Перициклические реакции 1. Циклоприсоединение

35

Возвращаясь к прочитанному

- Строение молекул (гл. 4)
- Механизмы реакций (гл. 5)
- Сопряжение и делокализация (гл. 7)

Обсуждаемые проблемы

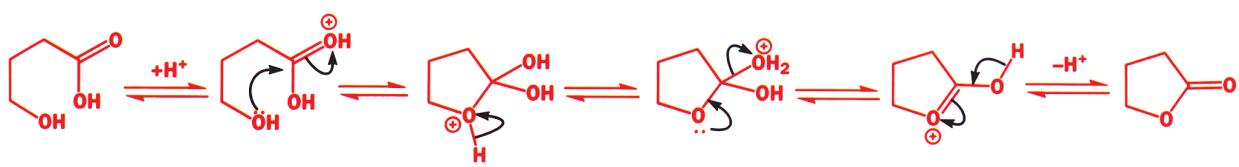
- Перемещение электронов по циклу в реакциях циклоприсоединения
- Одновременное образование нескольких связей в реакциях циклоприсоединения
- Отсутствие интермедиатов в реакциях циклоприсоединения
- Циклоприсоединение как тип перициклических реакций
- Правила циклоприсоединения: как предсказать, какая реакция пойдет, а какая – не пойдет
- Фотохимические реакции: реакции, для протекания которых необходим свет
- Образование шестичленных циклов в реакции Дильса–Альдера
- Образование четырехчленных циклов в реакциях [2+2]-циклоприсоединения
- Образование пятичленных циклов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения
- Использование циклоприсоединения для стереоспецифичной функционализации двойной связи
- Озонирование: разрыв двойных связей C=C

Заглядывая вперед

- Перициклические реакции. Сигматропные перегруппировки и электроциклические реакции (гл. 36)
- Радикальные реакции (гл. 39)
- Ароматические гетероциклы (гл. 43 и 44)
- Асимметрический синтез (гл. 45)
- Органическая химия сегодня (гл. 53)

Новый тип реакций

Большинство органических реакций – ионные. Электроны перемещаются от богатого электронами атома к электронодефицитному, и в качестве промежуточных продуктов образуются анионы или катионы. Примером может служить образование циклического эфира (лактона).

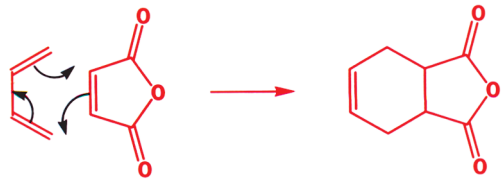


▶ В гл. 39 вы встретитесь с еще одной категорией реакций – радикальными реакциями, в которых происходит перемещение не двух, а одного электрона.

Механизм этой реакции включает пять стадий и четыре интермедиата. Процесс катализируется кислотами, а все интермедиаты являются катионами. Электроны на каждой стадии перемещаются в одном направлении – к положительному заряду. Это ионная реакция. Данная глава посвящена совершенно иному типу реакций, при протекании которых электроны перемещаются по циклу, и при этом не возникает никаких интермедиатов – ни положительно заряженных, ни отрицательно заряженных. Такие реакции называют **перициклическими**. Наиболее известный пример перициклических реакций – **реакция Дильса–Альдера**

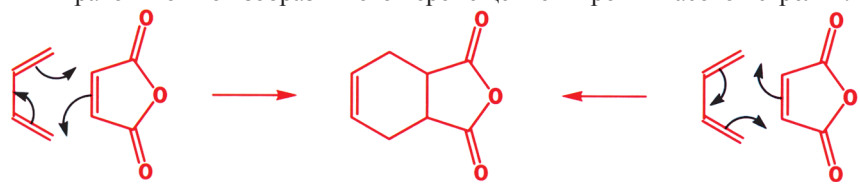
▪ Отто Дильс (1876–1954) и его студент-исследователь Курт Альдер (1902–1958), работавшие в Университете г. Киля, открыли эту реакцию в 1928 г., а в 1950 г. они стали лауреатами Нобелевской премии. Дильс открыл также субоксид углерода (C_2O_3) (см. т. 1, с. 506).

Эта реакция протекает в одну стадию просто при нагревании. Мы можем изобразить механизм, в котором электроны перемещаются по периметру шестичленного цикла.



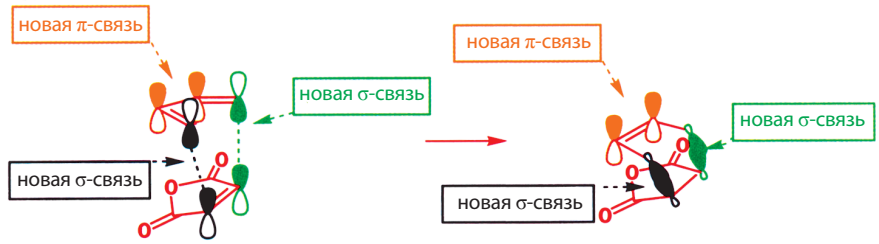
▪ Циклоприсоединение – первый из трех классов перициклических реакций. Эта глава будет посвящена ему полностью. Другие два класса перициклических реакций – сигматропные и электроциклические реакции – обсуждаются в гл. 36.

Стрелки, показывающие смещение электронов, следуют друг за другом, причем последняя стрелка заканчивается там, откуда начиналась первая. Мы изобразили смещение электронов, происходящим по часовой стрелке, но с равным правом можно изобразить это перемещение и против часовой стрелки.

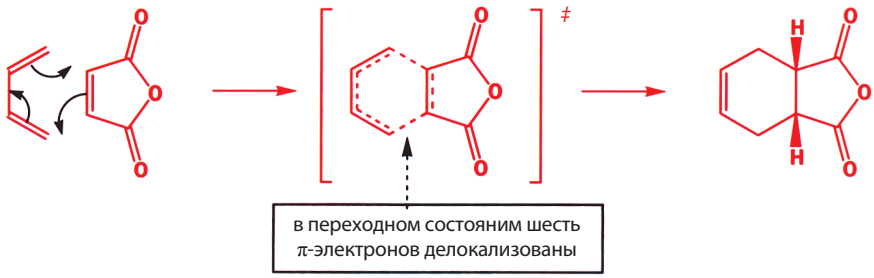


Оба механизма одинаково правильны, но в действительности электроны по кругу не перемещаются. Две π-связи разрываются, и две σ-связи образуются вместо них за счет перемещения электронов с π-орбиталей на σ-орбитали. Такая реакция называется **циклоприсоединением**. Обсудим механизм этой реакции.

Прежде всего рассмотрим орбитали, которые взаимодействуют при образовании новых связей. Разумно полагать, что реагенты сближаются так, чтобы эти орбитали могли взаимодействовать наилучшим образом.



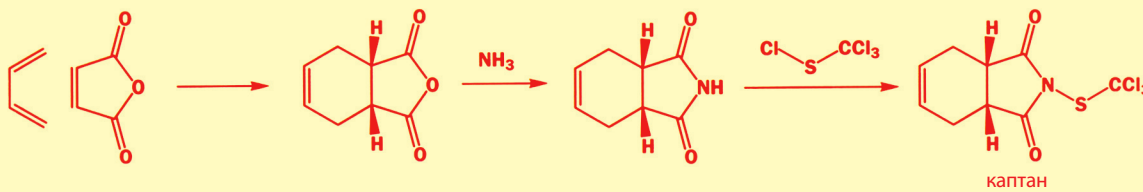
Показанные черным цветом *p*-орбитали и орбитали, показанные зеленым цветом, лучше подходят для образования новых σ-связей, а орбитали, выделенные коричневым цветом, могут образовать новую π-связь с противоположной стороны цикла. Так как это одностадийная реакция, в ней не образуется никаких интермедиатов, а переходное состояние имеет строение, изображенное далее.



Одна из причин, по которой реакция Дильса–Альдера происходит так легко, состоит в том, что в переходном состояним шесть π-электронов полностью делокализованы по шести центрам. Таким образом, переходное состояние является ароматическим по характеру и приобретает некоторую дополнительную стабилизацию, подобную стабилизации молекулы бензола. Его можно рассматривать как бензольный цикл, в котором имеются все его π-связи, но отсутствуют две σ-связи. Но эта простая картина не дает полного описания процесса. Мы вернемся к более подробному анализу орбиталей, после того как более полно рассмотрим детали протекания реакции.

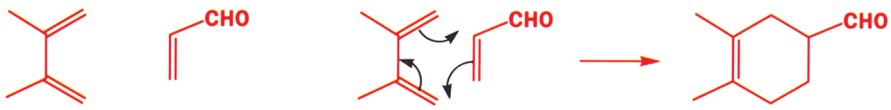
Каптан

Один из важных промеров промышленного применения реакции Дильса–Альдера – синтез сельскохозяйственного фунгицида каптана.

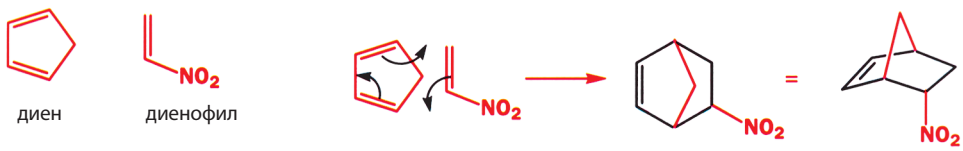


Общее описание реакции Дильса–Альдера

Реакции Дильса–Альдера протекают между сопряженным диеном и алкеном, обычно называемым диенофилом. Ниже приведено несколько примеров. В первом из них ациклический диен реагирует с простым ненасыщенным альдегидом, выступающим в качестве диенофила.

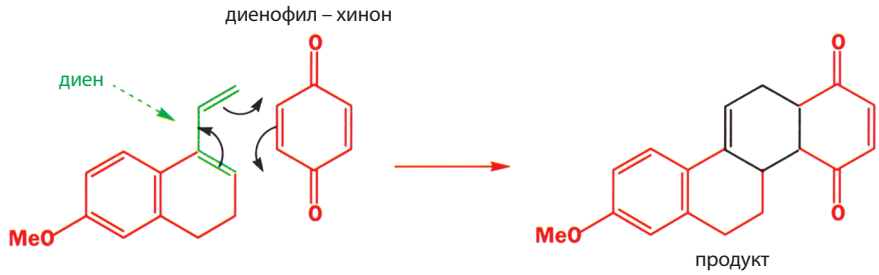


Механизм реакции такой же, как и обсуждавшийся выше, и в результате образуется новый цикл, содержащий двойную связь. Теперь рассмотрим реакцию между циклическим диеном и нитроалкеном.



Реакция приводит к продукту, строение которого точно соответствует первому изображению. Однако, поскольку образуется каркасная структура,

предпочтительнее второе изображение. Новый шестичленный цикл в обеих структурах выделен черным цветом. Теперь приведем более интересный пример, демонстрирующий, что эта удивительная реакция применима для быстрой сборки достаточно сложных молекул.

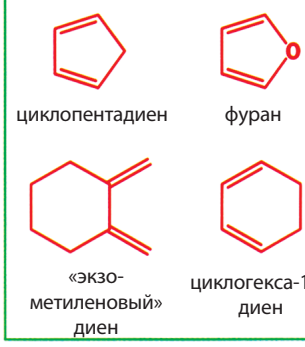


Диен

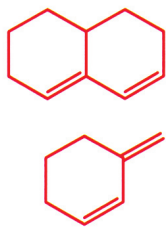
Диеновый компонент реакции Дильса–Альдера может быть ациклическим или циклическим и может содержать заместители различного типа. Существует только одно ограничение: диен должен быть способен принимать конформацию, показанную ранее при изображении механизма. Так, хотя бутадиен (по пространственным причинам) обычно предпочитает находиться в *s-транс*-конформации с двумя двойными связями, удаленными друг от друга как можно дальше, барьер вращения вокруг центральной σ-связи невелик (около 30 кДж/моль при комнатной температуре, см. гл. 18, т. 2). Поэтому вокруг нее легко происходит вращение, приводящее к менее предпочтительной, но более реакционноспособной *s-цис*-конформации.

► Обозначение «*s*» в терминах «*s-цис*» и «*s-транс*» относится к σ-связи. Оно показывает, что это конформация простой (single) связи, а не конфигурация двойной связи.

Диены, постоянно существующие в *s-цис*-конформации (очень легко вступают в реакцию Дильса–Альдера)



Диены, постоянно существующие в *s-транс*-конформации (не вступают в реакцию Дильса–Альдера)



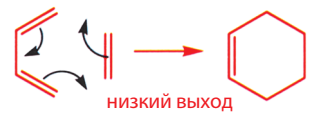
Циклические диены, которые постоянно находятся в *s-цис*-конформации, исключительно хороши для реакций Дильса–Альдера. Классический пример – циклопентадиен. Но циклические диены, которые постоянно находятся в *s-транс*-конформации и не могут принять *s-цис*-конформацию, вообще не вступают в реакцию Дильса–Альдера. Два конца таких диеновых систем слишком удалены друг от друга, чтобы реагировать с алкеном. Кроме того, в этом случае продукт реакции должен был бы содержать в новом шестичленном цикле *транс*-двойную связь, что невозможно. (В реакции Дильса–Альдера «старая» σ-связь в центре молекулы диена превращается в π-связь продукта, и конформация этой σ-связи становится конфигурацией новой π-связи в продукте реакции.)

• Диен

Диен должен иметь *s-цис*-конформацию.

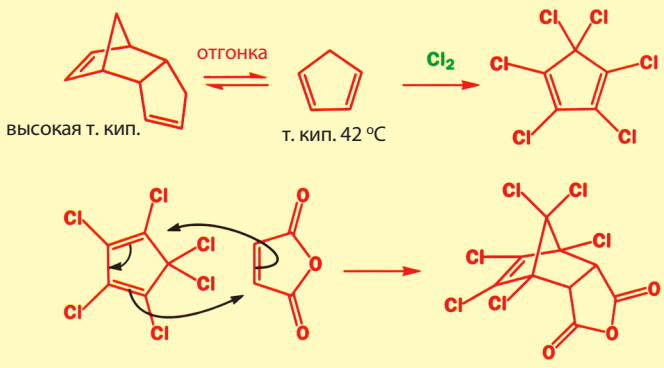
Диенофил

Все диенофилы, о которых шла речь выше, содержали электроноакцепторные группы, сопряженные с двойной связью. Это общая, хотя не исключительная особенность диенофилов в реакции Дильса–Альдера. Они должны иметь дополнительный сопряженный фрагмент: как минимум, фенильную группу или атом хлора. В противном случае циклоприсоединение не происходит. В учебниках часто приводят реакцию между бутадиеном и простым алкеном (и даже этиленом) в качестве общей схемы реакции Дильса–Альдера. Такая реакция протекает с очень низким выходом. При попытке присоединить к простому алкену даже такой реакционноспособный диен, как циклопентадиен, происходит димеризация диена. Одна молекула циклопентадиена вступает в реакцию как диен, а другая – как диенофил. При этом образуется показанная на схеме каркасная структура.

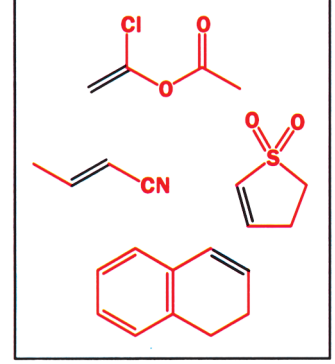


Циклопентадиен

Циклопентадиен получается в значительных количествах при перегонке нефти. При комнатной температуре он существует в виде димера, но при нагревании [вследствие увеличения вклада энтропийного фактора при более высоких температурах (гл. 13, т. 1)] может диссоциировать на две молекулы мономера. Циклопентадиен можно прохлорировать с образованием гексахлорциклопентадиена. Продукт реакции Дильса–Альдера этого диена с малеиновым ангидридом применяется в качестве гасителя пламени.



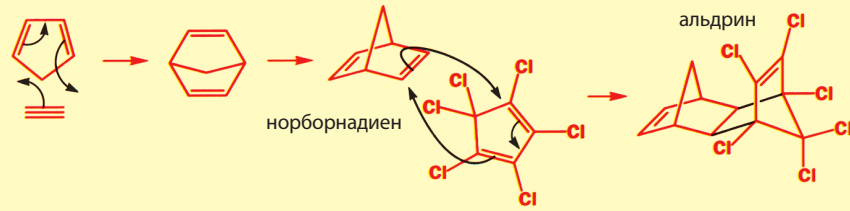
Некоторые диенофилы для реакции Дильса–Альдера



К простым алкенам, которые вступают в реакцию Дильса–Альдера, относятся сопряженные карбонильные соединения, непредельные нитросоединения, нитрилы, сульфоны, арилалкены, простые и сложные виниловые эфиры, галогеналкены и диены. Некоторые часто используемые алкены показаны на полях. В последнем примере с диеном реагирует изолированная двойная связь изображенного справа цикла, активированная сопряжением с изображенным слева ароматическим циклом. Но что в точности означает в этом случае «активированная»? Мы вернемся к этому вопросу ниже.

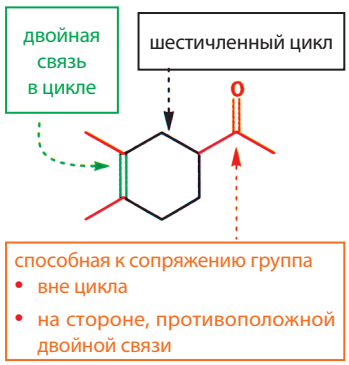
Дильдрин и альдрин

В 1950-х гг. было начато производство двух очень эффективных пестицидов – дильдрина и альдрина. По их названиям вы можете догадаться, что они были получены реакцией Дильса–Альдера. Альдрин синтезировали двумя последовательными реакциями Дильса–Альдера. В первой реакции циклопентадиен реагировал с ацетиленом с образованием высокосимметричной каркасной молекулы – норборнадиена (бицикло[2.2.1]гептадиена). Норборнадиен не является сопряженным диеном и поэтому не может принимать участие в реакции Дильса-Альдера как диен. Однако вследствие своей каркасной структуры он обладает достаточным напряжением и вступает в реакцию Дильса–Альдера с перхлорциклопентадиеном в качестве диенофила, образуя альдрин.



Этот продукт достаточно сложен по строению, но вы сможете увидеть, как он образуется, рассматривая две новые связи, выделенные на схеме черным цветом. Дильдрин – это эпоксид альдрина. Эти соединения, как и многие другие хлорорганические соединения, в конечном счете перестали использовать, поскольку было установлено, что хлорсодержащие фрагменты способны накапливаться в высоких концентрациях в жирах животных, занимающих места в вершинах цепей питания, например хищных птиц и человека.

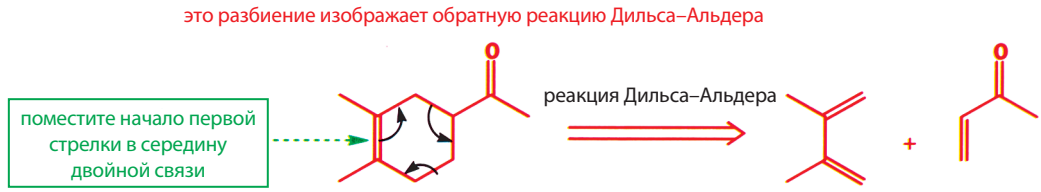
Распознавание продукта реакции Дильса–Альдера



Продукт

Распознать продукт реакции Дильса–Альдера просто. Посмотрите на шестичленный цикл, двойную связь в нем и способную к сопряжению группу на стороне цикла, противоположной по отношению к двойной связи. Эти три особенности строения указывают на то, что соединение, возможно, является продуктом реакции Дильса–Альдера.

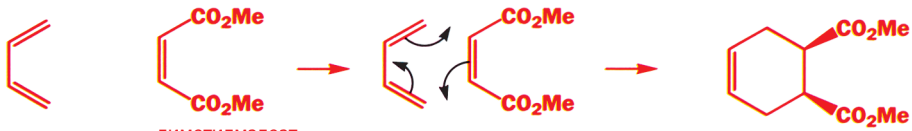
Простой путь определения, из каких исходных соединений получен этот продукт, состоит в разбиении молекулы, наиболее близком к реальной реакции из всех возможных. Чтобы найти такое разбиение, нарисуйте три стрелки по периметру циклогексенового цикла, поместив начало первой стрелки в середину двойной связи. При этом неважно, в какую сторону направлять стрелки.



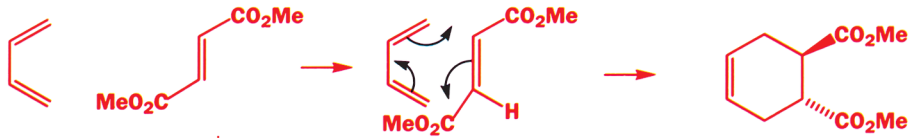
Способ проведения реакции максимально прост: совместное нагревание компонентов без растворителя или катализатора. Часто бывает необходимо нагревание до температуры около 100–150 °C. В случае летучих реагентов (как в данном примере) процесс проводят в запаянной ампуле.

Стереохимия

Реакция Дильса–Альдера стереоспецифична. Стереохимия диенофила, если он имеет геометрические изомеры, точно воспроизводится в продукте. Таким образом, диенофилы *цис*- и *транс*-конфигурации образуют различные диастереомеры продукта. Простой пример – эфиры малеиновой и фумаровой кислот.

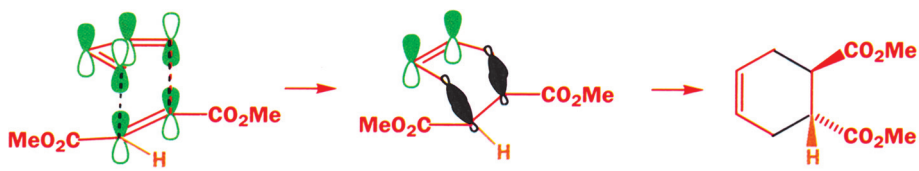


диметилмалеат



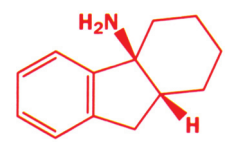
диметилфумарат

В обоих случаях сложноэфирные группы просто сохраняют свое относительное расположение. В первом случае они находятся в *цис*-положении в диенофиле и сохраняют *цис*-конфигурацию в продукте. Во втором случае они находятся в *транс*-положении в диенофиле и остаются в *транс*-конфигурации в продукте. Второй пример, возможно, выглядит менее убедительным, но вспомните, что диен в действительности подходит к молекуле диенофила сверху, как это изображено на схеме.

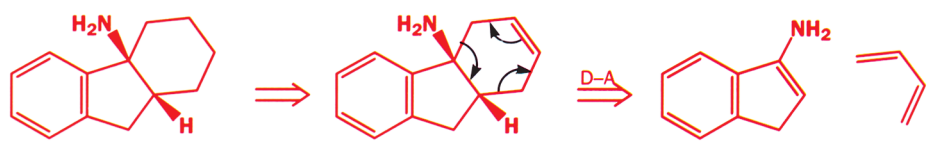


Одна из групп CO_2Me в переходном состоянии располагается под молекулой диена, и затем, когда молекула уплощается при образовании продукта, эта группа CO_2Me оказывается на нижней стороне цикла. Показанный оранжевым цветом атом водорода сохраняет *цис*-положение относительно группы CO_2Me.

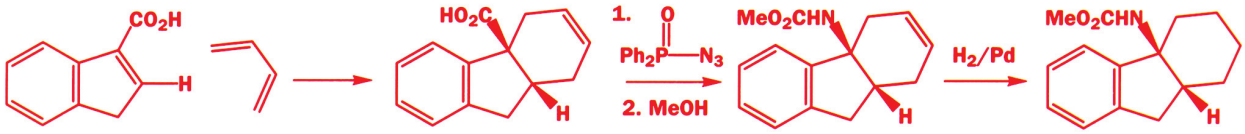
Компания Parke–Davis, занимающаяся иследованием лекарственных препаратов для лечения паралича, предложила интересное использование стереохимии исходного диенофила. Необходимо было синтезировать соединения, относящиеся к классу трициклических аминов. Эти соединения не выглядят похожими на продукты реакций Дильса–Альдера. Однако, если мы введем в шестичленный цикл двойную связь, разбиение по реакции типа Дильса–Альдера (D–A) становится возможным.



потенциальный препарат для лечения паралича



Бутадиен – подходящий диен для такой реакции, но енамин представляет собой плохой диенофил. Электроноакцепторная группа при двойной связи, например карбонильная или нитрогруппа, была бы более предпочтительна. На практике можно использовать диенофил, содержащий любую из этих групп. Так, карбоксильную группу можно затем превратить в аминную в результате перегруппировки под действием Ph_2PON_3 (см. гл. 40).

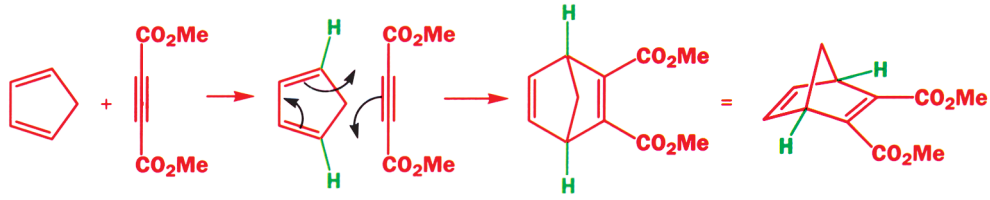


► Вы можете добавить реакцию Дильса–Альдера к вашему мысленному списку реакций, которые можно использовать для получения чистых диастереомеров из чистых геометрических изомеров (см. гл. 34).

Конденсированные циклы должны быть *цис*-сочлененными, поскольку циклический диенофил может содержать только *цис*-двойную связь. Двойную связь в продукте превращают в одинарную гидрированием. Данный пример показывает, насколько полезна реакция Дильса–Альдера для получения насыщенных циклов, особенно в тех случаях, когда необходимо контролировать стереохимию.

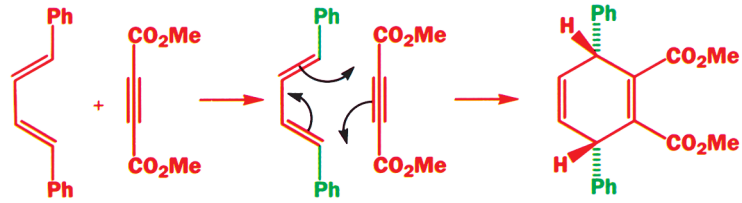
Стереохимия диена

Диен может иметь *цис,цис*-, или *цис,транс*- (в случае несимметричных диенов таких изомеров два), или *транс,транс*-конфигурацию. Мы рассмотрим каждый их таких диенов в их реакции с одним и тем же диенофилом, ацетилендикарбоксилатом, поскольку при этом не будет возникать вопроса относительно стереохимии диенофила. Начнем с рассмотрения *цис,цис*-диена, что легко сделать, если выбрать циклический диен.



Диен имеет заместители двух типов: на внутренней стороне и на внешней. Внутренние заместители – это мостиковая CH_2-группа. В результате реакции она остается в молекуле в том же положении (см. схему). Два показанных зеленым цветом атома водорода на внешней стороне исходного диена также остаются на внешней стороне продукта. На схеме они находятся внизу нового шестичленного цикла.

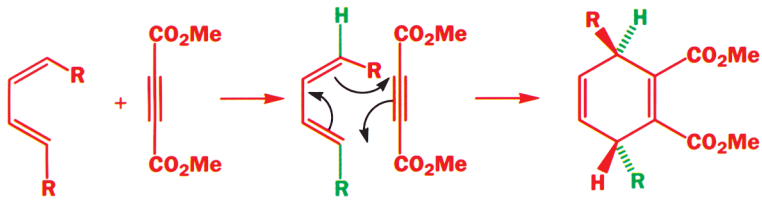
В случае *транс, транс*-диена мы просто меняем местами заместители в двух положениях. В данном примере мы меняем местами Ph и H и помещаем атомы H в те положения, где в предыдущем примере находилась CH_2-группа. Вот эта реакция.



Показанные зеленым цветом группы Ph в продукте оказываются в тех положениях, в которых были атомы водорода в первом примере, т. е. на нижней стороне нового шестичленного цикла, а атомы водорода – на верхней стороне цикла. На первый взгляд может показаться странным, что *транс,транс*-диен образует продукт, в котором две фенильные группы находятся в *цис*-положении. Другой способ объяснения этих двух реакций состоит в рассмотрении их симметрии. Оба реагента имеют плоскость симметрии. Продукты реакции также

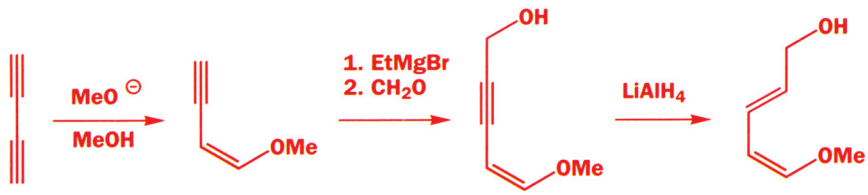
должны иметь эту плоскость симметрии, поскольку реакция согласованная и значительных перемещений заместителей не происходит. Пунктирная линия черного цвета на схеме показывает плоскость симметрии, перпендикулярную плоскости бумаги.

Случай *цис,транс*-диена встречается реже, чем два других случая, но известны и такие реакции. Здесь нет плоскости симметрии, и два заместителя в результате реакции оказываются расположенными с противоположных сторон нового шестичленного цикла.



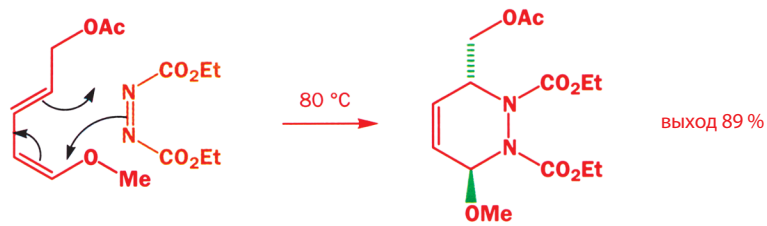
Группа R, показанная на схеме красным цветом, как может показаться, мешает протеканию реакции. Но в действительности диенофил приближается к диену не в плоскости его кратных связей, а под ней. Трудно найти пример подобной стереохимии среди тех реакций, которые мы изучали до сих пор, что частично связано с трудностью получения *E,Z*-диенов. Хороший способ их получения – две последовательные реакции, описанные в гл. 31 при рассмотрении получения двойных связей заданной геометрии: сначала получают двойную связь *цис*-конфигурации присоединением метанола к бутадиину, а затем – *транс*-двойную связь восстановлением с помощью $LiAlH_4$ промежуточно образующегося ацетиленового спирта.

▪ Механизм этой реакции приведен в т. 2 на сс. 473 и 474.



Ацетат полученного таким путем спирта используется в реакции Дильса–Альдера в комбинации с интересным диенофилом DEAD (диэтиловым эфиром азодикарбоновой кислоты, который показан на схеме оранжевым цветом).

▪ DEAD – ключевой компонент реакции Мицунобу (см. с. 585, т. 1).



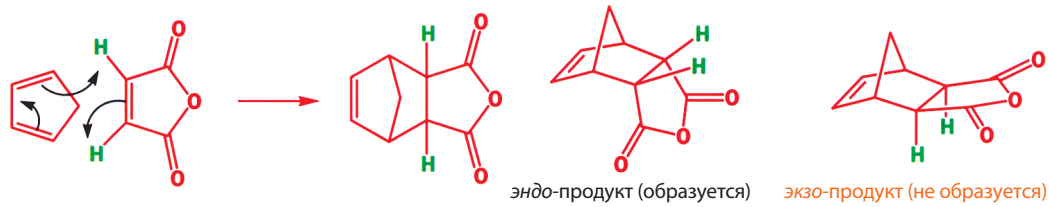
выход 89 %

Продукт образуется с великолепным выходом, и, как можно было предсказать, содержит заместители в *транс*-положении. Пусть вас не вводит в заблуждения показанная на схеме стереохимия DEAD: на самом деле она не имеет значения, и амидные атомы азота в продукте являются плоскими.

Теперь рассмотрим наиболее интересный случай, когда необходимо учитывать стереохимию и диена, и диенофила.

эндо-Правило в реакциях Дильса–Альдера

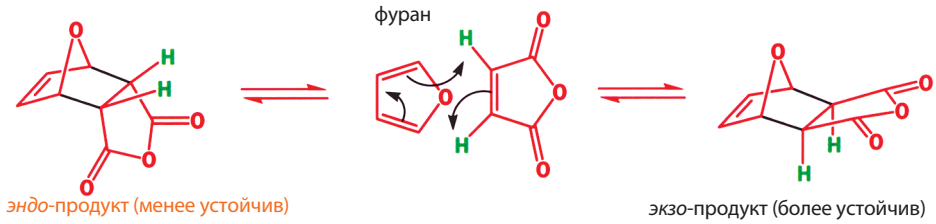
Это правило проще всего проиллюстрировать на примере реакции, в которой и диен, и диенофил представляют собой циклические молекулы. Все двойные связи тогда имеют *цис*-конфигурацию, и легко проследить стереохимию. Одной из самых известных является реакция Дильса–Альдера между циклопентадиеном и малеиновым ангидридом, в которой в принципе могут образоваться два продукта и оба соответствуют рассмотренным нами до этого момента правилам.



► Обозначения *эндо* и *экзо* описывают взаимное расположение в пространстве карбонильных групп диенофила и вновь образовавшейся двойной связи в середине «старой» молекулы диена. Если они находятся в продукте с одной и той же стороны, то они имеют ***эндо***-расположение (внутренняя сторона), а если они находятся с противоположных сторон, то они имеют ***экзо***-расположение (наружная сторона).

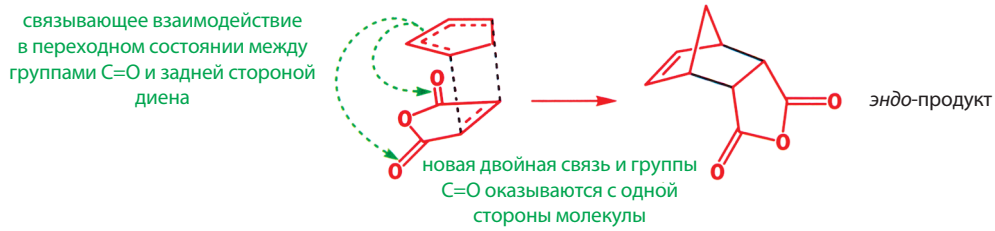
Два показанных зеленым цветом атома водорода в продукте должны иметь *цис*-расположение, но таких продуктов с атомами водорода, находящимися в *цис*-положениях, возможно два. Они называются *экзо* и *эндо*.

В действительности продуктом реакции является *эндо*-замещенное соединение. Реакция показательна не только тем, что образуется только один диастереомер, то также тем, что образующийся диастереомер – менее стабильный из двух возможных. Откуда мы знаем это? Если реакция Дильса–Альдера обратима и протекает в условиях термодинамического контроля, то вместо *эндо*-продукта образуется *экзо*-продукт. Хорошо известен пример замещения циклопентадиена на фуран в реакции с тем же самым диенофилом.

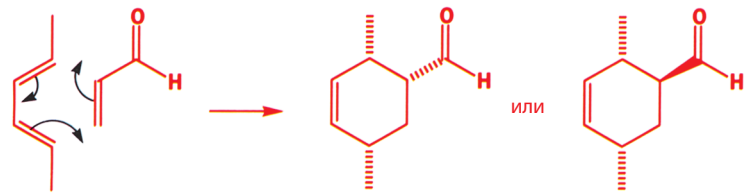


Почему же *экзо*-продукт более устойчив? Посмотрим снова на эти две структуры. Слева на схеме молекулы имеются два мостика между концами новых связей (выделены черным цветом): одноуглеродный и двухуглеродный. Пространственные затруднения меньше, если ангидридный цикл заслоняет одноуглеродный мостик (одноатомный).

эндо-Продукт менее стабилен, чем *экзо*-продукт, и все же он предпочтительно образуется в необратимой реакции Дильса–Альдера. Следовательно, это должен быть кинетический продукт реакции. Он образуется в результате связывающего взаимодействия между карбонильными группами диенофила и развивающейся π-связью на противоположной стороне диена. (Показанные черным цветом связи – это новые σ-связи между двумя реагентами.)



К такому же результату приводит реакция ациклических диена и диенофила: обычно предпочтительно образуется один диастереомер, причем тот, в котором карбонильная группа диенофила наиболее приближена к развивающейся π-связи на противоположной стороне диена. Ниже приведен один такой пример.



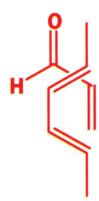
На основании вышеизложенного можно ожидать, что две метильные группы в продукте будут иметь *цис*-положение относительно друг друга. Единственным вопросом остается стереохимия альдегидной группы: направлена она вверх или вниз? Альдегид должен быть *эндо*-продуктом, но какое это соединение в данном случае? Самый простой способ ответить на этот вопрос – построить трехмерное изображение процесса сближения реагентов при протекании реакции. Ниже показан один из способов, как это можно сделать.

1. Изобразите механизм реакции и строение продуктов так, чтобы увидеть способ протекания и результат реакции. Обозначьте, если хотите, известную стереохимию.

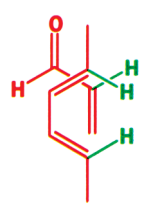
▪

Это мы уже сделали.

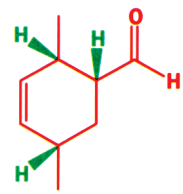
2. Изобразите обе молекулы в плоскости бумаги так, чтобы диен находился сверху и карбонильная группа диенофила располагалась под диеновой системой, так как в таком случае она будет ближе всего к развивающейся π-связи.



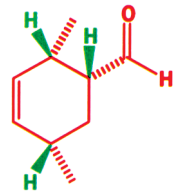
3. Теперь изобразите все атомы водорода при тех атомах углерода, из которых образуются асимметрические центры (показаны на схеме зеленым цветом).



4. Изобразите структуру продукта реакции. Все заместители, которые на предыдущей схеме «смотрели» вправо, находятся с одной стороны новой молекулы. Это означает, что все «зеленые» атомы водорода находятся в *цис*-положении относительно друг друга.



5. Изобразите конечную структуру продукта реакции с указанием стереохимии всех остальных заместителей. Это – *эндо*-продукт реакции Дильса–Альдера.



Если вам удобнее, то можно строить трехмерное изображение сближения реагентов так, как мы делали это в начале данной главы. Можете также использовать только что рассмотренный метод. Не важно, какой способ изображения вы выберете, если он позволит вам верно определить структуру *эндо*-продукта в любой конкретной реакции Дильса–Альдера.

Некоторые пояснения

Теперь сформулируем ряд пока необъясненных результатов.

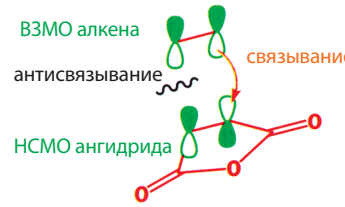
- Почему реакция Дильса–Альдера протекает так легко?
- Почему диенофил должен иметь сопряженную группу?
- Почему стереохимия каждого компонента реакции сохраняется?
- Почему *эндо*-продукт кинетически предпочтителен?

Более того, требует объяснения и тот факт, что реакция Дильса–Альдера протекает просто при нагревании, тогда как попытки присоединения простых алкенов (а не диенов) к малеиновому ангидриду терпят неудачу при нагревании, но успешны при облучении УФ-светом.

Мы объясним все это ниже, используя граничные молекулярные орбитали. Среди всех типов органических реакций перициклические реакции наиболее сильно контролируются орбитальными взаимодействиями. Развитие идей контроля перициклических реакций взаимодействием орбиталей – одно из величайших достижений современной теоретической химии. Это красивая и удобная теория, базирующаяся на очень простых принципах.

Описание циклоприсоединения в терминах граничных орбиталей

При ионных реакциях циклизации (см., например, реакцию лактонизации, описанную в начале этой главы) образуется одна новая ключевая связь. Для ее образования необходимо взаимодействие одной заполненной орбитали и одной свободной (вакантной) орбитали. Но в циклоприсоединении две новые связи образуются одновременно. Необходимо расположить две заполненные *p*-орбитали и две свободные *p*-орбитали таким образом, чтобы они могли взаимодействовать и соответствовали друг другу по симметрии. Посмотрите, что произойдет, если изобразить орбитали, участвующие в показанной выше реакции. Будем использовать ВЗМО (π) алкена и НСМО (π*) двойной связи ангидрида.

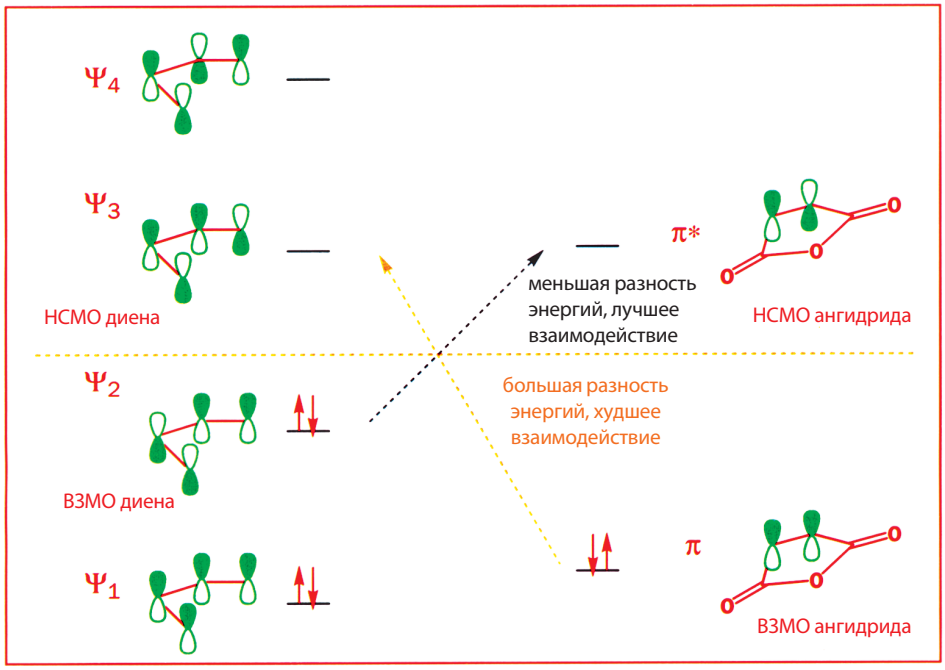


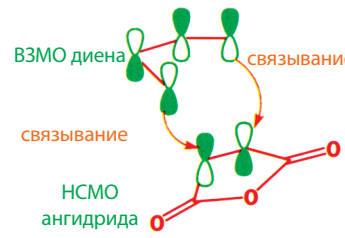
Эта комбинация является связывающей на одном конце, но антисвязывающей (разрыхляющей) на другом, и поэтому реакция циклоприсоединения не будет протекать. Очевидно, не поможет и использование другой пары ВЗМО/НСМО, так как они будут иметь такую же несовпадающую симметрию.

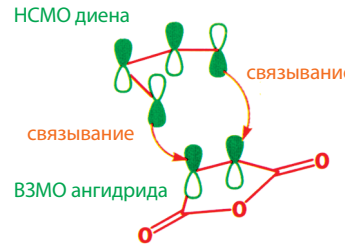
Теперь посмотрим, что произойдет, если заменить алкен на диен. Мы снова используем НСМО электронодефицитной двойной связи ангидрида.

В этом случае симметрия правильная, поскольку и ВЗМО диена (ВЗМО диена – это Ψ_2), и НСМО диенофила имеют в середине узел. Если бы мы попробовали использовать противоположный набор орбиталей – НСМО диена и ВЗМО диенофила, то их симметрия по-прежнему осталась бы подходящей для протекания реакции.

Теперь НСМО диена содержит два узла и имеет такую же симметрию, как и не содержащая узлов ВЗМО диенофила. Таким образом, любая комбинация граничных орбиталей подходит для протекания реакции. Фактически в большинстве реакций Дильса–Альдера реагируют электронодефицитный диенофил и электроноизбыточный диен, и поэтому предпочтительнее первый вариант. Электронодефицитный диенофил имеет низкую по энергии НСМО, а электроноизбыточный диен – высокую по энергии ВЗМО. Эти орбитали могут наилучшим образом взаимодействовать в переходном состоянии. Энергетическая диаграмма взаимодействия диена и диенофила выглядит следующим образом.







> Если необходимо, то вспомните орбитали сопряженных π-систем. Для этого перечитайте гл. 7 (т. 1).

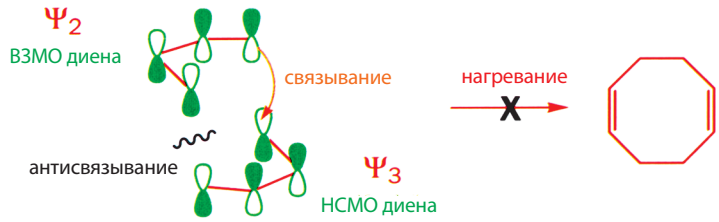
► Более редкий тип – **реакция Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями**, в которой диенофил содержит электронодонорные группы, а диен – сопряженные электроноакцепторные группы. В этих реакциях взаимодействуют ВЗМО диенофила и НСМО диена. Орбитали в такой комбинации также соответствуют друг другу по симметрии.

Вот почему для легкого протекания реакции Дильса–Альдера обычно используют диенофил с сопряженными функциональными группами (мезомерными акцепторами). Диены быстро реагируют с электрофилами, поскольку их ВЗМО имеет относительно высокую энергию. Но простые алкены имеют относительно высокую по энергии НСМО и поэтому плохо реагируют с нуклеофилами. Наиболее эффективное модифицирование, которое можно провести, заключается в понижении энергии НСМО алкена путем сопряжения двойной связи с электроноакцепторной группой, например карбонильной или нитрогруппой. Поэтому основной тип реакций Дильса–Альдера – реакции между электроноизбыточными диенами и электронодефицитными диенофилами.

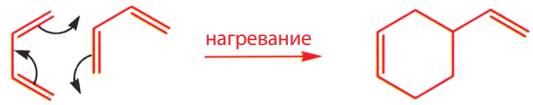
Димеризация диенов в реакциях циклоприсоединения

Поскольку диены имеют относительно высокую по энергии ВЗМО и низкую по энергии НСМО, они должны легко вступать в реакции циклоприсоединения сами с собой. И это действительно так. Но такие реакции никогда не приводят к образованию восьмичленного цикла в одну стадию (хотя такой процесс можно осуществить фотохимически или при катализе переходными металлами, как вы увидите немного позднее).

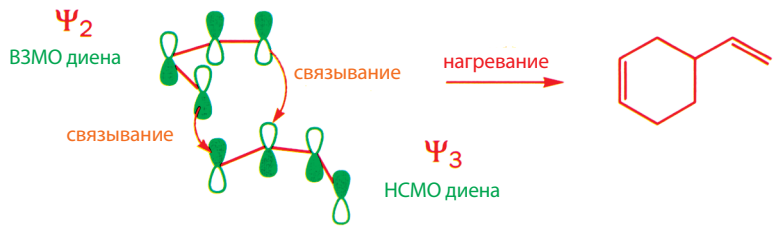
Невозможность протекания димеризации с образованием циклооктадиенов можно было бы предсказать, поскольку при этом взаимодействующие орбитали имели бы неподходящую симметрию, как и в случае димеризации алкенов.



Диен димеризуется, но в результате протекания реакции Дильса–Альдера.



Одна молекула диена вступает в реакцию в качестве диенофила. В этом случае симметрия орбиталей снова является приемлемой.

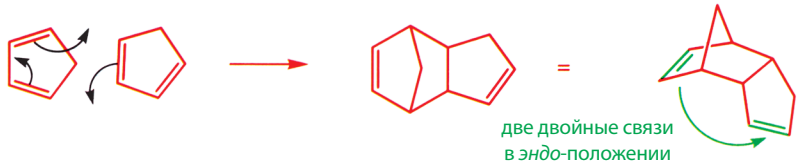


- **Подсчет числа π-электронов**
  - Циклоприсоединение, *протекающее* термически, например реакция Дильса–Альдера, имеет «ароматическое» переходное состояние, включающее $(4n+2)$π-электронов.
  - Реакции циклоприсоединения, которые *не протекают* термически, например димеризация алкенов или диенов, имеют «антиароматическое» переходное состояние с $4n$ π-электронами.

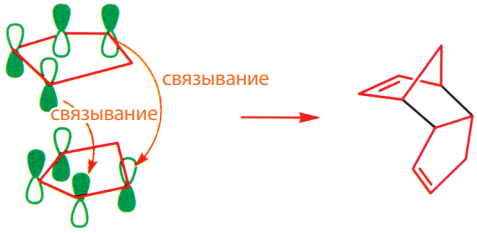
Более подробное рассмотрение реакции Дильса–Альдера

Орбитальное объяснение *эндо*-правила в реакциях Дильса–Альдера

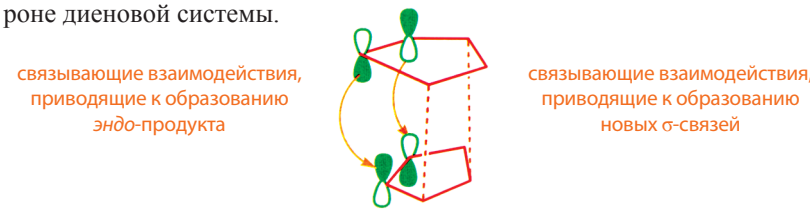
При объяснении образования *эндо*-продукта мы будем использовать в качестве диенофила диен. Диен – хорошая модель разнообразных диенофилов, поскольку диенофил должен содержать способную к сопряжению группировку, а двойная связь – простейшая из них. Для рассмотрения удобнее выбрать циклический диен циклопентадиен. Мы уже приводили эту реакцию ранее, и тогда мы лишь установили наличие способствующего протеканию реакции электронного взаимодействия между сопряженной группировкой диенофила и противоположной стороной диеновой системы, приводящее к образованию *эндо*-продукта.



Если теперь изобразить взаимодействие граничных орбиталей двух реагентов в ходе реакции, то становится очевидным, что образование двух новых связей возможно, поскольку орбитали соответствуют друг другу по симметрии.



Теперь рассмотрим такую же диаграмму, но заменим орбитали, которые взаимодействуют с образованием новых σ-связей, пунктирными линиями оранжевого цвета, и рассмотрим, что происходит на противоположной стороне диеновой системы.

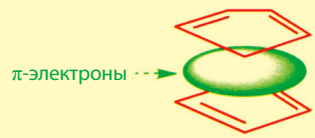


Орбитали, взаимодействующие на дальней стороне диеновой системы, также соответствуют друг другу по симметрии. Это взаимодействие не приводит к образованию каких-либо новых связей, но оно отражается на стереохимии продукта реакции. *эндо*-Продукт образуется предпочтительно вследствие наличия этого взаимодействия через пространство между орбиталями, хотя новые связи и не образуются.

Энтропия и *эндо*-правило

Другой путь объяснения *эндо*-селективности состоит в рассмотрении энтропии реакции циклоприсоединения. Чтобы две связи могли образовываться одновременно, требуется очень точная взаимная ориентация двух молекул. Эти реакции имеют большие отрицательные энтропии активации (гл. 41). Поскольку два компонента располагаются один над другим, переходное состояние должно быть упорядоченным. К первоначальной ассоциации двух молекул может приводить притяжение через пространство их ВЗМО/НСМО. Структуру, образующуюся при этой первоначальной ассоциации, можно сравнить с сэндвичем со слишком большим слоем майонеза между двумя ломтиками хлеба. Циклопентадиеновые кольца – это ломтики хлеба, а электроны – начинка, которая «склеивает» их вместе, но позволяет «ломтикам» вращаться относительно друг друга до тех пор, пока атомы не расположатся подходящим образом для образования связей.

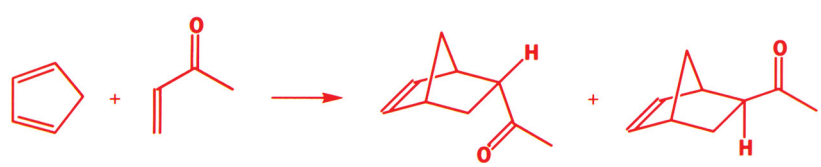
Вращение вокруг вертикальной оси, проходящей через центр сэндвича, рано или поздно приводит к такому расположению атомов относительно друг друга, при котором возможно образование связи. В этот момент противоположные стороны циклов все еще остаются склеенными друг с другом «майонезом», и в результате получается *эндо*-продукт.



Растворитель в реакции Дильса–Альдера

Мы обсуждали некоторые эффекты растворителя в гл. 13, а теперь рассмотрим влияние природы растворителя, используемого в реакции Дильса–Альдера. Для протекания реакции Дильса–Альдера растворитель не требуется, поэтому часто два реагента просто смешивают и нагревают. Растворитель можно использовать, но, поскольку реакция не протекает через ионные интермедиаты, кажется очевидным, что природа растворителей неважна (годится любой растворитель, в котором растворяются оба реагента). Это, в общем, верно, и часто лучшими оказываются углеводородные растворители.

Однако в 1980-х гг. было сделано необычное открытие. Вода, наименее подходящий растворитель для большинства органических реакций, сильно ускоряла протекание реакции Дильса–Альдера. Реакцию ускоряли даже небольшие добавки воды в органические растворители. И это еще не все. *эндо*-Селективность таких реакций часто превышала аналогичную селективность реакции, проводимой в отсутствие растворителя или в углеводородном растворителе (табл. 35.1). Приведем один простой пример.



эндо-продукт *экзо*-продукт

Таблица 35.1

Растворитель	Относительная скорость	Соотношение *экзо*:*эндо*
Углеводород (изооктан)	1	80:20
Вода	700	96:4

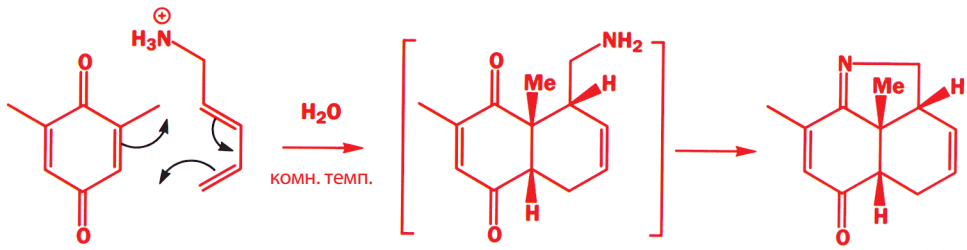
Предполагают, что молекулы реагентов, не будучи растворимыми в воде, под действием воды слипаются вместе в маслянистые капли и вынужденно оказываются в тесной близости. Вода в сущности не является растворителем – это практически анти-растворитель!

Иногда в реакциях Дильса–Альдера, проводимых в воде, используют водорастворимые диены. Такие реакции также протекают очень эффективно. В этих условиях хорошо реагируют натриевые соли карбоновых кислот и протонированные амины. Предположительно, полярный конец молекулы находится в воде, но сам диеновый фрагмент располагается внутри капель масла, образованных диенофилом. В приведенном ниже примере аминодиен реагирует с хиноном в качестве диенофила.

водорастворимые диены

растворим в основных растворах

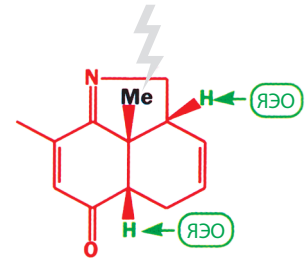
растворим в кислых растворах



выход 98 %

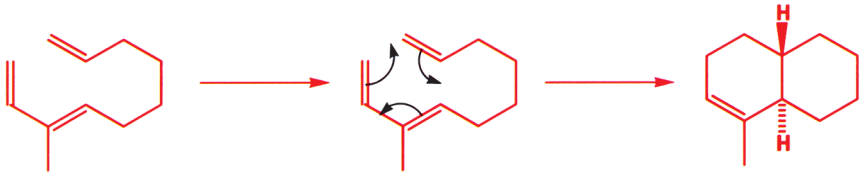
В этой реакции был получен с практически количественным выходом чистый регио- и стереоизомер, стереохимия которого была определена методом спектроскопии ЯМР с использованием ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО, гл. 32). Облучение показанной на схеме черным цветом метильной группы в центре молекулы дает значительные ЯЭО на двух показанных зеленым цветом атомах водорода, которые, следовательно, располагаются на той же стороне молекулы, что и метильная группа.

облучение



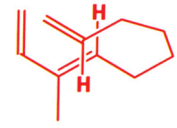
Внутримолекулярные реакции Дильса–Альдера

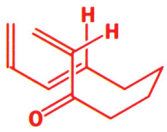
Когда диен и диенофил представляют собой части одной молекулы, не так важно, чтобы они удерживались вместе связывающими взаимодействиями через пространство, и поэтому часто оказывается предпочтительным образование *экзо*-продукта. Обычно селективность внутримолекулярний реакции Дильса–Альдера определяется не *эндо*-правилом, а просто пространственными требованиями.



■ Региоселективность реакций Дильса–Альдера мы обсудим позже в этой главе (с. 23).

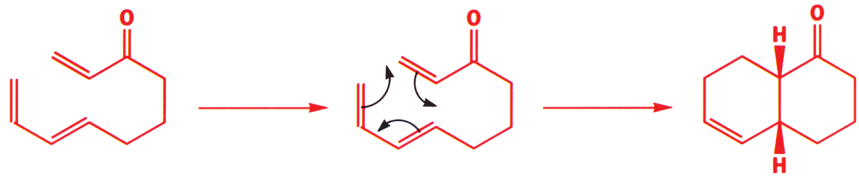
Протекает только показанная на схеме реакция, поскольку она является внутримолекулярной. Здесь нет сопряженных групп, присоединенных к диенофилу, и поэтому нет орбиталей, которые могли бы взаимодействовать с тыльной стороной диеновой системы. Молекула просто складывается способом, наиболее предпочтительным по пространственным соображениям (как показано на полях, связывающие диен и диенофил углеродные цепи принимают кресловидную конформацию), и это приводит к образованию *транс*-конденсированных циклов.





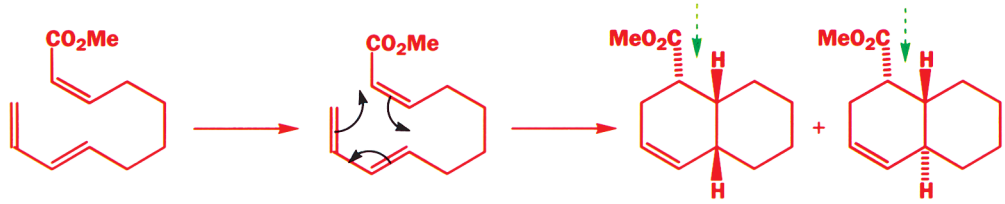
В следующем примере диенофил содержит сопряженную карбонильную группу. В этом случае образуется менее стабильная *цис*-конденсированная циклическая система, поскольку молекула имеет возможность сложиться таким образом, чтобы карбонильная группа взаимодействовала связывающим образом с тыльной стороной диена. При таком взаимодействии углеродная цепь, связывающая диен и диенофил, принимает конформацию, близкую к конформации ванны.

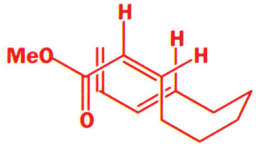
► Если внимательно рассмотреть, каким образом происходит реакция Дильса–Альдера, то можно заметить, что образующийся цикл сначала *всегда* имеет конформацию, близкую к конформации ванны. Это особенно хорошо видно при рассмотрении моделей.



Однако, если диенофил содержит сопряженную группу при другом углеродном атоме двойной связи, реакция не стереоселективна.

стереоспецифичное присоединение: CO_2Me и H имеют *транс*-конфигурацию в обоих продуктах



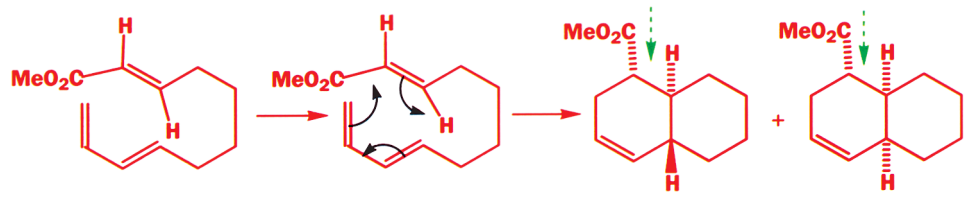


эндо-складывание молекулы, приводящее к образованию *цис*-алкена

Диенофил с двойной связью *цис*-конфигурации присоединяется стереоспецифично: группа CO_2Me в каждом продукте располагается в *цис*-положении относительно алкильной цепи (и, следовательно, в *транс*-положении к атому H). Но получается смесь *экзо*- и *эндо*-продуктов в соотношении 50:50. Очевидно, это является результатом каких-то неблагоприятных взаимодействий в переходном состоянии *эндо*-присоединения, которое в этом случае приводит к образованию *цис*-конденсированной циклической системы.

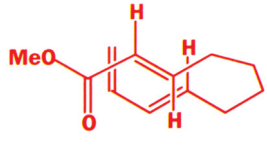
Аналогично в случае *транс*-алкена образуются два продукта, и каждый из них сохраняет *транс*-геометрию диенофила. Но здесь также получается смесь *эндо*- и *экзо*-продуктов в соотношении 50:50.

стереоспецифичное присоединение: CO_2Me и H имеют *цис*-конфигурацию в обоих продуктах



47 % *эндо*-продукт

45 % *экзо*-продукт



эндо-складывание молекулы, приводящее к образованию *транс*-алкена

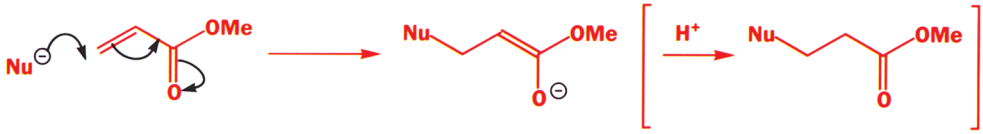
При способе «складывания» молекулы, необходимом для образования *эндо*-продукта, очевидно, также возникает какая-то проблема. По-видимому, или карбонильная группа сложного эфира слишком удалена от диеновой системы, чтобы эффективно взаимодействовать с ней, или просто преимущества *экзо*-расположения не так значимы во внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера.

• Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера

Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера может приводить, а может и не приводить к образованию *эндо*-продукта! Получается или *экзо*-, или *эндо*-продукт, или их смесь.

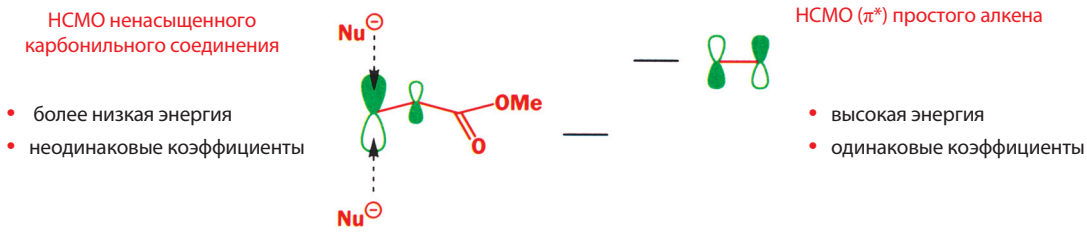
Региоселективность реакций Дильса–Альдера

Соединения, которые мы теперь называем диенофилами, активно обсуждались в гл. 10, 23 и 29. В этих главах мы называли их **акцепторами Михаэля**, поскольку они представляли электрофильные компоненты в реакциях сопряженного присоединения. К β-углеродному атому этих алкенов могут также присоединяться нуклеофилы, и продуктами таких реакций являются стабильные еноляты. Обычные алкены не реагируют с нуклеофилами.



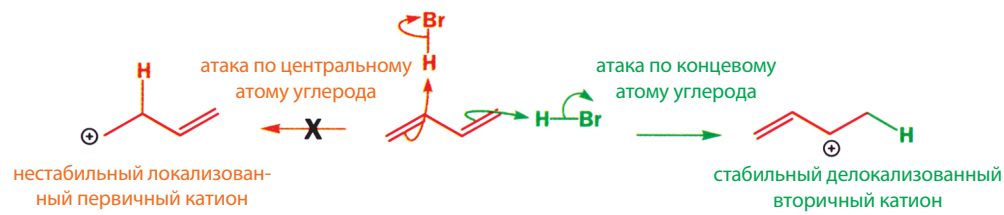
В терминах граничных орбиталей присоединение нуклеофилов к акцепторам Михаэля объясняется следующим образом. Сопряжение двойной связи C=C с карбонильной группой понижает энергию НСМО (π*-орбиталь алкена) и одновременно искажает ее таким образом, что коэффициент на β-углеродном атоме становится больше, чем на α-углеродном атоме. Нуклеофилы сближаются с сопряженным алкеном вдоль оси большей *p*-орбитали на β-углеродном атоме

▪ Это обсуждалось в гл. 10 (т. 1).

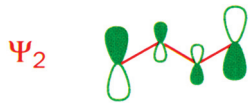


Эта же особенность может обеспечивать региоселективность реакции Дильса–Альдера. В ней участвует та же самая орбиталь диенофила, и если ВЗМО диена также несимметрична, то региоселективность реакции будет определяться образованием связи между атомами, на которых взаимодействующие орбитали имеют наибольшие коэффициенты.

На что следует обратить внимание, рассматривая искажение ВЗМО диена? При взаимодействии диена с электрофилом реакция протекает по положению, в котором ВЗМО имеет наибольший коэффициент. Рассмотрим атаку HBr на диен. Можем ожидать атаку по концу диеновой системы, поскольку она приводит к наиболее устойчивому из возможных катионов, аллильному катиону, в качестве интермедиата.



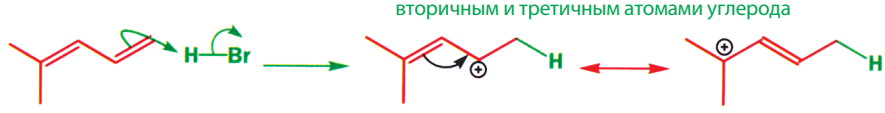
ВЗМО бутадиена



В орбитальных терминах атака происходит по концу диеновой системы, поскольку коэффициент ВЗМО здесь самый большой. Просто взгляните на ВЗМО бутадиена (Ψ_2), чтобы увидеть это.

Поэтому не является неожиданностью то, что диены реагируют в реакции Дильса–Альдера по своим концевым атомам углерода. Но предположим, что эти два конца различны. Как пойдет реакция в этом случае? Мы можем опять использовать в качестве простой аналогии реакцию с HBr. Присоединение HBr к несимметричному диену протекает с образованием в качестве интермедиата более устойчивого из двух возможных аллильных катионов.

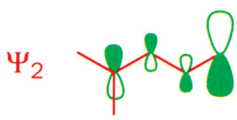
более устойчивый аллильный катион, в котором заряд делокализован между вторичным и третичным атомами углерода



менее устойчивый аллильный катион, в котором заряд делокализован между вторичным и первичным атомами углерода

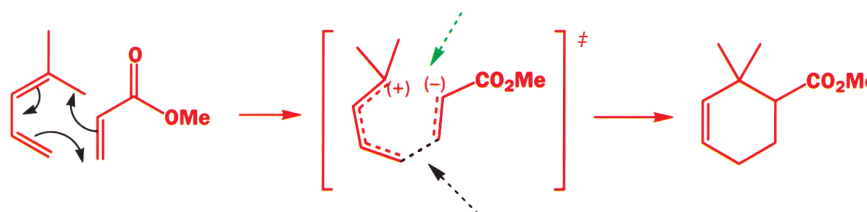
В орбитальных терминах это ясно показывает, что, поскольку реакция идет по концевому атому углерода, ВЗМО диена искажена таким образом, что концевой атом имеет наибольший коэффициент.

ВЗМО 1,1-диметилбутадиена



Когда в реакцию Дильса–Альдера вступают несимметричный диен и несимметричный диенофил, реакция протекает несимметрично. Она остается согласованной, но в переходном состоянии образование связи между теми атомами каждого из компонентов, которые имеют наибольшие коэффициенты взаимодействующих орбиталей, несколько опережает образование другой связи. Это определяет региоселективность реакции.

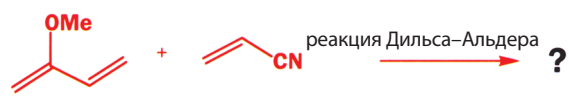
меньшая степень образования связи в переходном состоянии



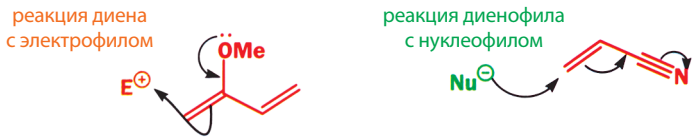
образование связи в переходном состоянии практически завершено

> Вполне допустимо использовать известную региоселективность химических реакций для оценки величины орбитальных коэффициентов. В химии экспериментальные данные часто используются для построения теоретических утверждений. Результаты расчета энергии ВЗМО и орбитальных коэффициентов несимметричных диенов приводят к тем же самым выводам.

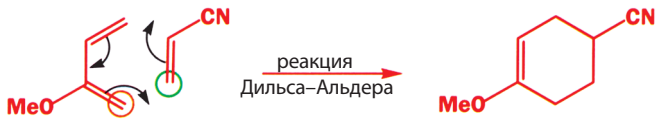
Простейший способ определить, какой продукт будет получаться, состоит в следующем: изобразите для реакции «ионный» постадийный механизм и установите, какой конец диена будет реагировать с каким концом диенофила. Конечно, этот постадийный механизм не вполне корректен, но он позволяет правильно предсказать ориентации реагентов. После этого можно изобразить правильный механизм. В качестве примера рассмотрим диен, имеющий заместитель при центральном атоме углерода. Схема реакция приведена ниже.



Прежде всего определим, по какому углеродному атому диен будет реагировать в качестве нуклеофила и по какому углеродному атому диенофил будет реагировать в качестве электрофила.

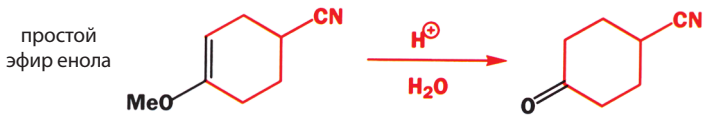


Теперь изобразим реагенты в правильной ориентации, чтобы образовалась связь между этими двумя атомами, и изобразим согласованную реакцию Дильса–Альдера.



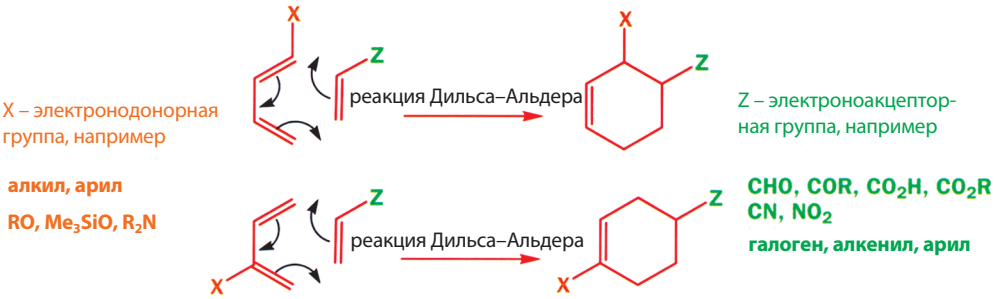
▪ Две окружности на схеме показывают атомы с наибольшими коэффициентами ВЗМО и НСМО.

Это важная реакция, поскольку продукт представляет собой эфир енола. Его можно гидролизовать до кетона водным раствором кислоты (см. гл. 21).



Вывод: региоселективность реакций Дильса–Альдера

Важнейшими соединениями, вступающими в реакцию Дильса–Альдера, являются диены с электронодонорными группами (X) на одном из концов или в центре диеновой системы и диенофилы с электроноакцепторными группами (Z) при кратной связи. Они реагируют с образованием показанных на схеме ниже продуктов.



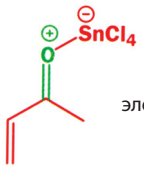
• Полезное мнемоническое правило

Если вы предпочитаете запомнить правило, можно использовать следующее:

- Реакция Дильса–Альдера – это циклоприсоединение, в ароматическом переходном состоянии которого заместители занимают *орто*- и *пара*-положения

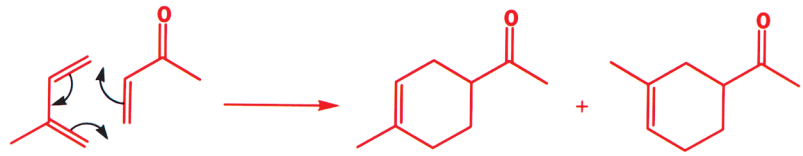
Это правило верно предсказывает образование двух показанных выше продуктов. В первом продукте два заместителя X и Z располагаются при соседних атомах углерода, как *орто*-заместители в бензольном кольце. Во втором примере X и Z располагаются в противоположных положениях цикла, как *пара*-заместители в бензольном кольце.

Катализ кислотами Льюиса в реакциях Дильса–Альдера



более сильное электроноакцепторное действие

Когда реагенты несимметричны, реакцию часто катализирует взаимодействие кислоты Льюиса с электроноакцепторной группой диенофила, приводящее к дальнейшему уменьшению энергии его НСМО. Другое важное достоинство использования катализа – увеличение различия величин коэффициентов НСМО (кислота Льюиса образует комплекс с карбонильной группой, делая ее более сильным акцептором электронов), что может увеличивать региоселективность.

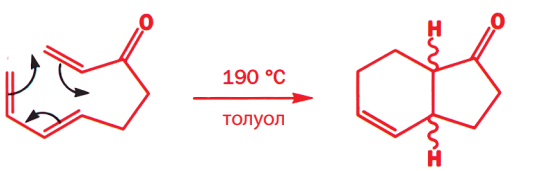


нагревание в толуоле при 120 °C в запаянной ампуле	71	29
в присутствии $SnCl_4 \cdot 5H_2O$ при 0 °C	93	7

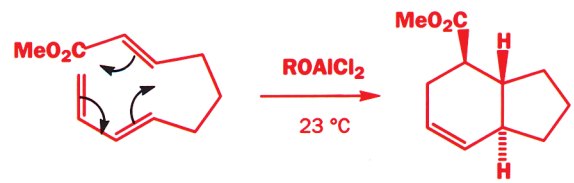
Эта реакция Дильса–Альдера важна, поскольку ее продукт (*напа*) представляет собой общий фрагмент молекул природных терпенов (гл. 51). Но региоселективность определяется только одной метильной группой диена, и поэтому она не очень высока. Так, при проведении реакции в запаянной ампуле при 120 °C образуется смесь двух соединений в соотношении 71:29. В присутствии кислоты Льюиса ($SnCl_4$) реакцию можно проводить при более низкой температуре (ниже 25 °C) без использования запаянной ампулы, а региоселективность увеличивается до 93:7.

Региоселективность внутримолекулярных реакций Дильса–Альдера

Стереоселективность внутримолекулярных реакций может быть ниже, чем межмолекулярных. Аналогично их региоселективность также может быть понижена. Сближение реагентов в «правильной» ориентации может оказаться просто невозможным. В показанном ниже примере диеновый фрагмент и диенофил соединяет очень короткая цепь, состоящая только из трех атома углерода. Поэтому положение сопряженной карбонильной группы не оказывает влияния на региоселективность реакции.



выход 100 %,
смесь *цис- и транс*-изомеров 70:30



единственный продукт,
выход 72 %

В результате первой реакции образуется продукт с «правильной» ориентацией заместителей (*орто*), но во второй реакции заместители имеют «неправильную» ориентацию (*мета*). В действительности какая-либо другая ориентация здесь просто невозможна, так как реакция внутримолекулярная. Заметим, что катализируемая кислотой Льюиса ($ROAlCl_2$) реакция протекает при более низкой температуре.

Правила Вудворда–Хоффмана для описания реакции Дильса–Альдера

К. Фукуи и Р. Хоффман были удостоены Нобелевской премии 1981 г. (Вудворд, умерший в 1979 г., не смог получить эту премию, но он является обладателем Нобелевской премии 1965 г. за работы в области синтеза) за применение принципов орбитальной симметрии для объяснения протекания перициклических реакций. Это другое, альтернативное методу граничных орбиталей описание, которое мы будем при необходимости использовать. В нем рассматривается более общая корреляция между симметрией всех орбиталей как исходного соединения, так и продукта реакции. Этот метод несколько более сложен, и мы приведем только выводы, следующие из такого рассмотрения, – **правила Вудворда–Хоффмана**. Наиболее важным является следующее правило.

• Правило Вудворда–Хоффмана

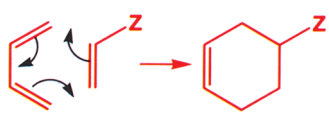
В термических перициклических реакциях общее число $(4q+2)_s$- и $(4r)_a$-компонентов должно быть нечетным.

► Мы уже встречали числа $4n$ и $4n+2$ при рассмотрении ароматичности.

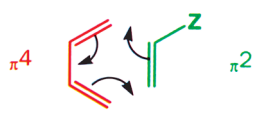
Это правило требует некоторого пояснения. Компонентом называется связь или орбиталь, принимающая участие в перициклической реакции в качестве простейшей единицы. Двойная связь представляет собой $_\pi 2$-компонент. Число 2 – наиболее важная часть этого описания и означает просто число электронов. Индекс π указывает на тип электронов. Компонент может иметь любое число электронов (диен является $_\pi 4$-компонентом), но не может содержать смесь π- и σ-электронов. Теперь вернемся к правилу. Таинственные обозначения $(4q+2)$ и $(4r)$ просто определяют число электронов в компонентах, а q и r – это целые числа. Алкен представляет собой $_\pi 2$-компонент, относящийся к $(4q+2)$-типу, а диен – это $_\pi 4$-компонент, относящийся к $(4r)$-типу.

Теперь относительно индексов s и a. Индекс s обозначает **супраповерхностное** взаимодействие, а индекс a – **антараповерхностное**. Супраповерхностно реагирующий компонент образует новые связи на обоих концах молекулы с одной и той же стороны, а антараповерхностно реагирующий компонент образует новые связи с противоположных сторон плоскости молекулы. Посмотрите, как это применимо к реакции Дильса–Альдера. Ниже показано как это сделать.

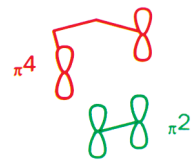
1. Изобразите механизм реакции (мы выберем общую схему).



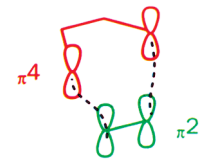
2. Обозначьте компоненты. Необходимо рассмотреть лишь те связи, которые принимают участие в механизме.



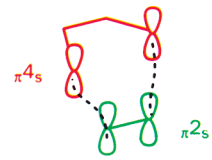
3. Постройте трехмерное изображение способа сближения компонентов в ходе реакции, изобразив орбитали на концах компонентов (только!).



4. Соедините компоненты, между которыми образуются новые связи. Часто для этого используют цветные пунктирные линии.



5. Обозначьте каждый из компонентов буквой s или a в зависимости от того, как образуется новая связь: с одной и той же стороны или с противоположных сторон молекулы.

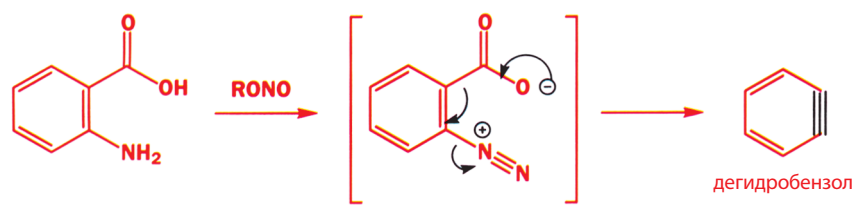


6. Подсчитайте число $(4q+2)_s$- и $(4r)_a$-компонентов. Если общее число нечетное, то реакция разрешена.

Можно подумать, что применение правила Вудворда–Хоффмана к реакции Дильса–Альдера мало что дает. Эти правила не объясняют ни *эндо*-селективность, ни региоселективность реакции. Однако применение правила Вудворда–Хоффмана для описания других перициклических реакций (особенно электроциклических реакций, которые мы будем рассматривать в следующей главе) оказывается полезным. Следует знать о возможности такого описания, поскольку реакция Дильса–Альдера часто определяется как **полностью супраповерхностное [4+2]-циклоприсоединение**. Теперь вы знаете, что это означает.

Фиксирование реакционноспособных интермедиатов в реакциях Дильса–Альдера

В гл. 23 (т. 2) при рассмотрении важного интермедиата, арина (дегидробензола), мы отмечали, что возможность улавливания дегидробензола в реакции Дильса–Альдера – важное доказательство его существования. Идеальный метод генерирования дегидробензола для этой цели – диазотирование антраниловой кислоты (2-аминобензойной кислоты).



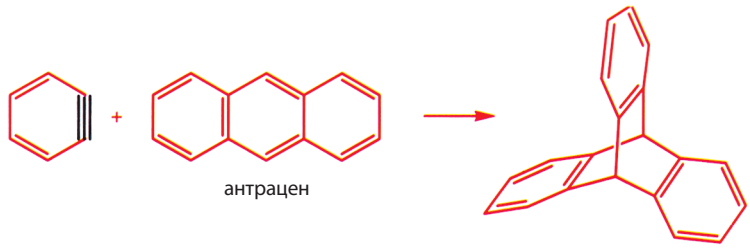
Дегидробензол не выглядит хорошим диенофилом. Но он является нестабильной электрофильной молекулой и должен, следовательно, иметь низкую

▶ Пожалуйста, обратите внимание: эти орбитали – просто *p*-орбитали, а не ВЗМО, НСМО или какие-нибудь другие молекулярные орбитали. Не смешивайте правило Вудворда–Хоффмана для перициклических реакций с их описанием в терминах граничных орбиталей.

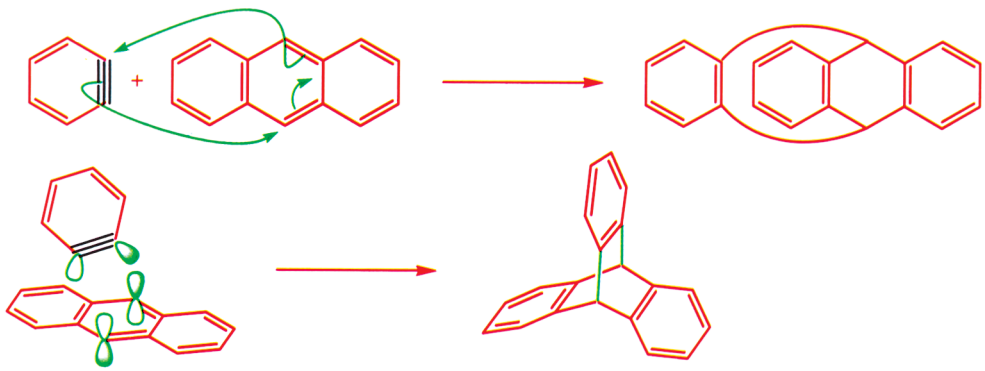
▪ Здесь имеется один $(4q+2)_s$-компонент (алкен) и отсутствуют $(4r)_a$-компоненты. Сумма равна 1, следовательно, реакция разрешена.

▶ Компоненты, имеющие иную симметрию, т. е. $(4q+2)_a$ и $(4r)_s$, не подсчитываются. Их может быть сколько угодно.

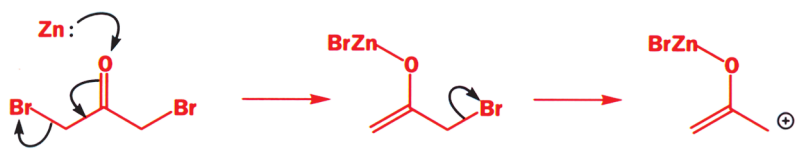
энергию НСМО (π* тройной связи). Если генерировать дегидробензол в присутствии диена, то происходит быстрая реакция Дильса–Альдера. При использовании антрацена образуется особенно интересный продукт с симметричной каркасной структурой.



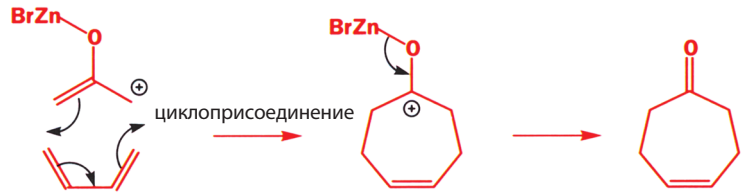
Механизм этой реакции сложно изобразить в плоскости бумаги. Две плоские молекулы сближаются друг с другом в ортогональных плоскостях, так что орбитали локализованной π-связи дегидробензола связываются с *p*-орбиталями центрального цикла антрацена.



Другой интермедиат, быстрая реакция Дильса–Альдера которого является убедительным доказательством его существования, – оксиаллильный катион. Это соединение можно получить из α,α'-дибромкетонов обработкой металлическим цинком. Первая стадия реакции – получение цинкового енолята (сравните с реакцией Реформатского). Его образование можно представить, изобразив атаку цинка на атом кислорода или брома. После этого другой атом брома отщепляется в виде аниона. До образования цинкового енолята такая реакция не может происходить из-за наличия электроноакцепторной карбонильной группы. Теперь же отщепляющийся атом брома находится по соседству с электроноизбыточным енолятным фрагментом, и катион стабилизируется в результате сопряжения.

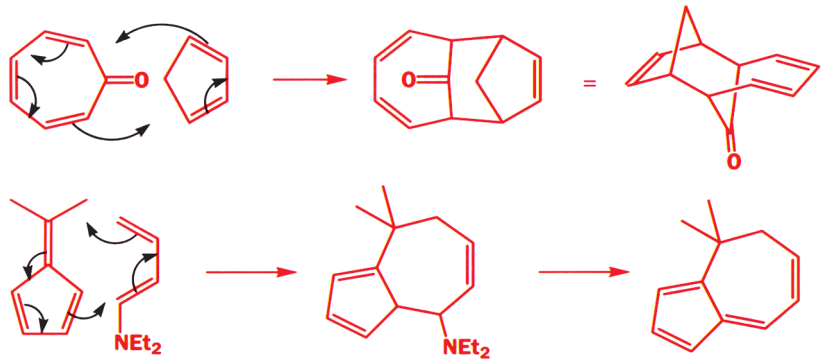


Система аллильного катиона включает три атома, но только два электрона. Поэтому он может вступать в реакции циклоприсоединения с диенами. Общее число взаимодействующих электронов, как и требуется, будет при этом равно шести. Это одна из немногих реакций, приводящих к образованию семичленных циклов.



Другие реакции термического циклоприсоединения

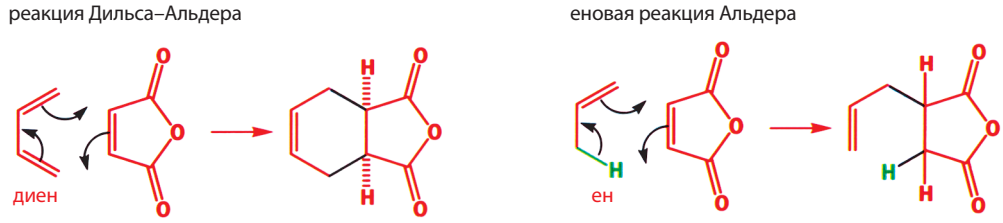
Шесть – не единственное допустимое число число электронов, при котором разрешена термическая реакция. Известно несколько примеров реакций циклоприсоединения, включающих десять электронов. В основном это реакции диена с триеном, представляющие собой $[_{\pi}4_s+_{\pi}6_s]$-циклоприсоединение. Два примера таких реакций показаны ниже.



В первом случае карбонильная группа оказывается в *эндо*-положении по отношению к противоположной стороне диена. Показанный продукт образуется с количественным выходом. Во втором случае в условиях реакции от первоначально образующегося продукта отщепляется Et_2NH, и образуется углеводород показанного строения. Этот тип реакции представлен единичными примерами. Реакция Дильса–Альдера представляет собой намного более важный тип циклоприсоединения.

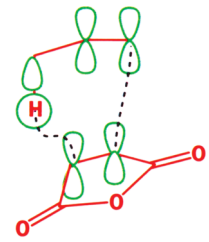
«Еновая» реакция Альдера

Реакция Дильса–Альдера первоначально называлась «диеновой реакцией». Поэтому, когда второй автор (К. Альдер) открыл аналогичную реакцию, для которой требовался только алкен, она была названа **еновой реакцией Альдера**. Это название стало общепринятым. Сравним реакцию Дильса–Альдера с еновой реакцией Альдера.



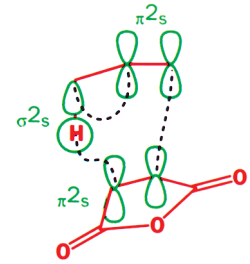
Простейший путь рассмотрения еновой реакции состоит в том, чтобы изобразить ее в виде реакции Дильса–Альдера, в которой одна из двойных

связей в диене заменена на связь C–H (показана на схеме зеленым цветом). В этой реакции не образуется новый цикл, продукт реакции содержит только одну новую связь C–C (показана черным цветом), и атом водорода перемещается через пространство. Тем не менее обе реакции имеют значительное сходство.



Еновая реакция несколько отличается от реакции Дильса–Альдера при описании в орбитальных терминах. При описании этой реакции по Вудворду–Хоффману нужно учитывать два электрона связи C–H вместо двух электронов двойной связи в реакции Дильса–Альдера. Следует убедиться, что все орбитали расположены параллельно, как это показано на схеме.

Связь C–H параллельна *p*-орбиталям «ена», так что орбитали, которые должны перекрываться с образованием новой π-связи, имеют подходящую ориентацию. Две молекулы сближаются в параллельных плоскостях, так что орбитали, которые перекрываются с образованием новой σ-связи, также уже параллельны одна другой. Поскольку участвующие электроны относятся к двум типам (π и σ), мы должны разделить «ен» на два компонента: один $_{\pi}2$ и один $_{\sigma}2$. Мы имеем тогда полностью супраповерхностную реакцию с участием трех компонентов.

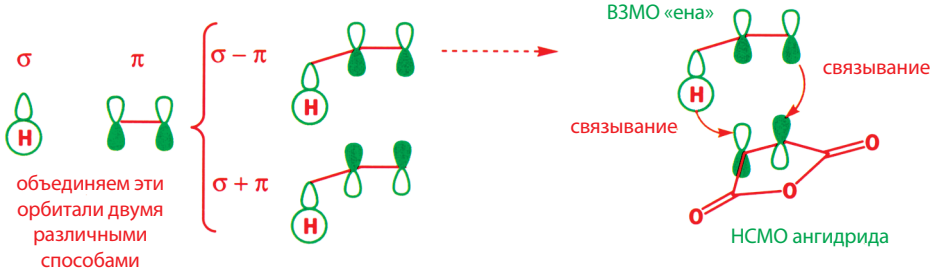


Все три компонента относятся к $(4q+2)_s$-типу, и сумма равна трем (нечетна), так что реакция разрешена. Мы не будет проводить для еновой реакции подробное шаг за шагом рассмотрение, как мы делали это для реакции Дильса–Альдера, поскольку два эти случая очень похожи. Но вы можете провести такое рассмотрение самостоятельно, для тренировки.

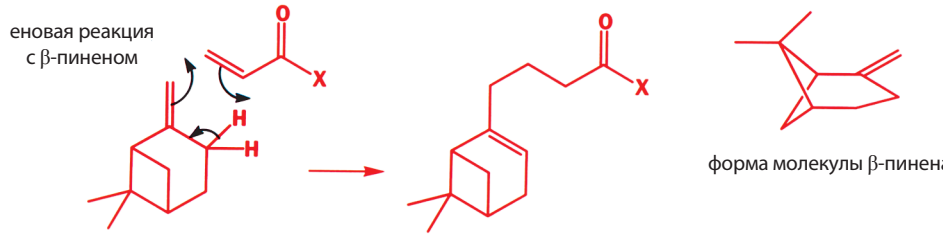
► Мы обсудим более подробно в гл. 36, как отнести σ-связи к типу s или a. В данном примере σ-связь реагирует супраповерхностно, поскольку 1s-орбиталь водорода не имеет узлов.

Для описания реакции в терминах граничных орбиталей будем использовать НСМО ангидрида, которую мы уже рассматривали. Теперь нам необходимо только построить ВЗМО енового компонента. Это должна быть ВЗМО, объединяющая π-и σ-связи (C–H). Эти две связи взаимодействуют связывающим (π+σ) или антисвязывающим (σ–π) образом. Вторая из образующихся при этом орбиталей выше по энергии, чем первая, и так как общее число электронов, которые надо разместить на этих орбиталях, равно четырем (два электрона π-связи и два электрона σ-связи), вторая орбиталь представляет собой ВЗМО молекулы. При протекании реакции ВЗМО «ена» обоими своими концами взаимодействует связывающим образом с НСМО ангидрида.

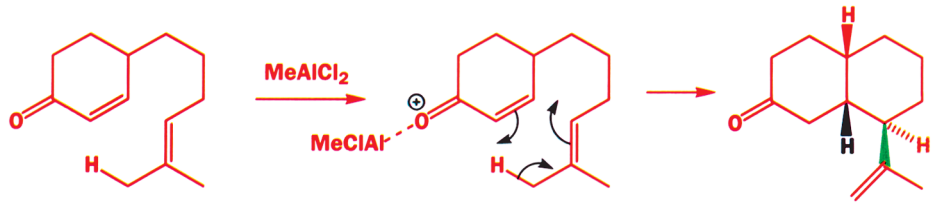
Строение ВЗМО «ена»

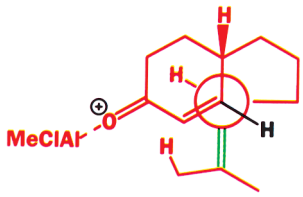


Теперь приведем реальный пример. Большинство еновых реакций протекает с участием простых алкенов и малеинового ангидрида. Другие диенофилы (или, как их лучше называть в этой реакции, енофилы) не очень эффективны. Однако в одной особой ситуации – в случае природного терпена β-пинена, выделенного из древесины сосны, – реакция протекает с такими енофилами, как акрилаты.



Основное взаимодействие этих двух молекул происходит между нуклеофильным концом экзоциклического алкена и электрофильным концом акрилата. Эти атомы имеют наибольшие коэффициенты в ВЗМО и НСМО соответственно, и в переходном состоянии образование связи между этими двумя атомами будет опережать образование связей в любом другом месте. В случае более обычных алкенов и енофилов для успешного протекания еновой реакции необходим или катализ кислотой Льюиса, который делает енофил более электрофильным, или реакция должна протекать внутримолекулярно (или и то, и другое!).



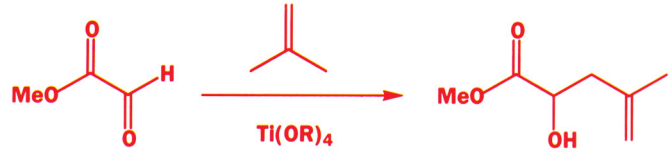


В данном примере «ен» подходит к енону с нижней стороны, так как связывающая их углеродная цепь (гл. 33, т. 2) слишком коротка для подхода с верхней стороны. Образуется *цис*-конденсированная система циклов. Стереохимию третьего центра проще всего определить, изобразив проекцию Ньюмена. Схема на полях показывает направление новой связи C–C, а цветовые обозначения помогут вам увидеть, какова стереохимия процесса.

Так как электрофил по одному из своих концов атакуется двойной связью C=C, а по другому протоном, очень хорошим электрофилом в этой реакции является карбонильная группа. Такая реакция обычно называется **карбонильной еновой реакцией**.

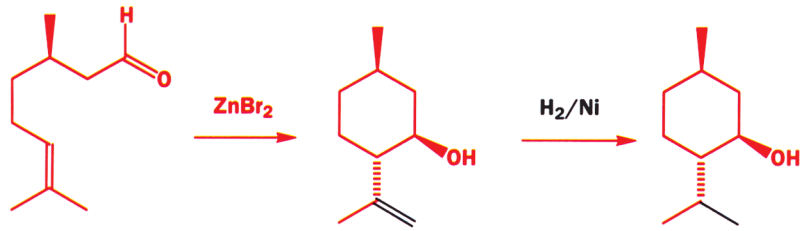
Карбонильная еновая реакция

Важнейшее взаимодействие – взаимодействие между ВЗМО еновой системы и НСМО карбонильной группы. Катализатор (кислота Льюиса) может понизить энергию НСМО еще больше. При наличии нескольких карбонильных групп реагирует более электрофильная из них (с более низкой по энергии НСМО).



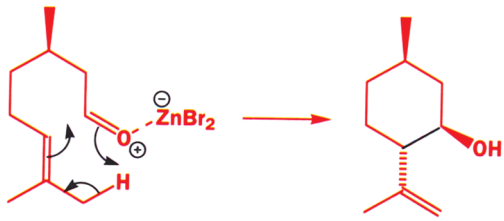
В данном случае неочевидно, что протекает еновая реакция, поскольку исходный «ен» симметричен. Двойная связь в продукте оказывается не в том положении, в каком она находилась в исходном соединении.

Одна из промышленно важных карбонильных еновых реакций –стадия в процессе получения ментола, используемого для придания мятного запаха и вкуса различным продуктам. Это внутримолекулярная еновая реакция с участием еще одного терпенового производного.



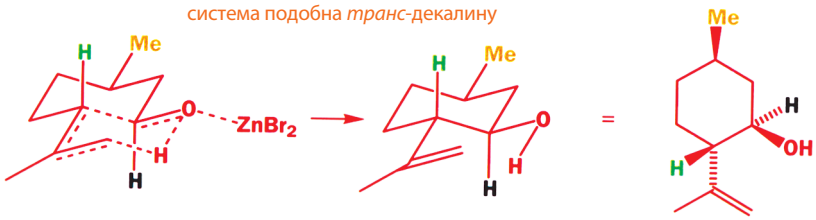
(*R*)-цитронеллаль изопулегол (–)-ментол

Не вполне очевидно, что происходит на первой стадии, но перемещение двойной связи и циклизация с образованием одной (а не двух) новых связей С–С может подсказать, что это катализируемая кислотой Льюиса карбонильная еновая реакция.



Стереоселективность определяется кресловидной конформацией переходного состояния. Метильная группа занимает в этой конформации экваториальное положение, определяя способ образования других связей. Цветовые обозначения делают происходящее более ясным.

группа Me желтого цвета экваториальная;
система подобна *транс*-декалину

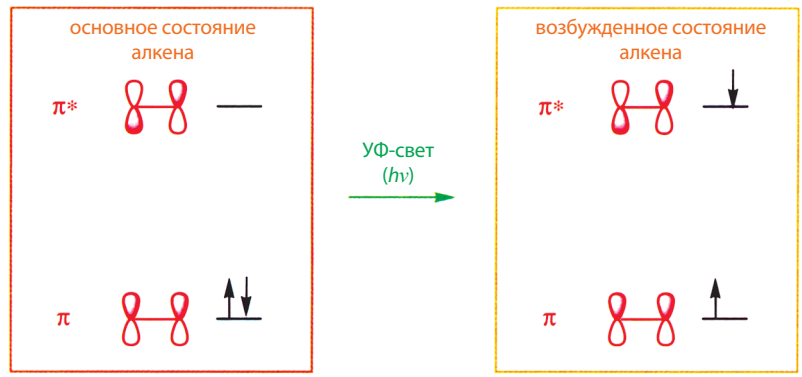


Производство ментола

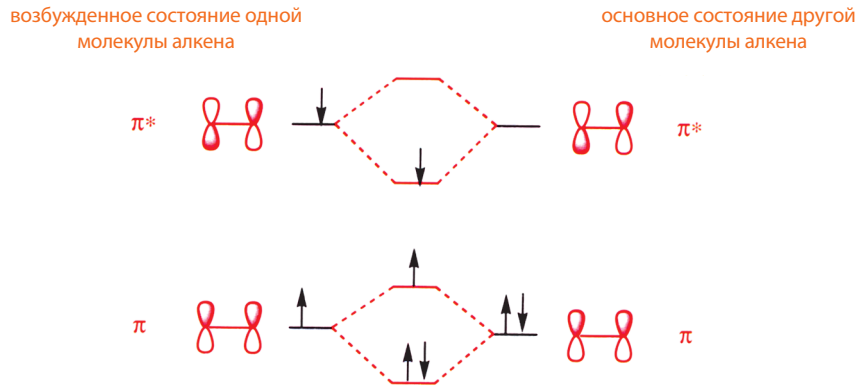
Промышленное получение ментола может показаться излишним, поскольку он доступен из природного сырья (мяты). Однако в настоящее время примерно половина используемого в мире ментола получается с использованием этого процесса! Причина в том, что выращивание мяты для получения ментола оправдано только в странах с хорошим климатом, где вместо этого можно выращивать пищевые злаки, например рис. Исходным же материалом для производства ментола является уже известный нам β-пинен. Он получается в больших количествах в качестве побочного продукта переработки древесины сосен, которые растут на тощих почвах и используются для получения бумаги и мебели. Другие стадии этого процесса обсуждаются в гл. 45.

Фотохимическое [2+2]-циклоприсоединение

Теперь перейдем от шестиэлектронного циклоприсоединения, рассмотренного нами на примерах реакции Дильса–Альдера и еновой реакции, к реакциям четырехэлектронного циклоприсоединения. Ясно, что они не относятся к классу (4*n*+2). Но когда на с. 19 мы говорили о том, что разрешено только циклоприсоединение с (4*n*+2) электронами, мы употребляли термин «термическое». Циклоприсоединение с участием 4*n* электронов разрешено, если реакция является не термической (т. е. активируемой тепловой энергией), а фотохимической (т. е. активируется световой энергией). Все реакции циклоприсоединения, которые не разрешены термически, разрешены фотохимически. Проблема несоответствия симметрии, которая возникала при попытке соединить вместе две молекулы алкена, снимается при фотохимическом переводе одной из них в возбужденное состояние. Сначала один электрон возбуждается световой энергией с π-орбитали на π*-орбиталь.



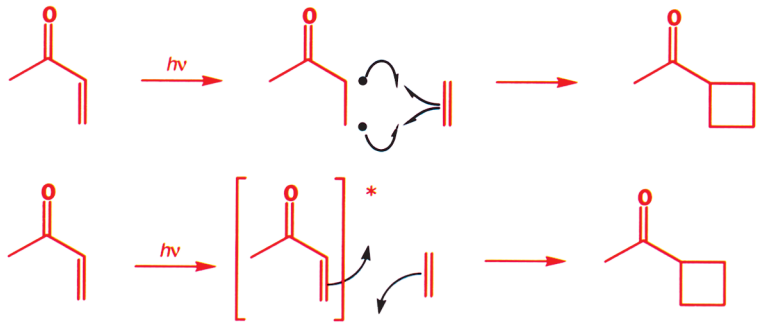
Теперь при взаимодействии одной молекулы алкена в возбужденном состоянии с другой молекулы алкена в основном состоянии проблема несоответствия симметрии не возникает. Взаимодействие двух π-орбиталей приводит к двум молекулярным орбиталям, при помещении на которые два электрона понижают свою энергию, тогда как повышает только один. Взаимодействие двух π*-орбиталей также выгодно: один электрон понижает свою энергию, и ни один не повышает. В результате суммарно понижается энергия трех электронов, и повышается энергия одного электрона. Происходит связывание.



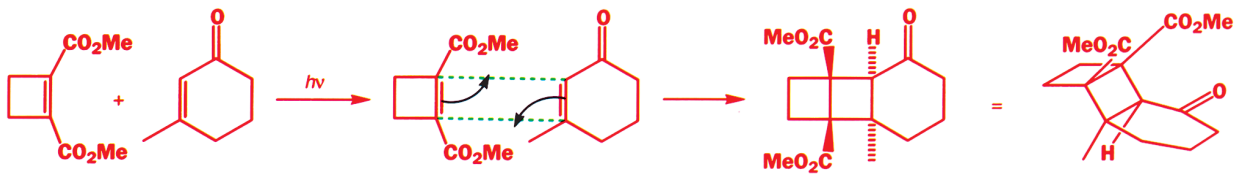
По этому пути алкены могут фотохимически димеризоваться, но более интересны реакции между двумя различными алкенами. Если один из алкенов имеет сопряженную группу, он способен поглощать УФ-излучение, и будет

■ В гл. 7 (т. 1) мы обсуждали, почему сопряженные системы поглощают УФ-излучение более эффективно, чем несопряженные.

возбуждаться, тогда как другой алкен будет оставаться в основном состоянии. Механизм этих реакций трудно представить на схеме, так как нет простого способа изображения возбужденного алкена. Иногда его изображают в виде бирадикала (так как электроны находятся на различных орбиталях); иногда предпочитают писать согласованную реакцию, помечая возбужденную молекулу алкена звездочкой.



Реакция стереоспецифична для каждого из компонентов, но *эндо*-правило не выполняется: здесь есть сопряженная группа, но нет «противоположной стороны диеновой системы». Обычно реализуется наименее пространственно затрудненное переходное состояние.

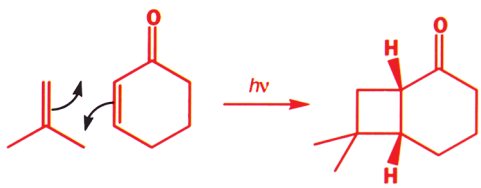


Пунктирные линии на центральном рисунке показывают места образования новых связей. Два уже существовавших в исходных молекулах цикла в результате реакции сохраняются, а продукт реакции имеет наименее пространственно затрудненную конформацию.

Может показаться удивительным, почему эта реакция вообще протекает. Ведь она приводит к образованию четырехчленного цикла: почему продукт не распадается обратно на две исходные молекулы? Эта обратная реакция удовлетворяет правилу Вудворда–Хоффмана, так же как и прямая, и она протекала бы в обратном направлении, если полученный четырехчленный продукт мог бы поглощать свет. Но он не содержит π-связей с низко расположенными вакантными орбиталями, на которые может возбуждаться электрон под действием света (см. гл. 7, т. 1). Обратная фотохимическая реакция просто невозможна, поскольку нет механизма, по которому эти соединения могли бы поглощать свет.

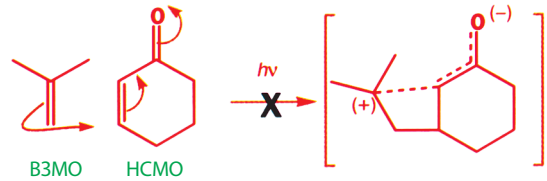
Региоселективность реакций фотохимического [2+2]-циклоприсоединения

Наблюдаемая региоселективность такова.

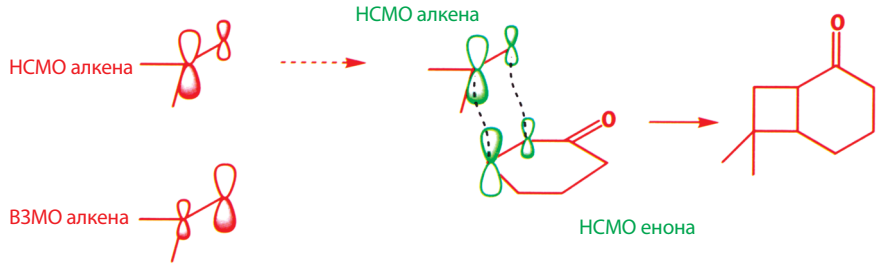


► Может быть не вполне очевидно, почему величины орбитальных коэффициентов на различных атомах должны различаться. Можно провести рассмотрение, аналогичное тому, которое проводилось для ионных реакций алкенов. Чтобы представить форму НСМО алкена, рассмотрите, что происходило бы при присоединении к нему нуклеофила. Конечно, в случае электронодефицитных алкенов такая реакция вряд ли будет происходить, поскольку НСМО в таких алкенах имеет высокую энергию. Но некоторые реакции присоединения металлоорганических соединений к неактивированным алкенам все же описаны, и в них реагенты атакуют наиболее замещенный конец двойной связи, так чтобы связь С–металл образовалась при менее замещенном атоме углерода. Следовательно, НСМО имеет больший коэффициент на более замещенном атоме углерода.

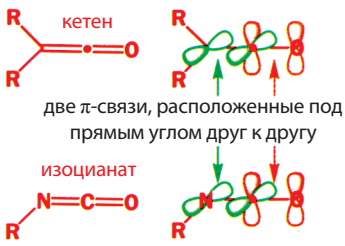
При комбинировании ВЗМО алкена с НСМО енона, как в случае термических реакций, следовало бы ожидать противоположной ориентации двух реагирующих молекул. При этом взаимодействуют атомы, имеющие наибольшие коэффициенты в граничных орбиталях, и стабилизация зарядов в переходном состоянии максимальна.



Но мы имеем дело не с термической реакцией. Если вернуться назад к диаграмме взаимодействия орбиталей, то можно увидеть, что в данном случае это были бы взаимодействия ВЗМО/ВЗМО или НСМО/НСМО, и поэтому они не применимы для предсказания региоселективности реакций в возбужденных состояниях. Величины коэффициентов в НСМО алкена иные, чем в ВЗМО. На этой паре орбиталей (фактически на НСМО енона, так как светом возбуждается енон) имеется только один электрон. Поэтому перекрывание двух НСМО (показанных на схеме) является связывающим и ведет к образованию наблюдаемого продукта. Наиболее простой способ быстро определить региоселективность фотохимической реакции – изобразить продукт, который вы *не* ожидаете получить при обычном взаимодействии ВЗМО/НСМО, или изобразить изогнутые стрелки, соответствующие протекающей реакции.



Термическое [2+2]-циклоприсоединение

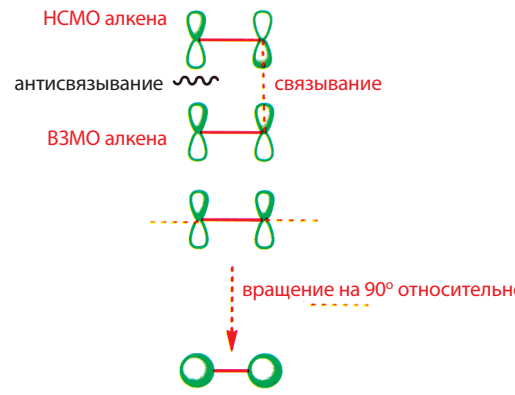


Несмотря на сказанное выше, есть примеры протекающих с образованием четырехчленных циклов реакций термического [2+2]-циклоприсоединения. Это реакции простых алкенов с электрофильными двойными связями особого типа. Две двойных связи должны находиться при *одном* атоме углерода. Наиболее важными примерами таких молекул могут служить кетены и изоцианаты. Их структуры содержат две π-связи, расположенные под прямым углом друг к другу.

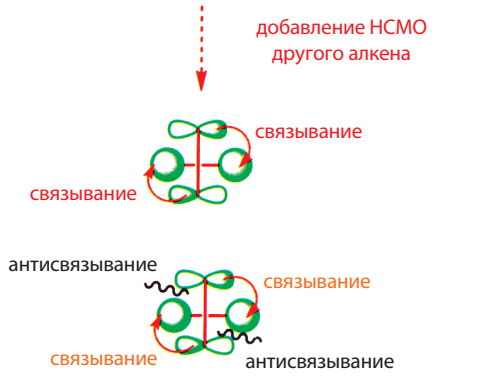
Здесь показана типичная реакция диметилкетена с образованием циклобутанона и хлорсульфонилизоцианата с образованием β-лактама.

Чтобы понять, почему протекает эта реакция, необходимо рассмотреть новый возможный путь сближения двух алкенов. Реакция термического циклоприсоединения между двумя алкенами не происходит потому, что комбинация ВЗМО/НСМО является с одного конца антисвязывающей.

Если повернуть одну молекулу алкена на 90° относительно другой, то становится возможным связывание по обоим концам ВЗМО одной молекулы с НСМО другой. Сначала мы поворачиваем ВЗМО двойной связи, так что теперь мы смотрим на *p*-орбитали сверху.

