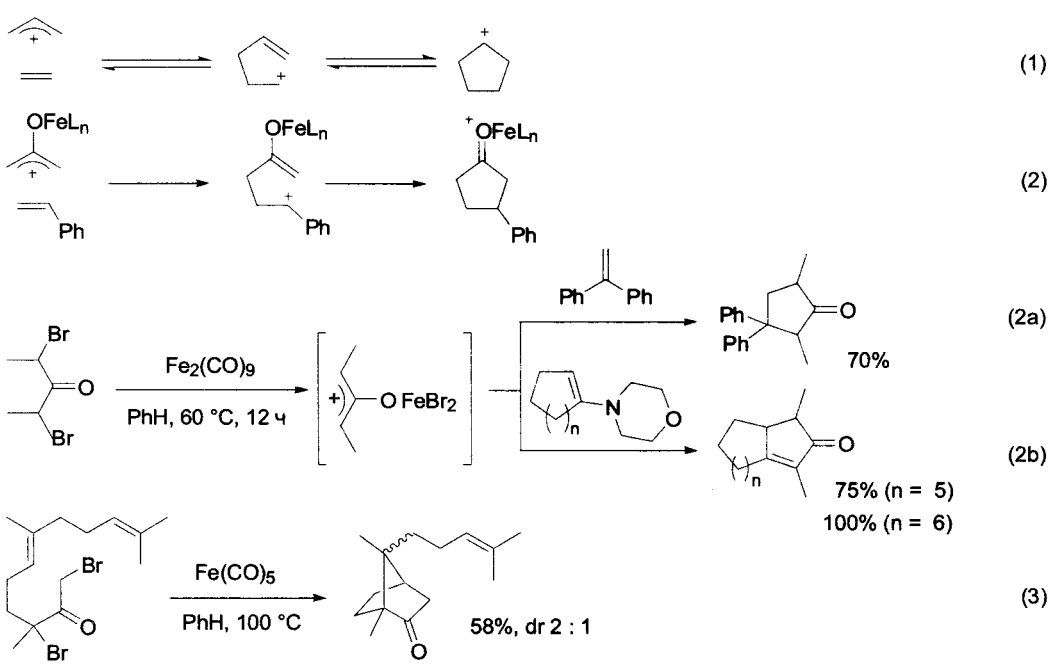
19.4.1 Катализируемая комплексами железа реакция α,α'-дибромкетонов с алкенами

Синхронный механизм [3+2]-циклоприсоединения аллилкатиона к олефину запрещен правилами сохранения орбитальной симметрии, в то время как ступенчатый механизм в общем случае маловероятен в силу обратимости всех стадий (уравнение 1, схема 19.23). Один из немногих вариантов проведения этого превращения основан на использовании в качестве C_3- и C_2-компонентов соответственно аллильных комплексов железа и алкенов типа арилолефинов (уравнение 2). При таком сочетании реагентов обеспечиваются условия стабилизации как ациклического катионного интермедиата, образующегося при присоединении аллил-катиона, так и конечного циклопентанонового продукта.[39]

Обычно генерацию аллильного комплекса железа проводят *in situ* путем нагревания α,α'-дибромкетонов с карбонилом железа в присутствии алкенового субстрата.[40] Примеры препаративного применения этого варианта циклоприсоединения представлены в уравнениях 2a и 2b.

Для алкенов иных типов, помимо арилолефинов или енаминов, этот подход, как правило, неэффективен в межмолекулярном варианте проведения реакции. Напротив, внутримолекулярная циклизация непредельных субстратов, содержащих α,α'-дибромкетонный фрагмент, может служить достаточно общим методом создания мостикового бициклического остова, как это представлено на примере синтеза природного камфанового сесквитерпена (уравнение 3).[41]

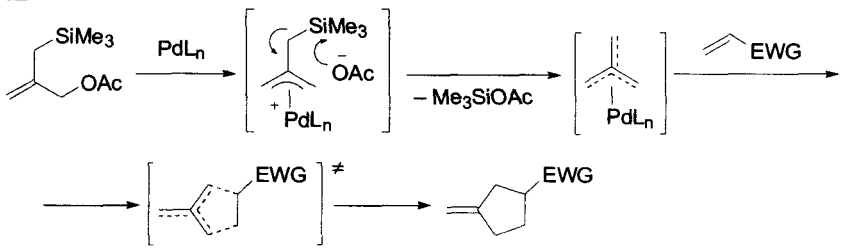
Схема 19.23



19.4.2 Циклопентааннелирование, катализируемое комплексами палладия

Известно, что взаимодействие комплексов палладия(0) с аллильными субстратами приводит к генерации π-аллильных комплексов — высокоактивных интермедиатов в реакциях переноса электрофильного аллильного фрагмента. Если в аналогичной реакции в качестве исходного реагента использовать (триметилсилил)металлилацетат, то возникающий первоначально π-аллильный комплекс претерпевает элиминирование Me_3SiOAc, что приводит к образованию интермедиата, предположительно, триметиленметановой структуры (схема 19.24). Хотя этот интермедиат не удается зафиксировать прямым наблюдением, его природа как эквивалента биполярного триметиленметанового синтона подтверждается тем фактом, что при его генерации в присутствии активированного алкена протекает реакция [3+2]-циклоприсоединения с образованием соответствующего метиленциклопентана.[42]

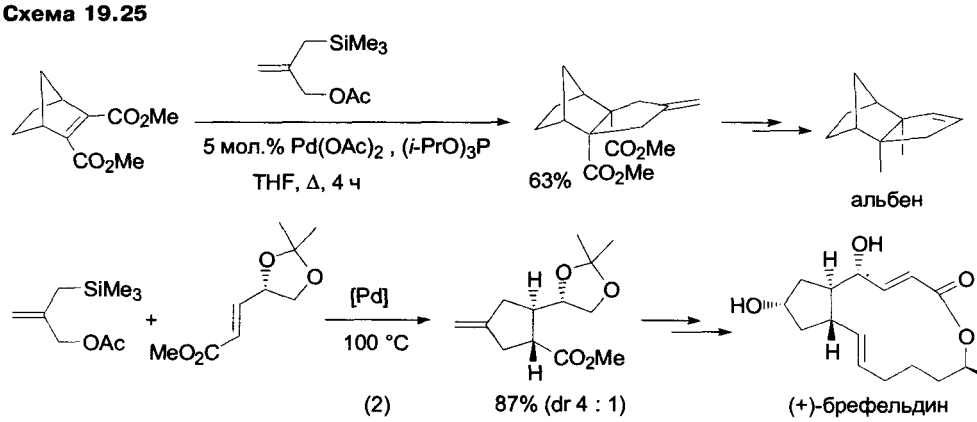
Схема 19.24



Представленный вариант циклоприсоединения был разработан как общий метод, в котором может достаточно широко варьироваться строение как алкена (C_2-компонента), так и аллилсиланового производного — предшественника замещенных триметиленметановых интермедиатов (C_3-компонента).

С помощью этого метода была решена задача стереоселективного синтеза терпеноида альбена, основная проблема которого заключалась в трудности создании системы двух *эндо*-расположенных ангулярных метильных групп (уравнение 1, схема 19.25).[43]

Схема 19.25

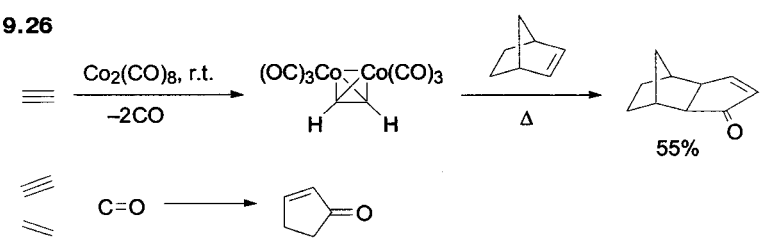


Для реакций с участием триметиленметанового интермедиата, как правило, характерна высокая стереоселективность, что наглядно показано в уравнении 2. Это превращение было ключевой стадией в полном синтезе брефельдина, природного соединения с широким спектром биологической активности (уравнение 2). При этом в качестве исходного алкенового компонента использовался энантиомерно чистый пент-2-еноат, легко получаемый из ацетонида глицеринового альдегида. В результате циклоприсоединения было получено метиленциклопентановое производное, содержащее три из пяти хиральных центров целевой молекулы с требуемой абсолютной конфигурацией. Хотя потребовалось еще более десяти стадий для завершения синтеза (+)-брефельдина, общая эффективность предложенной синтетической схемы оказалась достаточно высокой, в первую очередь, благодаря удачному применению циклоприсоединения.[44]

19.5 Реакция Посона–Кханда

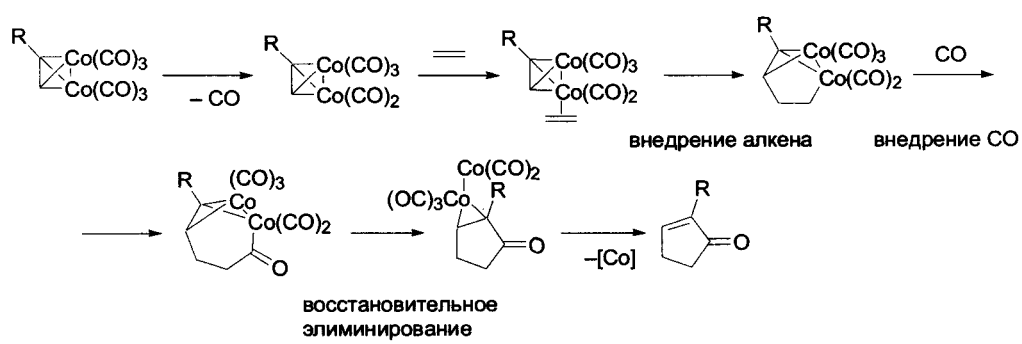
В начале 1970-х гг. исследованиями Посона и Кханда было установлено, что дикобальтгексакарбонильные комплексы алкинов, легко получаемые из ацетиленов и $Co_2(CO)_8$, способны в условиях термолиза реагировать с алкенами с образованием циклопентенонов (схема 19.26).[45] Общий результат двух стадий соответствует формальному [2+2+1]-циклоприсоединению алкина, алкена и монооксида углерода.[47]

Схема 19.26



Вероятный механизм реакции Посона–Кханда включает внедрение алкена в связь C–Co, внедрение монооксида углерода по связи C–Co, восстановительное элиминирование, при котором происходит построение пятичленного циклопентанового остова, и отщепление кобальтового фрагмента на заключительной стадии (схема 19.27).

Схема 19.27

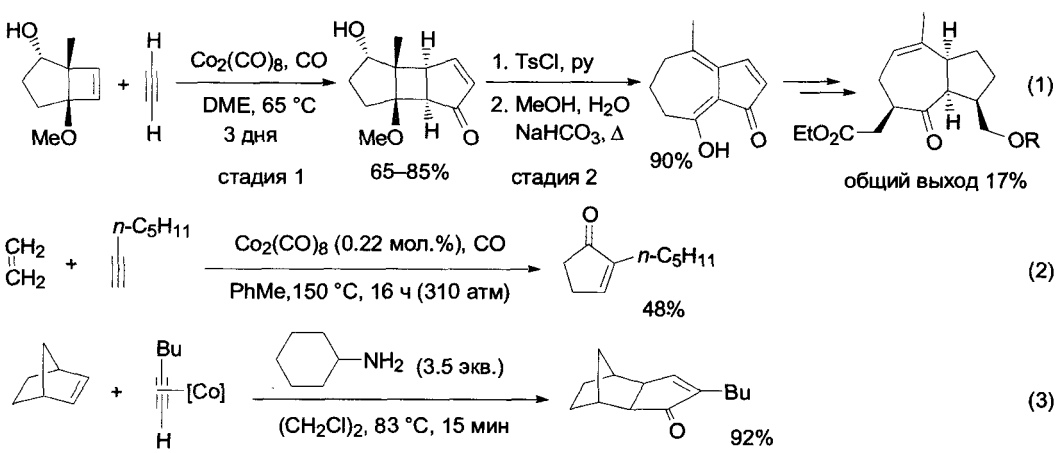


Синтез циклопентенонов по схеме циклизации Посона–Кханда справедливо считается одним из наиболее универсальных методов построения циклопентанового кольца, применимым для различных комбинаций структур исходных алкенового и алкинового компонентов. Для терминальных алкинов общей закономерностью является образование циклопентенонов, содержащих заместитель рядом с карбонильной группой. В то же время при проведении реакции с несимметричными алкенами наблюдается, как правило, образование смесей региоизомеров по центрам C_4 и C_5.

Типичные примеры синтетического использования межмолекулярного варианта реакции Посона–Кханда показаны на схеме 19.28.

В синтезе функционально замещенного гидроазулена, ближайшего предшественника сесквитерпенов группы гвайанолида, ключевой стадией было [2+2+1]-циклоприсоединение кобальтового комплекса ацетилена и показанного производного бицикло[3.2.0]гепт-6-ена, которое протекало регио- и стереоселективно с образованием трициклического енона с высоким выходом (уравнение 1, стадия 1). Структура последнего обеспечила возможность последующего проведения сольволитической фрагментации циклобутанового кольца с образованием аддукта, содержащего систему сочлененных 7- и 5-членного циклов, как в целевой структуре (стадия 2). Природа и расположение функциональных групп в этом аддукте позволили далее превратить его в требуемый гидроазуленовый кетон. Суммарный выход целевого продукта, синтез которого из исходного бициклического алкена включал всего 10 стадий, составил 17% (см.[47]).

Схема 19.28



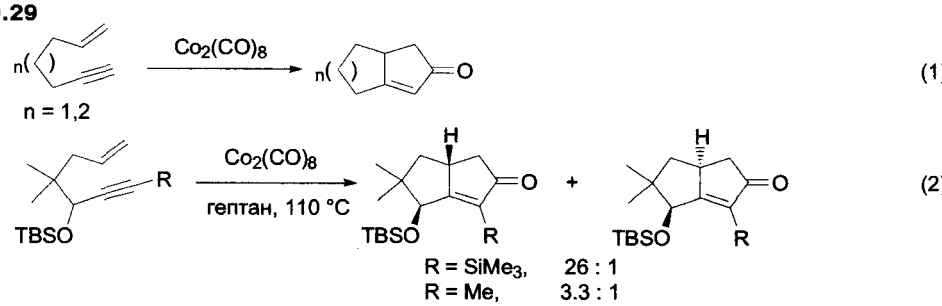
В уравнении 2 показан один из самых коротких путей получения 2-пентилциклопент-2-ен-1-она, ключевого предшественника для синтеза ценных веществ для парфюмерной промышленности. Уникальная особенность этого синтеза состоит в разработке условий, позволивших осуществить каталитический вариант реакции Посона–Кханда и использовать ее применительно к этилену, самому малоактивному для этой реакции алкеновому компоненту.[48]

Первоначально реакция Посона–Кханда проводилась в довольно жестких условиях термолиза, что ограничивало возможности ее использования

для термолабильных субстратов. За последние 10–15 лет предложено несколько альтернативных методик, основанных на применении донорных или окислительных добавок, способных инициировать начальную фазу реакции, а именно включение алкенового фрагмента в координационную сферу кобальта. Примером эффективности такого подхода может служить циклоприсоединение норборнена с кобальтовым комплексом гекс-1-ина, промотируемое циклогексиламином (уравнение 3).[49]

Особенно легко протекает внутримолекулярная циклизация Посона–Кханда для 1,6- и 1,7-ениновых систем (уравнение 1, схема 19.29). Для подобного рода превращений характерна полная региоселективность образования аддуктов бициклического строения и высокая стереоселективность при наличии хиральных центров. Этот вариант реакции находит очень широкое применение в современном синтезе как уникальный по простоте путь одностадийного создания бициклической системы, содержащей 5- и 6-членные циклы, из доступных предшественников. Кроме того, при наличии в субстрате кислородсодержащего заместителя рядом с двойной или тройной связью зачастую удается достигать высокой диастереоселективности циклизации (уравнение 2).[50]

Схема 19.29

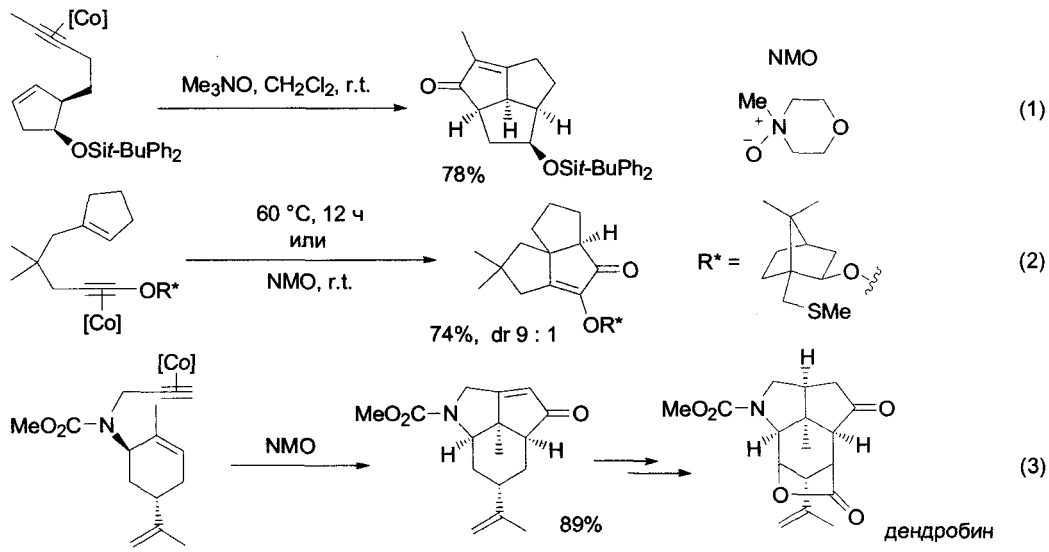


Хотя эффективность внутримолекулярного [2+2+1]-циклоприсоединения может существенно изменяться в зависимости от особенностей структуры субстрата, почти во всех случаях возможно подобрать условия для получения целевых продуктов с хорошим выходом. Так, в превращениях, показанных в уравнениях 1 и 2 на схеме 19.30, исходные 1,6-ениновые субстраты существенно различны по взаимному расположению циклопентенового остова и этинильного фрагмента. Тем не менее в обоих случаях образование показанных трициклических продуктов совершенно разных структурных типов протекало с высоким выходом.[51]

На этих примерах была также показана эффективность промотирования реакции при использовании мягких окислителей, таких как триметиламин-*N*-оксид или *N*-метилморфолин-*N*-оксид, которые позволяют проводить циклизацию уже при комнатной температуре. Превращение 2 интересно и как пример диастереоселективной циклизации, в которой конфигурации образующихся стереоцентров определяются наличием в исходном 1,6-енине хиральной вспомогательной группы в составе алкоксиэтинильного фрагмента.[52]

В тех случаях, когда алкиновый и алкеновый фрагменты соединены цепочкой, включающей гетероатомы, циклизация по Посону–Кханду может служить удобным методом синтеза гетерополициклических соединений.

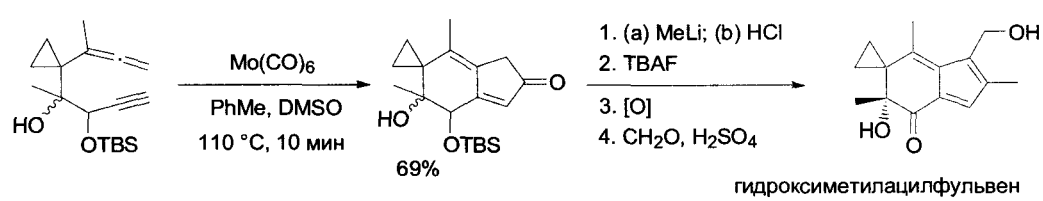
Схема 19.30



Например, с помощью подобного рода превращения удалось с высоким выходом получить трициклический аддукт, содержащий почти полный скелет природного алкалоида дендробина (уравнение 3). Завершение полного синтеза алкалоида потребовало всего лишь нескольких стадий.[53]

Известно, что реакция [2+2+1]-циклоприсоединения алкинов, алкенов и монооксида углерода может осуществляться в присутствии таких переходных металлов, как титан, цирконий, молибден, родий или платина, каждый из которых имеет свою специфику и область использования. Так, в частности, гексакарбонилмолибден особенно эффективен для циклизации алленовых субстратов, что позволило с хорошим выходом получить продукт, содержащий фрагмент сопряженного диена в [4.3.0]-бициклической системе (схема 19.31). Это превращение было ключевой стадией в коротком синтезе гидроксиметилацилфульвена, проявляющего высокую активность при лечении некоторых видов опухолевых заболеваний.[54]

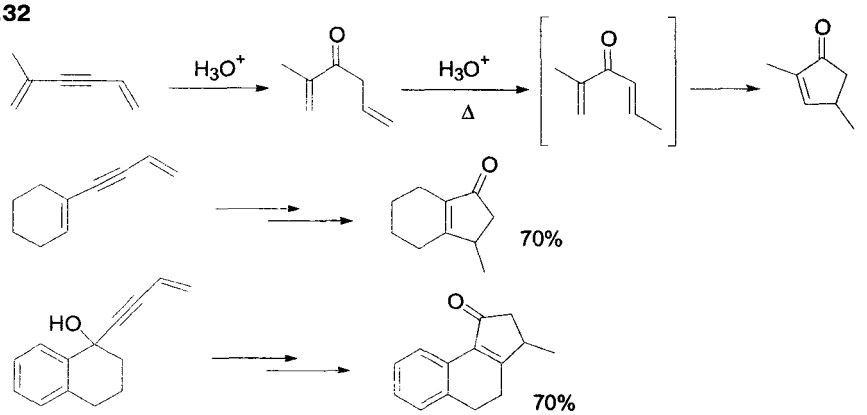
Схема 19.31



19.6 Реакция Назарова

В 1941 г. в лаборатории И.Н.Назарова было обнаружено, что в условиях гидратации тройной связи дивинилацетиленов под действием солей ртути поисходит образование не только аллилвинил- и дивинилкетонов, но и

Схема 19.32



продуктов их последующей циклизации — замещенных циклопентенонов (схема 19.32).[55]

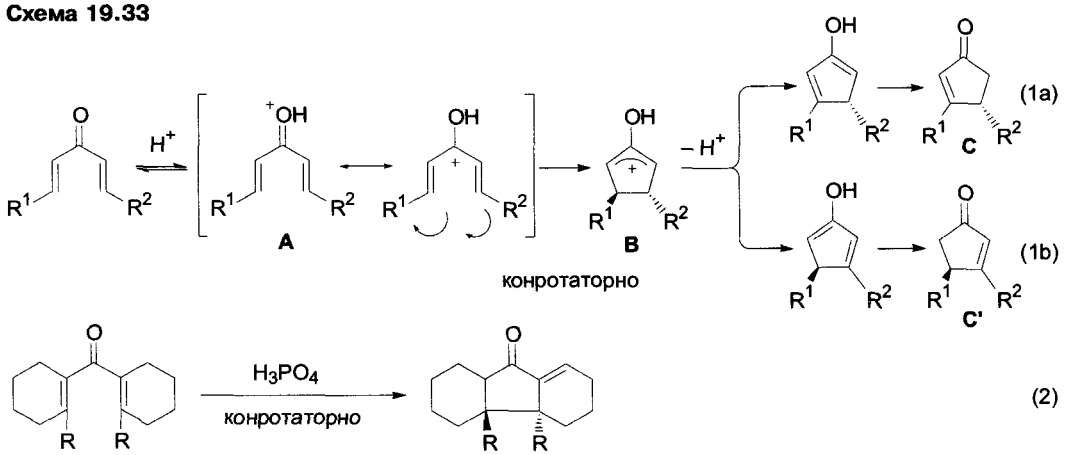
Значение этого, казалось бы, частного наблюдения легко оценить, если учесть, что в то время не существовало общих и простых методов синтеза таких соединений. К этому следует также добавить принципиальную новизну открытой реакции — она не имела аналогов, и механизм ее представлялся совершенно необычным. Поэтому естественно, что последующие работы Назарова с сотрудниками были направлены в первую очередь на углубленное изучение закономерностей циклизации и оптимизацию условий ее проведения из получаемых *in situ* дивинилкетонов, а также на оценку общности этого превращения. Благодаря этим исследованиям было показано, что открытая реакция является действительно надежным методом построения циклопентенонового фрагмента, применимым для решения различных синтетических задач.[56]

Механизм реакции Назарова корректно описывается в терминах теории сохранения орбитальной симметрии, предложенной Вудвордом и Хоффманом в конце 1960-х гг., как реакция 4π-электроциклического замыкания цикла 3-гидроксипентадиенильного катиона **A**, образующегося при протонировании карбонильной группы исходного дивинилкетона (уравнения 1a и 1b, схема 19.33). Непосредственным результатом такой циклизации является образование 2-гидроксиаллильного катиона **B**, симметричное строение которого допускает возможность депротонирования с образованием как продукта **C**, так и продукта **C'**. Этот вывод хорошо согласуется и с низкой региоселективностью реакции Назарова для β,β'-дизамещенных дивинилкетонов, и с результатами, показавшими, что в случае полизамещенных производных наблюдается преимущественное образование термодинамически более стабильных региоизомеров циклопентенонов с наиболее замещенной двойной связью (уравнения 2 и 3 на схеме 19.32).

Согласно теории Вудворда–Хоффмана, термическая 4π-электроциклическая реакция протекает как конротаторный процесс, следствием чего должна являться высокая стереоселективность образования новой C–C-связи. Этот вывод был неоднократно подтвержден экспериментальными данными (см., например, уравнение 2, схема 19.33).

После выяснения механизма реакция Назарова обрела прочный теоретический фундамент, и сейчас она заслуженно считается не только удобным

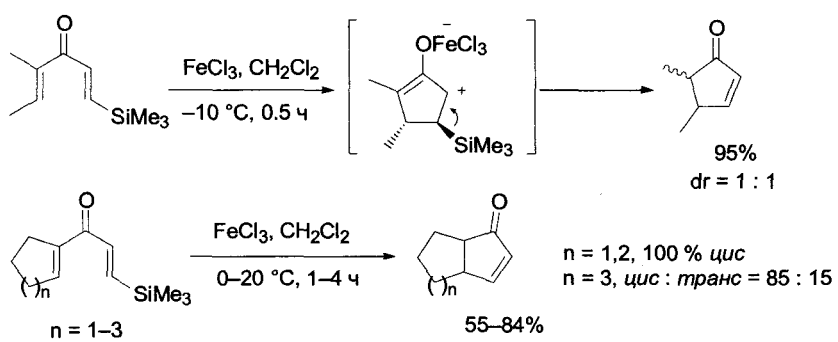
Схема 19.33



препаративным методом, но и одной из базовых органических реакций, в чем легко можно убедиться при ознакомлении с современными учебниками по органической химии.

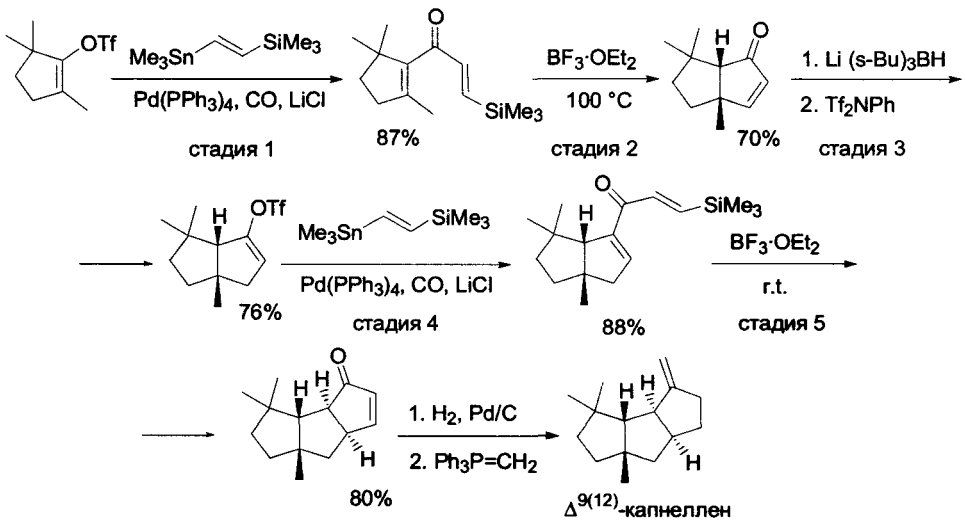
Отмеченную выше проблему низкой региоселективности образования циклоаддуктов удалось решить путем варьирования природы заместителей в исходных дивинилкетонах. Так, было показано, что однозначность направленности циклизации может быть эффективно обеспечена при переходе к субстратам, содержащим силильную группу в винильном или аллильном положении (схема 19.34). Эта модификация позволяет проводить реакцию Назарова с полным региоконтролем вне зависимости от структурных особенностей используемых субстратов.[57]

Схема 19.34



На схеме 19.35 представлен синтез природного соединения капнеллена, в котором ключевую роль при построении пятичленных фрагментов играет циклизация Назарова с использованием силилвинильных субстратов. В этом синтезе использованы лишь две базовые реакции для перехода от простой структуры замещенного циклопентена к сложному трициклическому скелету целевой структуры. Одна из этих реакций — сочетание по Стилле (стадии 1 и 4), приводящее к построению дивинилкетонного фрагмента, вторая — циклизация по Назарову (стадии 2 и 5). Эти две операции

Схема 19.35



повторяются дважды с включением на промежуточных стадиях простых трансформаций функциональных групп.[58]

Показанная схема может рассматриваться как модель почти идеального органического синтеза, поскольку в ней сочетается надежность превращений и повторяющиеся операции для быстрого усложнения собираемой структуры.

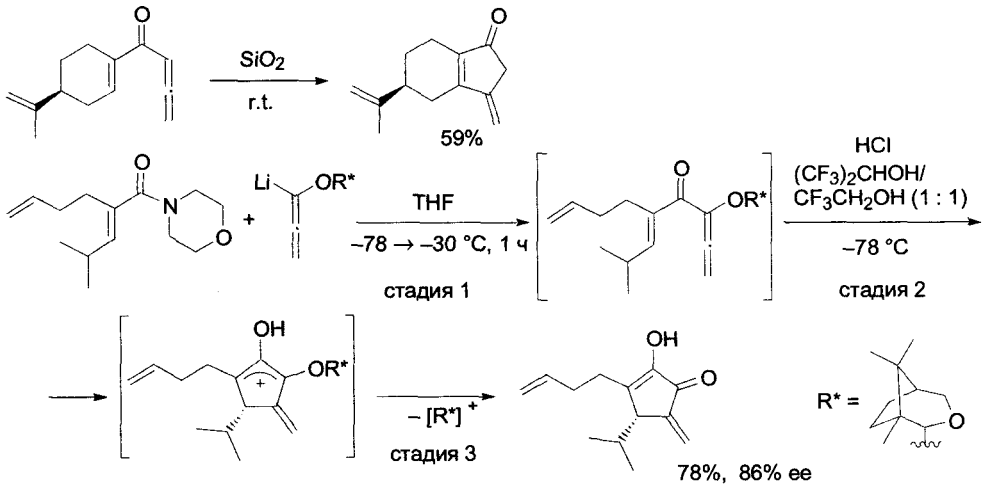
За последние 5—10 лет резко возрос интерес к реакции Назарова как синтетическому методу. Достаточно сказать, что лишь за период 2003—2005 гг. было опубликовано четыре обзора по этой реакции, содержащих более трехсот ссылок на оригинальные работы последних лет.

Ниже мы дополнительно рассмотрим характерные примеры из ряда недавних исследований с целью показать, насколько расширилась область синтетического применения реакции Назарова.

Так, использование алленилвинилкетонов в качестве субстратов в этой реакции открыло путь к получению метиленциклопентенонов — ценных полупродуктов в синтезе многих природных соединений (уравнение 1, схема 19.36). Интересно, что эта реакция не требует нагревания в присутствии кислот — во многих случаях она эффективно протекает уже при хроматографии на силикагеле.[59]

Очень перспективным в синтетическом отношении оказался вариант циклизации алленилвинилкетонов, содержащих алкоксигруппу при α-атоме углерода алленового фрагмента.[60] В этом случае не только резко облегчается протекание циклизации, но и обеспечивается возможность регио- и стереоселективного образования замещенных производных 2-гидрокси-5-метиленциклопент-2-енона (уравнение 2). В показанном примере синтез требуемого алкоксиалленилвинилкетона проводился с помощью реакции литиевого производного алкоксиаллена с амидом α,β-непредельной кислоты (стадия 1). Выделение полученного аддукта далее не требовалось, так как было найдено, что уже при простом подкислении реакционной среды при низкой температуре легко протекает циклизация (стадия 2), сопровождаемая уходом хиральной группы (стадия 3). Использование в качестве такого

Схема 19.36

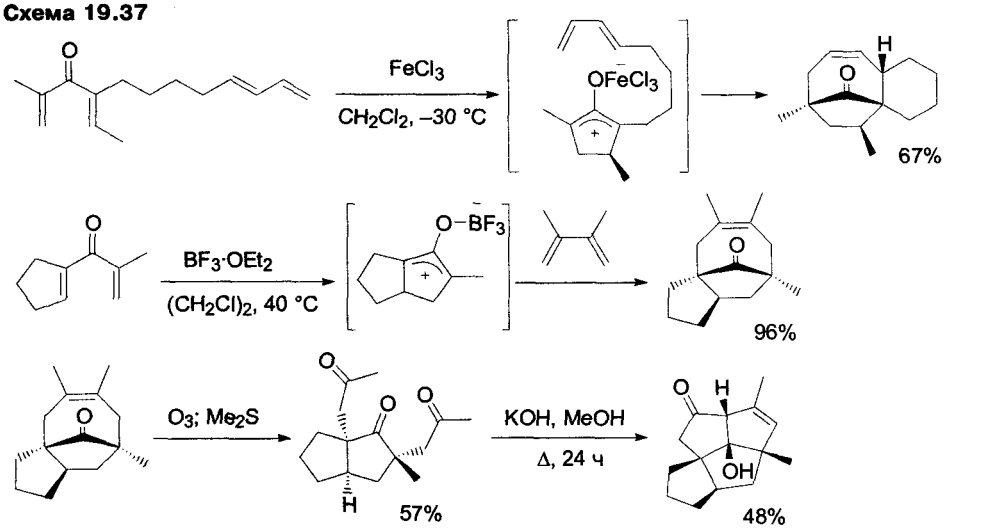


заместителя производного (+)-камфоры позволило получить продукт с достаточно высокой степенью асимметрической индукции.

Как уже отмечалось, лимитирующей стадией реакции Назарова является образование 2-гидроксициклопентенил-катиона. В недавних исследованиях было показано, что этот катион достаточно стабилен в растворе и может быть использован как С-электрофил в реакциях образования новой углерод-углеродной связи по схеме [4+3]-циклоприсоединения.

Первоначально такой процесс был реализован во внутримолекулярном варианте для дивинилкетонов, содержащих дополнительный 1,3-диеновый фрагмент в боковой цепи (уравнение 1, схема 19.37).[61] В данном случае в результате внутримолекулярной реакции [4+3]-циклоприсоединения образуется сложная трициклическая система, встречающаяся в ряде природных соединениях. Показанная тандемная реакция представляет особый синтетический интерес, поскольку построение подобного рода структурных фраг-

Схема 19.37



ментов всегда рассматривается как самостоятельная и нетривиальная проблема.

Перспективным оказался также вариант межмолекулярного «перехвата» оксиаллильного интермедиата циклизации (уравнение 2). Действительно, было установлено, что при обработке ряда замещенных дивинилкетонов эфиратом трехфтористого бора в присутствии таких сопряженных диенов, как изопрен, диметилбутадиен или фуран, реакция электроциклизации по Назарову сопровождается [4+3]-циклоприсоединением. Впечатляет сама возможность сборки производных, содержащих восьмичленный цикл, из простых строительных блоков — 1,3-диенов и 1,4-диен-3-онов — в *one-pot*-последовательности реакций.[62] На схеме также показана одна из возможностей использования получаемых аддуктов, а именно для синтеза необычных полициклопентаноидных структур (уравнение 3).

19.7 Литература

1. M.Ramaiah, Cyclopentaannellation Reactions in Organic Synthesis, *Synthesis* **1984**, 529
2. T.Hudlicky, J.D.Price, Anionic Approaches to the Construction of Cyclopentanoids, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1467-1486
3. L.J.Goldsworthy *J. Chem. Soc.* **1934**, 377
4. P.A.Cruickshank, M.Fishman *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 4060
5. (a) K.G.Bilyard, P.J.Garratt, R.Zahler *Synthesis* **1980**, 389; (b) D.Wilkening, B.P.Mundy *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 227
6. K.Furuta, A.Misumi, A.Mori, N.Ikeda, H.Yamamoto *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 669
7. (a) K.Furuta, N.Ikeda, H.Yamamoto *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 675; (b) A.Misumi, K.Furuta, H.Yamamoto *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 671
8. J.P.Marino, R.C.Landick *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4531
9. P.L.Fuchs *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1607
10. M.Vandewalle, P.De Clercq, Total Synthesis of Polycarbocyclic Sesquiterpenes, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1767-1831
11. (a) A.M.Islam, R.A.Raphael *J. Chem. Soc.* **1952**, 4086; (b) D.K.Klipa, H.Hart *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2815
12. T.Cuvigny, M.Larchevêque, H.Normant *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1237
13. (a) S.F.Martin, T.-S.Chou *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1027; (b) D.A.McCrae, L.Dolby *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1607
14. S.C.Welch, J.M.Assercq, J.P.Loh, S.A.Glase *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1440
15. J.Tsuji, I.Shimizu, K.Yamamoto *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2975
16. (a) M.Shibasaki, K.Iseki, S.Ikegami *Tetrahedron Lett.* **1980**, 3587; (b) F.Sakan, H.Hashimoto, A.Ichihara, H.Shirahama, T.Matsumoto *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3703
17. (a) M.Miyashita, T.Yanami, A.Yoshikoshi *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4679; (b) A.Yoshikoshi, M.Miyashita, Oxoalkylation of Carbonyl Compounds with Conjugated Nitro Olefins, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 284-290
18. S.A.Bal, A.Marfat, P.Helquist *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5045
19. L.A.Paquette, A.Leone-Bay *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7352
20. (a) E.Piers, V.Karunaratne *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 935; (b) E.Piers, V.Karunaratne *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 959
21. E.Piers, J.Renaud, *Synthesis* **1992**, 74
22. S.Knapp, U.O'Connor, D.Mobilio *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4557
23. (a) U.Weiss, J.M.Edwards *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4885; (b) S.H.Bertz, G.Rihs, R.B.Woodward *Tetrahedron* **1982**, *38*, 63; (c) R.Mitschka, J.Oehldrich, K.Takahashi, J.M.Cook, U.Weiss, J.V.Silverton *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4521

24. (a) K.Avasthi, M.N.Deshpande, W.-C.Han, J.M.Cook *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3475; (b) R.W.Weber, J.M.Cook *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 189
25. W.G.Dauben, D.M.Walker *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1103
26. W.F.Bailey, J.J.Patricia, V.C.DelGobbo, R.M.Jarret, P.J.Okarma *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1999
27. W.F.Bailey, A.D.Khanolkar, K.Gavaskar, T.V.Ovaska, K.Rossi, Y.Thiel, K.B.Wiberg *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5720
28. (a) W.F.Bailey, K.Rossi *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 765; (b) W.F.Bailey, A.D.Khanolkar, K.V.Gavaskar *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8053
29. W.Oppolzer, Intramolecular, Stoichiometric (Li, Mg, Zn) and Catalytic (Ni, Pd, Pt) Metallo-Ene Reactions in Organic Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 38-52
30. W.Oppolzer, K.Bättig *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4669
31. W.Oppolzer, A.Nakao *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5471
32. (a) D.F.Taber, S.-E.Stiriba *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 990; (b) T.Ye, M.A.McKervey, Organic Synthesis with α-Diazo Carbonyl Compounds, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091-1160
33. D.F.Taber, E.H.Petty *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4808
34. D.F.Taber, E.H.Petty, K.Raman *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 196
35. D.F.Taber, J.L.Schuchardt *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5289
36. G.Stork, N.Kazuhiko *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2283
37. D.F.Taber, A.Sahli, H.Yu, R.P.Meagley *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6571
38. D.F.Taber, T.E.Christos *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5589
39. R.Noyori, Organic Syntheses via the Polybromo Ketone-Iron Carbonyl Reaction, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 61-66
40. Y.Hayakawa, K.Yokoyama, R.Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1791
41. R.Noyori, M.Nishizawa, F.Shimizu, Y.Hayakawa, K.Maruoka, S.Hashimoto, H.Yamamoto, H.Nozaki *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 220
42. (a) B.M.Trost, [3+2]Cycloaddition Approaches to Five-Membered Rings via Trimethylenemethane and Its Equivalents, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 1-20; (b) B.M.Trost, D.M.T.Chan *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2315; (c) D.A.Singleton, B.E.Schulmeier *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9313
43. B.M.Trost, P.Reanaut *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6668
44. B.M.Trost, J.Lynch, P.Reanaut, D.H.Steinman *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 284
45. I.U.Khand, G.R.Knox, P.L.Pauson, W.E.Watts, M.I.Foreman *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 977
46. (a) N.E.Schore, Transition Metal-Mediated Cycloaddition Reactions of Alkynes in Organic Synthesis, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081-1119; (b) N.E.Schore, The Pauson–Khand Cycloaddition Reaction for Synthesis of Cyclopentenones, *Org. React.* **1991**, 40, 1-90; (d) Y.K.Chung, Transition Metal Alkyne Complexes: the Pauson–Khand Reaction, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *188*, 297-341; (e) K.M.Brummond, J.L.Kent, Recent Advances in the Pauson–Khand Reaction and Related [2+2+1] Cycloadditions, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3283
47. V.Sampath, E.C.Lund, M.J.Knudsen, M.M.Olmstead, N.E.Schore *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3595
48. V.Rautenstrauch, P.Mégard, J.Conesa, W.Küster *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1413
49. T.Sugihara, M.Yamada, H.Ban, M.Yamaguchi, C.Kaneko *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2801
50. (a) C.Exon, P.Magnus *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2477; (b) Пример аналогичного превращения с участием циркониевого реагента см. G.Agnel, E.Negishi *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7424
51. L.A.Paquette, S.Borrelly *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6912
52. J.Tormo, A.Moyano, M.A.Pericas, A.Riera *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4851
53. S.Takano, K.Inomata, K.Ogasawara *Chem. Lett.* **1992**, 443
54. K.M.Brummond, J.Lu *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5087
55. И.Н.Назаров, О механизме гидратации и циклизации диенинов, *Усп. хим.* **1951**, *20*, 71–103
56. (a) C.Santelli-Rouvier, M.Santelli, The Nazarov Cyclisation, *Synthesis* **1983**, 429-442; (b) H.Pellissier, Recent Developments in the Nazarov Process, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6479-6517; (c) A.J.Frontier, C.Collison, The Nazarov Cyclization in Organic Synthesis. Recent Advances *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7577-7606; (d) M.A.Tius, Some New Nazarov Chemistry, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193-2206; (e) K.L.Habermas, S.E.Denmark, T.K.Jones, The Nazarov Cyclization, *Org. React.* **1994**, *45*, 1-158

57. S.E.Denmark, T.K.Jones *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2642
58. G.T.Crisp, W.J.Scott, J.K.Stille *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7500
59. A.Stephen, K.Hashmi, J.W.Bats, J.-H.Choi, L.Schwarz *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7491
60. (a) P.E.Harrington, T.Murai, C.Chu, M.A.Tius *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10091; (b) M.A.Tius, Cationic Cyclopentannelation of Allene Ethers, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 284-290
61. Y.Wang, A.M.Arif, F.G.West *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 876
62. (a) Y.Wang, B.D.Schill, A.M.Arif, F.G.West *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2747; (b) A.Yungai, F.G.West *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5445

Глава 20. Анионные и катионные циклизации в синтезе циклогексановых систем

20.1 Введение 537
20.2 Анионная циклизация 1,5-дикарбонильных соединений 537
20.2.1 Реакция Робинсона 538
20.2.2 Проблемы хемо- и региоселективности реакции 539
20.2.3 Эквиваленты метилвинилкетона 542
20.2.4 Циклические 1,3-дикетоны как субстраты реакции аннелирования. Энантиоселективный вариант циклизации 544
20.2.5 Силиловые эфиры енолов в синтезе субстратов для циклизации 546
20.3 Катионные циклизации 1,5-полиеновых систем 548
20.3.1 Биогенез полициклических терпеноидов и стероидов 549
20.3.2 Катионная циклизация в синтезе полициклических соединений 551
20.3.3 Протонные кислоты и соли ртути(II) как инициаторы циклизации 553
20.3.4 Терминальные эпоксиды как субстраты в реакциях циклизации 1,5-полиеновых соединений 556
20.3.5 Каскадная последовательность реакции Назарова и катионоидной циклизации 558
20.4 Литература 559

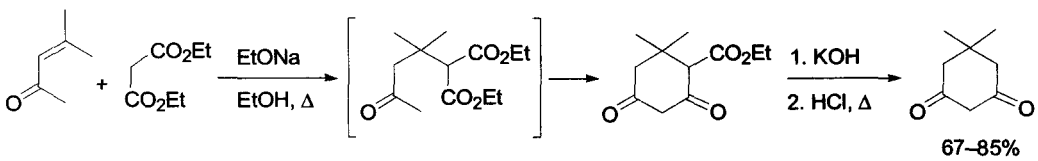
20.1 Введение

Методы синтеза производных циклогексана можно достаточно четко разделить на два основных типа. Один из них основан на перициклической реакции [4+2]-циклоприсоединении (реакция Дильса–Альдера), и он рассмотрен в гл. 22 и 23. В настоящей главе речь пойдет о методах, основанных на реакциях, проходящих по гетеролитическому механизму, а именно на анионных внутримолекулярных конденсациях 1,5-дикарбонильных соединений и катионных циклизациях 1,5-полиеновых систем.

20.2 Анионная циклизация 1,5-дикарбонильных соединений

Один из первых вариантов внутримолекулярной циклизации 1,5-дикарбонильных соединений с образованием производных циклогексана был описан еще в 1897 г. на примере превращения кетодиэфира, полученного при присоединении по Михаэлю малонового эфира к окиси мезитила, в 3,3-диметилдигидрорезорцин (димедон) (схема 20.1). Циклизация происходит при обработке кетодиэфира основанием и протекает через стадии генерации енолят-аниона с участием метильной группы и внутримолекулярного ацилирования (реакция

Схема 20.1



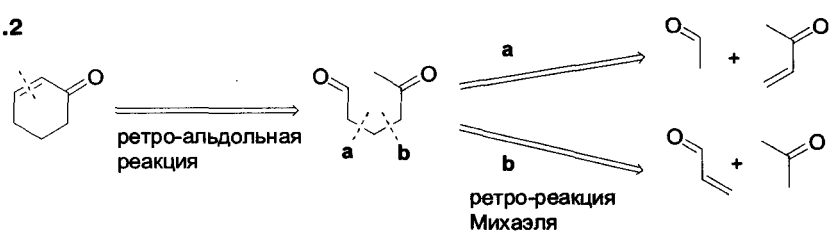
Кляйзена). Полученный при этом циклический дикетоэфир далее гидролизуют и декарбоксилируют, что и приводит к димедону.[1]

Аналогичная схема неоднократно применялась в синтезе самых различных циклогексан-1,3-дионов, однако в синтетическом отношении гораздо более общей и препаративно значимой оказалась последовательность превращений, в которой на стадии присоединения по Михаэлю образуется 1,5-дикетон, способный претерпевать внутримолекулярную альдольную конденсацию с образованием фрагмента циклогексенона (реакция Робинсона).[2]

20.2.1 Реакция Робинсона

Очевидный вариант ретросинтетического анализа фрагмента сопряженного циклогексенона, подразумевающий использование альдольной конденсации, приводит к структуре 1,5-дикарбонильного производного (схема 20.2). Дальнейшее упрощение структуры по ретро-реакции Михаэля может быть произведено двумя способами. Путь **a** предполагает использование в качестве исходных C_2- и C_4-компонентов, а путь **b** — два C_3-компонента. Предпочтительность того или иного способа определяется структурными особенностями синтезируемого циклогексенона.

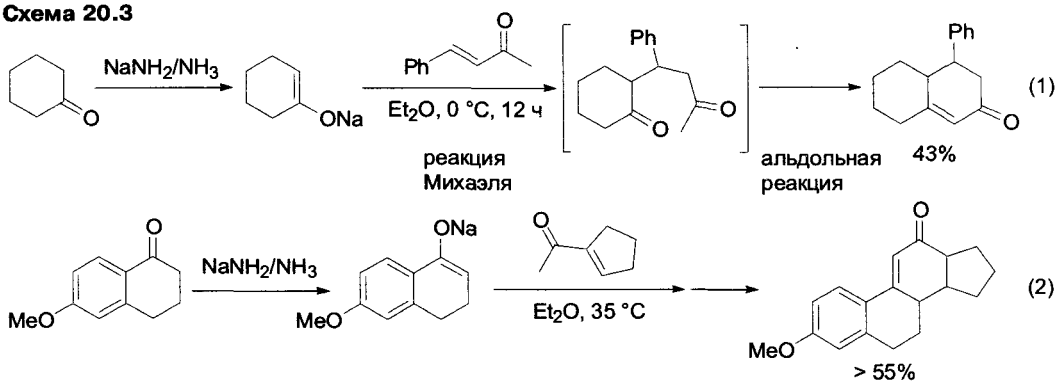
Схема 20.2



Впервые возможность построения шестичленного цикла взаимодействием сопряженных енонов с циклическими кетонами была показана в 1935 г. в исследованиях Робинсона и Рэпсона на примере реакций таких енонов, как бензилиденацетон или 1-ацетилциклопентен с натриевыми енолятами циклоалканонов (схема 20.3).[3]

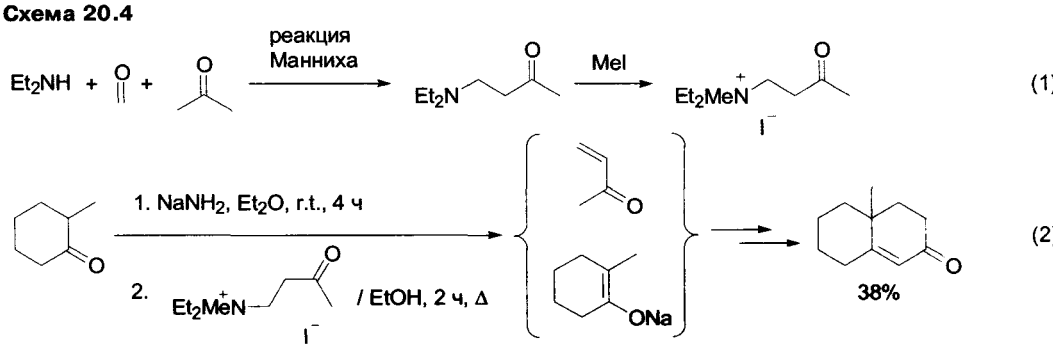
Однако попытки провести эту реакцию с простейшим еноном метилвинилкетоном оказались безуспешными из-за легкости олигомеризации этого кетона в щелочных условиях. Для того чтобы обойти это осложнение, было предложено генерировать метилвинилкетон *in situ* из четвертичной аммониевой соли на основе 4-диэтиламинобутан-2-она, производного основания Манниха, которое может быть легко получено конденсацией ацетона с формальдегидом и диэтиламином (уравнение 1, схема 20.4).[4] Благодаря тому что для генерации как метилвинилкетона из аммониевой соли, так и енолятов кетонов было возможно использовать одни и те же условия

Схема 20.3



(обработка сильным основанием), удалось разработать удобную методику прямого аннелирования циклоалканонов, как это показано на примере получения окталинона, содержащего ангулярную метильную группу (уравнение 2). Отметим, что в то время не существовало препаративно удобных путей синтеза ангулярно замещенных производных карбоциклических систем, что являлось одним из серьезнейших препятствий при разработке путей синтеза природных соединений, содержащих такой фрагмент.

Схема 20.4



На основании полученных результатов уже в первых работах Робинсона было с полной определенностью заявлено, что разработанная последовательность превращений (получившая впоследствии название «реакция Робинсона») может служить новым и общим методом синтеза замещенных циклогексенонов — полупродуктов синтеза различных полициклических структур, родственных природным стероидам.

Этот вывод был полностью подтвержден результатами последующих интенсивных исследований, в которых были изучены особенности протекания реакции Робинсона и разработаны препаративно удобные варианты проведения циклогексаноаннелирования применительно к решению широкого круга задач полного синтеза.

20.2.2 Проблемы хемо- и региоселективности реакции

В методике проведения аннелирования по Робинсону изначально имелось два уязвимых места, а именно неоднозначная региоселективность генера-

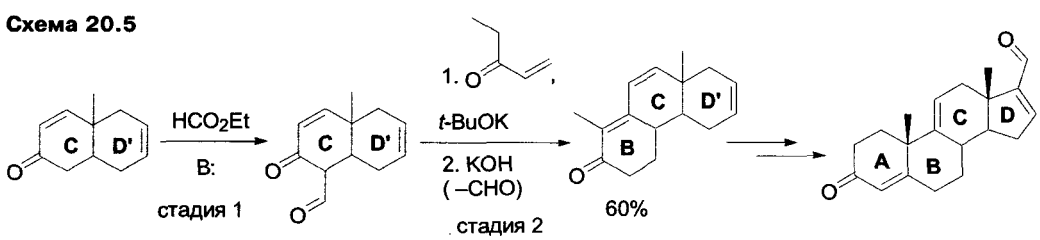
ции енолятов из несимметрично замещенных кетонов и образование побочных продуктов в силу лабильности акцепторов Михаэля (а во многих случаях и продуктов аннелирования) в сильноосновных условиях, используемых для генерации енолятов. Впоследствии было разработано несколько способов решения этих проблем, и ниже мы рассмотрим некоторые варианты, наиболее значимые для практики органического синтеза.

Классический подход к решению проблемы региоселективной енолизации основан на введении активирующего заместителя, чаще всего в виде этоксикарбонильной или формильной группы, по одному из α-углеродных атомов кетонного субстрата (см. гл. 7). Для подобного рода производных стадия образования енольных интермедиатов не требует применения сильноосновных реагентов, благодаря чему становится возможным использование метилвинилкетона и его аналогов в реакции Робинсона.

Этот подход был успешно применен Вудвордом на одной из стадий полного синтеза стероидных соединений, во многом определившего развитие синтетической химии второй половины XX в.

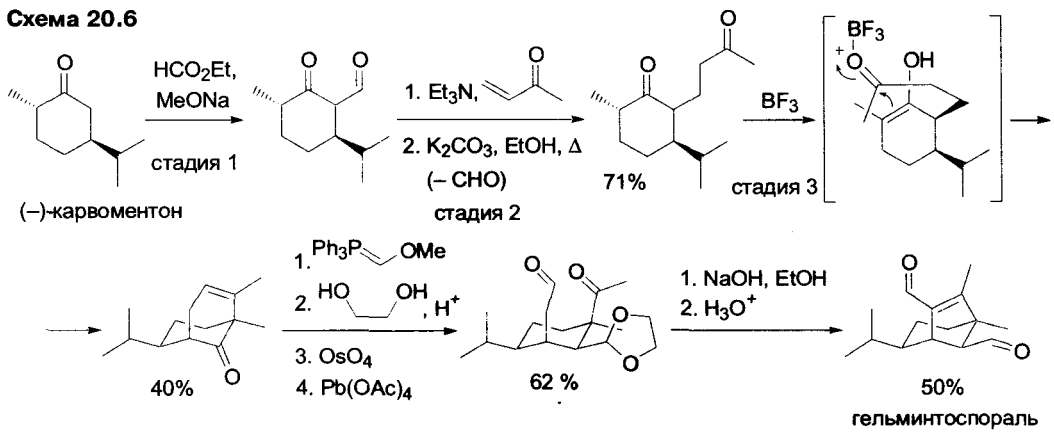
В этом синтезе аннелирование по Робинсону было использовано для построения кольца **B** на основе показанного бициклического енона (схема 20.5). Предварительное превращение этого субстрата в формильное производное (стадия 1) позволило проводить последующую реакцию с этилвинилкетоном в мягких условиях без каких-либо осложнений, а обработка образующегося аддукта сильным основанием привела к замыканию цикла **B** и удалению вспомогательной формильной группы (стадия 2). Хороший суммарный выход полученного трициклического кетона во многом определил возможность успешного завершения синтеза тетрациклического кетоальдегида, ключевого полупродукта для получения таких природных стероидов, как кортизон, андростерон и прогестерон.[5]

Схема 20.5



Аналогичный подход был применен в полном синтезе природного энантиомера сесквитерпена гельминтоспораля, одного из токсинов грибов (схема 20.6). Исходным субстратом в этом синтезе служил (−)-карвоментон, формилирование которого (стадия 1) и реакция с метилвинилкетоном (стадия 2) позволили получить ключевой 1,5-дикетон с хорошим суммарным выходом. Примечательной особенностью рассматриваемого синтеза является использование на стадии 3 не очень обычного варианта аннелирования, впервые описанного также в работах Робинсона. В данном варианте циклизации в качестве электрофильного компонента выступает ациклическая карбонильная группа, а нуклеофилом является двойная связь циклического енола. Таким образом, образование шестичленного кольца происходит в результате [3+3]-сочетания фрагментов метилвинилкетона и циклоалканона в отличие от более обычной [4+2]-комбинации этих фрагментов. Структура

Схема 20.6

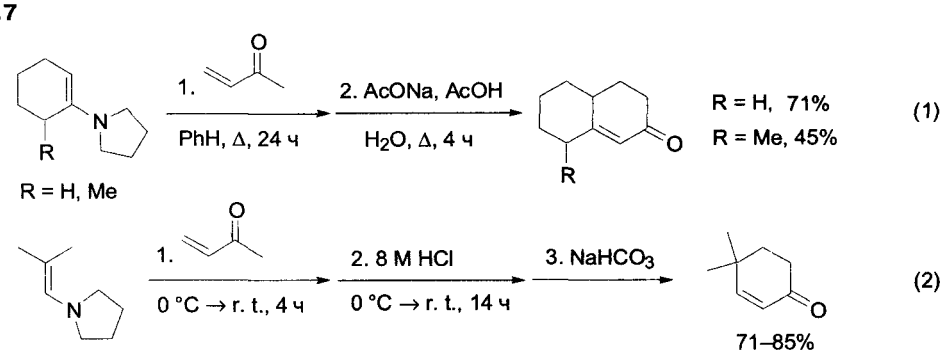


полученного продукта аннелирования позволила далее на его основе завершить синтез целевого продукта с использованием короткой цепи превращений.[6]

Известно, что енамины могут использоваться как эквиваленты енолятов, причем в обычных условиях получения енаминов из несимметричных кетонов преимущественно образуются региоизомеры с наименее замещенной двойной связью. Для енаминов также характерна способность вступать в реакцию с α,β-непредельными карбонильными соединениями без какого-либо катализа (см. гл. 9.3.3.). Эти особенности позволили разработать один из первых удобных вариантов региоселективного аннелирования по Робинсону с использованием енаминов и непосредственно метилвинилкетона как акцептора Михаэля.

Так, если выход циклоаддукта в реакции циклогексанона и метилвинилкетона в классических условиях аннелирования не превышает 10–15%, то в реакции пирролидиноциклогексена целевой бициклический продукт может быть получен с хорошим выходом (уравнение 1, схема 20.7).[7] Важно также, что енаминный вариант позволил распространить реакцию Робинсона на альдегиды, которые особенно лабильны в сильноосновных условиях. Благодаря этому был разработан ряд практически удобных методик синтеза замещенных циклогексенонов, один из примеров которых представлен в уравнении 2.[8]

Схема 20.7

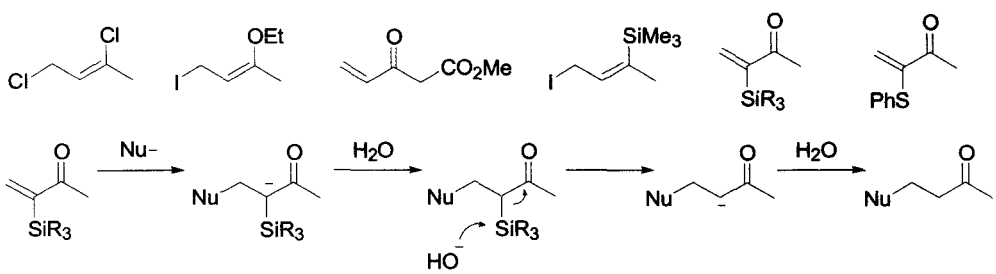


20.2.3 Эквиваленты метилвинилкетона

Помимо вышеупомянутого производного 4-диэтиламинобутан-2-она разработано еще множество реагентов, способных выступать в роли удобных эквивалентов метилвинилкетона в реакции Робинсона.[2a,b] Некоторые из таких реагентов представлены на схеме 20.8. Мы не имеем возможности обсудить детали синтетического использования всех этих соединений, а остановимся лишь на данных, относящихся к α-триалкилсилил- и α-фенилтиовинилметилкетонам, как наиболее широко применяемым эквивалентам метилвинилкетона.

Эффект триалкилсилильной группы заключается в том, что карбанион, образующийся при действии нуклеофилов на (α-силилвинил)метилкетон, заметно менее активен по сравнению с несилилированным аналогом как из-за стабилизирующего влияния атома кремния, так и из-за стерического экранирования. Вследствие этого (α-силилвинил)метилкетон не склонен к образованию олигомеров при действии основных реагентов, что делает его предпочтительным в качестве акцептора Михаэля в реакциях с енолят-анионами. Кроме того, снятие силильной группы не требует дополнительной стадии, так как это легко происходит под действием основания в условиях альдольной конденсации.

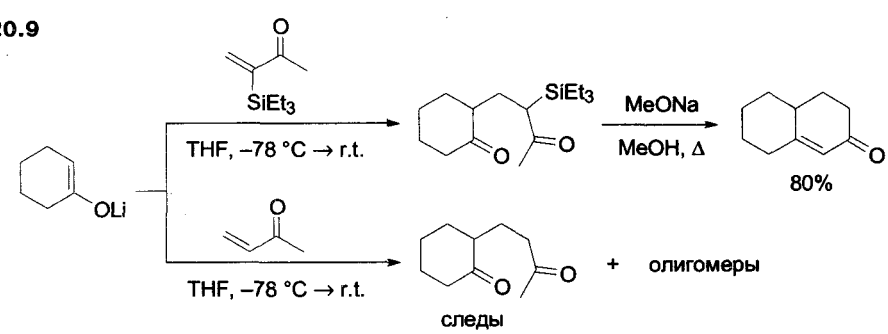
Схема 20.8



Иллюстрацией эффективности использования этого реагента является синтез простейшего продукта аннелирования циклогексанона по Робинсону, который ранее не удавалось получать при попытке проведения прямой реакции с литиевым енолятом циклогексанона даже при низкой температуре (схема 20.9).[9]

В синтетическом отношении особенно важна возможность применения α-силилированных енонов как электрофилов в реакциях с енолятами кето-

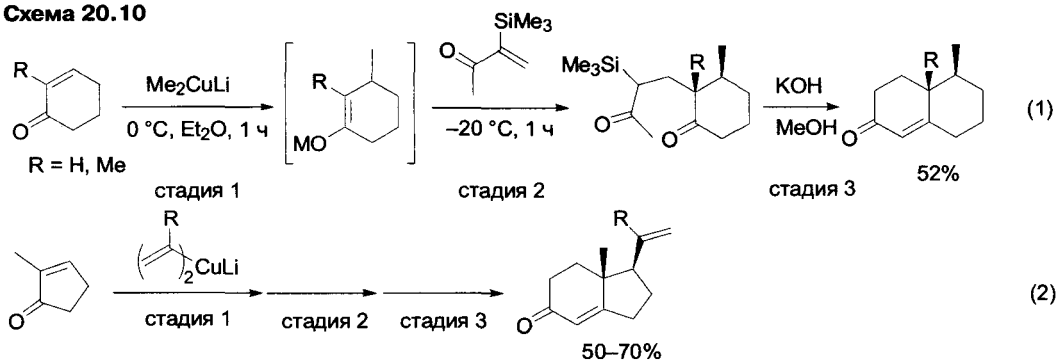
Схема 20.9



нов, получаемых *in situ* по реакции 1,4-присоединения нуклеофилов к α,β-непредельным кетонам (схема 20.10).[10] Так, взаимодействие литий-купратного енолята, полученного из циклогекс-2-енона в стандартных условиях присоединения диметилкупрата лития (стадия 1, уравнение 1), с (α-силилвинил)метилкетоном приводит к 1,5-дикетону (стадия 2). Обработка последнего основанием (стадия 3) дает продукт аннелирования с хорошим суммарным выходом. Аналогичным образом из 2-метилциклопентенона был получен ряд винилзамещенных производных гидринденона (уравнение 2).

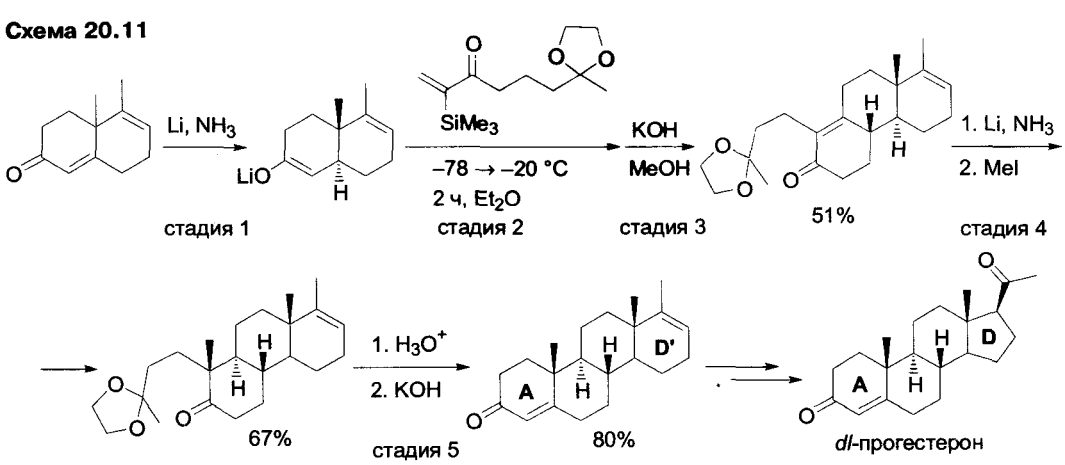
Подчеркнем, что результатом показанной цепи превращений была сборка конечных бициклических продуктов из трех простых субстратов, природа которых может изменяться независимым образом, с образованием трех новых углерод-углеродных связей.

Схема 20.10



Известно, что индивидуальные региоизомеры енолятов могут быть также получены при восстановлении соответствующих сопряженных енонов литием в жидком аммиаке. На схеме 20.11 показано использование этого подхода как первой стадии полного синтеза стероидного гормона прогестерона.[11] Полученный литиевый енолят далее вводили в реакцию с (α-силилвинил)алкилкетоном, содержащим фрагмент защищенного кетона (стадия 2), с последующей альдольной конденсацией образующегося аддукта (стадия 3). Таким образом был синтезирован ключевой трициклический енон, который далее подвергался 1,4-восстановлению и метилированию

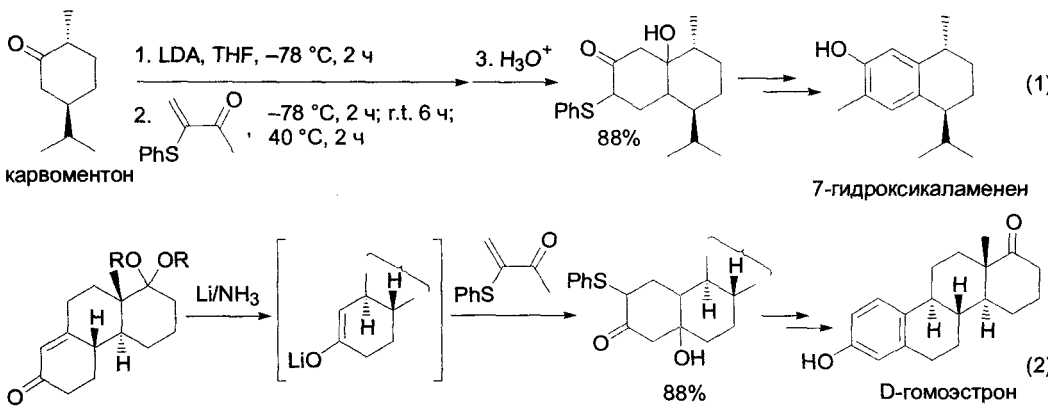
Схема 20.11



(стадия 4), после чего в две стадии было завершено построение требуемой тетрациклической системы (стадия 5). Окончание синтеза целевой структуры потребовало преобразования шестичленного цикла **D'** в ацетилциклопентеновый фрагмент **D**, что было достигнуто с помощью ранее разработанной последовательности трех простых стадий. Данный синтез прогестерона — один из первых примеров, показавших конструктивность применения аннелирования по Робинсону при разработке коротких схем полного синтеза.

Методология синтеза по Робинсону может быть также применена для построения бензольного кольца, если использовать (α-фенилтиовинил)метилкетон в качестве аннелирующего реагента (схема 20.12). Как показано в уравнении 1, его взаимодействие с кинетическим енолятом, полученным из карвоментона, с хорошим выходом приводит к бициклическому аддукту, который превращается в целевой продукт — сесквитерпен 7-гидроксикаламенен, в результате дегидратации, метилирования и элиминирования фенилтиогруппы.[12]

Схема 20.12



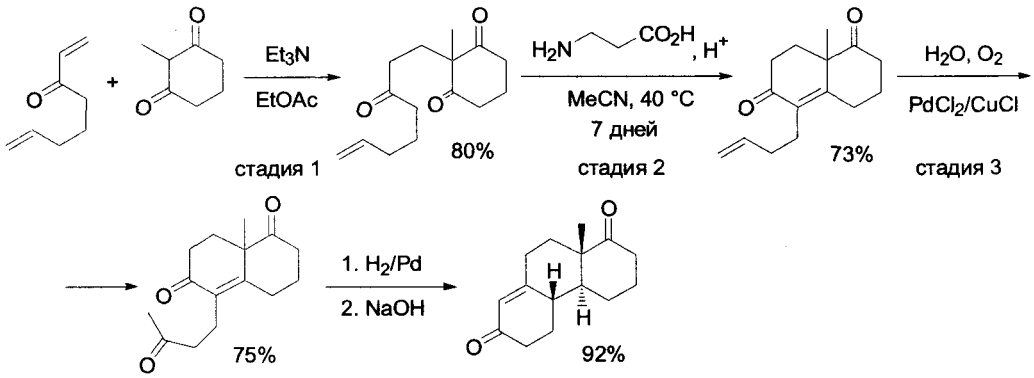
Тот же реагент был успешно применен для построения ароматического кольца D-гомоэстрона, аналога природного гормона (уравнение 2). В этом случае для генерации требуемого енолята исходный трициклический енон подвергался 1,4-восстановлению по уже упоминавшейся выше процедуре.

20.2.4 Циклические 1,3-дикетоны как субстраты реакции аннелирования. Энантиоселективный вариант циклизации

Для 1,3-дикетонов характерна повышенная легкость енолизации, что позволяет использовать их в качестве субстратов в реакции Робинсона непосредственно с метилвинилкетоном и его аналогами. При этом во многих случаях было показано, что циклоаннелирование препаративно удобнее проводить как раздельные стадии присоединения по Михаэлю и альдольной конденсации в условиях, оптимальных для каждой из этих стадий.

На схеме 20.13 представлена последовательность построения трициклической системы, основанная на использовании окта-1,7-диен-3-она в качестве акцептора Михаэля.[13] Взаимодействие этого реагента с 2-метилциклогексан-1,3-дионом протекает в мягких условиях (стадия 1). Полученный

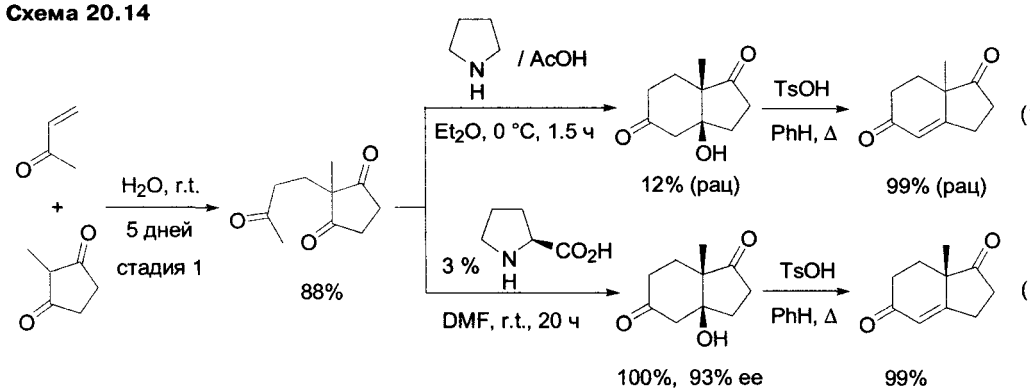
Схема 20.13



трион далее подвергается циклизации в слабокислых условиях, давая с хорошим выходом продукт аннелирования (стадия 2). На стадии 3 терминальная двойная связь боковой цепи окисляется с образованием ацетонильного фрагмента, после чего восстанавливается двойная связь и повторно проводится внутримолекулярная альдольная конденсация. Суммарный выход трициклического дикетона составил около 40%.

Для 2-метилциклопентан-1,3-диона было найдено, что его реакция с метилвинилкетоном протекает уже при простом выдерживании реагентов в водной среде при комнатной температуре в отсутствие каких-либо катализаторов (стадия 1, схема 20.14). Циклизация полученного при этом трикетона под действием системы пирролидин–уксусная кислота с последующей дегидратацией образовавшегося бициклического гидроксикетона приводит к получению рацемического продукта аннелирования по Робинсону (уравнение 1a).

Схема 20.14

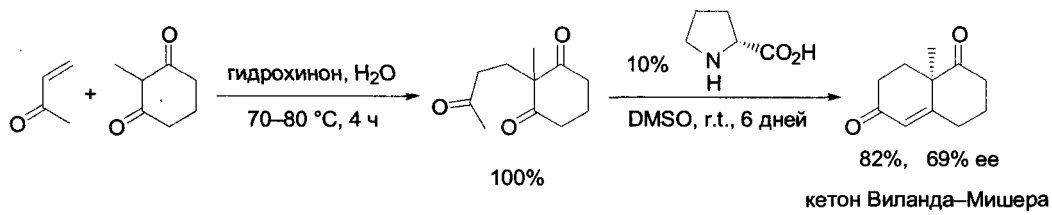


Принципиально важной особенностью показанной схемы превращений оказалась возможность проведения стадии циклизации с применением в качестве катализаторов хиральных аминов. Было обнаружено, что если таким катализатором является оптически активный (*S*)-(−)-пролин, то циклизация прохирального трикетона протекает с высокой степенью асимметрической индукции и дает соответствующий гидроксикетон со значительным преобладанием одного из энантиомеров (уравнение 1b). Последующее

отщепление воды проходит без затрагивания хирального центра, приводя к оптически активному ендиону.[14]

Такой же подход удалось успешно разработать применительно к 2-метилциклогексан-1,3-диону (схема 20.15). Продуктом аннелирования был так называемый кетон Виланда–Мишера, один из ключевых полупродуктов для получения чистых энантимеров большого набора полициклических природных соединений и их аналогов.[15]

Схема 20.15



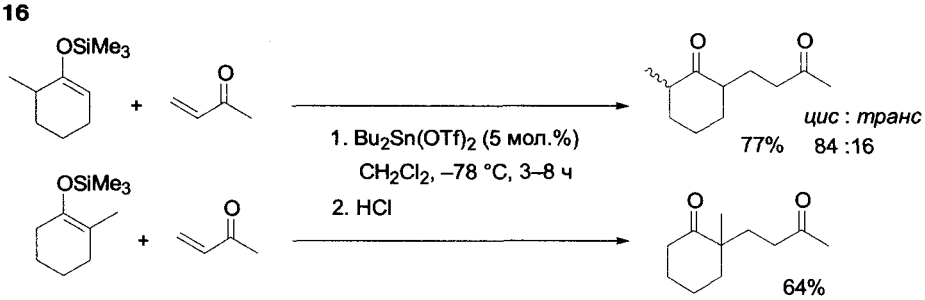
Стоит также подчеркнуть, что превращение, представленное в уравнении 1b на схеме 20.14, — первый пример, показавший эффективность использования хиральных органических соединений как катализаторов энантиоселективного синтеза. В последующие годы подобный подход к асимметрическому синтезу, получивший название «органокатализ», был широко развит применительно ко многим синтетически важным реакциям.

20.2.5 Силиловые эфиры енолов в синтезе субстратов для циклизации

Известно, что силиловые эфиры енолов способны реагировать с широким кругом электрофилов в условиях катализа кислотами Льюиса. Если в качестве таких электрофилов использовать сопряженные еноны, то результатом такой реакции будет образование 1,5-дикетонов (см. гл. 9.3.4.).

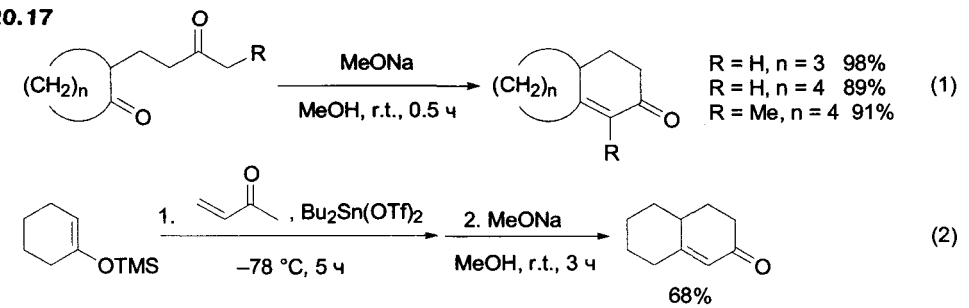
В реакциях силиленолятов с метилвинилкетоном и его аналогами эффективным катализатором является $Bu_2Sn(OTf)_2$, позволяющий проводить эту реакцию при низкой температуре (схема 20.16). В этих условиях сводятся к минимуму осложнения, связанные с лабильностью метилвинилкетона, и продукты реакции, 1,5-дикетоны, обычно могут быть получены с высоким выходом. Поскольку методы получения индивидуальных региоизомеров силиленолятов отработаны очень хорошо, эту реакцию можно рассматривать как общий путь синтеза 1,5-дикетонов.[16]

Схема 20.16



На схеме 20.17 приведены данные, характеризующие эффективность циклизации 1,5-дикетонов, полученных с помощью рассмотренного метода (уравнение 1). Важно также, что синтез конечных продуктов аннелирования может проводиться как *one-pot*-превращение, минуя стадию выделения 1,5-дикетонов (уравнение 2).

Схема 20.17

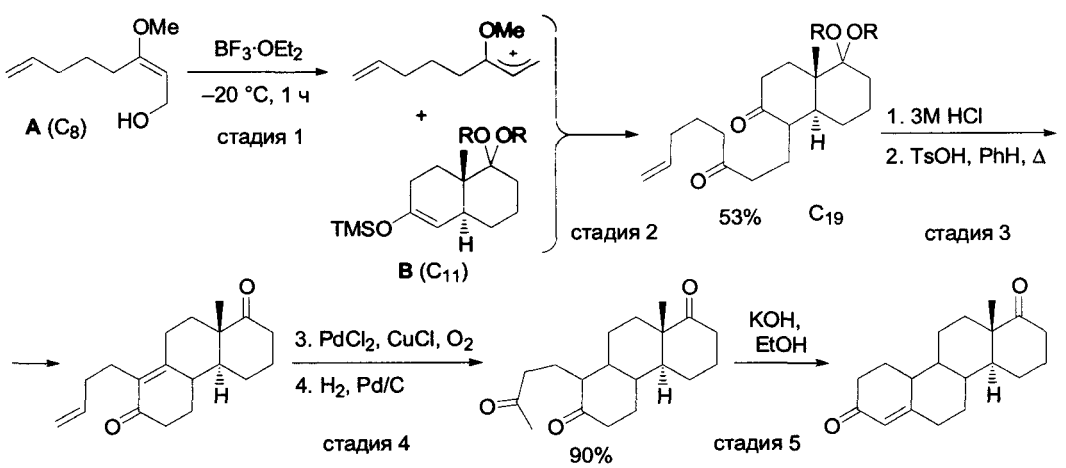


Широкие возможности варьирования природы электрофилов при алкилировании силиленолятов позволили разработать ряд новых вариантов бис-аннелирования с использованием реагентов, получаемых *in situ* из функционально замещенных аналогов метилвинилкетона (схема 20.18).[17]

Для показанного примера было найдено, что удобным путем для генерации катионоидного реагента может служить обработка соединений типа **A** эфиратом трехфтористого бора (стадия 1). Взаимодействие этого реагента с бициклическим силиленолятом **B** (стадия 2) приводит к образованию аддукта, содержащего 1,5-дикетонный фрагмент. Отметим, что на этой стадии происходит сборка ключевого полупродукта, содержащего все углеродные атомы целевой молекулы, из двух почти равновеликих предшественников. Последующие реакции, приводящие к замыканию еще двух шестичленных циклов (стадии 3–5), вполне аналогичны превращениям, рассмотренным выше (см. схему 20.13).

Подходы к полному синтезу стероидов с использованием последовательного бис-аннелирования по Робинсону, примеры которых представлены на

Схема 20.18

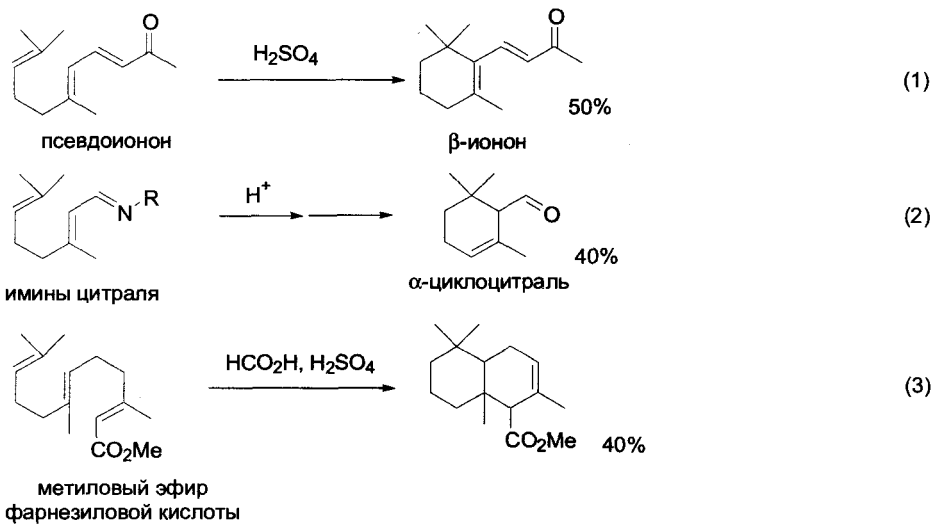


схемах 20.11, 20.13 и 20.18, во многом похожи по химизму отдельных стадий и сравнимы по суммарной эффективности. Однако в этих подходах существенно различны пути реализации начальной стадии создания 1,5-дикетонного фрагмента, что и определяет различие областей их синтетического применения.

20.3 Катионные циклизации 1,5-полиеновых систем

Возможность образования циклогексановых производных в условиях кислотно-катализируемых превращений ациклических соединений, содержащих 1,5-диеновый фрагмент, была обнаружена в 1890-х гг. на примере циклизации таких простейших изопреноидов как псевдоионон (уравнение 1, схема 20.19).[18]

Схема 20.19



Последующие исследования показали, что способность претерпевать подобного рода циклизации — общее свойство ациклических изопреноидов моно-, сескви- и дитерпенового рядов, содержащих 1,5-полиеновые цепочки и самые различные функциональные группы (уравнения 2 и 3).[19]

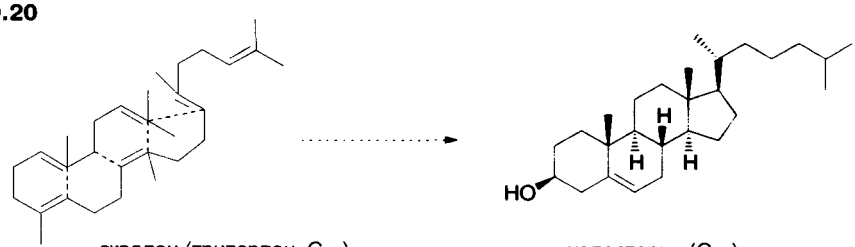
Тем не менее на протяжении довольно длительного времени это превращение в синтетических целях применялось ограниченно, чаще всего — для получения простейших моноциклических производных, таких как β-ионон или α-циклоцитраль, — исходных соединений в лабораторных и промышленных синтезах витамина А и ряда душистых веществ.[20]

Ситуация изменилась радикальным образом в 1950-х гг., когда были сформулированы основы концепции о путях биосинтеза полициклических терпеноидов и стероидов, где ключевое место отводилось реакции регио- и стереоспецифичной циклизации ациклических изопреноидов. Здесь мы не имеем возможности детально обсуждать данную биосинтетическую теорию и ограничимся рассмотрением лишь некоторых ее общих аспектов, а также тех особенностей, которые более всего способствовали развитию синтетических методов, основанных на циклизации 1,5-полиеновых соединений.

20.3.1 Биогенез полициклических терпеноидов и стероидов

В 1934 г. Робинсон предположил, что ключевой стадией биосинтеза стероидов является циклизация ациклического тритерпена сквалена, который сворачивается таким образом, что возможно образование тетрациклической системы за счет формирования С—С-связей между алкеновыми фрагментами молекулы (схема 20.20).[21] Это предположение было основано на чисто интуитивных соображениях, поскольку в то время не имелось никаких экспериментальных данных в его пользу, если не считать близости элементного состава сквалена ($C_{30}H_{50}$) и холестерина ($C_{27}H_{46}O$). К тому же довольно трудно было представить химизм элементарных стадий предполагаемого превращения.

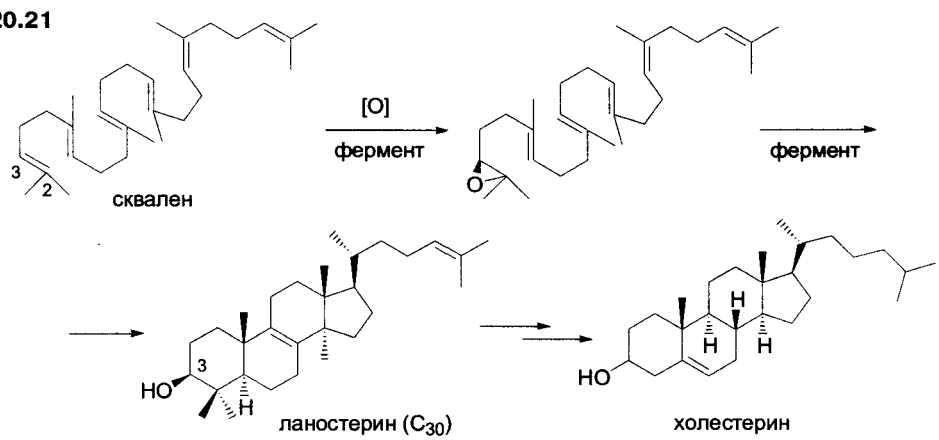
Схема 20.20



сквален (тритерпен, C_{30}) холестерин (C_{27})

Прямые экспериментальные данные о путях биосинтеза стероидов были получены гораздо позднее с появлением возможности их изучения с использованием меченых атомов. В результате этих исследований было строго показано, что сквален действительно является общим предшественником в биосинтезе всего множества стероидов и тритерпенов, причем образование полициклической системы происходит как последовательность стадий замыкания циклов с участием 1,5-диеновых фрагментов сквалена, молекула которого свернута, как это показано на схеме 20.21. При этом для стероидов и тритерпенов, содержащих ОН-группу при C_3-центре, первой стадией биосинтеза является ферментативное окисление с образованием 2,3-эпоксида, который далее циклизуется с образованием тритерпена ланостерина (в ходе этого превращения реализуются также стадии 1,2-сдвигов двух ме-

Схема 20.21

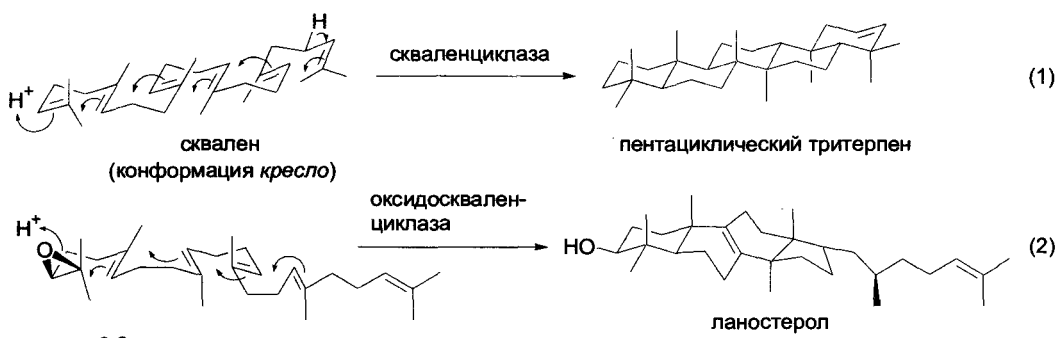


сквален ланостерин (C_{30}) холестерин

тильных групп и элиминирования протона). Превращение ланостерина в холестерин требует еще ряда стадий, протекающих в живой клетке под действием целого набора ферментов.[22]

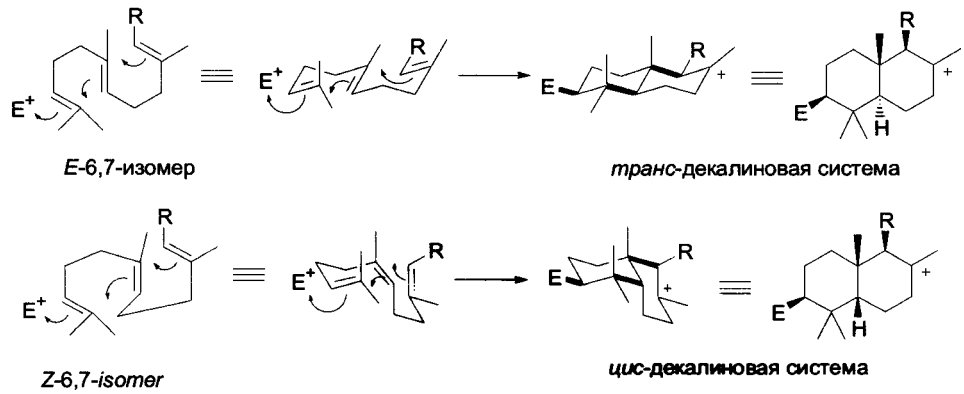
Анализ стереохимии ферментативной циклизации привел к выводу о том, что это превращение может быть вполне адекватно описано в рамках механизма, предполагающего стереоселективное *транс-анти-транс*-электрофильное присоединение по двойным связям сквалена или 2,3-оксида сквалена. Для объяснения того факта, что одни и те же субстраты (сквален или его 2,3-эпоксид) являются предшественниками в биосинтезе тритерпеноидов самого различного строения, было постулировано, что конкретная структура полициклического продукта, образующегося *in vivo*, однозначно определяется конформацией ациклического субстрата, что, в свою очередь, зависит от конкретных особенностей строения активного центра фермента того или другого организма (схема 20.22). Так, принято считать, что в биосинтезе пентациклических тритерпенов гаммацеранового типа, происходящего в бактериальных клетках, молекула сквалена циклизуется в конформации кресла для всех пяти циклов (уравнение 1), в то время как биосинтез ланостерина в организмах животных протекает по схеме циклизации 2,3-эпоксисквалена в конформации кресло-ванна-кресло-ванна (уравнение 2).[22,23]

Схема 20.22



К моменту формулировки изложенной биосинтетической концепции не имелось прямых экспериментальных доказательств предложенного механизма *транс-анти-транс*-присоединения по двойным связям, однако вскоре правомерность этой схемы удалось подтвердить на ряде примеров циклизации простейших полиеновых субстратов под действием кислотных реагентов. Результаты этих исследований, представленные в обобщенном виде на схеме 20.23, показали, что циклизация соединений, содержащих 1,5,9-триеновый фрагмент, в лабораторных условиях (*in vitro*) протекает с полной стереоселективностью, причем стереохимия образования декалиновой бициклической системы полностью соответствует представлениям о *транс-анти-транс*-циклизации в превращениях в живой клетке (*in vivo*).

Схема 20.23



20.3.2 Катионная циклизация в синтезе полициклических соединений

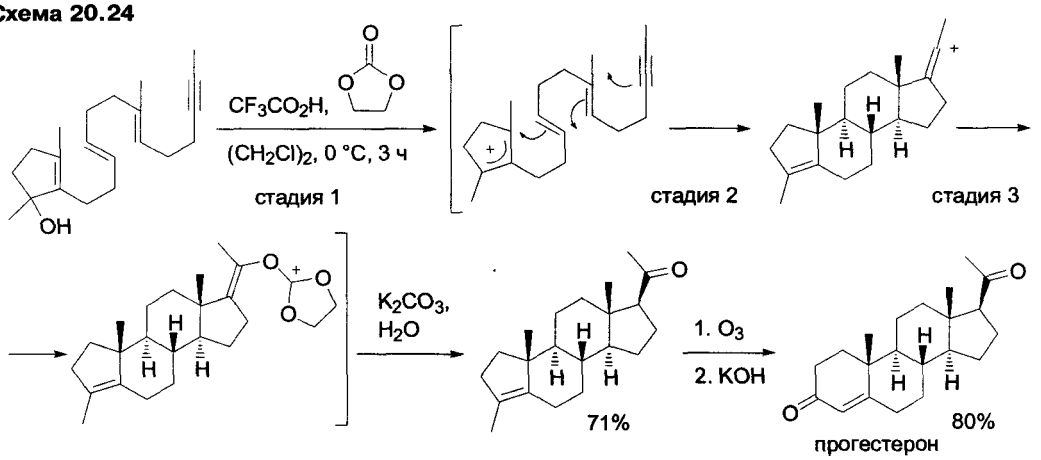
Выяснение путей биосинтеза стероидов и тритерпенов послужило мощным стимулом для развития исследований, направленных на разработку новых методов получения полициклических соединений на основе биогенетически подобных (биомиметических) циклизаций.[24]

Для модельных превращений, представленных на схеме 20.23, в общем случае можно ожидать осложнений двух типов, которые могут резко снижать эффективность электрофильной циклизации полиолефинов. Во-первых, первоначальная атака электрофила не обязательно должна быть направлена исключительно по 2,3-двойной связи исходного субстрата, она может протекать и по другим алкеновым фрагментам. Во-вторых, образующиеся в реакции циклические карбокатионные интермедиаты могут далее превращаться в конечные продукты как путем элиминирования протона (не обязательно региоселективного), так и взаимодействием с каким-либо внешним нуклеофилом. Именно на поиск путей преодоления этих осложнений были направлены основные усилия по созданию методов на основе катионной циклизации полиолефинов.