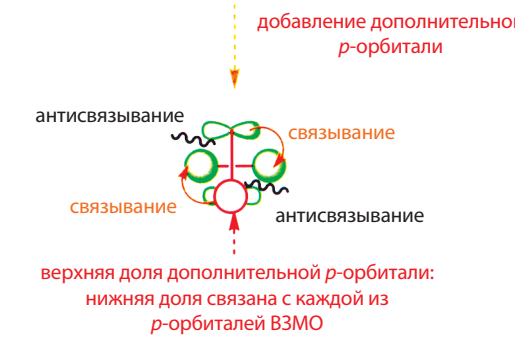


Теперь добавляем НСМО другого алкена с верхней стороны этой ВЗМО под углом 90° к первой, так чтобы было возможным связывающее взаимодействие на обоих концах.

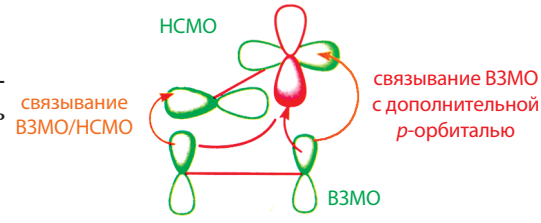


Это расположение выглядит очень многообещающим до тех пор, пока вы не заметите антисвязывание в двух других углах взаимодействующей системы орбиталей! Суммарного связывания не происходит.

Мы можем склонить баланс в сторону связывающих взаимодействий, если введем дополнительную *p*-орбиталь на конце НСМО под прямым углом к ней, так чтобы ВЗМО могла взаимодействовать связывающим образом с этой дополнительной *p*-орбиталью. Теперь мы имеем четыре связывающих взаимодействия и только одно антисвязывающее, т. е. суммарное связывание. Это также очень трудно нарисовать!



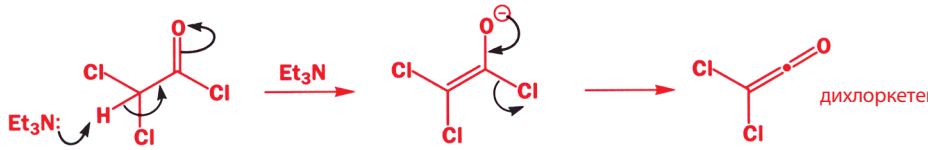
Если вам трудно представить происходящие взаимодействия при таком изображении, можно попробовать построить трехмерное изображение перекрывания орбиталей.



Кетены имеют при центральном атоме углерода дополнительную π-связь (C=O), расположенную под прямым углом к первой двойной связи C=C. Это идеально для термического [2+2]-циклоприсоединения. Они также электрофильны и, следовательно, имеют достаточно низкую по энергии НСМО.

[2+2]-Циклоприсоединение кетенов

Сам кетен обычно получают высокотемпературным пиролизом ацетона, но некоторые кетены легко получить в растворе. Очень кислый протон дихлорацетилхлорида можно отщепить даже действием третичного амина, а последующее элиминирование хлорид-иона в реакции E1cB-элиминирования приводит к образованию дихлоркетена.



Если элиминирование проводить в присутствии циклопентадиена, то происходит высоко регио- и стереоспецифичная реакция [2+2]-циклоприсоединения.

Наиболее нуклеофильный атом диена образует связь с наиболее электрофильным атомом кетена. *цис*-Геометрия двойной связи циклопентадиена определяет *цис*-геометрию соединения циклов. Показательно, что даже такой великолепный диен, как циклопентадиен, не вступает в реакцию Дильса–Альдера с кетеном как диенофилом. [2+2]-Циклоприсоединение протекает быстрее.

Использование продуктов реакций

Дихлоркетен удобен для использования в синтезе, но наличие двух атомов хлора в продукте обычно нежелательно. К счастью, их легко удалить действием металлического цинка в уксусной кислоте. В результате реакции с цинком образуется цинковый енолят, который под действием кислоты превращается в кетон. При повторении этого процесса удаляется второй атом хлора. Вы уже видели в этой главе реакцию восстановления, протекающую через стадию образования цинкового енолята (с. 29–30). Еще одна важная реакция с участием цинка – реакция Реформатского (гл. 27, т. 2, с. 328).

Но что следует делать, если мы хотим получить продукт [4+2]-циклоприсоединения с участием кетена? Необходимо использовать соединение, которое не является кетеном, но может быть впоследствии превращено в кетен: **замаскированный кетен** или **эквивалент кетена**. Двумя наиболее важными типами эквивалентов кетенов являются нитроалкены и соединения типа «сложного эфира цианогидрина» (второй пример).

► Превращение нитросоединения в кетоны действием $TiCl_3$ – альтернатива реакции Нефа, описанной в гл. 29 (т. 2, с. 407). Убедитесь, что вы можете написать механизм последней реакции в этой схеме.

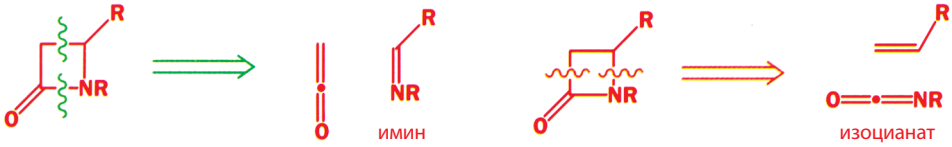
Выбор исходных соединений для синтеза циклобутанов

Разбиение четырехчленного цикла провести очень просто: вы просто разрываете его пополам и изображаете два алкена. Это можно сделать двумя способами.

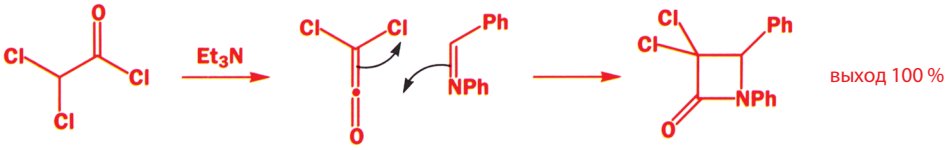
При обоих способах разбиения исходные соединения выглядят приемлемыми. В первом случае реакция должна протекать с требуемой региоселективностью, а во втором случае алкен симметричен. Однако предпочтительно второе разбиение. В этом случае можно контролировать стереохимию цикла использованием в качестве алкена *цис*-бутена и увеличить скорость протекания реакции, используя дихлоркетен вместо самого кетена с последующим восстановлением атомов хлора цинком.

Синтез β-лактамов в реакциях [2+2]-циклоприсоединения

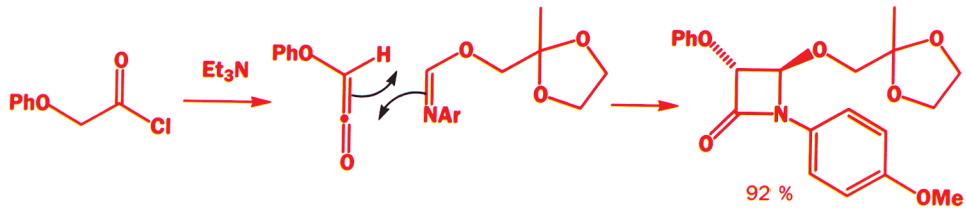
В этом случае два возможных разбиения сильно различаются. При одном из них требуется присоединить кетен к имину, а при другом – присоединить изоцианат к алкену. Изоцианаты похожи на кетены, но имеют на месте концевого углеродного атома атом азота. В общем орбитали изоцианатов подобны орбиталям кетенов.

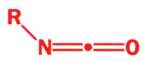


Можно получить β-лактамы обоими этими способами при наличии соответствующих заместителей при атоме азота. В реакциях с иминами очень эффективен дихлорацетилхлорид. Как и следует ожидать, более нуклеофильный атом азота атакует карбонильную группу кетена. Поэтому региоселективность оказывается именно такой, которая требуется для образования β-лактамов.

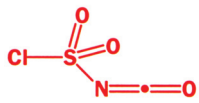


Если оба компонента имеют по одному заместителю, то в результате реакции заместители занимают в четырехчленном цикле *транс*-положения. В приведенном далее примере реагенты содержат большее число функциональных групп, а образующийся в результате продукт представляет собой β-лактамный антибиотик, сходный с ингибитором β-лактамазы – клавулановой кислотой (гл. 32, т. 2).





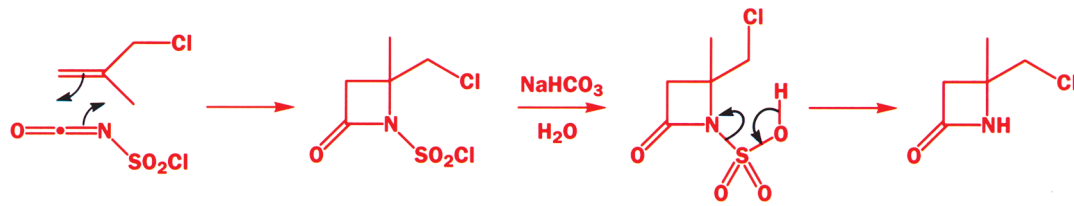
изоцианат



хлорсульфонилизоцианат

Отметим, что в обоих этих примерах при атоме азота имина находится арильный заместитель. Это связано просто с тем, что незамещенный имин неустойчив, и в обычных условиях его получить нельзя. N-Арилимины абсолютно устойчивы (гл. 14, т. 1, с. 479).

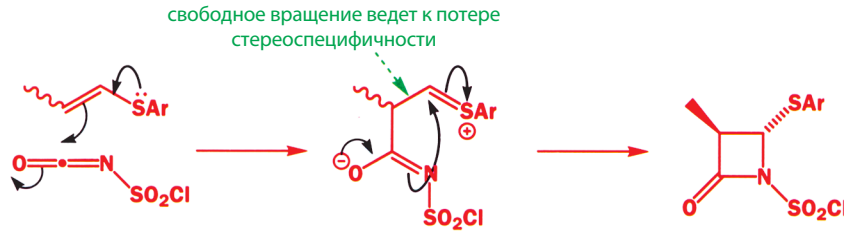
При получении β-лактамов альтернативным методом – присоединением изоцианата к алкену – при атоме азота также должен находиться заместитель, но совершенно по другой причине. Поскольку алкены умеренно нуклеофильны, необходимо иметь в молекуле изоцианата сильную электроноакцепторную группу, которую можно удалить после проведения циклоприсоединения. Наиболее популярна хлорсульфонильная группа. Основная причина ее широкого использования состоит в доступности готового хлорсульфонил-изоцианата. Он реагирует даже с простыми алкенами.



ВЗМО алкена взаимодействует с НСМО изоцианата. Наиболее электрофильный атом (карбонильный углерод) атакуется терминальным углеродным атомом алкена. Хлорсульфонильную группу можно легко удалить мягким гидролизом, протекающим через стадию образования сульфоновой кислоты.

► Потеря стереоспецифичности в некоторых несогласованных реакциях обсуждается в гл. 40 на примере карбенов.

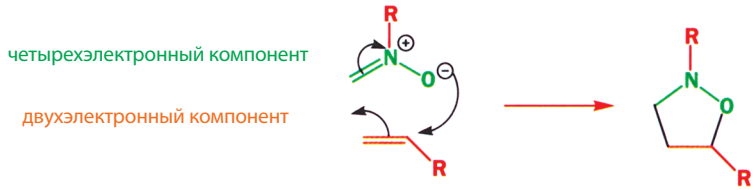
В случае более электроноизбыточного алкена, например простого эфира енола или (как в следующем примере) его серосодержащего аналога винилсульфида, реакция перестает быть согласованным процессом, а протекает постадийно. Можно предположить, что это так, поскольку в данном примере, даже если исходное соединение представляет собой смесь *E/Z*-изомеров, продукт образуется в виде единственного изомера с *транс*-расположением заместителей. Реакция стереоселективна, но не стереоспецифична, что доказывает промежуточное образование интермедиата, в котором возможно свободное вращение.



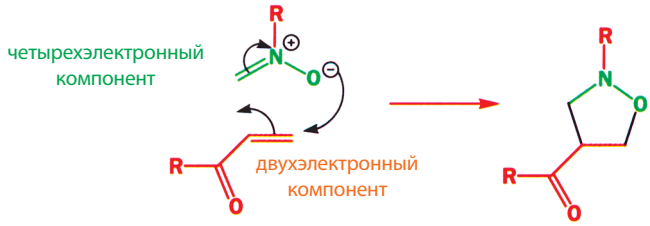
Получение пятичленных циклов – 1,3-диполярное циклоприсоединение

Вы уже знаете, как получить четырехчленные циклы в реакциях [2+2]-циклоприсоединения и, конечно, как получить шестичленные циклы в

реакциях [4+2]-циклоприсоединения. А как насчет пятичленных циклов? На первый взгляд, кажется невозможным получить цикл с нечетным числом атомов этим способом. Однако нам требуется только найти трехатомный четырехэлектронный «диен», и тогда мы можем провести реакцию Дильса–Альдера. Невозможно? Совсем наоборот: такие молекулы называются 1,3-диполями и являются хорошими реагентами циклоприсоединения. Ниже приведен один из примеров.

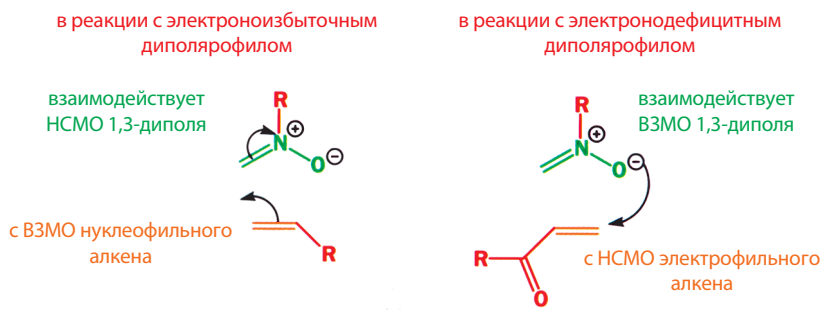


Молекула, содержащая атомы N и O и обозначенная на схеме как четырехэлектронный компонент, является 1,3-диполем. Она имеет нуклеофильный конец (O^-) и электрофильный конец – атом углерода двойной связи, соседний с центральным N^+. Они находятся в 1,3-положениях, так что это действительно 1,3-диполь. Соединение с такой функциональной группой называется **нитроном**. Его можно также считать также N-оксидом имина.



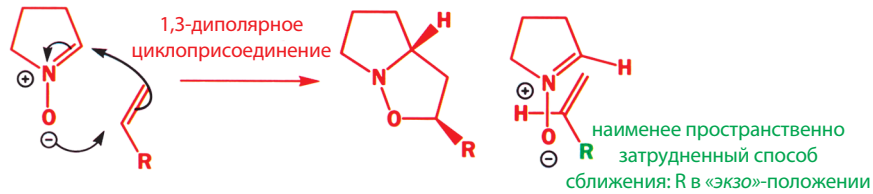
Четыре электрона нитрона распределяются таким образом: два π-электрона находятся на двойной связи N=C, а два других – это одна из неподеленных пар электронов атома кислорода. Двухэлектронным компонентом в этом примере является простой алкен. В реакции Дильса–Альдера он назывался бы диенофилом. Здесь же его называют **диполярофилом**. Простые алкены (плохие диенофилы), как и электронодефицитные алкены, являются хорошими диполярофилами.

Различие между диенами и 1,3-диполями состоит в том, что диены нуклеофильны и предпочитают использовать свою ВЗМО в циклоприсоединении к электронодефицитным диенофилам, тогда как 1,3-диполи, как ясно из их названия, являются и электрофилами, и нуклеофилами. Они могут реагировать, используя или свою ВЗМО, или свою НСМО в зависимости от того, является ли диполярофил электронодефицитным или электроноизбыточным.

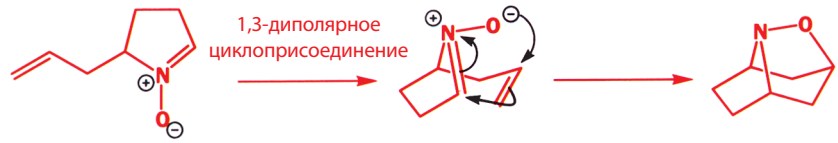


▶ Распределение зарядов делает эту молекулу похожей на 1,2-диполь, но нуклеофильная атака на N^+ невозможна.

Важным представителем класса нитронов является циклическое соединение, имеющее показанную ниже структуру. Оно присоединяется к диполярофилам (в основном алкенам!) с образованием структуры с двумя конденсированными пятичленными циклами. Стереохимия определяется способом сближения реагентов с наименьшими пространственными затруднениями, как это показано на схеме. К этим реакциям циклоприсоединения неприменимо *эндо*-правило, так как здесь нет сопряженной группы, которая могла бы взаимодействовать через пространство с дальней стороной диполя или диполярофила. Продукт, показанный на схеме, – это наиболее устойчивый *экзо*-продукт.

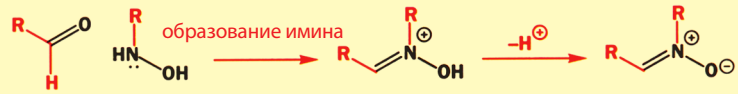


Если двойная связь уже соединена с нитронной группой, так что диполярное присоединение протекает как внутримолекулярный процесс, реакция может протекать селективно из-за невозможности других направлений реагирования. Ниже приведен простой пример. Аллильная группа присоединена к нитронному циклу, аналогичному показанному в предыдущем примере. Продукт имеет красивую симметричную каркасную структуру, а механизм реакции показывает, что только таким образом молекула может изогнуться для протекания 1,3-диполярного циклоприсоединения.

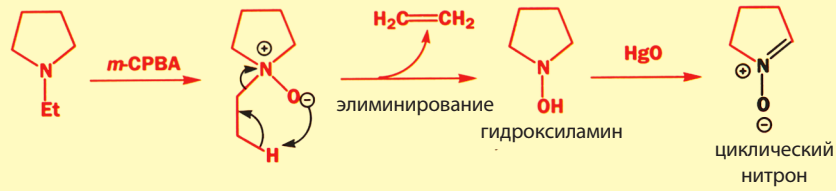


Получение нитронов

Здесь показаны два основных метода получения нитронов. Исходным соединением в обоих случаях служит гидроксиламин. Открытоцепные нитроны обычно образуются просто при получении имина из гидроксиламина и альдегида.



Циклические нитроны получают из простых третичных аминов окислением с последующим элиминированием, приводящим к образованию гидроксиламина. Гидроксиламин далее окисляют до нитрона действием Hg(II).



Значение реакции – Дильса–Альдера заключается в возможности получения шестичленных циклов с контролируемой стереохимией. Важность 1,3-диполяного циклоприсоединения не так велика с точки зрения синтеза гетероциклических продуктов, как с точки зрения возможных дальнейших превращений этих продуктов. При расщеплении первоначально образующегося

гетероцикла под действием некоторых реагентов реакция протекает с высокой степенью стереохимического контроля. Нитронные аддукты, как сразу можно заметить, содержат слабую связь N–O, которую можно селективно расщепить при восстановлении. При обработке $LiAlH_4$ или металлическим цинком в различных растворителях (например, в уксусной кислоте) или при гидрировании над катализатором (например, никелем) происходит восстановление связи N–O с образованием групп NH и OH без изменения структуры или стереохимии остальной части молекулы. Так, продукты рассмотренных ранее реакций при восстановлении дают следующие соединения:

В каждой рассмотренной реакции циклоприсоединения образующиеся связи C–C и C–O (показанные оранжевым цветом) сохраняются в конечном продукте реакции. В то же время связь N–O, присутствующая в первоначальном диполе, разрывается. Конечным продуктом оказывается аминоспирт, в котором OH- и NH-группы находятся в 1,3-положении.

нитрил

нитрилоксид

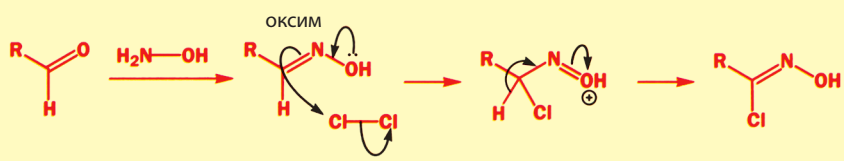
Линейные 1,3-диполи

В реакции Дильса–Альдера диен должен иметь *s-цис*-конформацию относительно центральной одинарной связи, т. е. он уже должен находиться в той форме, какую этот фрагмент будет иметь в продукте реакции. Многие широко используемые диенофилы в реальности линейны, и их 1,3-диполярное присоединение кажется очень затруднительным. Рассмотрим сначала нитрилоксиды, которые содержат тройную связь в том положении, где у нитрона находится двойная связь.

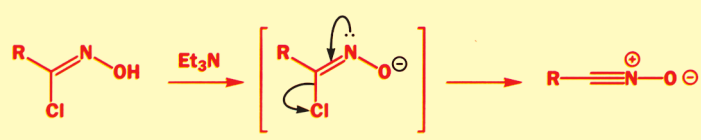
1,3-Диполярное циклоприсоединение с участием нитрилоксида

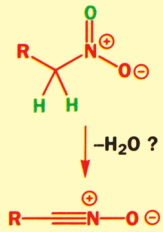
Получение нитрилоксидов

Известны два важных способа получения этих соединений, каждый из которых имеет свои интересные химические особенности. Оксимы, легко образующиеся из альдегидов и гидроксиламина (NH_2OH), похожи на енолы, и их можно прохлорировать по атому углерода.

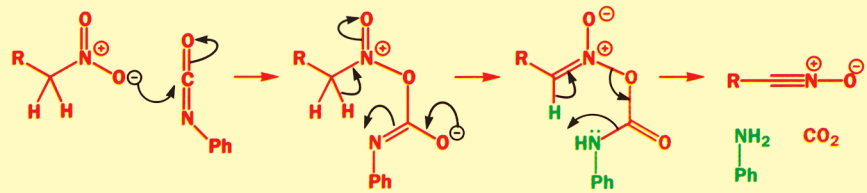


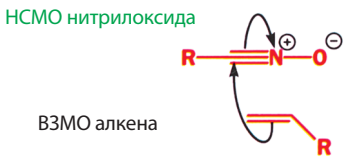
Обработка хлороксима основанием (достаточную силу для этого имеет Et_3N) напрямую приводит к нитрилоксиду в результате отщепления HCl. Это элиминирование протекает по любопытному механизму, который нельзя изобразить с использованием согласованной цепи изогнутых стрелок. Реакцию необходимо изображать в две стадии. Сначала отщепляется протон OH-группы, а затем – хлорид-ион. Это не реакция β-элиминирования, а менее распространенная реакция γ-элиминирования.





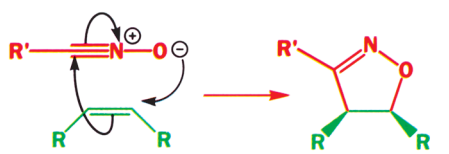
В другом способе получения нитрилоксидов в качестве исходного соединения используют нитроалкан. Реакция представляет собой его дегидратацию. При рассмотрении этих двух молекул видно, что нитросоединение содержит на одну молекулу H_2O больше, чем нитрилоксид. Но как удалить эту молекулу воды? Обычно для этого используют фенилизоцианат (Ph–N=C=O), который отщепляет воду, образуя анилин ($PhNH_2$) и CO_2. На схеме представлен вероятный механизм, хотя последняя стадия может и не быть таким согласованным процессом, каким он показан на схеме.





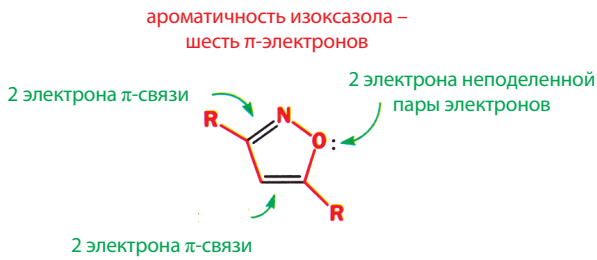
Чтобы стало возможным образование связей, диполярофил (здесь простой алкен) должен подойти очень близко к центральному атому азота, что трудно. Вероятно, в переходном состоянии нитрилоксид искажается и теряет линейность. Как и следовало ожидать, эта реакция протекает как взаимодействие между ВЗМО алкена и НСМО нитрилоксида. Это взаимодействие, определяющее структуру продукта, показано на полях.

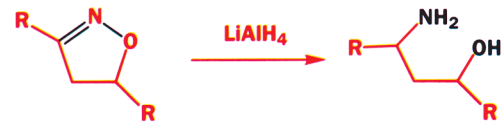
Если алкен имеет определенную стереохимию, то она точно воспроизводится в гетероциклическом аддукте, как и следует ожидать для согласованного циклоприсоединения.



■ О получении гетероциклов намного более подробно рассказано в гл. 44.

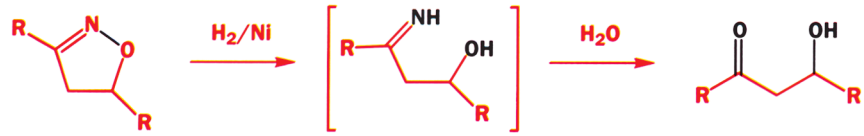
Оба компонента в последней из показанных реакций циклоприсоединения нитрилоксида содержат тройные связи. Продуктом в этом случае является устойчивый ароматический гетероцикл – изоксазол.



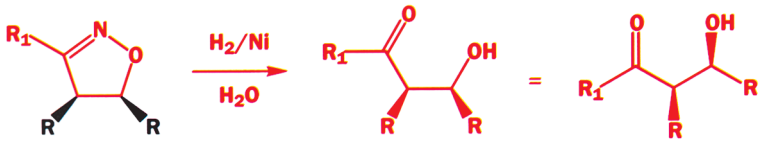


Хотя изоксазолы имеют некоторую практическую значимость, основной интерес при присоединении нитрилоксидов представляет продукт, который можно получить при восстановлении связи N–O и двойной связи C=N. Этот продукт – аминоспирт с 1,3-расположением функциональных групп.

Связь N–O – наиболее слабая из двух рассматриваемых. Можно восстановить только ее одну с сохранением связи C=N. Такая реакция приводит к образованию имина, который при выделении обычно гидролизуется.

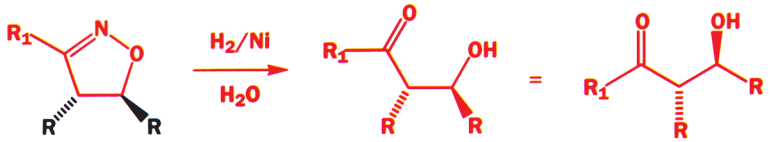


Конфигурация всех асимметрических центров аддукта в этой последовательности восстановления и гидролиза сохраняется: можно сравнить эти продукты с продуктами стереоселективных альдольных реакций, рассмотренных в гл. 34 (т. 2).



син-альдольный продукт

цис-заместители

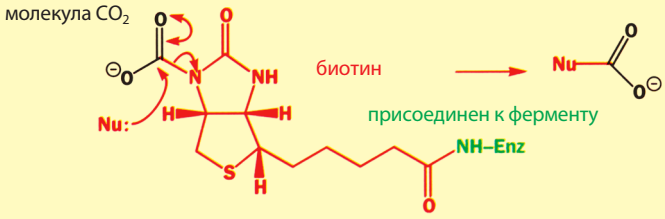


анти-альдольный продукт

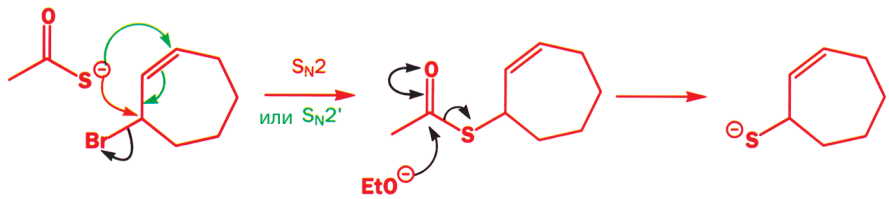
транс-заместители

Биотин

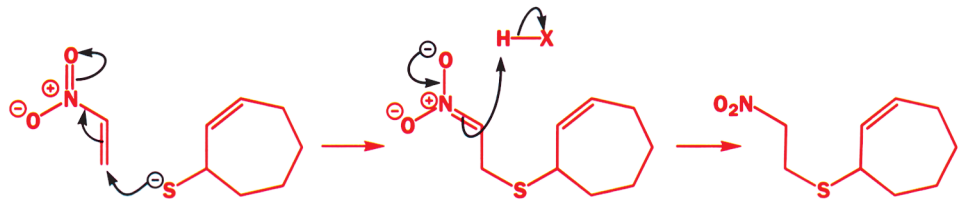
Биотин – кофактор фермента, который активирует и переносит CO_2, использующийся в качестве электрофила в биохимических реакциях.



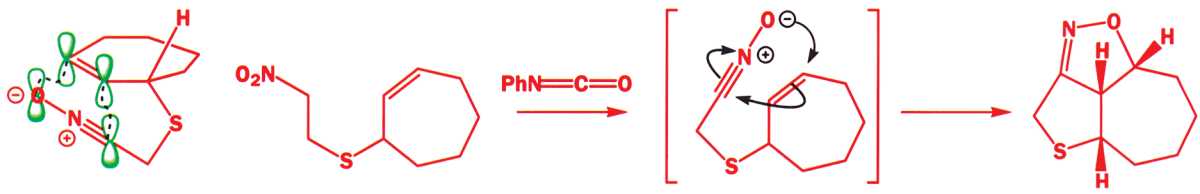
Мы закончим этот раздел красивой иллюстрацией внутримолекулярного 1,3-диполяного циклоприсоединения нитрилоксида. Эта реакция была использована в синтезе витамина биотина. Рассмотрим синтез с самого начала, чтобы вспомнить некоторые важные реакции из предыдущих глав. Исходное соединение – простой циклический аллильный бромид, который легко вступает в S_N2-реакцию с серосодержащим нуклеофилом. В действительности, мы не знаем (или сомневаемся!), протекает ли эта реакция по механизму S_N2 или S_N2', так как продукт обеих реакций – одно и то же вещество. Этот тип химических реакций обсуждался в гл. 23 (т. 2), и если необходимо, перечитайте ее. Заметьте, что атакует электрофильный центр именно атом серы – один из лучших нуклеофилов в S_N2-реакциях. Следующая стадия представляет собой гидролиз сложноэфирной группы, в результате которого образуется тиолат-анион.



Эта стадия скорее является переэтерификацией, чем гидролизом. Подобные реакции обсуждались в гл. 12 (т. 1). Затем нуклеофильный тиолат-анион вступает в реакцию сопряженного присоединения (гл. 10, т. 1 и 23, т. 2) к нитроалкену.

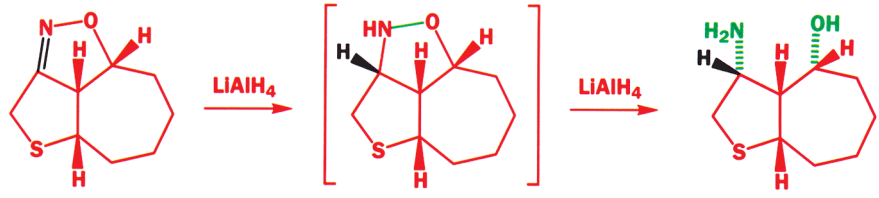


Мы подошли к важному моменту. При дегидратации действием PhN=C=O нитроалкен образует нитрилоксид, после чего следует спонтанное циклоприсоединение по единственному возможному направлению, определяемому внутримолекулярной природой реакции.

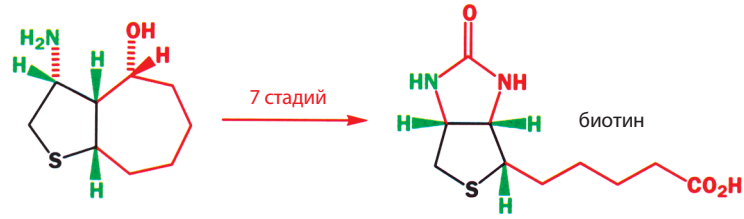


Мы изобразили протекание реакции с нитрилоксидом по «нижней» стороне семичленного цикла, разместив все атомы водорода в местах соединения циклов на «верхней» стороне. В результате получились *цис*-конденсированные циклы.

Далее циклоаддукт полностью восстанавливают $LiAlH_4$ с разрывом связей как N–O, так и C=N. Эта стадия высокостереоселективна, так как восстановление связи C=N, вероятно, предшествует разрыву связи N–O, и гидрид должен атаковать с противоположной ей («верхней») стороны молекулы. Такое рассмотрение проводилось более подробно в гл. 33.



Серосодержащий цикл получен, и стереохимия биотина уже определена. В семи последующих стадиях наиболее важно расщепление семичленного цикла в результате перегруппировки Бекмана, описанной в гл. 37.



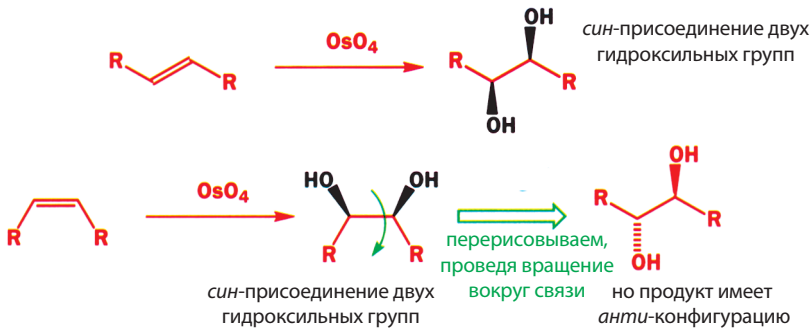
Две очень важные синтетические реакции: циклоприсоединение к алкенам тетраоксида осмия и озона

Мы закончим эту главу рассмотрением двух очень важных реакций, которые вы уже встречали ранее в этой книге. Эти реакции примечательны с точки зрения их механизма, который вы, конечно, должны знать. Но еще больший интерес они представляют вследствие их огромной значимости в синтетической химии. По своей важности для органического синтеза среди рассмотренных в этой главе реакций они уступают только реакциям Дильса–Альдера. Обе эти реакции представляют собой процессы окисления: в одной используется тетраоксид осмия (OsO_4), а в другой – озон (O_3), и обе они протекают через стадию циклоприсоединения.

тетраэдрическая структура тетраоксида осмия

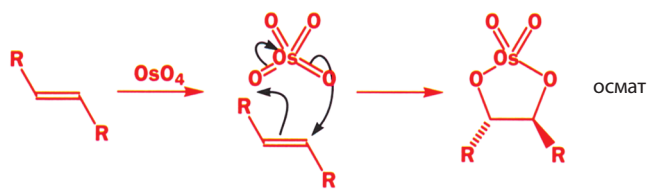
OsO_4: син-присоединение двух ОН-групп к двойной связи

Мы установили, что циклоприсоединение, будучи согласованной реакцией, стереоспецифично. Одним из важнейших процессов циклоприсоединения является стереоспецифичная реакция алкена с OsO_4, в результате которой происходит *син*-присоединение двух гидроксильных групп к двойной связи.



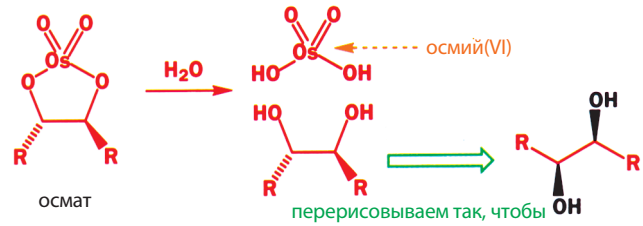
Присоединение протекает *син*-образом независимо от того, имеет ли исходный алкен *Z*- или *E*-геометрию. Изобразив продукт второй из показанных реакций в другой конформации, можно увидеть, что геометрия исходного соединения однозначно определяет, какой из диастереомеров продукта получится.

Теперь о механизме. Рассмотрим эту реакцию и попробуем дать простейшее разумное объяснение механизма. В последующем может оказаться, что этот механизм неверен, но он должен, прежде всего, объяснять большинство экспериментальных результатов. Первая стадия – это циклоприсоединение тетраоксида осмия к алкену. Попробуйте изобразить тетраоксид осмия в виде диполя. Здесь мы не сделали этого, так как осмий имеет достаточно орбиталей, чтобы изобразить молекулу с четырьмя двойными связями.

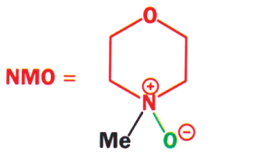


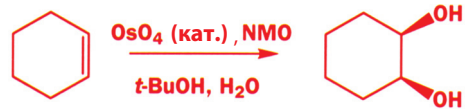
Продуктом стереоспецифичной реакции циклоприсоединения является циклический сложный эфир – осмат. Это не конечный продукт. Реакцию обычно проводят в присутствии воды (часто в качестве растворителя используется

смесь *t*-BuOH–вода), которая гидролизует осмат до диола. Поскольку оба атома кислорода присоединялись на согласованной стадии циклоприсоединения, этот гидролиз не меняет их относительную *син*-конфигурацию.



В начале реакции осмий имел степень окисления VIII, а в конце реакции – VI. Реакция, таким образом, является окислением, одним из очень специфических по отношению к двойной связи C=C (мы упоминали об этом в гл. 24, т. 2). Мы уже отмечали необходимость использования целого эквивалента дорогого, токсичного соединения тяжелого металла осмия. Но реакцию можно провести каталитически, если добавить в реакционную смесь реагент, который окислял бы Os(VI) обратно в Os(VIII). Обычно для этой цели используют N-метилморфолин-N-оксид (NMO) или Fe(III), а типичные условия окисления под действием Os(VIII) показаны на схеме.

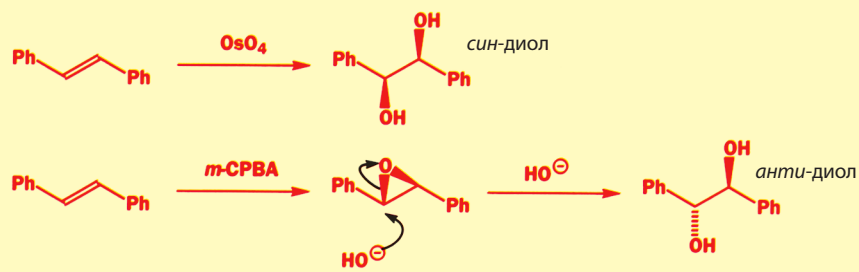




Как это обычно для реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения, OsO_4 реагирует практически одинаково хорошо и с электронодефицитными, и с электроноизбыточными алкенами. OsO_4 просто выбирает для атаки ВЗМО алкена или его НСМО в зависимости от того, взаимодействие с какой орбиталью более эффективно. Этим данная реакция резко отличается от электрофильного присоединения к алкенам m-CPBA или Br_2.

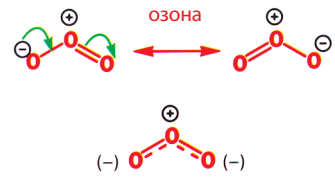
син- и *анти*-Присоединение гидроксильных групп.

Важно отметить связь между реакцией с OsO_4 и стереоспецифическими превращениями, рассмотренными в начале гл. 34 (т. 2). Теперь вы знаете способы введения двух гидроксильных групп в молекулы алкенов и в *син*-, и в *анти*-положение относительно друг друга. Для *син*-присоединения используют OsO_4, а для *анти*-присоединения – эпоксидирование с последующим раскрытием цикла под действием OH^-.



Циклоприсоединение с разрывом связей – озонолиз

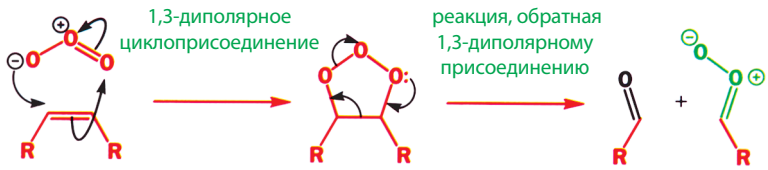
структура молекулы озона



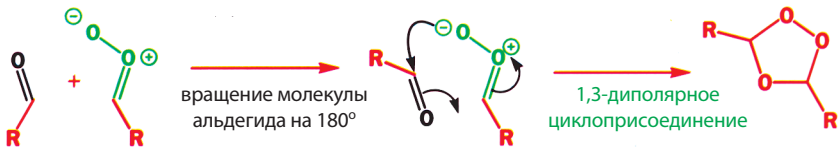
Последний рассматриваемый тип реакций циклоприсоединения довольно необычен. Эти реакции начинаются с 1,3-диполяного циклоприсоединения, но на деле являются методом окислительного расщепления π-связи с образованием двух карбонильных групп на ее месте. Реагентом служит озон, O_3.

Озон – симметричная изогнутая молекула с центральным положительно заряженным атомом кислорода и двумя концевыми атомами кислорода, между которыми распределен отрицательный заряд. Это 1,3-диполь. Он вступает в типичное 1,3-диполярное циклоприсоединение к алкенам.

Продукт представляет собой очень неустойчивое соединение. Простая связь O–O (энергия связи 140 кДж/моль) является очень слабой, она намного слабее, чем связь N–O (180 кДж/моль), которую мы описывали как слабую в предыдущих примерах. А образовавшийся гетероцикл содержит две такие связи. Он немедленно распадается в реакции, обратной 1,3-диполярному циклоприсоединению.

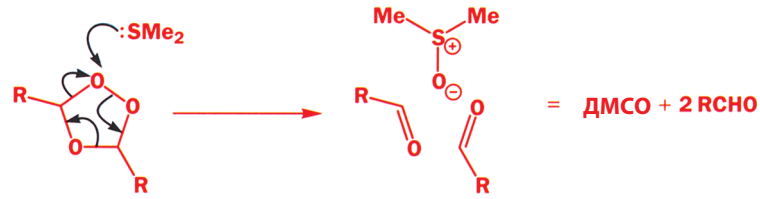


Продукт, расположенный на схеме слева, – это простой альдегид. Продукт, расположенный справа, – новая нестабильная молекула: 1,3-диполь, называемый карбонилоксидом. Она содержит одинарную связь O–O (похожую на одинарную связь O–O в делокализованной системе озона). Будучи 1,3-диполем, эта частица теперь присоединяется к альдегиду на третьей стадии реакции – снова стадии циклоприсоединения. Она могла бы присоединиться с образованием продукта первой стадии (т. е. произошла бы обратная реакция). Но предпочтительным является присоединение по другому пути: нуклеофильный окси-анион атакует атом углерода карбонильной группы, как это изображено на схеме.



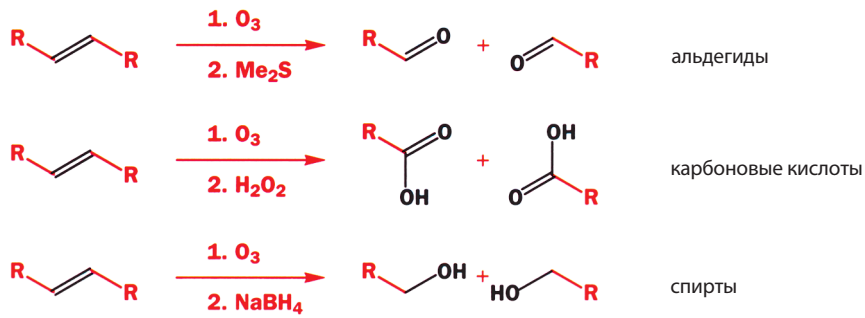
Это соединение, которое называется **озонид,** – первый устойчивый продукт реакции с озоном. Это результат двух реакций 1,3-диполяного циклоприсоединения и одной реакции, обратной 1,3-диполярному циклоприсоединению. Он также неустойчив; более того, он взрывчат, поэтому, чтобы реакция могла иметь практическое применение, озонид необходимо разложить. Обычно для этого используют диметилсульфид, реагирующий с озонидом с образованием ДМСО и двух молекул альдегида.

▪ Можно использовать также Ph_3P.

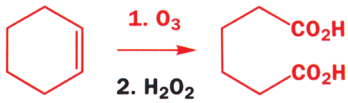


Озонид может реагировать также с окислителями, например H_2O_2, с образованием карбоновых кислот, или с более мощными восстановителями, такими как $NaBH_4$, с образованием спиртов. Здесь показаны общие схемы превращений (каждое протекает с разрывом двойной связи), которые мы называем **озонолизом**.

Озонолиз алкенов

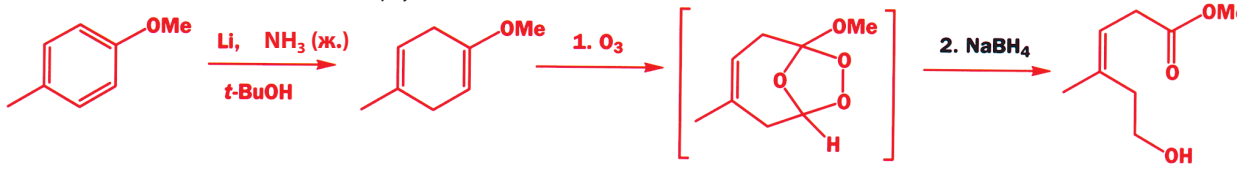


Озонолиз циклогексена – особенно полезная реакция, поскольку она приводит к 1,3-дикарбонильным соединениям, которые трудно получить другими методами. В простейшем случае мы получаем гексан-1,6-диовую (адипиновую) кислоту – мономер для производства найлона.

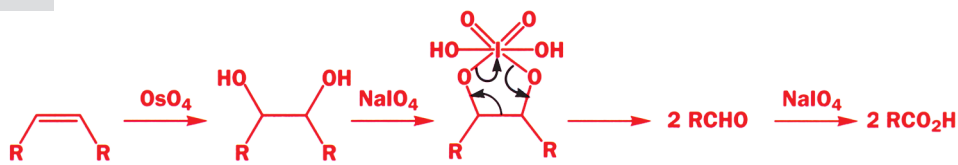


Более интересная ситуация возникает, когда озоном обрабатывают продукт восстановления по Бёрчу (гл. 24, т. 2). В показанном примере это электроноизбыточный эфир енола. Разрыв его двойной связи показывает, что озон является электрофильным компонентом реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. При восстановлении озонида получается гидроксизамещенный сложный эфир, имеющий *Z*-конфигурацию тризамещенной двойной связи, которая определяется тем, что эта двойная связь была частью шестичленного цикла (см. гл. 31, т. 2).

Восстановление по Бёрчу



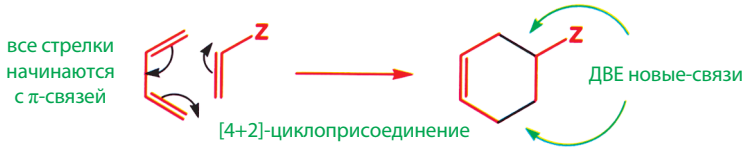
Альтернативный метод расщепления двойной связи C=C – использование OsO_4 в сочетании с $NaIO_4$. Диольный продукт реакции образует в реакции с иодной кислотой сложный эфир (периодат), который разлагается с образованием двух молекул альдегида. Они окисляются периодатом до карбоновых кислот.



▪ Использование периодата для расщепления C–C связей описано в гл. 34, т. 2, с. 584-585.

Выводы: реакции циклоприсоединения

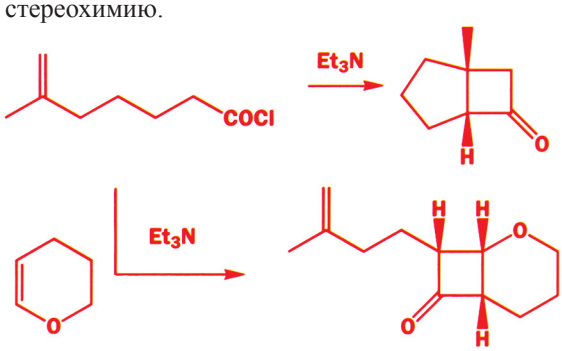
- Циклоприсоединение – одностадийная реакция образования цикла между двумя сопряженными π-системами, в которой две новые образующиеся σ-связи соединяют концевые атомы двух реагентов. Реакция протекает в одну стадию, и ее механизм не включает образования промежуточных соединений. При изображении механизма реакции с помощью изогнутых стрелок все стрелки следует начинать с середины π-связи и располагать их по кругу.



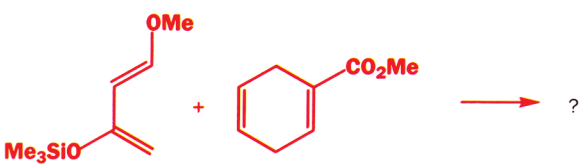
- Циклоприсоединение происходит супраповерхностно – с одной стороны каждой π-системы. Термически разрешена реакция, в которой участвуют $4n+2$ электронов, а фотохимически разрешена реакция, в которой участвуют $4n$ электронов. Эти правила диктуются орбитальной симметрией.
- В термических реакциях равновесие реакции циклоприсоединения обычно сдвинуто вправо, поскольку σ-связь C–C прочнее, чем π-связь C=C. В фотохимическом присоединении π-связи в продукте отсутствуют, и поэтому он не может поглощать энергию. Он является кинетическим продуктом реакции, даже если образуется напряженный четырехчленный цикл.
- Стереохимия каждого компонента воспроизводится в продукте – реакции стереоспецифичны, и относительная ориентация компонентов в реакции может определяться орбитальным перекрыванием и приводить к образованию *эндо*-продукта.

Задачи

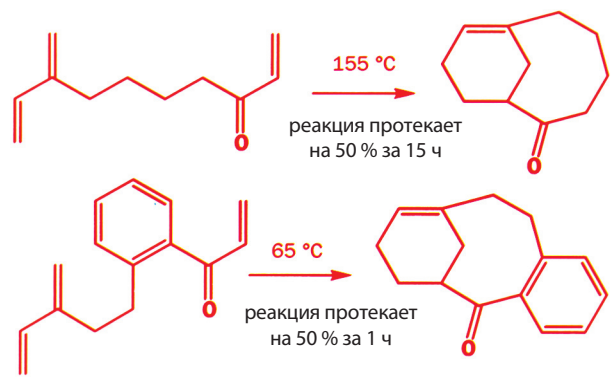
1. Приведите механизмы данных реакций, объясняя стереохимию.



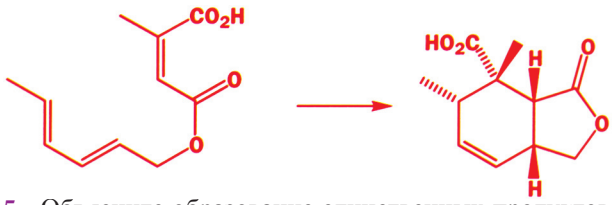
2. Предскажите строение продукта этой реакции Дильса–Альдера.



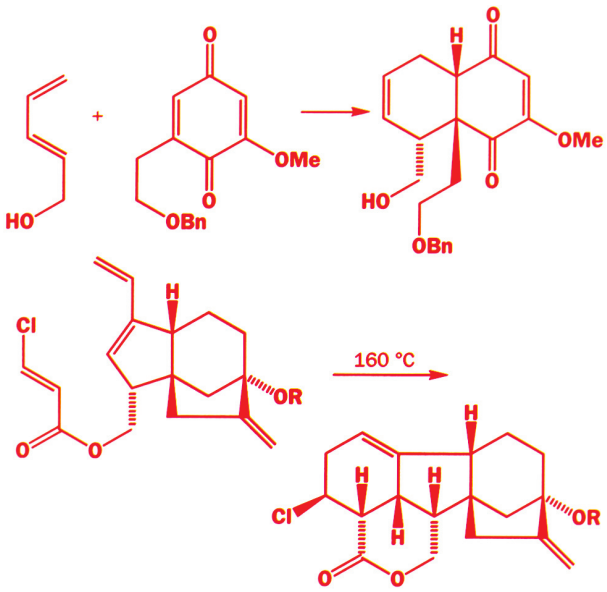
3. Прокомментируйте различие в скоростях двух приведенных ниже реакций. Установлено, что вторая протекает примерно в 10^6 раз быстрее, чем первая.



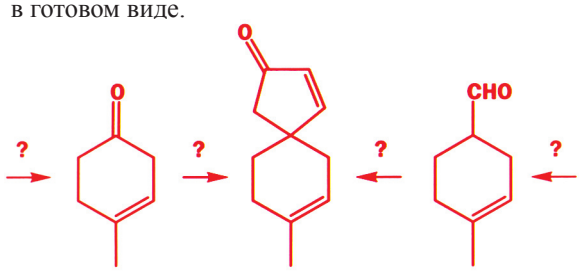
4. Объясните стереоселективность этой внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера.



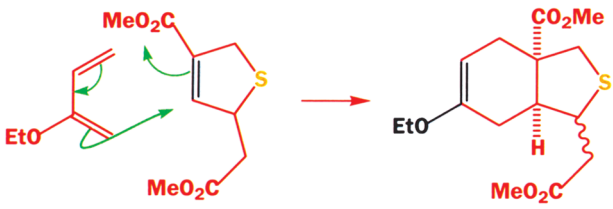
5. Объясните образование единственных продуктов в следующих реакциях:



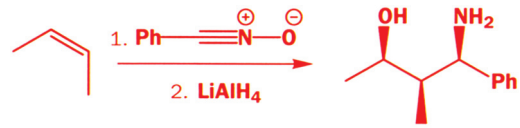
6. Рассмотрите данную схему. Предложите два возможных пути синтеза приведенного ниже спироциклического кетона из показанных исходных соединений. Оба исходных соединения недоступны в готовом виде.



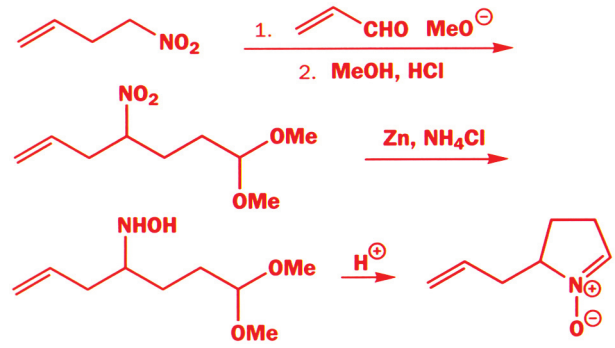
7. Приведенная ниже реакция рассматривалась в гл. 33 (т. 2). Объясните ее селективность.



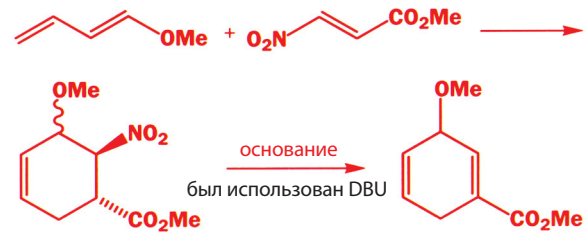
8. Изобразите механизм следующих реакции и объясните стереохимию.



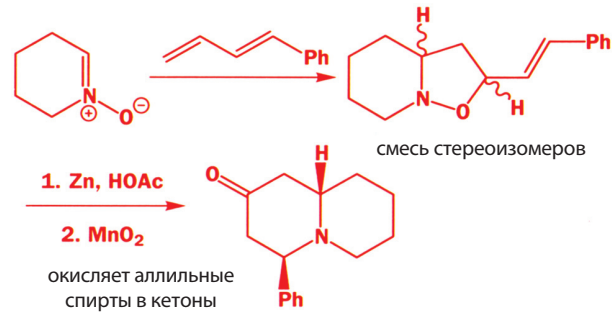
9. Рассмотрите схему. Таким способом был получен один из нитронов, приведенных в качестве примера в этой главе. Изобразите подробный механизм протекающих реакций.



10. Объясните, почему эта реакция Дильса–Альдера протекает полностью регио- и стереоспецифично, но не стереоселективно. Каков механизм второй стадии? Какой альтернативный метод получения данного конечного продукта можно предложить, и чем он лучше показанного здесь?

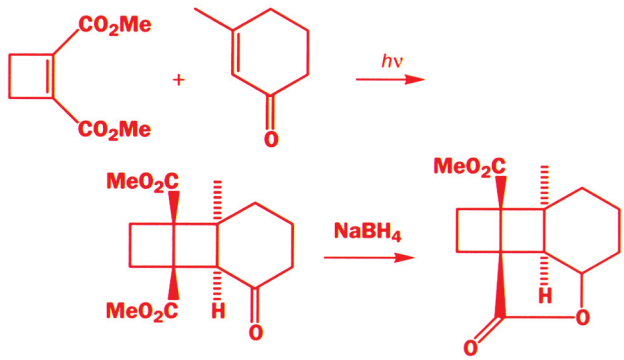


11. Приведите механизм приведенных ниже реакций и объясните регио- и стереохимический контроль (или их отсутствие!)

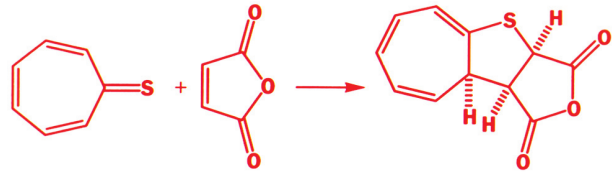


12. Предложите механизм приведенной ниже реакции и объясните стерео- и региохимию. Как можно получить исходный ненасыщенный кетон?

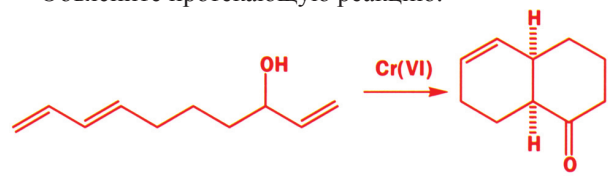
13. Требовалось провести фотохимическое циклоприсоединение приведенных ниже двух соединений с получением чистого диастереомера показанного строения. Химики, выполнявшие этот синтез, полагали, что стереохимия аддукта строго доказывается его превращением в лактон в результате восстановления. Прокомментируйте обоснованность этого утверждения и объясните стереохимию циклоприсоединения.



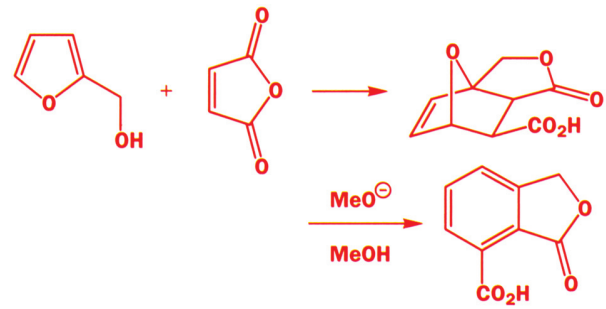
14. Тиокетоны, содержащие связь C=S, обычно неустойчивы, как вы увидите в гл. 46. Однако приведенный далее тиокетон совершенно стабилен и вступает в реакцию с малеиновым ангидридом с образованием продукта показанного строения. Объясните устойчивость исходного соединения, механизм реакции и стереохимию продукта.



15. Приведенный ниже ненасыщенный спирт совершенно устойчив. Однако при окислении с помощью Cr(VI) он немедленно циклизуется с образованием продукта, структура которого показана ниже. Объясните протекающую реакцию.



16. Предложите механизмы приведенных ниже реакций и прокомментируйте стереохимию первого продукта.



36 Перициклические реакции 2. Сигматропные перегруппировки и электроциклические реакции

Возвращаясь к прочитанному

- **Циклоприсоединение и основные представления о перициклических реакциях (обязательно прочитайте!) (гл. 35)**
- **Образование ацеталей (гл. 14)**
- **Конформационный анализ (гл. 18)**
- **Реакции элиминирования (гл. 19)**
- **Контроль геометрии алкенов (гл. 31)**

Обсуждаемые проблемы

- **Второй и третий типы перициклических реакций**
- **Стереохимия кресслообразного переходного состояния**
- **Получение γ,δ-ненасыщенных карбонильных соединений**
- **Определение направления конкретной перициклической реакции (прямая или обратная)**
- **Особенности химии N, S и P**
- **Почему неустойчивы замещенные циклопентадиены**
- **Что означают термины «конротарно» и «дисротаторно»**
- **Реакции раскрытия малых циклов и замыкания больших циклов**

Заглядывая вперед

- **Перегруппировки (гл. 37)**
- **Синтез ароматических гетероциклов (гл. 44)**
- **Химия элементов главных групп (гл. 46 и 47)**
- **Асимметрический синтез (гл. 45)**
- **Природные соединения (гл. 51)**

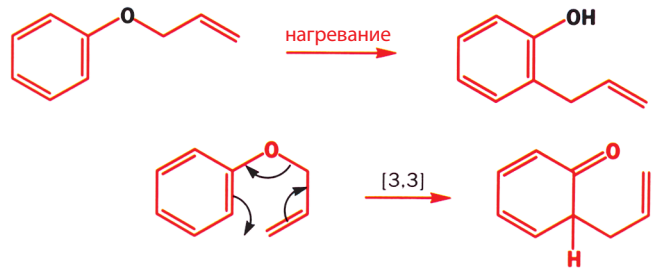
Циклоприсоединение, рассмотренное в предыдущей главе, – только один из трех основных классов перициклических реакций. В данной главе мы рассмотрим оставшиеся два класса: сигматропные перегруппировки и электроциклические реакции. Для их анализа мы применим то же подход, который использовали при рассмотрении реакций циклоприсоединения.

Сигматропные перегруппировки

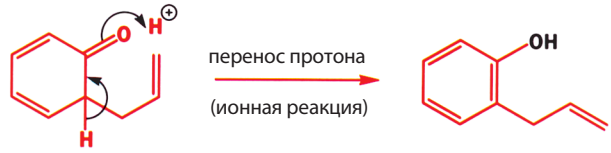
Перегруппировка Кляйзена – первая из открытых сигматропных перегруппировок

Первая из изученных сигматропных перегруппировка происходит при нагревании арилаллилового эфира в отсутствие растворителя. В результате образуется *орто*-аллилфенол. Это **перегруппировка Кляйзена**.

Первая стадия этой реакции – перициклическая реакция, называемая **[3,3]-сигматропным сдвигом**.

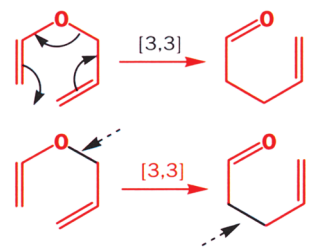


Эта реакция, как и циклоприсоединение, протекает по одностадийному механизму без образования промежуточных соединений или каких-либо заряженных частиц. Стрелки, обозначающие смещения электронов, расставляются по циклу. Разница между этой реакцией и циклоприсоединением состоит в том, что одна из стрелок направлена от σ-связи, а не от π-связи. Вторая стадия реакции – перенос протона, при котором восстанавливается ароматичность.



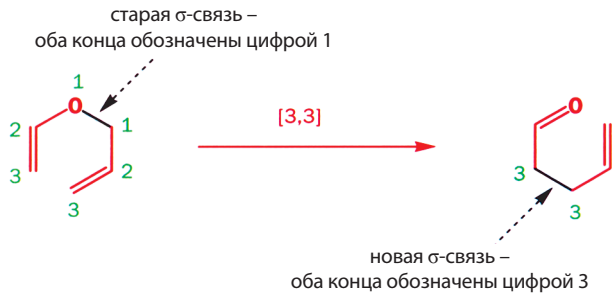
Как можно узнать, что механизм данной реакции именно такой? Если использовать несимметричный аллиловый эфир, то в ходе перегруппировки Кляйзена он «выворачивается наизнанку», как этого требует механизм. Проверьте сами правильность такой схемы.

Перегруппировка Кляйзена возможна и для алифатических соединении



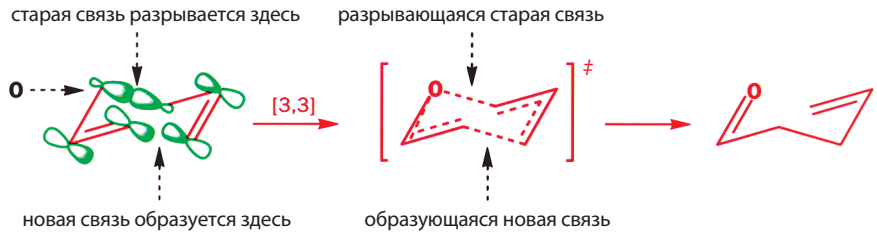
Позже было обнаружено, что похожая реакция протекает и без наличия ароматического цикла. Она называется или **алифатической перегруппировкой Кляйзена**, или **перегруппировкой Кляйзена–Коупа**. На полях приведен простейший из возможных примеров данной перегруппировки.

Эти реакции называются **сигматропными**, поскольку в процессе реакции σ-связь должна переместиться из одного положения в другое. Разрывающаяся и возникающая связи на схеме показаны черным цветом.



Эти важные реакции называются **[3,3]-сигматропными перегруппировками**, поскольку новая σ-связь возникает в 3,3-положении относительно старой σ-связи. Вы можете увидеть это, если обозначите каждый конец старой σ-связи цифрой 1 и будете двигаться к концам новой σ-связи продукта. В результате оба конца новой σ-связи будут иметь обозначение 3.

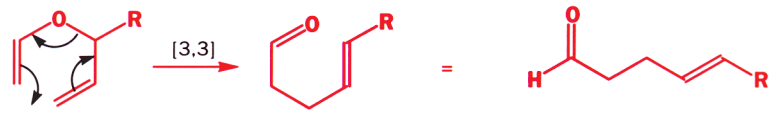
Такие [3,3]-сигматропные перегруппировки протекают через креслообразное переходное состояние. Это позволяет правильно изобразить орбитали, а также предсказать стереохимию (в случаях, когда это возможно) новой двойной связи. Далее изображены участвующие в реакции орбитали.



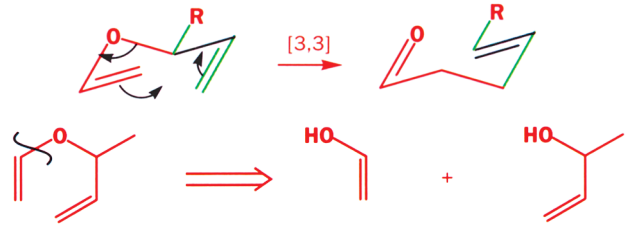
Отметим, что это не изображение граничных орбиталей. Здесь просто показано, что в этой конформации новые σ-связи образуются из двух *p*-орбиталей и что две новые π-связи образуются из орбиталей, которые уже имеют параллельную ориентацию.

Геометрия двойной связи, возникающей при перегруппировке Кляйзена, определяется креслообразным переходным состоянием

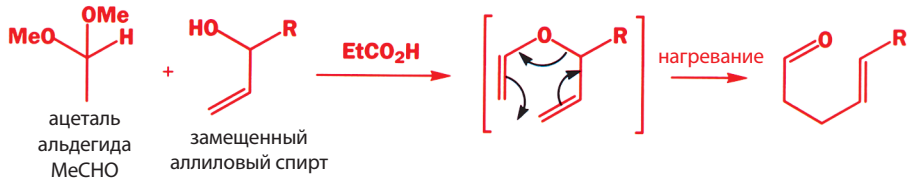
Стереохимия может стать важной при наличии заместителя у насыщенного атома углерода, соседнего с атомом кислорода. Если это так, то образующаяся двойная связь всегда имеет исключительно *транс*(*E*)-конфигурацию. Это происходит потому, что заместитель предпочтительно располагается в экваториальном положении креслообразного переходного состояния.



Заместитель R предпочитает располагаться экваториально в реагирующей молекуле, и R сохраняет это расположение в продукте. Новая двойная связь показана на рисунке черным цветом, а заместители при ней – зеленым цветом. Отметим, что *транс*-геометрия образующегося алкена уже определена конформацией, выбранной исходным соединением в переходном состоянии.

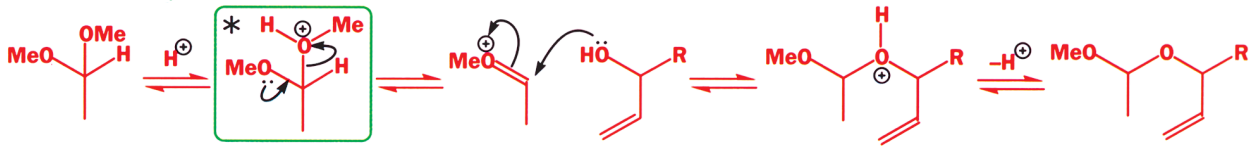


Исходное соединение этой алифатической перегруппировки Кляйзена содержит как аллильную, так и винильную группировки. Необходимо рассмотреть, как будут вести себя такие молекулы. С аллильной частью молекулы проблем не возникает, поскольку аллиловый спирт – устойчивое, легко получаемое соединение. Но винильная часть? Виниловый спирт – это енол альдегида (MeCHO). Чтобы получить его, нужно ввести ацеталь этого альдегида в катализируемую кислотой реакцию обмена с аллиловым спиртом.



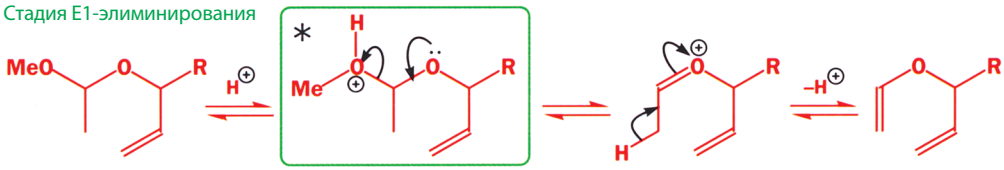
Нет необходимости выделять образующийся аллилвиниловый эфир и затем проводить его перегруппировку с образованием продукта. Обычно используемая в качестве катализатора пропановая кислота имеет достаточно высокую температуру кипения, и реакционную смесь можно нагреть до высокой температуры. Первая стадия – обменная реакция ацеталя, в которой аллиловый спирт замещает метанол.

Стадия обменной реакции ацеталя



Метанол отгоняют из реакционной смеси, поскольку он является ее наиболее летучим компонентом. Вторая молекула метанола отщепляется в катализируемой кислотой реакции элиминирования с образованием винильной группы.

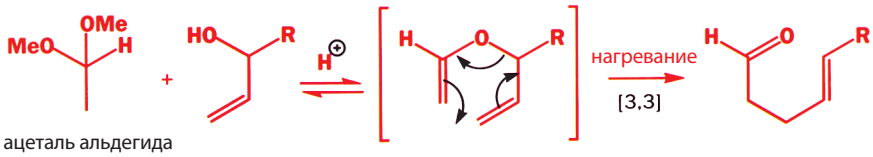
Стадия E1-элиминирования



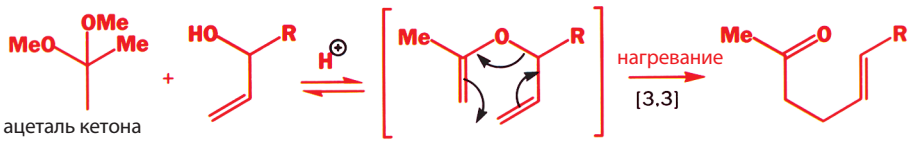
Перегруппировка Кляйзена – общий метод получения γ,δ-непредельных карбонильных соединений

[3,3]-Сигматропную перегруппировку можно провести при нагревании как часть какой-либо реакции или как отдельную стадию в зависимости от исходного соединения. Это очень гибкая реакционная последовательность. Ее можно применять для получения альдегидов (как показано выше), кетонов, сложных эфиров или амидов. В некоторых случаях используются соединения типа ацеталей: сами ацетали для альдегидов или кетонов и ортоэфиры или ортоамиды для сложных эфиров или амидов (ортоамиды часто называют «амидоацеталями»).

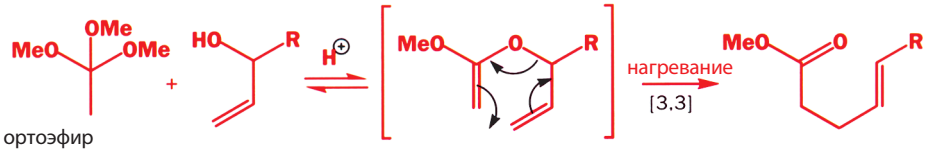
▶ Отметим, что первая молекула метанола замещается в ходе S_N1-реакции, а вторая – отщепляется в ходе E1-реакции. В химии ацеталей преобладает отщепление протонированных OR- или OH-групп, как в стадиях, помеченных *. Никогда не используйте для описания реакции ацеталей S_N2-механизм.



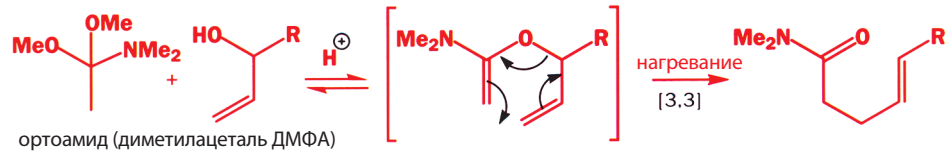
ацеталь альдегида



ацеталь кетона



ортоэфир



ортоамид (диметилацеталь ДМФА)

Общим для всех продуктов перегруппировки Кляйзена является наличие γ,δ-ненасыщенной карбонильной группы. Если необходимо синтезировать такой фрагмент, то обычно используют перегруппировку Кляйзена.

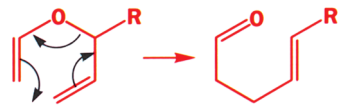
Орбитальное описание [3,3]-сигматропных перегруппировок

Можно описать [3,3]-сигматропную перегруппировку с использованием граничных орбиталей, но это не самый лучший способ, поскольку два реагента не располагаются в пространстве один под другим, как это было в случае циклоприсоединения. В этой реакции участвуют три компонента: две взаимодействующие через пространство несопряженные π-связи и σ-связь цепи, соединяющая эти две π-связи.

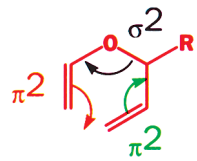
► В термических перициклических реакциях общее число $(4q+2)_s$- и $(4r)_a$-компонентов должно быть четным.

Правила Вудворда–Хоффмана дают более удовлетворительное описание. Будем использовать процедуру, аналогичную применявшейся для описания циклоприсоединения. Отметим, что на стадии 3 мы можем использовать трехмерную диаграмму, которую уже рисовали.

1. Изобразите механизм реакции (так, как мы это обычно делали).

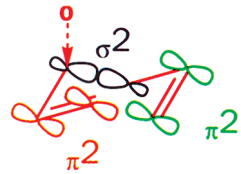


2. Выберите компоненты. Необходимо рассмотреть лишь те связи, которые принимают участие в реакции.

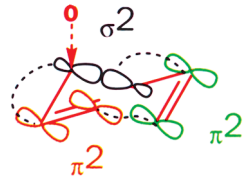


3. Постройте трехмерное изображение способа, которым компоненты объединяются в ходе реакции, используя орбитали на концах компонентов (только!).

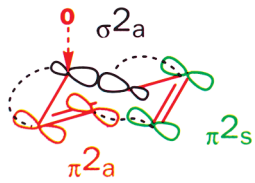
▪ Обратите внимание, что мы убрали цветной фон у орбиталей по сравнению с предыдущими диаграммами в этой главе.



4. Соедините компоненты, между которыми образуются новые связи. Убедитесь, что соединяемые орбитали действительно образуют эти новые связи.



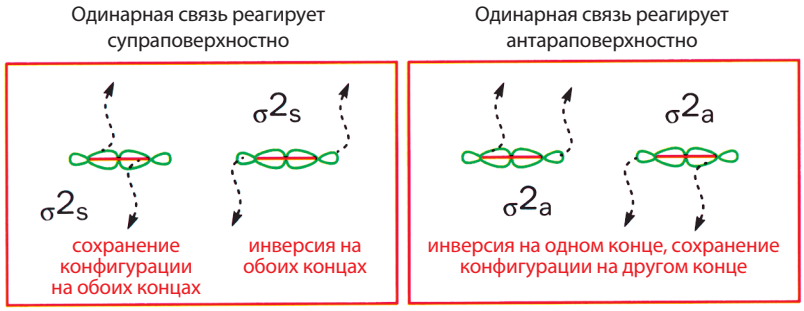
5. Обозначьте каждый из компонентов буквой s или a в зависимости от того, как образуется новая связь: с одной и той же или с противоположных сторон его молекулы (о симметрии σ-связей см. ниже).



6. Сложите количество компонент $(4q+2)_s$ и $(4r)_a$. Если сумма *нечетная*, то реакция разрешена.

При составлении этой диаграммы необходимо обсудить один новый аспект орбитальной симметрии: как установить, по какому способу – a или s – реагировала σ-связь? Для π-связи это просто: если обе связи образуются по одну сторону старой π-связи, реакция супраповерхностная, а если с противоположных сторон – антараповерхностная.

В случае σ-связи симметрия не так очевидна. Мы хотим узнать, как происходит реакция на каждом конце: *одинаково* (s) или *по-разному* (a). Но что в данном случае обозначает «одинаково»? В реакции участвуют большая доля sp^3-гибридной орбитали (при сохранении конфигурации) или ее маленькая доля (при инверсии конфигурации). Если реакция протекает с инверсией на обоих концах или с сохранением конфигурации на обоих концах, то эта реакция *супраповерхностная*, а если реакция протекает с сохранением конфигурации на одном конце и инверсией на другом конце, то реакция *антараповерхностная*. Существует четыре возможных случая.



Согласно использованной нами процедуре, мы выбрали σ-связь таким образом, что на одном ее конце происходит инверсия, а на другом – сохранение конфигурации. В соответствие с этим, мы определили ее как компонент, реагирующий антараповерхностно. Если бы мы выбрали другой способ реагирования, то мы должны были бы по-другому описывать компоненты, но реакция все равно была бы разрешена. Например, изменим одну из соединительных линий.

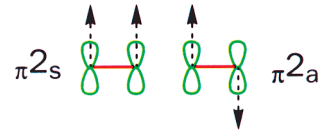
При этом симметрия σ-связи изменяется, и она становится $_\sigma2_S$-компонентом. Но изменяется также и симметрия одной из π-связей, так что она становится $_\pi2_a$-компонентом. Полученный результат по-прежнему удовлетворяет правилам симметрии Вудворда–Хоффмана, сумма остается равной единице, и реакция по-прежнему разрешена.

Направление реакции [3,3]-сигматропной перегруппировки

Рассмотрение орбитальной симметрии показывает, что [3,3]-сигматропная перегруппировка разрешена, но ничего не говорит о ее направлении. Она раз-

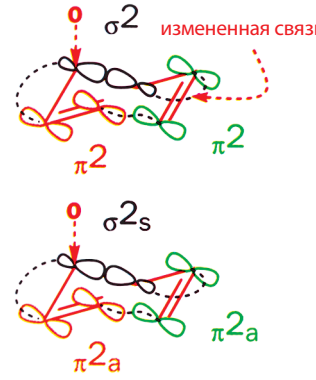
▪

Здесь один $(4q+2)_s$-компонент (одна из двойных связей) и нет $(4r)_a$-компонентов. В сумме получается 1, поэтому реакция разрешена. Симметрия $_\pi2_a$ и $_\sigma2_a$-компонентов не важна, и поэтому не учитывается (см. подробное объяснение в гл. 35)

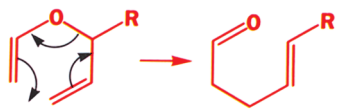


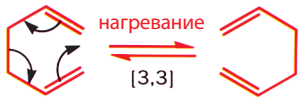
▪

Описание [3,3]-сигматропных перегруппировок с позиции метода граничных орбиталей вы можете найти в книге Яна Флеминга (Ian Fleming, *Frontier orbitals and organic chemical reactions*. Wiley, Chichester, 1976). Мы будем использовать этот подход при рассмотрении [1,5]-сигматропных перегруппировок.



Число $(4q+2)_s$-компонентов: 1
Число $(4r)_a$-компонентов: 0
Суммарно: 1
Реакция разрешена термически





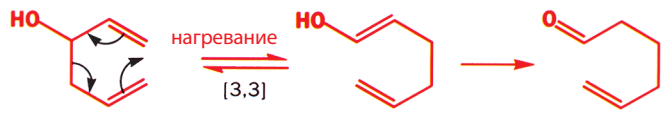
решена в любом направлении. Так почему же перегруппировка Кляйзена–Коупа всегда происходит в одном направлении?

Вернемся к обсуждению енолов. Еще раз повторим, что комбинация в составе молекулы карбонильной группы и σ-C–C-связи делает кето-форму более устойчивой, чем енольная форма с ее комбинацией π-C=C-связи и σ-C–O-связи. То же самое справедливо и здесь. Именно образование карбонильной группы направляет реакцию.

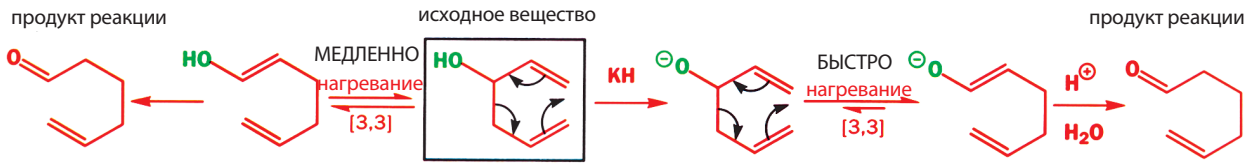
Перегруппировка Коупа – [3,3]-сигматропная перегруппировка, в которой участвуют исключительно углеродные атомы. В простейшем варианте она вообще не является реакцией.

Направление перегруппировки Коупа определяется образованием карбонильной группы

Исходное соединение и продукт перегруппировки похожи друг на друга. Мы можем однозначно определить направление этой реакции, если в ходе ее будет образовываться карбонильная группа. Для этого необходимо ввести в исходное соединение OH-группу в качестве одного из заместителей в необходимом положении.

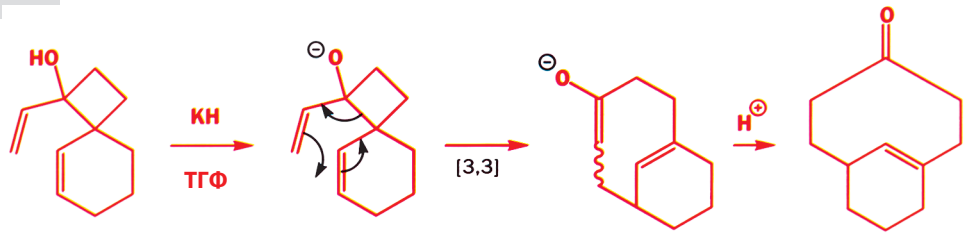


Продуктом сигматропной реакции будет енольная форма конечного продукта. Поэтому реакция ускоряется при обработке исходного спирта основанием (лучше всего KH), в результате которой образуется алкоголят. Продуктом реакции в этом случае оказывается калиевый енолят, который более стабилен, чем простой алкоголят калия исходного соединения. Когда происходит реакция, возникает сопряжение между O^- и новой π-связью.

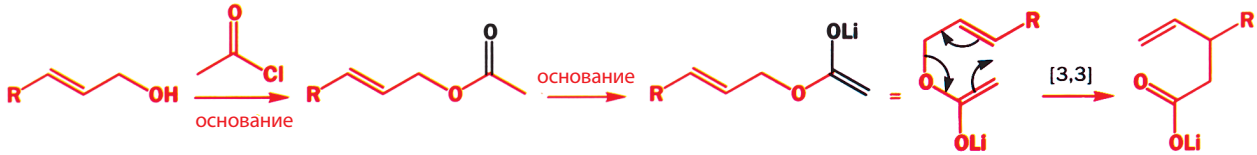


▪ Правило Бредта запрещает образование двойной связи в голове моста полициклических соединений по причинам, обсуждавшимся в гл. 19 (т. 2).

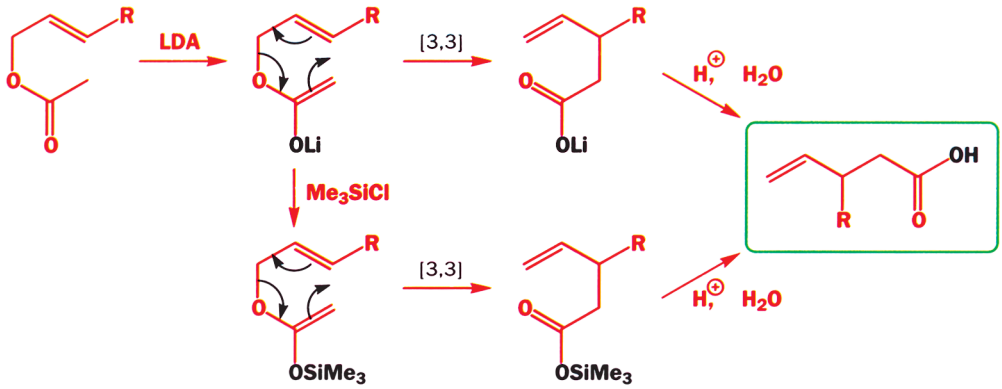
Этим методом можно получить некоторые замечательные соединения. Одно из самых необычных – алкен с двойной связью в «голове моста» – получают перегруппировкой Коупа в присутствии ускоряющего реакцию алкоголята калия. В результате реакции четырехчленный цикл расширяется до восьмичленного цикла, содержащего двойную связь *транс*-конфигурации.



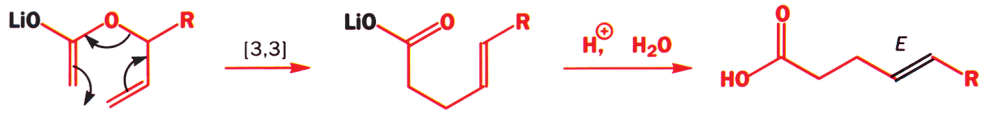
Наличие одного атома кислорода в цикле и другого – вне цикла очень сильно ускоряет [3,3]-сигматропную перегруппировку, а получить такое соединение очень легко через литиевый енолят эфира аллилового спирта.



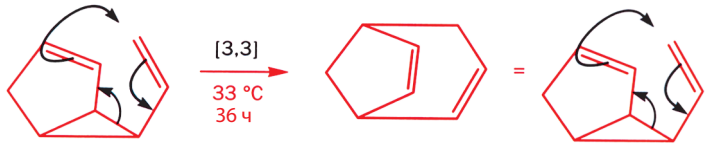
Иногда лучше сначала превратить литиевый енолят в силиловый эфир енола, а затем проводить нагревание для протекания [3,3]-сигматропной перегруппировки. В некоторых случаях оба продукта после необходимой обработки превращаются в ненасыщенные карбоновые кислоты.



Эта реакция называется **перегруппировкой Айрленда–Кляйзена** и является вариацией перегруппировки Кляйзена, предложенной Р. Е.Айрлендом в 1970-х г.г. и до сих пор широко используемой. Если заместители располагаются подходящим образом, то в этой реакции наблюдается такая же *E*-стереоселективность образования двойной связи, как и в простой перегруппировке Кляйзена, и по той же самой причине.



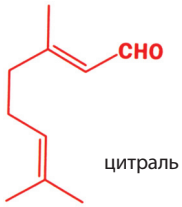
В некоторых случаях простые перегруппировки Кляйзена в системах, не содержащих атомов кислорода, можно направить в сторону образования стабильного продукта из неустойчивого исходного соединения. Причиной неустойчивости может быть напряжение, а причиной стабильности – просто образование более замещенной двойной связи. В приведенном примере движущей силой реакции является разрыв слабой σ-связи в трехчленном цикле. Эта реакция протекает со 100 %-ным выходом даже при комнатной температуре, поскольку она очень выгодна.



Во втором примере продукт с тризамещенными двойными связями (внутренними двойными связями пятичленного цикла продукта) более стабилен, чем содержащее экзометиленовые группы исходное соединение.

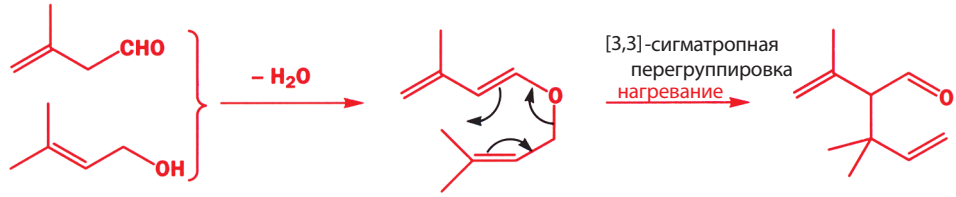
Промышленный синтез цитраля

Цитраль – ключевой интермедиат в синтезе витамина А (его синтез рассмотрен в гл. 31). Для производства цитраля фирма BASF использует замечательную последовательность реакций, включающую две [3,3]-сигматропные перегруппировки, перегруппировку Кляйзена и следующую за ней перегруппировку Коупа.

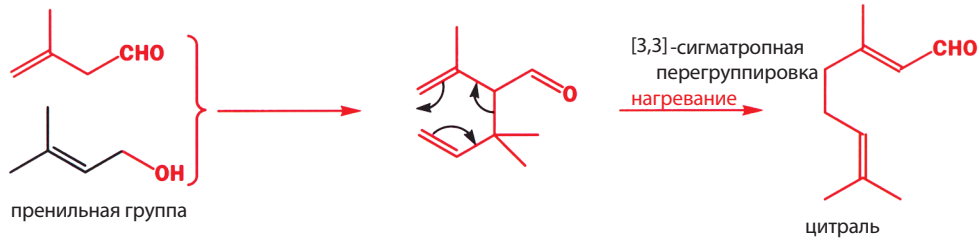


цитраль

Аллилвиниловый эфир, необходимый для перегруппировки Кляйзена, представляет собой эфир енола ненасыщенного альдегида и ненасыщенного спирта. Два исходных вещества получают из доступных предшественников, что делает этот синтез очень удобным. При нагревании эфира енола происходит [3,3]-сигматропная перегруппировка, стимулированная образованием карбонильной группы.



Продукт этой реакции подвергается далее второй [3,3]-сигматропной перегруппировке. В этом случае ее движущей силой является сдвиг двойной связи в сопряженное положение и образование двух тризамещенных двойных связей из двух терминальных. В результате этих реакций пренильная группа перемещается с одного конца молекулы на другой, при этом дважды претерпевая инверсию.



пренильная группа

цитраль

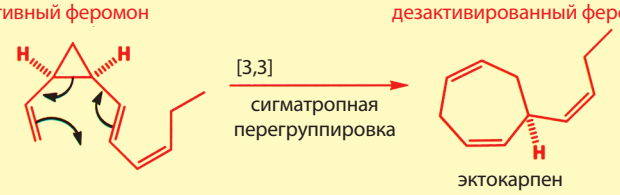
Размножение морских водорослей, контролируемое [3,3]-сигматропной перегруппировкой

Для осуществления процесса размножения женская половая клетка коричневых морских водорослей должна привлечь подвижную мужскую половую клетку. Она делает это при помощи феромона, который долгое время считали циклогептадиеновым соединением эктокарпеном. Только в 1995 г. были опубликованы данные, которые показывали, что феромоном является циклопропан, а эктокарпен неэффективен в качестве феромона.

Почему произошло такое недоразумение? Дело в том, что феромон циклопропановой структуры неустойчив и самопроизвольно превращается в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки в циклогептадиен с периодом полураспада около минуты при умеренной температуре. Движущей силой перегруппировки является снятие напряжения в трехчленном цикле. Этот изумительно эффективный способ позволяет водорослям просигналить о своем присутствии и обеспечить репродукцию без бессмысленного насыщения морской воды феромонами.

активный феромон

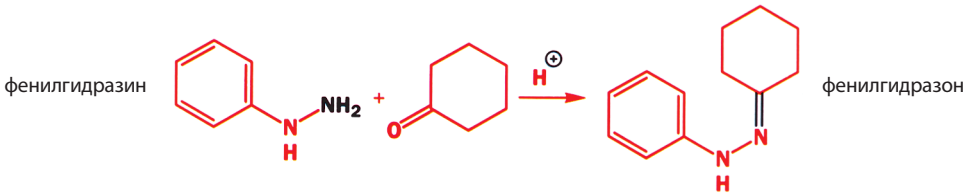
дезактивированный феромон



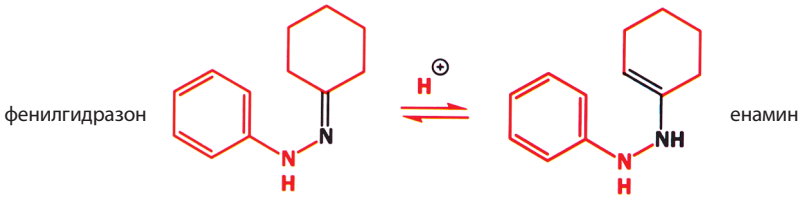
эктокарпен

[3,3]-Сигматропные перегруппировки с участием других элементов

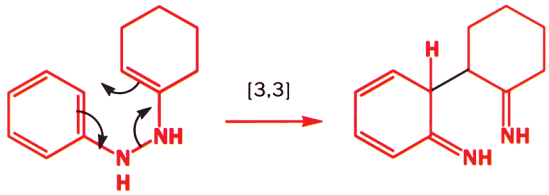
Субстраты [3,3]-сигматропных перегруппировок не обязательно содержат только атомы кислорода и углерода. В этом разделе мы рассмотрим две очень полезные реакции систем, содержащих другие элементы. Наиболее известный синтез индолов – реакция, открытая в XIX в. Эмилем Фишером и названная **синтезом индолов по Фишеру**. Эта реакция могла бы быть значительным открытием и в наши дни. Реакция фенилгидразина с кетоном в слабокислом растворе приводит к образованию имина (гл. 14), называемого фенилгидразоном.



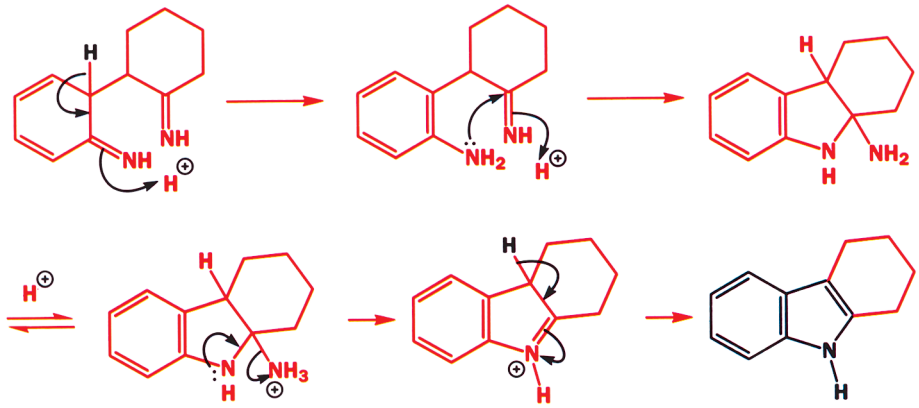
Если кетон способен к енолизации, то имин находится в равновесии с соответствующим енамином. Важные для дальнейшего рассмотрения связи показаны на схеме черным цветом.



Енамин идеально подходит для [3,3]-сигматропной перегруппировки, в которой разрывающейся σ-связью будет σ-связь N–N, а одна из π-связей входит в состав бензольного кольца.



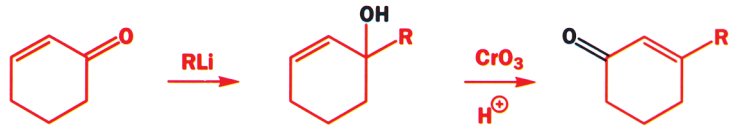
Продукт этой реакции – очень неустойчивый бис-имин. Немедленно восстанавливается ароматичность, и после серии протонных сдвигов, образований и разрывов связей C–N получается ароматический цикл индола. Образующаяся на последней схеме 10π-электронная система индола выделена на схеме черным цветом.



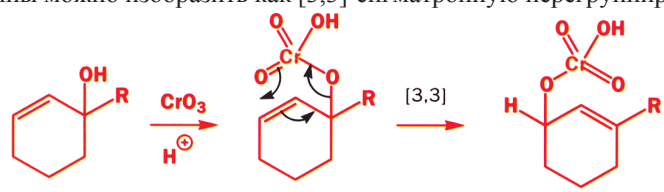
▪ Подробно эта реакция как метод синтеза индолов рассмотрена в гл. 44.

Индолы – важный для биологии и медицины класс соединений, и для их получения широко используется синтез по Фишеру. Иногда, как в этом примере, вся реакция происходит в слабокислой среде, необходимой для получения фенилгидразона. Но чаще фенилгидразон выделяют и затем превращают в индол действием кислоты Льюиса, например $ZnCl_2$.

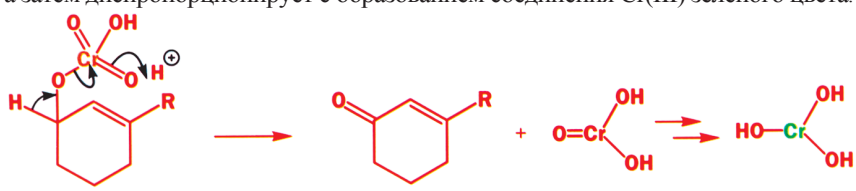
Мы рассмотрели [3,3]-сигматропную перегруппировку с участием двух атомов азота. В следующем примере в реакции участвуют два атома кислорода и один атом хрома. При окислении третичных аллильных спиртов действием CrO_3 в кислом растворе прямого окисления не происходит, но протекает сопряженное окисление.



Первая стадия окисления под действием Cr(VI) – образование эфира хромовой кислоты (гл. 24, т. 2). Но этот интермедиат не содержит протона, который мог бы затем отщепляться. Поэтому хроматная группа перемещается на другой конец аллильной системы, где такой протон имеется. Это перемещение хроматной группы можно изобразить как [3,3]-сигматропную перегруппировку.



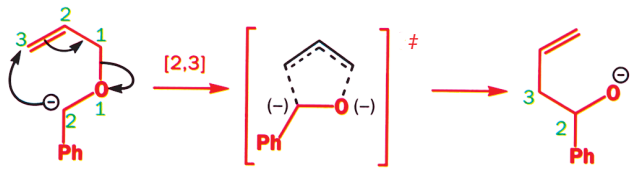
Конечная стадия реакции – обычное окисление (гл.24), при котором окрашенное в оранжевый цвет соединение, содержащее Cr(VI), превращается в соединение Cr(IV), а затем диспропорционирует с образованием соединения Cr(III) зеленого цвета.



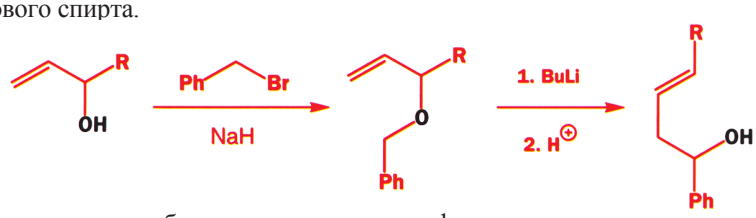
[2,3]-Сигматропные перегруппировки

Все [3,3]-сигматропные перегруппировки протекают через шестичленное циклическое переходное состояние (размер цикла представляется суммой двух чисел в квадратных скобках; это универсальное описание в случае сигматропных перегруппировок). Теперь мы переходим к рассмотрению [2,3]-сигматропных перегруппировок, которые протекают через пятичленные циклические переходные состояния. В этом случае некоторую проблему представляет изображение трех стрелок по контуру пятичленного цикла, так как они будут начинаться и заканчиваться у одного и того же атома. Единственной возможностью сделать это является использование карбаниона.

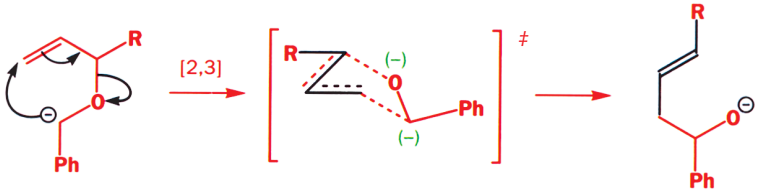
Исходным соединением в показанной реакции является бензилаллиловый эфир, который претерпевает [2,3]-сигматропную перегруппировку с образованием новой σ-C–C-связи вместо σ-C–O-связи, что вообще говоря невыгодно, так как связь C–O прочнее. Направление реакции определяется большей стабильностью оксианиона продукта по сравнению с карбанионом исходного соединения. Новая связь находится в 2,3-положении по отношению к старой, и переходное состояние содержит пятичленный цикл.



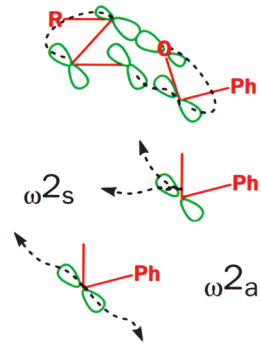
Переходное состояние должно иметь креслообразную конформацию. Поэтому, если возможен выбор, новая π-связь будет иметь *транс*-геометрию. Такой выбор возможен в том случае, если исходный эфир получен из замещенного аллилового спирта.



Мы не может изобразить настоящую конформацию кресла, как в случае шестичленного цикла (см. обсуждение [3,3]-сигматропных перегруппировок выше). Но та часть молекулы, в которой образуется новая π-связь, может быть кресловидной частью пятичленного цикла. Заместитель R предпочитает занимать экваториальное положение, и в результате два заместителя при связи C=C располагаются в *транс*-положении, что показано на схеме черным цветом.

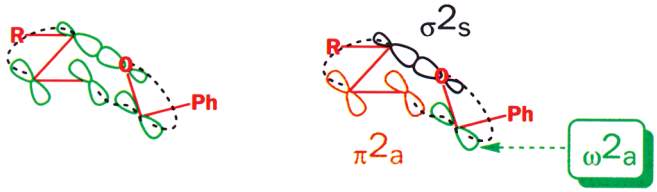


Конформационные диаграммы, подобные тем, что использовались при рассмотрении [3,3]-сигматропных перегруппировок, позволяют показать, как перекрываются орбитали при образовании новых связей.



При использовании для описания [2,3]-сигматропных перегруппировок правил Вудворда–Хоффмана возникают некоторые новые вопросы. В карбанионе есть и π-, и σ-связи. Как следует представить карбанион (или карбокатион), который имеет на одном из атомов p-орбиталь? Для обозначения простой *p*-орбитали, будем использовать новый символ ω. Карбанион является $_{\omega}2$-компонентом, а карбокатион – $_{\omega}0$-компонентом, так как он имеет 0 электронов. Если две новых связи образуются одной долей *p*-орбитали карбаниона, то имеем $_{\omega}2_s$-компонент, но если они образуются разными долями *p*-орбитали, то имеем $_{\omega}2_a$-компонент.

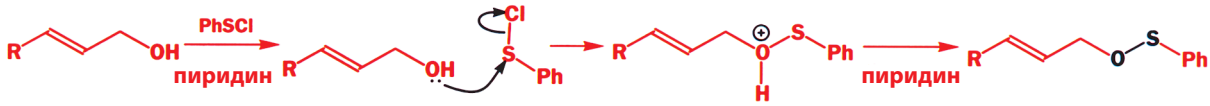
Не повторяя для описания [2,3]-сигматропной перегруппировки стандартную процедуру, опишем ее сразу как $[_{\omega}2_a+_{\sigma}2_s+_{\pi}2_a]$-реакцию. Здесь один $(4q+2)_s$-компонент и нет $(4r)_a$-компонентов, поэтому реакция термически разрешена.



Сера – хороший атом для [2,3]-сигматропной перегруппировки

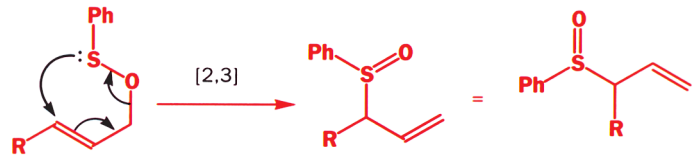
Известно большое число [2,3]-сигматропных перегруппировок с участием разнообразных гетероатомов. Мы опишем еще одну такую перегруппировку,

которая интересна тем, в этом случае вообще нет ионных центров. Ключевым является наличие элемента, способного изменить свое состояние окисления на две единицы, так что можно начать и завершить изображение изогнутых стрелок на этом элементе. В данном примере это сера, которая может образовывать устойчивые соединения в трех степенях окисления: S(II), S(IV) или S(VI).



эфир сульфеновой кислоты
(сульфенат)

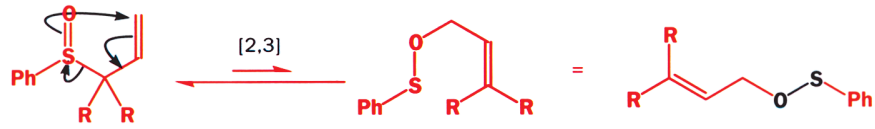
Реакция аллилового спрта с PhSCl приводит к образованию неу стойчивого эфира сульфеновой кислоты (сульфената), который перегруппировывается при нагревании в аллилсульфоксид в результате [2,3]-сигматропной перегруппировки, включающей атомы и O, и S.



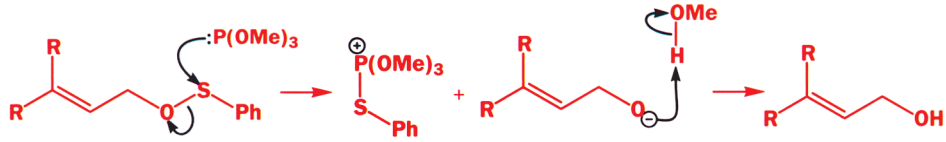
аллилсульфоксид

Отметим, что стрелки и начинаются, и заканчиваются на атоме серы, которая в ходе этой реакции изменяет свою степень окисления с S(II) до S(IV). Новая функциональная группа со связью S=O называется **сульфоксидной**. Это хороший метод получения аллильных сульфоксидов. Продукт реакции образует анион, стабилизированный атомом серы. Этот анион можно проалкилировать.

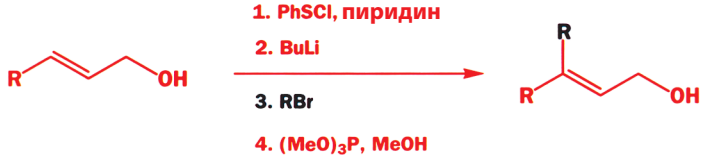
Мы уже говорили о том, что все сигматропные перегруппировки обратимы, а теперь мы можем это доказать. Если продукт этой реакции нагреть в метаноле в присутствии нуклеофила, например $(MeO)_3P$, который имеет сродство к сере, то [2,3]-сигматропная перегруппировка протекает в обратном направлении и вновь образуется сульфенат.



Это неблагоприятная реакция, поскольку ее равновесие смещено в сторону сульфоксида. Но нуклеофил перехватывает эфир сульфеновой кислоты, а метанол быстро протонирует образующийся алкоголят-ион. В результате получается другой аллиловый спирт.



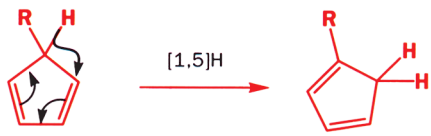
Что дает подобная круговая последовательность реакций? Конечным результатом является алкилирование аллилового спирта в положение, в которое алкилирование обычно невозможно.



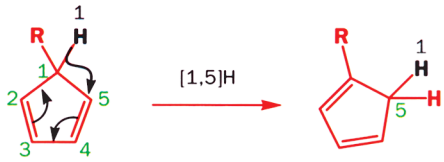
▶ В качестве других продуктов образуются PhSMe и $(MeO)_3P{=}O$. Попробуйте написать механизм этих стадий реакции.

[1,5]-Сигматропные сдвиги атомов водорода

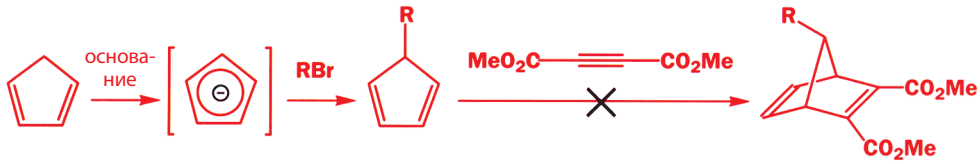
Когда одной из цифр в квадратных скобках является «1», старая и новая σ-связи находятся при одном и том же атоме, и мы имеем дело с миграцией группы в сопряженной системе. В случае [1,5]-сдвига переходным состоянием является шестичленный цикл (вспомните – мы должны сложить цифры внутри квадратных скобок). Ниже приведен один важный пример такой реакции.



Сначала проверим, что это действительно [1,5]-сигматропная перегруппировка, обозначив положение новой σ-связи по отношению к старой. Заметим, что механизм реакции требует, чтобы мы двигались по периметру пятичленного цикла по длинному пути.

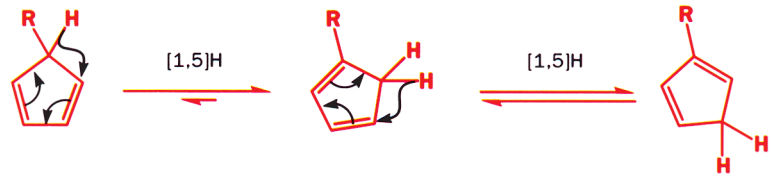


Это действительно [1,5]-сигматропная перегруппировка. Цифра 1 в квадратных скобках показывает, что один и тот же атом является одновременно и одним из концов новой σ-связи, и одним из концов старой σ-связи. Один из атомов перемещается из положения 1 в положение 5, и данную реакцию часто называют [1,5]-сигматропным сдвигом водорода; также часто используется аббревиатура [1,5]H-сдвиг, чтобы показать, какой атом мигрирует. Этот особый пример очень важно рассмотреть, поскольку, как ни грустно, протекание этой перегруппировки не позволяет осуществить некоторые привлекательные синтетические идеи. Циклопентадиенильный анион очень устойчив (гл. 8) и его легко можно проалкилировать. Последовательность реакций алкилирования и Дильса–Альдера выглядит очень привлекательно.

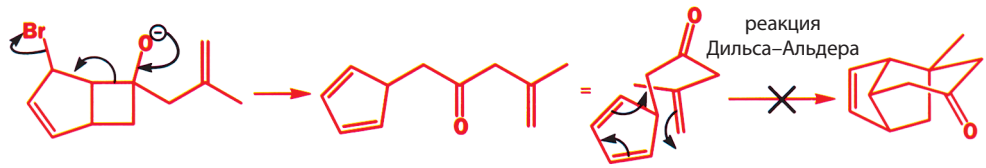


Однако на самом деле эта последовательность совсем не так хороша. Обычно она приводит к смеси трех аддуктов реакции Дильса–Альдера в результате присоединения трех циклопентадиенил-анионов, присутствующих в растворе

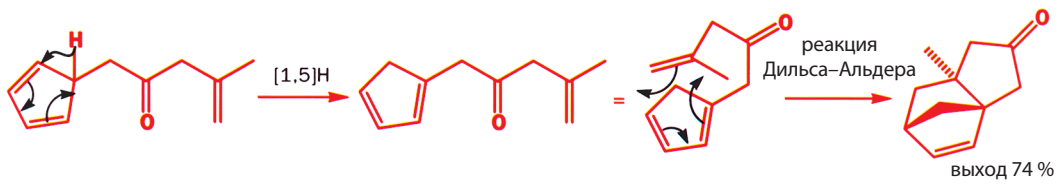
в результате быстрых [1,5]H-сдвигов. Продукт, изображенный на предыдущей схеме, является минорным продуктом, поскольку другие два диена, которые имеют дополнительный заместитель при двойной связи, образуются в большем количестве.



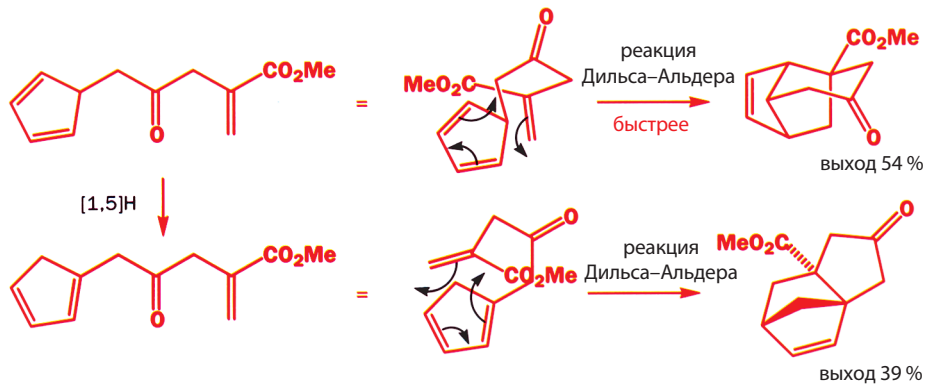
Блестящим примером может служить синтез, начинающийся с внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера. Этот синтез был проведен Дрейдингом в 1983 г. Необходимый замещенный циклопентадиен был получен реакцией фрагментации (см. гл. 38). Можно было ожидать, что в реакции образуется простой аддукт Дильса–Альдера.



На самом деле ничего подобного не происходит. Несмотря на то что продукт выглядит очень устойчивым, он не образуется, поскольку [1,5]H-сдвиг протекает слишком быстро и приводит к образованию более устойчивого циклопентадиена с более замещенной двойной связью. Только затем происходит реакция Дильса–Альдера.

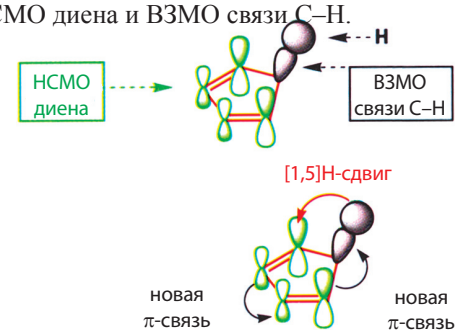


Отметим, что в этих соединениях кетогруппа не сопряжена с двойной связью и не влияет на протекание реакции. Если мы увеличим реакционную способность диенофила введением сопряженной сложноэфирной группы, то конечное вещество в основном образуется в реакции Дильса–Альдера, протекающей до того, как произойдет [1,5]H-сдвиг.



Орбитальное описание сигматропного [1,5]H-сдвига

При описании этой реакции одинаково допустимо использовать граничные орбитали или правила Вудворда–Хоффмана. Мы можем взять в качестве одного компонента диен (ВЗМО или НСМО или $_{\pi}4$), а в качестве другого компонента – связь С–Н (НСМО или ВЗМО или $_{\sigma}2$). Давайте будем использовать НСМО диена и ВЗМО связи С–Н.



Если окружность вокруг атома Н удивляет вас, вспомните, что атом водорода имеет только 1*s*-орбиталь, которая имеет сферическую форму. Можно заметить, что все орбитали выстраиваются корректно для протекания реакции.

Атом водорода перемещается вдоль верхней части плоского циклопентадиенового кольца. Мы называем это **супраповерхностной миграцией**. Это название не имеет ничего общего с компонентами в правилах Вудворда–Хоффмана, а лишь означает, что мигрирующая группа перемещается вдоль одной поверхности π-системы и занимает положение на той же ее стороне, где она находилась в исходном соединении (на верхней поверхности в этом примере). **Антараповерхностная миграция** будет обозначать, что миграция начинается на верхней стороне и заканчивается на нижней стороне – здесь это совершенно невозможно.

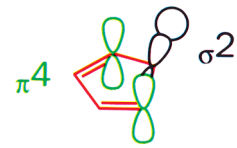
Если рассматривать правила Вудворда–Хоффмана, то необходимо отметить, что атом водорода должен реагировать с «сохранением конфигурации». 1*s*-Орбиталь обладает сферической симметрией и не имеет узла. Поэтому где бы мы ни изобразили прерывистую линию на этой орбитали, это всегда будет означать сохранение. Определить компоненты легко – диен является $_{\pi}4$, а связь С–Н – $_{\sigma}2$-компонентом.

Простейший путь их соединения – связать 1*s*-орбиталь атома водорода с верхней долей *p*-орбитали на дальнем конце диена и показанную на схеме черным цветом sp^3-орбиталь с верхней долей *p*-орбитали в передней части диена. Это дает нам $_{\pi}4_s$- и $_{\sigma}2_s$-компоненты, и таким образом здесь имеется один компонент $(4q+2)_s$ и нет $(4r)_a$-компонентов, так что сумма нечетная и реакция разрешена. Оба подхода приводят нас к одной и той же картине: супраповерхностной миграции атома водорода с (неизбежным) сохранением конфигурации мигрирующей группы.

Эти [1,5]H-сигматропные сдвиги не ограничиваются циклопентадиенами. В гл. 35 мы отметили один из недостатков реакции Дильса–Альдера – невозможность использования в ней *E,Z*-диенов. Одна из причин их неустойчивости состоит в том, что подобные диены значительно легче подвергаются [1,5] H-сдвигам, и в результате образуется смесь продуктов.

Полные правила для сигматропных водородных сдвигов просты. В термических реакциях [1,5]H-сдвиги протекают супраповерхностно, а [1,3]H-

▶ Вы можете убедиться сами, что описание другой комбинацией граничных орбиталей – ВЗМО диена и НСМО связи С–Н – приводит к совершенно аналогичному результату.



и [1,7]Н-сдвиги должны быть антараповерхностными (табл. 36.1). Это означает, что антараповерхностные [1,3]Н-сдвиги невозможны (несмотря на то, что они разрешены), так как иначе двойная связь должна бы была перемещаться внутри органической молекулы так, как показано ниже.

Антараповерхностный [1,3]Н-сдвиг невозможен, поскольку жесткая трехуглеродная цепочка слишком коротка, чтобы атом Н мог перемещаться от верхней части системы к нижней. Атом Н просто не может туда дотянуться. При переходе к [1,7]Н-сдвигам ситуация меняется. Теперь мы имеем более длинную цепь, которая достаточно подвижна, чтобы позволить такой перенос.

Атом водорода отщепляется с верхней стороны триена и присоединяется с нижней стороны. Антараповерхностная миграция разрешена и возможна.

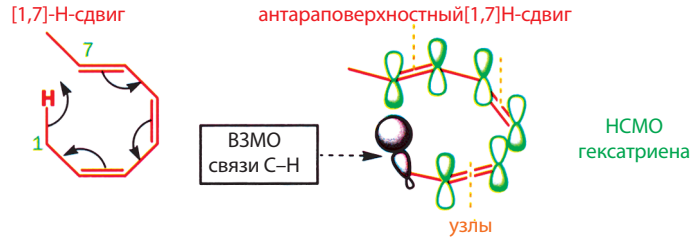
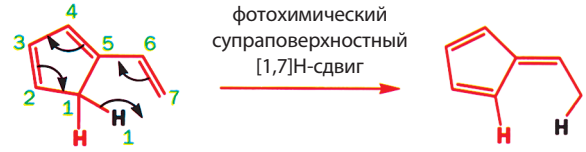


Таблица 36.1 Термические сигматропные сдвиги водорода

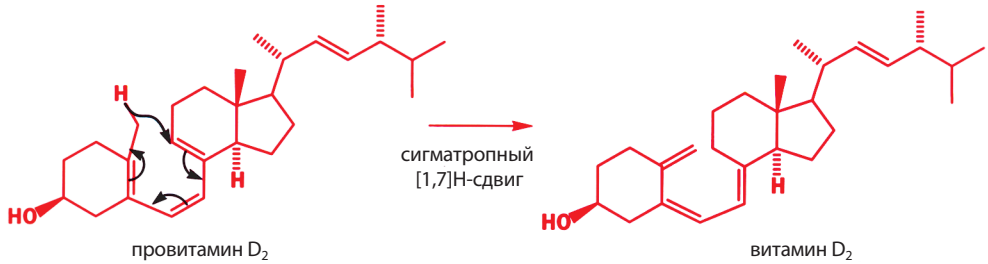
	[1,3]Н-сдвиг	[1,5]Н-сдвиг	[1,7]Н-сдвиг
Стереохимия	Антараповерхностно	Супраповерхностно	Антараповерхностно
Возможность	Невозможен	Легко	Возможен

Фотохимические [1,n]-сигматропные сдвиги протекают в соответствии с противоположными правилами

Как и следовало ожидать (с. 34), все эти правила обращаются в случае фотохимических реакций. Ниже приведен пример [1,7]Н-сдвига, который не протекает антараповерхностно, поскольку молекула имеет в составе жесткий цикл, но может протекать фотохимически и действительно протекает.

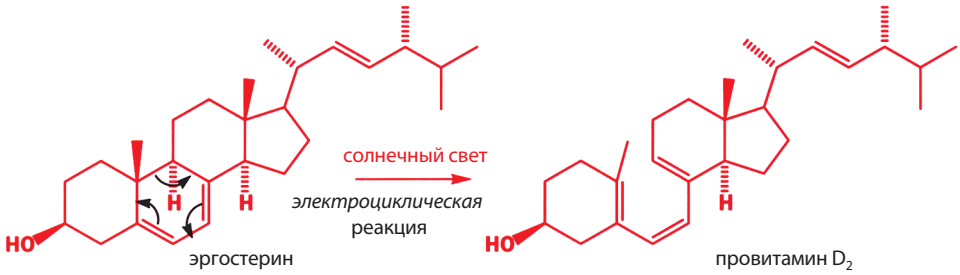


[1,7]Н-Сдвиг осуществляется на заключительной стадии синтеза витамина D из холестерола в организме человека. Ниже приведена последняя стадия биосинтеза.



провитамин D_2 витамин D_2

Эта стадия протекает самопроизвольно, и облучение не требуется, поэтому сдвиг должен быть антараповерхностным. Причина того, что для производства витамина D организму необходим свет, заключается в предыдущей стадии, которая протекает при попадании света на кожу.



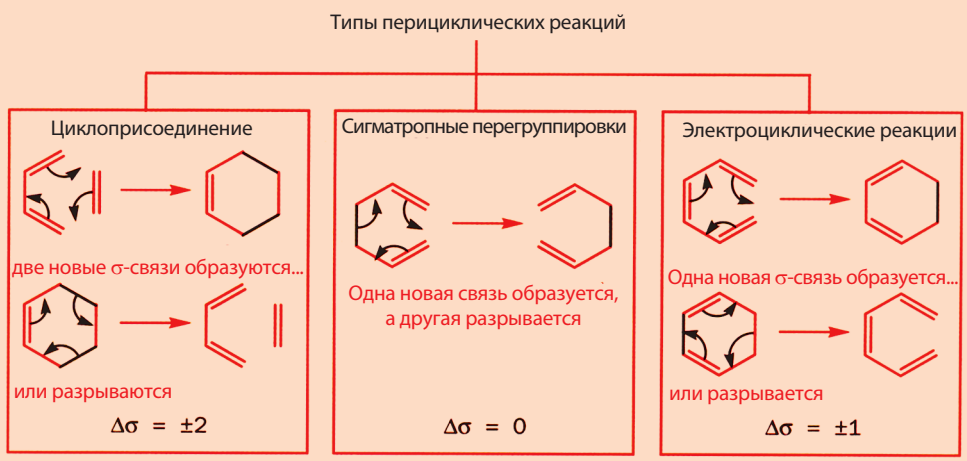
эргостерин провитамин D_2

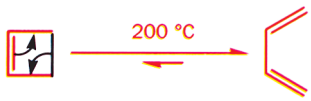
Ясно, что этот цикл раскрывается перициклическим образом: электроны перемещаются по циклу, и изогнутые стрелки позволяют изобразить, каким образом это происходит. Но это не реакция циклоприсоединения (в которой участвуют только π-электроны) и не сигматропная перегруппировка (правильнее сказать, что σ-связь разрывается а не перемещается). На самом деле этот процесс относится к третьему и последнему типу перициклических реакций – это *электроциклическая реакция*.

Электроциклические реакции

В электроциклических реакциях всегда раскрываются или образуются циклы. Циклы, конечно, могут образовываться и в реакциях циклоприсоединения, но отличие электроциклических реакций заключается в том, что в них образуется (или разрывается) только одна новая σ-связь между концами сопряженной π-системы. В реакциях циклоприсоединения всегда образуются (или разрываются) две новые σ-связи, а в сигматропной перегруппировке образуется одна σ-связь, а разрывается другая.

• Типы перициклических реакций в соответствии с числом образующихся или разрывающихся σ-связей





Одна из простейших электроциклических реакций протекает при нагревании гексатриена до 500 °C.

Это действительно перициклическая реакция, поскольку электроны перемещаются по циклу (эквивалентное изображение состоит в расстановке изогнутых стрелок в направлении против часовой стрелки). Она является электроциклической, поскольку одна новая σ-связь связывает концы π-системы. Реакция протекает, поскольку образующаяся σ-связь прочнее, чем разрывающаяся π-связь. Противоположное справедливо для другой электроциклической реакции, также показанной на полях, – напряжение в четырехчленном цикле означает, что обратная реакция (раскрытие цикла) предпочтительнее реакции циклизации.

Правила для электроциклических реакций

Независимо от того, идут ли они в направлении раскрытия цикла или циклизации, электроциклические реакции подчиняются тем же правилам, что и другие перициклические реакции. Эти принципы были рассмотрены в гл. 35, в которой мы применяли правила Вудворда–Хоффмана как к присоединению, так и к обратной реакции. В большинстве перициклических реакций, которые мы до сих пор рассматривали, предоставлялось возможным выбрать, использовать ли рассмотрение ВЗМО–НСМО или правила Вудворда–Хоффмана. В случае электроциклических реакций удобнее воспользоваться правилами Вудворда–Хоффмана, поскольку (по крайней мере для циклизаций) здесь требуется рассмотреть только одну молекулярную орбиталь.

►

В некоторых случаях уменьшение циклического напряжения почти в точности уравновешивается образованием σ-связи вместо π-связи. Циклогексатриен существует в равновесии с бициклической структурой, называемой норкарадиен. Обычно основным компонентом равновесной смеси является циклогептатриен, но норкарадиеновая структура становится предпочтительной, если R – электроноакцепторная группа.

циклогептатриен (R=H) норкарадиен (R=H)

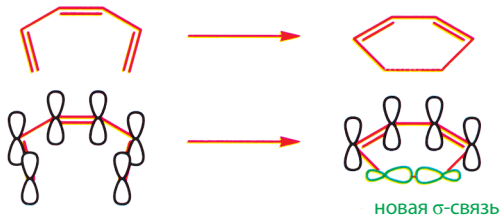
• Электроциклические реакции

• **Электроциклической реакцией** является образование новой σ-связи между концами сопряженного полиена или обратная реакция.

Важно, что электроциклические реакции, безусловно, являются перициклическими реакциями. Перициклическими называют реакции, не сопровождающиеся образованием заряженных интермедиатов. Электроны при их протекании перемещаются по циклу. *Электроциклические реакции, циклоприсоединение и сигматропные перегрупировки* – три основных класса перициклических реакций.

Рассмотрим реакцию замыкания гексатриена в цикл, начав с рассмотрения орбиталей. После этого проделаем такую же процедуру, какую мы делали раньше для циклоприсоединения и сигматропных перегруппировок, чтобы описать эту реакцию в соответствии с правилами Вудворда–Хоффмана.

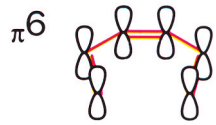
Предварительно заметим, что гексатриен, конечно, имеет 6 π-электронов ($_{\pi}6$) в сопряженной системе, и образовать σ-связь должны две концевые орбитали.



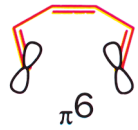
Теперь проделаем необходимые для применения правил Вудворда–Хоффмана действия.

1. Изобразим механизм реакции.

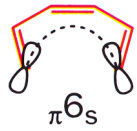
2. Выберем компоненты. Необходимо рассмотреть лишь те связи, которые принимают участие в реакции.



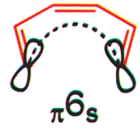
3. Построим трехмерное изображение способа, которым компоненты объединяются в ходе реакции, используя орбитали на концах компонентов (только!)



4. Соединим компоненты, между которыми образуются новые связи. Убедитесь, что соединяемые орбитали действительно образуют новую связь.



5. Обозначим каждый из компонентов буквой s или a в зависимости от того, как образуется новая связь: с одной и той же или с противоположных сторон молекулы.



6. Сложим количества компонентов $(4q+2)_s$ и $(4r)_a$. Если сумма *нечетная*, то реакция разрешена.

Заметим, что мы назвали реакцию супраповерхностной, поскольку показали образование связи между верхними половинами двух π-орбиталей. Мы можем изобразить реакцию раскрытия цикла циклобутена по-другому, поскольку правила Вудворда–Хоффмана ничего не говорят о направлении реакции,

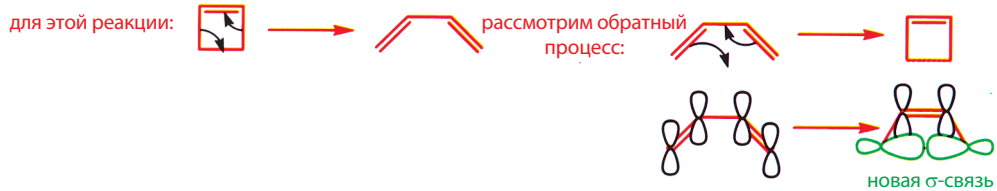
▶

Напоминание. В термической перициклической реакции общее число $(4q+2)_s$- и $(4r)_a$-компонентов должно быть нечетным

■

Здесь **один** $(4q+2)_s$-компонент и **нет** $(4r)_a$-компонентов. Сумма равна 1, следовательно, это разрешенная реакция.

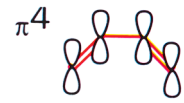
а только предсказывают, разрешена она или нет. В случае электроциклической реакции, безусловно, легче рассмотреть реакцию циклизации, а не раскрытия цикла, которая здесь предпочтительна термодинамически. Ниже приведена схема процесса, который необходимо рассмотреть.



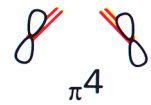
Проведем необходимые для применения правил Вудворда–Хоффмана действия.

1. Изобразим механизм реакции.

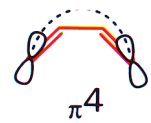
2. Выберем компоненты. Необходимо рассмотреть лишь те связи, которые принимают участие в реакции.



3. Построим трехмерное изображение способа, которым компоненты объединяются в ходе реакции, используя орбитали на концах компонентов (только!)



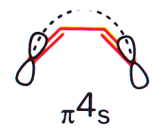
4. Соединим компоненты, между которыми образуются новые связи. Убедитесь, что соединяемые орбитали действительно образуют новую связь.



▪

Здесь **нет** $(4q+2)_s$-компонентов и **нет** $(4r)_a$-компонентов. Сумма равна 0, следовательно, это запрещенная реакция.

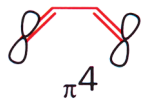
5. Обозначим каждый из компонентов буквой s или a в зависимости от того, как образуется ли новая связь: с одной и той же или с противоположных сторон молекулы.



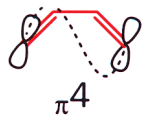
6. Сложим количества компонентов $(4q+2)_s$ и $(4r)_a$. Если сумма *нечетная*, то реакция разрешена.

О боже! Мы знаем, что эта реакция идет, но у нас получается, что этого не должно быть. Это, конечно, не означает, что отмеченные Нобелевской премией правила Вудворда–Хоффмана неверны. Это означает, что наш способ изображения перекрывания орбиталей в чем-то ошибочен. Мы все делали верно до стадии 3 (до этого момента у нас просто не было выбора). Но посмотрите, что произойдет, если мы изобразим перекрывание орбиталей другим способом.

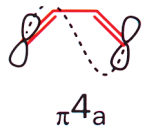
1. Как и раньше.
2. Как и раньше.
3. Построим трехмерное изображение способа, которым компоненты объединяются в ходе реакции, используя орбитали на концах компонентов (только!)



4. Соединим компоненты, между которыми образуются новые связи. Убедитесь, что соединяемые орбитали действительно образуют новую связь.



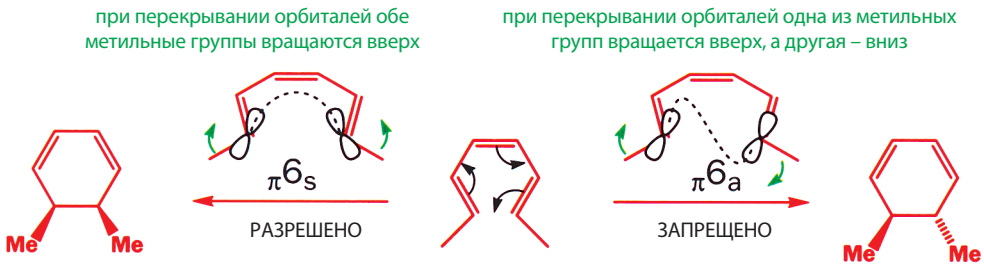
5. Обозначим каждый из компонентов буквой s или a в зависимости от того, как образуется новая связь: с одной и той же или с противоположных сторон молекулы.



6. Сложим количества компонентов $(4q+2)_s$ и $(4r)_a$. Если сумма *нечетная*, то реакция разрешена.

■ Здесь **нет** $(4q+2)_s$-компонентов и **один** $(4r)_a$-компонент. Сумма равна 1, следовательно, это разрешенная реакция.

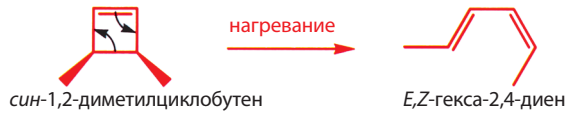
Теперь все в порядке! Фактически расширение этого рассмотрения на другие электроциклические реакции свидетельствует о том, что все они разрешены – необходимо только выбрать, будет ли сопряженная система реагировать сама с собой *супраповерхностно* в случае $(4n+2)$π-систем или *антараповерхностно* в случае $(4n)$π-систем. Это может показаться неважным, так как то, каким образом вы рисуете пунктирную линию в данном случае никак не влияет на структуру продукта. Но результаты могут оказаться и различными. Ниже приведена схема электроциклизации октатриена, показывающая продукт супраповерхностной и антараповерхностной реакций.



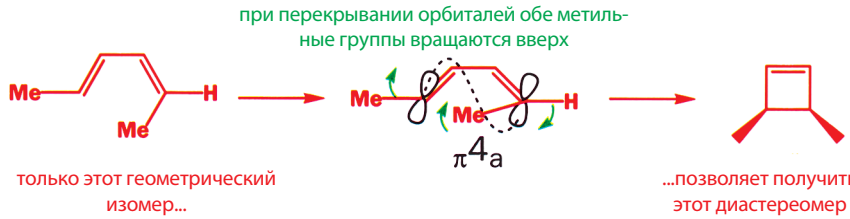
Что означают термины конротация и дисротация

Протекание реакция супра- или антараповерхностным способом должно влиять на относительную стереохимию продукта циклизации. И это на самом деле так. Описанная выше реакция приводит исключительно к диастереомеру, показанному на схеме слева, с метильными группами в *син*-расположении. Такой результат доказывает, что реакция является супраповерхностной. Его трудно понять без объяснения, даваемого правилами Вудворда–Хоффмана!

Приведенная далее электроциклическая реакция раскрытия циклобутенового кольца также приводит к образованию единственного диастереомера продукта.



Для того чтобы в обратной реакции получить продукт с «правильной» стереохимией, реакция должна происходить антараповерхностно.



► Стрелки зеленого цвета на этом и последующем рисунках просто показывают направление перемещения заместителей. Они не имеют ничего общего с обычными изогнутыми стрелками в изображении механизма реакции.

На двух этих схемах маленькие стрелки зеленого цвета показывают, как перемещаются метильные группы при образовании новой σ-связи. В случае разрешенной супраповерхностной реакции в 6π-электронной системе они вращаются в противоположных направлениях, и такая реакция называется **дисротаторной** (да, они обе вращаются вверх, но одна вращается по часовой стрелке, а другая – против часовой стрелки). В случае разрешенной антараповерхностной реакции в 4π-электронной системе они вращаются в одном направлении, и такие реакции называются **конротаторными** (обе группы вращаются по часовой стрелке, как изображено на схеме, но они могут вращаться и обе против часовой стрелки, что совершенно эквивалентно). Полученные сведения об электроциклических реакциях можно суммировать в виде следующих простых правил.

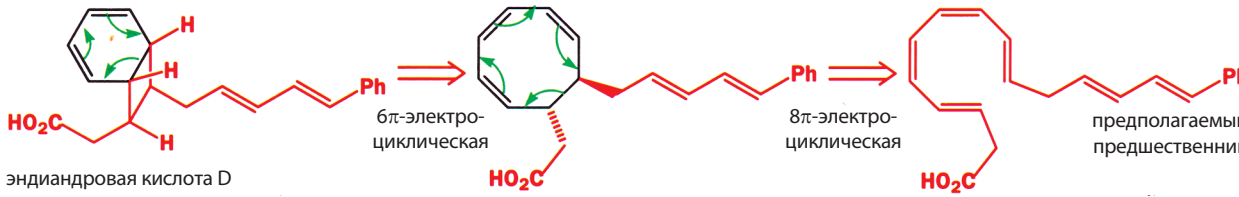
• Правила для электроциклических реакций

- Все электроциклические реакции являются разрешенными.
- Термические электроциклические реакции с участием $(4n+2)$ π-электронов протекают *дисротаторно.*
- Термические электроциклические реакции с участием $(4n)$ π-электронов протекают *конротаторно.*
- В *конротаторных* реакциях две группы вращаются в *одну и ту же* сторону: либо *обе* по часовой стрелке, либо *обе* против часовой стрелки.
- В *дисротаторных* реакциях *одна* группа вращается *по* часовой стрелке, а *другая против* часовой стрелки.

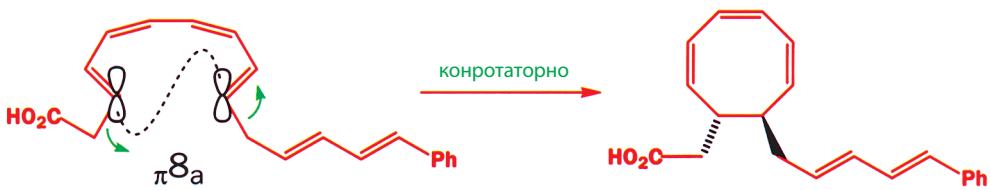
Это вращение является причиной того, что электроциклические реакции – наиболее подробно изученный класс перициклических реакций. В реакциях циклоприсоединения и в сигматропных перегруппировках происходит незначительное вращение, при котором угол между связями меняется от 109 до 120°, и наоборот. Но в электроциклических реакциях при превращении плоского полиена в цикл или наоборот происходит вращение примерно на 90°. Эти правила напрямую следуют из правил Вудворда–Хоффмана – можете проверить это сами.

Электроциклические реакции в природе

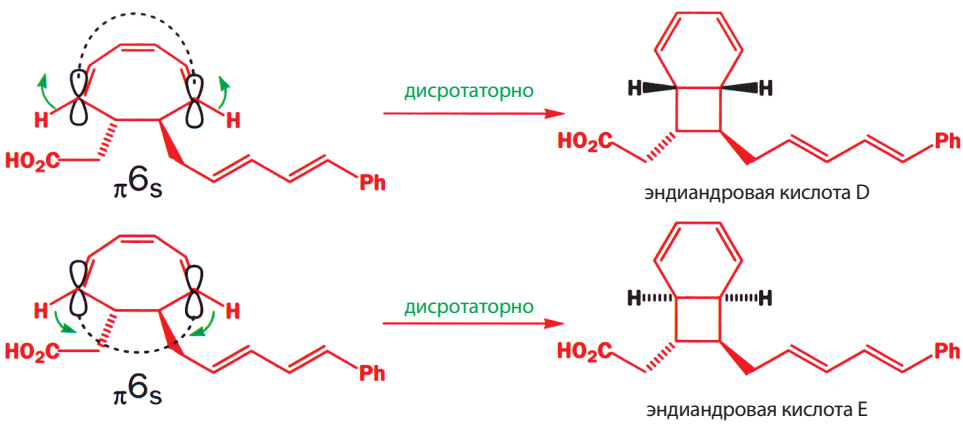
Прекрасный пример электроциклической реакции «в действии» имеется в химии эндиандровых кислот. Эндиандровая кислота D – один из самых простых представителей этой группы природных соединений. Отметим, что они являются рацемическими – большинство же хиральных природных соединений энантиомерно чистые (или по крайней мере энантиомерно обогащены), поскольку они получаются под действием энантиомерно чистых ферментов (все это обсуждается в гл. 45). Это, вероятно, означает, что эндиандровая кислота образуется в результате неферментативной реакции циклизации. В начале 1980-х гг. австралийский исследователь Блэк, предположил, что ее биосинтез может включать серию электроциклических реакций, начинающихся с ациклического полиенового предшественника.



Его предположение подтверждалось тем, что стереохимия эндиандровой кислоты D такая же, какую следует ожидать в соответствии с правилами Вудворда–Хоффмана. Первая стадия процесса – 8π-электронная электроциклическая реакция предшественника, которая должна протекать конротаторно.

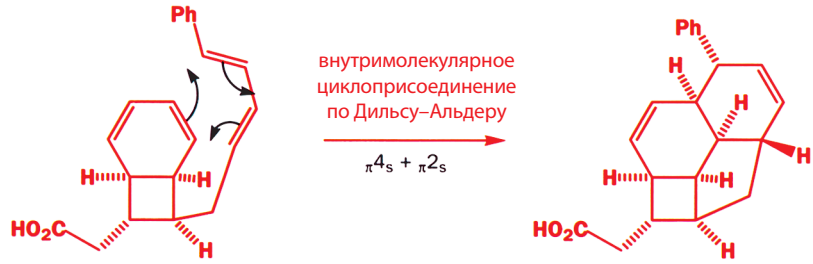


При этом образуется новая 6π-электронная система, которая может вступать в электроциклическую реакцию по дисротаторному пути. Поскольку в молекуле уже имеются хиральные центры, продуктами этой реакции на самом деле оказываются два возможных диастереомерных продукта. Оба образуются в результате дисротаторной циклизации. Один из них – эндиандровая кислота D, а другой – эндиандровая кислота E.



К. С. Николау родился на Кипре в 1946 г., получил докторскую степень в Лондоне и работал в основном в Университете Пенсильвании и Scripp Institute в Калифорнии. Его группой впервые получены многие из наиболее сложных синтезированных природных соединений.

Конечно, это объяснение было только теорией до тех пор, пока в 1982 г. группа К. С. Николау не синтезировала предполагаемый в качестве предшественника эндиандровой кислоты полиен и в одну стадию не синтезировала из него эндиандровые кислоты D и E. Кроме того, была получена эндиандровая кислота A, которая образуется в результате последующей перициклической реакции – внутримолекулярного циклоприсоединения по Дильсу–Альдеру ациклического диенового фрагмента к циклогексадиену как диенофилу.

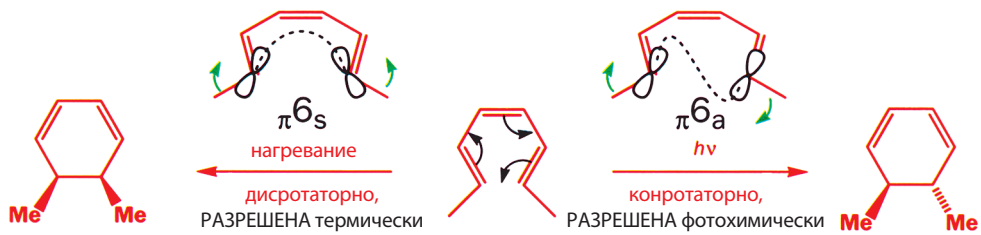


эндиандровая кислота E — эндиандровая кислота A

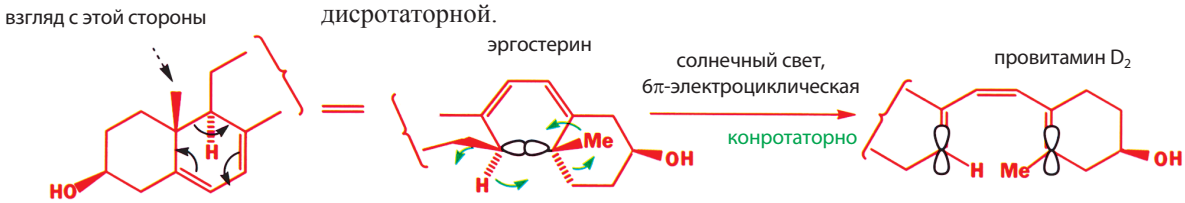
Эндиандровая кислота A содержит четыре цикла и восемь асимметрических центров и все же образуется в виде единственного диастереомера в одну стадию из ациклического полиена! И все это контролируется перициклическими реакциями.

Фотохимические электроциклические реакции

Имея опыт изучения циклоприсоединения и сигматропных перегруппировок, вы не будете удивлены, узнав, что фотохимические электроциклические реакции протекают по правилам, в которых конротаторная и диспротаторная циклизация поменялись местами.



Мы можем теперь вернуться к реакции, которая предваряла этот раздел, – фотохимическому электроциклическому раскрытию цикла эргостерина с образованием провитамина D_2. Рассматривая исходные соединения и продукт реакции, можно определить, является ли реакция конротаторной или дисротаторной.

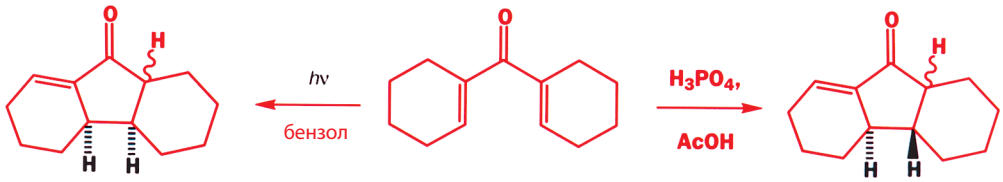


Ясно, что реакция протекает конротаторно. Еще одна причина этого состоит в том, что дисротаторная термическая 6π-циклизация приводила бы к образованию невозможной *транс*-двойной связи в одном из шестичленных циклов.

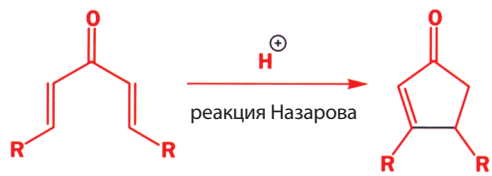
Дефицит витамина D характерен для тех стран, где количество солнечного света многие месяцы в году недостаточно, и все из-за орбитальной симметрии!

Катионы и анионы

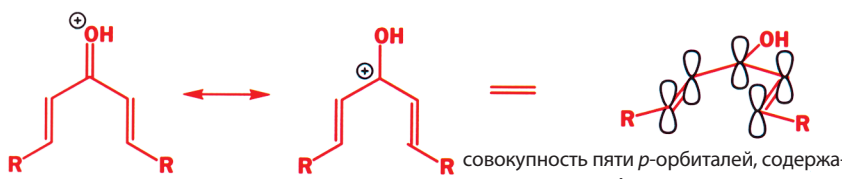
Убедитесь, что две приведенные ниже реакции тоже являются электроциклическими реакциями, как минимум, потому, что стереохимия в них обращается при переходе от термических к фотохимическим реакциям.



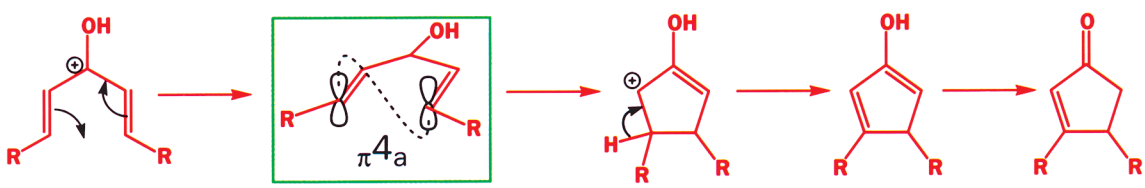
Эти реакции называются по имени открывшего их русского ученого **циклизацией Назарова**. В своей простейшей форме циклизация Назарова представляет собой циклизацию дважды α,β-ненасыщенного кетона с образованием циклопентенона.



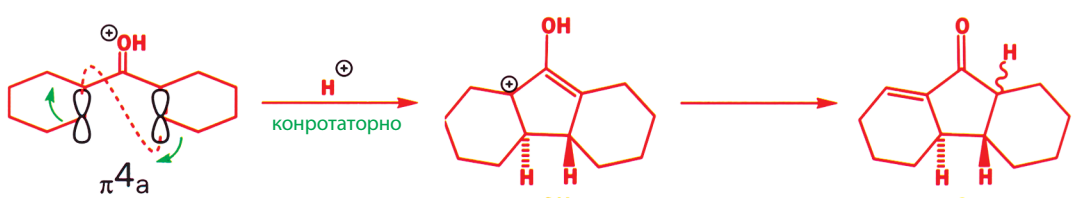
Циклизация Назарова протекает в присутствии кислоты. Протонирование кетона приводит к образованию сопряженной π-системы, необходимой для электроциклической реакции.

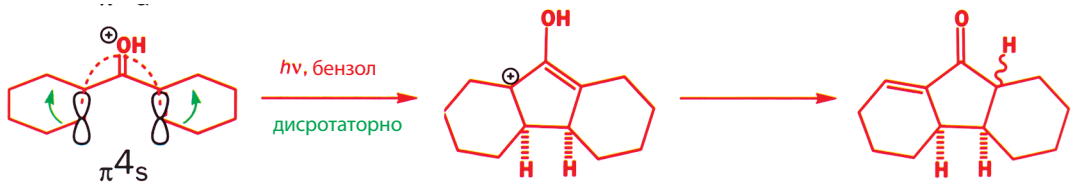


Одна из участвующих в реакции π-орбиталей пуста, поэтому циклизация является 4π-электронной электроциклической реакцией, и орбитали, образующие новую σ-связь, должны взаимодействовать антараповерхностно. Отщепление протона и таутомеризация приводят к образованию циклопентенона.



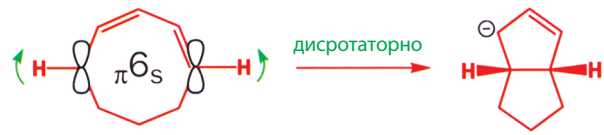
Приведенный в начале раздела пример подтверждает, что реакция является термически конротаторной и фотохимически дисротаторной.





И диенил-катион, и диенил-анион подвергаются электроциклической циклизации. Прекрасным примером может служить реакция, протекающая при депротонировании циклооктадиена бутиллитием.

Здесь также в циклизации участвуют пять *p*-орбиталей, но π-электронов шесть, и реакция протекает дисротаторно.



В данном случае это конротаторная *фотохимическая* циклизация, которая предотвращается вследствие напряжения в цикле (циклооктадиенил-анион устойчив как минимум до –78 °C в широком диапазоне дневного света), так как ее продукт был бы 5,5-*транс*-конденсированной системой. Подобное напряжение предотвращает и термическое электроциклическое раскрытие цикла циклооктадиенил-катиона.

- **Все электроциклические реакции разрешены**

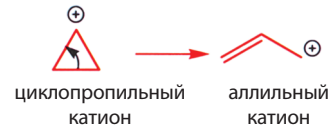
  Хотя, как вы уже знаете, все электроциклические реакции разрешены как термически, так и фотохимически при правильном направлении вращения, пространственные препятствия для конротаторной или дисротаторной циклизации или раскрытия цикла могут сделать одно или оба направления реакции невозможными.

Раскрытие малых циклов в электроциклических реакциях

Напряжение цикла – важный фактор, предотвращающий реакции, которые, если бы они протекали, должны были бы изменить наши химические представления. Аллильный катион представляет собой сопряженную систему, содержащую два π-электрона. Поэтому можно было бы предположить, что он будет циклизоваться в дисротаторной электроциклической реакции.

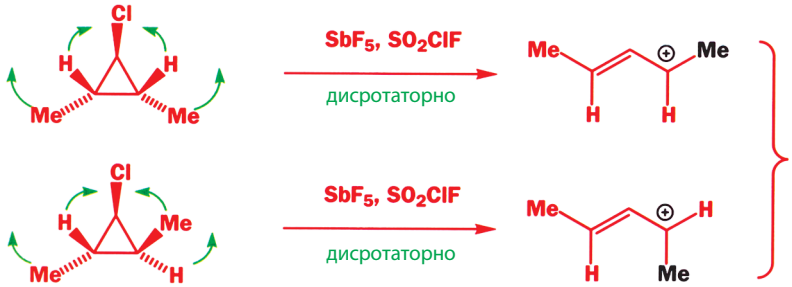
Продуктом такой реакции был бы циклопропильный катион. На самом деле подвергается этой реакции именно циклопропильный катион (причем очень быстро – этот катион практически невозможно наблюдать). Напряжение цикла способствует его электроциклическому раскрытию с образованием аллильного катиона.

Неустойчивость циклопропильного катиона означает, что, даже если он начинает образовываться в качестве интермедиата, он немедленно раскрывается с образованием продукта, подобного аллильному катиону. При попытке провести нуклеофильное замещение в циклопропане произойдет следующее:



НЕ ОБРАЗУЕТСЯ аллилацетат

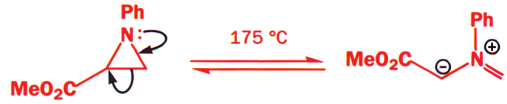
Хотя первоначальный продукт раскрытия цикла – катион (реакционноспособный интермедиат, который трудно наблюдать), некоторые красивые эксперименты в «суперкислых» средах (гл. 17 и 22) позволяют доказать, что циклопропильный катион раскрывается обязательно дисротаторно.



катион устойчив при –100 °C и его можно наблюдать в спектрах ЯМР ^{1}H

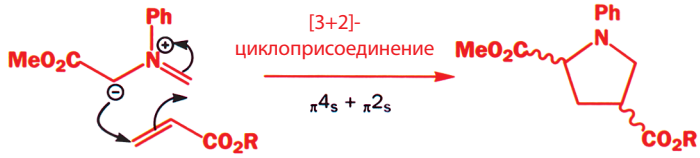
Стереохимию раскрытия азиридина можно предсказать

Теперь рассмотрим стереохимию раскрытия в электроциклических реакциях трехчленного цикла азиридина. Многие азиридины представляют собой устойчивые соединения, но те из них, которые содержат электроноакцепторные группы, неустойчивы и подвергаются электроциклическому раскрытию цикла.

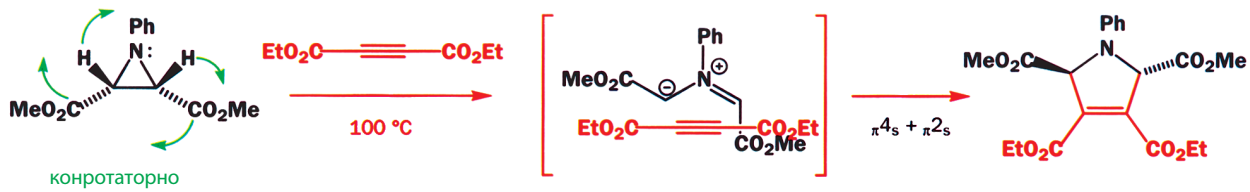


азиридин азометинилид

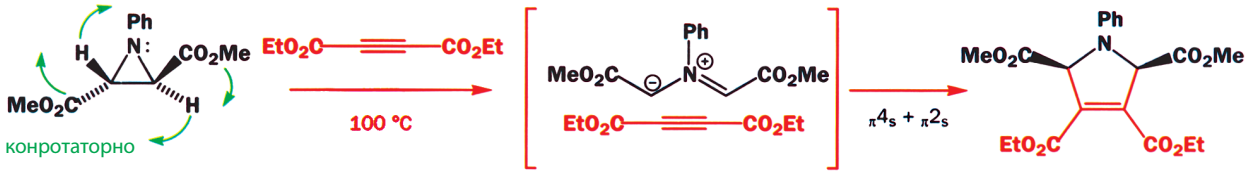
Продуктом реакции является азометинилид, который можно уловить в реакции [3+2]-циклоприсоединения с диполярофилами (вернитесь к гл. 35).

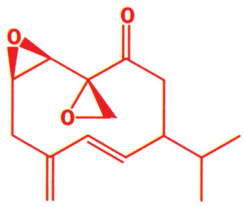


Поскольку циклоприсоединение протекает стереоспецифично (супраповерхностно для обоих компонентов), стереохимия продуктов может указать на стереохимию промежуточно образующегося илида и тем самым подтвердить, что раскрытие цикла происходит конротаторно (илид является 4π-электронной системой).



конротаторно





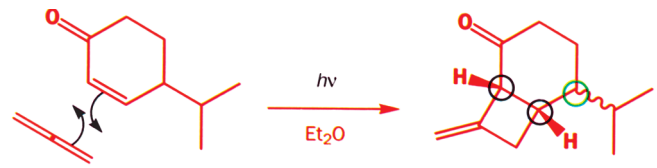
перипланон B

Синтез феромона таракана с применением перициклических реакций

Мы закончим обсуждение перициклических реакций синтезом, простота которого спорит только с его элегантностью. Перипланон B – замечательный бисэпоксид, который является феромоном американского таракана. Знание половых феромонов насекомых часто экономически важно, поскольку открывает путь к высокоэффективным ловушкам для них.

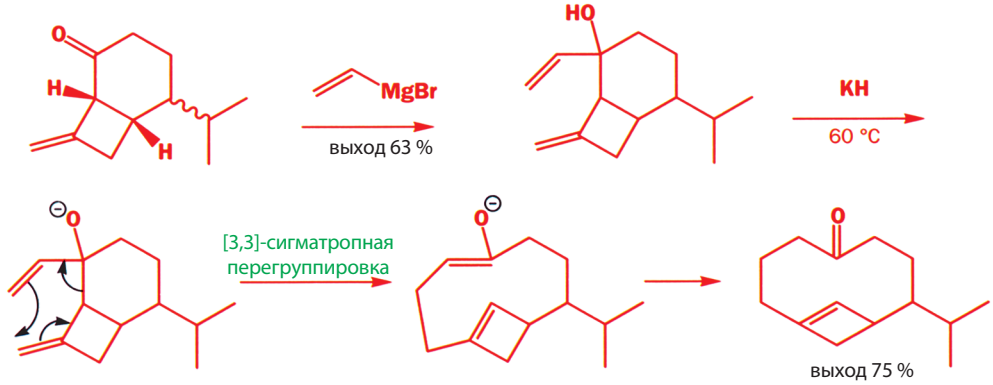
В 1984 г. Шрейбер описал синтез этого феромона, в котором большинство стадий представляло собой перициклические реакции. Убедитесь, что вы понимаете каждую стадию. Перечитайте соответствующую часть гл. 35 или этой главы, если у вас возникнут какие-либо проблемы.

Первой стадией является фотохимическое [2+2]-циклоприсоединение. Вы не сможете предсказать региохимию, но она типична для присоединения алленов к ненасыщенным кетонам.



циклоприсоединение — выход 72 %

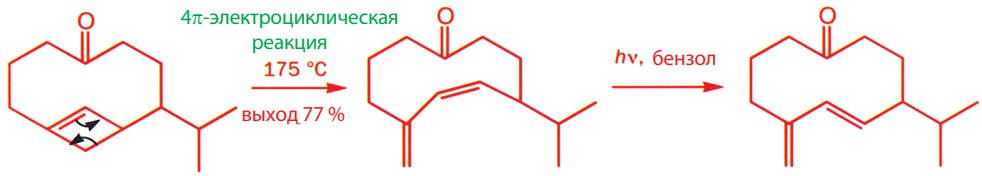
Продукт реакции представляет собой смесь диастереомеров, поскольку в молекуле имелся хиральный центр (на схеме обведен кружком зеленого цвета). Но синтез, конечно, полностью стереоспецифичен для двух новых (на схеме обведены кружками черного цвета) хиральных центров в шестичленном цикле. Следующая стадия – присоединение винилмагнийбромида к кетону – также приводит к образованию смеси диастереомеров. Теперь в 12-членном цикле присутствуют все необходимые атомы углерода, и они пересортировываются посредством двух последующих стадий. Первая – перегруппировка Коупа: [3,3]-сигматропная перегруппировка, ускоряющаяся, как мы отмечали (с. 60–61), при наличии алкоголятного заместителя.



■

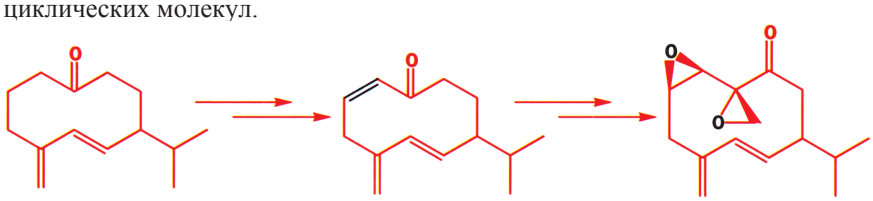
Стюарт Шрейбер (род. в 1956 г.) получил докторскую степень в Гарвардском университете, где он в настоящее время является профессором. Это один из тех современных химиков-органиков, которые одинаково уверенно чувствуют себя как в синтезе, так и в биологии.

Шестичленный цикл расширяется до десятичленного цикла. После этого проводится вторая стадия расширения цикла. При нагревании соединения до 175 °С протекает электроциклическая реакции раскрытия четырехчленного фрагмента с образованием желаемого 12-членного цикла. Точнее говоря, образуется не совсем то, что мы хотели: при образовании новой двойной связи в цикле получается смесь *цис*- и *транс*-изомеров. Но при облучении менее стабильный *цис*-изомер изомеризуется в более устойчивый продукт, содержащий *транс*-двойную связь.



смесь *Z*- и *E*-изомеров *E*-изомер, выход 82 %

На заключительной стадии в синтезе используются реакции, которые еще не всречались в данной книге. Они позволяют ввести в состав молекулы еще одну двойную связь *Z*-конфигурации и две эпоксидные группы. Перициклические реакции особенно часто применяют в синтезе и модифицировании циклических молекул.



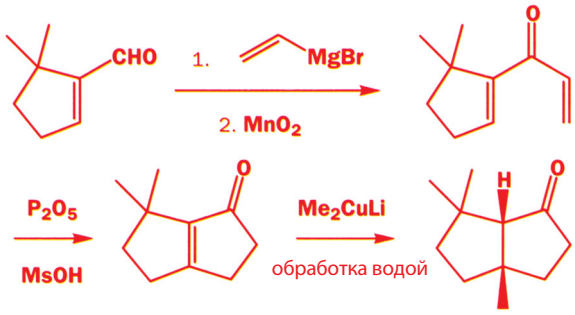
перипланон B

Итак, мы рассмотрели три типа перициклических реакций. Теперь мы перейдем к двум классам реакций, часто упоминавшихся в гл. 35 и 36, но протекающих не по перициклическим механизмам и поэтому выделенных в отдельные главы. Это перегруппировки и фрагментации.

► Здесь необходимо отметить два момента. Во-первых, геометрия двойной связи ничего не говорит о том, была ли реакция конротаторной или дисротаторной. Как вы знаете, это 4π-электронное электроциклическое раскрытие цикла должно протекать конротаторно, но, так как на другом конце диенового продукта нет заместителей, на основании структуры продукта реакции мы ничего не можем сказать об этом. Во-вторых, отметим, что, хотя в этом 12-членном цикле возможно существование не только двойных связей *транс*-конфигурации, их образование, вероятно, все же предпочтительно. Облучение как способ взаимного превращения изомерных алкенов описано в гл. 31 (т. 2).

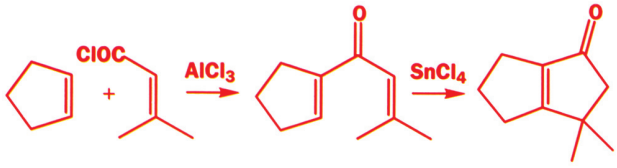
Задачи

1. Приведите механизмы следующих реакций, комментируя региоселективность перициклических стадий и различную региоселективность в случае использования разных металлов:

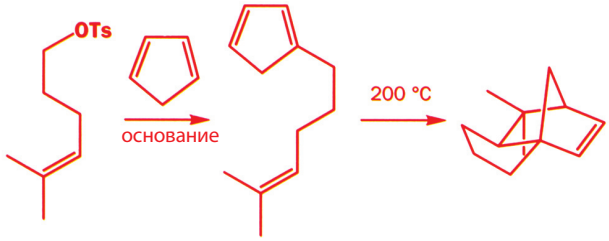


2. Предскажите продукт следующей реакции:

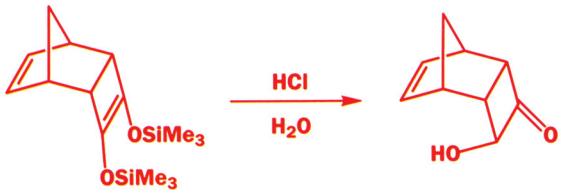
3. Приведите механизм показанного ниже альтернативного метода синтеза двух конденсированных пятичленных циклов.



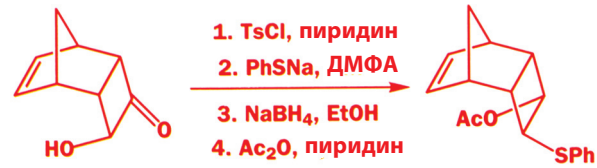
4. Объясните, что здесь происходит.



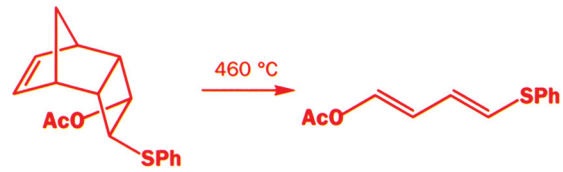
5. В задаче 13 к гл. 33 использовался трициклический гидроксикетон, стереохимия которого была строго доказана. Теперь посмотрите, как он был использован далее, и попробуйте интерпретировать результат. Это верный результат!



Гидроксикетон сначала был превращен в соединение с заместителями PhS и OAc. Объясните стереохимию этого процесса.

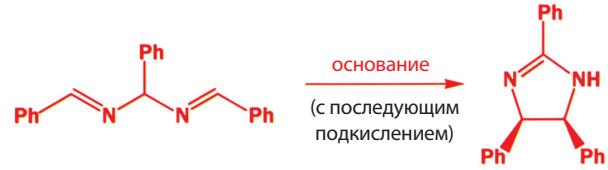


Пиролиз этого соединения при 460 °C приводит к образованию диена со следующим спектром ЯМР ^{1}H: 6,06 (1H, dd, *J* 10,3 и 12,1 Гц), 6,23 (1H, dd, *J* 10,3 и 14,7 Гц), 6,31 (1H, d, *J* 14,7 Гц) и 7,32 (1H, d, *J* 12,1 Гц). Согласуется ли этот спектр с приведенной структурой? Как образуется этот диен и какова его стереохимия?



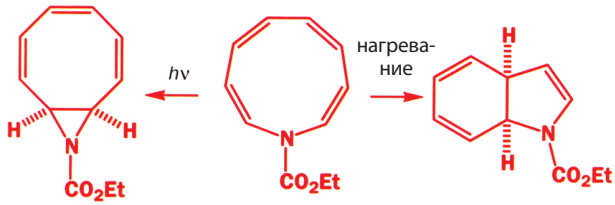
6. При небрежном проведении перегруппировки Кляйзена приведенного ниже аллилового эфира вместо ожидаемого продукта часто образуется соединение показанного строения. Какова структура ожидаемого продукта? Как образуется нежелательный продукт? Добавление небольшого количества слабого основания, например $PhNMe_2$, помогает предотвратить образование нежелательного продукта. Почему?

7. Обработка приведенного ниже имина основанием с последующим подкислением реакционной смеси приводит к циклическому продукту, в котором две фенильные группы находятся в *цис*-положении относительно друг друга. Почему так происходит?



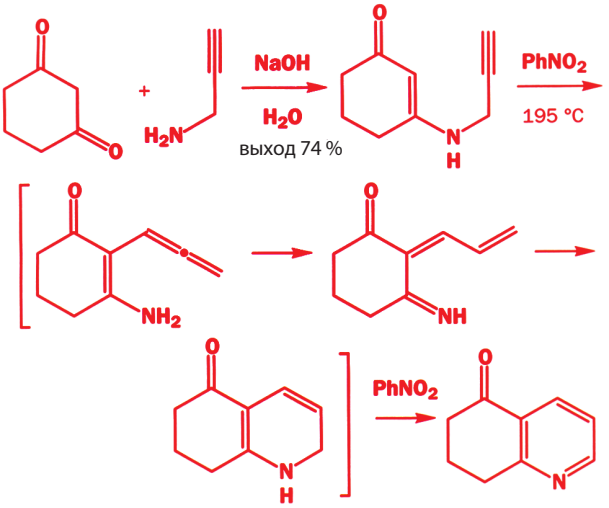
8. Каковы структура и химия приведенного ниже ненасыщенного девятичленного цикла. Прокомментируйте

его строение. Объясните различное поведение этого соединения в термических и фотохимических условиях.

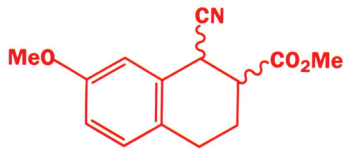


9. Предложите механизм следующей реакции и объяснение стереохимии продукта:

10. Обработка циклогекса-1,3-диона показаным амином ацетиленового ряда приводит к образованию устойчивого енамина с высоким выходом. Кипячение этого енамина в нитробензоле после примечательной серии реакций приводит к пиридину. Дополните схемы деталями: приведите механизмы реакций, структуры всех интермедиатов и подходящее объяснение для каждой перициклической стадии. Не требуется приводить механизм последней стадии (нитробензол действует как окислитель).

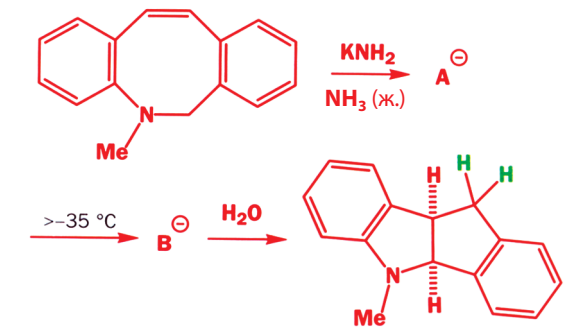


11. В задаче 11 к гл. 32 (т. 2) рассматривались два диастереомера данного соединения, которые образовывались в «одной химической реакции».

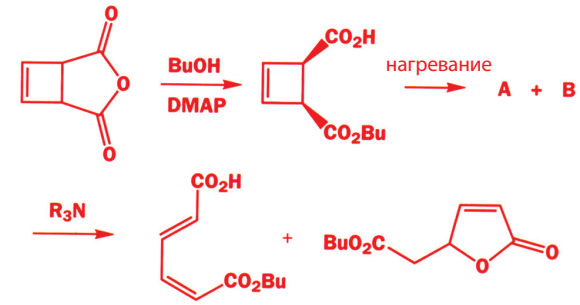


Теперь мы можем раскрыть секрет этой «химической реакции». Бензоциклобутен нагревали с метилакрилатом, и при этом получалась смесь обоих возможных стереоизомеров в соотношении 1:1. Каков механизм этой реакции и почему в ней образуется только один регионзомер, но в виде смеси диастереомеров? Изомер B превращают в изомер A обработкой основанием. Какова стереохимия A и B?

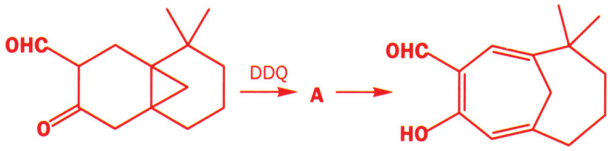
12. Обработка приведенного ниже амина основанием при низкой температуре приводит к образованию неустойчивого аниона, который изомеризуется в другой анион при температуре около –35 °C. Обработка водой приводит к образованию бициклического амина. Что представляют собой эти два аниона? Объясните стереохимию продукта. Рассмотрите его спектр ЯМР. В спектре ЯМР продукта реакции два показанных зеленым цветом атома водорода проявляются как AB-часть ABX-системы с J_{AB} 15,4 Гц. Прокомментируйте эти данные.



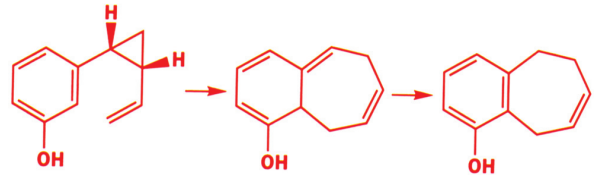
13. Как можно получить исходное вещество для приведенной ниже реакции? Обработка ангидрида бутанолом приводит к образованию сложного эфира, который при нагревании превращается в смесь двух неразделимых соединений. При обработке амином образуется легко разделимая смесь кислотного и нейтрального соединений. Каковы компоненты первой смеси и как они образуются?



14. Обработка приведенного ниже кетоальдегида (который существует преимущественно в енольной форме) окислителем DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон, см. с. 364) приводит к образованию неустойчивого соединения, которое превращается в показанный продукт. Объясните реакции и прокомментируйте стереохимию.



15. Объясните следующее наблюдение. При нагревании этого фенола устанавливается быстрое равновесие с бициклическим соединением, которое самопроизвольно не превращается в конечный ароматический продукт без обработки кислотой.



Перегруппировки 37

Возвращаясь к прочитанному

- **Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода (гл. 17)**
- **Конформационный анализ (гл. 18)**
- **Реакции элиминирования (гл. 19)**
- **Электрофильное ароматическое замещение (гл. 22)**
- **Стереохимический контроль (гл. 16, 33, 34)**
- **Сигматропные перегруппировки (гл. 36)**

Обсуждаемые проблемы

- **Участие соседних групп: нуклеофилы действуют более эффективно, если они уже входят в состав молекулы**
- **Участие соседней группы означает ускорение реакции и сохранение стереохимии и может иметь значение для протекания перегруппировки**
- **Участвующая группа может обладать неподеленной парой электронов или π-электронами**
- **Миграция алкильных групп в карбокатионах**
- **Определение механизма перегруппировки**
- **Перегруппировки с расширением цикла**
- **Контролируемые перегруппировки**
- **Использование перегруппировок в синтезе**
- **Внедрение O, N или C рядом с группой C=O**

Заглядывая вперед

- **Фрагментации (гл. 38)**
- **Химия карбенов (гл. 40)**
- **Установление механизма (гл. 41)**
- **Стереоэлектронные требования (гл. 42)**
- **Органическая химия элементов главных групп (гл. 46–47)**
- **Химия живого (гл. 49–51)**

Соседние группировки могут ускорять реакции замещения

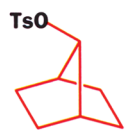
Сравним скорости следующих реакций замещения. Каждая из этих реакций состоит в замещении уходящей группы (OTs или Cl) растворителем. Такие реакции называют **сольволизом**.

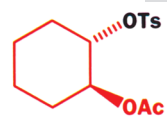
▪ Определение сольволиза как реакции, в которой нуклеофилом является растворитель, было дано в гл. 17 (т. 1).

реагирует с водой в 600 раз быстрее, чем

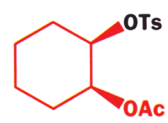
реагирует с CF_3COOH в 3000 раз быстрее, чем

реагирует с CH_3COOH в 10^{11} раз быстрее, чем





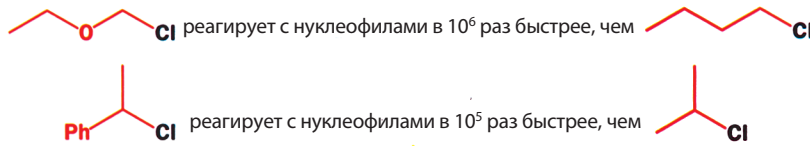
реагирует с CH_3COOH в 670 раз быстрее, чем



Соседние группы могут значительно увеличивать скорость замещения. Вы можете вспомнить гл. 17 и сказать: «Да, да, мы это знаем». В этой главе обсуждался механизм реакций замещения, и мы говорили тогда, что катион-

► Участие соседней группы иногда называют анхимерным содействием (от греч. *анхи* – соседний и *мер* – часть).

стабилизирующая группа при реакционном центре приводит к резкому увеличению скорости S_N1-реакции, например:



В четырех приведенных выше примерах функциональная группа находится не у самого реакционного центра, а у атома углерода, *соседнего* с карбокатионным центром. Мы будем называть такую группу **соседней группой**.

Механизм ускорения таких реакций известен под названием **участие соседней группы**. Сравним реакции приведенных ниже эфира и сульфида со спиртом.

S_N1-Реакция этоксиметилхлорида

катионный интермедиат с π-связью

Участие соседней сульфидной группы

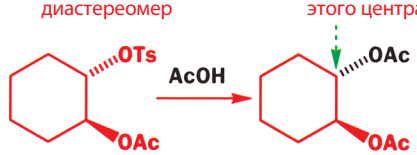
трехчленный циклический интермедиат

В обоих случаях ионизации исходной молекулы способствует неподеленная пара электронов электронодонорной функциональной группы. Но в первом примере простой эфир способствует протеканию ионизации путем образования π-связи, а наличие сульфидной группы приводит к образованию трехчленного цикла. Общей особенностью всех механизмов, включающих участие соседних групп, является образование циклического интермедиата.

Стереохимия реакции – показатель участия соседней группы

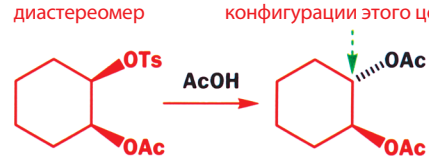
Как узнать, что в реакции принимает участие соседняя группа? Конечно, первым доказательством служит увеличение скорости реакции. Соседняя группировка становится участвующей только в том случае, если она может увеличить скорость реакции замещения, – без этого реакция пойдет по обычному S_N2-пути. Но более важную информацию можно получить при исследовании стереохимии реакции. В качестве примера приведем четвертую структуру из числа тех, которые были приведены в начале данной главы. Здесь мы рассмотрим реакцию получения этого соединения более подробно. Первая из показанных ниже реакций не только протекает быстрее второй. Кроме того, противоположным оказывается ее стереохимический результат.

анти-диастереомер



реакция протекает с сохранением конфигурации этого центра

син-диастереомер



реакция протекает с обращением конфигурации этого центра

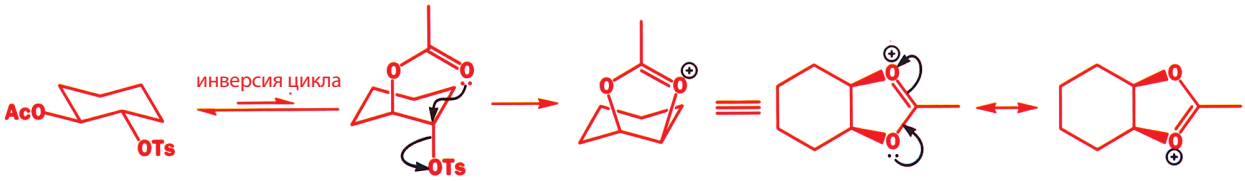
■ Если вы испытываете трудности при обсуждении данного раздела, перечитайте гл. 18 (т. 2).

Хотя в одном случае исходная молекула является *син*-, а в другом *анти*-изомером, продукт имеет одинаковую (*анти*) конфигурацию: в одном случае замещение происходит с сохранением, а в другом – с обращением

конфигурации. Причина в участии в реакции соседней группы. Чтобы объяснить это, необходимо сначала изобразить истинную конформацию шестичленных циклов. Для *анти*-соединения оба заместителя должны располагаться в экваториальном положении.

оба заместителя
в экваториальном положении

Однако в этой конформации реакция не может происходить, но если инвертировать цикл, то ацетатная группа окажется в идеальном расположении, для того чтобы содействовать уходу тозилатной группы.



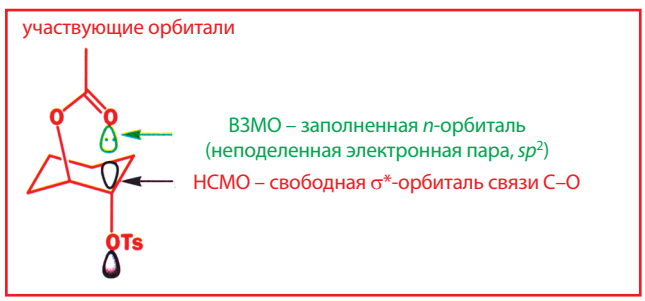
оба заместителя
в экваториальном положении

оба заместителя
в аксиальном положении

симметричный
интермедиат

В образовавшемся циклическом интермедиате положительный заряд изображен на одном из атомов кислорода, хотя, конечно, он делокализован между обоими атомами кислорода. Внутримолекулярная S_N2-реакция протекает с обращением конфигурации, как это определяется орбитальным взаимодействием, и два цикла будут находится в *цис*-сочленении.

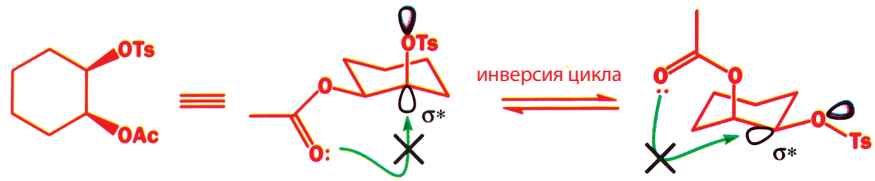
► Хотя механизм этой первой стадии реакции замещения и обозначен как S_N2, поскольку нуклеофил (ацетат) присоединяется одновременно с отщеплением уходящей группы (тозилата), на деле она является мономолекулярной.



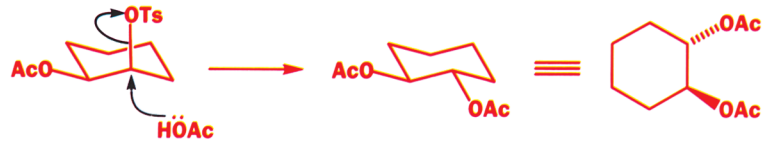
Следующей стадией реакции является атака уксусной кислоты на образовавшийся интермедиат. Это еще одна S_N2-реакция, которая также протекает с обращением конфигурации и снова приводит к продукту с *транс*-конфигурацией заместителей.

Таким образом, суммарным результатом процесса является сохранение стереохимической конфигурации. Как вы знаете, реакции S_N2-типа происходят с обращением конфигурации, а S_N1-реакции – с потерей стереохимической информации. Наблюдаемый результат возможен только для случая двух последовательных реакций S_N2-замещения или, другими словами, при участии соседней группы.

Почему же тогда другой диастереомер реагирует с обращением конфигурации? Попробуем изобразить для него механизм внутримолекулярного замещения тозилатной группы. При любой инверсии цикла или тозилатная, или ацетатная группа окажется в экваториальном положении; поэтому неподеленная пара электронов атома кислорода ацетатной группы не может «дотянуться» до σ*-C–O-связи тозилата.

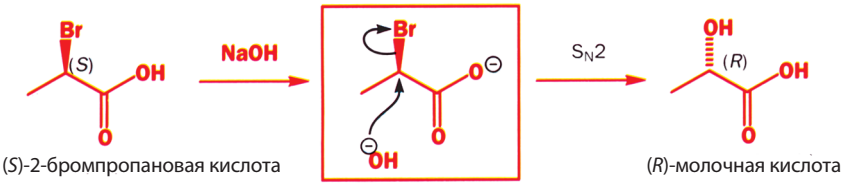


Участие соседней группы невозможно, и реакция протекает как обычное межмолекулярное замещение TsO-группы под действием AcOH. Так как происходит только одна S_N2-реакция, наблюдается обращение конфигурации и реакция протекает медленнее.



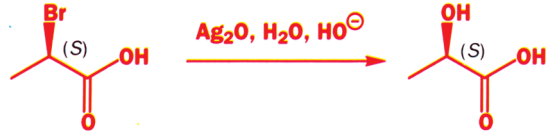
Сохранение конфигурации как доказательство участия соседней группы

Энантиомерно чистая (*S*)-2-бромпропановая кислота реагирует с концентрированным раствором гидроксида натрия с образованием (*R*)-молочной кислоты. Реакция протекает с обращением конфигурации и является типичным примером S_N2-реакции и практически важным примером, так как реакционный центр находится по соседству с карбонильной группой (см. гл. 17).



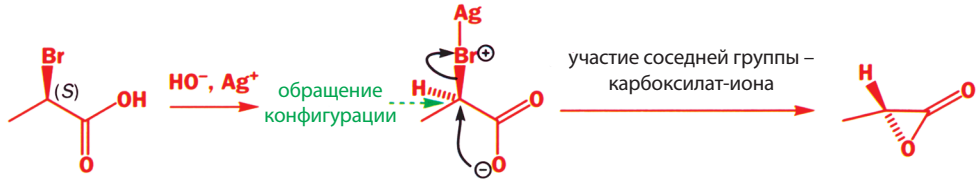
(*S*)-2-бромпропановая кислота (*R*)-молочная кислота

В то же время, если проводить реакцию с использованием Ag_2O и разбавленного раствора гидроксида натрия, то образуется (*S*)-молочная кислота: наблюдается сохранение стереохимической конфигурации.



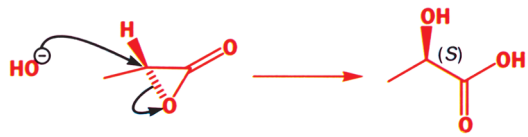
(*S*)-2-бромпропановая кислота (*S*)-молочная кислота

Реакции нуклеофильного замещения протекают с сохранением конфигурации сравнительно редко, и в большинстве случаев это означает, что в ходе реакции имеют место два обращения конфигурации в связи с участием соседней группы: так, как мы видели в предыдущем примере. В рассматриваемом случае такой соседней группировкой является карбоксилатная. Оксид серебра обеспечивает ионизацию исходного соединения, действуя как галоген-селективная кислота Льюиса.



Образуется трехчленный циклический интермедиат, который далее раскрывается гидроксид-ионом по S_N2-механизму.

второе обращение конфигурации
= общее *сохранение* конфигурации



► Лактоны (циклические сложные эфиры) обычно не реагируют с гидроксид-ионом по этому механизму. Можно было бы ожидать, что этот интермедиат (представляющий собой циклический сложный эфир) будет гидролизоваться путем атаки гидроксид-аниона на группу C=O. Подумайте, почему в данном случае этого не происходит.

- **Сохранение конфигурации означает участие соседней группы**
- **Если в реакции замещения у насыщенного асимметрического атома углерода происходит сохранение стереохимической конфигурации, рассмотрите возможность участия соседней группы!**

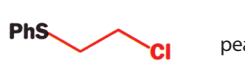
Почему же карбоксильная группа участвует в реакции в качестве соседней группировки только в случае низкой концентрации OH^- и наличия Ag^+? Рассмотрим этот вопрос, учитывая факторы, способствующие протеканию S_N1- и S_N2-реакций. Во-первых, приведенные условия делают возможной S_N2-реакцию: очень хороший нуклеофил (OH^-) и хорошая уходящая группа (Br^-). Улучшая уходящую группу добавлением Ag^+ (Ag^+ способствует отщеплению Br^-, при этом OH^- связывает H^+ с образованием H_2O) и используя при этом более слабый нуклеофил (H_2O вместо OH^-, который присутствует в очень незначительном количестве), мы переходим к условиям, в которых может протекать S_N1-реакция. Однако в отсутствие участвующей в реакции соседней группы катион был бы довольно неустойчив из-за наличия соседней карбонильной группы. Карбоксилат-ион участвует в отщеплении Br^- и образует лактон. Следует запомнить, что реакция всегда протекает по тому механизму, реакция по которому идет с наибольшей возможной скоростью.

- **Соседняя группа участвует в реакции только в том случае, если она увеличивает скорость реакции**

Какие группы могут участвовать в реакции в качестве соседних групп?

Вы уже встречались с наиболее важными из них: это сульфидная, сложноэфирная и карбоксилатная. Простые эфиры и амины (ниже будут приведены примеры реакций с их участием) также могут способствовать реакциям замещения в качестве соседних группировок. Важно заметить, что содействие обычно имеет место при наличии электроноизбыточного гетероатома с неподеленной парой электронов, которую он может использовать для образования циклического интермедиата. Сульфиды в этом смысле значительно лучше простых эфиров. Так, приведенный ниже сульфид реагирует с водой намного быстрее, чем *n*-PrCl, а эфир реагирует с уксусной кислотой в 4 раза *медленнее*, чем *n*-$PrOSO_2Ar$.

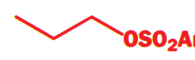
участие сульфидной группы



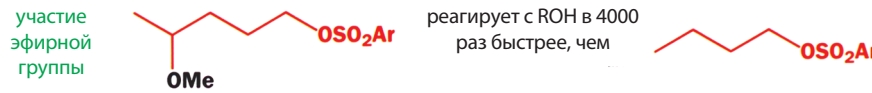
реагирует с H_2O в 600 раз быстрее, чем

участие эфирной группы?

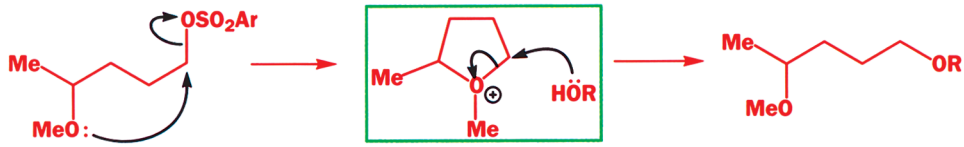
реагирует с AcOH в 4 раза медленнее, чем



Группа OMe вследствие своей электроотрицательности более замедляет реакцию, чем ускоряет ее в результате содействия. Более удаленная метоксигруппа также может участвовать в реакции: 4-метоксиалкилсульфонат реагирует со спиртами в 4000 раз быстрее, чем *н*-бутилсульфонат.



Здесь также проявляется участие соседней группы, но в данном случае образуется пятичленный, а не трехчленный цикл. При участии соседних групп обычно образуются трех- и пятичленные циклы, намного реже – шестичленные и очень редко четырехчленные циклы и циклы, содержащие более семи атомов.

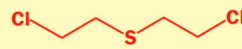


5-членный циклический интермедиат

► Почему образуются циклы такого размера? Этот вопрос в какой-то мере обсуждался в гл. 13, где мы говорили о кинетике (скорости) образования и термодинамике (устойчивости) циклов различного размера. В любых реакциях наиболее быстро образуются трех- и пятичленные циклы. См. также гл. 42.

Горчичный газ

Участие соседних сульфидных групп в образовании трехчленного цикла было использовано в синтезе горчичного газа во время Второй мировой войны. Токсичность горчичного газа обусловлена наличием соседней серосодержащей группы, которая ускоряет реакции алкилирования его участием.

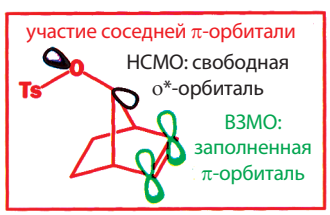


горчичный газ

Не все участвующие группы имеют неподеленные пары электронов

В четырех приведенных ниже примерах показано, что даже π-электроны двойной связи C=C могут участвовать в реакциях в качестве соседних групп. Сохранение стереохимической конфигурации в продукте реакции (и исходный тозилат, и конечный ацетат имеют *анти*-конфигурацию относительно двойной связи) и аномально быстрая реакция (в 10^{11} раз быстрее, чем для насыщенного аналога) свидетельствуют об участии соседней группы.

только один из способов изображения промежуточного катиона

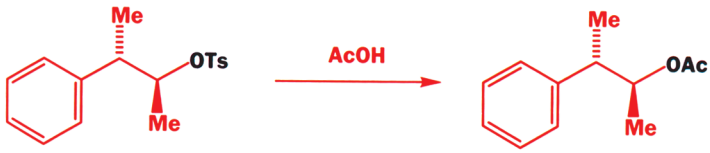


Какова структура интермедиата?

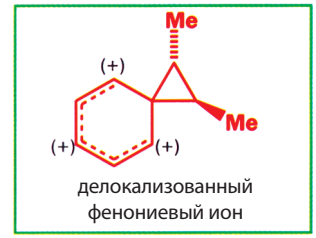
В 1950–1960-х гг. этот вопрос был предметом длительной и острой дискуссии, которую мы здесь не приводим. Отметим только, что интермедиат данной реакции не соответствует в точности структуре, приведенной здесь: он симметричен и его следует изображать в виде двух содержащих трехчленный цикл резонансных формул или формулы с делокализованными связями, в которой два электрона распределены между тремя атомами. Здесь мы не будем касаться различия между ними.

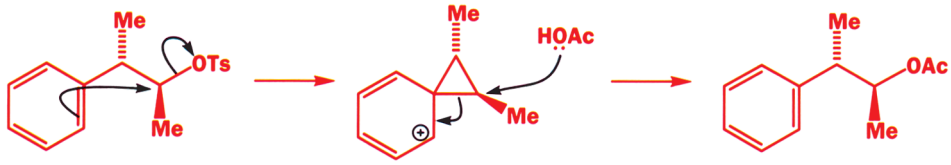
Арильная группа чаще участвует в реакциях в качестве соседней, чем простые алкильные группы

В заключение приведем один пример участия соседней фенильной группы. Такое участие приводит к сохранению относительной стереохимии расположения заместителей.



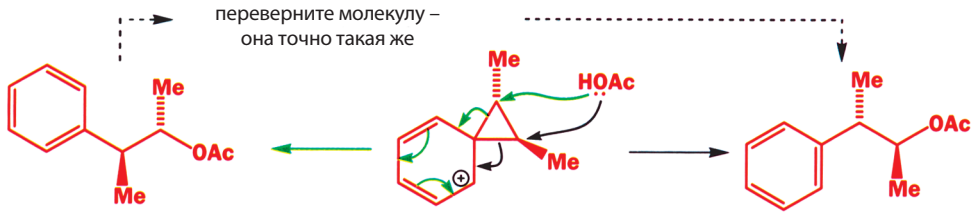
Здесь снова участвуют π-электроны, но реакция в данном случае является реакцией электрофильного ароматического замещения (гл. 22). Она скорее похожа на внутримолекулярное алкилирование по Фриделю–Крафтсу с образованием делокализованного интермедиата, часто называемого **фениниевым ионом**.



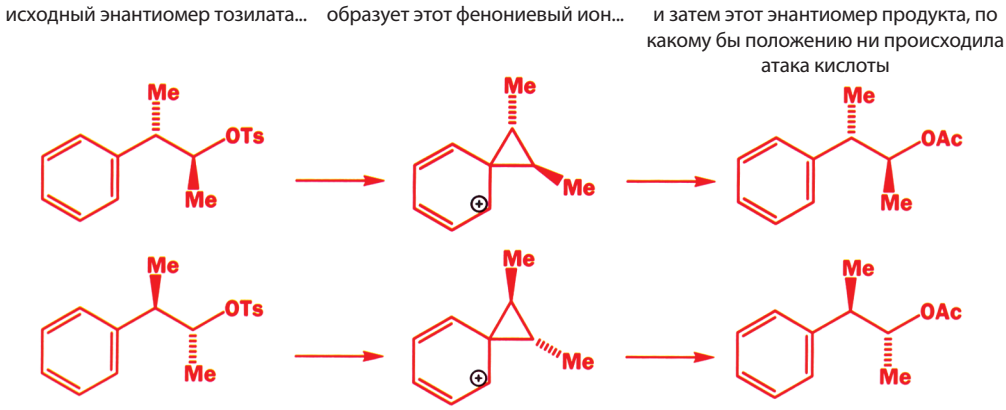


Другие стереохимические последствия участия соседней группы

Фениниевый ион симметричен. Уксусная кислота может атаковать любой из двух атомов его трехчленного цикла, и при этом образуется один и тот же продукт.



В фениниевом ионе, поскольку он имеет только ось симметрии и не имеет плоскости или центра симметрии, сохраняется хиральность. Поэтому, используя энантиомерно чистое исходное соединение, можно получить энантиомерно чистый продукт.



Иначе обстоит дело с другим диастереомером этого соединения! Здесь фениниевый ион имеет плоскость симметрии. Следовательно, он ахирален независимо от того, какой из диастереомеров используется в качестве исходного соединения. Атака на различные положения фениниевого иона приводит к различным энантиомерам, и независимо от того, какой энантиомер был взят в качестве исходного соединения, получается одинаковая рацемическая смесь продуктов. Эту реакцию можно сравнить с потерей оптической активности в S_N1-реакциях энантиомерно чистых соединений. Обе реакции протекают через ахиральный интермедиат.

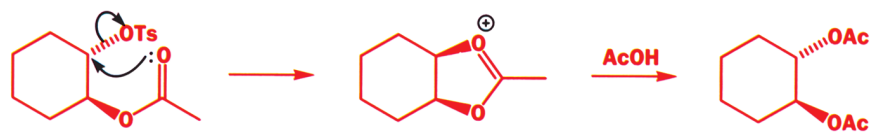
► Тонкое различие этих реакций, которое вы могли не заметить, было исключительно изящно показано Крамом в 1949 г. Обе реакции стереоспецифичны: относительная стереохимия продукта зависит от относительной стереохимии исходного вещества. Но абсолютная стереохимия исходного вещества в первом случае сохраняется (мы берем единственный энантиомер единственного диастереомера), однако теряется во втором случае (мы берем рацемическую смесь двух энантиомеров единственного диастереомера). Это важное различие, и, если вы сомневаетесь в этом, то перечитайте гл. 16 и 34.

Дональд Крам получил Нобелевскую премию по химии в 1987 г. вместе с Жан-Мари Леном (французский ученый) и Чарльзом Педерсеном (норвежский ученый) из компании Du Pont за «открытие и использование молекул с высокоселективным структурно-специфическим взаимодействием».

Прямое присоединение к катионам не происходит

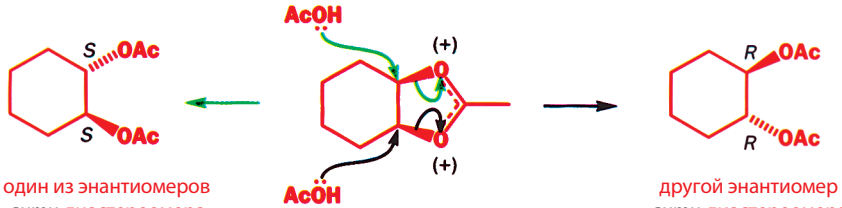
Может показаться удивительным, что уксусная кислота не реагирует с фениниевым ионом непосредственно по одному из положительно заряженных атомов углерода. Этого не происходит, поскольку продукт такой реакции не был бы ароматическим и содержал бы напряженный трехчленный цикл. Интермедиаты такого типа встречались (в гл. 22, т. 2) при изучении реакций электрофильного ароматического замещения, и при этом также не происходило присоединения к катиону. Поэтому и в данном случае реакция протекает как фрагментация: разрывается связь C–C. В гл. 38 мы рассмотрим фрагментации более подробно.

Аналогичная потеря абсолютной стереохимической конфигурации (но сохранение относительной конфигурации) наблюдается в другой реакции, которую мы рассматривали в начале данной главы. Тогда мы подчеркнули две ее характерные черты: ускорение реакции и сохранение конфигурации.



анти-диастереомер *анти*-диастереомер

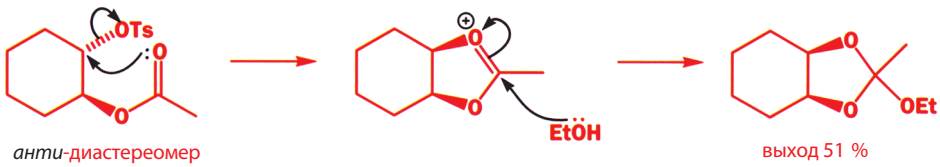
Промежуточно образующийся оксониевый ион делокализован и ахирален. При использовании в качестве исходного соединения одного из энантиомеров, через этот ахиральный интермедиат образуется рацемический продукт. Атака по одному из атомов углерода приводит к одному энантиомеру, атака по другому атому углерода – к другому энантиомеру.



один из энантиомеров *анти*-диастереомера

другой энантиомер *анти*-диастереомера

В этом случае соседняя группа может быть «захвачена в действии»: если проводить перегруппировку в этаноле, интермедиат атакуется им по центральному углеродному атому.



анти-диастереомер

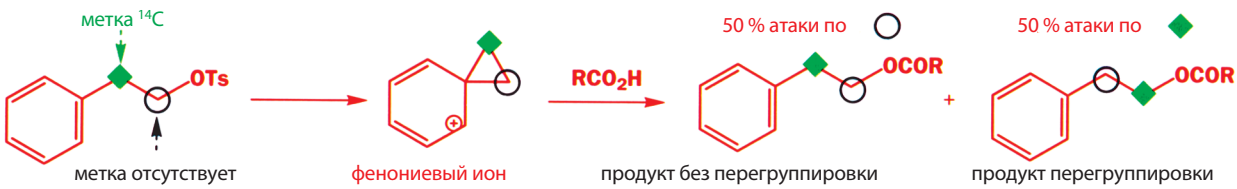
выход 51 %

Продуктом реакции является ортоэфир, также ахиральный. Эта реакция должна напомнить вам образование ацеталей, описанное в гл. 14.

Перегруппировки происходят, когда участвующая группа оказывается связана с другим атомом

Поскольку промежуточно образующиеся соединения в рассмотренных примерах были симметричны, у 50 % молекул в ходе реакции заместитель перемещался от одного атома к другому. Это доказывает следующий пример. В качестве исходного было использовано соединение, в котором атом углерода, примыкающий к фенильной группе, был помечен изотопом углерода ^{14}C. Это не влияет на химические реакции, но позволяет легко отличить этот углеродный атом от других. В результате реакции этого соединения с трифторуксусной кислотой изотопная метка распределяется между двумя положениями: поскольку интермедиат симметричен, реакция с нуклеофилом на 50 % протекает по меченому углеродному атому, а фенильная группа при этом мигрирует к немеченому атому углерода в процессе перегруппировки.

▶ Введение изотопной метки – стандартный метод уточнения деталей механизма реакции. Для этого используются радиоактивные ^{3}H (тритий) или ^{14}C. Более популярно использование нерадиоактивных ^{2}H (дейтерий) и ^{13}C с последующим анализом продуктов методом спектроскопии ЯМР высокого разрешения. Эти методы подробнее рассмотрены в гл. 41.



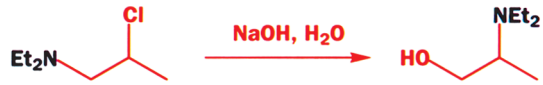
метка отсутствует

фенониевый ион

продукт без перегруппировки

продукт перегруппировки

Теперь рассмотрим реакцию замещения, в которой OH замещает Cl и происходит изменение структуры молекулы. Замещение протекает с полной перегруппировкой: аминогруппа перемещается к другому атому углерода.

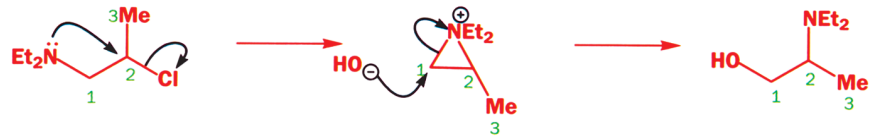


выход 57 %

интермедиат – азиридиниевый ион

Почему так происходит, легко увидеть, если рассмотреть механизм реакции. Сначала в реакции участвует соседняя группа, так, как было показано раньше. Атомы углерода на схеме пронумерованы, чтобы легче было потом их идентифицировать.

В качестве интермедиата образуется азиридиниевый ион (азиридинами называются трехчленные циклы, содержащие атом азота, – азотные аналоги эпоксидов). Гидроксид-ион выбирает для атаки только менее пространственно затрудненный терминальный атом углерода 1, и в результате перегруппировки аминогруппа мигрирует от атома углерода 1 к атому углерода 2.



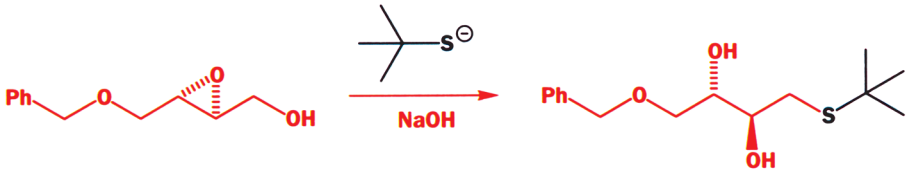
Здесь следует рассмотреть, почему происходит эта перегруппировка. Исходным соединением был вторичный алкилхлорид, содержавший одну очень плохую уходящую группу (Et_2N) и одну хорошую (Cl^-). Но гидроксид-иону трудно заместить эту хорошую уходящую группу, поскольку она находится при вторичном атоме углерода. Вспомните: вторичные алкилгалогениды с трудом вступают как в S_N1-, так и в S_N2-реакции. Но группа NEt_2 может участвовать в реакции, образуя азиридиниевый интермедиат. При этом она становится хорошей уходящей группой ($RNEt_2$ без отрицательного заряда), связанной как со вторичным, так и с первичным углеродным атомом. Тогда становится возможной быстрая S_N2-реакция OH^- по первичному атому углерода.

Можно рассматривать эту реакцию и по-другому. В процессе реакции внутренний нуклеофил Et_2N успешно конкурирует за электрофил с внешним нуклеофилом OH^-. Внутримолекулярная реакция значительно быстрее, чем бимолекулярный процесс.

- **Внутримолекулярные реакции, включая участие соседних групп, приводящее к образованию трех-, пяти- или шестичленных циклических интермедиатов, обычно протекают быстрее, чем межмолекулярные реакции.**

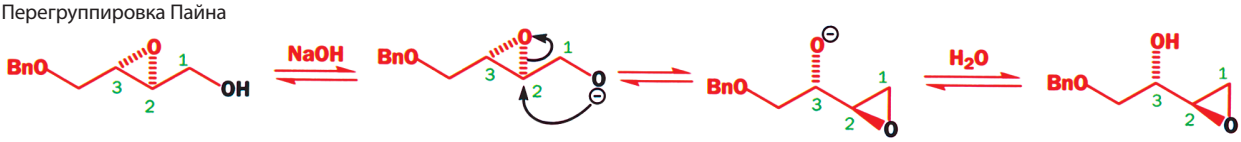
Перегруппировка Пайна

Приведенная ниже реакция эпоксиалканола в присутствии основания не всегда приводит к образованию ожидаемого продукта.

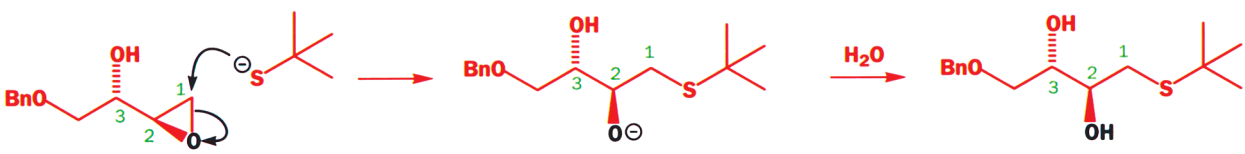


Тиолятный нуклеофил не раскрывает эпоксид напрямую, а, как кажется на первый взгляд, вместо этого замещает OH^-, очень плохую уходящую группу. Однако заместить OH^- не способен никакой нуклеофил, так что надо искать альтернативное объяснение. Здесь протекает другая перегруппировка, на этот раз с участием атома кислорода, но очень похожая на те, которые мы уже рассмотрели. Используемый эпоксид, как все эпоксиды, должен быть весьма реакционноспособным электрофилом, но его реакционная способность здесь понижена, поскольку оба его реакционных центра является вторичными углеродными атомами. *t*-BuS^- – объемистый нуклеофил, и поэтому его прямая атака на эпоксид протекает медленно. Вместо этого в присутствии основания соседняя алкоксидная группа атакует эпоксид внутримолекулярно, образуя новый, перегруппированный эпоксиалканол. Такая перегруппировка называется **перегруппировкой Пайна**.

Перегруппировка Пайна

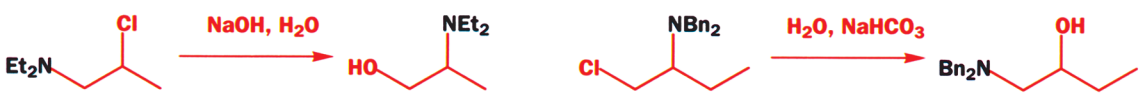


Теперь в молекуле имеется реакционноспособный первичный электрофильный центр, у которого в условиях реакции происходит S_N2-замещение под действием *t*-BuS^-. Отметим, что показанная на схеме черным цветом группа OH, которая сначала находилась у атома C-1, в ходе реакции переместилась к C-2.



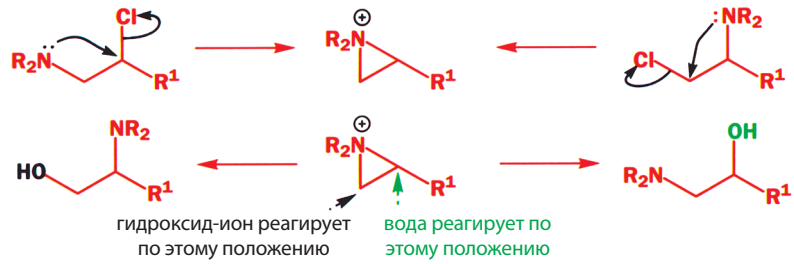
Направление перегруппировки может зависеть от природы нуклеофила

Сравним две реакции: первая была рассмотрена на предыдущей странице, вторая является новой.



В первой реакции аминогруппа мигрирует от первичного атома углерода ко вторичному, во второй – от вторичного к первичному. Обе перегруппировки протекают через очень сходные азиридиниевые интермедиаты, так что различие должно быть связано с региоселективностью раскрытия азиридиниевого иона в каждом случае.

▶ Когда группа мигрирует от первичного атома углерода к вторичному, говорят, что при перегруппировке **начальным местом миграции** является первичный атом углерода, а **конечным местом миграции** – вторичный атом углерода. Мигрирующая группа перемещается от начального места миграции к конечному месту миграции.



Единственное важное различие состоит в природе используемого нуклеофила. Гидроксид-ион раскрывает азиридиниевый ион по наименее пространственно затрудненному положению, а вода – по наиболее пространственно затрудненному (более замещенному) положению. Почему?

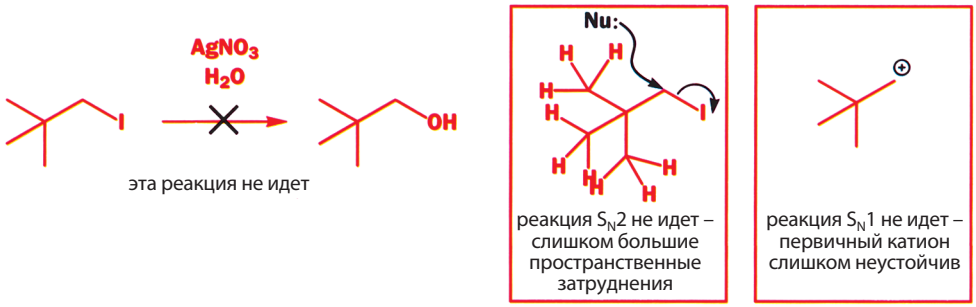
Можно рассматривать азиридиниевый ион как соединение, содержащее две альтернативные уходящие группы: одну при первичном, а другую при вторичном атоме углерода. При первичном атоме могут быстро происходить S_N2-реакции, но не могут происходить S_N1-реакции. При вторичном атоме может происходить либо S_N1-, либо S_N2-реакция, но ни та, ни другая не протекает очень быстро. Кроме того, скорость S_N2-реакции зависит от нуклеофила. Сильный нуклеофил (например, OH^-) может быстро вступать в S_N2-реакции, тогда как слабый нуклеофил (например, H_2O) – не может. Самой быстрой реакцией OH^- в таком случае будет реакция S_N2-замещения при первичном атоме углерода (помните: мы рассматриваем только те реакции, которые протекают быстрее всего). В то же время вода неохотно вступает в реакции замещения, но это неважно, если речь идет о S_N1-реакциях, скорость которых не зависит от нуклеофила. Молекула H_2O «выжидает» до тех пор, пока уходящая группа не оторвется сама, образовав катион, который быстро реагирует с любым нуклеофилом (с водой точно так же, как с OH^-). Этот процесс может происходить только при вторичном атоме углерода, поскольку первичный катион слишком неустойчив, чтобы образовываться.

Все перегруппировки, которые мы обсуждали до сих пор, происходили в реакциях замещения, причем реакции, сопровождающиеся перегруппировками, протекают быстрее, чем реакции, в которых не происходит перегруппировок. Другими словами, перегруппировки происходят потому, что они кинетически предпочтительны. Эти реакции представляют собой «особый случай» реакций с участием соседней группы; соседняя группа ускоряет реакцию, однако в результате перегруппировки соседняя группа может оказаться не в том положении, в котором ожидалось, а в любом другом месте в молекуле. Оба процесса протекают через циклическое переходное состояние или интермедиат, и путь, по которому разрушается это переходное состояние или интермедиат, указывает на то, произошла ли перегруппировка.

Перегруппировки с миграцией алкильных групп

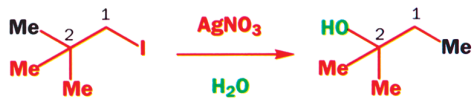
Выше были рассмотрены реакции, в которых участвовала неподеленная пара электронов атома N, S или O, и реакции, в которых участвовали π-орбитали алкенов или ароматической системы. При таком участии соседних групп

происходила миграция какой-либо из них. Алкильные группы также могут мигрировать. Приведем пример нуклеофильного замещения в условиях (Ag^+, H_2O), способствующих протеканию S_N1-реакции (очень хорошая уходящая группа, слабый нуклеофил). Прежде всего отметим, что не происходит в этой реакции (а без Ag^+ *совсем ничего не происходит*).

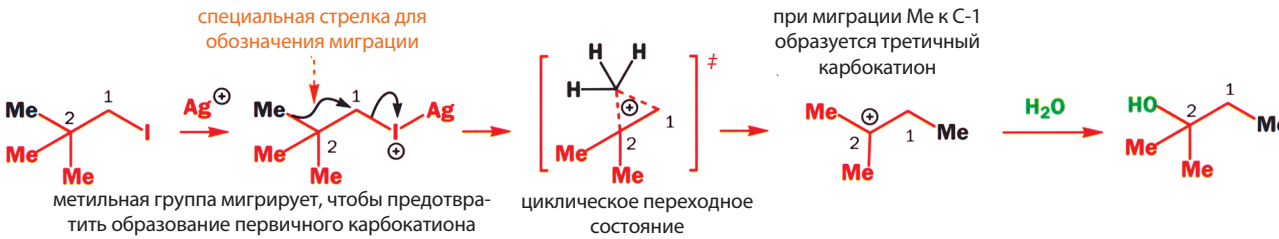


Аналогичные соединения, в которых рядом с электрофильным центром находится *трет*-бутильная группа, очень медленно подвергаются реакциям замещения. Они не могут реагировать по S_N2-механизму, поскольку слишком затруднены пространственно. Они не могут реагировать по S_N1-механизму, поскольку при этом должен образовываться первичный катион.

В действительности, происходит перегруппировка. Одна из метильных групп перемещается («мигрирует») от атома углерода С-2 к С-1, и новая ОН-группа занимает место при атоме С-2.

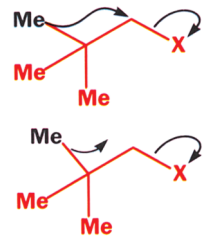


Как это происходит? Прежде всего наши принципы (с. 91) подсказывают, что это происходит потому, что реакции S_N1 и S_N2 идут очень медленно, и перегруппировка происходит быстрее, чем любая из них. Добавление Ag^+ делает I^- чрезвычайно хорошей уходящей группой, но это не означает, что добавление Ag^+ способствует образованию первичного карбокатиона. Единственный способ, при котором молекула может избежать его образования, является участие электронов соседней связи С–С, способствующее отщеплению I^-.



При участии соседней группы метильная группа перемещается к атому углерода С-1, поскольку при такой миграции образуется устойчивый третичный карбокатион. Этот катион затем реагирует с водой в процессе, представляющем собой стадию, идентичную второй половине S_N1-реакции.

На стадии миграции мы использовали немного необычные волнистые (изогнутые) стрелки, позволяющие представить перемещение группы (Me) вместе с электронами соответствующей связи (вместе с электронами, связывающими ее с остальной частью молекулы). Такие стрелки мы будем использовать для изображения миграции группы от одного атома к другому в процессе перегруппировки.



▶ *трет*-Бутилметильная группа называется также «неопентильной».

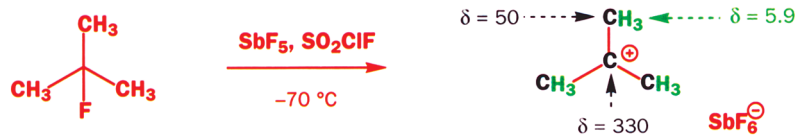
трет-бутилметилиодид, 2,2-диметилиодпропан, неопентилиодид

неопентильная группа

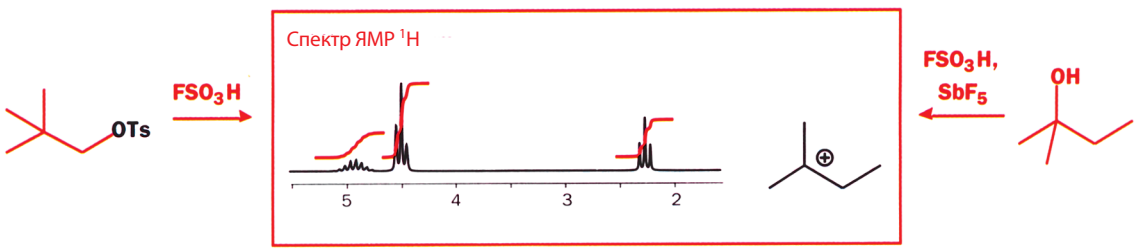
▶ Некоторые такие циклические частицы, которые мы уже рассмотрели (азиридиниевый ион, эпоксид), представляют собой интермедиаты. В данном же случае циклические частицы, вероятно, – только переходные состояния.

Карбокатионы действительно перегруппировываются

В гл. 17 было показано, что спектры ЯМР карбокатионов можно зафиксировать, используя полярные, но ненуклефильные растворители, например жидкий SO_2 или SO_2ClF. Обработка алкилгалогенида RX очень сильной кислотой Льюиса SbF_5 в этих условиях приводит к образованию в растворе карбокатиона. Карбокатион не реагирует ни с растворителем, ни с SbF_5X^-, поскольку они не являются нуклеофилами. Мы знаем, что, например, химический сдвиг в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H *трет*-бутильного катиона очень велик, особенно сдвиг положительно заряженного атома углерода в спектре ЯМР ^{13}C.



Спектроскопию ЯМР можно также использовать для наблюдения за протеканием перегруппировки, включающей образование карбокатионов. Мы проиллюстрируем это экспериментом, в котором пытались получить неопентильный катион в уже рассмотренной нами реакции замещения. Исходное соединение и растворитель существенно отличаются от использованных в предыдущем случае, но результат значительно более показателен. Растворение неопентилтозилата в трифторсульфоновой кислоте (сильная, ненуклеофильная кислота) при –77° С приводит с 77 %-ным выходом к образованию катиона, спектр ЯМР которого показан ниже. Отнесение пиков не составляет трудности, поскольку мы уже видели сходный спектр, полученный при растворении 2,2-диметил-2-бутанола в трифторсульфоновой кислоте с добавлением SbF_5.

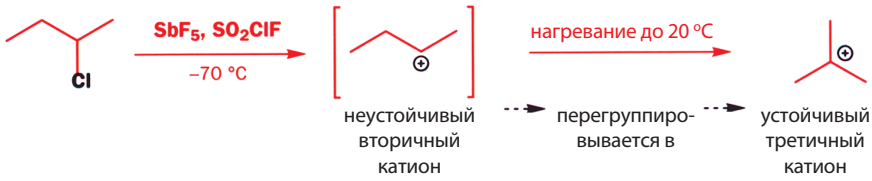


Ясно, что оба спектра являются спектрами третичного 2-метилбутильного катиона, а неопентильный катион никогда не наблюдается. Эта реакция – такая же перегруппировка, как и та, что мы наблюдали в реакции замещения неопентилиодида, но в данном случае можно измерить ее скорость. Она протекает очень быстро. Неопентилтозилат реагирует с образованием катиона в этих условиях примерно в 10^4 раз быстрее, чем этилтозилат, хотя оба тозилата являются первичными. Большое различие скоростей показывает, что если миграция алкильной группы может приводить к перегруппировке в более устойчивый карбокатион, то она происходит и происходит быстро.

► Фактически все семь возможных изомеров пентилового спирта ($C_5H_{11}OH$) в этих условиях при температуре выше –30 °С имеют одинаковый спектр.

Первичный катион никогда не наблюдается в спектрах ЯМР, он слишком неустойчив. Но вторичные катионы можно наблюдать, хотя для этого необходима низкая температура. *втор*-Бутил-хлорид в SO_2ClF при –78 °С образует стабильный, наблюдаемый катион. Но при нагревании этот катион перегруппировывается в *трет*-бутильный катион. Эта перегруппировка представляет

собой истинную карбокатионную перегруппировку: как исходное соединение, так и продукт – наблюдаемые карбокатионы, поэтому можно привести механизм, который показан ниже немного более подробно. неустойчивый



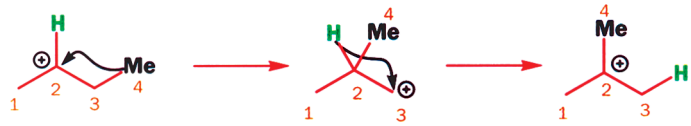
В перегруппировках, подобных этой, лучше всего пронумеровать атомы углерода таким образом, чтобы было ясно видно, что куда перемещается. Если мы сделаем это, то увидим, что метильная группа, обозначенная цифрой 4, и H при атоме C-3 меняются местами. (Заметим, что в начале реакции C-3 – это CH_2-группа, а в конце – CH_3.)

• Совет для написания механизмов перегруппировок

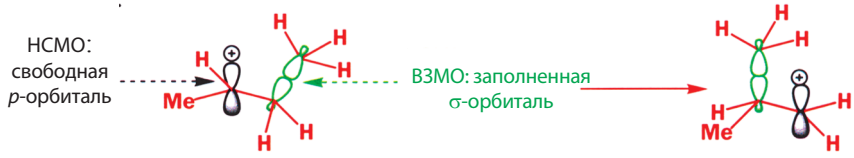
Пронумеруйте атомы углерода в исходном соединении и продукте реакции, прежде чем вы начнете писать механизм.

Me и H поменялись местами

Используя волнистые изогнутые стрелки, который мы ввели на с. 99, можно изобразить механизм этой реакции. Первой мигрирует метильная группа и затем гидрид-ион. Мы говорим **гидридная**, а не *водородная* (или *протонная*) миграция, поскольку атом водорода перемещается *вместе* со своей парой электронов.



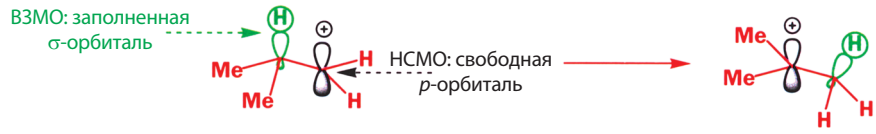
Такие перегруппировки являются новым для вас типом реакций, и прежде всего необходимо рассмотреть, какие молекулярные орбитали участвуют в этих реакциях. На первой стадии, при миграции метильной группы, НСМО – это свободная *p*-орбиталь катиона, а ВЗМО – разрывающаяся σ-C–C-связь.



Метильная группа плавно перемещается с одной орбитали на другую, при этом взаимодействие все время остается связывающим. На второй стадии при миграции H все точно так же, за исключением того, что ВЗМО теперь – это σ-связь C–H. Миграция метильной группы менее предпочтительна, поскольку при этом вторичный катион превращается в неустойчивый первичный катион, а гидридная миграция происходит, поскольку приводит к устойчивому третичному катиону. Реакция является термодинамически контролируемой.