К выдающимся достижениям в области биомиметических превращений можно отнести работы, выполненные Джонсоном.[25] Одним из наиболее ярких результатов этих исследования явилась разработка короткого синтеза стероидного гормона прогестерона (схема 20.24). В этом синтезе высокая селективность циклизации обеспечивалась прежде всего рациональным дизайном структуры исходного субстрата. Так, наличие фрагмента аллильного спирта, легко подвергающегося ионизации с образованием аллил-катиона, однозначно определило место генерации первоначальной электрофильной частицы (стадия 1). В то же время благодаря включению в состав молекулы фрагмента метилацетилена образующийся в результате циклизации (стадия 2) высокоактивный винилкатион немедленно «перехватывался» имеющимся в среде слабым нуклеофилом этиленкарбонатом с образованием стабильного оксокарбениевого иона (стадия 3). Обработка последнего слабым основанием привела к получению тетрациклического аддукта, из которого далее был получен прогестерон с помощью стандартных превращений.

Приведенный синтез — классический пример, демонстрирующий эффективность каскадных превращений как стратегии, обеспечивающей

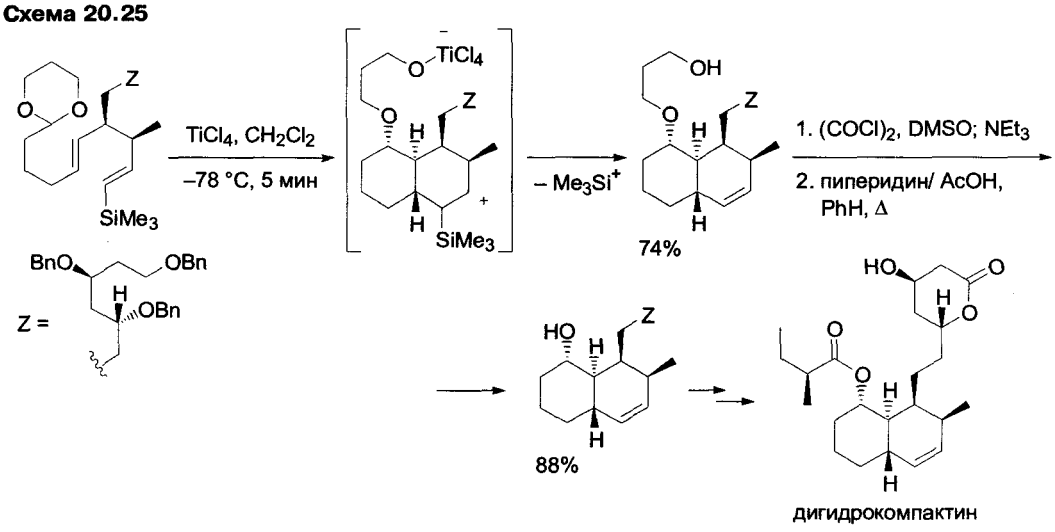
Схема 20.24



наиболее быстрое усложнение структуры. Действительно, в этом синтезе создание тетрациклической молекулы из относительно простого предшественника было достигнуто в одну стадию, в ходе которой было образовано три новых углерод-углеродных связи. Важно подчеркнуть, что циклизация протекала стереоселективно, в полном соответствии с механизмом *транс-анти-транс*-присоединения. При этом стереохимия четырех из пяти вновь образуемых хиральных центров была однозначно предопределена конфигурацией двойных связей исходного субстрата. Иными словами, задача получения нужного стереоизомера полициклического продукта была сведена к задаче создания алкеновых фрагментов заданной конфигурации, пути решения которой достаточно хорошо разработаны.

Другой вариант выбора структуры субстрата, также обеспечивающий высокую селективность протекания катионной циклизации, представлен на схеме 20.25 (см.[26]). В этом синтезе инициирование достигается путем генерации алкоксикарбениевого иона при взаимодействии ацетального фрагмента с кислотой Льюиса, а наличие силильной группы при двойной

Схема 20.25



связи однозначно определяло направление элиминирования в бициклическом карбокатионном интермедиате. В данном превращении использовался энантиомерно обогащенный субстрат, содержащий полифункциональный заместитель, что позволило с высокой стереоселективностью получить бициклический аддукт, который далее был трансформирован в целевой продукт — дегидрокомпактин. Последний был выделен как один из метаболитов микроорганизмов и для него была обнаружена высокая активность в качестве регулятора уровня содержания холестерина в плазме крови.

20.3.3 Протонные кислоты и соли ртути(II) как инициаторы циклизации

В рассмотренных выше примерах селективность инициирования обеспечивалась наличием в составе субстрата функционального заместителя, способного к образованию карбокатиона в требуемом положении. Для субстратов, не содержащих такого заместителя, вопрос региоселективной генерации электрофильной частицы становится первостепенным.

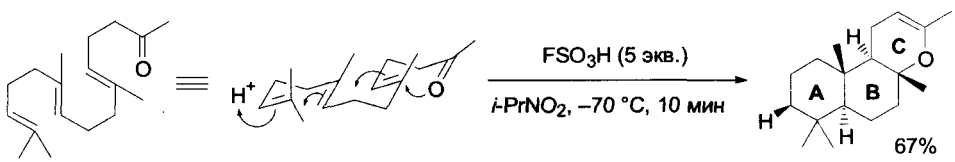
Изучение этой проблемы для случая протонного инициирования циклизации регулярных изопреноидов показало, что достаточно высокий уровень селективности удается обеспечить, лишь если проводить реакцию в полярных растворителях типа нитроалканов и использовать при этом значительный избыток сильной кислоты, такой как фторсульфоновая. Эти условия оказались применимыми как для простейших примеров циклизации изопреноидов, так и для получения би- и трициклических продуктов, родственных природным изопреноидам.[27]

Например, было показано, что циклизация *E,E*-изомера фарнезилацетона приводит к трициклическому продукту склареолоксиду, производному природного дитерпена склареола с *транс-анти-транс*-сочлененной системой циклов (схема 20.26). В аналогичных условиях также селективно протекает циклизация *Z,E*-изомера, но в этом случае продуктом реакции оказывается диастереомер склареолоксида, единственным отличием которого от последнего оказалось *цис*-сочленение колец A/B.

Инициирование циклизации изопреноидных производных может быть также осуществлено при использовании кислот Льюиса. На самом деле, в этом случае реальным инициатором является комплекс кислоты Льюиса с каким-либо источником протона среды (зачастую это просто следы воды). В подобных реакциях часто используется трифторид бора в нитрометане.

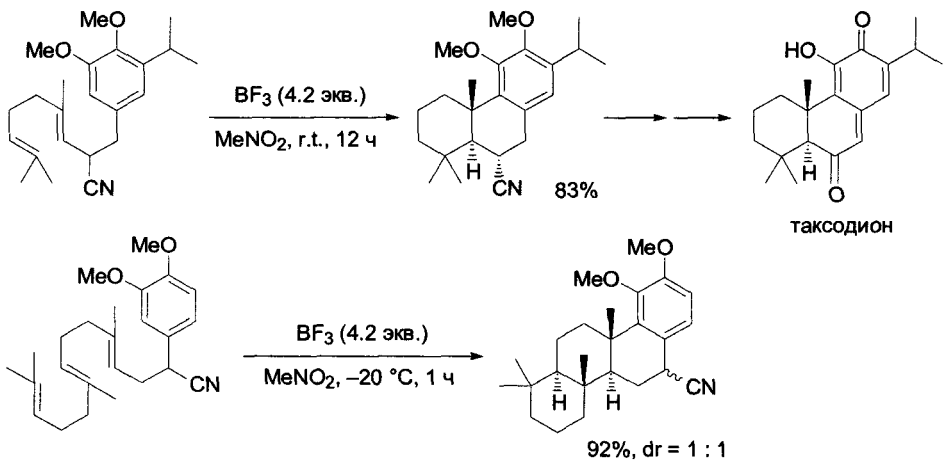
Так, циклизация в присутствии BF_3 служила ключевой стадией в синтезе природного дитерпена таксодиона, проявляющего значительную активность по отношению к некоторым разновидностям раковых опухолей (уравнение 1, схема 20.27). Предложенный подход позволил получить целевой

Схема 20.26



фарнезилацетон склареолоксид

Схема 20.27



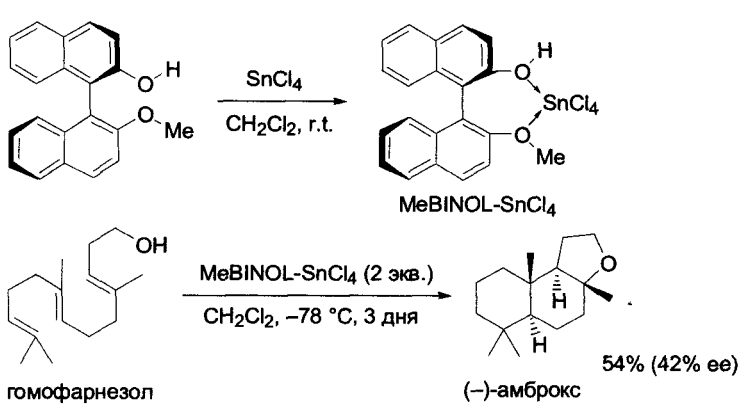
продукт из доступных предшественников всего в семь стадий с общим выходом 21%.

Высокая эффективность и полная региоселективность инициирования циклизации под действием трифторида бора сохраняется и при переходе к 1,5,9-триеновым системам, как это представлено в уравнении 2: протонируется только наиболее удаленная от ароматического кольца двойная связь.[28]

Для проведения асимметрической биомиметической циклизации необходима хиральная протонная кислота. Первый пример такого процесса основывался на использовании комплекса монометилового эфира 1,1'-бинафтола с тетрахлоридом олова, роль которого заключается в увеличении кислотности ароматической OH-группы (схема 20.28). С помощью этого реагента удалось осуществить энантиоселективную трансформацию гомофарнезола в амброкс — ценное душистое вещество, компонент серой амбры.[29]

Дополнительные синтетические возможности открываются при использовании непротонных электрофилов как инициаторов циклизации. Удобными реагентами такого рода являются соли ртути, которые широко ис-

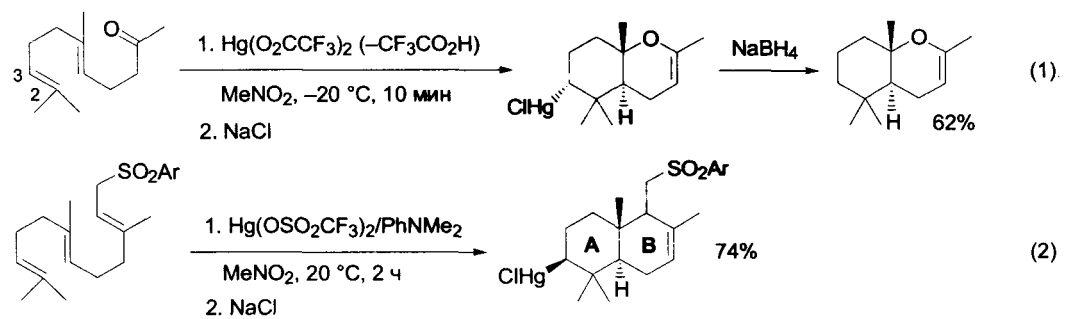
Схема 20.28



пользуются в реакциях оксимеркурирования алкенов. Стоит отметить, что для циклизаций, инициируемых солями ртути также характерна высокая регио- и стереоселективность.

В примере, представленном в уравнении 1 на схеме 20.29, реакция начинается с атаки электрофила $CF_3CO_2Hg^+$ по 2,3-двойной связи и заканчивается отщеплением трифторуксусной кислоты, а первично образующимся аддуктом является ртутьсодержащее соединение. Последующее восстановление связи C—Hg под действием боргидрида натрия приводит к продукту, структура которого формально соответствует результату циклизации в условиях протонного инициирования.[30]

Схема 20.29

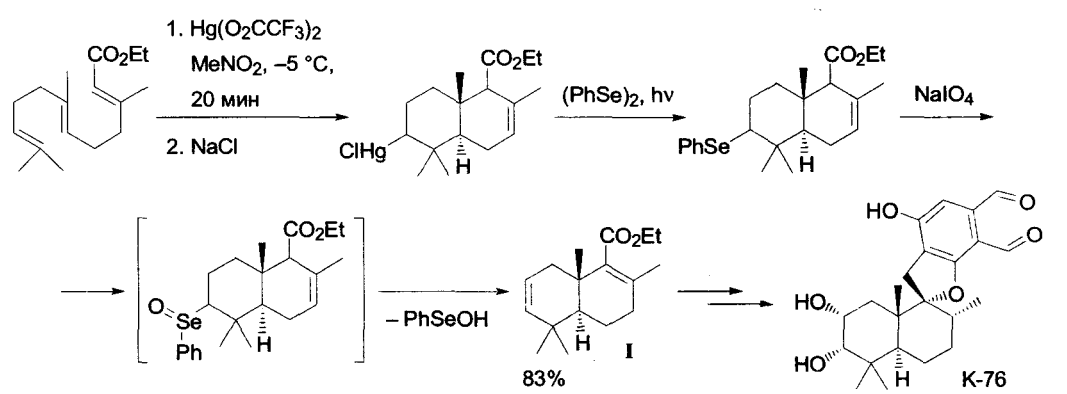


Процесс может быть проведен и в нейтральных условиях, если в системе присутствует третичный амин, такой как *N*,*N*-диметиланилин, для связывания выделяющейся кислоты (уравнение 2).[31]

Циклизация 1,5-полиенов, инициируемая солями ртути, оказалась особенно полезной для получения бициклических полупродуктов полного синтеза, содержащих дополнительные функциональные группы в цикле **A**.

Так, в синтезе сесквитерпенового производного с условным названием К-76, проявляющего высокую активность в специфическом ингибировании воспалительных процессов, одной из ключевых проблем было получение бициклического аддукта **I**, содержащего две двойные связи. Путь решения этой проблемы, показанный на схеме 20.30, основан на использовании

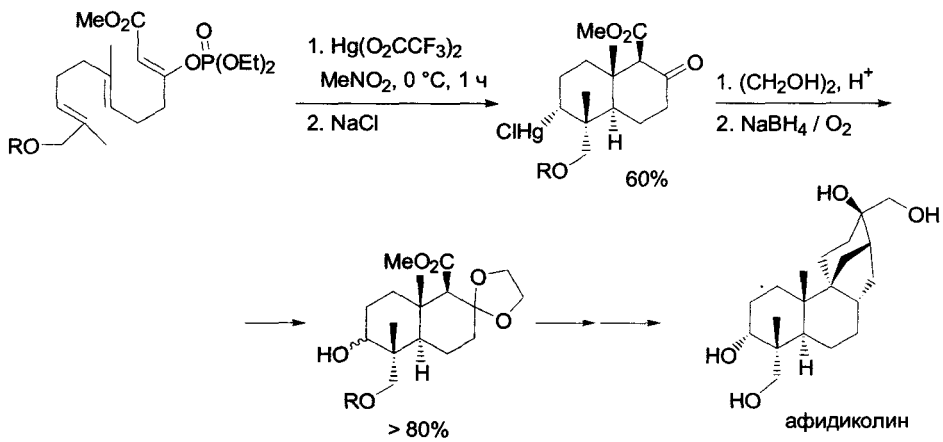
Схема 20.30



реакции циклизации эфира фарнезиловой кислоты как метода получения соответствующего ртутьсодержащего производного. Последующее замещение связи C—Hg на связь C—Se и окислительное элиминирование селеноксидного фрагмента привели к получению целевого полупродукта с хорошим суммарным выходом.[32]

Пример другого варианта использования возможностей циклизации, инициируемой при действии солей ртути, показан на схеме 20.31. Первично образующееся ртутьорганическое производное подвергалось восстановительному демеркурированию с окислением образующегося радикального интермедиата, что привело к получению 3-гидроксизамещенного бициклического продукта (о радикальных реакциях ртутьорганических соединений см. гл. 21). Последний содержал весь набор функциональных групп, требуемых для дальнейшего усложнения структуры с выходом к тетрациклическому дитерпену афидиколину.[33]

Схема 20.31



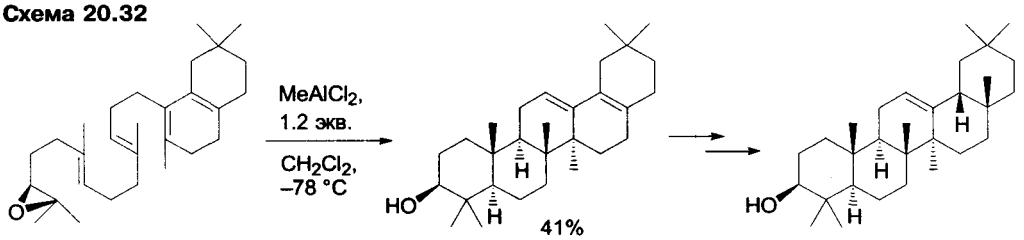
20.3.4 Терминальные эпоксиды как субстраты в реакциях циклизации 1,5-полиеновых соединений

Как уже отмечалось выше, одной из ключевых стадий в биосинтезе стероидов и многих тритерпенов является циклизация 2,3-эпоксисквалена, инициированная атакой протона по кислороду эпоксидного цикла (см. схему 20.22). В течение довольно длительного времени попытки воспроизвести эту стадию *in vitro* в условиях обработки соответствующих эпоксидов протонными кислотами или кислотами Льюиса, такими как $TiCl_4$ или $SnCl_4$ не приводили к удовлетворительным результатам из-за образования сложных смесей продуктов. Однако последующие исследования по оптимизации условий реакции показали, что такая циклизация может быть успешно проведена под действием метилалюминийдихлорида при низких температурах.

Благодаря использованию этой методики удалось впервые реализовать *in vitro* биогенетически подобный путь синтеза ряда пентациклических

тритерпенов (схема 20.32). Раскрытие оксиранового цикла исходного субстрата и последующие стадии циклизации 1,5,9-триенового фрагмента протекали с полной стереоселективностью в соответствии с механизмом *транс-анти-транс*-присоединения, принятого для объяснения стерического хода циклизации *in vivo*. В показанном синтезе использовался энантиомерно чистый эпоксид, конфигурация которого однозначно определила стереохимию пяти вновь образующихся хиральных центров продукта циклизации. Таким образом, результатом реакции юыло получение природного энантиомера эгицерадиенола — пентациклического тритерпена, из которого далее было получен β-амирин и ряд других представителей этого класса природных терпеноидов.[34]

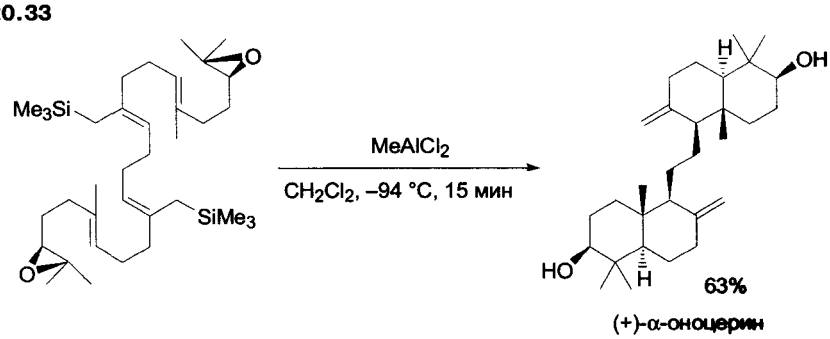
Схема 20.32



Еще более эффектен пример полного синтеза природного энантиомера (+)-α-оноцерина, симметричного тетрациклического тритерпена, для биосинтеза которого была предложена схема циклизации 2,3:22,23-диоксида сквалена. В превращении, показанном на схеме 20.33, использовался аналог диоксида сквалена, содержащий триметилсилильные заместители. Благодаря такой модификации структуры субстрата его циклизация, инициируемая раскрытием эпоксидных фрагментов кислотой Льюиса, не только приводит к замыканию двух бициклических фрагментов, но и обеспечивает селективность образования *экзо*-метиленовых двойных связей в конечном продукте.[35]

К сказанному следует добавить лаконичность всей схемы полного синтеза (+)-α-оноцерина. Действительно, синтез ациклического предшественника был выполнен всего в пять стадий, исходя из относительно простого хирального субстрата, с достаточно высоким суммарным выходом.

Схема 20.33

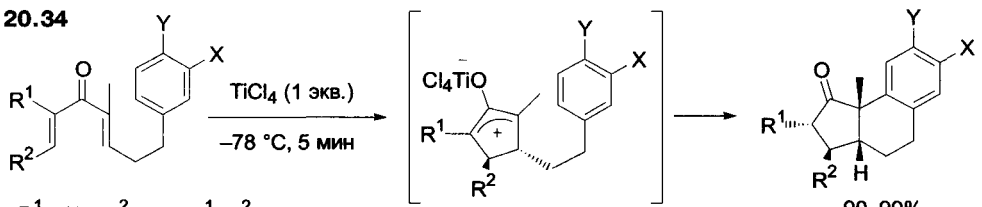


20.3.5 Каскадная последовательность реакции Назарова и катионоидной циклизации

Как было отмечено в гл. 19, циклизация по Назарову протекает через образование 2-гидроксициклопентенильного карбокатиона как кинетически стабильного интермедиата. Это позволило разработать новую схему синтеза полициклических соединений, в которой реакция Назарова используется на стадии генерации карбокатионного центра, далее инициирующего внутримолекулярную циклизацию с участием двойных связей и/или арильной группы исходного субстрата.

Один из вариантов подобной каскадной трансформации представлен на схеме 20.34 для субстратов, содержащих фрагмент 1,4-диенона и дополнительный арилэтильный заместитель в боковой цепи (схема 20.34). Первой стадией этого превращения является замыкание пятичленного цикла под действием $TiCl_4$ (реакция Назарова), а вслед за этим получающийся катионный интермедиат алкилирует арильное кольцо, давая шестичленный цикл. Примечательно, что обе стадии протекают строго стереоселективно, давая в результате трициклический продукт с почти количественным выходом при достаточно широкой вариации природы заместителей в исходном арилдиеноне.[36]

Схема 20.34



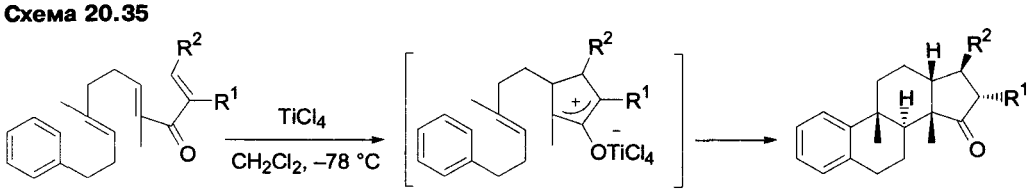
R^1= Alk, R^2= Alk, R^1, R^2 = $(CH_2)_4$

X, Y = H, OMe; OCH_2O

90–99%

Было также установлено, что аналогичный подход может быть применен и для синтеза тетра- или пентациклических производных из арилтриеновых субстратов (схема 20.35). В этом случае первоначальная стадия образования 2-гидроксициклопентенильного катиона инициирует последующие стадии катионоидной циклизации, которые также протекают стереоселективно и с высоким выходом. Стоит подчеркнуть, что в этом превращении образуется шесть новых хиральных центров, конфигурация которых однозначно задается стереохимией двойных связей в исходном предшественнике.[37]

Схема 20.35



R^1 = Me, R^2= H ; 99%

R^1, R^2= $(CH_2)_4$; 98%

R^1, R^2= $(CH_2)_5$; 74%

Субстраты для превращений, показанных на схемах 20.34 и 20.35, могут быть получены по коротким схемам с использованием хорошо разработанных методов. Это обстоятельство в сочетании с высокой эффективностью и общностью циклизации позволяют считать рассмотренную последовательность одним из перспективных вариантов катионной полициклизации.

Следует подчеркнуть, что если при аннелировании по Робинсону образуются производные циклогекс-2-ен-1-она, а катионная циклизация 1,5-полиенов приводит к построению полиалкилзамещенных циклогексановых фрагментов, то результатом каскадной последовательности превращений с участием реакции Назарова является образование систем, содержащих пятичленный цикл.

20.4 Литература

1. (a) R.L.Shriner, H.R.Todd *Org. Synth.* **1935**, *15*, 14; (b) D.Vorlander, *Lieb. Ann.* **1897**, *294*, 314
2. (a) R.G.Gawley, The Robinson Annelation and Related Reactions, *Synthesis* **1976**, 777-794; (b) M.E.Jung, A Review of Annulation, *Tetrahedron* **1976**, 32, 3-31; (c) H.O.House, Modern Synthetic Reactions, Benjamin/Cummings, Menlo Park, CA, 1972, ch. 7, pp. 492-628
3. W.S.Rapson, R.Robinson *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285
4. E.C.Du Feu, F.J.McQuillin, R.Robinson *J. Chem. Soc.* **1937**, 53
5. R.B.Woodward, F.Sondheimer, D.Taub, K.Heusler, W.M.McLamore *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223
6. E.J.Corey, S.Nozoe *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3527
7. G.Stork, A.Brizzolara, H.Landesman, J.Szmuszkovicz, R.Terrell *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207
8. Y.Chan, W.W.Epstein *Org. Synth.*, **1973**, *53*, 48
9. G.Stork, B.Ganem *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6152
10. (a) R.K.Boeckman *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6867; (b) T.Takahashi, Y.Naito, J.Tsuji *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5261
11. (a) R.K.Boeckman *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6179; (b) G.Stork, J.Singh *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6181
12. K.Takaki, M.Ohsugi, M.Okada, M.Yasamura, K.Negoro *J. Chem. Soc., Perkin. I* **1984**, 741
13. J.Tsuji, I.Shimizu, H.Suzuki, Y.Naito *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5070
14. (a) Z.G.Hajos, D.R.Parrish *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1612; (b) Z.G.Hajos, D.R.Parrish *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615
15. (a) N.Harada, T.Sugioka, H.Uda, T.Kuriki *Synthesis* **1990**, 53; (b) R.G.Pritchard, M.Steele, M.Watkinson, A.Whiting *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951; (c) H.Hagiwara, H.Uda *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2308
16. (a) T.Sato, Y.Wakahara, J.Otera, H.Nozaki *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1581; (b) T.Sato, Y.Wakahara, J.Otera, H.Nozaki *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9773
17. (a) J.-M.Poirier, L.Hennequin *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4191; (b) J.Tsuji, Y.Kobayashi, T.Takahashi *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 483
18. F.Tieman, P.Kruger *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 2675
19. A.Caliezi, H.Schinz *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1129
20. В.А.Смит, В.Ф.Кучеров, Реакции циклизации изопреноидных соединений, *Успехи химии* **1959**, *28*, 272-311
21. R.Robinson *Chem. Ind.* **1934**, *53*, 1062
22. (a) I.Abe, M.Rohmer, G.D.Prestwich, Enzymatic Cyclization of Squalene and Oxidosqualene to Sterols and Triterpenes, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2189; (b) R.Bohlmann, *Angew.* The Folding of Squalene; an Old Problem has New Results, *Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 582-584
23. E.J.Corey, S.C.Virgil *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4025

24. (a) J.K.Sutherland, Polyene Cyclizations, Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3 (Ed. B.M.Trost), Pergamon press, Oxford, 1991, p. 341; (b) M.C.de la Torre, M.A.Sierra, Comments on Recent Achievements in Biomimetic Organic Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 161-181
25. (a) W.S.Johnson, M.B.Gravestock, R.J.Parry, R.F.Myers, T.A.Bryson, D.H.Miles *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4330; (b) W.S.Johnson, M.B.Gravestock, B.E.McCarry *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4332; (c) M.B.Gravestock, W.S.Johnson, B.E.McCarry, R.J.Parry, B.E.Ratcliffe *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4274; (d) W.S.Johnson, Biomimetic Polyene Cyclisations, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1976**, *15*, 9-17
26. (a) S.D.Burke, K.Takeuchi, C.W.Murtiashaw, D.W.M.Liang *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6299; (b) S.D.Burke, S.M.S.Strickland, H.M.Organ, L.A.Silks *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6303; (c) S.D.Burke, D.N.Deaton *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4651
27. (a) Г.Е.Мунтян, М.Курбанов, В.А.Смит, А.В.Семеновский, В.Ф.Кучеров *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1973**, 633; (b) П.Ф.Влад, Н.Д.Унгур, В.Б.Перуцкий *Хим. прир. соед.* **1986**, 793; (c) П.Ф.Влад, Н.Д.Унгур, В.Б.Перуцкий *Хим. гетероцикл. соедин.*, **1990**, *26*, 896; (d) R.L.Snowden, J.C.Eichenberger, S.M.Linder, P.Sonnay, C.Vial, K.H.Schulte-Elte *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 955
28. S.R.Harring, T.Livinghouse *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9229
29. (a) K.Ishihara, S.Nakamura, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906; (b) S.Nakamura, K.Ishihara, H.Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8131
30. M.Kurbanov, A.V.Semenovsky, W.A.Smit, L.V.Shmelev, V.F.Kucherov *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2175
31. (a) M.Nishizawa, H.Takenaka, H.Nishide, Y.Hayashi *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2581; (b) M.Nishizawa, H.Takenaka, K.Hirotsu, T.Higuchi, Y.Hayashi *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4290
32. J.E.McMurry, M.D.Erion *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2712
33. (a) E.J.Corey, M.A.Tius, J.Das *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1742; (b) E.J.Corey, M.A.Tius, J.Das *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7612
34. E.J.Corey, J.Lee *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8873
35. Y.Mi, J.V.Schreiber, E.J.Corey *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11290
36. (a) C.C.Browder, F.P.Marmsalter, F.G.West *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3033; (b) J.A.Bender, A.E.Blize, C.C.Browder, S.Giese, F.G.West *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2430
37. J.A.Bender, A.M.Arif, F.G.West *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7443

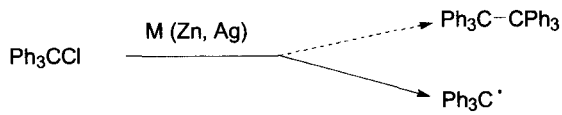
Глава 21. Радикальные реакции образования углерод-углеродной связи

21.1 Введение 561
21.2 Димеризация радикальных интермедиатов как синтетический метод 562
21.3 Гомолитическое присоединение по кратным углерод-углеродным связям 564
21.3.1 Общие закономерности реакции и методы ее инициирования 564
21.3.2 Межмолекулярные реакции гомолитического присоединения в синтезе полифункциональных производных 568
21.3.3 Внутримолекулярные циклизации с участием алкильных радикалов 575
21.3.4 Ацил-радикалы: использование во внутримолекулярных реакциях циклизации 583
21.3.5 α-Ацилзамещенные радикалы в синтезе карбоциклических систем 586
21.4 Синтетические методы, основанные на генерации кетильных радикалов 590
21.4.1 Пинаконовая и ацилоиновая конденсации. Реакция МакМурри 590
21.4.2 Циклизации, инициируемые иодидом самария(II) 593
21.5 Литература 601

21.1 Введение

На рубеже XIX и XX вв. было сделано одно из самых значительных открытий в становлении органической химии, а именно впервые доказана возможность существования стабильных соединений трехвалентного углерода. Автором этого открытия был Мозес Гомберг, и случилось оно благодаря вдумчивому анализу результата эксперимента, который, вообще говоря, можно было просто списать как синтетическую неудачу. Действительно, целью Гомберга был синтез гексафенилэтана из трифенилметилхлорида под действием металлов по аналогии с сочетанием по Вюрцу. Однако вместо искомого гексафенилэтана (который, кстати, до сих пор не удалось получить) Гомберг наблюдал образование соединения, свойства которого могли быть объяснены, лишь если предположить, что оно является трифенилметилом (схема 21.1).[1] Здесь не место подробно излагать всю историю обнаружения трифенилметила и других триарилметилов,[2] но следует отметить, что потребовалось более десяти лет для того, чтобы химическое сообщество убедилось как в достоверности экспериментальных результатов Гомберга, так и в правильности предложенной им гипотезы о существовании стабильных соединений трехвалентного углерода — свободных радикалов.

Схема 21.1



На протяжении последующих пятидесяти лет экспериментальные и теоретические исследования в области свободнорадикальной, а более точно гомолитической, химии развивались с необычайной интенсивностью. В значительной степени это было обусловлено тем, что многие гомолитические реакции легли в основу крупнотоннажных промышленных процессов, таких как, например, полимеризация или олигомеризация непредельных соединений. В практику органического синтеза методы гомолитической химии по-настоящему вошли гораздо позднее, начиная с 1970-х гг., но лишь к настоящему времени стал в полной мере раскрываться потенциал использования радикальных реакций в полном синтезе. Далее мы рассмотрим некоторые из наиболее разработанных аспектов синтетического применения методов гомолитической химии.

21.2 Димеризация радикальных интермедиатов как синтетический метод

Интересно отметить, что первый удачный пример синтетического применения гомолитических процессов был описан еще в 1849 г., когда не только не существовало теории строения органических соединений, но и не было единого мнения о четырехвалентности углерода как одной из базовых характеристик углеродсодержащих производных. Именно в это время Герман Кольбе, один из выдающихся представителей блестящей плеяды химиков-органиков середины XIX в., обнаружил, что при электролизе солей щелочных металлов уксусной или валериановой кислоты происходит выделение диоксида углерода и наблюдается образование углеводородных продуктов реакции (уравнение 1, схема 21.2).[3] Кольбе первоначально считал, что этими продуктами являются метил- и амил-радикалы соответственно, но вскоре было установлено, что на самом деле в этой реакции образуются продукты димеризации этих алкильных радикалов.

Понятно, что если проводить электролиз смеси солей двух разных кислот, то результатом реакции Кольбе будет образование смесей продуктов симметричного и несимметричного сочетания, относительное количество которых в общем случае определяется соотношением реагентов. Поэтому такой вариант реакции используется только в тех случаях, когда целевой продукт может быть легко выделен из смеси продуктов.[4] Так, электролиз смеси солей левулиновой и *транс*-гекс-3-еновой кислоты в соотношении 5 : 1 приводит к смеси трех веществ, из которой с удовлетворительным выходом был выделен основной продукт кросс-сочетания, *транс*-нон-6-ен-2-он, который был далее превращен в бревикомин, один из феромонов насекомых (уравнение 2).[5]

Эффективность сочетания по Кольбе как простейшего метода создания связи C–C очень наглядно была показана на примере использования этой реакции в качестве ключевой стадии в полном синтезе природного энантиомера тритерпена α-оноцерина (схема 21.3). Сама симметрия структуры целевого продукта указывала на возможность использования реакции

Схема 21.2

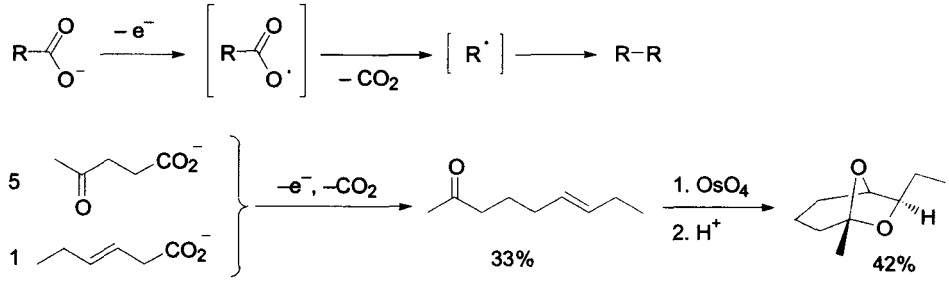
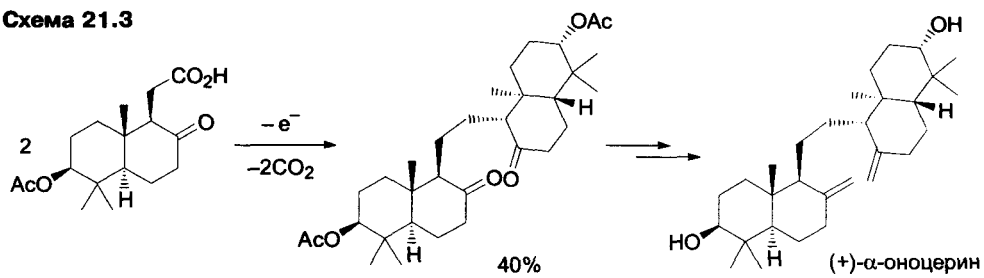


Схема 21.3

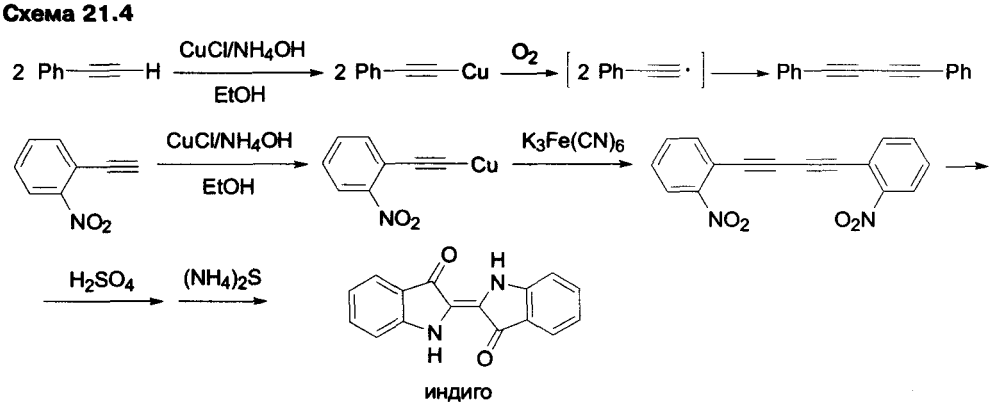


Кольбе для соединения двух идентичных бициклических фрагментов. Вначале был осуществлен синтез показанной карбоновой кислоты в виде одного энантиомера. Окислительная димеризация натриевой соли этой кислоты в стандартных условиях электролиза протекала без осложнений и приводила к бис-кетону, который был далее превращен в (+)-α-оноцерин.[6]

Следует отметить, что образование продуктов димеризации радикалов довольно часто наблюдается как побочный процесс в различных гомолитических процессах. Что касается синтетических методов, основанных на сдваивании радикальных частиц, то одним из важнейшим среди них является окислительное сочетание терминальных ацетиленов, приводящее к образованию 1,3-диинов.

В 1870 г. Карл Гляйзер в ходе изучения свойств полученного им впервые фенилацетилена обнаружил, что соответствующий ацетиленид меди легко подвергается окислению кислородом воздуха с образованием дифенилбутадиина (уравнение 1, схема 21.4).[7] Если учесть, что в те далекие

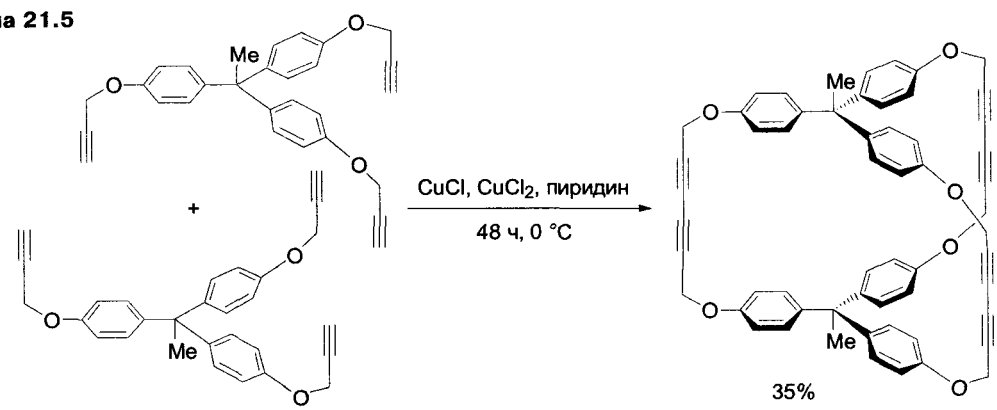
Схема 21.4



времена арсенал препаративных методов создания связи С–С был крайне ограничен, то легко понять тот интерес, который вызвала у химиков публикация Гляйзера. Один из ранних примеров, свидетельствующих о синтетической значимости открытой реакции, был дан в классической работе Байера по синтезу индиго (уравнение 2).[8] Немаловажно, что именно этот синтез позволил не только окончательно установить структуру индиго, но и заложил основу для последующего бурного развития промышленности синтетических красителей.

В дальнейшем реакция Гляйзера, как в классическом, так и в более современных вариантах ее проведения, неоднократно использовалась как надежный путь получения сопряженных полиинов, полупродуктов в синтезе различных целевых соединений.[9] Особенно важной оказалась роль этой реакции как метода построения макроциклических фрагментов при синтезе каркасных структур, один из примеров которых приведен на схеме 21.5. В этом синтезе окисление проводилось под действием солей меди и сопровождалось образованием сразу трех дииновых фрагментов.[10] Получение подобного рода структур стало частью исследований, направленных на создание молекулярных конструкций с заданной геометрией и гидрофобными свойствами, перспективных для разработки синтетических аналогов некоторых ферментов.

Схема 21.5

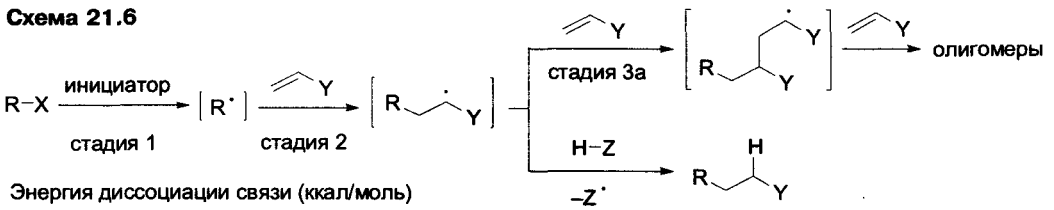


21.3 Гомолитическое присоединение по кратным углерод-углеродным связям

21.3.1 Общие закономерности реакции и методы ее инициирования

В обобщенном виде реакция гомолитического алкилирования олефинов описывается как последовательность стадий, представленных на схеме 21.6. На схеме также приведены стандартные энергии диссоциации одинарной связи С–Х, что позволяет оценить легкость генерации радикальных интермедиатов из различных субстратов (стадия 1). Из этих данных следует, в частности, что здесь предпочтительно использование алкилиодидов. В роли алкенового компонента на стадии 2 могут выступать олефины разных типов, но в большинстве межмолекулярных реакций используются субстраты, содержащие электроноакцепторные группы. Радикальный интермедиат, образующийся на стадии 2, может далее реагировать со следующей молеку-

Схема 21.6



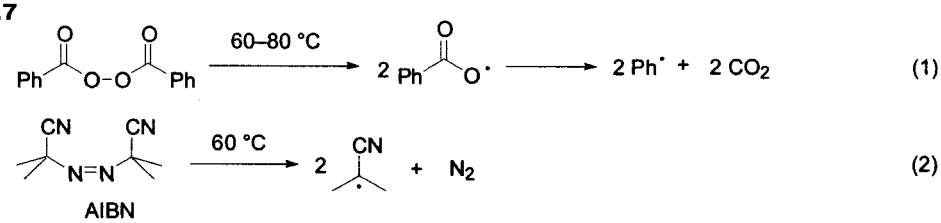
Энергия диссоциации связи (ккал/моль)

C–H	101	C–Cl	79
C–O	94	C–Br	67
C–S	76	C–I	57

лой алкена, что приводит к образованию олигомерных продуктов (стадия 3a). Поэтому для получения продуктов присоединения состава 1 : 1 критичной является легкость протекания стадии обрыва цепного процесса (стадия 3b), например при отрыве атома водорода от какого-либо донора, имеющегося в среде.

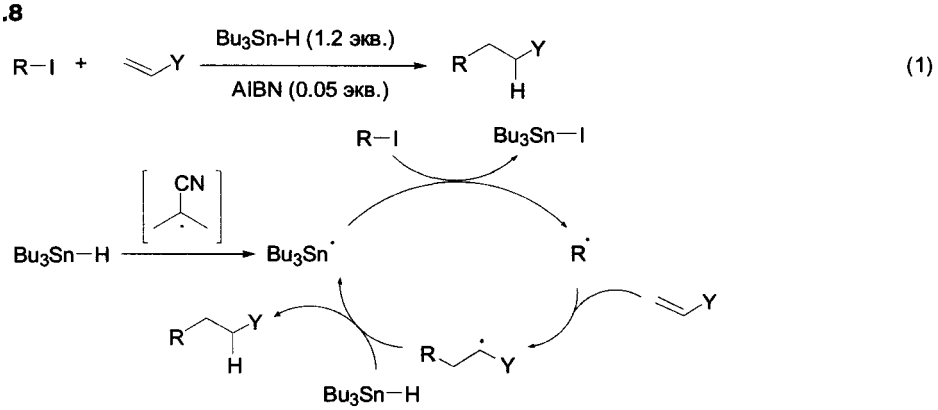
В качестве инициаторов реакции могут использоваться пероксиды, термолиз которых при умеренных температурах приводит к генерации соответствующих радикалов (уравнение 1, схема 21.7). Другим семейством инициаторов являются азосоединения, содержащие в α-положении нитрильные группы; чаще всего применяют азобисизобутиронитрил (AIBN), образующий при термолизе 2-цианоизопропил-радикал (уравнение 2).

Схема 21.7



Для реакций гомолитического алкилирования более удобна система, состоящая из каталитического количества AIBN и избытка трибутилоловогидрида (уравнение 1, схема 21.8).[11] В этой системе первично образующийся при термолизе 2-цианоизопропил-радикал отрывает водород от гидрида олова, и возникающий при этом трибутилстаннил-радикал служит инициа-

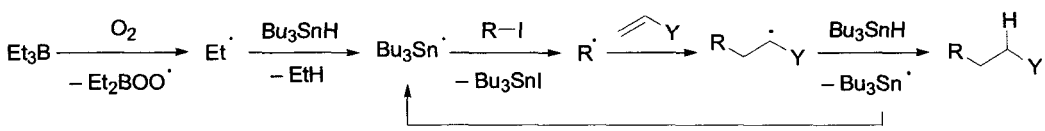
Схема 21.8



тором гомолитического алкилирования. Присутствие в реакционной среде избыточного количества трибутилоловогидрида обеспечивает как эффективность завершающей стадии гидридного переноса, так и возможность постоянной регенерации радикального инициатора, как это показано на схеме каталитического цикла.

Известно, что триалкилбораны легко подвергаются окислению под действием кислорода воздуха, причем механизм этого окисления предполагает промежуточное образование алкил-радикалов.[12] Благодаря этим особенностям удалось разработать улучшенную методику проведения гомолитических реакций, в которой вместо пероксидных инициаторов, обычно применяемых на стадии генерации трибутилстаннил-радикалов, используется система триэтилборан–кислород (схема 21.9).[13] Особенно важно для синтеза то обстоятельство, что стадию генерации станнил-радикалов удается проводить даже при пониженных температурах.

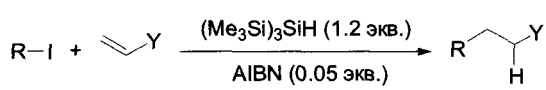
Схема 21.9



Хотя рассмотренные варианты гомолитического присоединения находят широкое применение, их общий недостаток заключается в использовании оловоорганических производных, что создает значительные неудобства, связанные как с повышенной токсичностью этих соединений, так и с трудностями очистки продуктов реакции от оловосодержащих примесей. В связи с этим не прекращаются интенсивные поиски препаративно удобных систем инициирования гомолитических реакций, позволяющих избежать применения оловосодержащих реагентов.[14]

Безрезультатными оказались попытки использовать триэтилсилан в роли медиатора, что, очевидно, связано с повышенной прочностью связи Si–H в Et_3SiH по сравнению со связью Sn–H в Bu_3SnH (90 и 74 ккал · моль$^{-1}$ соответственно). Однако ситуация изменилась решающим образом при переходе к трис(триметилсилил)силану $(Me_3Si)_3SiH$, энергия диссоциации связи Si–H которого составляет 79 ккал · моль$^{-1}$, что существенно ниже по сравнению с триэтилсиланом. Благодаря этому удалось разработать удобную систему инициирования гомолитических реакций, основанную на применении азобисизобутиронитрила в сочетании с трис(триметилсилил)силаном [15] (схема 21.10).

Схема 21.10

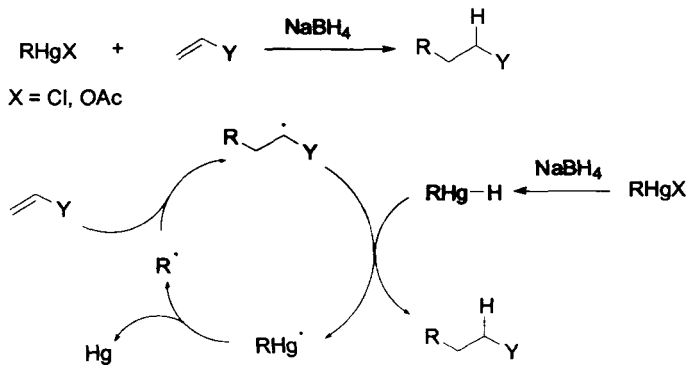


Хорошо известен способ генерации радикальных интермедиатов — гомолитическое расщепление связи углерод–ртуть. Эта реакция может происходить в условиях термолиза или фотолиза, но для решения задач органического синтеза наиболее значимой является способность ртутьорганических

соединений общей формулы RHgX (X = Cl, OAc) легко претерпевать гомолитический распад под действием гидридных восстановителей.[11b,16]

На этом основан метод образования углерод-углеродной связи в результате последовательности стадий восстановления ртутьорганических производных боргидридом натрия, «перехвата» генерируемых радикалов алкеновым компонентом и заключительного восстановления получаемых радикальных интермедиатов (схема 21.11).

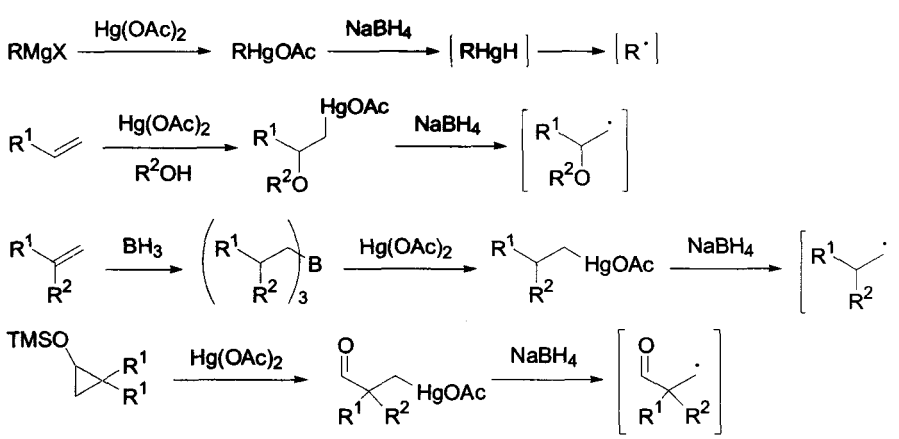
Схема 21.11



Препаративная значимость этого метода обусловлена широкой доступностью ртутьорганических производных, легко получаемых с помощью хорошо разработанных реакций меркурирования; генерация соответствующих радикальных интермедиатов под действием боргидридных восстановителей может проводиться в мягких условиях (обычно при комнатной температуре) (схема 21.12).

Различные системы инициирования гомолитического присоединения к алкенам приводят к одному и тому же результату. Однако, как будет показано далее, эффективность реакции применительно к различным субстратам, а также такие важные ее характеристики, как хемо- и стереоселективность, в существенной степени зависят от конкретных условий инициирования.

Схема 21.12

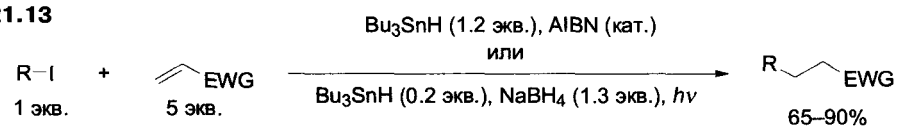


21.3.2 Межмолекулярные реакции гомолитического присоединения в синтезе полифункциональных производных

По сравнению с процессами гетеролитического типа реакции радикального присоединения по кратным связям малочувствительны к наличию в структуре реагентов различных функциональных групп, и это принципиальное отличие обуславливает совершенно новые возможности синтеза полифункциональных соединений.

Известно, что легкость протекания реакций присоединения алкильных радикалов в существенной степени зависит от природы заместителей в алкеновом компоненте. Так, для циклогексил-радикала показано, что скорость его реакции с акролеином на четыре порядка выше, чем с гекс-1-еном. Поэтому алкены, содержащие электроноакцепторные группы, чаще всего используются как субстраты в межмолекулярной реакции образования связи C—C с участием радикальных реагентов (схема 21.13). В качестве инициатора в такой реакции обычно применяется система AIBN/Bu_3SnH (см. каталитический цикл на схеме 21.8). Во многих случаях для инициирования предпочтительнее использовать метод фотохимического гомолиза связи C—Hal, поскольку при этом возможно проводить реакцию с каталитическим количеством гидрида олова в присутствии избытка $NaBH_4$, который служит для *in situ* генерации Bu_3SnH восстановлением образующегося при реакции Bu_3SnHal.[17]

Схема 21.13



R = *n*-C_6H_{13}, *t*-Bu, циклогексил

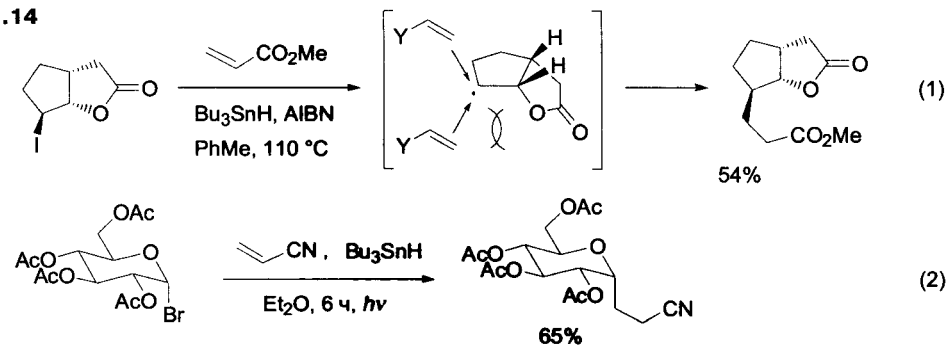
EWG = CN, CO_2Me, CHO

Показанная реакция может служить удобным методом восстановительного алкилирования электронодефицитных алкенов.[11] При этом, однако, следует иметь в виду, что для получения хороших выходов целевых аддуктов требуется проводить процесс в присутствии значительного избытка алкенового компонента, что необходимо для того, чтобы подавить конкурирующую реакцию восстановления первично образующегося радикала $R^{\bullet}$.

На схеме 21.14 приведены примеры, наглядно иллюстрирующие те уникальные синтетические возможности, которые могут быть реализованы с использованием гомолитических реакций алкилирования.[18] Действительно, по своему результату эти превращения, с чисто формальной точки зрения, могут быть отнесены к типу присоединения по Михаэлю. Однако в показанных случаях в реакциях с акцепторами Михаэля используются галогенпроизводные, содержащие β-ацетокси- или β-алкокси-заместители, что исключает возможность их превращения в металлорганические производные, используемые в стандартной реакции Михаэля.

Следует отметить, что оба превращения протекают с сохранением конфигурации реагирующего центра исходного галогенида. Однако неверно считать, что промежуточный радикал сохраняет свою конфигурацию. В действительности ситуация несколько более сложна, так как алкил-ра-

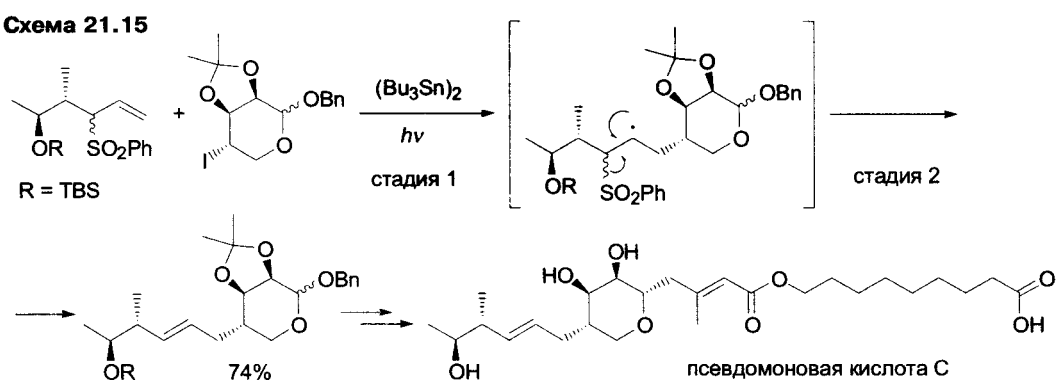
Схема 21.14



дикалы в значительной степени уплощены и быстро инвертируют. Высокая селективность в приведенных примерах, вероятно, связана с предпочтительным подходом алкена к наименее затрудненной стороне радикала, как это изображено в уравнении 1.

На схеме 21.15 показана стадия сборки ключевого хирального фрагмента в конвергентном синтезе антибиотика псевдомоновой кислоты С из двух полифункциональных блоков.[19] Идея синтеза была основана на предположении, что благодаря наличию аллильной сульфонильной группы в алкеновом компоненте, радикальный интермедиат, образующийся на первой стадии гомолитического присоединения, будет далее претерпевать элиминирование с образованием требуемой *E*-двойной связи (стадия 2). Однако выяснилось, что обычные способы инициирования свободнорадикального присоединения оказались малопригодными в данном случае (возможно, из-за отсутствия электроноакцепторной группы, сопряженной с двойной связью). Тем не менее удалось найти вариант инициирования, основанный на использовании фотолиза исходного иодида в присутствии гексабутилдистаннана как источника трибутилстаннил-радикала, который позволил получить с хорошим выходом продукт сочетания, содержавший пять из шести хиральных центров целевой структуры.

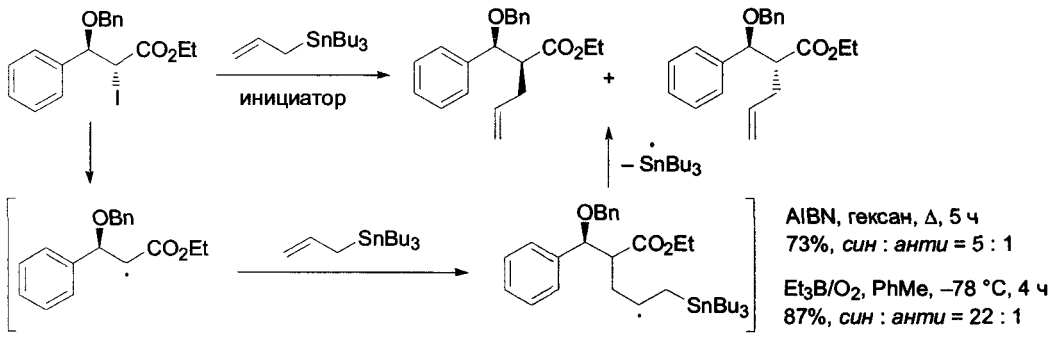
Схема 21.15



Превращения, представленные на схемах 21.14 и 21.15, протекают высокостереоселективно относительно конфигурации атома углерода исходного галогенпроизводного. Однако такая ситуация складывается далеко не всегда. В общем случае стереохимия процесса может зависеть как от типа субстрата, так и от условий инициирования. Так, реакция гомолитического

аллилирования эфиров β-алкокси-α-иодзамещенных карбоновых кислот действием трибутилаллилстаннана в присутствии AIBN приводит к смеси соединений с некоторым преобладанием продукта с обращением конфигурации (*син*-аддукт), в то время как последний может быть получен как практически индивидуальный диастереомер, если реакция инициируется системой триэтилборан–кислород [20] (схема 21.16).

Схема 21.16

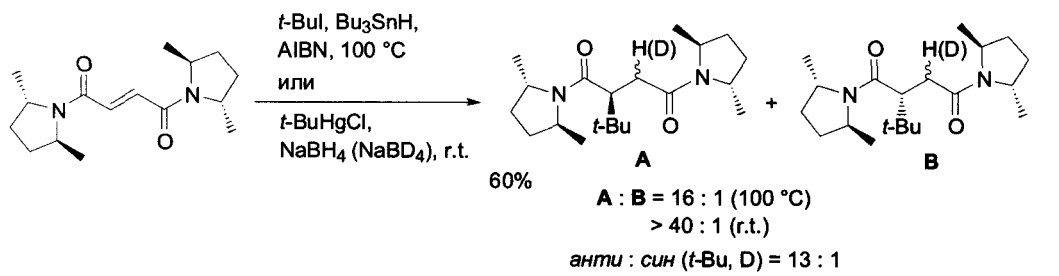


Еще 15–20 лет тому назад считалось что высокая стереоселективность образования связи углерод–углерод в межмолекулярном варианте радикального присоединения к алкенам может быть обеспечена лишь для реакций с участием радикалов циклического строения, содержащих заместитель при α-атоме углерода.[21]

Однако к настоящему времени накоплено множество экспериментальных данных, показавших, что высокая степень диастереоселективности может также наблюдаться в реакциях ахиральных радикалов с ациклическими алкенами, содержащими стереогенные центры.[22]

Один из первых примеров такого рода представлен на схеме 21.17. В этой реакции в качестве алкенового компонента используется диамид фумаровой кислоты с (*S*,*S*)-2,5-диметилпирролидином. Наличие такого хирального C_2-симметричного фрагмента обеспечивает эффективное экранирование одной из сторон двойной связи, благодаря чему присоединение *трет*-бутил-радикала протекает с высокой диастереоселективностью. Характерно, что стереоселективность реакции существенно возрастает при использовании ртутного метода генерации радикального реагента, позволяющего проводить реакцию при комнатной температуре. Возможность использования бордейтерида натрия позволила установить, что завершающая

Схема 21.17



стадия реакции, включающая перенос атома водорода на радикальный интермедиат на завершающей стадии, также протекает стереоселективно.[23]

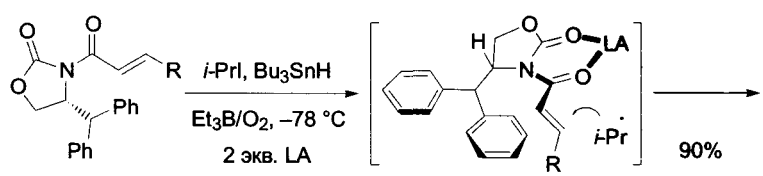
Существенным недостатком метода, основанного на применении 2,5-диметилпирролидина как хирального вспомогательного элемента, является сложность удаления этой группы из получаемых аддуктов. Переход к субстратам иного типа, а именно к хиральным *N*-еноилоксазолидинонам, позволил полностью устранить этот недостаток (схема 21.18) (об условиях расщепления амидной связи в получаемых аддуктах см. схему 7.24 в гл. 7). Кроме того, для этих субстратов появляется дополнительная возможность контролировать стереохимию гомолитического присоединения для ациклических систем на основе способности этих субстратов к образованию хелатных комплексов с кислотами Льюиса.

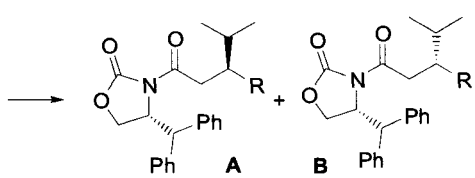
Действительно, было установлено, что образование хелатов, особенно с солями металлов группы лантана, не только заметно повышает выход продуктов гомолитического алкилирования, но и обеспечивает высокую степень диастереоселективности реакции — до соотношения 45 : 1, что вполне сравнимо с лучшими результатами классической реакции Михаэля.

Предполагается, что стерический контроль в этом случае обусловлен образованием хелатного комплекса, в котором закреплена конформация субстрата. В этой конформации 4-дифенилметильный заместитель сближен с двойной связью, что блокирует одно из альтернативных направлений атаки радикала. Эта интерпретация хорошо подтверждается тем фактом, что при переходе к аналогичному субстрату, но содержащему менее объемистую 4-бензильную группу в оксазолидоновом фрагменте, диастереоселективность присоединения изопропил-радикала резко снижается (до 3 : 1) даже при проведении реакции в присутствии $Yb(OTf)_3$; в отсутствие кислот Льюиса реакция протекает нестереоселективно.[24]

В развитие этих исследований было установлено, что высокая стереоселективность гомолитического присоединения может быть обеспечена и для субстратов, не содержащих хиральных вспомогательных групп, если в каче-

Схема 21.18





R = Me **A** : **B** = 6 : 1 ($MgBr_2$); 25 : 1 ($Yb(OTf)_3$)

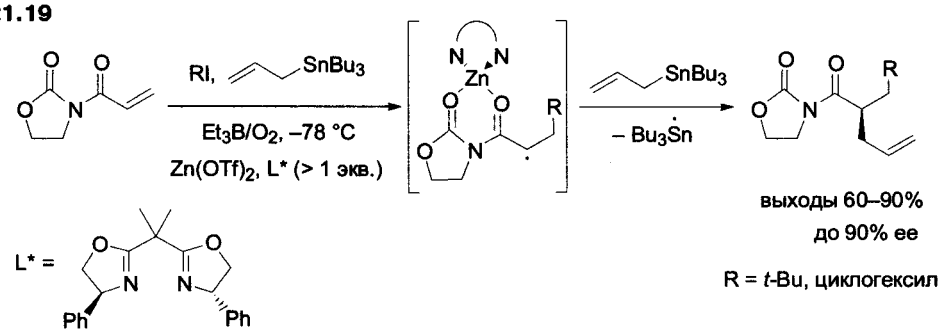
R = Ph **A** : **B** = 45 : 1 ($Yb(OTf)_3$)

в отсутствие LA (R = Me) **A** : **B** = 1.3 : 1 (выход 60%)

стве катализатора этой реакции использовать кислоты Льюиса в сочетании с хиральными лигандами.

Эта возможность была впервые реализована с участием стехиометрических количеств трифлата цинка и бис-оксазолинового хирального лиганда для реакции присоединения *трет*-бутил- или циклогексил-радикалов по двойной связи *N*-акрилоилоксазолидинона, в которой первоначально образующийся интермедиат реагировал далее с аллилтрибутилстаннаном (схема 21.19). Реакция протекала с высокой степенью асимметрической индукции, причем было замечено, что энантиоселективность процесса резко снижается при замене трифлата цинка на хлорид цинка или на трифлат магния.[25] Интересно, что в отсутствие кислот Льюиса реакцию удается проводить лишь при температурах выше 0 °C, причем в этих условиях наблюдается также значительное образование теломеров, содержащих два или три остатка акриламида.

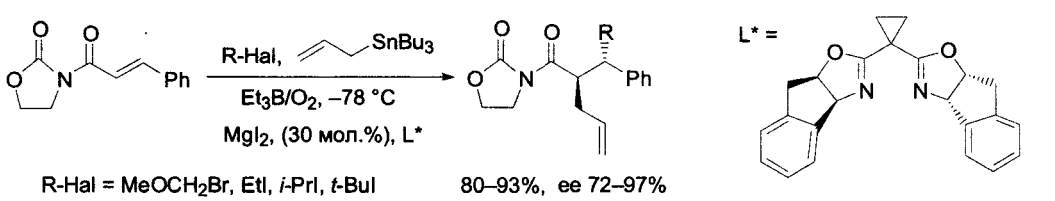
Схема 21.19



Очевидно, что препаративное значение таких подходов к энантиоселективному синтезу критическим образом зависит от возможности проведения реакций в присутствии каталитических количеств хиральных реагентов. В применении к рассматриваемым реакциям гомолитического присоединения эту возможность удалось реализовать путем модификации природы бис-оксазолинового лиганда.[26]

Среди изученных аналогов особенно удачным оказались производные, получаемые из 1-аминоиндан-2-олов, в частности лиганд, показанный на схеме 21.20. Было найдено, что при использовании субстехиометрических количеств (30%) этого лиганда с такими кислотами Льюиса, как MgI_2, $Zn(OTf)_2$ или $Cu(OTf)_2$, удается провести тандемную реакцию радикального присоединения по двойной связи β-замещенных *N*-акрилоилоксазолидинонов с высокой диастерео- и энантиоселективностью образования обоих возникающих хиральных центров.[27]

Схема 21.20



R-Hal = $MeOCH_2Br$, EtI, *i*-PrI, *t*-BuI 80–93%, ee 72–97%

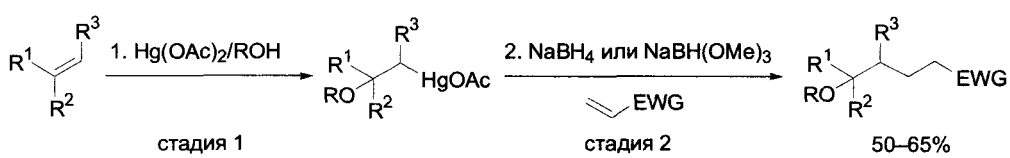
Во всех случаях продукты последовательного присоединения алкил- и аллил-радикалов были получены с высокими выходами вне зависимости от вариаций в природе исходных алкилгалогенидов. При этом неожиданно оказалось, что аддукты, получаемые в реакциях с солями магния энантиомерны аддуктам, образующимся в тех же условиях, но с производными меди.

Таким образом, в результате показанной реакции происходило стереоконтролируемое образование двух новых связей C–C подобно тому, как это имеет место в реакциях совершенно иного типа, а именно в тандемной последовательности сопряженного присоединения по Михаэлю и алкилирования енолятов (см. гл. 10).

Хотя эффективность этой схемы энантиоселективного синтеза изначально была продемонстрирована для довольно ограниченного круга субстратов, представляется очевидной перспективность дальнейшей разработки такого подхода как нового метода стереоконтролируемого построения хиральных центров в ряду ациклических производных.

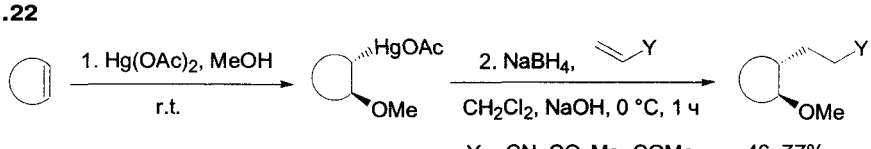
Дополнительные возможности в синтезе полифункциональных соединений открываются при использовании ртутного метода инициирования гомолитических реакций. Так, известно, что разнообразные алкены могут быть с хорошим выходом превращены в β-алкоксимеркурпроизводные с исключительным образованием региоизомеров в соответствии с правилом Марковникова (схема 21.21).[28] На основе комбинации реакций сольвомеркурирования и последующего гомолитического присоединения получаемых аддуктов по двойной связи электронодефицитных алкенов был разработан новый общий метод синтеза полифункциональных производных путем сочетания двух алкеновых компонентов (реакция Гизе).[16]

Схема 21.21



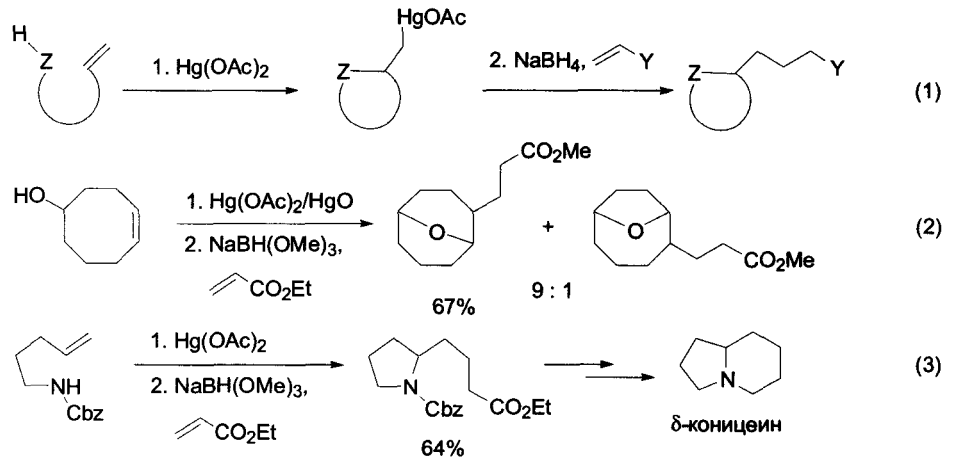
Для ациклических алкенов обычно наблюдается довольно низкая диастереоселективность образования хиральных центров. Однако если субстратами для получения ртутьорганических производных служат циклические алкены, то диастереоселективность реакции резко возрастает и наблюдается преимущественное образование продуктов *транс*-присоединения (схема 21.22). Стоит также подчеркнуть, что стадии алкоксимеркурирования и гомолитического присоединения могут проводиться как *one-pot*-последовательность реакций.[29]

Схема 21.22



Для Ad_E-реакций с участием алкенов, содержащих нуклеофильные функциональные заместители в γ- или δ-положении, характерна легкость образования циклических аддуктов по схеме последовательного присоединения внешнего электрофила и нуклеофильной группы непредельного субстрата. Такое присоединение, инициируемое солями ртути, приводит к ртутьсодержащим гетероциклическим производным, которые далее могут использоваться для генерации радикалов в стандартной реакции алкилирования электронодефицитных алкенов (уравнение 1, схема 21.23).[30]

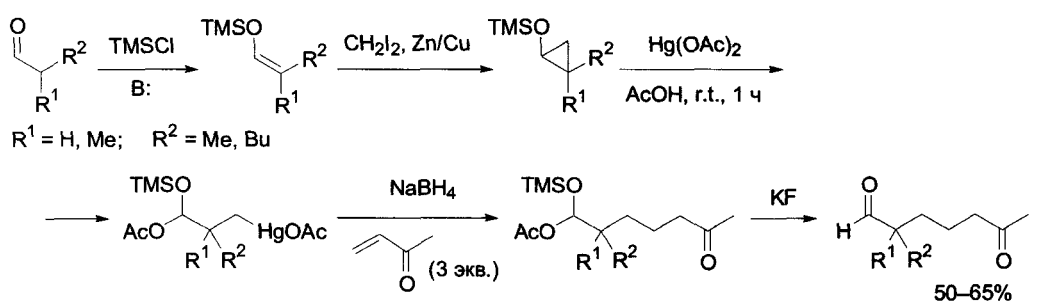
Схема 21.23



Эта последовательность оказалась особенно полезной как короткий путь получения функционально замещенных кислород- и азотсодержащих гетероциклов — полупродуктов в синтезе ряда природных соединений (уравнения 2 и 3).[31]

Известно, что соли ртути способны реагировать с циклопропанами с образованием γ-замещенных ртутьорганических производных. На основе этой реакции был разработан еще один вариант реакции Гизе, в котором в качестве субстратов используются силоксициклопропаны, легко получаемые из соответствующих силиленолятов по реакции Симмонса–Смита (схема 21.24). Результатом последовательности, включающей силилирование альдегида, циклопропанирование, меркурирование и радикальное присое-

Схема 21.24



динение, является наращивание цепи исходного субстрата на три метиленовых звена с получением 1,6-дикарбонильного производного.[32]

Аналогичные последовательности могут быть также проведены с использованием кетонов или сложных эфиров для получения силиленолятов и различных акцепторных алкенов на стадии гомолитического алкилирования. Как правило, эти превращения протекают гладко, давая соответствующие 1,6-дифункциональные производные с приемлемыми выходами.

21.3.3 Внутримолекулярные циклизации с участием алкильных радикалов

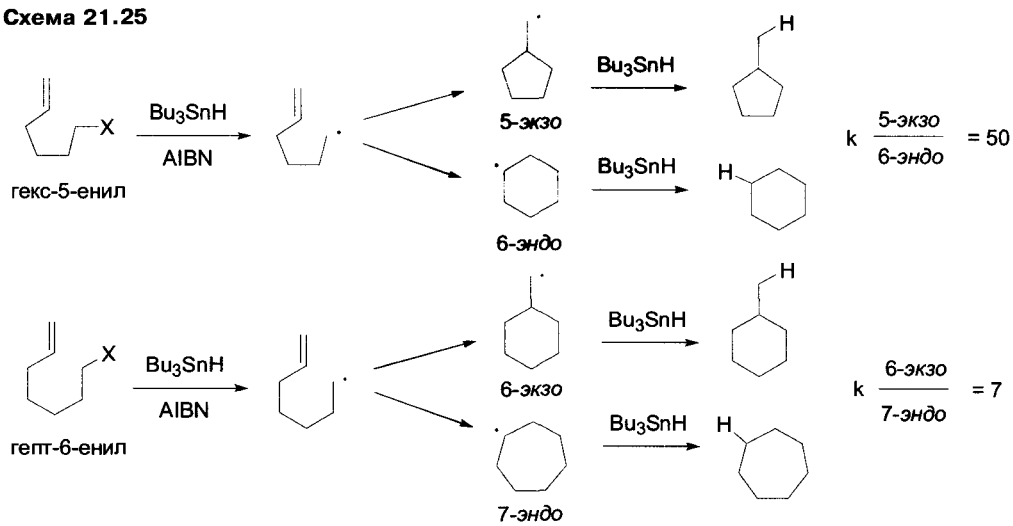
Гомолитические реакции присоединения по кратным связям углерод—углерод составляют основу многих современных синтетических методов, применяемых для получения разнообразных циклических соединений.[33]

Гомолитическая циклизация наиболее эффективна для образования пяти- и шестичленных циклов. Для проведения такого превращения в структуре субстрата должны присутствовать связь углерод—гетероатом и непредельный фрагмент, разделенные четырех- или пятизвенной цепочкой атомов. При этом для эффективного внутримолекулярного образования связи С—С не требуется наличия электроноакцепторной группы, сопряженной с кратной связью.

Циклизация гекс-5-енильных производных обычно протекает с высокой региоселективностью с образованием циклопентановых систем. Для гепт-6-енильных производных предпочтительным направлением реакции является образование шестичленных циклов по сравнению с альтернативной возможностью получения семичленных циклов (схема 21.25).[34] Эти закономерности, выявленные на модельных системах, далее проиллюстрированы на конкретных примерах реакций гомолитической циклизации.

Эффективность радикальных циклизаций как метода формирования пятичленных циклов была самым наглядным образом показана при разработке новой стратегии синтеза конденсированных полициклопентаноидов (поликвинанов). Эта стратегия применительно к синтезу таких типичных

Схема 21.25

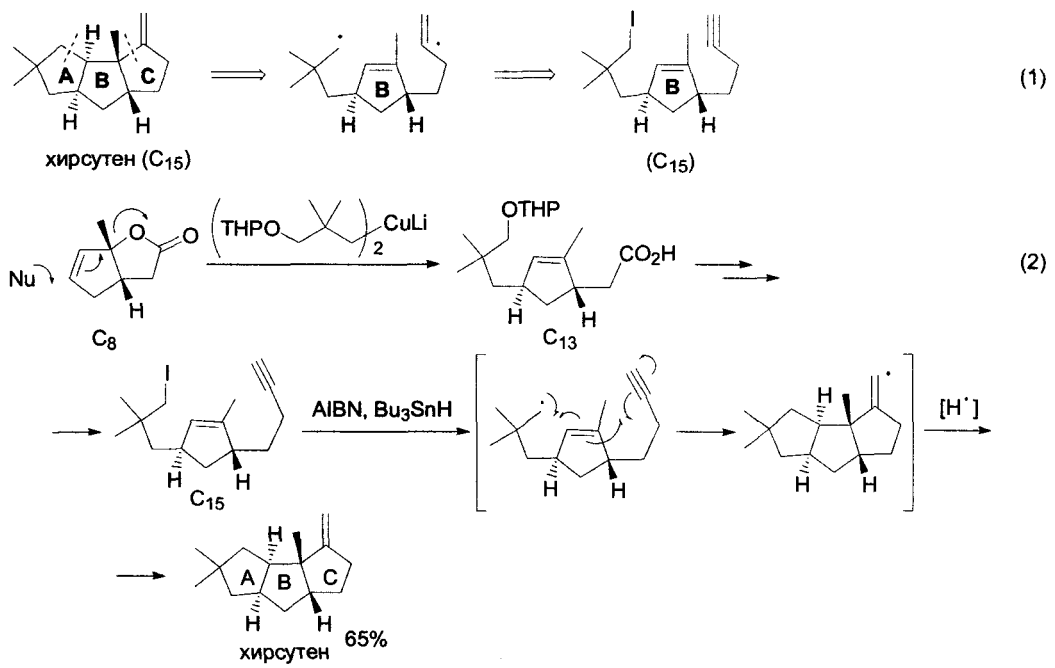


представителей природных поликвинанов, как хирсутен, капнеллен и сильфиперфолен, рассмотрена на схемах 21.26 и 21.27.

Традиционно синтез упомянутых трициклопентаноидов строился как постепенное усложнение собираемой структуры на основе многостадийных последовательностей реакций гетеролитического типа, используемых для построения циклопентановых фрагментов (см. гл. 19).

В основу альтернативной стратегии, предложенной Д.Кёррэном, положен прицип тандемного построения трициклической системы по схеме последовательности двух 5-*экзо*-гомолитических циклизаций, как это представлено на примере ретросинтетического анализа хирсутена (уравнение 1).[35]

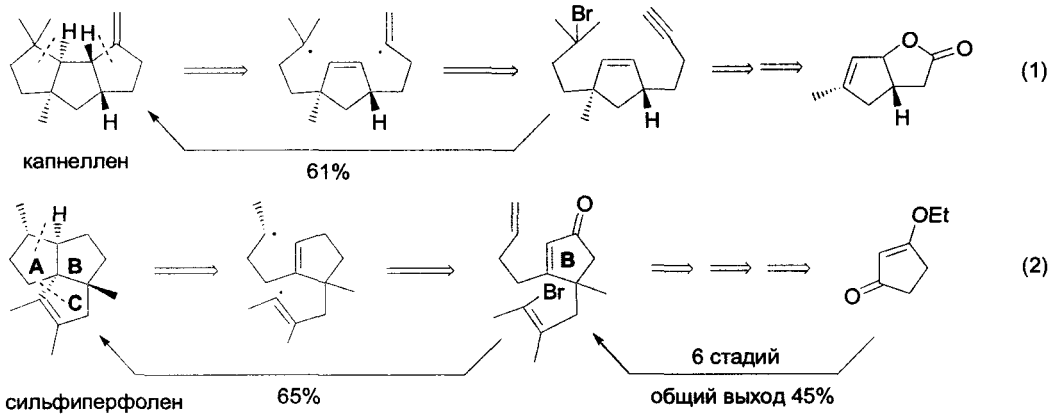
Схема 21.26



Результатом такого анализа был почти автоматический вывод структуры показанного C_{15}-предшественника, содержащего циклопентеновый фрагмент (цикл **B**) и *транс*-расположенные заместители, иодалкильный и алкинильный.

Синтез этого предшественника включал реакцию S_N2' раскрытия бициклического C_8-лактона с последующими стадиями достройки карбоксиметильного фрагмента полученного аддукта на два атома углерода. Инициирование циклизации проводилось в стандартных условиях гомолитического расщепления связи иод—углерод, причем оказалось, что образование трициклической системы происходило с высокой эффективностью и не сопровождалось побочными реакциями гидридного «перехвата» радикалов, возникающих на промежуточных стадиях. Целевой продукт синтеза — хирсутен — был получен в виде индивидуального диастереомера с *цис-анти-цис*-сочленением циклов, что обеспечивалось *транс*-конфигурацией

Схема 21.27



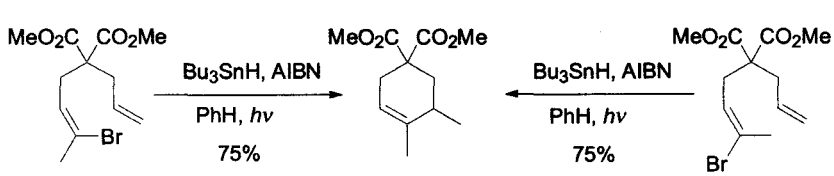
заместителей в предшественнике и структурными факторами, контролирующими стереохимию стадий циклизации.

Аналогичный подход был использован в синтезе капнеллена (уравнение 1, схема 21.27). Существенно подчеркнуть, что, хотя в этом случае на стадии инициирования образовывался третичный радикал, это обстоятельство не сказалось ни на эффективности протекания стадий циклизации, ни на стереоселективности образования целевого продукта.[36]

В уравнении 2 приведен пример приложения аналогичного подхода к решению задачи синтеза сильфиперфолена — триквинана с ангулярным сочленением пятичленных циклов.[37] В результате ретросинтетического анализа была выявлена структура предшественника, в которой содержался циклопентеноновый фрагмент, соответствующий кольцу **B** целевого соединения, с вицинально расположенными заместителями, необходимыми для построения циклов **A** и **C**. Синтез этого предшественника из доступного 3-этоксициклопент-2-енона был выполнен в шесть стадий с хорошим суммарным выходом. Реализация схемы тандемной циклизации могла оказаться проблематичной из-за наличия в целевой структуре двух соседних четвертичных атомов углерода. Тем не менее стратегию каскадной полициклизации удалось реализовать эффективно, введя незначительные модификации в структуру предшественника.

В синтезе сильфиперфолена циклизацию начинал винил-радикал, который генерировали из винилгалогенидов стандартным образом. По сравнению с алкил-радикалами винил-радикалы менее стабильны и более реакционноспособны, что в ряде случаев может приводить к побочным процессам. В то же время, достоинством винил-радикалов является то обстоятельство, что из-за их конфигурационной неустойчивости в циклизацию можно вовлекать как *Z*-, так и *E*-винилгалогениды (схема 21.28).[38]

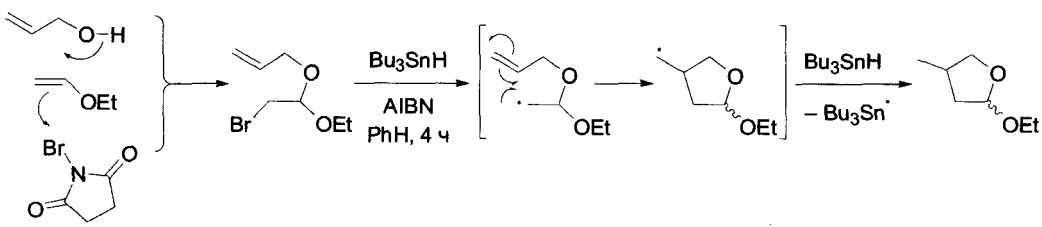
Схема 21.28



Очевидно, что широта возможностей использования внутримолекулярной гомолитической циклизации как синтетического метода в существенной степени зависит от легкости получения субстратов, содержащих требуемое для этой реакции сочетание функциональных групп.

Принцип одного из удачных способов решения этой задачи, разработанный одновременно и независимо в группах Сторка и Уено, основан на использовании в качестве предшественников для циклизации смешанных ацеталей бромацетальдегида, которые могут быть легко получены бромированием виниловых эфиров в присутствии аллильных спиртов (схема 21.29).[39] Последующая циклизация протекает в стандартных условиях инициирования, давая с хорошим выходом соответствующие пятичленные циклические ацетали. Здесь уместно отметить, что попытка использовать эту реакцию для циклизации смешанных ацеталей бромацетальдегида, получаемых из гомоаллильных спиртов, оказалась малопродуктивной, поскольку при этом наблюдалось образование смесей побочных продуктов из-за внутримолекулярного 1,4-переноса водорода на первоначальный радикал.

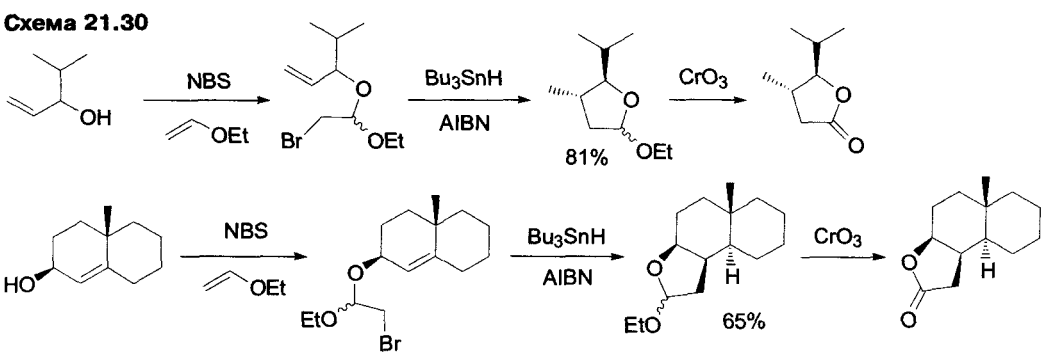
Схема 21.29



В качестве аллильного компонента приведенногро сочетания могут использоваться замещенные первичные, вторичные или третичные аллильные, а также пропаргильные спирты. Циклизация протекает, как правило, с высокой стереоселективностью, как это показано на типичных примерах на схеме 21.30. Последующее окисление полученных аддуктов в соответствующие лактоны протекает легко под действием хромового ангидрида.[40]

Благодаря широкой применимости реакции и доступности исходных веществ гомолитическая циклизация по Сторку–Уено в настоящее время считается одним из универсальных путей стереоселективного создания оксациклопентанового фрагмента при решении различных задач полного син-

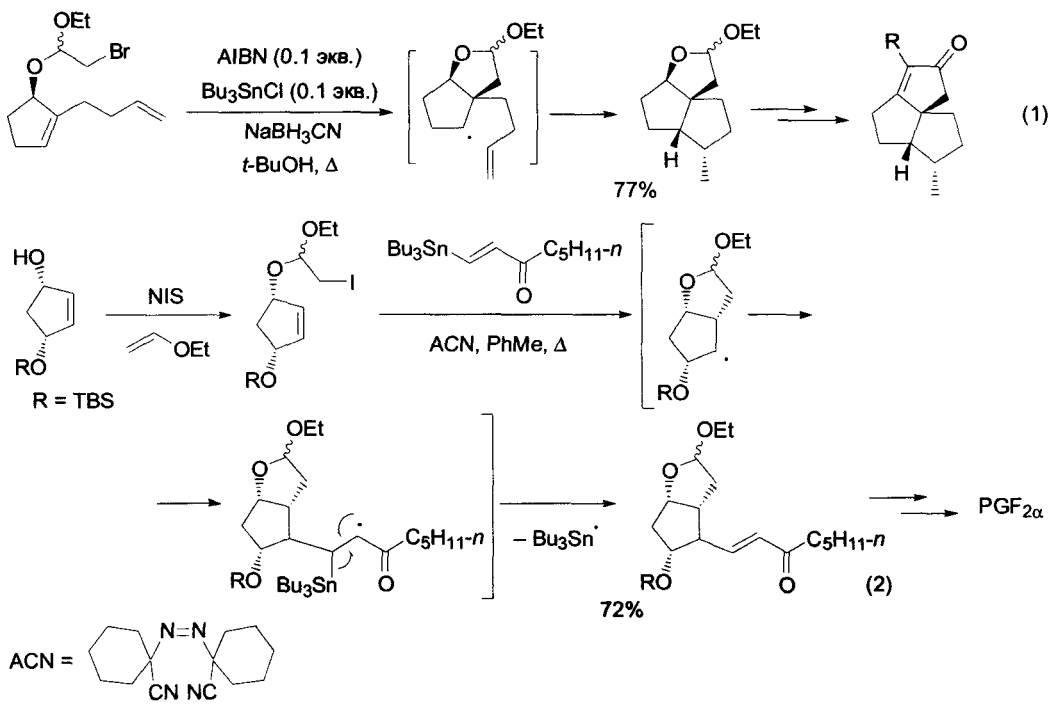
Схема 21.30



теза.[33] Некоторые типичные примеры, свидетельствующие о стратегической важности этого превращения, приведены на схеме 21.31.

В уравнении 1 радикальный интермедиат, образующийся на стадии циклизации ацеталя бромацетальдегида с участием двойной связи циклопентенового остатка, далее атакует двойную связь бутенильной боковой цепи, что в конечном итоге приводит к трициклической системе с полным контролем стереохимии возникающих хиральных центров. Полученный при этом аддукт далее был использован в синтезе производных ангулярно замещенных трициклопентаноидов.[41]

Схема 21.31



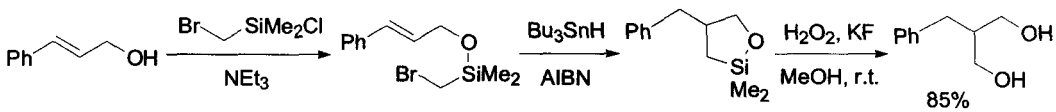
Во втором примере циклизация ацеталя иодацетальдегида сопровождается межмолекулярной реакцией присоединения по двойной связи β-трибутилстаннильного производного винилкетона с элиминированием трибутилстаннильного остатка (уравнение 2).[42] Результат этого превращения — стереоселективный синтез показанного бициклического ацеталя, который используется как ключевой полупродукт в синтезе простагландинов.

Хорошо известно, что для внутримолекулярных реакций характерна существенно более высокая регио- и стереоселективность по сравнению с аналогичными межмолекулярными вариантами. Эта особенность послужила стимулом к разработке ряда перспективных подходов, основанных на создании временных мостиков между субстратами реакции, что резко увеличивает возможности взаимодействия их реакционных центров благодаря внутримолекулярному механизму.

Один из наиболее разработанных способов подобного «ухода от межмолекулярности» состоит в использовании кремнийсодержащих мостиков, что обусловлено как доступностью разнообразных кремнийорганических реагентов, так и наличием хорошо разработанной системы приемов для создания и разрыва связи кремний–элемент.[43] Эффективность такого подхода показана на реакциях различных типов, но примерно половину от общего числа публикаций в этой области составляют работы, относящиеся к реакциям свободнорадикального присоединения по кратным связям. Ниже мы рассмотрим некоторые примеры таких превращений.

Как показано на схеме 21.32, диметилбромметилсилильное производное коричного спирта в стандартных условиях инициирования претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием пятичленного силоксанового цикла.[44] Последующая обработка этого аддукта фторид-анионом и пероксидом водорода (окисление по Тамао) приводит с хорошим выходом к 1,3-диолу, продукту присоединения гидроксиметильной группы и гидрида по двойной связи исходного аллильного спирта.