► Различие здесь очень тонкое, и нет необходимости подробно на нем останавливаться. Мы знаем, что в данном случае образуется вторичный катион, поскольку его можно наблюдать методом ЯМР-спектроскопии. Далее он перегруппировывается в третичный катион. Хотя мы никогда не наблюдаем первичные катионы, мы не можем утверждать, что они вообще не образуются. Наиболее приемлемое объяснение перегруппировки этого типа вы видели на с. 978: миграция алкильной группы, начинающаяся до того, как уходящая группа полностью отщепится. Это строго показано на небольшом числе примеров, но мы не будем делать различия между двумя этими вариантами.

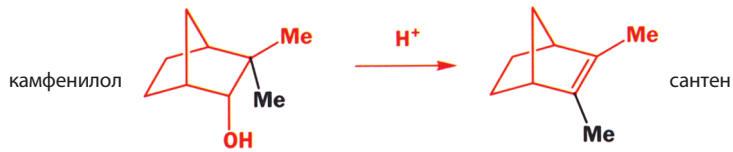
► Вы увидите, почему Me должен мигрировать первым, если попытаетесь изобразить механизм, при котором первым мигрировал бы H.



Перегруппировка Вагнера–Меервейна

Карбокатионные перегруппировки, включающие миграцию H или алкильных групп, протекают не только в условиях эксперимента ЯМР, но и в обычных реакциях. Например, катализируемая кислотой дегидратация природного соединения камфенилола приводит к алкену сантену (важнейшему компоненту сандалового масла) в реакции, включающей миграцию алкильной группы.

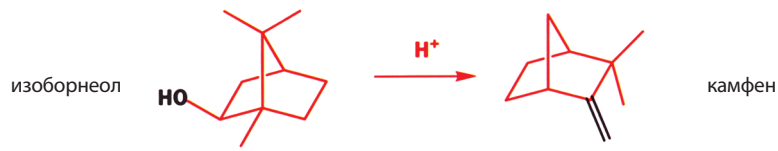
▪ Правило Бредта, обсуждавшееся в гл. 19 (т. 2), категорически запрещает образование алкенов с двойной связью в голове моста.



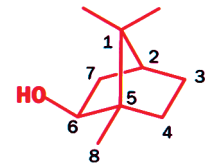
Приведенный механизм показывает, почему происходит перегруппировка: образовавшийся сначала катион не способен элиминировать H^+ в E1-реакции, поскольку потеря единственно возможного протона привела бы к очень напряженному алкену (сделайте модель и посмотрите!).

Однако при миграции метильной группы катион стабилизируется. Он становится третичным вместо первичного, и появляется возможность E1-элиминирования H^+ с образованием устойчивого алкена.

Миграция алкильной группы к карбокатионному центру называется **перегруппировкой Вагнера–Меервейна** или **сдвигом Вагнера–Меервейна.** Конечно, эта миграция является проявлением в синтезе той перегруппировки, которую до этого мы наблюдали в спектрах ЯМР. Перегруппировка Вагнера–Меервейна широко изучена для природных соединений терпенов, к которым относятся оба приведенные ниже соединения. Мы вернемся к ней в гл. 51. В данный момент мы только проиллюстрируем этот тип реакций еще одним примером: реакцией кислотно-катализируемой дегидратации изоборнеола с образованием камфена.

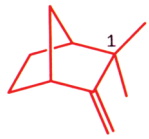


Эта перегруппировка кажется более сложной, но в действительности в ней происходит только одна миграция алкильной группы. Чтобы понять, как она происходит, вспомните совет: пронумеруйте атомы углерода. Нумерацию в исходном соединении можно провести любым способом. Мы начнем нумерацию с атома углерода с *гем*-диметильными группами, поскольку его легче всего узнать в продукте реакции. Далее проведем нумерацию вокруг цикла, а метильную группу, присоединенную к С-5, обозначим как С-8.

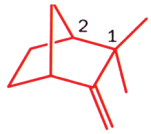


Теперь самое сложное: следует изобразить, каким образом атомы углерода исходного соединения переходят в атомы углерода продукта реакции. Начнем: ошибки будут очевидны, и вы всегда сможете начать сначала.

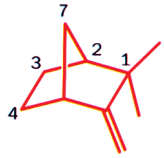
- Воспользуемся наличием заместителей. Некоторые из них изменятся, но большинство сохранится, как в исходном соединении. Например, легко обнаружить С-1: это атом, при котором находятся две *гем*-метильные группы.



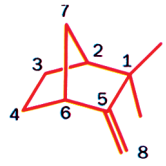
- Воспользуемся связями: одна или две связи С–С могут разрываться или образовываться, но большинство связей С–С исходного соединения сохранится и в продукте. Атомы С-1 и С-2, вероятно, по-прежнему будут располагаться по соседству. Атом С-2 в исходном соединении был атомом в голове моста. Предположим, что С-2 остался атомом в голове моста, присоединенным к С-1, и в продукте реакции.



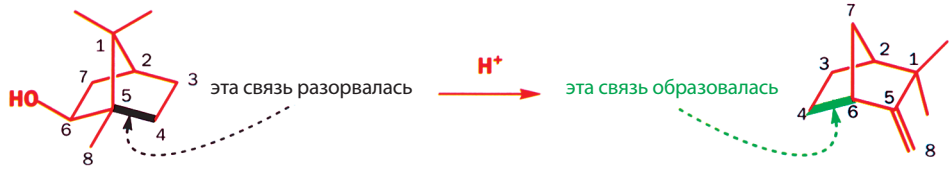
- Атомы С-3 и С-4 в исходном соединении были незамещенными, и в продукте реакции тоже легко определяются. Еще один атом, который легко найти, – это С-7 (незамещенный атом углерода, присоединенный к С-2).



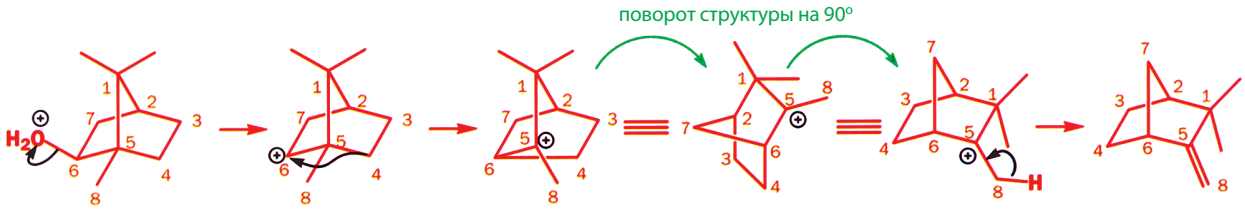
- Труднее найти С-5, С-6 и С-8. Предположим, что С-8 – это углерод $=CH_2$. В исходном соединении он входил в состав метильной группы, но, возможно, стал таким в результате элиминирования. Атом С-5 был присоединен к С-1, С-4, С-6 и С-8. Один из оставшихся атомов углерода присоединен к С-1 и С-8, и наиболее вероятно, что это атом С-5, который утратил связь с расположенным в голове моста атомом С-6. Атом С-6 теперь расположен между С-7 и С-5.



Теперь можно определить, что же произошло в ходе реакции, т. е. какие старые связи разорвались и какие связи вновь образовались.



Такая нумерация атомов показывает наиболее возможное место перегруппировки: разрывается только одна связь между С-4 и С-5. Вместо этого образуется новая связь между С-5 и С-6: вероятно, С-4 мигрирует от С-5 к С-6. Первой стадией, конечно, будет отщепление молекулы воды с образованием вторичного катиона при С-6. Этот катион образуется на атоме углерода, расположенном по соседству с четвертичным, так что миграция любой из трех возможных связей приведет к образованию более устойчивого третичного катиона. Но мы знаем, что новая связь образуется в продукте между атомами С-4 и С-6, и, следовательно, мигрирует атом углерода С-4. Пользуясь схемой и повернув полученную молекулу, мы придем к структуре, очень напоминающей наш конечный продукт – осталось только отщепить протон от С-8.



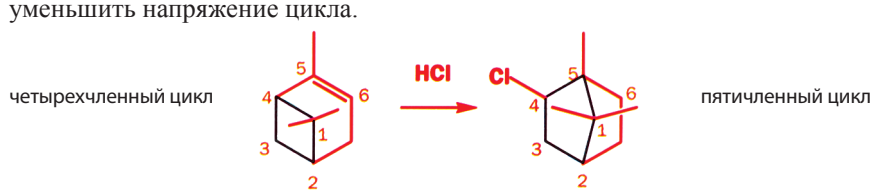
Хотя миграция алкильной группы, составляющей часть цикла, ведет к значительно большим изменениям в структуре, чем простая миграция метильной группы, причина, по которой она происходит, в точности такая же.

► Наблюдательный читатель может спросить, почему в этом примере мигрирует именно эта алкильная группа, а не метильная или другая алкильная группа, ведь во всех трех возможных случаях образуется третичный карбокатион. Причина состоит в *расположении* участвующих в реакции орбиталей, которое мы будем обсуждать в конце данной главы.

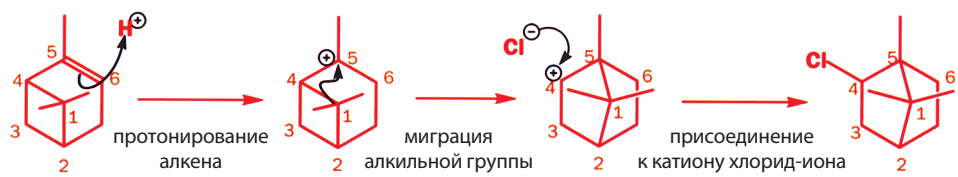
• Миграции алкильных групп протекают тогда, когда они приводят к образованию более устойчивого карбокатиона.

Расширение цикла означает перегруппировку

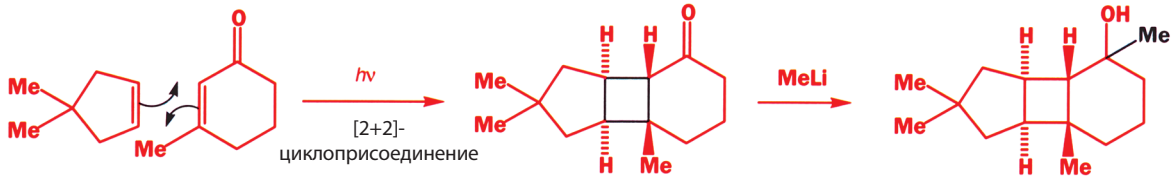
«Более устойчивый» катион обычно означает «более замещенный». Но можно также сделать катионы более устойчивыми, если сделать их менее напряженными. Так, например, четырехчленный цикл, непосредственно примыкающий к карбокатионному центру, перегруппировывается в пятичленный, чтобы уменьшить напряжение цикла.



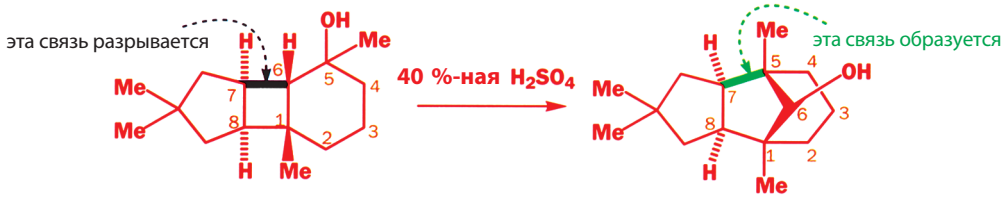
Здесь катион получается при протонировании алкена, а не в результате отщепления уходящей группы, но механизм теперь должен быть для вас очевиден.



Хотя перегруппировка включает стадию превращения устойчивого третичного катиона в менее устойчивый вторичный катион, более важно уменьшение напряжения цикла при переходе от четырех- к пятичленной циклической структуре при миграции алкильной группы. В 1964 г. Е. Дж. Кори описал синтез природного соединения α-кариофилленового спирта, на одной из стадий которого была использована подобная реакция расширения цикла. Отметим также использование фотохимического [2+2]-циклоприсоединения для синтеза исходного соединения (гл. 35).

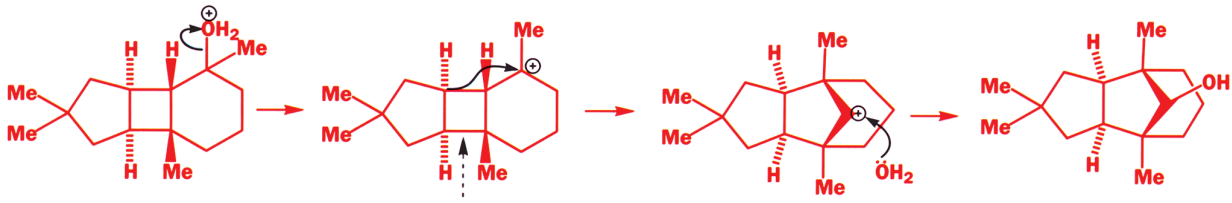


Перегруппировка этого третичного спирта в кислой среде приводит к целевому природному соединению. Четырехчленный цикл, конечно, исчез, но на первый взгляд не очевидно, что образовалось вместо него.



α-кариофенилленовый спирт

Как обычно, пронумеруем атомы, чтобы понять, что происходит. Атом углерода С-7 мигрировал от С-6 к С-5. При отщеплении молекулы воды образуется третичный карбокатион, который перегруппировывается во вторичный карбокатион с расширением цикла от четырех- до пятичленного.



перегруппировка уменьшает напряжение
в этом 4-членном цикле

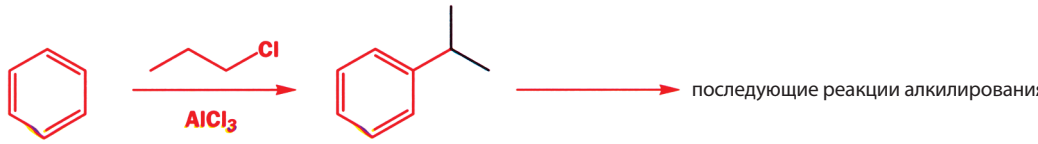
►

Большинство таких перегруппировок протекают как кинетически контролируемые процессы. Самопроизвольные перегруппировки в более термодинамически стабильные соединения обычно не происходят, поскольку энергии активации (кинетические барьеры таких перегруппировок) обычно слишком велики. Вы видели некоторые исключения из этого правила в предыдущей главе. Например, циклопентадиены претерпевают быстрый [1,5]-сигматропный сдвиг водорода, и поэтому положения двойных связей в них быстро изменяются. Карбокатионы, вероятно, представляют собой наиболее важный класс частиц, которые обычно претерпевают перегруппировки даже при низкой температуре.

Карбокатионные перегруппировки: благо или бедствие?

В зависимости от обстоятельств. Вы уже видели очень полезные карбокатионные перегруппировки, приводящие к образованию единственного

продукта с высоким выходом. Но можно также вспомнить по крайней мере одну реакцию, которую нельзя провести по причине карбокатионных перегруппировок. Это алкилирование по Фриделю–Крафтсу с использованием первичных алкилгалогенидов.



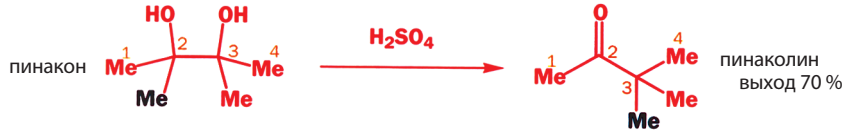
Алкилирование по Фриделю–Крафтсу – хороший пример того, какие трудности возникают при попытке использовать карбокатионные перегруппировки для получения единственного продукта с высоким выходом. Провести реакцию этого типа можно, если выполняются три требования.

1. Перегруппировка должна быть такой быстрой, чтобы другие реакции не успевали произойти.
2. Чтобы перегруппировка протекала с высоким выходом, образующийся в результате перегруппировки катион должен быть значительно более устойчив, чем исходный катион.
3. Последующая реакция образовавшегося катиона должна протекать однозначно: катион – частица с высокой энергией, и, следовательно, реагирует неселективно.

Плохо, если катион реагирует по нескольким направлениям, поскольку он может реагировать с нуклеофилом, претерпевать элиминирование или подвергаться дальнейшим перегруппировкам. Необходимо, чтобы он делал только что-нибудь одно! Далее в той главе мы будем рассматривать только реакции, которые в отличие от реакции Фриделя–Крафтса удовлетворяют этим требованиям. Все реакции, о которых пойдет речь, протекают с высокими выходами.

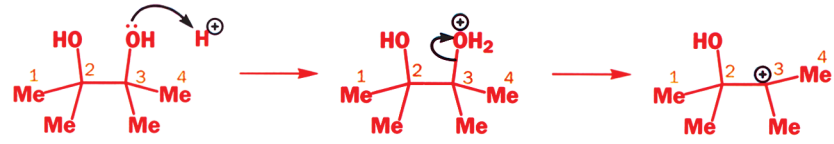
Пинаколиновая перегруппировка

При обработке пинакона, представляющего собой 1,2-диол, кислотой протекает перегруппировка.



► Пинакон – тривиальное название исходного соединения, давшего название этому типу перегруппировок и продукту реакции, пинаколину. Получение пинакона из ацетона рассматривается в гл. 39.

Всегда, когда вы видите перегруппировку, вы сразу должны подумать о карбокатионе. В данном случае протонирование одной из гидроксильных групп приводит к отщеплению молекулы воды с образованием карбокатиона.



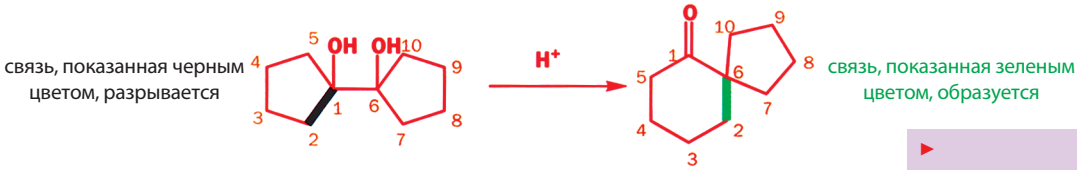
Вы уже знаете, что карбокатионы перегруппировываются путем миграции алкильной группы с образованием более стабильного катиона. Но этот катион и так является третичным, и здесь нет напряженного цикла. Так почему же происходит перегруппировка? В этом случае имеется другой источник электронов для стабилизации карбокатиона – неподеленная пара электронов атома

кислорода. Ранее в этой главе мы отмечали, что кислород очень хорошо стабилизирует положительный заряд на соседнем атоме и значительно хуже стабилизирует положительный заряд на втором по счету от себя атоме. В результате перегруппировки положительный заряд в первоначально образовавшемся катионе перемещается в положение, в котором его может стабилизировать кислород. Последующее отщепление протона от атома кислорода приводит к образованию стабильного кетона.

▸ В отличие от этого сера лучше стабилизирует заряд на втором по счету от себя атоме, чем заряд на соседнем атоме.

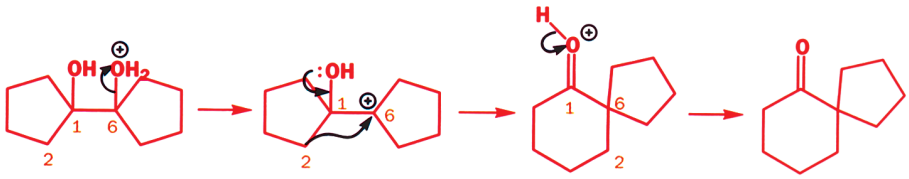
Можно рассматривать пинаколиновую перегруппировку как перегруппировку, протекающую по пуш-пульному механизму. Карбокатион, образующийся при отщеплении воды, «тянет» (pulls) мигрирующую группу, а неподеленная пара электронов атома кислорода одновременно ее «подталкивает» (pushes). Практически такая же пинаколиновая перегруппировка, немного отличающаяся по типу, приводит к образованию спироциклической системы. Хотя ее можно счесть более сложной, чем предыдущая, механизм идентичен рассмотренному в предыдущем примере. Наша подсказка нумеровать атомы поможет увидеть, что происходит: атом С-2 мигрирует от атома С-1 к атому С-6.

▪ **Спироциклы** представляют собой бициклические системы, в которых циклы соединены одним общим атомом углерода (гл. 33).



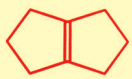
При изображении механизма не важно, какая из гидроксильных групп протонируется или какая из соседних связей С–Н мигрирует. Они совершенно одинаковы. Один из пятичленных циклов расширяется до шестичленного, но причина, по которой реакция происходит, – образование карбонильной группы.

▸ Конечно, не важно, как именно пронумеровать атомы, но нумерация должна быть последовательной. Обычно вначале кажется, что молекула сильно изменилась, а потом оказывается, что только один или два атома изменяют в ходе реакции свое окружение. Нумерация поможет вам определить, какие это атомы.

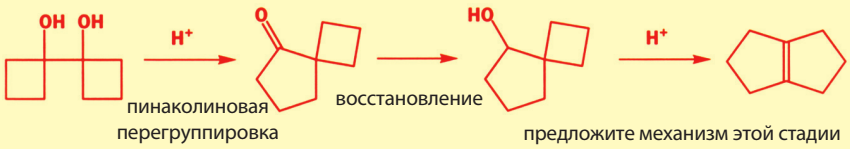


Пинаколиновая перегруппировка в синтезе

Красивый синтез показанного бициклического алкена начинается с пинаколиновой реакции.

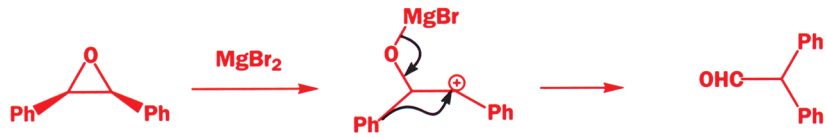


Первая стадия аналогична той реакции, которую мы только что рассматривали. «Пинаконовый» димер циклобутанона перегруппировывается с расширением одного из циклов, образуя циклопентанон, спиросочлененный с оставшимся четырехчленным циклом. Затем в результате восстановления кетона получают спирт, который в присутствии кислоты перегруппировывается в алкен. Попытайтесь изобразить механизм последнего превращения. Начните с протонирования спирта и затем отщепите молекулу воды для образования катиона. Подумайте также, почему происходит такая перегруппировка (для ответа на этот вопрос вернитесь на с. 105).

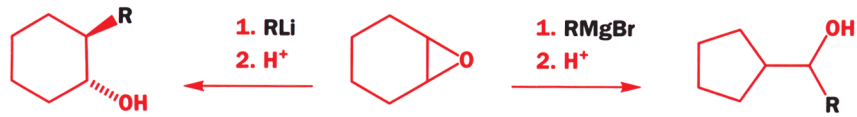


Эпоксиды в присутствии кислот Льюиса перегруппировываются подобно пинаконам

Промежуточно образующийся в пинаколиновой перегруппировке катион эквивалентен тому, который получается из эпоксида при его обработке кислотами, в том числе и кислотами Льюиса. Например, этот тип реакций катализируется $MgBr_2$.



Возможность перегруппировки эпоксидов в присутствии солей магния означает, что раскрытие эпоксидных циклов под действием реактивов Гриньяра может приводить к неожиданным результатам.

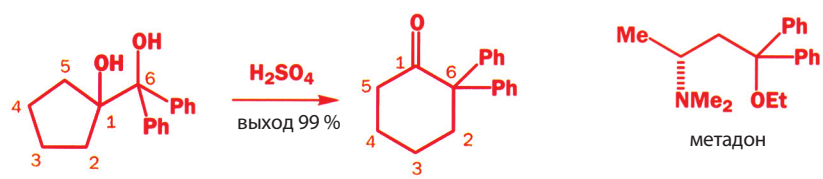


Реакции алкиллитиевых реагентов протекают аналогично до тех пор, пока алкиллитий свободен от литиевых солей. Ключом к пониманию того, что происходит при отщеплении магниевого соединения, является тот факт, что обработка этого эпоксида чистым $MgBr_2$ (а не RMgHal) приводит к альдегиду.

При использовании реактивов Гриньяра перегруппировка протекает быстрее, чем присоединение к эпоксиду, а затем реактив Гриньяра присоединяется к альдегиду.

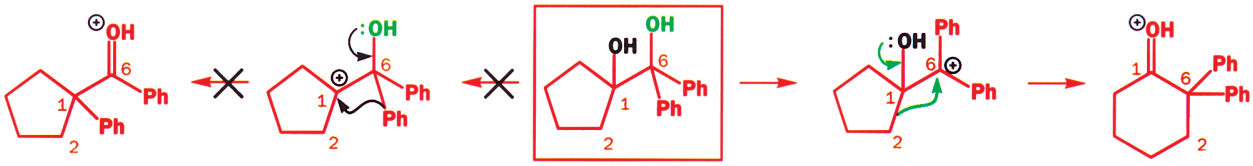
В некоторых пинаколиновых перегруппировках имеется выбор мигрирующей группы

При рассмотрении пинаколиновой перегруппировки симметричных диолов и эпоксидов не важно, какая из гидроксильных групп протонируется и отщепляется, по какому положению раскрывается эпоксидный цикл и какая из групп мигрирует. Когда перегруппировывается несимметричный диол или эпоксид, это оказывается важным. Обычно реакции протекают через образование более устойчивого катиона. Так, например, приведенный ниже несимметричный диол превращается в кетон с большим размером цикла, представляющий собой исходное вещество в синтезе аналогов лекарственного препарата метадона.



Этот продукт образуется потому, что показанная на схеме зеленым цветом OH-группа отщепляется легче, чем показанная черным цветом, поскольку карбокатион, стабилизированный двумя фенильными группами, образуется

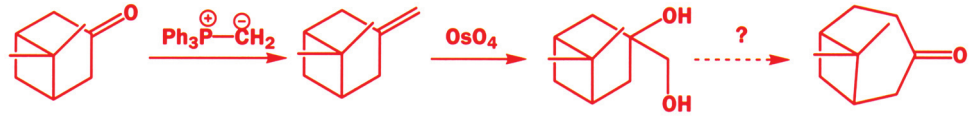
быстрее, чем карбокатион, стабилизированный двумя алкильными группами. Для протекания последующей стадии миграции селективности не требуется, поскольку обе алкильные группы у показанной черным цветом гидроксильной группы одинаковы.



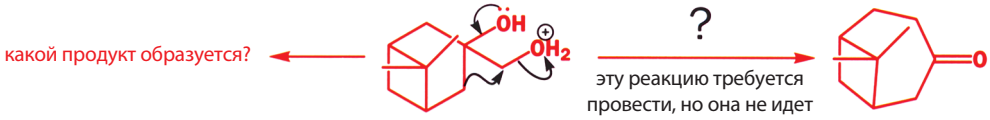
Большинство несимметричных диолов и эпоксидов при перегруппировке образуют смесь продуктов. Проблема состоит в том, что существует выбор между двумя уходящими группами и двумя альтернативными направлениями перегруппировки, и только в некоторых реакциях замещения выбор однозначен.

Семипинаколиновая перегруппировка: пинаколиновая перегруппировка, которая может протекать только по одному направлению

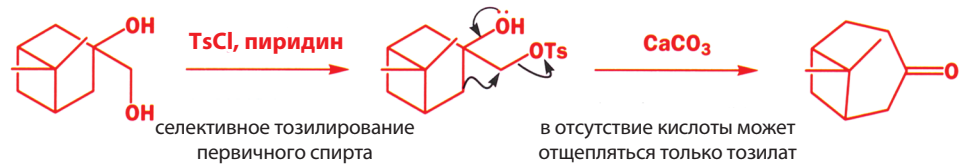
В 1971 г. французские химики столкнулись с необходимостью получения приведенного ниже семичленного циклического кетона. Разумным выбором исходного соединения для его синтеза представлялся диол, поскольку его можно получить в две стадии из природного соединения изонопинона.



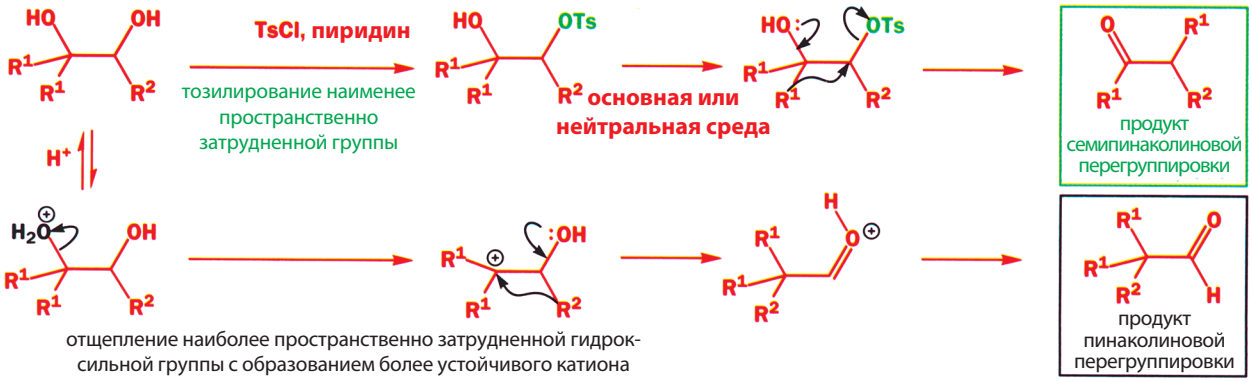
На последней стадии требовалось провести пинаколиновую перегруппировку: первичную гидроксильную группу необходимо было отщепить для расширения цикла. Трудность состояла в том, что третичная гидроксильная группа отщепляется с намного большей вероятностью, поскольку это приводит к более устойчивому карбокатиону.



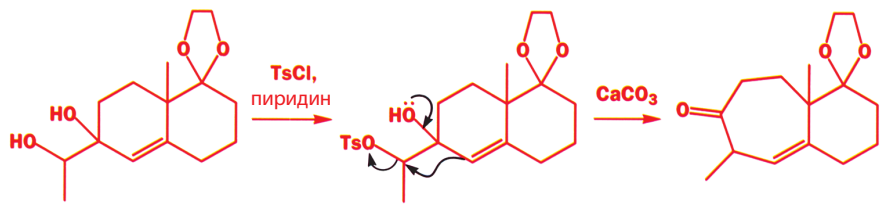
Для решения этой проблемы первичную гидроксильную группу превратили в хорошую уходящую группу – тозилатную. Первичная гидроксильная группа реагирует с TsCl быстрее, чем третичная, поскольку она менее затруднена пространственно. Теперь достаточно слабого основания, чтобы вызвать перегруппировку, называемую **семипинаколиновой перегруппировкой**.



В семипинаколиновой перегруппировке гидроксильная группа предоставляет электроны для «подталкивания» мигрирующей с противоположной стороны группы, но «вытягивание» происходит при отщеплении не воды, а иной уходящей группы. В этом примере уходящей группой является тозилатная, но обычно это галогенид-анион или азот (N_2). Поскольку тозилирование происходит по наименее пространственно затрудненной группе диола, семипинаколиновая перегруппировка не только более региоселективна, чем пинаколиновая, но ее региоселективность может быть противоположной.

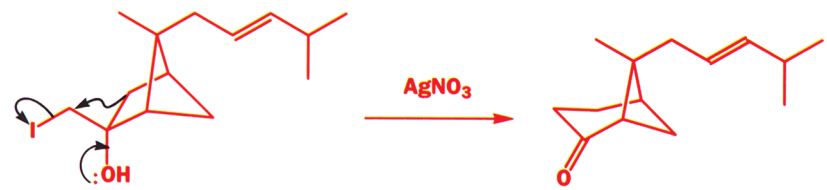


Кори использовал это в синтезе природного соединения лонгифолена. Ему было необходимо найти способ перегруппировать легко получаемую 6,6-конденсированную циклическую систему в кетон с расширением цикла. Обычную катализируемую кислотой пинаколиновую перегруппировку нельзя было использовать, поскольку гидроксильная группа при третичном атоме углерода и в аллильном положении намного более склонна к ионизации. Кроме того, гидролизовались бы также чувствительная к кислоте защитная группа. Но тозилирование вторичного спирта в присутствии третичного возможно, и семипинаколиновая перегруппировка приводит к требуемому кетону.



► Обработка 2-галогенозамещенных спиртов основаниями – хороший способ получения эпоксидов. Использование $AgNO_3$ для увеличения реакционной способности иода в качестве уходящей группы без увеличения нуклеофильности гидроксильной группы способствует протеканию перегруппировки вместо конкурирующей реакции образования эпоксида. Но, конечно, опасность образования эпоксида в присутствии сильного основания существует.

Уходящая группа – это не обязательно тозилат-анион. В следующем примере, показывающем одну из стадией синтеза бергамотина (компонента масла валерианового корня и аромата чая Earl Grey), перегруппировывается 2-иодзамещенный спирт.



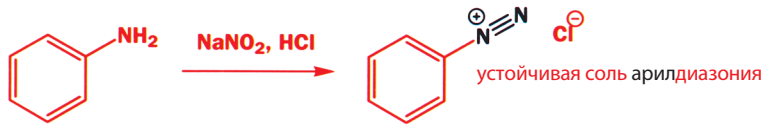
Структура бергамотина

Структура бергамотина в течение 1960-х гг. являлась предметом дебатов. Сложность представляло установление конфигурации хирального центра, обведенного на схеме черным кружком. В настоящее время с использованием современных спектроскопических методов эта проблема может быть решена очень легко, но тогда единственным решением было синтезировать оба изомера и сравнить их с природным соединением. Более подробно о бергамотине см. в гл. 46

бергамотин

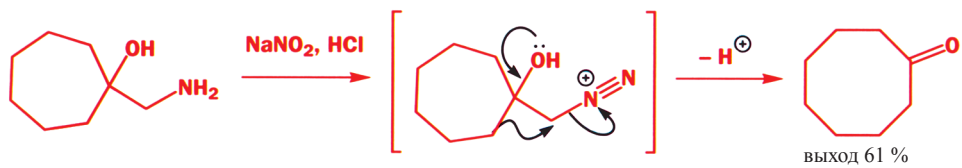
Семипинаколиновая перегруппировка солей диазония

В гл. 22 было показано, как можно превратить ароматические амины в соли диазония обработкой кислым раствором нитрита натрия.

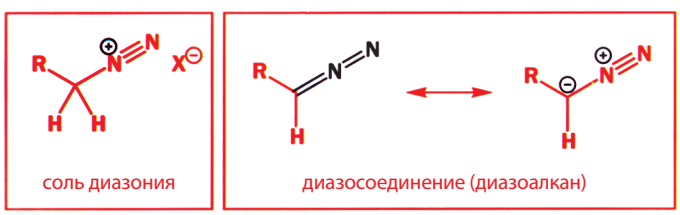


Арилдиазониевые соли устойчивы, но алкилдиазониевые соли – нет: газообразный азот является наилучшей из уходящих групп, и при его отщеплении образуется карбокатион.

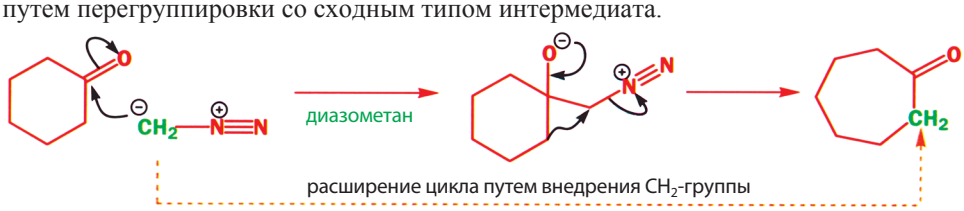
Одной из «дальнейших реакций» является перегруппировка карбокатиона. Если исходным амином служит 2-аминозамещенный спирт, то катион может стабилизироваться в результате семипинаколиновой перегруппировки.



Соли алкилдиазония нестабильны, но их сопряженные основания, диазоалканы, достаточно устойчивы, чтобы их можно было получить. По нуклеофильности они превосходят карбонильные соединения. Диазоалканы – нейтральные соединения, имеющие на один протон меньше, чем соли диазония, и представляющие собой делокализованные структуры с *sp*-гибридизованным центральным атомом азота.



Когда диазометан (соединение, которое будет изучаться более подробно в гл. 40) присоединяется к кетону, продукт претерпевает расширение цикла путем перегруппировки со сходным типом интермедиата.



При проведении реакций этого типа трудность состоит в том, что и исходное соединение и продукт реакции представляют собой кетоны. Поэтому реакция протекает однозначно только в том случае, если исходное соединение более реакционноспособно, чем продукт. Циклогексанон более реакционноспособен как электрофил, чем и циклопентанон, и циклогептанон, и поэтому расширение

► Перечитайте сс. 194–195 гл. 23 (т. 2) и убедитесь, что вы понимаете механизм этой реакции.

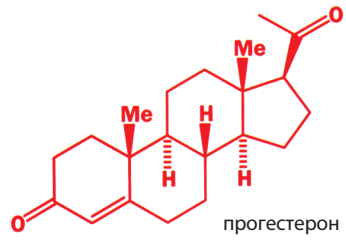
► Семипинаколиновую перегруппировку солей диазония, полученных из 2-аминозамещенных спиртов, иногда называют **перегруппировкой Тиффено–Демьянова**.

цикла однозначно приводит к циклогептанону. Но расширение циклопентанона до циклогексанона приводит к образованию смеси продуктов. Мы вернемся к более подробному рассмотрению диазосоединений в гл. 40. Соли диазония рассматриваются также в гл. 38, где их разложение будет движущей силой реакций фрагментации.

Диенон-фенольная перегруппировка.

Женский половой гормон эстрон представляет собой продукт метаболизма другого гормона, прогестерона, образующегося в организме из холестерина.

холестерин

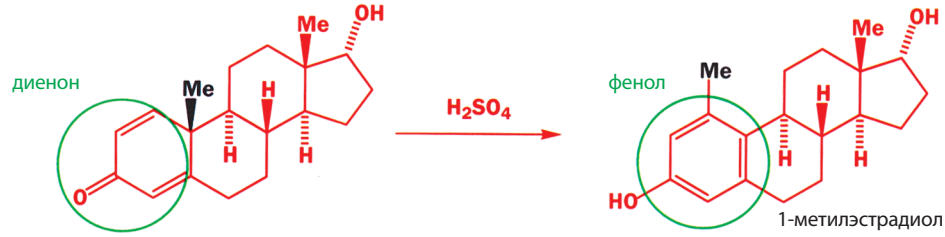


прогестерон

эстрон

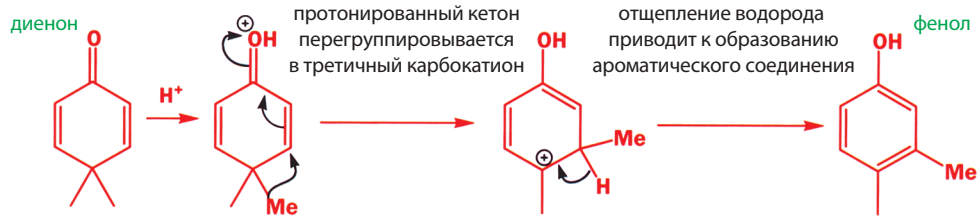
▪ Карл Джерасси, американский химик, работал в основном в фирмах CIBA, Syntex (Мехико) и Stanford. Он развил идею синтеза стероидов человека из растительных компонентов, был пионером масс-спектрометрии, а также является известным борцом за мир и разоружение.

В эстроне по сравнению с прогестероном отсутствует одна из метильных групп, вероятно, отщепляющаяся в организме человека в виде CO_2 в результате окисления. В 1946 г. Карл Джерасси, один из ученых, чьи работы привели к изобретению контрацептивных препаратов, показал, что другое производное холестерина можно перегруппировать в аналог эстрона – 1-метилэстрадиол. Отметьте, что метильная группа мигрирует при этом к соседнему углеродному атому. Одновременно диенон превращается в фенол.



1-метилэстрадиол

Этот тип перегруппировок известен под названием **диенон-фенольная перегруппировка**. Его можно рассматривать просто как перегруппировку, обратную пинаколиновой. Пинаколиновая и семипинаколиновая перегруппировки приводят к образованию карбонильной группы. В перегруппированном катионе положительный заряд располагается по соседству с атомом кислорода, и этот катион может быстро отщеплять H^+, образуя карбонильное соединение. В ключевой стадии диенон-фенольной перегруппировки протонированное карбонильное соединение перегруппировывается в третичный карбокатион.

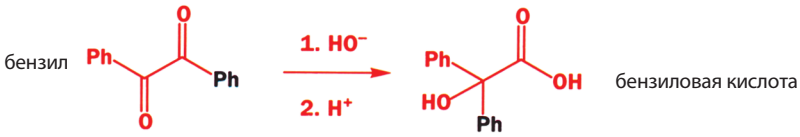


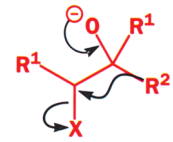
Реакция приводит от диенола к фенолу, поскольку результирующий катион может быстро подвергнуться элиминированию H^+ и стать ароматическим.

Бензиловая перегруппировка

Вы уже познакомились с перегруппировками, в которых при первоначальной миграции образовывалась карбонильная группа. Так, мигрирующая группа в пинаколиновой и семипинаколиновой перегруппировках «выталкивалась» неподеленной парой электронов атома кислорода, и при этом получалась новая карбонильная группа. Вы также уже видели разрушение карбонильной группы на конечной стадии миграции: мигрирующая группа в диенон-фенольной перегруппировке «вытягивалась» протонированной карбонильной группой. В приведенной ниже реакции оба этих процесса происходят одновременно.

▶ Можно рассмотреть бензиловую перегруппировку как семипинаколиновую, в которой происходит разрыв π-связи C=O, а не связи с уходящей группой.



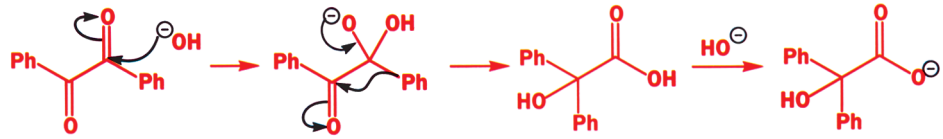


сравните стадию миграции с этой семипинаколиновой перегруппировкой

В 1939 г. Юстус фон Либих обнаружил, что обработка бензила (1,2-дифенилэтан-1,2-диона) гидроксид-анионом приводит после подкисления к 2-гидрокси-2,2-дифенилуксусной кислоте, которую он назвал бензиловой кислотой.

Эта **бензиловая перегруппировка** начинается с атаки гидроксид-иона на одну из карбонильных групп. Тетраэдрический интермедиат может разрушаться в реакции, обратной семипинаколиновой перегруппировке.

здесь образуется карбонильная группа



здесь разрывается π-связь C=O

депротонирование кислоты делает реакцию необратимой.

Бензиловая перегруппировка в присутствии алкоголятов напрямую приводит к сложным эфирам по сходному механизму.

Перегруппировка Фаворского

Мы надеемся, что вы уже оценили последовательность рассмотрения механизмов в этой главе. От перегруппировки Вагнера–Меервейна мы плавно перешли к пинаколиновой и семининаколиновой перегрупировкам, далее через диенон-фенольную к бензиловой перегруппировке. Попробуем окинуть общим взглядом перегруппировки этого типа и понять, почему они происходят. С этой точки зрения, однако, наше описание механизмов является не совсем полным. При рассмотрении перегруппировки Фаворского сначала может показаться, что это еще один вариант бензиловой перегруппировки.

Перегруппировка Фаворского

перегруппировка α-галогенкетона в сложный эфир

Бензиловая перегруппировка

перегруппировка α-дикетона в сложный эфир

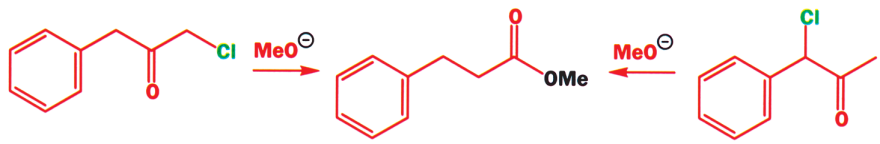
перегруппировка включает разрыв связи C–X

внешне очень похожи, но по механизму совершенно различны

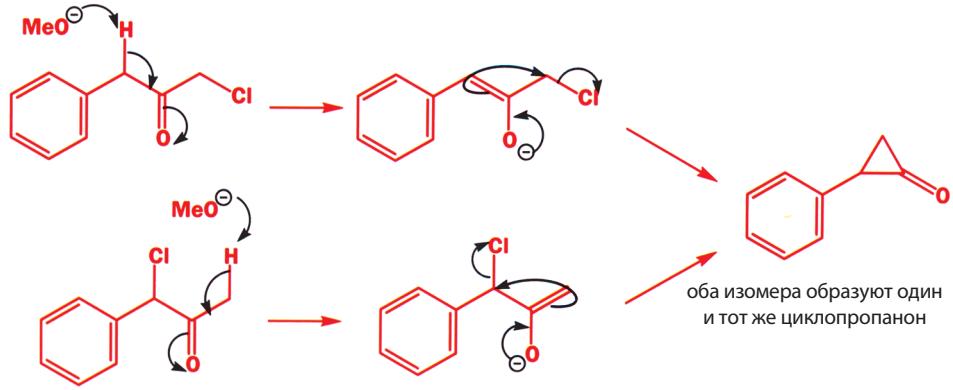
перегруппировка включает разрыв связи C=O

■ Исчерпывающее обсуждение этой реакции требует знания правила Болдуина, которое будет рассмотрено в гл. 41.

Это то, что химики знали к 1944 г., когда несколько американских ученых обнаружили, что два изомерных α-хлоркетона образуют один и тот же продукт при обработке метилат-анионом. Они предположили, что обе реакции имеют одинаковый механизм.

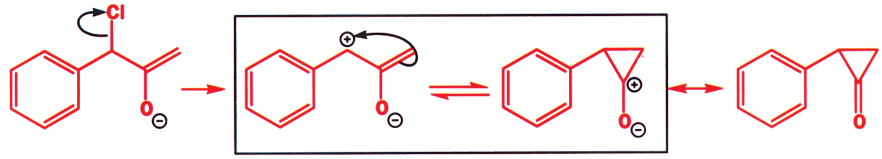


Общим интермедиатом этих реакций является трехчленный циклический кетон, циклопропанон. Алкоголят-анион здесь действует не как нуклеофил (его роль в бензиловой перегруппировке), а как основание, енолизирующее кетон. Енолят затем может внутримолекулярно алкилировать сам себя в реакции, которая выглядит настолько странно, что многие химики сочтут ее необоснованной. В качестве продукта в каждом случае образуется один и тот же циклопропан.



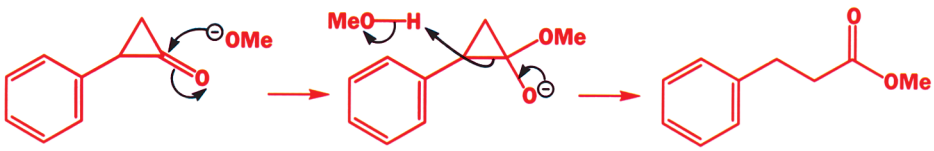
Другие химики предпочитают изображать стадию образования цикла как перициклическую реакцию. Тот же самый енолят легко отщепляет хлорид-анион, образуя оксаллильный катион – диполярную частицу, содержащую отрицательно заряженный атом кислорода и делокализованную систему аллильного катиона. Эта частица может циклизоваться в двухэлектронной дисротаторной электроциклической реакции (гл. 36), образуя тот же самый циклопропанон. Мы вернемся к такому обсуждению в гл. 38, но, что касается механизма, нет сомнений, что в качестве промежуточного соединения образуется циклопропанон.

► Циклопропаноны и циклобутаноны очень реакционноспособны, примерно в той же степени, что и эпоксиды. Это понятно, поскольку углы в цикле равны 60 или 90°. Эти значения далеки от тетраэдрического угла (108°), но они ближе к 108°, чем к 120°, что характерно для sp^2-гибридного атома углерода группы C=O. Напротив, циклические кетоны с малым размером цикла устойчивы к енолизации, поскольку енолизация привела бы к возникновению в малом цикле двух sp^2-гибридных атомов углерода.

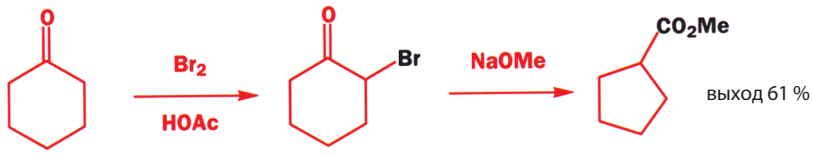


двухэлектронная дисротаторная электроциклическая реакция

Циклопропаноны очень реакционноспособны по отношению к нуклеофилам. Тетраэдрический интермедиат, образующийся при атаке метилат-аниона, раскрывается с образованием сложного эфира. Отщепляется наиболее устойчивый карбанион, хотя карабанион на самом деле и не образуется как свободная частица. При раскрытии трехчленного цикла на атоме углерода должен возникать значительный отрицательный заряд. В данном примере лучшей уходящей группой является бензильная.



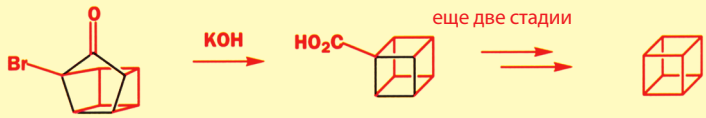
Перегруппировка Фаворского циклических 2-бромкетонов приводит к сужению цикла. По этой причине перегруппировка широко используется в синтезе. Бромирование циклогексанона – простая реакция (гл. 21), а обработка его метилатом с высоким выходом приводит к образованию метилового эфира циклопентанкарбоновой кислоты



Енолизация протекает по α-углеродному атому, при котором отсутствует атом брома. Енолят-анион циклизуется, как и в предыдущем случае, с образованием симметричного циклопропанонового интермедиата. Поэтому при разрыве любой из связей C–C после нуклеофильной атаки метилат-аниона образуется один и тот же продукт.

Синтез кубана

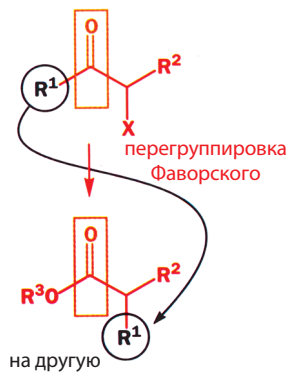
В 1964 г. два американских химика впервые синтезировали замечательную молекулу, кубан. Двумя ключевыми стадиями его синтеза были перегруппировки Фаворского, которые позволили соединить пятичленные циклы с четырехчленными. Одна из этих стадий показана на схеме. Две последующие стадии декарбоксилирования продукта приводят к получению незамещенного кубана.

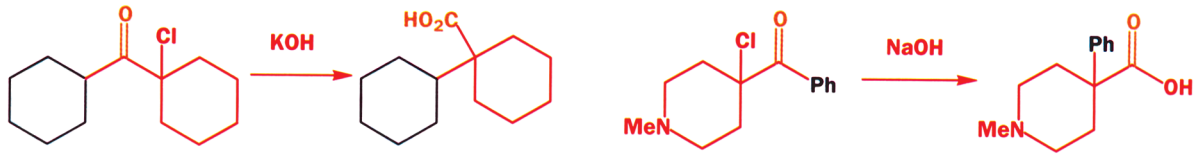


Общей закономерностью протекания перегруппировки Фаворского является перемещение алкильной группы с одной стороны карбонильной группы на другую.

Это означает, что данную реакцию можно использовать для построения сильно разветвленных сложных эфиров и карбоновых кислот. Такой тип соединений трудно получить реакциями алкилирования, для которых реакции пространственно затрудненных енолятов с нереакционноспособными вторичными алкилгалогенидами протекают с трудом. Сильно замещенные кислоты, в которых группа CO_2H присоединена в третичному атому углерода, сложно получить другими методами. Перегруппировка Фаворского – ключевая стадия в приведенном далее синтезе сильного обезболивающего препарата петидина.

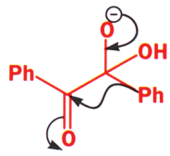
R мигрирует с одной стороны C=O-группы





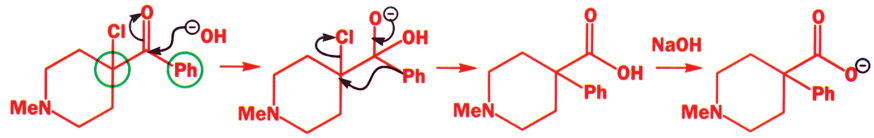
▶ Механизм перегруппировки Фаворского поможет вам понять реакцию Рамберга–Беклунда в гл. 46. Механизмы двух этих реакций очень схожи.

Пробуя написать механизм этой последней реакции, вы столкнетесь с трудностью. В кетоне нет кислотных протонов, так что он не способен енолизоваться! Тем не менее перегруппировка Фаворского происходит. Несмотря на наше предупреждение относительно того, что механизмы перегруппировок Фаворского и бензиловой перегруппировки различны, на самом деле перегруппировка Фаворского может идти по механизму типа бензиловой (или «семибензиловой» по аналогии с семипинаколиновой), если в исходном кетоне отсутствуют необходимые кислотные атомы водорода.



сравните эту стадию миграции с бензиловой перегруппировкой

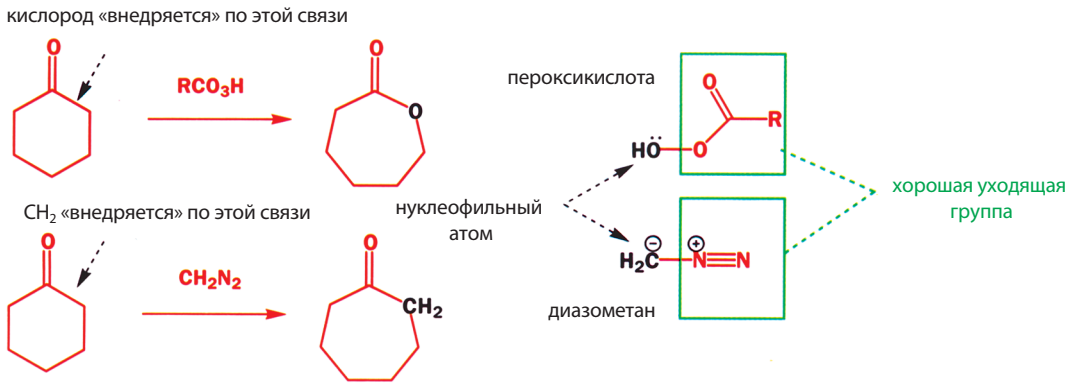
«Семибензиловая» перегруппировка Фаворского в неспособном к енолизации кетоне



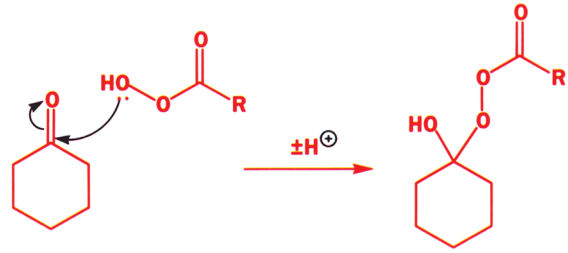
нет протонов в α-положении к C=O-группе

Миграция кислорода: реакция Байера–Виллигера

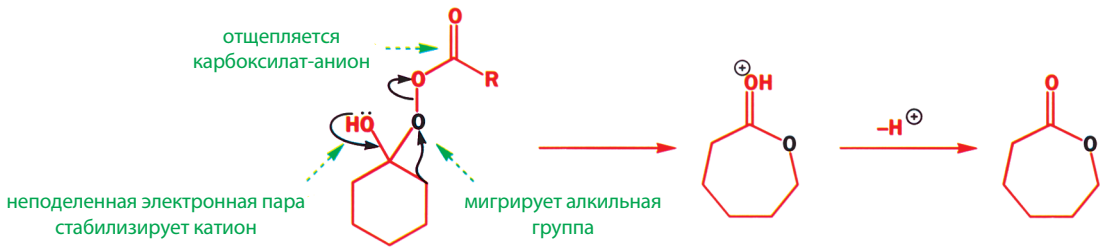
В 1899 г. немецкие химики А. Байер и В. Виллигер обнаружили, что обработка кетона пероксикислотой (RCO_3H) может приводить к образованию сложного эфира. Атом кислорода «внедряется» по соседней с карбонильной группой связи.



Вы уже встречались в этой главе с подобной реакцией «внедрения», и в данном случае механизм очень похож. И кислота, и диазометан содержат нуклеофильный центр, при котором находится хорошая уходящая группа. При присоединении пероксикислоты к карбонильной группе образуется структура, напоминающая интермедиат семипинаколиновой перегруппировки, в котором один из атомов углерода заменен на кислород.



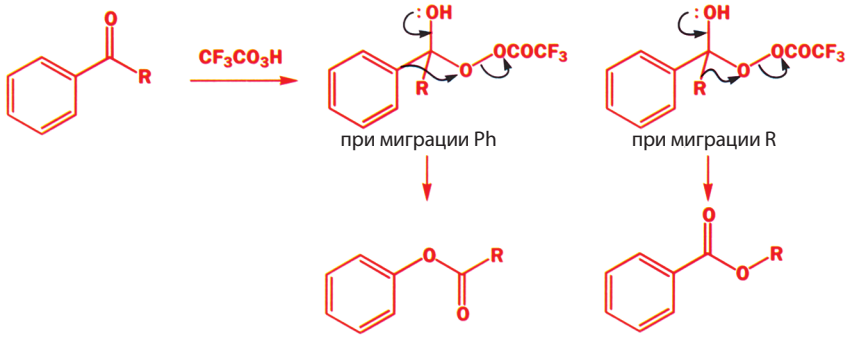
Карбоксилат-анион – не такая хорошая уходящая группа, как азот. Но простая связь кислород–кислород очень слабая, и одновалентный кислород не может нести положительный заряд. Поэтому после присоединения пероксикислоты происходит отщепление карбоксилат-аниона, сопровождающееся перегруппировкой. Как и в случае пинаколиновой и семипинаколиновой перегруппировок, она приводит к образованию карбонильной группы.



Реакция Байера–Виллигера – одна из наиболее широко используемых перегруппировок. В качестве реагента чаще других используют *m*-CPBA (*м*-хлорпероксибензойная кислота), поскольку это продажный реагент.

Какая группа мигрирует? (I). Факты.

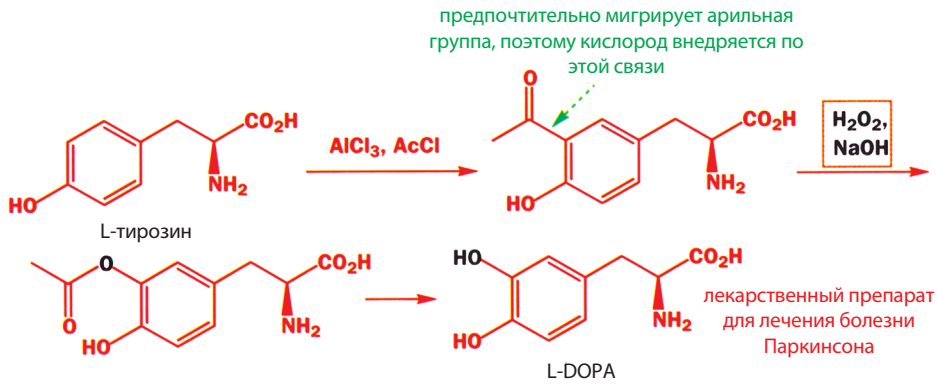
Вопрос, которого мы до сих пор намеренно избегали, таков: если имеется конкуренция между двумя мигрирующими группами, *какая из них будет мигрировать*? Этот вопрос возникает для пинаколиновой, семипинаколиновой и диенон-фенольной перегруппировок, а также для реакции Байера–Виллигера (в бензиловой перегруппировке и перегруппировке Фаворского такого выбора нет). Решение осложняется тем, что ответ в каждом случае различен! Тем не менее начнем с рассмотрения реакции Байера–Виллигера, поскольку здесь вопрос обычно стоит особенно остро за исключением тех случаев, когда кетон, который необходимо окислить, симметричен. Ниже приведены некоторые примеры. Можете попробовать самостоятельно написать эти реакции.



R	Выход, %	Выход, %
Me	90	0
Et	87	6
i-Pr	33	63
t-Bu	2	77

Наблюдается следующая закономерность: лучше всего мигрирует *трет*-алкильная группа, затем следуют *втор*-алкильные группы, близкая к ним по способности мигрировать фенильная группа и далее Et, Me. Это *очень*

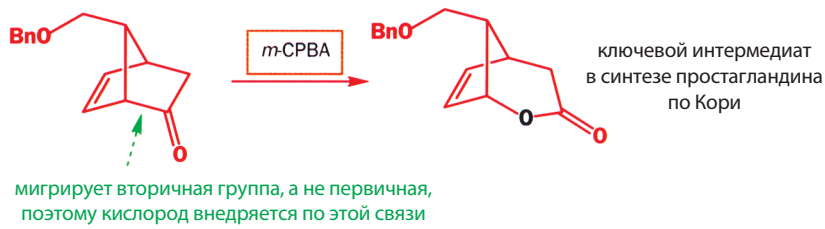
приблизительно соответствует способности групп стабилизировать положительный заряд. Первичные группы мигрируют намного менее охотно, чем вторичные или арильные группы, и это делает возможным региоселективное проведение реакций Байера–Виллигера.



Проблема региоселективности реакции Байера–Виллигера решена. L-Тирозин, относительно дешевую аминокислоту, можно превратить в важный лекарственный препарат L-DOPA (L-3,4-дигидроксифенилаланин, L-ДОФА), проведя гидроксилирование в *орто*-положение к имеющейся ОН-группе. Судя по результату реакции, это должно быть электрофильное замещение в феноле, но электрофильное замещение под действием «HO^+» невозможно. Однако эту реакцию можно осуществить, проведя ацилирование по Фриделю–Крафтсу и превратив ацильную в группу в гидроксильную, а затем последовательно проведя реакцию Байера–Виллигера и гидролиз. Возможность проведения реакции Байера–Виллигера означает, что можно использовать $MeCO^+$ как синтетический эквивалент «HO^+». Отметим необычное использование H_2O_2 в качестве окислителя в данной реакции. Это возможно только в том случае, если мигрирующей группой является электронообогащенное ароматическое кольцо; такую реакцию называют иногда **реакцией Дейкина.**

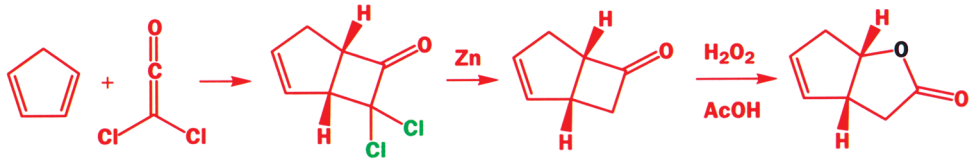
Ненасыщенные кетоны могут эпоксидироваться или подвергаться перегруппировке Байера–Виллигера

Алкены могут эпоксидироваться пероксикислотами быстрее, чем вступать в реакцию Байера–Виллигера. Поэтому ненасыщенные кетоны часто оказываются неприемлемыми субстратами для проведения реакции Байера–Виллигера. Баланс здесь очень тонкий. Необходимо учесть два фактора: насколько *электрофильна* карбонильная группа и насколько *нуклеофильна* двойная связь C=C? Рассмотрим, почему в данной реакции *происходит* перегруппировка и почему двойная связь C=C практически нереакционноспособна.

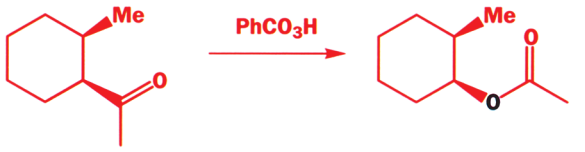


Циклическое напряжение в молекуле кетона с малым размером цикла может сниматься в результате реакции Байера–Виллигера. Этот циклобутанон (промежуточное соединение в синтезе используемого в парфюмерии

цис-жасмона) получается [2+2]-циклоприсоединением кетена. Он так реакционноспособен, что для протекания перегруппировки необходимо только добавить H_2O_2. В отличие от CF_3COOOH или *m*-CPBA пероксид водорода (H_2O_2) не эпоксидирует двойную связь (кроме тех случаев, когда она электронодефицитная, см. гл. 23).

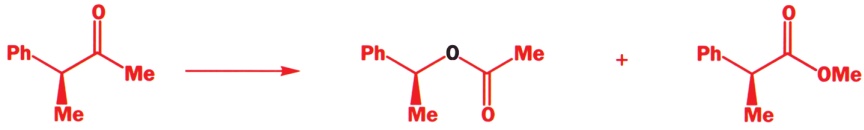


Следует отметить, что две последних реакции представляют собой внедрение кислорода, протекающее с сохранением конфигурации. В случае таких циклических систем это неудивительно, тем более что первая из двух реакций просто не имеет возможности протекать с инверсией. Но это общая особенность реакций Байера–Виллигера. Они протекают с сохранением кофигурации даже в тех случаях, когда обращение приводит к более устойчивому продукту.



один изомер, выход 63 %

Даже если возможна рацемизация, как в приведенном ниже бензилкетоне, наблюдается сохранение конфигурации.



выход 87 %; 98.5 % сохранения конфигурации

выход продукта миграции группы Me 13 %

Рассматривая участвующие в этой реакции орбитали, можно увидеть, почему так просходит. sp^3-Гибридная орбиталь мигрирующего атома углерода перемещается от одной орбитали к соседней с минимальным количеством структурных изменений. Большая доля sp^3-орбитали используется для образования новой связи с той же стороны мигрирующей группы, с которой находилась старая, и стереохимия сохраняется.

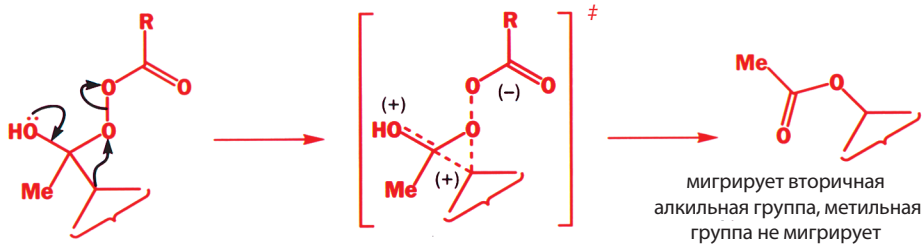
новая σ-связь образуется с той же стороны мигрирующей группы – сохранение конфигурации

Орбитальные взаимодействия во всех реакциях 1,2-миграции одинаковы, и мигрирующая группа во всех случаях сохраняет свою стереохимию. В более знакомых S_N2-реакциях инверсия происходит в результате того, что в реакцию вступает разрыхляющая σ*-орбиталь, а не связывающая σ-орбиталь. В S_N2-реакциях атом углерода подвергается нуклеофильной атаке с инверсией конфигурации, а в перегруппировках мигрирующий атом углерода подвергается электрофильной атаке с сохранением конфигурации.

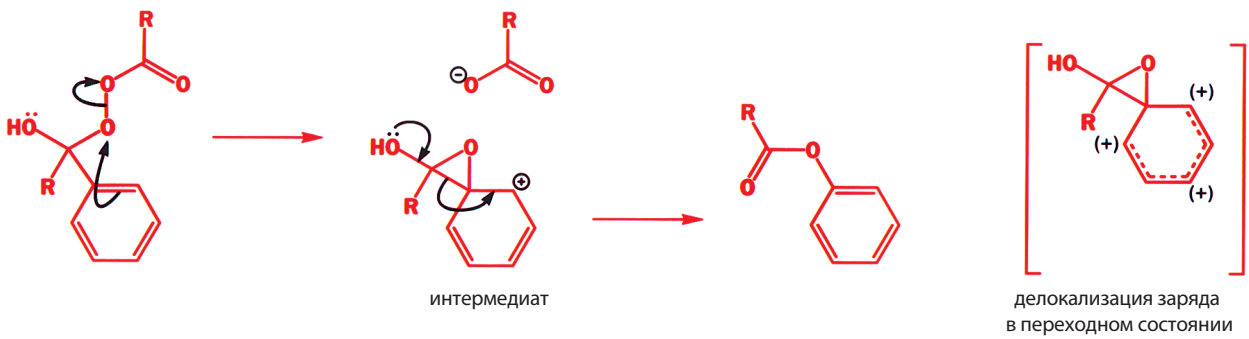
• При 1,2-миграциях мигрирующая группа сохраняет свою стереохимию.

Какая группа мигрирует? (II). Причины

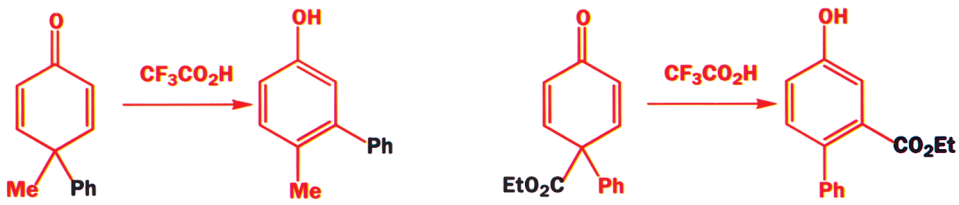
Почему в реакции Байера–Виллигера мигрирует наиболее замещенная группа? Переходное состояние имеет положительный заряд, распределенный внутри молекулы, так как карбоксилат отщепляется в виде аниона. Если мигрирующая группа способна принимать положительный заряд, то переходное состояние будет более устойчиво. Группа, лучше стабилизирующая положительный заряд, перемещается быстрее.



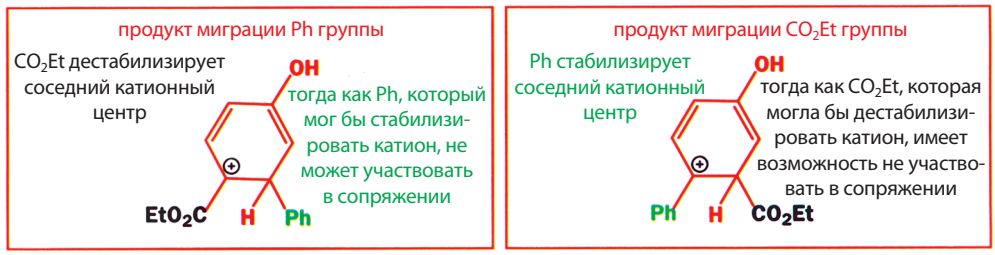
Когда мигрирует бензольное кольцо, в стабилизации переходного состояния участвуют его π-электроны. При этом бензольное кольцо действует как нуклеофил и может «брать на себя» положительный заряд даже в большей степени, чем алкильные группы. Заметим, что Ph стабилизирует здесь заряд тем же самым способом, каким, как мы видели раньше, он стабилизирует интермедиат в реакциях электрофильного ароматического замещения. Эта стабилизация подобна наблюдаемой в пентадиенильном катионе и отлична от той, что существует в бензильном катионе. Вот как изменяется переходное состояние, когда мы переходим от миграции алкильной группы к миграции фенильной группы.



В случае других перегруппировок ситуация более сложная, гораздо сложнее, чем описывается во многих учебниках. Рассмотрим очень коротко диенон-фенольную перегруппировку, обращая теперь внимание на реакции, в которых возможна конкуренция между двумя различными мигрирующими группами. Как и в реакции Байера–Виллигера, переходное состояние является катионным, так что можно было бы ожидать быстрейшей миграции для катион-стабилизирующих групп. Это верно в случае миграции Ph по сравнению с Me. Но для Ph по сравнению с CO_2Et это уже не верно. Катион-*дестабилизирующая* группа CO_2Et мигрирует лучше Ph, хотя последний намного лучше стабилизирует положительный заряд!

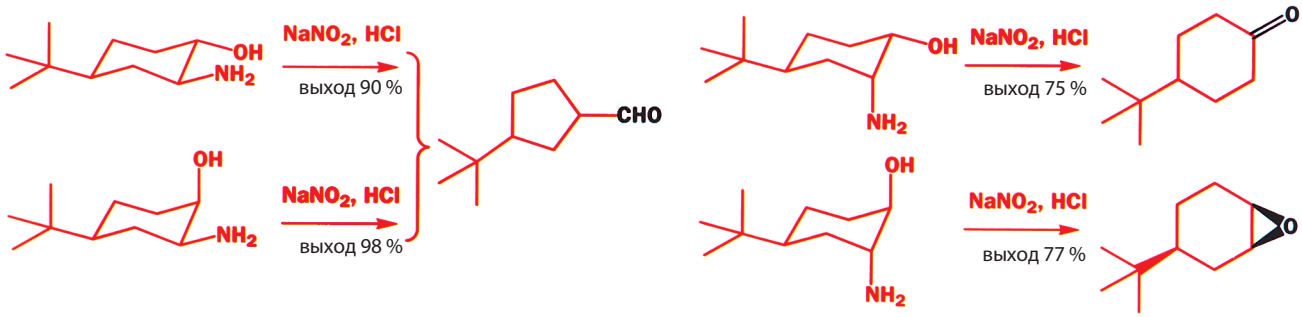


Причина состоит в том, что CO_2Et настолько сильно *дестабилизирует* катион, что для нее предпочтительнее мигрировать, чем остаться в соседнем с карбокатионным центром положении. В этом случае значение имеет катион-стабилизирующая способность той группы, которая *не* мигрирует.

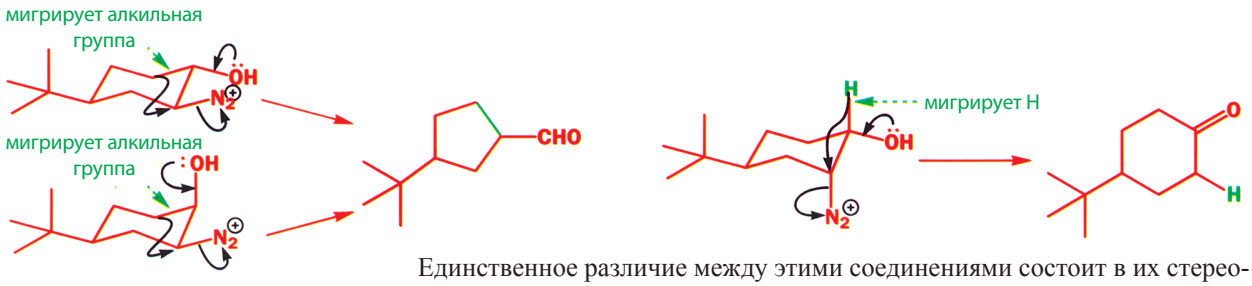


Какая группа мигрирует? (III). Стереохимия тоже имеет значение

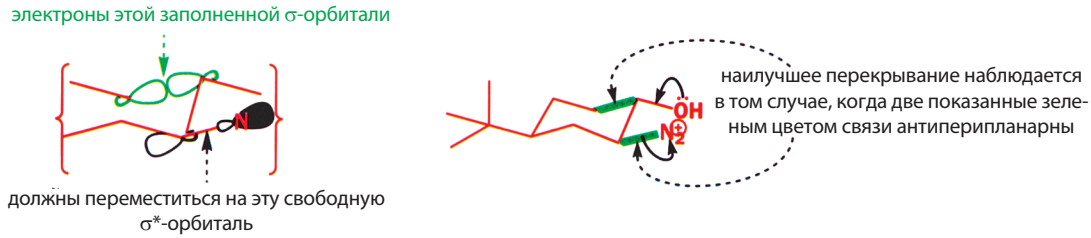
Селективность перегруппировки определяется электронной природой *обеих* групп: той группы, которая мигрирует, и той группы, которая остается на месте. Но более того! *Стереохимия* также важна. Результат диазотирования и последующей семипинаколиновой перегруппировки (перегруппировки Тиффено-–Демьянова) аминоспиртов полностью зависит от того, какой диастереомер вводить в реакцию. Существуют четыре возможных диастереомера, и мы можем изобразить для каждого единственную конформацию, в которой он действительно должен существовать. Это конформации с экваториальной *трет*-бутильной группой.



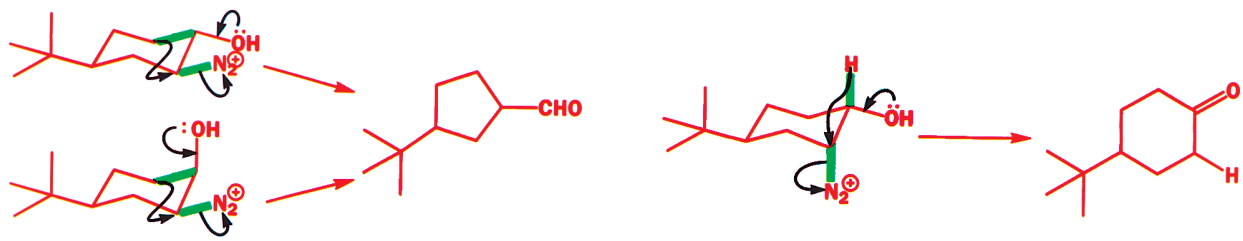
Во всех реакциях OH-группа осуществляет электронное «выталкивание». В двух первых реакциях цикл сужается в результате миграции алкильной группы от вторичного спирта, тогда как в третьей из этого же положения мигрирует H.



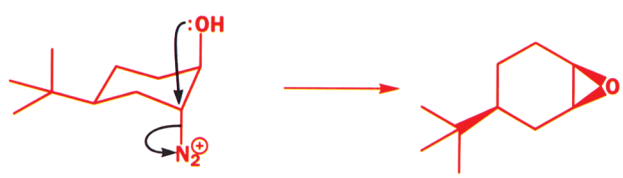
Единственное различие между этими соединениями состоит в их стереохимии. Рассмотрев участвующие в реакции орбитали, можно увидеть, почему она так важна. Когда в качестве уходящей группы отщепляется N_2, электроны связи с мигрирующей группой должны «перетечь» на σ*-орбиталь связи C–N (мы обсуждали это на с. 111). Но мы не говорили, что эти две орбитали (σ и σ*) наилучшим образом будут перекрываться тогда, когда одна из них антиперипланарна другой, подобно тому, как это происходит в реакции E2-элиминирования.



Для первых двух соединений, в которых N_2^+-группа экваториальна, в наилучшем для миграции положении оказывается алкильная группа, входящая в состав цикла. В третьей реакции уходящей группе антиперипланарен атом водорода, поэтому мигрирует H.



В четвертой реакции в идеальном положении для миграции оказывается гидроксильная группа, которая и замещает N_2. Это еще один пример участия соседней группы.



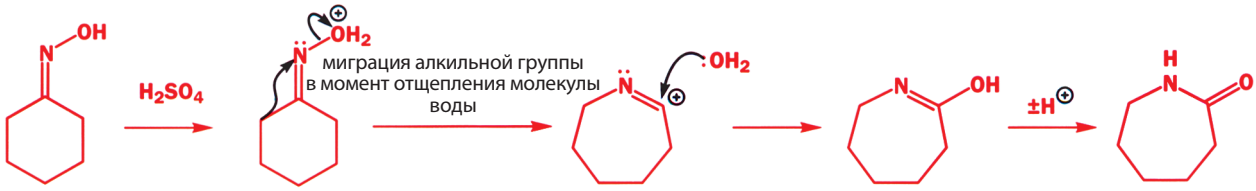
Требование к мигрирующей группе располагаться в антиперипланарном положении к уходящей группе – совершенно общее в перегруппировках. Раньше мы не обращали на это внимания, поскольку большинство из соединений, которые мы рассматривали, не были конформационно жесткими. Свободное вращение означает, что необходимая для перегруппировки геометрия всегда достижима. Так, например, стереохимия не важна в реакции Байера–Виллигера. Мы вернемся еще к некоторым аспектам стереохимического контроля в

гл. 38 при рассмотрении реакций фрагментации. Но перед этим рассмотрим последнюю перегруппировку, в которой снова важную контролирующую роль играет стереохимия.

Перегруппировка Бекмана

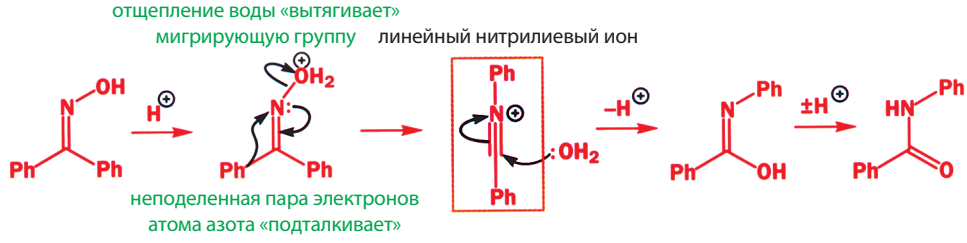
Промышленное производство найлона основано на полимеризации циклического амида, известного под тривиальным названием капролактам. Капролактам можно получить при действии серной кислоты на оксим циклогексанона в реакции, называемой **перегруппировкой Бекмана**.

Механизм перегруппировки Бекмана сходен с механизмом пинаколиновой перегруппировки или реакции Байера–Вилигера. Кислота превращает оксимную OH-группу в хорошую уходящую группу, а алкильная группа мигрирует к атому азота в тот момент, когда отщепляется молекула воды. Образующийся катион затем реагирует с водой, образуя амид.



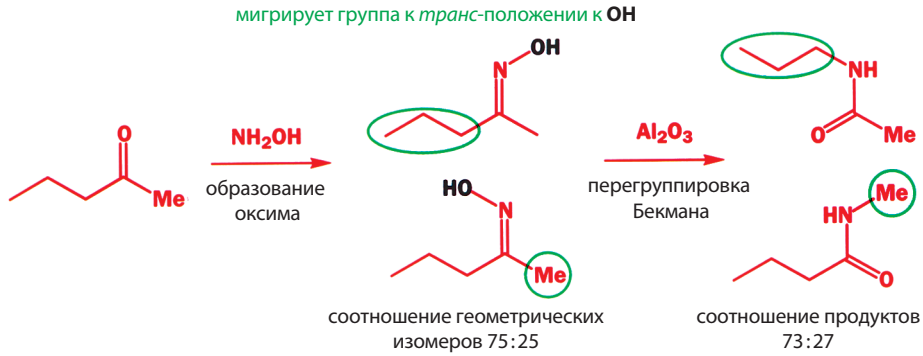
Это перегруппировка не ограничивается циклическими оксимами. Кроме того, есть и другие способы превращения OH-группы в хорошую уходящую группу, например использование PCl_5, $SOCl_2$ и других ацил- или сульфонилхлоридов. В катализируемой кислотой перегруппировке Бекмана образующийся катион лучше всего представить как нитрилиевый ион. При написании механизма мы должны затем использовать неподеленную пару электронов атома азота, чтобы «толкать» мигрирующую группу к атому азота.

▶ Подобный линейный катион невозможен в семичленном цикле в последнем примере.

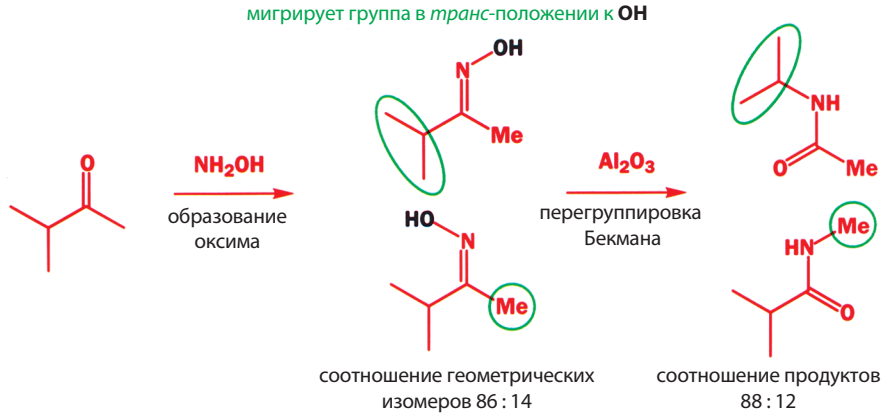


Какая группа мигрирует при перегруппировке Бекмана?

В перегруппировке Бекмана несимметричных кетонов имеются две группы, которые могли бы мигрировать. Существуют два возможных геометрических изомера несимметричного оксима: двойная связь C=N обладает *цис/транс*-изомерией подобно связи C=C. При перегруппировке смеси геометрических изомеров оксима образуется смесь продуктов, но соотношение продуктов точно отражает содержание геометрических изомеров в исходном соединении. В каждом случае мигрирующей оказывается группа в *транс*-положении по отношению к OH-группе исходного соединения.



Мы уже отмечали, что для протекания перегруппировки мигрирующая группа должна иметь возможность взаимодействовать с σ*-орбиталью связи в уходящей группе. В этом состоит причина наблюдаемой здесь стереоспецифичности. В примере на с. 121 стереоспецифичность реакции обеспечивалась тем, что исходное соединение представляло собой конформационно жесткий цикл. Здесь же жесткость обеспечивает двойная связь C=N. Если одна из алкильных цепей разветвленная, то образуется больше оксима, в котором OH-группа находится в *анти*-положении к этой цепи. Соответственно, разветвленная группа мигрирует в большей степени.

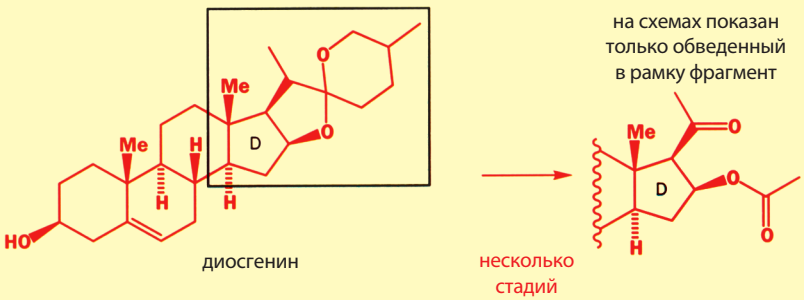


Условия, в которых один из двух изомеров может превратиться в другой, являются и условиями, в которых любая из двух групп может мигрировать. Какая из двух возможностей реализуется на самом деле, определяется, как и в реакции Байера–Виллигера, электронными факторами. В присутствии большинства протонных кислот два изомера оксима находятся в равновесии. Так, например, эти тозилаты оксимов полностью стереоселективно перегруппировываются на Al_2O_3 (мигрирует метильная группа в *анти*-положении). Но в присутствии TsOH геометрически изомерные оксимы находятся в равновесии, а это означает, что мигрировать могут обе группы. В действительности пропильная группа (которая более способна стабилизировать положительный заряд) мигрирует даже быстрее.

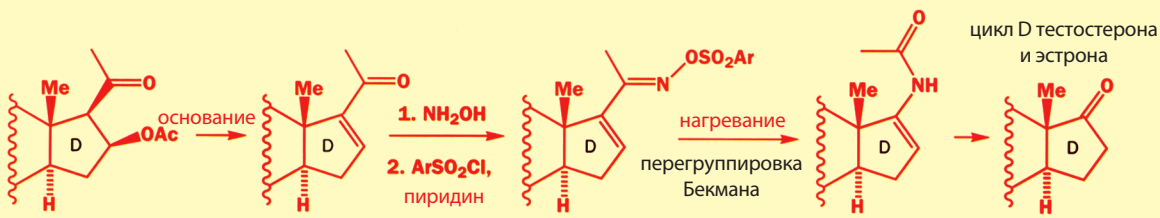
Отметим, что результат перегруппировки Бекмана состоит во внедрении атома *азота* по соседней с карбонильной группой связи C–C. Вместе с внедрением атома *кислорода* в реакции Байера–Вилигера и внедрением *углерода* в реакциях диазоалканов она составляет полезное трио.

История диосгенина: стероиды из растений

Многие стероидные гормоны человека доступны «полусинтетическими» методами. Другими словами, синтез начинается с природного соединения, похожего по структуре на целевую молекулу. Одним из очень важных исходных веществ для «полусинтетических подходов» к этим гормонам является диосгенин, растительный стероид, составляющий 5 % сухой массы корней мексиканского ямса. В большинстве химических реакций, используемых для превращения диосгенина в стероиды человека, проводится трансформация верхней части пятичленного цикла D. В несколько стадий ацетальную группу исходного соединения превращают в более простую метилкето-группу, присутствующую в кортизоне и прогестероне.

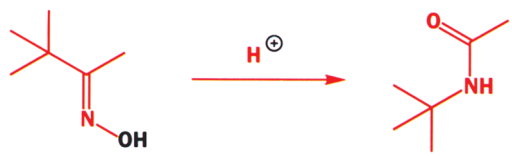


Но для получения таких гормонов, как эстрон и тестостерон, необходимо удалить два атома углерода и образовать циклопентанон. Для этого превращения используют перегруппировку Бекмана. Образующийся оксим содержит OH-группу в *транс*-положении к более объемистому циклическому заместителю. Тозилирование и перегруппировка Бекмана приводят к ацетилированному енамину, который гидролизуют до требуемого циклопентатона.

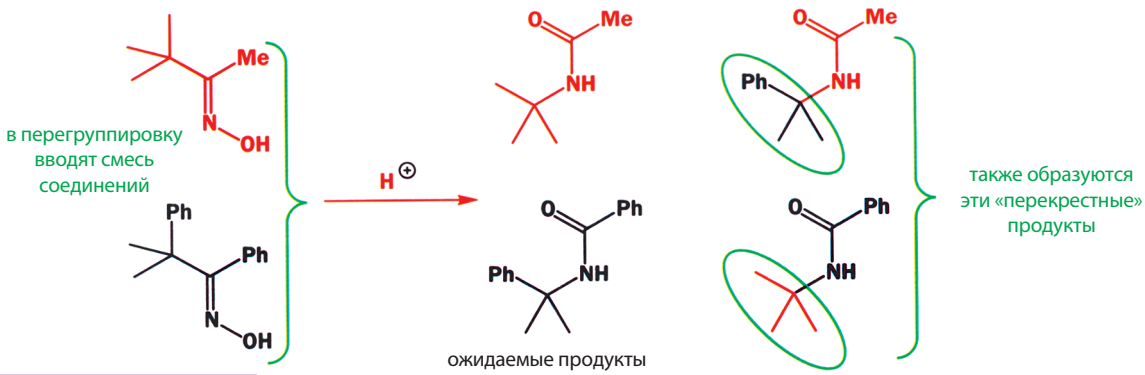


Фрагментация Бекмана

Теперь завершим рассмотрение перегруппировки Бекмана. *трет*-Бутильная группа быстро мигрирует в реакции Байера–Вилигера. Перегруппировка Бекмана данного соединения тоже протекает легко.

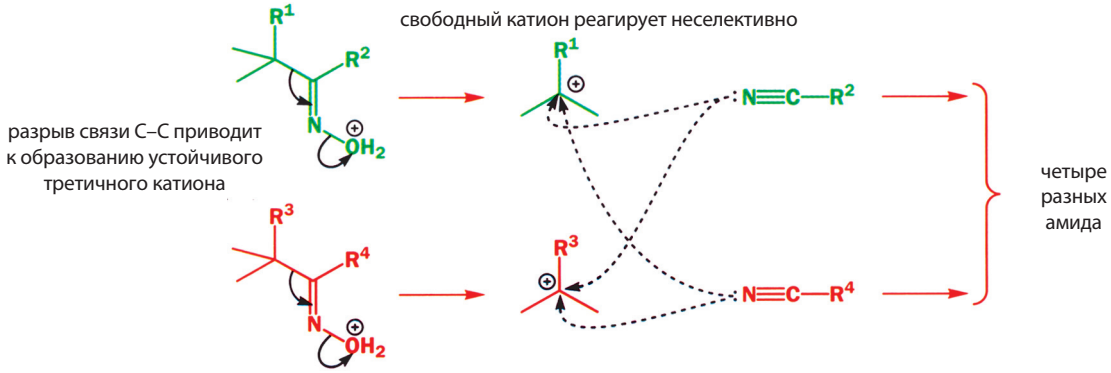


Но если смешать это соединение с другим, содержащим в соседнем с оксимной группе положении третичный центр, и обработать полученную смесь кислотой, то становится очевидным, что это происходит не в результате внутримолекулярной реакции.



► В этой реакции стадия рекомбинации в действительности является реакцией Риттера: реакцией нитрила с карбокатионом. О реакции Риттера см. т. 1, с. 593.

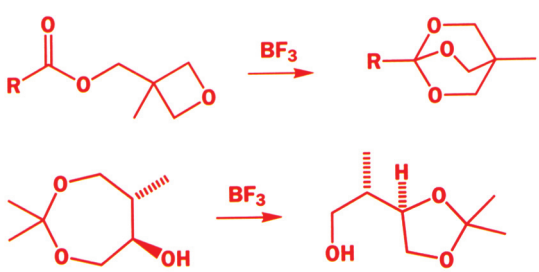
Начнем с того, что каждая мигрирующая третичная группа должна терять контакт с амидным фрагментом. Обе молекулы распадаются с образованием *трет*-алкильного катиона и нитрила. Перегруппировка Бекмана здесь протекает по механизму фрагментации.

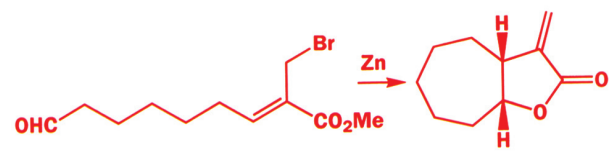


Мигрирующие группы должны быть способны в некоторой степени стабилизировать катион. Но если они стабилизируют катион слишком хорошо, возникает большая вероятность, что будет протекать фрагментация и «мигрирующая группа» будет отщепляться в виде карбокатиона. С этой идеи мы начнем следующую главу.

Задачи

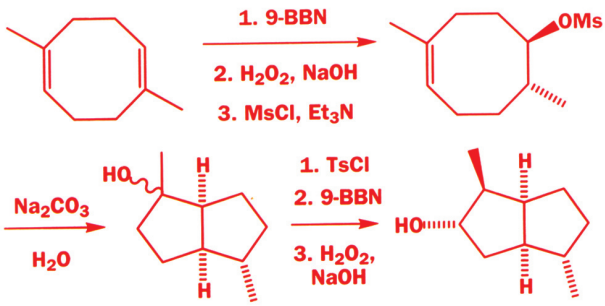
1. Представленные примеры реакций включают перегруппировки. Эти примеры помогут вам овладеть искусством прослеживать путь перегруппировок. Здесь нет новых сложных реакций. Просто изобразите их механизмы.



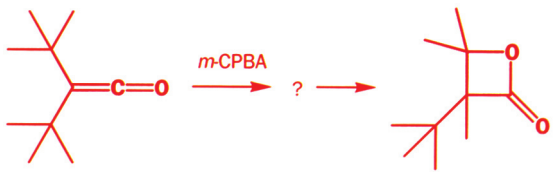


2. Объясните следующую последовательность реакций:

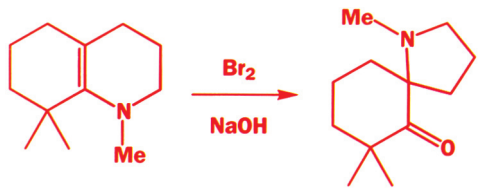
3. Изобразите механизм реакции и структуру интермедиатов. Объясните стереохимию, особенно в реакции с использованием бороргани́ческого соединения. Почему для гидроборирования выбран 9-BBN?



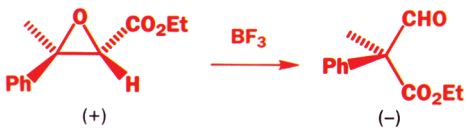
4. Получить трехчленные циклические лактоны очень трудно. При одной из попыток их синтеза реакцией эпоксидирования ди-*трет*-бутилкетена получили неустойчивое соединение, имевшее полосу поглощения в ИК-спектре при 1900 $см^{-1}$ и быстро разлагавшееся с образованием четырехчленного лактона, показанного ниже. Как вы думаете, образовывался ли трехчленный цикл?



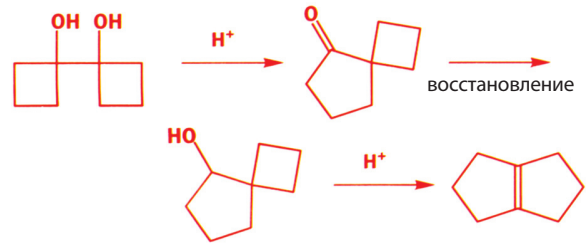
5. Предложите механизм следующей перегруппировки.



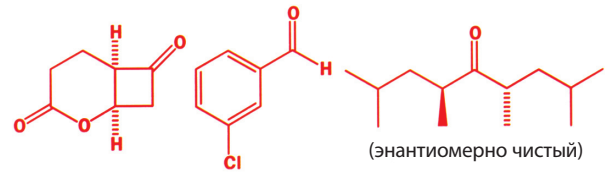
6. Чистый энантиомер показанного эпоксида при катализе кислотой Льюиса перегруппировывается, образуя единственный энантиомер продукта. Предложите механизм и прокомментируйте стереохимию.



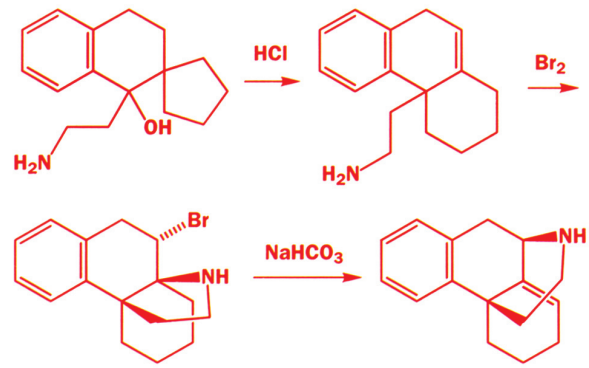
7. Димерный «пинакон», полученный из циклобутанона, перегруппировывается с расширением одного из циклов с образованием циклопентанона, спиросочлененного с четырехчленным циклом. Последующее восстановление кетона приводит к образованию спирта, который при добавлении кислоты перегруппировывается в алкен. Предложите механизмы этих превращений. Подумайте также, почему происходит перегруппировка.



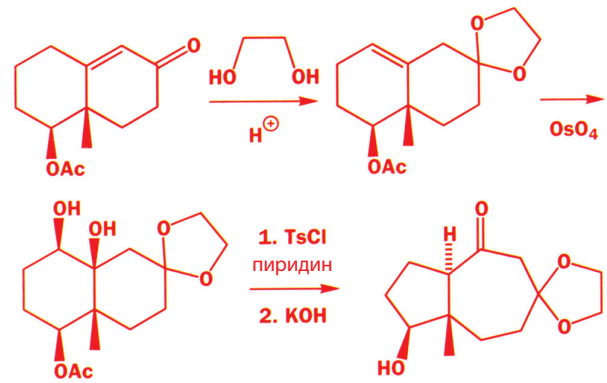
8. Изобразите продукты перегруппировки Байера–Вилигера приведенных ниже кетонов и объясните их образование.



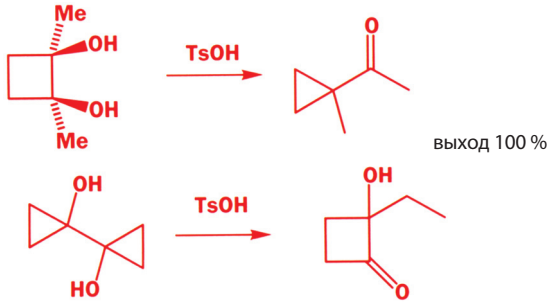
9. Предложите механизм следующих перегруппировок, объясняющий стереохимию во втором примере:



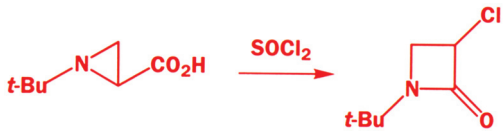
10. Изобразите механизм приведенных ниже реакций, объясняющий их регио- и стереоселективность. Чем контролируется перегруппировка?



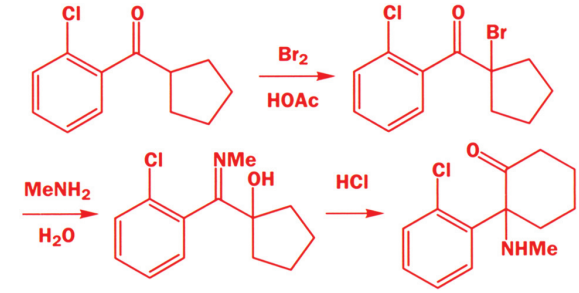
11. Предложите механизмы следующих реакций, объясняющие селективность миграции:



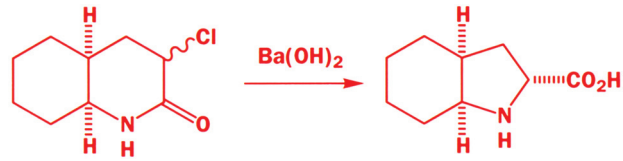
12. Попытки получить хлорангидрид этой необычной аминокислоты обработкой ее $SOCl_2$ привели к образованию β-лактама. Что произошло?



13. Рассмотрите следующую последовательность реакций и подробно прокомментируйте каждую стадию:



14. Предложите механизм приведенной ниже перегруппировки, сравнив ее с реакцией, обсуждавшейся в этой главе. Чем контролируется стереохимия?



Фрагментация 38

Возвращаясь к прочитанному

- **Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода (гл. 17)**
- **Конформационный анализ (гл. 18)**
- **Реакции элиминирования (гл. 19)**
- **Контроль стереохимии (гл. 16, 33 и 34)**
- **Перегруппировки (гл. 37)**

Обсуждаемые проблемы

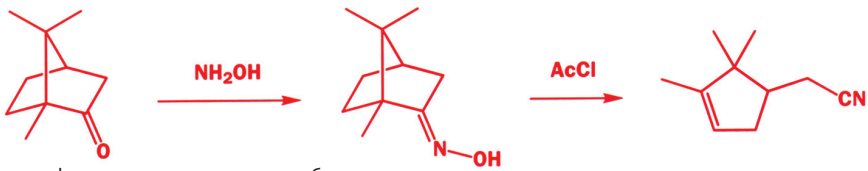
- **Для существования молекулы, способной к фрагментации, необходимо объединить усилия доноров и акцепторов электронов**
- **Фрагментация означает распад молекулы на три части путем разрыва связи C–C**
- **Участвующие группы должны находиться в 1,4-положении**
- **Важна антиперипланарная конформация**
- **Малые циклы легко подвергаются фрагментации**
- **Геометрию двойной связи можно контролировать**
- **Использование фрагментации в синтезе**

Заглядывая вперед

- **Химия карбенов (гл. 40)**
- **Установление механизмов реакций (гл. 41)**
- **Стереоэлектронные эффекты (гл. 42)**
- **Органическая химия элементов главных групп (гл. 46 и 47)**

Поляризация связи C–C облегчает фрагментацию

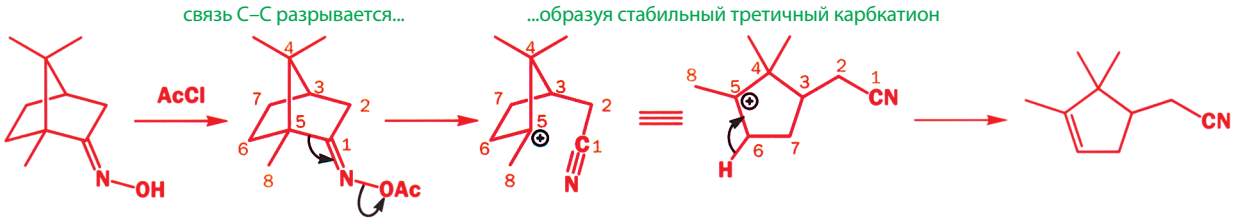
Мы закончили гл. 37 попыткой провести миграцию, которая оказалась неудачной, потому что мигрирующая группа слишком хорошо стабилизирует катион. Ниже приведен более убедительный пример подобной реакции, однако в условиях реакции Бекмана образуется другой продукт реакции.



камфора — образуется преимущественно *транс*-оксим

Так как исходное соединение представляет собой бицикл, а продукт реакции – моноцикл, можно заключить, что мы имеем дело с разрывом связи C–C, или **фрагментацией**. Механизм реакции достаточно прост, если известно, что происходит при перегруппировке Бекмана в том случае, когда должна мигрировать третичная группа. Для удобства стоит пронумеровать атомы.

► Перегруппировку Бекмана, которая сопровождается фрагментацией, иногда называют «аномальной» или «перегруппировкой Бекмана второго рода». Использование последнего названия не рекомендуется, более предпочтительно название **фрагментация по Бекману**.



Реакции фрагментации, т. е. реакции, в которых разрываются связи C–C, нам встречались редко потому, что связь C–C достаточно прочная. Почему же эти реакции все-таки происходят? Потому что причина, по которой связь C–C трудно разорвать, кроется не только в величине энергии связи (см. в табл. 38.1).

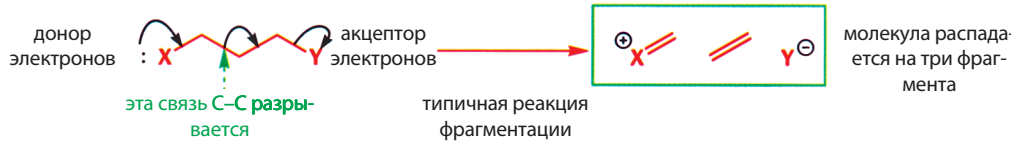
► Значения энергии связей, приведенные в табл. 38.1, представляют собой энергии, необходимые для **гомолитического** разрыва связи с образованием двух радикалов, в отличие от **гетеролитического** разрыва с образованием двух ионов; последнее характерно для большинства реакции, рассмотренных ранее. Радикальным реакциям посвящена гл. 39.

Таблица 38.1. Энергии связей C–X

Связь	Типичное значение энергии связи, кДж/моль
C–C	339
C–O	351
C–H	418
O–H	460

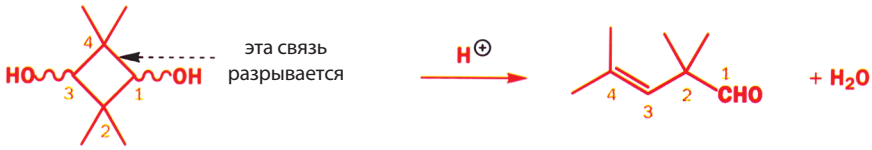
Связи C–O и O–H *прочнее*, чем связи C–C и C–H. Однако мы спокойно воспринимаем легкость разрыва связей O–H (например, в случае карбоновых кислот) даже под действием слабых оснований, а в гл. 37 мы обсуждали легкость, с которой разрывается даже связь C–O в протонированных спиртах. В чем же дело?

Ответ кроется в **поляризации**. Электроотрицательность кислорода приводит к тому, что связи C–O и O–H поляризованы и могут легко разрываться под действием жестких нуклеофилов и оснований. В то же время связи C–C и C–H обычно не поляризованы и, хотя они и обладают меньшей энергией, их труднее разорвать. Из этого следует, что разрыву связи C–C в значительной степени может помочь ее поляризация – для этого требуется существование источника электронов с одной стороны связи и электронного резервуара, куда электроны могли бы перемещаться, с другой.



Для фрагментации необходима подача и оттягивание электронов (пуш-пульный механизм)

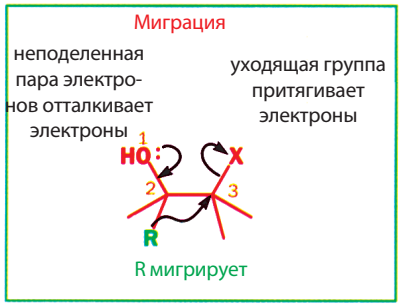
К реакциям фрагментации относят реакции, в которых реагирующая молекула распадается на три части путем разрыва ординарной связи C–C. Далее приведены несколько примеров. Первый пример представляет фрагментацию с образованием только двух, а не трех, молекул. Это происходит потому, что два из потенциальных фрагментов связаны в цикл. Оба диастереомера этого диола превращаются в указаный альдегид под действием кислоты. Если пронумеровать атомы в исходном и конечном соединениях, то можно показать, какая именно связь подвергается разрыву: далее необходимо определить донор и акцептор электронов.

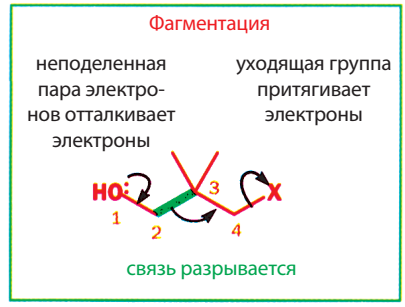


Протонирование гидроксильной группы обеспечивает оттягивание электронов – она теперь может уходить в виде молекулы воды. А неподеленная пара электронов атома кислорода второго гидроксила подает электроны. С одной стороны, электроны разрывающейся связи C–C отталкиваются неподеленной парой электронов атома кислорода, а с другой, притягиваются уходящей молекулой воды, что и приводит к полному разрыву ординарной связи. Дополнительным стимулом в этой реакции является исчезновение напряжения цикла: связи C–C в трех- и четырехчленных циклах слабее обычных примерно на 120 кДж/моль

Мы говорили об отталкивании и притягивании электронов, когда обсуждали механизм пинаколиновой перегруппировки, который похож на рассматриваемый здесь механизм. Однако в данном случае донор и акцептор электронов *разделены одним атомом*, тогда как в рассмотренных ранее случаях они находились *по соседству*.

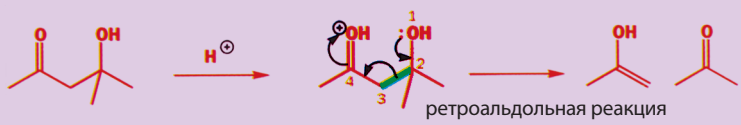
▶ Атомы на схемах пронумерованы от донора электронов к акцептору электронов. Мы будем использовать этот подход и в других реакциях фрагментации.

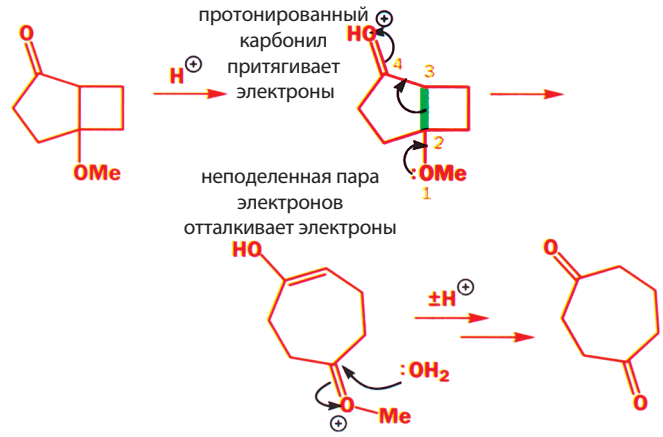




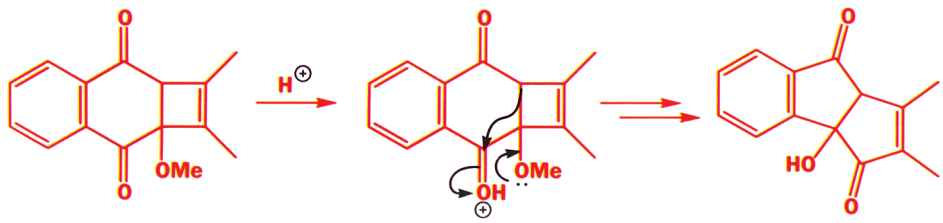
Протонированная карбонильная группа также может служить акцептором электронов (вспомните диенон-фенольную перегруппировку, гл. 37), и в данном случае бициклический метоксикетон превращается в семичленный цикл под действием кислоты. Мы видим те же 1, 2, 3 и 4 атомы, причем разрывается связь между атомами 2 и 3.

▶ Возможно, здесь следует напомнить об обратимости альдольной конденсации (гл. 27): ретроальдольный процесс есть реакция фрагментации, где карбонильная группа служит акцептором электронов, а гидроксил – их донором. Обычно альдольная конденсация происходит в прямом направлении, однако если дополнительно участвуют стерические факторы или напряжение цикла, то результат может быть другим.

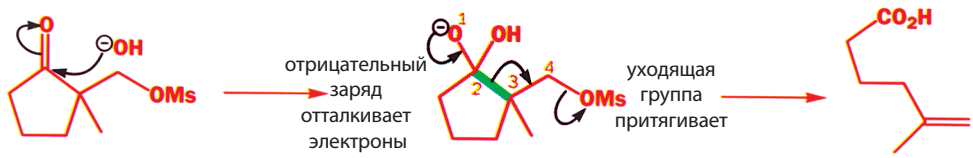




Однако для приведенного ниже соединения, хотя оно и напоминает только что рассмотренный случай перегруппировки, фрагментация не происходит, так как в молекуле имеется и другой акцептор, способствующий миграции.



Если MeO-группу заменить на хорошую уходящую группу типа MsO, то последняя может служить акцептором электронов, а карбонил – донором электронов после атаки нуклеофила. Таким образом, пятичленный кетон раскрывается под действием основания (можете ли вы найти здесь аналогию с бензиловой перегруппировкой?):

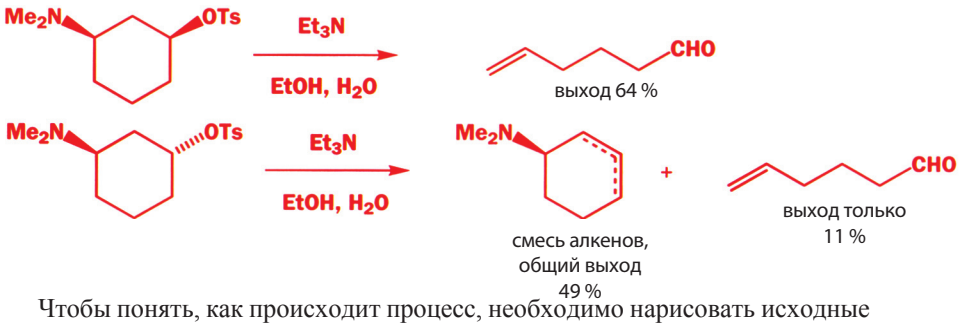


При анализе перегруппировки Бекмана (аномальной перегруппировки), о которой шла речь в начале главы, можно идентифицировать акцептор электронов (уходящая ацетатная группа), хотя источник электронов найти не так легко. Мы утверждаем, что третичные карбокатионы стабильны, поскольку соседние связи C–C и C–H предоставляют электроны (по механизму σ-сопряжения) для их стабилизации. Следовательно, эти связи могут служить источниками электронов. Столь же правильно можно написать потерю протона с одновременной фрагментацией. При этом источником электронов будет служить только одна связь C–H:

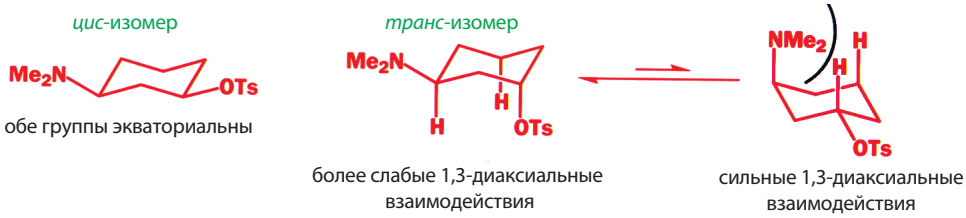
Фрагментация контролируется стереохимией

В гл. 37 мы показали, что перегруппировки по своей природе стереоэлектронны: если молекула должна перегруппироваться, то орбитали должны перекрываться. Это и приводит к тому, что в случае *перегруппировки* Бекмана мигрирующая группа должна располагаться в *транс*-положении по отношению к уходящей группе. Совершенно понятно, что то же должно соблюдаться и при фрагментации по Бекману. Мы это видели в конце предыдущего раздела, когда показанная на схеме зеленым цветом связь, подвергающаяся разрыву, была расположена *транс* по отношению к ацетату.

Прежде чем обсуждать эти идеи дальше, рассмотрим две приведенные ниже различные реакции весьма близких по структуре соединений.

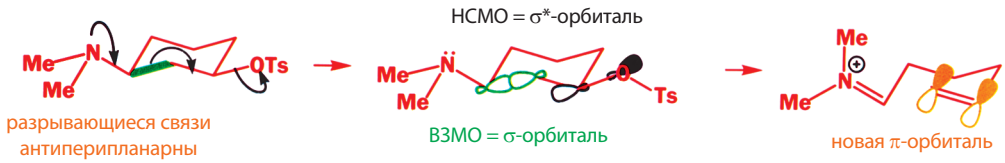


Чтобы понять, как происходит процесс, необходимо нарисовать исходные соединения в конформации кресла, как в случае перегруппировки на с. 121. В *цис*-изомере оба заместителя могут быть экваториальными. В *транс*-изомере один из них должен располагаться аксиально. Таким заместителем будет OTs-группа, потому что две метильные группы из фрагмента NMe_2 испытывают более сильное 1,3-диаксиальное взаимодействие.

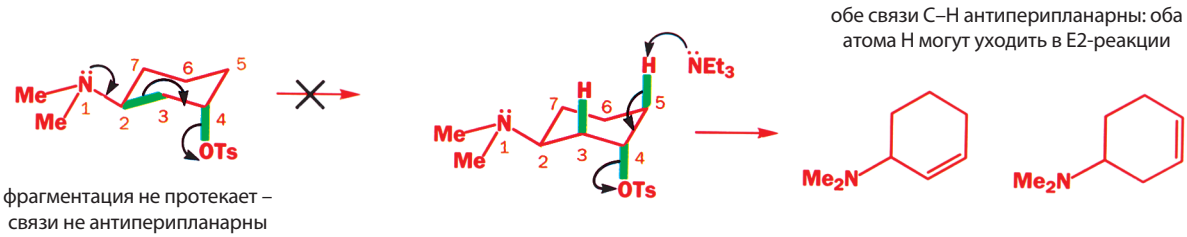


Теперь ясно, что *цис*-изомер должен претерпевать фрагментацию. Нумерация атомов поможет найти связи, которые разрываются. Неподеленная электронная пара атома азота отталкивает, а уходящий тозилат принимает электроны, и продуктом реакции является иминиевый ион, который далее гидролизуется до конечного альдегида.

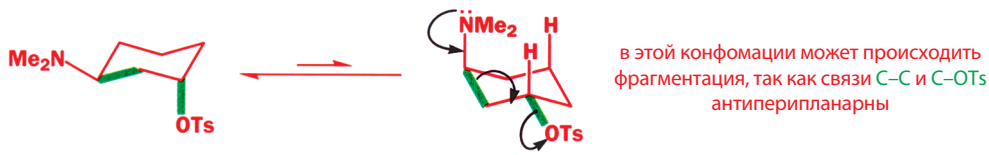
Однако *транс*-изомер подвергается такому же процессу с очень маленьким выходом. В основном же он элиминирует TsOH с образованием смеси алкенов. Почему? В *цис*-изомере разрывающаяся связь располагается в *транс*-положении по отношению к уходящей группе, т. е. обе связи параллельны. Такое расположение называют антиперипланарным. Электроны могут свободно двигаться от разрывающейся σ-связи к σ*-связи фрагмента C–OTs, образуя в результате новую π-связь.



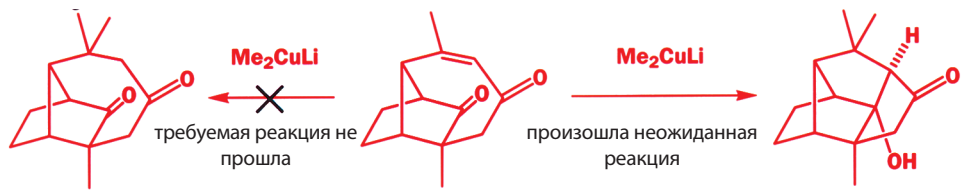
Для *транс*-изомера фрагментация в преимущественной конформации невозможна, так как уходящая группа не антиперипланарна любой из связей C–C. Антиперипланарными связями по отношение к OTs являются только связи C–H, что обусловливает возможность протекания другой реакции – E2-элиминирования, – пространственные требования которой мы уже знаем.



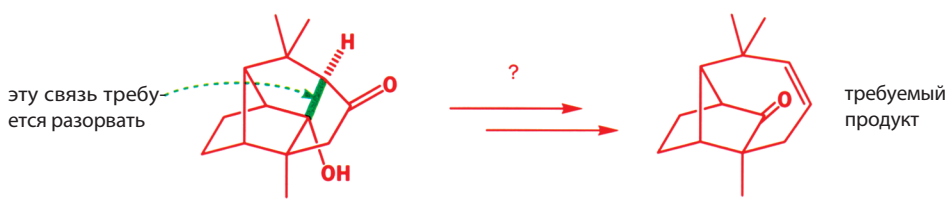
Вторая, менее населенная, конформация может подвергаться фрагментации, потому что здесь OTs антиперипланарна по отношению к соответствующей связи C–C. По-видимому, 11 % продукта фрагментации образуются именно из такой конформации.



В качестве примера рассмотрим синтез лонгифолена, проведенный Мак-Марри в начале 1970-х гг. Тогда реакция фрагментации позволила сохранить время и получить требуемый продукт. Проблема заключалась в том, что при проведении реакции сопряженного присоединения купрата был получен неожиданный продукт альдольной внутримолекулярной циклизации.

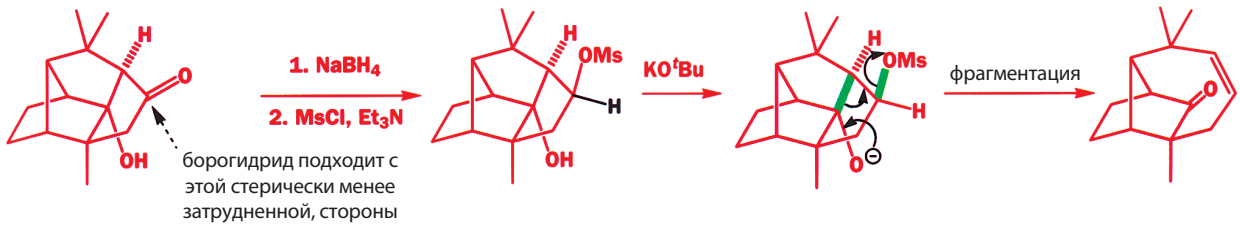


Соединение, которое планировал получить Мак-Марри, изображено на схеме слева. Его было необходимо превратить в указанный справа внизу алкен, поэтому пришлось искать способ фрагментации неожиданно появившегося продукта реакции по связи, показанной зеленым цветом.



Как оказалось, восстановление карбонильной группы приводит к гидроксилу, находящемуся в антиперипланарном положении к показанной на схеме зеленым цветом связи, и такое расположение групп благоприятно для осуществления фрагментации. Превращение гидроксила в хорошую уходящую группу с последующей обработкой основанием в результате такой фрагментации привело к желаемому продукту.

▪ Другой синтез лонгифолена приведен в этой главе ниже.

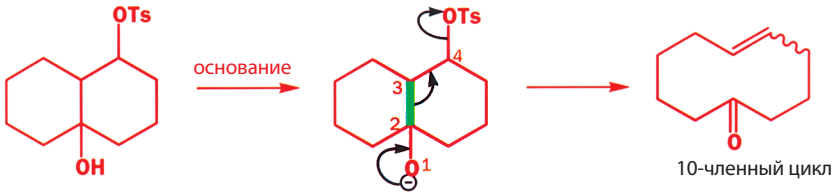


Расширение цикла при фрагментации

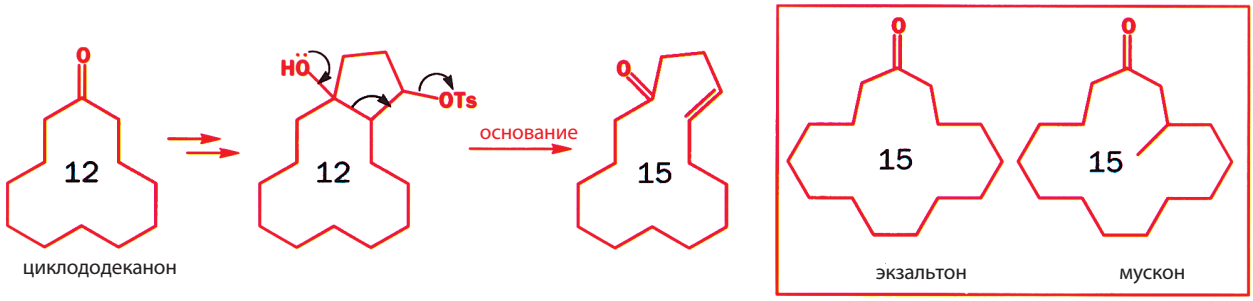
Как нам уже известно, карбоциклы с числом атомов больше восьми довольно трудно синтезировать, в то время как их пяти- и шестичленные аналоги получаются легко. При взгляде на два конденсированных шестичленных цикла видно, что данная система представляет собой десятичленный цикл с дополнительной трансаннулярной связью, фрагментация по которой может стать эффективным методом синтеза средних циклов.

▪ Этот вопрос обсуждался в гл. 18 (т. 2).

Чтобы произвести это превращение, необходимо разорвать связь 2–3 с помощью создания при атомах 1, 2, 3 и 4 источника и акцептора электронов. Тогда 10-членный цикл может стать результатом фрагментации. Ниже приведен пример превращения замещенного декалина в 10-членный цикл.



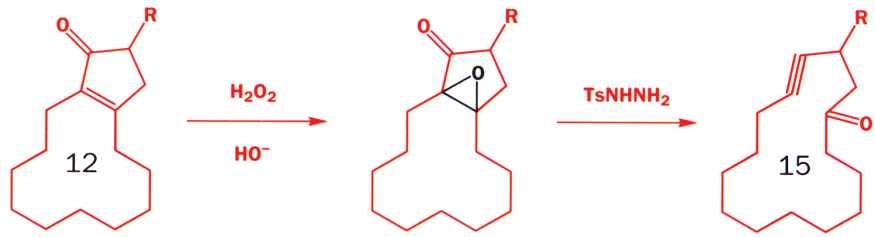
Мускон и экзальтон широко используются в парфюмерии. Они относятся к группе соединений, содержащих 15-членные циклы, которые сложно синтезировать. Циклододеканон, напротив, доступен в готовом виде. К нему можно добавить пятичленный цикл и получить конденсированную бициклическую систему с 12- и 5-членными циклами. Это открывает удобный путь к получению соединений с 15-членным циклом.



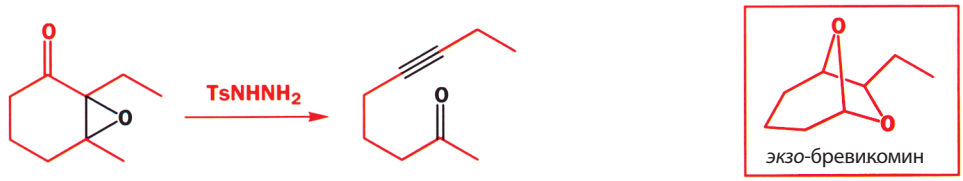
■ Альберт Эшенмозер, работая в Высшем техническом университете, в сотрудничестве с Вудвордом из Гарвардского университета синтезировал витамин B_{12}, представляющий собой кобальтовый комплекс, – наиболее сложную молекулу, синтезированную к тому времени.

■ Электронодефицитные двойные связи можно эпоксидировать пероксидом водорода в основной среде (гл. 23, т. 2).

В конце 1960-х гг. швейцарский химик Альберт Эшенмозер открыл важную реакцию, которую можно использовать для подобного расширения циклов. Она и поныне носит его имя, **фрагментация по Эшенмозеру**. Исходным соединением для фрагментации по Эшенмозеру служит эпоксид α,β-ненасыщенного кетона. Фрагментация происходит при обработке эпоксикетона тозилгидразином. Весьма примечательно, что в качестве продукта реакции образуется алкин. Фрагментация проходит по эпоксиду (на схеме показан черным цветом), а продукт реакции содержит кетогруппу (в месте, отличном от исходного) и тройную связь. Дальнейшее гидрирование тройной связи приводит к мускону (R=Me) или экзальтону (R=H).

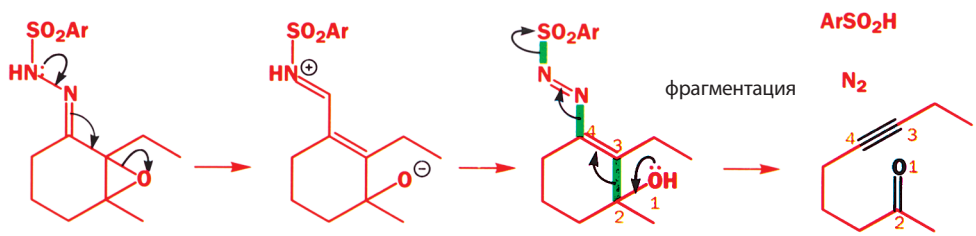


Фрагментация по Эшенмозеру может применяться не только для расширения циклов. Это удобный синтетический метод получения кетоалкинов. Показанная ниже реакция, на примере которой мы рассмотрим механизм фрагментации, применялась для получения одного из интермедиатов в синтезе феромона насекомых – *экзо*-бревикомина.



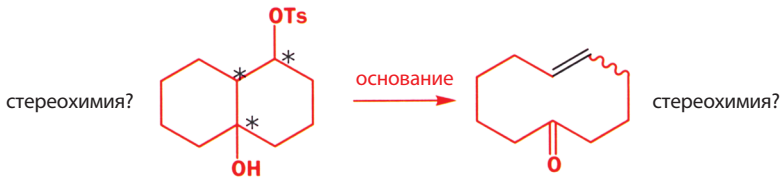
► В данном случае серосодержащая уходящая группа – толуолсульфинат-анион ($ArSO_2$- или Ts-), а не более привычный нам толуолсульфонат (тозилат, $ArSO_3$-, TsO-). В результате образуется толуолсульфиновая кислота (TsH, $ArSO_2H$), а не толуолсульфоновая кислота (TsOH, $ArSO_3H$).

Реакция начинается с образования тозилгидразона эпоксикетона. В свою очередь тозилгидразон оказывается неустойчивым по отношению к раскрытию эпоксида по реакции элиминирования. При этом образуется интермедиат, в котором создана уже известная 1, 2, 3, 4-система, способная к фрагментации. В этом интермедиате источником электронов является вновь созданная гидроксильная группа, а их акцептором – две хорошие уходящие группы (Ts^- и N_2). Заметьте, насколько идеально параллельны друг другу две разрывающиеся (на схеме зеленого цвета) связи, удерживаемые в этом антиперипланарном положении двумя двойными связями.



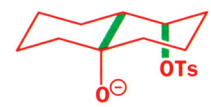
Стереохимия и фрагментация

В начале предыдущего раздела мы рассмотрели реакцию расширения цикла для декалина.



■ Конформации декалина рассматривались в гл. 18

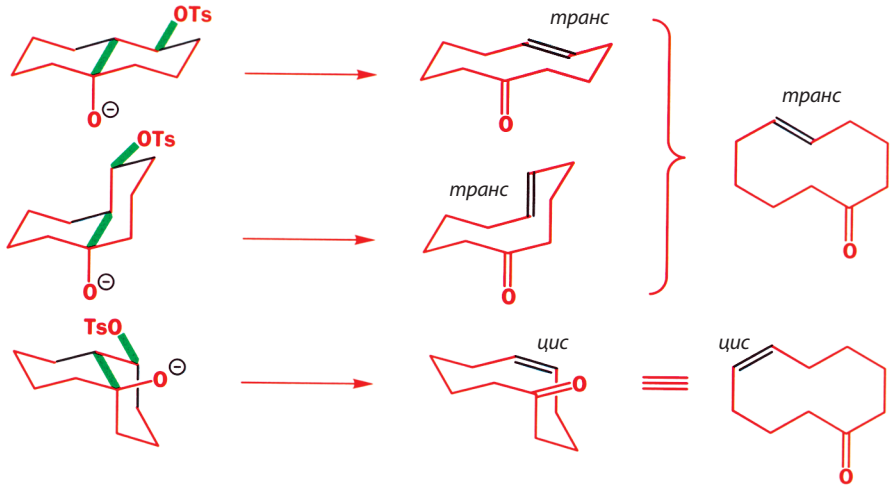
На самом деле эта реакция более сложная, так как исходное соединение содержит три стереогенных центра (*) и, следовательно, может существовать в виде четырех диастереомеров – двух *транс*-декалинов и двух *цис*-декалинов. Кроме того, продукт содержит двойную связь в 10-членном цикле, которая может иметь *цис*- или *транс*-конфигурацию, так как для данного количества атомов в цикле обе конфигурации возможны (гл. 31).



показанные зеленым цветом связи не антиперипланарны, фрагментация невозможна

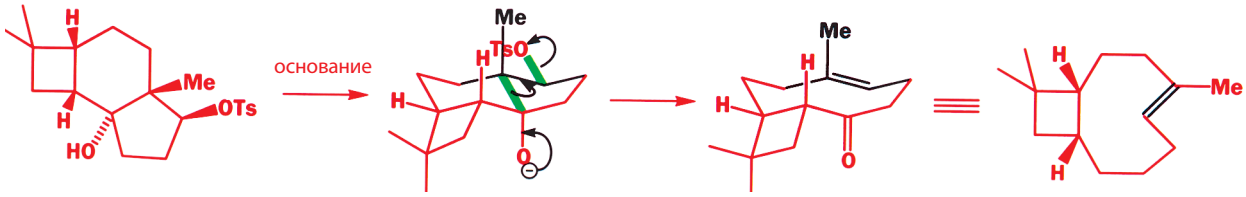
Один из четырех диастереомеров исходного вещества не может иметь тозилатную группу в антиперипланарном положении по отношеню к *эндо*-циклической связи. Следовательно, он не может подвергаться фрагментации.

Три других диастереомера могут подвергаться фрагментации, но только два из них дают продукт с *транс*-конфигурацией двойной связи, а третий приводит к *цис*-продукту.

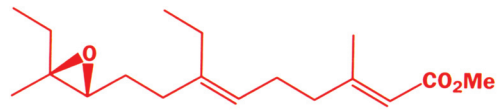


При рассмотрении расположения ординарных связей, примыкающих к двойным в продуктах реакции, можно легко понять, что они и определяют стереохимию алкенов (эти связи в исходных соединениях показаны на схеме черным цветом). Как видно из схемы, в первых двух примерах показанные черным цветом связи расположены *транс* по отношению к месту будущей кратной связи, в то время как в третьем примере они расположены *цис*. Оказывается, что фрагментация, как и E2-элиминирование, стереоспецифична по отношению к геометрии образующейся двойной связи.

Кори использовал эту стереоспецифичность в реакции расширения цикла при синтезе природного продукта кариофиллена. Кариофиллен – бициклическое соединение с 9-членным циклом, содержащим тризамещенную двойную связь *E*-конфигурации. Правильный выбор относительной стереохимии исходного соединения позволил не только осуществить фрагментацию нужной связи, но и получить алкен необходимой конфигурации.

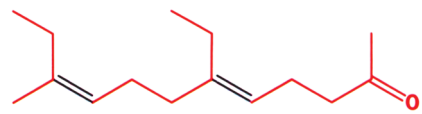


Одной из ярких демонстраций возможностей фрагментации является синтез ювенильного гормона (1968 г.; об этом соединении уже шла речь в гл. 31), проведенный химиками американской фармацевтической компании Syntex.

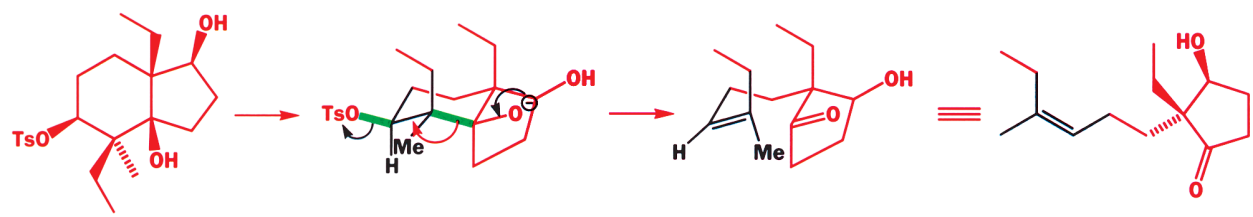


ювенильный гормон

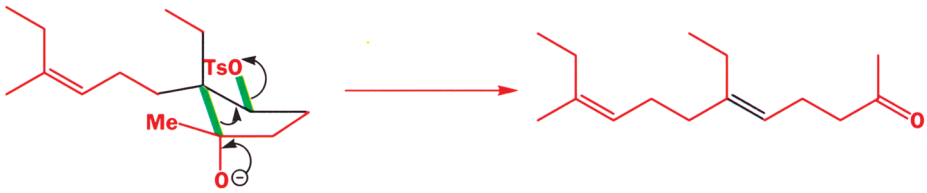
Основная сложность получения ювенильного гормона заключается в создании трех тризамещенных двойных связей (одна из которых на последних этапах синтеза должна быть превращена в эпоксид), поэтому первоначальной целью является синтез показанного кетона, содержащего две из трех кратных связей.



Исследователи из компании Syntex разумно полагали, что если метилкетон можно было бы сделать стереоспецифичной фрагментацией циклического интермедиата, то тогда проблему трудно контролируемой стереохимии двойной связи можно легко решить за счет правильного выбора относительной стереохимии предшественника. Исходное соединение, выбранное ими, представляло собой 5/6-конденсированную систему; при фрагментации оно давало продукт, содержащий одну из требуемых двойных связей.



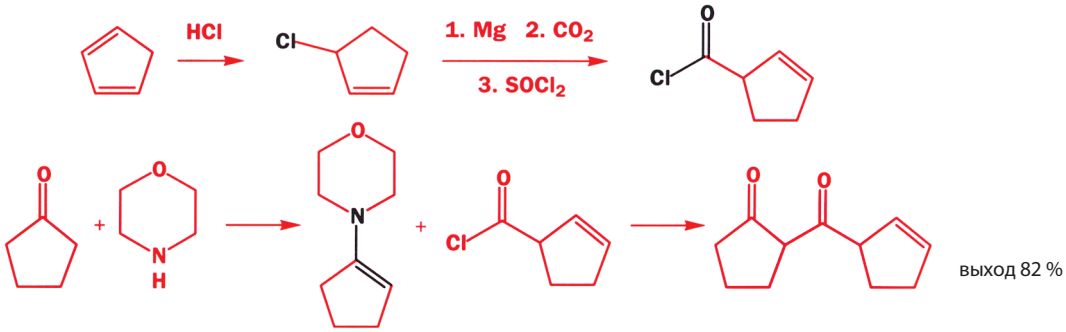
Промежуточный продукт, полученный на этой стадии, превращали в исходное соединение для следующей фрагментации обработкой метиллитием (вы можете обсудить, почему получается именно этот диастереомер) и тозилированием менее пространственно затрудненного вторичного спирта. Далее фрагментация протекала под действием основания.



В гл. 39 вы встретитесь, наряду со многими другими реакциями, и с фрагментациями, но они представляют собой радикальные, а не ионные реакции фрагментации и включают гомолитический разрыв связей C–C.

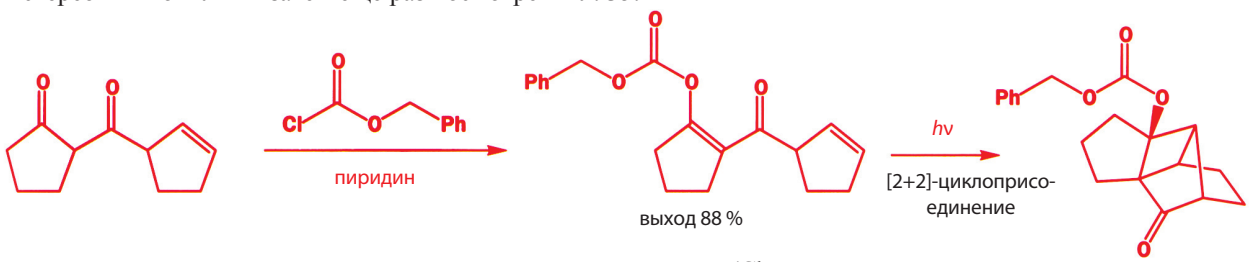
Второй синтез лонгифолена

В гл. 28 (т. 2) и 35 мы представили часть синтеза лонгифолена, проведенного Оппольцером. Теперь мы вернемся к этим реакциям, но пойдем несколько далее, описав реакции фрагментации, отличные от приведенных выше в этой главе для синтеза того же соединения. Мак-Марри пришлось использовать фрагментацию, чтобы избежать неудачи. Оппольцер планировал использовать этот процесс с самого начала. Первая задача синтеза заключалась в сборке 1,3-дикетона из двух исходных соединений с пятичленными циклами.



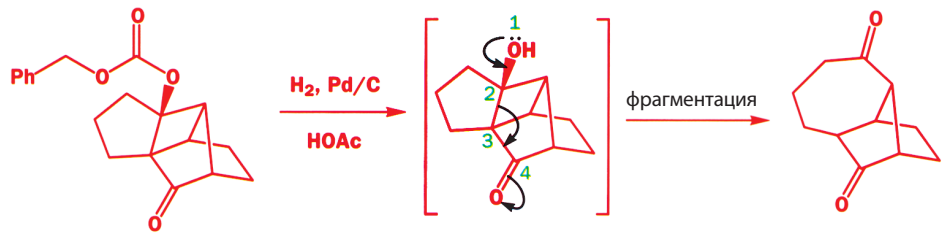
выход 82 %

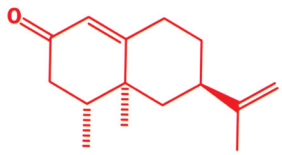
Затем в сложном эфире енола 1,3-дикетона достраивали четырехчленный цикл посредством [2+2]-фотоциклизации. Эта реакция уже встречалась в гл. 35, однако мы рекомендуем вам самостоятельно вспомнить механизм и стереохимию и лишь затем еще раз посмотреть гл. 35.



выход 88 %

На заключительной стадии после удаления защитной группы (Cbz-группа, гл. 24) происходит фрагментация: четырехчленный цикл разрывается и образуется трициклическая система лонгифолена. Вы можете самостоятельно провести сравнение этого подхода с подходом Мак-Марри, описанном ранее в этой главе.



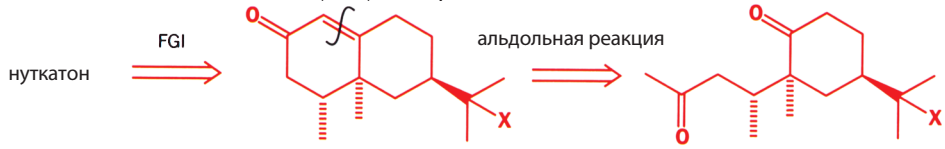


нуткатон, основной компонент аромата грейпфрута

Синтез нуткатона

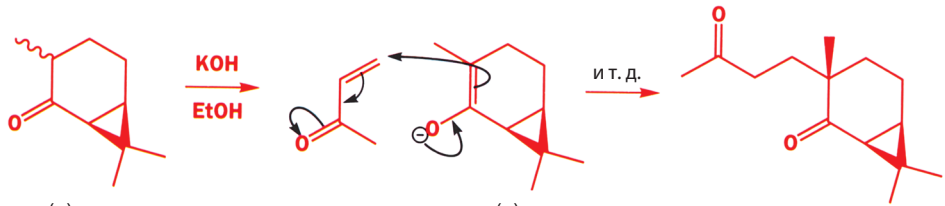
В 1970-х гг. полагали, что резкий фруктовый запах и аромат грейпфрутов обусловлен в основном, если не исключительно, присутствием простого бициклического енона, названного нуткатон. Разные лаборатории ринулись синтезировать это соединение, причем примечательной особенностью многих успешных синтезов было использование фрагментации. Мы рассмотрим некоторые части трех синтезов, включающих фрагментацию шести-, четырех- и трехчленных циклов.

В большинстве синтезов боковая ненасыщенная группа получалась в результате элиминирования, поэтому первым разбиением в ретросинтетическом анализе является взаимопревращение функциональных групп (FGI, см. гл. 30, т. 2) присоединением HX к алкену. В большинстве синтезов последней стадией образования связи C–C для получения енона была внутримолекулярная альдольная реакция, которая должна быть следующим шагом анализа. Именно этот простой моноциклический кетон, являющийся исходным в альдольной реакции, получался различными реакциями фрагментации, так как они позволяют обеспечивать нужную стереохимию.

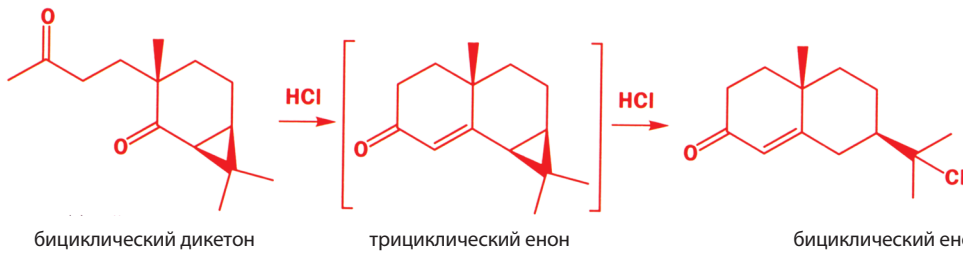


Фрагментация трехчленного цикла

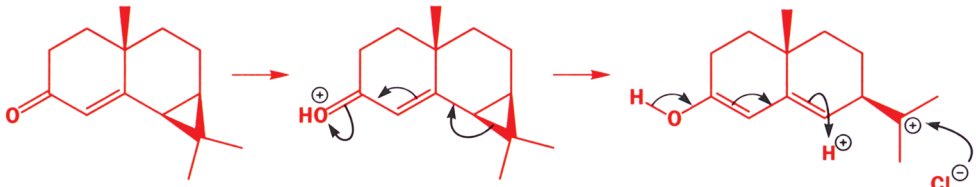
На первый взгляд, синтез не ведет к нуткатону, так как продукт фрагментации требует много дополнительных усилий. Его преимущество в том, что стереохимия по крайней мере одного центра совпадает с требуемой. Синтез начинается с природного (+)-карвона. Сопряженное присоединение его енолята к бутенону легко приводит к бициклическому дикетону с одним новым стереогенным центром. Енон присоединяется с «нижней» стороны енолята, противоположной диметилциклопропановому фрагменту, так что метильная группа на схеме смотрит вверх.



Далее бициклический дикетон циклизуется под действием HCl в бициклический енон. Образуется новое шестичленное кольцо, при этом трехчленный цикл исчезает. Сначала в результате внутримолекулярной альдольной реакции замыкается шестичленное кольцо с образованием трициклического енона, который уже способен к фрагментации.



Активированная кислотой еноновая группировка оттягивает на себя электроны, а подача электронов обеспечивается стабильностью третичного карбокатиона. Фрагментации способствует и снятие напряжения трехчленного цикла. В результате фрагментации образуется молекула с енольным фрагментом с одной стороны (слева на схеме) и карбокатионным фрагментом с другой (справа на схеме). Присоединение протона к концу енольной системы и хлорид-иона к катионному центру дает конечный бицикл. Хлоралкильный фрагмент находится «сверху», так как одна из оставшихся связей циклопропана не поменяла своей конфигурации. Дальнейшее превращение этого соединения в нуткатон мы здесь не будем рассматривать.



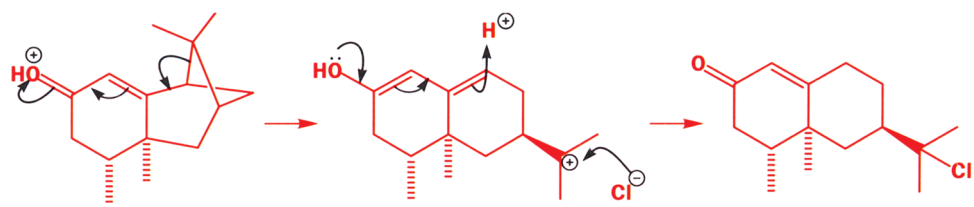
трициклический енон фрагментация

Фрагментация четырехчленного цикла

Данный подход ведет прямо к енону, необходимому для получения нуткатона. Дикетон, полученный из природного терпена (гл. 51), также обрабатывается HCl. При этом происходит практически такая же реакция, только в данном случае фрагментация разрушает четырехчленный цикл. Сначала внутримолекулярная альдольная реакция дает второй шестичленный цикл.

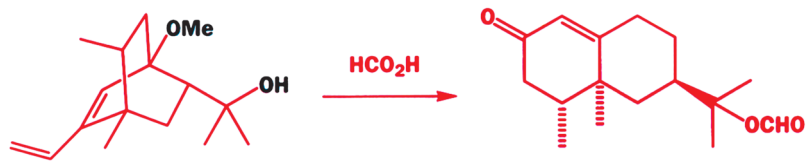
бициклический дикетон трициклический енон

Далее следует фрагментация, которая происходит по тому же пути, что и рассмотренная выше. Енон также принимает электроны, а разрыв напряженной связи C–C, дающий третичный карбокатион, служит источником этих электронов. Для получения конечного нуткатона из этого хлоренона требуется лишь провести элиминирование.



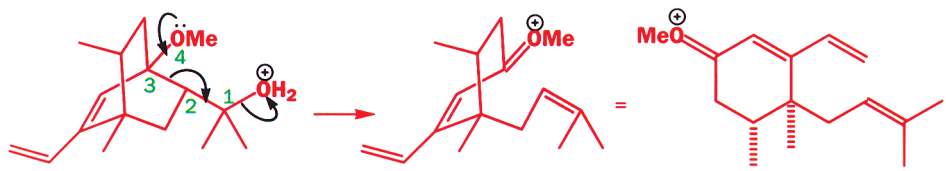
Фрагментация шестичленного цикла

Этот подход отличается от обоих рассмотренных выше. Исходной служит мостиковая бициклическая структура, полученная по реакции Дильса–Альдера (гл. 35). Фрагментация инициируется муравьиной кислотой (HCO_2H), которая протонирует третичный гидроксил, создавая тем самым третичный карбокатион. Источником электронов является фрагмент простого эфира. В этом случае требуются более значительные электронные взаимодействия, так как разрываемая связь C–C находится в ненапряженном цикле.

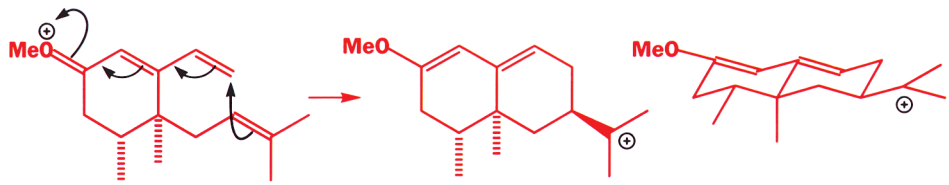


выход 50 %

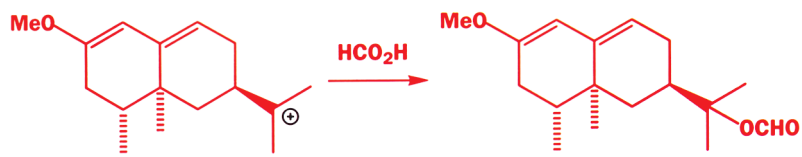
Выход 50 % не кажется впечатляющим, однако в этом процессе столько стадий, что выход можно считать вполне приемлемым. Первой стадией является собственно фрагментация. Если аккуратно и без ошибок изобразить продукт реакции, то окажется, что он очень близок нуткатону. Обратите внимание, что стереохимия обеих метильных групп определяется стереохимией исходного соединения, и в процессе фрагментации новых стереоцентров не появилось. Одно шестичленное кольцо разорвалось, а второе осталось без изменений.



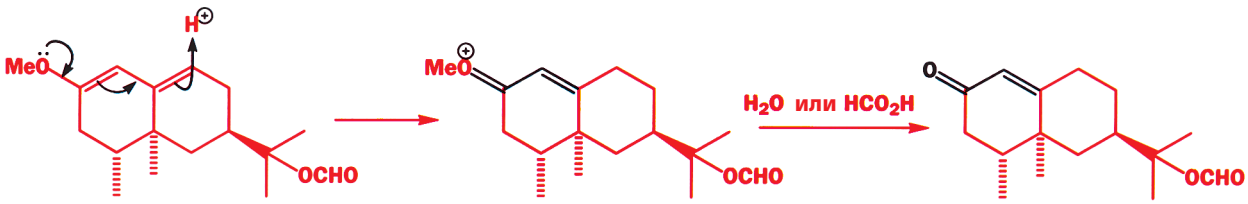
Полученный продукт далее циклизуется с образованием второго шестичленного цикла. Атака более нуклеофильного алкена по концу сопряженной электрофильной системы создает вновь третичный карбокатионный центр. Это термодинамически контролируемая реакция, поэтому заместитель у вновь создаваемого стереоцентра занимает экваториальное положение.



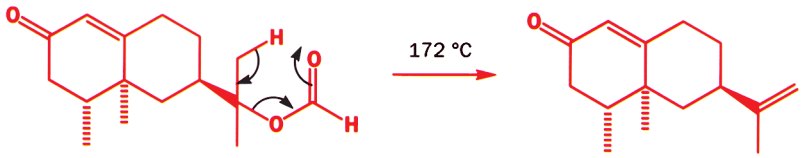
Карбокатион перехватывается единственным доступным нуклеофилом – муравьиной кислотой, что дает продукт фрагментации, содержащий две лабильные функции: третичный формиат и эфир енола. В действительности такой продукт выделить не удается.



Протонирование и гидролиз эфира енола приводит к образованию енона, возможно, еще на стадии выделения. Таким образом, выход 50 % можно назвать превосходным для четырех стадий процесса: фрагментации, циклизации алкена, присоединения муравьиной кислоты и гидролиза эфира енола.

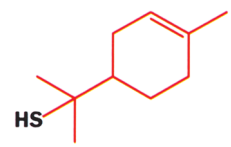


Завершение синтеза нуткатона требует простого пиролиза формиата в кипящем 2,4,6-триметилпиридине (т. кип. 172 °C). Реакция, которая является *син*-элиминированием и проходит по перициклическому механизму, дает нуткатон с выходом 79 %



нуткатон

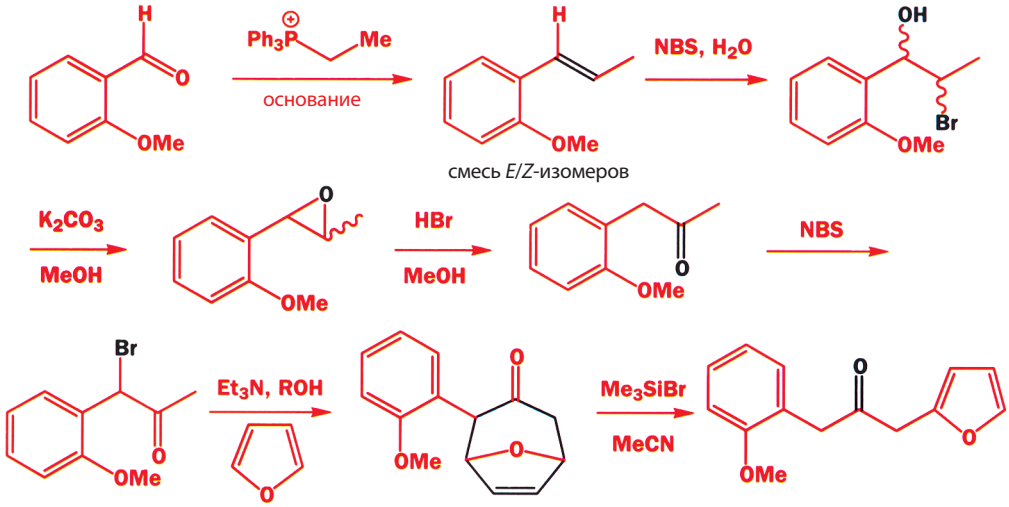
Синтез нуткатона занимал многих химиков в течение ряда лет и дал прекрасные примеры применения реакций фрагментации. Однако синтетические образцы нуткатона не обладали интенсивным вкусом и запахом грейпфрута. Причина заключалась в том, что нуткатон не является основным компонентом запаха грейпфрута! Оказалось, что образцы нуткатона, выделенные из грейпфрута, содержали ничтожные примеси настоящего пахучего вещества – простого тиола. Человек может чувствовать $2 \cdot 10^{-5}$ частей на миллиард этого соединения, поэтому даже малейшие следы его ощущаются. По крайней мере, синтез позволил химикам скорректировать ошибку.



настоящее действующее начало запаха грейпфрута

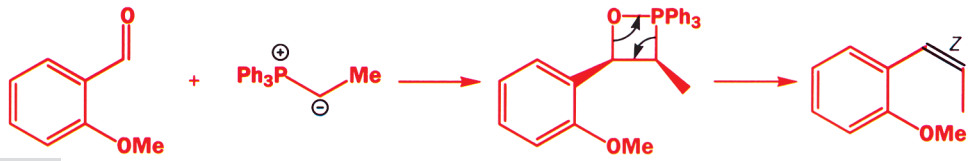
Переосмысленные примеры: перегруппировки и фрагментация

В конце данной главы мы приведем пример реакции, уже рассмотренной в предыдущих главах. Она завершается фрагментацией, но включает две различные перегруппировки (гл. 37), циклоприсоединение (гл. 35) и электроциклическую реакцию (гл. 36). Ниже приведена полная схема процесса, на которой черным цветом выделены главные изменения, происходящие на каждой стадии. Взглянув на схему, вы легко можете понять, о каком типе реакций идет речь на каждой стадии (замещение, перегруппировка и т. д.).



Первая стадия – это обычная реакция Виттига с нестабилизированным илидом (гл. 31), в результате которой должен образоваться *Z*-алкен. Так оно и происходит, но, как и во многих подобных процессах, образуется смесь *E*/*Z*-изомеров. Но их не разделяют, так как оба дают затем один и тот же продукт реакции. Реакция контролируется кинетически, распад оксафосфетанового интермедиата в чем-то напоминает фрагментацию.

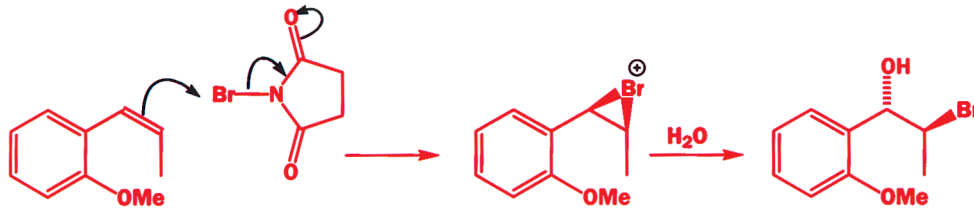
Мы обсуждали этот интенсивный запах в гл. 1, серосодержащие соединения рассматриваются в гл. 46.



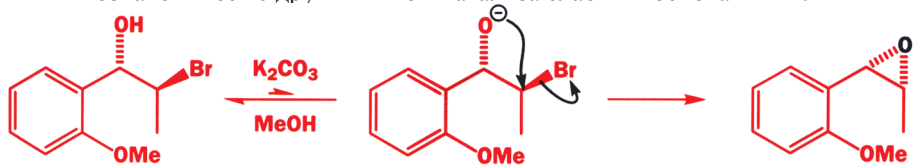
оксафосфетан основной изомер

▪ NBS служит источником радикалов в неполярной среде (гл. 40), но в полярных растворителях, особенно воде, служит источником электрофильного брома

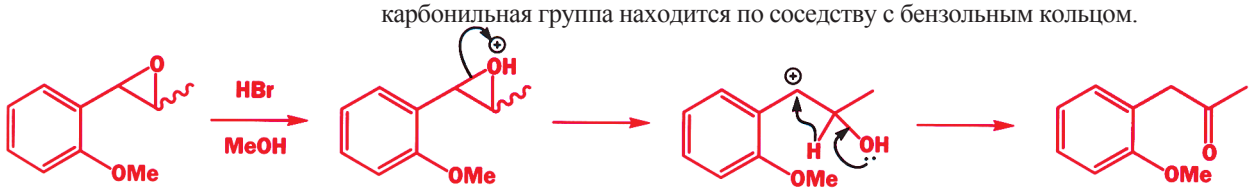
Далее алкен превращают в эпоксид несколько необычным способом. Бромирование с помощью NBS (N-бромсукцинимид) в воде дает смесь бромгидринов. Реакция происходит через циклический бромониевый ион и является *анти*-стереоспецифичной для каждого изомера алкена.



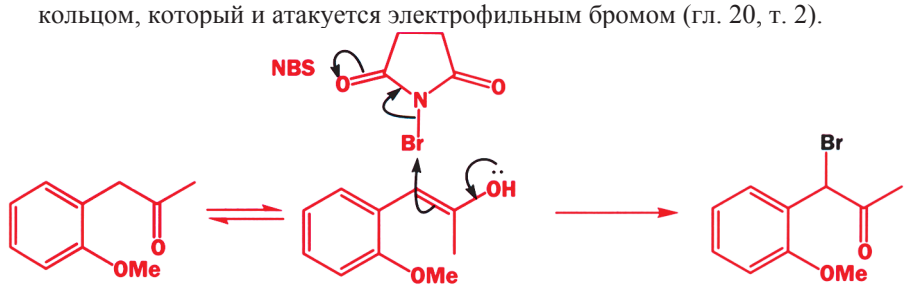
Далее бромгидрины обрабатывают основанием, и в результате внутримолекулярной S_N2-реакции замыкаются эпоксидные циклы. Это также стереоспецифичный процесс; на схеме ниже показан только основной изомер. Образование смеси эпоксидов является следствием того, что в реакцию ввели смесь *E*/*Z*-алкенов. Карбонат калия недостаточно сильное основание для перевода спирта в алкоксид, однако в метаноле реакция проходит. В гл. 41 вы познакомитесь с другим типом катализа слабыми основаниями.



Перегруппировка эпоксидов нам встречалась в гл. 37, но та реакция казалась неинтересной. Сначала эпоксид раскрывается кислотой с образованием более стабильного (вторичного и бензильного) катиона, затем атом водорода мигрирует с парой электронов (гидридный сдвиг), образуя кетон. Эта перегруппировка очень интересна, так как помогает синтезировать арилкетоны, которые нельзя легко получать ацилированием по Фриделю–Крафтсу, поскольку в этом случае (гл. 22, т. 2) карбонильная группа находится по соседству с бензольным кольцом.

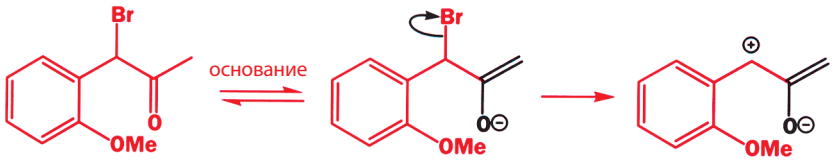


Далее кетон региоселективно бромируется с помощью NBS. Образуется более замещенный енол, расположенный между карбонилом и ароматическим кольцом, который и атакуется электрофильным бромом (гл. 20, т. 2).



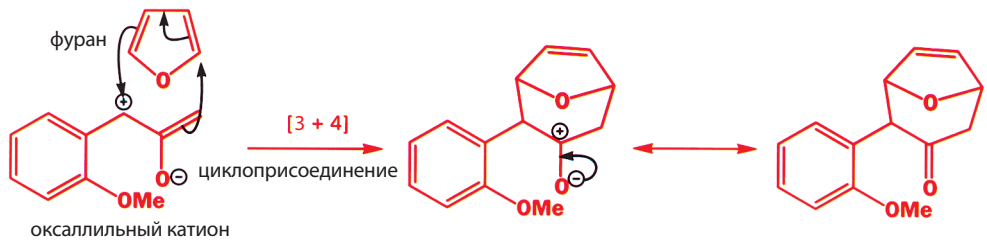
Циклоприсоединение и перегруппировка

Теперь настала очередь наиболее интересной стадии – стадии, которая объединяет циклоприсоединение и перегруппировку и создает основу для фрагментации. Полученный выше бромкетон обрабатывают основанием, чтобы получить неустойчивый оксаллильный катион как интермедиат.



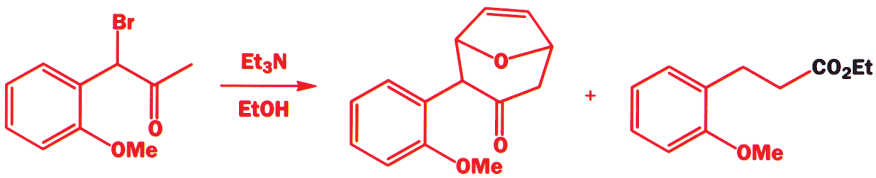
енолят-ион оксаллильный катион

Оксаллильный катион, обладающий двумя делокализованными по аллильной системе электронами, способен присоединять фуран по типу [3+4]-циклоприсоединения с образованием нового катиона, который по сути представляет собой кетон. Считают, что реакция протекает именно так.



оксаллильный катион

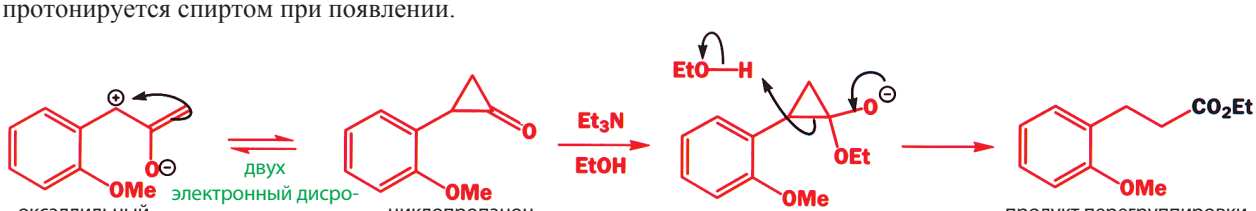
Наилучшим основанием оказался третичный амин Et_3N, а растворителем – этанол, так как в спиртах хорошо растворяются органические и ионные вещества. Как показал эксперимент, в этаноле образуется значительное количество побочного продукта. Очевидно, это продукт перегруппировки Фаворского.



продукт циклоприсоединения продукт перегруппировки Фаворского

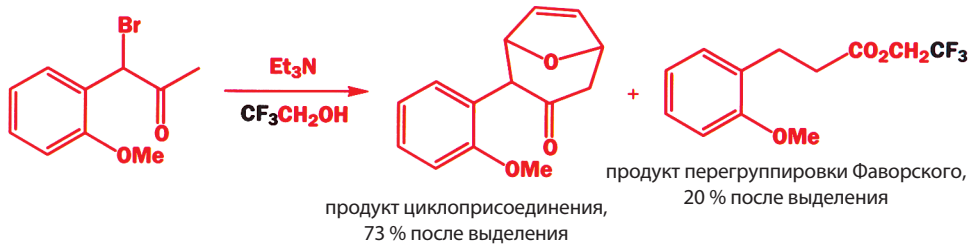
В данном случае оксаллильный катион находится в равновесии с циклопропаноном, образующимся за счет электроциклического замыкания цикла (гл. 36). Спирт реагирует с этим нестабильным кетоном путем нуклеофильного присоединения. Полуацетали циклопропанонов самопроизвольно образуются в спиртовых растворах (гл. 6, т. 1) вследствие пространственного напряжения в кетоне. Анион полуацеталя претерпевает разрыв связи C–C циклопропана таким образом, что образуется более стабильный бензильный анион. На самом деле этот карбанион практически не существует, так как мгновенно протонируется спиртом при появлении.

▪ Это пример общего кислотного катализа (ОКК) (см. гл. 41)



оксаллильный катион двухэлектронный дисротаторный электроциклический процесс циклопропанон продукт перегруппировки Фаворского

Каким образом можно направить реакцию в сторону циклоприсоединения и подавить перегруппировку Фаворского? Равновесие оксаллильный катион – циклопропанон сдвинуть невозможно. Ответ кроется в уменьшении нуклеофильности спирта путем замены этанола на трифторэтанол. В этих условиях основным продуктом является циклоаддукт, который можно выделить с выходом 73 %.



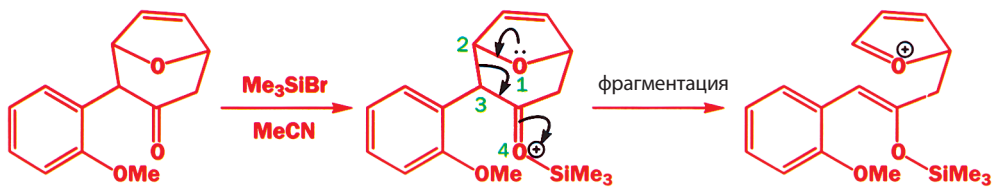
продукт циклоприсоединения, 73 % после выделения

продукт перегруппировки Фаворского, 20 % после выделения

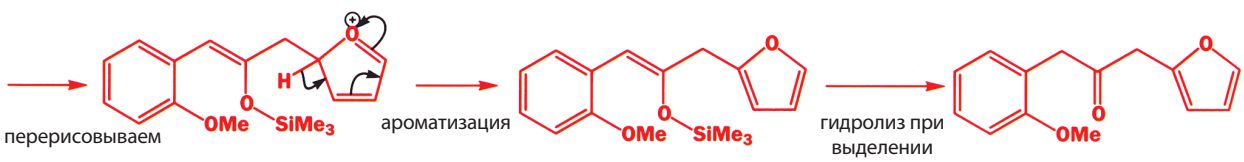
Оба продукта могут быть легко разделены, так как они обладают совершенно разными структурами и не являются стереоизомерами да и изомерами вообще. Теперь можно применить реакцию фрагментации.

Реакция фрагментации

Циклоаддукт подвергается фрагментации под действием Me_3SiBr в ацетонитриле. После электрофильной атаки триметилсилибромида на кислород карбонила атом кислорода дигидрофуранового цикла становится источником электронов. Атомы кислорода находятся в 1,4-положениях, что необходимо для фрагментации. Для описания сложных механизмов удобно рисовать продукты реакции таким же образом, как и исходные соединения. При этом, конечно, продукт реакции может выглядеть не совсем обычно, однако затем его легко перерисовать в более привычном виде.



После того как мы перерисовали продукт реакции, становится очевидным, что он представляет собой силиловый эфир енола (гл. 21), с одной стороны, и ион оксония, с другой. Простое удаление протона и гидролиз силилового эфира в процессе выделения дает производное фурана, которое можно получить в виде единственного продукта с выходом 81 %.

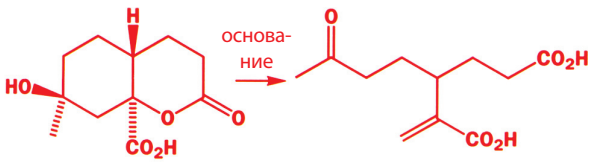


Этот продукт реакции заслуживает более внимательного обсуждения. Цепочка из трех атомов углерода, соединяющая ароматические кольца, имеет кето-функцию у среднего атома, занимающего β-положение по отношению к *каждому* из колец. Такой кетон нельзя получить реакциями Фриделя–Крафтса с любым из двух возможных ароматических соединений.

В реакциях фрагментации происходит разрыв связи C–C в результате согласованной подачи и оттягивания электронов. Оба электрона двигаются в одном направлении, что и обеспечивает разрыв связи. В гл. 39 мы познакомимся с реакциями, в которых связи C–C разрываются по-другому. В этих реакциях нет необходимости ни в источнике, ни в акцепторе электронов, так как один электрон движется в одном направлении, а другой – в другом. Это радикальные реакции.

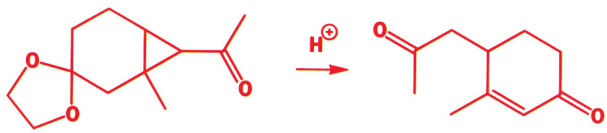
Задачи

1. Чтобы проверить свое умение определить место в молекуле с использованием нумерации атомов, нарисуйте механизмы для каждой из приведенных ниже одностадийных реакций в основных условиях (с последующей обработкой кислотой).

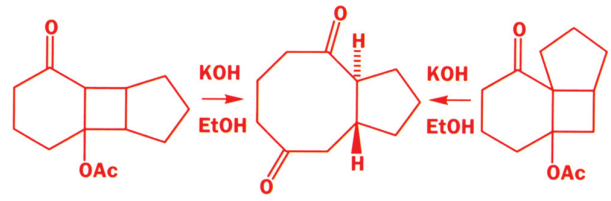


2. Обработка данного гидроксикетона основанием, а затем кислотой приводит к указанному енону. Какова структура интермедиата **A**, как он образуется, каков механизм образования конечного продукта?

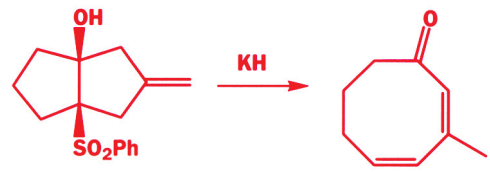
3. Предложите механизм для следующей реакции, которая включает фрагментацию в качестве основной стадии.



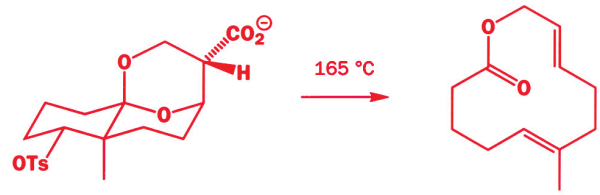
4. Объясните, как оба указанных трициклических кетона превращаются в один и тот же диастереомер циклооктадиона.



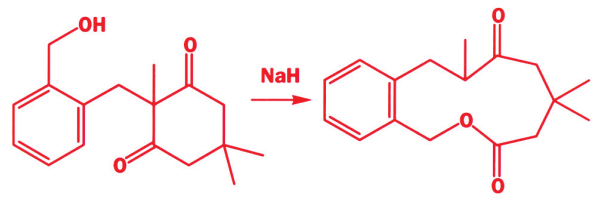
5. Предложите механизм для следующей реакции расширения цикла, в которой одной из стадий является фрагментация.



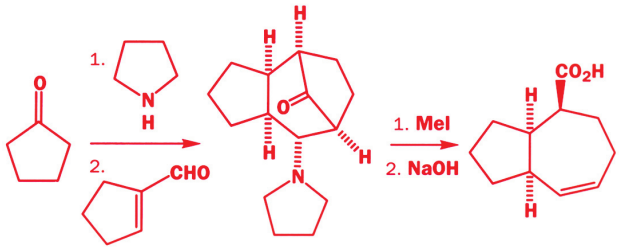
6. Предложите механизм приведенной ниже фрагментации и объясните стереохимию двойных связей в продукте. Из правильно написанного механизма вытекает и стереохимия.



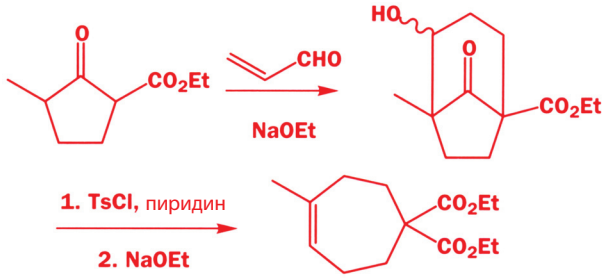
7. Предложите механизм следующей реакции и объясните, почему продукт «отказывается» от устойчивого шестичленного кольца в пользу макроцикла.



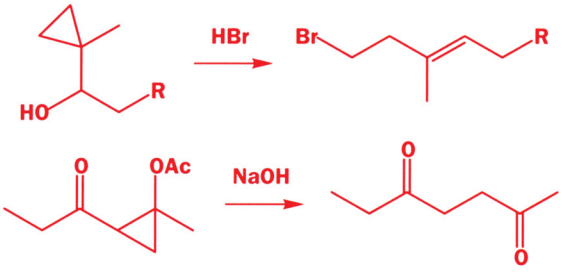
8. Предложите механизмы следующих реакций:



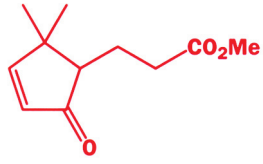
9. Предложите механизм синтеза бициклического интермедиата и объясните, почему только один диастереомер подвергается фрагментации (какой?)



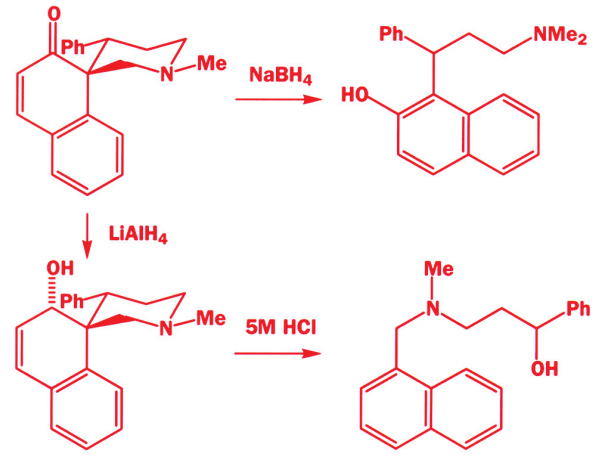
10. Предложите механизмы приведенных ниже реакций и объясните геометрию алкена в первом примере. Как вы думаете, это фрагментации?



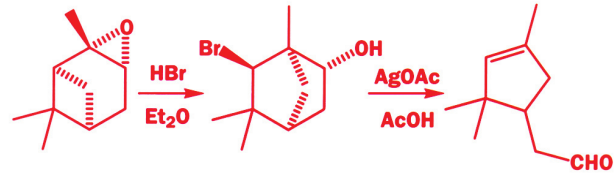
11. Какие стадии необходимы для проведения фрагментации по Эшенмозеру в этом кетоне и какие продукты могут быть получены?



12. Приведенные ниже похожие спироциклические соединения дают разные нафталины при обработке борогидридом натрия или 5M HCl. Реакции начинаются с разных фрагментаций. Предложите механизмы реакций и объясните, почему фрагментации различны. Обработка исходного кетона $LiAlH_4$ вместо $NaBH_4$ приводит к спирту (без фрагментации). Прокомментируйте разницу между результатами использования обоих реагентов, а также стереохимию спирта.



13. Предложите механизм следующих реакций, объяснив их стереохимию.



Радикальные реакции 39

Возвращаясь к прочитанному

- **Сопряженное присоединение (гл. 10 и 23)**
- **Энергетический профиль реакции (гл. 13)**
- **Нуклеофильное замещение (гл. 17)**
- **Конформационный анализ (гл. 18)**
- **Реакции элиминирования (гл. 19)**
- **Контролирование стереохимии (гл. 16, 33 и 34)**
- **Ретросинтетический анализ (гл. 30)**
- **Диастереоселективность (гл. 33–34)**

Обсуждаемые проблемы

- **Радикалы – частицы с неспаренными электронами**
- **Отличие радикальных реакций от ионных реакций**
- **Энергия связи очень важна**
- **Образование радикалов с помощью Br, Cl, Sn, Hg**
- **Важность цепных реакций для химии радикалов**
- **Электрофильные и нуклеофильные радикалы**
- **Радикалы способствуют сопряженному присоединению**
- **В случае радикальных реакций циклизации протекают легко**

Заглядывая вперед

- **Химия карбенов (гл. 40)**
- **Установление механизмов реакций (гл. 41)**
- **Стереоэлектронные эффекты (гл. 42)**
- **Органическая химия элементов главных групп (гл. 46 и 47)**
- **Химия природных соединений (гл. 51)**
- **Полимеризация (гл. 52)**

Радикалы содержат неспаренные электроны

В начале гл. 8 (т. 1) было сказано, что диссоциация H—Cl на H^+ и Cl^- в растворе возможна только потому, что образующиеся ионы сольватируются; в газовой фазе реакция эндотермическая с $\Delta G = +1347$ кДж/моль. Указанное значение настолько велико, что даже если бы вся Вселенная состояла из газообразного HCl, при 273 К ни одна молекула не смогла бы диссоциировать на ионы H^+ и Cl^-.

8 электронов на внешней оболочке

Однако при температурах выше 200 °C HCl начинает диссоциировать, но не на ионы. Вместо того чтобы атом хлора забирал оба связывающих электрона, оставляя голый протон, эта электронная пара разделяется между обоими атомами. Для этой реакции ΔG составляет более приемлемое значение +431 кДж/моль, поэтому при высоких температурах (более 200 °C) газообразный HCl может диссоциировать на составляющие атомы.

1 электрон 7 электронов на внешней оболочке

► Неспаренные электроны, которые принадлежат каждому атому, обозначаются точками. Атом хлора, естественно, имеет еще три пары электронов внешнего слоя, которые не показаны.

• Гетеролиз и гомолиз

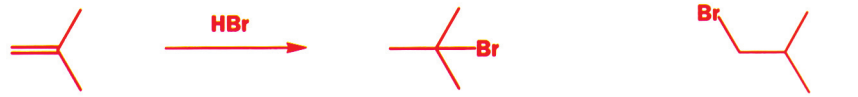
- **Гетеролизом** называют процесс разрыва связи, при котором один из атомов разрывающейся связи забирает оба связывающих электрона.

  Продуктами гетеролиза являются ионы.

• **Гомолизом** называют процесс разрыва связи, при котором каждый из атомов разрывающейся связи получает по одному неспаренному электрону.

Продуктами гетеролиза являются радикалы, которые могут быть атомами или молекулами и которые содержат неспаренные электроны.

Бромоводород – одна из первых молекул, на примере которой химики убедились в возможности образования и необычного реагирования радикалов в химических реакциях даже при обычных температурах. В 1930-х гг. Моррис Караш установил, что региоселективность присоединения H—Br к изобутилену зависит от наличия или отсутствия в реакционной среде кислорода и пероксидов.



основной продукт в **отсутствие** кислорода и пероксидов

основной продукт в **присутствии** кислорода и пероксидов

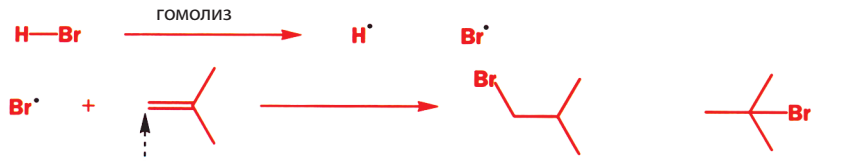
▪ Вы должны хорошо разбираться в этом механизме (гл. 20, т. 2).

В *отсутствие* пероксидов присоединение протекает по ионному механизму, с которым вы уже знакомы. Третичный бромид образуется по причине большей устойчивости промежуточного третичного катиона по сравнению с альтернативным первичным катионом.

третичный катион

В *присутствии* пероксидов механизм изменяется. После гомолиза связи H—Br происходит атака двойной связи радикалом брома с наименее пространственно затрудненной стороны. В результате в основном образуется изобутилбромид.

▸ Это всего лишь схема процесса, она не является полным описанием механизма реакции!



радикал преимущественно атакует этот конец двойной связи

изобутилбромид, выход 91 %

трет-бутилбромид выход 6 %

▸ Постарайтесь понять смысл понятия энергия (прочность) связи: мы часто будем использовать его в данной главе, так как это крайне важно для радикальных процессов. Сравните данную ситуацию с ионными реакциями, где прочность связи часто менее важна по сравнению с полярными эффектами (см., например, т. 1, с. 394)

Таблица 39.1. Энергии диссоциации связей X–Y

Связь X–Y	ΔG для реакции X–Y ⟶ X˙ + Y˙, кДж/моль	Связь X–Y	ΔG для реакции X–Y ⟶ X˙ + Y˙, кДж/моль
H–OH	498	CH_3–Br	293
H_3C–H	435	CH_3–I	234
H_3C–OH	383	Cl–Cl	243
H_3C–CH_3	368	Br–Br	192
H–Cl	431	I–I	151
H–Br	366	HO–OH	213
H–I	298	MeO–OMe	151
CH_3–Cl	349		

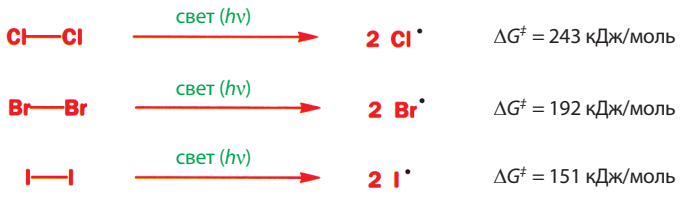
В чем состоит роль пероксида? Почему его присутствие изменяет механизм? Пероксиды крайне легко подвергаются гомолизу слабой связи O—O, что инициирует **радикальную цепную реакцию**. Мы уже отмечали, что H—Cl в газовой фазе подвергается гомолизу, а не гетеролизу; многие другие типы связей еще более склонны к гомолитическому разрыву. В табл. 39.1 приведены энергии разрыва связей (ΔG для реакций X–Y → X˙ + Y˙).

Диалкилпероксиды (диметилпероксид приведен в табл. 39.1) содержат очень слабую связь O—O. Радикалы, образующиеся в результате разрыва такой связи (при нагревании или под действием света), инициируют «радикальную цепную реакцию», которая приводит к образованию радикалов Br˙, присоединяющихся к двойной связи алкена. Мы еще вернемся к механизму цепных реакций в этой главе.

Радикалы, образующиеся в результате гомолиза слабых связей

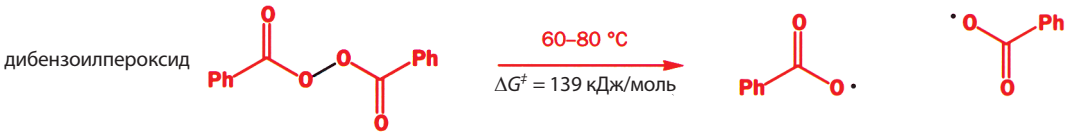
Мы только что рассмотрели самый важный метод генерирования радикалов: гомолиз простой связи с образованием двух радикалов. Нагревание до температур выше 200 °C может привести к разрыву большинства связей. Однако некоторые слабые связи могут подвергаться гомолизу при температурах немногим выше комнатной. Свет также является источником энергии, необходимой для разрыва связей. Красный свет отвечает энергии 167 кДж/моль, синий – 293 кДж/моль. Ультрафиолет (200 нм) соответствует энергии 586 кДж/моль, что может разрушить большинство органических соединений, включая ДНК в клетках кожи (внимание, любители позагорать!)

■ Свет должен обладать достаточной энергией, но этого мало; молекула должна обладать механизмом для поглощения этой энергии, причем энергия должна идти на возбуждение колебательных мод связи, которая разрывается. Мы не будем обсуждать эти вопросы в данной книге. Желающие могут почерпнуть дополнительную информацию по этом вопросу в книгах, посвященных фотохимии.

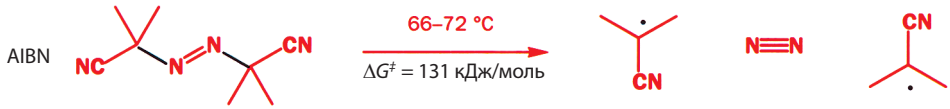


► $\Delta G^{\ddagger}$ – это энергия активации реакции.

Дибензоилпероксид также является важны инициатором радикальных процессов (далее мы увидим, почему). Это соединение подвергается гомолизу просто при нагревании.



Другим соединением, также часто используемым в подобных реакциях (хотя и для других типов субстратов), является AIBN (*а*зобис*изо*бутиро*н*итрил).



Некоторые металлоорганические соединения, например ртуть- и кобальторганические, содержат очень слабую связь металл–углерод, поэтому легко гомолизуются в образованием углерод-центрированного радикала. Алкилмеркургидриды образуются при восстановлении алкилмеркургалогенидов, но нестабильны при комнатной температуре из-за слабости связи Hg–H. Обычно связи с водородом не рвутся самопроизвольно, так как H˙ слишком

малоустойчив. Однако взаимодействие с любым радикалом, находящимся в системе, приводит к удалению атома водорода и, как следствие, к легкому разрыву связи Hg–H. Эта реакция относится к реакциям отрыва атома, что обсуждается в следующем разделе.

Радикалы в автомобилях

Способность тетраэтилсвинца ($PbEt_4$) легко генерировать радикалы вызвала его использование как добавки к бензину. Эти радикалы взаимодействуют с другими органическими соединениями, присутствующими в парах перед поджиганием смеси в двигателях внутреннего сгорания, что снижает уровень «стука». В настоящее время тетраэтилсвинец заменяют такие соединения, как $MeOBu^t$, в вариантах «экологически чистого» бензина.

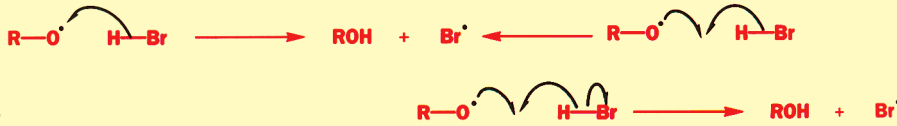
Радикалы, образующиеся в результате отрыва

Обратите внимание, что HBr отсутствует в списке молекул, которые образуют радикалы путем гомолиза: по сравнению с перечисленными выше связями связь H–Br достаточно прочная (практически такая же, как и связь C–C). При этом выше (с. 150) уже шла речь о том, что радикалы $Br^{\cdot}$ участвуют в реакции присоединения. Оказывается, эти радикалы образуются при действии алкокси-радикалов (генерируются при гомолизе пероксидов) на HBr в результате процесса, известного как **отрыв радикала**. Ниже приведен его механизм.

Перокси-радикал $RO^{\cdot}$ отрывает $H^{\cdot}$ от HBr с образованием ROH и нового радикала $Br^{\cdot}$. Мы описывали этот процесс, используя стрелки с половинкой острия (полустрелки). Они обозначают перенос одного электрона по аналогии с полными стрелками, обозначающими перенос пары электронов.

Изображение радикальных механизмов

Обычно существуют несколько правильных способов представления радикального механизма с использованием полустрелок. Например, мы можем изобразить реакцию отрыва тремя следующими альтернативными путями:



Это показывает, что неспаренный электрон из $RO^{\cdot}$ соединяется с одним из электронов связи H–Br, а второй же перемещается к атому брома. Так как радикальные реакции всегда включают реорганизацию электронных пар, мы можем выбирать, когда следует указывать происходящее с одним из реактантов, а когда – со всеми. В большинстве примеров в этой книге мы будем указывать движение только в одну сторону.

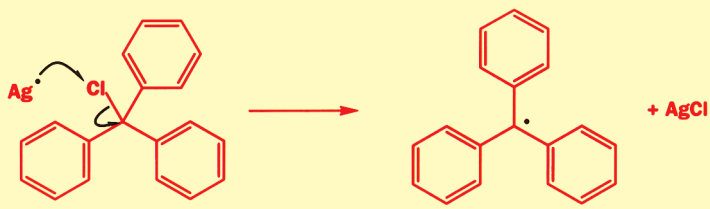
Способность радикалов порождать другие радикалы путем отрыва является ключевым фактором для радикальных цепных реакций, которые обсуждаются далее. Существует важное различие между генерированием радикалов гомолизом и отрывом: гомолиз происходит с молекулой, имеющей спаренные

электроны, с образованием *двух* радикалов; при отрыве радикал взаимодействует с молекулой со спаренными электронами с образованием *одного* нового радикала и одной новой молекулы со спаренными электронами. Радикальный отрыв, следовательно, можно считать реакцией замещения у H и можно провести аналогию с отщеплением протона или даже S_N2-реакцией.

Радикальное замещение имеет принципиальные отличия от S_N1- или S_N2-процессов: *радикальное замещение почти никогда не происходит у атома углерода*. Мы вернемся к радикальному замещению (или отрыву – в зависимости от того, какой атом, H или Br, мы рассматриваем) далее в этой главе.

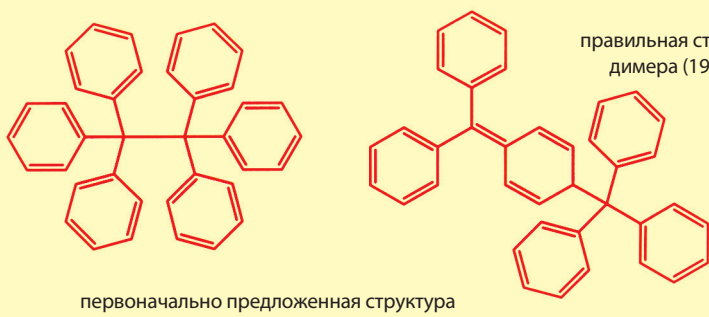
Первые радикалы

Первым зафиксированным радикалом был синтезированный в 1900 г. трифенилметильный радикал, который получали отщеплением $Cl^•$ действием металлического серебра на Ph_3CCl.



относительно стабильный трифенилметильный радикал

Этот радикал относительно стабилен, однако реагирует сам с собой обратимо в растворах. Продуктом димеризации на протяжении 70-ти лет считался гексафенилэтан, пока в 1970 г. с помощью ЯМР не было показано, что в действительности это несимметричный димер.



правильная структура димера (1970 г.)

первоначально предложенная структура трифенилметильного димера (1900 г.)

Радикалы, образованные путем присоединения

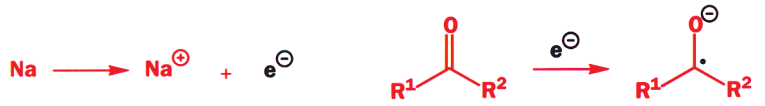
Главной стадией реакции, с которой мы начали эту главу, является образование радикала путем **радикального присоединения**. Радикал $Br^•$ (вспомните, как он образуется путем отрыва $H^•$ от HBr) присоединяется к алкену, давая новый углерод-центрированный радикал. Здесь показан механизм процесса, и мы вновь применяем полустрелки для обозначения движения одного электрона.

радикальное присоединение

Как спин электронов, вовлеченных в химический процесс, так и баланс заряда должны сохраняться. Если реактант несет неспаренный электрон, то и продукт реакции должен его содержать. Присоединение радикала к молекуле со спаренными электронами должно приводить к образованию нового радикала. Таким образом, присоединение радикала есть второй метод генерирования радикалов.

▪ Мы обсудим кетильные радикалы и их реакции далее в этой главе.

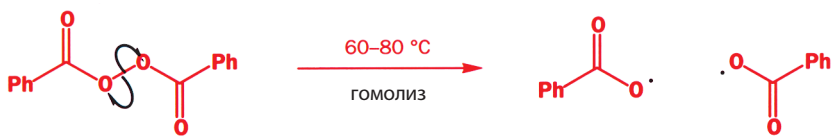
Простейшая реакция радикального присоединения–присоединение одного электрона к молекуле со спаренными электронами. Мы уже встречались с реакциями одноэлектронного восстановления: в реакции Бёрча (гл. 24, т. 2) электрон образуется при растворении металла 1-й группы (обычно натрия) в жидком аммиаке. Металлы 1-й группы служат обычным источником электронов: отдавая свой неспаренный *s*-электрон, они образуют устойчивые ионы M^+. Они могут отдавать свои электроны нескольким классам молекул: например, кетоны могут реагировать с натрием с образованием кетильных радикалов.



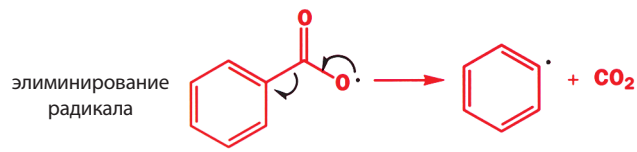
кетильный радикал

Радикалы, образованные в результате гомолитического разрыва слабых связей

Четвертым способом генерирования радикалов является **гомолитический разрыв**. Например, можно вернуться к дибензоилпероксиду – соединению, весьма нестабильному к действию тепла и света из-за легкого протекания гомолиза.



дибензоилпероксид



Бензоильные радикалы – продукты этой реакции – сами оказываются нестабильными и претерпевают разрыв связи C—C с образованием CO_2 и фенильного радикала. Этот гомолитический разрыв связи является реакцией элиминирования – процессом, обратным реакциям радикального присоединения.

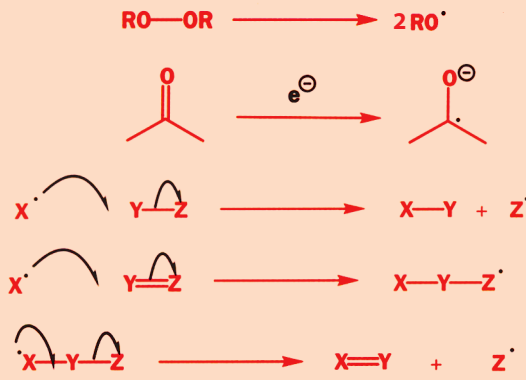
• Основные методы образования радикалов

Радикалы из молекул со спаренными электронами:

- гомолиз слабых σ-связей
- перенос электрона: восстановление (присоединение электрона) и т. п.

Радикалы из других радикалов:

- замещение (отрыв)
- присоединение
- элиминирование (гомолиз)



Большинство радикалов крайне реакционноспособно

Неспаренный электрон «жаждет» найти себе пару. Это означает, что обычно радикалы имеют крайне малые времена жизни, т. е. они не могут существовать долго без вступления в химическую реакцию.

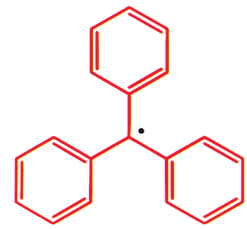
Химики заинтересованы в реакционноспособных радикалах, так как те могут быть использованы для интересных и полезных реакций. Однако прежде чем рассмотривать такие процессы, мы обсудим некоторые радикалы, которые настолько устойчивы, что нам удастся проанализировать факторы, влияющие на их устойчивость.

…Однако некоторые радикалы очень стабильны

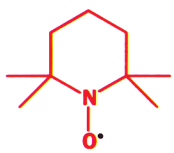
В то время как простые алкильные радикалы имеют крайне короткие времена жизни, ряд других радикалов способен существовать практически без изменений. Такие радикалы называют **стабильными радикалами**. Мы уже упоминали на с. 153 трифенилметильный радикал: это вещество желтого цвета в растворе находится в равновесии со своим димером, однако радикал настолько стабилен, что его содержание в смеси составляет 2–10 %.

Известны также стабильные радикалы с неспаренным электроном на атомах кислорода или азота: три приведенных ниже соединения можно считать стабильными веществами. Первое из них, известное под аббревиатурой TEMPO, доступно в готовом виде и даже может быть возогнано.

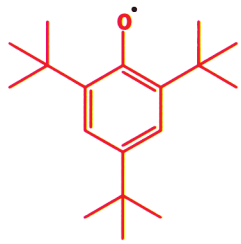
► *Electron celibataire* – это французский термин для обозначения таких «одиноких» («холостых») электронов, «серьезно» ищущих себе партнера.



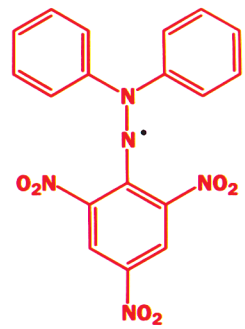
трифенилметильный радикал устойчив в растворе, где он находится в равновесии со своим димером



TEMPO
TEтраМетилПиперидин-N-Оксид, т. пл. 36 – 38 °C



темно-синее вещество, т. пл. 97 °C

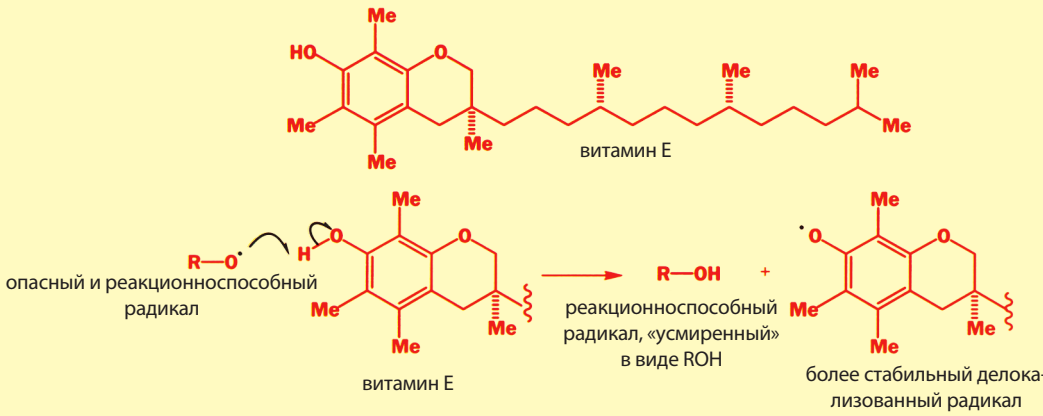


фиолетовые кристаллы

Две причины обусловливают бóльшую устойчивость некоторых радикалов: стерические затруднения и электронная стабилизация. Во всех указанных выше примерах исключительная стабильность радикалов объясняется участием этих обоих факторов. Перед обсуждением устойчивости других радикалов необходимо рассмотреть данные о геометрии и электронном строении радикалов.

Витамин Е «усмиряет» радикалы

Многие молекулы в тканях человека подвержены гомолизу при действии интенсивного света, поэтому организм использует сложную химию для защиты от действия реакционноспособных радикальных продуктов. Витамин Е играет важнейшую роль в «усмирении» этих радикалов: отрыв водорода от фенольного гидроксила приводит к образованию относительно стабильного радикала, который у же не оказывает вредного воздействия на организм.



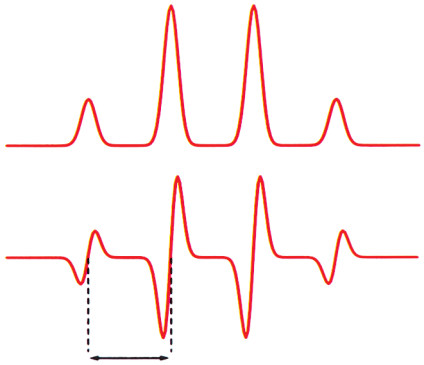
Изучение структуры радикалов: электронный парамагнитный резонанс

Выше на протяжении нескольких страниц мы обсуждали частицы под названием «радикалы» без привлечения каких-либо доказательств их реального существования. В действительности есть способ доказать их существование, а именно: спектроскопический метод под названием **электронный парамагнитный резонанс (ЭПР)** (также называемый в англоязычной литературе электронный спиновый резонанс). ЭПР не только может доказать существование радикалов, но и дает существенную информацию об их структуре.

Неспаренный электрон, как и ядра некоторых элементов, обладает магнитным моментом. Метод ЯМР ^{1}H изучает окружение атома водорода путем исследования разницы в энергиях между двумя состояниями, связанными с двумя возможными ориентациями магнитного момента в магнитном поле; аналогично можно изучать и неспаренные электроны. Магнитный момент электрона гораздо больше, чем протона, поэтому разница в энергиях возможных квантовых состояний для электрона также значительно выше. Это означает, что магнитное поле в спектрометрах ЭПР может быть слабее, чем в спектрометрах ЯМР, обычно около 0,3 Тл. Даже при этом низком поле резонансная частота электрона составляет около 9000 МГц (для сравнения: резонансная частота протона в поле 9,5 Тл составляет 400 МГц; иными словами, спектрометр ЯМР 400 МГц создает магнитное поле в 9,5 Тл).

Между этими двумя методами существует много общего. ЭПР может показать, например, что неспаренный электрон взаимодействует с протонами в радикале. Приведенный далее спектр относится к метильному радикалу ($\dot{C}H_3$). Квартет с соотношением компонентов 1:3:3:1 отвечает тому, что мы должны

ожидать для спинового взаимодействия с тремя эквивалентными протонами. Расщепление в ЭПР измеряется в миллитеслах (или в гауссах: 1 Гс = 0,1 мТл), для метильного радикала константа расщепления (a_H) составляет 2,3 мТл.

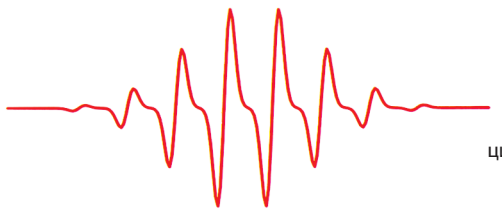


спектр поглощения

спектр ЭПР метильного радикала, записанный как первая производная спектра поглощения

► Обращаем ваше внимание, что исторически спектры ЭПР регистрируют иным образом, чем спектры ЯМР: диаграмма представляет собой первую производную спектра поглощения (такой спектр вы получаете в эксперименте ЯМР).

Сверхтонкое расщепление в ЭПР, отражающее спин-спиновое взаимодействие электрона с магнитными ядрами, может дать много иноформации о радикале. Например, ниже приведено сверхтонкое расщепление циклогептатриенильного радикала. Очевидно, что электрон «видит» все семь протонов кольца, которые оказываются эквивалентными, поэтому можно заключить, что электрон полностью делокализован. Для локализованного радикала мы видели бы несколько разных типов расщепления, что приводило бы к более сложному спектру.

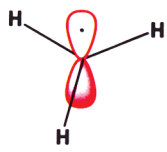


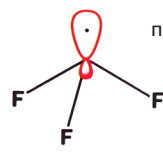
Спектр ЭПР циклогептатриенильного радикала

циклогептатриенильный радикал

Даже относительно простой спектр метильного радикала дает нам много информации об этой частице. Например, значение КСТВ a_H указывает, что радикал должен быть плоским; трифторметильный радикал, напротив, пирамидален. Кислородсодержащие радикалы $^{\cdot}CH_2OH$ и $^{\cdot}CMe_2OH$ имеют строение, среднее между указанными выше.

планарный радикал $CH_3^{\cdot}$





пирамидальный радикал $CF_3^{\cdot}$

► Расчеты, подтверждающие эти выводы, выходят за рамки данной книги.

Радикалы имеют однократно занятые молекулярные орбитали

ЭПР свидетельствует о том, что метильный радикал плоский: следовательно, атом углерода находится в sp^2-гибридизованном состоянии, и неспаренный электрон располагается на p-орбитали. Это можно отразить на диаграмме энергетических уровней (рис. 39.1).

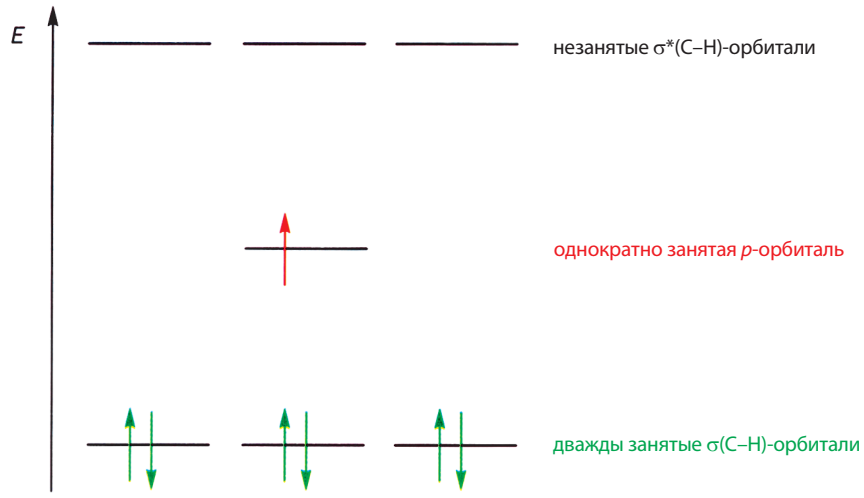


Рис. 39.1. Диаграмма энергетических уровней метильного радикала.

▶ Абсолютные значения в табл. 39.2 определены в газовой фазе, однако относительная стабильность радикалов должна отражать и их стабильность в растворе. Данная таблица приведена лишь для сравнения относительной устойчивости различных радикалов.

Таблица 39.2

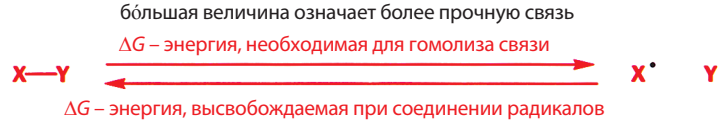
Связь	Энергия диссоциации, кДж/моль
CH_3–H	439
$MeCH_2$–H	423
Me_2CH–H	410
Me_3C–H	397
HC≡C–H	544
H_2C=CH–H	431
Ph–H	464
H_2C=CH–CH_2–H	364
$PhCH_2$–H	372
RCO–H	364
EtOCHMe–H	385
N≡CCH_2–H	360
$MeCOCH_2$–H	385

В гл. 4 (т. 1) мы говорили о ВЗМО (высшая занятая молекулярная орбиталь) и НСМО (низшая свободная молекулярная орбиталь) органических молекул. Радикал $CH_3^{\cdot}$ (как и все радикалы) имеет также орбиталь, содержащую один электрон, которая называется **однократно занятой молекулярной орбиталью (ОЗМО)**.

Как и для всех молекул, именно энергия электронов на молекулярных орбиталях радикала определяет его стабильность. Любое взаимодействие, которое понижает уровень энергии занятых МО, повышает стабильность радикала (другими словами, понижает реакционную способность). Прежде чем применять диаграмму энергетических уровней метильного радикала для объяснения устойчивости радикалов, необходимо рассмотреть некоторые экспериментальные данные о стабильности различных радикалов.

Стабильность радикалов

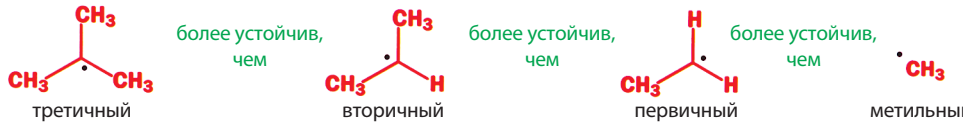
На с. 150 мы использовали энергии связей для оценки возможности гомолиза под действием тепла или света. Так как эти значения могут сказать нам о легкости образования радикала, они могут также быть полезны в оценке стабильности образующихся радикалов.



бóльшая величина означает бóльшую энергию (меньшую стабильность) радикала

Это, в частности, верно при сравнении прочности связей между одинаковыми атомами, например углеродом и водородом, в разных молекулах (см. табл. 39.2).

Несколько простых закономерностей понятны. Например, прочность связи C–H **уменьшается в R–H в ряду R = первичный, вторичный, третичный.** Следовательно, третичные алкильные радикалы наиболее стабильны, а метильный радикал наименее стабилен.



третичный — вторичный — первичный — метильный

Связь C–H по соседству с сопряженной группой, такой, как аллильная или бензильная, слабая, поэтому аллильные и бензильные радикалы более стабильны. Однако связи C–H при алкинильной, алкенильной и арильной группах прочные.

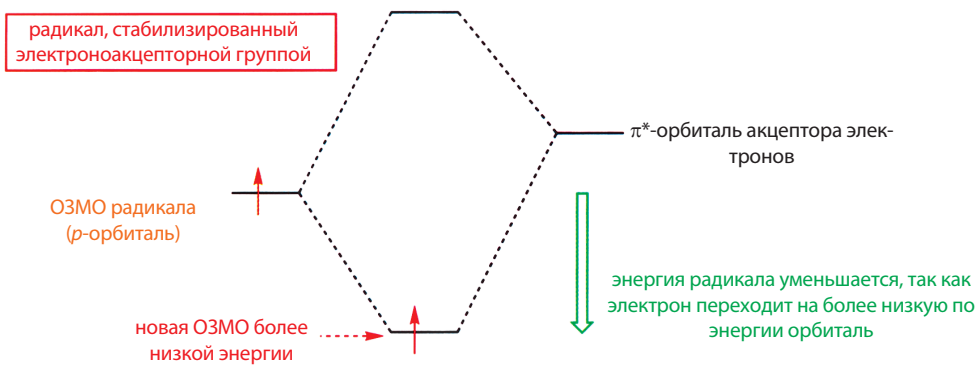
Соседние функциональные группы ослабляют связь C–H: радикалы при карбонильной, нитрильной и сложноэфирной группах, а также центрированные на карбонильном атоме углерода более устойчивы, чем даже третичные алкильные радикалы.

радикалы, стабилизированные функциональными группами

В данном случае неважно, какой электронный эффект проявляет функциональная группа: и доноры, и акцепторы электронов стабилизируют радикал. Мы можем это объяснить, если посмотрим, как различные группы взаимодействуют с радикальным центром.

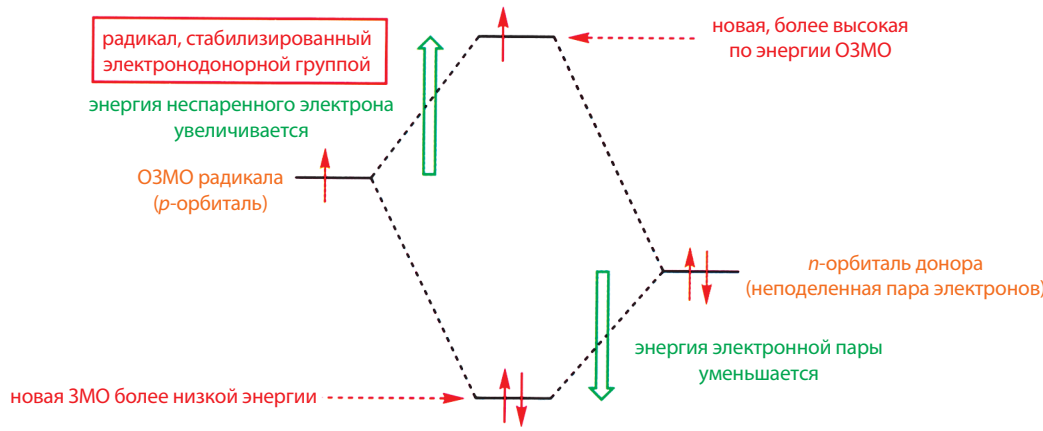
Радикалы стабилизируются сопряженными, акцепторными и донорными группами

Сначала обсудим, как радикальный центр взаимодействует с соседней электроноакцепторной группой. Группы типа C=O или C≡N являются электроноакцепторными, так как они обладают низколежащими пустыми π*-орбиталями. При перекрывании этих орбиталей с ОЗМО (обычно это *p*-орбиталь) образуются две новые орбитали. Один электрон (занимавший ранее ОЗМО) занимает новую ОЗМО, которая имеет энергию меньшую, чем старая ОЗМО, соответственно, радикал стабилизируется, так как электрон понижает свою энергию.



Теперь можно проанализировать, что происходит, когда радикал взаимодействует с электронодонорной группой (например, RO). Эфирный атом кислорода имеет высоколежащие занятые *n*-орбитали – неподеленные электронные

пары. Взаимодействие с ОЗМО также дает две новые МО. Система обладает тремя электронами для заполнения МО. В данном случае новая ОЗМО выше по энергии по сравнению с исходной, но энергия новой *n*-орбитали ниже. Поскольку два электрона понижают свою энергию и только один повышает, происходит общая стабилизация системы, даже при том, что новая ОЗМО по энергии выше, чем исходная. Далее мы увидим, как повышенная энергия ОЗМО влияет на реакционную способность.



В гл. 17 (т. 1) мы видели, как электроны связей **С–Н стабилизируют катионы**; они также стабилизируют и радикалы, поэтому третичные алкильные радикалы устойчивее первичных.

Сопряжение также эффективно стабилизирует радикалы. Из данных ЭПР (с.157) мы уже знаем, что радикал при двойной связи делокализован. То, что такие системы более стабильны, следует из данных энергий диссоциации связей С–Н аллильных и бензильных систем.

- **Все, что может стабилизировать анион или катион, также стабилизирует и радикал:**
  - электроноакцепторные группы,
  - электронодонорные группы (включая алкильные группы со связями С–Н),
  - сопряженные группы.

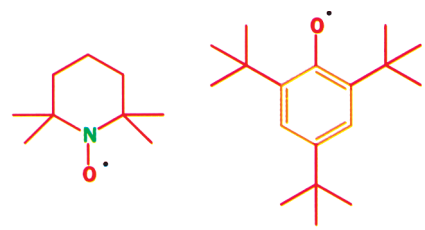
Стерические препятствия уменьшают реакционную способность радикалов

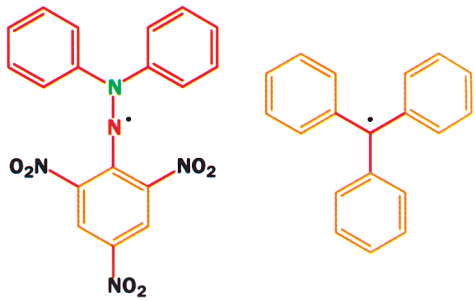
Несколько достаточно устойчивых (стабильных) радикалов было приведено на с. 155, некоторые из них могут быть даже выделены и очищены. Теперь вы можете, по крайней мере частично, объяснить их особенную устойчивость: два из них имеют соседние электронодонорные группы, а один – электроноакцеепторную; кроме того, три являются при этом сопряженными.

► Как вы уже видели, и электроноакцепторные, и электронодонорные группы стабилизируют радикалы. Некоторые радикалы стабилизированы одновременно и электроноакцепторными, и электронодонорными группами.

Некоторые стабильные радикалы

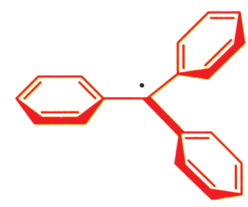
электронодонорные группы обозначены зеленым цветом, электроноакцепторные группы – черным цветом, а сопряженные группы – оранжевым цветом



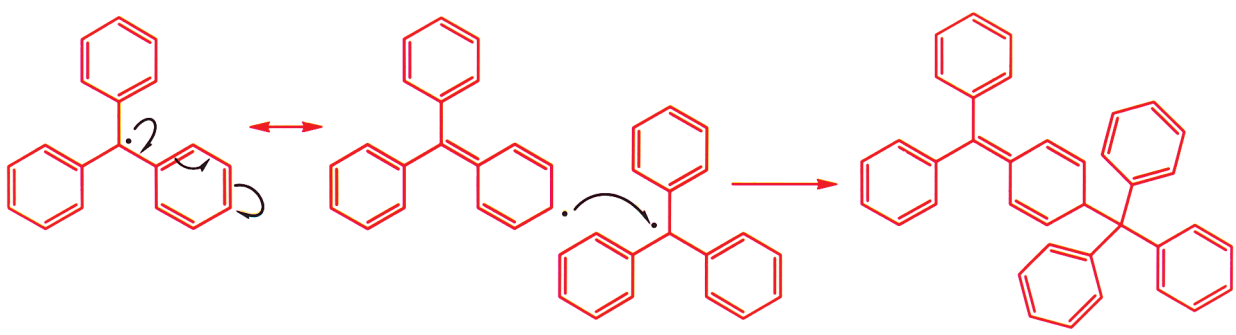


Однако электронные факторы сами по себе явно недостаточны для объяснения устойчивости всех четырех радикалов, так как два радикала, приведенные на полях, оба должны иметь ту же электронную стабилизацию, что и первые два из показанных выше, но они более реакционноспособны.

В действительности устойчивость трифенилметильного радикала связана больше со стерическими, чем с электронными факторами. Данные рентгеноструктурного анализа показывают, что три фенильных кольца в молекуле не копланарны, а скручены наподобие пропеллера с углами около 30°. Это означает, что делокализация в радикале меньше, чем в идеале (из данных ЭПР известно, что определенная делокализация существует), но больше, чем в случае дифенилметильного и даже бензильного радикалов.



Но этот радикал гораздо стабильнее обоих аналогов. Это объясняется тем, что центральный атом углерода, несущий максимум спиновой плотности, стерически экранирован скрученными фенильными группами, что делает его малодоступным. Поэтому, когда радикал димеризуется, реакция происходит через наименее стерически загруженный атом углерода.



Дополнительные доказательства роли стерических факторов в стабилизации радикалов можно найти в химии производных трифенилметана, содержащих *орто*-заместители. При таких группах арильные группы поворачиваются еще больше (до 50° и более), понижая тем самым степень электронной стабилизации, происходящей по механизму делокализации. Однако такие *орто*-замещенные радикалы более стабильны, чем радикал трифенилметил, – налицо проявление стерического эффекта. Оставшаяся часть данной главы будет посвящена реакционной способности радикалов: мы увидим, что указанные эффекты – электронная стабилизация и стерическое экранирование – являются важнейшими факторами, контролирующими такие реакции.

Как реагируют радикалы?

Реакционноспособный радикал либо может найти другой радикал и рекомбинировать с образованием молекулы со спаренными электронами (или

нескольких таких молекул), либо способен прореагировать с молекулой со спаренными электронами, что приведет к образованию нового радикала. Оба пути возможны, и мы встретим ниже такие примеры. Третья возможность заключается в мономолекулярном распаде с образованием нового радикала и молекулы со спаренными электронами.

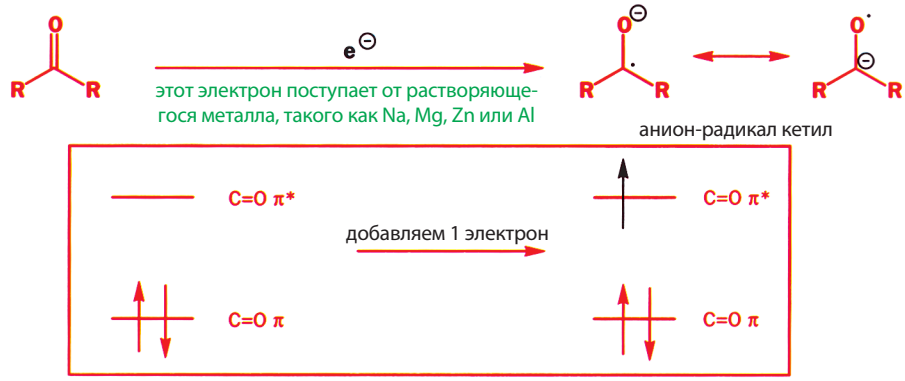
- **Три возможности**
  - Радикал + радикал ⟶ молекула со спаренными электронами
  - Радикал + молекула со спаренными электронами ⟶ новый радикал + новая молекула со спаренными электронами
  - Радикал ⟶ новый радикал + молекула со спаренными электронами

Реакции типа радикал–радикал

С точки зрения энергии, высвобождающейся при спаривании двух электронов, можно предполагать, что такие реакции должны быть более распространенными, чем реакции радикалов с молекулами со спаренными электронами, так как в последнем случае не происходит полного спаривания. Реакции радикалов с радикалами, несомненно, происходят, но они не относятся к наиболее важным радикальным процессам. Причину этого мы скоро увидим, а пока предлагаем вам несколько примеров.

Образование пинаконов (пинаконовое сдваивание) – димеризация радикалов

Как мы отмечали на с. 155, одним из путей генерирования радикалов является присоединение электрона к молекуле со спаренными электронами. К числу соединений, способных вступать в такие реакции, относятся системы с низколежащими разрыхлящими орбиталями, особенно ароматические и карбонильные соединения. Анион-радикал, полученный присоединением электрона к кетону, носит название **кетил**. Неспаренный электрон располагается на π*-орбитали, поэтому мы можем изображать кетил с радикальным центром на атоме кислорода или углерода, при этом анион будет находиться на соседнем атоме.

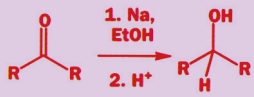


Дальнейшее поведение кетила зависит от природы растворителя, в котором он генерирован. В протонных растворителях (например, в этаноле) кетил протонируется и затем принимает еще один электрон от металла (обычно, натрия). Полученный в результате алкоголят протонируется добавляемой в конце реакции кислотой с образованием спирта.

▸

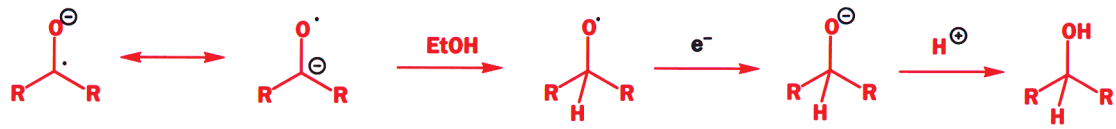
Реакция восстановления карбонильных соединений в спирты действием натрия в спирте, известная как **восстановление по Буво–Блану**, была вытеснена более удобными гидридными восстановителями –алюмогидридами и борогидридами. Пример такого восстановления был приведен в гл. 33, где обсуждалась связь конформации и реакционной способности циклогексанов.