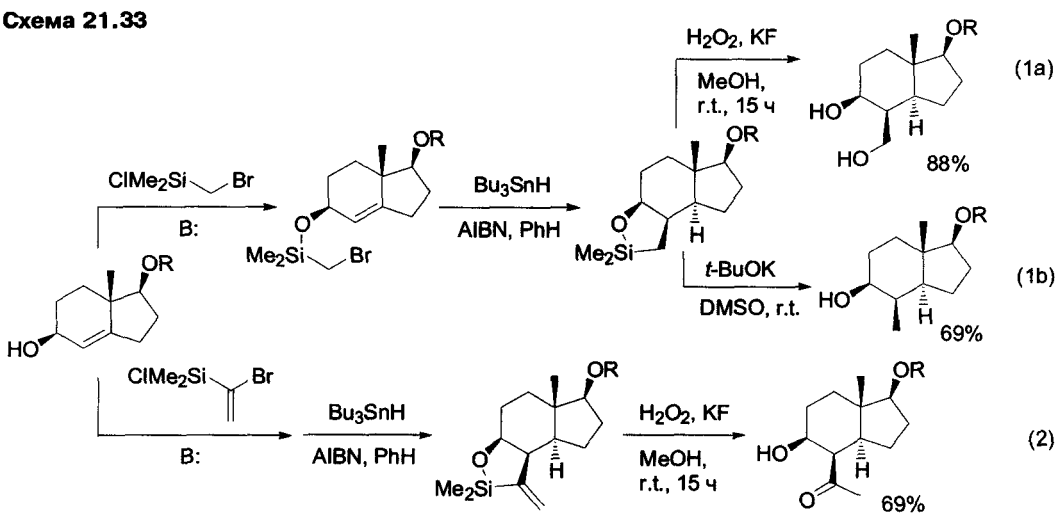
Схема 21.32



Для аллильных спиртов циклического строения наблюдается исключительное образование продуктов с *син*-расположением гидрокси- и гидроксиметильных групп (уравнение 1a, схема 21.33), поскольку в таких системах благоприятно только *цис*-сочленение пятичленного силоксанового фрагмента в переходном состоянии. Эта особенность обеспечивает также стереоселективность завершающей стадии атаки гидрида как *транс*-присоединения к вновь образовавшейся углерод-углеродной связи.

В уравнении 1b показана возможность раскрытия образующегося силоксана по реакции протодесилилирования под действием *трет*-бутилата

Схема 21.33

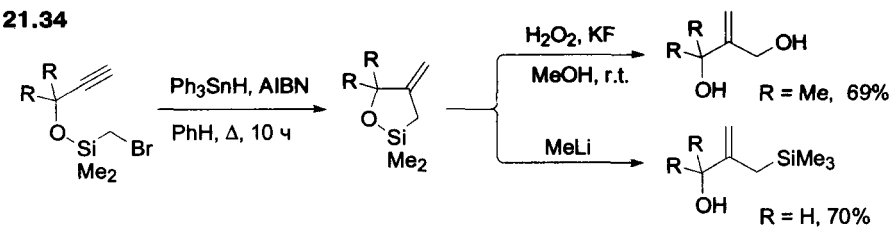


калия, что приводит к образованию продукта метилирования по α-атому углерода двойной связи исходного аллильного спирта.[45]

Дополнительные синтетические возможности рассматриваемой реакции могут быть реализованы при модификации природы заместителей у атома кремния, как это представлено в уравнении 2. Результатом циклизации в этом случае является образование метиленсамещенного силоксана, окислительное расщепление которого приводит к β-гидроксикетону. Суммарный результат показанной последовательности превращений соответствует стереоселективному гидроацилированию двойной связи исходного субстрата.[46] Довольно трудно представить себе, каким еще способом можно было бы реализовать такого рода трансформацию!

Особую препаративную значимость имеет аналогичное превращение для производных пропаргильных спиртов, поскольку силоксановые производные, получаемые при циклизации этих субстратов, могут далее использоваться для получения таких полезных реагентов, как 2-метиленпроизводные 1,3-диолов или замещенные аллилсиланы (схема 21.34).[47]

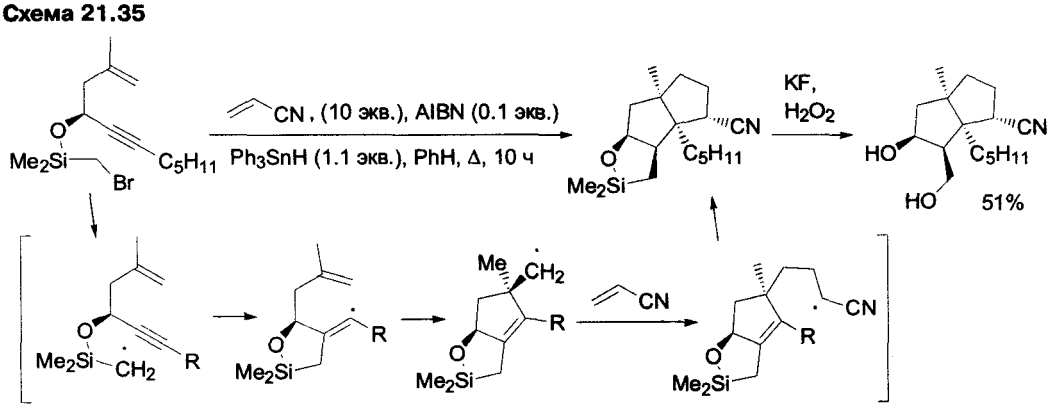
Схема 21.34



Эффективность рассмотренных выше внутримолекулярных превращений позволила разработать новый подход к построению полициклических структур с участием каскадной последовательности циклизаций полинепредельных субстратов, содержащих (бромметил)диметилсилоксизаместитель. Роль последнего состоит в том, что он «запускает» всю цепочку превращений, причем благодаря жесткости пятичленного силоксанового интермедиата, образующегося на первой стадии, далее обеспечивается возможность стереоконтролируемого протекания остальных стадий каскадного превращения.

В примере синтеза, показанном на схеме 21.35, первой стадией является циклизация силоксипроизводного пропаргилового спирта, содержащего

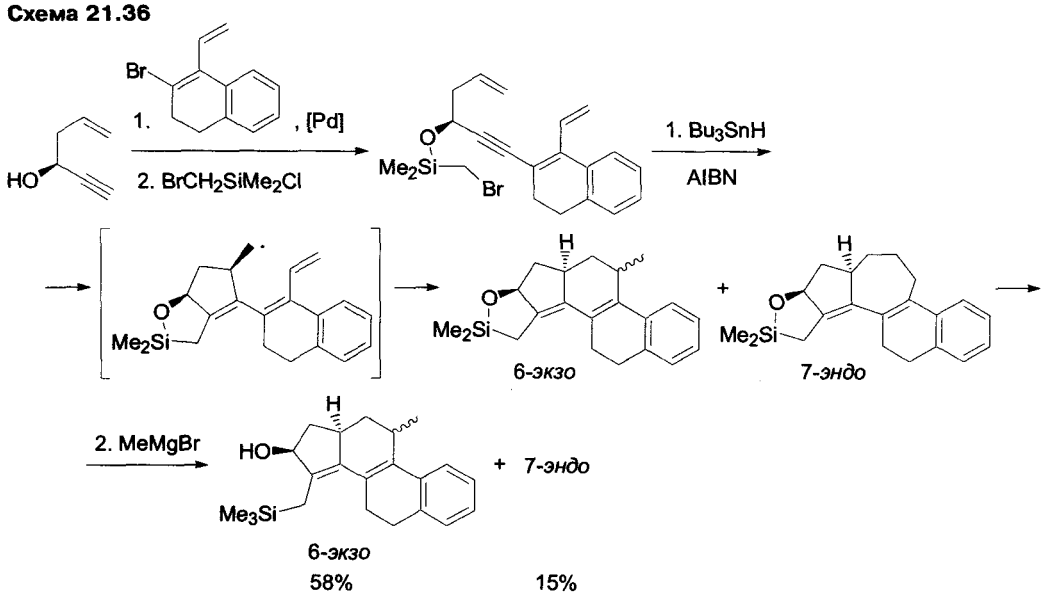
Схема 21.35



дополнительную аллильную группу при пропаргильном центре.[47a,48] Образующийся винил-радикал далее атакует двойную связь аллильного фрагмента, что приводит к стереоселективному замыканию пятичленного карбоцикла и возникновению первичного радикального центра. Затем следует эффективный «перехват» этого интермедиата акрилонитрилом и еще одна стадия внутримолекулярной циклизации. Для обеспечения эффективности последних стадий реакцию проводят в присутствии избытка акрилонитрила — в противном случае наблюдается образование значительных количеств продуктов восстановления промежуточно возникающих радикалов. Полученный трициклический продукт далее подвергается окислению по Тамао, что приводит к производному бицикло[3.3.0]октана. Суммарным результатом этой цепочки превращений является построение структуры замещенного диквинана с образованием четырех новых связей С–С и полным контролем стереохимии возникающих хиральных центров (в том числе двух четвертичных центров).

Тот же подход был успешно применен для синтеза тетрациклических производных, содержащих стероидный углеродный скелет (схема 21.36).[49] Полинепредельный субстрат, использованный для этой цели, был получен из доступных предшественников с использованием кросс-сочетания, катализируемого комплексами палладия, и последующей реакции силилирования. Начальные стадии тандемной циклизации — образование бициклического радикального интермедиата — полностью совпадают со стадиями, показанными на схеме 21.35. Менее однозначной оказалась следующая стадия внутримолекулярной циклизации, поскольку в данном случае возможно образование циклического фрагмента в результате как 6-*экзо*-, так и 7-*эндо*-циклизации. Однако, как и можно было ожидать, первое из этих направлений оказалось предпочтительным, и целевой тетрациклический продукт с тремя 6-членными и одним 5-членным циклом был получен с хорошим выходом после расщепления силоксанового цикла под действием метилмагнийбромида.[50]

Схема 21.36



21.3.4 Ацил-радикалы: использование во внутримолекулярных реакциях циклизации

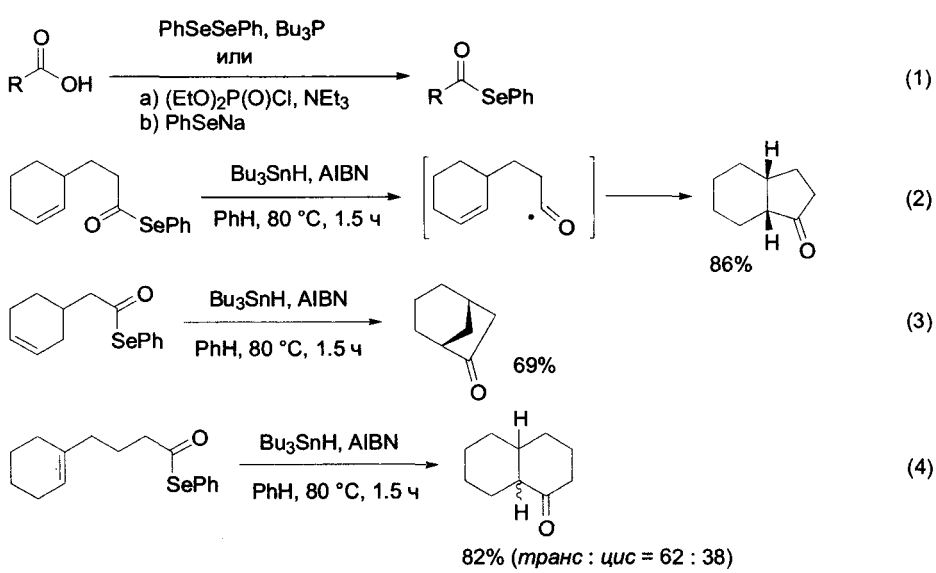
Один из наиболее эффективных способов генерации ацильных радикалов основан на гомолизе связи углерод–селен в селеноэфирах, которые обычно получают из карбоновых кислот и диселенидов в присутствии трибутилфосфина (уравнение 1, схема 21.37). Гомолиз протекает достаточно легко под действием обычных реагентов инициирования радикальных процессов, таких как система $Bu_3SnH/AIBN$. Более доступные производные кислот типа тиоэфиров или галогенангидридов обычно не удается использовать для этой цели. В первом случае это связано с повышенной устойчивостью связи сера–углерод по отношению к радикальным инициаторам, во втором — со склонностью галогенпроизводных кислот к реакциям восстановления под действием гидридсодержащих реагентов.

В качестве субстратов для циклизации с участием ацил-радикалов используют арилселеноэфиры карбоновых кислот, содержащих 5,6-двойную связь. Поэтому предпочтительным направлением реакции может быть образование производных циклопентанона или циклогексанона. Однако следует отметить, что региоселективность реакций, инициируемых ацил-радикалами, в большой степени подвержена влиянию конкретных структурных особенностей субстратов.[51]

Примеры, приведенные на схеме 21.37, свидетельствуют о высокой эффективности реакции гомолитической циклизации гекс-5-еноильных радикалов для синтеза ряда бициклических кетонов. При этом может реализоваться как 5-*экзо*-путь циклизации (уравнения 2 и 3), так и 6-*эндо*-путь (уравнение 4), что, по-видимому, более всего обусловлено различием в степени замещенности двойной связи исходных субстратов.[52]

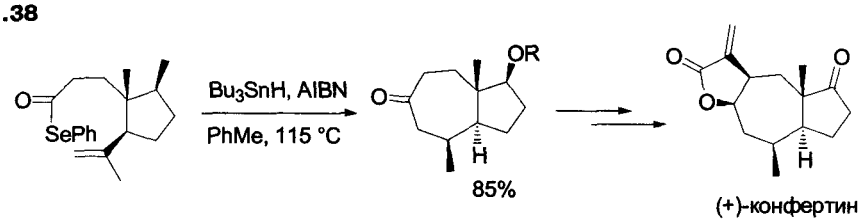
Синтетически важной особенностью циклизации с участием ацильных радикалов является возможность получения продуктов, содержащих семи-

Схема 21.37



членный цикл, по схеме 7-*эндо* циклизации селеноэфиров. На основе этой реакции была разработана новая методология построения бициклической системы псевдогвайянолидов, использованная на ключевой стадии энантиоселективного синтеза сесквитерпена конфертина (схема 21.38).[53]

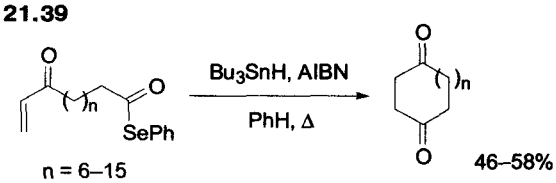
Схема 21.38



Продукты, показанные на схемах 21.37 и 21.38, в принципе могут быть также синтезированы из хлорангидридов тех же самых кислот по схеме внутримолекулярного ацилирования по Фриделю—Крафтсу с последующим восстановлением, однако для этой реакции характерно образование смесей аддуктов, и ее применение в препаративных целях носит ограниченный характер.

В отличие от ацил-катионов ацил-радикалы больше напоминают нуклеофилы и, подобно алкил-радикалам, особенно легко реагируют с электронодефицитными алкенами. Это позволило, в частности, разработать новый и достаточно удобный вариант синтеза циклических 1,4-дикетонов с варьируемым размером цикла (схема 21.39).

Схема 21.39

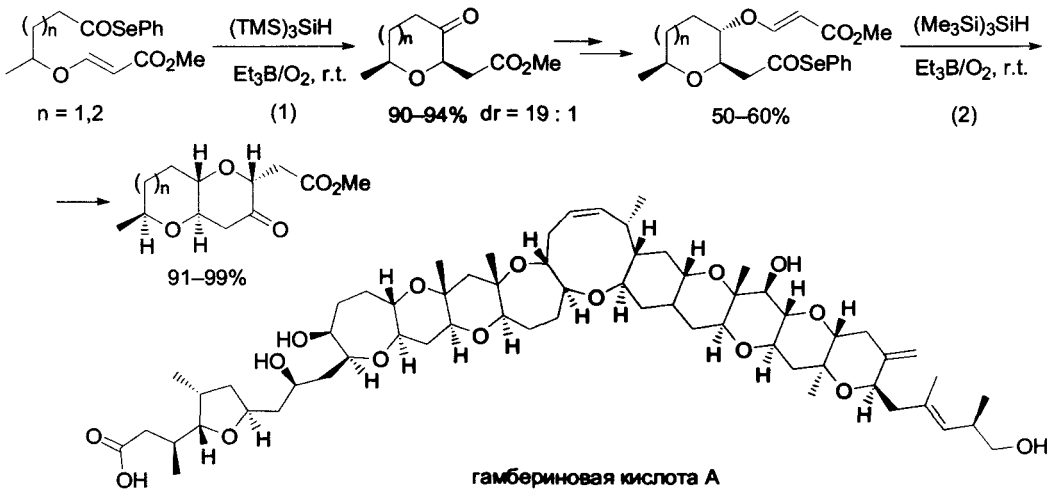


Как уже отмечалось ранее, для гомолитического присоединения по двойной связи характерен высокий уровень толерантности к различным функциональным группам, что выгодно отличает эти реакции от реакций гетеролитического типа. Наглядным свидетельством этого преимущества могут служить примеры превращений, приведенные на схеме 21.40.

В показанных случаях в качестве исходных веществ использовались селеноэфиры, содержащие β-оксиакрилатный фрагмент. Несмотря на наличие лабильных кислородсодержащих групп, циклизация этих субстратов протекала без осложнений, приводя к продуктам с высоким выходом и практически полной диастереоселективностью (уравнение 1). Характер функциональности полученных моноциклических соединений позволял их использовать для синтеза более сложных субстратов с последующей повторной циклизацией, приводящей к бициклическим эфирам (уравнение 2).[54]

Показанные превращения представляют особый интерес при решении очень сложной задачи — разработки общей методологии синтеза природных соединений, имеющих структуру линейно сочлененных циклических полиэфирных систем. На схеме 21.40 представлен основной структурный фраг-

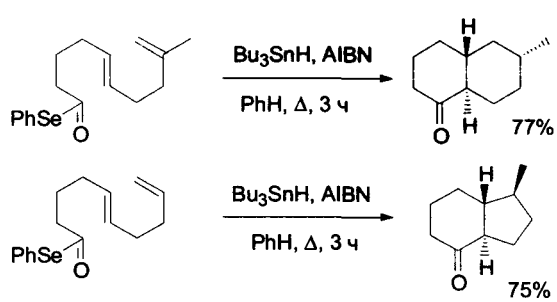
Схема 21.40



мент одного из не самых сложных соединений этого класса — гамбериновой кислоты, представляющей значительный терапевтический интерес благодаря мощнейшему антигрибковому действию (на три порядка превышающему активность антибиотика амфотерицина В). Нетрудно видеть, что с помощью последовательных радикальных циклизаций можно эффективно получать отдельные фрагменты гамбериновой кислоты.

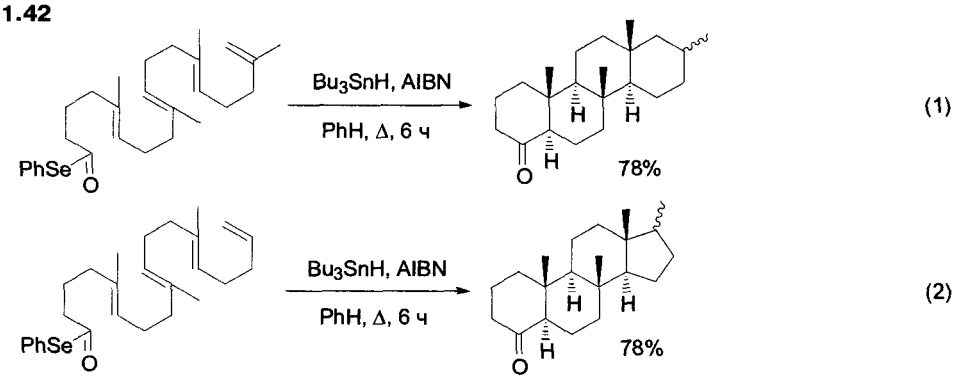
Очень плодотворным оказалось использование способности селеноэфиров к генерации ацил-радикалов для разработки метода циклизации ациклических 1,5-полиеновых субстратов (схема 21.41). На модельных селеноэфирах, содержащих 5,9-диеновую систему, было установлено, что в результате гомолитической циклизации с высоким выходом могут образовываться как производные декалина (последовательность двух 6-*эндо*-циклизаций), так и производные индана (6-*эндо*, а затем 5-*экзо*-циклизация), причем региоселективность реакции зависит от характера замещенности терминальной двойной связи.[55]

Схема 21.41



Эта закономерность полностью сохраняется при переходе к субстратам, содержащим 5,9,14- или даже 5,9,14,19-полиолефиновые системы (схема 21.42). Как показано в уравнении 1, циклизация тетраенового селеноэфира приводит к получению системы из четырех шестичленных циклов, в

Схема 21.42



то время как в случае аналогичного субстрата, не содержащего метильной группы при терминальной двойной связи, на заключительной стадии образуется пятичленный цикл (уравнение 2). В обоих случаях наблюдается полная стереоселективность образования *транс-анти-транс*-сочлененной тетрациклической системы, характерной для стероидов и многих тритерпенов.[56]

Закономерности стереохимии радикальной циклизации полиолефинов полностью совпадают с теми закономерностями, которые ранее были обнаружены для катионной циклизации полиолефинов и обсуждались в связи с представлениями о путях биогенеза тритерпенов и стероидов (см. гл. 20). Предполагается, что показанная на схеме 21.42 радикальная циклизация ацилфенилселенидов также реализуется как *транс-анти-транс*-присоединение по всем двойным связям ациклического субстрата.

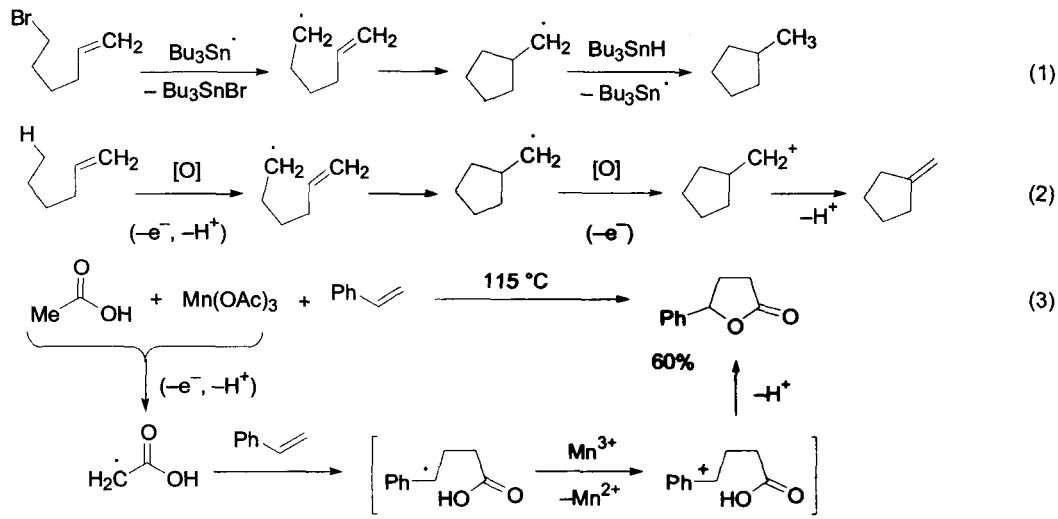
21.3.5 α-Ацилзамещенные радикалы в синтезе карбоциклических систем

Все гомолитические циклизации, рассмотренные выше, проводились с использованием восстановительных систем, таких как трибутилоловогидрид, и, какими бы ни были протекающие при этом превращения, их суммарный итог всегда соответствовал формальному двухэлектронному восстановлению субстрата реакции, как это в общем виде представлено в уравнении 1 на схеме 21.43.

Дополнительные возможности синтетического применения радикальных реакций могут быть реализованы при альтернативном подходе, основанном на реакциях одноэлектронного окисления как на стадии генерации радикального интермедиата, так и на стадии обрыва цепи гомолитических превращений, что в общем виде представлено в уравнении 2.

Основой для развития исследований в этой области послужили результаты работ, выполненных в конце 1960-х гг., в которых было показано, что триацетат марганца может быть использован в качестве одноэлектронного окислителя для генерации карбоксиметильного радикала из уксусной кислоты.[57] Образующийся *in situ* радикал может далее присоединяться по кратной связи присутствующего в среде алкена с последующим окислением возникающего радикального интермедиата до карбокатиона, претерпевающего

Схема 21.43



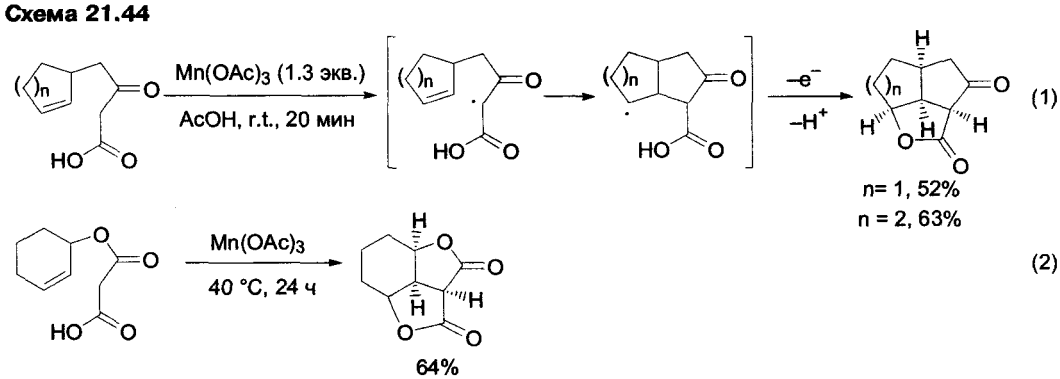
внутримолекулярную циклизацию с образованием γ-лактона (уравнение 3).[58]

В дальнейшем было обнаружено, что генерация радикальных интермедиатов при окислении легко енолизуемых β-дикарбонильных соединений протекает в более мягких условиях, и именно производные этого типа использовались в большинстве работ по синтезу циклических соединений с помощью гомолитических реакций окислительного типа.[59]

Как показано в уравнениях 1 и 2 на схеме 21.44, внутримолекулярная окислительная циклизации таких β-дикарбонильных соединений, как β-кетокислоты или моноэфиры малоновой кислоты, содержащих циклоалкеновый фрагмент, протекает уже при комнатной температуре и приводит к получению γ-лактонов в виде индивидуальных диастереомеров.[60] Важно также подчеркнуть, что субстраты для этой реакции легко доступны.

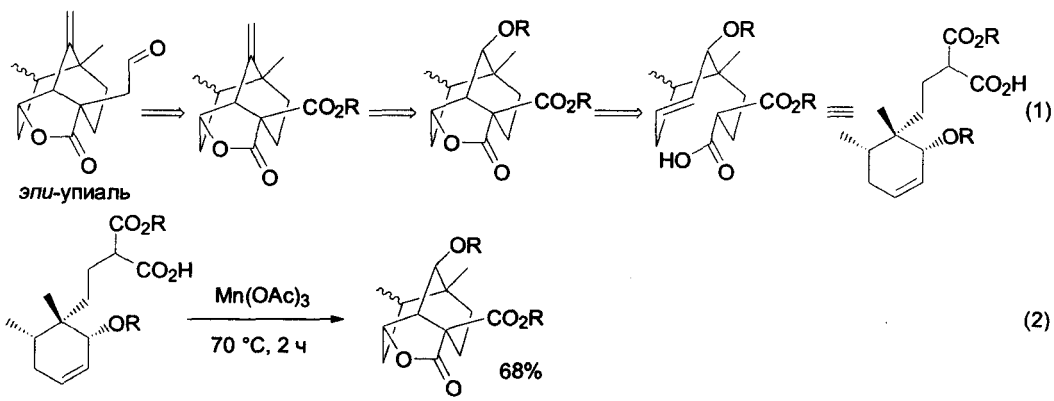
Предложенная схема бис-аннелирования применима для достаточно широкого круга субстратов, и во многих случаях она является простейшим путем синтеза полициклических соединений, содержащих γ-лактонный фрагмент.

Схема 21.44



Наглядным примером эффективности этого подхода может служить показанный на схеме 21.45 короткий путь синтеза сесквитерпена *эпи*-упиаля.[61] В основу ретросинтетического анализа целевой структуры (уравнение 1) было заложено предположение о возможности использования реакции бис-аннелирования как ключевой стадии построения трициклического скелета молекулы. В результате такого анализа была идентифицирована структура предшественника — замещенного производного циклогексена, содержащего в боковой цепи остаток моноэфира малоновой кислоты. Синтез этого предшественника не представлял особых проблем, хотя он и оказался многостадийным. Однако ключевая стадия окислительной циклизации под действием Mn(III) протекала очень гладко (уравнение 2). Полученный продукт содержал базовый углеродный каркас целевой молекулы, и достройка структуры потребовала лишь введения двух C_1-фрагментов и некоторых трансформаций функциональных групп.

Схема 21.45

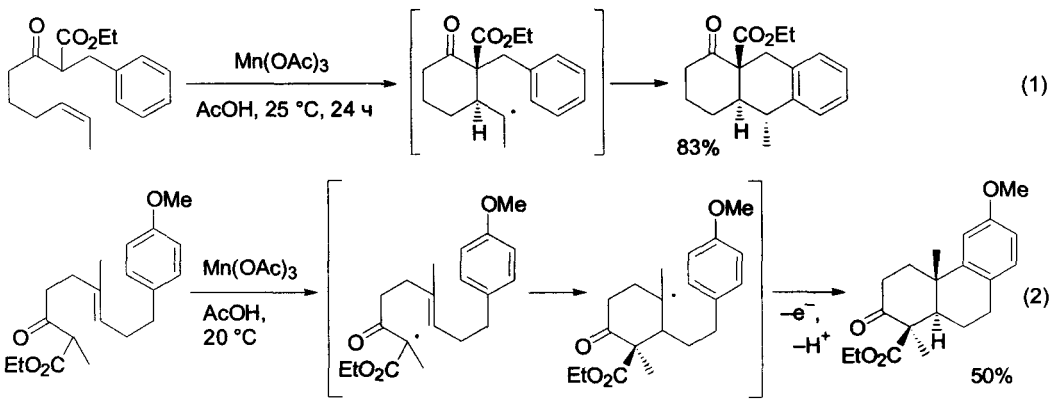


Если же субстрат окислительной циклизации не содержит свободной карбоксильной группы, то образование тех или иных конечных продуктов зависит как от условий проведения реакции, так и от особенностей его структуры. Так, если реакция проводится в присутствии хлорида лития, то наблюдается образование значительных количеств хлорзамещенных циклических продуктов.[62]

Однако для практики органического синтеза гораздо важнее иметь возможность проведения окислительной циклизации как тандемной последовательности внутримолекулярных стадий образования поликарбоциклических структур. Эту возможность удается реализовать при использовании в качестве субстратов реакции производных ацетоуксусного эфира или β-дикетонов, содержащих полинепредельные фрагменты.[59]

В уравнении 1 на схеме 21.46 показан пример окислительной циклизации субстрата, содержащего при атомах С-2 и С-4 ацетоуксусного эфира бензильный и пент-3-енильный фрагменты соответственно. Первой стадией этой последовательности является 6-*экзо*-циклизация с образованием радикального интермедиата, который далее атакует ароматический заместитель по *орто*-положению, что и приводит к линейно сочлененному трициклическому продукту. Характерно, что образование всех трех хиральных центров в последнем протекает с полной диастереоселективностью.[63]

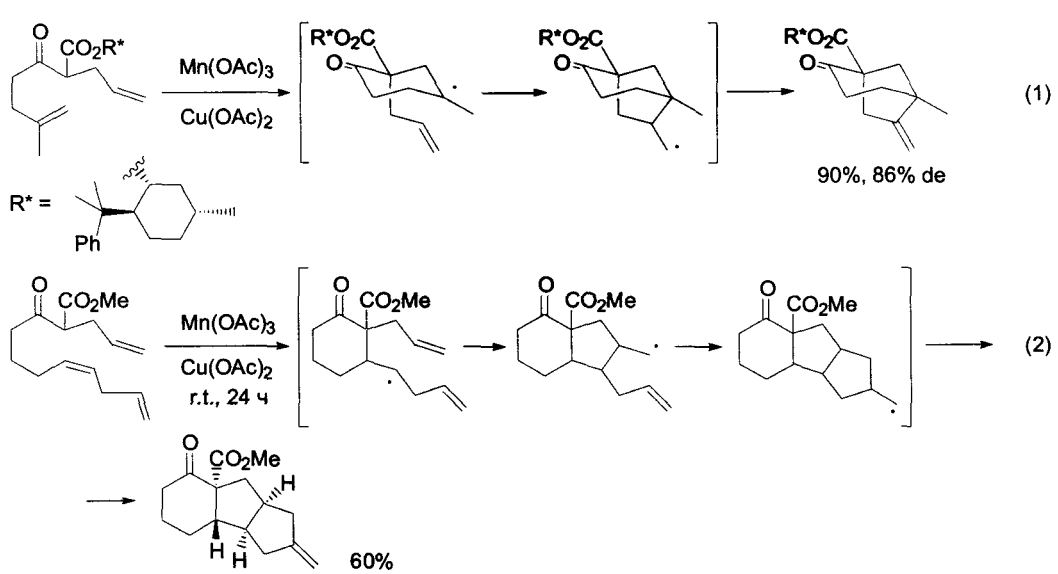
Схема 21.46



Столь же эффективно протекала двойная циклизация субстрата, представленного в уравнении 2, которая приводила к образованию трициклической гидроароматической системы, входящей в состав углеродного скелета многих природных дитерпенов.[64]

Не менее богаты синтетические возможности циклизации рассматриваемого типа при использовании субстратов, содержащих в своем составе два или более алкеновых фрагмента. Так, производное ацетоуксусного эфира, содержащее аллильный и изобутенильный заместители, под действием $Mn(OAc)_3$ претерпевает последовательность 6-*эндо*- и 5-*экзо*-циклизаций, что приводит к построению мостиковой структуры бицикло[3.2.1]октана (уравнение 1, схема 21.47). На этом примере было также установлено, что, если в качестве субстрата используется ацетоацетат хирального спирта (8-фенилментола), то образование бициклического продукта происходит с высокой степенью асимметрической индукции. В этом случае предпочти-

Схема 21.47

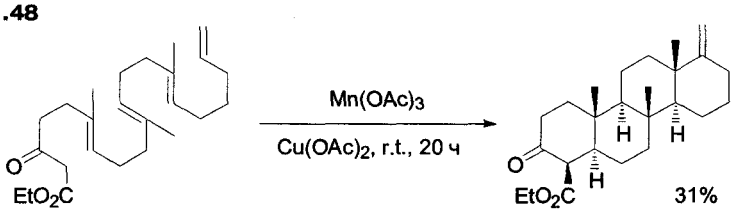


тельно проводить реакцию в присутствии ацетата меди(II) как соокислителя, обеспечивающего возможность эффективного окисления первичного радикального центра в бициклическом интермедиате с последующим отрывом протона и образованием метиленового фрагмента.[65]

Переход к более сложному субстрату, содержащему три алкеновых фрагмента в составе аллильного и гепта-3,6-диенильного заместителей, позволил осуществить тандемную последовательность трех циклизаций (6-*экзо*-5-*экзо*-5-*экзо*), результатом которых было образование линейно сочлененной трициклической системы (уравнение 2). В этом случае также наблюдается исключительно высокая диастереоселективность реакции.[66]

Выше мы уже обсуждали синтетические возможности гомолитической циклизации 1,5-полиеновых производных в условиях восстановительного инициирования реакции для субстратов, содержащих селеноэфирный фрагмент (см. схему 21.42). Аналогичное превращение может быть осуществлено, но в окислительных условиях, как это показано на схеме 21.48 для превращения замещенного ацетоуксусного эфира, содержащего 1,5-тетраеновый фрагмент, в тетрациклический продукт, родственный тритерпеноидным соединениям. В ходе этого превращения возникают четыре углерод-углеродные связи с полным контролем стереохимии образования всех семи новых хиральных центров.[67] Стоит также подчеркнуть, что в окислительном варианте циклизации как β-кетоэфирный фрагмент, так и терминальная метиленовая группа исходного ациклического предшественника сохраняются в неизменном виде в структуре получаемого тетрациклического производного, что существенно расширяет возможности использования последнего как полупродукта в синтезе ряда других производных тритерпенового ряда.

Схема 21.48



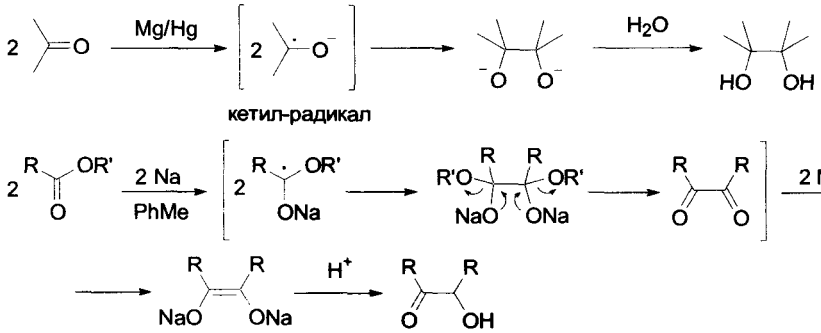
21.4 Синтетические методы, основанные на генерации кетильных радикалов

21.4.1 Пинаконовая и ацилоиновая конденсации. Реакция МакМурри

Общим прототипом превращений, основанных на генерации кетил-радикалов, является открытая в 1859 г. реакция образования 2,3-диметилбутан-2,3-диола (пинакона) при восстановлении ацетона амальгамой магния (уравнение 1, схема 21.49). По сходному механизму протекает ацилоиновая конденсация, как это представлено в общем виде в уравнении 2.

В препаративной практике чаще всего используется внутримолекулярный вариант ацилоиновой конденсации как один из эффективных методов получения циклических α-гидроксикетонов, в том числе содержащих циклы среднего и большого размеров (уравнение 1, схема 21.50).[68]

Схема 21.49

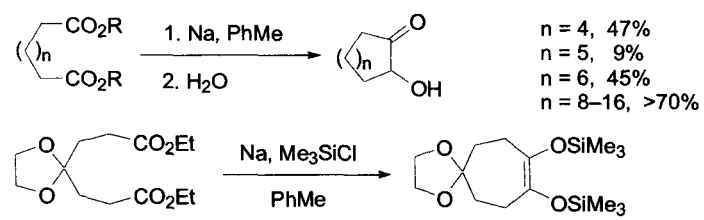


(1)

(2)

При проведении реакции в присутствии триметилхлорсилана зачастую удается достигать более высоких выходов конечных α-гидроксикетонов, так как хлорсилан «перехватывает» образующиеся сильноосновные алкоголяты натрия, которые способствуют сложноэфирной конденсации Кляйзена исходного субстрата.[69] Образующиеся при этом 1,2-бис-силоксициклоалкены (уравнение 2) могут быть использованы как нуклеофильные реагенты в других реакциях.

Схема 21.50



(1)

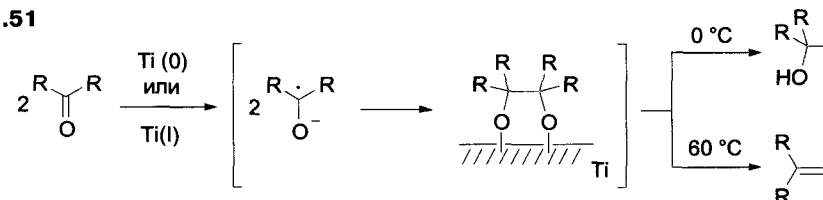
(2)

Однако наиболее важной реакцией, основанной на сдваивании кетил-радикалов, является сочетание по МакМурри, протекающее при восстановлении альдегидов или кетонов низковалентными комплексами титана, Ti(0) или Ti(I), которые получают при восстановлении $TiCl_3$ (или иногда $TiCl_4$) такими реагентами, как цинк-медная пара, литийалюминийгидрид или графитид калия (KC_8).

Реакция МакМурри может применяться для получения пинаконов (уравнение 1, схема 21.51), однако чаще ее проводят в условиях, способствующих дезоксигенированию первоначально образующихся алкоголятов, что обеспечивает возможность получения алкенов (уравнение 2).

Уникальна сама возможность создания алкенового фрагмента прямым сочетанием двух карбонильных компонентов. К этому следует добавить,

Схема 21.51



(1)

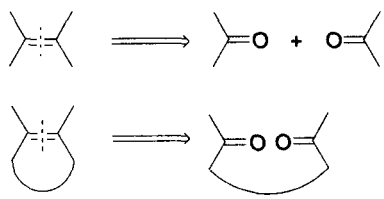
(2)

реагенты: $TiCl_3$-$LiAlH_4$; $TiCl_3$-KC_8; $TiCl_3$-Zn-Cu

что как синтетический метод реакция МакМурри применима для широкого круга субстратов, что позволяет использовать ее в синтезе соединений как ациклического, так и циклического строения.[70]

Благодаря этим особенностям стало возможным появление новой синтетической стратегии, основанной на рассмотрении ретро-реакции МакМурри в качестве одного из шагов ретросинтетического анализа (схема 21.52).

Схема 21.52



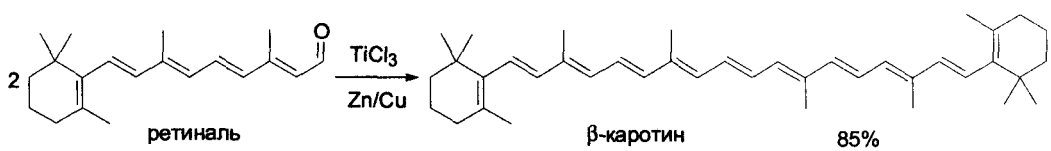
Синтез напряженных тетразамещенных этиленов, содержащих объемистые заместители, долгое время оставался крайне трудно реализуемой задачей, поскольку его невозможно было выполнить с помощью таких классических методов, как реакция Виттига или карбометаллирование алкинов. Разработка метода синтеза алкенов по МакМурри резко изменила эту ситуацию. Действительно, было показано, что синтез таких типичных представителей этого класса алкенов, как углеводороды, показанные на схеме 21.53, может быть выполнен при восстановительном сочетании соответствующих кетонов.[71]

Схема 21.53



На схеме 21.54 показан синтез β-каротина, один из первых примеров использования сочетания по МакМурри в синтезе природных соединений. Примечательно, что, хотя субстратом в этой реакции служил ретиналь — альдегид, довольно лабильный из-за наличия системы сопряженных двойных связей, целевой продукт сдваивания был получен в виде индивидуального диастереомера с высоким выходом.[72]

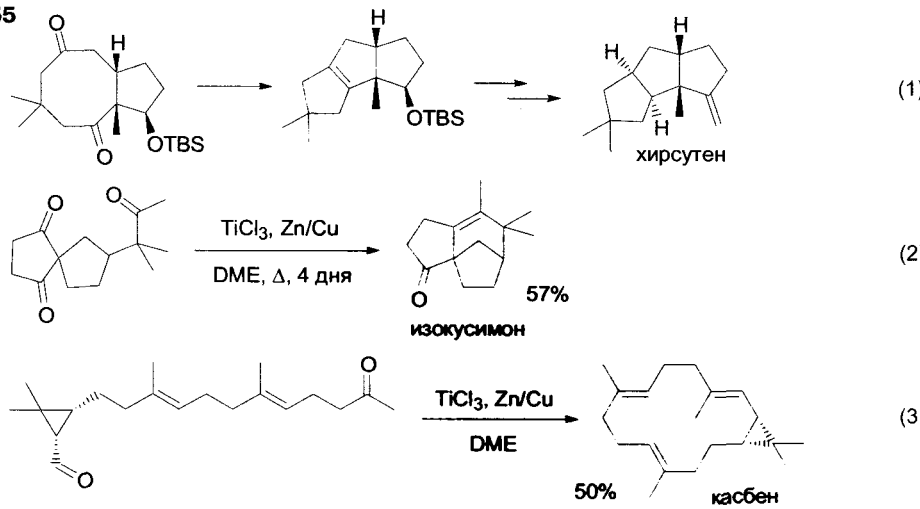
Схема 21.54



Однако еще более наглядной иллюстрацией богатства синтетических возможностей реакции МакМурри могут служить примеры использования внутримолекулярного варианта этой реакции как ключевой стадии при построении циклических структур, приведенных на схеме 21.55.

Действительно, как видно из этих примеров, восстановительное карбонильное сочетание может эффективно использоваться при самом различ-

Схема 21.55



ном взаимном расположении карбонильных групп (1,5 — в синтезе хирсутена, 1,6 — в синтезе изокусимона и 1,14 — в синтезе касбена). Существенно также отметить, что эффективность образования циклоалкенового фрагмента в очень малой степени зависит от синтезируемой структуры, будь это линейно сочлененная система (уравнение 1), трициклическая мостиковая система (уравнение 2) [73] или макроцикл (уравнение 3).[74] Стоит подчеркнуть, что ранее уже были выполнены синтезы этих соединений, но по более длинным и трудоемким схемам.

21.4.2 Циклизации, инициируемые иодидом самария(II)

Использование иодида самария(II) в практике органического синтеза впервые было описано Каганом в 1980 г. (см.[75]). К настоящему времени опубликовано около 800 работ и не менее 10 обзоров по результатам исследований в этой области.[76] Широта использования иодида самария(II), прежде всего, обусловлена его высокой восстанавливающей способностью по отношению к самым различным функционально замещенным производным, таким как алкилгалогениды, карбонильные соединения, эпоксиды, циклопропилкетоны или аллилацетаты. Мягкие условия реакций с иодидом самария(II) позволяют использовать его в качестве селективного восстановителя применительно к субстратам, содержащим несколько функциональных групп.

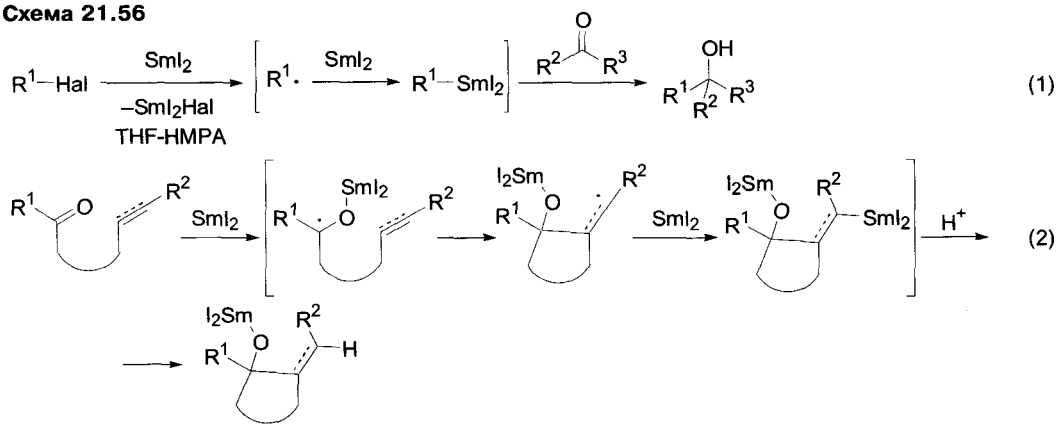
Множество синтетически полезных превращений с участием SmI_2 как одноэлектронного восстановителя условно можно разбить на две основные группы, различающиеся по типу используемых субстратов, а поэтому и природой реакционноспособных интермедиатов, образующихся на стадии восстановления.

К первой группе относятся реакции, в которых под действием двух эквивалентов SmI_2 первоначально происходит восстановление алкилгалогенида в радикал, претерпевающий повторное восстановление в соответствующий алкилсамариевый интермедиат, выступающий в качестве карбанионного реагента в реакции с карбонильным соединением (уравнение 1, схема 21.56). Такие процессы чаще используются во внутримолеку-

лярном варианте, и только для таких случаев они будут рассматриваться в настоящей главе.

Во второй группе реакций на первой стадии происходит одноэлектронное восстановление карбонильной группы альдегидов или кетонов с образованием кетильных радикалов. В этих условиях генерации образующиеся радикалы менее склонны к димеризации с образованием пинаконов по сравнению с восстановлением в присутствии натрия или магния, и при наличии в субстрате алкенового или алкинового фрагментов они легко вступают во внутримолекулярные реакции гомолитического присоединения (уравнение 2). Получающиеся при этом моноциклические радикальные интермедиаты могут инициировать циклизации полиолефиновых субстратов, либо подвергаться восстановлению вторым эквивалентом SmI_2 с последующим гашением образующегося алкилсамариевого производного каким-либо электрофилом. Чаще всего этим электрофилом является протон, источником которого служит спирт, используемый в качестве реагента или сорастворителя.

Схема 21.56

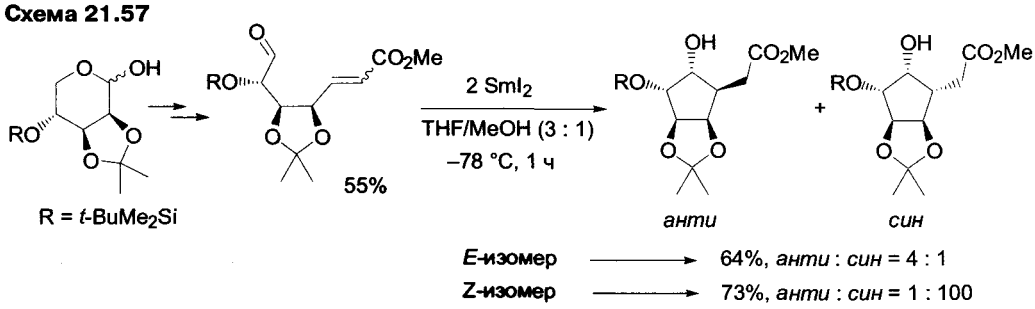


Региоселективность циклизаций с участием кетильных радикалов в целом соответствует тем общим правилам, которые были рассмотрены на схеме 21.25. Дополнительным фактором, влияющим на региоселективность образования циклических систем, а также определяющим стереоселективность этих превращений, является повышенная склонность самария, элемента с большим ионным радиусом, к образованию хелатных комплексов.

Инициируемая иодидом самария(II) циклизация субстратов, содержащих фрагмент δ,ε-ненасыщенного альдегида или кетона, протекает в очень мягких условиях, благодаря чему эта реакция широко используется как один из самых надежных методов синтеза функционально замещенных циклопентанов.

На схеме 21.57 показан пример такой циклизации, в которой в качестве субстрата был использован непредельный альдегид, полученный в две стадии из производного D-ликсозы. Результатом этой циклизации было образование полигидроксилированного производного циклопентана; реакция протекала с высокой диастереоселективностью образования новых хиральных центров. Было обнаружено, что в зависимости от конфигурации заместителей при двойной связи в исходном соединении могут быть получены

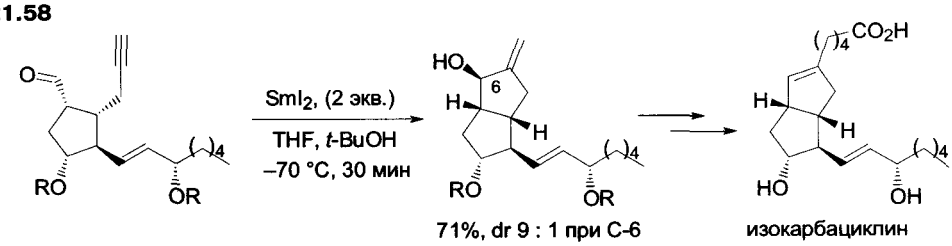
Схема 21.57



аддукты как с *син*-, так и с ***анти*-ориентацией** гидроксильной группы и карбоксиметильного заместителя.[77]

Возможность использования этинилзамещенных альдегидов как субстратов 5-*экзо*-циклизации, инициирумой SmI_2, для построения бицикло[3.3.0]октановой системы была наглядно продемонстрирована на примере получения ключевого полупродукта в синтезе изокарбациклина, синтетического аналога природного простациклина, применяемого как сосудорасширяющее средство и ингибитор агрегации тромбоцитов (схема 21.58).[78] Попытки использования других реагентов для генерации кетил-радикалов, таких как Zn/TMSCl или литийнафталенид, оказались безрезультатными.

Схема 21.58



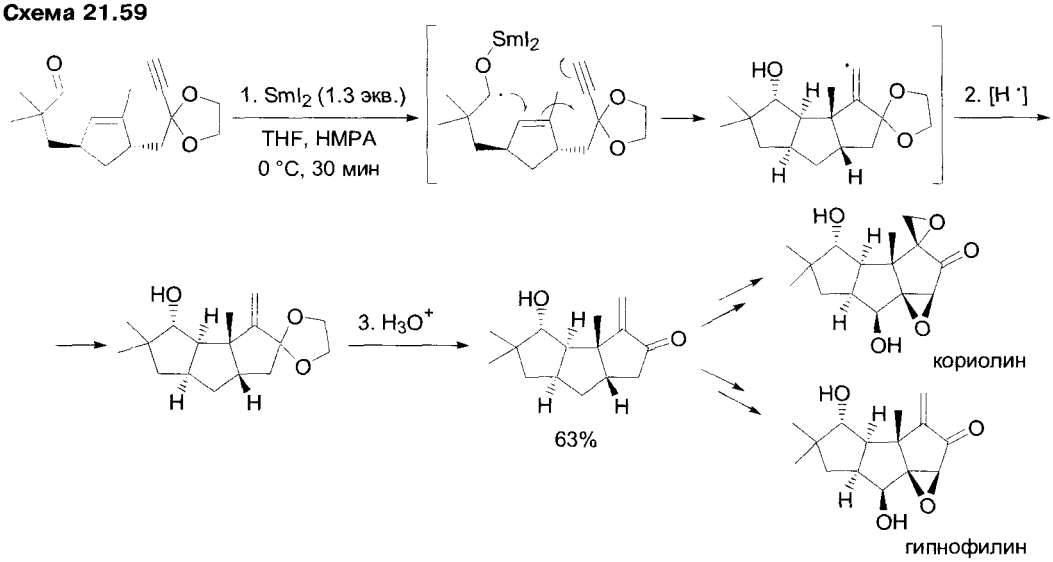
Иодид самария(II) также зарекомендовал себя как удобный реагент инициирования гомолитических циклизаций каскадного типа для полинепредельных субстратов.

Одно из таких превращений, а именно синтез линейно сочлененного триквинана хирсутанового ряда, представлен на схеме 21.59. В приведенной циклизации используется стехиометрическое количество SmI_2, а на заключительной стадии винил-радикал отрывает атом водорода от растворителя (вероятно, от тетрагидрофурана).

Этот синтез во многом сходен с ранее рассмотренным примером получения аналогичного триквинана с помощью последовательности гомолитических превращений, инициируемых системой Bu_3SnH/AIBN (схема 21.26), однако циклизация под действием самария(II) протекает уже при 0 °C (практически как титрование), и ее результатом является получение полифункционального производного, непосредственного предшественника в полном синтезе таких природных поликвинанов, как кориолин и гипнофилин.[79]

Совершенно иной тип гомолитических каскадных циклизаций был реализован в полном синтезе пионилактона B — одного из компонентов экст-

Схема 21.59



ракта корней дальневосточного растения *Paeonia albiflora* Pallas, используемого в народной медицине в качестве обезболивающего средства.

В последовательности превращений, представленной на схеме 21.60, на начальном этапе происходит 5-*экзо*-циклизация, инициированная одноэлектронным восстановлением кетогруппы. Получающийся при этом интермедиат, содержащий циклопропилметил-радикал, претерпевает изомеризацию с образованием более стабильного циклогексил-радикала, который далее взаимодействует с этинильной группой, давая бициклический аддукт.[80] Как и во многих других случаях, критичным для проведения этого превращения оказалось использование ГМФТА в качестве сорастворителя (в чистом ТГФ не наблюдалось образования требуемого продукта, а замена ГМФТА на диметилпропиленмочевину приводила к значительному уменьшению выхода и снижению стереселективности).

Хорошей иллюстрацией полифункциональности иодида самария(II) как одноэлектронного восстановителя может служить синтез грайянотоксина III, дитерпена с уникальным тетрациклическим скелетом, и к тому же содержащим богатый набор гидроксильных групп (схема 21.61).[81]

Схема 21.60

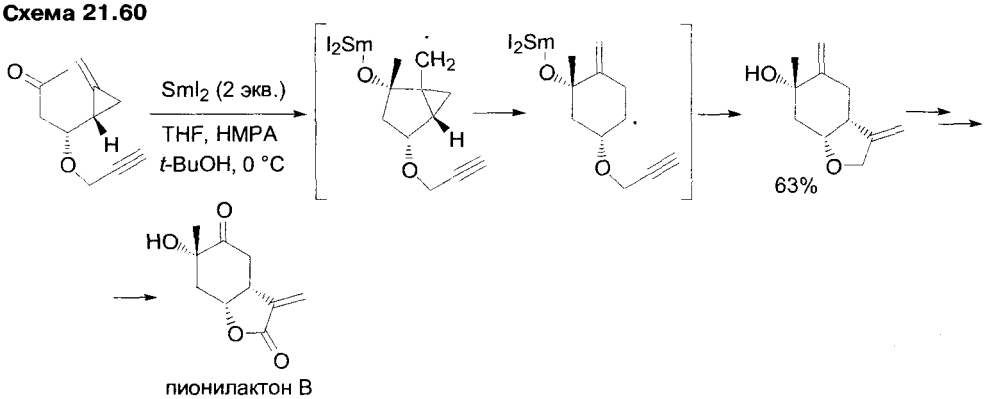
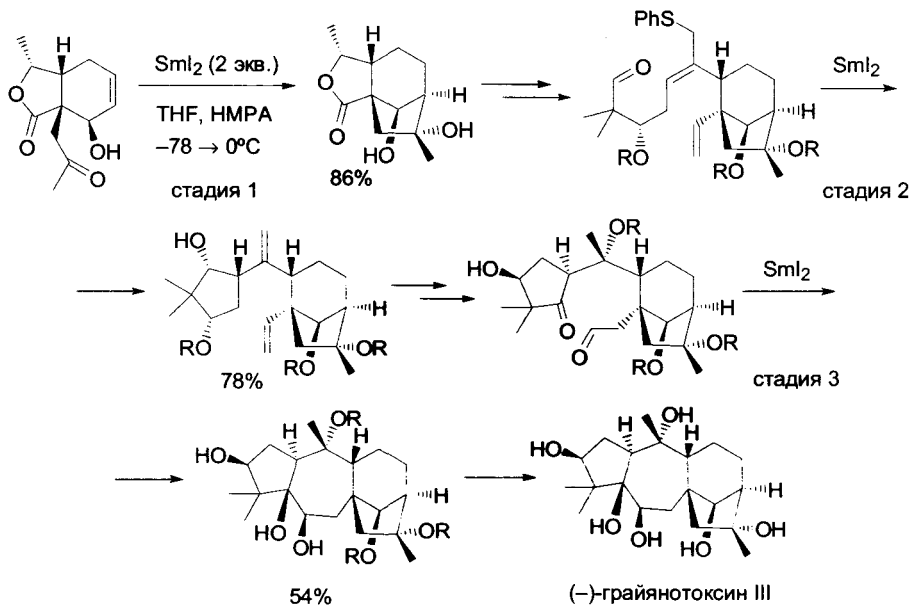


Схема 21.61



Внутримолекулярная атака кетил-радикала по двойной связи циклогексенового фрагмента приводила к бицикло[3.2.1]октановой системе (стадия 1). Полученный аддукт с помощью последовательности реакций наращивания углеродной цепи превращали в субстрат для следующей гомолитической циклизации. Благодаря наличию фенилтиогруппы в аллильном фрагменте субстрата результатом второй стадии циклизации было не только замыкание пятичленного цикла, но и элиминирование этого заместителя с образованием двойной связи, необходимой для последующей функционализации молекулы. Наконец, SmI_2 был также применен для образования семичленного цикла, но на этот раз он выполнял роль реагента, инициирующего внутримолекулярную пинаконовую конденсацию (стадия 3). Подчеркнем, что конденсация была фактически завершающей стадией синтеза, ибо продукт реакции содержал не только углеродный скелет целевой молекулы, но и полный набор кислородсодержащих заместителей.

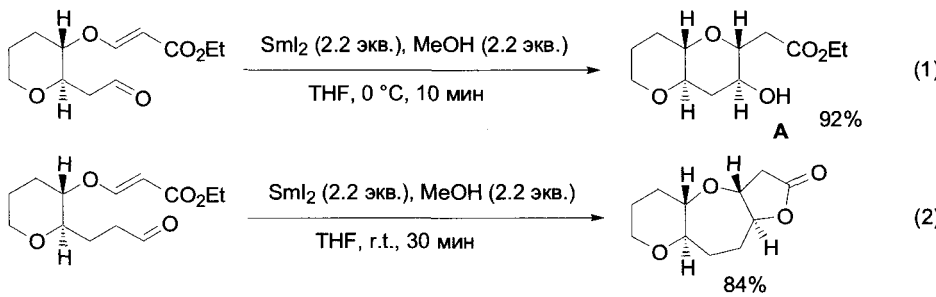
К безусловным достоинствам SmI_2 как реагента в этом синтезе относится практически полная диастереоселективность создания новых хиральных центров на всех стадиях циклизации.

Ранее мы уже обсуждали проблемы, связанные с синтезом полициклических полиэфиров, и возможности использования в их синтезе гомолитических циклизаций, инициируемых ацил-радикалами, для формирования тетрагидропирановых или оксепановых фрагментов (см. схему 21.40). Альтернативный, а по ряду аспектов и предпочтительный вариант решения этих задач, получивший развитие в последние годы, основан на реакциях, инициируемых SmI_2.

В этом подходе в качестве субстратов используются альдегиды или кетоны, содержащие β-алкоксиакрилатные фрагменты. Для таких субстратов внутримолекулярная циклизация легко протекает в стандартных условиях генерации кетил-радикалов при обработке иодидом самария(II).

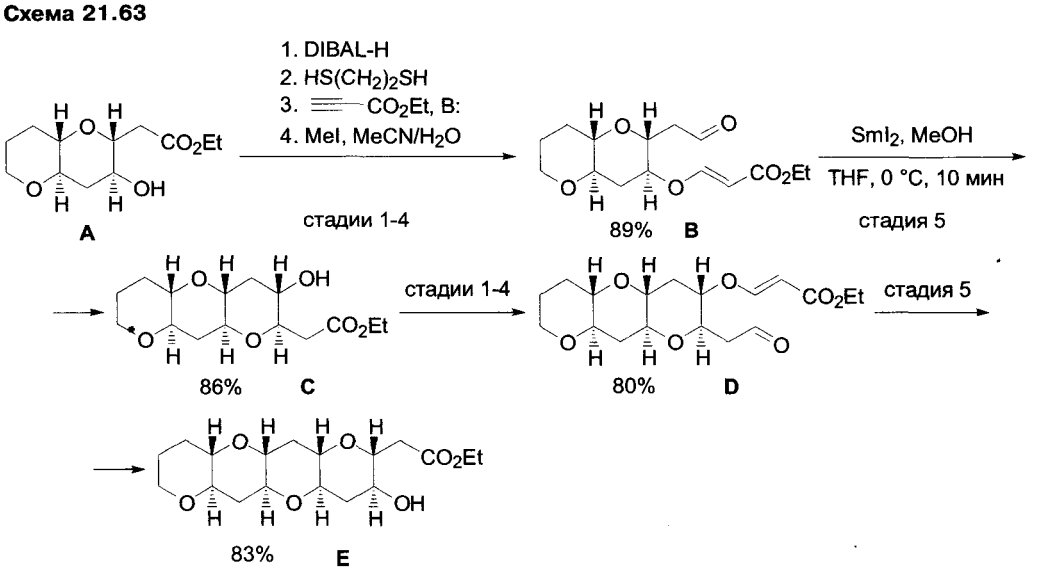
На схеме 21.62 приведены примеры, показывающие эффективность циклизации в синтезе полиэфиров бициклического ряда из 2,3-*транс*-дизамещенных производных тетрагидропирана. Наиболее важной особенностью этих превращений является высокая стереоселективность образования системы двух тетрагидропирановых циклов (уравнение 1) [82] или тетрагидропиранового и оксепанового циклов (уравнение 2) [83] с *транс*-расположением этоксикарбонилметильного и гидроксильного заместителей во вновь образованном гетероцикле.

Схема 21.62



Характер и расположение функциональных групп в бициклических продуктах сделал возможным их превращение в субстраты следующей стадии циклизации. На схеме 21.63 представлена стандартная последовательность реакций, которая позволила с высоким суммарным выходом осуществить превращение продукта **A** в **B**. Циклизация последнего под действием иодида самария(II) протекала без осложнений, давая трициклический полиэфир **C**, который далее с помощью той же последовательности стадий 1–5 был превращен в полиэфир **E**, содержащий систему четырех *транс*-сочлененных тетрагидропирановых циклов.[82,83]

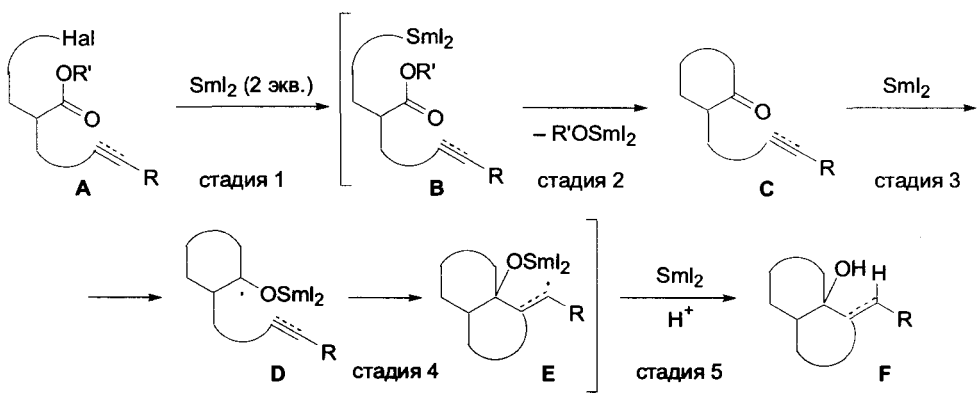
Схема 21.63



В заключение рассмотрим те новые возможности каскадных превращений, которые удалось разработать благодаря способности SmI_2 инициировать одноэлектронное восстановление как алкилгалогенидов, так и карбонильной группы.

В качестве субстратов в этих превращениях используются эфиры карбоновых кислот, содержащие ω-галогеналкильный заместитель и алкенильный (или алкинильный) фрагмент (схема 21.64). Первой стадией такого каскада является превращение субстрата **A** в карбанионный интермедиат **B** в результате последовательности двух реакций одноэлектронного восстановления алкилгалогенидного фрагмента двумя эквивалентами иодида самария(II). Внутримолекулярное взаимодействие возникающего карбанионного центра со сложноэфирной группой протекает по схеме нуклеофильного замещения по ацильной группе и приводит к циклическому кетону **C** (стадия 2). Благодаря наличию в среде избытка иодида самария этот кетон подвергается восстановлению в кетил-радикал **D** (стадия 3), который далее присоединяется по кратной связи алкинового (или алкенового) фрагмента с образованием радикала **E** (стадия 4) с последующим его восстановлением (стадия 5). Конечным результатом рассмотренной цепочки является образование бициклической системы из ациклического полифункционального предшественника.[84]

Схема 21.64

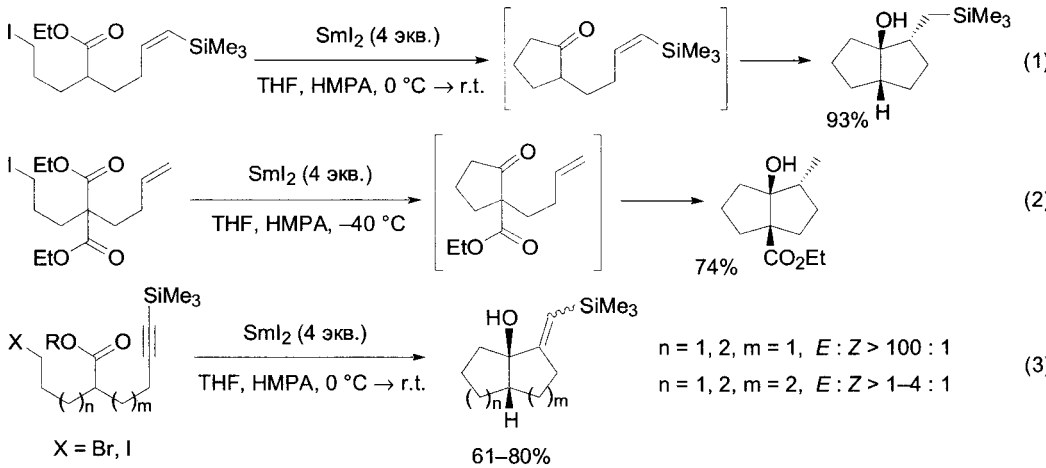


Далее рассмотрены типичные примеры применения каскадных превращений как удобного пути синтеза функционально замещенных би- и полициклических соединений.

Так, в уравнении 1 на схеме 21.65 показана циклизация ациклического субстрата (легко получаемого из доступных предшественников — 5-хлорвалерата и 4-иод-1-триметилсилилбут-1-ина), которая приводит с полной диастереоселективностью к производному бицикло[3.3.0]октана, содержащему гидроксильную группу в голове мостика.[85]

Аналогичный продукт, но содержащий функциональные группы в обеих головах мостика, может быть получен при циклизации родственного предшественника с дополнительной этоксикарбонильной группой (уравнение 2). Синтез этого предшественника из диэтилмалоната потребовал всего лишь двух стадий.

Схема 21.65

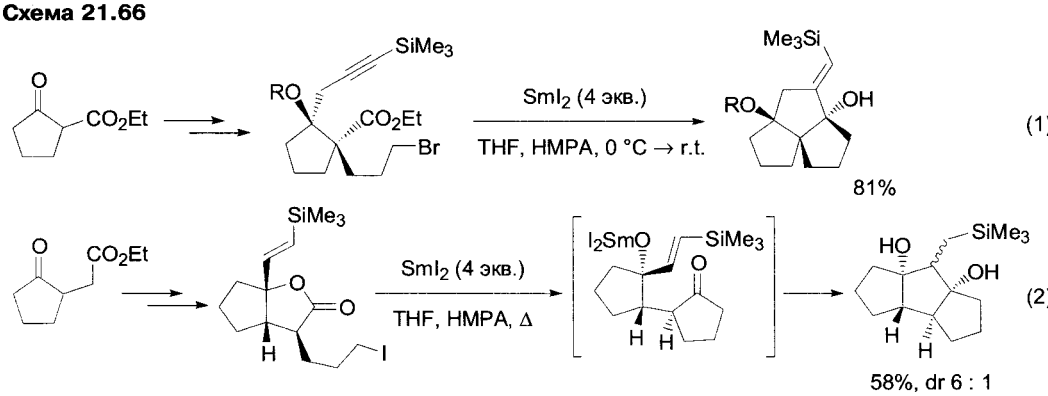


Сходным образом протекают каскадные превращения для соединений, содержащих силилированный алкиновый фрагмент вместо двойной связи (уравнение 3).[85] В этом превращении также наблюдается исключительное образование *цис*-сочлененной бициклической системы, однако оказалось, что стереохимия завершающей стадии присоединения по тройной связи может варьироваться в зависимости от природы субстрата.

Не менее успешным оказалось применение рассмотренного подхода для решения задачи синтеза ангулярно или линейно сочлененных трициклопентаноидов. Понятно, что в качестве субстратов для таких синтезов было необходимо использовать функционально замещенные производные циклопентана, причем взаимное расположение трех реагирующих функциональных групп (сложноэфирной, непредельного и галогеналкильного фрагментов) и определяло особенности продуктов.

Действительно, было найдено, что синтез ангулярно сочлененного триквинана может быть осуществлен на основе производного циклопентанкарбоновой кислоты (уравнение 1, схема 21.66), получаемого в четыре стадии из доступного эфира 2-оксоциклопентанкарбоновой кислоты. Целевой

Схема 21.66



триквинан был получен с хорошим выходом в виде индивидуального диастереомера.[85]

Субстратом для синтеза линейно сочлененного триквинана служил бициклический лактон, который был получен из эфира 2-оксоциклопентилуксусной кислоты в три стадии (уравнение 2). В данном случае оказалось, что образование требуемой трициклической системы не происходит в обычных условиях инициирования каскадного превращения, и реакцию удалось провести лишь в условиях постепенного прибавления лактона к раствору иодида самария(II) при температуре кипения применяемой смеси растворителей. Хотя даже в этих условиях циклизация протекала со сравнительно невысоким выходом, представляется интересным сам факт образования продукта, содержащего очень нестабильную систему *транс-анти-цис*-сочлененных циклов, что говорит о кинетическом контроле на стадии кетил-олефиновой циклизации.

21.5 Литература

1. (a) M.Gomberg *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757; (b) M.Gomberg, Organic Radicals, *Chem. Rev.* **1925**, *1*, 91-141
2. J.M.McBride, The Hexaphenylethane Riddle, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2009-2022
3. H. Kolbe, *Lieb. Ann.* **1849**, *69*, 257
4. (a) A.K.Vijh, B.E.Conway, Electrode Kinetic Aspects of the Kolbe Reaction, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 623–664; (b) H.-J.Schafer, Recent Contributions of Kolbe Electrolysis to Organic Synthesis, *Top. Curr. Chem.* **1990**, *152*, 91; (c) Г.Э.Свадковская, С.А.Войткевич, Электролитическая конденсация карбоновых кислот, *Усп. хим.* 1960, 364-403; (d) Б.Уидон, Электролитическая конденсация по Кольбе, Успехи органической химии. — М.: ИЛ, 1963, т. 1, 9-44
5. J.Knolle, H.J.Schdfer *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 758
6. G.Stork, A.Meisels, J.E.Davies *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3419
7. C.Glazer, *Lieb. Ann.* **1870**, *154*, 137
8. A.Bayer *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 50
9. Г.Эглинтон, В.Макрае, Конденсация ацетиленовых соединений, Успехи органической химии. — М.: Мир, 1966, т. 4, 239-342
10. D.O'Krongly, S.R.Denmeade, M.Y.Chiang, R.Breslow *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5544
11. (a) W.P.Neumann, Tri-*n*-butyltin Hydride as Reagent in Organic Synthesis, *Synthesis* **1987**, 665-683; (b) B.Giese, Syntheses with Radicals: C-C Bond Formation via Organotin and Organomercury Compounds, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 553-565
12. C.Olivier, P.Renaud, Organoborane as a Source of Radicals, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415-3434
13. K.Miura, Y.Ichinose, K.Nozaki, K.Fugami, K.Oshima, K.Utimoto *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 143
14. P.A.Baguley, J.C.Walton, Flight from the Tyranny of Tin: The Quest for Practical Radical Sources Free from Metal Encumberance, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3072–3092
15. (a) C.Chatgilialoglu, D.Griller, M.Lesage *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3641; (b) B.Giese, B.Kopping, C.Chatgilialoglu *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 681; (c) C.Chatgilialoglu, Organosilanes as Radical-Based Reducing Agents in Synthesis, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188-194
16. J.Barluenga, M.Yus, Free Radical Reactions of Organomercurials, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 487-509
17. B.Giese, J.A.González-Gymez, T.Witzel *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 69
18. (a) S.D.Burke, W.F.Fobare, D.M.Armistead *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3348; (b) B.Giese, J.Dupuis *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 622
19. G.E.Keck, A.M.Tafesh *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5845
20. Y.Guindon, J.-F.Lavallée, L.Boisvert, C.Chabot, D.Delorme, C.Yoakim, D.Hall, R.Lemieux, B.Simoneau *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 27
21. B.Giese, The Stereoselectivity of Intermolecular Free Radical Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 969-980

22. N.A.Porter, B.Giese, D.P.Curran, Acyclic Stereochemical Control in Free-Radical Reactions, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 296-304
23. (a) N.A.Porter, D.M.Scott, B.Lacher, B.Giese, H.G.Zeitz, H.J.Lindner *J. Amer. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8311; (b) B.Giese, M.Zehnder, M.Roth, H.G.Zeitz *J. Amer. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6741
24. (a) M.P.Sibi, C.P.Jasperse, J.Ji *J. Amer. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10779; Другие примеры радикальных процессов с использованием хиральных оксазолидинонов см.: (b) M.P.Sibi, J.Ji *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6090; (c) M.P.Sibi, J.Ji *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 190; (d) M.P.Sibi, J.Ji *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 274
25. J.H.Wu, R.Radinov, N.A.Porter *J. Amer. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029
26. M.P.Sibi, N.A.Porter, Enantioselective Free Radical Reactions, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 163-171
27. (a) M.P.Sibi, J.Ji *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3800; (b) M.P.Sibi, J.Chen *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9472
28. (a) B.Giese, K.Heuck *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1829; (b) B.Giese, K.Heuck *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3759
29. (a) B.Giese, U.Lüning *Synthesis* **1982**, 735; (b) B.Giese, K.Heuck, H.Lenhardt, U.Lьning *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2132
30. B.Giese, K.Heuck *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1572
31. (a) S.Danishefsky, E.Taniyama, R.R.Webb *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 11; (b) S.Danishefsky, E.Taniyama *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 15
32. (a) B.Giese, H.Horler, W.Zwick *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 931; (b) B.Giese, H.Horler *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4025
33. C.P.Jasperse, D.P.Curran, T.L.Fevig, Radical Reactions in Natural Product Synthesis, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237–1286
34. A.L.J.Beckwith, C.H.Schiesser *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3925
35. D.P.Curran, D.M.Rakiewicz *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3943
36. D.P.Curran, M.H.Chen, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4991
37. (a) D.P.Curran, S.-C.Kuo *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5653; (b) О синтезе пропелланових триквинанов см. C.P.Jasperse, D.P.Curran *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5601
38. G.Stork, N.H.Baine, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2321
39. (a) G.Stork, R.Mook, S.A.Biller, S.D.Rychnovsky *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741; (b) Y.Ueno, K.Chino, M.Watanabe, O.Moriya, M.Okawara *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5564
40. G.Stork, M.Kahn *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 500
41. J.S.Yadav, T.K.Praveen Kumar, V.R.Gadgil *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3687
42. (a) G.Stork, P.M.Sher, H.L.Chen *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384; (b) G.E.Keck, D.A.Burnett *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2958
43. M.Bols, T.Skrydstrup, Silicon-Tethered Reactions, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253-1277
44. H.Nishiyama, T.Kitajima, M.Matsumoto, K.Itoh *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2298
45. G.Stork, M.J.Sofia *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6826
46. K.Tamao, K.Maeda, T.Yamaguchi, Y.Ito *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4984
47. (a) M.Journet, M.Malacria *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3085; (b) G.Agnel, M.Malacria *Synthesis* **1989**, 687
48. M.Journet, W.Smadja, M.Malacria *Synlett* **1990**, 320
49. S.Wu, M.Journet, M.Malacria *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8601
50. (a) Другие примеры полициклизаций с участием бромметилсилиловых эфиров пропаргиловых спиртов приведены в обзоре: M.Malacria, Selective Preparation of Complex Polycyclic Molecules from Acyclic Precursors via Radical Mediated- or Transition Metal-Catalyzed Cascade Reactions, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289-306; (b) Подробное обсуждение каскадных радикальных процессов см. в обзоре: A.J.McCarroll, J.C.Walton, Programming Organic Molecules: Design and Management of Organic Synthesis through Free-Radical Cascade Processes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2224-2248
51. C.Chatgilialoglu, D.Crich, M.Komatsu, I.Ryu, Chemistry of Acyl Radicals, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991-2070
52. D.L.Boger, R.J.Mathvink *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1429
53. M.Ohtsuka, Y.Takekawa, K.Shishido *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5803

54. P.A.Evans, J.D.Roseman, L.T.Garber *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4880
55. L.Chen, B.Gill, G.Pattenden *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2593
56. (a) S.Handa, G.Pattenden *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 843; (b) G.Pattenden, L.Roberts, A.J.Blake *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 863; (b) A.Batsanov, L.Chen, G.Bryon, G.Pattenden *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 45; (c) L.Chen, B.Gill, G.Pattenden, H.Simonian *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 31; (d) G.Pattenden, L.Roberts *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4191
57. (a) J.B.Bush, H.Finkbeiner *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5903; (b) E.I.Heiba, R.M.Dessau, W.J.Koehl *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5905
58. (a) Ш.О.Баданян, Г.Г.Меликян, Д.А.Мкртчян, Функционализация непредельных систем карбонильными соединениями в присутствии ацетата марганца(III), *Усп. хим.* **1989**, *58*, 475-495; (b) G.G.Melikyan, Manganese(III) Mediated Reactions of Unsaturated Systems, *Synthesis* **1993**, 833-850; (c) J.Iqbal, B.Bhatia, N.K.Nayyar, Transition Metal-Promoted Free-Radical Reactions in Organic Synthesis: The Formation of Carbon–Carbon Bonds, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519-564
59. B.B.Snider, Manganese(III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclizations, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-364
60. E.J.Corey, M.C.Kang *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5384
61. L.A.Paquette, A.G.Schaefer, J.P.Springer *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5567
62. (a) М.Г.Виноградов, И.П.Ковалев, Г.И.Никишин *Изв. Акад. Наук, Сер. Хим.* **1984**, 384; (b) М.Г.Виноградов, В.И.Долинко, Г.И.Никишин *Изв. Акад. Наук, Сер. Хим.* **1984**, 2065
63. (a) R.Mohan, S.A.Kates, M.A.Dombroski, B.B.Snider *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 845; (b) B.B.Snider, Q.Zhang, M.A.Dombroski *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4195
64. B.B.Snider, R.Mohan, S.A.Kates *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3659
65. B.B.Snider, Q.Zhang *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5921
66. M.A.Dombroski, S.A.Kates, B.B.Snider *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2759
67. (a) P.A.Zoretic, X.Weng, M.L.Caspar, D.G.Davis *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4819; (b) P.A.Zoretic, Z.Shen, M.Wang, A.A.Ribeiro *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2925
68. J.J.Bloomfield, D.C.Owsley, J.N.Nelke, The Acyloin Condensation, *Org. React.* **1976**, *23*, 259-403
69. (a) J.J.Bloomfield *Tetrahedron Lett.* **1968**, 587; (b) J.J.Bloomfield *Tetrahedron Lett.* **1968**, 591; (c) K.Rühlmann, Die Umsetzung von Carbonsäureestern mit Natrium in Gegenwart von Trimethylchlorsilan, *Synthesis* **1971**, 236-253
70. (a) J.E.MacMurry, Carbonyl-Coupling Reactions Using Low-Valent Titanium, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524; (b) J.E.MacMurry, Titanium-Induced Dicarbonyl Coupling Reactions, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 405-411; (c) D.Lenoir, The Application of Low-Valent Titanium Reagents in Organic Synthesis, *Synthesis*, **1989**, 883-897
71. (a) D.Lenoir *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 411; (b) H.Wenck, A.De Meijere, F.Gerson, R.Gleiter *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 335
72. J.E.McMurry, M.P.Fleming *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708
73. Y.-J.Wu, D.J.Burnell *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4369
74. J.E.McMurry, G.K.Bosch *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4885
75. (a) P.Girard, J.L.Namy, H.B.Kagan *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693; (b) H.Kagan, Twenty-five Years of Organic Chemistry with Diiodosamarium: an Overview, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372
76. (a) A.Krief, A.-M.Laval, Coupling of Organic Halides with Carbonyl Compounds Promoted by SmI_2, the Kagan Reagent, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745-777; (b) G.A.Molander, C.R.Harris, Sequencing Reactions with Samarium(II) Iodide, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3321-3354; (c) D.J.Edmonds, D.Johnston, D.J.Procter, Samarium(II)-iodide-mediated Cyclizations in Natural Product Synthesis, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371-3403
77. E.J.Enholm, A.Trivellas *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6463
78. K.Bannai, T.Tanaka, N.Okamura, A.Hazato, S.Sugiura, K.Manabe, K.Tomimori, Y.Kato, S.Kurozumi, R.Noyori *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6689
79. T.L.Fevig, R.L.Elliott, D.P.Curran *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5064
80. R.J.Boffey, W.G.Whittingham, J.D.Kilburn *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 487
81. T.Kan, S.Hosokawa, S.Nara, M.Oikawa, S.Ito, F.Matsuda, H.Shirahama *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5532
82. (a) N.Hori, H.Matsukura, G.Matsuo, T.Nakata *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2811; (b) G.Matsuo, N.Hori, T.Nakata *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8859

83. (a) N.Hori, H.Matsukura, G.Matsuo, T.Nakata *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1853; (b) Подробнее об использовании SmI_2 в синтезе гамбериновых кислот см.: K.Sato, M.Sasaki *Angew. Chem Int. Ed.* **2007**, *46*, 2518
84. T.Skrydstrup, New Sequential Reactions with Single-Electron-Donating Agents, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 345-347
85. G.A.Molander, C.R.Harris *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4059

Глава 22. Реакция Дильса–Альдера. Часть I

22.1 Введение 605
22.2 Основные закономерности реакции 607
22.2.1 Общая характеристика [4+2]-циклоприсоединения 607
22.2.2 Реакционная способность диенов и диенофилов 609
22.2.3 Стереохимия и региоселективность 612
22.2.4 Кислоты Льюиса как катализаторы диенового синтеза 618
22.2.5 Асимметрический диеновый синтез 621
22.3 Дополнительные синтетические возможности диенового синтеза 631
22.4 Литература 640

22.1 Введение

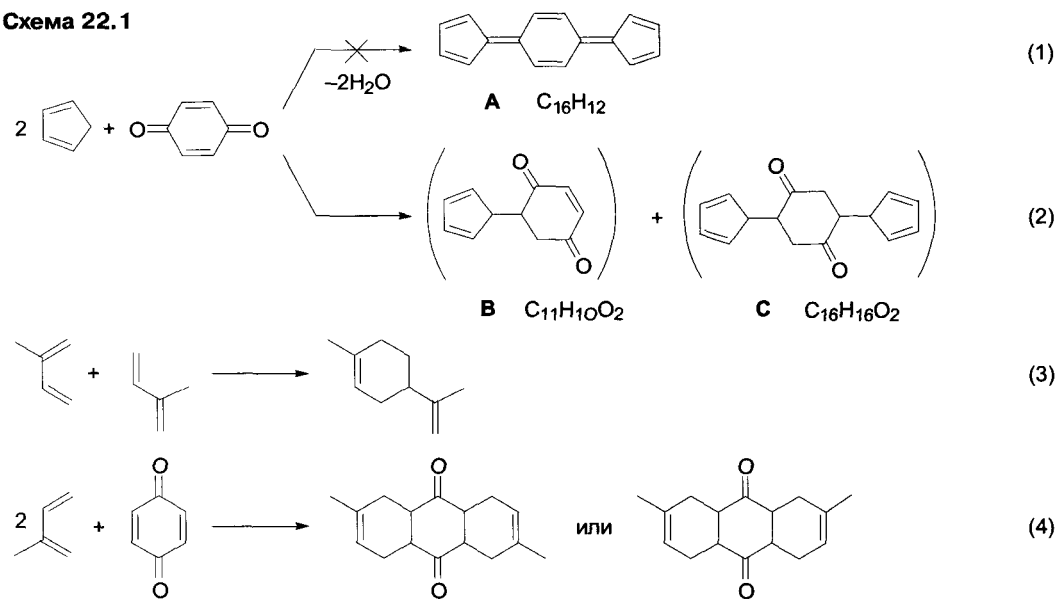
Среди методов синтеза циклических соединений особое место занимает [4+2]-циклоприсоединение как реакция, надежно обеспечивающая возможность построения 6-членного циклического фрагмента.

Интересна и во многом поучительна история открытия этой реакции.[1] Первое указание на возможность образования продуктов присоединения при взаимодействии 1,3-диенов с сопряженными енонами было получено в 1902 г. в лаборатории проф. И.Тиле в диссертационной работе аспиранта В.Альбрехта «О циклопентадиенхинонах». Первоначальной целью этого исследования было получение сопряженного полиена нового типа путем конденсации циклопентадиена с бензохиноном по аналогии с известной реакцией циклопентадиена с кетонами, приводящей к образованию фульвенов. Однако вместо ожидаемого углеводорода **A** (уравнение 1, схема 22.1), были получены два дикетона, состав которых отвечал присоединению атома водорода и одной или двух молекул циклопентадиена по двойным связям хинона. Строение этих аддуктов установить не удалось, и им были ошибочно приписаны структуры **B** и **C** (уравнение 2). Поскольку этот результат явно не вписывался в тематику лаборатории Тиле, работа не получила какого-либо развития за пределами диссертационного исследования Альбрехта.

К числу ранних примеров превращений, которые, как мы теперь знаем, также являются частными случаями [4+2]-циклоприсоединения, относятся циклодимеризация изопрена, наблюдавшаяся С.В.Лебедевым в 1910 г. (уравнение 3), и образование циклоаддукта при взаимодействии изопрена с бензохиноном, описанное Г.фон Эйлером и К.Джозефсоном в 1920 г. (уравнение 4).

Однако все эти наблюдения еще не могли считаться открытием новой реакции, поскольку никто из предшественников Дильса и

Схема 22.1

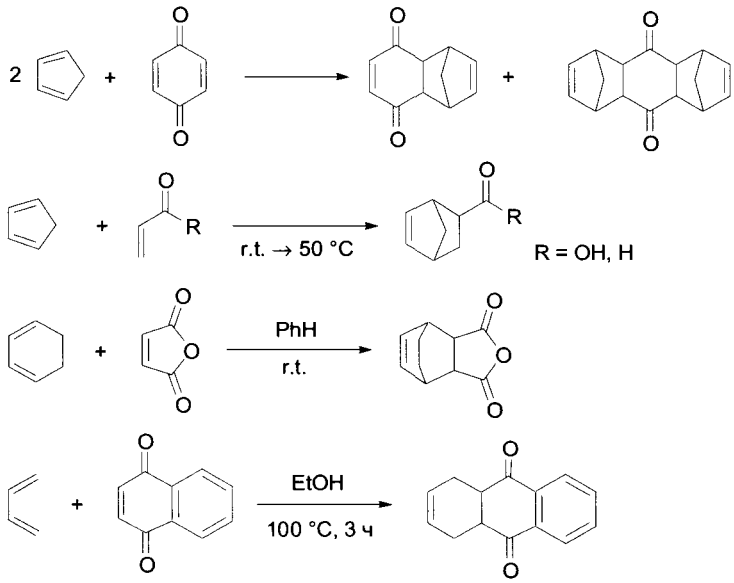


Альдера не вышел за пределы простой констатации полученных экспериментальных результатов и, несмотря на их очевидную новизну, не увидел в обнаруженных фактах указания на существование принципиально новой закономерности. В этой связи можно только согласиться со словами Дж.Берсона в работе, посвященной открытию реакции Дильса–Альдера: «... железный закон науки: открытие — это не только находка, но и осознание значимости найденного» («*... an iron law of science: the discovery is both a finding and a recognition of the finding*»).[1]

В 1928 г. в журнале *Justus Liebigs Annalen der Chemie* появилась статья Отто Дильса и Курта Альдера «Синтезы в ряду гидроароматических соединений» («*Synthesen in der hydroaromatischen Reihe*»), в которой были изложены результаты систематического исследования реакции образования циклоаддуктов при взаимодействии 1,3-диенов с сопряженными кетонами.[2] Авторы этой статьи, в отличие от своих предшественников, с самого начала полностью отдавали себе отчет в новизне и значимости изучаемого ими превращения. Уже в их первой публикации были не только приведены данные, свидетельствующие об общности реакции циклоприсоединения (см. примеры, приведенные на схеме 22.2), но и с полной определенностью было заявлено о перспективности использования этого превращения в синтезе сложных природных соединений. Интересно, что авторы также попытались оставить за собой прерогативу проведения исследований в этой области, заявив в конце статьи: «*Мы со всей определенностью оставляем за собой права на использование открытой нами реакции для решения этих синтетических проблем*».

В последующие годы благодаря фундаментальным работам Дильса и Альдера, заслуженно увенчанным Нобелевской премией в 1950 г., были установлены основные закономерности обнаруженной ими новой реакции и показана широта возможностей ее применения как универсального метода синтеза производных циклогексена. Однако, как и можно было ожидать, Дильсу и Альдеру не удалось сохранить (да этого и не могло случиться!)

Схема 22.2



монополию на исследования в этой области, и уже вскоре после их главных публикаций самые различные аспекты синтетического использования реакции диенового синтеза стали предметом исследований во множестве лабораторий по всему миру. Действительно, из более чем 300 ссылок, приведенных в обзоре 1944 г., лишь около 100 относятся к работам, выполненным в лаборатории Дильса и Альдера.[3,4]

22.2 Основные закономерности реакции

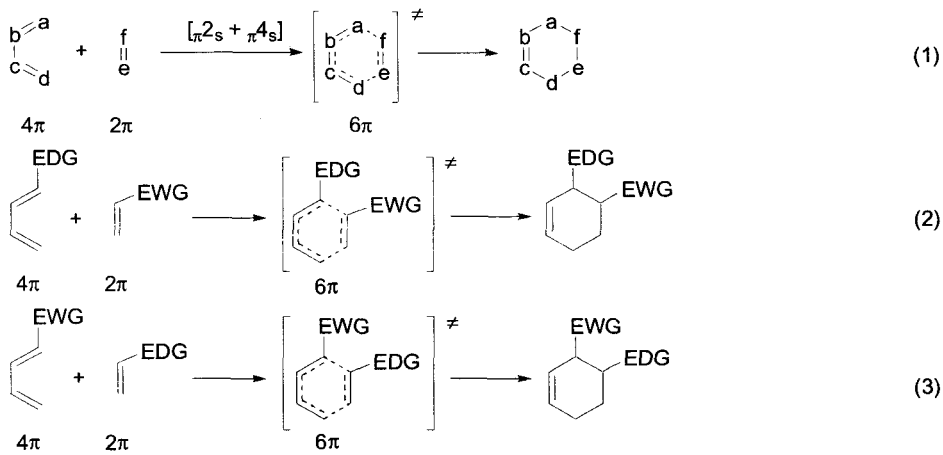
22.2.1 Общая характеристика [4+2]-циклоприсоединения

Подробное рассмотрение препаративных аспектов применения различных вариантов реакции Дильса–Альдера, закономерностей ее протекания и механизма — эти вопросы стали предметом обсуждения в десятках обзоров и многих солидных монографиях.[5] Учитывая это обстоятельство, а также естественные ограничения объема нашей книги, мы остановимся лишь на тех основных характеристиках реакции, которые представляются наиболее существенными при обсуждении особенностей ее использования как препаративного метода.

В уравнении 1 на схеме 22.3 в обобщенном виде представлен механизм [4+2]-циклоприсоединения как согласованного процесса взаимодействия 4π- и 2π-компонентов, проходящего через квазиароматическое переходное состояние.[6] При этом в составе как одного, так и другого компонента может содержаться один или несколько гетероатомов в любом из положений a–f.

В классической реакции Дильса–Альдера в качестве 4π-компонента обычно используется электронообогащенный 1,3-диен, а 2π-компонентом служит непредельное соединение (диенофил), содержащее сопряженную электроноакцепторную группу (уравнение 2). Менее распространен вариант, в котором полярность компонентов обращена, т.е. когда диенофил

Схема 22.3



содержит электронодонорные группы, а диен — электроноакцепторные (уравнение 3).

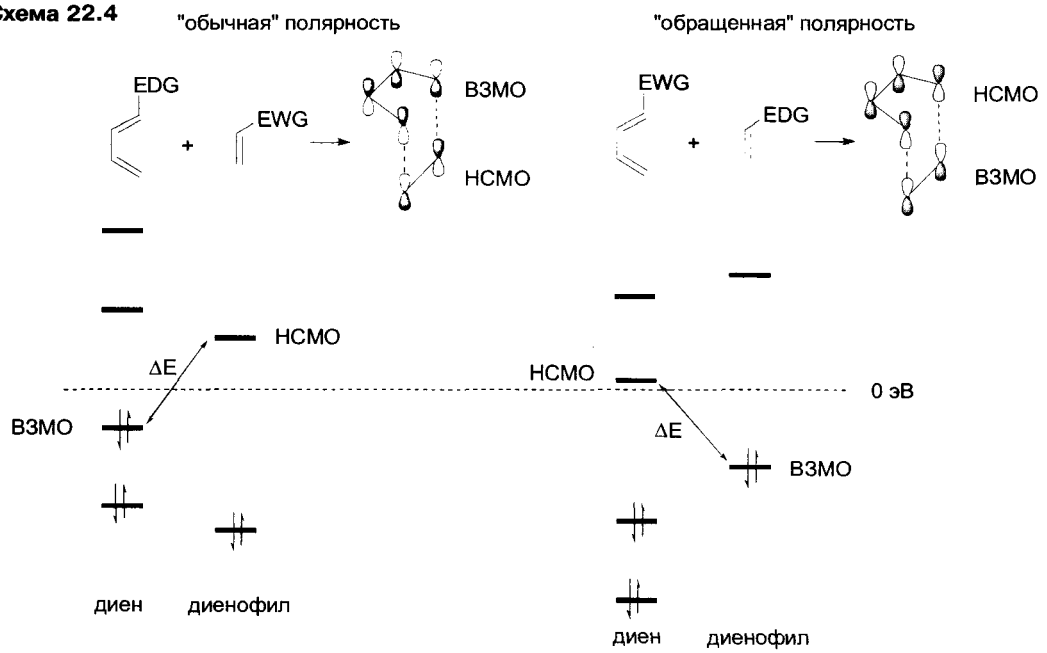
Механизм реакции [4+2]-циклоприсоединения может быть адекватным образом проанализирован в терминах теории граничных молекулярных орбиталей. Это — совершенно отдельная тема, которая подразумевает обсуждение механизма органических реакций. Мы не имеем возможности сколько-нибудь подробно останавливаться ни на основах этой теории, ни на деталях расчетных методов, а вынуждены ограничиться лишь схематическим изложением тех концептуально важных выводов, которые позволяют понять особенности протекания реакции в зависимости от природы ее субстратов и условий проведения.

На схеме 22.4 представлено описание двух вариантов реакции Дильса–Альдера в терминах теории граничных орбиталей.[5g,7] В случае реакции с участием электронодонорных диенов и электроноакцепторных диенофилов основной вклад в энергию образования переходного состояния вносит взаимодействие высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) диена и низшей свободной молекулярной орбиталью (НСМО) диенофила, так как эти орбитали менее всего различаются по энергии. Для обращенного по полярности варианта реакции по той же причине доминирующим является взаимодействие ВЗМО диенофила с НСМО диена.

Из такого рассмотрения следует, в частности, что изменения в характере заместителей в субстратах реакции должны приводить к совершенно различным эффектам для этих двух типов [4+2]-циклоприсоединения. Так, классическая реакция Дильса–Альдера должна ускоряться по мере увеличения донорной способности диена при повышении энергии его ВЗМО. При этом, естественно, в реакции Дильса–Альдера с обращенной полярностью активность этого диена как субстрата будет снижаться. Аналогичным образом возможно проанализировать влияние природы заместителей в диенофиле на его активность в реакциях этих двух типов.

Далее мы будем главным образом рассматривать препаративные особенности [4+2]-циклоприсоединения в варианте обычной полярности реагентов.

Схема 22.4



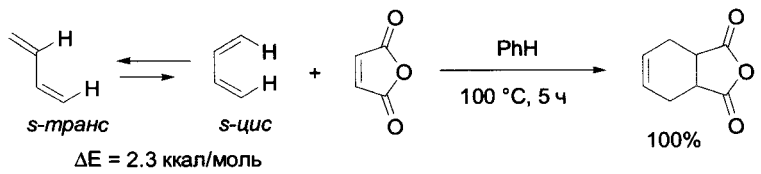
22.2.2 Реакционная способность диенов и диенофилов

Перекрывание молекулярных орбиталей в согласованном [4+2]-циклоприсоединении оптимальным образом может быть обеспечено для планарной *s-цис*-конформации 1,3-диена (буква *s* обозначает одинарную связь) (схема 22.5). Это условие лучше всего выполняется для циклопентадиена, который и является одним из самых активных диенов в классической реакции Дильса–Альдера. Заметно менее активен циклогекса-1,3-диен, а при переходе к ациклическим 1,3-диенам, существующим в виде равновесной смеси двух ротамеров в конформациях *s-цис* и *s-транс*, скорость реакции может снижаться на 2–3 порядка (ср. условия соответствующих реакций на схеме 22.2).

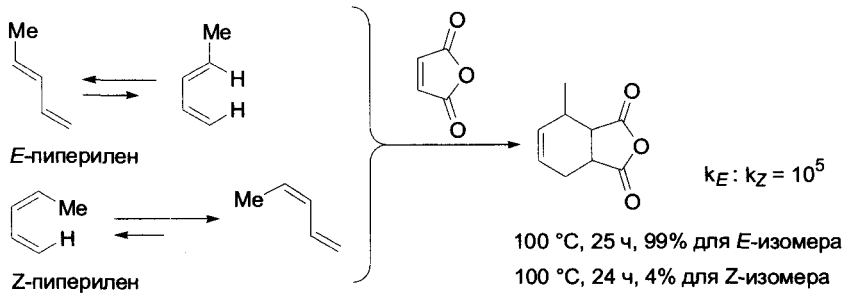
В случае 1,3-бутадиена различие в стабильности этих ротамеров невелико, как и высота энергетического барьера их взаимопревращения, что и обеспечивает возможность использования этого субстрата в реакциях с широким кругом диенофилов (например, уравнение 1, схема 22.5). Очень значительны различия в реакционной способности *Z*- и *E*-изомеров ациклических 1-алкилзамещенных диенов. Так, *E*-пиперилен количественно реагирует с малеиновым ангидридом, в то время как реакция с *Z*-изомером протекает в незначительной степени даже в условиях длительного нагревания при 100 °C, что очевидно обусловлено крайней невыгодностью *s-цис*-конформации для последнего (уравнения 2). Такое различие в реакционной способности позволяет выделять чистый *Z*-пиперилен из смеси *Z*- и *E*-изомеров путем обработки ее малеиновым ангидридом.[8]

Еще менее выгодна *s-цис*-конформация для 2,3-ди-*трет*-бутилбута-1,3-диена (уравнение 3), чем, очевидно, и обусловлена его полная неспособность реагировать с малеиновым ангидридом даже при длительном нагревании при 145–195 °C. Этот факт кажется особенно примечательным, если

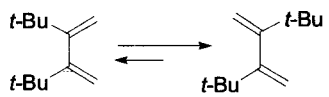
Схема 22.5



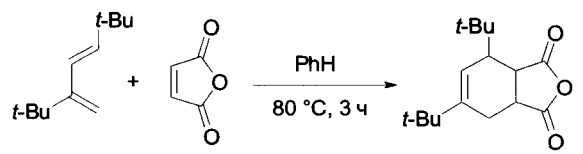
(1)



(2)



(3)

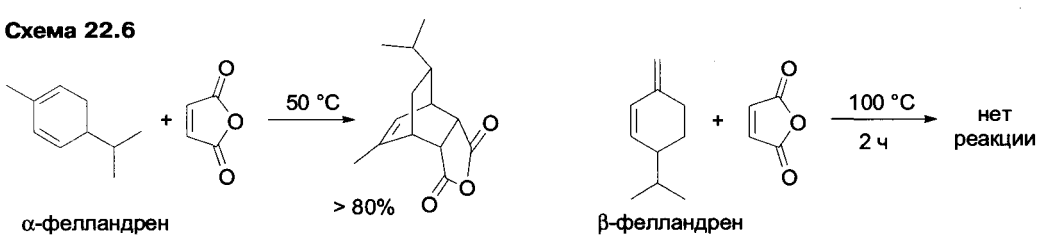


(4)

учесть, что 1,3-ди-*трет*-бутилбутадиен достаточно активен в аналогичной реакции (уравнение 4).[9]

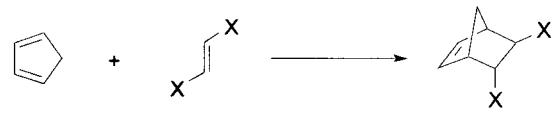
При переходе к циклическим диенам с закрепленной трансоидной конформацией диенового фрагмента полностью блокируется возможность проведения реакции Дильса–Альдера. Так, если α-фелландрен легко реагирует с малеиновым ангидридом уже при 50 °C, то провести циклоприсоединение для изомерного β-фелландрена не удается и при нагревании до 100 °C (схема 22.6).[10]

Схема 22.6



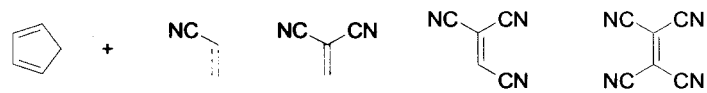
Что касается диенофилов, то из их числа наиболее активными являются алкены и алкины, содержащие электроноакцепторные заместители у кратной связи, такие как α,β-непредельные альдегиды, кетоны, кислоты или их производные, а также винилсульфоны и сопряженные нитроалкены. Некоторое представление о сравнительной активности таких диенофилов дают относительные скорости реакций с циклопентадиеном (схема 22.7).

Схема 22.7



(1)

	CO_2Me	CN	O, Me	O, Ph	$PhSO_2$	O, Cl
относительная скорость:	1	1.1	4	18	155	6700



относительная скорость:	1	4.5×10^4	4.8×10^5	4.3×10^7

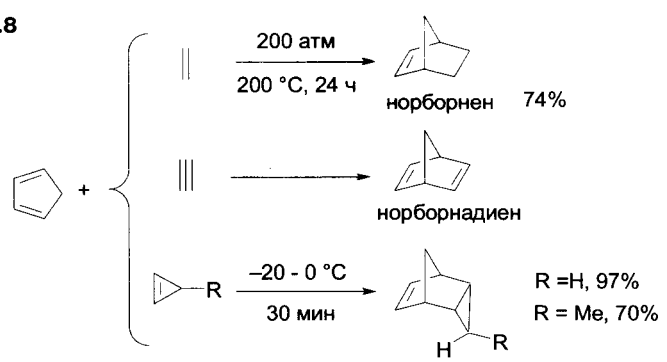
На схеме приведены также сравнительные данные для ряда цианэтиленов, которые свидетельствуют о ярко выраженном кумулятивном эффекте, зависящем от числа электроноакцепторных групп.[5g,7a] Эти закономерности хорошо согласуются с количественными оценками уменьшения энергии НСМО диенофила. Следует заметить, что тетрацианоэтилен относится к числу самых реакционноспособных диенофилов, и его часто используют для «перехвата» генерируемых *in situ* нестабильных молекул, содержащих 1,3-диеновый фрагмент.

В препаративных целях в качестве активных диенофилов широко используют такие 1,2-дизамещенные производные, как малеиновая кислота, ее эфиры или имид, ацетилендикарбоновая кислота и ее эфиры, а также *п*-бензохинон и его многочисленные аналоги.[4c]

Хотя непредельные углеводороды существенно менее активны как диенофилы, однако и эти субстраты могут вступать в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с такими диенами, как циклопентадиен. Так, даже такие малоактивные субстраты, как этилен или ацетилен, могут давать циклоаддукты при взаимодействии с циклопентадиеном, но лишь при повышенной температуре (уравнения 1a и 1b, схема 22.8).[5b] Показанные превращения используются в полупромышленных масштабах для синтеза норборнена и норборнадиена.

Повышенная реакционная способность характерна для напряженных алкенов. Так, циклопропен и 3-метилциклопропен реагируют с циклопента-

Схема 22.8



(1a)

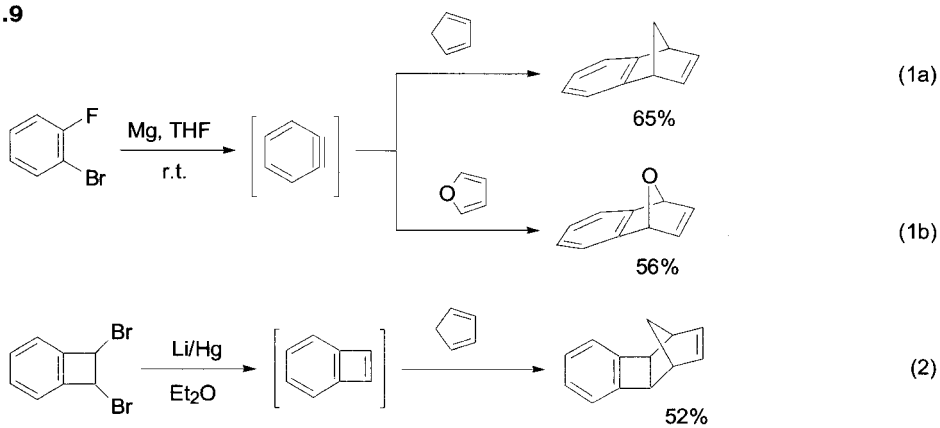
(1b)

(2)

диеном уже при −20 °C, давая с хорошим выходом циклопропансодержащие производные норборнена (уравнение 2).[11]

Удобным методом получения бензоаннелированных продуктов является [4+2]-циклоприсоединение с участием дегидробензола как диенофила, генерируемого *in situ* из *о*-бромфторбензола под действием магния (уравнения 1a,b, схема 22.9).[12] В препаративных целях часто предпочтительнее использовать альтернативную методику генерации дегидробензола диазотированием *о*-аминобензойной (антраниловой) кислоты.

Схема 22.9



(1a)

(1b)

(2)

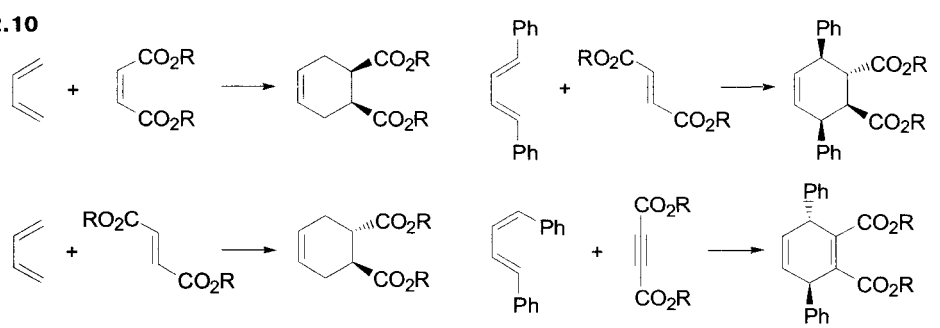
Столь же активным диенофилом является бензоциклобутен. Как и дегидробензол, он не может быть получен в свободном состоянии, но если его генерацию из 1,2-дибромбензоциклобутана проводить в присутствии циклопентадиена, то с хорошим выходом образуется соответствующий продукт [4+2]-циклоприсоединения (уравнение 2).[13]

22.2.3 Стереохимия и региоселективность

Образование продуктов [4+2]-циклоприсоединения практически во всех случаях протекает с сохранением относительной конфигурации заместителей диена и диенофила (схема 22.10). Эта закономерность находится в полном соответствии с представлениями о механизме реакции как согласованного процесса, протекающего через циклическое переходное состояние.

Уже в первых работах Дильса и Альдера было замечено, что в реакциях циклических диенов с различными диенофилами наблюдается преиму-

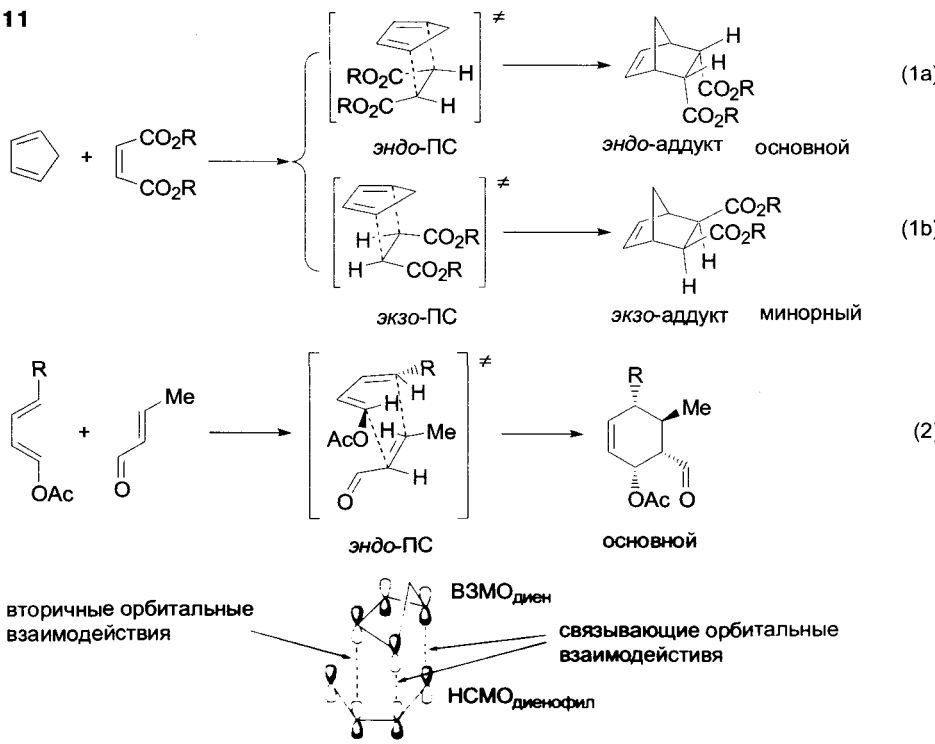
Схема 22.10



щественное образование одного из двух возможных диастереомеров, как это показано на примере реакции циклопентадиена с эфиром малеиновой кислоты (уравнения 1a,b, схема 22.11). Такая закономерность получила название *эндо*-правило Альдера. Соотношение *эндо*- и *экзо*-изомеров может варьироваться в довольно широких пределах (от 3 : 2 до 20 : 1) в зависимости как от природы реагентов, так и от условий проведения реакции. *Эндо*-правило Альдера справедливо и для реакций [4+2]-циклоприсоединения с использованием ациклических 1,4-дизамещенных диенов (уравнение 2).

Переходные состояния реакций 1a и 1b отличаются тем, что в первом из них электроноакцепторные группы диенофила сближены с диеновой системой, что нашло свое отражение в изначальной формулировке *эндо*-правила Альдера как эмпирического «правила накопления ненасыщенности».

Схема 22.11



На схеме 22.11 также показана в обобщенном виде современная трактовка *эндо*-правила в терминах теории взаимодействия граничных молекулярных орбиталей. Согласно этим представлениям, в дополнение к первичным орбитальным взаимодействиям, обеспечивающим возможность образования ковалентных связей между концевыми атомами углерода 4π- и 2π-компонентов, для *эндо*-ориентации реагентов возможна дополнительная стабилизация переходного состоянии за счет вторичных (т.е. не приводящих к образованию ковалентных связей) орбитальных взаимодействий, возникающих при сближении электроноакцепторной группы диенофила и С-2- и/или С-3-центрами диена. Расчетные методы позволяют оценить степень подобной стабилизации для различных пар реагентов как функцию от орбитальных коэффициентов взаимодействующих центров. Этот подход

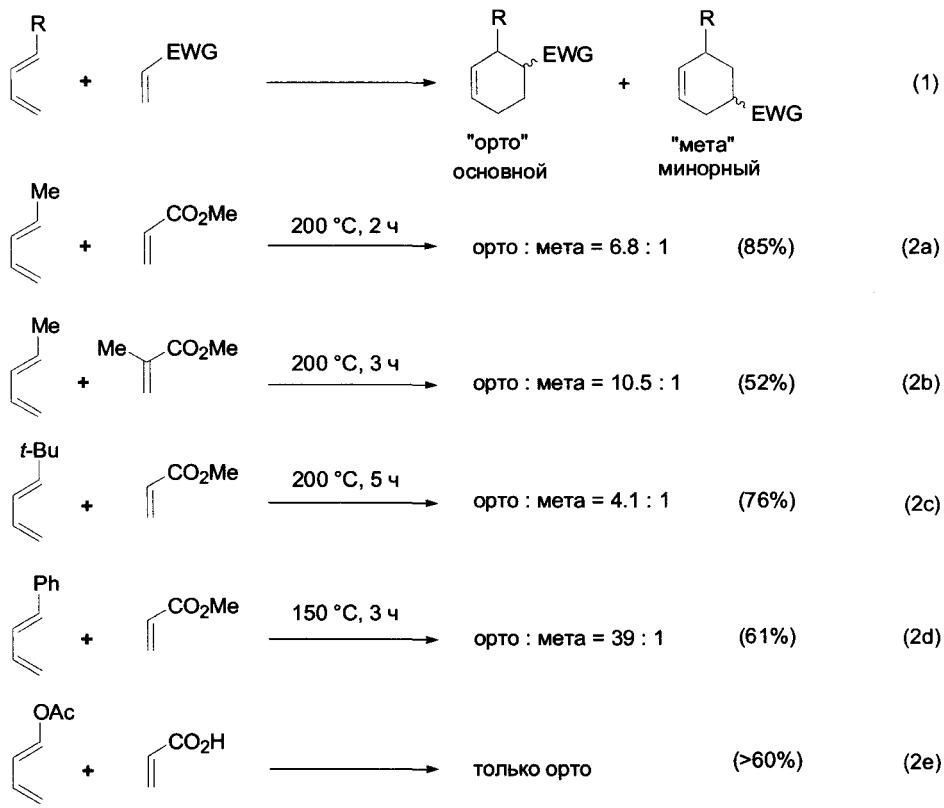
позволяет не только объяснить стереоселективность циклоприсоединения, но и во многих случаях предсказать на качественном уровне те эффекты, которые должны наблюдаться при вариациях в природе субстратов или условий проведения реакции.

Другой важнейшей характеристикой реакции Дильса–Альдера является региоселективность образования циклоаддуктов, наблюдаемая при использования реагентов несимметричного строения.[14]

Для реакций 1-замещенных диенов с несимметричными диенофилами характерно преимущественное образование циклоаддуктов с вицинальным расположением заместителей диена и диенофила («*орто*»-изомеры) (уравнение 1, схема 22.12). Данные, приведенные в уравнениях 2а-е, показывают, что эта закономерность сохраняется при достаточно значительных вариациях в природе заместителя при С-1 в диеновом компоненте. На многочисленных примерах было также показано, что предпочтительность образования *орто*-изомеров наблюдается в реакциях диенового синтеза с участием самых различных диенофилов, хотя соотношение *орто*/*мета*-аддуктов может при этом изменяться в достаточно широких пределах.[16]

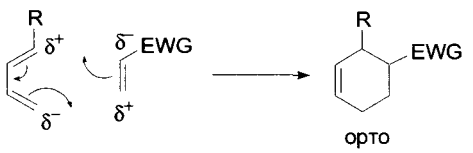
Для более точного описания зависимости соотношения *орто*/*мета* от природы заместителей в диене и диенофиле необходимо рассматривать рассчитанные значения орбитальных коэффициентов реагирующих центров, и примеры анализа таких закономерностей можно найти в ряде работ.[5g,15] Однако в практических целях допустимо использование чисто

Схема 22.12



формальной схемы описания реакции диена и диенофила как взаимодействия двух поляризованных частиц, как это показано на схеме 22.13. При подобном рассмотрении понятно, что селективность образования *орто*-изомера должна возрастать с увеличением донорной способности заместителя при С-1 в диене и электроноакцепторных свойств заместителя в диенофиле. Несмотря на очевидную приближенность такой модели, на качественном уровне описания она может считаться вполне приемлемой.

Схема 22.13

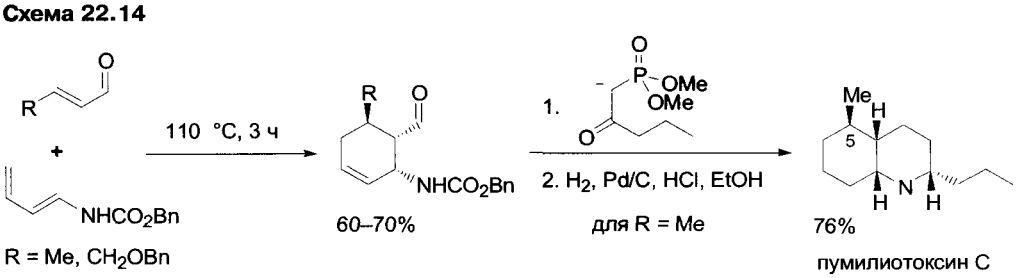


Реакция [4+2]-циклоприсоединения с использованием 1-замещенных диенов служит удобным методом регио- и стереоселективного построения вицинальных полизамещенных производных циклогексенов — полупродуктов в полном синтезе ряда природных соединений.

Так, одной из ключевых проблем в синтезе пумилиотоксинов (алкалоидов *цис*-декагидрохинолинового ряда, которые выделены из кожных секретов тропических лягушек и используются индейцами Южной Америки как яды для отравленных стрел), является стереоселективное построение циклогексанового фрагмента, содержащего три соседних стереоцентра.

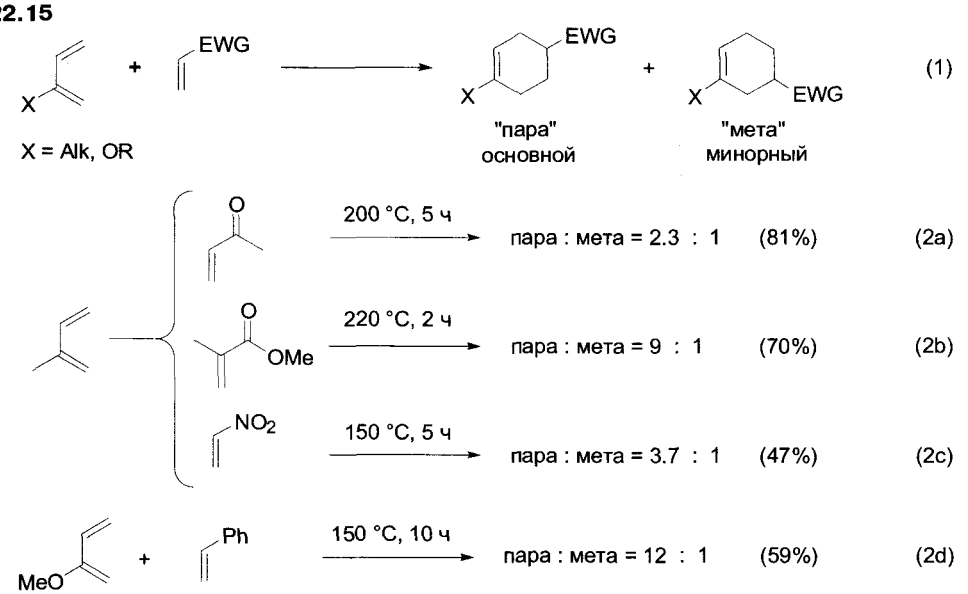
Общий и эффективный путь решения этой проблемы был разработан на основе реакции Дильса–Альдера 1-(*N*-ациламино)бута-1,3-диенов с *транс*-кротоновым альдегидом и его γ-замещенными аналогами (схема 22.14). [4+2]-Циклоприсоединение с использованием этих компонентов протекало с высокой стерео- и региоселективностью, приводя к преимущественному (более, чем на 90%) образованию *эндо*-аддуктов с *орто*-расположением формильного заместителя и аминогруппы диена. Полученные этим путем карбоциклические полупродукты содержали три новых хиральных центра с требуемой относительной конфигурацией, а также набор функциональных заместителей, природа которых позволила далее получить ряд целевых алкалоидов.[17]

Схема 22.14



Общей закономерностью реакций 2-замещенных диенов с диенофилами является преимущественное образование *пара*-изомеров (уравнение 1, схема 22.15).[14] Хотя соотношение *пара*/*мета*-изомеров может изменяться в довольно широких пределах в зависимости от вариаций в природе реагентов и условий проведения реакций, для всех изученных случаев *пара*-

Схема 22.15

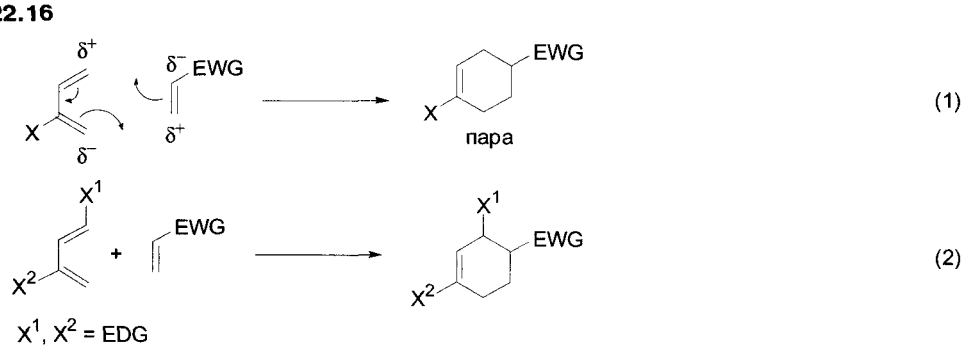


изомер является преобладающим продуктом. Некоторое представление о зависимости *пара/мета*-соотношения от природы реагентов дают примеры, приведенные в уравнениях 2a–d.

Для реакций этого типа также могут быть получены полуколичественные оценки влияния заместителей на соотношение *пара/мета*-изомеров на основании сравнения вычисленных значений орбитальных коэффициентов реагирующих центров.[5g,15] Однако для сугубо практических целей можно использовать простейшую модель механизма [4+2]-циклоприсоединения как взаимодействия поляризованных молекул диена и диенофила (уравнение 1, схема 22.16, ср. с аналогичной моделью для реакций 1-замещенных диенов, схема 22.12).

Естественно, что при переходе к ди- и полизамещенным диенам закономерности региоселективности [4+2]-циклоприсоединения становятся существенно менее однозначными. Наиболее проста ситуация для 1,3-дизамещенных диенов, в которых оба заместителя относятся к электронодонорному типу. В этом случае ориентирующий эффект заместителей суммируется, что приводит к региоизомеру, в котором заместитель диенофила

Схема 22.16

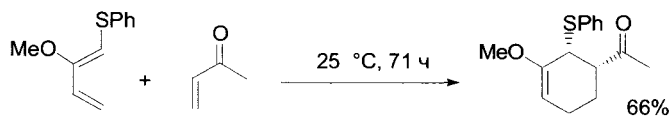


находится в *орто*-положении к С-1-заместителю диена (X^1) и в *пара*-положении к С-3-заместителю (X^2) (уравнение 2).

Подобный эффект согласованной ориентации уже не может иметь места для 1,2-, 2,3- и 1,4-дизамещенных диенов и считается, что региоселективность реакции в этих случаях зависит от сравнительной электронодонорной способности заместителей. Так, для реакций, показанных на схемах 22.17–22.19, наблюдается определенная корреляция между региоселективностью образования основного изомера циклоаддукта и относительной донорной способностью заместителей, увеличивающейся в ряду: Alk < OR < SR < $NHCO_2R$.

Действительно, при взаимодействии *E*-2-метокси-1-фенилтиобута-1,3-диена с метилвинилкетоном наблюдается исключительное образование *эндо*-аддукта с 1,2-расположением фенилтио- и ацетильного заместителя (схема 22.17).[18]

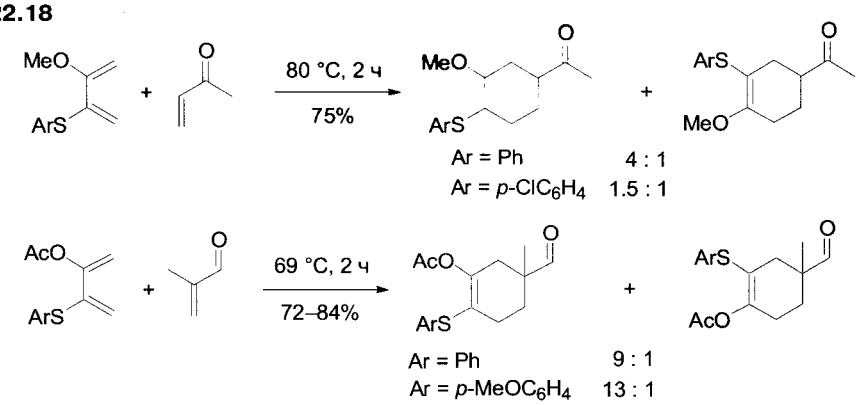
Схема 22.17



Аналогично ориентирующее влияние арилтиогруппы преобладает также для реакции 3-арилтио-2-метоксибута-1,3-диена с диенофилами типа метилвинилкетона, метилакрилата или метакролеина.[19] Так, в случае метилвинилкетона наблюдается образование смеси региоизомеров в соотношении 4 : 1, причем преобладает изомер с 1,4-расположением фенилтиогруппы и ацетильного заместителя (уравнение 1, схема 22.18). В то же время ориентирующий эффект арилтиогруппы существенно ослабляется при переходе к *п*-хлорфенилтиозамещенному диену и снижении донорной способности атома серы — результатом реакции становится образование смеси региоизомеров в почти одинаковых количествах.

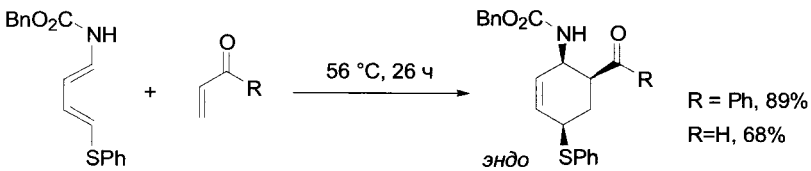
Обратный эффект может быть достигнут при усилении донорной способности арилтиогруппы при введении *п*-метоксизаместителя. Как показано на примере реакции метакролеина с 3-арилтио-2-ацетоксибута-1,3-диенами, при этом значительно возрастает доля региоизомера с 1,4-расположением арилтио- и формильной групп (уравнение 2).

Схема 22.18



При наличии в 1,4-положениях молекулы 1,3-диена фенилсульфенильного и бензилкарбаматного заместителей региоселективность [4+2]-циклоприсоединения целиком определяется влиянием последнего. Действительно, реакции 4-фенилтиобута-1,3-диен-1-илкарбамата с винилкетонами протекают с исключительным образованием региоизомеров с *орто*-расположением карбаматной группы диена и карбонильного остатка диенофила (схема 22.19).[20] Повышенную донорную активность карбаматного заместителя удалось также подтвердить по результатам конкурентных опытов по [4+2]-циклоприсоединению малеинимида с эквимолярной смесью 1-фенилтиобута-1,3-диена и бута-1,3-диен-1-илкарбамата. Последний субстрат оказался примерно в 10 раз активнее серосодержащего аналога.

Схема 22.19



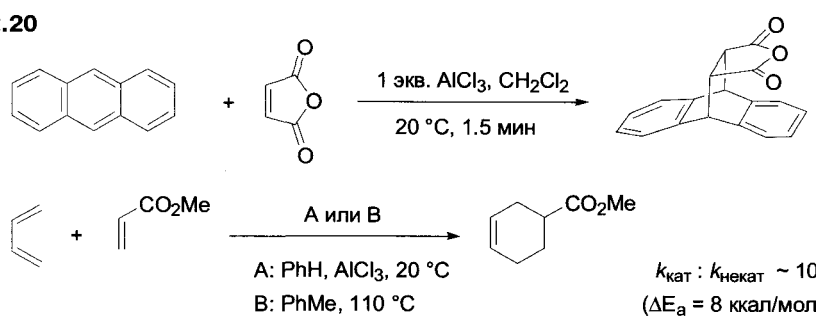
22.2.4 Кислоты Льюиса как катализаторы диенового синтеза

На протяжении 30 лет считалось, что реакция Дильса–Альдера не подвержена влиянию каких-либо катализаторов. Поэтому возможность значительного ускорения этой реакции при использовании кислот Льюиса, открытая в начале 1960-х гг., оказалась совершенно неожиданной.[21]

Так, в работе Ятса и Итона было показано, что взаимодействие антрацена с малеиновым ангидридом в присутствии $AlCl_3$ протекает мгновенно при комнатной температуре (уравнение 1, схема 22.20).[22] Проведение этой же самой реакции в отсутствие кислот Льюиса требует кипячения в ксилоле (140 °C) в течение 72 ч. Если экстраполировать эти данные к комнатной температуре, то окажется, что некатализируемая реакция потребовала бы для своего завершения 4800 часов! Практически одновременно аналогичный эффект ускорения был описан в работе Фрея и Робинсона для реакции бутадиена с метилвинилкетоном и другими диенофилами в присутствии ряда стандартных катализаторов реакции Фриделя–Крафтса.[23]

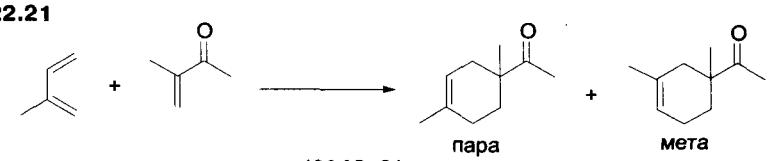
Детальное изучение кинетики взаимодействия бутадиена с метилакрилатом показало, что в присутствии эквивалентного количества $AlCl_3$ наблюдается ускорение реакции примерно на пять порядков (уравнение 2).[24]

Схема 22.20



Не менее поразительным оказалось влияние кислот Льюиса на направленность реакции. Так, реакция изопрена с метилизопропенилкетоном в присутствии $SnCl_4$ приводит к получению почти индивидуального *пара*-изомера, в то время как в термических условиях образуется смесь *пара*- и *мета*-изомеров в соотношении 2.5 : 1 (уравнение 1, схема 22.21).

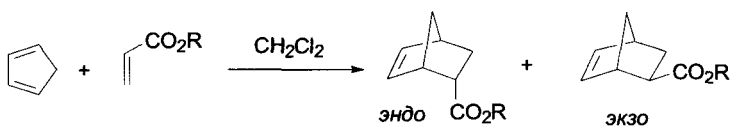
Схема 22.21



(1)

120 °C, 24 ч 71 : 29

$SnCl_4$, 25 °C, 1 ч 93 : 7



(2)

0 °C, 67 ч, 51% 82 : 18

LA (BF_3, $AlCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$), –70 °C, 1–2 ч, 66–91% >95 : <5

Столь же значительно изменяется стереоселективность диенового синтеза. Действительно, если обычное соотношение *эндо/экзо*-изомеров в реакции циклопентадиена с акриловыми эфирами составляет 4–5 : 1, то при использовании катализа кислотами Льюиса оно может возрастать до 15–20 : 1 (уравнение 2).[25]

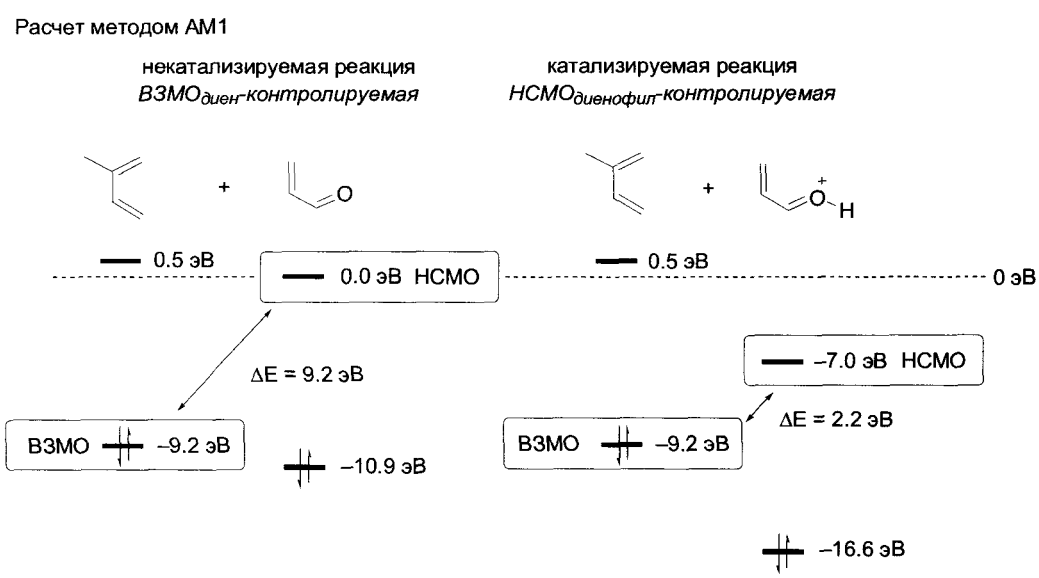
Рассмотренные эффекты обусловлены, в первую очередь, способностью диенофилов к образованию комплексов с кислотами Льюиса, которые и играют роль активных субстратов в реакциях с диенами. Как показали расчеты для упрощенных моделей, комплексообразование по карбонильной группе значительно понижает энергию НСМО диенофила (схема 22.22). Это приводит к тому, что значительно уменьшается (на 7 эВ) разность энергий $ВЗМО_{диен}$ и $НСМО_{диенофил}$, что и является тем фактором, который обеспечивает резкое возрастание скорости катализируемой реакции.

Изменения регио- и стереоселективности катализируемого диенового синтеза связывают с тем, что при комплексообразовании существенно изменяются величины орбитальных коэффициентов в диенофиле и резко возрастает различие в величинах орбитальных взаимодействий при образовании альтернативных переходных состояний, приводящих к *пара/мета*- или *эндо/экзо*-аддуктам.[5g]

Благодаря отмеченным выше особенностям кислотно-катализируемая реакция Дильса–Альдера чрезвычайно широко используется в современной синтетической практике. Ниже мы рассмотрим некоторые примеры, характеризующие те уникальные синтетические возможности, которые удалось реализовать лишь благодаря разработке этого варианта диенового синтеза.

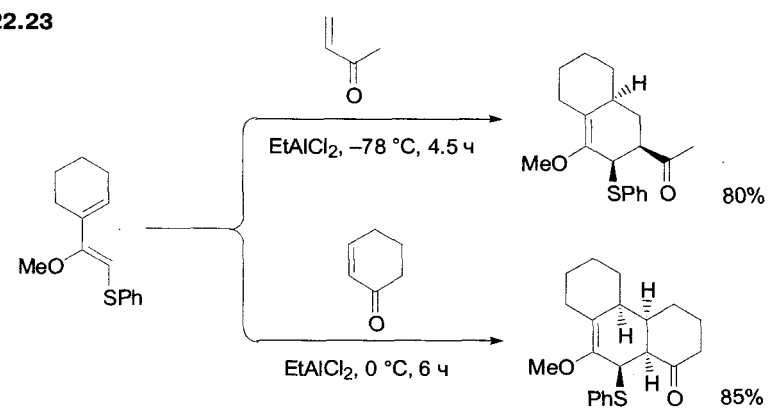
Ранее был показан пример термической реакции 1-арилтио-2-метоксибута-1,3-диена с метилвинилкетоном, которая регио- и стереоселективно приводила к циклогексеновому аддукту с вицинальным расположением

Схема 22.22



функциональных групп (схема 22.17). Однако первые попытки провести в тех же условиях аналогичное превращение для 2'-арилтио-1'-метоксивинилциклогексена не удались — последний не вступал в реакцию при умеренных температурах и полностью олигомеризовался при нагревании до 150 °C. Проблему удалось решить при проведении реакции в присутствии $EtAlCl_2$ — конденсация протекала уже при пониженной температуре, давая с хорошим выходом показанный бициклический продукт в виде индивидуального диастереомера (схема 22.23). Еще более поразительно, что в эту реакцию удалось вовлечь и такой малоактивный енон как циклогексенон. В последнем случае результатом реакции было диастереоселективное образование трициклического продукта, содержащего четыре новых хиральных центра.[26]

Схема 22.23

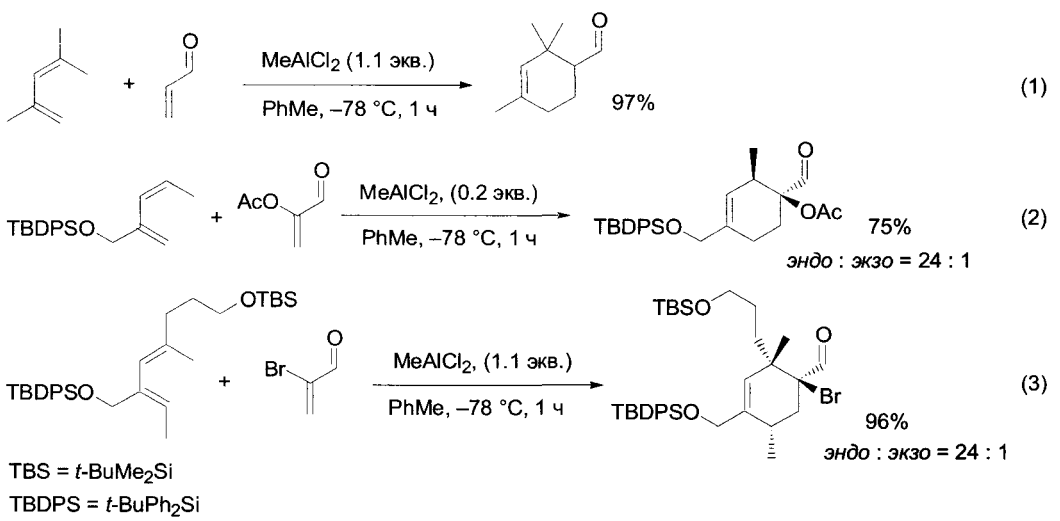


С давних пор была известна низкая реакционная способность *Z*-1,3-диенов в реакции Дильса–Альдера, и поэтому традиционно считалось ма-

лоперспективным использование таких диенов для синтеза полиалкилированных циклогексановых производных. Однако эта ситуация изменилась радикальным образом благодаря применению кислот Льюиса как катализаторов.

При этом было установлено, что в присутствии $MeAlCl_2$ или $SnCl_4$ даже малоактивный 1,1,3-триметилбута-1,3-диен способен реагировать с акролеином уже при −78 °C, давая с почти количественным выходом соответствующий аддукт (уравнение 1, схема 22.24). Как видно из уравнений 2 и 3, аналогичные превращения диенов, содержащих функциональные заместители, протекают с такой же легкостью и высокой стерео- и региоселективностью.[27]

Схема 22.24

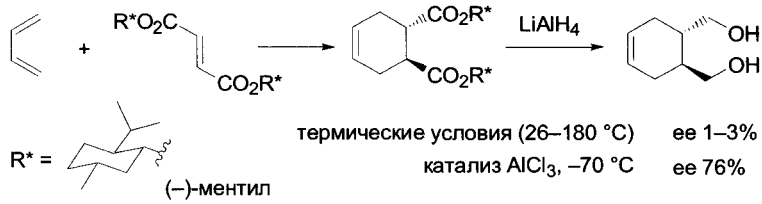


22.2.5 Асимметрический диеновый синтез

Принципиальные преимущества проведения реакции Дильса–Альдера в условиях катализа кислотами Льюиса особенно наглядно проявились при разработке энантиоселективного [4+2]-циклоприсоединения.

Первоначально исследования в этой области были основаны на использовании в качестве диенофилов сложных эфиров α,β-непредельных кислот производных энантиомерно чистых спиртов. При этом уже в одной из первых работ было обнаружено, что при проведении диенового синтеза бутадиена с (−)-диментилфумаратом диастереоселективность реакции критическим образом зависит от условий ее проведения (схема 22.25). Так, при нагревании в интервале температур 26–180 °C оптическая чистота образующегося циклоаддукта не превышает 3% (определение проводилось по углу вращения диола, полученного при восстановлении продукта диенового синтеза). В то же время использование в качестве катализатора $AlCl_3$ позволило не только существенно понизить температуру реакции, но и получить циклоаддукт с оптической чистотой 72–76%. Столь резкое повышение диастереоселективности было интерпретировано как свидетельство промежуточного образования пространственно фиксированного комплекса $AlCl_3$ с

Схема 22.25

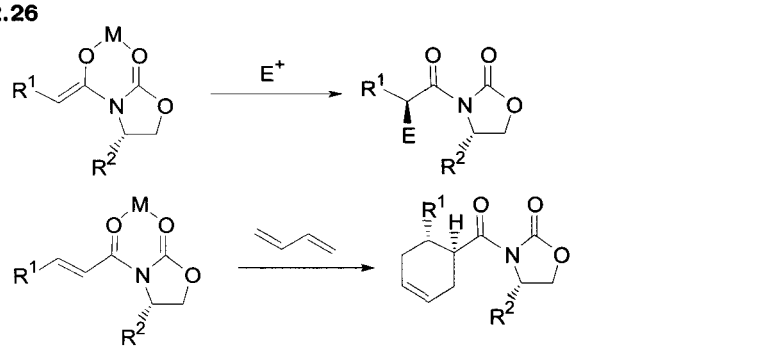


карбоксилатными группами диенофила, в котором ориентация хирального остатка однозначно контролировала направление подхода диенового компонента.[28]

Среди последующих работ по асимметрическому диеновому синтезу с субстратами, содержащими вспомогательные хиральные группы, особенно продуктивными представляются исследования группы Эванса, в которых в качестве диенофилов были использованы хиральные α,β-ненасыщенные *N*-ацилоксазолидиноны.

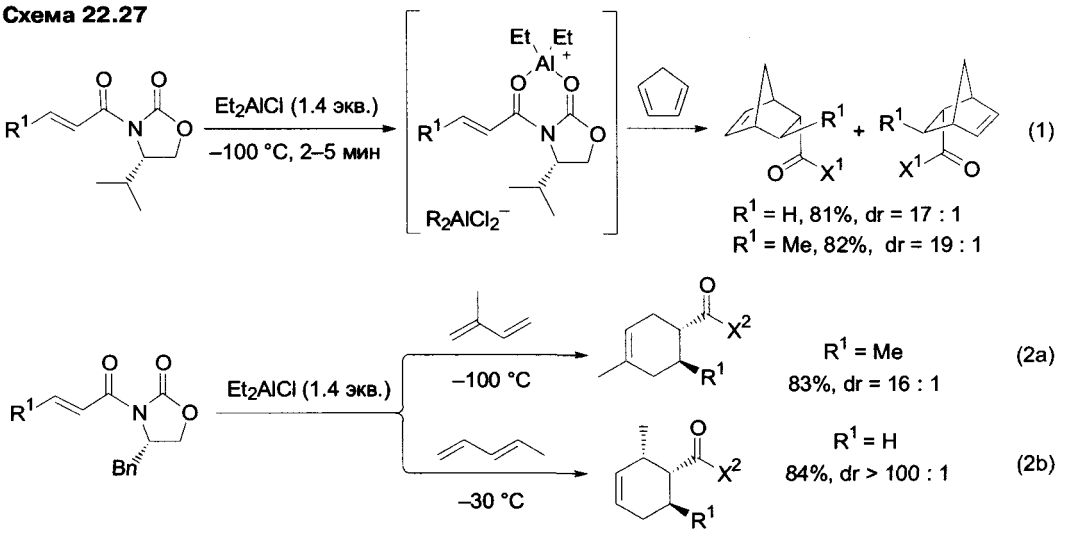
Ранее в работах этой же группы было показано, что α-алкилирование хиральных *N*-ацилоксазолидинонов протекает с высокой степенью асимметрической индукции, что обусловлено циклическим строением промежуточно образующегося хелатного енолята щелочного металла (уравнение 1, схема 22.26; см. также обсуждение этого метода в гл. 7). Эти результаты позволили предположить, что аналогичным образом может быть обеспечена высокая диастереоселективность реакции Дильса–Альдера благодаря образованию хелата при взаимодействии кислот Льюиса с хиральными α,β-ненасыщенными *N*-ацилоксазолидинонами (уравнение 2).

Схема 22.26



Эксперимент полностью подтвердил справедливость этого предположения. В частности, было найдено, что взаимодействие циклопентадиена с хиральными *N*-акрилоил- или кротоноилоксазолидинонами в присутствии Et_2AlCl легко протекает уже при −100 °C и приводит к *эндо*-аддуктам с очень высокой диастереоселективностью (уравнение 1, схема 22.27). Стереохимия образующихся аддуктов соответствует представлениям о промежуточном образовании хелата с кислотой Льюиса, в котором одна из сторон диенофила эффективно экранируется заместителем в изоксазолидиноновом фрагменте. Роль хелатообразования в этой реакции была также подтверждена данными по сравнению скоростей взаимодействия *N*-кротоноилизоксазолидинона и метилкротоната с циклопентадиеном в присутствии

Схема 22.27



Et_2AlCl. Действительно, в первом случае реакция заканчивалась за 30 с при −100 °C, в то время как реакция с метилкротонатом, не способным к образованию хелата, не протекала даже в течение 3 ч при −78 °C.

Столь же высокая степень диастереоселективности наблюдалась для [4+2]-циклоприсоединения *N*-акрилоил- или *N*-кротоноилоксазолидинонов с ациклическими диенами (уравнения 2a,b).[29]

Во всех случаях полученные аддукты далее были превращены в бензиловые эфиры соответствующих кислот с почти полной регенерацией хиральных вспомогательных фрагментов, замещенных оксазолидинонов.

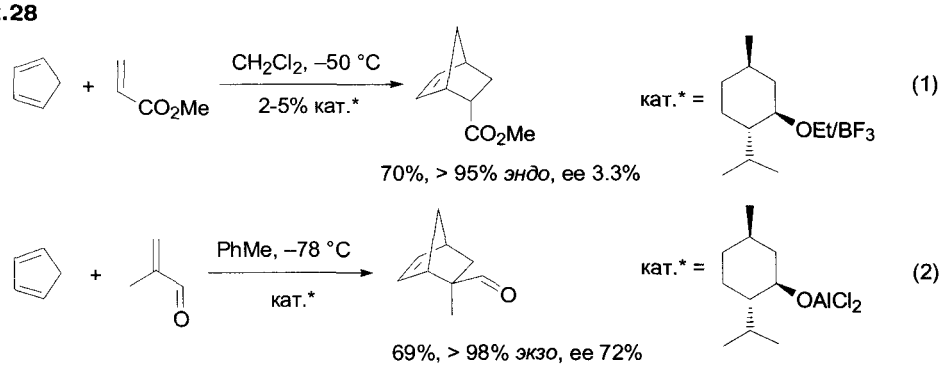
Высокая диастереоселективность образования новых хиральных центров в циклоаддуктах может быть обеспечена при использовании различных диенофилов и диенов, содержащих удаляемые хиральные группы, и многие синтезы природных соединений были основаны на этом подходе.[5g,30]

Однако в общем случае более перспективным представляется другой вариант решения этой задачи, в котором энантиоселективность [4+2]-циклоприсоединения ахиральных субстратов достигается благодаря применению в качестве катализаторов хиральных кислот Льюиса.

Начало исследованиям в этой области положила работа азербайджанских химиков, которые показали, что при использовании каталитических количеств комплекса трифторида бора с (−)-ментилэтиловым эфиром взаимодействие циклопентадиена с метилакрилатом приводит к стандартному *эндо*-аддукту с преобладанием одного из энантиомеров (уравнение 1, схема 22.28).[31] Степень асимметрической индукции была совершенно незначительной, что, однако, не умаляет принципиальной значимости этого результата как первого свидетельства возможности использования хиральных лигандов в сочетании с кислотами Льюиса в энантиоселективном диеновом синтезе.

Через три года в работе японских химиков было показано, что заметная, но столь же невысокая степень индукции наблюдается при проведении этой же реакции в присутствии (−)-ментилоксиалюминийдихлорида. Однако замена метилакрилата на метакролеин критическим образом сказалась на стереохимии реакции, и соответствующий аддукт был получен с оптической

Схема 22.28



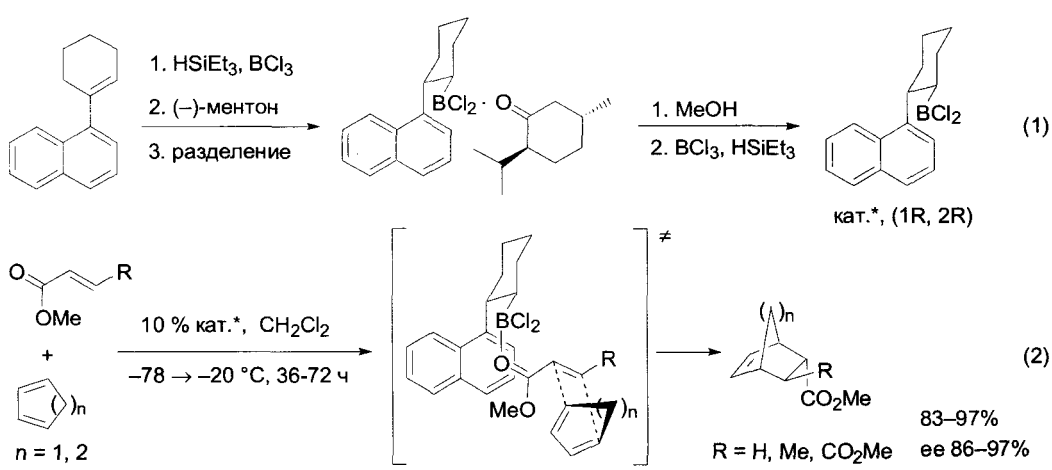
чистотой 72% (уравнение 2).[32] Хотя такая степень энантиоселективности была достигнута всего лишь на одном примере, перспективность дальнейших поисков в этом направлении стала очевидной, и неудивительно, что во многих лабораториях началось интенсивное изучение возможностей препаративного проведения каталитического энантиоселективного диенового синтеза.

Ниже рассмотрены некоторые характерные примеры, демонстрирующие как эффективность синтетического применения разработанных каталитических систем для различных типов диенофилов и диенов, так и некоторые общие принципы дизайна структур требуемых катализаторов.[33]

Простейшим катализатором энантиоселективного диенового синтеза с участием акрилатов оказался хиральный алкилдихлорборан. Этот катализатор был получен гидроборированием циклогексенилнафталина с последующим разделением рацемического аддукта в виде комплекса с (−)-ментоном (уравнение 1, схема 22.29).[34] Использование данного катализатора позволяет проводить [4+2]-циклоприсоединение циклопентадиена или циклогексадиена к метиловому эфиру акриловой, кротоновой или фумаровой кислоты с высокой энантиоселективностью (уравнение 2).

Авторам удалось также изучить строение стехиометрического комплекса катализатора с метилкротонатом как в кристаллическом состоянии (РСА),

Схема 22.29



так и в растворе (^{1}H ЯМР). При этом было обнаружено, что в этом комплексе благодаря взаимодействию карбонильной группы диенофила с нафталиновым кольцом эти фрагменты сближены на расстояние радиуса ван-дер-Ваальса, и в этой конформации ароматический фрагмент эффективно закрывает одну из сторон двойной связи диенофила. На основании этих результатов была предложена структура переходного состояния, учитывающая особенности строения катализатора, а также данные об абсолютной конфигурации полученного аддукта.

В поисках эффективных энантиоселективных катализаторов реакции Дильса–Альдера было уделено внимание комплексам на основе хиральных оксазоборолидинов, синтезируемых из природных α-аминокислот.

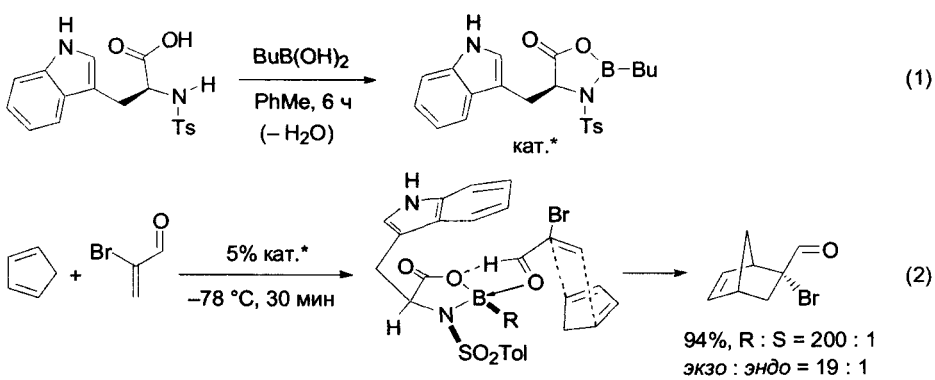
Синтез одного из самых эффективных катализаторов этого класса из *N*-тозилтриптофана представлен в уравнении 1 на схеме 22.30. Взаимодействие циклопентадиена с 2-бромакролеином в присутствии этого катализатора протекала с преимущественным образованием *экзо*-аддукта, причем последний получался с энантиоселективностью большей, чем 200 : 1 (уравнение 2). Примерно то же самое наблюдалось в реакции с 2-хлоракролеином, а также с метакролеином (в последнем случае энантиоселективность составляла 98 : 2).[35]

Детальное изучение зависимости стереохимии реакции от природы заместителей в оксазаборолидиновом катализаторе, а также характеристик его комплексообразования с диенофилами по данным спектральных исследований позволило предположить, что в этом случае взаимодействие π-донорной системы катализатора и π-акцепторной системы диенофила, приводящее к их сближению, является тем основным фактором, который определяет показанную на схеме ориентацию реагентов в предреакционном комплексе.[33c]

Ряд экспериментальных фактов также говорит в пользу этого предположения. Так, замена индол-3-илметильной группы катализатора на менее донорную β-нафтильную приводит к снижению энантиоселективности образования 2*R*-изомера до 7 : 1. Если же перейти к аналогам, содержащим изопропильную, циклогексильную или фенильную группу, то энантиоселективность реакции снижается еще в большей степени (до 2 : 1), причем преобладающим продуктом становится 2*S*-энантиомер.

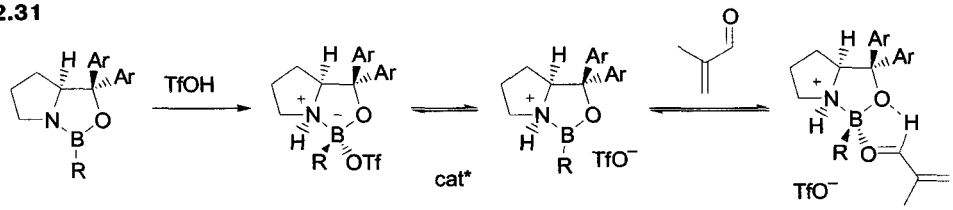
Ранее, в гл. 16, подробно рассматривалось использование хиральных бициклических оксазаборолидинов, получаемых из пролина, как эффектив-

Схема 22.30



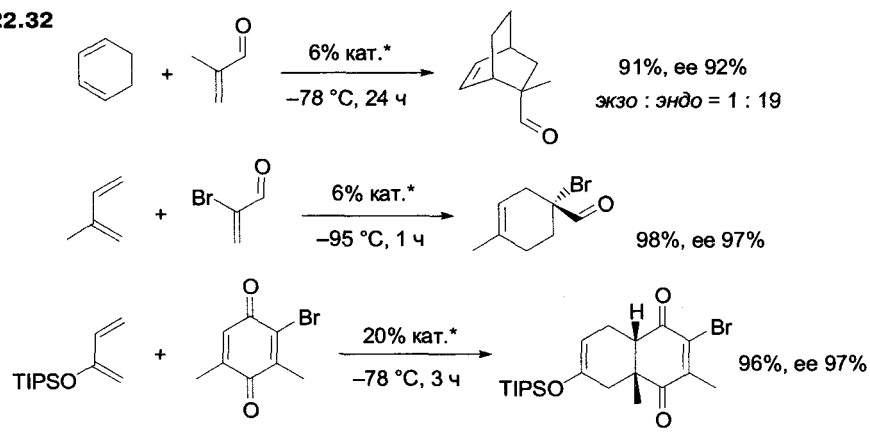
ных катализаторов энантиоселективного восстановления кетонов. В продолжение этих исследований в лаборатории Кори была изучена возможность дополнительной активации этих производных путем их протонирования. Было обнаружено, что этой цели удается достичь лишь при использовании таких сильных кислот, как трифторметансульфокислота (TfOH) или бис(трифторметансульфон)имид (Tf_2NH). По данным ^1H ЯМР спектров при этом образуется равновесная смесь двух протонированных форм (схема 22.31), причем полученный реагент по своим свойствам может быть отнесен к суперсильным кислотам Люиса. Действительно, если нейтральные оксазаборолидины были совершенно неактивными как катализаторы реакции Дильса–Альдера, то их протонированные формы оказались способными эффективно промотировать реакцию уже при −95 °C. Предполагается, что при взаимодействии катионного оксазаборолидина с карбонильной группой диенофила образуется циклический комплекс путем образования водородной связи с участием протона альдегидной группы.

Схема 22.31



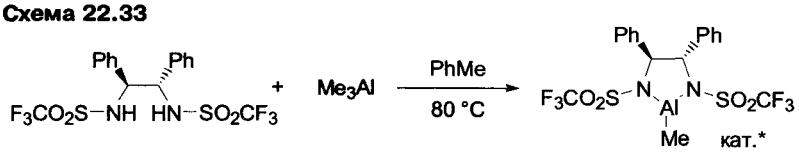
В присутствии такого катализатора можно реализовать регио- и энантиоселективный диеновый синтез для таких субстратов, как циклические и ациклические сопряженные диены при использовании 2-замещенных акролеинов и замещенных хинонов в качестве диенофилов (схема 22.32).[36]

Схема 22.32

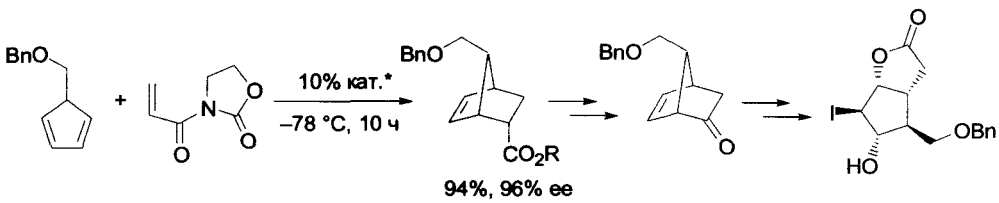


Среди катализаторов энантиоселективного диенового синтеза особое место занимают производные металлов с хиральными C_2-симметричными лигандами. Очень удачным катализатором этого типа оказался диазалюминолидин, получаемый при обработке бис-сульфонил-(*S*,*S*)-1,2-диамино-1,2-дифенилэтана триметилалюминием (уравнение 1, схема 22.33). В присутствии этого катализатора реакция циклопентадиена или его аналогов с

Схема 22.33



(1)



(2)

оксазолидиноновыми диенофилами приводит к соответствующим *эндо*-аддуктам с высоким выходом и энантиоселективностью. Особенно важной оказалась возможность использования 5-бензилоксициклопентадиена, поскольку полученный при этом циклоаддукт использовался в энантиоселективном синтезе показанного бициклического лактона — ключевого полупродукта в синтезе ряда простагландинов (уравнение 2). Необходимо также подчеркнуть, что бис-сульфонамид, который используется для получения хирального катализатора, может быть легко регенерирован с выходом более 90% в обычных условиях водной обработки реакционной среды.[37]

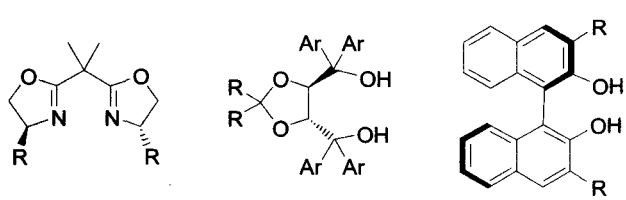
Как и в рассмотренных ранее случаях, интерпретация высокой степени стереоконтроля реакции для этого катализатора основана на предположении об образовании комплекса катализатора с карбонильной группой диенофила, конфигурация которого закреплена благодаря взаимодействию алкенового фрагмента с π-электронами арильного заместителя катализатора, что и обеспечивает эффективное экранирование одного из альтернативных направлений подхода диена.

На схеме 22.34 представлены структуры некоторых других хиральных лигандов C_2-симметрии, а именно производных бис-оксазолина (**A**), диола (**B**) и бинафтола (**C**), комплексы которых с кислотами Льюиса широко использовались в качестве катализаторов энантиоселективного диенового синтеза.[33]

Возможности применения катализаторов на основе комплексов лигандов типа **A** с различными металлами были изучены главным образом на примере реакции диенового синтеза с бидентатными диенофилами, такими как *N*-акрилоилоксазолидоны.

В зависимости от природы центрального атома металла промежуточно образующиеся комплексы диенофила с катализатором могут иметь планарное (для Cu(II)), тетраэдрическое (для Mn(II)) или октаэдрическое строение (для Fe(III)). Хотя структуры таких комплексов не всегда были строго доказаны, принятые модели их строения позволяют вполне логично опи-

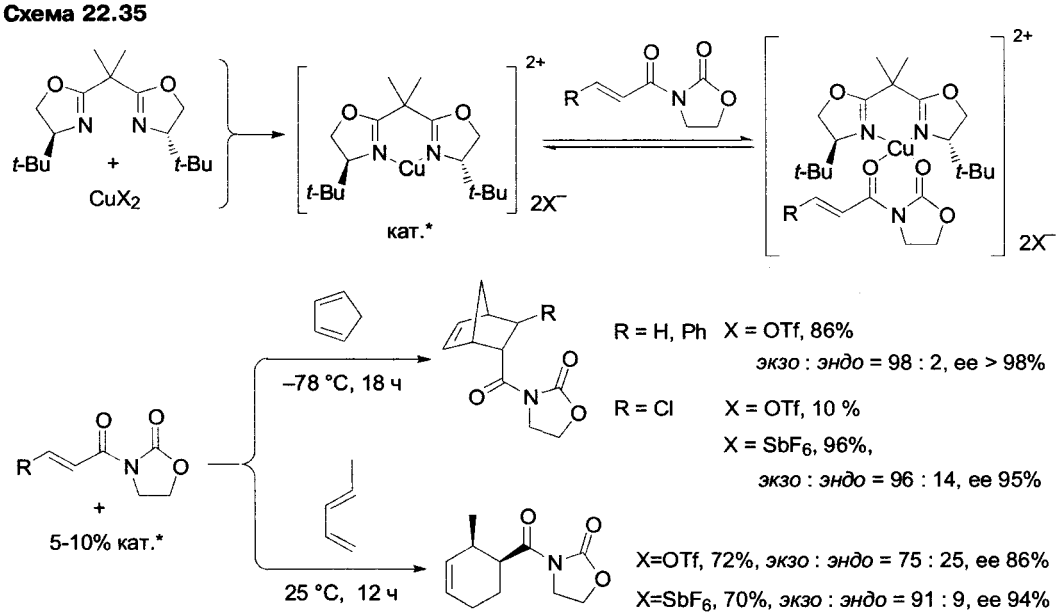
Схема 22.34



сать (а иногда и предсказать), каким образом наличие и природа заместителей в лиганде может изменять экранирование одной из сторон подхода диена к двойной связи диенофила — главный фактор, определяющий стереоселективность образования конечного аддукта.

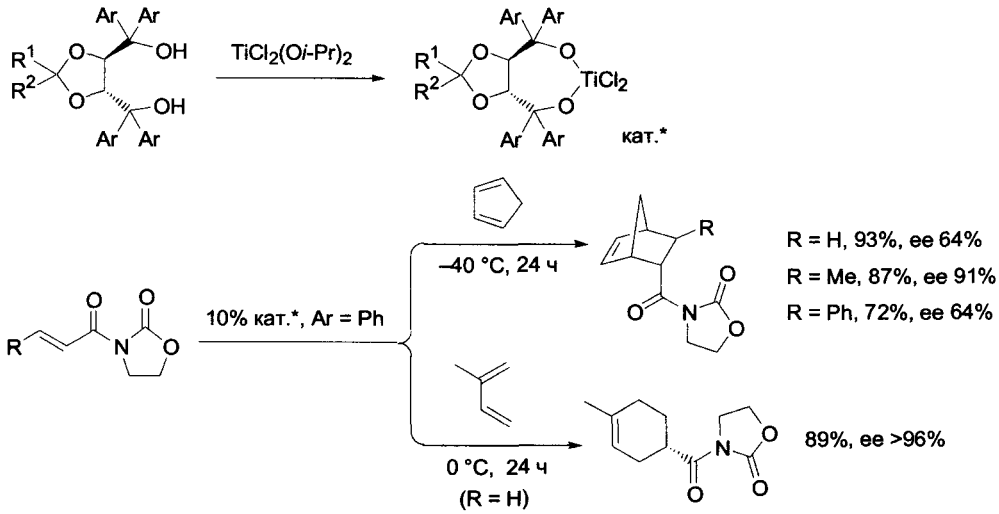
Так, для энантиоселективной реакции Дильса–Альдера, катализируемой бис-оксазолиновым комплексом меди(II), предполагается промежуточное образование планарного комплекса с диенофилом, что не только обеспечивает активацию последнего, но и резко затрудняет возможность подхода диена со стороны, экранированной *трет*-бутильным заместителем лиганда (схема 22.35).[38] Эта модель вполне адекватным образом описывает наблюдаемое предпочтительное образование изображенного на схеме энантиомера бициклического аддукта. Интересно, что при переходе от трифлата к гексафторантимонату меди резко возрастает активность катализатора (время реакции сокращается в 5–10 раз), а в некоторых случаях также увеличивалась энантиоселективность циклоприсоединения. Столь же высокая энантиоселективность наблюдалась при использовании в качестве катализаторов аналогичных комплексов Zn(II), однако в этом случае наблюдалось образование 2*R*-энантиомера. Этот результат, по-видимому, обусловлен тем, что для цинка более типично образование хелатных комплексов тетраэдрического строения.

Схема 22.35



К числу наиболее дешевых хиральных катализаторов относятся алкоголяты титана, получаемые *in situ* при взаимодействии дихлордиизопропоксититана с C_2-симметричным 1,4-диолом (ТАДДОЛом) — производным винной кислоты (ТАДДОЛ — от α,α,α',α'-тетраарил-1,3-диоксолан-4,5-диметанол) (схема 22.36). Такие алкоголяты титана — довольно слабые кислоты Льюиса. Поэтому они могут служить эффективными катализаторами диенового синтеза лишь для диенофилов типа упоминавшихся ранее

Схема 22.36



N-акрилоилоксазолидонов, способных к бидентатной координации с атомом металла.[39]

Взаимодействие этих диенофилов с циклическими или ациклическими диенами в присутствии каталитических количеств алкоголята титана приводит к образованию соответствующих циклоаддуктов с высокой степенью оптической чистоты (схема 22.36).

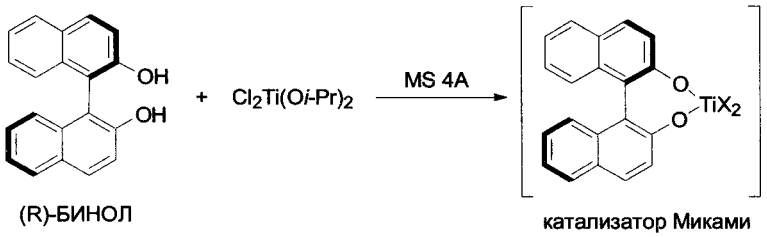
Применительно к катализаторам этого типа было также установлено, что степень наблюдаемой асимметрической индукции определяется донорной способностью арильного заместителя в исходном алкоголяте. Так, оптическая чистота бициклического аддукта, показанного на схеме для R = H, возрастает до 94% при замене фенильной группы катализатора на 3,5-диметилфенильную и падает до 44%, если арильным заместителем является 3,5-дихлорфенильный остаток.[33c] Такая зависимость подтверждает предположение о том, что аттрактивное взаимодействие донорной арильной группы с акцепторным фрагментом диенофила является важным фактором, который не только способствует стабилизации структуры предреакционного комплекса, но также эффективно экранирует одну из сторон атаки диенового компонента.

Другим классом C_2-симметричных диолов являются α,α'-бинафтолы (БИНОЛы), на основе которых разработан ряд катализаторов для различных реакций асимметрического синтеза.

На схеме 22.37 представлено получение одного из таких катализаторов, бинафтол-титанового комплекса, так называемого катализатора Миками. Строение и даже состав образующегося смешанного алкоголята титана однозначно не установлены, однако уже в первых работах была наглядно показана перспективность его применения как хирального промотора энантиоселективного диенового синтеза для самых различных комбинаций диен–диенофил.[40]

Так, найдено, что [4+2]-циклоприсоединение метакролеина к 1-метокси- или 1-ацилокси-1,3-диенам ациклического ряда в присутствии титанового

Схема 22.37



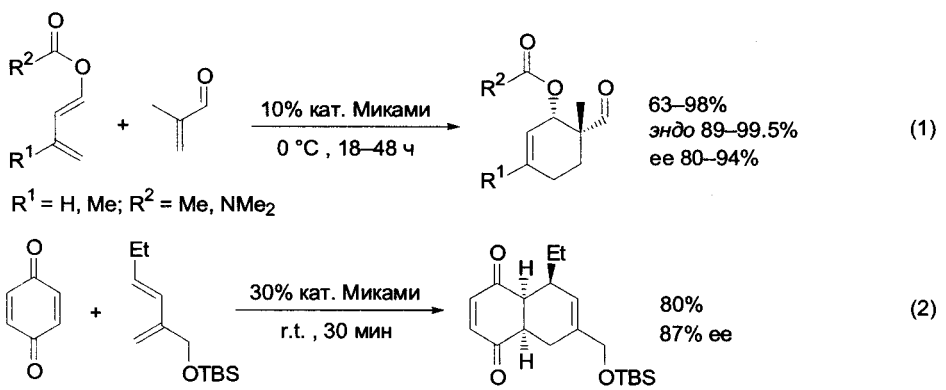
(R)-БИНОЛ катализатор Миками

катализатора протекает с образованием почти исключительно *эндо*-изомера и с высокой степенью асимметрической индукции (уравнение 1, схема 22.38).[40]

Примечательной особенностью этого хирального катализатора является его активность в реакции Дильса–Альдера 1,3-диенов с хинонами, реакции важнейшего синтетического значения, которую на протяжении долгого времени не удавалось проводить в энантиоселективном варианте.

Например, реакция бензохинона с диенами в присутствии алкоголята титана на основе ТАДДОЛа протекает довольно медленно при комнатной температуре, и оптическая чистота получаемого циклоаддукта не превышает 60%. В то же время использование катализатора на основе бинафтола позволило получать продукты реакции [4+2]-циклоприсоединения ациклических диенов с бензохиноном или 1,4-нафтохинонами с хорошим выходом и приемлемой энантиоселективностью (см., например, уравнение 2).[41]

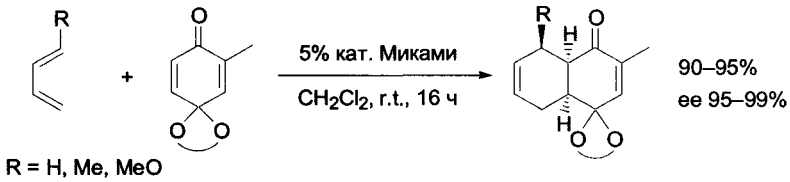
Схема 22.38



Особенно важной оказалась возможность использования титан-бинафтольного катализатора в реакциях, в которых диенофилом служил монокеталь хинона. Его взаимодействие с 1,3-диенами в присутствии этого катализатора протекает гладко при комнатной температуре и приводит к соответствующим бициклическим аддуктам с очень хорошим выходом и энантиоселективностью (схема 22.39).[33c]

Препаративная ценность показанного превращения обусловлена как повышенной стабильностью получаемых аддуктов по сравнению с аналогичными аддуктами из хинонов, так и возможностью реализации хемоселективных превращений по свободной и защищенной карбонильным группам.

Схема 22.39



Завершая этот раздел, следует отметить, что ни один из существующих катализаторов энантиоселективного диенового синтеза не универсален. В то же время уже существующая библиотека катализаторов столь разнообразна, что она обеспечивает возможность решения почти всех задач, связанных с применением этого метода асимметрического синтеза.

22.3 Дополнительные синтетические возможности диенового синтеза

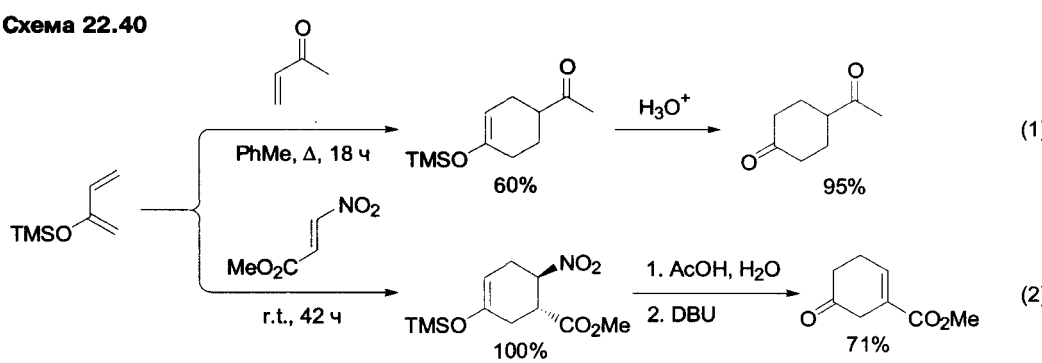
Примечательной особенностью реакции Дильса–Альдера является ее общность при необычайно широком спектре вариаций в природе 4π- и 2π-компонентов. В настоящем разделе мы рассмотрим некоторые примеры тех новых синтетических возможностей, которые открываются благодаря вариациям в природе диенового компонента.[42]

Удобные пути получения полизамещенных циклогексанонов с заданным расположением заместителей по схеме [4+2]-циклоприсоединения были предложены на основе реакций 2-силоксибутадиена и 1-метокси-3-силоксибутадиена в качестве диенового компонента.

Так, в уравнении 1 на схеме 22.40 представлена реакция метилвинилкетона с 2-силоксибутадиеном с последующим гидролизом получающегося *пара*-циклоаддукта,[43] как пример возможности получения 4-замещенных циклогексанонов по схеме диенового синтеза.

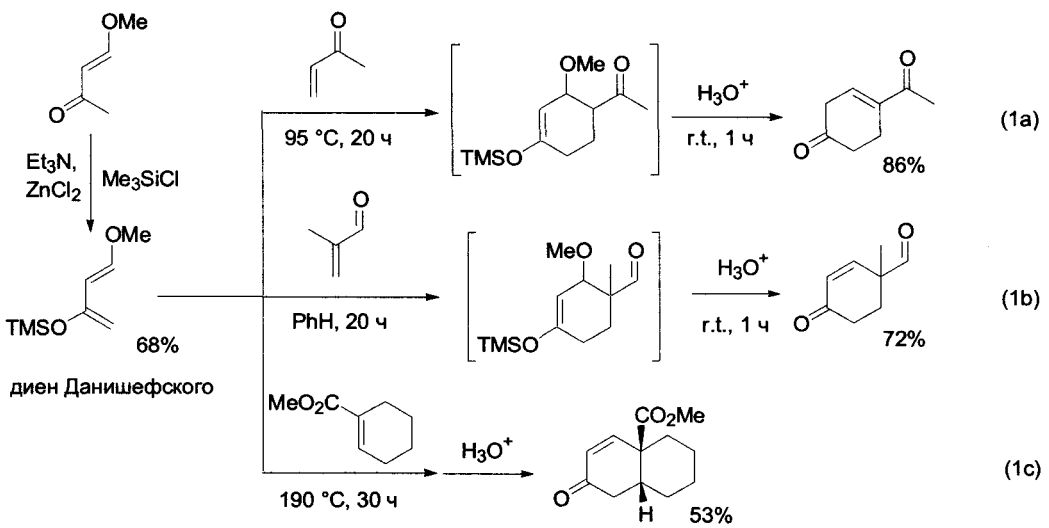
Производные циклогексанона с 1,3-расположением кето- и карбоксильной групп могут быть получены на основе того же диена, если в качестве диенофила используется β-нитроакрилат. В этом случае региоселективность диенового синтеза определяется наличием нитрогруппы, благодаря чему с количественным выходом образуется аддукт с *пара*-расположением силоксизаместителя и нитрогруппы. Последующий гидролиз этого аддукта и элиминирование азотистой кислоты приводят к эфиру 5-оксоциклогексен-1-карбоновой кислоты (уравнение 2).[44]

Схема 22.40



Чрезвычайно перспективными оказались синтетические возможности диенового синтеза с использованием 1-метокси-3-силоксибутадиена, который легко может быть получен силилированием коммерчески доступного кетона (схема 22.41). Взаимодействие этого диена с широким кругом диенофилов протекает с высокой региоселективностью (уравнения 1a–c). Полученные аддукты при обработке разбавленной кислотой претерпевают гидролиз триметилсилоксифрагмента и элиминирование метоксигруппы, что приводит к 4-замещенным циклогексенонам, положение двойной связи в которых зависит от природы взятого диенофила.[45]

Схема 22.41

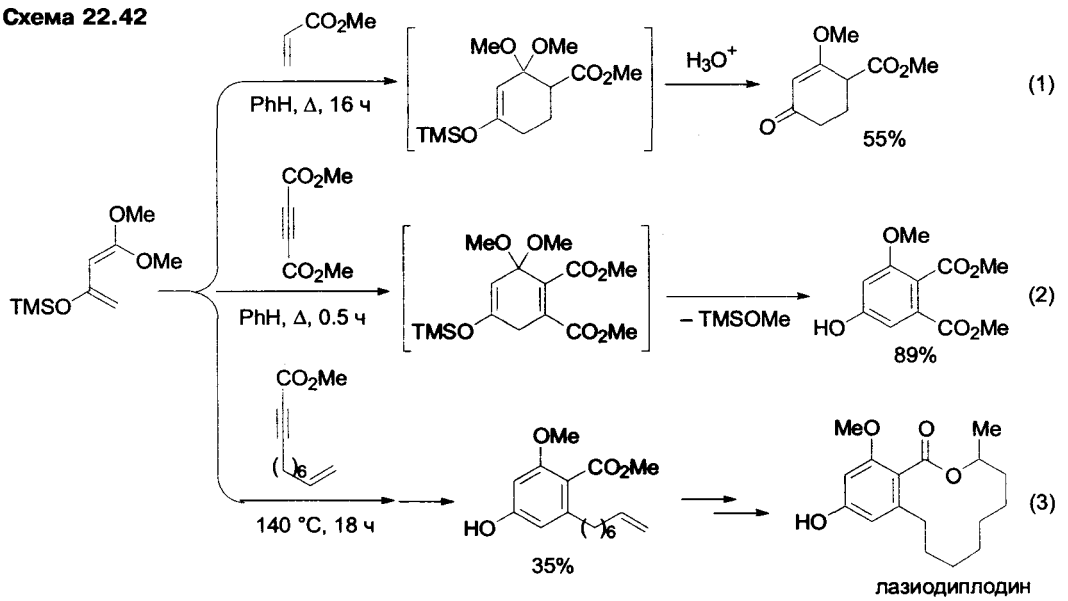


Следует отметить, что получение полупродуктов, содержащих показанные полифункциональные фрагменты, не относится к простым синтетическим задачам, и неудивительно, что в литературе можно найти множество примеров использования 1-метокси-3-силоксибутадиена в полном синтезе.[45c] Поэтому кажется вполне оправданным, что этот диен назван «диеном Данишефского» по имени американского химика С. Данишефского, впервые получившего это соединение и изучившего его свойства.

Необычные подходы к получению полизамещенных гидроароматических и ароматических производных удалось реализовать при использовании 1,1-диметокси-3-силоксибутадиена в реакциях [4+2]-циклоприсоединения. Следует, прежде всего, отметить, что благодаря наличию дополнительных донорных групп этот диен оказался более реакционноспособным, чем диен Данишефского; он достаточно легко реагировал с различными диенофилами, несмотря на наличие 1,1-геминальных заместителей, обычно резко снижающих реакционную способность диенового компонента.

В случае алкеновых диенофилов конечными продуктами реакции, выделяемыми после обработки реакционной смеси в слабокислых условиях, оказывались 4-замещенные производные 3-метоксициклогексенона (уравнение 1, схема 22.42).

Схема 22.42

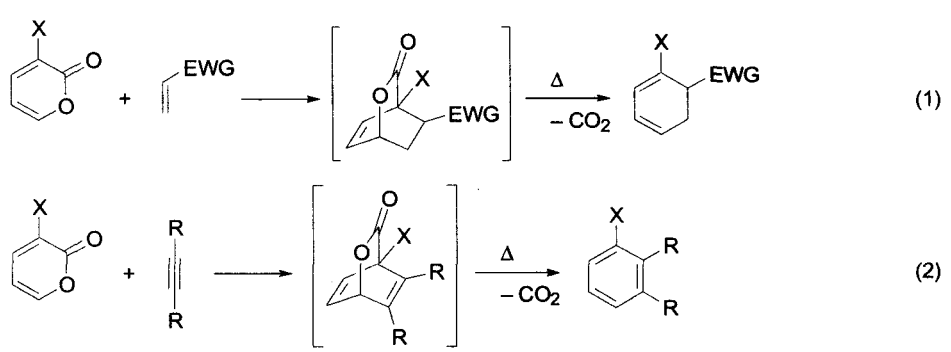


Для циклоаддуктов, получаемых в реакциях с ацетиленовыми диенофилами, стадия элиминирования силильной и метоксильной групп протекала самопроизвольно, и конечным результатом диенового синтеза было образование полизамещенных ароматических соединений (уравнение 2).[46]

Достоинства подобного способа построения ароматической системы были очень наглядно показаны на примере получения ключевого предшественника в полном синтезе лазиодиплодина — природного ингибитора роста некоторых растений (уравнение 3).[47]

Особое место среди полифункциональных бутадиенов, способных участвовать в реакции Дильса–Альдера, занимают производные 2-пирона.[48] Первичными продуктами в этих реакциях являются бициклические лактоны, которые при термолизе способны легко претерпевать элиминирование CO_2 (уравнение 1, схема 22.43). При переходе к ацетиленовым диенофилам та же реакция приводит к ароматическим производным (уравнение 2).

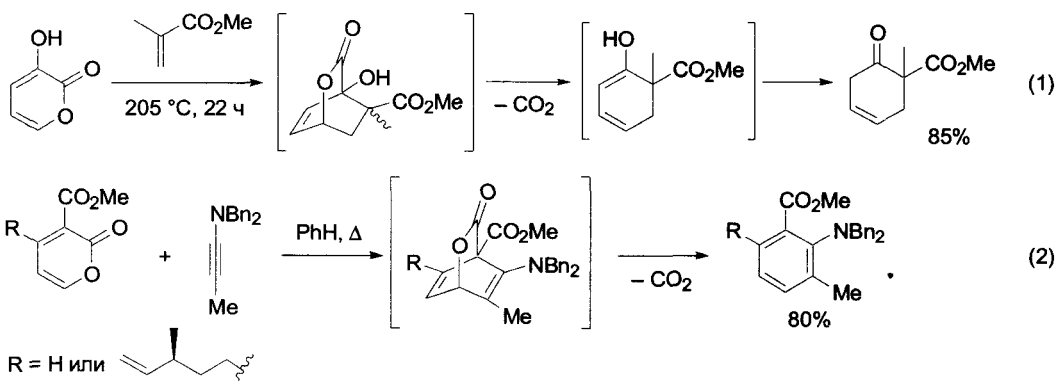
Схема 22.43



Так, было показано, что реакция диенового синтеза с 3-гидрокси-2-пироном может служить препаративно удобным методом синтеза ряда функционально замещенных циклогексенонов (уравнение 1, схема 22.44).[49]

Интересно, что 3-метоксикарбонил-2-пирон, несмотря на наличие дополнительного электроноакцепторного заместителя, также проявил достаточно высокую активность как диеновый компонент в [4+2]-циклоприсоединении. Особенно удачным оказалось использование инаминов в качестве диенофилов, поскольку при этом могут быть получены вицинальные три- или тетразамещенные полифункциоанльные ароматические производные (уравнение 2).[50]

Схема 22.44

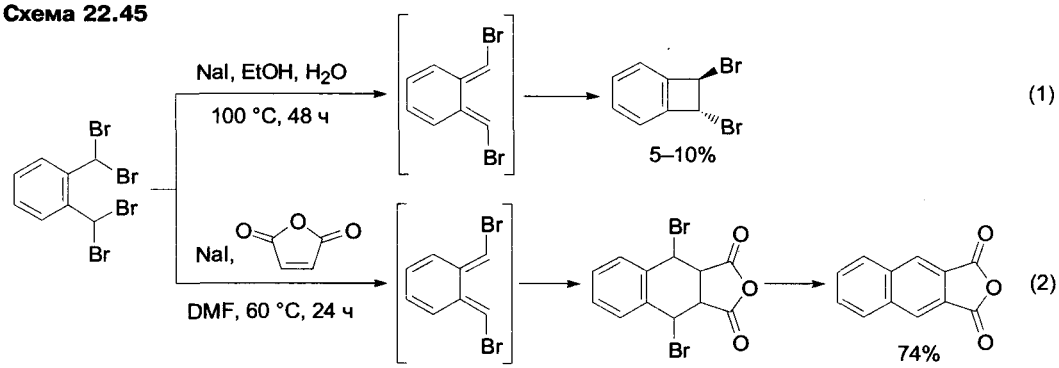


К совершенно иному типу систем, содержащих 1,3-диеновые фрагменты, относятся *о*-хинодиметаны (*о*-ХДМ), и принципиально иные синтетические возможности могут быть реализованы при использовании таких диенов в реакции Дильса–Альдера.[51]

Любопытна история открытия *о*-хинодиметанов. Еще в 1910 г. в диссертации Г.Финкельштейна, выполненной в лаборатории И.Тиле, было показано, что при длительном кипячении α,α,α',α'-тетрабром-*о*-ксилола в этанольном растворе иодида натрия происходит медленное выделение иода, и с незначительным выходом образуется продукт, которому была приписана структура 1,2-дибромбензоциклобутана (уравнение 1, схема 22.45). Этот результат остался незамеченным, как, впрочем, и первые наблюдения об образовании продукта [4+2]-циклоприсоединения в реакции циклопентадиена с хинонами, сделанные в той же лаборатории несколько раньше (см. об этом в начале данной главы).

Почти через 50 лет, в 1957 г. опыты Финкельштейна были воспроизведены в работе М.Кавы и Д.Напиера, которые предположили, что образование 1,2-дибромбензоциклобутана происходит как 1,4-элиминирование через образование *о*-ХДМ. Несколько позднее в той же лаборатории было получено прямое доказательство справедливости этого предположения. Действительно, было найдено, что, если эту реакцию проводить в присутствии диенофилов, то промежуточно образующийся 1,3-диеновый интермедиат может быть «перехвачен» в виде продукта стандартной реакции [4+2]-циклоприсоединения (уравнение 2).[52]

Схема 22.45

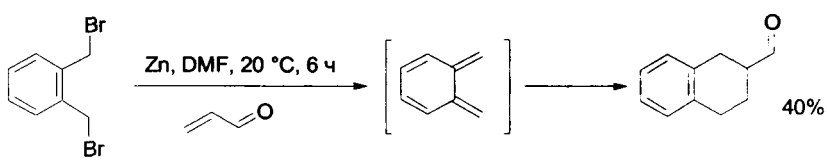


Наличие в структуре *о*-хинодиметана фрагмента с закрепленной цисоидной конформацией 1,3-диена и склонность к ароматизации обусловливают высокую активность этих производных по отношению к широкому кругу диенофилов. Очевидные перспективы использования этой реакции послужили мощным импульсом для разработки методов, которые обеспечили возможность *in situ*-генерации различных производных *о*-ХДМ.[51a]

Первая группа таких методов основана на использовании замещенных *о*-ксилолов как субстратов в реакциях 1,4-элиминирования, которые могут проводиться в самых разных условиях.