Общая схема:



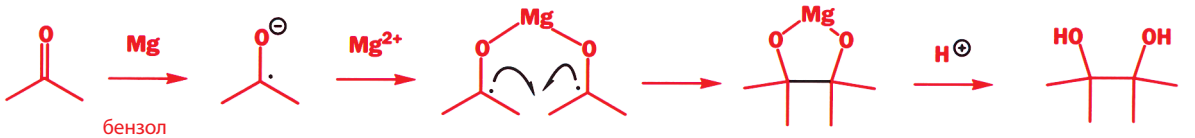
Следует отметить, что в этой реакции используется натрий в спирте, а не алкоголят металла, который является основным продуктом после растворения натрия. Важно, чтобы натрий *растворялся* в процессе восстановления, так как именно при этом образуются свободные электроны.

Реакция анион-радикала кетила в протонных растворителях



В апротонных растворителях, таких как бензол или эфир, концентрация кетильных радикалов увеличивается значительно, так что они могут начать димеризоваться. С одной стороны, это процесс рекомбинации радикалов, но, с другой, это еще и реакция аниона с анионом. Почему же электростатическое отталкивание анионов не препятствует их сближению? Ключевой момент процесса заключается в использовании металлов типа магния или алюминия, которые образуют сильные ковалентные связи металл – кислород и за счет этого способны координировать более одного кетила одновременно. Как только два кетила оказываются связанными с одним атомом металла, они быстро объединяются.

Пинаконовая димеризация ацетона
(реакция кетильных радикалов в углеводородах)



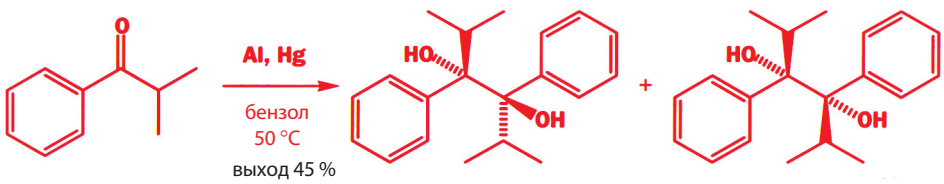
бензол
80 °C

продуктом является диол,
известный как пинакон

выход 43–50 %

Данный пример показывает, что димеризация ацетона приводит к диолу (2,3-диметилбутан-2,3-диолу) с тривиальным названием пинакон, которое дало название всем подобным реакциям кетонов. Иногда при пинаконовом сдваивании образуются новые хиральные центры: например, в приведенном ниже примере получаются два диастереомерных диола в соотношении 60 : 40. Если вам необходимо получить единственный диастереомер диола, то используйте другие реакции!

▪ Лучше всего использовать один из методов, описанных в гл. 34 (т. 2), которая посвящена диастереоселективности.



анти-диастереомер,
60 % в смеси

син-диастереомер
40 % в смеси

Бензофенон как индикатор качества очистки ТГФ

Вы уже знаете, что ТГФ является важным органическим растворителем для проведения низкотемпературных реакций в инертной атмосфере. Однако у него есть существенный недостаток: он крайне гигроскопичен, а при проведении многих реакций требуется ТГФ, абсолютно свободный от влаги. Поэтому ТГФ часто прямо перед реакцией перегоняют над металлическим натрием, который реагирует со следами воды в растворителе. Однако необходим некий индикатор, который мог бы показывать, что ТФГ ДЕЙСТВИТЕЛЬНО сухой и натрий можно не добавлять. Таким индикатором служит кетон под названием бензофенон.

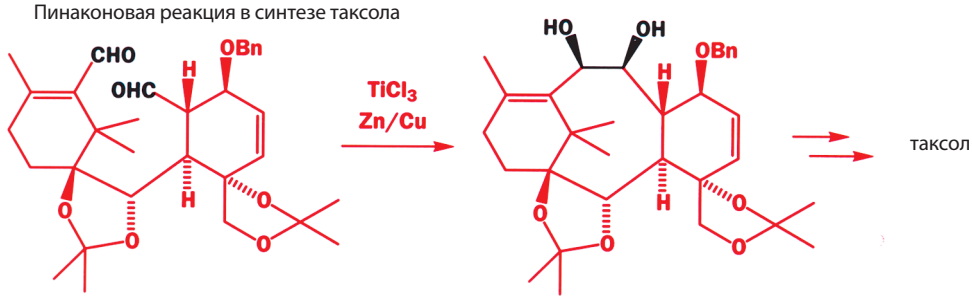
бензофенон

высокоделокализованный, пространственно затрудненный фиолетовый анион-радикал кетил

Когда ТГФ становится абсолютным, раствор, содержащий бензофенон и натрий, становится ярко-фиолетовым. Этот цвет обусловлен кетилом бензофенона, образование которого уже не является для вас загадкой. Должно быть также понятно, что этот кетил, будучи стабилизированным благодаря сопряжению и пространственно затрудненным, является стабильным (долгоживущим). Он не подвергается пинаконовой димеризации (как мы указывали выше, натрий не относится к металлам, обычно применяемым для этой реакции). Однако при наличии влаги кетил быстро «гасится» с образованием бесцветного алкоголята. И только после удаление всей воды цвет раствора вновь становится ярко-фиолетовым.

В случае соединений с двумя карбонильными группами пинаконовая реакция может проходить внутримолекулярно. Например, ключевой стадией одного из первых синтезов таксола (важный противораковый препарат) была внутримолекулярная пинаконовая реакция в присутствии титана как источника электронов.

Пинаконовая реакция в синтезе таксола

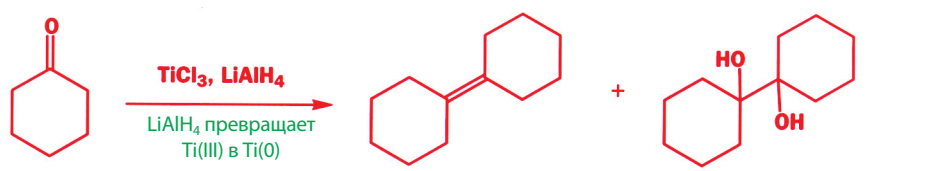


Металлический титан, служащий источником электронов, получался в процессе реакции путем восстановления $TiCl_3$ с помощью цинк-медной пары. В действительности, это необычная реакция, поскольку, как мы увидим в следующем разделе, пинаконовая реакция с использованием титана приводит не к диолам, а к алкенам.

Титан способствует пинаконовому сдваиванию и дезоксигенирует продукт: реакция Мак-Марри

Титан может быть использован как источник электронов в пинаконовой реакции. При проведении процесса при низких температурах и малых временах можно получать диолы (пример см. выше). Однако в отличие от магния и алюминия титан может реагировать дальше с образующимся диолом, что приводит к получению алкенов. Эта реакция известна под названием **реакция Мак-Марри** (по имени ее автора).

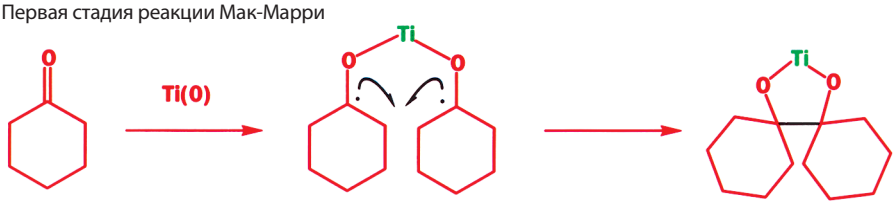
Реакция Мак-Марри в случае циклогексанона



Заметим, что нульвалентный титан, служащий источником электронов в этой реакции, получается в ходе самого процесса путем восстановления соли Ti(III) (обычно $TiCl_3$) с помощью таких восстановителей, как $LiAlH_4$ или Zn/Cu. Реакция не происходит при использовании порошкообразного титана.

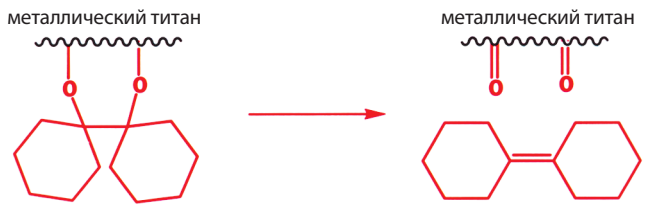
Считается, что реакция Мак-Марри протекает как двухстадийный процесс и включает на первом этапе пинаконовое сочетание радикалов. Доказательством такого течения процесса служит тот факт, что из реакционной смеси при определенных условиях можно выделить пинаконовые продукты (диолы, см. выше синтез таксола).

Первая стадия реакции Мак-Марри



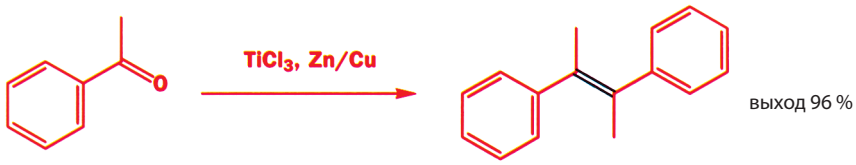
Далее Ti(0) дезоксигенирует диол по механизму, до конца еще не известному. Считается, что этот процесс включает связывание диола на поверхности частиц Ti(0), которые образуются при восстановлении $TiCl_3$.

Вторая стадия реакции Мак-Марри:
дезоксигенирование на поверхности частицы Ti(0)



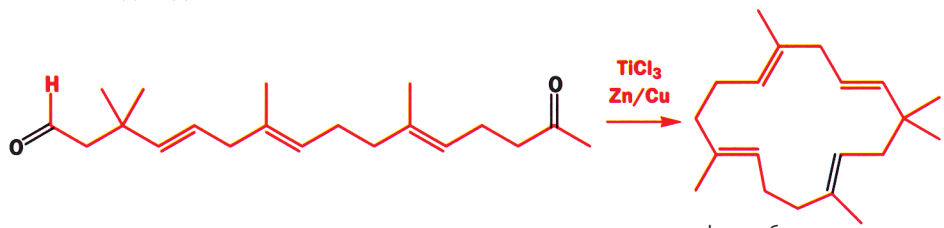
▪ Убедительное доказательство того, что процесс протекает именно на поверхности, приведено в статье самого Мак-Марри, *Accounts of Chemical Research*, 1983, 405.

Конечно, вы разочарованы недоказанностью механизма реакции. К сожалению, пока еще никто не может сказать, как именно она происходит. Тем не менее реакция Мак-Марри является очень удобным методом получения тетразамещенных алкенов, тем более что других эффективных подходов совсем немного. Однако следует отметить, что получающийся алкен должен быть симметричным (т. е. иметь одинаковый набор заместителей у обоих атомов углерода двойной связи), так как реакция Мак-Марри между разными кетонами редко приводит к удовлетворительным результатам.



▪ На с. 164 мы встретились с примером использования того же реагента для получения 8-членного цикла в результате внутримолекулярной пинаконовой реакции. Вспомните, что средние циклы (с размером от 7 до 13) необычно трудно получить с помощью традиционных реакций циклизации, причины этого обсуждаются в гл. 18 (т. 2) и 42.

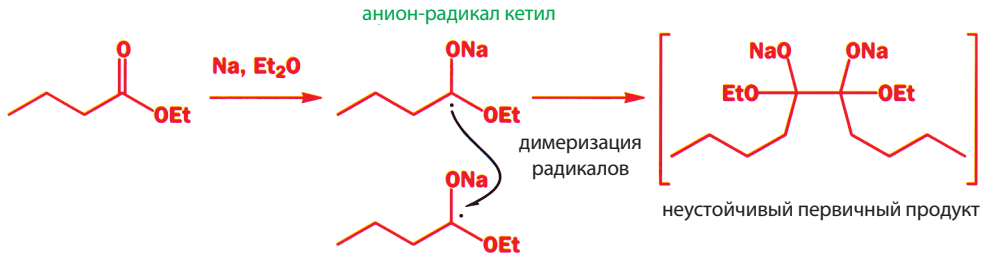
Реакция Мак-Марри отлично зарекомендовала себя во внутримолекулярном варианте и стала однм из удачных методов синтеза циклических алкенов, особенно в тех случаях, когда цикл относится к средним или большим циклам (от восьми атомов). Например, природное соединение флексибилин, содержащее 15-членный цикл, было получено циклизацией показанного 15-кетоальдегида.



флексибилен

Сложные эфиры могут претерпевать сдваивание пинаконового типа: ацилоиновая конденсация

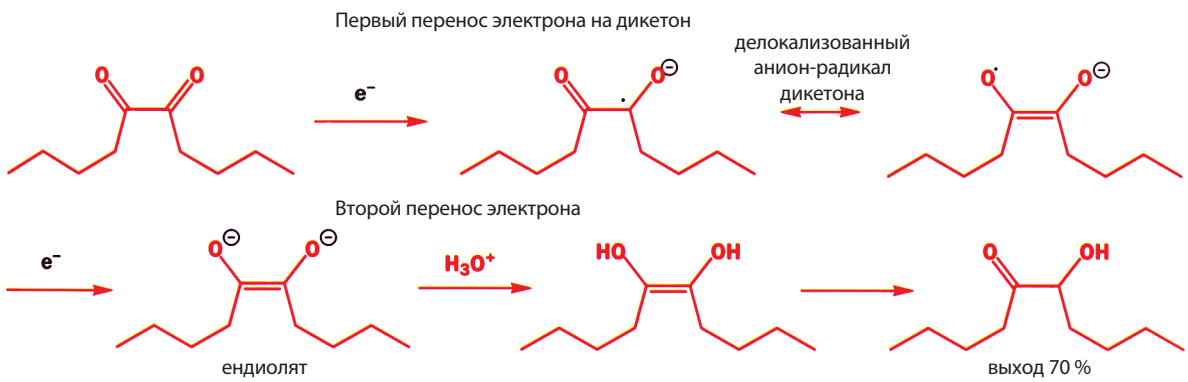
Мы познакомились с реакцией Мак-Марри на примерах альдегидов и кетонов. Может ли это происходить со сложными эфирами? Вполне возможно, что из эфира может получаться анион-радикал типа кетила, который далее способен димеризоваться. Так и происходит в действительности.



Продукт димеризации, напоминающий тетраэдрический интермедиат реакции присоединения к карбонильной группе, превращается далее в дикетон.

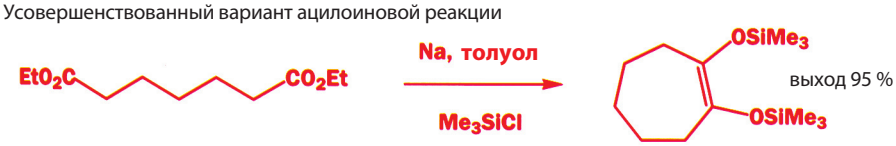
Дикетон сохраняет способность к дальнейшему восстановлению. В действительности 1,2-дикетоны по сравнению в кетонами более реакционноспособны по отношению к нуклеофилам и восстановителям, так как π*-орбитали дикетонов лежат ниже по энергии. Поэтому далее происходит присоединение двух электронов с образованием так называемого **ендиолята**.

При обработке реакционной смеси кислотой дианион дважды протонируется с образованием енола α-гидроксикетона, который и является конечным продуктом ацилоиновой реакции. Выход в представленном ниже примере составляет 70 %. Однако во многих других случаях хорошему протеканию ацилоиновой реакции препятствует большое количество побочных продуктов, появление которых обусловлено высокой реакционной способностью ендиолята. Этот интермедиат крайне нуклеофилен, при этом может образоваться в присутствии крайне электрофильного дикетона. Кроме того, диолят является основанием, поэтому способен катализировать конкурирующую кондесацию Кляйзена эфира, который восстанавливают.

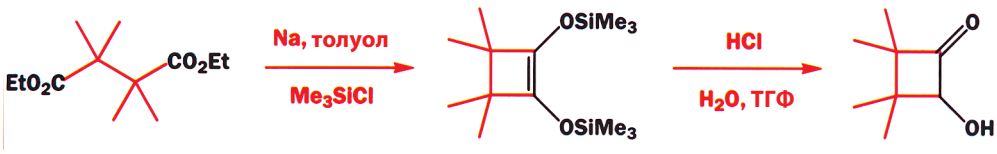


Для решения этой проблемы используют триметилсилилхлорид, добавляя его к исходным компонентам. Это соединение силилирует ендиолят сразу при его образовании, и таким образом продуктом ацилоиновой конденсации становится биссилиловый эфир.

Усовершенствованный вариант ацилоиновой реакции



Обычно силиловые эфиры не являются конечными продуктами, но они легко могут быть выделены и затем гидролизованы в α-гидроксикетоны водной кислотой. В таком улучшенном варианте можно успешно получать даже четырехчленные циклы.



Не случайно в двух последних примерах показано получение циклических соединений по ацилоиновой конденсации. Это действительно мощный метод синтеза циклов с размером от четырех и более. Причина такого успеха обусловлена тем, что энергия, выигрываемая на стадии сдваивания радикалов, с избытком компенсирует энергию напряжения, которая может возникать при образовании цикла.

Пинаконовое сдваивание, ацилоиновая конденсация и реакция Мак-Марри являются исключением

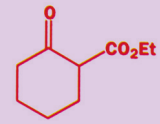
Выше мы уже говорили о том, что этот тип реакций радикалов, димеризация, не является распространенным. Большинство радикалов слишком реакционноспособны, чтобы реагировать друг с другом! Это может звучать не очень логично, однако причина состоит в том, что высокореакционноспособные частицы неселективны в отношении выбора субстрата для реакции.

Несмотря на то что для радикалов энергетически может быть выгодным найти другой радикал и рекомбинировать, они гораздо охотнее взаимодействуют с молекулами растворителя или молекулами других соединений, присутствующими в реакциооной смеси, чем с другими радикалами. Реакционноспособные радикалы присутствуют в растворе в очень малых концентрациях, поэтому и вероятность столкновения двух радикалов крайне мала. Гораздо более растпространенными являются атаки радикалов на молекулы со спаренными электронами. Поскольку в результате этих реакций также образуются радикалы, это дает возможность протекания цепных радикальных реакций.

Радикальные цепные реакции

При рассмотрении путей образования радикалов мы уже видели, как они могут реагировать. Фактически мы уже встречались (хотя и кратко) с каждой стадией механизма рассмотренной ранее реакции.

▸ В отсутствие Me_3SiCl **основным продуктов** этой реакции становится циклический кетоэфир, который является продуктом конденсации Дикмана исходного диэфира (гл. 28, т. 2).



▪ В гл. 8 (т. 1) обсуждалась проблема напряженности циклов. Необходимо помнить, что не только малые циклы (трех- и четырехчленные) относятся к напряженным, но и средние (от 8 до 13) тоже

▪ Это известно как **принцип реакционная способность – селективность** (см. гл. 41).

▸ Радикалы можно образно назвать налетчиками типа «разбей-и-схвати» (smash-and-grab). Они разбивают стекло первого попавшегося на глаза магазина и убегают с ювелирнами изделиями, лежавшими на витрине. Ионы в растворе можно сравнить с «тайными (осторожными) взломщиками». Они изучают все дома, выбирают наиболее уязвимый, затем аккуратно проникают в комнату, в которой, как они знают, хранятся бесценные полотна.

Рассмотрим теперь каждую стадию последовательно и детально.

1. Диалкилпероксид гомолизуется (под действием тепла или света) с образованием двух алкокси-радикалов.

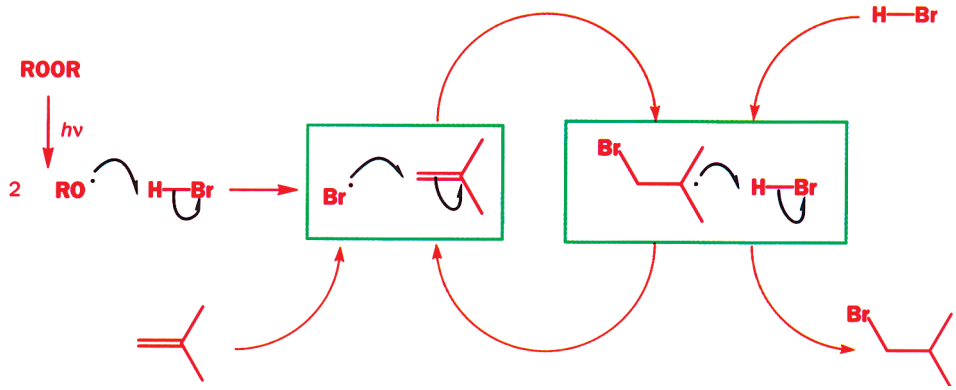
2. RO· отрывает H от молекулы HBr (радикальное замещение брома) с образованием Br·.

3. Br· присоединяется к изобутилену с образованием углерод-центрированного радикала.

4. Углерод-центрированный радикал отрывает атом водорода от HBr с образованием конечного продукта и регенерацией Br·, который далее реагирует со следующей молекулой алкена.

Общая схема реакции может быть удобно представлена в виде циклического процесса:

Цепная радикальная реакция: присоединение HBr к изобутилену



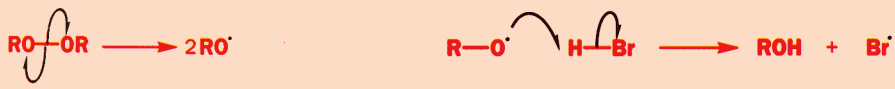
На каждой циклической стадии один радикал расходуется и один новый рождается. Поэтому реакции такого типа называют **цепными радикальными реакциями**. Обе стадии цикла, которые поддерживают цепную реакцию, называют **стадиями (реакциями) продолжения (роста) цепи**. Только одна молекула пероксидного **инициатора** требуется для образования большого числа молекул продукта, поэтому для протекания реакции с хорошими выходами пероксид требуется лишь в каталитических количествах (около 10 мол. %).

При уменьшении концентрации инициатора менее 10 мол. % выход снижается. Проблема заключается в том, что цепная реакция не эффективна на 100 %. По причине низкой концентрации радикалов их реакции друг с другом редки, однако они все-таки происходят, что приводит к необходимости добавления дополнительного количества пероксида для начала новых цепей.

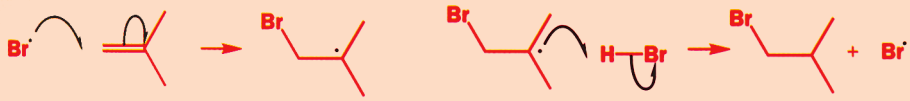
Возможные радикал-радикальные реакции обрыва цепи

Подобные реакции называют **реакциями обрыва цепи**. Они представляют собой важный фактор протекания любой цепной реакции, так как без обрыва цепи реакция стала бы неконтролируемой.

- **Цепная радикальная реакция состоит из следующих стадий:**
  - Стадии **инициирования**



  - Стадии **роста цепи**



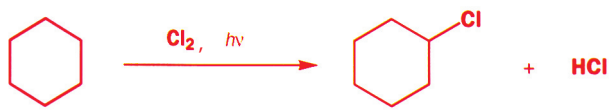
  - Стадии **обрыва цепи**

Селективность цепных радикальных реакций

В ранее рассмотренных радикал-радикальных реакциях никогда не возникал вопрос, что с чем будет регировать, так как образовывался только один тип радикалов, которые димеризовались в одинаковые пары. Посмотрите на цепную реакцию – здесь мы видим три типа радикалов: $Br^{\cdot}$, $BrCH_2Me_2CH^{\cdot}$, $RO^{\cdot}$, причем все они реагируют специфично только с одним типом партнера, имеющего спаренные электроны: $Br^{\cdot}$ с алкеном, а $BrCH_2Me_2CH^{\cdot}$ и $RO^{\cdot}$ с HBr. Необходимо понимать факторы, которые управляют этой хемоселективностью. Для этого нам следует посмотреть на другую радикальную реакцию, где хемоселективность и регионселективность можно *измерять*.

Хлорирование алканов

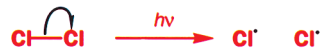
Алканы реагируют с хлором с образованием алкилхлоридов. Например, в реакции циклогексана с газообразным хлором под действием света образуются циклогексилхлорид и хлороводород.



Этот тип реакций важен в промышленном плане, так как позволяет получать из алканов соединения с функциональными группами, что случается редко. Как можно догадаться, протекание этой реакции на свету показывает, что это также один из примеров радикальных процессов. Как и в случае радикального присоединения HBr, мы можем выделить стадии инициирования, роста цепи и обрыва цепи.

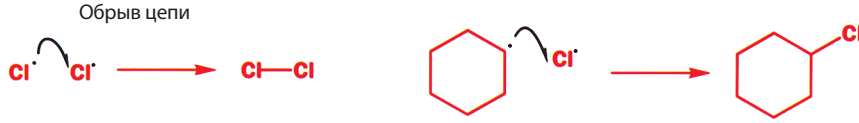
► Мы уже рассмотрели два объяснения, почему радикал $Br^{\cdot}$ присоединяется к алкену с указанной регионселективностью, давая первичный алкилбромид, тогда как полярное присоединение HBr к алкену давало бы третичный алкилбромид: во-первых, незамещенный конец алкена является стерически менее затрудненным; во-вторых, образующийся третичный радикал более стабилен, чем первичный. На самом деле среди галогенидов водорода только HBr может присоединяться к алкенам таким образом, HCl и HI способны присоединяться только по полярному механизму. На вопрос, почему это так, мы также должны найти ответ.

Инициирование



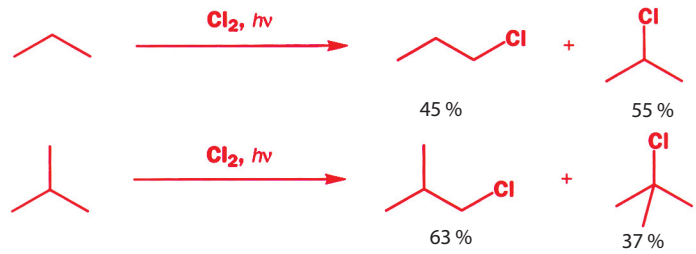
Рост цепи

Обрыв цепи



В этом случае обрыв цепи гораздо менее существенен по сравнению с предыдущим примером. Типичная цепная реакция может продолжаться до 10^6 циклов на каждый акт образования радикалов (фотолиз молекулы хлора). Поэтому будьте внимательны: реакция может приводить к взрыву при проведении на солнечном свету.

В случае отрыва атома водорода радикалом хлора от циклогексана образуется только один продукт, так как все 12 атомов водорода в субстрате эквивалентны. В общем случае для алканов это не так, тогда образуется смесь алкилхлоридов. Например, при хлорировании пропана получают смесь алкилхлоридов, состоящую из 45 % 1-хлорпропана и 55 % 2-хлорпропана. Изобутан при хлорировании образует 63 % изобутилхлорида и 37 % *трет*-бутилхлорида.



Как можно объяснить соотношение между образующимися продуктами? Для этого надо рассмотреть относительную стабильность радикалов, вовлеченных в реакцию, и прочность связей, которые разрываются и образуются. Сначала рассмотрим хлорирование пропана. Хлор-радикал, образующийся при фотолизе, может отнимать либо первичный атом водорода, находящийся у конца молекулы, либо вторичный атом водорода, расположенный посредине. Для первого процесса энергии приведены в табл. 39.3.

▪ Эти энергии связей приведены в табл. 39.1 и 39.2

Таблица 39.3

Первый процесс:

	ΔH, кДж/моль
Образование одной связи H–Cl	–431
Разрыв одной связи первичный C–H	+423
Сумма	–8

Для второго процесса энергии приведены в табл. 39.4.

Таблица 39.4

Второй процесс:

	ΔH, кДж/моль
Образование одной связи H–Cl	–431
Разрыв одной связи	+410
вторичный C–H	–21
Сумма	

Отрыв вторичного атома водорода более экзотермичен, чем отрыв первичного атома водорода, по следующим причинам: вторичные связи C–H слабее первичных, и вторичный радикал устойчивее первичного. Поэтому мы должны получить больше 2-хлорпропана, чем 1-хлорпропана. Однако в этом случае действует еще один фактор: в пропане присутствуют шесть первичных атомов водорода и только два вторичных, поэтому относительная реакционная способность первичного и вторичного положений отличается от соотношения изомерных продуктов. Этот статистический фактор проявляется в еще большей степени во втором примере – реакции хлорирования изобутана. В этом случае надо провести выбор между образованием третичного (табл. 39.5) и первичного (табл. 39.6) радикалов.

Таблица 39.5

Отрыв первичного атома водорода:

	ΔH, кДж/моль
Образование одной связи H–Cl	–431
Разрыв одной связи	+423
первичный C–H	–8
Сумма	

Таблица 39.6

Отрыв третичного атома водорода:

	ΔH, кДж/моль
Образование одной связи H–Cl	–431
Разрыв одной связи	+397
третичный C–H	–34
Сумма	

Образование третичного радикала более экзотермично, однако в продуктах содержание первичного алкилгалогенида больше, чем третичного. Но если принять во внимание соотношение между первичными и третичными атомами водорода, равное 9:1, то относительные реакционные способности, определенные экспериментально, становятся следующими:

Соотношение продуктов (третичный : первичный)	37 : 63
Число атомов водорода (третичные : первичные)	1 : 9
Относительная реакционная способность связей C–H (третичная : первичная)	37/1 : 63/9=37 : 7= *приблизительно* 5 : 1

• Энергия связи ВСЕГДА важна в радикальных реакциях

Приведенные реакции иллюстрируют важный для радикальных реакций момент: основной фактор, влияющий на селективность, – это прочность связей, которые разрываются и образуются.

Скорость атаки $Cl^{\cdot}$ на третичную связь C–H, следовательно, в 5 раз больше, чем скорость атаки $Cl^{\cdot}$ на первичную связь C–H. Мы объяснили это тем, что образование третичного радикала более экзотермично, чем образование первичного. Однако скорость реакции определяется не ΔH реакции, а **энергией активации** реакции; иными словами, энергией, необходимой для достижения переходного состояния. При этом мы можем оперировать устойчивостью образующихся радикалов для оценки устойчивости переходных состояний, так как переходное состояние должно иметь значительный радикальный характер.

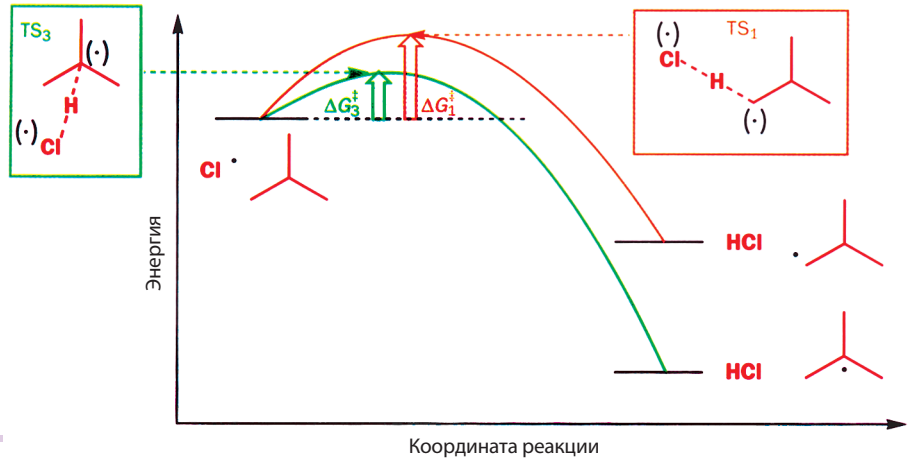


Рис. 39.2. Энергетический профиль реакции хлорирования изобутана.

Энергетическая диаграмма (рис. 39.2) иллюстрирует эти рассуждения. По ходу движения в сторону продуктов реакции реагенты ($Cl^{\cdot}$ и изобутан) проходят через переходное состояние (TS_1 для образования первичного радикала и TS_3 для образования третичного), в котором радикальная плотность исходного $Cl^{\cdot}$ распределена между центрами на атомах Cl и C. Повышенная стабильность третичного радикала по сравнению с первичным отражается на энергиях переходных состояний, хотя и в меньшей степени: радикал, в котором спиновая плотность распределена между Cl и третичным углеродом, является более устойчивым по сравнению со своим первичным аналогом.

Следовательно, переходное состояние TS_3 для реакции третичной связи C–H ниже по энергии, чем переходное состояние TS_1 для реакции первичной связи C–H. Другими словами, энергия активации $\Delta G_3^{\ddagger}$ меньше, чем $\Delta G_1^{\ddagger}$, поэтому реакция при третичной связи C–H является более быстрой.

► Всегда следует помнить, что энергия связи может применяться только к оценки селективности радикальной реакции. Как мы вскоре увидим, это не единственный фактор. Действительно, мы уже встречались с ролью *стерического фактора* в реакции присоединения $Br^{\cdot}$ к менее замещенному концу двойной связи. Далее мы увидим, что *граничные орбитали* также можно использовать для определения селективности.

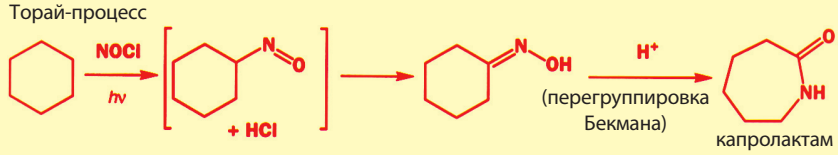
▪ Символ (•) используется для обозначения частичного радикального характера, т. е. радикала, частично центрированного на данном атоме. Аналогично символы (–) и (+) используются, чтобы показать, что заряд распределен между несколькими атомами.

► Естественно, наши вычисления, включающие энергии связей, дают значения ΔH, а не ΔG, которое в действительности представлено на энергетической диаграмме. Однако можно принять, что член $T\Delta H$ в уравнении $\Delta G = \Delta H - T\Delta H$ относительно мал.

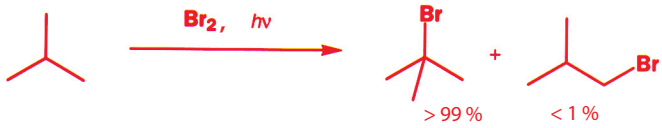
Торай-процесс

Вариант радикальной реакции алканов, известный как Торай-процесс, применяется в Японии для производства капролактама, предшественника найлона. Вместо хлора используют нитрозилхлорид для получения нитрозосоединения, которое легко изомеризуется в оксим. Как мы видели в гл. 37, этот оксим в кислой среде подвергается перегруппировке Бекмана с образованием капролактама.

Торай-процесс



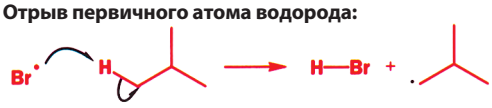
Бром также галогенирует алканы, причем делает это с гораздо большей селективностью, чем хлор. Например, в результате приведенной ниже реакции образуется *трет*-бутилбромид с примесью первичного изомера менее 1 %.



В этом примере первый шаг радикальной цепной реакции, отрыв H с помощью $Br^{\cdot}$, является эндотермичным и для первичного, и для третичного атомов водорода (табл. 39.7).

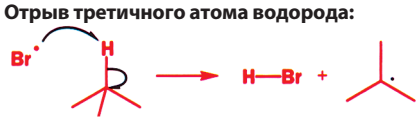
Таблица 39.7

Отрыв первичного атома водорода:



	Δ*H*, кДж/моль
Образование одной связи H–Br	–366
Разрыв одной связи C–H	+423
Сумма	+57

Отрыв третичного атома водорода:



	Δ*H*, кДж/моль
Образование одной связи H–Br	–366
Разрыв одной связи C–H	+397
Сумма	+31

Вторая стадия, взаимодействие алкильного радикала с Br_2, настолько экзотермична, что делает весь процесс также экзотермичным (табл. 39.8).

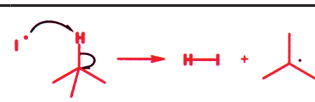
Таблица 39.8

Вторая стадия реакции бромирования:

	Δ*H*, кДж/моль
Образование одной связи C–Br	–293
Разрыв одной связи Br–Br	+192
Сумма	–101

Таблица 39.9

Отрыв третичного атома водорода:



	Δ*H*, кДж/моль
Образование одной связи C–I	–298
Разрыв одной связи C–H	+397
Сумма	+99

▶

Естественно, общее значение Δ*H* реакции хлорирования также должно включать Δ*H* второй стадии, равное –349 + 243 = –106 кДж/моль, показывая, что хлорирование еще более экзотермичный процесс, чем бромирование. Фторирование также следует этой закономерности: смеси метана со фтором взрывоопасны. В то же время первая стадия реакции иодирования является настолько эндотермичной, даже для третичного радикала, что вторая стадия (Δ*H* = –234 +151 = –83 кДж/моль) не может перекрыть это. Следовательно, радикальное иодирование алканов не может происходить (табл. 39.9).

Постулат Хэммонда дает информацию о структуре переходного состояния. Согласно этому постулату, если два состояния прямо превращаются друг в друга (и прямо связаны на диаграмме энергетического профиля) и при этом близки по энергии, то они также близки и по структуре. Следовательно, переходное состояние будет близко по структуре к исходным соединениям, интремедиатам или продуктам реакции, если оно близко им по энергии.

Почему бромирование алкенов более селективно, чем хлорирование? Ответ на этот вопрос является хорошим примером того, как постулат Хэммонда применяется в химии. Поскольку продукты первой стадии бромирования (R˙ и HBr) выше по энергии, чем исходные вещества, переходное состояние должно быть похоже по структуре и энергии на продукты. Следовательно, разница в энергиях первичного и третичного радикалов должна существенно отражаться и на разнице энергий TS_1 и TS_3, т. е (рис. 39.3) $\Delta G_1^{\ddagger}$ будет существенно больше $\Delta G_3^{\ddagger}$. Для реакции хлорирования продукты лишь слегка ниже по энергии, чем исходные вещества, поэтому переходные состояния более напоминают исходные, чем продукты. Это относится к отрыву и третичного, и первичного атомов водорода, разумеется, поэтому энергии продуктов будут иметь менее заметный эффект на энергии переходных состояний.

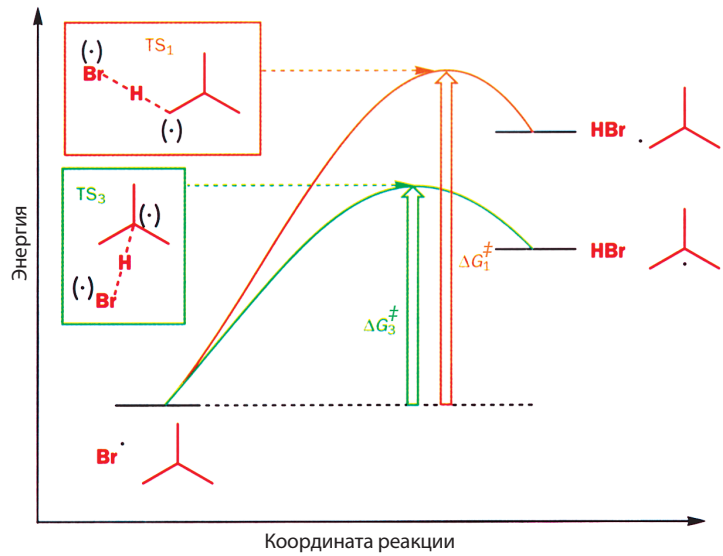


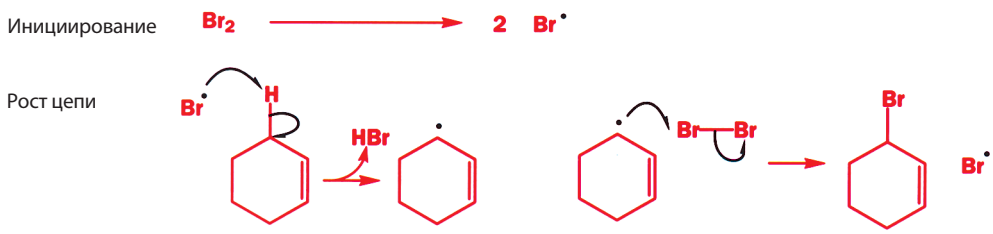
Рис. 39.3. Энергетический профиль первой стадии бромирования алканов.

Энергия связи третичной связи С–Н равна 364 кДж/моль, а энергия аллильной связи С–Н равна 397 кДж/моль. Необходимо помнить, что данные по энергиям связей относятся к газовой фазе, а мы рассматриваем реакции в растворах. Тем не менее если считать сольватационные эффекты примерно одинаковыми для всех радикалов, то можно ожидать, что порядок энергий связей в растворах будет таким же, как и в газовой фазе.

Селективное радикальное бромирование: аллильное замещение H на Br

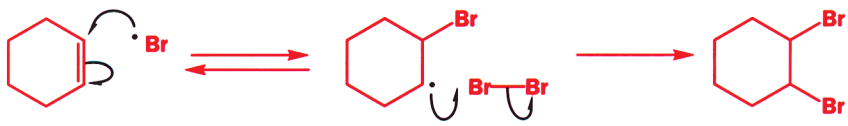
Радикальное бромирование является селективным, поэтому его можно успешно использовать в лаборатории для синтеза алкилбромидов. Существует относительно немного способов функционализации «нефункционализированного» центра, и радикальное аллильное бромирование как раз один из них. Третичные алкильные радикалы устойчивее первичных, а аллильные – устойчивее даже третичных (см. табл. 39.2).

В присутствии подходящего инициатора бром способен селективно отрывать аллильный атом водорода с образованием аллильного радикала, который в свою очередь может перехватываться молекулой брома с регенерацией бром-радикала (рост цепи) и образованием аллилбромида.

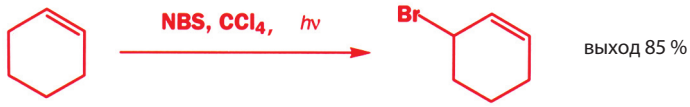


Однако при использовании брома появляется проблема альтернативной реакции радикального присоединения, которая может конк

Конкурирующая реакция присоединения

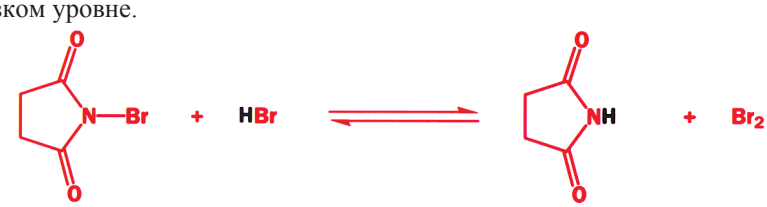


Первая стадия этого конкурирующего присоединения является обратимой. Движущей силой присоединения служит участие второй молекулы брома, которая перехватывает промежуточный алкильный радикал. Эту побочную реакцию можно предотвратить, если поддерживать концентрацию Br_2 очень низкой. Одна из таких возможностей заключается в очень медленном прибавлении Br_2 к реакционной смеси. Однако лучше всего использовать не молекулярный бром, а соединение, которое способно к медленному высвобождению галогена в процессе реакции. Таким соединением является N-бромсукцинимид (NBS).

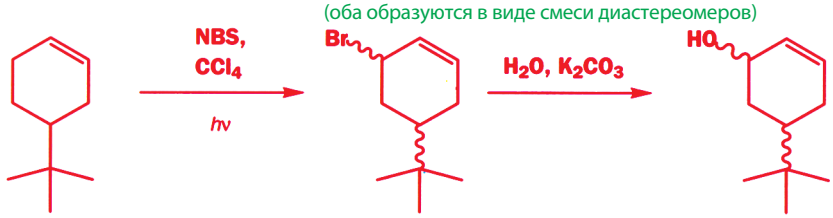


выход 85 %

Молекула HBr, образующаяся в реакции, реагирует со следующей молекулой NBS, высвобождая Br_2 и поддерживая концентрацию последнего на низком уровне.



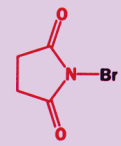
В то время как радикальное галогенирование алканов крайне редко применяется в лабораторной практике, радикальное аллильное бромирование алкенов является удобным и широко применяемым методом получение аллилбромидов. Бром в полученных аллилбромидах может быть превращен в различные функциональные группы реакциями нуклеофильного замещения. В качестве примера рассмотрим работу группы химиков из Манчестера, которые получали оба диастереомера 5-*трет*-бутилциклогекс-2-ен-1-ола для изучения последнего в реакции с тетраоксидом осмия. Поскольку *трет*-бутилциклогексен был легкодоступен, они использовали радикальное аллильное бромирование, чтобы ввести атом брома, который далее был превращен в гидроксил обработкой водным основанием. В этом случае стерические эффекты играют роль в региоселективности реакции – только менее затрудненные аллильные атомы водорода, находящиеся дальше от *трет*-бутильной группы, замещаются на бром.



5-*трет*-бутилциклогекс-2-ен-1-ол

▶ Этой конкурирующей реакцией является радикальное присоединение к двойной связи. Мы также встречали аналогичное полярное присоединение к алкену в гл. 20: эта реакция подавляется здесь использованием неполярного растворителя, обычно CCl_4.

▶ N-Бромсукцинимид (NBS) известен как источник брома, так как состав продуктов реакций с его участием идентичен реакциям с использованием малых количеств молекулярного брома.



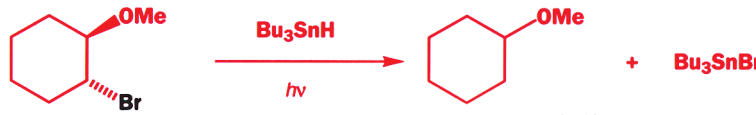
N-бромсукцинимид (NBS)

■ В этой реакции NBS служит своеобразным «турникетом», образуя только одну молекулу брома на одну молекулу HBr, появляющуюся в реакции. Медленное высвобождение Bu_3SnH из Bu_3SnCl и $NaBH_4$ является аналогичным примером и обсуждается ниже.

▪ Вопрос о том, для чего может понадобиться удаление функциональной группы, мы обсуждали в гл. 25 (т. 2).

Обращение селективности: радикальное замещение Br на H

Реакции радикального замещения могут быть использованы для *удаления* функциональных групп из молекулы. Удобным реагентом для таких процессов (а также и для других реакций), как мы увидим далее, служит трибутилоловогидрид (Bu_3SnH). Связь Sn–H слабая, поэтому Bu_3SnH может реагировать с алкилгалогенидами, замещая атом галогена на H и образуя Bu_3SnHal в качестве второго продукта.



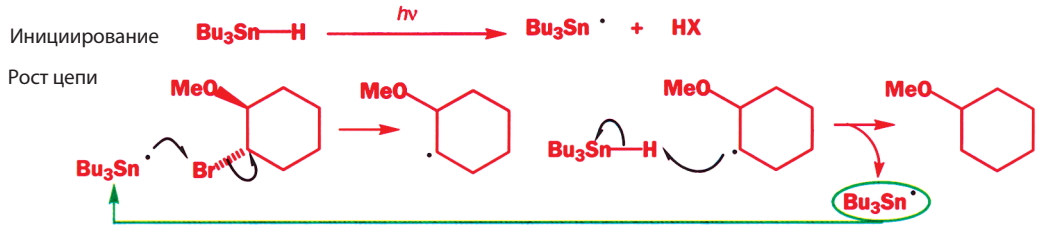
выход 81 %

Данная реакция энергетически выгодна: образующиеся связи (Sn–Br и C–H) гораздо прочнее разрывающихся связей (Sn–H и C–Br). Это становится ясным при рассмотрении данных табл. 39.10.

Таблица 39.10

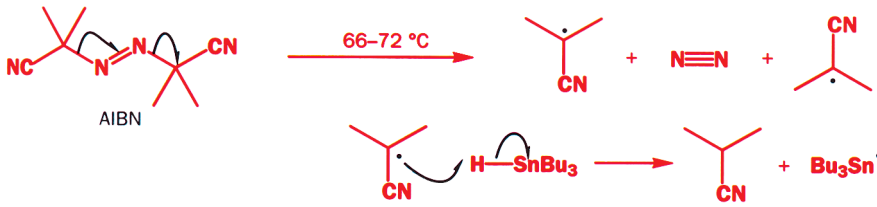
Связь	Характерное значение энергии связи, кДж/моль
C–Br	280
Sn–H	308
C–H	418
Sn–Br	552

Использование гидрида олова – ключевой фактор данной реакции: связь Sn–H слабее связи Sn–Br, в то время как для углерода связь C–H прочнее. Следовательно, Bu_3SnH является эффективным источником радикала $Bu_3Sn^{\cdot}$. Радикал $Bu_3Sn^{\cdot}$ отрывает галоген, особенно I или Br (также и Cl), от органических галогенидов, при этом разрывается слабая связь C–Hal и образуется прочная связь Sn–Hal. Полный механизм реакции показывает, что это также цепная реакция.



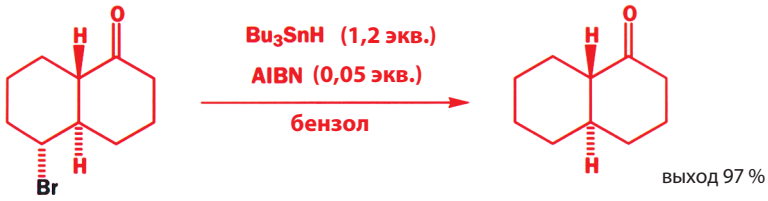
AIBN – инициатор гомолиза Bu_3SnH

Самая слабая связь C–Hal должна разрываться наиболее легко, поэтому алкилбромиды восстанавливаются легче алкилхлоридов, а алкилфториды не вступают в эту реакцию. Для алкилиодидов и алкилбромидов для инициирования достаточно дневного света, однако для алкилхлоридов и некоторых алкилбромидов обычно требуется получить высокую концентрацию радикалов $Bu_3Sn^{\cdot}$ с помощью добавления инициаторов. Лучшим из инициаторов является 2,2-азобисизобутиронитрил (AIBN), о котором шла речь на с. 151. Это соединение подвергается термическому гомолизу при 60 °C с образованием нитрил-стабилизированного радикала, который отрывает атом водорода от Bu_3SnH.



Почему используют AIBN, а не пероксид? (Пероксиды используются как инициаторы реакции присоединения H–Br к алкенам.) Так как нам необходимо разорвать слабую связь Sn–H, можно использовать относительно нереакционноспособный, стабилизированный нитрилом радикал.

Пероксиды образуют радикалы RO$^{\bullet}$. Эти частицы высокореакционноспособны, поэтому могут отрывать атомы водорода от большинства органических молекул, т. е. не только от Bu_3SnH, приводя тем самым к побочным реакциям и снижению селективности. AIBN требуется в небольших количествах для инициирования реакции; атомы водорода, необходимые для восстановления, приходят из Bu_3SnH. Поэтому обычно применяют 0,02 – 0,05 экв. AIBN и небольшой избыток (1,2 экв.) Bu_3SnH.

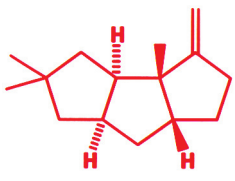


Контроль радикальной цепи

Выше были рассмотрены два примера цепных радикальных реакций.

1. Радикальное присоединие галогенов к двойной связи.
2. Радикальное замещение галогена на галоген или галогена на водород.

Селективность этих реакций зависит от прочности разрывающихся и образующихся связей. До 1975 г. такие реакции, за небольшим исключением, исчерпывали все возможности радикалов. Однако в последующие годы использование радикальных реакций в синтетической химии значительно возросло. Например, сложные полициклические структуры природных соединений хирсутена или стероидов оказалось возможным получать с помощью радикальных реакций в одну стадию из простых ациклических исходных веществ.



хирсутен

стероид

Это стало возможным, потому что химики научились понимать селективность радикальных реакций и смогли конструировать исходные вещества и реагенты так, что необходимые связи разрывались и образовывались именно в нужном месте и на запланированной стадии. Далее мы рассмотрим наиболее

► Энергия связи H–CH_2CN равна 360 кДж/моль, для третичной связи C–H по соседству с нитрилом эта величина должна быть еще меньше.

► Энергия связи O–H равна 460 кДж/моль; всего несколько связей C–H обладают энергией больше 440 кДж/моль.

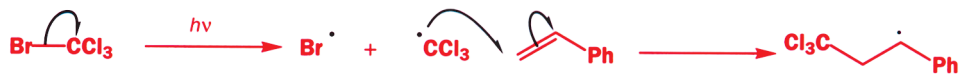
важные примеры этой способности контролировать радикальные реакции – примеры построения связей C–C.

Образование связи C–C с использованием радикалов

В приведенной ниже радикальной реакции образуется новая углерод-углеродная связь. Механизм очень похож на механизм первой из изученных в этой главе реакций. Теперь, зная роль прочности связей в радикальных реакциях, вы должны понять, почему каждая стадия проходит так, как она проходит.

выход 78 %

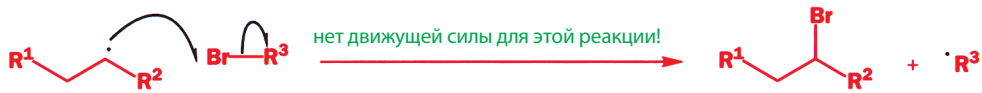
На первой стадии под действием света разрывается самая слабая связь C–Br, в результате чего образуются два радикала – Br˙ и ˙CCl_3. Радикал ˙CCl_3 присоединяется к (менее затрудненному) незамещенному концу алкена с образованием (стабилизированного) вторичного бензильного радикала.



► Именно на этой стадии образуется ˙CCl_3, который присоединяется к алкену. Начальный гомолиз приводит, конечно, к двум радикалам, Br˙ и ˙CCl_3, каждый из которых может присоединяться, однако, как только цепной процесс запущен, регенерируется только ˙CCl_3

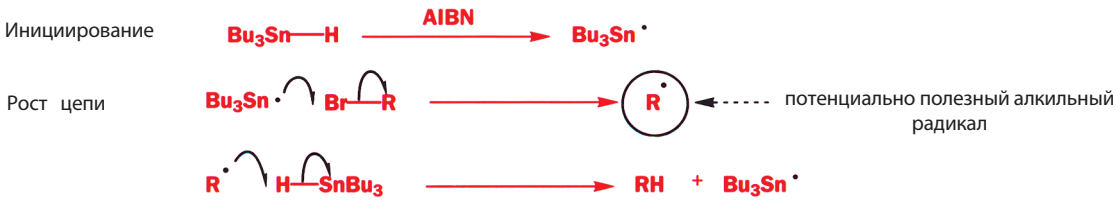
Этот радикал отрывает атом брома от $BrCCl_3$ вследствие слабости связи C–Br. При этом получается продукт реакции и регенерируется радикал ˙CCl_3, который присоединяется к следующей молекуле алкена. Обратите внимание, что углерод-центрированный радикал отрывает от $BrCCl_3$, а не ˙CCl_3 (последний процесс требует радикального замещения у углерода). Вспомните, что радикалы любят забирать легкую добычу «с витрины» и не заботятся о длительном поиске чего-нибудь более подходящего.

Эта реакция проходит замечательно, давая продукт с выходом 78 %. Она основана на том, что в реагенте $BrCCl_3$ имеется необычно слабая связь C–Br (радикал ˙CCl_3 значительно стабилизирован тремя атомами хлора). Однако использование большинства алкилбромидов в таких реакциях нерационально по ряду причин, не последней из которых служит тот факт, что продуктом реакции также является алкилбромид, и поэтому в общем случае без селективности, присущей CCl_3-группе, результатом процесса будет неразделимая смесь полимеров. Проблема состоит в том, что мы хотим оторвать атом брома от исходного алкилбромида радикалом с образованием нового алкилбромида и нового радикала, но при этом нет энергетической движущей силы для такого процесса.



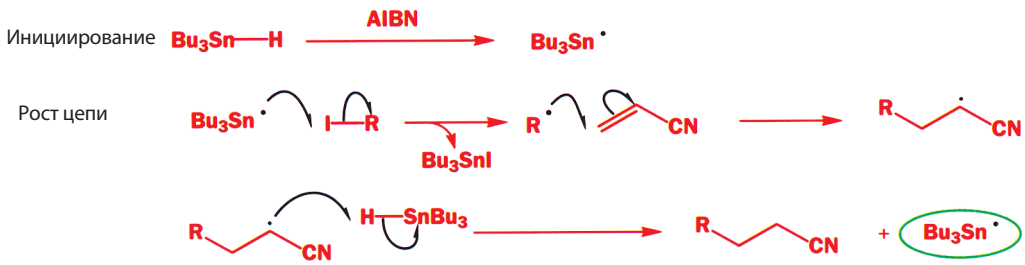
алкилбромид 1 алкилбромид 2

Чтобы преодолеть эту проблему, вернемся к дегалогенированию алкилгалогенидов с помощью Bu_3SnH. Механизм этой реакции включает образование алкильного (центрированного на углероде) радикала после отрыва атома брома радикалом Bu_3Sn˙. Этот алкильный радикал далее отрывает H˙ от Bu_3SnH.

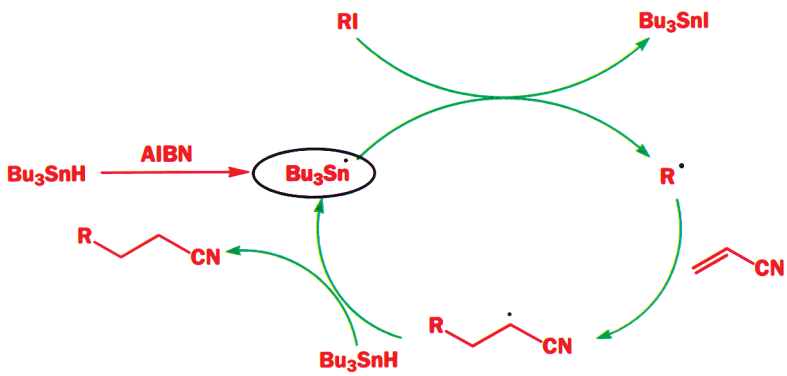


Неужели невозможно использовать этот алкильный радикал более конструктивно – заставить его реагировать с другой молекулой (например, с алкеном, как в случае $^{\cdot}CCl_3$)? Ответ: возможно! Посмотрите на приведенную ниже реакцию.

Мы присоединили углерод-центрированный радикал к алкену в цепной радикальной реакции! Вот ее механизм:



Можно также представить механизм в виде цикла



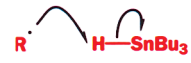
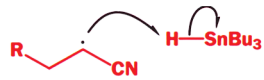
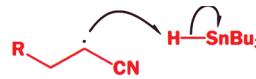
Ключевым моментом этой реакции является то, что образующийся алкильный радикал отрывает не атом галогена от исходной молекулы, а атом водорода от Bu_3SnH. При этом образуется $Bu_3Sn^{\cdot}$, который затем регенерирует алкильный радикал. Движущая сила процесса обеспечивается образованием связи C–H за счет связи Sn–H и связи Sn–I за счет связи C–I.

Использование гидридов олова значительно увеличило возможности радикальных реакций в органическом синтезе; все стадии этих радикальных цепных реакций были изучены подробно ввиду большой важности таких реакций. Мы не будем задерживаться специально на этих деталях, однако необходимо вернуться назад и пересмотреть некоторые аспекты этих реакций, так как существуют определенные дополнительные тонкости, которые следует понимать.

■ Мы отмечали аналогичную термодинамическую движущую силу в восстановлении алкилгалогенидов с помощью Bu_3SnH на с. 176.

Заметьте, что в указанной реакции одновременно присутствуют все четыре радикала, однако каждый из них реагирует только с одним партнером.

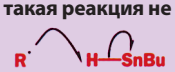
Попробуем рассмотреть каждый радикал последовательно, обращая внимание на его селективность.

Радикал	Реагирует так:	И не реагирует так:
		
		

► При присоединении алкильного радикала к алкену:

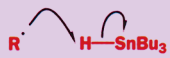
такая реакция происходит

такая реакция не происходит



Для радикального дегалогенирования

такая реакция все же происходит



Естественно, энергии связей играют определенную роль, однако, как объяснить противоположную селективность R˙ и нитрил-стабилизированного алкильного радикала? Ниже мы увидим, что требования селективности накладывают определенные ограничения на тип исходных веществ, которые можно использовать для реакции образования связей C–C.

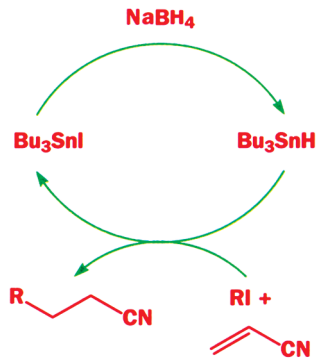
1. **$Bu_3Sn^{\cdot}$**. В отличие от простого дегалогенирования радикал в данном примере имеет возможность выбора партнера для реакции: он может либо отрывать галоген от исходного вещества, либо присоединяться к алкену. Связь Sn–C относительно слаба, поэтому присоединение к алкену становится заметным лишь тогда, когда
   - существует значительный избыток алкена или
   - исходный алкилгалогенид относительно нереакционноспособен. Это означает, что только алкилбромиды и -иодиды можно использовать для образования связей C–C; алкилхлориды слишком инертны.
1. **R˙**. При сравнении механизма этой реакции с радикальным дегалогенированием вы можете правильно заметить, что в последней реакции радикал, полученный из алкилбромида, стремится оторвать H˙ от Bu_3SnH, в то время как в этой реакции алкильный радикал стремится реагировать с алкеном, несмотря на то что Bu_3SnH также присутствует в реакционной смеси.

Эффекты концентрации

На самом деле константа скорости реакции R˙ с Bu_3SnH имеет тот же порядок, что и для реакции с акрилонитрилом (CH_2=CHCN). Поэтому единственным способом достижения высоких выходов является поддержание концентрации акрилонитрила, в 10 раз превышающей концентрацию гидрида олова. Таким образом, разница в скоростях будет достаточна, чтобы сдвинуть процесс в сторону присоединения в 10 раз по сравнению с восстановлением гидридом. Большая концентрация акрилонитрила может привести к побочным реакциям, поэтому правильным будет медленное добавление гидрида олова к реакции – обычно с помощью так называемого шприцевого насоса. Естественно, для

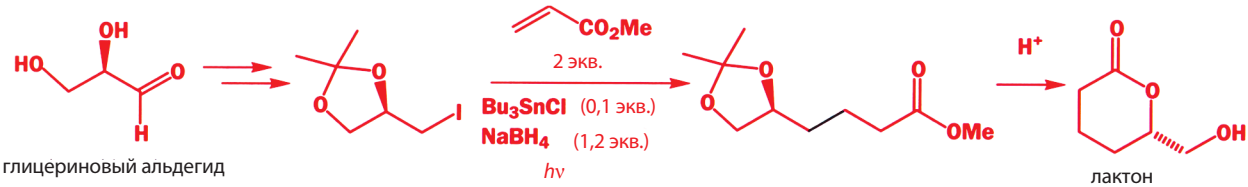
завершения реакции требуется полный эквивалент гидрида, но он добавляется в течение нескольких часов.

► Удобной альтернативой $NaBH_4$ как восстанавливающего реагента, особенно в случае реакционноспособных карбонильных групп в молекуле, служит $NaCNBH_3$, который также может восстанавливать Bu_3SnHal, но не затрагивает альдегиды или кетоны



Элегантной альтернативной является использование техники, концептуально похожей на применение NBS с целью поддержания низкой концентрации Br_2 в реакциях аллильного замещения. Вместо добавления одного эквивалента Bu_3SnH в течение длительного времени, в начале реакции добавляют каталические количества (обычно 0,1 – 0,2 экв.) Bu_3SnCl вместе с одним эквивалентом $NaBH_4$. Гидрид бора восстанавливает хлорид олова в Bu_3SnH, поэтому образуется сразу около 0,1 экв. гидрида олова. В каждом цикле цепной реакции одна молекула этого Bu_3SnH превращается в Bu_3SnI, который воссстанавливается борогидридом обратно в Bu_3SnH. В результате образуется именно столько Bu_3SnH, сколько необходимо для реакции, так как скорость его образования лимитируется скоростью самой реакции.

Этот метод был применен для следующей реакции, в которой энатиомерно чистый лактон – удобный синтетический строительный блок – был получен из природного глицеринового альдегида.



глицериновый альдегид

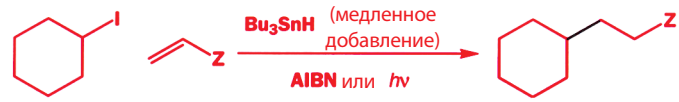
лактон

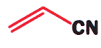
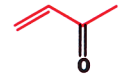
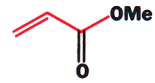
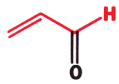
Эффекты граничных орбиталей

Еще одним фактором успеха при применении алкильных радикалов является правильный выбор активной радикальной ловушки. Действительно, главное ограничение межмолекулярной реакции радикального образования связи C–C состоит в том, что для улавливания алкильного радикала можно применять только электрофильные алкены (т. е. присоединенные к электроноакцепторным группам типа CN, CO_2Me, COMe). Однако циклогексилиодид можно присоединить к этим алкенам с указанными высокими выходами, и при этом скорость присоединения к большинству из них в 10^3 – 10^4 раз выше, чем в случае присоединения к 1-гексену (табл. 39.11).

Для объяснения этого необходимо вернуться к анализу (с. 159–160) электронной структуры радикалов и энергиям ОЗМО, где мы установили, что электроноакцепторные и электронодонорные группы стабилизируют радикалы, причем акцепторы понижают энергию ОЗМО, а доноры – повышают.

Таблица 39.11



Алкен	Выход, %	Алкен	Выход, %
	95		85
	86		85
	72		83
	90		87

• Электрофильные и нуклеофильные радикалы

- *Более низкие* по энергии ОЗМО стремятся принять электрон, поэтому радикалы по соседству с акцепторами являются *электрофильными.*
- *Более высокие* по энергии ОЗМО стремятся отдать электрон, поэтому радикалы по соседству с донорами являются *нуклеофильными.*

Следовательно, для данных радикалов характерно следующее: они относительно нуклеофильны, поэтому предпочитают реагировать с электрофильными алкенами. Реакция между нуклеофильным алкильным радикалом и незаме-

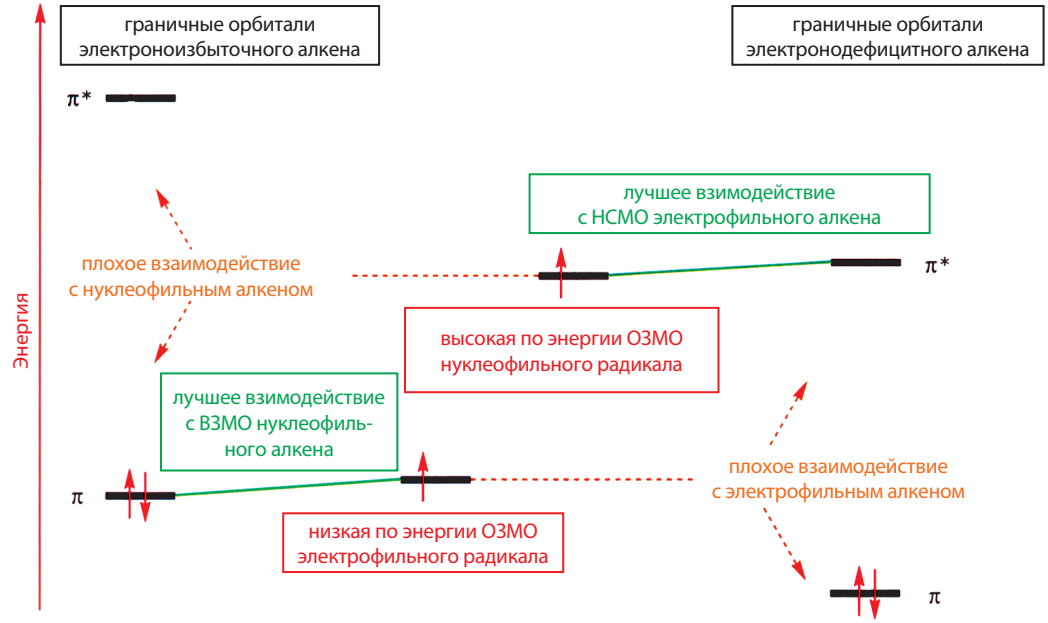


Рис. 39.4. Диаграмма энергетических уровней различных акильных радикалов и алкенов.

щенным (и поэтому нуклеофильным) алкеном происходит гораздо медленнее. Аналогично радикалы с соседними электроноакцепторными группами практически не реагируют с электрофильными алкенами. Мы можем представить все это на диаграмме энергетических уровней (рис. 39.4).

Теперь обсудим третий тип радикалов – **цианид-стабилизированные радикалы**.

Приведенная на рис. 39.4 диаграмма объясняет также третий аспект радикальной хемоселективности в этой реакции, а именно: почему и алкильный радикал, и радикал, образованный из AIBN, предпочитают реагировать с Bu_3SnH, а не с акрилонитрилом. Эти радикалы относятся к электрофильным, так как имеют электроноакцепторную нитрильную группу по соседству с радикальным центром, поэтому реакция с электронодефицитным алкеном должна быть медленной.

■ Радикалы типа (1) и (2) обсуждались на с.159–160.

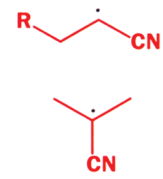
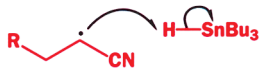


Таблица 39.12

Радикал	Реагирует с	Не реагирует с
		
[из AIBN]		

► Заметим, что эта реакция работает, несмотря на то что необходимо разорвать связь C–Cl для генерирования радикала. Обычно используют связи C–I и C–Br. Однако в данном случае присутствует очень слабая связь C–Cl, потому что образующийся радикал устойчив.

Электрофильные радикалы

После рассмотрения приведенной на рис. 39.4 диаграммы становится понятным, что малонатный радикал будет присоединяться легко не к электрофильным, а к нуклеофильным алкенам, таким как приведенный ниже виниловый эфир, который содержит донорный кислородный заместитель. Этот электрофильный радикал также может быть получен с помощью отрыва H или окисления.

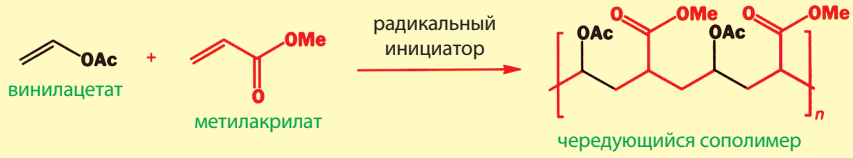
Подобное различие в реакционной способности наблюдается и для некарбоцентрированных радикалов. Например, метильный радикал ($CH_3^{\cdot}$) и хлор-радикал ($Cl^{\cdot}$) могут отрывать атом водорода от пропионовой кислоты. Как можно было бы ожидать, метильный радикал отрывает атом водорода от группы по соседству с карбоксильной с образованием карбонил-стабилизированного радикала. Возможно неожиданным (в свете того, что говорилось раньше о селективности радикального хлорирования) оказывается то, что хлор-радикал отрывает атом водорода от терминальной метильной группы, несмотря на то, что эта связь C–H прочнее. Причина заключается во взаимодействии между ВЗМО и НСМО. Метильный радикал является нуклеофильным с высоко лежащей ОЗМО. Следовательно, он атакует связь C–H с низшей НСМО, а именно α по отношению к карбонилу. В то же время атом хлора является электрофильным, он имеет низколежащую ОЗМО (это электроотрицательный элемент) и атакует связи C–H терминальной метильной группы, так как они имеют высоколежащие ВЗМО. Хлорирование функционализированных соединений не настолько простой процесс, как мы предполагали раньше!

• Обобщение требований для упешного использования Bu_3SnH

- Bu_3SnH необходимо добавлять (или генерировать) медленно.
- Исходный R–X должен содержать слабую связь C–X (C–I или C–Br).
- Перехватчик радикалов должен быть электрофильным алкеном и присутствовать в концентрации, по крайней мере в 10 раз превышающей концентрацию Bu_3SnH.

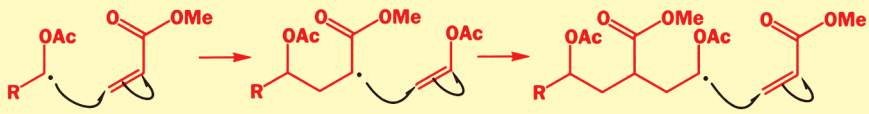
Сополимеризация

Радикальные цепные реакции особенно удобны для синтеза полимеров, мы обсудим этот специфический тип реакций в гл. 52. Однако имеется один тип реакций полимеризации, который стоит рассмотреть в данной главе, потому что он ярко демонстрирует влияние электронодонорных и электроноакцепторных заместителей на реакционную способность радикалов. Когда к смеси винилацетата и метилакрилата добавляют радикальный инициатор, происходит замечательная реакция. Получаемый полимер содержит *чередующиеся* звенья винилацетата и метилакрилата по всей длине цепи.



винилацетат + метилакрилат → чередующийся сополимер

Механизм этой реакции показывает, почему так происходит. Нуклеофильный радикал из винилацетата (соседний к заполненной *n*-орбитали группы OAc; высокая по энергии ОЗМО) предпочитает присоединяться к электрофильному алкену (акрилату). Образующийся радикал (соседний с вакантной π*-орбиталью CO_2Me-группы; низкая по энергии ОЗМО) является электрофильным и предпочитает присоединяться к нуклеофильному алкену (винилацетату). Это создает новый нуклеофильный радикал, который опять предпочитает электрофильный алкен, и этот цикл повторяется бесконечно.



Радикал, полученный присоединением к винилацетату, является нуклеофильным, поэтому далее присоединяется к метилакрилату. Радикал, полученный присоединением к метилакрилату, является электрофильным, поэтому далее присоединяется к винилацетату. Эта реакция ясно показывает силу теории граничных орбиталей для объяснения реакционной способности органических молекул. Другое разумное объяснение наблюдаемым фактам найти трудно.

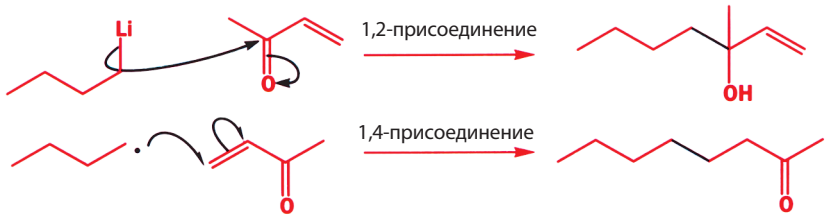
Реакционная способность радикалов и полярных реагентов совершенно различна

Первой реакцией, с которой мы встретились в гл. 2, была реакция нуклеофильного присоединения к карбонильной группе. Однако пока мы не видели примеров присоединения радикалов к карбонильной группе. Эта типичная реакция для полярных реагентов в действительности крайне редка для радикалов.

В гл. 8 мы ввели понятие pK_a для описания обмена протоном между кислотами и основаниями. Самые сильные органические кислоты содержат связь O–H. Однако мы не встречали радикальных реакций, в которых связь O–H разрывалась бы – более того, на с.163 описана реакция, в которой в качестве растворителя использовался этанол! CH-Кислоты гораздо менее сильные, и мы встречали в этой книге множество примеров разрыва связи C–H под действием радикалов.

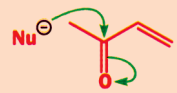
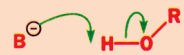
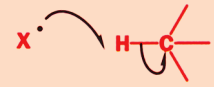
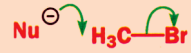
В гл. 17, т. 1 мы рассматривали нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода, используя в качестве примеров различные алкилбромиды. Радикалы тоже реагируют с алкилбромидами, однако не по атому углерода! Вы также видели, как галоген в алкилгалогенидах подвергается замещению

под действием станнильных радикалов. Различие в реакционной способности между, скажем, литийорганическими соединениями и радикалами (и те и другие являются высокореакционноспособными частицами) замечательно иллюстрируется на примере реакций с енонами.



Мы ввели понятия *жесткий* и *мягкий* в гл. 10 и 17. Из всех рассмотренных реакций ясно, что радикалы являются очень мягкими частицами: их реакции направляются не зарядовым контролем, а коэффициентами и энергиями граничных орбиталей на радикальном атоме.

• Обобщение характерных реакций полярных реагентов и радикалов

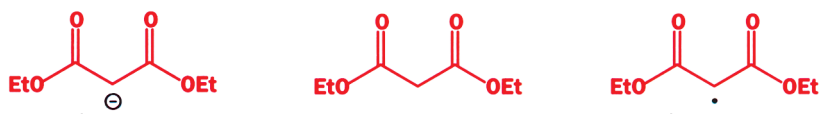
Реагент	Полярные нуклеофилы обычно реагируют так	Радикалы обычно реагируют так
Ненасыщенные соединения с группой C=O		
Связи X–H		
Алкилгалогениды		

Умполунг

В гл. 30 мы встретились с понятием **умполунг**, что означает инверсию реакционной способности молекулы. Вы уже наверно отметили, что радикалы часто имеют инвертированную реакционную способность. Алкилгалогениды являются электрофилами в полярных реакциях, однако они образуют нуклеофильные радикалы, которые реагируют с электрофильными алкенами.

электрофильный катион — нуклеофильный радикал

Аналогично мы рассматриваем атом углерода в α-положении к карбонильной группе как нуклеофильный центр, так как в результате енолизации на нем возникает частичный отрицательный заряд (другими словами, кетоны относятся к a[1]-реагентам). При этом стабилизированные карбонилом радикалы являются электрофильными.



нуклеофильный анион — электрофильный радикал

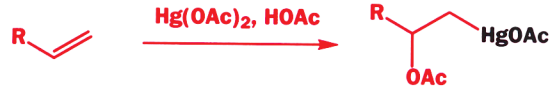
Альтернативный способ получения алкильных радикалов: ртутный метод

Хотя метод с использованием гидрида олова и алкилгалогенида является самым важным при получении алкильных радикалов, следует упомянуть еще один удобный способ. В начале этой главы мы уже говорили, что связи металл–углерод, особенно в случае переходных металлов, относятся к слабым и могут быть гомолизованы с образованием радикалов. По этой причине алкилртутные соединения представляют собой удобные источники алкильных радикалов. Они могут быть получены различными путями, например из реактивов Гриньяра по реакции трансметаллирования.

алкилмеркургалогенид

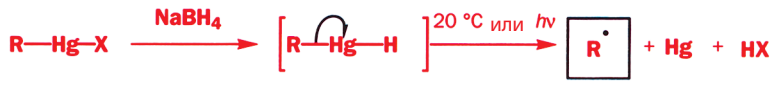
► Трансметаллирование происходит в этом случае, потому что ртуть более мягкий ион, чем магний, следовательно, предпочитает более мягкий алкильный лиганд.

Присоединение ацетата ртути к двойной связи дает алкилртутное соединение с функциональной группой.



▪ Эту реакцию **оксимеркурирования** вы встречали в гл. 20 (т. 2).

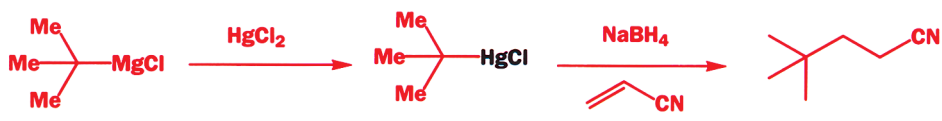
Алкилмеркургалогениды и алкилмеркурацетаты достаточно стабильны, однако восстановление борогидридом натрия приводит к крайне нестабильным алкилмеркургидридам, которые распадаются с образованием алкильных радикалов при комнатной температуре или под действием света. Другим продуктом является металлическая ртуть, а также предполагаемый H·, который слишком нестабилен для образования и перехватывается какой-то частицей (X); **вы увидите вскоре, что это за X. Это начальное разложение RHgH инициирует цепь**, развитие которой происходит по иному механизму.



слишком нестабилен, чтобы выделить

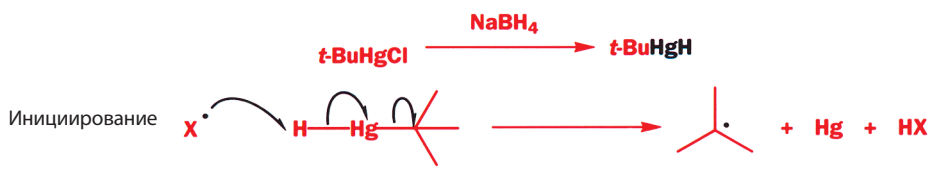
алкильный радикал

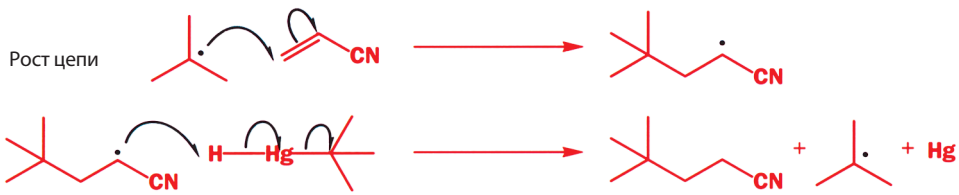
В данном примере *трет*-бутильный радикал присоединяется к акрилонитрилу по механизму сопряженного присоединения.



выход 58 %

Ключевой стадией роста цепи в этом механизме является отрыв атома водорода от исходного алкилмеркургидрида. На стадии инициирования любой реагент может разрывать слабую связь Hg–H, однако, как только цепь зародилась, эту роль начинает выполнять алкильный радикал, как и в случае гидридов олова.





К сожалению, радикалы, полученные из алкилртутных соединений, еще более ограничены в партнерах для реакции по сравнению с радикалами из алкилгалогенидов и гидридов олова. Например, стирол не может быть использован для перехвата радикалов, полученных из алкилртутных соединений, потому что эти радикалы реагируют быстрее с гидридом ртути (связь Hg–H еще более слабая, чем связь Sn–H), чем с алкеном.

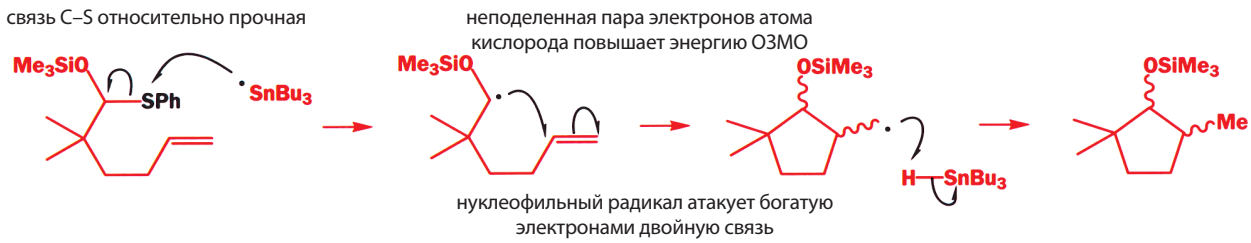
▶ Заметим, что *трет*-бутильный радикал легко присоединяется к электрофильным алкенам. Использование *трет*-бутильных реактивов Гриньяра или *трет*-бутиллития как нуклеофилов сталкивается здесь со значительными трудностями.

Внутримолекулярные радикальные реакции более эффективны, чем межмолекулярные

Все рассмотренные выше реакции включали радикальные атаки между двумя молекулами. Выше мы указали на некоторые недостатки этих реакций при образовании связи C–C: перехватчик радикалов должен быть активирован (например, электрофил для захвата нуклеофильного радикала) и должен почти всегда находиться в избытке; исходные соединения должны содержать слабые связи C–X (такие, как C–Br, C–I, C–Hg). Эти требования, однако, становятся не такими жесткими, если радикальная реакция проводится внутримолекулярно. Например:

выход 75 %,
смесь диастереомеров

Заметьте, что двойная связь не активирована; на самом деле она нуклеофильная, но реакция происходит даже при том, что радикал также замещен донорной группой. Связь C–S, которая подвергается разрыву, относительно прочная, и тем не менее продукт реакции получается с высоким выходом. Почему это происходит? В чем особенность внутримолекулярной реакции?



Причина в том, что внутримолекулярная циклизация радикала имеет огромные преимущества перед другими возможными направлениями его реакций. Вспомните, когда мы проводили радикальные реакции *меж*молекулярно, содействие реакции достигалось путем увеличения концентрации перехватчика и уменьшения концентации Bu_3SnH, чтобы уменьшить степень радикального восстановления. В случае *внутри*молекулярных реакций двойная связь, служащая перехватчиком радикалов, всегда находится рядом с радикалом, поэтому

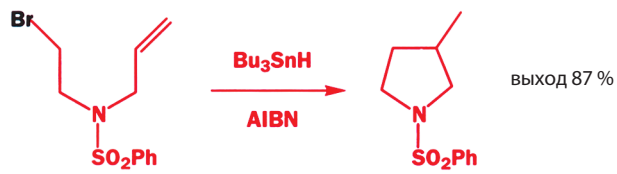
циклизация происходит исключительно быстро даже для неактивированных двойных связей. Донор гидрида (Bu_3SnH) даже не успевает «посмотреть» на радикал, поэтому может присутствовать в больших концентрациях. Более того, так как присутствует только один эквивалент перехватчика, который при этом может быть не очень активным, не существует опасности превышения концентрации $Bu_3Sn^{\cdot}$, реагирующего с ним. Поэтому концентрацию $Bu_3Sn^{\cdot}$ можно повышать до такого уровня, чтобы скорость отрыва таких групп, как Cl, SPh и SePh, была приемлемой, несмотря на их более прочные связи C–X (табл. 39.12).

Таблица 39.12. Некоторые полезные энергии связей

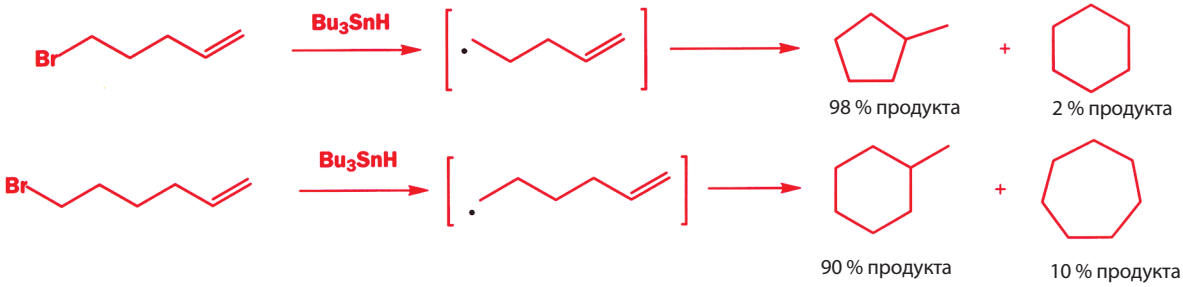
Связь	Типичная энергия связи, кДж/моль
C–I	238
C–Br	280
C–Cl	331
C–S	320

• Почему внутримолекулярные реакции так хороши?

Таким образом, внутримолекулярные радикальные реакции являются очень мощным методом и часто используются в синтезе пятичленных циклов.

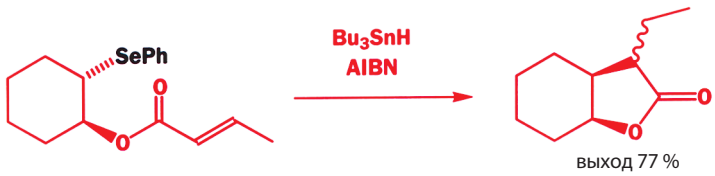


Циклы иного размера также можно получать, однако область такого применения достаточно ограниченна. Так, трех-и четырехчленные циклы не могут быть получены по причине высокой напряженности, а в других случаях меньшие циклы образуются быстрее больших, как показано далее.



Преимущество при образовании меньших циклов очень велико: в приведенной ниже реакции получается пятичленный, но не шестичленный цикл, несмотря на то что циклизация с образованием шестичленного цикла также давала бы стабилизированный радикал.

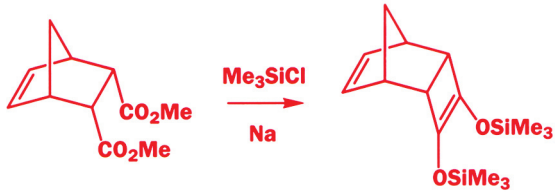
▪ В гл. 41 мы проанализируем эту ситуацию с использованием правил Болдуина.



Радикалы являются важными частицами, так как реагируют иначе, чем анионы и катионы, и с иной селективностью. Хотя радикальные реакции менее важны, чем ионные, необходимо понимать их механизмы, потому что такие процессы распространены в атмосфере бирадикала килорода. В гл. 40 мы перейдем от атомов углерода, несущих семь валентных электронов, к атомам углерода, имеющим всего шесть валентных электронов (такие соединения называют *карбенами)*.

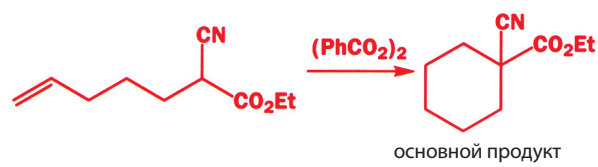
Задачи

1. В гл. 33, задача 13, мы использовали приведенный ниже силилированный ендиол, который получают именно таким путем. Предложите механизм реакции и объясните необходимость использования Me_3SiCl.

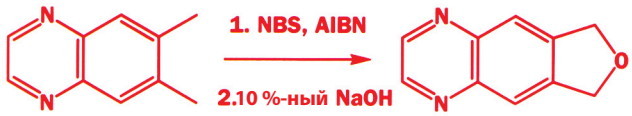


2. Нагревание указанной диазониевой соли в присутствии метилакрилата дает хлоркислоту с умеренным выходом. Почему скорее всего этот процесс не является нуклеофильным ароматическим замещением S_N1-типа (гл. 22, т. 2)? Предложите альтернативный механизм, который объясняет региоселективность.

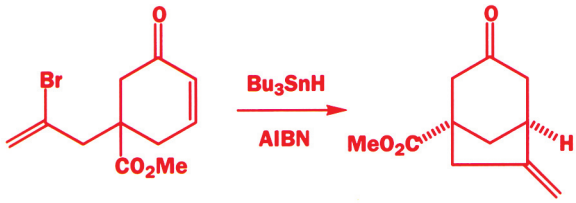
3. Предложите механизм приведенной ниже реакции и объясните размер образующегося цикла. Каким может быть минорный продукт?



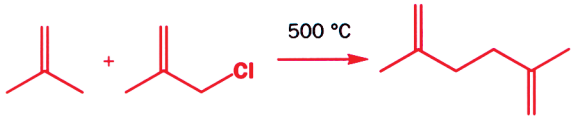
4. Обработка приведенного ниже ароматического гетероцикла NBS (N-бромсукцинимид) и AIBN приводит к одному основному продукту, однако его нелегко очистить от минорных примесей, содержащих один и три атома брома. Дальнейшая обработка 10 %-ным водным NaOH дает один легко выделяемый продукт со средним выходом (50 %). Каковы механизмы этих реакций? Какими могут быть минорные продукты?



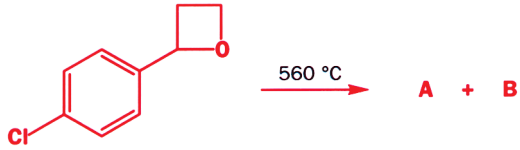
5. Предложите механизм, описывающий наблюдаемую селективность. Изобразите конформации продукта реакции.



6. Процесс фирмы ICI (теперь это AstraZeneca) для производства этого диена, служащего исходным в синтезе пиретроидов, включает нагревание этих соединений в проточной системе при 500 °C. Предложите цепной радикальный механизм для этой реакции.



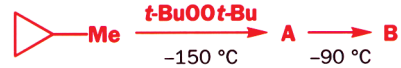
7. Нагревание приведенного ниже соединения при 560 °C дает два продукта, спектральные данные которых приведены ниже. Каковы эти продукты и как они образовались?



A: ИК 1640 $см^{-1}$; *m/z* 138 (100 %) и 140 (33 %); δ_H (м. д.) 7,1 (4H, s), 6,5 (1H, dd, *J* 17 и 11 Гц), 5,5 (1H, dd, *J* 17 и 2 Гц) и 5,1 (1H, dd, *J* 11 и 2 Гц).

B: ИК 1700 $см^{-1}$; *m/z* 111 (45 %), 113 (15 %), 139 (60 %), 140 (100 %), 141 (20 %) и 142 (33 %); δ_H (м. д.) 9,9 (1H, s), 7,75 (2H, d, *J* 9 Гц) и 7,43 (2H, d, *J* 9 Гц).

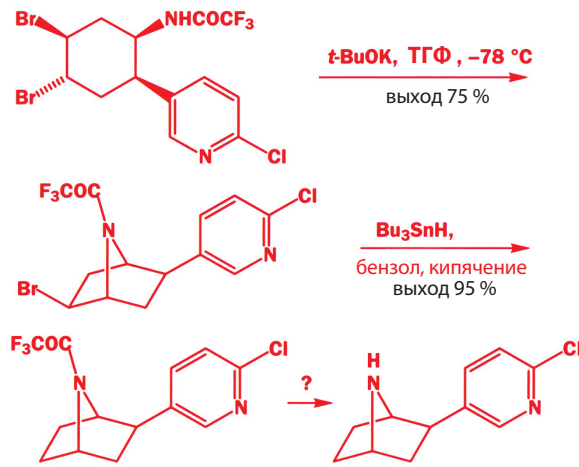
8. Обработка метилциклопропана пероксидами при низких температурах (–150°C) дает нестабильное соединение, в спектре ЭПР которого наблюдаются следующие сигналы: триплет с расщеплением 20,7 Гс и тонкой структурой вида dtt с расщеплением 2,0, 2,6 и 3,0 Гс. Нагревание этого продукта до –90 °C приводит к образованию нового соединения, в спектре ЭПР которого наблюдаются такие сигналы: триплет триплетов с расщеплением 22,2 и 28,5 Гс и тонкой структурой вида ddd с расщеплением менее 1,0 Гс.



Если метилциклопропан обработать *t*-BuOCl, то образуются несколько продуктов, однако два основных – это C и D. При более низких температурах образуется больше C, а при более высоких – больше D.

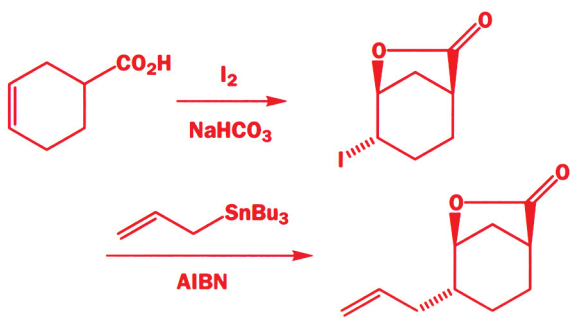
Обработка более замещенного циклопропана PhSH и AIBN дает единственный продукт с количественным выходом. Объясните все реакции, опишите продукты A–D и объясните различия в экспериментах.

9. Несколько последних стадий синтеза эпибатидина по Кори показаны ниже. Приведите механизмы двух первых реакций и предложите реагент для последней.



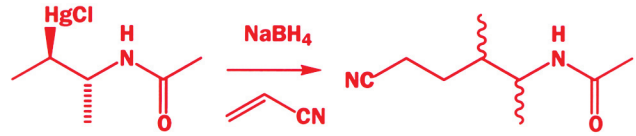
10. Как бы вы получили исходное соединения для приведенной последовательности реакций? Предложите механизм первой стадии, объясняющий регио- и стереоселективность. Ваш ответ должен включать изображение конформаций продукта. Каков механизм последней стадии? Попытка провести эту стадию,

заменив иод на литий и введя в реакцию аллилбромид, не удалась. Почему? Почему приведенная последовательность реакций оказалась успешной?

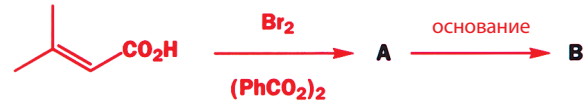


11. Предложите механизм приведенной ниже реакции, который объясняет, почему из смеси исходных диастереомеров образуется единственный диастереомер продукта реакции? Есть ли здесь иные формы селективности?

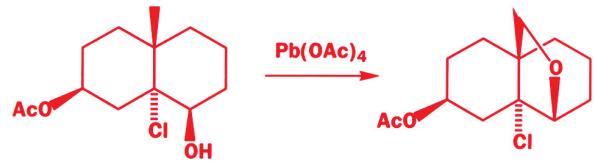
12. Почему единственный диастереомер данного ртутьорганического соединения дает смесь диастереомерных продуктов (68:32) при обработке борогидридом в присутствии акрилонитрила?



13. Реакция приведенной ниже карбоновой кислоты ($C_5H_8O_2$) с бромом в присутствии дибензоилпероксида приводит к нестабильному соединению A ($C_5H_6Br_2O_2$), которое после обработки основанием переходит в устойчивое соединение B ($C_5H_5BrO_2$). Стабильный продукт имеет следующие характеристики: ИК 1735 и 1645 $см^{-1}$; δ_H (м. д.) 6,18 (1H, s), 5,00 (2H, s) и 4,18 (2H, s).



14. Продукт, полученный в задаче 9 в гл. 20 (т. 2), использовали для синтеза приведенного ниже циклического эфира. Каков механизм реакции?



40 Синтез и реакции карбенов

Возвращаясь к прочитанному

- **Сопряженное присоединение (гл. 10 и 23)**
- **Энергетический профиль реакции (гл. 13)**
- **Реакции элиминирования (гл. 19)**
- **Контроль стереохимии (гл. 16, 33 и 34)**
- **Ретросинтетический анализ (гл. 30)**
- **Диастереоселективность (гл. 33–34)**
- **Перегруппировки (гл. 37)**
- **Радикалы (гл. 39)**

Обсуждаемые проблемы

- **Карбены – нейтральные частицы с шестью электронами**
- **Электроны в карбенах могут быть спаренными или неспаренными**
- **Обычно карбены – это электрофилы**
- **Типичные реакции включают внедрение по связям C=C**
- **Внедрение по связям C–H и O–H также возможно**
- **Внутримолекулярное внедрение стереоспецифично**
- **Карбены легко перегруппировываются**
- **Карбены очень полезны в синтезе**

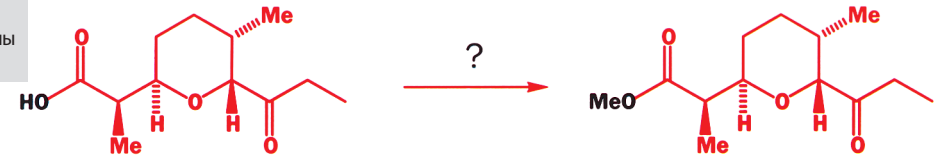
Заглядывая вперед

- **Установление механизмов реакций (гл. 41)**
- **Гетероциклы (гл. 42–44)**
- **Органическая химия элементов главных групп (гл. 46 и 47)**
- **Металлоорганическая химия (гл. 48)**

Диазометан превращает карбоновые кислоты в их метиловые эфиры

В 1981 г. химикам из Пенсильвании в процессе синтеза одного антибиотика понадобилось превратить приведенную ниже карбоновую кислоту в ее метиловый эфир. Какой реагент они выбрали для этой реакции?

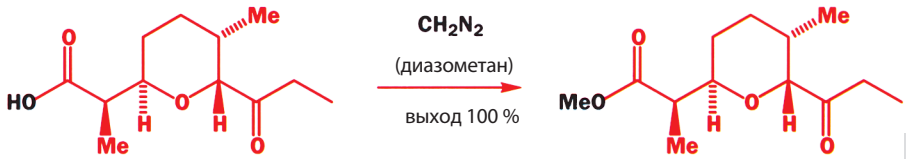
▪ Посмотрите гл. 12, если вы не уверены в какой-либо из этих реакций.



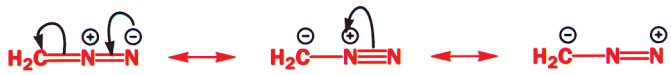
Вы, конечно, помните, что сложные эфиры можно получить из карбоновых кислот и спиртов в условиях кислотного катализа, поэтому можно было бы ожидать такого решения и здесь. Для небольших количеств кислоту перед сочетанием со спиртом обычно удобнее превратить в ацилхлорид. Реакцию проводят с использованием пиридина (или DMAP + Et_3N) как основания. Такую реакцию тоже можно выбрать.

▸ Подумайте, почему альтернативные методы в этом случае не так хороши.

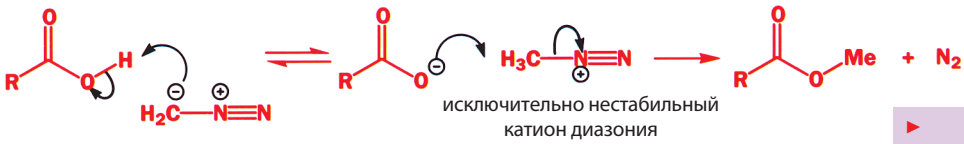
На самом деле они не выбрали ни один из этих методов и просто обработали кислоту соединением, которое называют диазометаном (CH_2N_2), и выделили метиловый эфир.



Диазометан (CH_2N_2) – довольно любопытное соединение; обычно его изображают в виде диполя. Существует несколько способов изображения его структуры.



Диазометан метилирует карбоновые кислоты, поскольку кислота легко его протонирует, давая исключительно нестабильный катион диазония, который «мечтает» избавиться от N_2, лучшей уходящей группы в мире. Это и происходит, когда N_2 замещается карбоксилат-анионом. Анион кислоты оказывается как раз в той позиции, которая необходима для протекания изображенной ниже S_N2-реакции.



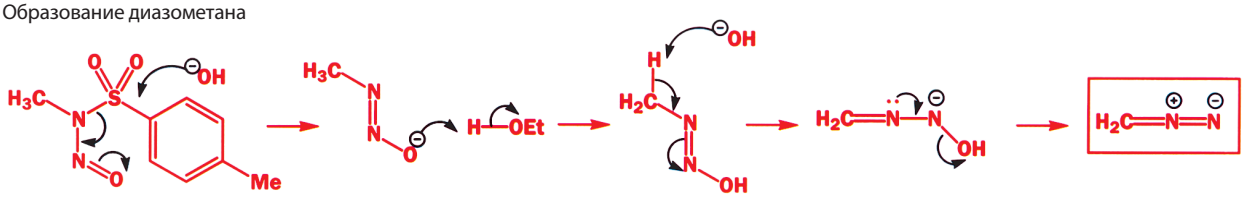
Метилирование диазометаном – удобный метод получения сложных метиловых эфиров из карбоновых кислот в небольших количествах, так как выходы отличные, а единственным побочным продуктом является азот. Однако недостаток диазометана состоит в том, что он кипит при –24 °C и, кроме того, очень токсичен и взрывчат. Поэтому его используют в виде растворов, обычно в эфире. Раствор должен быть разбавленным, так как концентрированные растворы диазометана взрывоопасны. Обычно диазометан получают по реакции N-метил-N-нитрозомочевины или N-метил-N-нитрозотолуолсульфонамида с основанием и перегоняют из реакционной смеси в виде азеотропа с эфиром прямо в раствор карбоновой кислоты.

N-метил-N-нитрозомочевина

N-метил-N-нитрозотолуолсульфонамид

Механизм образования диазометана приведен ниже. Ключевая стадия – катализируемое основанием элиминирование, хотя в данном случае стрелки, которые мы рисуем, в определенном смысле условны.

Образование диазометана



■

Вы уже встречали подобные молекулы – монооксид углерода, нитросоединения и 1,3-диполи (гл. 35).

►

Точный механизм этой стадии все еще остается невыясненным – для такой комбинации хорошей уходящей группы с плохим нуклеофилом следовало бы ожидать S_N1-реакции, но тогда должен образовываться крайне нестабильный метильный катион.

►

Растворы диазометана окрашены в желтый цвет, поэтому за реакцией очень удобно наблюдать по изменению цвета реакцинной смеси и ее можно назвать **самотитрующейся:** как только карбоновая кислота прореагирует, раствор обесцвечивается, но в случае избытка диазометана раствор остается желтым.

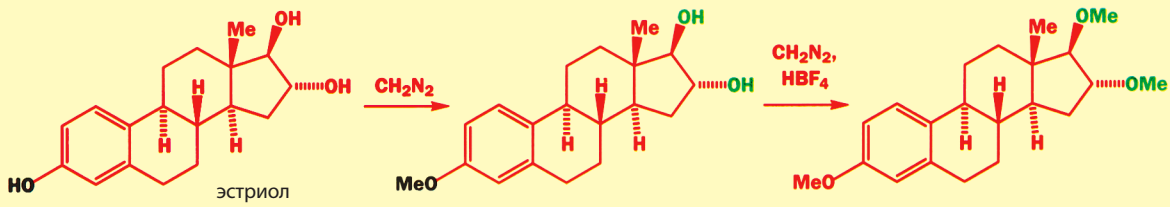
■

Существует альтернативный механизм, начинающийся с депротонирования метильной группы; одна из задач в конце главы посвящена этому вопросу.

Диазометан также метилирует фенолы, которые обладают достаточной кислотностью для протонирования реагента. Обычные спирты, однако, не метилируются, так как они не настолько кислотные, чтобы протонировать диазометан.

Селективное метилирование

Химикам, которые изучали продукты деградации гормонов, присутствующие в моче беременных женщин, потребовалось прометилировать фенольный гидроксил стероида эстриола. С помощью диазометана им удалось избежать метилирования двух других гидроксильных групп. Когда же потребовалось прометилировать и эти группы, им пришлось добавить кислоту в реакцию для протонирования диазометана



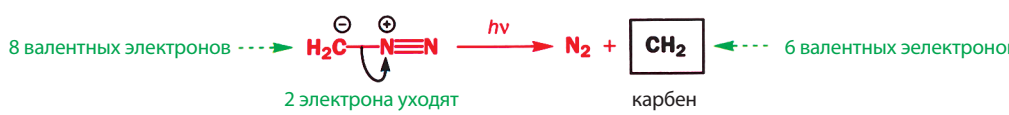
Фотолиз диазометана приводит к карбену

Спирты *можно* прометилировать диазометаном, если реакционную смесь облучать.

▶ Хотя эта реакция принципиально важна, однако выходы слишком малы, образуется много побочных продуктов, а опасность взрыва настолько велика, что этот метод вряд ли когда-нибудь сможет стать удобным подходом к синтезу простых метиловых эфиров.

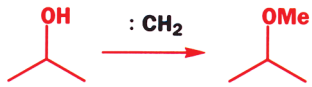
В данном случае механизм совершенно иной, поскольку энергия света инициирует потерю азота (N_2) молекулой диазометана *без протонирования*. Это означает, что в результате остается атом углерода, имеющий только два атома водорода (CH_2) и только шесть валентных электронов. Такие частицы получили название **карбенов**, и они обсуждаются в данной главе.

● **Карбены – нейтральные частицы, содержащие атом углерода с шестью валентными электронами.**



▶ Ионы карбения также имеют шесть валентных электронов, но в отличие от карбенов заряжены.

Карбены имеют шесть валентных электронов – два на каждой из связей и два несвязывающих электрона, которые часто изображают как :CR (как будто они являются неподеленной парой). Как будет видно из дальнейшего обсуждения, такое изображение может быть неправильным, однако :CR широко применяется как символ карбенов. Карбен перехватывается спиртом с образованием простого эфира.

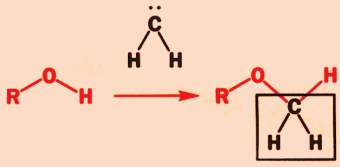


Подобно радикалам (гл. 39) карбены исключительно реакционноспособны. Как мы уже видели, они перехватываются спиртами с образованием эфиров. Но важнее реакции карбенов с алкенами, приводящие к циклопропанам, и способность карбенов внедряться по связи C–H.

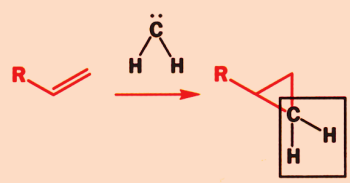
• Типичные реакции карбенов

Карбены могут внедряться по σ- или π-связям.

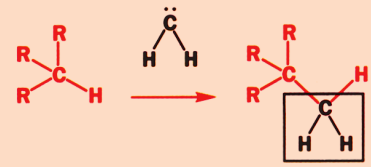
внедрение по связи O–H



внедрение по связи C=C



внедрение по связи C-H

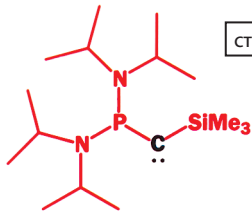


Мы обсудим механизмы этих трех важных реакций ниже; здесь они приведены, чтобы показать доминирующий тип реакций карбенов – *реакции внедрения* (в данном случае по связям O–H, C=C и C–H), движущейся силой которых является исключительная *электрофильность* карбенов. Атом углерода, имеющий всего шесть валентных электронов, готов пойти почти на все, чтобы заполучить еще два электрона!

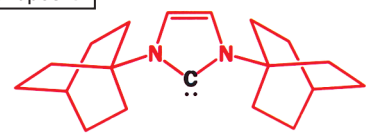
Откуда мы знаем, что карбены существуют?

Лучшим доказательством существования карбенов являются несколько примеров стабильных соединений этого класса. Рентгеноструктурное исследование второго из приведенных ниже соединений показало, что валентный угол при карбеновом атоме углерода равен 102°; значение этого факта мы обсудим ниже.

стабильные карбены



жидкость красного цвета



бесцветные кристаллы

Стабильные карбены – это редкое исключение, так как в большинстве своем они слишком реакционноспособны, чтобы их можно было наблюдать непосредственно. В данном случае электронные и, что более важно, пространственные факторы делают приведенные соединения устойчивыми.

Даже реакционноспособные карбены можно наблюдать, если генерировать их с помощью облучения предшественников (обычно это диазосоединения типа диазометана) и улавливать в замороженном аргоне при низких температурах (ниже 77 K). Для определения структуры генерированных таким образом карбенов применяют ИК-спектроскопию и метод ЭПР.

Как образуются карбены?

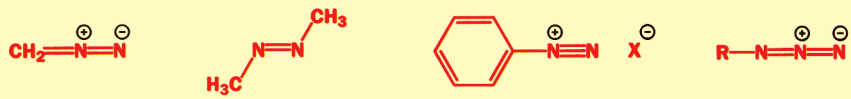
Обычно карбены образуются в результате потери неким предшественником небольшой стабильной молекулы. В этом разделе мы рассмотрим несколько

► Возможны, вы удивлены тем, что карбены можно изучать методом спектроскопии ЭПР, поскольку, как было показано в гл. 39, спектроскопия ЭПР изучает соединения с неспаренными электронами, а в карбене, согласно предположению, все шесть валентных электронов спарены. Действительно, для некоторых карбенов это так. Однако существуют также карбены, для которых дело обстоит иначе. Это очень важный вопрос, который мы рассмотрим детально далее в этой главе.

таких важных методов. Один из них вы уже встречали – потеря молекулы азота из диазосоединения.

Номенклатура азосоединений

Следует различать *диазо-* и *азо*соединения. В расчете на одну метильную группу диазометан имеет в два раза больше атомов азота, чем азометан.

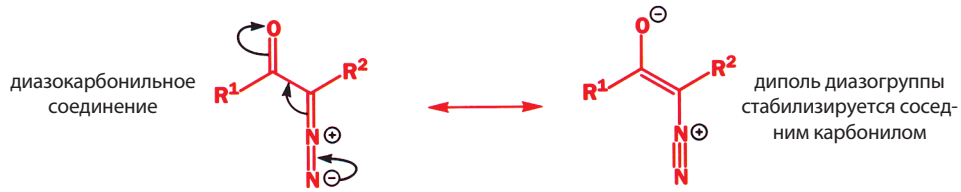


диазометан азометан соль фенилдиазония алкилазид

Мы встречали соли *диазония* в гл. 23. Соли арилдиазония являются относительно стабильными соединениями, однако соли алкилдиазония, получаемые протонированием диазосоединений, неустойчивы. Соли алкилдиазония легко разлагаются до карбокатионов – именно таким образом метилируются карбоновые кислоты, о чем говорилось в начале данной главы. Алкилазиды родственны азо- и диазосоединениям. Они содержат три атома азота и обычно стабильны, однако могут взрываться при ударе или нагревании.