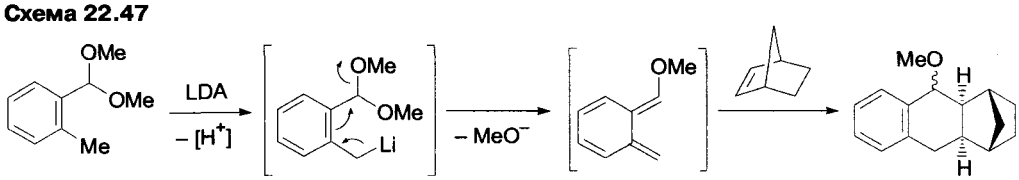
Так, в работе Альдера было показано, что удобным путем генерации незамещенного *о*-ХДМ является дебромирование доступного α,α'-дибром-*о*-ксилола под действием цинка (схема 22.46). При проведении этой реакции в присутствии каких-либо диенофилов могут быть получены с удовлетворительными выходами соответствующие продукты реакции Дильса–Альдера.[53]

Схема 22.46



Известно, что литирование по бензильному положению протекает особенно легко при наличии кислородного заместителя при атоме углерода *орто*-заместителя. Если в качестве субстрата в этой реакции используется ацеталь *о*-толуилового альдегида, стадия литирования сопровождается спонтанным элиминированием метоксигруппы, что приводит к 1-метоксизамещенному хинодиметану (схема 22.47). Этот интермедиат оказался способным вступать в реакцию даже с таким малоактивным диенофилом, как

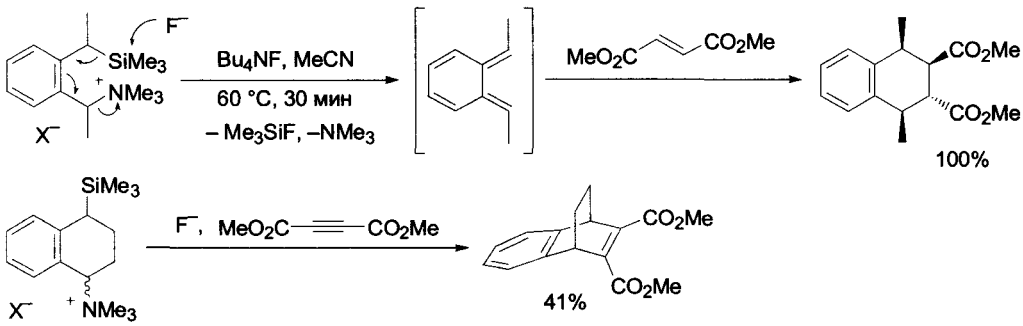
Схема 22.47



норборнен, давая соответствующий продукт [4+2]-циклоприсоединения с хорошим выходом. Естественно, что данный метод может применим лишь к диенофилам, инертным по отношению к столь сильному основанию, как бутиллитий.[54]

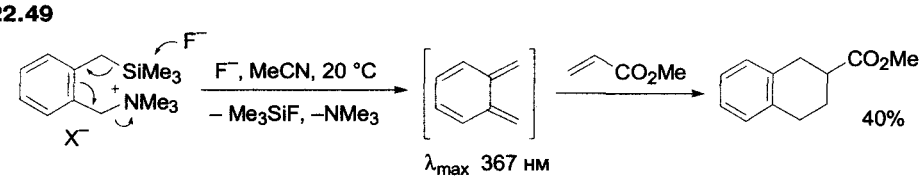
Этих ограничений удается избежать, если для генерации карбанионного интермедиата используется способность фторид-иона эффективно промотировать разрыв C—Si-связи в бензилсиланах.[55] Применение такого подхода к субстратам, содержащим хорошую уходящую группу у соседнего бензильного атома углерода, позволило разработать способ генерации ряда замещенных *о*-ХДМ в мягких условиях (схема 22.48). Благодаря возможности «перехвата» образующихся *о*-ХДМ почти любыми диенофилами этот способ нашел применение в синтезе различных полициклических соединений.

Схема 22.48



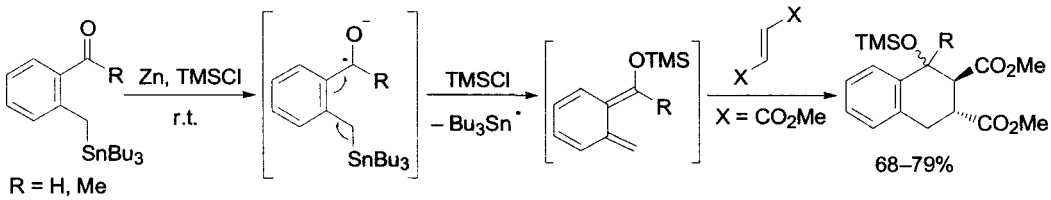
Интересно, что благодаря разработке метода с участием фторид-аниона, впервые удалось наблюдать методом УФ-спектроскопии в ацетонитриле образование незамещенного *о*-хинодиметана, который далее давал продукт [4+2]-циклоприсоединения при добавлении в среду метилакрилата (схема 22.49).[56] Стоит отметить, что ранее *о*-хинодиметан удавалось зафиксировать лишь методом матричной изоляции в условиях его генерации при −190 °C.

Схема 22.49



Примером 1,4-элиминирования по гомолитическому механизму может служить превращение, показанное на схеме 22.50. В этом случае генерация *о*-ХДМ происходит в мягких условиях одноэлектронного восстановления кетогруппы с образованием кетильного интермедиата, который силилируется и претерпевает элиминирование трибутилстаннильного радикала. Реакция образующегося диена с диенофилами протекает гладко, приводя к силоксизамещенным циклоаддуктам с хорошими выходами.[57]

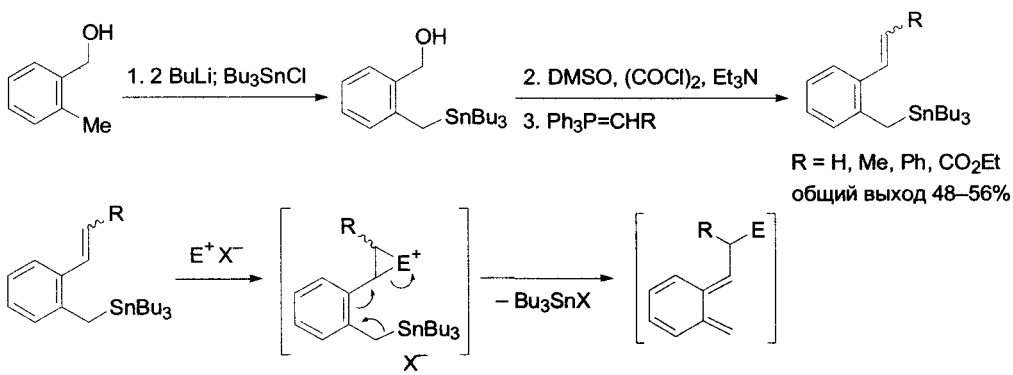
Схема 22.50



R = H, Me

В качестве субстратов для генерации *о*-хинодиметановой системы могут быть также использованы *о*-винилзамещенные бензилтрибутилстаннаны, получаемые в несколько стадий из *о*-метилбензилового спирта (схема 22.51). В такой системе 1,4-элиминирование протекает по гетеролитическому механизму, начальной стадией которого является электрофильное присоединение по двойной связи гетероатомных электрофилов, способных к образованию мостиковых катионоидных интермедиатов. Благодаря наличию *о*-бензилстаннильного фрагмента и значительной локализации положительного заряда на бензильном атоме углерода эти интермедиаты уже в момент образования легко отщепляют трибутилстаннильную группу, давая при этом замещенные *о*-хинодиметаны.

Схема 22.51

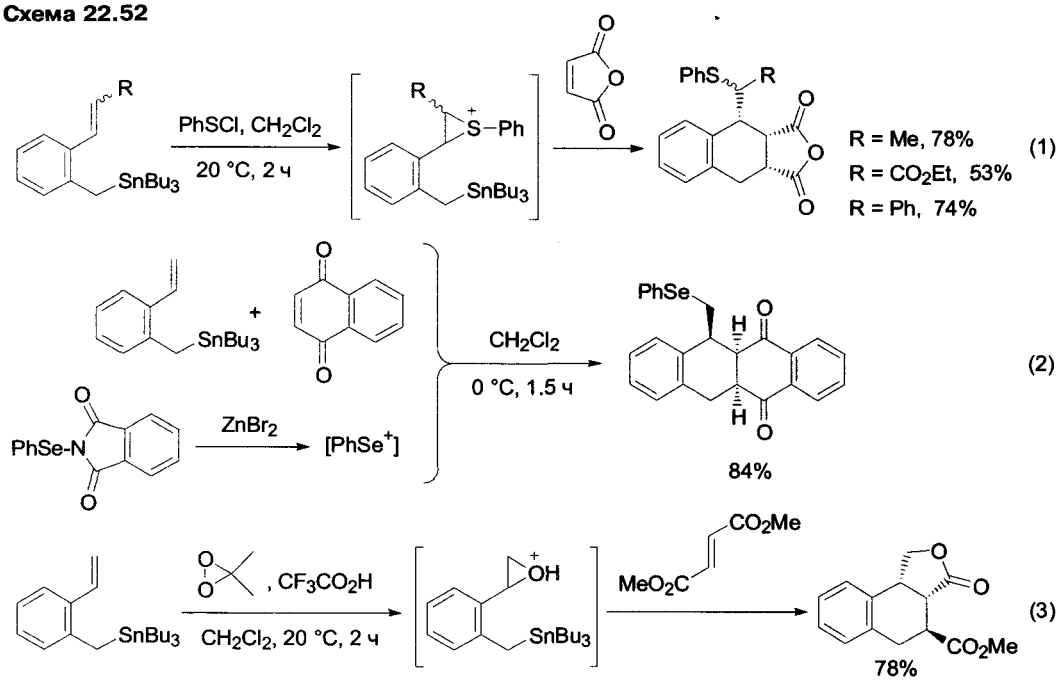


В этой *one-pot*-последовательности может варьироваться природа как электрофила, так и заместителя при двойной связи исходного субстрата. В роли электрофильных реагентов могут выступать арилсульфенилгалогениды (эквиваленты ArS^+) или система *N*-(фенилселено)фталимид/бромид цинка (эквивалент $ArSe^+$). В обоих случаях конечный результат реакции — образование циклоаддуктов, содержащих дополнительную арилтио- или арилселеногруппы при гомобензильном атоме углерода (уравнения 1 и 2, схема 22.52).[58]

Аналогичным образом могут быть получены циклоаддукты, содержащие свободную гидроксильную группу при этом центре, если в качестве реагента на начальной стадии как эквивалент электрофила OH^+ используется система диметилдиоксиран–трифторуксусная кислота. Если в составе диенофила содержится сложноэфирный заместитель, то с хорошим выходом образуются трициклические лактоны (уравнение 3).[58a]

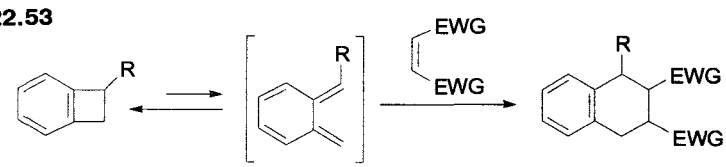
Термолиз замещенных циклобутаренов, протекающий по схеме конротаторного раскрытия циклобутенового кольца и приводящий к образованию

Схема 22.52



E-диенового фрагмента, лежит в основе второй группы методов генерации *o*-хинодиметановых интермедиатов.[51c] Это превращение обратимо, и в синтетических целях его всегда проводят в присутствии диенофила как ловушки *o*-хинодиметанового интермедиата. Эффективность реакции определяется природой заместителей в четырехчленном цикле (схеме 22.53). Легче всего процесс реализуется в случае электронодонорных групп.

Схема 22.53

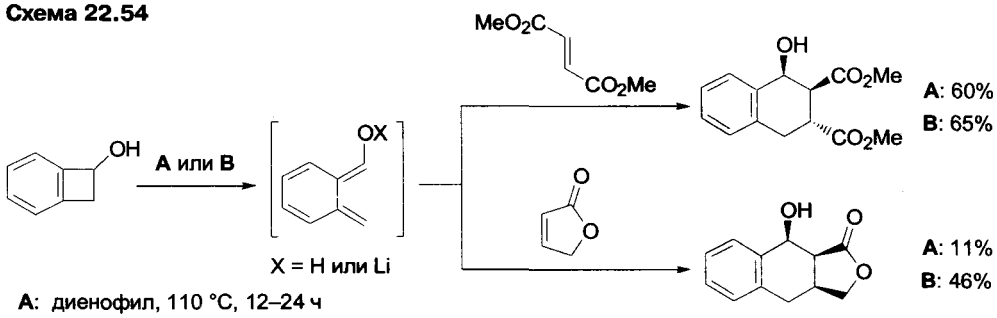


R:	NH_2	OH	NHC(O)R	CN	Alk
t, °C:	25	80	110	180	180

Большинство синтетических работ в этой области было выполнено для внутримолекулярного варианта [4+2]-циклоприсоединения, субстраты которого содержали циклобутареновый и непредельный фрагменты, связанные цепочкой атомов (подробнее см. гл. 23). Что касается межмолекулярного варианта этой реакции, то препаративно наиболее перспективно его применение для циклобутареновых субстратов, содержащих гетероатомные заместители.

На схеме 22.54 представлены превращения, в которых диеновый компонент генерируется из бензоциклобутена, содержащего гидроксильную группу в четырехчленном цикле.[59] На примере этого субстрата было убедительно продемонстрировано влияние электронодонорных свойств за-

Схема 22.54



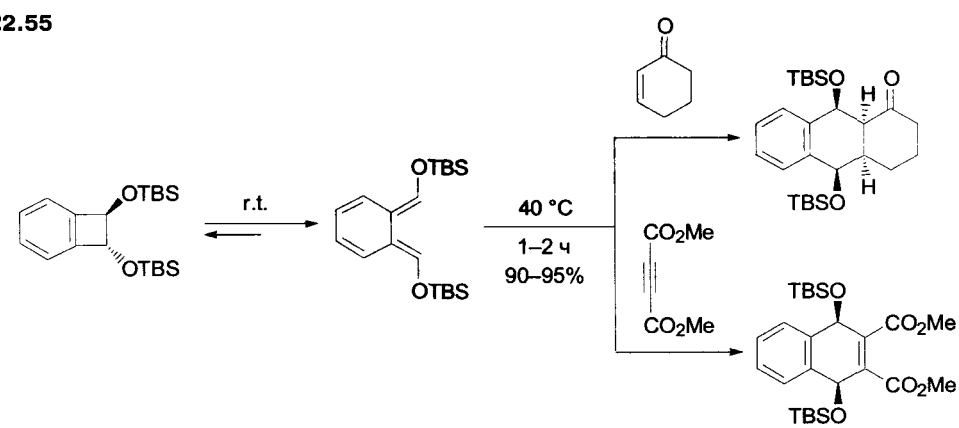
A: диенофил, 110 °C, 12–24 ч

B: 1. BuLi, –78 °C; 2. диенофил, 0 °C, 1 ч

местителя на легкость раскрытия малого цикла. Действительно, при переходе от спирта к его литиевому алкоголяту более чем на 100 °C понижается температура, требуемая для генерации *о*-хинодиметаного интермедиата, и во многих случаях существенно увеличивается выход целевых продуктов.

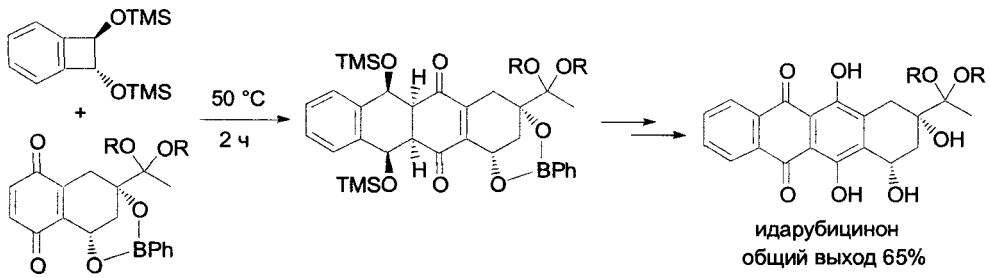
Совершенно необычные синтетические возможности реализованы при использовании *транс*-1,2-бис-силоксибензоциклобутенов как предшественников диенового компонента в реакции Дильса–Альдера (схема 22.55).[60] Благодаря наличию двух донорных групп конротаторное раскрытие циклобутенового фрагмента в этих субстратах протекало уже при +40 °C, а образующийся *in situ* 1,4-бис-силоксихинодиметан легко вступал в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с различными диенофилами, давая циклоаддукты с выходами 90–95%. Существенно, что это превращение гладко проходило даже для такого малоактивного диенофила как циклогекс-2-енон.

Схема 22.55



Эффективность циклоприсоединения с участием бис-силоксихинодиметанов использована в синтезе линейно сочлененных гидроароматических соединений, в том числе соединений антрациклинового ряда. На схеме 22.56 приведен полный синтез идарубицинона — агликона идарубицина, лекарственного препарата, используемого в терапии онкологических заболеваний.[60a]

Схема 22.56



* * *

В настоящей главе мы не имели возможности рассмотреть ряд других модификаций структуры диенов, а также множество вариантов использования нестандартных диенофилов. За пределами изложения осталась также огромная по объему область гетеродиенового синтеза. По всем этим вопросам имеется обширная обзорная литература.[5,61]

22.4 Литература

1. J.A.Berson, Discoveries Missed, Discoveries Made: Creativity, Influence, and Fame in Chemistry, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3–17
2. O.Diels, K.Alder *Ann.* **1928**, *460*, 98
3. K.Alder, Die Methode der Diensynthese, in Neuere Methoden der Preparative Organischen Chemie, Ed. W.Foerst, Verlag Chemie, Berlin, **1944**, Teil 1, pp 251–358. Хотелось бы обратить внимание читателя на место и дату этой публикации — Кельн, 1944 г. В это время город был объектом интенсивных бомбардировок и лежал в руинах. Заниматься в этих условиях фундаментальными исследованиями мог только человек, для которого наука являлась абсолютной ценностью.
4. Ранние обзоры по диеновому синтезу: (a) М.С.Клотцель, Реакция диенового синтеза с малеиновым ангидридом, *Органические реакции* **1948**, *4*, 1–85 (M.C.Kloetzel, The Diels-Alder Reaction with Maleic Anhydride, *Org. React.* **1948**, *4*, 1–59); (b) Г.Л.Холмс, Этиленовые и ацетиленовые диенофилы в реакции диенового синтеза, *Органические реакции* **1948**, *4*, 86–214 (H.L.Holmes, The Diels-Alder Reaction: Ethylenic and Acetylenic Dienophiles, *Org. React.* **1948**, *4*, 60–173); (c) Л.В.Бутц, А.В.Рытина, Реакция Дильса–Альдера. Хиноны и другие цикленоны, *Органические реакции* **1949**, *5*, 93–154 (L.W.Butz, A.W.Rytina, The Diels–Alder Reaction. Quinones and Other Cyclenones, *Org. React.* **1949**, *5*, 136–192)
5. (a) А.С.Онищенко, Диеновый синтез, Изд. АН СССР, Москва, 1963 г., 650; (b) А.Вассерман, Реакция Дильса–Альдера. — М.: Мир, 1968 (A.Wasserman, Diels–Alder Reactions; Elsevier: New York, 1965); (c) J.Sauer, Diels–Alder Reactions. Part I: New Preparative Aspects, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1966**, *5*, 211–230; (d) J.Sauer, Diels–Alder Reactions II: The Reaction Mechanism, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1967**, *6*, 16–33; (e) J.G.Martin, R.K.Hill, Stereochemistry of the Diels–Alder Reaction, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 537–562; (f) Ю.А.Титов, Структурная направленность диенового синтеза, *Усп. хим.* **1962**, *31*, 529–558; (g) D.Boger, Modern Organic Synthesis, Lecture Notes, 1999. TSRI Press, La Jolla. pp. 213–270; (h) K.C.Nicolaou, S.A.Snyder, T.Montagnon, G.Vassilikogiannakis, The Diels–Alder Reaction in Total Synthesis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698
6. (a) Р.Б.Вудворд, Р.Хоффман, Сохранение орбитальной симметрии. — М.: Мир, 1971, 208 с. (пер. с англ.); (b) Т.Джилкрист, Р.Сторр, Органические реакции и орбитальная. симметрия. — М.: Мир, 1976 (пер. с англ.)
7. (a) А.М.Коновалов, Реакционная способность аддендов в реакции диенового синтеза, *Усп. Хим.* **1983**, *52*, 1852–1878; (b) I.Fleming, Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, Wiley: New York, 1977

8. D.Craig *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1678
9. (a) H.J.Backer *Rec. Trav. Chim.* **1939**, *58*, 643; (b) A.E.Favorsky, I.N.Nazarov *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1934**, *1*, 46
10. N.F.Goodway, T.F.West *J. Chem. Soc.* **1938**, 2028
11. (a) K.B.Wiberg, W.J.Bartley *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6375; (b) G.L.Closs, L.E.Closs, W.A.Böll *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3796
12. G.Wittig, E.Knauss *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 895
13. C.D.Nenitzescu, M.Avram, D.Dinu *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2541
14. Ю.А.Титов, Структурная направленность диенового синтеза, *Усп. хим.* **1962**, *31*, 529–558
15. M.Smith, Organic Synthesis, McGraw-Hill Inc., New York, 1994, ch. 11, pp. 1102–1119
16. K.Alder, M.Schumacher *Ann.* **1949**, *565*, 148
17. (a) L.E.Overman, P.J.Jessup *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5179; (b) L.E.Overman, C.Fukaya *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1454
18. T.Cohen, A.J.Mura, D.W.Shull, E.R.Fogel, R.J.Ruffner, J.R.Falck *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3218
19. B.M.Trost, W.C.Vladuchick, A.J.Bridges *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3554
20. L.E.Overman, C.B.Petty, T.Ban, G.T.Huang *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6335
21. Обзор по публикациям 1960–1970 гг. см. В.М.Андреев, Л.К.Андреева, Катализируемая диеновая конденсация. В кн.: *Реакции и методы исследования в органической химии.* — М.: Химия, 1970, книга 21, стр. 41–89
22. P.Yates, P.Eaton *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436
23. G.I.Fray, R.Robinson *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 249
24. T.Inukai, T.Kojima *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 872
25. J.Sauer, J.Kredel *Tetrahedron Lett* **1966**, 731
26. (a) T.Cohen, Z.Kosarych *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4005; (b) Примеры реакций циклоалкенонов с ациклическими 1,3-диенами см: F.Fringuelli, F.Pizzo, A.Taticchi, T.D.J.Halls, E.Wenkert *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5056
27. W.R.Roush, D.A.Barda *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7402
28. H.M.Walborsky, L.Barash, T.C.Davis *Tertahedron* **1963**, *19*, 2333
29. D.A.Evans, K.T.Chapman, J.Bisaha *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238
30. W.Oppolzer, Asymmetric Diels-Alder and Ene Reactions in Organic Synthesis, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 876–889
31. М.М.Гусейнов, И.М.Ахмедов, Э.Г.Мамедов *Азерб. хим. журнал* **1976**, 46
32. (a) S.Hashimoto, N.Komeshima, K.Koga *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 437; (b) H.Takemura, N.Komeshima, I.Takahashi, S.Hashimoto, N.Ikota, K.Tomioka, K.Koga *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5687
33. (a) H.B.Kagan, O.Riant, Catalytic Asymmetric Diels–Alder reactions, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007–1019; (b) D.A.Evans, J.S.Johnson, Diels–Alder Reactions, in Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III, Eds: E.N.Jacobsen, A.Pfaltz, H.Yamamoto, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1999, vol. 3, pp. 1177–1235; (c) E.J.Corey, Catalytic Enantioselective Diels–Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways and Applications, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650–1667; (d) D.Carmona, M.Pilar Lamata, L.A.Oro, Recent Advances in Homogeneous Enantioselective Diels–Alder Reactions Catalyzed by Chiral Transition-Metal Complexes, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200-2*, 717–72
34. J.M.Hawkins, S.Loren *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7794
35. (a) E.J.Corey, T.P.Loh *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966; (b) E.J.Corey, T.P.Loh, T.D.Roper, M.D.Azimioara, M.C.Noe *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290
36. (a) E.J.Corey, T.Shibata, T.W.Lee *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808; (b) D.H.Ryu, G.Zhou, E.J.Corey *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800
37. (a) E.J.Corey, R.Imwinkelried, S.Pikul, Y.B.Xiang *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493; (b) E.J.Corey, N.Imai, S.Pikul *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7517; (c) E.J.Corey, S.Sarshar, D.-H.Lee *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12089
38. (a) D.A.Evans, S.J.Miller, T.Lectka *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460; (b) D.A.Evans, J.A.Murry, P.von Matt, R.D.Norcross, S.J.Miller *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 798; (c) D.A.Evans, M.C.Kozlowski, J.S.Tedrow *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7481

39. (a) K.Narasaka, N.Iwasawa, M.Inoue, T.Yamada, M.Nakashima, J.Sugimori *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340; (b) K.Narasaka, H.Tanaka, F.Kanai *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 387; (c) I.Yamamoto, K.Narasaka *Chem. Lett.* **1995**, 1129; (d) E.J.Corey, Y.Matsumura *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6289
40. K.Mikami, Y.Motoyama, M.Terada *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812
41. (a) J.D.White, Y.Choi *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2373; (b) J.D.White, Y.Choi *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4306
42. M.Petrzilka, J.I.Grayson, Preparation and Diels–Alder Reactions of Hetero-Substituted 1,3-Dienes, *Synthesis* **1981**, 753–786
43. M.E.Jung, C.A.McCombs *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2935
44. S.Danishefsky, M.P.Prisbylla, S.Hiner *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2918
45. (a) S.Danishefsky, T.Kitahara *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807; (b) S.Danishefsky, T.Kitahra *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 538; (c) S.Danishefsky, Siloxy Dienes in Total Synthesis, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400–406
46. S.Danishefsky, R.K.Singh, R.B.Gammill *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 379
47. S.Danishefsky, S.J.Etheredge *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4716
48. K.Afarinkia, V.Vinader, T.D.Nelson, G.H.Posner, Diels–Alder Cycloadditions of 2-Pyrones and 2-Pyridones, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9111–9171
49. (a) E.J.Corey, A.P.Kozikowski *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2389; (b) E.J.Corey, D.S.Watt *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2303
50. (a) T.A.Bryson, D.M.Donelson *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2930; (b) R.E.Ireland, G.J.McGarvey, R.C.Anderson, R.Badoud, B.Fitzsimmons, S.Thaisrivongs *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6178
51. (a) J.L.Segura, N.Martin, *o*-Quinonedimethanes: Efficient Intermediates in Organic Synthesis, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3199–3246; (b) J.L.Charlton, M.M.Alauddin, Orthoquinodimethanes, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2873–2889; (c) P.-Y.Michellys, H.Pellisseir, M.Santelli, Cycloadditions of ortho-Quinodimethanes Derived from Benzocyclobutenes in Organic Synthesis, *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 545; (d) J.J.McCullough, *o*-Xylylenes and Isoindenes as Reaction Intermediates, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 270–276
52. (a) M.P.Cava, D.R.Napier *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1701; (b) M.P.Cava, A.A.Deana, K.Muth *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6458
53. K.Alder, M.Fremery *Tetrahedron* **1961**, *14*, 190
54. (a) R.J.Moss, B.Rickborn *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3694; (b) R.J.Moss, B.Rickborn *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1992
55. (a) Y.Ito, M.Nakatsuka, T.Saegusa *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 863; (b) Y.Ito, M.Nakatsuka, T.Saegusa *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7609
56. W.S.Trahanovsky, J.R.Macias *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6820
57. H.Sano, H.Mashio, T.Nakayama, M.Kosugi *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8891
58. (a) H.Sano, K.Kawata, M.Kosugi *Synlett* **1993**, 831; (b) H.W.Soon *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7587
59. W.Choy, H.Yang *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5796
60. (a) J.G.Allen, M.F.Hentemann, S.J.Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 571; (b) Об использовании альдегидов и иминов в качестве гетеродиенофила в реакции с *о*-ХДМ см. M.F.Hentemann, J.G.Allen, S.J.Danishefsky *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1937
61. (a) D.L.Boger, Diels–Alder Reactions of Azadienes, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869–2939; (b) W.Oppolzer, Intermolecular Diels–Alder Reactions, in Comprehensive Organic Synthesis, Eds: B.M.Trost, I.Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 5, pp. 315–399; (c) S.M.Weinreb, Hetero-dienophile Additions to Dienes, in Comprehensive Organic Synthesis, Eds: B.M.Trost, I.Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 5, pp. 401–449; (d) D.L.Boger, Heterodiene Additions, in Comprehensive Organic Synthesis, Eds: B.M.Trost, I.Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 5, pp. 451–512; (e) D.L.Boger, S.M.Weinreb, Hetero Diels–Alder Methodology in Organic Synthesis, Academic Press, San Diego, 1987; (f) H.Waldermann, Asymmetric Hetero Diels–Alder Reactions, *Synthesis* **1994**, 535–551; (g) B.Rickborn, The Retro-Diels–Alder Reaction. Part I. C–C Dienophiles, *Org. React.* **1998**, *52*, 1–393; (h) B.Rickborn, The Retro-Diels–Alder Reaction. Part II. Dienophiles with One or More Heteroatom, *Org. React.* **1998**, *53*, 223–630

Глава 23. Реакция Дильса–Альдера. Часть II. Внутримолекулярные варианты циклоприсоединения

23.1 Введение 643
23.2 Типы реакций и особенности их протекания 643
23.3 Субстратная селективность, регио- и стереонаправленность реакции 645
23.4 Основные направления синтетического использования 648
23.4.1 Внутримолекулярная реакция 1-го типа 649
23.4.2 Внутримолекулярная реакция 2-го типа 660
23.4.3 Внутримолекулярные реакции субстратов, содержащих удаляемые мостиковые группы 665
23.4.4 Трансаннулярные реакции циклоприсоединения 672
23.5 Литература 679

23.1 Введение

На фоне бурного развития исследований межмолекулярной реакции [4+2]-циклоприсоединения в 1930–1950-х гг., в ходе которых было изучено множество комбинаций 4π- и 2π-компонентов различного строения, кажется удивительным, что систематические работы по изучению внутримолекулярного варианта этой реакции проводились лишь с начала 1960-х годов.[1] Подобная задержка была обусловлена как отсутствием осознанной потребности в создании синтетических методов, предполагающих использование внутримолекулярного диенового синтеза, так и малой разработанностью путей получения требуемых полифункциональных субстратов.

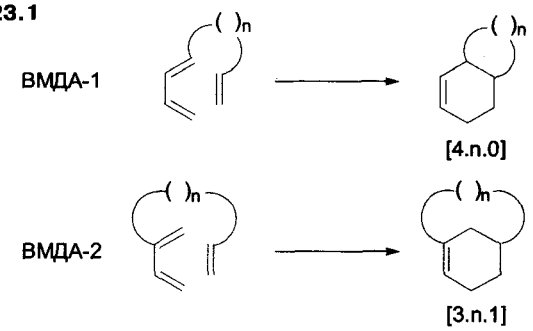
Однако уже в 1970-х годах ситуация изменилась кардинальным образом, в первую очередь, благодаря резкому усложнению задач, ставших в повестку дня полного синтеза, что потребовало развития новых подходов к реализации коротких схем синтеза полициклических соединений. Одним из таких подходов и стала внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера (ВМДА), которая нашла чрезвычайно широкое применение как ключевая стратегическая стадия построения полициклического остова целевых структур самого различного строения.

23.2 Типы реакций и особенности их протекания

В зависимости от природы связи диенового и диенофильного фрагментов в исходном субстрате различают два типа внутримолекулярных реакций диенового синтеза (схема 23.1).

В первом из них (ВМДА-1) мостиковая цепочка из *n* звеньев связывает остаток диенофила с атомом С-1 диена, и результатом реакции является образование [4.n.0]-бициклической системы.[1] В ре-

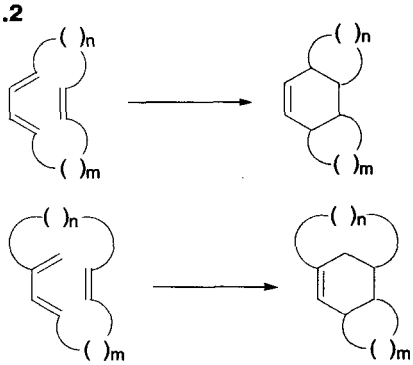
Схема 23.1



акциях второго типа диенофильный фрагмент в субстратах связан мостиком с атомом С-2 диенового фрагмента, и в этом случае образуются аддукты, содержащие [3.n.1]-бициклический каркас (ВМДА-2).[2]

В последнее десятилетие благодаря развитию эффективных методов синтеза полифункциональных макроциклических соединений стал также интенсивно разрабатываться трансаннулярный вариант внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера (ТАДА) для субстратов, в которых диеновый и диенофильный фрагменты связаны двумя мостиковыми группами (схема 23.2). Циклизация таких субстратов приводит к образованию трициклических систем, причем способ сочленения циклов в этом случае может также быть разным в зависимости от расположения мостиковых групп (уравнения 1 и 2).

Схема 23.2

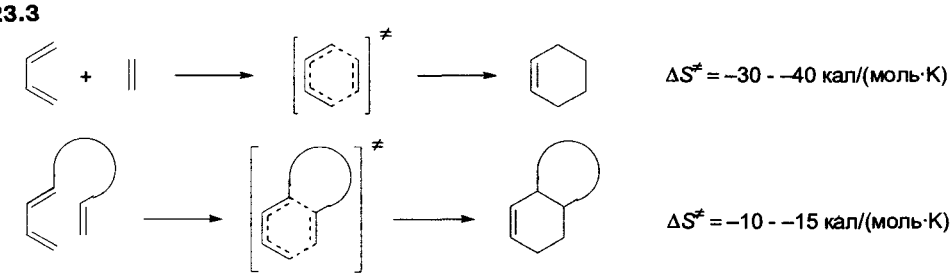


(1)

(2)

Согласованный механизм реакции Дильса–Альдера предполагает образование высокоупорядоченного циклического переходного состояния, что, в частности, находит свое отражение в высоких отрицательных значениях энтропии активации для бимолекулярного варианта циклоприсоединения. Во внутримолекулярном варианте образование требуемого переходного состояния существенно облегчается благодаря значительному понижению энтропии активации, что обусловлено наличием мостиковой группы, обеспечивающей не только сближение реагирующих групп, но и понижение степеней свободы системы. Действительно, как показали данные кинетических исследований, для ВМДА 1-го типа свободная энергия Гиббса активации $\Delta G^{\neq}$ примерно на 5–7 ккал · моль$^{-1}$ ниже, чем для аналогичного межмолекулярного превращения, и этот выигрыш достигается главным

Схема 23.3



образом благодаря значительному снижению энтропийного барьера (схема 23.3).[1b,c]

Для субстратов ВМДА обоих типов оптимальной является мостиковая цепочка, содержащая 3–5 атомов. При уменьшении длины цепочки внутримолекулярная реакция, как правило, сильно затрудняется в силу значительных стерических ограничений при образовании переходного состояния. При увеличении длины связывающего мостика существенно возрастает конформационная подвижность цепи, что приводит к увеличению энтропийного барьера, и, кроме того, возникают неблагоприятные стерические взаимодействия при образовании свернутой конформации субстрата, которая требуется для сближения реагирующих фрагментов. Отметим, что для таких субстратов становится значимой возможность протекания побочной межмолекулярной реакции [4+2]-циклоприсоединения.

23.3 Субстратная селективность, регио- и стереонаправленность реакции

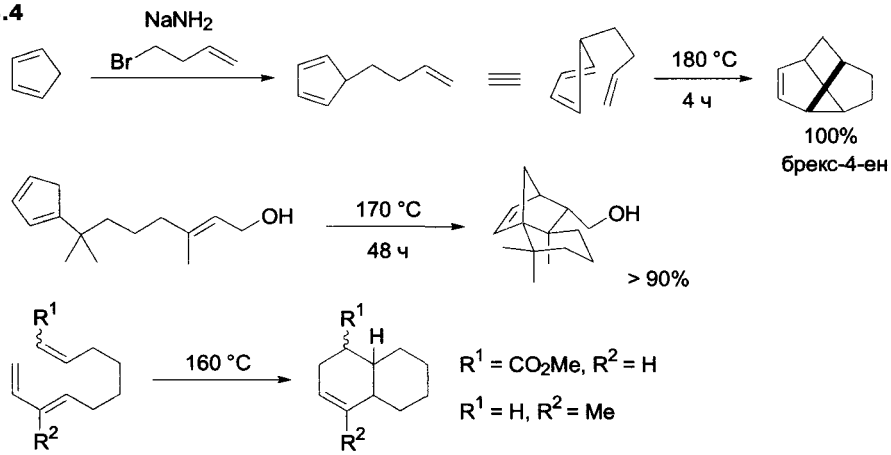
Среди примечательных особенностей ВМДА следует, в первую очередь, отметить расширение границ применимости реакции. Так, в общем случае алкены или алкины, не содержащие электроноакцепторных заместителей, не являются активными диенофилами для бимолекулярной реакции [4+2]-циклоприсоединения (см. данные в гл. 22). В то же время известно множество внутримолекулярных реакций диенового синтеза с участием неактивированных алкенового или алкинового фрагментов.[1a]

Одним из примеров эффективности подобного рода превращений может служить синтез углеводорода брекс-4-ена внутримолекулярной циклизацией бут-3-енилциклопентадиена (уравнение 1, схема 23.4).[3] Наглядный пример образования трициклической системы показан в уравнении 2. И в том и в другом случаях циклоприсоединение протекает с хорошим выходом, несмотря на отсутствие в субстратах активирующих групп при двойной связи диенофила. Отметим, что бимолекулярную реакцию циклопентадиена с неактивированным алкеном провести не удалось.[4]

На схеме приведена реакция, для которой была отмечена примерно одинаковая легкость протекания циклизаций субстратов с активированным и неактивированным диенофильным компонентом (уравнение 3).[5]

В отличие от межмолекулярной реакции Дильса–Альдера, региоселективность которой может варьироваться в широких пределах в зависимости как от структуры субстратов, так и условий проведения реакции, для обоих типов ВМДА характерна полная региоселективность образования циклоаддуктов из субстратов, содержащих короткий мостик (3–5 звеньев), что

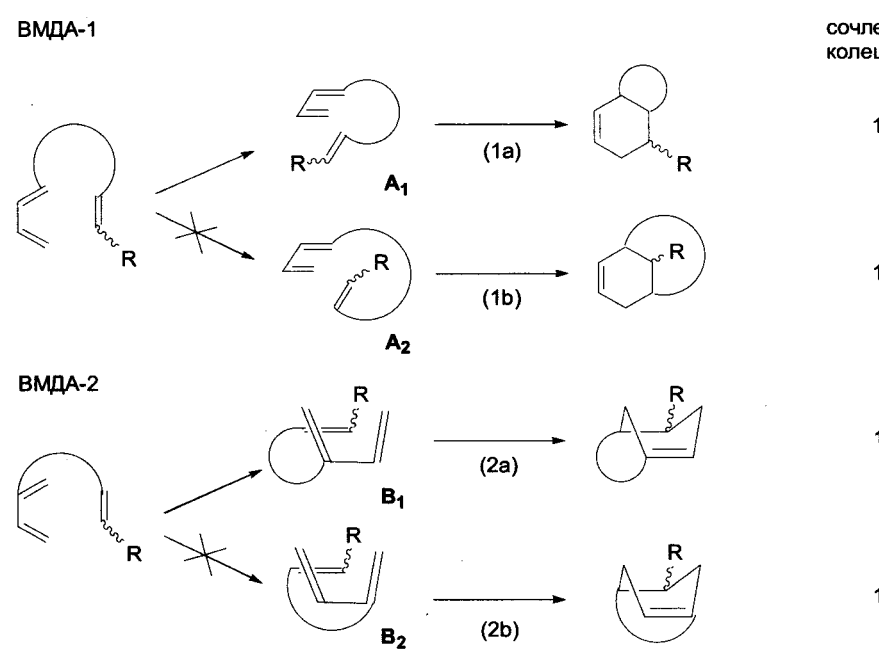
Схема 23.4



связано с различиями стерических взаимодействий для реагирующих конформаций.

Так, из рассмотрения молекулярных моделей для ВМДА-1 следует, что из двух альтернативных конформаций $\mathbf{A_1}$ и $\mathbf{A_2}$ (уравнения 1a,b, схема 23.5) неблагоприятные стерические взаимодействия минимальны для предреакционного состояния $\mathbf{A_1}$, ведущего к образованию 1,2-сочлененных бициклических систем. Этому выводу соответствуют данные об исключительном образовании таких аддуктов для мостиков малого размера. Конкурирующая реакция, дающая продукты с 1,3-сочленными циклами, становится значимой лишь для субстратов, содержащих более 10 звеньев в мостиковой группе.

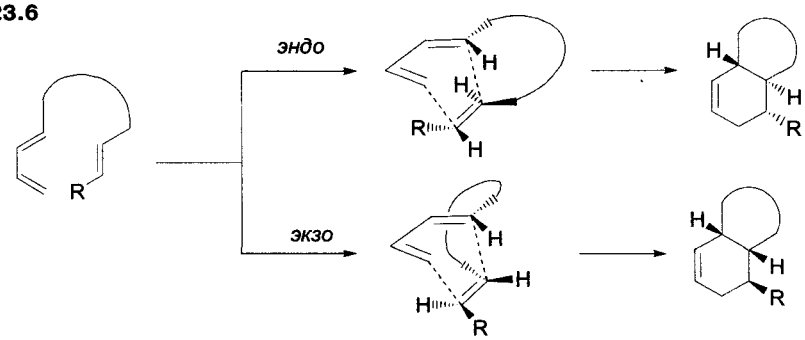
Схема 23.5



Аналогичный анализ применительно к ВМДА-2 (уравнения 2a,b) свидетельствует о высокой предпочтительности образования предреакционного состояния $\mathbf{B_1}$, приводящего к замыканию 1,3-сочлененной системы, для субстратов, содержащих короткие мостики, по сравнению с альтернативной структурой $\mathbf{B_2}$.

Более сложные зависимости определяют стереоселективность ВМДА-1, а именно предпочтительность образования *транс*- или *цис*-сочленения колец. На схеме 23.6 приведены возможные геометрии переходного состояния и продукты реакции субстрата, содержащего *транс*- диеновый и *транс*-алкеновый фрагменты. В данном случае термины *эндо* и *экзо* характеризуют расположение алкенового заместителя R относительно диена. Здесь в первую очередь следует отметить, что *эндо*-правило Альдера в общем случае не применимо для предсказания структуры продуктов. В зависимости от стереохимии и природы заместителей в диеновом и диенофильном фрагментах, а также условий проведения реакции может оказаться предпочтительным образование продукта как *эндо*-, так и *экзо*-подхода диенофила.[1b]

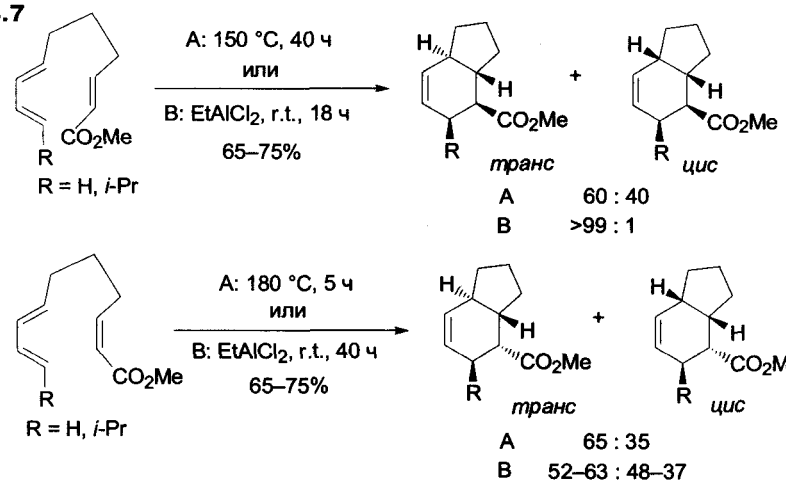
Схема 23.6



Так, на примере циклизации изомерных метил-(*E,E,E*)- и (*Z,E,E*)-дека-2,7,9-триеноатов было показано, что при термолизе образуется смесь *транс*- и *цис*-сочлененных продуктов с преобладанием *транс*-изомера независимо от конфигурации диенофила (схема 23.7). Циклизация тех же субстратов под действием кислот Льюиса протекает уже при комнатной температуре. В этих условиях наблюдалось исключительное образование *транс*-сочлененных аддуктов при циклизации (*E,E,E*)-изомера, что соответствует *эндо*-направленности подхода диенофила (уравнение 1). Этот результат мог бы рассматриваться как подтверждение *эндо*-правила Альдера применительно к внутримолекулярной реакции, однако этот вывод не может считаться корректным, поскольку циклизация (*Z,E,E*)-изомера в присутствии кислоты Льюиса протекала так же неселективно, как и в условиях термолиза (уравнение 2).[6]

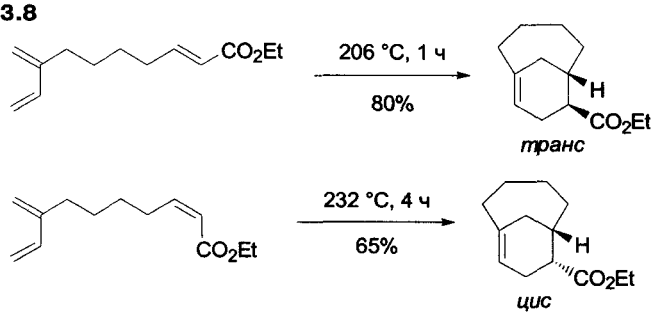
Из сказанного совсем не следует, что стереохимия ВМДА-1 не поддается объяснению. На самом деле, на основе детального анализа структуры конкретных субстратов методами молекулярного моделирования, как правило, удается вполне адекватно описать и даже предсказать стерическую направленность превращения, что и позволяет широко использовать рассматриваемую реакцию как эффективный метод стереонаправленного синтеза.

Схема 23.7



Что касается ВМДА-2, то стереохимия этого превращения совершенно однозначна, и конфигурация заместителей в получаемых аддуктах всегда соответствует ориентации заместителей в диенофильном фрагменте (схема 23.8).[7]

Схема 23.8



Для ТАДА характерен целый ряд особенностей, связанных с наличием дополнительного мостика, уменьшающего конформационную подвижность молекул субстрата, но эти особенности целесообразнее рассмотреть в связи с конкретными примерами синтетического использования этого варианта циклизации (см. раздел 23.4.4).

23.4 Основные направления синтетического использования

В литературе описаны сотни примеров синтетического использования ВМДА. Далее приведены лишь немногие из таких примеров, которые, по нашему мнению, лучше всего характеризуют основные тенденции применения этой реакции для решения задач полного синтеза природных соединений.

23.4.1 Внутримолекулярная реакция 1-го типа

Этот вариант реакции широко применяется как надежный метод построения бициклических фрагментов, содержащих два шестичленных цикла или пяти- и шестичленный циклы.[1]

Одним из простейших примеров может служить синтез компактина — метаболита грибов *Penicillium*, подавляющего активность ферментной системы, катализирующей одну из стадий биосинтеза холестерина. Ретросинтетический анализ структуры компактина позволяет довольно очевидным образом идентифицировать в качестве ключевого промежуточного продукта гексагидронафталин I (схема 23.9). Непосредственным предшественником для получения соединения I может служить окталин (II), структура которого предполагает возможность его синтеза по реакции ВМДА из ациклического субстрата *E,E,E*-додекатриеноата (III).

Как и ожидалось, основной проблемой в реализации этой схемы оказалась стереохимия циклизации. Эксперимент показал, что результатом циклизации триена III, содержащего незащищенную гидроксильную группу, является образование смесей *эндо*- и *экзо*-изомерных циклоаддуктов (с некоторым преобладанием *эндо*-изомера). Однако стереоизбирательность этого превращения удалось резко повысить при переходе к *трет*-бутилдиметилсилоксипроизводному IIIa и проведении циклизации в условиях катализа кислотой Льюиса. Благодаря этому была обеспечена возможность получения с высоким выходом *эндо*-аддукта II, который далее был превращен в ключевой полупродукт I с требуемой конфигурацией всех четырех хиральных центров бициклического ядра компактина.[8]

Стоит отметить, что зависимость *эндо/экзо*-селективности образования окталиновых производных от условий проведения реакции и вариаций в структуре ациклического триенового субстрата неоднократно наблюдалась также на ряде других примеров.[9] В этой связи примечательным представляется тот факт, что при изучении путей биосинтеза изомерных соланапиронов A и D — фитотоксинов, продуцируемых грибом *Alternaria solani* —

Схема 23.9

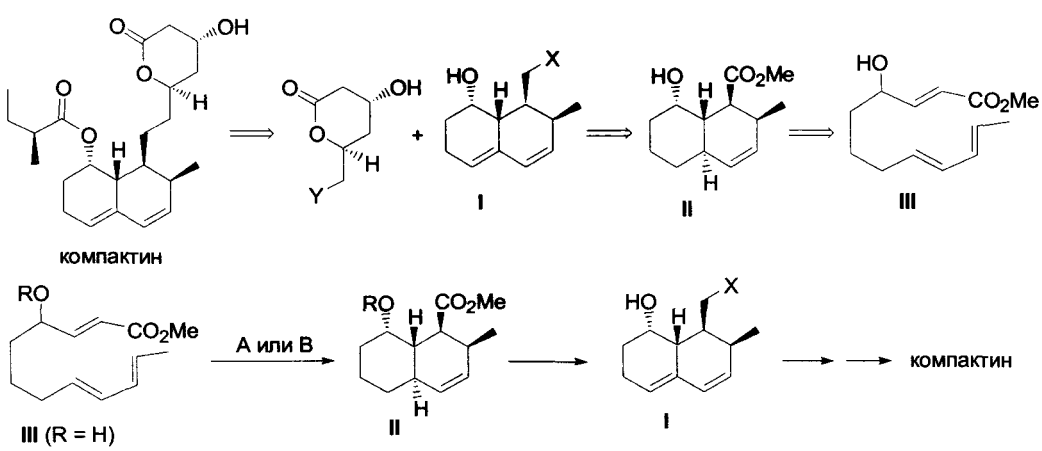
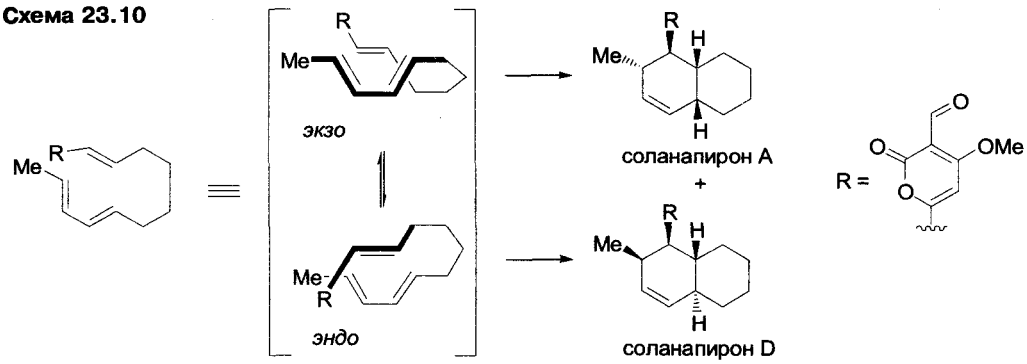


Схема 23.10



было показано, что эти метаболиты образуются путем внутримолекулярной ферментативной циклизации Дильса–Альдера из общего ациклического триенового предшественника [10] (схема 23.10). Интересно, что основным направлением в этом превращении *in vivo* является образование продукта *экзо*-присоединения соланапирона А, содержащего *цис*-сочлененные кольца.[11] В то же время при неферментативной циклизации этого субстрата образуется преимущественно *эндо*-аддукт или смесь *эндо*- и *экзо*-продуктов в соотношении 2 : 1 в зависимости от условий проведения реакции.[12]

На схеме 23.11 приведен один из немногих примеров внутримолекулярного варианта каталитического энантиоселективного диенового синтеза. Результатом реакции в данном случае было образование производного гидриндана, причем стереохимия продукта свидетельствовала о том, что в условиях катализа кислотами Льюиса показанное превращение протекает исключительно как *эндо*-циклизация, что и обеспечило полную стереоселективность образования всех четырех новых стереоцентров. Полученный продукт был трансформирован в алкалоид (–)-изопулоюпон в несколько стадий.[13]

Оригинальный подход к использованию ВМДА в асимметрическом синтезе был разработан применительно к получению (+)-стерпурена — метаболита гриба *Stereum purpureum*, вызывающего заболевания листьев некоторых растений (схема 23.12).

Исходным веществом в этом синтезе служил энантиомерно чистый спирт **A**, из которого кросс-сочетанием с 1-иод-2-метилциклобутеном (реакция Соногаширы) с хорошим выходом был получен продукт **B**. Наличие в

Схема 23.11

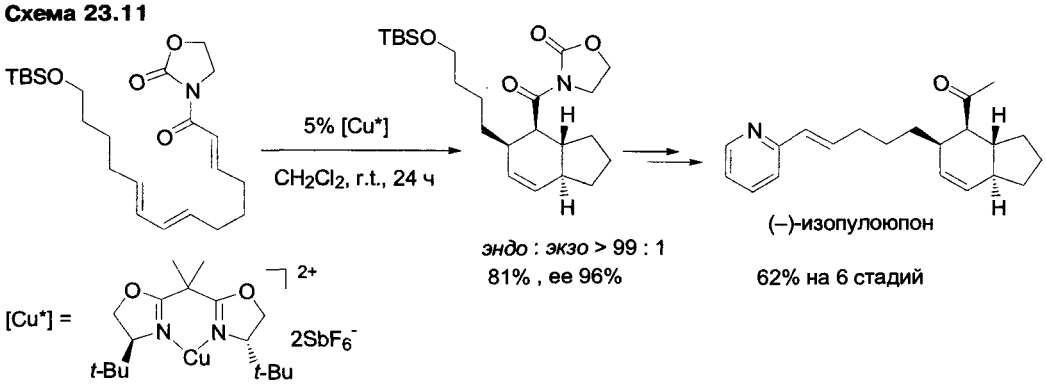
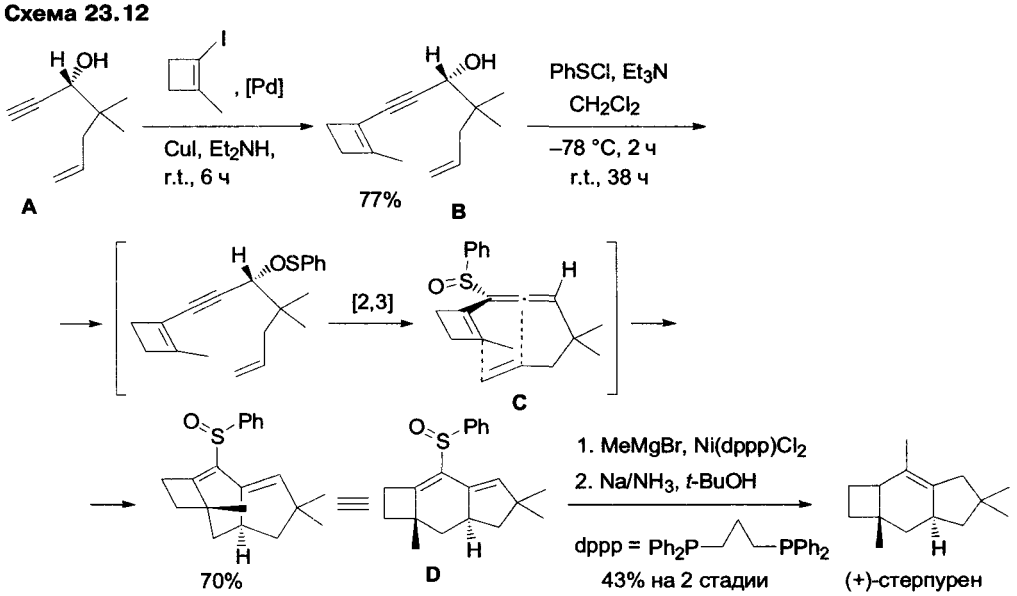


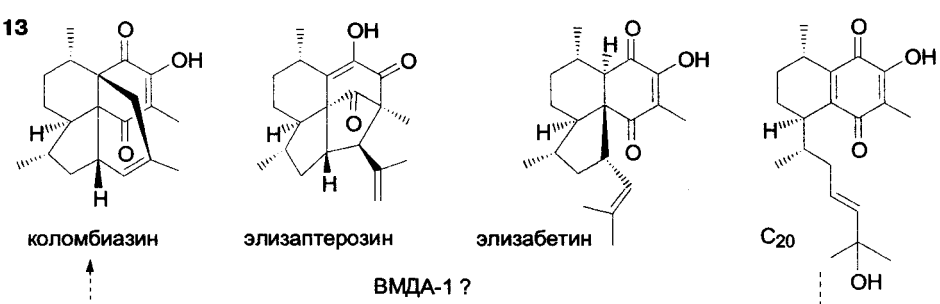
Схема 23.12



последнем группировки 1,3-енина, неспособной выступать в роли 4π-компонента, однозначно исключало возможность прямого использования продукта **B** в качестве субстрата для ВМДА. Однако для ацетиленовых спиртов хорошо разработан метод проведения [2,3]-сульфенат-сульфоксидной перегруппировки, причем известно, что таким путем можно с высокой селективностью превращать хиральные пропаргиловые спирты в оптически активные алленовые сульфоксиды. В случае аддукта **B** использование этого метода приводило к генерации алленового сульфоксида **C**, который спонтанно претерпевал диастерео- и энантиоселективное [4+2]-циклоприсоединение с образованием аддукта **D**. Для завершения синтеза оптически чистого (+)-стерпурена из сульфоксида **D** потребовалось всего две стадии.[14]

Особенно успешно применение ВМДА-1 для построения бициклических фрагментов как составной части сложного полициклического каркаса. Именно такого рода проблему пришлось решать в ходе полного синтеза коломбиазина, одного из представителей группы вторичных метаболитов мягких кораллов *Pseudopterogorgia elisbethae*, для которых была обнаружена необычайно высокая и широкая по спектру действия биологическая активность (от антивирусной до противовоспалительной и цитотоксической). Структуры некоторых из этих метаболитов, дитерпеноидов нового структурного типа, показаны на схеме 23.13.

Схема 23.13

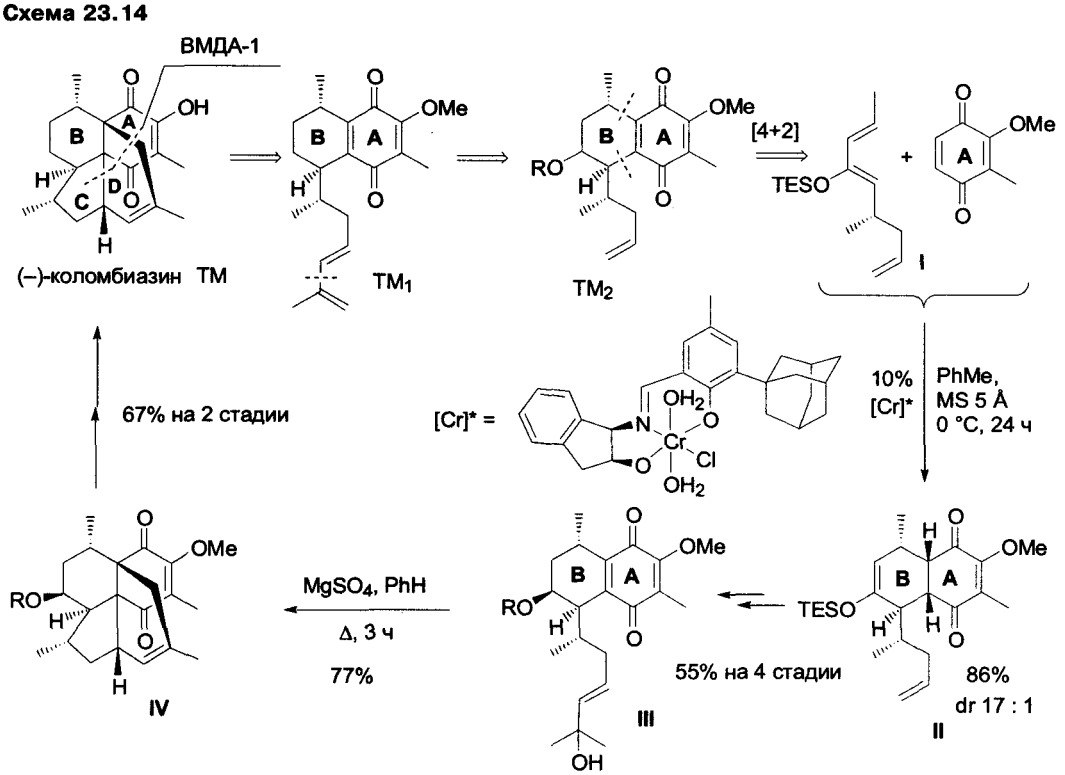


Присутствие в смеси выделенных дитерпеноидов бициклического хинона состава C_{20} позволило предположить, что ключевой стадией в биосинтезе показанных три- и тетрациклических продуктов является ВМДА. Это предположение было успешно использовано при разработке стратегии синтеза природных соединений этой группы.

Примером эффективности такой стратегии может служить полный синтез (−)-коломбиазина, выполненный в лаборатории Э.Джакобсена (схема 23.14). Первым шагом в ретросинтетическом анализе структуры целевой молекулы (ТМ) было разбиение бициклической системы колец **D** и **C**, которую можно создать по реакции ВМДА, что автоматически приводило к производному нафтохинона (TM_1). Известно, что самым простым путем получения подобного рода бициклических продуктов, в том числе в энантиомерно чистом виде, является межмолекулярная реакция Дильса–Альдера 1,3-диенов с хинонами (см. гл. 22). Однако этот метод был очевидно неприменим для непосредственного получения TM_1 из-за наличия в составе последнего диенового заместителя в боковой цепи. Поэтому потребовалась еще одна стадия ретросинтетической трансформации, а именно преобразование изопренового фрагмента в винильный, что привело к ключевому предшественнику синтеза TM_2. Разбиение структуры TM_2 (ретро-реакция Дильса–Альдера) однозначно определила природу предшественников, необходимых для реализации синтеза.[15]

Исходный триен I был получен из кротонового альдегида в четыре стадии с выходом 49%. Основные проблемы на стадии межмолекулярного [4+2]-циклоприсоединения энантиомерно чистого триена I с несимметрич-

Схема 23.14



ным хиноном связаны с контролем регио- и диастереоселективности реакции. Эти проблемы были решены благодаря использованию разработанного ранее в той же лаборатории нового типа катализаторов асимметрического диенового синтеза на основе хиральных комплексов хрома, и требуемый энантиомер бициклического производного II был получен с хорошим выходом. Далее потребовалось еще четыре стадии для превращения II в аддукт III, содержащий в замаскированном виде изопреновый фрагмент. Элиминирование воды происходило в мягких условиях, и в этих же условиях с высокой эффективностью протекала ВМДА образующегося диена с двойной связью хинонового фрагмента с получением тетрациклического аддукта IV. Завершение синтеза (−)-коломбиазина включало еще две стадии для удаления лишнего кислородсодержащего заместителя в кольце B.

Таким образом, энантиоселективный синтез природного энантиомера коломбиазина был выполнен всего лишь в 12 стадий исходя из кротонового альдегида с общим выходом 11.5%, что делает совершенно реальной возможность использования этой схемы для получения мультиграммовых количеств целевого продукта. Безусловно, данный результат может быть отнесен к выдающимся и практически значимым достижениям академического органического синтеза.

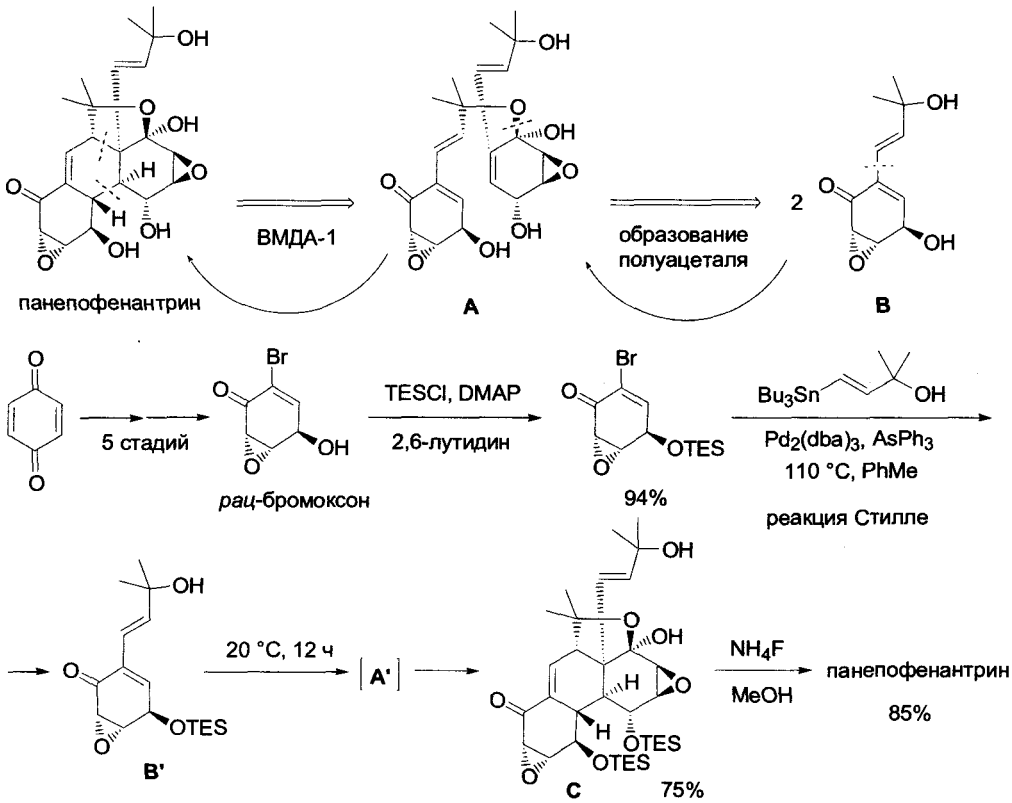
Нельзя также не отметить, что обнаруженная легкость образования тетрациклической системы коломбиазина при циклизации бициклического хинона может рассматриваться как убедительный аргумент, свидетельствующий о правомерности вышеизложенной гипотезы о путях биосинтеза этой группы дитерпенов.

Другим примером эффективного применения ВМДА является синтез панепофенантрина, выделенного в 2002 г. из культуральной жидкости штамма гриба *Panus rudus*, являющегося ингибитором юбиквитин-протеосомного пути.[16] На первый взгляд, задача получения панепофенантрина представляется чрезвычайно сложной из-за наличия в его необычной структуре тетрациклической системы, 11 стереоцентров и множества лабильных функциональных групп (схема 23.15). Однако внимательный анализ структурных особенностей целевой молекулы позволил предположить возможность создания ее скелета с использованием ВМДА, причем требуемый для этого предшественник, полуацеталь **A**, мог быть получен из двух молекул дигидроксикетона **B**.

Плодотворность предложенной ретросинтетической идеи была блестяще подтверждена успешным синтезом панепофенантрина всего лишь в три стадии. Исходным веществом в этом синтезе служил бромоксон, полученный из бензохинона по ранее описанной методике. Силилирование бромоксона с последующей реакцией Стилле с винилстаннаном привело к дигидроксикетону **B'** — силилированному производному дигидроксикетона **B**. При этом обнаружилось, что в смеси продуктов сочетания по Стилле присутствует не только **B'**, но и тетрациклический продукт **C**, возникающий, очевидно, в результате спонтанной циклизации промежуточно образующегося полуацеталя **A'**. Дополнительная выдержка реакционной смеси позволила обеспечить полноту протекания циклизации и получить с хорошим выходом целевой аддукт **C**, который далее был превращен в панепофенантрин в обычных условиях удаления силильной защиты.[17]

Обнаруженная легкость протекания внутримолекулярной циклизации и наблюдаемая стереоселективность образования всех новых хиральных цент-

Схема 23.15



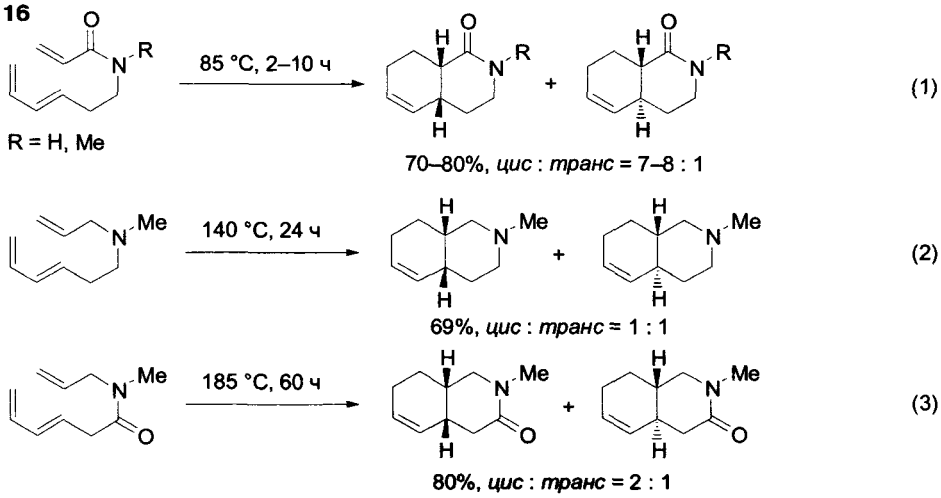
ров позволяют с полным основанием считать рассмотренный синтез биогенетически подобным в буквальном смысле этого термина, поскольку с большой вероятностью можно предполагать, что аналогичным образом протекает биосинтез панепофенантрина в живой клетке.

Очень значительное место занимает ВМДА в исследованиях по полному синтезу полициклических алкалоидов, содержащих 5,6- или 6,6-бициклические фрагменты. При этом в качестве предшественников наиболее удобно использовать субстраты, в которых диеновый и диенофильный остатки связаны через амидную группу, что прежде всего обусловлено легкостью создания амидной связи.

Особенно легко протекает циклизация для диенильных производных акриламидов (уравнение 1, схема 23.16). Естественно, что при переходе к аллиламинным или аллиламидным сусбстратам, не содержащим акцепторной группы в диенофильном фрагменте, для проведения реакции требуется существенно более высокая температура, но и в этих случаях соответствующие производные изохинолина могут быть получены с хорошими выходами (уравнения 2 и 3).[18]

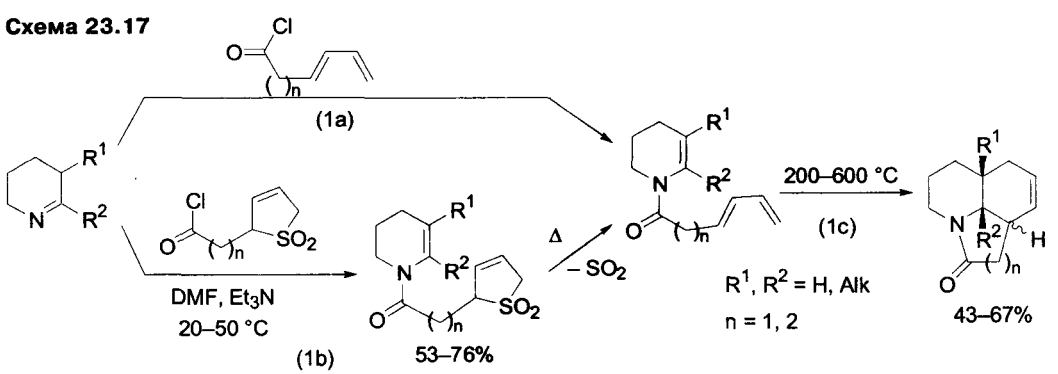
Характерной особенностью большой группы полициклических алкалоидов является наличие в их структурах ангулярного атома азота. Для построения таких фрагментов оказалось особенно удачным применение енамидодиенов, которые получаются при ацилировании циклических иминов с использованием хлорангидридов кислот, содержащих либо 1,3-диеновый

Схема 23.16



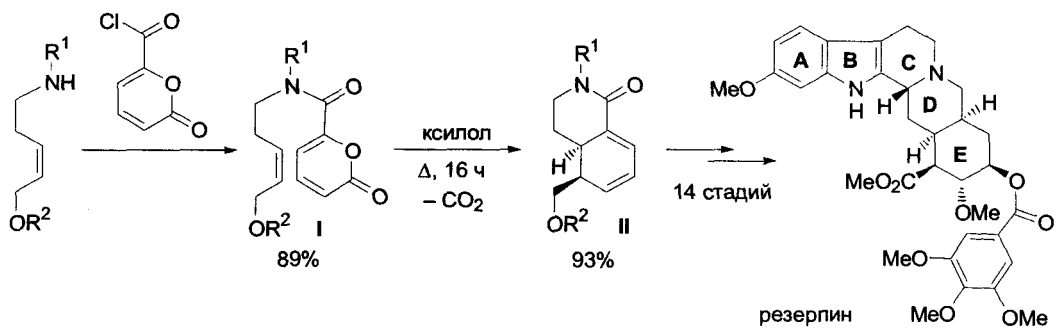
заместитель, либо, что предпочтительнее во многих случаях, остаток 2-замещенного 2,5-дигидротиофен-1,1-диоксида в качестве синтетического эквивалента 1,3-диена (уравнения 1a,b, схема 23.17). В последнем случае получаемые аддукты в условиях термолиза претерпевают экструзию SO_2, давая требуемые енамидодиены. Хотя ВМДА для таких субстратов (уравнение 1c) протекала в довольно жестких условиях термолиза, результатом реакции было получение трициклических аддуктов с приемлемыми выходами.[19] Препаративную значимость показанного метода легко оценить, если учесть, что для других подходов к построению подобных трициклических систем характерна многостадийность и низкая суммарная эффективность.

Схема 23.17



Наглядным примером, свидетельствующим о широком применении рассматриваемой реакции для получения алкалоидов, может служить синтез резерпина, выполненный в группе С.Мартина (схема 23.18). В данном случае субстратом для ВМДА служил алкениламид **I**, полученный с хорошим выходом из доступных предшественников. Циклизация этого субстрата в условиях термолиза сопровождалась элиминированием CO_2 и приводила к изохинолиновому аддукту **II**, содержащему циклы **D** и **E** целевого продукта.[20]

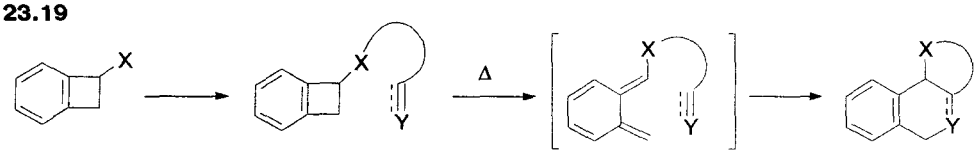
Схема 23.18



В предыдущей главе мы подробно рассмотрели основные аспекты использования *о*-хинодиметанов и эквивалентных им циклобутаренов в межмолекулярном диеновом синтезе. Не менее богатыми в синтетическом отношении оказались возможности их использования во внутримолекулярном варианте.

Общий тип превращений, которые при этом могут быть реализованы, представлен на схеме 23.19, где X и Y — гетероатомы или атомы углерода в почти произвольной комбинации. Мостик, связывающий остатки диена и диенофила, обычно состоит из 3–4 звеньев.

Схема 23.19



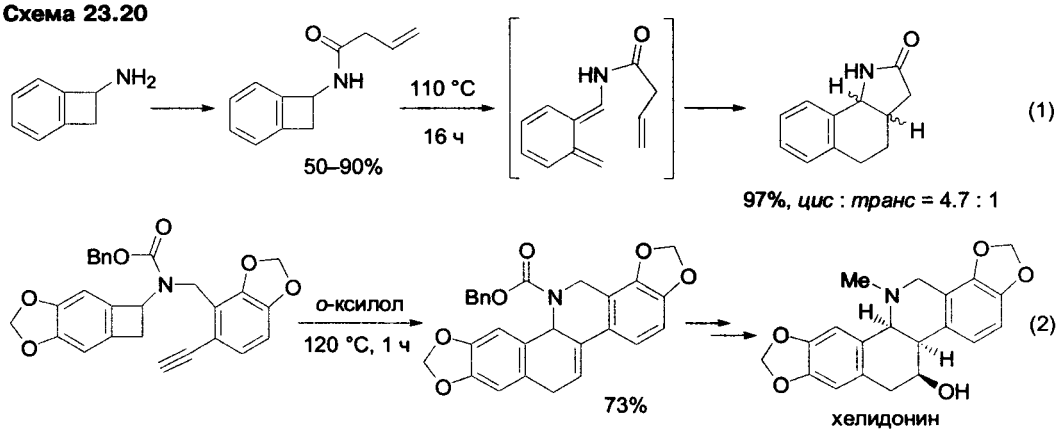
Как видно из этой схемы, результатом циклизации во всех случаях является образование бензоаннелированных карбо- или гетеротрициклических систем. Далее мы рассмотрим некоторые примеры такого рода циклизаций, показывающие эффективность и разнообразие возможностей метода.[21]

Одним из достоинств реакций рассматриваемого типа является простота синтеза требуемых субстратов, что в первую очередь обусловлено наличием хорошо разработанных методов получения функционализированных циклобутаренов (см. гл. 18).

К числу таких производных относится, в частности, 1-аминобензоциклобутан.[22] Ацилирование или алкилирование этого амина электрофилами, содержащими непредельные фрагменты, протекает в стандартных условиях проведения таких реакций и приводит к субстратам для ВМДА.

В уравнении 1 на схеме 23.20 представлен пример получения циклобутаренового производного, в котором алкеновый фрагмент связан с бутареновым остатком цепочкой из трех атомов. При нагревании этого субстрата происходит раскрытие циклобутенового кольца с перехватом возникающего *о*-хинодиметанового интермедиата терминальной двойной связью. Результатом циклоприсоединения в этом случае является образование бензаннелированного гидриндола, преимущественно в виде *цис*-изомера, что соответствует *эндо*-направленности реакции.[23]

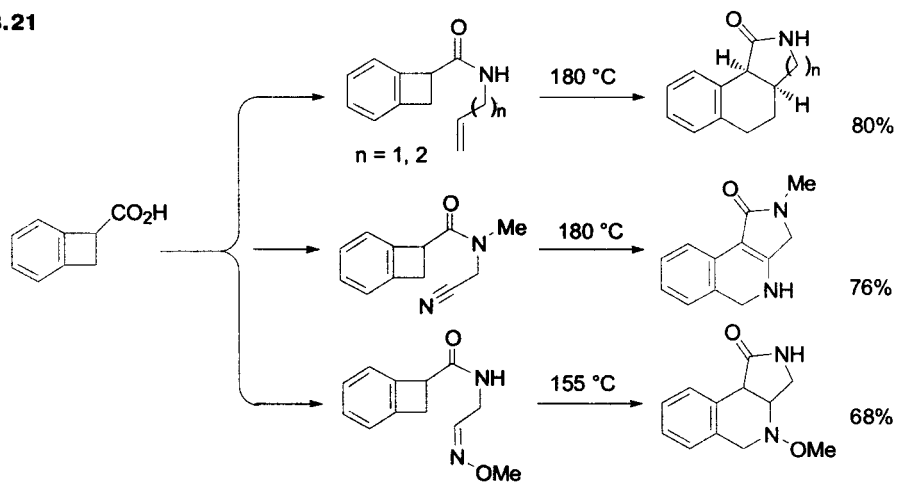
Схема 23.20



В синтезе алкалоида хелидонина ключевой стадией явилось циклоприсоединение с использованием производного 1-аминоциклобутарена, содержащего в качестве диенофила этинильную группу (уравнение 2). Продукт содержал полный тетрациклический скелет хелидонина, и для завершения синтеза потребовалось провести лишь несколько стадий трансформаций функциональных групп.[24]

Широкий набор трициклических азагетероциклов может быть получен на основе амидов 1-бензоциклобутанкарбоновой кислоты (схема 23.21).[25] Примечательно, что достаточно активными диенофилами в таких превращениях являются не только изолированные алкеновые фрагменты, но и малоактивные нитрильная или О-метилоксимная группы.[26]

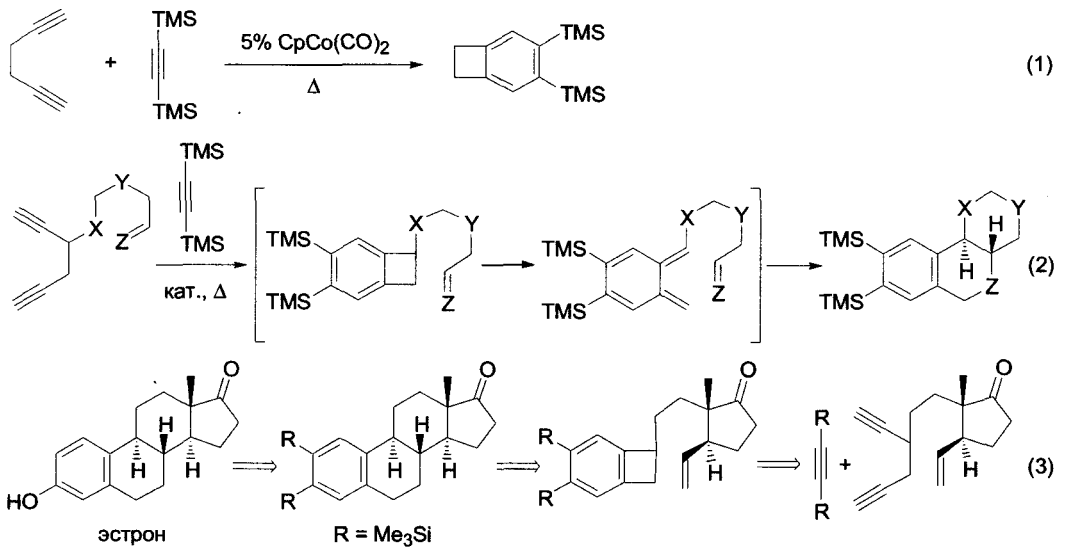
Схема 23.21



Внутримолекулярное циклоприсоединение с участием *о*-хинодиметанов стало надежной основой для разработки принципиально новой и общей стратегии синтеза поликарбоциклических природных соединений, таких как стероиды и терпеноиды.

Рассмотрим наиболее эффектный пример применения этой стратегии в синтезе стероидного гормона эстрона, выполненный П.Фольгардом. Клю-

Схема 23.22

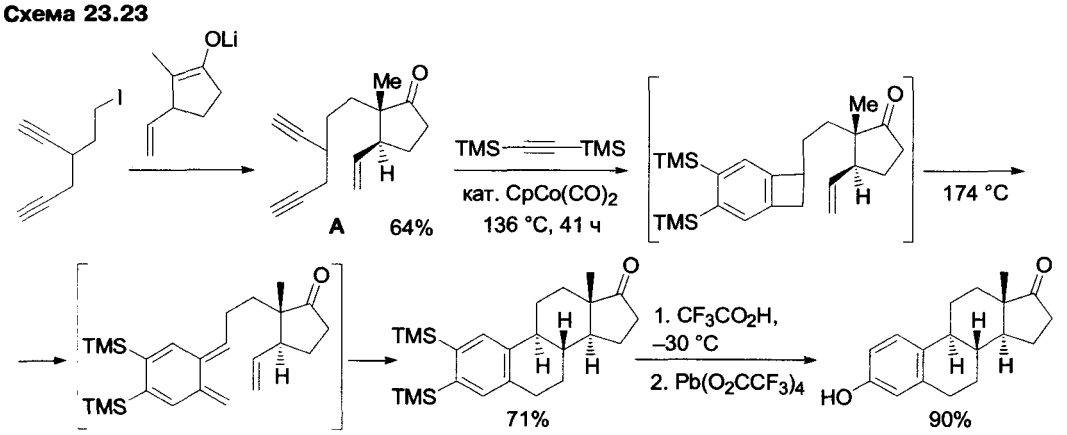


чевым звеном в методе Фольгарда стала реакция циклосотримеризации 1,5-диинов с бис(триметилсилил)ацетиленом, катализируемая циклопентадиенилкобальтдикарбонилом (уравнение 1, схема 23.22).[27] Было показано, что с 1,5-гексадиином, содержащеим в боковой цепи группу, способную служить диенофилом, конечным результатом реакции является образование бензоаннелированных трициклических продуктов, природа которых зависит от длины боковой цепи и групп X, Y и Z (уравнение 2).[28] Эти результаты позволили предложить оригинальную схему ретросинтетического анализа эстрона, в которой разбиению подвергаются сразу три шестичленных кольца (уравнение 3).

Предложенная идея оказалась чрезвычайно конструктивной, и ее реализация позволила осуществить полный синтез эстрона, минимальный по числу стадий и рекордный по суммарной эффективности (схема 23.23).[28b]

На начальном этапе проводилось алкилирование показанного литиевого енолята 4-этинил-6-иодгекс-1-ином. Хотя при этом образовывалась смесь

Схема 23.23



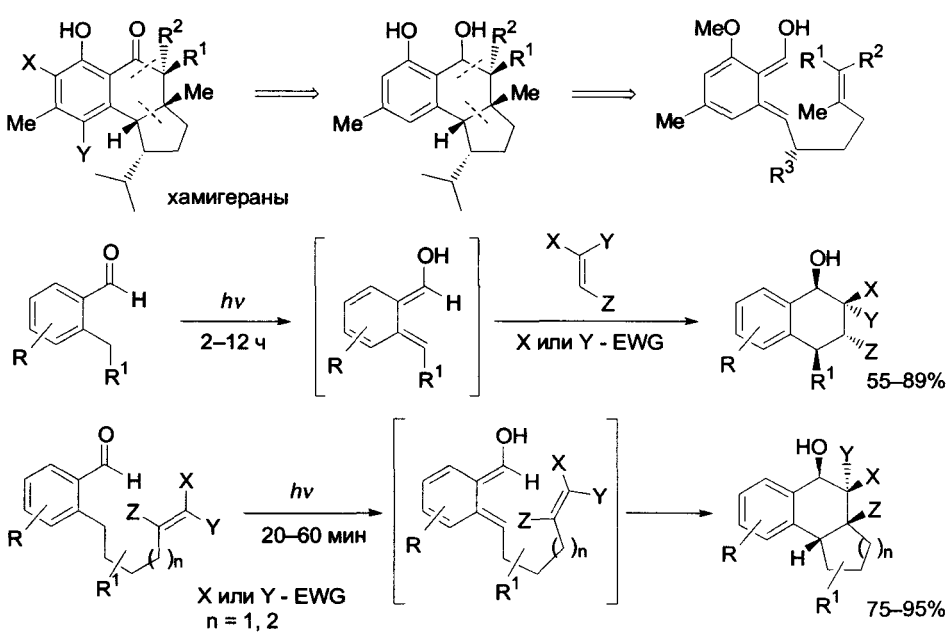
диастереомеров, в качестве основного продукта получался нужный изомер **A** с *цис*-расположением винильной и метильной групп. При термолизе ендиина **A** в среде бис(триметилсилил)ацетилена в присутствии $CpCo(CO)_2$ последовательно протекали стадии сотримеризации с образованием соответствующего бензоциклобутена (этот продукт может быть выделен), раскрытия циклобутенового фрагмента с образованием *о*-хинодиметанового интермедиата и внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения. Конечным результатом этой каскадной последовательности превращений было создание четырех новых связей C–C с полным контролем стереохимии вновь образующихся хиральных центров. Полученный аддукт был далее превращен в эстрон в две стадии с выходом 90%.

Одним из важнейших факторов, определяющих развитие современной синтетической химии, является постоянное появление новых типов структур природных соединений, для синтеза которых существующие методы оказываются малоэффективными. Хорошим примером, подтверждающим справедливость этого утверждения, может служить развитие подхода к генерации нового семейства *о*-хинодиметановых интермедиатов.

В 2000 г. из губки, обитающей в Тихом океане у островов Новой Зеландии, был выделен ряд трициклических сесквитерпенов хамигеранов. Наиболее прямой путь ретросинтетического анализа их структур на основе стандартного алгоритма внутримолекулярной циклизации *о*-хинодиметанов показан на схеме 23.24. Однако данный подход не мог быть применен из-за отсутствия удобных методов для генерации необходимых 1-гидроксизамещенных *о*-хинодиметанов, что и поставило в повестку дня задачу разработки такого метода.

В результате исследования, выполненного в лаборатории К.Николау, было найдено, что для этой цели великолепно подходит описанная ранее на

Схема 23.24

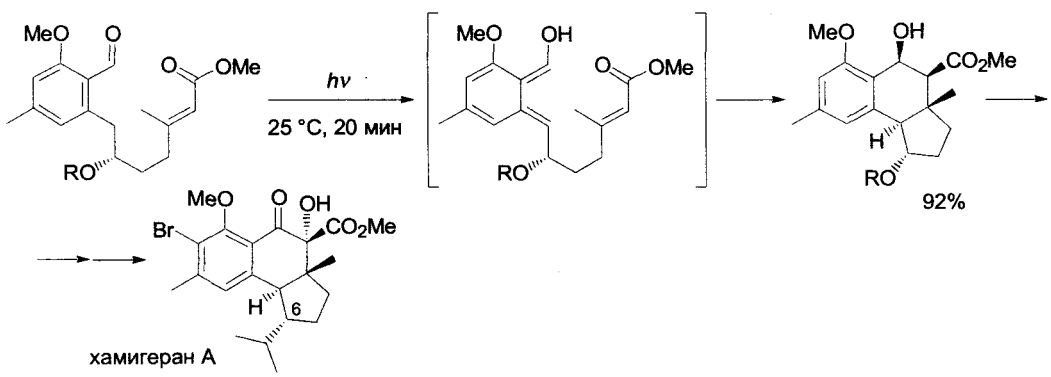


отдельных примерах реакция фотоенолизации ацетофенона и его аналогов. Действительно, оказалось, что если использовать в качестве субстратов для фотоенолизации *орто*-алкилзамещенные бензальдегиды и проводить их облучение в присутствии стандартных диенофилов, то конечным результатом реакции будет образование с высоким выходом соответствующих продуктов межмолекулярного диенового синтеза с участием 1-гидроксизамещенных *о*-хинодиметановых интермедиатов (уравнение 1). Показанная возможность использования в этой реакции различных альдегидов при варьировании в широких пределах природы диенофила свидетельствует об общности метода регио- и стереоселективного синтеза замещенных α-гидрокситетралинов.

Еще эффективнее оказался внутримолекулярный вариант реакции для субстратов, содержащих диенофильный фрагмент, связанный с хинодиметановым фрагментом цепочкой из 4 или 5 атомов углерода. В этом случае циклизация приводила к соответствующим трициклическим продуктам с почти количественными выходами и полной стереоселективностью по всем вновь образующимся центрам (уравнение 2).[29]

Препаративную значимость разработанного нового метода иллюстрирует его успешное применение в синтезе соединений ряда хамигеранов (схема 23.25). В показанном примере для циклизации использовался энантиомерно чистый субстрат, что обеспечило возможность получения трициклического продукта с требуемой абсолютной конфигурацией образующихся хиральных центров.

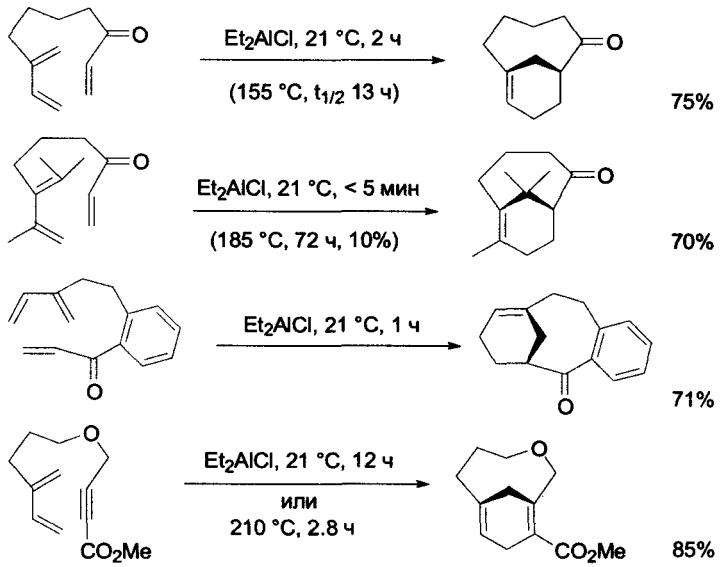
Схема 23.25



23.4.2 Внутримолекулярная реакция 2-го типа

Бициклические алкены, содержащие двойную связь в голове моста, на протяжении долгого времени относились к экзотическим соединениям, интересным лишь необычностью своего строения, и не существовало каких-либо общих методов их получения. Эта ситуация изменилась радикальным образом в 1978 г., когда в лаборатории К.Ши была случайно открыта реакция диенового синтеза 2-го типа и показано, что этот вариант внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера может использоваться в качестве простого и общего метода построения циклических структур, содержащих [n.3.1]-бициклический фрагмент с двойной связью в голове моста.[2]

Схема 23.26



Первоначально условия циклизации предполагали термолиз при температуре >230 °C,[7] но впоследствии было найдено, что в присутствии кислот Льюиса эту реакцию удается проводить даже при комнатной температуре (уравнения 1 и 2, схема 23.26). Приблизительная оценка ускорения реакции благодаря использованию кислот Льюиса показала, что константа скорости циклизации возрастает на 4–5 порядков.[30]

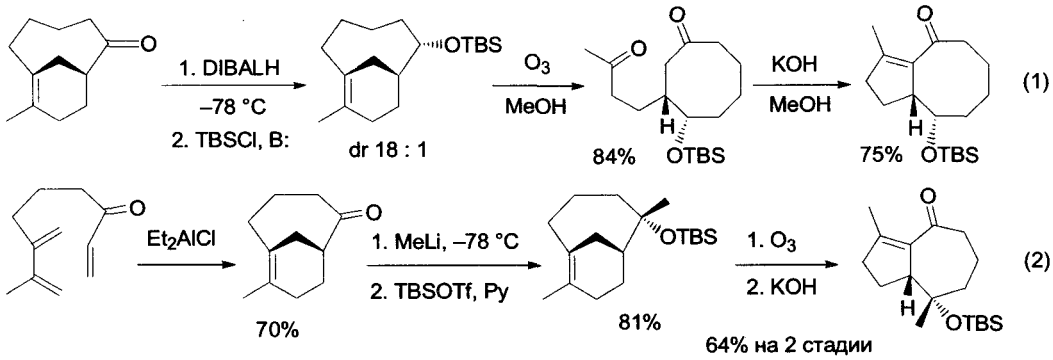
Примеры, приведенные на схеме 23.26, иллюстрируют широту области применения рассматриваемой циклизации. Действительно, с ее помощью могут быть получены как карбобициклические (уравнение 1 и 2), так и бензоаннелированные трициклические аддукты (уравнение 3), а также гетероциклические производные (уравнение 4).

Для широкого круга субстратов было найдено, что исключительное образование 1,3-сочлененых систем характерно для всех субстратов, в которых цепочка, связывающая диен и диенофил, содержит 3–5 звеньев.[2] Эти особенности позволили использовать получаемые циклоаддукты в качестве полупродуктов в синтезе природных соединений.

В структуре многих природных сесквитерпенов встречается система 5,8- или 5,7-сочлененных циклов. В синтезе таких соединений, помимо обычных сложностей, связанных с образованием циклов среднего размера, приходится также сталкиваться с очень непростой задачей обеспечения контроля стереохимии заместителей в конформационно гибких системах.

Удобная методология решения таких задач была разработана на основе продуктов ВМДА-2 (схема 23.27). Первой стадией показанных последовательностей является нуклеофильное присоединение по карбонильной группе, которое протекает с высокой диастереоселективностью благодаря наличию в структуре исходных субстратов жестко закрепленной системы циклов. Полученные аддукты далее подвергаются стандартной процедуре окислительного расщепления двойной связи и внутримолекулярной альдольной конденсации. Все стадии протекают с хорошим выходом и их

Схема 23.27



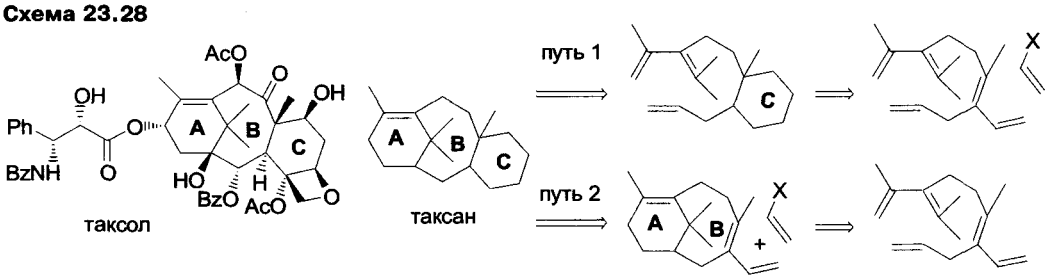
конечным итогом является преобразование исходной мостиковой бициклической структуры в систему 5,8- или 5,7-сочлененных циклов (уравнения 1 и 2 соответственно), содержащих функциональный заместитель с однозначно определенной относительной конфигурацией.[31]

Возможности, открывшиеся в результате разработки общей методологии проведения ВМДА-2, оказались особенно востребованными в связи с проблемами полного синтеза ряда биологически активных природных соединений, содержащих мостиковые бициклические фрагменты с двойной связью в голове моста. Для иллюстрации конструктивности использования этой реакции ниже мы рассмотрим некоторые из подходов, разработанных в связи с задачами синтеза важнейших представителей этой группы соединений, а именно таксола и фомоидридов.

В структуре дитерпена таксола, применяемого для лечения некоторых видов онкологических заболеваний, базовым карбоциклическим ядром является трициклическая система циклов **A-B-C** (соответствующий незамещенный углеводород получил название таксана).[32] Наличие в этом ядре бицикло[5.3.1]ундеканового фрагмента очевидным образом указывает на возможность его разбиения в соответствии с ретросинтетическим анализом, который приводит к структуре моноциклического предшественника, содержащего диеновый и диенофильный фрагменты (путь 1, схема 23.28). Одним из возможных последующих шагов ретросинтеза является разбиение цикла **C** по ретро-реакции межмолекулярного диенового синтеза.

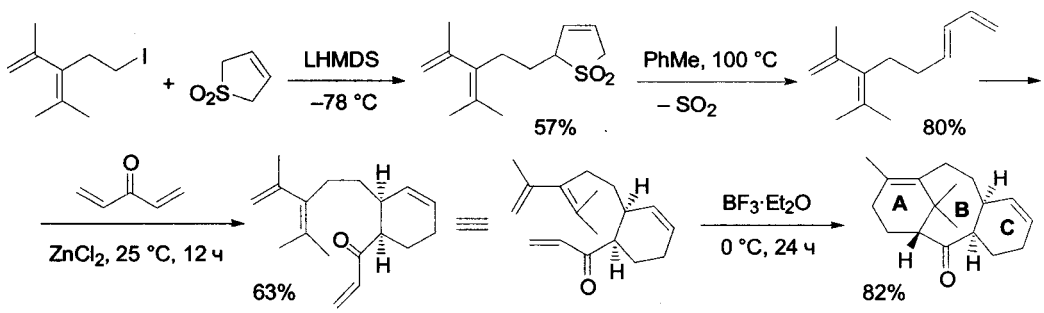
Правомерно также рассматривать вариант обратного порядка ретросинтеза, в котором первым этапом является разбиение цикла **C**, а на следующем — бициклической системы **A-B** (путь 2).

Схема 23.28



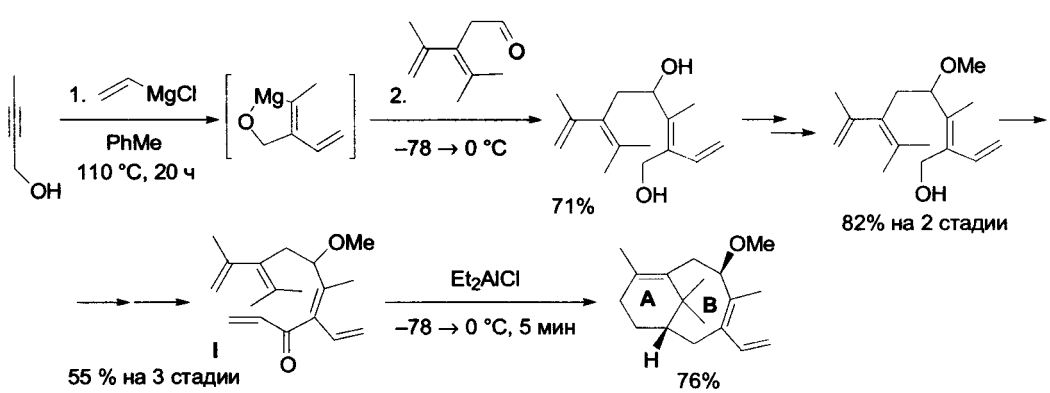
Оба этих варианта были успешно применены на практике. В стереоселективном синтезе таксанового скелета в соответствии с ретросинтетическим путем 1 на первом этапе получают ациклический предшественник, содержащей два 1,3-диеновых фрагмента (схема 23.29). Различие в степени замещенности этих фрагментов позволило далее реализовать каскадную последовательность реакций [4+2]-циклоприсоединения с дивинилкетоном в качестве диенофила. Межмолекулярная реакция Дильса–Альдера протекала под действием хлорида цинка и привела к сборке полупродукта, содержащего будущий цикл **C** и набор функциональных заместителей, требуемых для последующей ВМДА-2. Эта стадия эффективно протекала и в присутствии более сильной кислоты Льюиса. Конечным результатом показанной последовательности был короткий синтез трициклического остова таксола.[33]

Схема 23.29



Пример подхода к синтезу таксана, в котором сборка трициклического каркаса начинается с создания системы **A/B**-циклов по пути 2, показан на схеме 23.30. Субстратом для циклизации в данном случае служил ациклический пентаенон **I**, который, несмотря на причудливость своего строения, был получен из доступных исходных с помощью последовательности несложных реакций. Циклизации этого субстрата проходила в условиях катализа кислотой Льюиса и дала ключевой полупродукт в виде индивидуального диастереомера с хорошим выходом.[34]

Схема 23.30

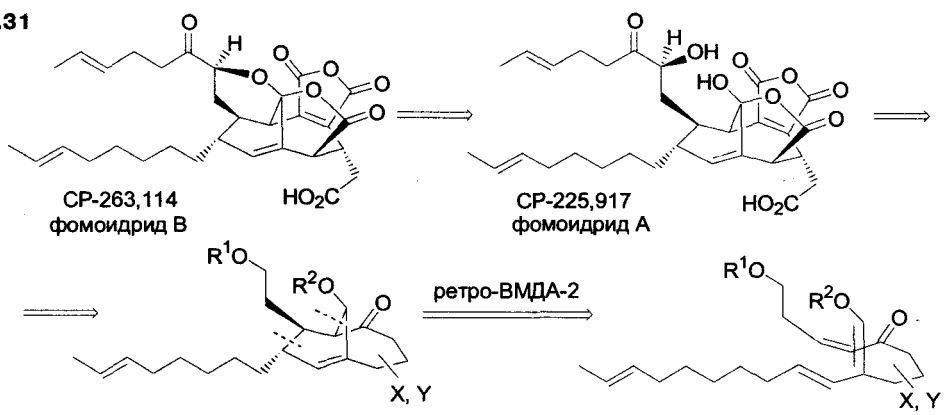


Фомоидриды A и B были выделены в 1995 г., а в 1997 г. было установлено их строение (схема 23.31). Благодаря необычности структуры и перспективной биологической активности эти соединения сразу же привлекли внимание синтетиков. В результате уже к 2000 г. был выполнен первый полный синтез фомоидридов в лаборатории Николау, за которым последовало еще несколько успешных синтезов, выполненных в других исследовательских группах.

Полициклическая конструкция фомоидрида A образована сложной комбинацией пяти-, шести-, семи и девятичленного циклов и содержит набор необычных и малостабильных фрагментов, таких как малеиновый ангидрид, γ-гидроксилактон, ацеталь, тетрагидропиран и двойную связь в голове моста. Эти особенности чрезвычайно усложняли поставленную задачу полного синтеза, и ее успешное решение потребовало разработки целого набора новых методических подходов.[35]

Наличие в структуре фомоидридов системы бицикло[4.3.1]нонена, содержащей циклогексеновое кольцо, позволило предположить возможность создания этого фрагмента, применяя ВМДА-2 (схема 23.31). Хотя перспективность этой реакции, в принципе, сомнений не вызывала, изначально оставалась неясной как ее применимость для полифункциональных предшественников, так и возможности обеспечения требуемого стереохимического контроля циклизации для подобных субстратов.

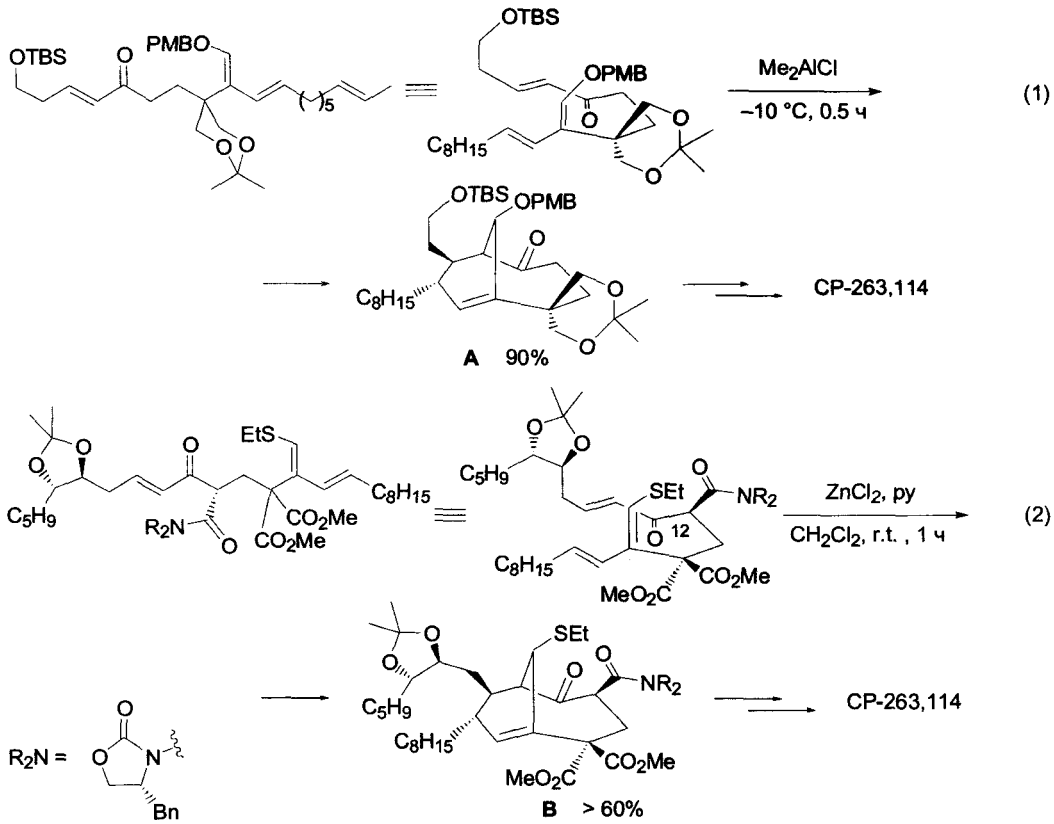
Схема 23.31



Здесь мы рассмотрим лишь ту часть синтетической задачи, которая связана с построением карбобициклического скелета, содержащего набор функций, требуемых для последующих синтетических операций.

В синтезе Николау в качестве ациклического предшественника использовался субстрат, показанный в уравнении 1 на схеме 23.32, который был получен из диметилмалоната по довольно длинной последовательности с приемлемым общим выходом. Циклизация этого субстрата под действием Me_2AlCl протекала в мягких условиях и приводила к бициклическому аддукту A с нужной конфигурацией трех новых хиральных центров с высокой стереоселективностью. Эффективность этого превращения позволила получить требуемый ключевой полупродукт в количествах сотен граммов (!), что было совершенно необходимо для решения тех сложных задач, которые возникали на дальнейших этапах синтеза.[36]

Схема 23.32



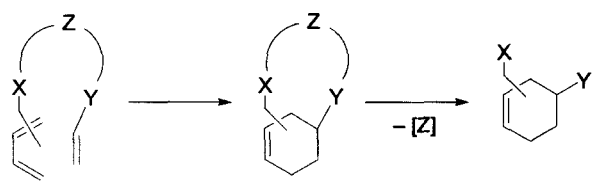
Почти одновременно синтез фомоидридов был выполнен в группе Фукуямы. В этом синтезе (уравнение 2) в качестве субстрата циклизации использовался аналогичный предшественник, содержащий дополнительные функциональные группы и полученный в виде индивидуального энантиомера.[37] Результатом диастереоселективной циклизации было получение бициклического интермедиата **B**, в котором абсолютная конфигурация хиральных центров соответствовала таковой в природном фомоидриде.

23.4.3 Внутримолекулярные реакции субстратов, содержащих удаляемые мостиковые группы

Неоднозначность региоселективности и стерической направленности [4+2]-циклоприсоединения для несимметричных полизамещенных диенов и диенофилов — вот те факторы, которые существенно ограничивают возможности синтетического использования межмолекулярной реакции Дильса–Альдера. Один из эффективных подходов, позволяющих преодолеть эти ограничения, основан на использовании субстратов, в которых реагирующие группы связаны временными мостиками (об эффективности применения аналогичного приема в циклизациях гомолитического типа см. гл. 21).

Создание подобного мостика обеспечивает возможность проведения требуемого превращения по схеме внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера, для которой, как мы уже знаем, характерна однозначная региоселективность и высокая степень стереоконтроля. Разработано несколько вариантов этого подхода, различающихся природой мостиковых групп, способами синтеза требуемых субстратов и свойствами функциональных групп в образующихся циклоаддуктах, что в общем виде показано на схеме 23.33.

Схема 23.33

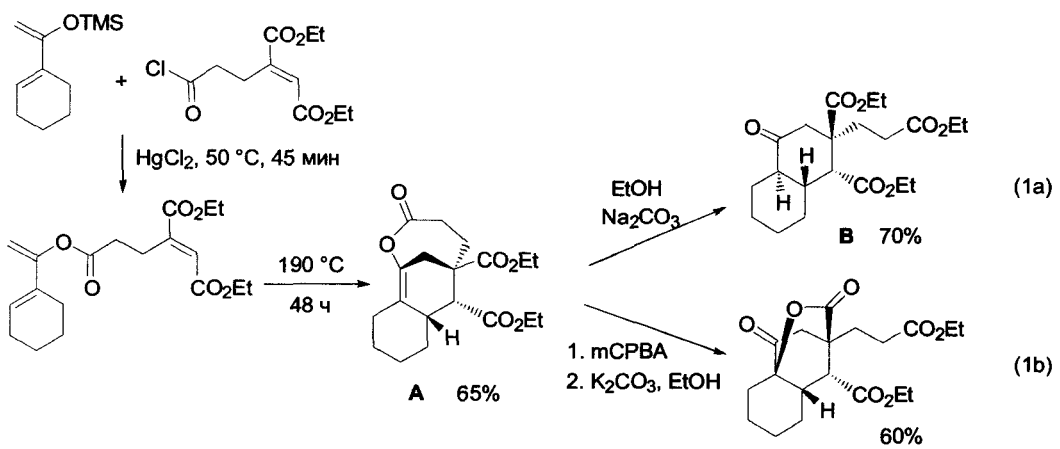


Возможность использования карбоксилатной группы как связывающего элемента мостика представлена на схеме 23.34. В этом варианте субстрат, требуемый для проведения ВМДА-2, был получен с высоким выходом при взаимодействии силиленолята ацетилциклогексена с хлорангидридом кислоты, содержащей диенофильный остаток.[38]

Термолиз этого субстрата приводил к циклоаддукту **A**, который благодаря наличию двойной связи в голове моста легко претерпевал этанолиз лактонного фрагмента в слабоосновных условиях с образованием индивидуального диастереомера кетотриэфира **B**, содержащего четыре хиральных центра. Отметим, что межмолекулярный вариант реакции Дильса–Альдера неприменим для синтеза продукта **B** из-за неоднозначности регио- и стереонаправленности реакции требуемых полизамещенных диена и диенофила.

Альтернативный путь использования того же самого циклоаддукта включал первоначальное эпоксидирование двойной связи с последующим раскрытием эпоксидного цикла и перестройкой лактонной системы (уравнение 1b).

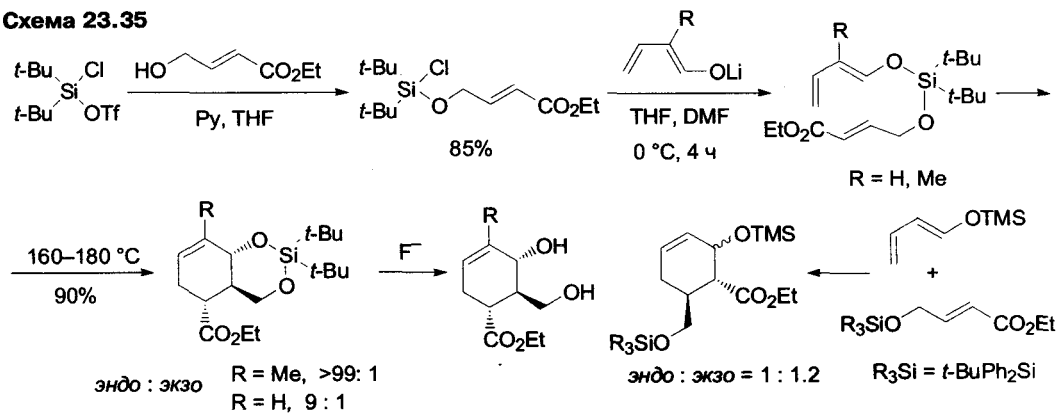
Схема 23.34



Очень широко разработаны возможности использования в реакции диенового синтеза соединений, содержащих фрагменты O-Si-O или C-Si-O в качестве звеньев мостиковой цепи.[39]

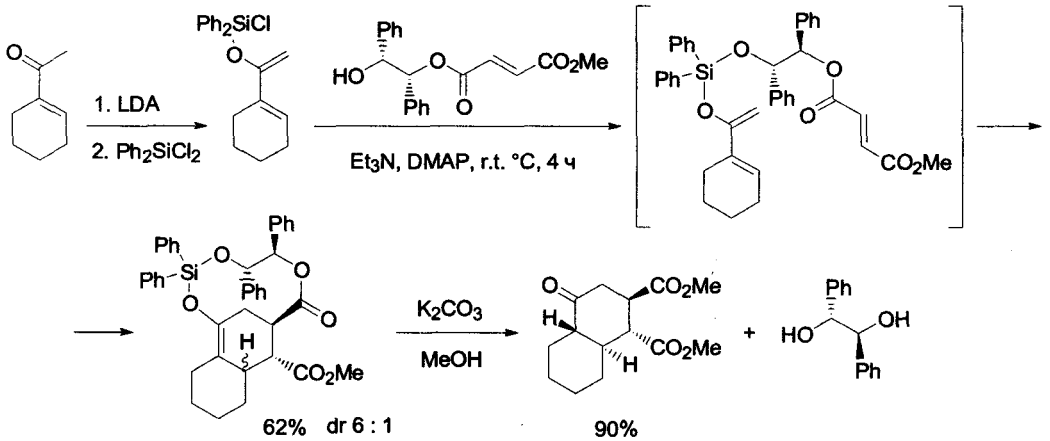
Один из вариантов получения субстратов с силоксановым мостиком основан на использовании ди(*трет*-бутил)хлорсилилтрифлата, который селективно реагирует с 4-гидроксикротонатом в стандартных условиях силилирования, давая соответствующее алкоксихлорсилановое производное (схема 23.35). Последнее используется далее как силилирующий реагент в реакциях с литиевыми диенолятами. Внутримолекулярная циклизация полученных предшественников в условиях термолиза протекает с высоким выходом, полной региоселективностью и преимущественным образованием *транс*-сочлененного бициклического продукта, т.е. в основном в соответствии с *эндо*-правилом. Последующее расщепление силоксановых связей привело к функционально замещенному циклогексену в виде индивидуального диастереомера. Для сравнения на схеме также приведен результат бимолекулярной реакции Дильса–Альдера для аналогичных субстратов, которая протекала с обратной региоселективностью и приводила к смеси *эндо*- и *экзо*-изомеров.[40]

Схема 23.35



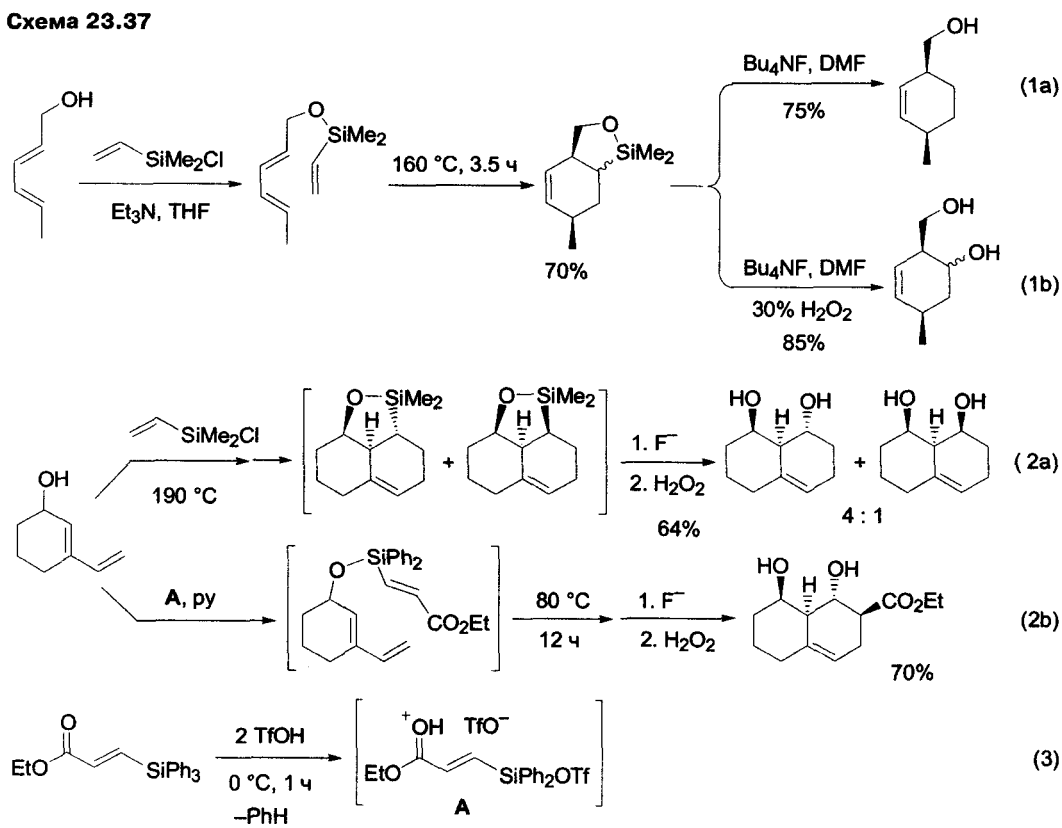
Возможен и обратный порядок создания O-Si-O-фрагмента — первоначальное силилирование литиевого диенолята с последующим силилированием спиртовой группы, входящей в состав диенофильного компонента. В этом случае более удобный реагент — дифенилдихлорсилан. Особенно интересным оказалась возможность применения этого подхода для получения субстратов циклизации, содержащих вспомогательные хиральные группы (схема 23.36). В приведенном примере в качестве спиртового компонента использовался энантимерно чистый (*R*,*R*)-(+)-1,2-дифенилэтандиол, ацилированный остатком фумаровой кислоты, и неожиданно было обнаружено, что уже в стандартных условиях силилирования — при комнатной температуре — образующийся продукт претерпевал ВМДА-2, приводящее к образованию довольно необычного [7.3.1]-бициклического фрагмента. Последующее расщепление силоксанового мостика в условиях мягкой щелочной обработки привело к полифункциональному производному декалина в виде индивидуального энантиомера с хорошим общим выходом.[41]

Схема 23.36



Удобный путь синтеза субстратов, содержащих мостики C–Si–O, — реакция силилирования диеновых спиртов диалкилвинилхлорсиланами (схема 23.37). Как было показано практически одновременно в работах Г.Сторка и С.Сибурта, термолиз получаемых при этом силиловых эфиров при 160–190 °C приводит к силоксоланам, которые далее могут быть превращены в соответствующие спирты или диолы (уравнения 1a,b).[42] Все эти стадии могут проводиться без выделения промежуточных продуктов.

Схема 23.37



Структуры конечных циклоаддуктов соответствуют [4+2]-циклоприсоединению, в котором в качестве диенофилов выступают соответственно этилен или енол ацетальдегида. Понятно, что реализация подобных превращений в межмолекулярном варианте практически невозможна.

Некоторый недостаток рассматриваемого метода состоит в низкой стереоселективности образования полизамещенных циклоаддуктов (см., например, 1b и 2a). Однако, если в качестве реагентов силилирования диенового спирта использовать производные β-силилакриловой кислоты, то реакция протекает в существенно более мягких условиях и при этом наблюдается исключительное образование одного диастереомера, соответствующего *эндо*-направлению циклоприсоединения (уравнение 2b). Требуемый для этих реакций силилирующий реагент **A** обычно получают *in situ* по реакции, приведенной в уравнении 3.[43]

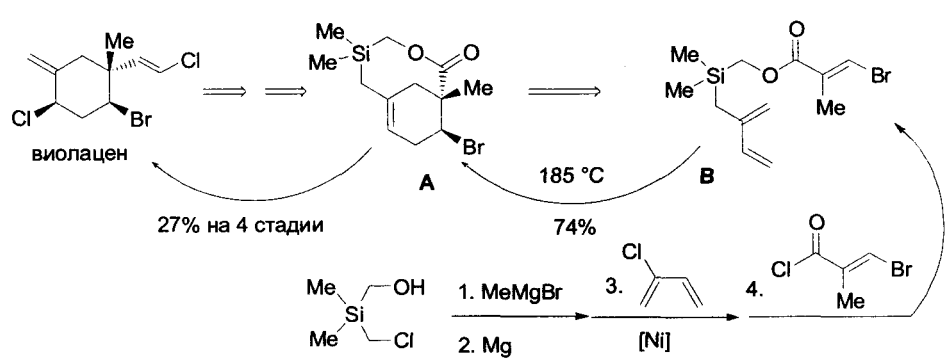
Доступность самых различных кремнийорганических производных позволяет использовать принцип создания временного кремнийсодержащего мостика для получения широкого круга полизамещенных циклических соединений.

В качестве примера на схеме 23.38 рассмотрен синтез виолацена — полигалогенсодержащего монотерпена, выделенного из красной морской водоросли *Plocamium* и являющегося, как предполагается, одним из средств химической защиты этого организма. Особенности структуры целевой молекулы позволили предложить ретросинтетический анализ, в основу которого была положена идея построения ключевого синтетического предшественника **A** по реакции ВМДА-2 из ациклического триенового субстрата **B**. Получение соединения **B**, содержащего ацилоксиметильный и изопренильный заместители при атоме кремния, не казалось тривиальной задачей, однако ее удалось решить относительно просто с использованием показанной на схеме последовательности превращений исходя из хлорметил(гидроксиметил)диметилсилана.

Циклизация субстрата **B** в условиях термолиза протекала стереоселективно и с высоким выходом приводила к бициклическому продукту **A**. Наличие аллилсиланового фрагмента в структуре аддукта **A** обеспечило возможность его последующего превращения в виолацен всего в четыре стадии.[44]

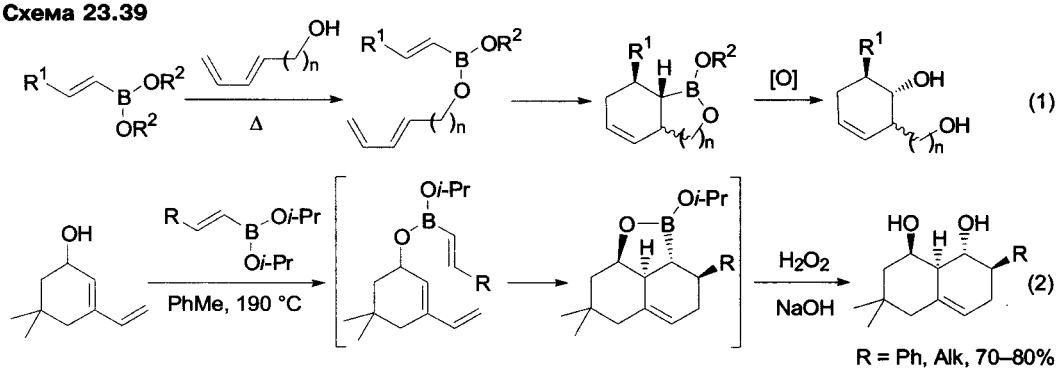
Для создания временного мостика между диеновым и диенофильным фрагментами разработаны также варианты, основанные на использовании атома бора как связующего звена.

Схема 23.38



Один из путей создания подобного рода мостика включает реакцию этерификации диеновых спиртов эфирами алкенилбороновой кислоты (схема 23.39). Циклизация образующихся при этом боронатов с последующим окислительным расщеплением связи бор–углерод приводит к 1,2,3-замещенным циклогексенам (уравнение 1). Безусловным достоинством этого метода является доступность исходных *E*-алкенилборонатов, которые могут быть легко получены с помощью хорошо изученных методов гидроборирования алкинов. Для препаративных целей существенно также, что вся последовательность стадий, показанная в уравнении 1, может проводиться без выделения промежуточных продуктов. Следует отметить, что в этом превращении *E*-алкенилбороновый эфир выступает в роли эквивалента *E*-енола как диенофила.[45]

Схема 23.39

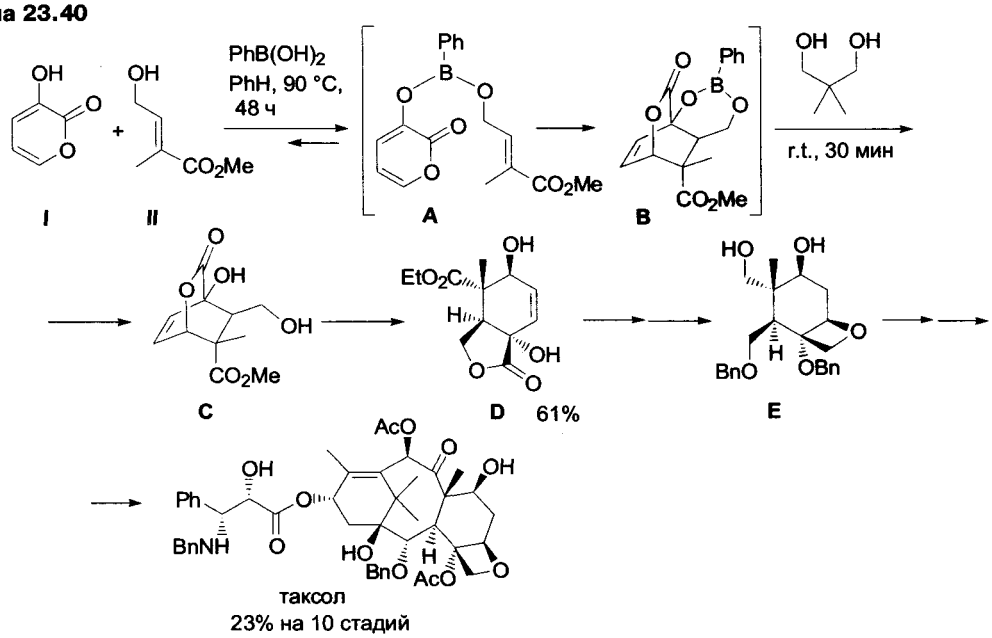


Пример использования этого подхода для стереоселективного получения производных октагидронафталина, содержащих 4 асимметрических центра, показан в уравнении 2.

Еще проще вариант создания борсодержащего мостика, в котором диеновый и диенофильный фрагменты соединены через связь бор–кислород. Однако в общем случае довольно проблематично обеспечить получение требуемых несимметричных боронатов по реакции этерификации смеси двух спиртов. Тем не менее на ряде примеров была показана возможность реализации этого процесса и, более того, именно такой путь был использован в одном из синтезов таксола для получения полупродукта, содержащего фрагмент оксабицикло[4.2.0]октана (схема 23.40).[46]

Очевидно, что при нагревании эквимолярных количеств фенилбороновой кислоты и двух спиртовых компонентов I и II устанавливается равновесие между исходными реагентами, двумя симметричными эфирами и смешанным эфиром **A**. Однако последний способен необратимо выводиться из равновесной смеси в результате внутримолекулярной реакции диенового синтеза, что в конце концов приводит к полному превращению исходной смеси в трициклический аддукт **B**. При взаимодействии аддукта **B** с 2,2-диметилпропан-1,3-диолом удаляется боратный мостик, а образуемое бициклическое производное **C** претерпевает спонтанную внутримолекулярную переэтерификацию с образованием лактона **D**, в котором относительная конфигурация всех четырех хиральных центров совпадает с конфигурацией соответствующих центров в таксоле. Последующие трансформации

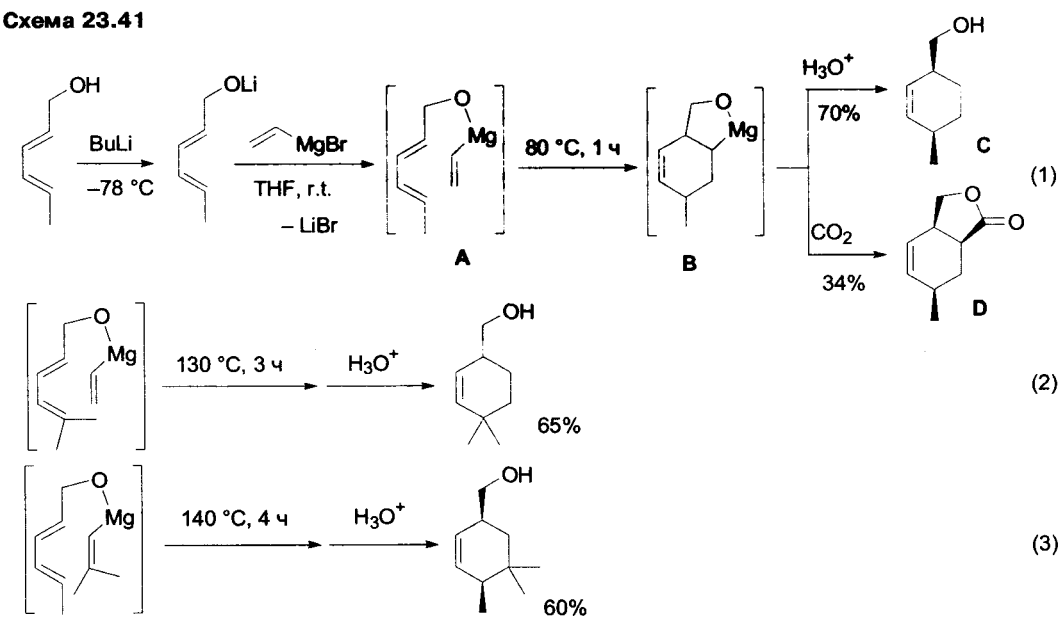
Схема 23.40



позволили получить целевой полупродукт **E** с приемлемым суммарным выходом.

В заключение мы рассмотрим еще одну возможность создания мостика, которая основана на использовании атома магния как связующего звена. Требуемые для этого субстраты генерируют *in situ* по реакции обмена при обработке литиевых алкоголятов диеновых спиртов винилмагнийбромидами при комнатной температуре (уравнение 1, схема 23.41).[47]

Схема 23.41



Циклизация образующегося триена **A** эффективно протекает при последующем нагревании реакционной смеси до 80 °C, приводя к циклическому интермедиату **B**. После гидролиза связи C—Mg получается продукт **C**, структура которого соответствует [4+2]-циклоприсоединению этилена к исходному диеновому спирту. Если же интермедиат **B** обработать диоксидом углерода, то с умеренным выходом удается получить лактон **D**.

Обнаруженная легкость протекания циклоприсоединения кажется поразительной, особенно если учесть, что в роли диенофильного компонента выступает винильный карбанион. Для сравнения отметим, что циклизация аналогов триена **A**, содержащих атом кремния или метиленовое звено вместо магния, проходит лишь при длительном нагревании при 160 °C.

В уравнениях 2 и 3 приведены примеры, показывающие применимость этого подхода для особо трудных случаев, когда генерируемые триеновые субстраты содержат геминальные заместители в диеновом или в диенофильном фрагментах. Для этих превращений потребовались более жесткие условия циклизации, однако целевые продукты были получены с приемлемыми выходами. Эти результаты выглядят особенно впечатляющими, если учесть, что получение указанных продуктов по схеме межмолекулярного диенового синтеза представляется абсолютно неразрешимой задачей. Стоит отметить, что кремниевый вариант превращения, показанного в уравнении 2, потребовал длительного (26 ч) термолиза при 200 °C, причем целевой продукт был получен с выходом менее 30%.

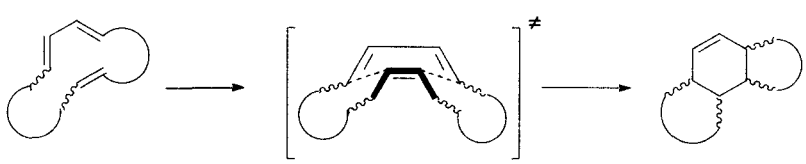
Хотя рассмотренный метод пока еще не получил широкого распространения в синтетической практике, но его новизна, простота исполнения и эффективность свидетельствуют о перспективности.

23.4.4 Трансаннулярные реакции циклоприсоединения

Субстратами для трансаннулярной реакции Дильса—Альдера (ТАДА) служат макроциклические соединения, содержащие не менее 12 звеньев в цикле, причем в мостиковых группах, связывающих диеновый и диенофильный фрагменты, должно содержатся не менее, чем три звена (схема 23.42). Эти реакции протекают в существенно более мягких условиях по сравнению с аналогичными внутримолекулярными превращениями ациклических субстратов, что, в первую очередь, обусловлено дополнительным понижением энтропийного барьера, $\Delta S^{\neq}$, из-за уменьшения числа степеней свободы реагирующей системы.

Стерическая направленность циклоприсоединения и, соответственно, стереохимия сочленения циклов в продуктах реакции, прежде всего, зависят от конфигурации двойных связей триенового субстрата как от основного фактора, определяющего возможности формирования переходного состояния в конформации ванны.[48]

Схема 23.42



При этом необходимо также учитывать,что для трансаннулярной реакции возможно множество альтернативных конформаций макроциклического остова, обеспечивающих требуемую взаимную ориентацию диенового и диенофильного фрагментов, на относительную выгодность которых в значительной степени влияют особенности несвязывающих взаимодействий, в том числе трансаннулярных. Во многих случаях анализ подобного рода взаимодействий удается провести расчетными методами, что помогает объяснить стереохимию процесса, а также предложить способы ее контроля путем введения в состав субстрата дополнительных групп.[49]

Более конкретно все эти особенности мы рассмотрим далее на примерах синтетического применения ТАДА.

Синтез трициклического норметилсесквитерпена (−)-облонголида был выполнен как с использованием ациклической *E,E,E*-триеновой гидроксикислоты, так и соответствующего макроциклического лактона (схема 23.43). Циклизация ациклического предшественника (ВМДА-1) потребовала длительного нагревания при высокой температуре, и она приводила к образованию смеси двух продуктов — целевого продукта I с требуемой конфигурацией хиральных центров и аддукта II в соотношении I : II = 2 : 1, что указывало на сравнимую легкость образования переходных состояний для *эндо*- и *экзо*-ориентации реагирующих групп. Существенно менее жесткие условия потребовались для трансаннулярной циклизации 13-членного макроциклического лактона, которая привела к облонголиду как единственному продукту реакции. Вероятно, более высокая селективность ТАДА по сравнению с ВМДА связана с тем, что в случае ТАДА реализуется более жесткое переходное состояние, конформация которого однозначно определяется стерическими эффектами.[50]

В уравнениях 1 и 2 на схеме 23.44 приведены примеры, свидетельствующие о зависимости стереохимического результата циклизации 13-членного триена от пространственного расположения нитрильной группы — заместителя, удаленного от реакционных центров. В обоих случаях реакция прохо-

Схема 23.43

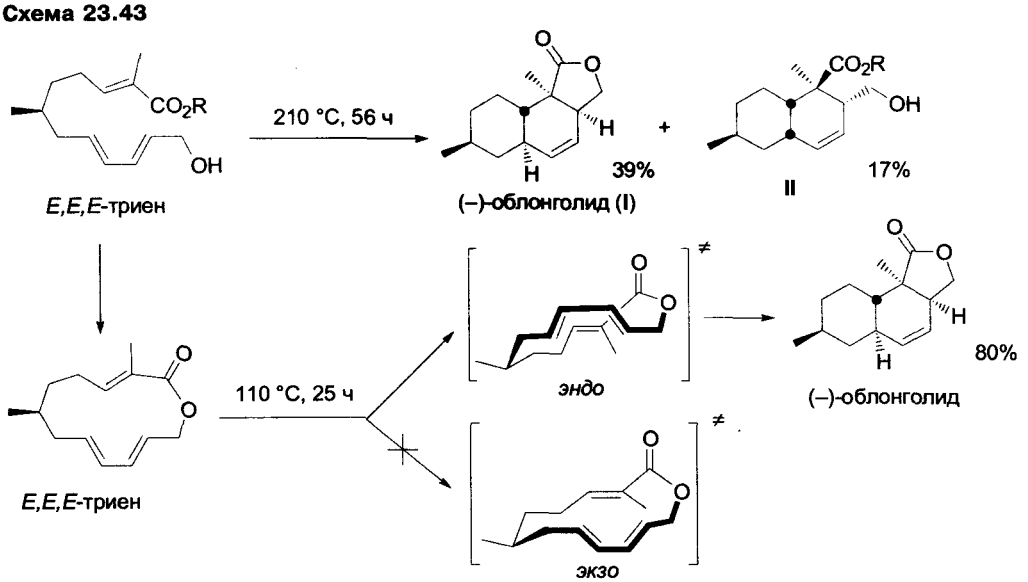
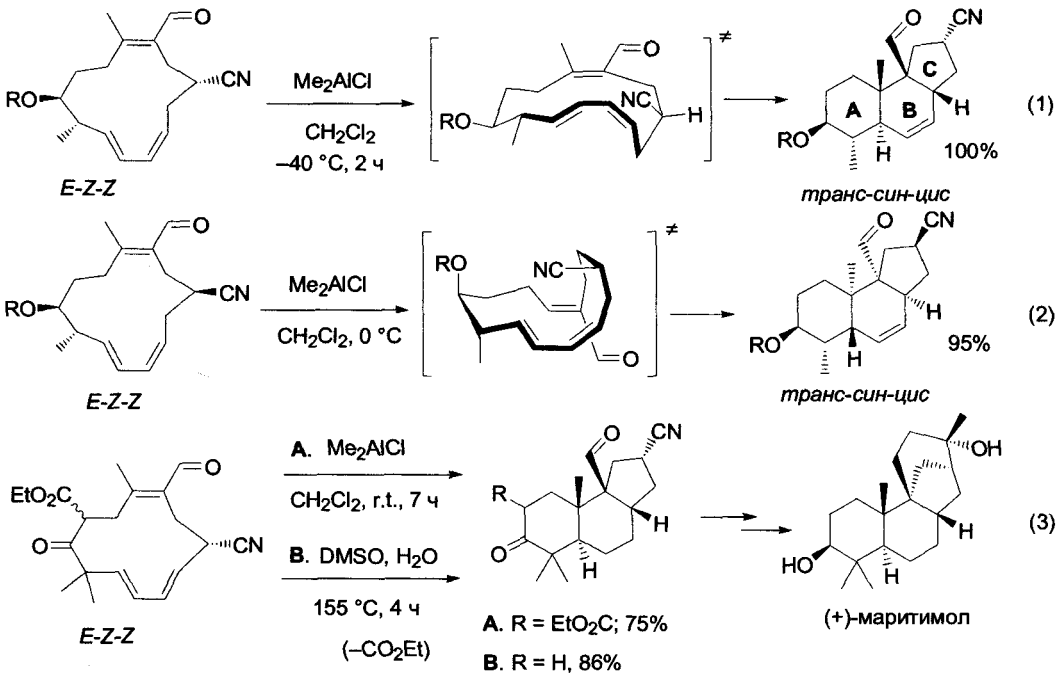


Схема 23.44

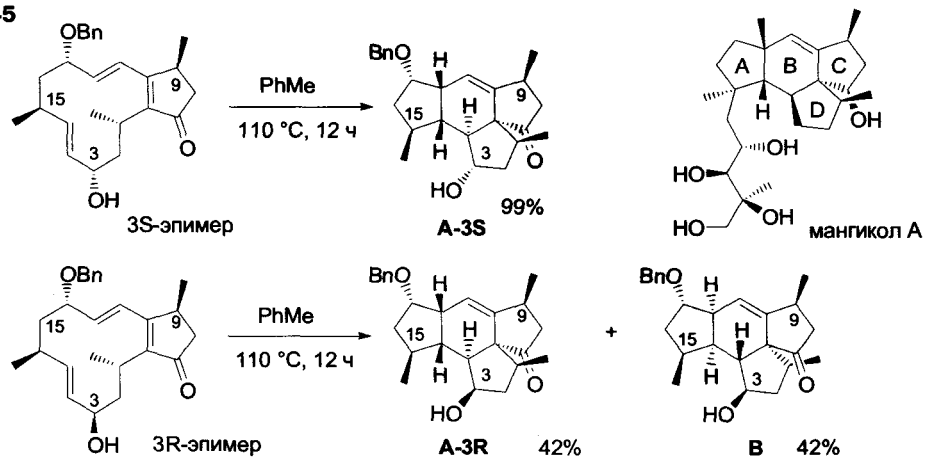


дила в мягких условиях при катализе кислотой Льюиса и приводила к образованию трициклических аддуктов с высокими выходами. Как и следовало ожидать, конфигурация триеновой системы в субстратах предопределила однозначность протекания циклизации с образованием *транс-син-цис*-сочлененной системы. Однако удивительным образом оказалось, что полученные аддукты не эпимеры, а диастереомеры с противоположной конфигурацией всех четырех вновь образованных хиральных центров цикла B. Роль конфигурации нитрильного заместителя трудно объяснить, но предполагается, что наблюдаемый эффект каким-то образом связан со стремлением нитрильной группы занять внутреннюю полость в структуре переходных состояний.[51]

Обнаруженный «странный» эффект не оказался просто частным фактом. Действительно, как показано в уравнении 3, стереохимический результат циклизации и в этом случае точно такой же, как в превращении 1. Иными словами, для субстрата с другим характером заместителей во фрагменте, образующем при циклизации кольцо A, ориентация нитрильной группой — фактор, который определяет стерическую направленность процесса. Интересно, что в последнем случае было найдено, что результат циклизации не зависит от того, проводится ли она под действием кислоты Льюиса или в условиях термолиза. Трициклический продукт, полученный после проведения ТАДА, далее был превращен в природный дитерпен маритимол в несколько стадий.[52]

Способность 12-членных макроциклических триенов вступать в ТАДА с образованием сочлененной системы 5-, 6- и 5-членного циклов была успешно применена в синтезе спиротетрациклического ядра мангиколов — биологически активных сестерпеноидов, выделенных из морских грибов

Схема 23.45



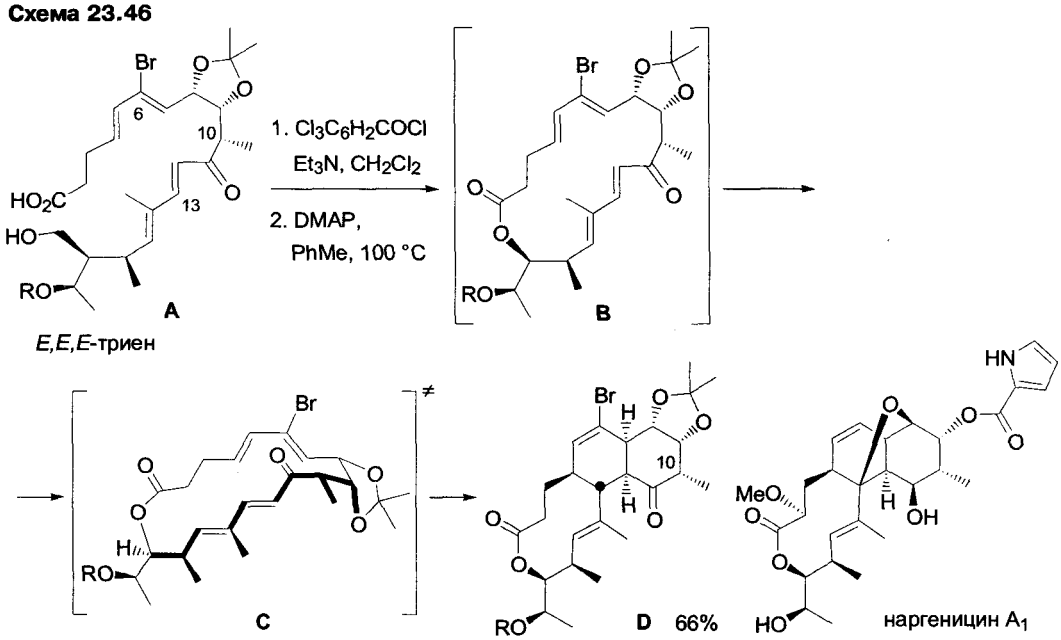
Fusarium heterosporum (схема 23.45). Возможность создания подобной тетрациклической системы с помощью ТАДА потребовала использования в качестве субстрата триенового макроцикла, сочлененного с пятичленным кольцом. При этом было необходимо также обеспечить требуемую стереохимию четырех возникающих хиральных центров в кольце B и наличие в структуре набора заместителей, обеспечивающих возможность дальнейших синтетических трансформаций.

На схеме показаны два варианта циклизации субстратов, отличающихся только конфигурацией гидроксильной группы при атоме C-3 макроциклического скелета. Поскольку оба субстрата содержали *E,Z,E*-триеновую систему, результатом их циклизации было образование *цис-анти-цис*-сочлененной системы циклов A-B-D. При этом в случае 3*S*-эпимера в качестве единственного продукта реакции был получен циклоаддукт **A-3S** с требуемой стереохимией хиральных центров, который далее может быть использован в синтезе мангикола. В то же время циклизация 3*R*-эпимера давала примерно равные количества соединения **A-3R** и диастереомера **B**, отличного от **A-3R** по конфигурациям четырех стереоцентров центрального кольца.[53]

Рассмотрение моделей возможного строения переходного состояния привело к вполне четкому выводу о том, что в обоих случаях реализуется исключительно *экзо*-ориентация диена и диенофила. Интерпретация наблюдаемой зависимости стереохимии процесса от конфигурации гидроксильной группы при удаленном центре менее однозначна. Как в случае вышеописанного эффекта для нитрилсодержащих субстратов, она основана на довольно схематичном рассмотрении трансаннулярных взаимодействий в макроциклическом фрагменте. Однако для препаративных целей наиболее существенно само обнаружение еще одной возможности эффективного стереоконтроля при получении полициклических аддуктов в ТАДА.

В работах группы У.Рауша по полному синтезу макролидного антибиотика наргеницина A_1 в основу стратегического замысла была положена идея построения углеродного скелета с помощью ТАДА 18-членного макролида, содержащего необходимый триеновый фрагмент (схема 23.46).[54] Очевидно, что с увеличением размера цикла макроциклического триена облегчается сворачивание молекулы, необходимое для достижения ваннообразной кон-

Схема 23.46



формации фрагмента, участвующего в [4+2]-циклоприсоединении. Однако в то же время возрастает число вариантов такого сворачивания, результатом чего может быть неоднозначность стереохимии циклизации.

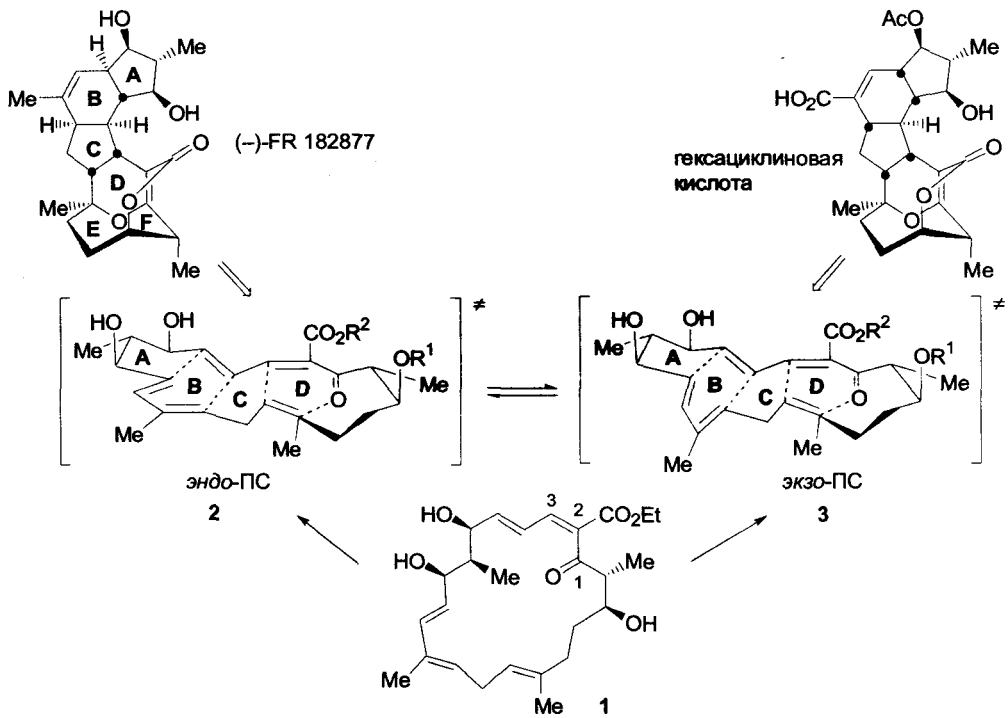
Эти соображения в сочетании с тщательным конформационным анализом замещенных 18-членных полиеновых лактонов и с учетом полифункциональности молекулы наргеницина привели к структуре ациклического полиена **A** как предшественника макролидного субстрата для ТАДА. Дизайн структуры этого предшественника предусматривал также включение атома брома при C-6, поскольку ранее при изучении ТАДА на более простых моделях было установлено, что наличие этого заместителя способно обеспечить требуемую стереохимию циклоприсоединения.

При проведении макролактонизации гидроксикислоты **A** через стадию образования смешанного ангидрида с 2,4,6-трихлорбензойной кислотой (метод Ямагучи) при 100 °C не было зафиксировано промежуточного образования макролида **B**, поскольку в этих же условиях происходила ТАДА, которая привела к циклоадукту **D** с выходом 66%. Макролид **B** удалось получить лишь при понижении температуры лактонизации до 80 °C; его последующее превращение в **D** протекало с выходом 85% при нагревании при 100 °C в течении 20 ч. Интерпретация наблюдаемой стереоселективности реакции основана на анализе несвязывающих взаимодействий, свидетельствующего о предпочтительности промежуточного состояния **C** по сравнению с возможными альтернативами.

Для иллюстрации уникальных преимуществ ТАДА отметим также тот примечательный факт, что в альтернативном подходе к синтезу наргеницина с использованием внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения в ациклическом субстрате типа **A** образуется смесь двух бициклических аддуктов в соотношении 2 : 1, причем в большем количестве получается изомер с неприродной конфигурацией заместителей.

Потенциал ТАДА как основы новой стратегии стереонаправленного синтеза полициклических молекул особенно убедительно был продемонстрирован на примере недавнего полного синтеза гексациклического природного соединения (−)-FR 182877 (схема 23.47).

Схема 23.47



Это цитотоксическое вещество было выделено из культуры клеток грибов *Streptomyces sp.* в 1998 г. в ходе систематических поисков природных ингибиторов циклов клеточного развития. По своей активности (−)-FR 182877 близок таксолу и подобно последнему он способен подавлять развитие некоторых линий раковых клеток человека. По данным испытаний *in vivo* на мышах этот природный продукт может быть базовой структурой для создания новых хемотерапевтических средств.

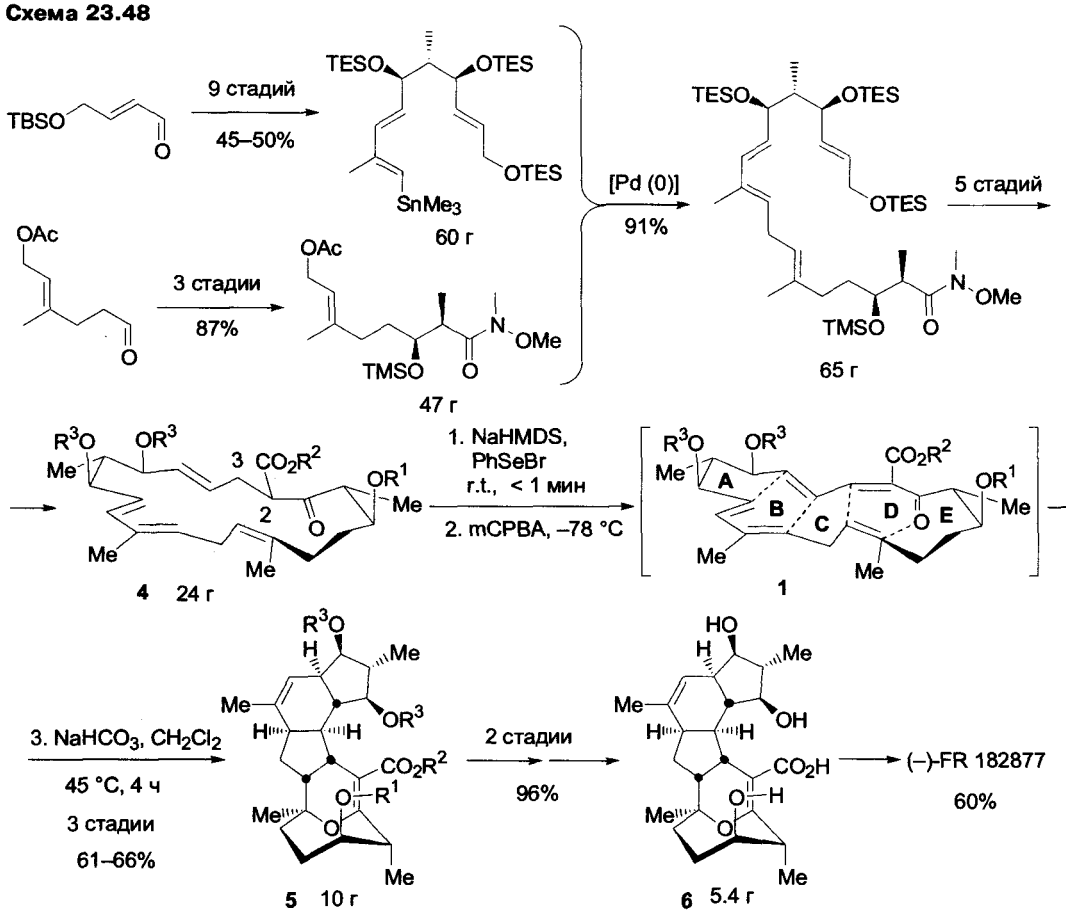
Среди вторичных метаболитов, выделенных из того же источника, была обнаружена также гексациклиновая кислота, имеющая почти такой же скелет, как (−)-FR 182877 с единственным отличием в стереохимии сочленения A/B- и B/C-циклов. Анализ структуры этой пары соединений позволил предположить, что их биосинтез протекает по схеме последовательности двух трансаннулярных реакций [4+2]-циклоприсоединения из общего 19-членного макроциклического предшественника **1**, причем различие в результате этой последовательности (образование (−)-FR 182877 или гексациклиновой кислоты) обусловлено возможностью протекания реакций через альтернативные *эндо-* или *экзо*-переходные состояния **2** или **3**.

Эти биогенетические соображения послужили основой для разработки стратегии полного синтеза (−)-FR 182877, выполненного практически одновременно в лабораториях Д.Эванса и Э.Соренсена. Далее рассмотрены основные особенности синтеза по Соренсену (схема 23.48).[55]

Наиболее трудоемкая часть этой работы — получение требуемого макроциклического субстрата **1**. Однако благодаря детальному исследованию всех этапов удалось не только предложить сравнительно короткий (12 стадий) конвергентный синтез макроцикла **4**, являющегося непосредственным предшественником **1**, но и применить ее для наработки мультиграммовых количеств полупродукта **4** (схема 23.48). Очень непростой оказалась реализация *one-pot*-последовательности стадий для создания 2,3-двойной связи. После многочисленных попыток обнаружилось, что приемлемый результат этого превращения может быть получен лишь при тщательном соблюдении показанных на схеме условий проведения каждой из этих стадий.

Ключевая стадия циклизации аддукта **1** проходила спонтанно уже в условиях образования этого субстрата, как каскадная последовательность двух реакций [4+2]-циклоприсоединения, а именно ВМДА-1 (образование **A**-**B**-системы) и ВМДА-2 с участием енонового и алкенового фрагментов (образование **D**-**E**-системы). Общим результатом реакции было образование

Схема 23.48



в одну стадию четырех новых С–С-связей и создание семи новых стереоцентров с полным контролем стереохимии — продукт **5** был получен в виде одного диастереомера. Реализация этого превращения не потребовала использования каких-либо катализаторов или наличия вспомогательных групп в молекуле субстрата **1**. Спонтанность реакции и однозначность ее протекания позволили сделать концептуально важный вывод о том, что в самой структуре **1** уже содержится вся молекулярная информация, требуемая для построения сложного по архитектуре и стереохимии полициклического каркаса.

С тем же конечным результатом аналогичная каскадная циклизация была осуществлена в группе Эванса с использованием несколько модифицированной структуры ациклического предшественника.[56]

Завершение синтеза (−)-FR 182877 потребовало еще двух стадий (удаление защитных групп и лактонизация с образованием цикла **F**), которые протекали без серьезных осложнений.

Примечательно, что рассмотренный синтез был направлен не только на принципиальное решение поставленной проблемы. Одновременно с этим была также успешно решена задача получения (−)-FR 182877 в количествах, достаточных для изучения его свойств и механизма действия. При этом обнаружилось, что в силу лабильности этого вещества при хранении, его удобнее получать по мере необходимости из стабильной тригидроксикарбоновой кислоты **6**.

Синтетический успех, достигнутый в группах Соренсена и Эванса, блестяще подтвердил конструктивность стратегической идеи, положенной в основу планирования синтеза такого сложнейшего соединения, каким является (−)-FR 182877. Не менее важно то, что легкость и эффективность обнаруженной стереоселективной тандемной циклизации [57] могут с полным основанием рассматриваться как убедительное свидетельство химической обоснованности априорно предложенной гипотезы о путях образования соединений этого типа *in vivo*.

23.5 Литература

1. (a) G.Brieger, J.N.Bennett, The Intramolecular Diels-Alder Reaction, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63-97; (b) W.Oppolzer, Intramolecular [4+2] and [3+2] Cycloadditions in Organic Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 10-23; (c) E.Ciganek, The Intramolecular Diels-Alder reaction, *Org. React.* **1984**, *32*, 1-374l; (d) W.R.Roush, Intramolecular Diels-Alder Reactions, in Comprehensive Organic Synthesis, Vol.5 (Eds: B.Trost, I.Flemming, L.A.Paquette), Pergamon, Oxford, 1991, 513-550
2. B.R.Bear, S.M.Sparks, K.J.Shea, The Type 2 Intramolecular Diels-Alder Reaction: Synthesis and Chemistry of Bridgehead Alkenes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 820-849
3. G.Brieger, D.R.Anderson *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 243
4. G.Brieger *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3783
5. W.R.Roush, S.E.Hall *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5200
6. (a) W.R.Roush, A.I.Ko, H.R.Gillis *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4264; (b) W.R.Roush, H.R.Gillis *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4267
7. K.J.Shea, S.Wise *Tetrhahedron Lett.* **1979**, 1011
8. R.L.Funk, W.E.Zeller *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 180
9. W.R.Roush, H.R.Gillis *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4825
10. (a) H.Oikawa, T.Yokota, T.Abe, A.Ichihara, S.Sakamura, Y.Yoshizawa, J.C.Vederas *Chem. Comm.* **1989**, 1282; (b) H.Oikawa, T.Yokota, A.Ichihara, S.Sakamura *Chem. Comm.* **1989**, 1284
11. H.Oikawa, Y.Suzuki, A.Naya, K.Katayama, A.Ichihara *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3605

12. A.Ichihara, M.Miki, H.Tazaki, S.Sakamura *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1175
13. D.A.Evans, J.S.Johnson *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786
14. R.A.Gibbs, K.Bartels, R.W.K.Lee, W.H.Okamura *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3717
15. (a) E.R.Jarvo, B.M.Lawrence, E.N.Jacobsen *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6043; (b) A.A.Boezio, E.R.Jarvo, B.M.Lawrence, E.N.Jacobsen *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6046; (c) Другой синтез коломбиазина, основанный на внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера, приведен в статье: K.C.Nicolaou, G.Vassilikogiannakis, W.Mägerlein, R. Kranich *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2482
16. (a) D.C.Swinney *Drug Discovery Today* **2001**, *6*, 244; (b) R.Sekizawa, S.Ikeno, H.Nakamura, H.Naganawa, S.Matsui, H.Iinuma, T.Takeuchi *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1491
17. J.E.Moses, L.Commeiras, J.E.Baldwin, R.M.Adlington *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2987
18. S.F.Martin, S.A.Williamson, R.P.Gist, K.M.Smith *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5170
19. S.F.Martin, S.R.Desai, G.W.Philips, A.C.Miller *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3294
20. S.F.Martin, H.Rueger, S.A.Williamson, S.Grzejszczak *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6124
21. (a) W.Oppolzer, Intramolecular Cycloaddition Reactions of *ortho*-Quinodimethanes in Organic Synthesis, *Synthesis* **1978**, 793-802; (b) T.Gallagher, P.Magnus, New Methods for Alkaloid Synthesis: Generation of Indole-2,3-diquinomethanes as a Route to Indole Alkaloids, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3889-3897
22. Синтез 1-аминобензоциклобутана приведен в статье: J.A.Skorcz, J.E.Robertson *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 255
23. W.Oppolzer *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3834
24. W.Oppolzer, K.Keller *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3836
25. W.Oppolzer *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3833
26. W.Oppolzer *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 1031
27. K.P.C.Vollhardt *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 1
28. (a) R.L.Funk, K.P.C.Vollhardt *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5245; (b) R.L.Funk, K.P.C.Vollhardt *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253
29. (a) K.C.Nicolaou, D.Gray, J.Tae *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3675; (b) K.C.Nicolaou, D.Gray, J.Tae *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3679
30. (a) K.J.Shea, J.W.Gilman *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 657; (b) K.J.Shea, L.D.Burke *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 318
31. (a) S.L.Gwaltney II, S.T.Sakata, K.J.Shea *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7438; (b) S.L.Gwaltney, K.J.Shea *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 949
32. K.C.Nicolaou, W.Dai, R.Guy, Chemistry and Biology of Taxol, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15-44
33. (a) J.D.Winkler, H.S.Kim, S.Kim, K.Ando, K.N.Houk *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2957; (b) Другой пример создания **A-B-C** циклов таксола по реакции ВМДА приведен в статье: A.Vazquez, R.M.Williams *J. Org. Chem.* **2005**, *65*, 7865
34. P.Forgione, P.D.Wilson, G.P.A.Yap, A.G.Fallis *Synthesis* **2000**, 921
35. (a) D.A.Spiegel, J.T.Njardarson, I.M.McDonald, J.L.Wood, The Art of Innovation in Organic Chemistry: Synthetic Efforts toward Phomoidrides, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2691-2728; (b) K.C.Nicolaou, P.S.Baran, The CP Molecule Labyrinth: A Paradigm of How Endeavors In Total Synthesis Lead to Discoveries and Inventions in Organic Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2678-2720; (c) J.T.Starr, E.M.Carreira, Synthesis of CP-225,917 and CP-263,114, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1415-1421
36. (a) K.C.Nicolaou, P.S.Baran, Y.-L.Zhong, H.-S.Choi, W.H.Yoon, Y.He, K.C.Fong *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1669; (b) K.C.Nicolaou, P.S.Baran, Y.-L.Zhong, K.C.Fong, Y.He, W.H.Yoon, H.-S.Choi *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1676
37. N.Waizumi, T.Itoh, T.Fukuyama *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7825
38. K.J.Shea, W.M.Fruscella, R.C.Carr, L.D.Burke, D.K.Cooper *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 447
39. (a) L.Fensterbank, M.Malacria, S.M.Sieburth, Intramolecular Reactions of Temporarily Silicon-Tethered Molecules, *Synthesis* **1997**, 813-854; (b) M.Bols, T.Skrydstrup, Silicon-Tethered Reactions, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253-1277
40. J.W.Gillard, R.Fortin, E.L.Grimm, M.Maillard, M.Tjepkema, M.A.Bernstein, R.Glaser *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1145

41. (a) K.J.Shea, D.R.Gauthier *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7311; (b) C.D.Dzierba, K.S.Zandi, T.Möllers, K.J.Shea *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4711; (c) K.J.Shea, K.S.Zandi, A.J.Staab, R.Carr *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5885; (d) K.J.Shea, A.J.Staab, K.S.Zandi *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2715
42. (a) G.Stork, T.Y.Chan, G.A.Breault *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7578; (b) S.M.Sieburth, L.Fensterbank *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5279
43. S.M.Sieburth, J.Lang *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1780
44. J.M.Whitney, J.S.Parnes, K.J.Shea *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8962
45. R.A.Batey, A.N.Thadani, A.J.Lough *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 451
46. (a) K.C.Nicolaou, J.J.Liu, C.-K.Hwang, W.-M.Dai, R.K.Guy *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1118; (b) K.Narasaka, S.Shimada, K.Osoda, N.Iwasawa *Synthesis* **1991**, 1171
47. G.Stork, T.Y.Chan *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6595
48. (a) K.Baettig, C.Dallaire, R.Pitteloud, P.Deslongchamps *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5249; (b) K.Baettig, A.Marinier, R.Pitteloud, P.Deslongchamps *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5253; (c) G.Bérubé, P.Deslongchamps *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5255; (d) A.Ndibwami, S.Lamothe, P.Soucy, S.Goldstein, P.Deslongchamps *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 714. (e) D.G.Hall, R.Müller, P.Deslongchamps *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1695
49. E.Marsault, A.Tory, P.Nowak, P.Deslongchamps, The Transannular Diels-Alder Strategy: Applications to Total Synthesis, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4243-4260
50. T.K.M.Shing, J.Yang *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5785
51. A.Tory, C.-A.Lemelin, P.Préville, G.Bélanger, P.Deslongchamps *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4655
52. A.Tory, P.Nowak, P.Deslongchamps *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4526
53. K.Araki, K.Saito, H.Arimoto, D.Uemura *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 81
54. W.R.Roush, K.Koyama, M.L.Curtin, K.J.Moriarty *J. Am.Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7502
55. C.D.Vanderwal, D.A.Vosburg, S.Weiler, E.J.Sorensen *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393
56. D.A.Evans, J.T.Starr *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787
57. (a) О последовательных реакциях Дильса–Альдера см. обзоры: (a) J.D.Winkler, Tandem Diels-Alder Cycloadditions in Organic Synthesis, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 167-176; (b) K.C.Nicolaou, D.J.Edmonds, P.G.Bulger, Cascade Reactions in Total Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134-7186

Глава 24. Метатезис олефинов и ацетиленов

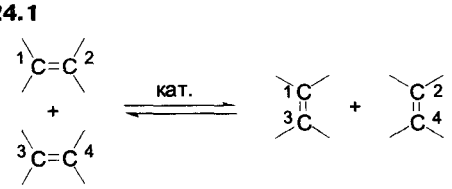
24.1 Введение 683
24.2 Открытие реакции и некоторые аспекты ее практического использования 684
24.3 Механизм реакции и оптимизация металлокомплексных катализаторов 685
24.4 Метатезис с образованием цикла (RCM-реакция) 690
24.4.1 Общая характеристика реакции 690
24.4.2 RCM-реакция в синтезе природных соединений 692
24.5 Кросс-метатезис олефинов 697
24.6 Алкен-алкиновый метатезис 701
24.7 Метатезис алкинов 706
24.8 Литература 712

24.1 Введение

Реакции образования новых связей С—С и трансформации функциональных групп составляют основу органического синтеза, и именно на разработке этих превращений были сосредоточены усилия химиков-синтетиков на протяжении второй половины XX в. В этой связи совершенно уникальное место занимает недавно открытая реакция метатезиса олефинов, в общем виде представленная на схеме 24.1.

На первый взгляд может показаться, что в продуктах мало что изменяется по сравнению с исходными веществами. Действительно, в реакции метатезиса остается неизменным общее число двойных связей, т. е. не происходит каких-либо изменений уровня окисления участвующих центров. Единственным результатом показанного превращения является взаимный обмен sp^2-атомов углерода между реагентами (отсюда и происхождение термина метатезис: от греч. мета — изменение и тезис — положение). Иначе говоря, в ходе этой реакции происходит превращение одной пары алкенов в другую пару при сохранении общего числа атомов углерода. По своей сути этот процесс обратим, что, казалось бы, делает малоперспективным использование метатезиса как конструктивной реакции в направленном органическом синтезе.

Схема 24.1



Однако, начиная с 1990-х гг., метатезис стал очень широко использоваться для решения разнообразных синтетических задач, и в настоящее время эта реакция стала чрезвычайно мощным, и в некотором роде уникальным синтетическим методом.[1] Закономерным признанием принципиальной научной и практической важности реакции метатезиса было присуждение Нобелевской премии в 2005 г. Иву Шовену, Роберту Граббсу и Ричарду Шроку, чьи исследования в наибольшей степени способствовали формированию и развитию этой новой области органической химии.

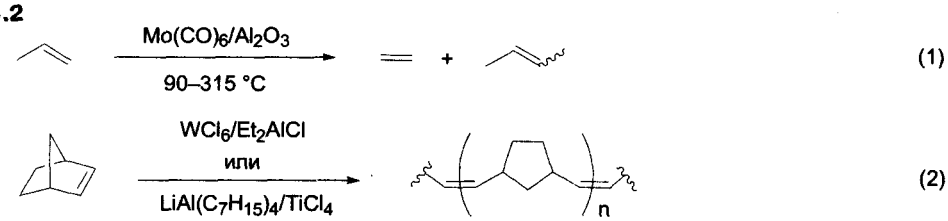
Путь от обнаружения частных случаев до выявления общих закономерностей реакции и разработки препаративных методов на ее основе был довольно длительным и непростым, и представляется поучительным вкратце остановиться на основных этапах исследований в этой области.[2]

24.2 Открытие реакции и некоторые аспекты ее практического использования

Первые свидетельства о возможности протекания реакций метатезиса алкенов относятся к 1931 г., когда было показано, что при нагревании пропилена при 725 °С наблюдается его превращение в смесь этилена и бут-2-ена. Несмотря на необычность этого превращения, оно не вызвало особого интереса, поскольку могло рассматриваться просто как одно из свидетельств своеобразия поведения органических веществ при высоких температурах. Однако в 1950-х гг. в ходе углубленного изучения полимеризации алкенов в присутствии металлокомплексных катализаторов (процесс Циглера–Натта), которые проводились в исследовательских лабораториях ряда крупнейших нефтехимических компаний, было совершенно неожиданно и практически одновременно обнаружено, что диспропорционирование пропилена до этилена и бут-2-ена происходит уже при умеренных температурах под действием гетерогенных молибденовых или вольфрамовых катализаторов [3] (уравнение 1, схема 24.2). В этих же работах было установлено, что в аналогичных условиях может быть осуществлена полимеризация циклоалкенов, таких как циклопентен или норборнен,[4] причем эти реакции протекали с сохранением общего числа двойных связей, т. е. коренным образом отличались от полимеризации алкенов по Циглеру–Натта. Как было вскоре показано, полимеризация по реакции метатезиса включает раскрытие цикла по двойной связи исходного алкена, сопровождаемое образованием двойных связей между звеньями мономеров (уравнение 2).

Подобного рода превращения были удивительны и совершенно беспрецедентны для органической химии того времени. Как отмечал впоследствии один из участников этих работ Г.Элеутерио: «Двойные связи совершенно не ведут себя таким образом!» (“*Double bonds simply do not behave this way!*”).[3b]

Схема 24.2



Новизна реакции и ее очевидная перспективность для реализации необычных превращений послужили мощнейшими стимулами для развертывания широких исследований как по изучению механизма, так и по разработке различных возможностей ее применения в промышленном и в лабораторном синтезе.

Хотя рассмотрение промышленно важных реакций выходит за пределы нашей книги, здесь представляется целесообразным хотя бы упомянуть некоторые процессы переработки алкенов на основе реакции метатезиса, разработанные к настоящему времени.[5]

Так, в период 1966–1972 гг. фирма Phillips Petroleum реализовала в крупнотоннажном масштабе процесс конверсии пропилена в смесь этилена и бут-2-ена на гетерогенном катализаторе. Впоследствии резко возросла потребность именно в пропилене, что потребовало разработки технологии проведения обратной реакции получения пропилена путем метатезиса смеси этилена и бутенов, что было сделано фирмой ABB Lumos Global с использованием в качестве катализатора WO_3/SiO_2 и MgO (260 °C, 30–35 бар). В настоящее время по этой технологии пропилен производится во многих странах в масштабах миллионов тонн. Аналогичный катализатор был применен для проведения метатезиса 2,4,4-триметилпент-2-ена и этилена с образованием изобутилена и *трет*-бутилэтилена, который использовался как исходное вещество в синтезе синтетического мускуса, а также антигрибкового препарата тербинафина.

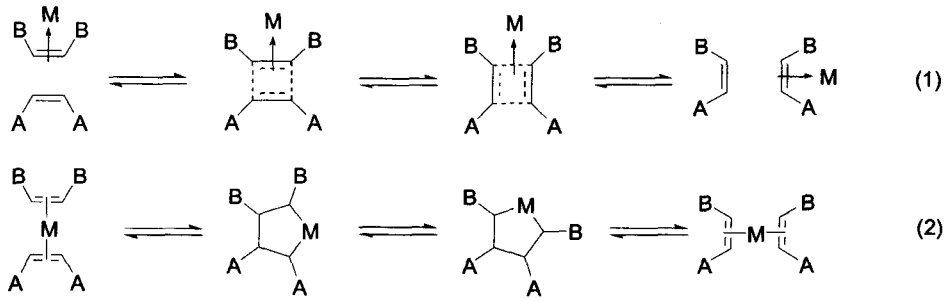
Показанная на схеме 24.2 полимеризация норборнена была разработана как метод промышленного получения практически ценного высокомолекулярного эластомера норсорекс, причем наиболее подходящими условиями метатезиса оказались $RuCl_3$ в качестве катализатора и проведение реакции в среде бутанола. Рутениевый катализатор также используется в процессе превращения димера циклопентадиена в сетчатый полимер полидициклопентадиен, используемый как основа для изготовления особо прочных изделий.

24.3 Механизм реакции и оптимизация металлокомплексных катализаторов

Уже в самом начале изучения метатезиса обнаружилось, что на основании общепринятых представлений металлорганической химии того времени (1950–60-е гг.) довольно трудно предложить адекватный механизм этого превращения.

Действительно, уже в ранних работах было установлено, что из двух принципиально возможных путей метатезиса, а именно обмен алкильными заместителями или обмен алкилиденовыми остатками, реализуется только последний.[6] Для такого процесса казалось наиболее естественным предположить протекание реакции по типу [2+2]-циклоприсоединения с образованием четырехчленного переходного состояния в виде комплекса с металлом (уравнение 1, схема 24.3).[7] Несколько позднее было выдвинуто предположение о том, что интермедиат, образуемый путем координации двух молекул алкена с атомом металла, имеет строение металлациклопентана [8] (уравнение 2). Однако оба этих механизма, казавшиеся *a priori* возможными, не могли считаться удовлетворительными, ибо во многих случаях они явно

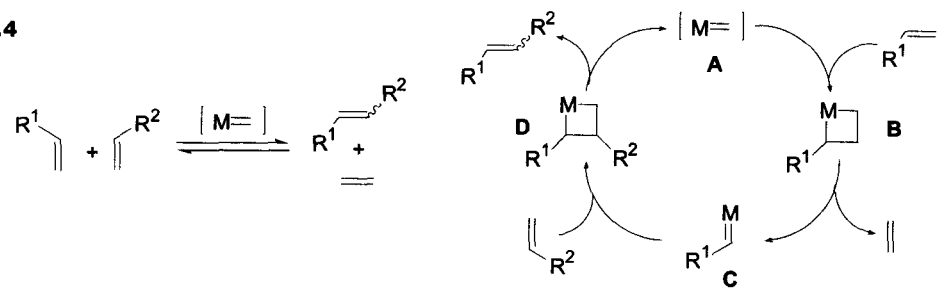
Схема 24.3



противоречили экспериментальным данным по составу смесей продуктов метатезиса.

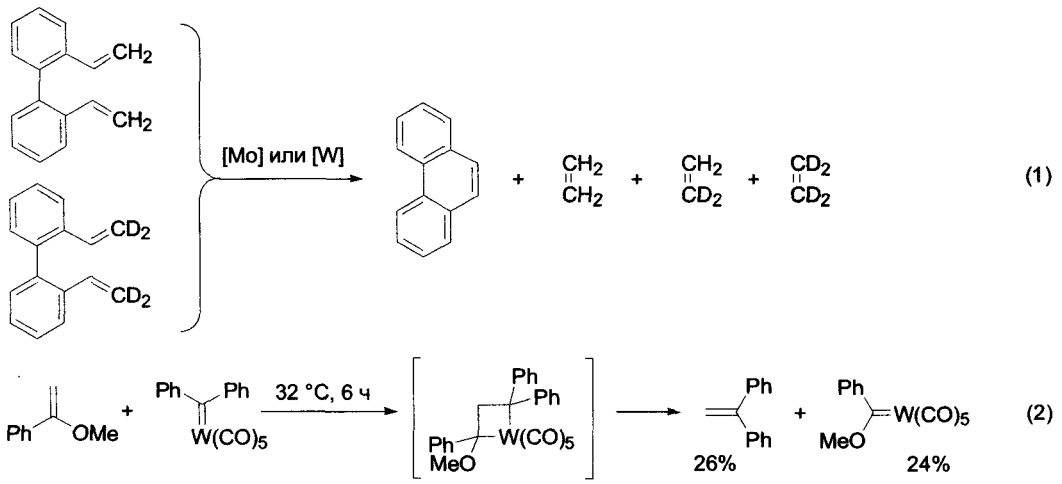
Ясность в интерпретации закономерностей реакции наступила благодаря совершенно нетривиальному предположению, высказанному в 1970 г. французскими химиками И.Шовеном и Ж.-Л.Эриссоном,[9] изучавшими метатезис алкенов под действием системы WCl_6–MeLi или WCl_6–Me_4Sn. Основная идея, показанная в общем виде на схеме 24.4 для реакции метатезиса пары ациклических алкенов, состояла в том, что истинным катализатором служит металлокарбен M=CH_2 (**A**), а элементарными стадиями реакции являются присоединение этого металлокарбена по двойной связи одного из алкенов с образованием металлациклобутанового производного **B**; расщепление интермедиата **B** с образованием металлокарбена **C**; присоединение последнего по двойной связи второго алкена (образование металлациклобутана **D**); фрагментация **D** с образованием продукта метатезиса и регенерацией катализатора.

Схема 24.4



Предложенная схема утвердилась далеко не сразу, однако уже к середине 1970-х годов был получен ряд экспериментальных данных, которые однозначно свидетельствовали в пользу адекватности механизма, предложенного Шовеном. Так, было показано, что при метатезисе смеси эквимолярных количеств *o*,*o'*-дивинилбифенила и его d_4-аналога, содержащего дейтерий при терминальных атомах углерода (уравнение 1, схема 24.5), образуется (помимо фенантрена) смесь d_0-, d_2- и d_4-этиленов в соотношении 1 : 2 : 1, что полностью соответствует ожидаемому статистическому распределению для цепного механизма с участием металлокарбена. Если бы реакция протекала по пути внутримолекулярного парного взаимодействия алкеновых фрагментов (см. схему 24.3), то следовало ожидать образования d_0-, d_2- и d_4-этиленов в соотношении 1 : 0 : 1 (см.[10]).

Схема 24.5



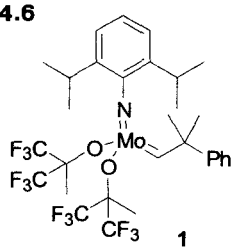
Пониманию механизма метатезиса очень мешало то обстоятельство, что первоначально эта реакция проводилась с катализаторами на основе вольфрамовых и молибденовых комплексов, о строении которых не имелось практически никаких данных. Поэтому особенно важным было получение прямых экспериментальных результатов, подтверждающих предположение Шовена об участии металлокарбенов как катализаторов метатезиса. Одно из первых доказательств возможности такого участия было дано в работе Кэйси и Буркхардта, которые показали, что полученный ими в свободном состоянии металлокарбен $(CO)_5W{=}CPh_2$ способен реагировать с 1-метокси-1-фенилэтиленом с образованием 1,1-дифенилэтилена и менее реакционноспособного металлокарбена $(CO)_5W{=}C(OMe)Ph$ (уравнение 2).[11] Нетрудно видеть, что данный пример соответствует первой половине каталитического цикла метатезиса, предложенного Шовеном.

Впоследствии было установлено, что металлокарбены на основе карбонилов вольфрама и молибдена могут использоваться как катализаторы различных вариантов реакции метатезиса, однако широкому использованию этих комплексов в синтетической практике мешала их относительно невысокая каталитическая активность, а также крайне низкая хемоселективность по отношению к различным функциональным группам.[12] Те же ограничения характерны и для карбеновых комплексов титана, таких как реагент Теббе ($Cp_2Ti{=}CH_2$).

Дальнейшие исследования были направлены на разработку катализаторов на основе металлокарбенов, свободных от отмеченных недостатков. Одним из первых таких катализаторов стал карбеновый комплекс молибдена **1**, предложенный американским химиком Р.Шроком в 1990 г. (схема 24.6).[13] Это один из наиболее эффективных катализаторов, известных на сегодняшний день. В то же время это вещество очень чувствительно к воздуху, и для работы с ним необходимо специальное оборудование для тщательного исключения кислорода, что делает во многих случаях затруднительным использование комплекса **1**.

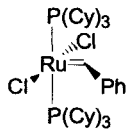
Настоящая революция произошла в 1995 г. после работ Р.Граббса, показавшего, что рутениевый комплекс **2** является эффективным катализатором

Схема 24.6



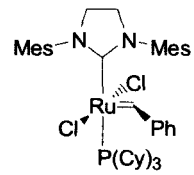
1

1990, Шрок



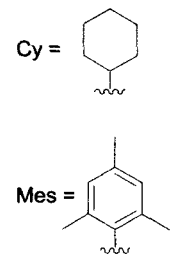
2

1995, Граббс



3

1999, Граббс, Нолан, Херман, Фюрстнер



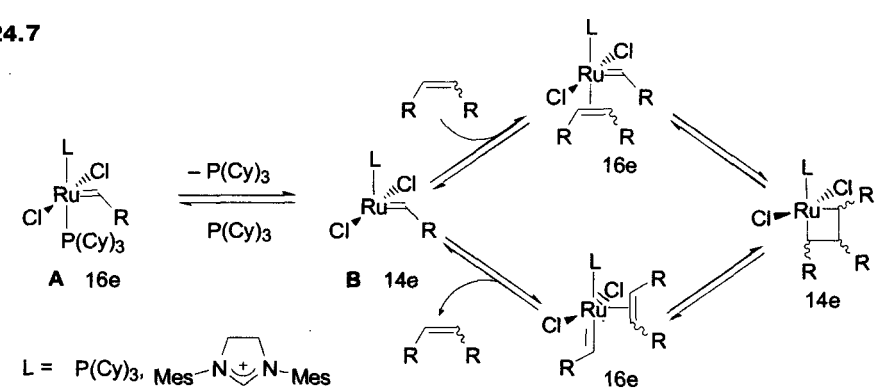
метатезиса.[14] Реакции с участием **2** не требуют исключения кислорода и воды, и применимы к очень широкому кругу алкенов. Комплекс **2**, который впоследствии получил название катализатора Граббса первого поколения, сразу же поступил в продажу, и множество химиков стали использовать его в своих исследованиях.

Во второй половине 1990-х получили развитие металлокомплексные катализаторы, содержащие диаминокарбеновые лиганды у атома металла. В результате этих исследований было обнаружено, что замена одного трициклогексилфосфинового лиганда на имидазолиновый карбеновый лиганд приводит к существенному увеличению активности катализатора (его структура обычно изображается формулой **3**, катализатор Граббса второго поколения).[15]

Общий механизм метатезиса с участием комплексов рутения, сформулированный на основании кинетических данных, показан на схеме 24.7 (для простоты приведен механизм для одинаковых карбеновых фрагментов рутениевого комплекса и алкена).[16] Считается, что стабильный 16-электронный комплекс **A** предварительно диссоциирует, давая короткоживущую 14-электронную частицу **B**. Последующее комплексообразование олефина приводит к 16-электронному комплексу, в котором происходит присоединение алкена по двойной связи рутений–углерод с образованием рутенациклобутанового интермедиата. В четырехчленном цикле две связи Ru–C эквивалентны, и именно это обстоятельство обеспечивает статистический обмен карбеновыми фрагментами.

Эффективность каталитического цикла складывается из множества факторов, одним из которых является сравнительная селективность стадий взаимодействия комплекса **B** с трициклогексилфосфином (возврат в комп-

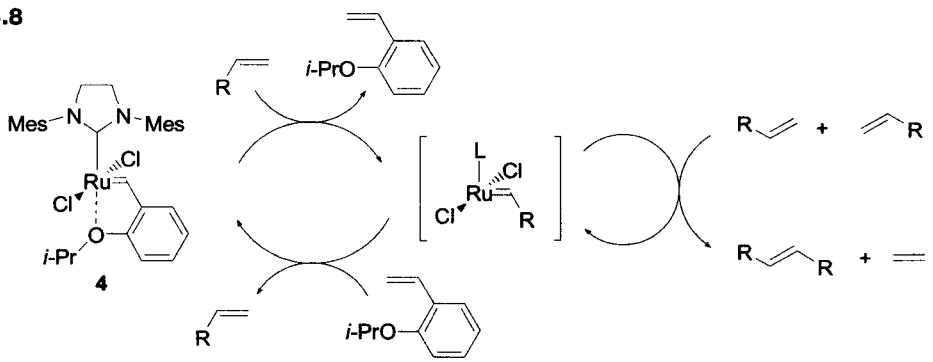
Схема 24.7



лекс **A**) или с алкеном (образование рутенациклобутанового интермедиата). В случае частицы **B** с имидазолиновым лигандом более предпочтительным оказывается π-связывание с алкеном, что и определяет высокую активность катализатора **3**.

Последующие исследования по оптимизации рутениевого катализатора в основном включали структурные вариации комплекса **3**. В частности, А.Ховейда предложил катализатор **4**, в котором рутений хелатирован кислородом изопропоксигруппы, что придает комплексу большую стабильность (схема 24.8). Комплекс **4** регенерируется после завершения каталитического цикла метатезиса, и при желании он может быть выделен хроматографическими методами.[17]

Схема 24.8



Следует особо отметить, что системы с участием рутениевых комплексов не затрагивают широкий круг функциональных групп, включая спирты, альдегиды и кетоны, сложные эфиры и даже карбоновые кислоты. Однако свободная аминогруппа склонна связываться с атомом рутения и блокировать каталитическую активность, поэтому для проведения реакции метатезиса аминогруппа должна быть трансформирована в ацильное производное или в аммонийную соль.

К настоящему времени известны десятки металлокарбеновых катализаторов метатезиса на основе комплексов молибдена и рутения.[1] Для каждого из этих классов катализаторов характерна своя область применения, и *a priori* довольно трудно оценить, насколько целесообразно использовать производные молибдена или рутения для решения конкретной синтетической задачи.[1f] Некоторые примеры применения того или иного из катализаторов даны далее.

В зависимости от используемых субстратов и результата превращения принято различать следующие основные типы реакции метатезиса (схема 24.9):

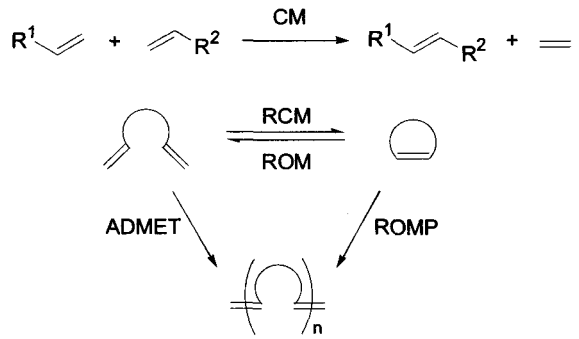
1) Кросс-метатезис (CM, *cross-metathesis*).