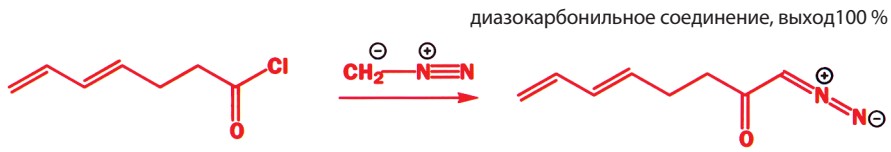
Карбены из диазосоединений

Получение карбена из диазометана было приведено для иллюстрации того, что эта реакция отличается от реакции метилирования (ионного) карбоновых кислот. На самом деле этот метод не находит широкого применения на практике, в немалой степени по причине взрывчатой природы диазосоединений. Однако **диазокарбонильные соединения** – совершенно иное дело.

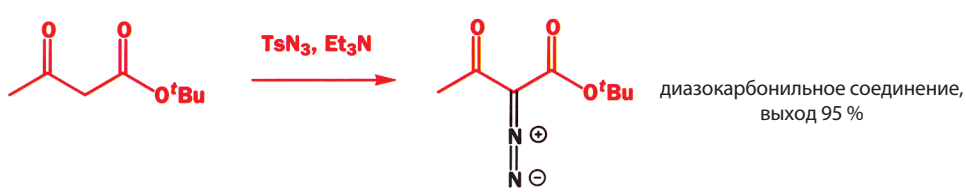


Эти соединения гораздо более устойчивы, так как электроноакцепторная группа стабилизирует диполь диазогруппы. Диазокарбонильные соединения поэтому являются очень удобными источниками карбенов, содержащих карбонильную группу. Существуют два основных пути получения диазокарбонильных соединений.

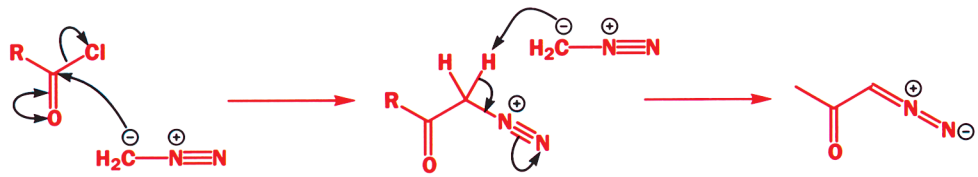
1. Взаимодействие ацилхлоридов с диазометаном.



2. Взаимодействие исходного карбонильного соединения с тозилазидом (TsN_3) в присутствии основания.

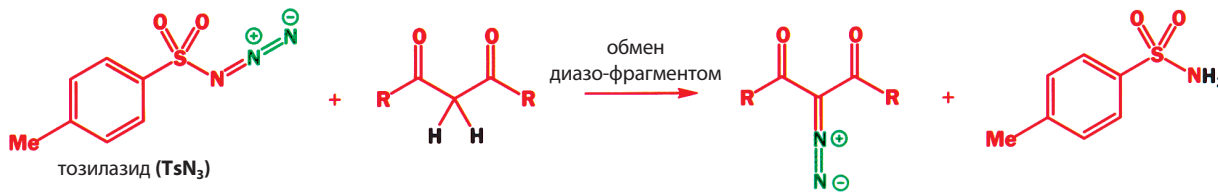


Реакция диазометана с ацилхлоридом начинается с обычного ацилирования, что приводит к образованию соли диазония. В присутствии избытка диазометана вторая его молекула, реагируя как основание, отнимает достаточно кислый протон от атома углерода, находящегося между карбонильной группой и заряженной диазогруппой, в результате чего образуется диазокарбонильное соединение.



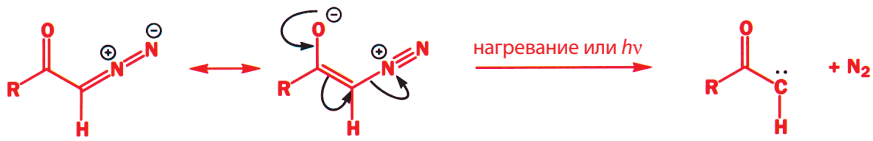
Что происходит со второй молекулой диазометана? При присоединении протона он превращается в очень активную соль алкилдиазония, которая реагирует с хлорид-анионом, образуя газообразный азот и CH_3Cl.

Тозилазид, используемый в реакции с карбонильным соединением, известен как **переносчик диазо-фрагмента**, так как представляют собой по сути N_2, присоединенный к хорошей уходящей группе.

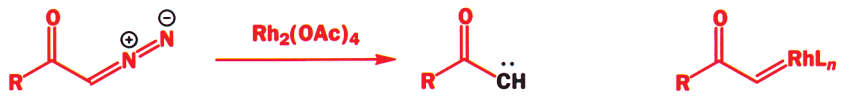


тозилазид (**TsN_3**)

Диазокарбонильные соединения можно превратить в карбены действием нагревания или света. Образование очень стабильного газообразного азота компенсирует потери, вызванные образованием неустойчивого карбена.



В современной химии для получения карбенов обычно применяют катализаторы на основе переходных металлов, таких как медь или родий.



карбеновый комплекс родия

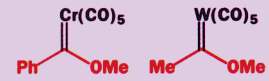
Карбены, полученные таким путем, в действительности не представляют собой свободные карбены, так как они остаются связанными с металлом, который используется для их генерирования. Такие частицы называют **карбеноидами;** их реакции мы рассмотрим ниже.

Карбены из тозилгидразонов

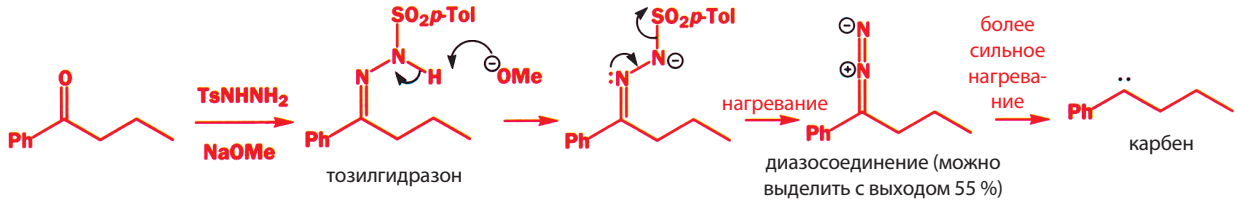
Многие карбены можно безопасно получать из диазоалканов, если диазоалкан является не исходным соединением, а интермедиатом в реакции. Хорошими исходными веществами для таких реакций служат тозилгидразоны, из которых в результате элиминирования толуолсульфината, катализируемого основанием, получается промежуточное диазосоединение. Эти диазосоединения обычно не выделяют, а сразу превращают в карбены с помощью нагревания.

▶ RhL_n означает ион родия, окруженный лигандами L. **Такое сокращение распространено** в металлоорганической химии в том случае, когда важно наличие связи углерод–металл, но при этом точная структура комплекса неважна.

▶ Такие родиевые и медные карбеноиды неустойчивы, но некоторые переходные металлы, например вольфрам или хром, образуют стабильные, выделяемые карбеноиды, названные **металлокарбенами** или **карбенами Фишера.**

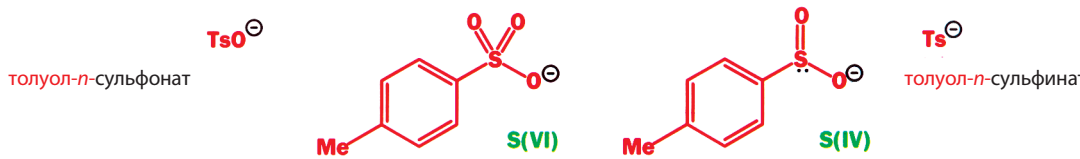


стабильные карбены Фишера



► Эту реакцию иногда называют **реакцией Бэмфорда–Стивенса.**

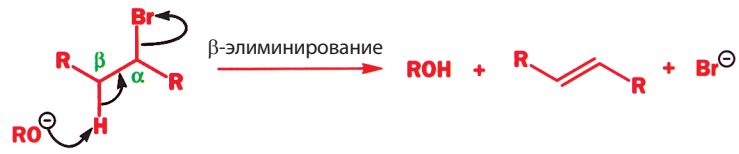
Обратите внимание на то, что уходящей от азота группой является не привычный тозилат (толуол-*n*-сульфонат, TsO^-), а менее распространенный толуол-*n*-сульфинат (Ts^-).



Карбены также получают многими другими похожими способами, например отщеплением монооксида углерода от кетенов или элиминированием азота из азиринов, но эти методы используются гораздо реже.

Образование карбенов в реакциях α-элиминирования

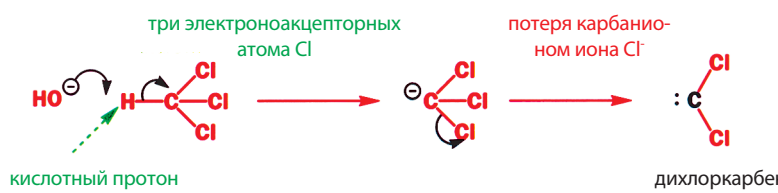
В гл. 19 (т. 2) мы подробно рассматривали **β-элиминирование** – реакцию, в которой атом водорода удаляется от атома углерода, находящегося в β-положении по отношению к уходящей группе.



α-Элиминирование (т. е. элиминирование, при котором и протон, и уходящая группа находятся у одного и того же атома) также возможно. Действительно, только что рассмотренная реакция – элиминирование толуолсульфината из тозилгидразона – как раз является примером α-элиминирования. α-Элиминирование по механизму похоже на реакцию E1cB-элиминирования: сильное основание удаляет кислотный протон, находящийся у одного атома углерода с электроноакцепторной группой, с образованием карбаниона. Потеря карбанионом уходящей группы приводит к карбену.

Одна из наиболее известных реакций α-элиминирования – взаимодействие хлороформа с основанием. Это самый важный метод генерирования дихлоркарбена ($:CCl_2$), а также аналогичных дигалогенкарбенов. Следует отметить, что распространенность дихлоркарбена связана в основном с исключительной легкостью его получения.

Катализируемое основанием
α-элиминирование HCl из хлороформа

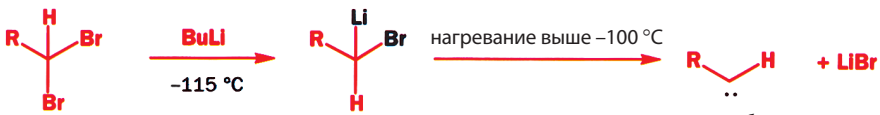


Гидроксид- и алкоксид-анионы достаточно сильны, чтобы осуществлять α-элиминирование из хлороформа и других тригалогенметанов. Карбены также можно получать из дигалогеналканов путем депротонирования более сильными основаниями, такими как LDA (литийдиизопропиламид), и даже из первичных алкилгалогенидов, если применять исключительное сильные основания – фенилнатрий или смесь *t*-BuLi/*t*-BuOK (более слабые основания вызывают β-элиминирование).

▸ Смесь *t*-BuLi/*t*-BuOK известна под названием **основание Шлоссера** и является одним из наиболее мощных известных оснований. Оно отрывает протоны из бензильных и аллильных положений и даже депротонирует бензол

При обработке геминального дибромалкана BuLi происходит реакция обмена галоген–металл с образованием литиевого карбеноида, в котором атом металла и галоген присоединены к одному атому углерода. Литиевые карбеноиды устойчивы лишь при очень низких температурах: их можно наблюдать методом спектроскопии ЯМР, но они распадаются с образованием карбенов при температурах около –100 °C.

▸ К сожалению, термин «карбеноид» используется для двух различных классов соединений. Обычно он относится к переходным металлам, связанным с карбеном, полученным при катализируемом металлом распаде диазосоединения (см. с. 197). Поэтому при обсуждении карбеноидов здесь лучше указывать металл, т. е. литиевые карбеноиды.



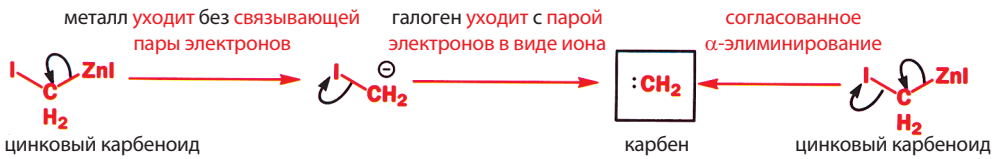
литиевый карбеноид — карбен

Если литиевые карбеноиды нашли ограниченное применение в химии, то цинковый аналог, получаемый внедрением цинка в дииодометан, – один из наиболее широко используемых карбеноидов в химии в реакции Симмонса–Смита.

цинковый карбеноид

▪ Реакция Симмонса–Смита – один из лучших способов синтеза циклопропанов, обсуждается далее в этой главе.

Основная особенность этих карбеноидов – наличие двух уходящих групп: галогена, забирающего пару электронов, и металла, который может отдавать пару электронов. Если металл уходит первым, то образуется карбанион, который теряет галогенид-анион с образованием карбена. Эти группы могут также уходить одновременно. Обе реакции относятся к типу α-элиминирования.

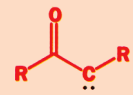
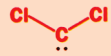


цинковый карбеноид — карбен — цинковый карбеноид

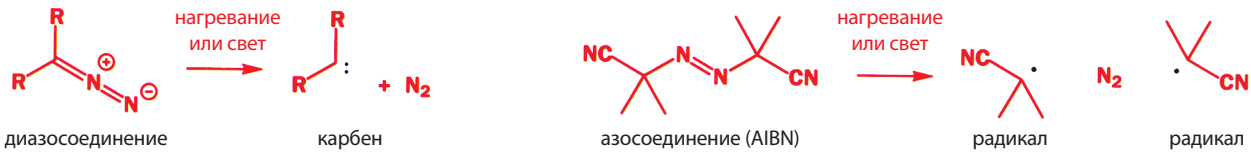
Основная проблема всех этих реакций состоит в необходимости использования сильных оснований (или самих металлоорганических соединений, или дополнительных оснований) для генерирования карбаниона. Карбены настолько реакционноспособны, что их приходится генерировать в присутствии субстрата, с которым они должны вступить в реакцию. Если такой субстрат чувствителен к основной среде, то возникают трудности. Для их преодоления в случае дихлоркарбена карбанион получают по реакции отщепления CO_2 вместо отщепления протона или металла. Наиболее подходящим для этого оказалось декарбоксилирование трихлорацетата натрия, происходящее в растворе при 80 °C.

• Важнейшие способы генерирования карбенов

Карбены – нейтральные частицы, содержащие атом углерода с шестью валентными электронами.

Тип карбена	Метод генерирования
	Катализируемый металлом (родий или медь) распад диазокарбонильных соединений
	Термический распад диазосоединений, обычно тозилгидразонов
	α-Элиминирование из хлороформа под действием оснований

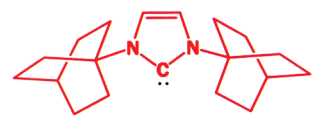
Здесь уместно напомнить другие случаи «двойной потери» из молекулы. Подобно тому как α-элиминирование дает карбен, а β-элиминирование – алкен, потеря азота диазосоединением приводит к карбену. Потеря азота азосоединением, например AIBN, дает два радикала (гл. 39).



Карбены можно разделить на два типа

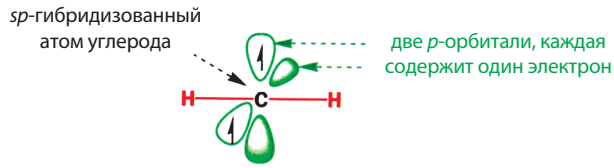
Теперь объясним причины существования двух экспериментальных фактов, касающихся строения карбенов: во-первых, в этом стабильном карбене, по данным РСА, валентный угол составляет 102° и, во-вторых, некоторые карбены можно наблюдать методом спектроскопии ЭПР, т. е. они содержат неспаренные электроны.

Таблица 40.1. Типы карбенов

Триплетные карбены	Синглетные карбены
Валентный угол 130–150°	Валентный угол 100–110°
Наблюдаются методом ЭПР	Все электроны спарены
:CH_2 :CHPh :CHR	:CCl_2 :CHCl :$C(OMe)_2$
:CPh_2	

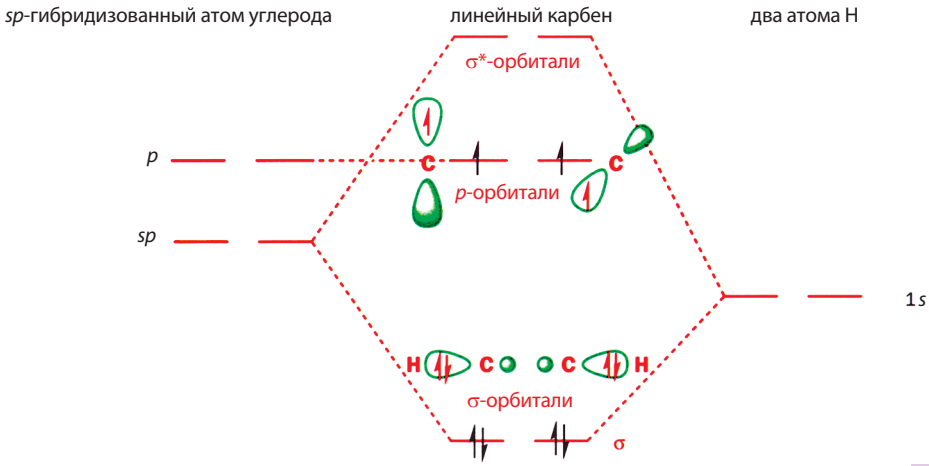
Спектроскопические исследования огромного числа карбенов различной структуры показывают, что эти соединения можно разделить на две группы (табл. 40.1): 1) карбены, которые мы будем называть «триплетными», с неспаренными электронами (по данным ЭПР) и с валентными углами 130–150° и 2) карбены (например, стабильный кристаллический карбен, приведенный выше; мы будем называть такие карбены «синглетными»), не дающие сигналов в спектрах ЭПР с валентными углами 100–110°. Многие карбены, например $:CH_2$, могут существовать в обеих формах, однако обычно одна из них является основной.

Все указанные выше наблюдения можно объяснить, рассмотрев электронную структуру карбенов. Карбены содержат двухкоординированный атом углерода. Поэтому можно ожидать, что они будут иметь линейную (диагональную) структуру с *sp*-гибридизованным атомом углерода, как в случае алкинов.



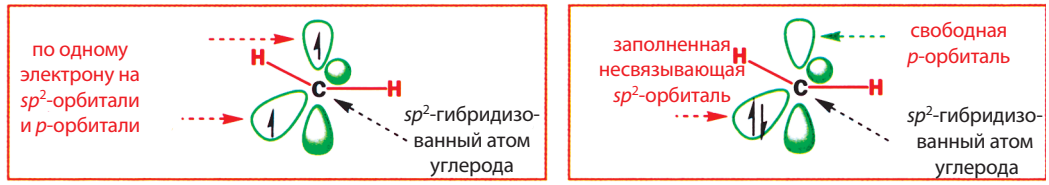
► Эта диаграмма служит только иллюстрацией и *не является* изображением структуры карбена.

Такие линейные карбены должны распределять шесть электронов по двум σ-орбиталям и двум более высоким по энергии *p*-орбиталям. Два электрона на вырожденных *p*-орбиталях должны быть неспаренными по причине электронного отталкивания, как и в случае молекулярного кислорода ·O–O·.



► Обычно мы представляем электроны как спаренные, так и неспаренные в виде точек. Здесь мы используем другой способ – полустрелка для электрона. Это позволяет определять спин электрона по направлению стрелки – вверх или вниз.

Однако лишь несколько карбенов являются линейными. Большинство же изогнуты с валентными углами между 100 и 150°, что предполагает тригональное состояние (sp^2). sp^2-Гибридизованный атом углерода карбена должен иметь три (более низкие по энергии) sp^2-орбитали и одну (более высокую по энергии) *p*-орбиталь, на которых и размещены шесть электронов. Существует два способа этого размещения: первый – все электроны спарены, каждая пара занимает sp^2-орбиталь, при этом *p*-орбиталь остается свободной, и второй – два электрона остаются неспаренными, занимая одну sp^2-орбиталь и *p*-орбиталь.



Эти два способа распределения электронов и объясняют строение наблюдаемых двух классов карбенов, а также названия – триплетный или синглетный – в зависимости от ориентации спинов электронов. Орбитали остаются одинаковыми в обоих случаях, но у **триплетных** карбенов по одному электрону на двух МО (рис. 40.1), а у **синглетных** – два электрона на sp^2-орбитали (рис. 40.2).

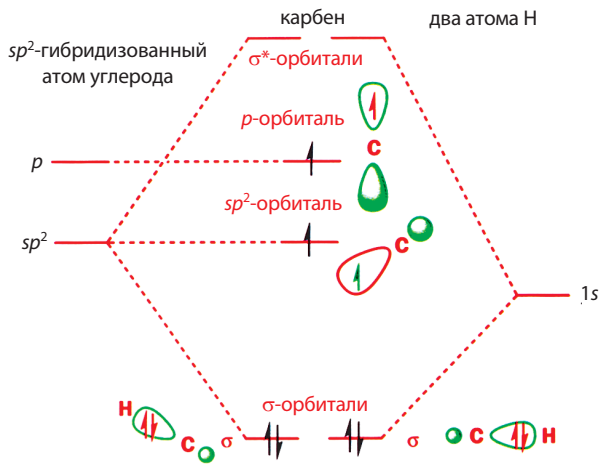


Рис. 40.1. Электронная структура изогнутого (sp^2) карбена с двумя неспаренными электронами.

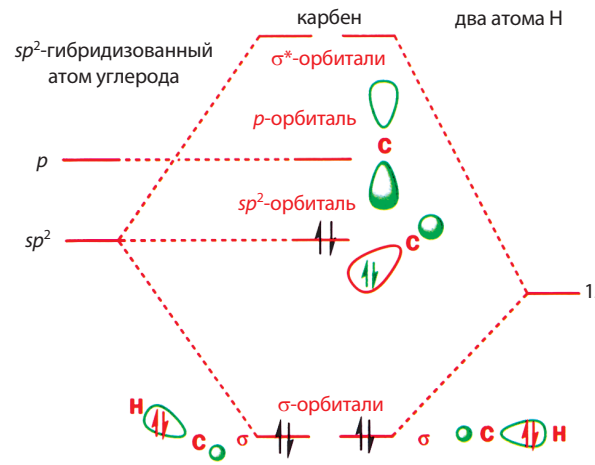
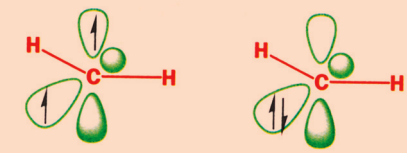


Рис. 40. 2. Электронная структура изогнутого (sp^2) карбена с двумя спаренными электронами.

• Синглетные и триплетные карбены

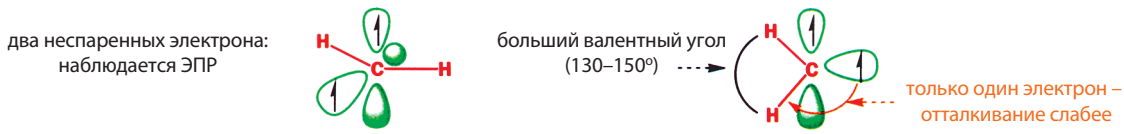
Триплетные карбены имеют два неспаренных электрона: один на p-орбитали и один на sp^2-орбитали. **Синглетные карбены** имеют два спаренных электрона на несвязывающей sp^2-орбитали и свободную p-орбиталь.



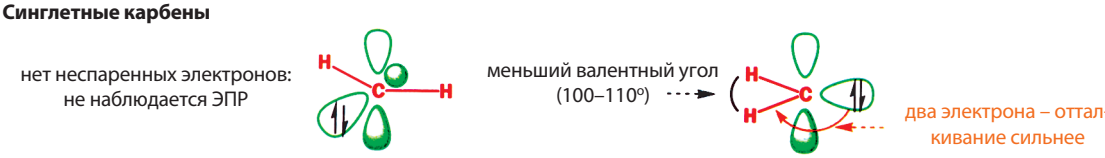
триплетный карбен синглетный карбен

Существование двух спиновых состояний объясняет различное поведение триплетных и синглетных карбенов в экспериментах ЭПР. Заселенность орбиталей также объясняет меньший валентный угол в синглетных карбенах, которые имеют отталкивающую электроны неподеленную пару на sp^2-орбитали.

Триплетные карбены



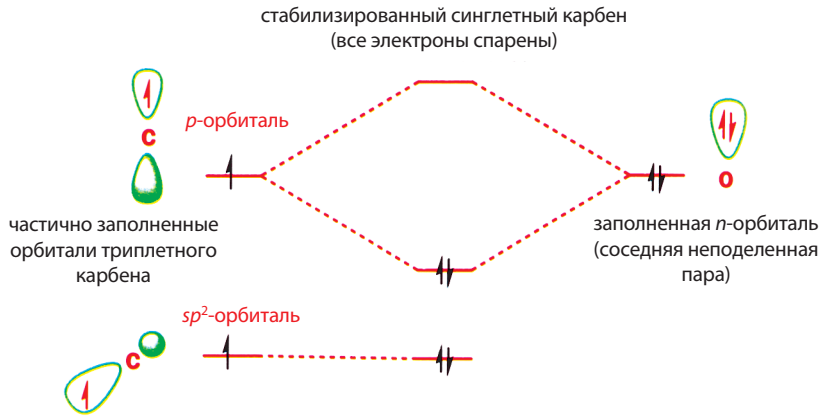
Синглетные карбены



Из данных табл. 40.1 очевидно, что заместитель при карбене влияет на то, к какому классу этот карбен относится (синглет или триплет). Почему? Большинство карбенов более стабильно в триплетном состоянии. Это объясняется тем, что энергия, которая может быть выиграна при переходе электрона с *p*-орбитали вниз на sp^2-орбиталь, недостаточна для преодоления отталкивания электронов на одной орбитали.

Все карбены могут существовать как в триплетном, так и в синглетном состоянии. Поэтому когда мы говорим, что $:CH_2$ – «триплетный карбен», мы имеем в виду, что триплетное состояние для этого карбена ниже по энергии, чем синглетное. Обратное верно для $:CCl_2$. Для большинства триплетных карбенов синглетное состояние, которое может возникнуть при спаривании электронов, находится всего на 40 кДж/моль выше основного (триплетного) состояния. Иными словами, для спаривания двух электронов необходимо 40 кДж/моль. Как мы увидим далее, в химической реакции карбен может образоваться не в самом устойчивом состоянии.

Все карбены, для которых основным состоянием является синглет, имеют электроноизбыточный заместитель с неподеленными парами электронов по соседству с карбеновым центром. Эти электронные пары могут взаимодействовать со свободной *p*-орбиталью карбена с образованием новой, низколежащей орбитали, заполненной двумя электронами. Эта стабилизация становится стимулом для спаривания электрона *p*-орбитали с электроном sp^2-орбитали.



▪ Правило Хунда – см. гл. 4 (т. 1).

Такое преобразование МО переводит электроны, локализованные на атоме кислорода, на орбиталь, распределенную между углеродом и кислородом. Мы можем представить этот процесс с помощью изогнутых стрелок, показывающих делокализацию электронов.

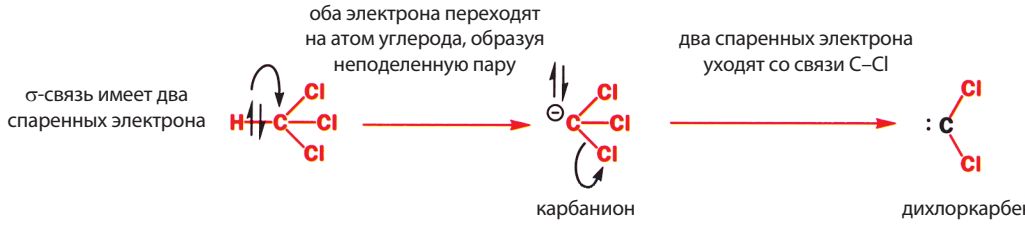
На основании такого изображения можно предположить, что карбены с более сильными донорами электронов должны быть менее электрофильными. Действительно, диаминокарбены могут быть весьма нуклеофильными.

■ На с. 212 показано, что $:CHCO_2Et$ более электрофилен, чем $:CCl_2$.

Разделение карбенов на два класса объясняет как их структуру, так и некоторые реакции карбенов, в особенности те, где важна стереохимия. Далее в этой главе мы будем обсуждать реакции карбенов.

Структура карбенов зависит от способа их получения

До сих пор мы обсуждали только наиболее устойчивые из возможных синглетных или триплетных карбенов. В действительности, когда карбен образуется в химической реакции, он может получаться в менее устойчивом состоянии. Если реакция происходит по ионному механизму с участием молекулы со спаренными электронами (таковых молекул большинство), то карбен должен образоваться в виде синглета. В качестве примера рассмотрим механизм реакции α-элиминирования.



Исходная молекула, обычная молекула хлороформа $CHCl_3$, имеет все спаренные электроны. При разрыве σ-связи C–H два ее спаренных электрона переходят в неподеленную пару электронов карбаниона. Карбанион также имеет все спаренные электроны. Два спаренных электрона связи C–Cl уходят из карбаниона, при этом образуется карбен. В нем присутствуют две пары электронов на каждой из оставшихся C–Cl связей и неподеленная электронная пара, также спаренная, т. е. образуется синглет. В случае CCl_2 синглет и более устойчив. Если этот карбен CH_2 и он реагирует очень быстро, то он может не успеть перейти в более устойчивое триплетное состояние. Карбены очень реакционноспособны. При объяснении реакций карбенов в следующих разделах необходимо рассмотреть следующее:

- как образуются карбены,
- насколько быстро они реагируют,
- в каких случаях они могут изменить состояние (синглет или триплет)?

Как реагируют карбены?

Карбены жаждут найти пару электронов, которая дополнила бы их валентную оболочку до восьми. В этом отношении они напоминают карбокатионы. Подобно карбокатионам, карбены электрофильны, но в отличие от первых

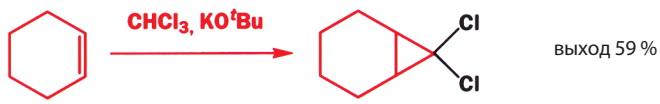
незаряжены. Поэтому карбены атакуют определенные типы нуклеофилов, а именно: нуклеофилы с высокой плотностью заряда, т. е. те, которые несут отрицательный или частичный отрицательный заряд (тип нуклеофилов, который встречается в S_N1-реакциях или реакциях Фриделя–Крафтса). В то же время карбены атакуют соединения, которые мы обычно не относим к нуклеофилам (даже простые алканы), отнимая электроны с их ВЗМО. Конечно, и карбокатион обычно реагирует с ВЗМО молекулы, но делает это более селективно – это должны быть неподеленные пары электронов или ВЗМО электроноизбыточных алкенов. В случае карбенов подходит любая ВЗМО – неподеленная пара электронов, двойная связь C=C (как электроноизбыточная, так и электронодефицитная) или даже связь C–H.

► В этом отношении карбены ведут себя как электрофильные радикалы – очень реакционноспособные и очень мягкие.

Многие из таких реакций (это уже обобщалось в начале главы) можно рассматривать как **реакции внедрения,** поскольку в общем случае карбен находит связь и внедряется между составляющими ее атомами. Следует помнить, что термин «реакция внедрения» говорит об общем результате процесса, однако не является адекватным описанием механизма реакции.

Карбены реагируют с алкенами, образуя циклопропаны

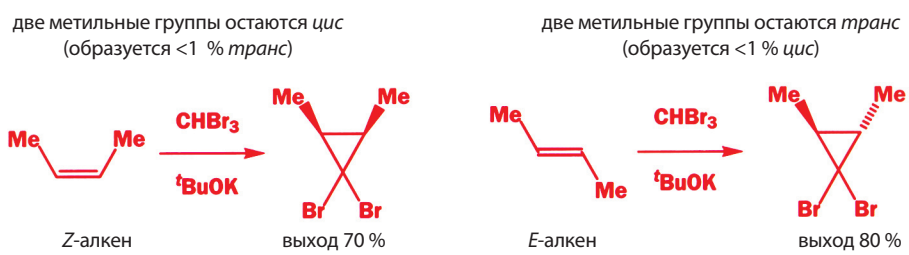
Эта реакция – наиболее важный способ получения циклопропанов и, вероятно, самая важная реакция карбенов.



выход 59 %

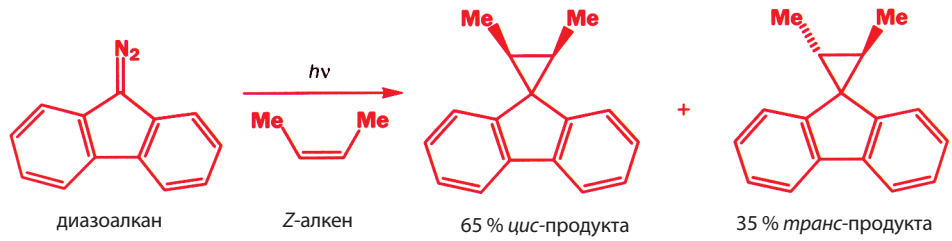
Механизм таких реакций зависит от состояния, триплетного или синглетного, участвующего карбена. Результаты реакций позволяют проверить выводы, к которым мы пришли в предыдущем разделе. Синглетный карбен, приведенный ниже (помните, электронодонорные заместители стабилизируют синглетное состояние), присоединяется к алкенам по согласованному механизму. Изогнутые стрелки позволяют показать это.

Так как механизм согласованный, следует ожидать сохранения геометрии алкена в продукте – реакция должна быть *стереоспецифичной*. Оба приведенных ниже примера демонстрируют, что это действительно так. Наиболее впечатляет тот факт, что *Z*-алкен дает *цис*-циклопропан, который менее стабилен, чем *транс*-изомер, поэтому превращался бы в последний, если бы мог.

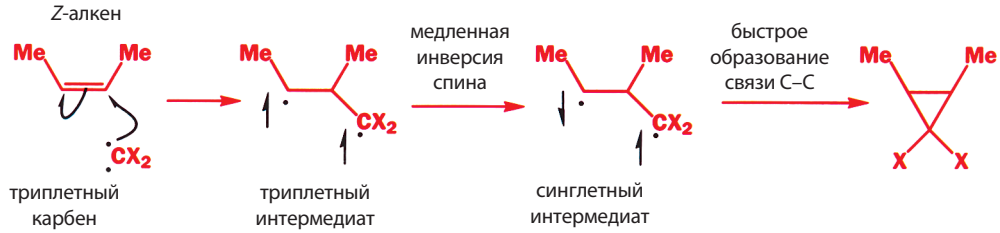


Реакции внедрения стереоспецифичны только для синглетных карбенов. Для триплетных карбенов такие реакции нестереоспецифичны. Хотя карбены,

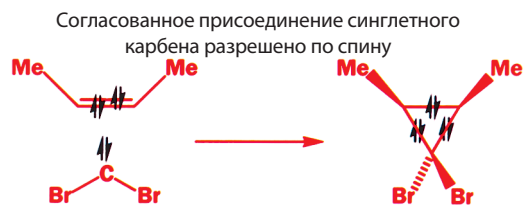
полученные при нагревании диазоалканов, должны образовываться в виде синглетов, облучение дает энергию, необходимую для перехода в более стабильные триплеты.



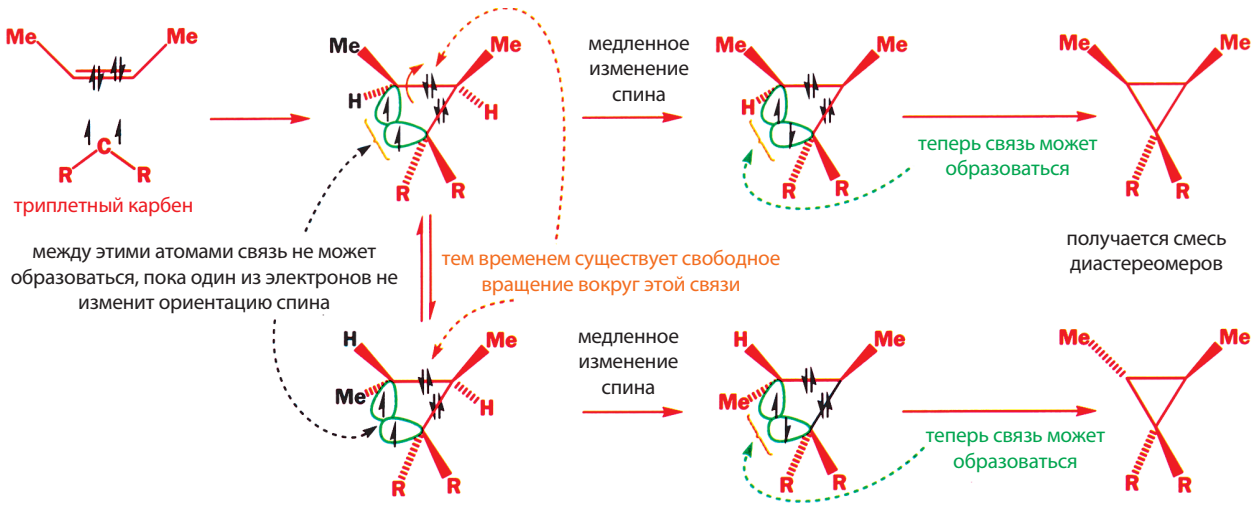
Механизм этой нестереоспецифичной реакции должен быть иным. Действительно, согласованный механизм невозможен вследствие несоответствующей ориентации спинов участвующих электронов. После присоединения карбена к алкену по радикальной реакции дирадикальный (триплетный) интермедиат должен дождаться инверсии спина одного из электронов, чтобы вторая связь C–C могла образоваться со спаренными электронами. Такой интермедиат обладает достаточным временем жизни, чтобы произошло вращение вокруг связи C–C, что ведет к потере стереохимии.



В циклопропане три σ-связи C–C и, соответственно, шесть электронов, которые спарены (три стрелки вверх, три вниз). Одна из этих σ-связей была σ-связью исходного алкена. Остальные две пары образованы из π-связи и из карбена. Электроны, занимавшие π-связь, были спарены, поэтому они могут образовать новую σ-связь. Синглетный карбен, электроны которого также спарены, обеспечивает вторую пару электронов.



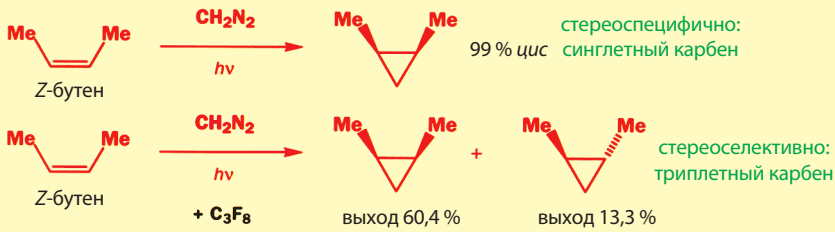
Однако триплетный карбен не может так присоединяться, потому что его электроны не спарены. Вторая σ-связь может образоваться только после того, как один из двух электронов «перевернет» свой спин. Изменение ориентации спина, которое может произойти только в результате столкновения с другой молекулой (например, растворителем), предствляет собой относительно медленный процесс по сравнению со шкалой времени молекулярных вращений. Поэтому за время, необходимое для приведения электронов в состояние, удовлетворяющее спариванию, стереохимия исходного соединения успевает «размазаться» за счет свободного вращения в интермедиате.



Напоминание. Одинаковые ограничения, возникающие из-за требования сохранения спина, применимы как к образованию, так и реакциям карбенов. Когда карбен образуется по реакции α-элиминирования из молекулы со спаренными электронами, он должен получаться в виде синглета, хотя его триплетное состояние может быть ниже по энергии. Карбену разрешено перейти с изменением спина в триплетное состояние позднее. Поскольку большинство реакций карбенов очень быстрые, то даже те карбены, у которых основным состоянием считается триплет, фактически реагируют в виде первично образующегося синглета, так как у них не хватает времени перейти в триплетное состояние. Это проявляется в реакциях :CH_2, полученного из CH_2N_2, который к двойным связям присоединяется стереоспецифично, – карбен образуется в виде синглета, который более активен, чем триплет.

Доказательства образования триплетных карбенов при образовании циклопропанов

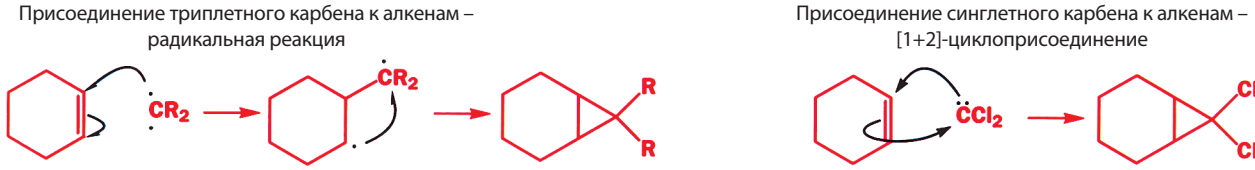
Если реакционную смесь разбавить инертным растворителем типа C_3F_8 (перфторпропан), то :CH_2 претерпевает больше столкновений перед реакцией, поэтому вероятность перехода синглет–триплет возрастает. Поэтому стереоспецифичность присоединения к алкенам уменьшается.



Стереоспецифичность (или ее отсутствие) присоединения карбена к алкену *может* служить хорошим тестом для определения, в какой форме карбен реагирует. Потеря стереоспецифичности почти определенно указывает, что в процессе участвует триплетное состояние. При этом полная стереоспецифичность не означает однозначно участия только синглетного карбена. В некоторых случаях триплетных карбенов вращение вокруг связи может быть замедленным, а изменение спина – быстрым, что также ведет к стереоспецифичному присоединению. Заметим, что в этом примере использован менее стабильный *цис*(*Z*)-алкен. Если бы вращение было очень быстрым, а инверсия спина – крайне медленным процессом, то в реакции образовывался бы только *транс*-циклопропан.

► Циклоприсоединение, в котором один из компонентов представляет собой один атом (т. е. [1+*n*]-циклоприсоединение), иногда называют **хелетропной реакцией.**

Присоединение триплетного карбена к алкену можно рассматривать как радикальное присоединение к двойной связи. В то же время согласованное присоединение синглетного карбена есть перициклическая реакция. Исходя из обсуждения в гл. 35, вы можете классифицировать эту реакцию как [1+2]-циклоприсоединение.

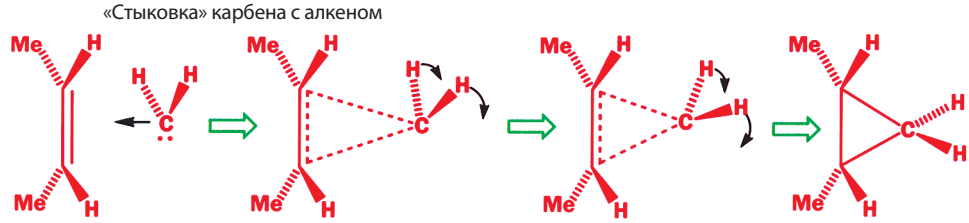


Как и любое циклоприсоединение, присоединение синглетного карбена к алкену должно следовать правилам орбитальной симметрии (см. гл. 35 и 36). Мы будем рассматривать взаимодействие свободной *p*-орбитали карбена (НСМО) и π-связи алкена (ВЗМО). Следует также обсудить взаимодействие заполненной sp^2-орбитали карбена (ВЗМО) и разрыхляющей π*-связи алкена (НСМО).

При взгляде на схему очевидно, что, когда мы пытаемся ввести во взаимодействие орбитали с целью образовать две новые связи, появляется проблема. Прямой подход карбена оказывается запрещенным, так как в обоих случаях наблюдается разрыхляющее взаимодействие. Тем не менее две новые связи могут образоваться, если карбен приближается к алкену «боком».

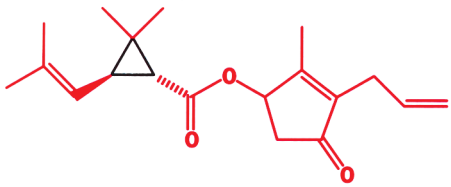
Естественно, циклопропан должен иметь более или менее тетраэдрический атом углерода, который был карбеном. Поэтому, даже если карбен приближается боком, он должен развернуться на 90° в ходе образования связей.

«Стыковка» карбена с алкеном

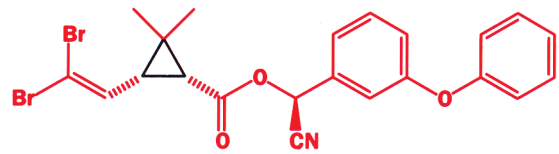


Получение циклопропанов

Многие природные продукты и биологически активные соединения содержат циклопропановое кольцо; здесь мы рассмотрим некоторые из них. Во-первых, это пиретрин из восточно-африканской маргаритки рода *Pyrethrum* – самый важный природный инсектицид. Во-вторых, его синтетический аналог декаметрин, в настоящее время наиболее широко применяемый инсектицид в сельском хозяйстве (см. гл. 1, т. 1). При применении этих высокоактивных и неопасных инсектицидов требуются очень малые количества.



пиретрин I

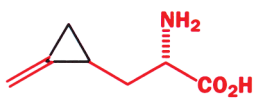


декаметрин

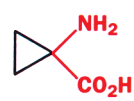
Вы наверное не раз слышали об «озоновом» или «иодном» запахе моря? Да, запах моря очень специфичен, однако, он не имеет ничего общего с O_3 или I_2. Более вероятно, что это запах диктиоптеренов – соединений группы летучих циклопропанов, выделяемых женскими особями бурых морских водорослей для привлечения мужских половых клеток. Пример такого соединения приведен на полях.

диктиоптерен

Теперь приведем примеры двух природных, но очень необычных аминокислот. Гипоглицидин – препарат, снижающий уровень сахара в крови. Он получается из неспелых плодов акки (блигии вкусной). Кроме того, он является причиной болезни «ямайская рвота». Не ешьте зеленые плоды этого дерева. Природа способна делать не просто напряженные циклопропаны, а очень напряженные метиленциклопропаны с sp^2-атомом углерода в малом цикле. Вторая, более простая аминокислота, содержится в яблоках, грушах и грейпфрутах. Она ускоряет созревание фруктов, так как при распаде дает этилен.

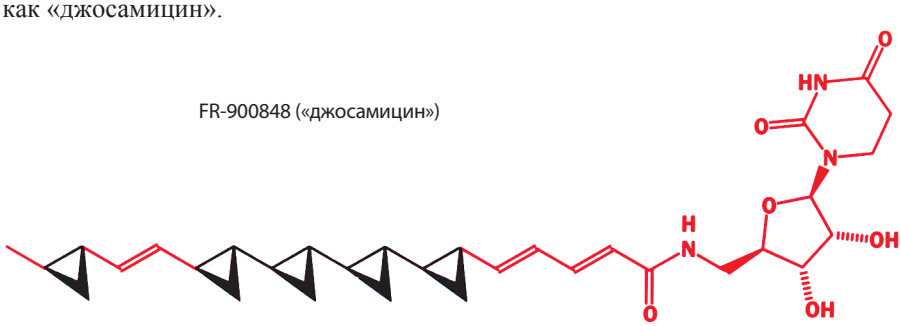


гипоглицин



Еще один и самый необычный пример – противогрибковый антибиотик, синтезированный в 1996 г. Он содержит пять циклопропановых колец. Вещество называют прозаично FR-900848, но неофициально оно известно как «джосамицин».

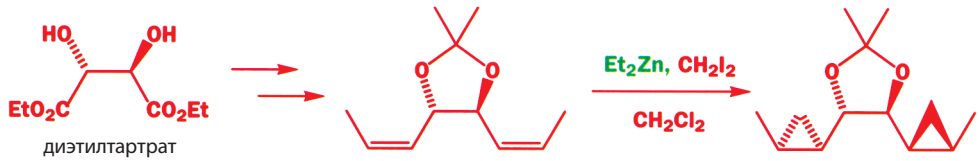
FR-900848 («джосамицин»)



Методы получения этих и многих других полезных соединений с трехчленными циклами очень важны и не менее интересны. Большинство химических синтезов соединений, содержащих циклопропановое кольцо, включает

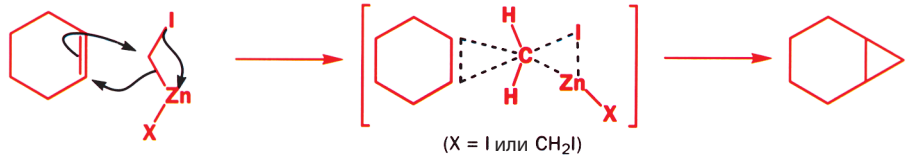
присоединение карбена или карбенового эквивалента к алкену. Что мы подразумеваем под **карбеновым эквивалентом**? Обычно это молекула, способная выделять карбен, хотя она может реагировать и без образования истинно карбенового интермедиата. Таким примером служит цинковый карбеноид, получаемый по реакции дииодметана с металлическим цинком. Он реагирует с алкенами, как реагировал бы настоящий карбен, а именно, присоединяется к π-связи с образованием циклопропана.

Эта реакция названа **реакцией Симмонса–Смита** по имени двух химиков из компании DuPont, открывших ее в 1958 г. Даже после нескольких десятилетий эта реакция остается одним из самых важных методов создания циклопропанов. В настоящее время используют более удобные в обращении исходные вещества. Диэтилцинк заменяет Zn/Cu-пару, используемую в традиционной реакции Симмонса–Смита. В приведенном ниже примере двойное циклопропанирование C_2-симметричного диена, полученного из винной кислоты, проходит с очень хорошей стереоселективностью. Причины этого мы обсудим далее.



В реакции не образуется свободный карбен – в процессе реакции цинк остается связанным с атомом углерода. Реакционными частицами, вероятно, служат цинковые комплексы, которые представляют собой равновесные формы двух цинковых карбеноидов.

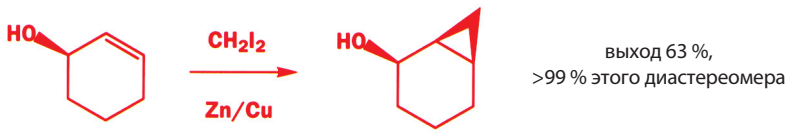
Механизм реакции Симмонса-Смита включает перенос карбена от металла на алкен, происходящий без образования свободного карбена. Он выглядит примерно следующим образом:



Определенные доказательства такого механизма следуют из реакции, которая не только проливает свет на механизм циклопропанирований по Симмонсу–Смиту, но и делает их еще более полезными для синтеза. При циклопропанировании аллилового спирта новая метиленовая группа присоединяется стереоселективно к той же стороне двойной связи, где находится гидроксильная группа.

▪ Вы можете сравнить эту реакцию с восстановлением борогидридом натрия (гл. 6). Гидрид переносится от атома бора к карбонильной группе, но свободный гидрид при этом не образуется.

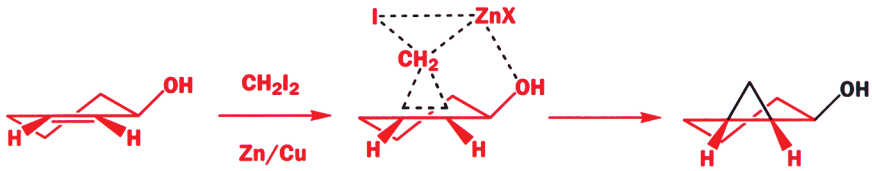
▪ Вы можете заметить аналогию с реакцией эпоксидирования аллиловых спиртов с помощью *m*-CPBA (гл. 33, т. 2).



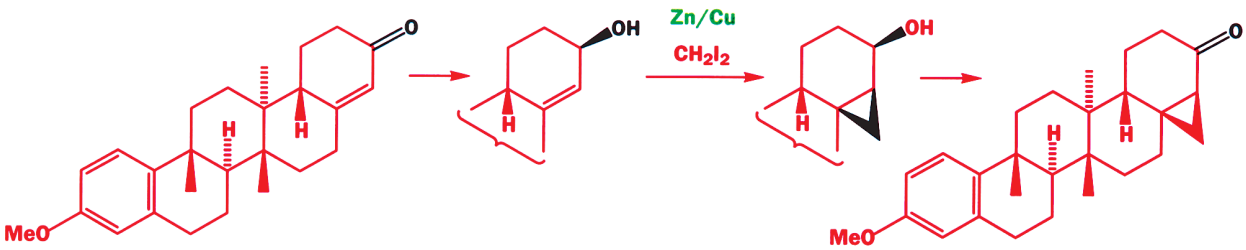
выход 63 %,
>99 % этого диастереомера

Аллиловые спирты циклопропанируются в 100 раз быстрее, чем их незамещенные аналоги. Координация атома цинка по гидроксильной группе в переходном состоянии объясняет и стереоселективность, и увеличение скорости. К сожалению, если реакция Симмонса–Смита отлично работает на перенос метиленовой группы (CH_2), то она гораздо менее успешна в случае замещенных метиленов (RCH**:** или R_2C**:**).

▶
Что касается стереохимии, то цинковый карбеноид Симмонса–Смита ведет себя подобно карбену. Его присоединение к алкенам происходит стереоспецифично (циклопропан сохраняет геометрию алкена), а также стереоселективно (карбеноид присоединяется с той же стороны, где находится гидроксильная группа)



Айрленду понадобилось ввести циклопропановое кольцо стереоселективно в пентациклическую систему, содержащую енон. Сначала он восстановил кетон в спирт (DIBAL дает исключительно экваториальный спирт), который может контролировать стереохимию реакции Симмонса–Смита. Окисление спирта с помощью Cr(VI) привело обратно к кетону.

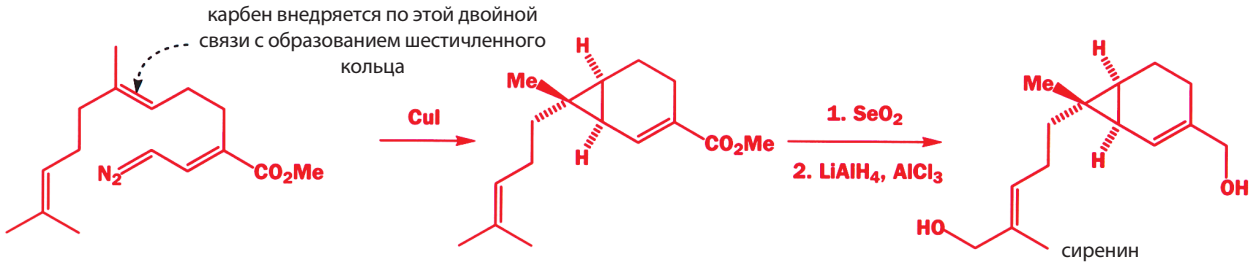


Карбен, который можно получить металл-катализируемым распадом этилдиазоацетата, атакует алкены с введением двухуглеродного фрагмента с образованием циклопропана. При получении этилхризантемата, предшественника пиретроидных инсектицидов (см. т. 1, с. 21-22), в промышленном масштабе используется именно эта реакция. Диен в исходном соединении более нуклеофилен (более высокая по энергии ВЗМО, гл. 20), чем алкен продукта, поэтому реакция останавливается после присоединения первого карбена.

этилхризантемат

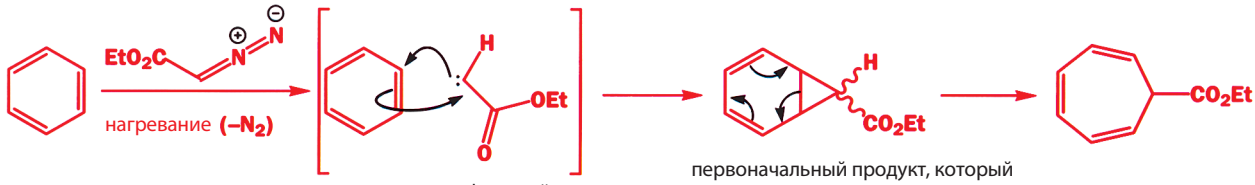
Внутримолекулярная версия этой реакции более надежна и часто применяется для получения соединений, содержащих полизамещенные циклопропаны. Кори использовал этот подход в синтезе сиренина, женского полового аттрактанта водяной плесени.

■
Окисление диоксидом селена рассматривается в гл. 46.

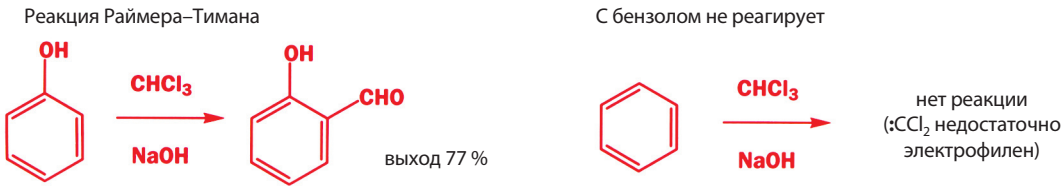


▪ Мы встречали похожие реакции в гл. 36.

Как и предполагалось, карбены с электроноакцепторными карбонильными группами в качестве заместителей являются еще более мощными электрофилами, чем $:CCl_2$, поэтому они могут присоединяться даже к двойным связям бензола. Продукт реакции неустойчив и мгновенно подвергается электроциклическому раскрытию цикла.

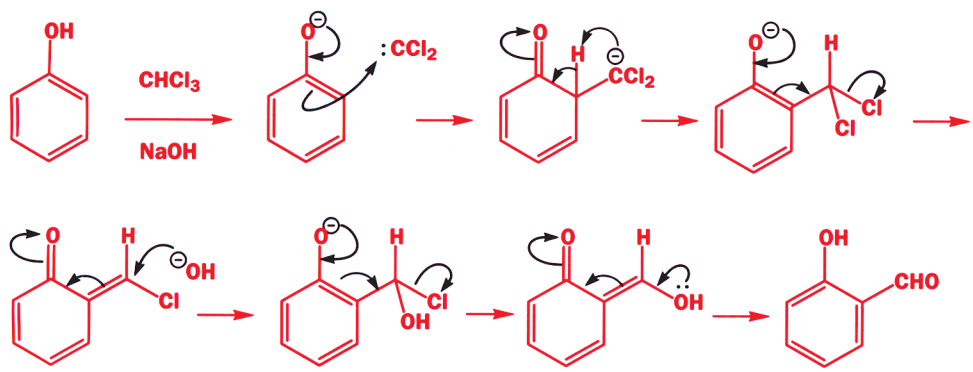


Дихлоркарбен $:CCl_2$ не присоединяется к бензолу, но атакует электроноизбыточное ароматическое кольцо фенола – продуктом реакции является не циклопропан, а альдегид.



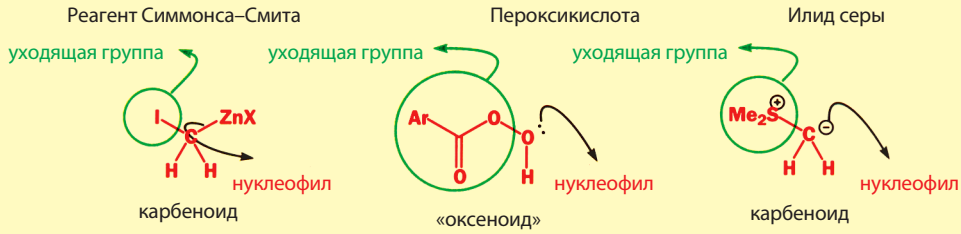
Реакция Раймера–Тимана была важным методом получения *орто*-замещенных фенолов, однако выходы часто были невысокие; кроме того, в настоящее время вызывает опасение использование больших количеств хлорсодержащих растворителей в промышленных масштабах. В лаборатории эта реакция в основном вытеснена ортолитиированием (гл. 9, т. 1) и другими современными методами. Механизм реакции можно представить следующим образом.

Механизм реакции Раймера–Тимана



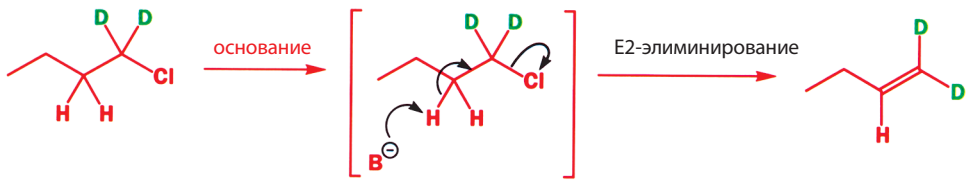
Сравнение «еноидных» реагентов

Прежде чем мы закончим раздел о циклопропанах, нам бы хотелось посмотреть на карбены несколько по-другому, в плане обсуждения типов реагентов, способных образовывать трехчленные циклы. Все они имеют нечто общее, что мы можем назвать «еноидным» характером. Циклопропаны образуются при атаке алкена карбеном (который в синглетном состоянии имеет пустую, электрофильную *p*-орбиталь и заполненную, номинально нуклеофильную sp^2-орбиталь). Карбеноид Симмонса–Смита не является карбеном, но тем не менее обладает атомом углерода с совмещенным нуклеофильным (алкилцинк) и электрофильным (алкилиодид) характером. Когда об этом задумываешься, становится понятным, что то же самое справедливо и для пероксикислот в реакции эпоксидирования. Они образуют кислородный аналог циклопропана при атаке алкена атомом кислорода, несущим как неподеленную пару электронов (нуклеофильность), так и карбоксилатную уходящую группу (электрофильность). Пероксикислоту можно назвать «оксеноид». В гл. 46 мы увидим другие реагенты, которые образуют циклопропаны и эпоксиды путем переноса CH_2, – илиды серы. Эти реагенты тоже имеют подобный атом углерода – он несет отрицательный заряд и уходящую группу. Как вы увидите, это довольно стабильные карбеноиды.

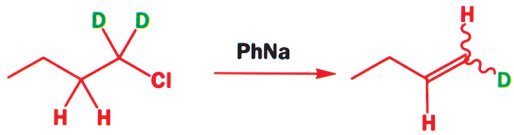


Внедрение по связи C–H

Получение циклопропанов с помощью замещенных карбенов – довольно редкий процесс. Действительно, алкилзамещенные карбены подвергаются ограниченному числу межмолекулярных реакций, потому что быстро распадаются. Карбены могут образовываться при действии оснований на первичные алкилгалогениды. На основании материала гл. 19 (т. 2) вы можете предложить механизм E2 для этого процесса. Если использовать дейтерированное исходное соединение, то конечный алкен будет содержать две дейтериевые метки у крайнего атома углерода.



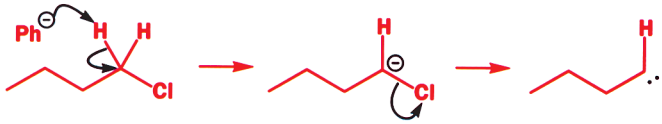
Действительно, так и происходит, когда в качестве основания применяют метоксид натрия (pK_a 16). Однако при использовании фенилнатрия (pK_a около 50) только 6 % продукта оказывается меченым таким образом, а 94 % продукта содержит один атом дейтерия.



Атом водорода «мигрирует» из положения 2 в положение 1. Предполагается, что механизм элиминирования с участием сильных оснований типа фенилнатрия заключается в следующем: стадия 1 – образование карбена по реакции α-элиминирования, стадия 2 – 1,2-миграция атома водорода к карбеновому центру. Карбены с атомами водорода в β-положении исключительно легко подвергаются 1,2-миграции водорода к карбеновому центру с образованием алкенов.

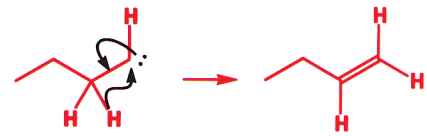
▪ Миграции детально рассматривались в гл. 37. Там были приведены примеры миграций к электрофильному *карбокатионному* центру. По сути такие реакции очень близки к миграциям в карбенах.

Стадия 1: α-элиминирование

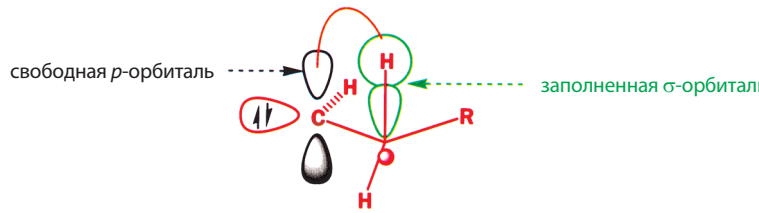


алкилгалогенид карбанион карбен

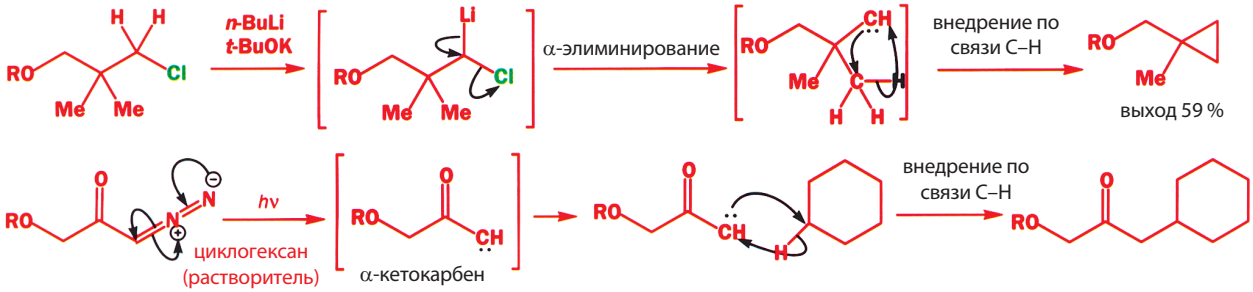
Стадия 2: 1,2-миграция



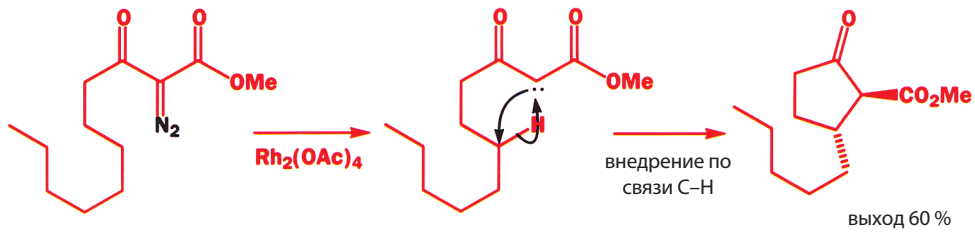
Причина столь быстрой миграции состоит в том, что электрофильный карбен находит ближайший источник электронов – ВЗМО соседней связи C–H – и «захватывает» их, внедряясь по этой связи.



Этот тип реакций проиллюстрирован ниже двумя примерами, где «реакции внедрения» кажутся более понятными. Если в молекуле нет β-атомов водорода, то карбен внедряется в удаленные связи той же молекулы или даже растворителя (циклогексан во втором примере). В первом примере карбен образуется за счет α-элиминирования, во втором – при фотолизе диазокетона.

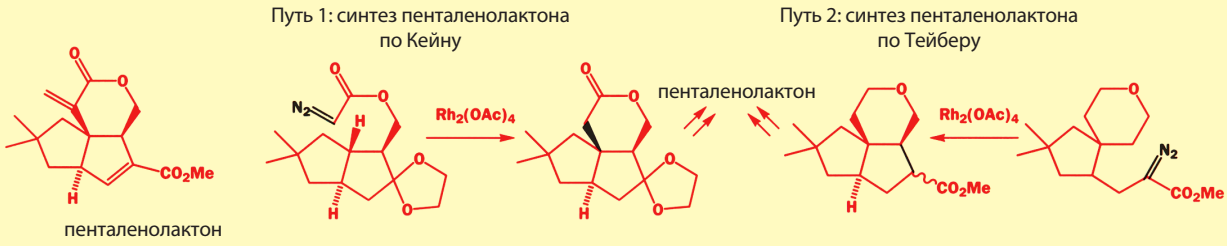


Реакции внедрения могут быть очень полезными в синтезе, так как они создают новую связь при полностью нефункционализованном центре. В следующем примере карбен, полученный между двумя карбонилами из диазосоединения с помощью родиевого катализатора, селективно внедряется по связи C–H, расположенной через пять атомов, с образованием замещенного циклопентана.



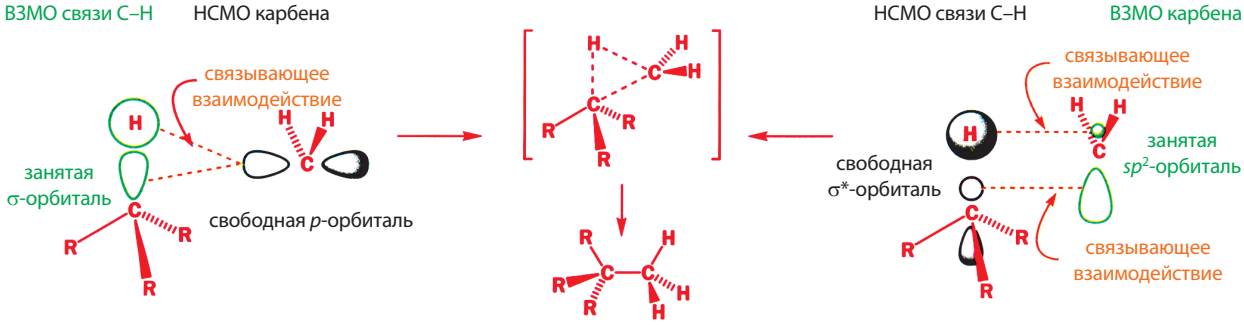
Использование карбенов в синтезе пенталенолактона

Пенталенолактон – антибиотик, полученный из грибов *Streptomyces,* – содержит необычный трициклический каркас. Две группы химиков с перерывом в один год опубликовали синтезы этого соединения с использованием катализируемого родием внедрения карбена по связи C–H. В случае подхода Кейна (путь 1) реакция протекает *стереоспецифично* с сохранением стереохимии. Это замечательный пример синхронной реакции синглетного карбена.

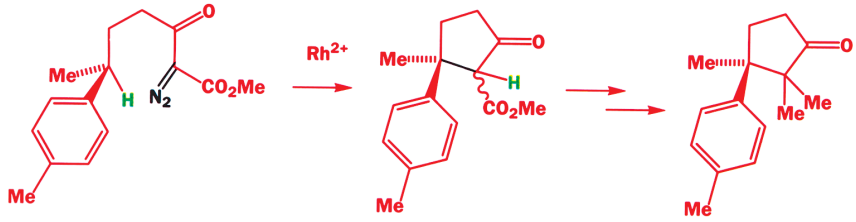


Между реакциями внедрения по связям C–H и образования циклопропанов существует много общего. Их механизмы очень близки. Как и в случае циклопропанирования, направление реакции зависит от состояния карбена, синглет или триплет. Синглетные карбены внедряются согласованно, связывающее перекрывание орбиталей происходит при боковом приближении реагента.

Взаимодействие орбиталей при внедрении синглетного карбена по связи C–H



Такой механизм предполагает, что, если связь C–H находится у стереогенного центра, стереохимия последнего сохраняется, как в случае синтеза пенталенолактона. Пример стереоспецифичного внедрения карбена при синтезе α-купаренона приведен ниже:

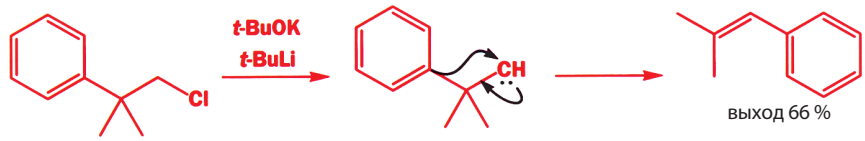


▶ Вообще говоря, внедрение триплетного карбена должно происходить в две радикальные стадии, как и его внедрение в алкены. В таком случае при наличии стереогенного центра мы должны ожидать образование смеси стереоизомеров. Однако существует слишком мало примеров внедрения триплетных карбенов по связи C–H, поэтому стереохимические особенности этой реакции еще не изучены.

Перегруппировки

При обсуждении миграции водорода в начале этого раздела мы говорили, что такие процессы можно представить как внедрение карбена по соседней связи C–H. Карбены, не имеющие β-атомов водорода, часто внедряются по другим связям C–H. Такие карбены также могут претерпевать перегруппировки с миграцией алкильных или арильных групп.

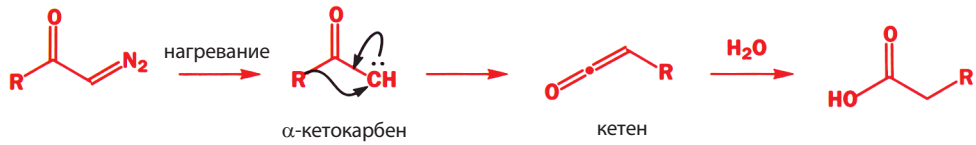
▶ Миграция алкильной группы к карбену имеет много общего с миграцией алкила к карбокатиону (гл. 37). Карбены и карбокатионы представляют собой электронодефицитные частицы, в которых имеется атом углерода с шестью электронами на внешней оболочке.



Наиболее типичный пример такой миграции – карбен, соседний с карбонильной группой. Первоначальным продуктом такой реакции, известной как **перегруппировка Вольфа**, является кетен, который не выделяется, а гидролизуется до кислоты при выделении. Перегруппировка Вольфа – типичный пример реакций диазокетонов при нагревании, хотя такие частицы могут подвергаться и реакциям межмолекулярного внедрения по связям C–H.

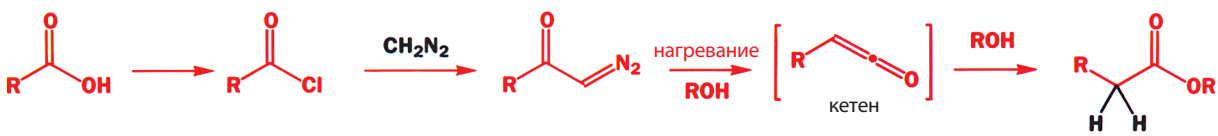
■ Мы изучали кетены в гл. 35

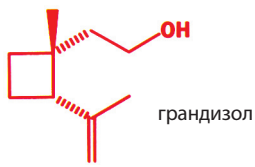
Перегруппировка Вольфа



Одним из важнейших применений этой реакции служит превращение ацилхлоридов в сложные эфиры гомологичных кислот, известное как **реакция Арндта–Айстерта**. Заметим, что исходное соединение для перегруппировки Вольфа легко получается из RCO_2H взаимодействием ацилхлорида с диазометаном. В результате этой реакции образуется кислота RCH_2CO_2H, имеющая дополнительный атом углерода в цепи. CH_2-Группа, помеченная на схеме черным цветом, приходит из диазометана в результате реакции внедрения по связи C–C между R и карбонильной группой.

Гомологизация по Арндту–Айстерту





грандизол

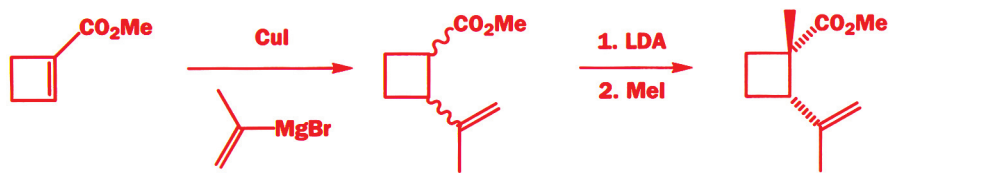
Синтез грандизола с использованием удлинения цепи по реакции Арндта–Айстерта

Долгоносик, опасный вредитель посевов хлопчатника, вырабатывает половой феромон грандизол.

Химики предположили, что синтезировать родственный эфир можно сопряженным присоединением медьорганического реагента (гл. 10, т. 1) с последующим алкилированием енолята эфира (гл. 26, т. 2). Енолят реагирует с MeI со стороны, противоположной пропенильной группе; это один из примеров стереоконтроля в реакциях циклических соединений (гл. 33, т. 2).

▶ Синтез грандизола описан в гл. 25 (т. 2).

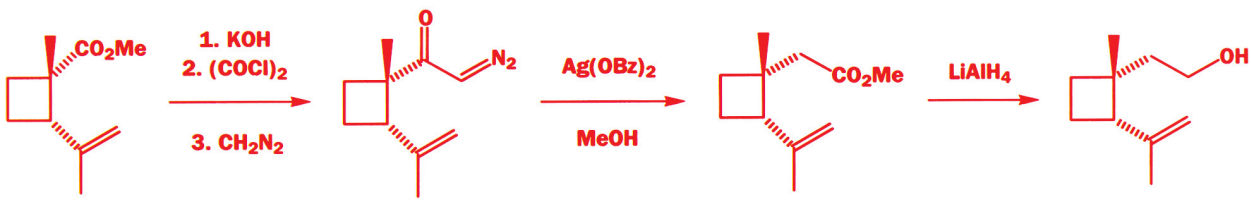
сопряженное присоединение алкилирование енолята



выход 68 % выход 92 %
(соотношение диастереомеров 85:15)

Полученный эфир отличается от полного каркаса грандизола на один атом углерода, поэтому для удлинения цепи была использована реакция Арндта–Айстерта. Сначала эфир превратили с помощью дизометана в диазокетон. Затем провели перегруппировку Вольфа из карбена, генерированного с помощью Ag(II).

Удлинение цепи эфира по реакции Арндта–Айстерта



грандизол

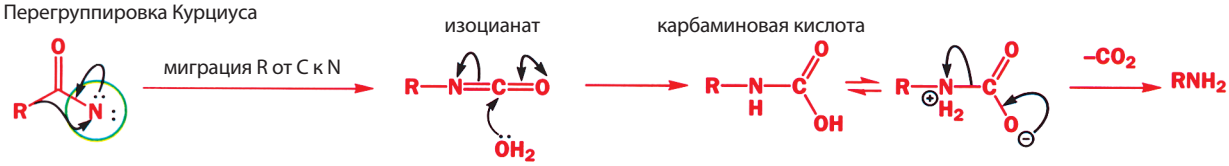
Нитрены – азотсодержащие аналоги карбенов

Известно несколько важных реакций, подобных перегруппировке Вольфа, которые мы сейчас представим. Они заслуживают внимания, так как принадлежат к одному семейству реакций, хотя фактически карбены не принимают в них участия. Существует группа реакций, протекающих через интермедиат под названием **нитрен** – азотный аналог карбена. Простейшей для понимания является **перегруппировка Курциуса**, так как она представляет собой прямой аза-аналог перегруппировки Вольфа. Исходным ссоединением служит ацилазид, который получают нуклеофильным замещением ацилхлорида с помощью азида натрия. Ацилазид можно представить как диазокетон, в котором группа $–CH=N_2$ замещена на $–N=N_2$. Поэтому неудивительно, что при нагревании это соединение разлагается с выделением азота (N_2) и образованием нитрена. В нитрене присутствует одна связь (т. е. на две связи меньше, чем в обычном амине) и две неподеленные пары электронов; следовательно, общее число валентных электронов равно шести.

Образование нитрена

Нитрены, как и карбены, высокореакционноспособны, поэтому в них протекает миграция типа миграции в реакции Вольфа, что приводит к изоцианатам. Заместитель R мигрирует от атома углерода к электронодефицитному атому азота нитрена. Изоцианаты нестабильны по отношению к гидролизу: атака водой по карбонильной группе приводит к карбаминовой кислоте, разлагающейся далее до амина.

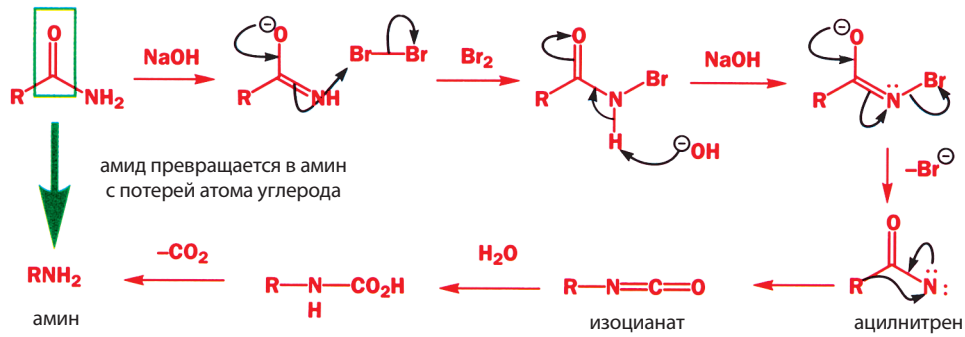
Перегруппировка Курциуса



В результате перегруппировки Курциуса ацилхлориды превращаются в амины с потерей одного атома углерода, что может быть очень полезным в синтезе. Полезна также родственная **перегруппировка Гофмана**, в которой амид превращается в амин с потерей атома углерода. В этом случае реакция

начинается с получения нитрена обработкой амида бромом и основанием. Заметьте, как близки реакции получения нитренов и карбенов (с. 217). Нитрен перегруппировывается по типу реакции Курциуса с образованием изоцианата, который далее гидролизуется до амина.

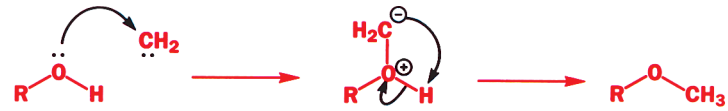
Перегруппировка Гофмана



Атака карбенов на неподеленные пары электронов

Перегруппировка Вольфа, включающая сдвиг алкильной группы, может служить примером внутримолекулярного внедрения карбена по связи C–C. Карбены могут также внедряться по другим связям, особенно O–H и N–H, хотя в этом случае механизм включает первоначальную атаку на неподеленную пару электронов гетероатома.

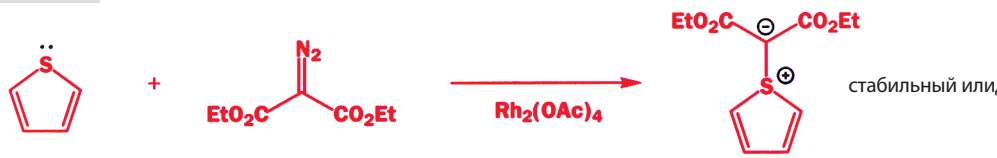
внедрение карбена по связи O–H: неподеленная пара электронов атома кислорода присоединяется к свободной *p*-орбитали карбена



илидный интермедиат

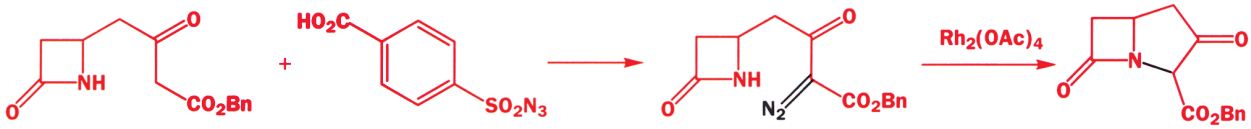
▪ Илиды – цвиттер-ионы, в которых заряды находятся на соседних атомах (вспомните илиды фосфора в гл. 14, т. 1 и 31, т. 2). Гл. 46 посвящена илидам серы и родственным илидоподобным частицам, поскольку они обладают специфическими химическими свойствами.

Атака карбена завершается переносом протона с образованием нейтральной молекулы из первоначального цвиттер-иона (илида). Если гетероатом не несет водорода, то атака на гетероатом генерирует илид, который не может перегруппироваться таким способом. Реакция карбена с нейтральным нуклеофилом завершается образованием илида. Эти реакции очень полезны для получения активных илидов, не доступных другими методами.



▪ Мы вернемся к этой реакции в гл. 46.

Так как карбонилзамещенные карбены (как и карбонилзамещенные радикалы) относятся к электрофильным частицам, внедрение их по связям O–H и N–H служит удобным методом создания связей элемент–углерод (умполунг). Вследствие трудности получения β-лактамов (четырехчленные циклы, найденные в пенициллиновых антибиотиках) в компании Merck было решено разработать синтез соединений класса карбапенемов. Ключевым моментом было использование катализируемого родием внедрения карбена по связи N–H, что привело к образованию пятичленного цикла, конденсированного с четырехчленным.

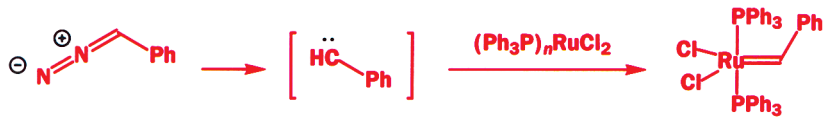


переносчик диазогруппы, аналог тозилазида

выход 75 %

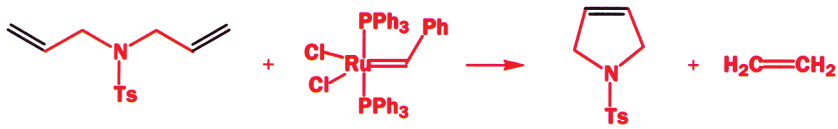
Метатезис алкенов (олефинов)

Карбены можно стабилизировать в виде комплексов с переходными металлами. Разложение фенилдиазометана в присутствии комплекса рутения(II) приводит к образованию карбенового комплекса, настолько стабильного, что его можно выделить и хранить несколько месяцев. Такие комплексы являются очень важными производными карбенов, так как могут вступать в замечательную реакцию **метатезиса алкенов** (более распространенное название – **метатезис олефинов**).



фенилдиазометан карбен комплекс Граббса

Эта реакция показана на примере взаимодействия диена с очень небольшим (2 мол. %) количеством катализатора. В результате происходит циклизация, причем продукт реакции – тоже алкен, не содержащий катализатора. Кроме того, отсутствуют два атома углерода, которые ушли в виде этилена.

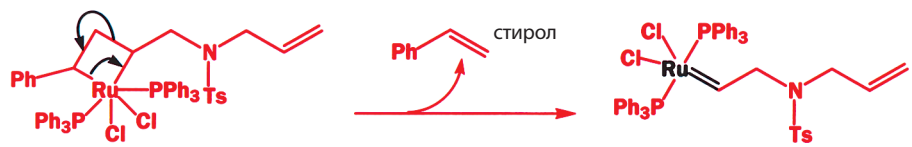


2 мол. % катализатора выход 98 %

Любая реакция с малым количеством реагентов и отходов, в результате которой столь легко создаются связи, безусловно, очень важна. Выходы отличные! Происходящий процесс называют **метатезисом** – обменом групп у концов молекулы. Сначала карбеновый комплекс присоединяется к одной из двойных связей по типу [2+2]-циклоприсоединения (гл. 35) с образованием четырехчленного цикла, содержащего металл.

металлациклобутан

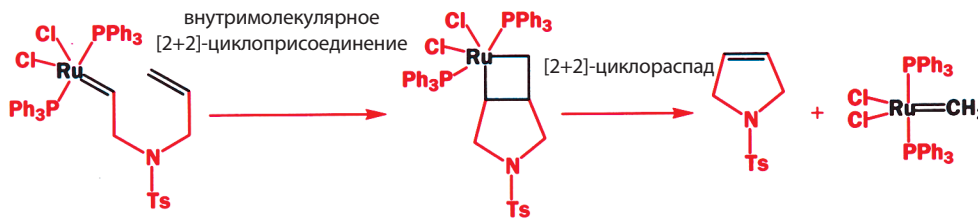
Далее та же реакция происходит в обратном направлении (так как все циклоприсоединения в принципе обратимы), причем могут образовываться как исходные соединения, так и новый карбеновый комплекс и молекула стирола, если разрываются две другие связи.



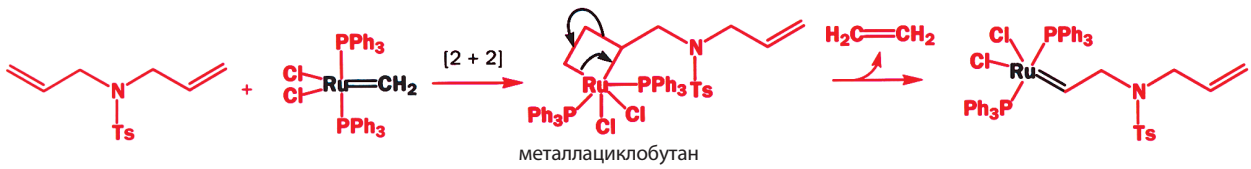
металлациклобутан новый карбеновый комплекс

■ Стабильные карбены Фишера (см. начало этой главы, с. 197) также катализируют метатезис, однако менее эффективно, чем комплексы рутения.

Затем происходит внутримолекулярное [2+2]-циклоприсоединение, замыкается пятичленный цикл и образуется второй металлациклобутан. Последний распадается аналогичным образом, приводя к третьему карбеновому комплексу и продукту реакции.

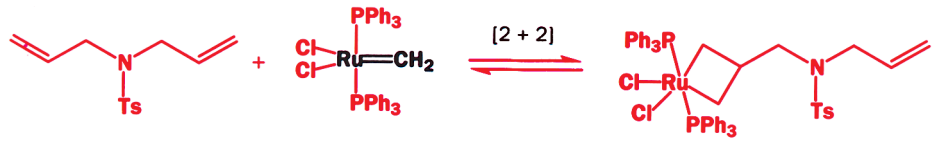


Новый карбеновый комплекс атакует новую молекулу исходного диена, и цикл реакций повторяется с тем отличием, что теперь вместо стирола выделяется этилен.

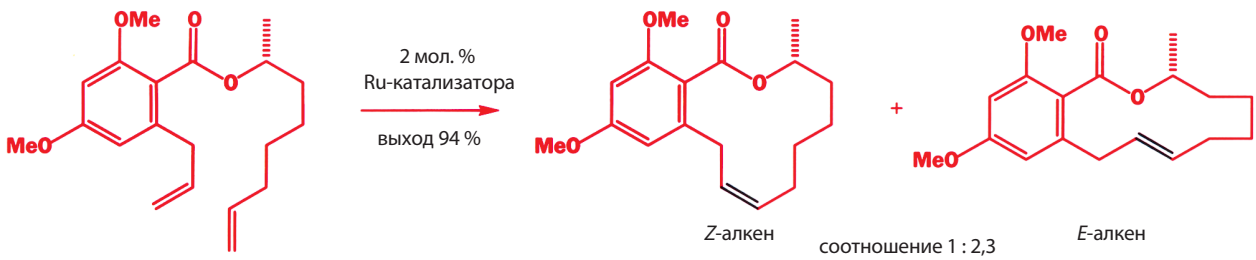


металлациклобутан

Следует отметить, что карбеновый комплекс проявляет значительную селективность: атом рутения присоединяется к наиболее замещенному атому углерода первого алкена, но к наименее замещенному атому углерода второго алкена. Фактически нет необходимости в такой селективности, поскольку, если второе циклоприсоединение происходит с противоположной селективностью, металлациклобутан в силу своей симметричности распадается с образованием только исходных соединений.



Приведем еще один пример реакции метатезиса для выявления важных особенностей этого процесса.



Z-алкен соотношение 1 : 2,3 *E*-алкен

Эти особенности таковы:

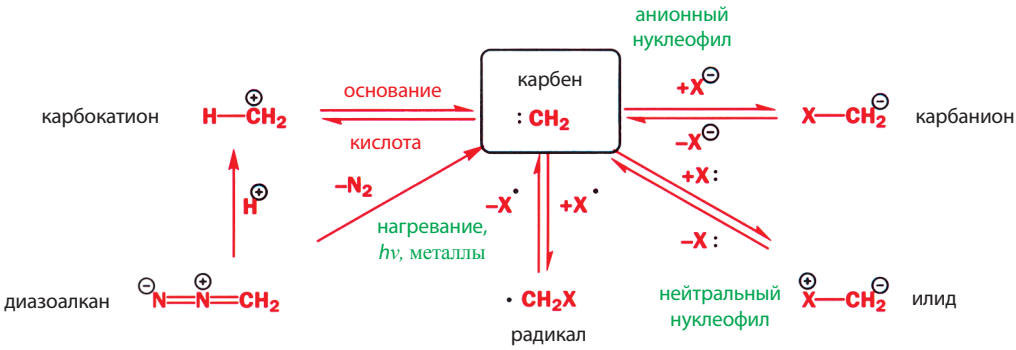
- Метатезис олефинов представляет собой замечательный метод создания «проблемных» циклов (которые трудно получить) – в данном случае 12-членного цикла.
- Реакция совместима с большим числом функциональных групп – здесь мы видим сложный и простой эфир, но могут присутствовать амины, спирты, эпоксиды, а также многие карбонильные группы.

- Реакция *E*-селективна. В предыдущем примере мог получаться только *Z*-алкен, но для 12-членного цикла *E*-алкен уже возможен, причем он является основным продуктом!
- Стереогенные центры не рацемизуются.

Метатезис олефинов – одна из важнейших новых полезных реакций, в которых в качестве катализаторов применяются переходные металлы. Другие примеры будут приведены в гл. 45 и 48.

Заключение

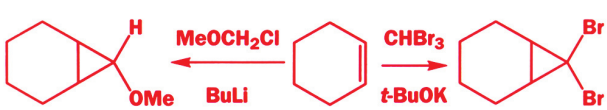
В данной главе мы узнали, как можно получать карбены из разных интермедиатов, таких как карбанионы и диазоалканы, а также как карбены могут превращаться в более активные частицы типа илидов. На схеме обобщены основные связи между карбенами и подобными соединениями. Обратите внимание на то, что не все реакции обратимы. Диазоалканы теряют азот с образованием карбенов, а присоединение азота к карбенам в обычных условиях не идет.



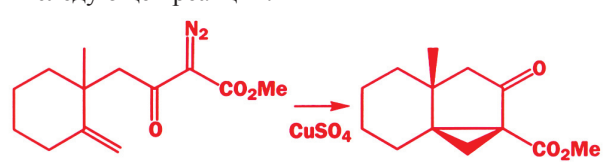
В нескольких последних главах мы рассмотрели частицы, которые мы называем «реакционноспособными интермедиатами» (радикалы, карбены и карбокатионы); их трудно увидеть, но они действительно существуют. Большая часть доказательств их существования получена на основании изучения механизмов реакций. Мы уже рассматривали подобные вопросы для отдельных случаев; в гл. 41 мы подробно обсудим методы установления механизмов реакций и методы точного определения структуры реакционных интермедиатов

Задачи

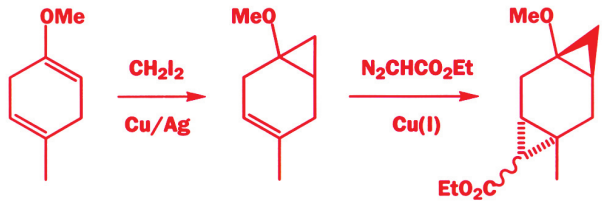
1. Предложите механизмы для следующих реакций:



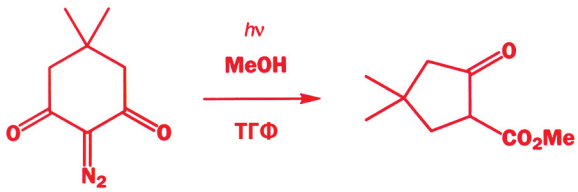
2. Предложите механизм и объясните стереохимию следующей реакции:



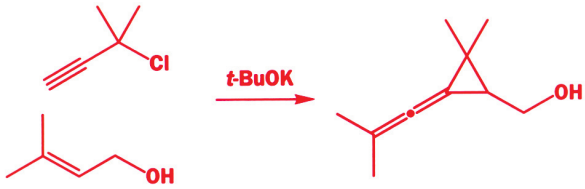
3. Объясните стереохимию следующих двух реакций:



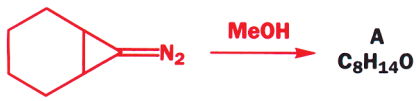
4. Предложите механизм для сужения цикла.



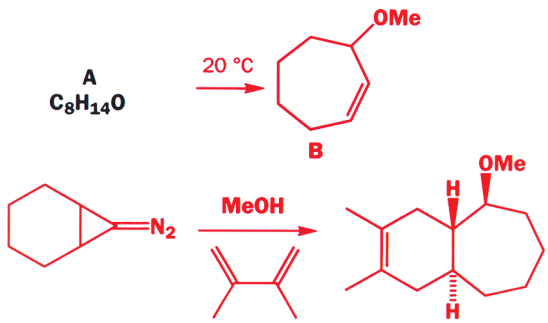
5. Предложите механизм образования этого циклопропана.



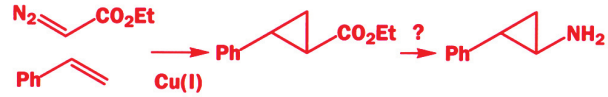
6. В задаче 4 в гл. 32 (т. 2) спрашивалось: «Разложение этого диазосоединения в метаноле приводит к алкену A ($C_8H_{14}O$), спектр ЯМР которого содержит два сигнала в области алкенов: δH (м. д.): 5,80 (1H, ddd, *J* 17,9, 9,2 и 4,3 Гц), 5,50 (1H, dd, *J* 17,9 и 7,9 Гц) 4,20 (1H, m), 3,50 (3H, s), 1,3-2,7 (8H, m). Какова его структура и геометрия?»



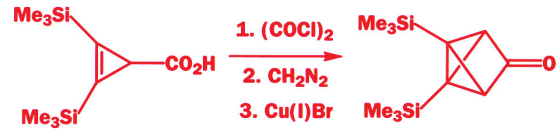
Для установления механизма реакции вам может потребоваться следующая дополнительная информация. Соединение A нестабильно и даже при 20 °C изомеризуется в B. Если диазосоединение разлагать в метаноле в присутствии диена, то соединение A улавливается в виде аддукта. Объясните все реакции.



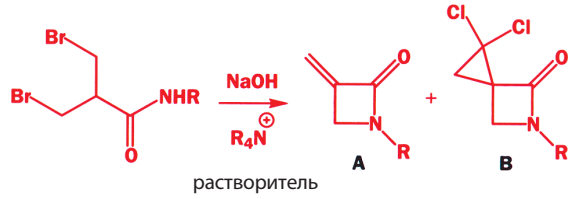
7. Приведите механизм образования трехчленного цикла в первой из приведенных ниже реакций и предложите, как можно перевести сложный эфир в амин с сохранением конфигурации.



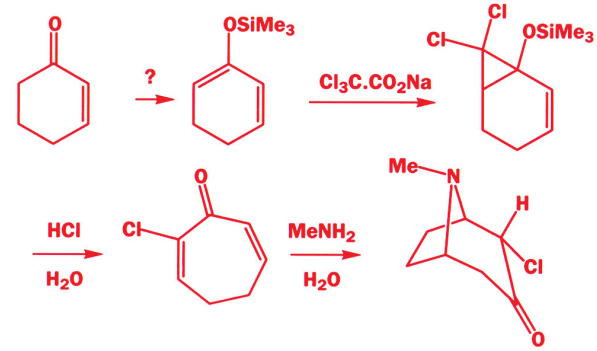
8. Объясните, как образуется приведенный ниже напряженный кетон, хотя и с очень маленьким выходом. Как бы вы получили исходное соединение?



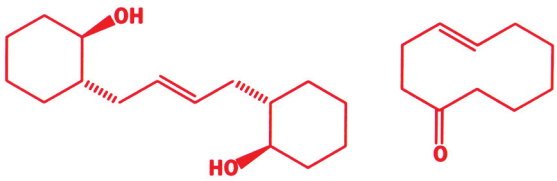
9. Получение соединения A с помощью циклизации в условиях межфазного катализа требует растворителя, который не смешивается с водой. При использовании хлороформа ($CHCl_3$) было получено соединение B вместо A. Поэтому пришлось применять более токсичный CCl_4. Что произошло?



10. Задача на повторение. Как бы вы осуществили первую стадию приведенной ниже последовательности? Предложите механизмы остальных стадий, объяснив всю стереохимию.

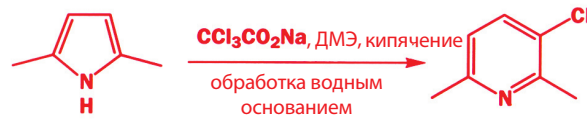


11. Как бы вы получали эти алкены с помощью реакции метатезиса?



12. Кипячение приведенного ниже ацилазида в сухом толуоле в течение 3 ч дает с выходом 90 % гетероциклическое соединение. Предложите механизм, указав все реакционные интермедиаты.

13. Приведите механизмы всех стадий превращения пятичленного ароматического гетероцикла в шестичленный.



41 Установление механизмов реакций

Возвращаясь к прочитанному

- Вспомнить гл. 13
- Кислотность и основность (гл. 8)
- Реакции карбонильной группы (гл. 6, 12 и 14)
- Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода (гл. 17)
- Контроль стереохимии (гл. 16, 33 и 34)
- Элиминирование (гл. 19)
- Электрофильное и нуклеофильное ароматическое замещение (гл. 22–23)
- Циклоприсоединение (гл. 35)
- Перегруппировки (гл. 36–37)
- Фрагментация (гл. 38)

Обсуждаемые проблемы

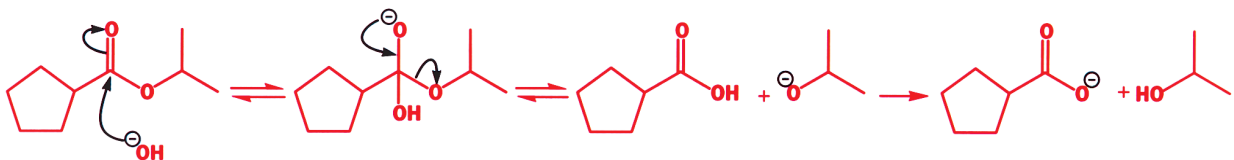
- Классы и типы механизмов
- Важность предположения механизма
- Структура продуктов крайне важна
- Метки и двойные метки
- Систематическое изменение структуры и электронные требования
- Объяснение зависимости Гаммета
- Нелинейные корреляции
- Изотопный эффект дейтерия (кинетика и влияние растворителя)
- Специфический кислотный и основной катализ
- Общий кислотный и основной катализ
- Установление и обнаружение интермедиатов
- Система взаимосвязанных механизмов
- Почему стереохимия играет важную роль

Заглядывая вперед

- Насыщенные гетероциклы и стереоэлектронные эффекты (гл. 42)
- Гетероциклы (гл. 43–44)
- Асимметрический синтез (гл. 45)
- Химия S, B, Si и Sn (гл. 46–47)
- Химия живого (гл. 49–51)

Существуют механизмы и механизмы

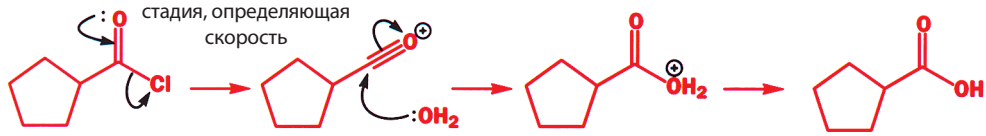
Если вас попросят написать механизм гидролиза сложного эфира в основных условиях, вы без проблем дадите правильный ответ. Неважно, что вы никогда раньше не видели этот сложный эфир или даже если он еще не получен. Просто вы понимаете, что эта реакция принадлежит к классу хорошо известных реакций (реакции замещения у карбонильной группы, гл. 12, т. 1), и полагаете, что механизм одинаков для реакций гидролиза всех остальных сложных эфиров. И вы будете правы – в этом случае нуклеофильная атака на карбонильную группу приводит к тетраэдрическому интермедиату, который теряет алкоксид-анион и затем превращается в карбоксилат-анион.



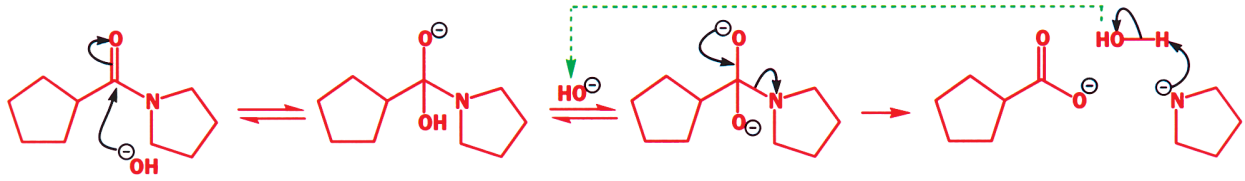
Однако кому-то когда-то пришлось впервые устанавливать этот механизм со всеми деталями. Эта работа была проделана в период с 1940-х до 1960-х гг., причем настолько хорошо, что никто после не пытался этого серьезно повторить. Вы также можете вспомнить (гл. 13, т. 1), что при замене карбонильного

соединения на ацилхлорид механизм может поменяться на S_N1 с интермедиатом типа катиона ацилия, так как уходящая группа теперь лучше – Cl^- более устойчив (менее основен), чем RO^-. Для этой реакции нет необходимости использовать гидроксид-анион. В ней первая стадия является самой медленной, поэтому и вода может справиться с задачей. И снова – кто-то должен быть определить этот механизм и установить, какая стадия является самой медленной, и показать зависимость нуклеофугности от pK_{aH}.

▪ Связь между нуклеофугностью (т. е. способностью быть уходящей группой) и pK_{aH} обсуждалась в гл. 12, т. 1.



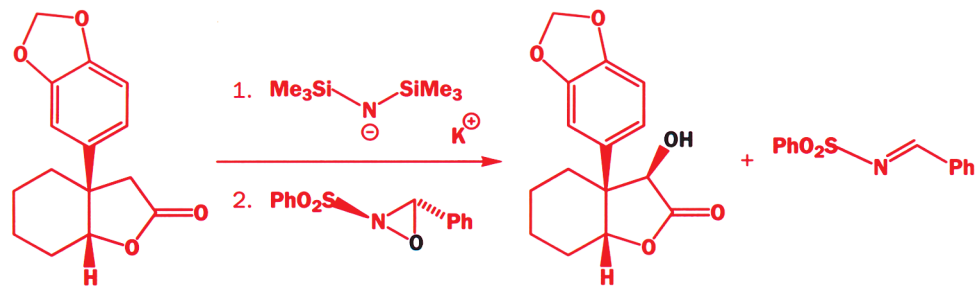
Если происходит гидролиз амида, то из гл. 13 (т. 1) вы знаете, что он часто протекает как реакция третьего порядка, а для удаления плохой уходящей группы необходим катализ и использование концентрированного основания. И снова – кто-то должен был обнаружить, что 1) медленной стадией является распад тетраэдрического интермедиата, 2) наблюдается кинетика третьего порядка с участием двух молекул гидроксида и 3) первая молекула работает как нуклеофил, а вторая – как основание.

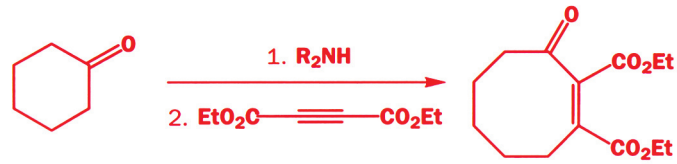


Перечисленные процессы являются разновидностями одной и той же реакции. Для вас написание механизма в основном означает распознавание типа реакции (нуклеофильное замещение у карбонильной группы) и определение степени нуклеофугности уходящей группы. Для работавших в этой области химиков установление этих механизмов означало: 1) точное определение того, что было продуктом (это звучит странно, но это серьезный момент); 2) определение количества стадий и структур интермедиатов; 3) нахождение медленной (скоростьопределяющей) стадии; 4) поиск любого катализатора. Эта глава описывает методы, используемые в такого рода исследованиях.

▪ Эта химия рассматривалась в гл. 13 (т. 1).

Предположим, вас спросили, каковы механизмы следующих двух реакций. Это другая задача, так как вы, вероятно, не знаете ни один из этих реагентов и не можете отнести эти процессы к какому-либо из классов реакций, встречавшихся ранее. Вы, возможно, даже не можете сказать, к какому из трех основных классов механизмов они относятся – к ионному, к перициклическим реакциям или к радикальным реакциям.





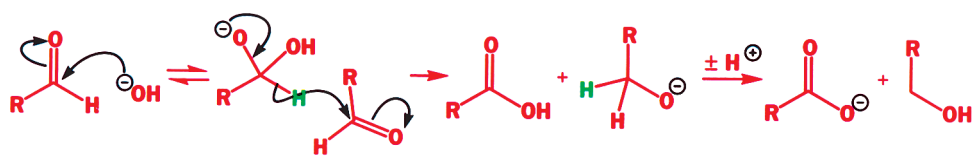
Существует два вида ответов на вопрос: «Каков механизм этой реакции?». Основываясь на вашем понимании органической химии, вы можете написать механизм и прийти к правильным продуктам, используя переход электронов от нуклеофила к электрофилу и выбирая разумные интермедиаты. Вы не несете никакой ответственности за результат, но надеетесь, что как химик-органик можете придумать один или несколько разумных механизмов. На самом деле этот процесс является важным предварительным этапом перед ответом второго вида – «Каков реальный, экспериментально подтвержденный механизм этой реакции?». Данная глава посвящена именно таким ответам.

Установление механизмов реакций – реакция Канниццаро

Итак, что мы знаем о механизме реакции? Простой ответ говорит, что ничего определенного. Химикам-органикам приходится сталкиваться с ситуациями, когда первоначально подразумевают одну структуру соединения, но позднее заменяют ее чем-то другим. То же самое справедливо и для механизмов. Природа науки такова, что мы можем только попытаться объяснить наблюдения в рамках предлагаемой теории. Затем мы проверяем теорию экспериментом – если последний не укладывается в теорию, мы должны начинать с новой теории. Именно это характерно для механизмов. Когда открывается новая реакция, для ее описания предлагают один или несколько механизмов Затем ведется поиск свидетельств за и против этих механизмов до тех пор, пока не останется лучший. Этот принятый механизм реакции остается в силе, пока не появятся свежие данные, противоречащие ему.

▪ Реакция Канниццаро встречалась в гл. 27 (т. 2).

Мы собираемся рассмотреть реакцию Канниццаро, чтобы познакомить вас с различными методиками, применяемыми для установления механизмов. Вы должны научиться воспринимать различную информацию, которую дает каждый эксперимент, и понимать, как эти различные фрагменты информации можно соединить в единый вероятный механизм. В сильноосновных условиях альдегиды, не содержащие α-атомов водорода, подвергаются диспропорционированию с образованием одинаковых количеств спирта и карбоксилат-аниона. Диспропорционирование означает, что половина вещества окисляется другой половиной, которая, соответственно, восстанавливается. В данном случае половина альдегида восстанавливает вторую половину до первичного спирта и в процессе этого окисляется до карбоновой кислоты. До открытия $LiAlH_4$ в 1946 г. это был один из немногих методов восстановления альдегидов и имел значение в синтезе.



Приведенный здесь механизм несколько отличается от механизма в гл. 27 (т. 2), где в качестве интермедиата изображен дианион. Как мы увидим далее, эти две реакции связаны друг с другом через катализ основанием. Теперь перейдем к описанию доказательств и рассмотрению нескольких альтернативных механизмов, которые предлагались для реакции Канниццаро. Большинство из них было отвергнуто, остались только те, которые вы уже встречали. Вы увидите, что даже эти механизмы не могут полностью объяснить все данные.

Предполагаемый механизм A – радикальный механизм

Раньше считали, что перенос водорода может происходить в результате цепной радикальной реакции. Если это так, то реакция должна ускоряться в присутствии радикальных инициаторов и замедляться, если добавлена ловушка радикалов. Проведение таких экспериментов показало, что изменений скорости не наблюдается, поэтому этот механизм был отвергнут.

▪ Несколько примеров радикальных инициаторов приведено в гл. 39. Ингибиторы радикалов (радикальные ловушки) – обычно стабильные радикалы, подобные перечисленным на с. 155.