2) Метатезис с образованием цикла (RCM, *ring closing metathesis*). Обратный процесс называется метатезисом с раскрытием цикла (ROM, *ring opening metathesis*).

3) Полимеризация с раскрытием цикла (ROMP, *ring opening metathesis polymerization*).

4) Полимеризация при метатезисе ациклического диена (ADMET, *acyclic diene metathesis polymerization*).

Схема 24.9



Далее мы подробнее рассмотрим синтетические аспекты метатезиса с образованием цикла и кросс-метатезис.

24.4 Метатезис с образованием цикла (RCM-реакция)

24.4.1 Общая характеристика реакции

Образование циклического алкена из диена является наиболее общим и хорошо изученным вариантом метатезиса. Эффективность проведения такого процесса прежде всего связана с энтропийным фактором, так как два реагирующих фрагмента находятся в одной молекуле. Тем не менее для подавления полимеризации (ADMET) зачастую приходится проводить реакцию в разбавленном растворе с концентрацией субстрата 0.01 моль/л.

Общий каталитический цикл циклизации приведен на схеме 24.10. Нетрудно видеть, что исходный бензилиденовый рутениевый комплекс всего лишь инициирует реакцию, в то время как реальной каталитически активной частицей является метиленовый комплекс **A**. Выделение газообразного этилена обеспечивает смещение равновесия в сторону циклического продукта.

По реакции метатезиса могут быть получены производные циклоалкенов с размером цикла пять и более атомов с дизамещенной C=C-связью (уравнение 1, схема 24.11). Циклизация с образованием продуктов с тризамещенной двойной связью проходит несколько сложнее, и для ее проведения

Схема 24.10

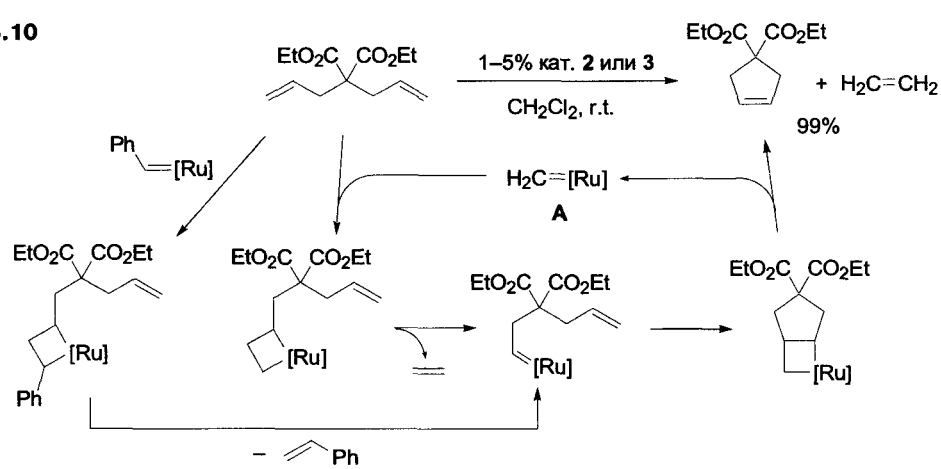
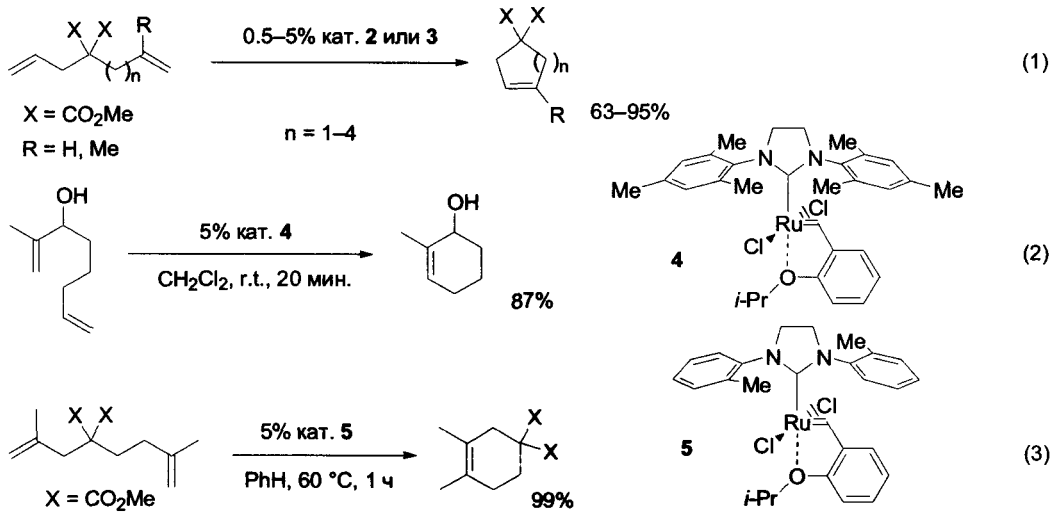


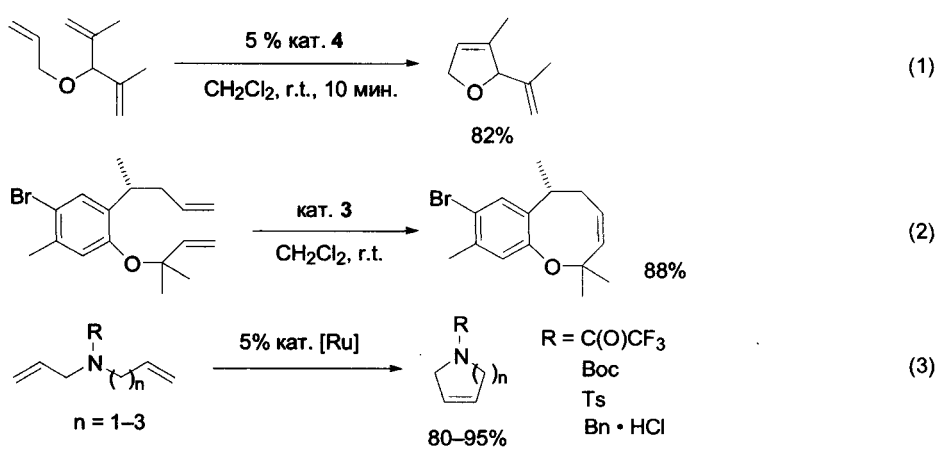
Схема 24.11



лучше использовать рутениевые катализаторы, содержащие диаминокарбеновый лиганд **4** (уравнение 2).[17] Синтез продуктов с тетразамещенной двойной связью представляет еще более трудную задачу. Для проведения такой реакции необходимо использовать либо молибденовый катализатор Шрока, либо рутениевый комплекс **5**, в котором бензольное кольцо лиганда содержит только одну метильную группу в *орто*-положении, что делает атом металла более открытым (уравнение 3).[18]

Реакция метатезиса — удобный метод получения кислород- и азотсодержащих циклов (схема 24.12). В последнем случае для проведения реакции атом азота должен быть защищен ацильной или сульфонильной группой, что существенно снижает его нуклеофильность (уравнение 3). Если же требуется циклизовать субстрат, содержащий третичную аминогруппу, то аминогруппу требуется превратить в аммонийную соль, которая после метатезиса легко депротонируется основанием.[1c,e]

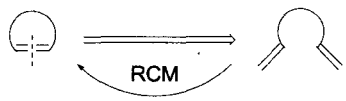
Схема 24.12



24.4.2 RCM-реакция в синтезе природных соединений

Реакция RCM позволяет сформулировать принципиально новую стратегию синтеза циклических соединений (схема 24.13). Ретросинтетический анализ, основанный на этой стратегии, включает стадию разрыва двойной связи с прибавлением двух атомов углерода к целевой структуре.

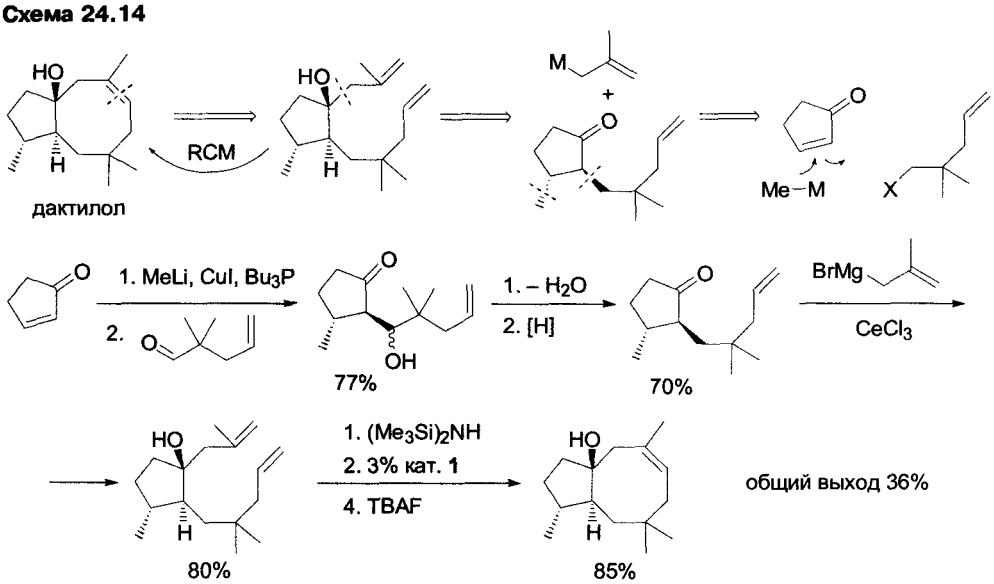
Схема 24.13



Основное преимущество такого подхода к циклическим структурам по сравнению с ранее обсуждавшимися заключается в том, что, как правило, ациклический предшественник, содержащий два алкеновых фрагмента, более доступен по сравнению с субстратами, необходимыми для реализации других методов. В отличие от всех этих методов на стадии RCM одновременно происходят два события — образование углерод-углеродной двойной связи и циклизация.

Для иллюстрации вышесказанного рассмотрим полный синтез природного терпена дактилола (схема 24.14).[19] Структура целевой молекулы такова, что ретросинтетическое разбиение восьмичленного цикла, подразумевающее RCM-реакцию, выглядит достаточно очевидным. При этом происходит переход от бициклической системы к моноциклическому циклопентановому производному, что соответствует существенному упрощению углеродного скелета. Дальнейший ретросинтетический анализ тоже весьма прост и включает присоединение по карбонильной группе и тандемное нуклеофильное присоединение/алкилирование енолята исходя из циклопентенона. Проведение синтеза не вызвало существенных затруднений и позволило получить целевой продукт всего в несколько стадий с общим выходом 36%!

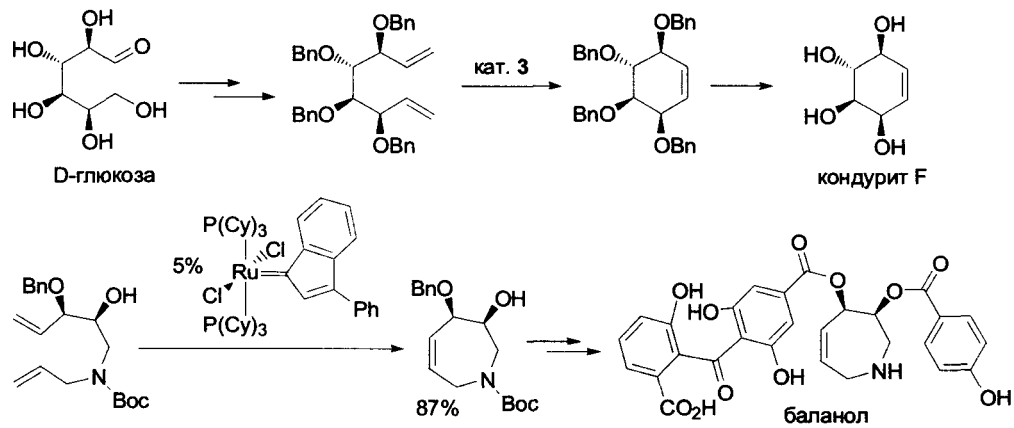
Схема 24.14



Разумеется, дактилол можно синтезировать и без использования метатезиса, но для этого потребуется более длинная и менее эффективная последовательность. Так, для создания восьмичленного цикла можно было бы применить альдольную конденсацию, но для этого потребовались бы дополнительные стадии введения и удаления требуемых функциональных групп. В действительности, ранее известные синтезы дактилола включали 9–20 стадий с общим выходом менее 1%.

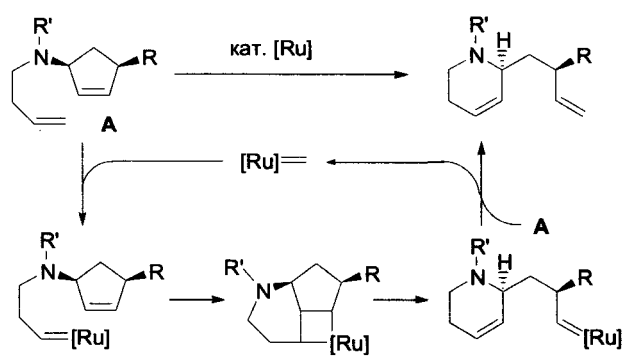
На схеме 24.15 приведены синтезы кондурита F и баланола, основанные на использовании метатезиса для построения шести- и семичленных циклов.[20] Хотя структуры этих природных соединений не очень сложны, представленные синтезы гораздо эффективнее альтернативных подходов, не включающих RCM. Стоит отметить, что в синтезе баланола оптимальный выход продукта метатезиса удалось получить при использовании модифицированного рутениевого катализатора.

Схема 24.15



В реакции метатезиса соединений, у которых одна двойная связь является частью циклопентановой системы, происходит раскрытие пятичленного цикла и образование шестичленного (схема 24.16). Так как в реакции такого типа не происходит потери атомов углерода, а субстрат и продукт являются изомерами, то в силу обратимости метатезиса положение равновесия опре-

Схема 24.16

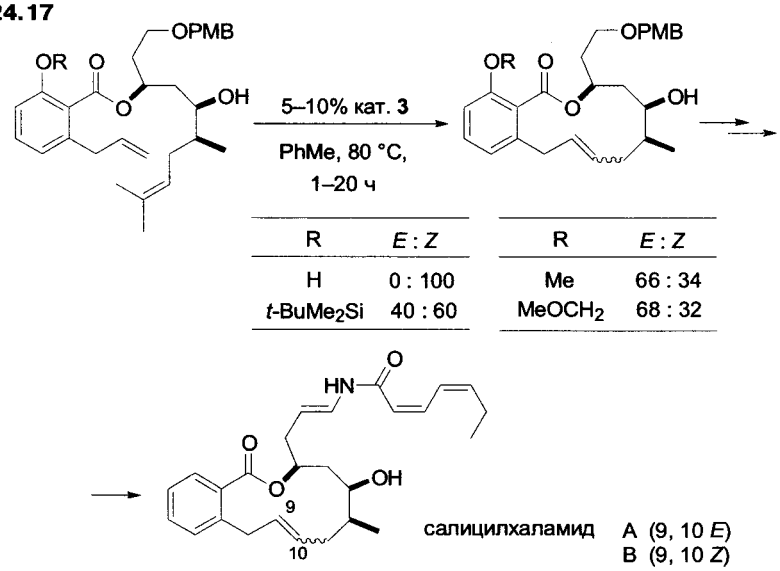


деляется относительной термодинамической стабильностью субстрата и продукта. В частности, уменьшение напряжения при переходе от циклопентеновой к тетрагидропиридиновой системе оказывается достаточным для полного смещения равновесия. На основе такой изомеризации были выполнены синтезы ряда азотсодержащих природных соединений.[1c]

Реакция метатезиса часто используется для получения макроциклических производных. При этом зачастую удается достигать высоких выходов желаемых продуктов, однако гораздо труднее управлять стереохимией образующейся двойной связи. Как правило, предпочтительнее образуется более стабильный *E*-изомер, хотя соотношение *E*/*Z* может варьироваться в зависимости от условий проведения реакции, катализатора и иногда даже от незначительных изменений в структуре субстрата.

Например, в синтезе салицилхаламидов A и B — метаболитов морской губки *Haliclona*, проявляющих противоопухолевую активность, было замечено, что конфигурация двойной связи в двенадцатичленном лактонном цикле определяется природой защитной группы фенольного гидроксила (схема 24.17). Предположительно, высокая селективность в реакции субстрата со свободной гидроксильной группой связана с наличием водородной связи с карбонильной группой, что влияет на конформационные свойства молекулы.[21]

Схема 24.17

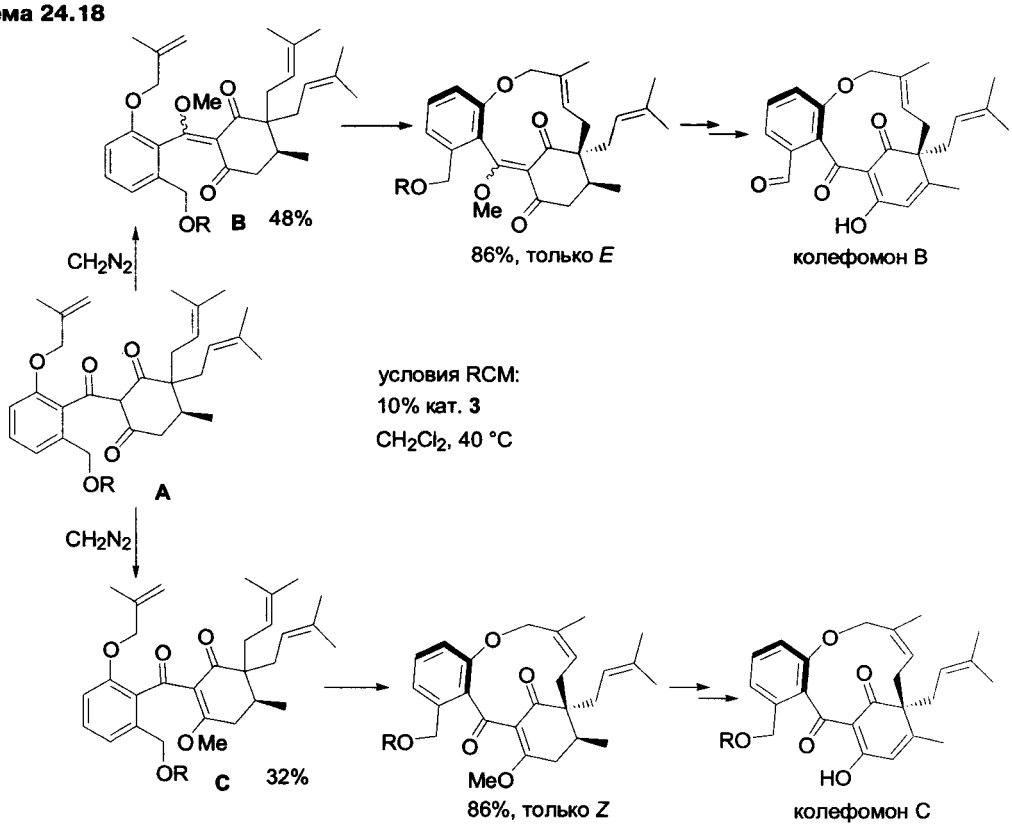


R	*E* : *Z*	R	*E* : *Z*
H	0 : 100	Me	66 : 34
t-BuMe$_2$Si	40 : 60	MeOCH$_2$	68 : 32

салицилхаламид A (9, 10 *E*)
B (9, 10 *Z*)

Один из наиболее эффективных способов контроля геометрии двойной связи включает ограничение конформационной подвижности субстрата. Наглядной демонстрацией этого является синтез колефомонов — перспективных соединений для лечения сердечной недостаточности (схема 24.18). При метилировании исходного соединения **A**, который сам по себе оказался неудачным субстратом для RCM, была получена смесь региоизомерных продуктов **B** и **C**. После разделения индивидуальные **B** и **C** вовлекались в реакцию метатезиса в присутствии рутениевого катализатора, и было показано, что изомер **B** приводит исключительно к *E*-продукту, а изомер **C** к *Z*-

Схема 24.18



продукту. Кроме того, эти реакции оказались высокодиастереоселективными, поскольку метатезису подвергался только тот пренильный фрагмент, который находился в *цис*-ориентации к соседней метильной группе.[22]

Разумеется, вопрос о геометрии двойной связи, образующейся в результате метатезиса, не возникает, если в целевой структуре необходимо создание насыщенной цепочки (схема 24.19). Так, экзальтолид, 16-членный лактон, обладающий мускусным запахом, может быть легко синтезирован с использованием метатезиса с последующим гидрированием изомерных алкенов.[23] Этот путь синтеза экзальтолида оказался самым эффективным по сравнению с другими подходами.

Показателен также синтез природного соединения глоеспорона, создание макроцикла которого основывается на реакции метатезиса (схема 24.20). Ациклический предшественник **A** получен из циклогептена в несколько

Схема 24.19

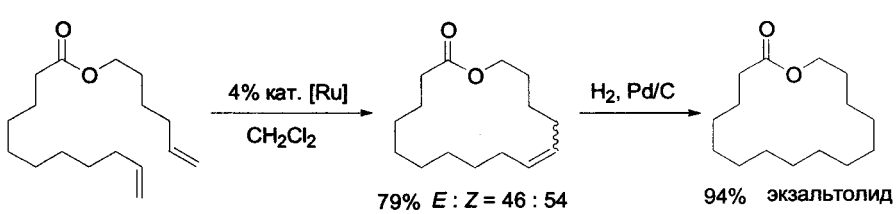
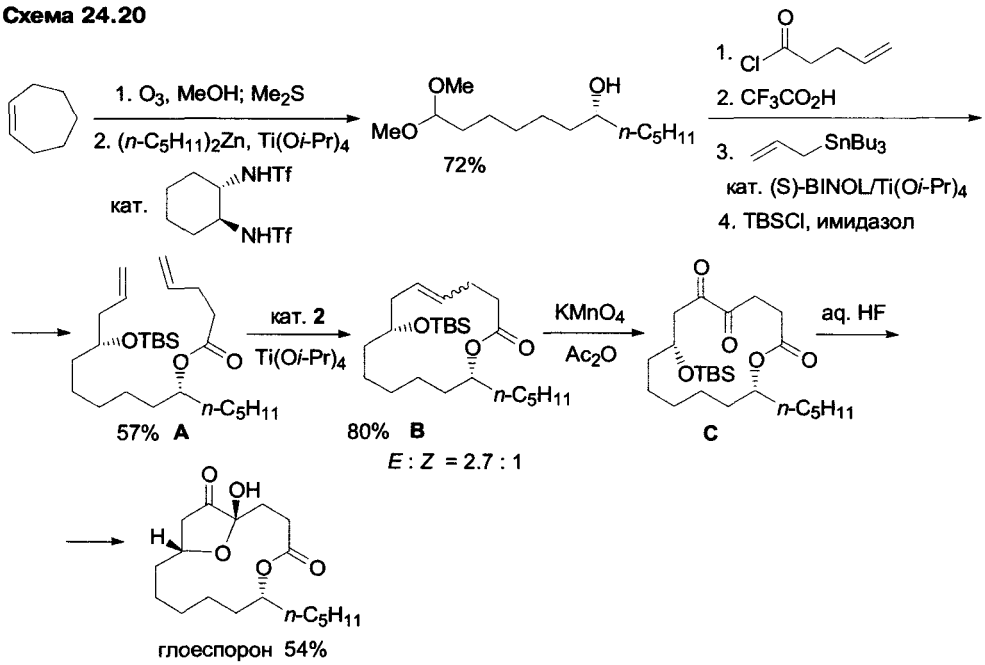


Схема 24.20

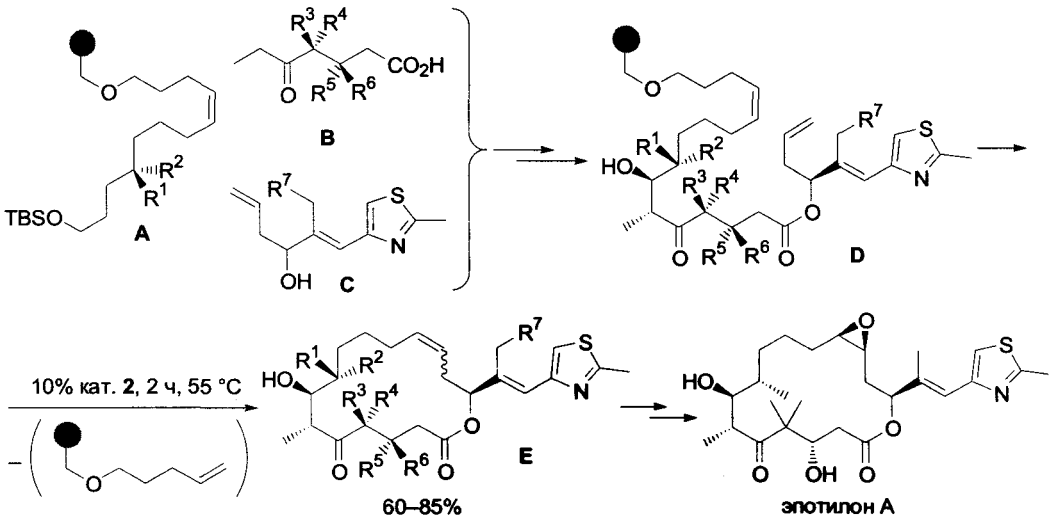


стадий, включающих две реакции асимметрического нуклеофильного присоединения по альдегидной группе. Циклизация соединения **A** проходила при действии рутениевого катализатора в присутствии тетраизопропилата титана. Хотя роль алкоголята титана до конца не ясна, именно этот реагент позволил получить макроциклический продукт **B** с высоким выходом в виде смеси *E* и *Z*-изомеров. На заключительной стадии двойную связь окисляли до 1,2-дикетона, и промежуточный продукт **C** трансформировался в глоеспорон в условиях удаления силильной защиты. В итоге весь синтез потребовал всего восьми стадий, а общий выход составил 18%, что, несомненно, является образцом эффективности для структур подобного рода.[24]

Как было отмечено в гл. 1, разработка метода образования макроциклических систем с использованием реакции RCM позволила в кратчайший срок решить задачу полного синтеза природных макролидов эпотилонов (схема 1.38). Необычайный спектр биологической активности этих метаболитов и перспективность разработки на их основе новых препаратов для лечения онкологических заболеваний сделали актуальной задачу получения широкого набора аналогов этих соединений. На схеме 24.21 в общем виде представлен подход, который был использован для решения этой задачи в работах К.Николау.[25]

В этом подходе синтез соединения **D** — ациклического субстрата циклизации — был осуществлен по конвергентной схеме на основе последовательности реакций на твердом носителе из трех блоков **A**, **B** и **C**, структура которых варьировалась в довольно широких пределах. Стадия макроциклизации субстрата **D** в стандартных условиях метатезиса протекала с высокой эффективностью с одновременным отщеплением продукта **E** с поверхности твердого носителя.

Схема 24.21



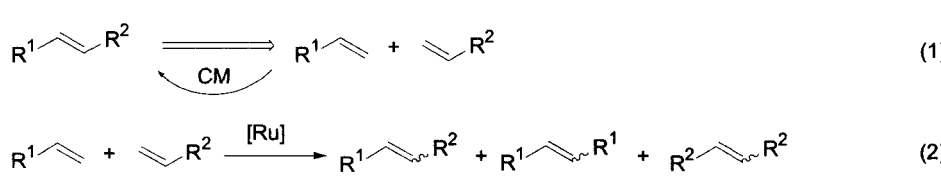
Полученная таким образом комбинаторная библиотека макроциклических лактонов была далее использована для синтеза нескольких сотен аналогов эпотилона А, что обеспечило возможность проведения исследований для выявления зависимости «структура—свойство» для этого класса соединений.

24.5 Кросс-метатезис олефинов

По простоте и суммарной эффективности разбиение алкенов по ретрореакции кросс-метатезиса имеет ряд преимуществ по сравнению с другими ретросинтетическими подходами (уравнение 1, схема 24.22).[1d] В самом деле, синтез алкенов метиленированием карбонильных соединений или реакцией палладий-катализируемого сочетания подразумевает использование функционально замещенных производных (илидов фосфора, винилгалогенидов, винилборанов и т.д.), синтез которых может представлять самостоятельную задачу. В то же время для метатезиса достаточно наличия в субстратах нефункционализированных двойных связей.

Однако реализация кросс-метатезиса сопряжена с рядом трудностей. Во-первых, в общем случае при сочетании двух разных алкенов могут получаться три соединения — целевой продукт и два продукта гомодимеризации (уравнение 2). Во-вторых, целевой продукт кросс-сочетания может образовываться в виде *E* и *Z*-изомеров.

Схема 24.22



(1)

(2)

Несмотря на возможность таких осложнений, перспективность использования реакции кросс-метатезиса побудила химиков провести детальные исследования путей контроля селективности ее проведения. На основании большого количества экспериментальных данных удалось сформулировать правила, позволяющие предсказать результат СМ для конкретной пары олефинов.[26]

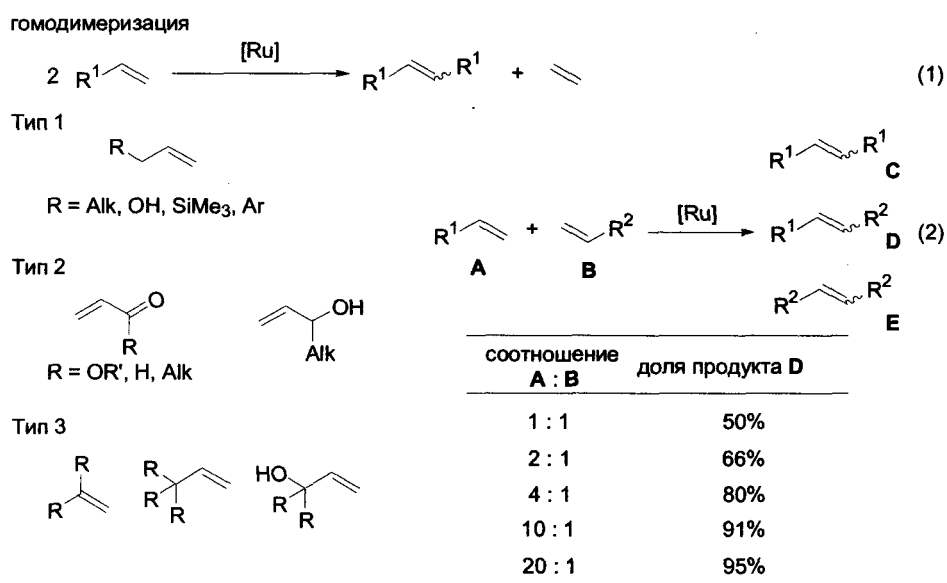
Прежде всего, алкены надо подразделить на группы в соответствии с легкостью протекания гомодимеризации (уравнение 1, схема 24.23). Так, субстраты 1-го типа включают терминальные алкены с незамещенным аллильным CH_2-фрагментом (терминальные *н*-алкены, аллиловый спирт и его эфиры, аллиламины с защищенной аминогруппой, аллилбороновые производные и аллилсиланы, аллилсульфиды и т.д.). Эти соединения очень активны в реакции метатезиса и легко образуют продукты гомодимеризации. Поскольку процесс обратим, то последние могут использоваться как эквиваленты терминальных алкенов.

Ко второму типу относятся субстраты, медленно образующие гомодимеры, которые в свою очередь медленно вступают (или не вступают вообще) в последующий метатезис. К этом типу относятся акролеин, производные акриловой кислоты (эфиры, амиды), винилкетоны, а также вторичные аллильные спирты.

Субстраты третьего типа не способны гомодимеризоваться, но способны вступать с реакцию кросс-метатезиса с другими олефинами. К таким субстратам относятся 1,1-дизамещенные терминальные алкены, а также алкены с полностью замещенным аллильным положением.

В реакции двух разных алкенов 1-го типа будет получаться статистическая смесь продуктов (см. таблицу на схеме 24.23), поэтому для достижения 80%-го выхода желаемого продукта необходимо использовать не менее четырех эквивалентов одного из исходных. Наиболее целесообразно приме-

Схема 24.23

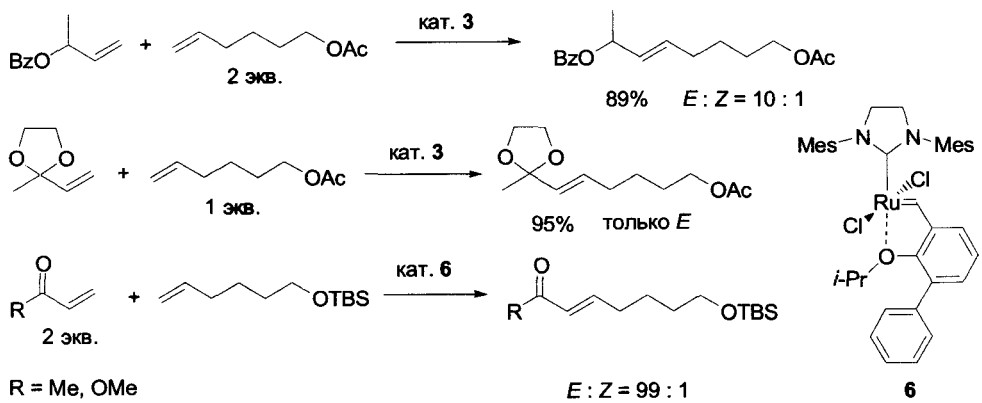


соотношение A : B	доля продукта D
1 : 1	50%
2 : 1	66%
4 : 1	80%
10 : 1	91%
20 : 1	95%

нять такой подход в тех случаях, когда один из используемых алкенов легко доступен и может быть взят в избытке. Что касается конфигурации двойной связи, то в этом случае, как правило, получается смесь изомеров с преобладанием более устойчивого *E*-продукта в соотношении *E*/*Z* от 3 : 1 до 10 : 1.

Взаимодействие алкенов 1-го типа с алкенами 2- или 3-го типа зачастую удается гладко провести, используя не более 2 экв. одного из компонентов, а иногда и при их стехиометрическом соотношении. Эти реакции приводят к продукту с *E*/*Z*-соотношением, превышающим 10 : 1. На схеме 24.24 приведены примеры, в которых по реакции метатезиса получены алкены с высокими выходами и высокой стереоселективностью.[26,27]

Схема 24.24



Аналогичным образом может быть осуществлен кросс-метатезис с образованием тризамещенной двойной связи, причем эта реакция протекает с высокой предпочтительностью образования продуктов кросс-метатезиса для субстратов типа сопряженных енонов или еноатов (схема 24.25).[28]

В качестве партнеров в кросс-метатезисе могут также выступать такие производные, как акрилонитрил,[29] винил- и аллилфосфонаты и винилбораны и винилсульфоны.[27a,30] Некоторые примеры реакций представлены на схеме 24.26.

Схема 24.25

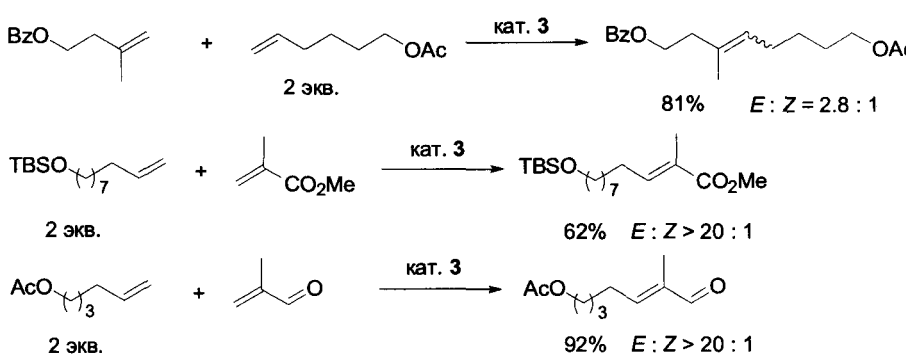
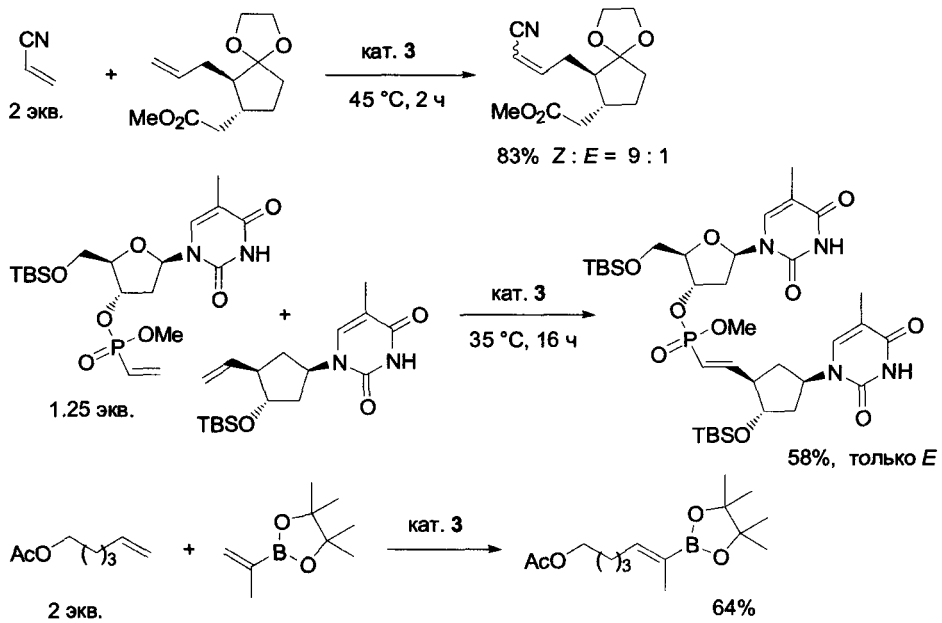


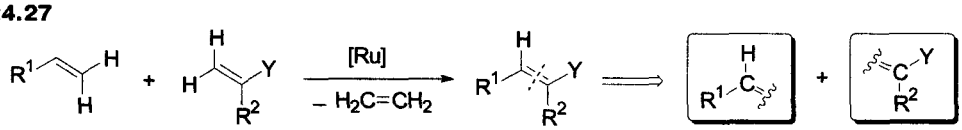
Схема 24.26



Здесь стоит подчеркнуть, что выбор конкретной структуры рутениевого катализатора во многих случаях оказывается критическим для успеха того или иного из этих превращений.

Разнообразие возможностей вариаций в структуре субстратов (см. схемы 24.24—24.26) делает оправданным вывод о возможности использования реакции кросс-метатезиса терминальных алкенов как общего метода синтеза функционально замещенных олефинов в соответствии с уравнением, показанным на схеме 24.27.

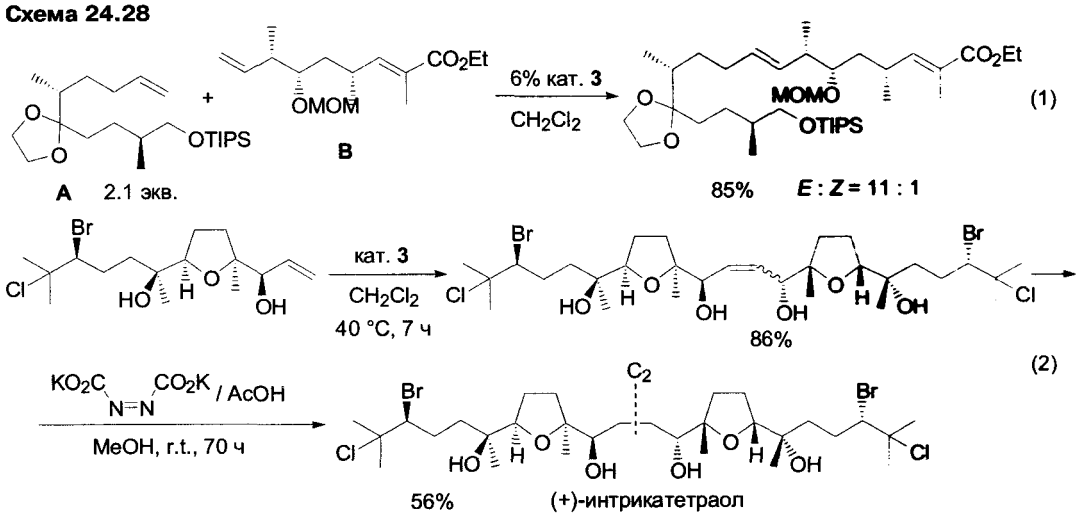
Схема 24.27



Взаимодействие алкенов 2-го типа с алкенами 3-го типа в общем случае протекает менее однозначно. Желаемый продукт может быть получен в том случае, если скорость гомодимеризации алкена 2-го типа медленнее, чем скорость кросс-метатезиса, однако стереоселективность образования двойной связи зачастую невысока.

Реакция кросс-метатезиса алкенов может эффективно использоваться в синтезе природных соединений. Например, при взаимодействии функционализированных молекул **A** и **B** удалось получить продукт сочетания с высоким выходом (уравнение 1, схема 24.28). В данном случае было необходимо использовать избыток компонента **A** из-за его склонности к образованию неактивного гомодимера.[31] Полученный аддукт содержал почти полный набор атомов углерода амфидинолида W и использовался как ключевой полупродукт в синтезе этого цитотоксичного макролида.

Схема 24.28



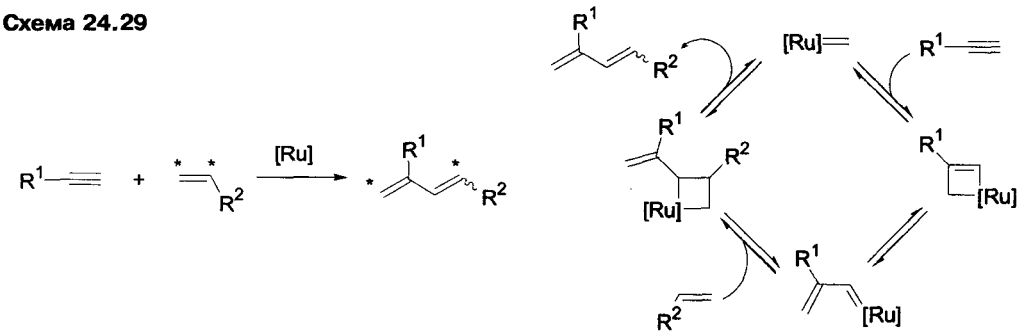
Хотя при проведении кросс-метатезиса гомодимеризация рассматривается как нежелательный процесс, она может оказаться очень удобным способом получения симметричных продуктов. Таковым является, например, тритерпен интрикатетраол, выделенный из красной водоросли *Laurencia intricata* и проявляющий противолейкемическую активность. Наличие в структуре интрикатетраола оси симметрии второго порядка подразумевает, что его синтез должен включать реакцию образования центральной C–C-связи. Применение для этой цели стандартных методов, основанных на гетеролитическом построении связи, является гораздо менее эффективным, так как это потребует получения несимметричных предшественников (электрофила и нуклеофила). Кроме того, необходимый нуклеофильный реагент может быть весьма неустойчив из-за наличия атома кислорода в β-положении.

Поэтому неудивительно, что именно метатезис в присутствии рутениевого катализатора был выбран в качестве метода для решения поставленной задачи (уравнение 2).[32] Следует особо отметить, что в реакцию вовлекался субстрат, содержащий незащищенные гидроксильные группы и лабильный фрагмент с атомом хлора в третичном положении. На заключительном этапе синтеза двойная связь восстанавливалась при действии диимида, генерируемого *in situ*.

24.6 Алкен-алкиновый метатезис

Взаимодействие алкенов с ацетиленами с образованием 1,3-диенов в англоязычной литературе получил название метатезис енинов (***enyne metathesis***, EYM).[33] Общим результатом реакции является присоединение алкилиденовых фрагментов по тройной связи ацетилена. Хотя этот процесс может катализироваться соединениями разных переходных металлов, реакции, промотируемые комплексами рутения, изучены наиболее подробно, и именно они рассмотрены в данной главе.

Схема 24.29



В первую очередь, целесообразно обсудить межмолекулярный вариант этой реакции, общая схема которого и стадии каталитического цикла показаны на схеме 24.29.

Как следует из этой схемы, в ходе реакции не происходит элиминирования каких-либо фрагментов, и в продукте сохраняется общее число углеродных атомов, т.е. идеальным образом соблюдается принцип экономии атомов (*atom economy*). Предпочтительность использования в этом процессе комплексов рутения (катализаторы Граббса) по сравнению с комплексами молибдена (катализаторы Шрока) определяется, прежде всего, тем, что последние очень активно взаимодействуют с алкинами, вызывая их полимеризацию или метатезис (см. ниже).

Уже в первой работе З.Блехерта и сотрудников было показано, что кросс-сочетание алкенов с терминальными алкинами под действием Ru-катализатора **2** является общей реакцией для монозамещенных субстратов, и она может служить препаративно удобным методом получения 1,3-дизамещенных сопряженных диенов, содержащих различный набор заместителей (уравнение 1, схема 24.30).[34] Особенно удачным оказалось использование этого метода применительно к синтезу 1-алкоксизамещенных диенов (уравнение 2), которые могут далее использоваться в качестве активных субстратов в реакциях Дильса–Альдера.[35]

Некоторым недостатком алкен-алкинового кросс-метатезиса является необходимость использования избытка алкенового компонента и довольно низкая стереоселективность процесса.

Очень полезный вариант кросс-сочетания был разработан М.Мори с использованием этилена в качестве алкенового компонента.[36] В этом методе

Схема 24.30

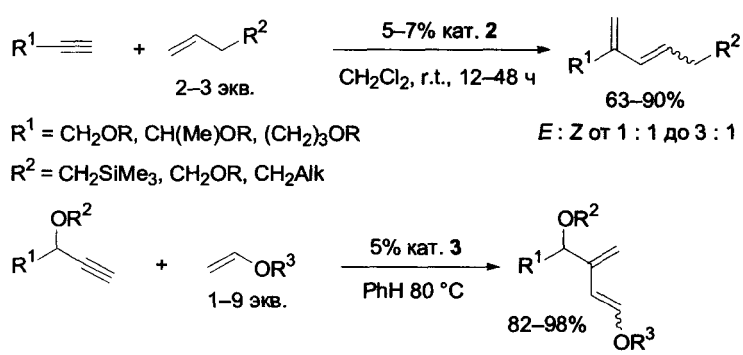
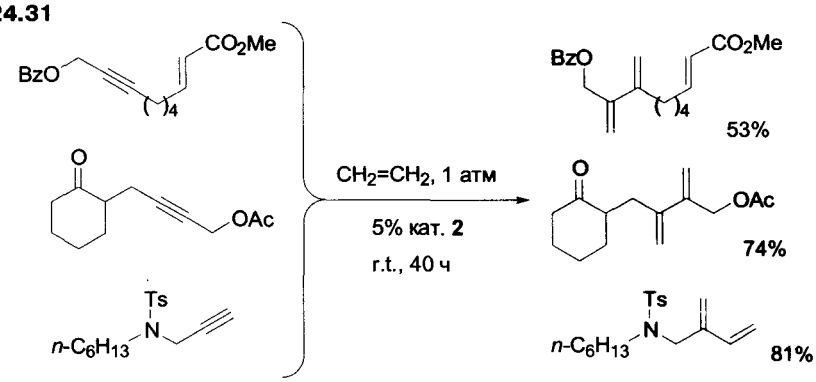


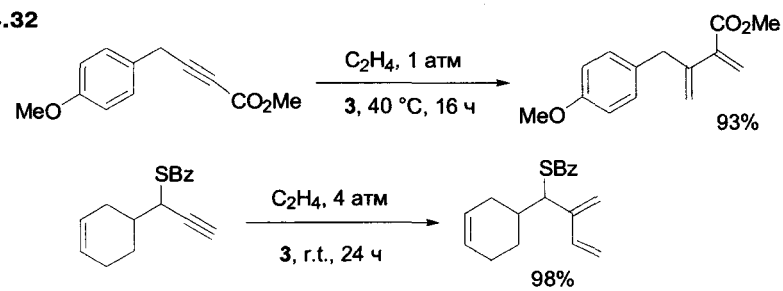
Схема 24.31



результатом реакции является бис-метиленирование алкина, причем реакция протекает при атмосферном давлении этилена и дает ожидаемые продукты с хорошим выходом как для ди-, так и для монозамещенных алкинов (схема 24.31).

Переход к более активному рутениевому катализатору **3** позволил существенно расширить область применения реакции и использовать ее для синтеза различных арилзамещенных сопряженных диенов (см., например, уравнение 1, схема 24.32).[37] На этой же схеме показаны примеры применения этого метода к серосодержащим производным (уравнение 2), что довольно необычно для металлокомплексного катализа, поскольку атом серы способен к образованию прочных комплексов со многими металлами.[38]

Схема 24.32



Что касается внутримолекулярного варианта метатезиса енинов, то здесь прежде всего следует отметить зависимость направления реакции от структуры субстрата. Так, если «еновый» и «иновый» компоненты связаны короткой цепочкой, то в реакции образуется только соединение **A**, содержащее цикл среднего размера (схема 24.33). В то же время продукт **B** может получаться только, если исходные непредельные компоненты были связаны достаточно длинной цепочкой.

Механизм внутримолекулярного метатезиса енинов приведен на схеме 24.34. Вначале происходит инициирование путем метатезиса между

Схема 24.33

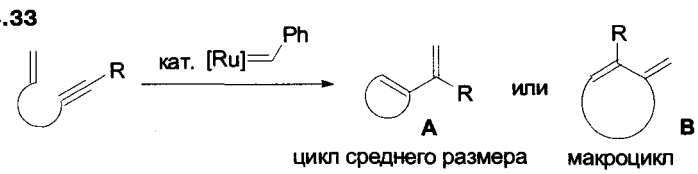
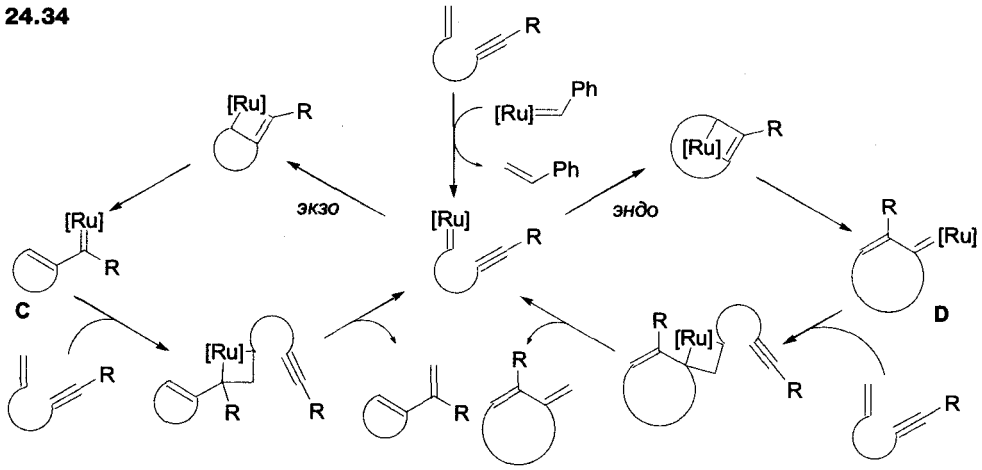


Схема 24.34



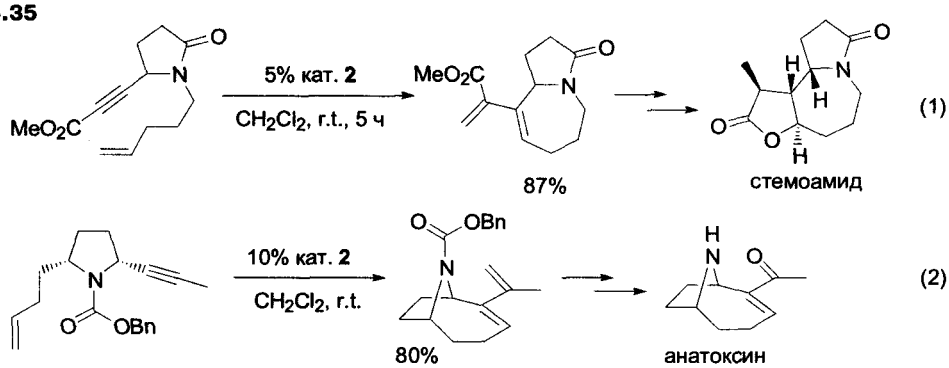
используемым катализатором и алкеновым фрагментом исходного субстрата, в результате чего происходит генерация рутений-карбенового комплекса. Внутримолекулярное взаимодействие последнего с тройной связью может реализовываться в *экзо*- или *эндо*-ориентации, приводя к рутенациклобутеновым интермедиатам, которые раскрываются, давая карбеновые комплексы **C** или **D**. На завершающих стадиях каталитического цикла происходит метатезис с участием исходного енинового субстрата.

Иногда интермедиаты **C** и **D** оказываются недостаточно активными для взаимодействия с исходными ениновыми соединениями (последняя стадия каталитических циклов), что приводит к понижению выхода реакции. В этом случае процесс проводят в атмосфере этилена, который ускоряет образование целевого продукта, давая активную частицу $[Ru]{=}CH_2$.

Нетрудно видеть, что если цепочка, связывающая «еновый» и «иновый» фрагменты, короткая, то реализация *эндо*-подхода окажется затруднительной из-за напряжения в рутенациклобутеновом интермедиате. Поэтому генерация такой бициклической системы возможна лишь для циклов большого размера.

Подобно RCM алкенов, внутримолекулярный метатезис енинов является очень мощным инструментом для создания циклических структур. Например, семичленное кольцо природного соединения стемоамида было образовано при помощи рутений-катализируемой циклизации (уравнение 1, схе-

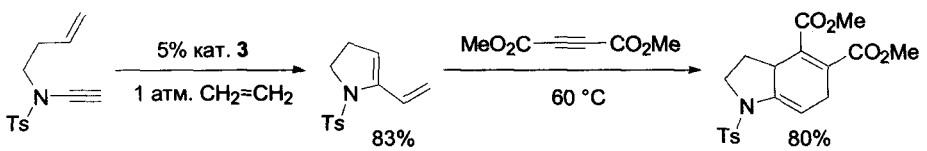
Схема 24.35



ма 24.35).[39] Аналогично, в синтезе алкалоида анатоксина наиболее эффективным подходом к созданию бициклического каркаса оказывается метатезис (уравнение 2).[40]

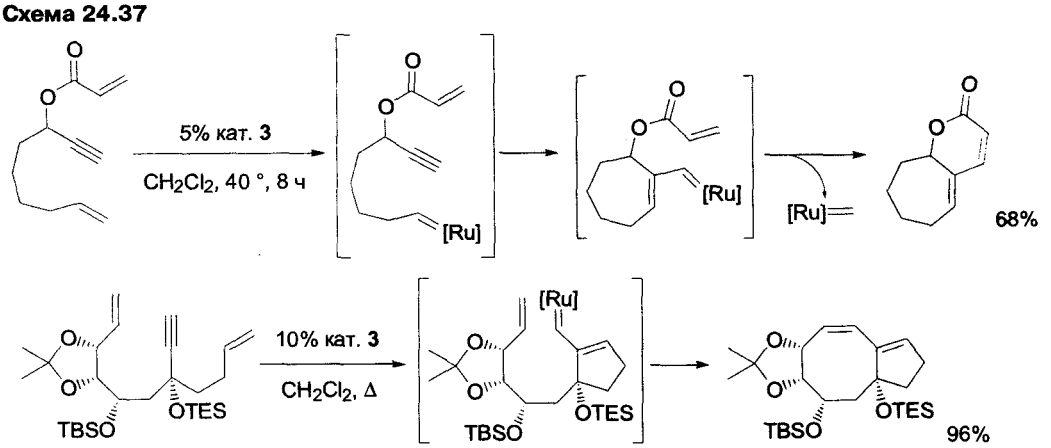
Образующаяся в результате метатезиса енинов сопряженная винилциклоалкеновая система может успешно использоваться в последующих превращениях. Такие диены являются активными субстратами реакции Дильса–Альдера. Так, по реакции метатезиса енинов, приведенной на схеме 24.36, образуется электронообогащенная диеновая система, благодаря чему последующее взаимодействие с ацетилендикарбоксилатом — чрезвычайно активным диенофилом — проходит в очень мягких условиях.[41]

Схема 24.36



Метиленовый фрагмент 1,3-диеновой системы также может вступать в еще одну реакцию метатезиса, и особенно гладко такой процесс проходит внутримолекулярно (схема 24.37). Вероятный механизм этих реакций включает «перехват» рутениевого комплекса, образующегося после стадии метатезиса, на двойную связь. Существенный вопрос, который возникает в процессах такого рода, это дифференциация двух двойных связей для первичного взаимодействия с рутениевым катализатором. Однако известный порядок реакционной способности алкенов, сформулированный выше при обсуждении кросс-метатезиса, позволяет надежно предсказать структуру конечного продукта. Так, в примерах, представленных на схеме 24.37, в реакцию вначале вовлекается более активная двойная связь первого типа. Отметим, что в результате этих последовательностей образование двух углерод-углеродных связей, равно как и построение бициклической системы из ациклического предшественника, происходит в одну стадию.[42]

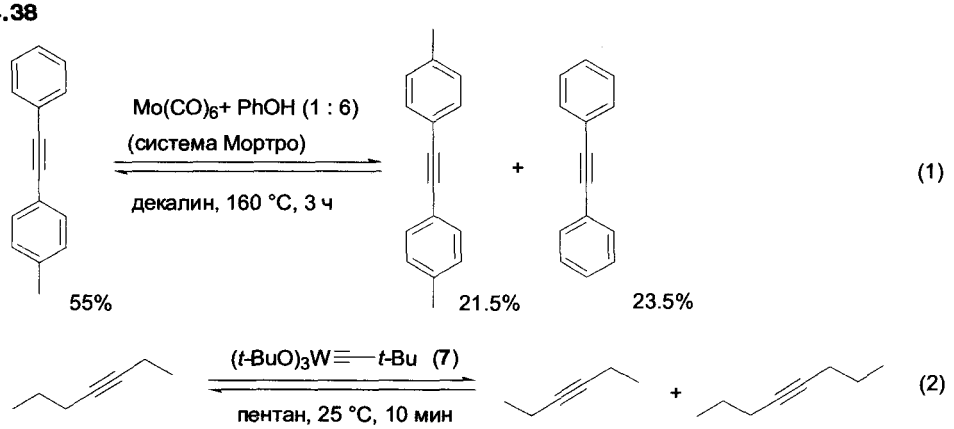
Схема 24.37



24.7 Метатезис алкинов

Первый эффективный процесс метатезиса алкинов был описан в 1968 г. на примере превращения пент-2-ина в смесь бут-2-ина и гекс-3-ина под действием гетерогенного катализатора (оксиды вольфрама на силикагеле) при высокой температуре (200–450 °C).[43] Однако реальное использование этой реакции в лабораторной практике стало возможным лишь после того, как в 1974 г. Мортро и сотрудники показали, что гомогенная система, содержащая гексакарбонил молибдена и фенол, уже при умеренном нагревании может вызывать метатезис алкинов (уравнение 1, схема 24.38). Хотя природа образующейся при этом каталитически активной частицы не установлена, система Мортро используется в синтезе и в настоящее время, прежде всего, благодаря препаративной простоте исполнения и дешевизне требуемых реагентов.[44]

Схема 24.38

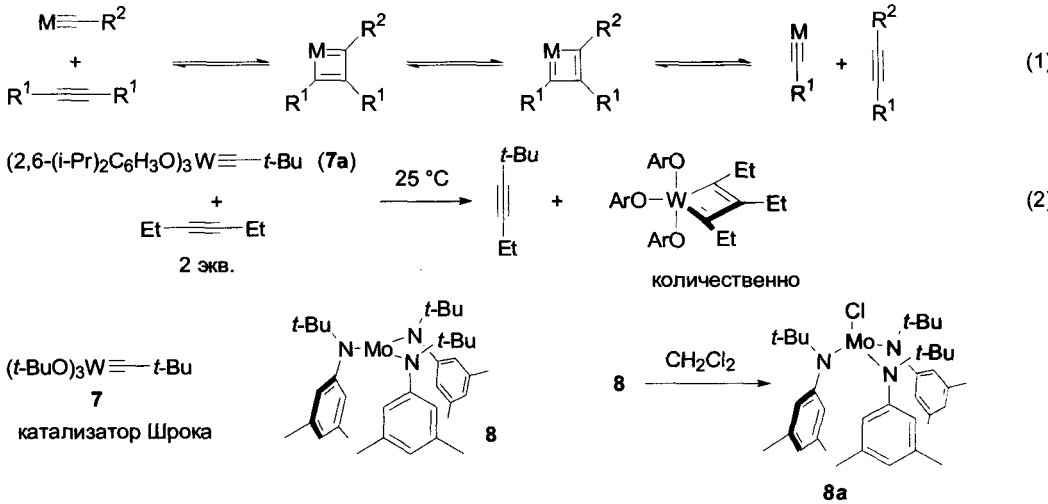


Первые представители катализаторов строго определенного строения были разработаны Шроком с сотрудниками на основе карбиновых комплексов вольфрама (см., например, катализатор Шрока **7**, уравнение 2). Как видно из показанного превращения, под действием этого катализатора реакция метатезиса гепт-3-ина с образованием смеси гекс-3-ина и окт-4-ина протекает почти мгновенно при комнатной температуре.[45]

Механизм реакции включает присоединение металлокарбина по тройной связи с образованием металлациклобутадиенового интермедиата, который далее претерпевает распад с образованием новой пары металлокарбин–алкин (уравнение 1, схема 24.39).[46] Этот механизм, предложенный первоначально по аналогии с вышерассмотренным механизмом Шовена для метатезиса алкенов, был подтвержден экспериментально на примере взаимодействия вольфрамкарбинового комплекса **7а** с гекс-3-ином (уравнение 2).[47]

К эффективным катализаторам метатезиса относятся также системы, получаемые на основе триамидных комплексов молибдена, например **8**. Сам по себе этот катализатор неактивен в реакциях с алкинами, несмотря на свою способность образовывать стехиометрический комплекс с азотом.[48] Однако, как было впервые показано А.Фюрстнером, в присутствии хлорсодержащих добавок, таких как CH_2Cl_2, $CHCl_3$, Me_3SiCl и т.п., активность **8**

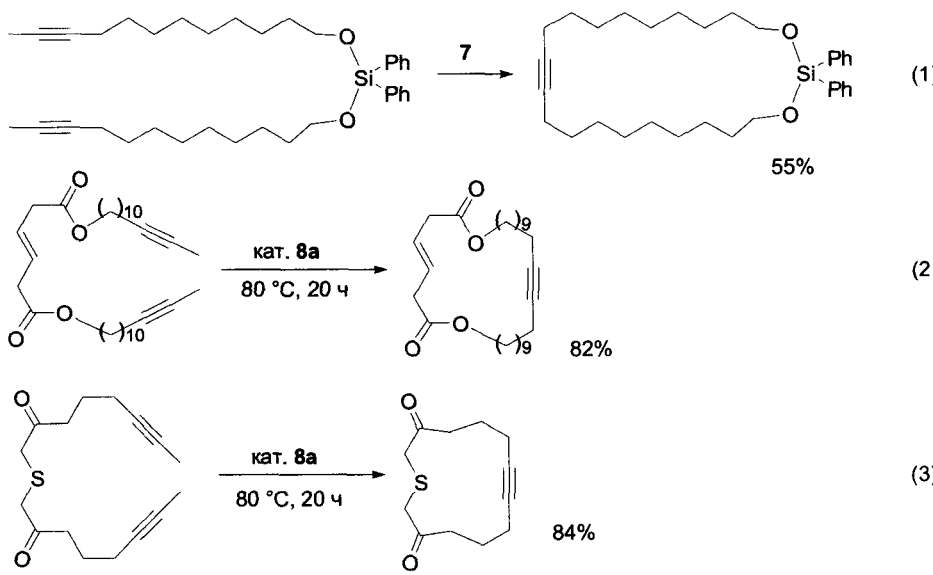
Схема 24.39



резко возрастает, и он оказывается способным катализировать метатезис алкинов. Предполагается, что это происходит благодаря превращению соединения **8** в хлорированное производное **8a**, которое и играет роль активной каталитической частицы (система Фюрстнера).[49]

Наиболее разработанной областью применения метатезиса алкинов является внутримолекулярный вариант этой реакции — RCAM (*ring closing alkyne metathesis*).[50] С помощью этой реакции можно получать макроциклические производные с размером 12 звеньев и более (схема 24.40).[49,51] Наличие в структуре исходного диина самых различных функциональных групп, таких как силокси-, сложноэфирный или кетофрагменты (уравнения 1–3), не препятствует протеканию циклизации. Особенно следует подчеркнуть, что с использованием системы Фюрстнера удается проводить реакцию для

Схема 24.40



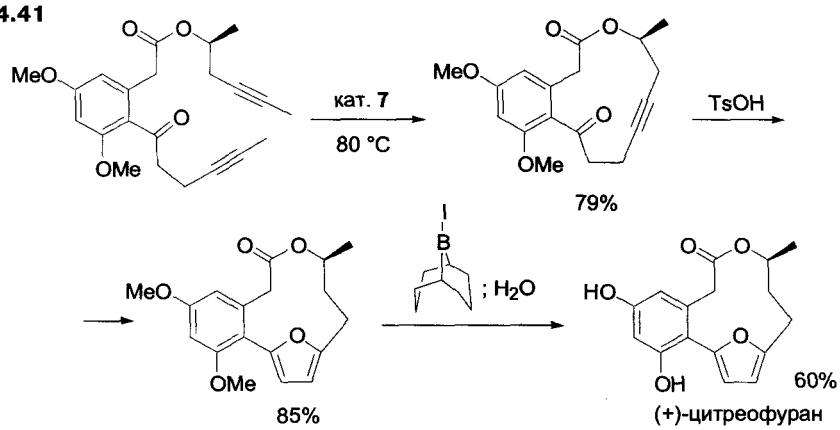
субстратов, содержащих олефиновый фрагмент (уравнение 2), и даже сульфидную группировку (уравнение 3).

Метатезис алкинов эффективен лишь в применении к субстратам, содержащим внутренние тройные связи, поскольку терминальные ацетилены склонны к полимеризации под действием катализаторов метатезиса.

Макроциклический лактон цитреофуран (схема 24.41) принадлежит к семейству природных метаболитов, которые проявляют широкий спектр биологической активности — от антибактериальной и противогрибковой до цитостатической. Один из простейших синтезов цитреофурана удалось разработать на основании использования RCAM для построения макроциклического остова молекулы.[52]

Требуемый дииновый предшественник легко получался по конвергентной схеме из доступных исходных соединений. Стадия макроциклизации проводилась под действием катализатора Шрока **7**. В условиях высокого разбавления эта стадия протекала достаточно эффективно, несмотря на очень напряженную структуру образующегося макроциклического лактона. Наличие в полученном продукте γ,δ-инонового фрагмента обусловило легкость протекания стадии замыкания фуранового цикла, что и завершило построение скелета целевого продукта. Последней стадией синтеза было удаление защиты фенольных групп.

Схема 24.41

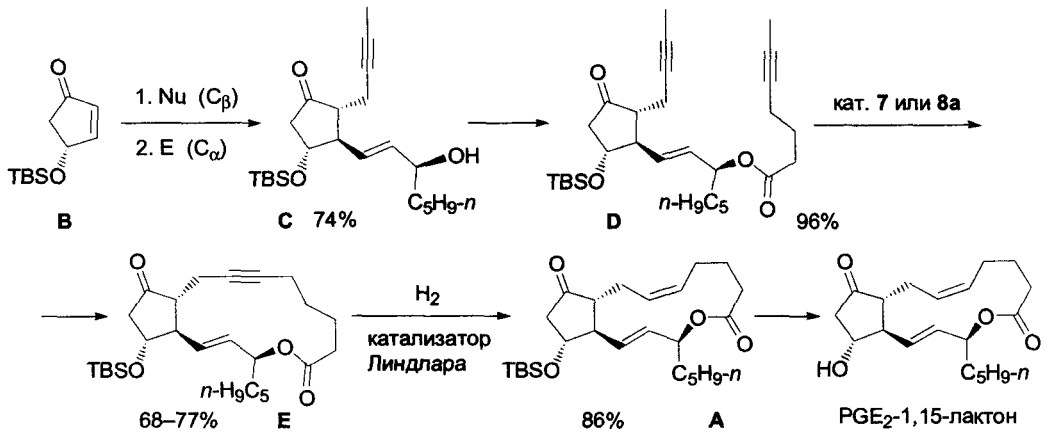


Показанный синтез цитреофурана обеспечил возможность расширенного изучения биологической активности этого вещества, что позволило, в частности, обнаружить его способность вызывать расщепление цепи ДНК в окислительных условиях.

Уместно отметить, что в предшествующем синтезе цитреофурана стадия макроциклизации проводилась по схеме внутримолекулярной реакции Фриделя–Крафтса, и ее выход составил всего 15%, что, конечно, затрудняло получение целевого продукта в ощутимых количествах.

Очень удачным оказался разработанный метод макроциклизации применительно к синтезу ряда производных простагландинового ряда. Среди представителей этого семейства особое место принадлежит бициклическим лактонам, структура одного из которых — PGE_2-1,15-лактона — показана на схеме 24.42. Природным источником для выделения соединений этого типа является моллюски вида *Tethys fimbria*. В отличие от всех других

Схема 24.42



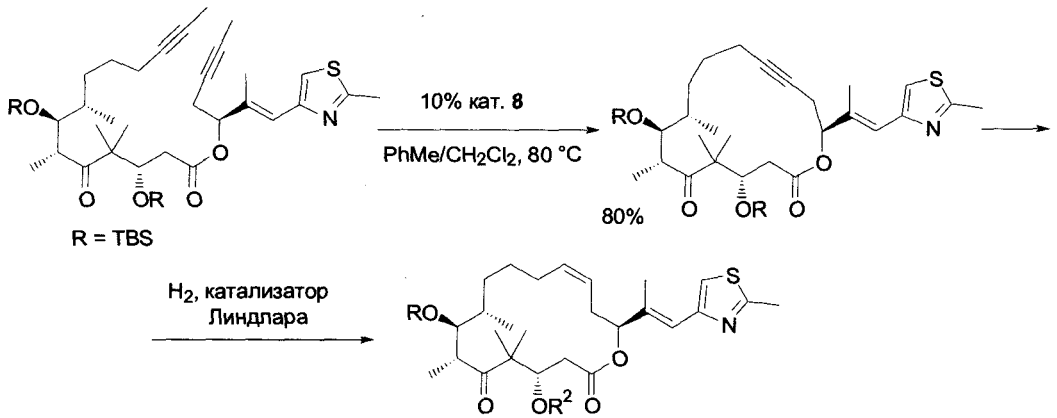
организмов, в которых биосинтез простаноидов происходит только в то время и в тех тканях, где это необходимо в данный момент, моллюски *Tethys fimbria* способны создавать значительный запас лактонов простаноидного ряда. Накопленный запас лактона может использоваться либо для генерации требуемых для жизнедеятельности организма простагландинов путем ферментативного гидролиза сложноэфирной связи, либо как часть защитного механизма моллюсков против рыб-хищников.

Начальные стадии синтеза лактона **A** основаны на хорошо разработанной схеме тандемной последовательности присоединения по двойной связи енона **B** цепей C_β и C_α (подробнее об этом методе см. гл. 10). Последующая этерификация аддукта **C** приводила к дииновому эфиру **D**, который и служил субстратом последующей макроциклизации. Оказалось, что в этом случае как вольфрамовый катализатор Шрока **7**, так и молибденовый катализатор Фюрстнера **8a** способны инициировать RCAM, образуя макроцикл **E** с хорошим выходом. При этом оставалась незатронутой имеющаяся в структуре предшественника двойная связь, а также лабильный фрагмент β-силоксикетона. Превращение аддукта **E** в целевой лактон **A** осуществлялось с помощью стандартной процедуры *цис*-гидрирования тройной связи на катализаторе Линдлара.[53]

Показанный синтез примечателен не только как один из самых коротких и эффективных путей построения лактона **A**, ближайшего предшественника простагландина PGE_2. Существенно также, что принятая схема синтеза ациклического предшественника **D** допускала возможность достаточно широких вариаций в природе используемых при этом строительных блоков. Ряд таких возможностей был использован в цитируемой работе, и это позволило получить серию аналогов лактона **A**, представляющих безусловный интерес в связи с высокой биологической активностью этих соединений.

Как отмечалось выше, метод RCM оказался одним из наиболее подходящих путей создания макролидного скелета эпотилона и множества его аналогов (см. схему 24.21). Однако независимо от вариаций в структуре субстратов, природе катализаторов и условий проведения реакции всегда образовывалась смесь требуемого продукта, содержащего *Z*-двойную связь, с его *E*-изомером.

Схема 24.43

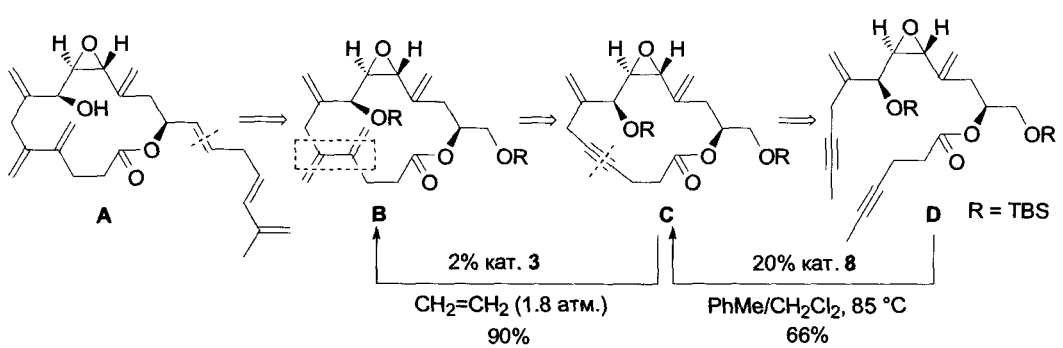


Эту проблему удалось решить при переходе к метатезису алкинов как метоюду построения макроциклической системы с последующим *цис*-гидрированием (схема 24.43).[54] В этом случае оказалось критическим использование Мо-комплекса **8a** в качестве катализатора. Действительно, катализатор Шрока **7** был чувствительным к наличию основного азота и серы тиазольного цикла, а систему Мортро применить не удалось, поскольку требуемая температура (>130 °C) была слишком высока для лабильного диинового субстрата.

Амфидинолид V принадлежит к макролидам, выделенным из водоросли *Amphidium sp.*, но его содержание в природном источнике было столь незначительно (менее 0.00005% от массы водоросли), что для спектрального установления структуры имелось всего лишь 0.2 мг этого макролида, что не дало возможность однозначно доказать приписанную ему структуру **A** (схема 24.44). Окончательно решить этот вопрос мог только полный синтез этого вещества.

Основной проблемой этого синтеза было формирование 14-членного лактонного цикла полупродукта **B**, которое усложнялось наличием в его структуре четырех двойных связей, в том числе образующих систему 1,3-диена и лабильного фрагмента винилэпоксида с *транс*-конфигурацией заместителей. Эта проблема была успешно решена в два этапа с использованием реакции метатезиса, как это представлено на схеме. На первом этапе

Схема 24.44

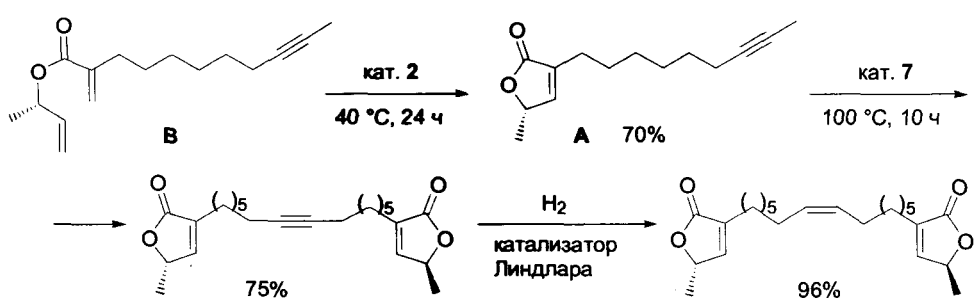


синтеза был применен метод RCAM, который позволил с хорошим выходом получить макроциклический алкин **C** из ациклического диина **D** в условиях катализа молибденовым комплексом **8**. На втором этапе использовалось наличие тройной связи в структуре **C** для создания системы 1,3-диена по реакции межмолекулярного метатезиса полученного алкина с этиленом под действием катализатора Граббса. Примечательно, что ни одна из имевшихся в структурах **C** или **D** двойных связей и лабильных групп не помешали успешному протеканию реакций метатезиса.

Превращение **B** в **A** потребовало проведения еще нескольких несложных стадий. Однако, несмотря на близость характеристик спектров ЯМР полученного продукта и амфидинолида V, пока еще не представляется возможным сделать окончательный вывод о структуре последнего, в первую очередь, из-за отсутствия полной уверенности в достоверности ранее полученных спектральных данных для этого природного макролида.[55]

Что касается межмолекулярного варианта реакции метатезиса алкинов, то его применение пока ограничивается в основном случаями гомодимеризации. Одним из примеров конструктивности этого подхода может служить полный синтез (*S*,*S*)-(+)-дегидрогомоанцепсенолида, одного из метаболитов кораллов прибрежных вод, служащего средством их химической защиты от множества хищников (схема 24.45). Ключевая задача построения симметричной структуры целевой молекулы была успешно выполнена при использовании метатезиса алкинов с катализатором Шрока и с последующим *цис*-гидрированием полученного ацетилена. Примечательно, что синтез требуемого ацетиленового предшественника **A** также был осуществлен с использованием реакции метатезиса в варианте RCM с катализатором Граббса. Обе реакции метатезиса протекали с полной селективностью, несмотря на наличие в структуре субстратов как двойных, так и тройной связей.[56]

Схема 24.45



В настоящее время число исследований, посвященных реакции метатезиса, продолжает возрастать лавинообразно.[57] Практически в любом номере журналов по органической химии можно найти публикации, в той или иной степени связанные с процессами этого типа, и каждый год появляются обзоры, посвященные последним достижениям в этой области. Хотя метатезис уже прочно занимает место одной из наиболее эффективных и стратегически важных реакций с широчайшей областью применения, пока нет оснований полагать, что все существенное для развития этого метода уже сделано. Скорее справедливо обратное утверждение — можно ожидать

дальнейшего прогресса в разработке новых методов и в области применения реакции для решения разнообразных синтетических задач.

24.8 Литература

1. (a) K.C.Nicolaou, P.G.Bulger, D.Sarlah, Methathesis Reactions in Total Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527; (b) A.Fürstner, Olefin Metathesis and Beyond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043; (c) A.Deiters, S.F.Martin, Synthesis of Oxygen- and Nitrogen-containing Heterocycles by Ring-Closing Metathesis, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238; (d) S.J.Connon, S.Blechert, Recent Developments in Olefin Cross-Metathesis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923; (e) A.J.Vernall, A.D.Abell Cross-Metathesis of Nitrogen-Containing Systems, *Aldrichimica Acta* **2003**, *26*, 93-105; (f) R.R.Schrock, A.H.Hoveyda, Molibdenum and Tunsten Imido Alkylidene Complexes as Efficient Olefin Metathesis Catalysts, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633; (g) R.H.Grubbs, Olefin Metathesis, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140
2. (a) D.Astruc, The Metathesis Reactions: from a Historical Perspective to Recent Developments, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42-56; (b) О истории метатезиса см.: K.C.Nicolaou, S.A.Snyder, Epothylones A and B, Ch. 7 in Classics in Total Synthesis II, 2003, VCH, Weinheim
3. (a) R.L.Banks, G.C.Bailey *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1964**, *3*, 170; (b) H.S.Eleuterio, Olefin Metathesis: Chance Favors Those Minds that are Best Prepared, *J. Mol. Cat.* **1991**, *65*, 55-61
4. W.L.Truett, D.R.Johnson, I.M.Robinson, B.A.Montague *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2337
5. J.C.Mol, Industrial Applications of Olefin Metathesis, *J. Mol. Cat. A* **2004**, *213*, 39–45
6. (a) N.Calderon, H.Y.Chen, K.W.Scott *Tetrahedron Lett.* **1967**, *34*, 3327; (b) N.Calderon, E.A.Ofstead, J.P.Ward, W.A.Judy, K.W.Scott *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4133; (c) N.Calderon, Olefin Metathesis Reaction, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 127
7. (a) C.P.C.Bradshaw, E.J.Howman, L.Turner *J. Catal.* **1967**, *7*, 269; (b) C.T.Adams, S.G.Brandenberger *J. Catal.* **1969**, *13*, 360
8. R.H.Grubbs, T.K.Brunck *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2538
9. (a) J.-L.Hérisson, Y.Chauvin *Macromol. Chem.* **1971**, *141*, 161; (b) J.-P.Soufflet, D.Commereuc, Y.Chauvin *C. R. Acad. Sc. Paris (C)* **1973**, *276*, 169; (c) Y.Chauvin, D.Commereuc, D.Cruypelinck *Macromol. Chem.* **1976**, *177*, 2637; (d) Y.Chauvin, D.Commereuc, G.Zaborowski *Macromol. Chem.* **1978**, *179*, 1285
10. (a) T.J.Katz, R.Rothchild *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2519; (b) R.H.Grubbs, P.L.Burk, D.D.Carr *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3265
11. (a) C.P.Casey, T.J.Burkhardt *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7808; (b) S.J.Lee, J.McGinnis, T.J.Katz *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7818
12. T.J.Katz, Olefin Metathesis and Related Reacions Initiated by Carbene Derivatives of Metals in Low Oxidation States, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3010-3019
13. R.R.Schrock, J.S.Murdzek, G.C.Bazan, J.Robbins, M.DiMare, M.O'Regan *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875
14. (a) P.Schwab, M.B.France, J.W.Ziller, R.H.Grubbs *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039; (b) P.Schwab, R.H.Grubbs, J.W.Ziller *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100 .
15. (a) T.Weskamp, F.J.Kohl, W.Hieringer, D.Gleich, W.A.Herrmann *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416; (b) M.Scholl, T.M.Trnka, J.P.Morgan, R.H.Grubbs *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247; (c) J.Huang, E.D.Stevens, S.P.Nolan, J.L.Petersen *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674; (d) J.Huang, H.-J.Schanz, E.D.Stevens, S.P.Nolan *Organometallics* **1999**, *18*, 5375; (e) L.Ackermann, A.Fürstner, T.Weskamp, F.J.Kohl, W.A.Herrmann *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787
16. M.S.Sanford, J.A.Love, R.H.Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543
17. S.B.Garber, J.S.Kingsbury, B.L.Gray, A.H.Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168
18. I.C.Stewart, T.Ung, A.A.Pletnev, J.M.Berlin, R.H.Grubbs, Y.Schrodi *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589
19. A.Fürstner, K.Langemann *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8746

20. (a) L.Ackermann, D.El Tom, A.Fürstner *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2195; (b) J.K.Gallos, T.V.Koftis, V.C.Sarli, K.E.Litinas *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 3075; (c) A.Fürstner, O.R.Thiel *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1738
21. A.Fürstner, O.R.Thiel, G.Blanda *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731
22. K.C.Nicolaou, T.Montagnon, G.Vassilikogiannakis, C.J.N.Mathison *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, **127**, 8872
23. (a) A.Fürstner, K.Langemann *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942; (b) A.Fürstner, K.Langemann *Synthesis* **1997**, 792
24. A.Fürstner, K.Langemann *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130
25. (a) K.C.Nicolaou, N.Winssinger, J.Pastor, S.Ninkovic, F.Sarabia, Y.He, D.Vourloumis, Z.Yang, T.Li, P.Giannakakou, E.Hamel *Nature* **1997**, *387*, 268; (b) K.C.Nicolaou, D.Vourloumis, T.Li, J.Pastor, N.Winssinger, Y.He, S.Ninkovic, F.Sarabia, H.Vallberg, F.Roschangar, N.P.King, M.R.V.Finlay, P.Giannakakou, P.Verdier-Pinard, E.Hamel *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 2097
26. A.K.Chatterjee, T.-L.Choi, D.P.Sanders, R.H.Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360
27. (a) A.K.Chatterjee, R.H.Grubbs *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3172; (b) H.Wakamatsu, S.Blechert *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403
28. (a) A.K.Chatterjee, R.H.Grubbs *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751; (b) A.K.Chatterjee, J.P.Morgan, M.Scholl, R.H.Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783
29. S.Randl, S.Gessler, H.Wakamatsu, S.Blechert *Synlett* **2001**, 430
30. (a) M.Lera, C.J.Hayes *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2765; (b) A.K.Chatterjee, T.-L.Choi, R.H.Grubbs *Synlett* **2001**, 1034; (c) J.Cossy, S.BouzBouz, A.H.Hoveyda *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 327
31. A.K.Ghosh, G.Gong *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3704
32. Y.Morimoto, T.Okita, M.Takaishi, T.Tanaka *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1132
33. S.T.Diver, A.J.Giessert, Enyne Metathesis (Enyne Bond Reorganization), *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382
34. (a) R.Stragies, M.Schuster, S.Blechert *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2518; (b) R.Stragies, U.Voigtmann, S.Blechert *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5465
35. A.J.Giessert, L.Snyder, J.Markham, S.T.Diver *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1793
36. (a) A.Kinoshita, N.Sakakibara, M.Mori *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12388; (b) A.Kinoshita, N.Sakakibara, M.Mori *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8155; (c) J.A.Smulik, S.T.Diver *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1788; (d) J.A.Smulik, S.T.Diver *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2271
37. K.Tonogaki, M.Mori *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2235
38. J.A.Smulik, A.J.Giessert, S.T.Diver *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 209
39. (a) A.Kinoshita, M.Mori *Heterocycles* **1997**, *46*, 287; (b) A.Kinoshita, M.Mori *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8356
40. J.B.Brenneman, R.Machauer, S.F.Martin *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7301
41. N.Saito, Y.Sato, M.Mori *Org. Lett.* **2002**, *4*, 803
42. F.-D.Boyer, I.Hanna, L.Ricard *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3095
43. F.Pennella, R.L.Banks, G.C.Bailey *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1548
44. (a) A.Mortreux, M.Blanchard *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 786; (b) A.Mortreux, F.Petit, M.Blanchard *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4967
45. J.H.Wengrovius, J.Sancho, R.R.Schrock *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3932
46. T.J.Katz, J.McGinnis *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592
47. M.R.Churchill, J.W.Ziller, J.H.Freudenberger, R.R.Schrock *Organometallics* **1984**, *3*, 1554
48. C.C.Cummins *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1777
49. A.Fürstner, C.Mathes, C.W.Lehmann *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453
50. A.Fürstner, P.W.Davies, Alkyne Metathesis, *Chem. Commun.* **2005**, 2307-2320
51. (a) A.Fürstner, G.Seidel *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734; (b) A.Fürstner, O.Guth, A.Rumbo, G.Seidel *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108
52. A.Fürstner, A.-S.Castanet, K.Radkowski, C.W.Lehmann *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1521
53. A.Fürstner, K.Grela, C.Mathes, C.W.Lehmann *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11799

54. A.Fürstner, C.Mathes, K.Grela *Chem. Commun.* **2001**, 1057
55. A.Fürstner, O.Larionov, S.Flügge *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5545
56. A.Fürstner, T.Dierkes *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2463
57. Например, (a) T.W.Funk, J.M.Berlin, R.H.Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840; (b) D.R.Anderson, V.Lavallo, D.J.O'Leary, G.Bertrand, R.H.Grubbs *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7262; (c) R.Gawin, A.Makal, K.Wozniak, M.Mauduit, K.Grela *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7206

Глава 25. Еще раз о значении исследований по полному синтезу природных соединений

25.1 Введение 715
25.2 О роли низкомолекулярных природных веществ в дизайне новых лекарств 716
25.3 Модификация структуры биоактивного природного соединения как путь оптимизации свойств лекарственных препаратов 718
25.4 Роль полного синтеза природных соединений в дизайне новых лекарственных препаратов 721
25.5 Что же из этого следует? 732
25.6 Литература 733

25.1 Введение

В предыдущих главах мы неоднократно приводили примеры применения тех или иных синтетических методов для решения конкретных задач полного синтеза природных соединений. Как правило, было неуместным при этом обсуждать вопрос о целесообразности постановки проблемы синтеза данного конкретного соединения. Между тем, этот аспект синтетических исследований представляется чрезвычайно существенным, и он, безусловно, заслуживает отдельного рассмотрения.

Понятно, что такие природные вещества, как хинин, морфин, резерпин или гинкголид, бесспорно обладают рядом практически полезных свойств, но это обстоятельство само по себе не могло служить главной причиной для столь напряженных усилий по поиску путей их синтеза (хотя бы по причине доступности этих веществ из природных источников). Скорее, оно было чем-то вроде повода или даже предлога для постановки синтетической задачи. На самом деле, основная причина заключается в самом существовании задач подобной сложности, бросающих вызов искусству химиков-синтетиков, и исполнение таких синтезов послужило мощнейшим стимулом для разработки новых методов проведения органических реакций и эффективных синтетических стратегий. Блестящие достижения в этой области — от синтезов А.Байера и Э.Фишера в конце XIX в. до синтезов Р.Вудворда в 1950-х и Э.Кори в 1960-х–1970-х гг. — не только свидетельствуют о высочайшем уровне мастерства этих корифеев, — они во многом определили само лицо современной органической химии (подробнее об этом см. главу 1).

С тех пор число работ по полному синтезу природных соединений постоянно возрастает. Так, согласно данным на 1988 г., приведенным в монографии Э.Кори и Х.-М.Ченга,[1] за 40 предшествующих лет

было выполнено более 1600 синтезов, объектами которых были около 600 природных соединений, относящихся к самым различным классам, таким как терпеноиды, стероиды, алкалоиды, макроциклические лактоны и полиэфиры. В настоящее время ежегодно выполняется несколько сотен полных синтезов, причем многие по своей сложности не уступают синтезам предшествующего периода. Иными словами, более чем на порядок выросла производительность исследований в этой области, и на наших глазах происходит превращение полного синтеза из области изготовления «штучных изделий» в «массовое производство широкого ассортимента продуктов».

Тем более оправданным кажется обращение к «вечному» вопросу о самом смысле постановки задач полного синтеза. В самом деле, зачем тратить столько средств и времени на получение природных веществ, если зачастую изначально не приходится сомневаться в достижимости поставленной задачи, сколь бы сложной она ни была? Зачем нужны все эти усилия, помимо оттачивания методологии синтеза и удовлетворения личных амбиций ученого?

Такие вопросы сродни другому, заданному по совсем иному поводу. Зачем «тревожиться сочинять» новые пьесы, когда столько уже написано хороших и проверенных — примерно так один из персонажей «Театрального романа» М.А.Булгакова вопрошал Максудова, автора новой пьесы, представленной на суд режиссера. Вопрос, конечно, абсурдный. Однако само творчество М.А.Булгакова как драматурга и писателя дает всем нам убедительный ответ на этот риторический вопрос.

Зачем же «тревожиться сочинять» новые синтезы? Для ответа нам необходимо обратиться к обсуждению некоторых тенденций в современном дизайне новых лекарств, которые самым непосредственным образом связаны с синтетическими исследованиями в области природных соединений.

25.2 О роли низкомолекулярных природных веществ в дизайне новых лекарств

На протяжении нескольких тысячелетий всевозможные препараты, изготовленные на основе растительного сырья, использовались в традиционной медицине в качестве лекарственных средств. К началу XIX в. сложилось понимание того, что действующим началом таких средств могут быть содержащиеся в них химические вещества, и уже в то время некоторые из соединений удалось выделить в чистом состоянии. Одно из них, а именно морфин, считается первым примером коммерчески доступного индивидуального природного вещества для приготовления медицинских препаратов на его основе (1826 г., Э.Мерк).[2]

С тех пор постоянно нарастал темп выделения новых природных веществ, и к настоящему времени их число измеряется сотнями тысяч.[3] Естественно, что при таком множестве потенциально интересных синтетических целей одним из важнейших критериев выбора конкретного объекта синтеза является биологическая активность целевого соединения и перспективы его использования для разработки медицинских препаратов.

Для того чтобы оценить ту огромную роль, которую играют такие синтетические исследования в дизайне новых лекарств, полезно, прежде

всего, рассмотреть некоторые статистические данные. Так, в одном из последних обзоров по этой тематике [4a] отмечается, что в период с 1981 по 2006 г. в США, Европе и Японии было одобрено к применению в качестве противоопухолевых средств около 100 новых соединений. Из них 19% относилось к биологически значимым, т. е. представляли собой белки или крупные полипептиды, а большинство других (78%) —*низкомолекулярные природные соединения* (НМПС), их производные или аналоги (иногда довольно далекие). Примерно такие же пропорции отмечены для лекарств самого различного предназначения, таких как, например, антибактериальные или антигипертензивные терапевтические средства, а также препараты для лечения неврологических заболеваний.[4, 5]

Эти данные особенно впечатляют, если учесть, что за более чем 150 лет синтетических исследований в химических лабораториях были получены миллионы новых соединений самых разнообразных классов, но лишь относительно немногие из них нашли применение в разработке лекарств. К этому следует добавить, что благодаря развитию методов комбинаторной химии за последние 15–20 лет стало возможным создание огромных библиотек новых соединений, и первоначально казалось, что хорошо отработанная технология тестирования десятков тысяч таких веществ приведет к выявлению множества новых типов структур, перспективных для использования в дизайне лекарств. Однако выяснилось, что, хотя этот подход, безусловно, конструктивен как путь оптимизации фармакохимических свойств базового биоактивного соединения, он оказался практически бесполезным для выявления принципиально новых структур, обладающих требуемой активностью. Как следует из тех же статистических данных, несмотря на огромные средства, которые были вложены фармацевтическими компаниями в создание таких библиотек, к настоящему времени на рынок лекарств был выпущен всего лишь один препарат (!) на основе чисто синтетического соединения, структура которого не имела аналогов среди веществ, выделенных из природных источников.[4a]

В последние годы получает все большее развитие иной подход в комбинаторной химии, направленный на создание относительно небольших библиотек соединений (100–1000 веществ), но основанный на выборе того или иного биологически активного НМПС в качестве базовой структуры. Этот подход представляется более рациональным хотя бы уже потому, что при этом изначально известен спектр биологической активности и строение данного НМПС.[6] Задачей молекулярного дизайна в этом случае является получение на базе этой структурной платформы набора аналогов и, в конечном счете, нахождение структуры с оптимальным сочетанием требуемых фармакохимических характеристик. В этой связи уместно процитировать высказывание С.Данишефского, одного из ведущих синтетиков нашего времени: «Небольшой набор осмысленных структур (*smart compounds*) может оказаться гораздо более ценным, чем беспорядочная мешанина из огромного числа случайно выбранных соединений».[7]

Высокая предпочтительность использования структур НМПС в дизайне лекарственных веществ обусловлена целым комплексом взаимосвязанных причин. При обсуждении этого вопроса, прежде всего, следует отметить то обстоятельство, что сам факт продуцирования какого-либо НМПС свиде-

тельствует о важности этого метаболита в обеспечении жизнедеятельности организма-хозяина даже в тех случаях, когда не имеется прямых свидетельств о характере функции, исполняемой данным природным соединением. Иными словами, утверждение, что любое природное соединение биоактивно по определению, не чрезмерное преувеличение.

Независимо от характера своей активности природные соединения как органическая составная часть живой системы не только совместимы с ее компонентами, но и обладают способностью к специфическому связыванию с такими важнейшими системами клетки, как, например, ее мембрана, генный аппарат или какие-либо из многочисленных белков или полипептидов.

Разнообразие структур соединений, выделяемых из природных источников, поистине безгранично, и в этом отношении Природа оказалась несравненно более изобретательной, чем самая изощренная фантазия химика-синтетика.[7] Примеры экзотических структур природных веществ приводились в предыдущих главах, и этот перечень далеко не полон. Важно отметить, что для НМПС наряду с разнообразием структур характерно также разнообразие спектра биологической активности. При этом очень часто может наблюдаться сходная активность для совершенно различных типов структур НМПС, хотя также нередки ситуации, когда одно и то же вещество способно проявлять довольно разнообразный спектр биологической активности. Подобная множественность структурных и функциональных характеристик обусловливает уникальные возможности для разработки принципиально новых направлений в дизайне лекарств, которые могут быть реализованы на основе структурных платформ НМПС. В этом отношении с ними не могут сравниться никакие наборы новых веществ, которые ежедневно и ежечасно синтезируются в химических лабораториях, несмотря на все разнообразие строения и свойств получаемых соединений.

25.3 Модификация структуры биоактивного природного соединения как путь оптимизации свойств лекарственных препаратов

Лишь в редких случаях соединение, выделенное из природных источников и обладающее биологической активностью, может быть использовано как таковое в качестве основы лекарственного препарата. Из общей доли лекарств, применяемых, например, в терапии онкологических заболеваний и разработанных на основе НМПС (78%, см. выше) лишь малую часть составляют те, в которых действующим началом служит природное соединение в неизменном виде (примерно 11%).[4] В большинстве случаев необходима коррекция структуры НМПС с тем, чтобы приспособить ее к тем строгим требованиям, которые предъявляются к лекарственным препаратам. Среди таких требований следует, в первую очередь, отметить такие, как повышение активности действия, минимизация побочных эффектов, в частности токсического, и улучшение фармакокинетических свойств.

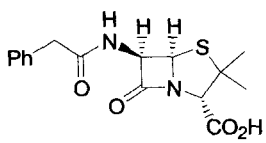
Необходимые для этого модификации строения природного соединения могут включать как простейшие трансформации функциональных групп

природного субстрата, так и достаточно глубокие (иногда до неузнаваемости!) изменения в его структуре.

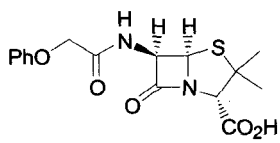
Классическим примером эффективности такого подхода может служить создание антибактериальных препаратов β-лактамного ряда. Широкое практическое использование пенициллинов, послужившее спасению миллионов человеческих жизней, стало возможным благодаря разработке в 1940-х гг. микробиологических путей получения пенициллинов G и V (**1** и **2**, схема 1). Однако вскоре выяснилось, что некоторые патогенные микроорганизмы способны продуцировать защитные ферменты β-лактамазы, вызывающие раскрытие β-лактамного цикла. Это послужило мощным стимулом как к синтезу серий химически модифицированных пенициллинов, так и к поиску антибиотиков, структурно отличных от природных прототипов.

Исходным соединением для большинства синтезов аналогов пенициллинов послужила 6-аминопеницилланова кислота (**3**) — продукт дезацилирования пенициллина (**2**) химическим или микробиологическим путем. На основе этого исходного соединения к концу 1970-х годов было получено и испытано около 10 000 аналогов пенициллинов. Хотя некоторые из них превосходили по своей активности нативные пенициллины, но их лабильность к действию β-лактамаз оставалась по-прежнему проблемой.

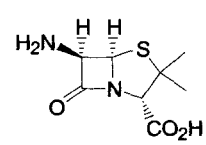
Схема 25.1



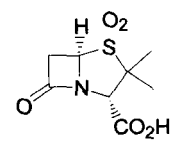
1, пенициллин G



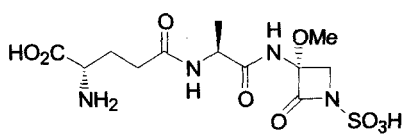
2, пенициллин V



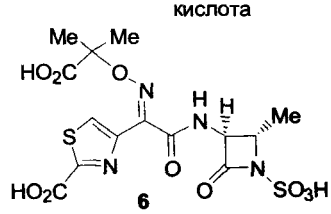
3, 6-аминопеницилланова кислота



4, сульбактам



5, сульфаценин



6

Решение этой проблемы удалось найти при разработке другого пути модификации пенициллинового ядра, а именно при переходе от тиазольных производных к соответствующим сульфонам. Одно из таких производных, сульбактам **4**, успешно применяется как ингибитор β-лактамаз в сочетании с пенициллинами. Перспективным оказался также поиск других антибиотиков среди моноциклических производных β-лактамов — монобактамов. Среди последних особенно интересным оказалось сульфированное производное сульфаценин (**5**), которое было почти одновременно синтезировано в лаборатории и выделено из культуральной жидкости микроорганизма-продуцента. Было установлено, что наличие *N*-сульфонильного заместителя резко увеличивает стабильность β-лактамного цикла этого антибиотика. Последовавшие работы по оптимизации структуры путем вариа-

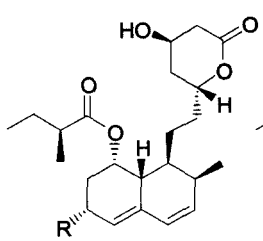
ции заместителей в цикле и в боковой цепи привели к новой серии перспективных антибиотиков. Препарат этого типа, азалактам **6**, в настоящее время широко применяется в клинике для борьбы с бактериальными инфекциями.

Изучение влияния модификации структуры природных веществ на их активность во многих случаях позволяет также решить такую важную задачу, как выявление тех структурных фрагментов (фармакофоров), наличие которых более всего определяет вид наблюдаемой биологической активности.

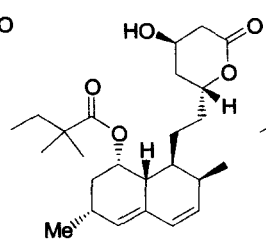
Именно успешное решение такого рода задач во многом определило успех в поиске препаратов для снижения уровня холестерина в организме человека.[2] Так, еще в 1970-х гг. было обнаружено, что из культуральной жидкости микроорганизма *Penicillium brevicompaktum* могут быть выделены соединения компактин **(7a)** и мевинолин **(7b)**, способные служить мощными ингибиторами одной из стадий биосинтеза холестерина (схема 2). В 1987 г. мевинолин был выпущен на рынок в качестве лекарства, снижающего уровень холестерина.

В поисках возможностей улучшения фармакологических характеристик препаратов этого типа было синтезировано множество их аналогов (статинов) с использованием биохимических путей трансформации и/или чисто химических методов. При этом, в частности, было установлено, что необходимым условием активности статинов является наличие в качестве фармакофора β-гидроксилактонного фрагмента или соответствующей ему β,δ-дигидроксикислоты. Некоторые из этих аналогов, такие как показанные на схеме симвастатин **(8)** или правастатин **(9)**, оказались чрезвычайно востребованными на рынке лекарств, и в 1997 г. в США было продано этих лекарств на сумму 7.53 млрд долларов. Однако поразительнее всего оказался тот факт, что еще более эффективными для клинического использования оказалась группа веществ, в структуре которых от исходных природных прототипов осталась лишь группировка фармакофора, а вся остальная часть молекулы даже отдаленно не напоминала исходную декалиновую систему. Одно из этих соединений, а именно, аторвастатин **(10)**, выпущенное под торговой маркой «Липитор», получило очень широкое распространение, и в настоящее время оно считается наиболее коммерчески успешным лекарством, из всех когда-либо созданных (12.9 млрд долларов США за 2006 г.).

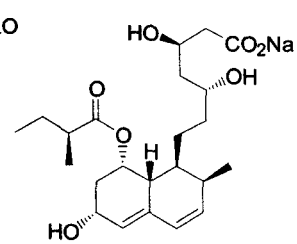
Схема 25.2



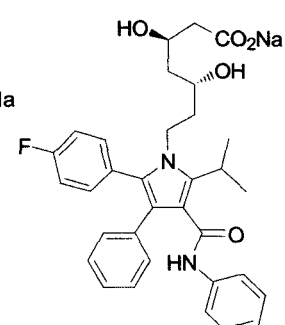
7a, R = H, компактин
7b, R = Me, мевинолин



8, симвастатин



9, правастатин



10, аторвастатин

Понятно, что нахождение такого рода структуры потребовало огромной работы по синтезу многих сотен соединений с различным характером фрагментов, связанных с фармакофорной группой, но очевидно, что объем такой работы был бы на порядки более значительным, если бы изначально не был задан общий вектор этих исследований благодаря выяснению природы фармакофора на природных объектах.

25.4 Роль полного синтеза природных соединений в дизайне новых лекарственных препаратов

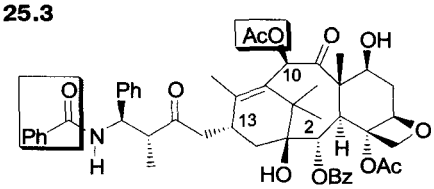
Характер проблем, связанных с дизайном лекарственных препаратов, существенно изменяется в тех часто встречающихся ситуациях, когда в структуре биологически активного НМПС не удается выявить какой-либо локальный структурный фрагмент в качестве фармакофорной группы, и таковой по сути дела является целостная структура молекулы природного вещества. В таких случаях само это вещество приходится рассматривать как базовое для дизайна лекарственных препаратов (соединение-лидер, *lead compound*). Для получения данных о зависимости «структура–свойство» необходим представительный набор аналогов заданного структурного типа. Конечно, при доступности НМПС из природных источников эта задача может быть решена просто путем трансформаций имеющихся функциональных групп, как это, например, делалось при получении сотен аналогов стероидных гормонов, в том числе и лекарств, вошедших в медицинскую практику.

Однако в настоящее время в этой области молекулярного дизайна все большее значение приобретают подходы, в основу которых положена возможность использования методов полного синтеза, особенно в вариантах конвергентных схем, допускающих диверсификацию структур исходных строительных блоков и, соответственно, природы получаемых продуктов.[8] Более того, этот подход оказывается единственно возможным, если биоактивное природное вещество может быть выделено из природных источников лишь в незначительных количествах, а также в тех нередких случаях, когда лабильность и/или полифункциональность целевого соединения резко ограничивают возможности проведения даже простых химических трансформаций его структуры.

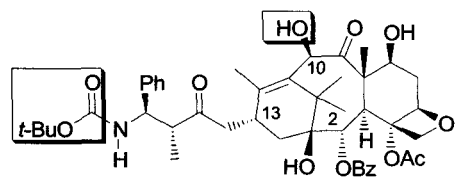
В качестве иллюстрации конструктивности этого подхода ниже рассмотрены некоторые примеры исследований по поиску эффективных средств лечения раковых заболеваний. При этом выбор конкретных примеров определялся в первую очередь стремлением дать читателю представление о тех новых перспективах исследований в этой области, развитие которых самым непосредственным образом связано с нахождением биологически активных НМПС и разработкой возможностей полного синтеза этих веществ и их аналогов.

В начале 1990-х гг. арсенал средств борьбы с злокачественными опухолями был существенно расширен благодаря открытию уникальных цитотоксических свойств природного дитерпена таксола **(11)** и разработке эффективного аналога — препарата таксотера **(12)** (схема 25.3) (о таксоле см. также гл. 1).[9] Изучение механизма действия таксолов показало, что они способствуют полимеризации одного из основных компонентов раствори-

Схема 25.3



11, таксол



12, таксотер

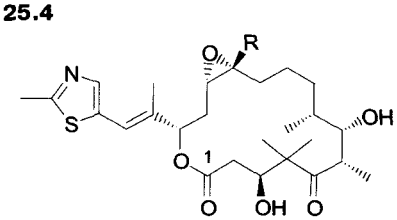
мого белка клетки тубулина с образованием микротубул, составляющих цитоскелет клетки. Помимо этого, таксол предохраняет эти микротубулы от деполимеризации. В результате блокируется один из этапов процесса митоза (деления клетки), что приводит к гибели клетки. О практической значимости применения таксола в медицине можно судить хотя бы по тому факту, что лекарства на его основе ежегодно продаются в США на сумму, превышающую миллиард долларов.

До 1994 г. таксол оставался единственным соединением, действие которого было основано на способности ингибировать деполимеризацию микротубул. Очевидная перспективность разработки новых подходов к лечению рака на основе такого механизма действия на клеточные системы стимулировала интенсивный скрининг на подобную активность широкого круга природных веществ, выделяемых из самых различных растений и микроорганизмов.

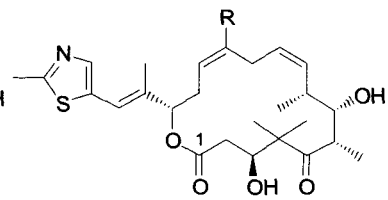
Одним из первых результатов такого скрининга стало обнаружение таксолоподобной активности эпотилонов A и B (**13**, схема 25.4), выделенных из бактериальных источников. Отличительная особенность этих метаболитов — их высокая активность по отношению к клеткам, резистентным к таксолу, и повышенная растворимость в воде.

Как было показано ранее (см. гл. 1, схема 1.39, и гл. 24, схема 24.21), стратегия полного синтеза эпотилона была построена на использовании конвергентных схем сборки целевой структуры из нескольких строительных

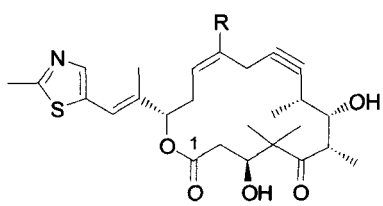
Схема 25.4



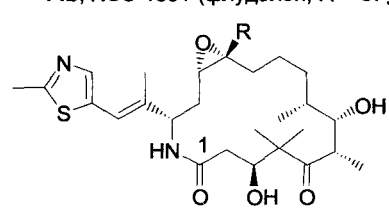
13, эпотилон **A**, (R = H)
эпотилон **B**, (R = Me)



14a, KOS-1584 (R= Me)
14b, KOS-1591 (флуделон, R = CF_3)



15



16, иксабепилон

блоков. Благодаря этому стали доступными как природные эпотилоны, так и их структурные аналоги, причем в граммовых количествах.[10]

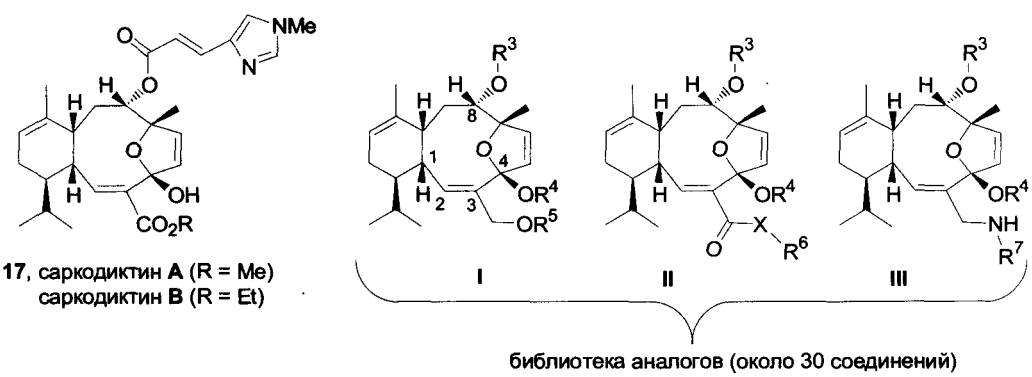
Анализ закономерностей «структура–свойство» для этого ряда соединений позволил выявить те наборы фрагментов, наличие которых в наибольшей степени благоприятно для обеспечения требуемого профиля активности.[11] При этом, в частности, было обнаружено, что наиболее перспективен поиск активных соединений среди синтетических аналогов эпотилона B, не содержащих эпоксидного цикла, особенно при наличии дополнительной 9,10-двойной связи, таких как **14a** или **14b**. Активным также оказался и ацетиленовый аналог **15**. В настоящее время на основе **14b** разработан противоопухолевый препарат флуделон, а ацетиленовое производное **15** проходит фазу II клинических испытаний. В 2007 г. на рынок противоопухолевых лекарств был выпущен азааналог эпотилона B — иксабепилон **16**, который оказался особенно эффективным в лечении рака молочной железы.

В 1997 г. было обнаружено, что сходная биологическая активность присуща также веществам совершенно иного структурного типа, а именно саркодиктинам, выделяемым из малораспространенных средиземноморских кораллов *Sarcodiction roseum* (см., например, саркодиктин A, **17**, схема 25.5). Этот дитерпен проявил высокую цитотоксичность в наномолярных концентрациях в тестах со стандартным набором линий клеток рака, сравнимую с активностью таксола, но с заметно меньшей общей токсичностью.

Низкое содержание саркодиктина в природных источниках не позволяло подробно изучить особенности его фармакохимических свойств, не говоря уже о возможности синтеза их аналогов. Однако вскоре и то, и другое оказалось возможным сделать благодаря тому, что в течение следующих двух (!) лет было выполнено несколько полных синтезов **17** (см.[12]).

Примечательно, что в схеме полного синтеза **17** была изначально заложена возможность использования ключевого полупродукта для получения не только саркодиктина, но и набора его аналогов.[12b] Для этой цели особенно удачным оказалось использование методологии синтеза, основанной на закреплении субстрата на поверхности твердого носителя, что позволило получить комбинаторную библиотеку аналогов **17**, содержащих базовый скелет природного соединения и варьируемые фрагменты боковых групп (структуры **I**–**III**, схема 25.5).[12c]

Схема 25.5

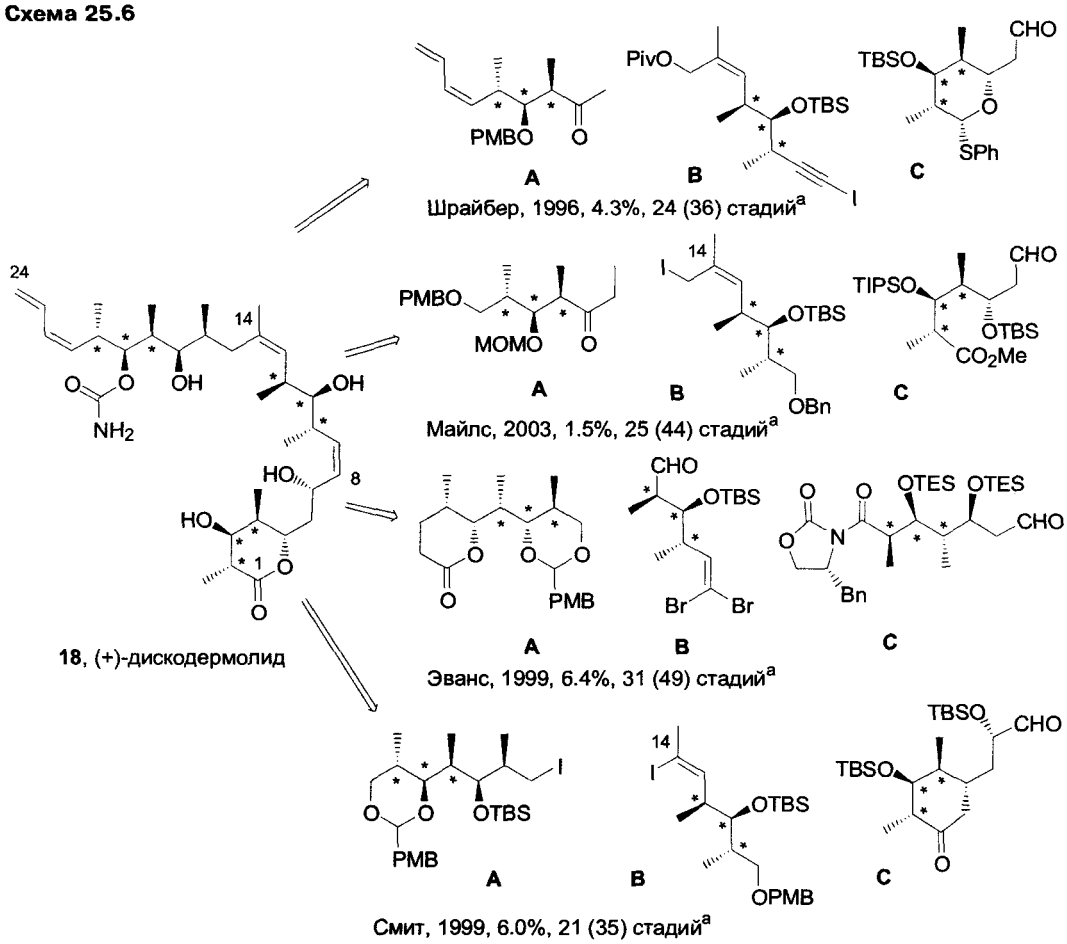


17, саркодиктин **A** (R = Me)
саркодиктин **B** (R = Et)

Изучение активности всех синтезированных аналогов в тестах, принятых для таксола, показало, что 11 из 30 синтезированных соединений проявляют такую же или даже более высокую активность по сравнению с природным стандартом.[12d] Понятно, что эти результаты очень важны для выявления наиболее перспективных путей модификации структуры саркодиктина и изучения более общей проблемы связи «строение–свойство» в ряду этих производных.

Как уже упоминалось в гл. 1, крупномасштабный полный синтез (+)-дискодермолида **18** (схема 25.6), одного из перспективнейших веществ в терапии опухолевых заболеваний, обеспечил возможность его расширенных клинических испытаний с последующим выходом в лечебную практику. Данные испытаний *in vitro* и *in vivo* показали, что по своей способности связываться с микротубулами и останавливать митоз, а также по ряду других важных показателей это соединение превосходит все другие известные природные соединения таксолоподобного действия.

Схема 25.6



[a] Приведено число стадий в самой длинной последовательности; в скобках указано общее число стадий.

К настоящему времени разработано более десятка схем полного синтеза **18**. Во всех случаях в основу стратегии получения целевой структуры, содержащей 13 стереоцентров, была положена идея конвергентой сборки из трех предшественников примерно одинаковой сложности, каждый из которых содержал 1,2,3-триаду хиральных центров с необходимой абсолютной конфигурацией. Для иллюстрации разнообразия структур таких предшественников на схеме 25.6 даны наборы строительных блоков **A**, **B** и **C**, использованных в некоторых из синтезов **18**. Приведены также общие характеристики эффективности этих полных синтезов.[13]

Возможность вариации структур исходных предшественников и способов построения целевой молекулы позволили получить многочисленные аналоги **18**. Эти работы, в первую очередь, были направлены на выявление минимального набора структурных элементов, наличие которых обязательно для проявления требуемой противопопухолевой активности, с перспективой создания упрощенной структуры аналога дискодермолида и, соответственно, снижения затрат на синтез лекарственного препарата.

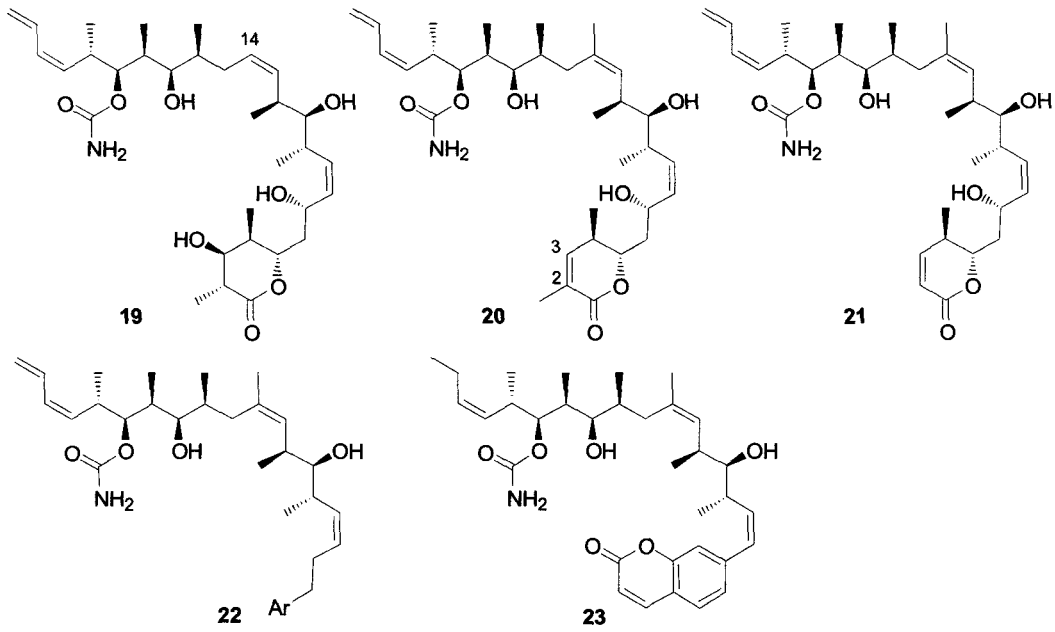
К настоящему времени синтезировано уже более 130 аналогов дискодермолида, отличающихся от последнего как строением локальных участков, например структурой и стереохимией заместителей в ациклической цепочке (при C-2, C-7, C-16, C-17 или C-14), так и более значительными изменениями, затрагивающими терминальные фрагменты (1,3-диеновый или лактонный). Среди этих аналогов было выявлено около двух десятков соединений, проявивших *in vitro* активность, сравнимую с активностью **18**. Структуры некоторых из них показаны на схеме 25.7 (см.[13]).

Особенно значимым было обнаружение того факта, что 14-норметилдискодермолид **(19)** оказался таким же активным, как **18**, к трем из четырех изученных линий клеток рака, а также в тестах *in vivo* на мышах, что позволяет рассматривать структуру **19** как подходящую платформу для последующего дизайна аналогов с улучшенными характеристиками. Если учесть, что во всех схемах полного синтеза дискодермолида одной из самых непростых стадий является создание *Z*-трехзамещенной 13,14-двойной связи, то показанная возможность упрощения целевой структуры при переходе к аналогу **19** может оказаться принципиально важной.

По характеру своей активности перспективными оказались и 2,3-ангидроаналоги **20** и **21**, также более простые для получения, чем **18**. Примечательно, что уровень наномолярной противопухолевой активности, характерной для последнего, сохраняется даже при таком резком упрощении его структуры, как замена лактонного цикла на фрагменты, содержащие арильные остатки (структуры **22** и **23**). Отметим, что в структурах последних типов сохранилось лишь 8 из 13 хиральных центров, имевшихся в структуре природного **18**.

Как видно из примеров, рассмотренных выше, не существует однозначной априорной зависимости между структурой НМПС и характером его биологической активности, полезной для разработки на его основе лекарственных препаратов. В самом деле, довольно неожиданным образом выяснилось, что такие разные по строению природные вещества, как тетрациклический дитерпен таксол **11**, макролид эпотилон **13**, саркодиктин **17**, также дитерпен, но совершенно иного структурного типа, или дискодермолид **18**,

Схема 25.7



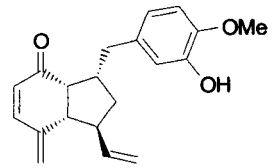
содержащий длинную алифатическую цепь и лактонный цикл, проявляют очень сходную по механизму антимитотическую активность.

Одной из специфических проблем в терапии опухолевых заболеваний является необходимость подавления роста и распространения раковых клеток на фоне обычного для любой ткани роста и развития здоровых клеток. Этим, в частности, обусловлено стремление к разработке широкого набора препаратов, резко различающихся по механизму своего воздействия на отдельные стадии клеточного цикла и процессы новообразования клеточной ткани. Богатым источником выявления структур, перспективных для создания таких препаратов, являются биологически активные НМПС, выделяемые из самых различных организмов, и далее мы рассмотрим некоторые примеры таких исследований, которые наглядно свидетельствуют о том, насколько разнообразным может быть профиль противоопухолевой активности НМПС при не менее поразительном разнообразии их структур.

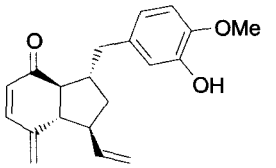
К удивительным открытиям последнего десятилетия в области биоактивных НМПС относится обнаружение чрезвычайно высокой цитотоксичности оттелионов **24a,b** (схема 25.8), выделенных из широко распространенного пресноводного растения *Ottelia alismoides*.[14] Их структура по своей простоте не имеет аналогов среди ранее изученных веществ с противоопухолевой активностью, и вряд ли можно было ожидать, что без «подсказки» природы химики обратились бы к поиску биологически активных соединений среди производных такого структурного типа.[15]

В *in vitro* скрининге на активность по отношению к стандартному набору 60 линий раковых клеток человека оттелионы обнаружили цитотоксичность на уровне нано- или пикомолярных концентраций. Было также показано,

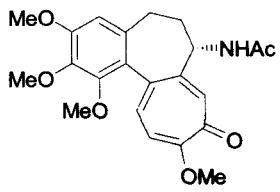
Схема 25.8



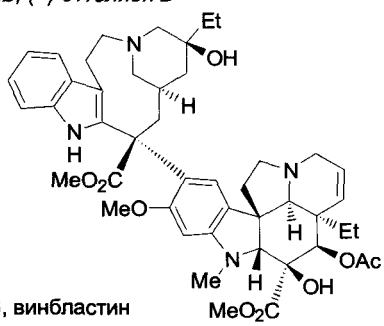
24a, (+)-оттелион А



24b, (+)-оттелион В



25, колхицин



26, винбластин

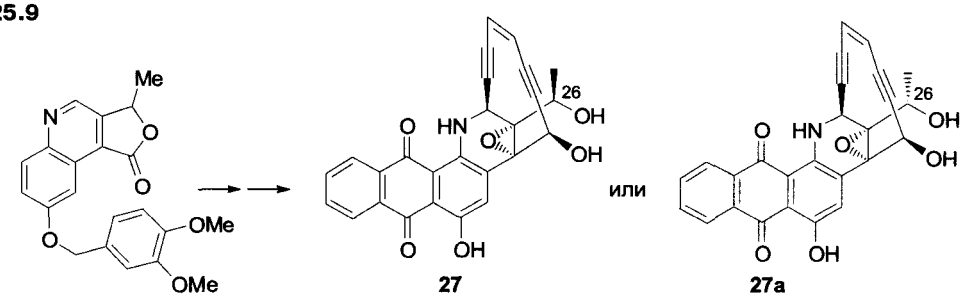
что оттелион А эффективен как ингибитор полимеризации тубулина и способствует деструкции имеющихся в клетке микротубул, т. е. его воздействие на клеточный цикл в чем-то противоположно действию таксолоподобных веществ (см. выше).

Изучение возможностей разработки противоопухолевых веществ на основе оттелионов в значительной степени тормозилось из-за чрезвычайно низкого их содержания в растении-продуценте (0.0009% от сухой массы). Однако к настоящему времени это препятствие может считаться устраненным, поскольку разработано три эффективных схемы синтеза этих соединений, которые также могут быть использованы для синтеза их аналогов.[16]

Для того чтобы оценить перспективность дальнейших исследований в этой новой области, достаточно отметить, что сходный механизм антимитотического действия был описан ранее для природных веществ совершенно иных — и гораздо более сложных — структурных типов, таких как колхицин **25** или винбластин **26**. На основе этих веществ был создан ряд эффективных препаратов для терапии опухолевых заболеваний, но их крайне высокая общая токсичность накладывает жесткие ограничения на возможности клинического использования веществ этой группы.

К совершенно иным структурным типам относятся соединения, противоопухолевая активность которых обусловлена их способностью реагировать с ДНК клетки, вызывая серию необратимых повреждений (в пределе — расщепление одной или обеих нитей молекулы ДНК) и гибель клетки. К наиболее активным природным соединениям, обладающим такой способностью, относятся ендииновые антибиотики, такие как неокарциностатин или калихимицин (см. гл. 1, схемы 1.12 и 1.13). На основе последнего был создан препарат милотарг. В 2005 г. немногочисленное семейство природных ендиинов было дополнено еще одним представителем — унциаламицином **27**, метаболитом стрептомицетов неустановленной разновидности (схема 25.9).[17] Предварительные испытания этого вещества показали его

Схема 25.9



довольно высокую противоопухолевую активность, а также активность по отношению к ряду инфекционных заболеваний.

Однако ничтожно малое количество выделенного **27** (всего 300 мкг!) не позволяло более детально и всесторонне изучить особенности его биологических свойств. Но уже в 2007 г. был выполнен полный синтез рацемического **27** и его 26-эпимера **27a**, а в 2008 г. — природного энантиомера **27**. Хотя разработанная синтетическая схема включала 14 стадий, общий выход целевого продукта составил около 7% (в расчете на приведенный предшественник), что позволило получить целевые продукты в количествах, достаточных для всесторонних исследований их свойств.[18]

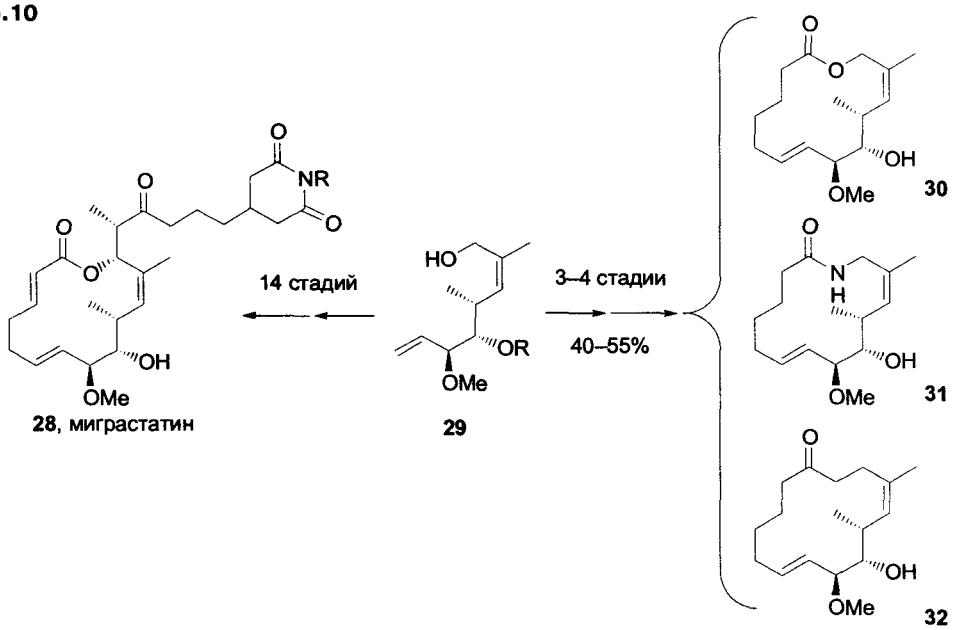
В результате этих исследований была установлена необычайно высокая активность как **27**, так и **27a** к набору стандартных линий раковых клеток человека, причем по показателям цитотоксичности **27** значительно превосходит как таксол, так и эпотилон. Подобная активность в сочетании с доступностью синтетического **27**, а также его аналогов позволяют считать, что этот ендиин может служить базовой структурой для разработки препаратов противоопухолевого действия.

Известно, что причиной большинства случаев летального исхода при онкологических заболеваниях является образование метастазов вследствие миграции раковых клеток от первичного очага заболевания к здоровым тканям и органам. Поэтому разработка препаратов, способных ингибировать процесс миграции клеток, занимает особое место в исследованиях по химиотерапии рака. Одно из перспективных направлений этих исследований связано с довольно неожиданным обнаружением противоопухолевой активности миграстатина (**28**), выделенного в 2000 г. из культуральной жидкости некоторых стрептомицетов (схема 25.10).

В опытах *in vitro* было обнаружено, что наблюдаемая активность этого соединения обусловлена его способностью ингибировать миграцию раковых клеток и тем самым блокировать процесс образования метастазов. Уровень активности **28** оказался сравнительно невысоким, но сам механизм действия делал безусловно оправданным поиск более активных аналогов миграстатина.

Некоторые из направлений такого поиска были обозначены в работе Данишефского с сотрудниками по полному синтезу **28** (см.[19]), где полный синтез сам по себе не рассматривался просто как самоцель. Не менее важной задачей была разработка такой синтетической схемы, которая могла привести не только к получению целевого вещества, но открывала возможности

Схема 25.10



для создания набора аналогов соединения **28** для выяснения связи «структура–свойство» в этом ряду. В соответствии с этим стратегия синтеза предусматривала использование в качестве ключевого полупродукта ациклического предшественника **29**, синтез которого из коммерчески доступного О-изопропилидентартрата был осуществлен в 11 стадий с хорошим суммарным выходом. Хотя путь от **29** до миграстатина оказался довольно длинным (14 стадий), тем не менее целевой продукт был получен в количествах, достаточных для расширенных испытаний. Однако еще более важной оказалась возможность использования **29** как субстрата для синтеза ряда упрощенных аналогов миграстатина, таких как **30**–**32**, в очень коротких схемах превращений.

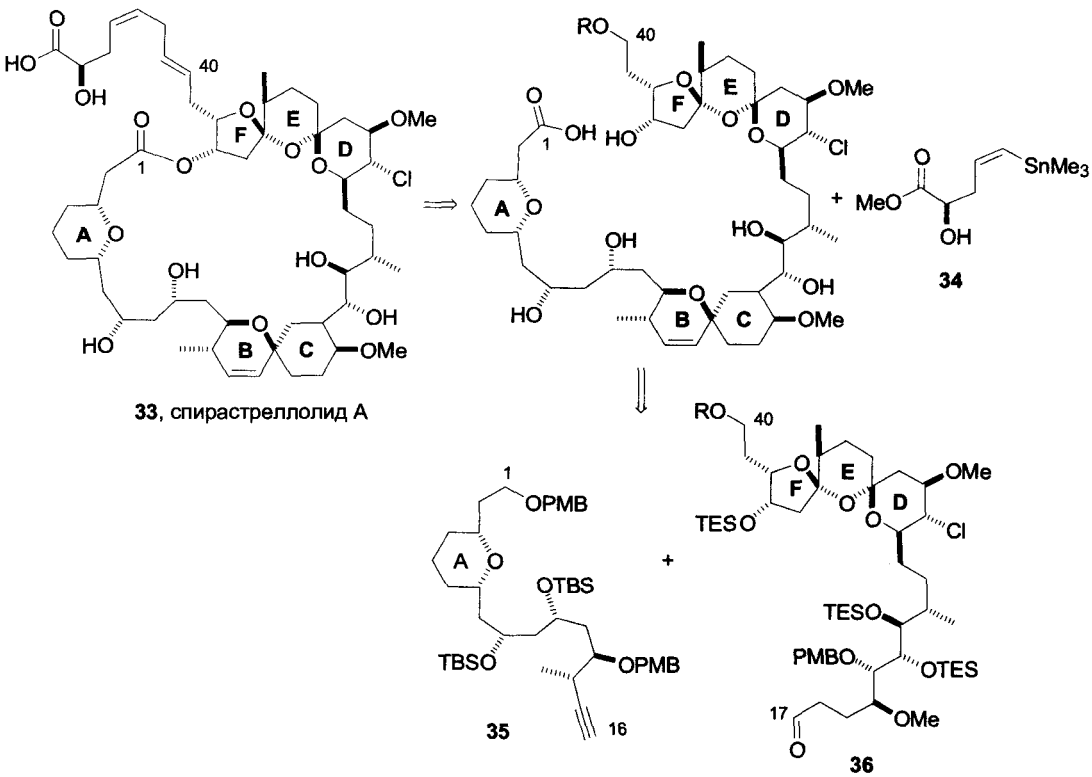
В тестах на ингибирование миграции клеток некоторые из этих аналогов проявили активность на 2–3 порядка более высокую, чем природный **28**. Стоит также отметить, что, хотя эти соединения почти полностью ингибируют метастазирование клеток карциномы молочной железы в легкие (в тестах *in vivo* на мышах), а также миграцию раковых клеток простаты человека, они не проявляют подобной активности по отношению к здоровым клеткам. Эти результаты очевидным образом указывали на перспективность дальнейших поисков практически полезных соединений в ряду миграстатинов, и в настоящее время наблюдается повышенный интерес к этой области.[20]

В 2003 г. из морской губки *Spirastrella coccinea*, эндемического организма, обитающего в Карибском море, был выделен новый макролид спирастреллолид А, для которого обнаружился очень необычный тип противоопухолевой активности. Действительно, как показали тесты на клеточных культурах, этот антибиотик, в отличие от множества антибиотиков антимитотического действия, не влиял на полимеризацию тубулина (о подобных

эффектах см. выше), но инициировал преждевременное начало митоза у незрелых клеток, оказывая сильнейшее ингибирующее действие на протеинфосфатазу 2А, один из важнейших регуляторов клеточного цикла.[21]

Структура спирастреллолида (**33**, схема 25.11) также достаточно необычна. В самом деле, в ее основе лежит 38-членный макроцикл, содержащий 21 стереоцентр и 6 циклических кислородсодержащих фрагментов, два из которых входят в состав 6,6-спирокеталя (циклы BC), а еще три (циклы DEF) образуют уникальную структуру 5,6,6-триоксаспирокеталя. Сложность строения этого соединения и необычность профиля его биологической активности в сочетании с его малой доступностью из природных источников послужили мощнейшим стимулом для постановки работ по полному синтезу соединения **33** одновременно в нескольких лабораториях. Следует отметить, что эти исследования начались уже в 2004 г., еще до того, как была установлена стереохимия всех хиральных центров целевой молекулы (2007 г.), причем последнее удалось сделать во многом благодаря изучению стереохимии набора полупродуктов полного синтеза.

Схема 25.11



33, спирастреллолид А

34

35

36

Первый полный синтез **33**, выполненный в лаборатории И.Патерсона, был основан на конвергентной схеме в соответствии с показанным ретросинтетическим анализом из блоков **34**, **35** и **36** (см.[22]). Получение строи-

тельных блоков **35** и **36** оказалось довольно трудоемким, но об эффективности решения этих задач можно судить хотя бы по тому факту, что схема синтеза альдегида **36**, содержащего С-17—С-40 фрагмент целевой молекулы, позволила получить это вещество в граммовых количествах.

Весь синтез соединения **33** включал 36 линейных стадий, и пока не приходится говорить о возможности его практического использования. Тем не менее, как полагают авторы, решение синтетической задачи не только открывает путь к накоплению целевого продукта в количествах, способных обеспечить детальное изучение особенностей его биологического действия, но и позволяет получать целый ряд его аналогов. Значимо также то обстоятельство, что структуру полупродукта этого синтеза, содержащего полный макролидный фрагмент спирастреллолида А, удалось охарактеризовать с помощью метода рентгеноструктурного анализа. Это особенно важно, поскольку сопоставление этих данных с имеющейся информацией о строении активного центра протеинфосфатазы 2А может быть использовано для рационального дизайна специфических ингибиторов этого фермента с улучшенными характеристиками и более простых по строению, чем **33**.

Судя по текущим публикациям, работы по полному синтезу спирастреллолида А разворачиваются с той же интенсивностью, какая наблюдалась при разработке путей полного синтеза дискодермолида (см. выше). Можно с полным основанием предполагать, что в ближайшее время будет завершен еще ряд полных синтезов этого природного соединения, и на повестку дня встанет вопрос о разработке практически приемлемых путей для получения этого вещества и его аналогов.

Исследования, рассмотренные выше, несмотря на разнообразие структур базовых соединений и подходов к дизайну лекарственных веществ на их основе, объединяет то обстоятельство, что импульсом для постановки синтетических задач в той или иной из конкретных областей было выделение НМПС нового строения и обнаружение его необычной биологической активности.

Если вернуться к сцене из «Театрального романа», сама Природа предлагает нам идею «новой синтетической пьесы», а также мотивацию необходимости ее постановки. Творческая задача химика как режиссера состоит в разработке сюжета и сценографии такой пьесы. Мерило успеха пьесы — эффективный синтез целевой структуры, сопряженный с разработкой путей получения набора аналогов. Стоит также отметить, что в полном синтезе важной особенностью является множественность синтетических решений, что резко расширяет структурное разнообразие таких аналогов.

Для оценки принципиальной значимости такого подхода полезно сопоставить те результаты, которые рассмотрены в настоящем разделе, с данными, содержавшимися в фундаментальной монографии по хемотерапевтическим противораковым средствам, опубликованной в 1995 г.[23] Так, в этой монографии, где очень подробно представлены результаты исследований в области антиметаболитов — агентов, способных реагировать с ДНК или блокировать стадии траскрипции ДНК, лишь в самых общих чертах упомянута проблема разработки антимитотических агентов, способных влиять на процесс образования микротубул, очень мало сказано о перспективах использования ендиинов и нет ни слова о возможности ингибирования

миграции раковых клеток. Новые возможности молекулярного дизайна в этих областях стали доступными для разработки лишь в недавнее время, в том числе и благодаря выявлению структурно новых типов биологически активных НМПС и успешному решению задачи их полного синтеза.

К сказанному выше следует добавить, что, хотя мы рассмотрели лишь материал, относящийся к химиотерапии онкологических заболеваний, но совершенно те же самые выводы можно было бы сделать на основе анализа современных тенденций в дизайне лекарственных веществ любого другого терапевтического профиля (см., например, данные, относящиеся к разработке средств борьбы с расстройствами центральной нервной системы, в обзоре [24]).

25.5 Что же из этого следует?

Что же из этого следует? — Следует жить,
Шить сарафаны и легкие платья из ситца,
Вы полагаете, все это будет носиться?
Я полагаю, что все это следует шить.

Ю. Левитанский

Как мы уже отмечали, одна из особенностей природных соединений заключается в совершенно фантастическом разнообразии их структур, сама возможность существования которых априорно не очевидна. К этому следует добавить, что пока мы имеем представление лишь об очень незначительном наборе из всего множества веществ, синтезируемых Природой. Так, например, из 250 000 видов цветковых растений лишь примерно для 10% видов были получены сведения о составе продуцируемых ими НМПС, причем в большинстве случаев эти сведения остаются неполными в силу несовершенства методов выделения и скрининга. Что касается такого отряда, как насекомые, насчитывающего более миллиона видов, то из них менее 1% видов было изучено химиками. Еще хуже обстоит дело с такими продуцентами, как микроорганизмы почвы или морские беспозвоночные, где пока неизвестно даже общее число существующих видов, и лишь ничтожно малое число этих организмов было протестировано на наличие НМПС с определенной биологической активностью. По сути дела, мы все еще находимся в самом начале пути к познанию химического состава окружающего нас мира живых существ.[7]

Отсюда с очевидностью следует вывод о том, что Природа и в дальнейшем будет служить источником неиссякаемого разнообразия новых структур НМПС, и нет никаких оснований полагать, что в обозримом будущем этот источник может иссякнуть. Ясно также, что с развитием современных методов тестирования и скрининга будет постоянно возрастать доля выделяемых НМПС, обладающих полезной биологической активностью. Эту тенденцию мы можем наблюдать уже сейчас на примере такого класса природных соединений, как изопреноиды. Действительно, если 20—30 лет назад биологическая активность большинства из многих тысяч представителей этого класса соединений оставалась неизвестной, то сейчас почти в

каждой публикации по выделению нового изопреноида можно найти информацию о его биологической активности.[3]

Представляется, что дальнейший прогресс в области разработки эффективных лекарственных препаратов все в большей степени будет определяться возрастающим разнообразием структурного ландшафта выделяемых новых НМПС и постоянным пополнением банка данных по их биологической активности. Реализация возможностей молекулярного дизайна на этой основе потребует дальнейшей интенсификации работ по полному синтезу природных соединений, что, в свою очередь, будет постоянно стимулировать разработку новых синтетических методов, способных обеспечить возможность эффективного получения как целевых структур, так и набора их аналогов. В идеале такой полный синтез должен выполняться по конвергентной схеме на основе набора стандартных строительных блоков, включать лишь минимальное число неконструктивных стадий и давать целевой продукт с хорошим общим выходом.

* * *

Еще 20–30 лет назад перспективы практического использования исследований по полному синтезу НМПС для многих (в том числе и для авторов этих синтезов) казались далеко не очевидными. Это в какой-то мере оправдывало отношение даже к выдающимся достижениям в этой области как к рекордам, столь же блестящим, но бесполезным по своей сути, как, например, восхождение на вершину по сверхсложному маршруту или установление очередного рекорда в марафонском беге.

С тех пор многое изменилось, и сейчас становится очевидным, что полный синтез природных соединений приобретает все более высокий статус и относится к высокой технологии органической химии с огромным потенциалом применения при разработке новых подходов к созданию лекарственных препаратов нового поколения. Именно этим более всего обусловлен «бум» исследований в этой области, охвативший десятки лабораторий в разных странах. Можно с уверенностью предсказать, что по мере развития этой области науки ее достижения будут в не меньшей степени определять достигнутый уровень научно-технического прогресса любой страны, чем успехи в таких областях, как, например, информационные технологии или науки о материалах.

25.6 Литература

1. E.J.Corey, X.Cheng, The Logic of Chemical Synthesis, 1989, John Wiley, New York
2. D.J.Newman, G.M.Cragg, K.M.Snader, The Influence of Natural Products on Drug Discovery, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234
3. В этом отношении показателен пример такого класса природных веществ, как терпены (изопреноиды). Действительно, если к 1980-м гг. было выделено около 7000 различных изопреноидов, то к настоящему времени известно более 55000 представителей этого класса, причем значительная их часть относится к соединениям новых структурных типов, см., например, T.J.Maimone, P.S.Baran, Modern Synthetic Efforts Toward Biologically Active Terpenes, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 396–407

4. (a) D.J.Newman, G.M.Cragg, Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477; (b) M.S.Butler, The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141-2153
5. (a) Y.-Z.Shu, Recent Natural Products Based Drug Development: A Pharmaceutical Industry Perspective, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1053-1071; (b) D.J.Newman, G.M.Cragg, K.M.Snader, Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037
6. R.Breinbauer, I.Vetter, H.Waldmann, From Protein Domains to Drug Candidates — Natural Products as Guiding Principles in the Design and Synthesis of Compound Libraries, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878–2890
7. См. статьи A.M.Rouhi, *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, выпуск № 41 от 13 октября
8. R.M.Wilson, S.J.Danishefsky, Small Molecule Natural Products in the Discovery of Therapeutic Agents: The Synthesis Connection, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329-8351
9. (a) K.C.Nicolaou, W.-M.Dai, R.K.Guy, Chemistry and Biology of Taxol, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15–44; (b) D.Guenard, F.Gueritte-Voegelein, P.Potier, Taxol and Taxotere: Discovery, Chemistry, and Structure–Activity Relationships, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160-167
10. G.Höfle, N.Glaser, T.Leibold, U.Karama, F.Sasse, H.Steinmetz, Semisynthesis and Degradation of the Tubulin Inhibitors Epothilone and Tubulysin, *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 167-178
11. A.Rivkin, T.C.Chou, S.J.Danishefsky, On the Remarkable Antitumor Properties of Fludelone: How We Got There, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2838–2850
12. (a) K.C.Nicolaou, J.Y.Xu, S.Kim, J.Pfefferkorn, T.Ohshima, D.Vourloumis, S.Hosokawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8661; (b) K.C.Nicolaou, S.Kim, J.Pfefferkorn, J.Xu, T.Ohshima, S.Hosokawa, D.Vourloumis, T.Li *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1418; (c) K.C.Nicolaou, N.Winssinger, D.Vourloumis, T.Ohshima, S.Kim, J.Pfefferkorn, J.-Y.Xu, T.Li *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10814; (d) E.Hamel, D.L.Sackett, D.Vourloumis, K.C.Nicolaou *Biochemistry* **1999**, *38*, 5490
13. A.B.Smith III, B.S.Freeze, (+)-Discodermolide: Total Synthesis, Construction of Novel Analogues, and Biological Evaluation, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 261
14. S.-E.N.Ayyad, A.S.Judd, W.T.Shier, T.R.Hoye *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8102
15. Следует отметить необычность структуры **24**, принадлежащего к производным 4-метилен-2-циклогексенона, для которых характерна легкость изомеризации в соответствующие *n*-крезолы.
16. (a) H.Araki, M.Inoue, T.Katoh, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3903; (b) G.Mehta, K.Islam *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6733; (c) D.L.J.Clive, D.Liu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3738
17. J.Davies, H.Wang, T.Taylor, K.Warabi, X.-H.Huang, R.J.Andersen *Org. Lett.* **2005**, 7, 5233
18. (a) K.C.Nicolaou, H.Zhang, J.S.Chen, J.J.Crawford, L.Pasunoori *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4704; (b) K.C.Nicolaou, J.S.Chen, H.Zhang, A.Montero *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 185
19. (a) C.Gaul, J.T.Njardarson, S.J.Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6042; (b) C.Gaul, J.T.Njardarson, D.Shan, D.C.Dorn, K.-D.Wu, W.P.Tong, X.-Y.Huang, M.A.S.Moore, S.J.Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11326; (c) D.Shan, L.Chen, J.T.Njardarson, C.Gaul, X.Ma, S.J.Danishefsky, X.-Y.Huang *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2005**, *102*, 3772
20. (a) G.Anquetin, S.L.Rawe, K.McMahon, E.P.Murphy, P.V.Murphy *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1592; (b) .Reymond, J.Cossy *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5918
21. M.V.Perkins, Total Synthesis of Enzyme Inhibitor Spirastrellolide A — Stereochemical Confirmation, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2921–2925
22. (a) I.Paterson, E.A.Anderson, S.M.Dalby, J.H.Lim, J.Genovino, P.Maltas, C.Moessner *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3016; (b) I.Paterson, E.A.Anderson, S.M.Dalby, J.H.Lim, J.Genovino, P.Maltas, C.Moessner *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3021
23. W.O.Foye, Ed., Cancer Chemotherapeutic Agents, ACS Professional Reference Book, Washington DC, **1995**, 698 pp.
24. R.M.Wilson, S.J.Danishefsky, Applications of Total Synthesis to Problems in Neurodegeneration: Fascinating Chemistry along the Way, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 539-549

Предметный указатель

Автокаталитический процесс 443
азобисизобутиронитрил (AIBN) 59, 103, 238, 565
акатерин 286
акуамицин 410
ализарин 10
алкены
- меркурирование 567, 573
- стереоселективный синтез 81, 98, 256, 286, 292, 295, 297, 306, 308, 320, 363
алкилиденкарбены 521
алкилирование 171, 195
- альдегидов 185, 242
- енолятов 175, 263
α-алкоксиаллениллитий 531
аллен 398, 494
алленилвинилкетоны, циклизация 531
алленилстаннаны 245
аллены, синтез 94, 101
аллилбораны 164
аллилвиниловые эфиры 360
аллилдиизопинокамфеилборан 167
аллилкарбонаты 131
аллиллитий 52, 59
аллиловые спирты 363, 429, 431, 466, 467, 578
- синтез 82
аллилсиланы 68, 160, 245, 300, 318
аллилстаннаны 68, 163, 245, 570
аллильная перегруппировка 161, 164, 166
аллильное замещение 129
аллильные реагенты 68
аллильные электрофилы 82
L-аллоза 434
альбен 524
Альдера *эндо*-правило 613, 647
альдимины 185
альдольная реакция 32, 203, 254, 277, 488, 510, 538, 545
- катализ кислотами и основаниями 203
альдольная реакция
- диастереоселективность 212
- энантиоселективность 217, 222
альпин-боран 419
алюминиевые кислоты Льюиса 156, 198, 208, 213, 279, 368, 556, 622, 626
амброкс 554
1-аминобензоциклобутан 656
6-аминопеницилланова кислота 719
амирин 557
амфидинолид 710
амфотерицин B 309
анатоксин 705
андростерон 14
аннелирование по Робинсону, см. Робинсона реакция
антрацен 618
аплиронин 229
Арбузова перегруппировка 305
Арндта–Эйстерта реакция 458, 460
асимметрический катализ 222
аскорбиновая кислота 416
аспидофитин 26, 27, 376
аспирин 10
аторвастатин 720
афидиколин 556
ацетали 161, 208
ацетали кетенов 369, 371
ацетилениды
- лития 91
- церия 95
- цинка 96
- циклизация 518, 519
ацетоуксусный эфир 176, 508
ацил-анион эквиваленты 336, 338, 355
ацилоин 355
ацилоиновая конденсация 480, 590
N-ацилоксазолидоны 189
β-ацилпирролидины 408

Байера–Виллигера окисление 332, 482, 489, 490, 502
баланол 693
Барбье реакция 138
Бейлиса–Хиллмана реакция 282
бензоиновая конденсация 354
1-бензоциклобутанкарбоновая кислота 657
бензоциклобутен 638
Бергмана циклизация 19

Берча восстановление 174
α,α'-бинафтол (BINOL) 627, 629
биомиметические синтезы 27
биосинтез терпеноидов и стероидов 548
1,2-бис(силокси)циклобутены 480
бисоксазолиновые комплексы 223
бис-тетраэдран 59
бицикло[1.1.0]бутан 449
бицикло[4.1.0]гептан 463
бомбикол 123, 300
бора трифторид 213
9-борабицикло[3.3.1]нонан 166
бороновые кислоты 260, 670
бороорганические реагенты 121, 164
ботриодиплодин 373
бревикомин 165, 562
брекс-4-ен 645
брефельдин 525
бромацетон 180
Брука перегруппировка 343
бульвален 388
трет-бутилат калия 54
трет-бутилгидропероксид 431
Бюрги–Дуница угол 149

Вайнреба амиды 144, 220, 230
Вакер-процесс 514
валин 416, 418
веллераль 483
веллеролактон 483
вермикулин 342
Виланда–Мишера кетон 546
Вилкинсона катализатор 427
винбластин 727
виниллитиевые производные
- *Z*- 57
- *E*- 104
винилмагнийгалогениды 62
виниловые эфиры 146, 322, 324, 363, 578
транс-винилстаннаны 104
винилтрифлаты 116, 118
винилфосфониевые соли 303, 315
винилциклопропановая перегруппировка 461
винная кислота 78, 416
виолацен 669
витамины
- A 12
- B_1 355
- B_{12} 12, 13
- B_2 12
- C 12
- D_3 12
- E 12
Виттига реакция 38, 289, 379, 480, 509, 522
волицитин 301
Вольфа перегруппировка 457, 489
восстановительное элиминирование 118, 122, 126
восстановление C=O-группы 420
Вюрца реакция 32, 71, 448, 477
Вюрца–Фиттига реакция 71

Гамбериновая кислота 585
гаскардовая кислота 277
гексабутилдистаннан 569
гексаметилфосфотриамид 54
гексацианоферрат(III)калия 438
гексациклиновая кислота 677
гельминтоспораль 540
гераниевая кислота 98
геранилацетон 95, 96, 490
гераниол 83, 375, 461
гермакрен-А 392
гиббереловая кислота 16
гидразоны 60, 186, 254, 457
гидрирование C=C-связи 427
гидрирование C=O-группы 425
гидроборирование 104
7-гидроксикаламенен 544
гидроксиметилацилфульвен 528
гидроксициклопропанирование, см. Кулинковича реакция
гидрометаллирование 103
гидросилилирование 104
гидростаннилирование 59, 104
гидроцирконирование 106, 275
Гизе реакция 573
гинкголид B 17, 266
гипнофилин 595
глоеоспорон 342, 695
глюкоза 11, 352, 416, 417
Гляйзера реакция 564
гомофарнезол 554
D-гомоэстрон 544
Граббса катализаторы 688
грайянотоксин 596
грандизол 490
Гриньяра реагенты, см. магнийорганические реагенты
Гриньяра реакция 29, 137, 139
Густавсона реакция 448

Дактилол 692
Данишефского диен 632
дегидробензол 612
дегидрогомоанцепсенолид 711
дегидрокомпактин 553
дезоксиэритронолид 226
Джулиа–Литгоу реакция 320
Джэкобсена эпоксидирование 434
диазабициклооктан (DABCO) 283
диазокарбонильные соединения 520
диазокетоны 458, 465, 489
диазометан 457
диазоперенос 457
диазосоединения 456
диазоуксусный эфир 457, 465

диалкилцинк 67
диамины, хиральные лиганды 425, 426
диастереоселективность 30
диацетонглюкоза 417
дивинилкетоны, циклизация 529
1,2-дивинилциклобутаны 391, 401
1,2-дивинилциклогексаны 392, 397, 406
1,2-дивинилциклопентаны 404
дивинилциклопропаны 390, 461
дигидрожасмон 346
дигидроксилирование алкенов 438
дигидрорезорцин 497
дигидрохинидин 439
дигидрохинин 439
диены
- 1,3- 94, 106, 115, 119, 702
- 1,4- 285, 302
диизопинокамфеилхлорборан 419
диизопропилтартрат 431
диизопропилцинк 441
1,3-диины 563
дикарбонильные соединения
- 1,3- 174, 239, 449, 544, 587
- 1,4- 246, 248, 346, 348, 355, 510, 513
- 1,5- 240, 244, 537, 543, 546
- 1,6- 575
- 1,5- и 1,6 254
дикарбонильный фрагмент, 1,4- 237
диктиоптерен B 390
Дильса–Альдера реакция 605, 623, 643, 650, 705
- внутримолекулярная 304
- диастереоселективная 620
- катализ кислотами Льюиса 618
- энантиоселективная 623, 650
димедон 538
диметиламиноизоборнеол 441
4-диметиламинопиридин (DMAP) 283
диметилдиоксиран 436
диметилкетен 487
диметилкупрат лития 543
диметилпропиленмочевина 54
диметилсульфоксонийметилид 326, 452
диметилсульфонийметилид 326, 451
диметилсульфонийэтоксикарбонилметилид 329, 452
динемицин 18
1,3-диолы, стереоселективный синтез 228
дискодермолид 44, 724
диспарлюр 78
1,3-дитианы 249, 265, 335, 336, 338, 341, 479
дифенилсульфонийизопропилилид 329, 451, 481
дифенилциклопропилиденсульфонийилид 330
N,N'-дициклогексилкарбодиимид 31
диэтилтартрат 431
диэтилцинк 67, 138, 441

Енамины 199, 241, 247, 323, 512, 541
ендииновые антибиотики 18, 19
1,3-енины, синтез 95, 127
еноляты
- алкилирование 515
- алкилирование, ацилирование еноляты 508
- бора 216, 218, 219
- лития 172, 183, 205, 211, 263
- олова 229
- силильные, см. силиленоляты
- титана 217

Зераленон 353

Идарубицин 639
изокарбациклин 595
изокариофиллен 487
изокомен 497, 517
изокусимон 593
изопулоюпон 650
икаругамицин 400
иксабепилон 723
илиды серы 326, 451
илиды фосфора 290, 315
иминиевые катионы 408
имины 319
индиго 10, 564
индолизомицин 321
интрикатетраол 701
иттербия трифлат 571

Кадмийорганические соединения 145
калихимицин 18, 19, 36, 128
камфора 11, 291
капнеллен 520, 530, 576
карбены
- внедрение по связи C–H 464
- дигалогензамещенные 455, 465
- присоединение по C=C-связи 453
карбоалюминирование алкинов 102
карбометаллирование алкинов 97

карбонилирование 120
карбоновые кислоты
α-алкилирование 187
карбопалладирование 112
карвоментон 540
карвон 328, 415, 495
карвонкамфора 495
кариофилленовый спирт 494
β-каротин 592
касбен 593
каурен 362
квадрон 16
келсоен 502
кетены 485
1,6-кетоальдегиды 515
кето-енольная таутомерия 171, 173
кетокислоты 254
кетоэфиры
- β- 425
- γ- 248
- δ- 244
кинетическое расщепление 433
клавуларин 265
(*S*)-клеонин 471
Кляйзена перегруппировка 359, 367, 369
аза-Кляйзена перегруппировка 381, 383
тиа-Кляйзена перегруппировка 382
Кляйзена реакция 537
кодлемон 84
колефомоны 694
коломбиазин 651
колхицин 727
Кольбе реакция 562
компактин 649, 720
конвергентный синтез 22, 24, 40, 46, 271, 286
кондурит 693
конфертин 584
конформационный анализ 15
Кори–Бакши–Шибата восстановление 420
кориолин 513, 595
Кори–Фукса реакция 299
кортизон 14
Коупа перегруппировка 387, 461
аза-Коупа перегруппировка 408
окси-Коупа перегруппировка 393, 404
коцинеллин 26
Крама правило 148
кремнийорганические соединения 160, 315, 530, 580
кросс-метатезис 689, 697
кросс-сочетание 34, 110, 650
Кулинковича реакция 469, 470
купаренон 520
купратные реагенты 29, 32, 67, 73, 80, 97, 146, 250, 265, 515
купратные реагенты
- аллильное замещение 83
- высшего порядка 74, 80
- низшего порядка 74
- реакция с лактонами 88
- реакция с эпоскидами 88
Кучерова реакция 174
Кэррола реакция 365

Лазиодиплодин 633
γ-лактон 587
ланостерин 549
лауренен 16
лейкотриен 302
лиганды хиральные 259
лимонен 416
линейный синтез 22, 40
литийорганические реагенты 50, 57, 59, 60, 143, 279
лития перхлорат 207
лития хлорид 63
лонгифолен 16
Льюиса кислоты 206, 243, 278, 285, 367, 483, 571, 661, 673

Магнийорганические реагенты 49, 61, 62, 139, 143, 147, 155, 279, 469, 514, 671
МакМурри реакция 590
малоновый эфир 176, 179, 479, 508
мангиколы 674
Манниха реакция 25, 408, 538
марганецорганические реагенты 145
марганца комплексы 434
маритимол 674
мевинолин 720
меди бромид 515
меди комплексы 463
меди соли 562
меди трифлат 499
медьорганические производные, см. купратные реагенты
ментол 416
меррилактон А 39
орто-металлирование 55
металлирование С–Н связи 53, 55, 63, 148
металлокарбен 686
металлокарбин 706
металлокомплексный катализ 34
метатезис
- алкен-алкиновый 701
- алкинов 706
- олефинов 36, 683
- с образованием цикла 41, 325, 689, 690

N-метил-*N*-нитрозотозиламид 457
метилвинилкетон 538, 541, 546
метилгомосекодафнифиллат 28, 276
метиленирование 291, 318, 323
метиленциклобутан 480
метиленциклопентаны 524
метилмедь 72
N-метилморфолин-*N*-оксид 438
N-метилэфедрин 96
миграстатин 728
Миками катализатор 629
Михаэля акцепторы 233, 246, 258, 267, 268, 269, 348, 354, 355
Михаэля реакция 27, 29, 44, 67, 233, 263, 279, 340, 354, 403, 451, 514
Михаэля ретро-реакция 538
монилиформин 486
морфин 716
мочевина 7
Мукаямы реакция 205, 215
мультифиден 397
мускарлюр 77

Назарова реакция 528
напроксен 429
наргеницин 675
нелинейный эффект 440
неокарциностатин 18
Нефа реакция 237, 238
нитроалканы 237, 260
нитроалкены 246, 513
N-нитрозо-*N*-метилмочевина 457
нитрометан 237, 239

Облонголид 673
обмен
- галоген–литий 56
- галоген–магний 63
- галоген–металл 463, 478
- металл–галоген 449
обращения полярности принцип 335, 354
окислительное присоединение 112, 122, 126
оксазаборолидины 33, 421, 625
оксазолидинон 219
оксаспиропентаны 481
оксон 437
оловоорганические реагенты 119, 133
оловоорганические соединения 58
α-оноцерин 557, 563
органокатализ 33, 224, 260, 452, 546
ортоэфиры 370
осмия тетроксид 438
оттелионы 726

Палладиевые комплексы 34, 110, 512
- аллильные 524
- в кросс-сочетании 582
β-панаксинсен 497
панепофенантрин 653
пенициллин 31, 719
пеницилловая кислота 31
пенталенолактон Е 521
пергидрогефиротоксин 409
перегруппировка
- винилциклопропан-циклопентеновая 332
- метилциклопропил-циклобутановая 482
перегруппировки, [3,3]-сигматропные 388
перипланон 329, 397
Перкова реакция 305
пероксиды 565
Петасиса реагент 322, 380
Петерсона реакция 38, 315
пинаконовая конденсация 597
пинаконы 591
пинен 416, 419
пионилактон В 595
пиперилен 609
пиримидин-5-карбальдегид 441
2-пирон 633
платенсимицин 356
плейромутилин 16
1,5-полиены, циклизация 549, 554, 585, 590
поликвинаны 403, 576, 600
полиэфирные природные соединения 584, 598
Посона–Кханда реакция 525
правастатин 720
прекапнелладиен 380, 497
префеновая кислота 381
прогестерон 14, 543, 551
пролин 33, 224, 416, 545
пропаргиловые спирты 82, 93, 97, 581
пропаргильные реагенты 68
пропелланы 448, 463
простагландины 15, 23, 116, 271, 352, 376, 579, 708, 709
простациклин 274
6-протоиллуден 520
псевдоионон 548
псевдомоновая кислота 569
пумилиотоксин С 615

Радикалы
- α-ацилзамещенные 586
- ацильные 583

радикалы
- винильные 577, 595
- генерация 565
- кетильные 590, 594, 600, 636
радикальные реакции 561
рапамицин 24
региоселективность 30
резерпин 655
ретиналь 592
ретрон 38
ретросинтетический анализ 37
Реформатского реакция 138, 156
Робинсона реакция 25, 241, 538, 539, 545
родия(II) ацетат 520
родия комплексы 260, 427, 458
транс-розоксид 52
ртути(II) соли 553, 554
ртутьорганические соединения 566, 573
рутения комплексы 424, 426, 429

Саленовый лиганд 434
салицилхаламиды 694
самария(II) иодид 593
α-сантанол 295
саркодиктин 723
селеноэфиры 583
силилацетали кетенов 194
(α-силилвинил)метилкетон 542
силиленоляты 205, 223, 243, 248, 513, 546
силилирующие реагенты 192, 257
силиловые эфиры енолов см. силиленоляты
2-силоксибутадиен 631
транс-1,2-силоксибензоциклобутен 639
1,2-бис-силоксициклоалкены 591
сильфинен 515
сильфиперфолен 577
симвастатин 720
Симмонса–Смита реакция 466, 574
синенсаль 405
синтетический метод 29, 76
синтетический эквивалент 38
синтон 38
сиренин 460
скандия трифлат 167, 207
сквален 364
сквален, 2,3-эпокси 423
скитофицин 311
склареолоксид 553
соланапироны 649
Соногаширы реакция 35, 126, 650
сопряженные альдегиды 280
сопряженные диены, синтез 106, 115, 119
спирастреллолид 730
спироциклопентан 448, 465
спироциклопропаны 464, 470
стемоамид 704
стероиды 13, 277, 540, 549, 582, 586, 657
стерпурен 650
Стилле реакция 35, 653, 118
Сторка–Уено реакция 578
стрихнин 44, 411
Сузуки реакция 34, 105, 121
сульбактам 719
сульфаценин 719

ТАДДОЛ 159, 628
таксодион 553
таксол 17, 18, 61, 662, 670, 721
таксотер 721
талидомид 415
таллия гидроксид 122
Тамао окисление 580, 582
тандемные последовательности 25, 26, 28, 263, 270, 274, 277
- альдольная конденсация–реакция Михаэля 516
- реакция Михаэля– реакция Виттига 303
- реакция Назарова–[4+2]-циклоприсоединение 532
- реакция Назарова–катионная циклизация 558
- сигматропные перегруппировки 405
Теббе реакция 38, 322, 379
тетракис(триметилсилил)-тетраэдран 59
β-тетралон 317
тетраметилэтилендиамин 54
тиазолия соли 353
тиоацетали ациклические 346
тиоацетали кетена 348
титан, хлортри(изопропокси)- 471
титана алкоголяты 469, 629
титанорганичесакие реагенты 155
тозилазид 457
трансметаллирование 56, 58, 59
- Al–B 102
- B–Pd 122
- Cu–Pd 126
- M–Pd 118
- Sn–Li 259, 515
- Sn–Pd 120
- Zn–Cu 158
- Zr–Cu 106, 275
трансформ 38
тремулан 461
трибутилоловогидрид 565, 568
тригидроксидесипиадиен 488
триколорин 37
триметилсилилгалогениды 192
триметилсилилиодид 236

(триметилсилилметил)хлоркетен 488
триметилсилилметиллитий 317
триметилсилилтрифлат 162, 192, 207, 208
триметилхлорсилан 157, 255, 257, 267
трис(пентафторфенил)боран 207
трис(триметилсилил)силан 566
трис(триметилсилил)-тетраэдран 59
триспорол 123
трифенилметил 561
тропинон 11, 22, 25

Уксусная кислота 8
ультразвук 156
унциаламицин 727
эпи-упиаль 588

α-Фарнезен 102
фарнезилацетон 553
Фелкина–Ана правило 149, 153, 213
фелландрен 610
(α-фенилтиовинил)метилкетон 544
фомоидрид А 339
фомоидриды 664
фосфиновые лиганды 111, 260, 424, 427
фосфонаты 305, 306, 307, 308
фосфораны, см. илиды фосфора 290
фруктоза 436
фталазин 439
фторид-анион 198, 210, 636
фумагиллин 378, 522
фускол 375

Хамигераны 659
Хека реакция 34, 111, 113
хелатирование 213
хелатирования модель 151, 153
хелидонин 657
хемоселективность 30
β-химахален 391
хинин 8, 9, 43, 416
орто-хинодиметаны 634, 636, 638
хирсутен 461, 576, 593
α-хлоралкиларилсульфиды 197
Ховейды катализатор 689
холевая кислота 14
холестерин 549, 550
хоризмовая кислота 381
Хорнера–Уодсворта–Эммонса реакция 305, 434
Хосоми–Сакураи реакция 245
хризантемовая кислота 451
хрома(III) соли 652
хрома комплексы, хиральные 653

Цембрен 309
церийорганические реагенты 29, 67, 94, 140, 318
церия(III) хлорид 317
цетиризин 423
циангидрины альдегидов 350
цианид анион 353
цианирования реакция 236
циклоалканоны
- региоселективность алкилирования 181
- стереохимия присоединения 155
циклобутан 477
циклобутандикарбоновая кислота 477
циклобутанон 479
циклобутаноны 331, 482, 486, 488, 490
циклобутарены 478, 637, 638, 656
циклогексаны 537
циклооктатетраен 11
циклопентаноаннелирование 254
циклопентеноны 526
циклоприсоединение
- [2+1]- 453, 459, 462
- [2+2]-, катализ кислотами Льюиса 483
- [2+2]-, фотохимическое 398, 492
- [2+2]-, фотохимическое, катализ Cu(II) 499
- [2+3]- 523
- [2+2+1]- 525
- [4+2]-, см. Дильса–Альдера реакция
- [4+2]- 40, 325, 605
- [4+3]- 532
циклопропаарены 464
циклопропан 447
циклопропан-1,2-дикарбоновая кислота 450
циклопропанирование 328, 466
α-циклоцитраль 548
цинка трифлат 572
цинка хлорид 663
цинк-медная пара 466
цинковый гомоенолят 254
цинкорганические реагенты 138, 157
циркониевые реагенты 102
цирконийорганические реагенты 275
цитоварицин 230
цитраль 405
цитреофуран 708
цитронеллаль 416

Шапиро реакция 60, 61
Шарплесса эпоксидирование 33, 431, 482
Ши эпоксидирование 436
шикимовая кислота 381
Шленка равновесие 61

Шрока катализатор 687
Штеттера реагент 355

Эванса
- метод 189, 219
- реагенты 189, 219, 220, 418, 622
эгицерадиенол 557
эйкозаноид 127
экзальтолид 695
эктокарпен 390
β-элемен 375, 392
β-элиминирование 112
энантиоселективность 30
энантиоселективные трансформации 33
эпоксиды, реакции с нуклеофилами 87, 177, 326, 343, 345
эпотилоны 41, 696, 709, 722
эстрон 14, 657
этилцинкиодид 49
Эшенмозера соль 196

Ювенильный гормон 82, 86, 100, 151, 295, 365

Ятропон 119

ACRL токсин 417
BINAL-H 419
CP-молекулы 20, 339, 404, 664
FR 182877 677
L-DOPA 429

Содержание

1. Общие принципы органического синтеза 7

1.1 Основные тенденции развития органического синтеза. Практическая направленность и фундаментальное значение 7

1.2 Стратегия синтеза 22

1.2.1 Линейный и конвергентный подходы 22

1.2.2 Каскадные последовательности реакций в коротких схемах полного синтеза 25

1.3 Органические реакции и синтетические методы 29

1.4 Оптимизация классических и разработка новых синтетических методов 30

1.5 Ретросинтетический анализ 37

1.6 Органический синтез второй половины XX в. Некоторые итоги 42

1.7 Литература 46

2. Литий- и магнийорганические соединения как С-нуклеофилы и как предшественники других металлорганических реагентов 49

2.1 Введение 49

2.2 Литийорганические реагенты 50

2.3 Реагенты Гриньяра 61

2.4 Металлорганические реагенты других классов 65

2.5 Литература 69

3. Купратные реагенты в реакциях С–С-сочетания 71

3.1 Классический вариант реакции Вюрца и проблема хемоселективности 71

3.2 Общая характеристика купратных реагентов 73

3.3 Особенности реакционной способности органокупратов как С-нуклеофилов 74

3.4 Купратный вариант сочетания по Вюрцу 75

3.4.1 Реакции с алкильными электрофилами 75

3.4.2 Реакции образования sp^2–sp^3 связи С–С 79

3.4.3 Реакции с аллильными электрофилами 82

3.4.4 Эпоксиды и лактоны как электрофилы 87

3.5 Литература 89

4. Использование ацетиленов в синтезе ациклических соединений 91

4.1 Терминальные ацетилены как эквиваленты ацетиленид-анионов 91

4.2 Реакции карбометаллирования алкинов 97

4.2.1 Присоединение купратных реагентов 97

4.2.2 Карбоалюминирование 102

4.3 Реакции гидрометаллирования тройной связи 103

4.4 Литература 107

5. Методы образования углерод-углеродной связи с использованием катализа комплексами палладия **109**

5.1 Введение 109
5.2 Общая характеристика палладиевых катализаторов 110
5.3 Реакция Хека 111
5.4 Сочетания с использованием металлорганических соединений 117
5.4.1 Реакция Стилле 118
5.4.2 Реакция Сузуки 121
5.4.3 Реакция Соногаширы 126
5.5 Реакции аллилирования 129
5.6 Литература 134

6. Карбонильная группа как электрофил в реакциях образования углерод-углеродной связи. Реакция Гриньяра и родственные превращения **137**

6.1 Введение 137
6.2 Общая характеристика реакции Гриньяра как синтетического метода 139
6.3 Цериевые реагенты и возможности расширения области применения метода 140
6.4 Карбоновые кислоты и их производные как субстраты в реакции с карбанионными реагентами 143
6.5 Некоторые простейшие функционально замещенные карбанионные реагенты 146
6.6 Стереохимия нуклеофильного присоединения по карбонильной группе 148
6.6.1 Правило Крама 148
6.6.2 Правило Фелкина–Ана 149
6.6.3 Модель хелатирования 151
6.6.4 Стереохимические особенности присоединения к циклоалканонам 154
6.7 Реакции цинкорганических реагентов 156
6.7.1 Общая характеристика препаративных возможностей реакции Реформатского 156
6.7.2 Цинковые производные как эквиваленты гомоенолятных синтонов 157
6.7.3 Функционально замещенные цинкорганические реагенты 157
6.7.4 Каталитическое энантиоселективное присоединение 159
6.8 Аллильные производные кремния как С-нуклеофилы 160
6.9 Аллилбораны как реагенты для синтеза гомоаллильных спиртов 164
6.10 Литература 168

7. Алкилирование енолятов как один из универсальных путей создания sp^3–sp^3-углерод-углеродной связи **171**

7.1 Введение: С–Н-кислотность карбонильных соединений и кето-енольная таутомерия 171
7.2 Амбидентность ионных енолятов в реакциях с электрофилами. Особенности реакций циклических 1,3-дикетонов 172
7.3 Проблема образования продуктов полиалкилирования и самоконденсации 175
7.4 Химия ацетоуксусного и малонового эфиров 176
7.5 Региоселективность алкилирования циклоалканонов 180
7.6 Методы генерации енолят-анионов в условиях кинетического и термодинамического контроля 183

7.7 Использование азотсодержащих производных альдегидов и кетонов для обеспечения хемо-, регио- и стереоселективности реакций α-алкилирования 185
7.8 Ионные еноляты карбоновых кислот и их производных 187
7.8.1 Литиевые еноляты из кислот и сложных эфиров 187
7.8.2 Литиевые еноляты *N*-ацилизоксазолидонов. Асимметрический синтез α-замещенных карбоновых кислот 189
7.8.3 Еноляты на основе производных α- и β-гидроксикислот 190
7.9 Ковалентные еноляты и их реакции с электрофилами 192
7.9.1 Синтез силиленолятов 192
7.9.2 Силиленоляты в реакциях с катионоидными электрофилами 195
7.9.3 Электрофилы S_N2-типа в реакциях с ковалентными енолятами 197
7.9.4 Енамины как эквиваленты енолят-анионов 199
7.10 Литература 201

8. Альдольная реакция 203

8.1 Введение 203
8.2 Основный и кислотный катализ 203
8.3 Литиевые еноляты 205
8.4 Силиленоляты 205
8.4.1 Реакция Мукаямы 205
8.4.2 Ацетали как электрофилы в реакции с силиленолятами 208
8.4.3 Силиленоляты как предшественники енолят-анионов 210
8.5 Диастереоселективность 212
8.5.1 Реакции альдегидов, содержащих асимметрический центр 212
8.5.2 Диастереоселективность в реакции прохиральных альдегидов с прохиральными енолятами 214
8.5.3 Реакции енолятов, содержащих асимметрический центр 217
8.5.4 Вспомогательные реагенты Эванса 219
8.5.5 Еноляты, содержащие хиральные заместители при атоме металла 221
8.5.6 Асимметрический катализ 222
8.5.7 Органокатализ 224
8.6 Использование альдольной реакции в синтезе природных соединений 226
8.7 Литература 230

9. Реакция Михаэля 233

9.1 Введение 233
9.2 Реакции акцепторов Михаэля с гетероатомными нуклеофилами 234
9.3 Реакции акцепторов Михаэля с С-нуклеофилами 236
9.3.1 Цианид- и нитронат-анионы как нуклеофилы 236
9.3.2 Анионы 1,3-дикарбонильных соединений как нуклеофилы 239
9.3.3 Енамины как нуклеофилы 241
9.3.4 Силиленоляты как нуклеофилы 243
9.3.5 Аллилсиланы как нуклеофилы 245
9.4 Нитроалкены как акцепторы Михаэля в синтезе 1,4-бифункциональных соединений 246
9.5 Селективность присоединения карбанионных реагентов к α,β-непредельным карбонильным соединениям 249
9.6 Купраты как нуклеофилы 250
9.6.1 Силилирующие реагенты как активаторы присоединения купратов 257
9.7 Каталитическая асимметрическая реакция Михаэля 259
9.8 Литература 261

10. Реакция Михаэля как стратегическая реакция в полном синтезе **263**
10.1 Введение 263
10.2 Последовательное присоединение–алкилирование 264
10.3 Присоединение–алкилирование как ключевая стадия в синтезе природных соединений 271
10.4 Некоторые новые подходы к реализации 1,4-присоединения С-нуклеофилов к сопряженным карбонильным соединениям 278
10.5 Реакция Бейлиса–Хиллмана 282
10.6 Литература 287

11. Олефинирование карбонильной группы. Реакции Виттига и Хорнера–Уодсворта–Эммонса **289**
11.1 Реакция Виттига 289
11.1.1 Общая характеристика реакции. Механизм и область синтетического применения 289
11.1.2 Нестабилизированные фосфониевые илиды в стереоконтролируемом синтезе алкенов 292
11.1.3 Стабилизированные фосфониевые илиды в синтезе α,β-непредельных карбонильных производных 296
11.1.4 Дополнительные синтетические возможности реакций функционализированных фосфониевых илидов 298
11.1.5 Реакция Виттига в синтезе природных соединений 300
11.1.6 Последовательность «присоединение по Михаэлю–реакция Виттига» в синтезе непредельных соединений 303
11.2 Реакция Хорнера–Уодсворта–Эммонса 305
11.2.1 Общая схема реакции 305
11.2.2 Возможности контролируемого создания E- и Z-алкеновых фрагментов 306
11.2.3 Олефинирование по Хорнеру–Уодсворту–Эммонсу в синтезе природных соединений 308
11.3 Литература 313

12. α-Гетероатомные карбанионы в реакциях с карбонильными соединениями **315**
12.1 Введение 315
12.2 Реакция Петерсона 315
12.3 α-Сульфонилзамещенные карбанионы как реагенты олефинирования 319
12.4 Метиленирование карбонильных соединений карбеновыми комплексами титана 322
12.5 Илиды серы в реакциях с альдегидами и кетонами 326
12.6 Литература 333

13. Эквиваленты ацил-анионов в реакциях образования углерод-углеродной связи **335**
13.1 Введение 335
13.2 1,3-Дитианы 335
13.2.1 Реакции алкилирования и ацилирования литиевых производных дитианов 337
13.2.2 Дитианиллитий в реакции Михаэля 340
13.2.3 Дитианиллитий как бидентантный реагент в синтезах природных соединений 341
13.2.4 Реакции 2-силил-1,3-дитиан-2-иллития с эпоксидами. Перегруппировка Брука 343

13.3 Ациклические тиоацетали 346
13.4 Монооксиды тиоацеталей кетена 348
13.5 Трис(арилтио)ортомуравьиный эфир 349
13.6 Защищенные цианогидрины альдегидов 350
13.7 Реакции альдегидов в условиях катализа цианид-ионом или солями тиазолия 353
13.8 Литература 357

14. Перегруппировка Кляйзена 359

14.1 Введение 359
14.2 [3,3]-Сигматропная перегруппировка аллилвиниловых эфиров 360
14.2.1 Общая характеристика реакции 360
14.2.2 Применение в синтезе природных соединений 361
14.3 Реакция Кэррола 365
14.4 Катализ кислотами Льюиса 367
14.5 Перегруппировки ацеталей кетенов 369
14.5.1 Использование ортоэфиров для генерации ацеталей кетенов 370
14.5.2 Силилацетали кетенов в перегруппировках Кляйзена 371
14.6 Некоторые особенности реакций циклических виниловых эфиров и ацеталей кетенов 377
14.7 Синтез аллилвиниловых эфиров по реакциям Виттига и Теббе 379
14.8 Перегруппировка Кляйзена в биохимических процессах 380
14.9 Перегруппировки тиа- и аза-Кляйзена 381
14.10 Литература 384

15. Перегруппировка Коупа 387

15.1 Введение 387
15.2 Стереохимия и структурные эффекты в перегруппировке Коупа 388
15.3 Перегруппировка Коупа как путь трансформации карбоциклических структур 390
15.4 Перегруппировка окси-Коупа и ее алкоксидный вариант 393
15.4.1 Общая характеристика реакции 393
15.4.2 Возможности синтетического использования 394
15.4.3 Перегруппировка окси-Коупа как ключевая стадия формирования полициклических структур 399
15.5 Каскадные превращения с использованием перегруппировки окси-Коупа 401
15.5.1 Комбинация перегруппировки окси-Коупа и внутримолекулярной атаки по карбонильной группе 401
15.5.2 Последовательности сигматропных перегруппировок 405
15.5.3 Комбинация перегруппировки окси-Коупа и реакции Манниха 408
15.6 Литература 412

16. Синтез энантиомерно чистых соединений 415

16.1 Введение 415
16.2 Общие подходы к синтезу энантиомерно чистых соединений 416
16.3 Восстановление карбонильной группы 419
16.3.1 Стехиометрические реагенты 419
16.3.2 Восстановление по Кори–Бакши–Шибата 420
16.3.3 Восстановление, катализируемое комплексами рутения 423
16.4 Гидрирование двойной углерод-углеродной связи 427

16.5 Реакции эпоксидирования 431
16.5.1 Эпоксидирование по Шарплессу 431
16.5.2 Эпоксидирование по Джэкобсену 434
16.5.3 Эпоксидирование по Ши 436
16.6 Асимметрическое дигидроксилирование алкенов 438
16.7 Нелинейный эффект 440
16.8 Литература 443

17. Методы образования трехчленного цикла 447
17.1 Введение 447
17.2 Внутримолекулярные реакции Вюрца и алкилирования енолятов в синтезах циклопропанов 448
17.3 Илиды серы как реагенты циклопропанирования 451
17.4 [2+1]-Циклоприсоединение как общий метод синтеза циклопропанов 453
17.4.1 Карбены: особенности строения и реакционной способности 454
17.4.2 Генерация карбенов из ди- и тригалогеналканов 455
17.4.3 Методы генерации карбенов и карбеноидов из диазосоединений 456
17.4.4 Внутримолекулярное циклопропанирование в синтезе природных соединений 460
17.4.5 Синтез напряженных структур 463
17.4.6 Реакция Симмонса–Смита 466
17.5 Реакция Кулинковича 469
17.6 Литература 475

18. Методы образования четырехчленного цикла 477
18.1 Введение 477
18.2 Циклизация 1,4-бифункциональных производных 477
18.3 Реакции расширения трехчленного цикла в синтезе циклобутанов 481
18.4 Термическое [2+2]-циклоприсоединение. Возможности использования катализа кислотами Льюиса 483
18.5 Кетены в реакциях [2+2]-циклоприсоединения 485
18.6 Фотохимическое [2+2]-циклоприсоединение алкен–енон. Межмолекулярный вариант реакции 492
18.7 Внутримолекулярный вариант фотохимического присоединения алкен–енон 495
18.8 [2+2]-Фотоциклоприсоединение олефинов, катализируемое трифлатом меди 499
18.9 Литература 503

19. Методы построения циклопентановых систем 507
19.1 Введение 507
19.2 Методы, основанные на реакциях карбанионного типа 508
19.2.1 Алкилирование и ацилирование енолятов 508
19.2.2 Алкилирование енолятов и реакция Виттига 509
19.2.3 Внутримолекулярная альдольная конденсация 510
19.2.4 Сопряженные еноны в реакциях циклопентааннелирования 514
19.2.5 Тандемная последовательность альдольной конденсации и реакции Михаэля 516
19.2.6 Циклизация алкениллитиевых или алкенилмагниевых производных 517
19.3 Внутримолекулярное внедрение карбенов по C–H-связи 520
19.4 Реакции [2+3]-циклоприсоединения 523
19.4.1 Катализируемая комплексами железа реакция α,α'-дибромкетонов с алкенами 523

19.4.2 Циклопентааннелирование, катализируемое комплексами палладия 524
19.5 Реакция Посона–Кханда 525
19.6 Реакция Назарова 528
19.7 Литература 533

20. Анионные и катионные циклизации в синтезе циклогексановых систем 537
20.1 Введение 537
20.2 Анионная циклизация 1,5-дикарбонильных соединений 537
20.2.1 Реакция Робинсона 538
20.2.2 Проблемы хемо- и региоселективности реакции 539
20.2.3 Эквиваленты метилвинилкетона 542
20.2.4 Циклические 1,3-дикетоны как субстраты реакции аннелирования. Энантиоселективный вариант циклизации 544
20.2.5 Силиловые эфиры енолов в синтезе субстратов для циклизации 546
20.3 Катионные циклизации 1,5-полиеновых систем 548
20.3.1 Биогенез полициклических терпеноидов и стероидов 549
20.3.2 Катионная циклизация в синтезе полициклических соединений 551
20.3.3 Протонные кислоты и соли ртути(II) как инициаторы циклизации 553
20.3.4 Терминальные эпоксиды как субстраты в реакциях циклизации 1,5-полиеновых соединений 556
20.3.5 Каскадная последовательность реакции Назарова и катионоидной циклизации 558
20.4 Литература 559

21. Радикальные реакции образования углерод-углеродной связи 561
21.1 Введение 561
21.2 Димеризация радикальных интермедиатов как синтетический метод 562
21.3 Гомолитическое присоединение по кратным углерод-углеродным связям 564
21.3.1 Общие закономерности реакции и методы ее инициирования 564
21.3.2 Межмолекулярные реакции гомолитического присоединения в синтезе полифункциональных производных 568
21.3.3 Внутримолекулярные циклизации с участием алкильных радикалов 575
21.3.4 Ацил-радикалы: использование во внутримолекулярных реакциях циклизации 583
21.3.5 α-Ацилзамещенные радикалы в синтезе карбоциклических систем 586
21.4 Синтетические методы, основанные на генерации кетильных радикалов 590
21.4.1 Пинаконовая и ацилоиновая конденсации. Реакция МакМурри 590
21.4.2 Циклизации, инициируемые иодидом самария(II) 593
21.5 Литература 601

22. Реакция Дильса–Альдера. Часть I 605
22.1 Введение 605
22.2 Основные закономерности реакции 607
22.2.1 Общая характеристика [4+2]-циклоприсоединения 607
22.2.2 Реакционная способность диенов и диенофилов 609
22.2.3 Стереохимия и региоселективность 612
22.2.4 Кислоты Льюиса как катализаторы диенового синтеза 618
22.2.5 Асимметрический диеновый синтез 621
22.3 Дополнительные синтетические возможности диенового синтеза 631
22.4 Литература 640

23. Реакция Дильса–Альдера. Часть II. Внутримолекулярные варианты циклоприсоединения **643**
23.1 Введение 643
23.2 Типы реакций и особенности их протекания 643
23.3 Субстратная селективность, регио- и стереонаправленность реакции 645
23.4 Основные направления синтетического использования 648
23.4.1 Внутримолекулярная реакция 1-го типа 649
23.4.2 Внутримолекулярная реакция 2-го типа 660
23.4.3 Внутримолекулярные реакции субстратов, содержащих удаляемые мостиковые группы 665
23.4.4 Трансаннулярные реакции циклоприсоединения 672
23.5 Литература 679

24. Метатезис олефинов и ацетиленов **683**
24.1 Введение 683
24.2 Открытие реакции и некоторые аспекты ее практического использования 684
24.3 Механизм реакции и оптимизация металлокомплексных катализаторов 685
24.4 Метатезис с образованием цикла (RCM-реакция) 690
24.4.1 Общая характеристика реакции 690
24.4.2 RCM-реакция в синтезе природных соединений 692
24.5 Кросс-метатезис олефинов 697
24.6 Алкен-алкиновый метатезис 701
24.7 Метатезис алкинов 706
24.8 Литература 712

25. Еще раз о значении исследований по полному синтезу природных соединений **715**
25.1 Введение 715
25.2 О роли низкомолекулярных природных веществ в дизайне новых лекарств 716
25.3 Модификация структуры биоактивного природного соединения как путь оптимизации свойств лекарственных препаратов 718
25.4 Роль полного синтеза природных соединений в дизайне новых лекарственных препаратов 721
25.5 Что же из этого следует? 732
25.6 Литература 733