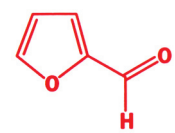
Кинетические доказательства в пользу ионного механизма

Уравнения скорости реакции – это первое, что необходимо учитывать. Реакция бензальдегида с гидроксидом имеет первый порядок по гидроксид-иону и второй порядок по бензальдегиду (общий третий порядок).

$$\text{Скорость} = k_3[\text{PhCHO}]^2[\text{HO}^-]$$

Для некоторых альдегидов, например формальдегида и фурфурола, порядок по гидроксиду может меняться от первого до второго, причем оба случая зависят от определенных условий. При высокой концентрации основания порядок реакции равен четырем.

$$\text{Скорость} = k_4[\text{PhCHO}]^2[\text{HO}^-]^2$$



2-фуральдегид (фурфурол)

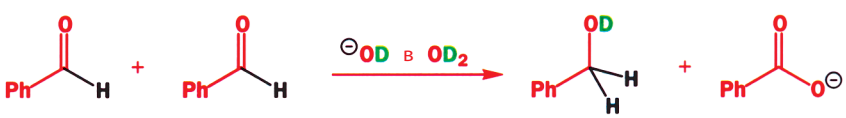
При более низких концентрациях основания наблюдается смесь третьего и четвертого порядков

$$\text{Скорость} = k_3[\text{PhCHO}]^2[\text{HO}^-] + k_4[\text{PhCHO}]^2[\text{HO}^-]^2$$

Третий или четвертый порядок реакции не означает, что все частицы одновременно сталкиваются в стадии, определяющей скорость. Вы видели в гл. 13 (т. 1), что скорость реакции определяется всеми частицами, вовлеченными в процесс *до и во время* стадии, определяющей скорость.

Изотопные метки

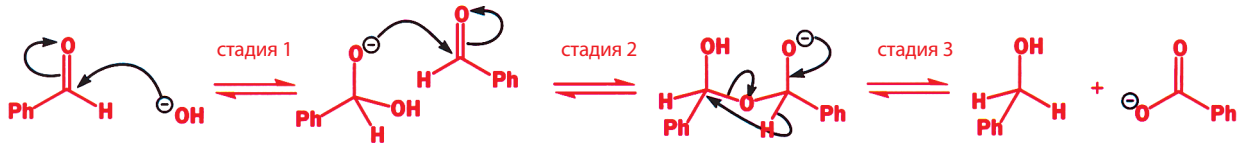
При проведении реакции не в H_2O, а в D_2O было установлено, что в продуктах не содержится связей C–D. Это говорит о том, что водород (в спирте) происходит из альдегида, а не из растворителя.



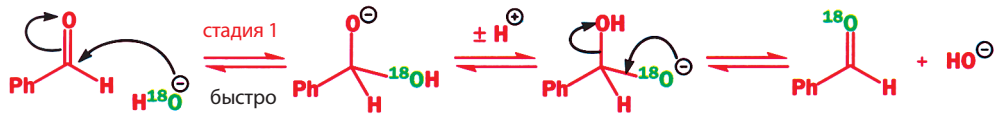
Предполагаемый механизм B – образование промежуточного димера

Другой возможный механизм, который удовлетворяет всем изложенным до настоящего момента экспериментальным данным, включает атаку обычного тетраэдрического интермедиата по второму альдегиду с образованием проме-

жуточного аддукта. Этот аддукт далее может давать продукты путем прямого гидридного переноса. Вам, возможно, не нравится последняя стадия, но так как механизм предложен, необходимо найти данные для его опровержения.

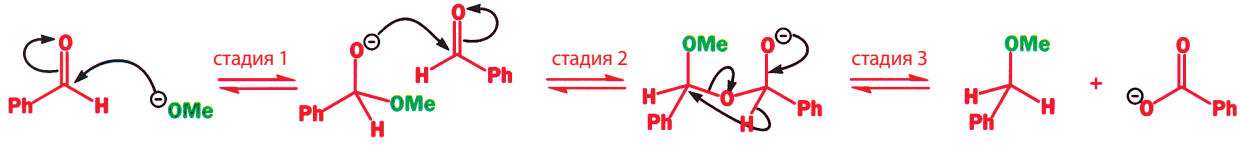


Какая из стадий этого механизма может быть лимитирующей? Стадия 1 не подходит, потому что тогда реакция была бы первого порядка по альдегиду, а не наблюдаемого второго. К тому же при проведении реакции в воде, меченой кислородом-18, кислород бензальдегида обменивается с ^{18}O из растворителя гораздо быстрее, чем происходит реакция Канниццаро. Это может происходить только при наличии *быстрого* равновесия на стадии 1, поэтому она не может быть лимитирующей.



Поэтому для механзма B лимитирующими должны быть стадии 2 или 3 – оба случая удовлетворяют уравнению реакции. Стадия 2 аналогична стадии 1 – в обеих оксианионный нуклеофил атакует альдегид. Поэтому разумно предположить, что если стадия 1 является быстрой, то и стадия 2 тоже быстрая. Тогда лимитирующей стадией должна быть стадия 3. Таким образом, механизм B удовлетворяет кинетике реакции.

Как же можно опровергнуть механизм B? Одним из способов является замена атакующего нуклеофила. Реакции Канниццаро хорошо проходит и при использовании метоксид-аниона в смеси метанол/вода. Если бы механизм B был верным, реакция с метоксидом проходила бы так.



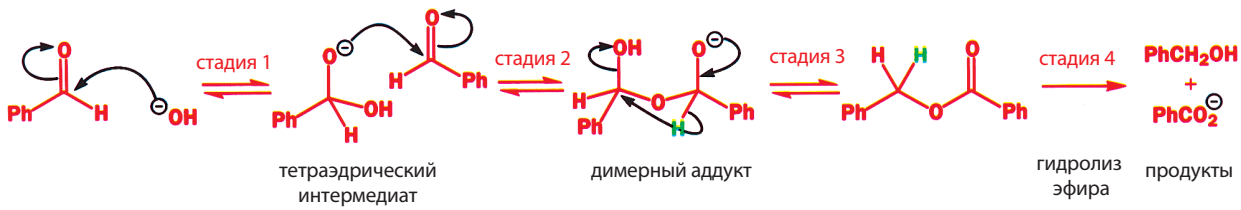
Для этого механизма один из продуктов должен быть иным – бензилметиловый эфир вместо бензилового спирта. Этот эфир не наблюдался экспериментально. Более того, в условиях реакции бензилметиловый эфир не реагирует с образованием бензилового спирта, поэтому также неверно предположение, что эфир образуется и превращается далее в спирт. Поэтому механизм B тоже можно отвергнуть.

▪ Мы обсудим этот подход вместе с другим доказательствами установлениия структуры интермедиатов в конце главы

Предполагаемый механизм C – образование сложного эфира в качестве интермедиата

Этот механизм похож на механизм B, но здесь при миграции в аддукте на стадии 2 гидрид замещает гидроксильную группу с образованием сложного эфира (бензилбензоата), который затем гидролизуется до продуктов. В течение

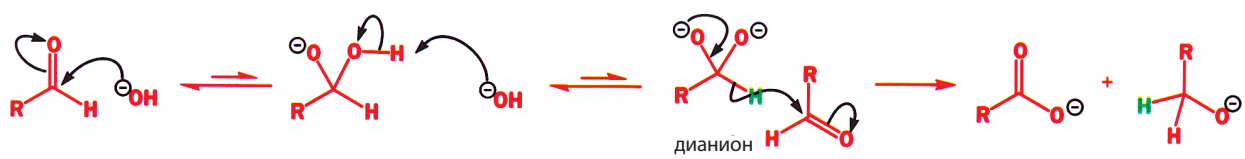
некоторого времени этот механизм реакции Канниццаро считался правильным. Одним из доводов в его пользу, на первый взгляд, очень хорошим, является факт, что при охлаждении реакционной смеси и при недостатке основания некоторое количество бензилбензоата может быть выделено. Очень важно отметить: сам по себе этот факт еще не доказывает, что эфир *является* интермедиатом реакции – он может образовываться, например, в конце реакции. Но это означает, что любой предлагаемый нами механизм должен объяснять его образование. Но сначала мы попытаемся установить, является ли сложный эфир *интермедиатом*, а не побочным продуктом реакции Канниццаро.



Старым возражением против механизма С было то, что сложный эфир не может достаточно быстро гидролизоваться. Когда это действительно проверили в условиях реакции, было найдено, что бензилбензоат очень быстро гидролизовался (мораль – «не просто думай об этом, попробуй это»!). Однако только того, что эфир легко *может* быть гидролизован, недостаточно для доказательства, что он действительно является интермедиатом в реакции. Это было показано достаточно элегантно с помощью следующей аргументации. Мы можем измерить скорость стадии 4 просто наблюдая, как быстро бензилбензоат гидролизуется до бензилового спирта и бензоата в условиях реакции Канниццаро. Мы также знаем, насколько быстро образуются эти продукты в самой реакции Канниццаро. Если механизм корректен, то продукты должны образовываться только из этого интермедиата. Тогда можно измерить, сколько сложного эфира должно присутствовать в реакционной смеси в любое время для поддержания наблюдаемой скорости образования продуктов. Если количество эфира, действительно присутствующего в реакции, значительно меньше предсказанного, то этот механизм не верен. Было показано, что количество присутствующего эфира всегда оказывалось явно недостаточным для соответствия количеству продуктов реакции Канниццаро, поэтому механизм С был также отвергнут.

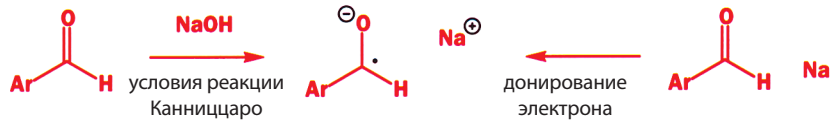
Правильный механизм реакции Канниццаро

Единственным механизмом, который не был отвергнут, является приведенный нами выше механизм (с. 226), потому что он объясняет все данные. Тот факт, что этот механизм имеет общий третий, а иногда и четвертый порядок в зависимости от альдегида и условий, можно объяснить участием второго гидроксида, который депротонирует тетраэдрический интермедиат и дает дианион. Когда используется метоксид в смеси метанол/вода, образуется некоторое количество метилового сложного эфира. Однако он не выживает в условиях реакции и быстро гидролизуется до карбоксилата.



Даже этот механизм не полностью объясняет все данные

Мы уже говорили, что не можем доказать механизм – мы можем только его опровергнуть. К сожалению, как только начинает казаться, что уже найден «правильный» механизм, тут же появляются какие-нибудь наблюдения, которые ставят наш механизм под сомнение. В главе 39 мы видели, как спектроскопия **электронного парамагнитного резонанса (ЭПР)** обнаруживает радикалы и дает определенную информацию об их структурах. Когда реакцию Канниццаро с бензальдегидом и многими замещенными бензальдегидами провели в спектрометре ЭПР, был найден сигнал радикала. Для каждого изученного альдегида спектр ЭПР оказался идентичным спектру, который получается для продукта восстановления альдегида металлическим натрием. Образующийся радикал был радикал-анионом альдегида.



Наш механизм не способен объяснить этот результат, однако небольшие количества радикалов образуются во многих реакциях, в которых продукты получаются в результате ионных процессов. Обнаружение частицы в реакционной смеси еще не доказывает, что она является интермедиатом. Некоторые химики считают, что радикалы участвуют в реакции Канниццаро. Большинство верит в механизм, который мы привели.

Вариации структуры альдегида

Прежде чем мы закончим с реакцией Канниццаро, посмотрите на эти скорости реакций ароматических альдегидов, содержащих различные заместители в *пара*-положении.

Таблица. 41.1

Альдегид	Скорость по отношению к бензальдегиду, 25 °C	Скорость по отношению к бензальдегиду, 100 °C
Бензальдегид	1	1
п-Метилбензальдегид	0,2	0,2
п-Метоксибензальдегид	0,05	0,1
п-Диметиламинобензальдегид	очень медленно	0,0004
п-Нитробензальдегид	210	2200

Альдегиды можно разделить на две группы – те, которые реагируют быстрее бензальдегида, и те, которые реагируют медленнее. Последние имеют общее свойство – все они содержат электронодонорные заместители в кольце.

Мы уже видели, как заместитель в бензольном кольце влияет на скорость электрофильного замещения (гл. 22, т. 2). Такие электронодонорные группы, как MeO и Me_2N, драматически ускоряют реакции, в которых электрофил атакует ароматическое кольцо. В то же время акцепторы электронов, особенно нитрогруппа, замедляют такие реакции. Реакция Канниццаро не происходит в самом бензольном кольце, но заместители в нем дают о себе знать. Реакция Канниццаро проходит значительно медленнее для электронодонорных групп и быстрее для акцепторных. Это говорит нам о том, что в отличие от распределения положительного заряда по кольцу в случае электрофильного замещения, здесь должен быть распределен отрицательный заряд. В нашем механизме интермедиатами являются моно- и дианион, которые стабилизи-

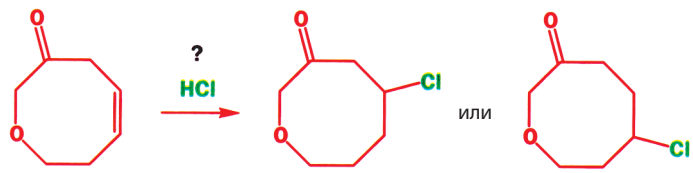
руются электроноакцепторными группами. Далее в этой главе мы увидим более количественную трактовку этого вопроса.

Остальная часть главы посвящена обсуждению методов, с которыми мы уже встретились на примере реакции Канниццаро. Мы расмотрим примеры многих различных типов реакций, однако не можем подробно расмотреть их все. Но уверяем вас, что для всех реакций, которые мы обсуждали в этой книге, механизмы подтверждены (но не доказаны) такими методами.

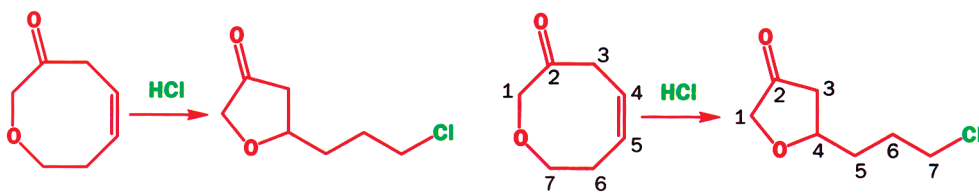
Убедитесь в том, что структура продукта определена правильно

Это предложение кажется довольно очевидным. Однако в действительности из структур продуктов можно почерпнуть много информации. Мы будем внимательно следить, куда переместился тот или иной атом, а также какова стереохимия продукта. Вы узнаете, что иногда бывает необходимо слегка изменить структуру исходных соединений, чтобы быть уверенными, что мы точно знаем происходящее с каждым атомом в процессе реакции.

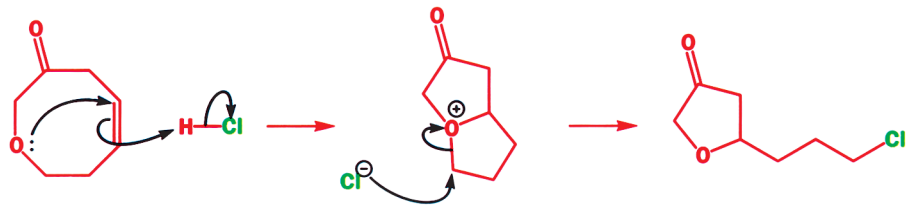
Допустим, вы изучаете присоединение HCl к алкенам. Вы нашли, что с хорошим выходом образуется единственный продукт. Несколько удивительным кажется отсутствие смеси двух возможных продуктов, поэтому важно узнать, не участвует ли эфирный кислород как-либо и не енолизуется ли кетон в процессе реакции, что и определяет течение процесса.



Предусмотрительный химик всегда должен проверить, правильно ли определена структура продукта реакции, перед тем как начинать изучение ее механизма. Спектр ЯМР сразу показывает, что здесь продукт не является ни одним из предполагаемых соединений. Он содержит фрагмент $(CH_2)_3Cl$ и не содержит восьмичленного кольца. Сужение кольца привело к пятичленному циклу, поэтому исследование механизма уже вряд ли необходимо. Простое знание структуры продукта позволяет предположить механизм. Так как произошла перегруппировка, мы можем воспользоваться методом, предложенным в гл. 37, – пронумеровать атомы в исходном соединении и найти их в продукте. Это довольно легко, так как только одна схема нумерации сразу делает все дело.



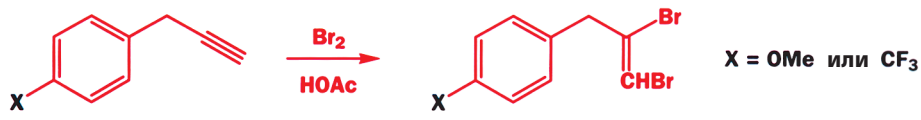
Эта нумерация показывает, что углеродный скелет не затрагивается в процессе реакции, что протонирование происходит по C-5, что эфирный кислород действует как внутренний нуклеофил и что хлорид-ион атакует C-7. Механизм стал очевидным.



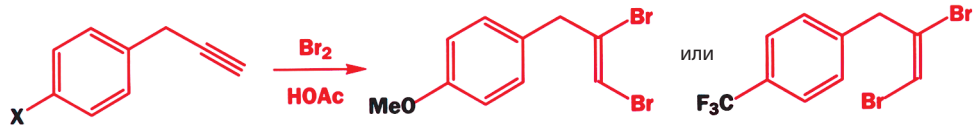
Слегка разочаровывает понимание того, что все стадии этой реакции хорошо известны. Реакция происходит именно так, как и должно быть для восьмичленных циклов, известных своими трансаннулярными (через цикл) реакциями с образованием 5/5-конденсированных систем. С другой стороны, приятно сознавать, что нет необходимости в длительном исследовании.

• Перед началом исследования механизма надежно установите структуры продуктов

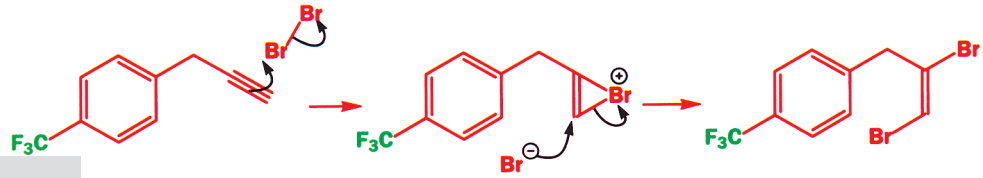
Более тонкая особенность найдена при изучении бромирования алкинов. Бромирование бензильных алкинов в уксусной кислоте дает продукты присоединения одной молекулы брома – 1,2-дибромалкены. Реакция проходит успешно для ряда заместителей в *пара*-положении, и на первый взгляд кажется, что в структуре продуктов нет особого интереса.



Более пристальное исследование показало принципиальную разницу между ними, совершенно не видимую в спектрах ЯМР. Соединение с X = OMe было *Z*-дибромалкеном, получающимся в результате *цис*-присоединения брома. Продукт же с X = CF_3 представлял собой *E*-алкен, полученный в результате *транс*-присоединения. Какой механизм может объяснить это различие?



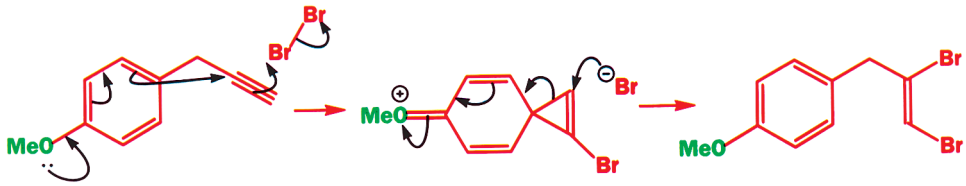
анти-Присоединение более легко объясняется как результат образования иона бромония, фактически аналогичного тому, который встречается при обычном бромировании алкенов. Бром присоединяется к одной стороне алкена, а бромид-ион вынужден давать *E*-дибромопродукт вне зависимости от того, какой атом он атакует.



Так почему же MeO-производное ведет себя иначе? Оно не может реагировать по такому же механизму. Разумное объяснение предполагает участие электронодонорного кольца в реакции через образование карбоциклического трехчленного интермедиата, который атакуется с *анти*-стороны, давая *Z*-алкен.

▪ Аналогичное участие арилов в насыщенных соединениях с образованием «иона фенония» как интермедиата встречалось в гл. 37, с. 93

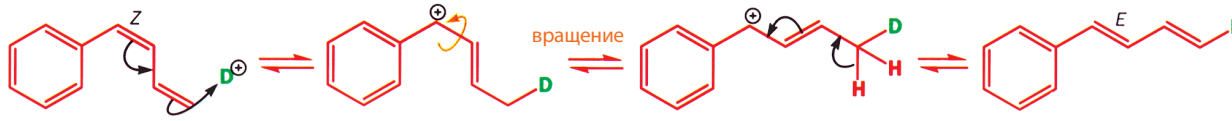
В обоих случаях интермедиаты представляют собой трехчленные циклические катионы, оба атакуются с инверсией, но MeO-производное претерпевает двойную инверсию благодаря участию кольца.



Изотопные метки проясняют судьбу индивидуальных атомов

Часто происходит так, что положения атомов в исходных веществах и продуктах невозможно сопоставить без дополнительных данных, которые можно получить с помощью изотопных меток. Изомеризация *Z*-1-фенилбутадиена в *E*-диен в кислой среде, на первый взгляд, кажется простой реакцией. Протонирование Z-алкена дает стабилизированный вторичный бензильный катион, который должен существовать достаточно долго, чтобы происходило вращение. Потеря протона дает в итоге более устойчивый *E*-алкен.

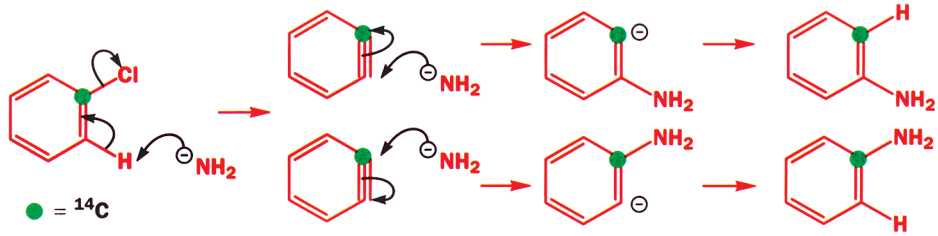
Однако реакция с D^+ в D_2O показала, что этот механизм неверен. Продукт содержит значительные количества дейтерия у **C-4, а не у C-2, как предполагается** предложенным механизмом. Протонирование должно проходить по концу сопряженной системы с образованием более стабильного сопряженного катиона, который после вращения вокруг той же связи и потери H или D от C-4 дает продукт. Большая потеря H, а не D, связана с тем, что присутствуют два **H и только один D. Хотя надо принимать во внимание кинетический изотопный эффект**, о котором будет сказано позднее.



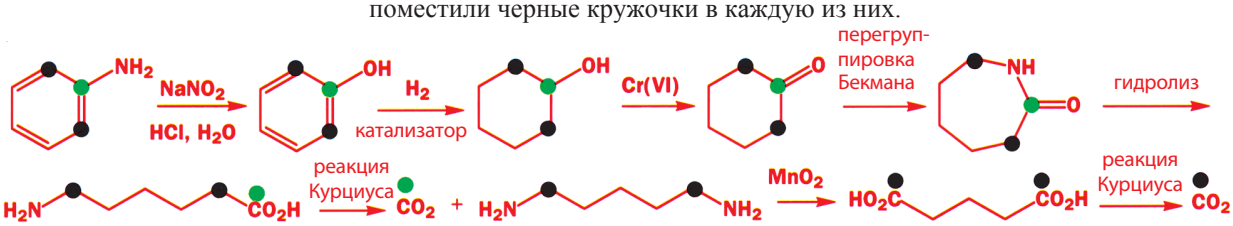
Наиболее доступными метками являются D для H, ^{13}C и ^{18}O. Ни одна из них не радиоактивна. Все можно находить по масс-спектрам, D и ^{13}C – по спектрам ЯМР. В старых исследованиях по механизмам реакций использовали радиоактивные T (тритий) для H и ^{14}C. Это изотопы водорода и углерода, содержащие дополнительные нейтроны. Они, конечно, небезопасны, зато легко могут быть обнаружены. Настоящим недостатком является то, что для точного определения их места в структуре необходимо разрушить молекулу известным способом. В наше время эти радиоактивные изотопы применяются редко, за исключением исследований механизмов биологических реакций, о чем рассказывается в гл. 49–51. Первое доказательство того, что дегидробензол является интермедиатом реакции хлорбензола с NH_2^-, было получено с помощью радиоактивных меток.

▶ Тритий и ^{14}C являются β-эмиттерами – они испускают электроны – с временами жизни 12 и более 5000 лет соответственно. Тритий получают в больших количествах в ядерных реакторах нейтронным облучением ^6Li

■ В гл. 23 (т. 2) дегидробензол рассматривался как интермедиат в реакции ароматического нуклеофильного замещения



Если дегидробензол является интермедиатом, то продукт должен содержать 50 % метки при C-1 и 50 % при соседних одинаковых *орто*-атомах углерода. Меченый анилин был разложен, как показано на схеме. Отметим, как много работы было проделано химиками. Каждый атом углерода, который мог бы стать меченым, требовалось отделить от всех других меченых атомов, и измерить его радиоактивность. Мы проследим за судьбой двух атомов, отмеченных черным и зеленым кружочками. Так как обе *орто*-позиции одинаковы, мы поместили черные кружочки в каждую из них.

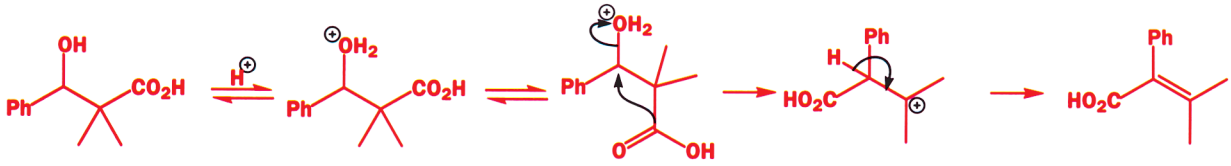


Большинство реакций хорошо известны – перегруппировка Бекмана описана в гл. 37, а реакция Курциуса – в гл. 40. Окисление диамина в дикарбоновую кислоту не является стандартной процедурой и не может быть рекомендовано для использования в других случаях. Все метки оказались в CO_2, причем почти точно половина из черных и половина из зеленых меченых атомов. Это было оригинальное доказательство, которое убедило химиков в том, что дегидробензол участвует в этой реакции. Доказательства, представленные в гл. 23 (т. 2), являются более современными.

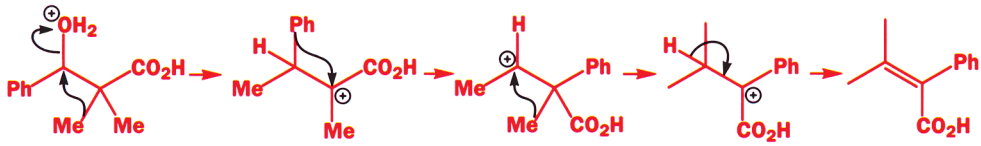
▪ Другими симметричными интермедиатами, первоначально изученными с помощью радиоактивных меток, были циклопропанон в перегруппировке Фаворского (гл. 37, с. 113) и спироциклический интермедиат при электрофильном замещении в индоле (гл. 43, с. 339)

Ценность экспериментов с двойными метками

Совершенно новый современный подход в методе изотопных меток был использован для исследования неожиданной перегруппировки гидроксикислоты в кислой среде. Структура продукта предполагает миграцию группы CO_2H как наиболее вероятный механизм. Этот механизм напоминает катионные перегруппировки (гл. 37).

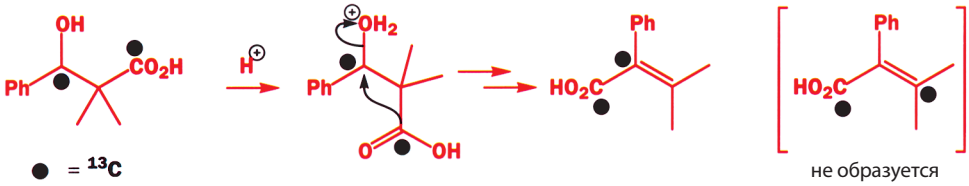


Однако из в гл. 37 мы знаем, что в катионных перегруппировках лучшими мигрирующими группами являются те, которые наиболее способны нести положительный заряд. Более привычная миграция Ph и Me должна быть преимущественной, поэтому должен быть найден другой механизм. Такой механизм будет включать две миграции метильных групп и одну миграцию фенильной группы. На первый взгляд, он более приемлем.



Эти механизмы можно проверить, если установить, остается ли группа CO_2H в своем исходном положении или присоединяется к другому атому углерода в молекуле. Это можно сделать с помощью двойной метки. Если приготовить соединение с двумя метками ^{13}C (в группе CO_2H и на бензильном атоме углерода), то спектр ЯМР продукта покажет, что же происходит. На самом деле в продукте атомы ^{13}C оказываются по соседству друг с другом и имеют КССВ $^1J_{CC} = 71$ Гц. Таким образом, мигрирует именно группа CO_2H.

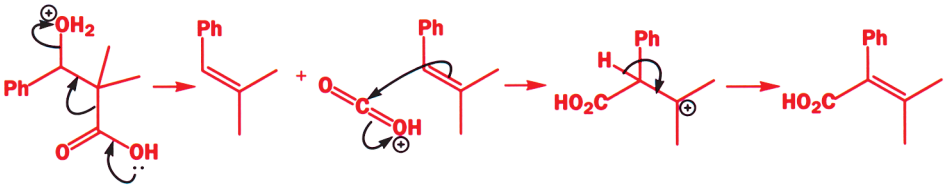
■ Такой тип двойных меток с изотопами, активными в ЯМР, встретится в гл. 49–51.



Так почему же мигрирует группа CO_2H? Это происходит не потому, что она является хорошей мигрирующей группой, а потому, что она не может оставаться на своем месте. Катион, образующийся в результате миграции CO_2H, является стабильным третичным алкильным катионом. Катион, полученный в результате миграции Me, – очень нестабильный катион с положительным зарядом по соседству с CO_2H. Такие катионы неизвестны, так как карбонильная группа является сильным акцептором электронов. В полученные знания необходимо вносить поправки.

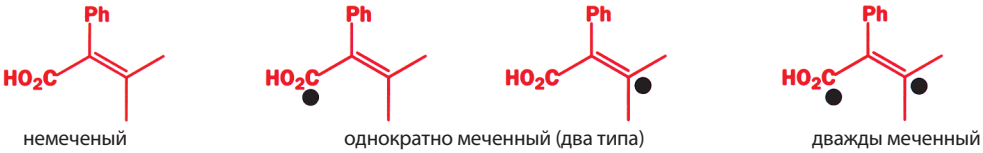
«Перекрестные» эксперименты

Остается одно небольшое сомнение. Предположим, что реакция не внутримолекулярная, а межмолекулярная. Группа CO_2H может уходить из молекулы в виде протонированного CO_2 и взаимодействовать с другой молекулой алкена. Никакой миграции в этом случае не происходит.

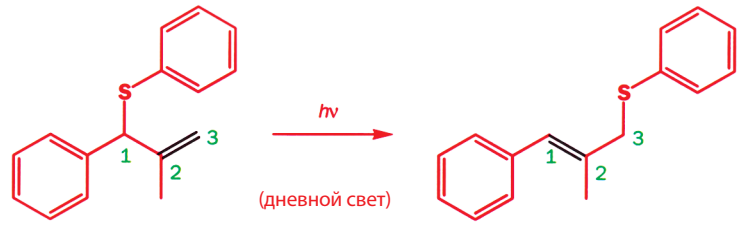


Этот механизм был проверен с использованием смеси 50:50 меченого дважды и немеченого исходного соединения. Молекула алкена, которая перехватывает протонированный CO_2, может оказаться как меченой, так и с той же вероятностью немеченой. Если механизм верен, мы должны получить смесь немеченого, однократно и дважды меченного продуктов в соотношении 1:2:1, так как однократно меченых продуктов два типа. Оба однократно меченных продукта называют **перекрестными продуктами**, а такой эксперимент – **перекрестным экспериментом**, потому что он показывает, могут ли части одной молекулы переходить в другие молекулы.

■ Пример перекрестного эксперимента, подтверждающего внутримолекулярный характер S_N2-реакции, приведен в гл. 42, с. 303.

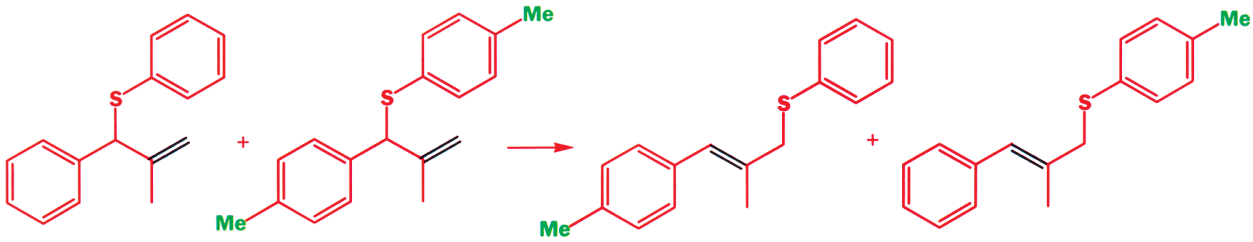


Экспериментально не было обнаружено однократно меченных продуктов – ЯМР показал, что присутствуют только полностью немеченые или дважды меченные продукты. Группа CO_2H остается связанной с исходной молекулой (правда, не с тем атомом), т. е. первый механизм правильный. Перекрестные эксперименты требуют введения того или иного вида двойной метки, которая не обязательно должна быть изотопной. Изомеризация аллилсульфидов, проходящая под действием света, служит примером получения перекрестных продуктов.



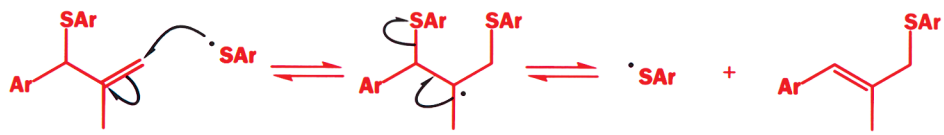
Это формально [1,3]-сигматропный сдвиг атома серы (гл. 36), однако такой механизм казался маловероятным, поэтому были проведены перекрестные эксперименты, в которых две молекулы имели либо две фенильные, либо две *napa*-толильные группы.

Смесь оставляли на свету, продукты исследовали методом масс-спектрометрии. Была получена смесь продуктов состава примерно 1:2:1 с двумя фенильными, одной фенильной и толильной и двумя толильными группами соответственно. На схеме показаны исходные соединения и продукты перекрестной реакции.



два перекрестных продукта

Понятно, что группа ArS должна отделяться от остальной части молекулы. Наиболее вероятнымм механизмом является цепной радикальный процесс (гл. 39), в котором свет производит небольшое количество $ArS^{\cdot}$ для инициирования цепи. *napa*-Метильная группа выступает в роли метки. Вся система находтся в равновесии, поэтому в качестве продукта образуется наиболее замещенный алкен.



Систематическое изменение структуры

В последнем примере надеялись на то, что *napa*-метильная группа будет иметь достаточно маленький электронный и пространственный эффект. Она находится достаточно далеко, и не должна сильно влиять на процесс. Эта группа не должна была вносить существенных изменений, как и изотопные метки. Многие структурные исследования делаются с обратной целью. Например,

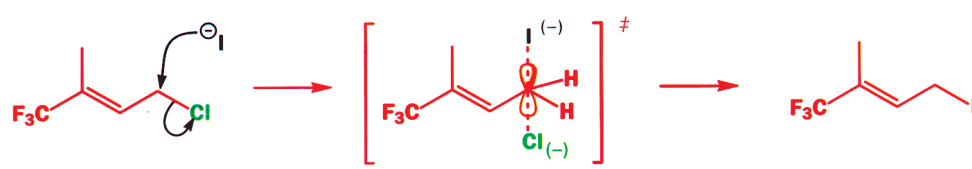
систематические изменения в структуре молекулы проводят с надеждой заметить предсказуемое изменение в скорости реакции. Ускорение или замедление реакции может стать аргументом для определенных заключений о распределении заряда в переходном состоянии.

Аллильные производные легко реагируют с нуклеофилами по S_N1- или S_N2-механизму (гл. 17, т. 1).

В обоих исходных соединениях одинаковый углеродный скелет, но нуклеофил и нуклеофуг различаются. Обе эти реакции могут протекать как по S_N1-, так и по S_N2-механизму. Возможно также, что одна идет по одному механизму, а вторая – по другому. Один из способов определить это – внести существенное изменение в электронную природу углеродного скелета и посмотреть, как это влияет на скорость реакции. В данных экспериментах одна из метильных групп была заменена на CF_3-группу, т. е. проведена замена слабого донора электронов на сильный акцептор. Если катион является интермедиатом, как в S_N1-реакции, то фторированное соединение будет реагировать гораздо медленнее. Вот результаты для первой реакции.

Фторированное соединение реагирует в 500 000 раз медленнее, поэтому это похоже на S_N1-механизм. Медленной стадией S_N1-механизма является образование карбокатиона, следовательно, любая группа, которая дестабилизирует положительный заряд, должна оказывать (и действительно оказывает) большое влияние на скорость. Разница скоростей на несколько порядков стоит упоминания, и полученное отношение около 10^{-6} действительно значительно. Во втором случае разница скоростей гораздо меньше.

Соотношение 11 не стоит упоминания. Дело не в том, что фторированное соединение реагирует быстрее, а в том, что оба соединения реагируют примерно с одинаковыми скоростями. Это строго предполагает, что заряд в переходном состоянии не генерируется, значит, механизм S_N1 невозможен. В этом случае должен реализоваться механизм S_N2, так как согласованное образование и разрыв связей не требуют возникновения заряда на углеродном скелете.



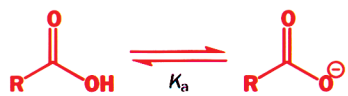
переходное состояние S_N2

Луис П. Гаммет (1894 – 1987) создал «физическую органическую химию» и в1935 г. в Колумбийском университете вывел свои σ/ρ-соотношения. Вклад было настолько большим, что даже в 1960-х гг. химики все еще развивали подобные соотношения.

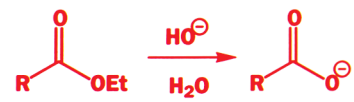
Группа CF_3 работает прекрасно в качестве «индикатора механизма», так как закреплена далеко от места реакции π-системой, но ссвязана электронно с той же аллильной системой. Пространственные эффекты сведены к минимуму, поэтому ясно проявляются электронные эффекты. Разумеется, такой подход ограничен небольшим количеством групп, имеющих свойства CF_3 группы, а также небольшим набором реакций с таким удачным углеродным скелетом. Мы представляем далее наиболее важную серьезную корреляцию между структурой и реакционной способностью.

Соотношение Гаммета

Что мы хотели бы иметь в идеале – это способ для количественного описания влияния, которое электронодонорная или элекроноакцепторная группа оказывает на переходное состояние или интермедиат по ходу реакции. Это позволило бы судить о том, каким в действительности является переходное состояние. Первый вопрос – можем ли мы точно определить, насколько данная группа эффективна для передачи или принятия электронов? Гаммет решил использовать значения pK_a кислоты как руководящий принцип. Например, скорость гидролиза сложных эфиров могла бы вполне коррелировать с pK_a соответствующей кислоты.



заместитель в R служит зондом для изучения механизма



реакция, которую надо исследовать

Когда Гаммет попытался построить зависимость скорости гидролиза сложных эфиров (в виде lg *k*, так как pK_a – это логарифм) от значений pK_a соответствующих кислот, первые результаты не были обнадеживающими, так как получился случайный разброс точек (рис. 41.1).

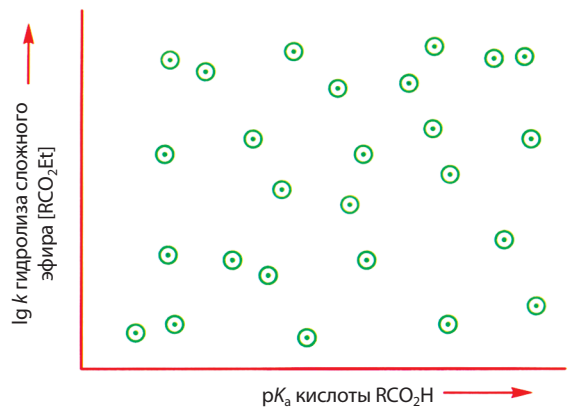


Рис.41.1. Попытка Гаммета построить корреляцию для всех карбоновых кислот.

Гаммет использовал несколько алифатических кислот (замещенные уксусные кислоты) и несколько ароматических кислот (замещенные бензойные кислоты). Он увидел, что точки в верхней части графика принадлежат замещенным уксусным кислотам (рис. 41.2, *а*). Удаление их (коричневые точки) несколько улучшило картину. Затем он заметил, что оставшиеся ароматические кислоты распадаются на два класса – *орто*-замещенные сложные эфиры реагируют гораздо медленнее, чем их *мета*- и *пара*-изомеры, поэтому попадают в нижнюю часть графика (оранжевые точки) . Удаление их сделало график еще лучше (оставшиеся зеленые точки) (рис. 41.2, *б*).

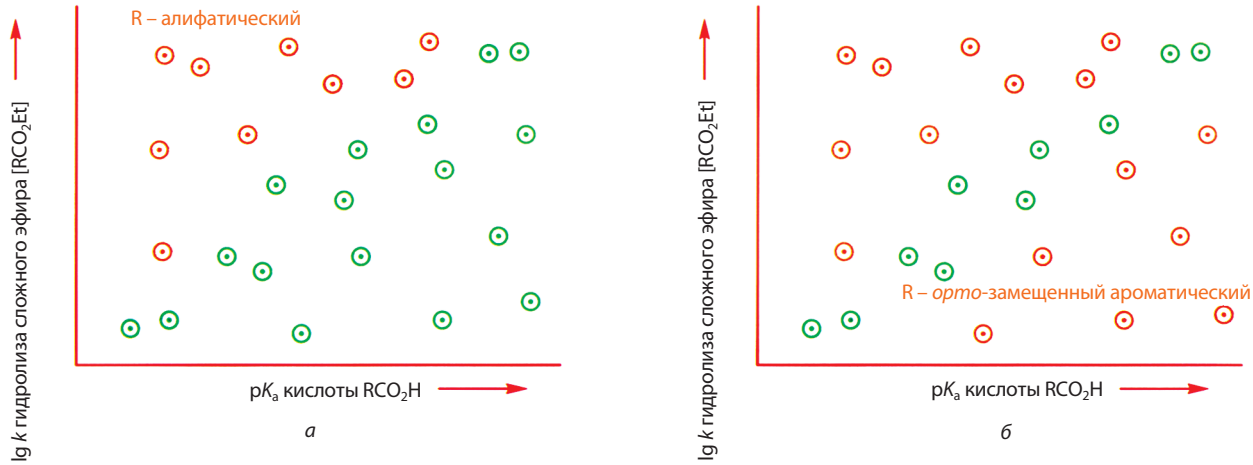


Рис. 41. 2. Исключение из корреляции алифатических (*а*) и *орто*-замещенных ароматических (*б*) кислот.

Это еще не дало идеальной корреляции, но Гаммет удалил примеры со значительным пространственным влиянием. Алифатические соединения могут принимать различные конформации (гл. 18, т. 2), поэтому заместители в некоторых из них могут влиять на реакцию. Аналогично, в *орто*-замещенных ароматических соединениях расположенный близко заместитель может создавать пространственные затруднения для реакции. Только в случае *мета*- и *пара*-замещенных соединений заместитель находится на растоянии, удерживаемый жестким каркасом. При этом электронное взаимодействие с реакционным центром осуществляется посредством плоского, но сопряженного бензольного кольца. Рис. 41.3 показывает результат для *пара*-заместителей.

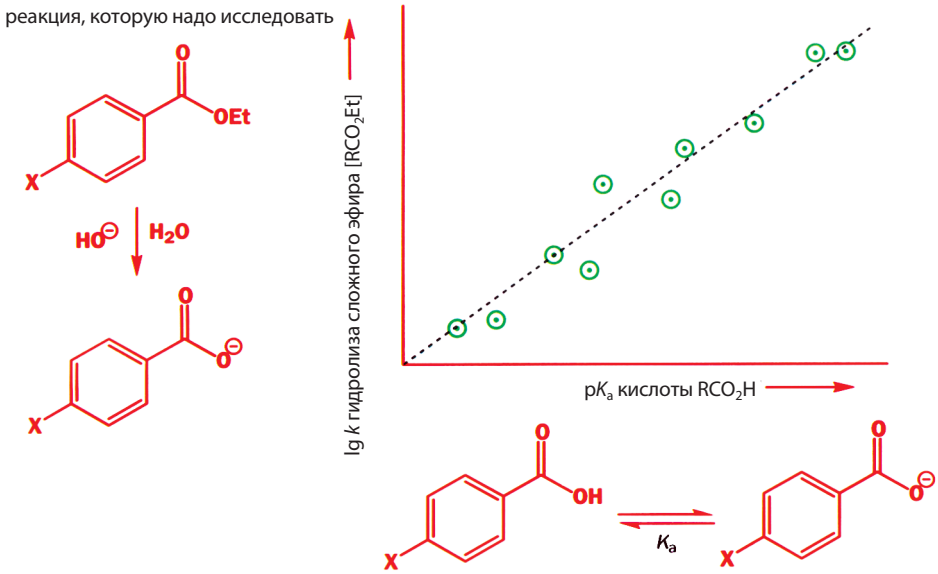


Рис. 41. 3. Корреляция Гаммета для *пара*-замещеных ароматических кислот.

Обратите внмание, что прямая линия не идеальна. Эта зависимость есть продукт человеческого ума. Это корреляция между параметрами, которые прямо не связаны между собой. Если вы определите константу скорости с помощью зависимости функции концентрации от времени и получите не идеальную прямую, это будет следствием вашей ошибки, потому что вы про-

► Если вы построите график зависимости количества миль, пройденных пассажирским авиалайнером, от процента внебрачных детей, рожденных в XX в., вы получите что-то вроде прямой линии. Однако это вовсе не означает, что здесь существует прямая причинная связь.

вели измерения недостаточно тщательно. Если вы построите гамметовскую зависимость и точки не лягут на одну прямую (они и не лягут!), то это *не результат* вашей ошибки. Точки действительно не попадают на идеальную прямую линию. Как вы вскоре увидите, это не имеет значения. Нам необходимо рассмотреть гамметовские корреляции более детально.

Константа Гаммета σ для заместителя

Беглый взгляд на pK_a замещенных бензойных кислот показывает, как хорошо коррелирует способность к передаче электронов с pK_a. Заместители в верхней части табл 41.2 – доноры электронов, соответственно их анионы менее устойчивы, поэтому кислоты более слабые. В нижней части таблицы расположены электроноакцепторные группы, которые стабилизируют анион и делают кислоту сильной. Весь интервал не очень большой, всего около одной единицы pK_a.

Таблица 41.2

Заместитель X	pK_a *p*-XC_6H_4COOH	pK_a *m*-XC_6H_4COOH
NH_2	4,82	4,20
OCH_3	4,49	4,09
CH_3	4,37	4,26
H	4,20	4,20
F	4,15	3,86
I	3,97	3,85
Cl	3,98	3,83
Br	3,97	3,80
CO_2CH_3	3,75	3,87
$COCH_3$	3,71	3,83
CN	3,53	3,58
NO_2	3,43	3,47

Гаммет решил не использовать собственно значения pK_a для своей корреляции, а ввел новый параметр, который обозначил σ. Этот параметр показывает, насколько более или менее донорной/акцепторной является группа по отношению к H. Он определяется как логарифм отношения K_a или как разность pK_a кислоты с заместителем и бензойной кислоты. Если кислота, необходимая для определения σ нового заместителя, недоступна, σ можно определить с помощью корреляции с другими реакциями. Далее приведено уравнение, а в табл. 41.3 представлены значения σ наиболее важных заместителей. Для любого заместителя в *мета*- и *пара*-положении требуются разные значения σ, которые называют σ_m и σ_p.

Таблица 41.3. Константы Гаммета для заместителей

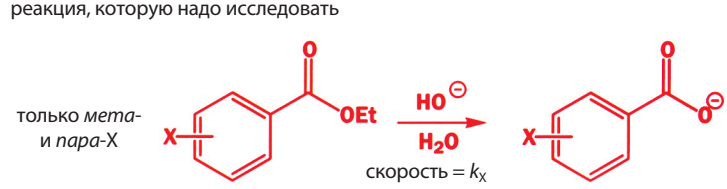
Заместитель X	σ_p	σ_m	Комментарии
NH_2	–0,62	0,00	Группа, которая отдает электроны, имеет отрицательное значение σ
OCH_3	–0,29	0,11	
CH_3	–0,17	–0,06	
H	0,00	0,00	Для *орто*-заместителей значений нет
F	0,05	0,34	
I	0,23	0,35	
Cl	0,22	0,37	$\sigma_p < \sigma_m$ для индуктивных акцепторов
Br	0,23	0,40	
CO_2CH_3	0,45	0,33	
$COCH_3$	0,49	0,37	$\sigma_p > \sigma_m$ для сопряженных заместителей
CN	0,67	0,62	
NO_2	0,77	0,73	Группа, которая оттягивает электроны, имеет положительное значение σ

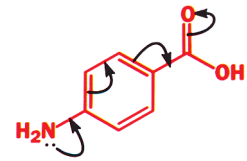
$$\sigma_X = \lg\left(\frac{K_a(X\text{–}C_6H_4COOH)}{K_a(C_6H_5COOH)}\right) = pK_a(C6H5COOH) - pK_a(X\text{–}\ C_6H_4COOH)$$

Вы должны иметь общее представление о смысле значений σ. Если σ = 0, то заместитель не оказывает эффекта, с электронной точки зрениия он такой же, как H. Если σ положительна – заместитель является акцептором электронов. Помните, что сравнение идет по силе кислоты. Положительная σ означает более сильную кислоту, значит, заместитель – акцептор. Чем более положительный заряд наводится заместителем в кольце, тем больше его σ. Отрицательная σ означает более слабую кислоту и передачу электронов. Индуктивный эффект за счет поляризации σ-связей больше для σ_m, чем для σ_p, так как заместитель располагается ближе к реакционному центру.

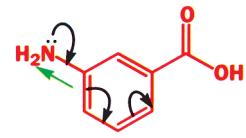
Сопряжение всегда более эффективно в *пара*-положении (гл. 22, т. 2), поэтому $\sigma_p > \sigma_m$ для сопряженных заместителей. Действительно, NH_2 группа имеет большую отрицательную σ_p и нулевую σ_m. Группа NH_2 эффективно подает электроны на карбонильную группу бензойной кислоты из *пара*-положения, но не сопрягается в *мета*-положении, для которого оказывается, что передача электронов компенсируется эффектом электроотрицательного азота.

Группа OCH_3 обладает отрицательной σ_p, но положительной σ_m, потому что более слабая подача электронов неподеленных пар наиболее важна в *пара*-положении. Эффект электроотрицательного кислорода на σ-остов кольца в *мета*-положении более важен, чем подача электронов неподеленных пар, которые не могут достигнуть карбонильной группы. Нет необходимости заучивать все значения σ наизусть, но вы должны быть готовы объяснять знаки σ хорошо известных заместителей и оценивать их примерные значения.





сильное сопряжение с карбонильной группой – большое отрицательное значение σ



сопряжение с кольцом (но не с карбонильной группой) компенсируется слабымм эффектом электроотрицательного N – σ_m равна нулю

Константа реакции Гаммета ρ

Теперь мы можем вернуться к щелочному гидролизу различных *мета*- и *пара*-замещенных этилбензоатов. Были измерены константы скоростей этой реакции второго порядка. На рис. 41.4 показан график зависимости $\lg(k_X/k_H)$ от σ, где k_X – это константа скорости для замещенного бензоата, а k_H – для незамещенного бензоата (X = H).

Сразу видно, что существует хорошая корреляция между скоростью реакции и значением σ, точки находятся практически на одной прямой. Градиент (угол наклона) этой прямой, обозначаемый символом ρ, показывает, насколько данная реакция чувствительна к эффектам заместителей по сравнению с ионизацией бензойной кислоты. В данном случае ρ = +2,6. Это значение говорит нам, что реакция откликается на эффекты заместителей так же (потому что +), как и ионизация бензойной кислоты, но более сильно (в $10^{1,6}$ раз больше). Мы уже знаем механизм этой реакции.

► **Понимание логарифмов**

Разница между логарифмами (lg) двух величин *x* означает, что эти величины различаются в 10^x раз. Из графика гидролиза этилбензоатов видно, что *p*-NO_2-бензоат гидролизуется примерно в 10^2 раз быстрее, чем незамещенный бензоат. *p*-NH_2-Бензоат гидролизуется примерно в 10^2 раз медленнее.

►

Гаммет выбрал σ (греческая s) для *заместителя (substituent)* и ρ (греческая r) для *реакции (reaction)*.

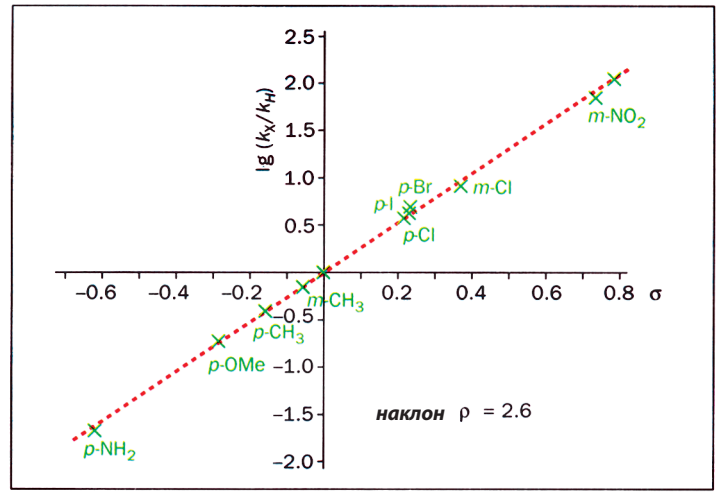
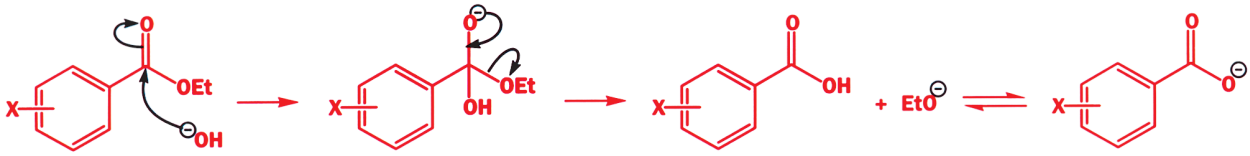


Рис. 41.4. Зависимость lg (k_X/k_H) от константы Гаммета.



Первая стадия такая же, как и при ионизации бензойной кислоты. Отрицательный заряд возникает на карбонильном атоме кислорода и стабилизируется электроноакцепторными группами X. Положительное ρ согласуется с тем, что первая стадия является лимитирующей. Мы не можем сказать больше этого про само значение, так как сравниваем скорость реакции (гидролиз) с положением равновесия (ионизация). Полезно помнить, что *положительное* значение ρ означает *увеличение* электронной плотности около или на самом бензольном кольце. Это может означать появление отрицательного заряда, но может этого и не означать. Теперь нам следует познакомиться с несколькими другими реакциями, чтобы научиться понимать смысл значений гамметовской константы ρ.

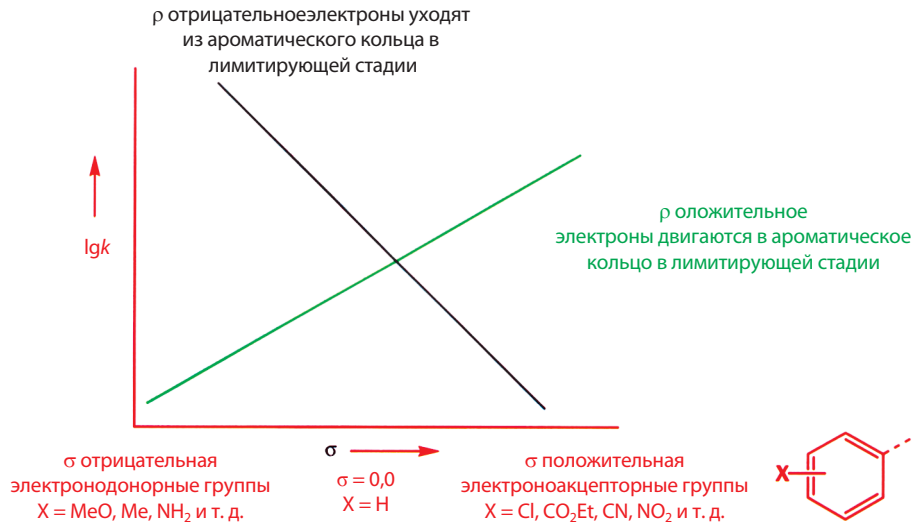
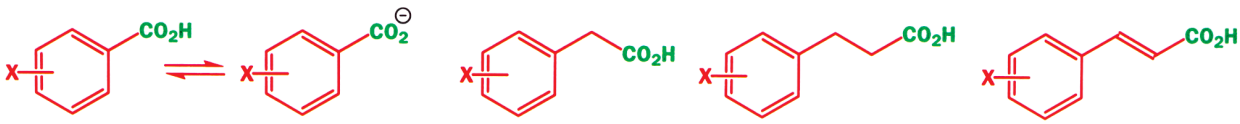


Рис. 41.5. Типичный график гамметовской зависимости.

- **Гамметовская константа реакции ρ измеряет чувствительность реакции к электронным эффектам (рис. 41. 5).**
  - *Положительное* значение ρ означает *больше* электронов в переходном состоянии, чем в исходном соединении.
  - *Отрицательное* значение ρ означает *меньше* электронов в переходном состоянии, чем в исходном соединении.

Равновесия с положительными значениями ρ

Мы можем сравнить эти значения напрямую с константами ионизации бензойных кислот. При отдалении карбоксильной группы от бензольного кольца значение ρ для ионизации становится меньше. Это просто эффект более дальнего расположения заместителя. В случае двух насыщенных атомов углерода между бензольным кольцом и карбоксильной группой эффекта практически нет. Когда мы применяем бензольное кольцо как индикатор механизма, кольцо надо располагать не слишком далеко от реакционного центра. А если мы восстанавливаем взаимодействие электронов с помощью двойной связи, то значение ρ снова становится вполне ощутимым.



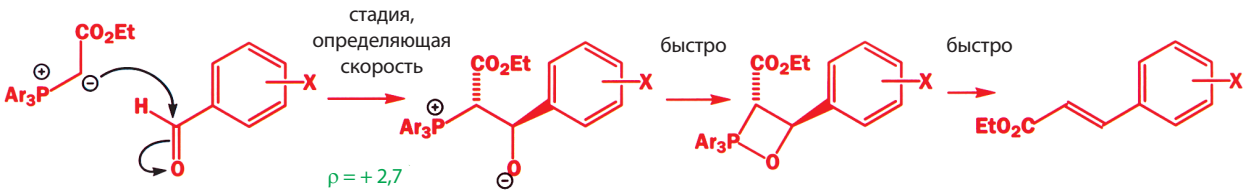
ρ = 1,0 (по определению) ρ = 0,5 ρ = 0,2 ρ = 0,5

Если отрицательный заряд может быть эффективно делоказизован по кольцу, как в случае замещенных фенолов, следует ожидать увеличения значения ρ. Как сами фенолы, так и их анионы делокализованы, но это более важно именно для анионов. Эффект наиболее значителен для ионизации анилиниевых солей, так как сопряженная кислота ($ArNH_3^+$) не может отдавать электронную пару в кольцо, а сопряженное основание ($ArNH_2$) может.

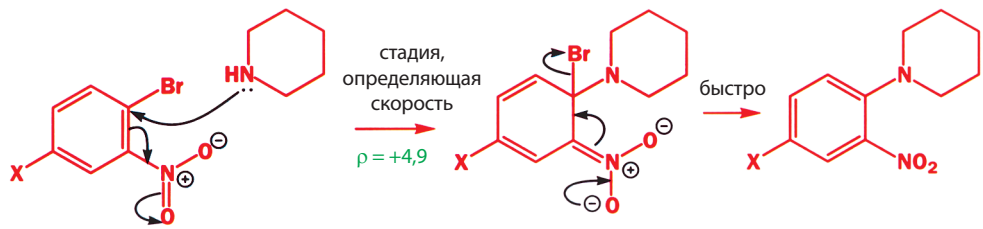
ρ = +2,3 ρ = +3,2

Реакции с положительным значением ρ

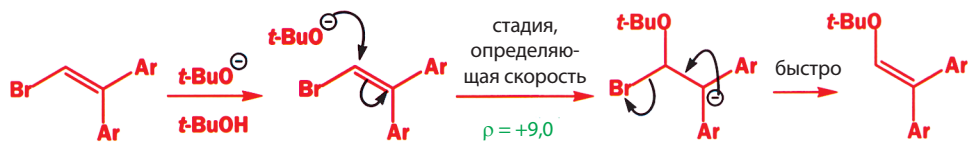
Любая реакция, которая включает нуклеофильную атаку по карбонильной группе в качестве лимитирующей стадии, должна иметь значение ρ в пределах 2–3, т. е. такое же, как и в случае уже рассмотренного нами гидролиза эфиров. Среди таких реакций можно выделить реакцию Виттига с участием стабилизированных илидов (гл. 14, т. 1 и 31, т. 2). Несмотря на продолжающиеся дискуссии о точном механизме реакции Виттига, значение ρ = 2,7 предполагает нуклеофильную атаку на альдегид, по крайней мере, в случае стабилизированных илидов и ароматических альдегидов. Кроме того, наблюдается небольшое различие в скоростях для различных арильных групп при атоме фосфора – для Ar = *p*-$MeOC_6H_4$ реакции в 6 раз быстрее, чем для Ar = *p*-ClC_6H_4. Хотя эти группы находятся далеко от реакционного центра, но предполагается, что подача электронов от илида ускоряет реакцию.



Большие положительные значения ρ обычно свидетельствуют о том, что дополнительные электроны делокализованы по кольцу. Классическим примером такого рода процессов является ароматическое нуклеофильное замещение по механизму присоединения–отщепления (гл. 23, т. 2). Значение ρ равняется +4,9, но эта большая величина не значит, что отрицательный заряд полностью находится в кольце, так как нитро-группы, всегда присутствующие в этих субстратах, забирают почти весь заряд на себя. Заместитель X в данном случае просто помогает процессу.

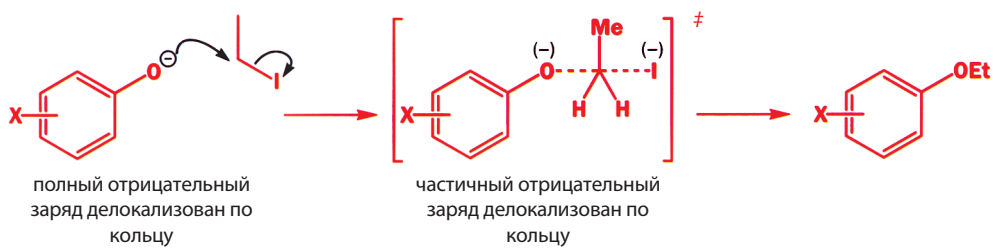


Мы можем получить полное значение, когда нитро-группа, берущая на себя основной отрицательный заряд, отсутствует. Для этого винильного замещения (необычная реакция!) ρ = + 9,0. Это не может быть S_N2-реакция, которая имеет малые значения ρ; не может быть и S_N1-реакция, которая имеет отрицательные значения ρ (меньше электронов в переходном состоянии). Это должна быть реакция присоединения–отщепления, при которой отрицательный заряд делокализован между обоими бензольными кольцами.

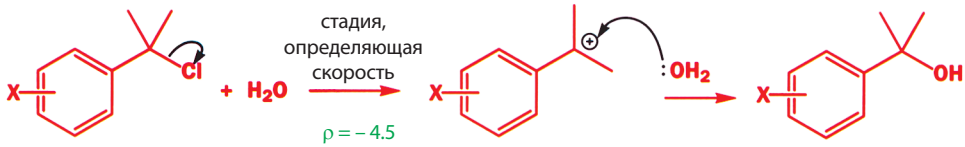


Реакции с отрицательными значениями ρ

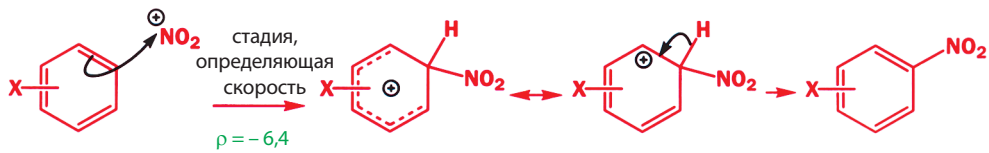
Отрицательные значения ρ означают отток электронов от кольца. Удобным примером является S_N2-замещение иодид-аниона феноксид-анионом в EtI: значение ρ = –1,0. Несмотря на то что переходное состояние заряжено отрицательно, в ароматическом кольце заряд уменьшается по мере приближения исходных соединений к переходному состоянию.



Реакция типа S_N1 у атома углерода, соседнего с кольцом, имеет большое отрицательное значение ρ. В данном примере третичный бензильный катион является интермедиатом, а лимитирующей стадией, разумеется, является образование этого катиона. Катионный центр находится по соседству с ароматическим кольцом, поэтому заряд делокализован по нему. Значение ρ = – 4,5; оно почти равно по величине, но противоположно по знаку значению ρ для нуклеофильного замещения по типу присоединения–отщепления в нитробензолах, что мы только что видели в предыдущем разделе.

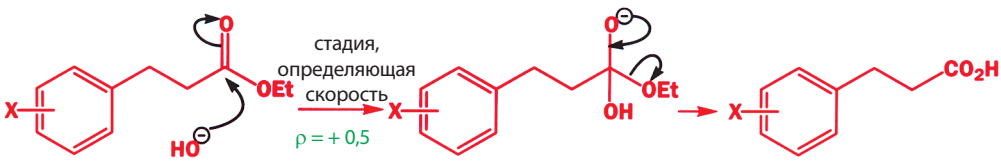


Наибольшие значения ρ характерны для электрофильного ароматического замещения (гл. 22, т. 2). В этом случае электроны кольца используются для реакции, и в интермедиате возникает положительный заряд на кольце. Часть этого заряда уже находится там в переходном состоянии. Отрицательное значение ρ означает, что электроны покидают кольцо. Для этого простого нитрования ρ = – 6,4, для других реакций ароматического электрофильного замещения значения ρ находятся в диапазоне от –5 до –9.

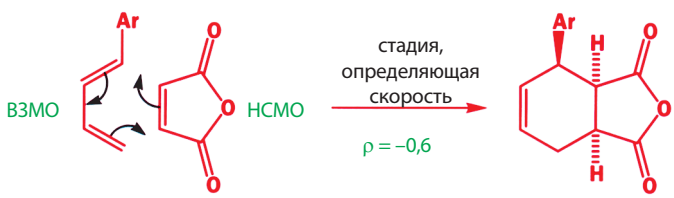


Реакции с небольшими значениями ρ

Небольшие значения ρ могут быть в трех случаях. Ароматическое кольцо, которое используется как индикатор механизма, может просто находится далеко, и поэтому существенно не влияет на реакцию. К этому типу относится щелочной гидролиз 3-арилпропионатов со значением ρ = +0,5, причем удивительно, что это значение столь велико.



Вторым примером является случай, когда реакция не зависит от перемещения электронов от кольца или в него. К таким реакциям относятся перициклические реакции, например реакция Дильса–Альдера арилбутадиенов с малеиновым ангидридом, имеющая маленькое значение ρ = – 0,6. Это небольшое значение согласуется с механизмом, который не включает накопление или рассеивание заряда, однако,знак ρ очень интересен.



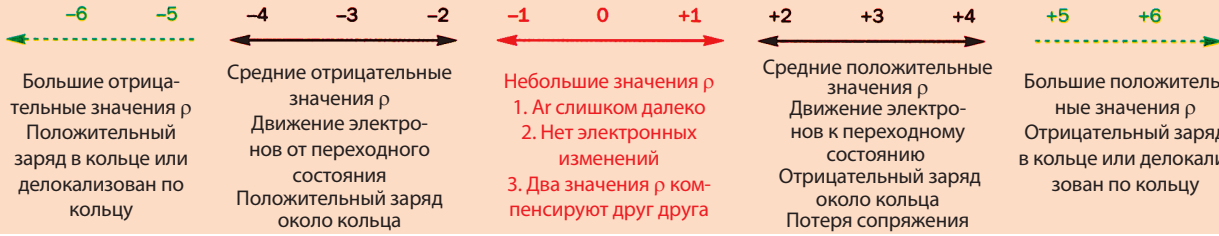
Мы объясняли закономерности этого типа реакций Дильса–Альдера в гл. 35, используя ВЗМО диена и НСМО диенофила. Отрицательное значение ρ, несмотря на свое малое абсолютное значение, подтверждает эти рассуждения.

Третий случай интересен с нескольких точек зрения. Мы видели, что значение ρ для щелочного гидролиза этиловых эфиров бензойных кислот ($ArCO_2Et$) равно +2,6. Это разумное значение для реакций, включающих нуклеофильную атаку на карбонильную группу, сопряженную с бензольным кольцом. Гидролиз тех же самых эфиров в кислых растворах, который также включает нуклеофильную атаку на ту же карбонильную группу, имеет значение ρ = +0,1. Другими словами, в растворах кислот все эти эфиры гидролизуются с одинаковыми скоростями. Ни одно из предыдущих объяснений здесь не подходит. Нам необходимо рассмотреть весь механизм для объяснения этого особого случая.

Стадии 1, 3 и 5 не должны быть медленными, так как они заключаются в переносе протона между атомами кислорода (гл. 13, т. 1). Следовательно, лимитирующей стадией может быть стадия 2 или 4. Бимолекулярное присоединение слабого нуклеофила воды к находящемуся в малой концентрации протонированному эфиру (стадия 2) кажется более медленной, так как стадия 4 – мономолекулярная потеря этанола и реорганизация карбонильной группы – должна быть быстрой. Какое значение ρ можно ожидать для всей реакций, если стадия 2 будет лимитирующей? Это значение будет складываться из двух частей. Одна часть появляется из равновесного ρ для протонирования, а вторая – из значения ρ для присоединения воды. Первая стадия включает движение электронов из молекулы, а вторая – движение электронов к молекуле, поэтому оба значения должны иметь противоположные знаки. Мы знаем, что значение ρ для стадии 1 примерно +2,5, для равновесного протонирования значение ρ = –2,5 кажется вполне разумным. Это и есть объяснение – если стадия 2 является лимитирующей, то значения ρ для стадий 1 и 2 почти компенсируются. Все стадии перед лимитирующей присутствуют в уравнении реакции, и их значения ρ также влияют на общий результат.

• Смысл гамметовских параметров ρ

Теперь рассмотрим картину полностью. Нет необходимости учить наизусть эти числа, однако следует понимать, чему соответствуют все группы значений ρ. Теперь вы видите, что присутствие хорошей линейной гамметовской корреляции не обязательно. Важно знать, какой знак имеет ρ и какое у него значение, например 3 или 6. Поэтому бессмысленно обсуждать различия между 3.4 и 3.8.

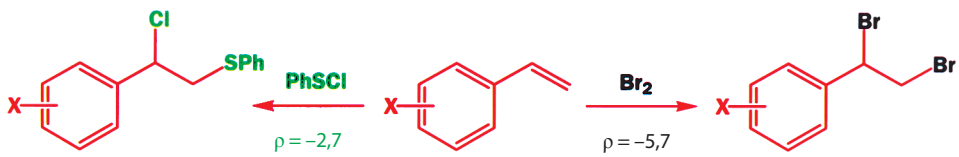


Использование гамметовских параметров ρ для определения механизмов

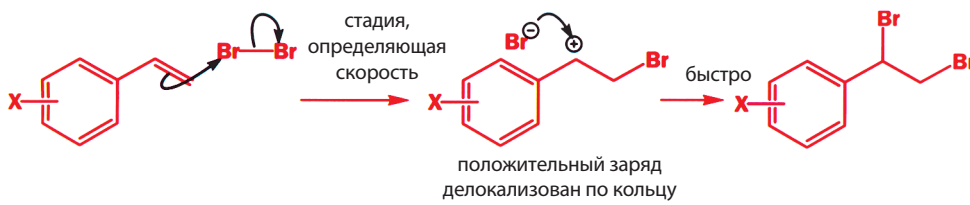
Электрофильная атака брома на алкены часто происходит с образованием трехчленного циклического иона бромония. Иногда мы можем это доказать с помощью стереохимических исследований. Эти реакции стирола кажутся очень похожими – взаимодействие с бромом и PhSCl. Без дополнительной информации заманчиво было бы считать, что обе происходят по одному механизму. Однако параметры ρ для этих реакций значительно различаются.

В гл. 20 (т. 2) приведено полное описание этого механизма.

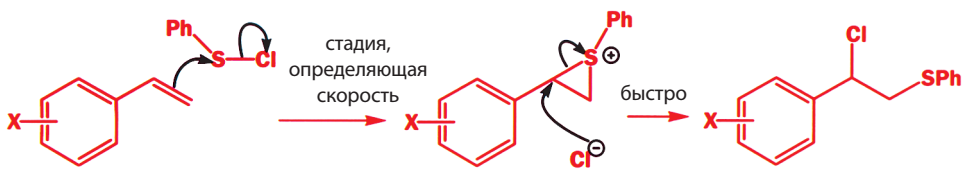
Дополнительную информацию о сульфенилхлоридах см. в гл. 46.



Значение ρ для бромирования определенно попадает в диапазон «больших», это может означать только одно – образующийся положительный заряд делокализован по бензольному кольцу. Очевидно, в случае этих алкенов бром не образует бромониевый ион, а предпочитает давать вторичный бензильный катион.

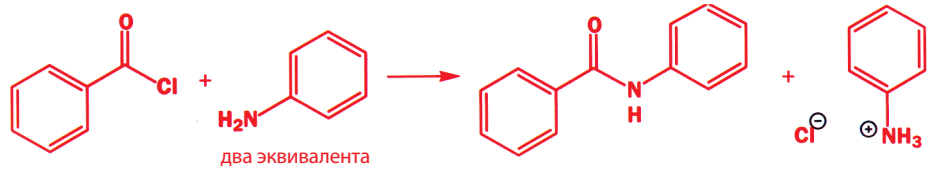


Сульфенилирование имеет среднее значение параметра ρ. Значит, делокализованного по кольцу катиона не образуется, но присутствует движение электронов от кольца. Мы можем также предполагать некоторую потерю сопряжения. Все это свидетельствует об образовании трехчленного циклического интермедиата. Из этих данных можно заключить, что по сравнению с бромом PhSCl гораздо более склонен к стереоспецифическим реакциям с алкенами через циклический катионный интермедиат.

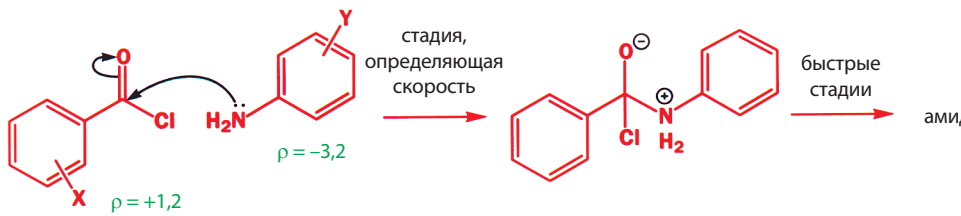


Полное описание переходного состояния с использованием гамметовских зависимостей

Дополнительную информацию о механизме реакции можно получить, проведя два отдельных эксперимента, в которых индикатор механизма используется в различных положениях реагентов. Если мы изучаем реакцию между нуклеофилом и электрофилом, то есть возможность построить гамметовские зависимости для вариации заместителей в обоих реагентах. Таким примером является ацилирование аминов ацилхлоридами.



При изменении структуры ацилхлорида мы получаем значение ρ = +1,2, подходящее для нуклеофильной атаки по карбонильной группе. При изменении структуры амина мы получаем значение ρ = –3,2, тоже подходящее для электронов, которые были сопряжены с кольцом и двигаются в процессе реакции в сторону образования новой связи (рис. 41.6). Ответы на вопрос о механизме совпадают, но стоит отметить, что скорость реакции зависит в 100 раз больше от нуклеофильности амина, нежели от электрофильности ацилхлорида.



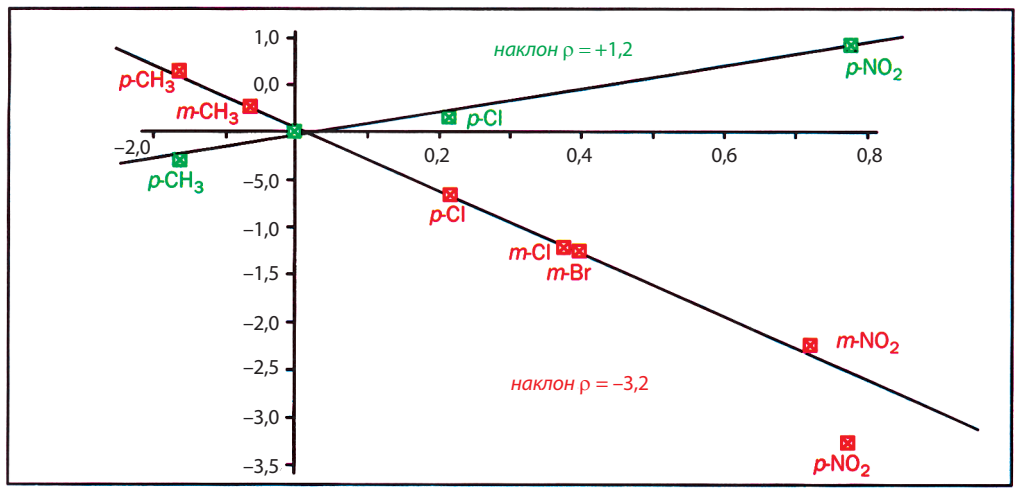


Рис. 41.6. Гамметовские зависимости для ацилирования аминов ацилхлоридами.

Нелинейные гамметовские зависимости

При исследовании гидролиза ацилхлоридов бензойных кислот в водном ацетоне зависимость Гаммета получается очень нелинейной (рис. 41.7). Вы знаете, что гамметовские функции не обязательно должны быть идеальными прямыми, но в этом случае график явно состоит из двух пересекающихся линейных отрезков. На первый взгляд, это выглядит как трудность, однако на самом деле это дает нам дополнительную информацию. Правая часть кривой, соответствующая более электроотрицательным заместителям, имеет наклон +2,5, что мы и должны были ожидать для лимитирующей стадии при атаке воды на карбонильную группу. При переходе к заместителям с меньшей акцепторной способностью скорость реакции неожиданно увеличивается после *пара*-хлорсодержащего соединения, и левая часть кривой имеет наклон –4,4.

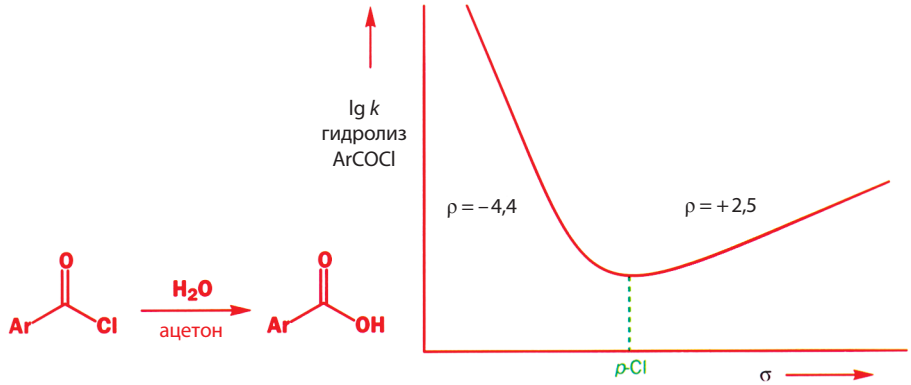


Рис. 41.7. Гамметовская зависимость для гидролиза ацилхлоридов бензойных кислот в водном ацетоне.

Что это может означать? Если скорость реакции увеличивается после прохождения точки перегиба кривой, причем это происходит как при движении справа налево, так и обратно, то это означает изменение механизма реакции (рис. 41.8). Если есть выбор между двумя механизмами, осуществляться будет более быстрый. В механизме 1 лимитирующей стадией является нуклеофильная атака воды на карбонильную группу.

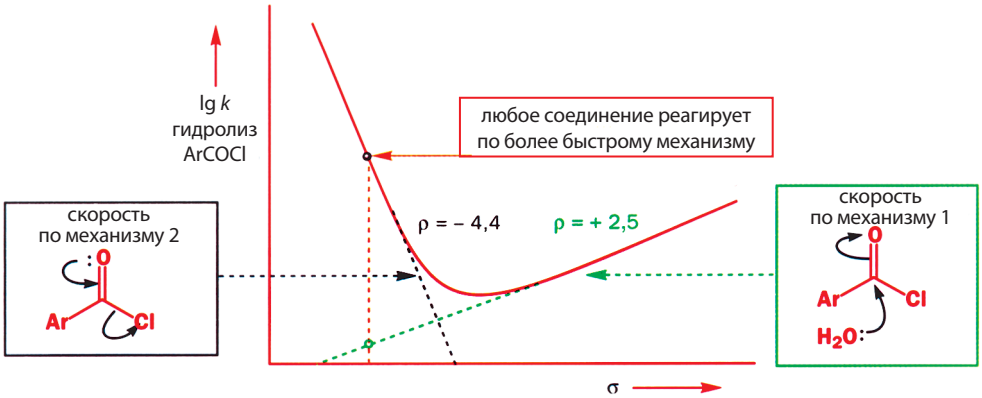


Рис.41.8. Интерпретация зависимости, приведенной на рис. 41.7.

Новый механизм осуществляется быстрее для более электронодонорных заместителей, причем имеет достаточно большое значение ρ, что предполагает образование катиона в лимитирующей стадии. Этот механизм (механизм 2) должен быть процессом типа S_N1, протекающим с потерей хлорид-аниона и образованием ацилиевого катиона.

Когда гамметовский график наклоняется в другую сторону, т. е. скорость реакции уменьшается после прохождения точки перегиба, мы имеем дело с единым механизмом, но с изменением стадии, определяющей скорость (рис. 41.9). Реакция проходит по самому быстрому механизму, однако ее скорость лимитируется самой медленной стадией этого механизма. Таким примером является внутримолекулярное алкилирование по Фриделю–Крафтсу производных бифенила, где алкилирующим агентом служит диарилметанол, находящийся в *орто*-положении одного из бензольных колец.

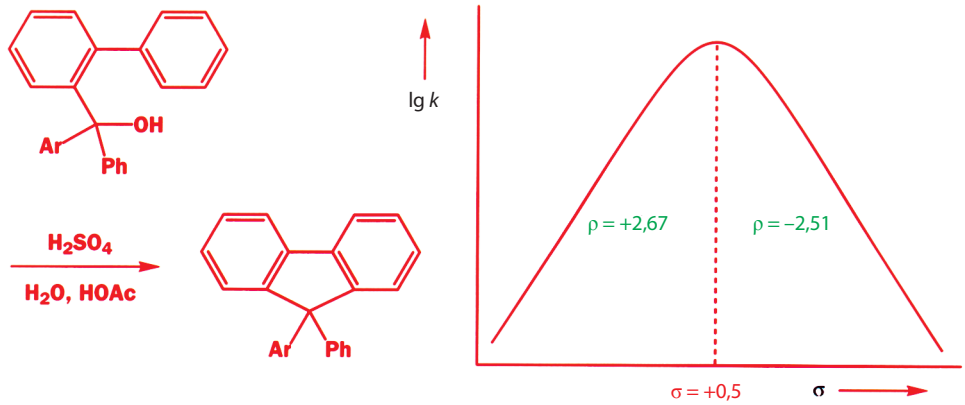
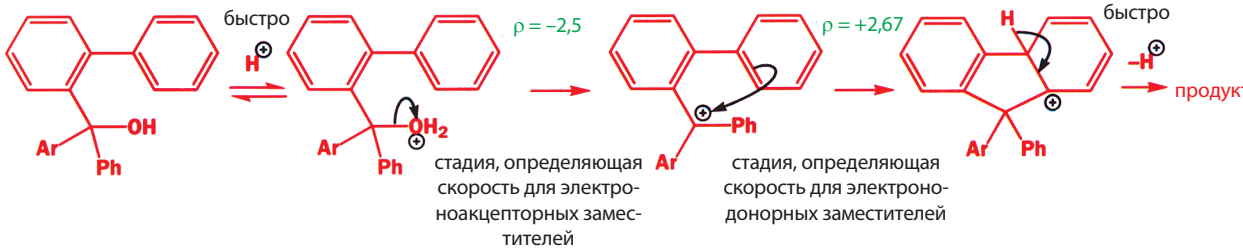


Рис. 41.9. Гамметовская зависимость для внутримолекулярного алкилирования по Фриделю–Крафтсу.

Карбокатионный интермедиат в реакции Фриделя–Крафтса (гл. 22, т. 2) достаточно стабилен, так как является бензильным и третичным. Образование катиона, которое обычно является лимитирующей стадией с отрицательным значением ρ, происходит быстрее с увеличением электронодонорной способности заместителя. Скорость реакции увеличивается до тех пор, пока циклизация не становится лимитирующей стадией. При циклизации электроны двигаются обратно к карбокатиону, поэтому ρ положительно. Так как обе стадии представляют собой более или менее обратимое движение электронов в сторону и от одного и того же атома, разумно предположить, что величины ρ будут примерно одинаковыми по модулю, но с противоположными знаками.



- **Реакция протекает по более быстрому из двух возможных механизмов, но через более медленную из двух возможных лимитирующих стадий**

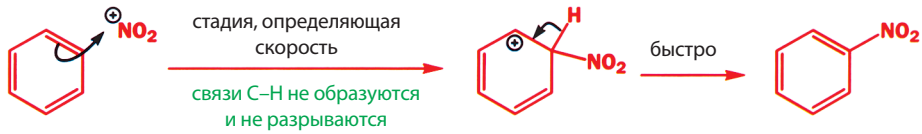
Мы еще встретим много примеров применения гамметовских параметров ρ совместно с другими данными. Сейчас переходим к рассмотрению других доказательств механизмов реакций.

Другие кинетические доказательства

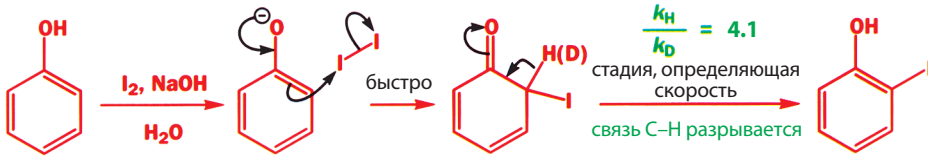
Кинетический изотопный эффект для дейтерия

Мы ввели понятие о кинетических изотопных эффектах в гл. 19 (т. 2). Если связь с дейтерием образуется или разрывается в лимитирующей стадии, дейтерированное соединение реагирует медленнее, обычно в 2–7 раз. Особенно это важно для реакций, протекающих с разрывом или образованием связи C–H. В гл. 22 (т. 2) мы говорили, что лимитирующей стадией нитрования бензола является атака электрофила на бензольное кольцо. Это просто проверить, заменив атомы водорода в бензольном кольце на атомы дейтерия. Скорость реакции в этом случае не меняется.

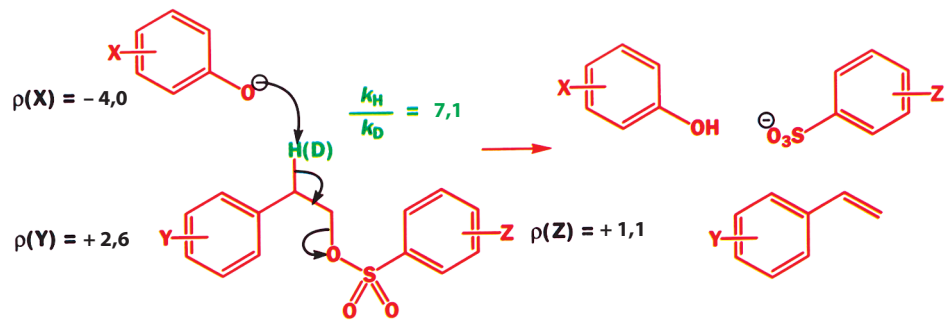
► Известны также и другие кинетические изотопные эффекты, однако они слишком малы – D в два раза тяжелее, чем H, но ^{13}C всего лишь ненамного тяжелее ^{12}C



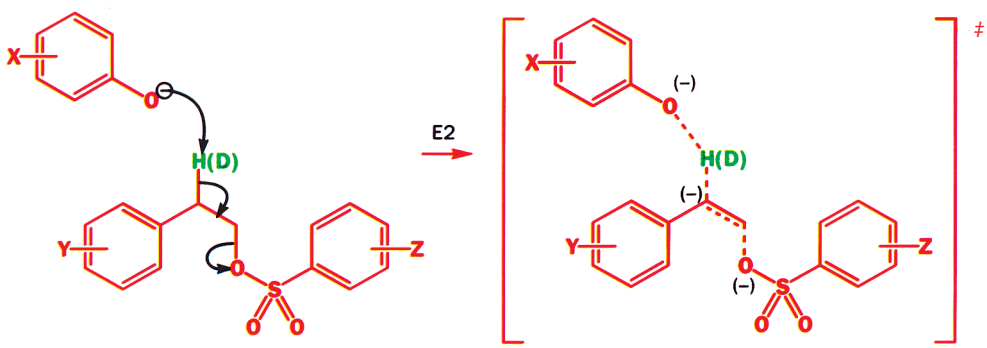
Если бы вторая стадия реакции – разрыв связи C–H – была бы лимитирующей, процесс происходил бы медленнее при замене H на D. В данном случае изотопный эффект дейтерия $k_H/k_D = 1{,}0$. При иодировании фенола в основной среде изотопный эффект дейтерия $k_H/k_D = 4{,}1$. Очевидно, что в этом случае лимитирующей является другая стадия – фенолят-анион реагирует настолько активно, что первая стадия становится более быстрой, чем вторая.



Изотопный эффект дейтерия дополняет информацию, которую можно получить из гамметовских зависимостей, поэтому становится возможным описывать переходное состояние. Для реакции элиминирования можно измерить три отдельных параметра ρ, что дает очень ценную информацию о механизме. Однако картина будет неполной, если не учесть данных о том, что для атакуемого атома водорода изотопный эффект дейтерия равен $k_H/k_D = 7{,}1$.

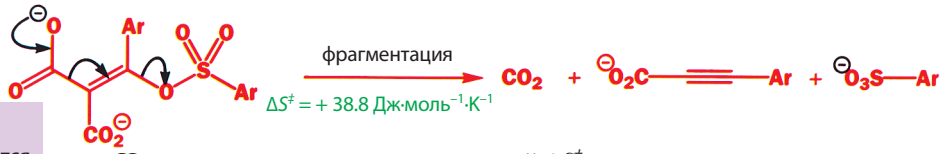


В этой реакции E2 основание (ArO^-) отдает электроны, а уходящая группа ($ArSO_3^-$) их принимает. Большой изотопный эффект и среднее значение ρ(Y) для ароматического кольца, которое, казалось бы, не участвует в реакции, предполагают некоторое развитие отрицательного заряда в переходном состоянии на этом атоме углерода и на двух атомах кислорода.



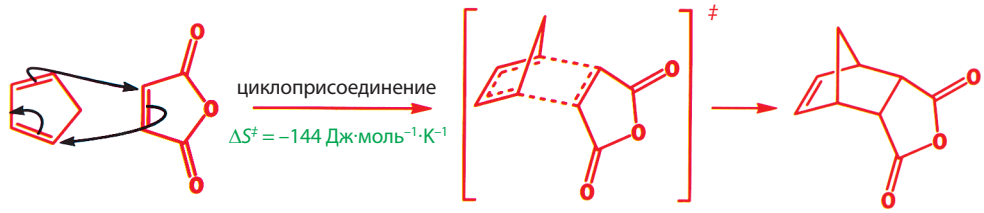
Энтропия активации

Среди всех значений энтальпии и энтропии, введенных в гл. 13 (т. 1), наиболее полезна энтропия активации $\Delta S^{\ddagger}$. Этот параметр свидетельствует об увеличении или уменьшении порядка по мере движения от исходных соединений к переходному состоянию. Положительная величина $\Delta S^{\ddagger}$ означает увеличение энтропии, т. е. уменьшение порядка; отрицательная величина $\Delta S^{\ddagger}$, соответственно, означает увеличение порядка. Обычно мономолекулярные реакции, в которых из одной молекулы образуются два продукта, имеют положительное значение $\Delta S^{\ddagger}$, а бимолекулярные реакции – отрицательное. Фрагментации (гл. 38), например это декарбоксилирование, в котором одна молекула распадается на три, имеют положительные $\Delta S^{\ddagger}$. В данном случае $\Delta S^{\ddagger} = +38{,}8$ Дж·моль$^{-1}$·K^{-1}.

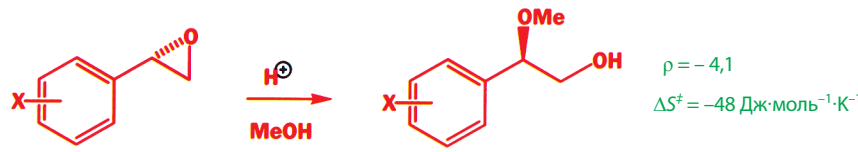


► Энтропия активации измеряется в Дж·моль$^{-1}$·K^{-1}. В этой книге все величины даны именно так. Однако в других книгах можно встретить «энтропийные единицы» (э. е.), которые представляют собой кал·моль$^{-1}$·K^{-1}. Перевод значений из э. е. в Дж·моль$^{-1}$·K^{-1} осуществляется умножением величины на 4,18.

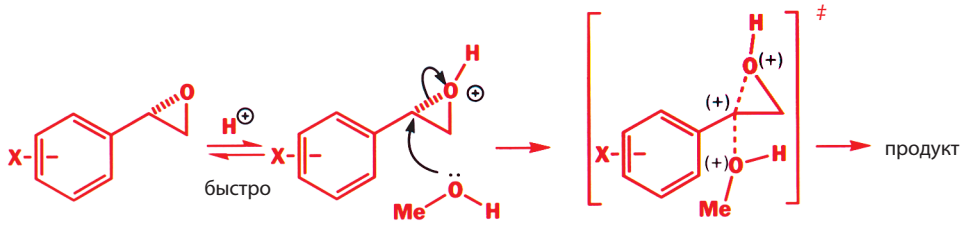
На другом конце интервала значений $\Delta S^{\ddagger}$ находятся реакции циклоприсоединения (гл. 35), такие как реакция Дильса–Альдера, рассмотренная несколько страниц назад. В этом случае играет роль не только превращение двух реагентов в один продукт, но и очень точная ориентация реагентов по отношению друг к другу в переходном состоянии, поэтому значения $\Delta S^{\ddagger}$ обычно находятся в диапазоне от –120 до –160 Дж·моль$^{-1}$·K^{-1}. Классическое присоединение циклопентадиена к малеиновому ангидриду имеет $\Delta S^{\ddagger} = -144$ Дж·моль$^{-1}$·K^{-1}.



Указанные значения определяют границы диапазона энтропий активации, которые можно ожидать для реакций. Обычно встречаются большие отрицательные значения, а положительные значения имеют малую величину. Наибольшие отрицательные величины найдены для бимолекулярных реакций, когда ни один из реагентов не присутствует в большом избытке. Маленькие отрицательные значения могут означать бимолекулярную реакцию в присутствии растворителя или при большом избытке одного из реагентов. Таким примером является катализируемое кислотой раскрытие стиролоксидов в метаноле.



Параметр $\rho = -4.1$ предполагает карбокатионный интермедиат, что согласуется с региоселективностью реакции: MeOH атакует бензильное положение. Однако стереохимия (реакция проходит с обращением конфигурации) и умеренное значение энтропии активации ($\Delta S^{\ddagger} = -38$ Дж·моль$^{-1}$·K^{-1}) говорят более в пользу S_N2-реакции с растянутым переходным состоянием, в котором на бензильном атоме углерода сосредоточен значительный положительный заряд.

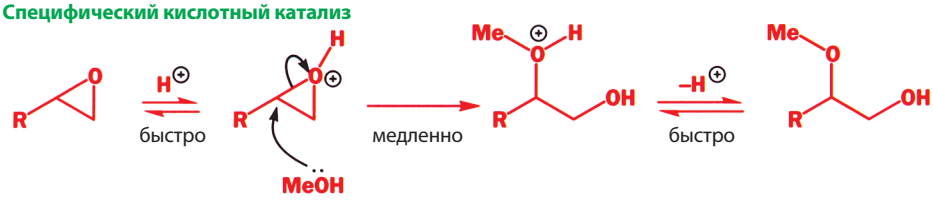


Этот пример кислотного катализа подводит нас к разделу о влиянии катализатора. Далее мы рассмотрим различные типы кислотного и основного катализа, а также увидим, как можно различать механизмы с помощью рассмотренного метода.

Кислотный и основной катализ

Кислоты и основания обеспечивают наиболее известные пути ускорения реакций. Если вам нужно получить сложный эфир – добавьте кислоту. Если вы хотите гидролизовать сложный эфир – добавьте основание. На первый взгляд это кажется довольно простым делом. На самом деле существует два вида кислотного и два вида основного катализа. Этот раздел посвящен объяснению различий в концепции и определению того, какой именно катализ происходит. Когда мы говорим о катализе кислотами, обычно мы имеем в виду **специфический кислотный катализ**. Такой пример мы только что видели – эпоксиды не реагируют с метанолом, но при протонировании они реагируют. При специфическом кислотном катализе протонируются электрофилы с образованием более сильных электрофилов.

Специфический кислотный катализ



С другой стороны, можно считать, что метанол недостаточно нуклеофилен, тогда его депротонирование основанием приведет к получению гораздо более нуклеофильного метоксид-аниона. Это случай **специфического основного катализа**.

Специфический основной катализ

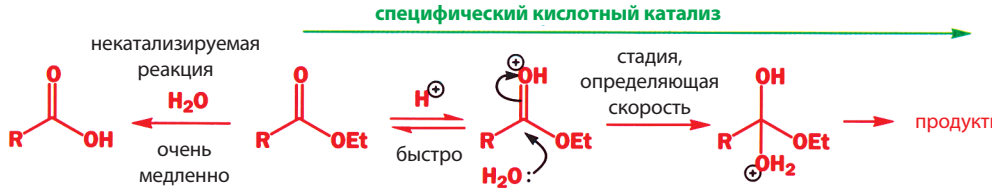
Мы обсудим эти два вида катализа первыми, так как они просты. Вам необходимо будет понять их характерные особенности, их сильные и слабые стороны. Мы надеемся, что вы научитесь не задумываясь распознавать эти виды катализа, так что это станет вашей второй натурой.

Специфический кислотный катализ

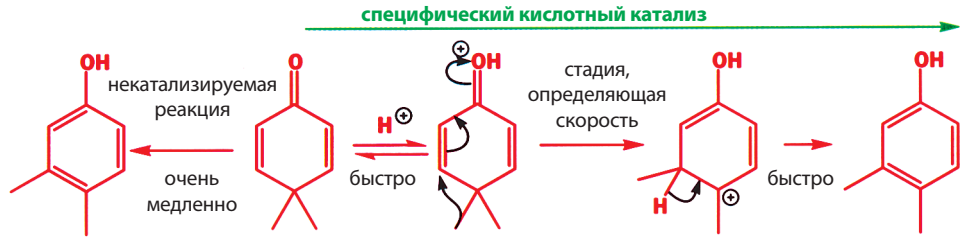
Специфический кислотный катализ (СКК) включает быстрое протонирование соединения с последующей медленной стадией. Эта стадия ускоряется по сравнению с некатализуреамой реакцией, так как протонированное соедине-

► СКК – обычный метод ускорения реакций с помощью кислот, поэтому если вы думаете об известной вам катализируемой кислотой реакции, то оказывается, что вы уже его используете, даже не зная этого.

ние более реакционноспособно. Мы только что видели пример с эпоксидом. Гидролиз сложного эфира (а также его образование) является другим примером. Вода атакует эфир крайне медленно, после протонирования это происходит намного быстрее. Вот обычный механизм катализируемого кислотой гидролиза сложного эфира (также и его образования) из гл. 12 (т. 1).



Более интересным примером является диенон-фенольная перегруппировка (гл. 37). В отсутствие кислоты процесс прокает крайне медленно, однако, как только атом кислорода протонирован – реакция происходит очень быстро. И снова присутствует быстрое протонное равновесие с последующей скорость-определяющей стадией, включающей реакции протонированных форм. И в этом случае обычный механизм представляет собой пример СКК.



Такой вид катализа зависит только от протонирующей способности среды. Для протекания реакции соединение должно быть протонировано, поэтому катализатором должна быть кислота с достаточной для протонирования силой. Необязательно протонировать каждую молекулу – достаточно начать процесс, так как далее кислота регенерируется при каждом акте. Поэтому скорость реакции (точнее ее логарифм) обратно пропорциональна pH раствора и является значительной только в области (и ниже!) pK_{aH} субстрата.

Существует специальное экспериментальное доказательство этого механизма. Когда реакция проводится в дейтерированном растворителе (D_2O вместо H_2O), ее скорость увеличивается. Это пример изотопного эффекта растворителя, который отличается от кинетического изотопного эффекта и поэтому нуждается в пояснении. Если вы внимательно посмотрите три предыдущих примера, то увидите общую характерную деталь: за быстрым протонным обменом следует лимитирующая стадия, которая не включает образование или разрыв никаких связей с водородом. В общем виде реакцию можно представить так:

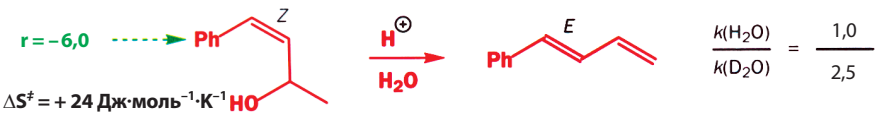
Скорость этой реакции определяется скоростью лимитирующей стадии: $v = k[XH^+]$. Концентрация интермедиата $[XH^+]$ связана с pH и с концентрацией субстрата константой расновесия протонирования K. Поэтому мы получаем: $v = kK[H^+][X]$. Мы знаем, что k не изменяется при замене водорода на дейтерий, следовательно, K должна уменьшаться в D_2O.

► Для нормального кинетического изотопного эффекта $k_H/k_D > 1$. Дейтерий часто вводят в соединения с помощью обмена с его наиболее дешевым источником – D_2O, поэтому реакции в D_2O часто идут медленне, чем в H_2O. Реакции с $k_H/k_D < 1$ имеют обратный дейтериевый изотопный эффект, поэтому реакции, идущие в D_2O быстрее, чем в H_2O, называют реакциями с *обратным* изотопным дейтериевым эффектом растворителя.

В некоторых учебниках можно встретить утверждение, что D_3O^+ является более сильной кислотой, чем H_3O^+. Это верно лишь отчасти. В действительности D_3O^+ в D_2O более сильная кислота, чем H_3O^+ в H_2O. Вода (H_2O) – более сильный сольватирующий агент для H_3O^+, чем D_2O для D_3O^+, просто потому, что она образует более сильные водородные связи из-за большего значения частоты колебания связи O–H. Поэтому D_3O^+ в D_2O менее сильно сольватирован, чем H_3O^+ в H_2O, и является более сильной кислотой. Приведем пример.

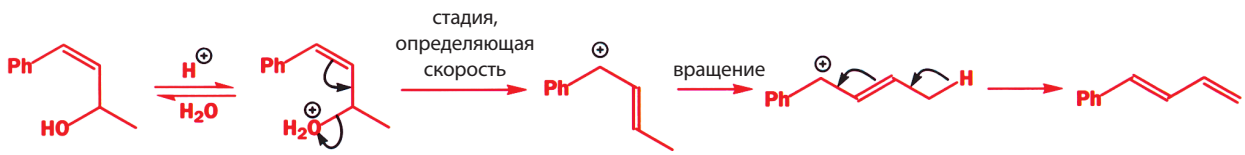
▶ Конечно, невозможно использовать D_3O^+ в H_2O по причине быстрого обмена между H и D. Растворитель определяет, какая кислота присутствует.

В кислом растворе этот *Z*-аллиловый спирт дегидратируется в *E*-диен. Многочисленные данные по этому механизму суммированы на схеме. Можно также отметить, что продукт не содержит дейтерия после дегидратации в D_2O.



■ Интересно сравнить этот механизм с изомеризацией того же диена, приведенной ранее в данной главе.

Значение параметра ρ – 6,0 предполагает карбокатионный интермедиат, а положительное значение энтропии активации говорит, что на лимитирующей стадии беспорядок увеличивается, – возможно, одна молекула распадается на две. Обратный изотопный дейтериевый эффект растворителя (более быстрая реакция в D_2O по сравнению с H_2O) строго соответствует СКК. Объединяя эти данные, мы получаем механизм – простой СКК без протонирования атома углерода.



Еще кое-что об этом примере. Лимитирующей является вторая стадия, поэтому остальные данные, параметр ρ и энтропия активации, также относятся к комбинации *K* и *k*. Равновесный параметр ρ для протонирования должен быть достаточно небольшим и отрицательным, так как положительный заряд частично создается в бензольном кольце. Кинетический параметр ρ для потери воды должен быть больше и также отрицательным, так как создаваемый положительный заряд делокализуется по кольцу. Объединенное значение-6 представляется разумным. Равновесная энтропия $\Delta S\epsilon$ для стадии протонирования, вероятно, имеет маленькую отрицательную величину, потому что реакция $ROH + H_3O^+ = ROH_2^+ + H_2O$ представляет собой процесс с малым изменением порядка – две молекулы превращаются в две. Энтропия активации $\Delta S^‡$ для стадии потери воды должна быть большой и положительной – одна молекула превращается в две – поэтому общее небольшое положительное значение также кажется правильным. Нет необходимости интерпретировать эти цифры более детально.

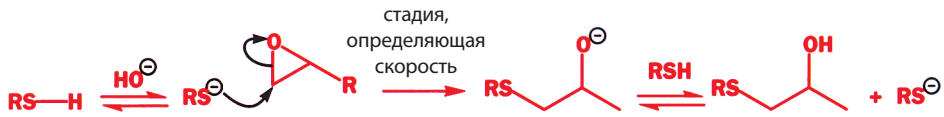
• Особенности специфического кислотного катализа

1. Только H_3O^+ является эффективным катализатором, только pH имеет значение.
2. Обычно в лимитирующей стадии участвует протонированная частица.
3. Эффективен только при pH близком к pK_{aH} субстрата или ниже.

4. Перенос протона не входит в лимитирующую стадию.
5. Только простые моно- и бимолекулярные стадии – средние значения (+ или –) $\Delta S^{\ddagger}$.
6. Обратный изотопный эффект растворителя: $k(H_2O) < k(D_2O)$.

Специфический основной катализ

Другой вид катализа – это специфический основной катализ (СОК), который обычно включает отрыв протона на быстрой равновесной стадии. Далее следует определяющая скорость реакция аниона. Большинство катализируемых основаниями реакций, которые вы знаете, относятся к СОК. Такие примеры включают раскрытие эпоксидов тиолами.



Скорость реакции зависит от pH раствора. Если это значение около pK_a тиола (или выше), то образуется тиолят-анион, который раскрывает эпоксид намного быстрее, чем неионизованный тиол. Нуклеофил регенерируется окси-анионом – продуктом лимитирующей стадии. Более знакомым примером является катализируемый основаниями гидролиз сложных эфиров, о котором говорилось несколько раз в этой главе. Полный профиль зависимости скорости реакции от pH (гл. 13, т. 1) для гидролиза этилацетата представляет собой две прямые линии, пересекающиеся при нейтральном значении pH (и нулевой скорости реакции) (рис.41.10). Гидролиз этилацетата проходит только как СКК или СОК.

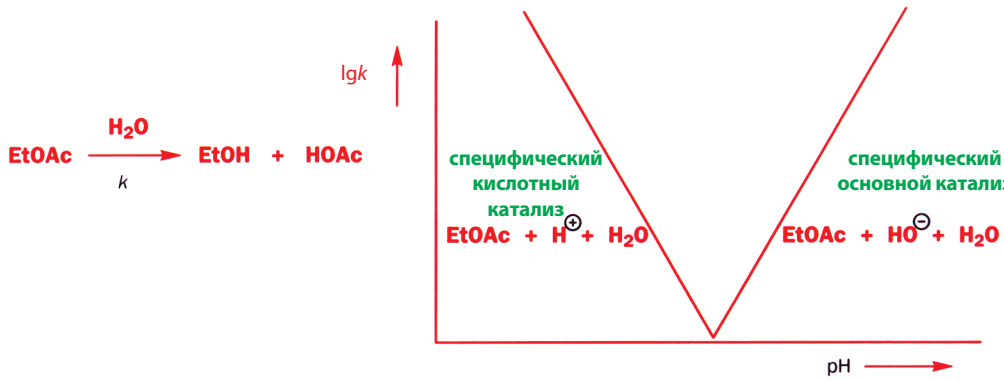
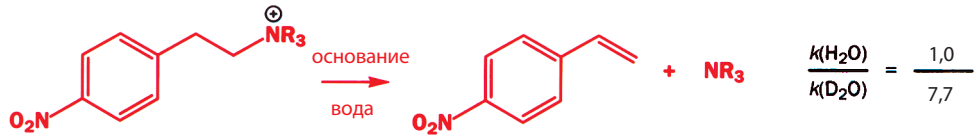
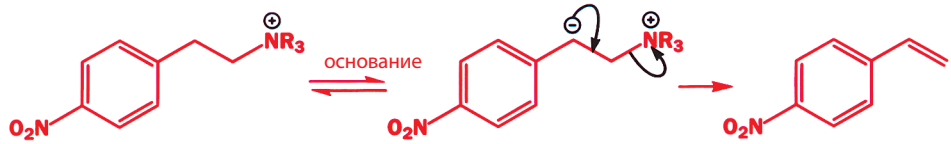


Рис. 41.10. Зависимость скорости гидролиза сложного эфира от pH.

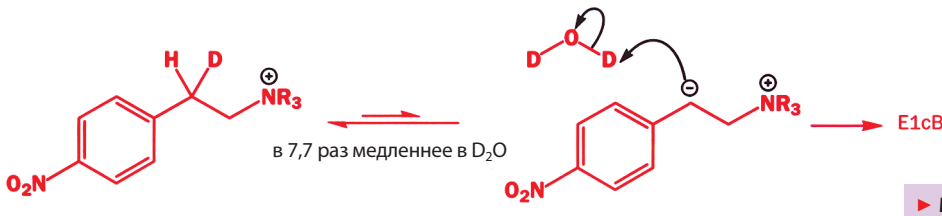
Отрыв протона гетероатомом основания от гетероатома всегда протекает быстро, но отрыв протона от атома углерода может быть и лимитирующей стадией. Для этого элиминирования третичного амина наблюдается значительный обратный дейтериевый изотопный эффект растворителя.



Механизм реакции не может быть E2, иначе изотопный эффект или не наблюдался бы, или был бы другим. Если это СОК, то механизм становится знакомым нам E1cB (гл. 19, т. 2) с участием карбанионного интермедиата.



Но соотношение 1/7,7 слишком велико для изотопного эффекта растворителя, гораздо больше это напоминает нормальный кинетический изотопный эффект. Так оно и есть. Третичный амин не является очень хорошей уходящей группой, (pK_{aH} ~10), поэтому карбанион в основном возвращается в исходное соединение. Изотопный эффект в данном случае – это кинетический изотопный эффект обратной стадии – протонирования карбаниона. Эта стадия включает перенос протона от H_2O или D_2O, поэтому должна быть быстрее (возможно, в 7,7 раз) в воде по причине обычного кинетического изотопного эффекта. Стадия элиминирования проходит быстрее в D_2O, потому что обратная реакция идет намного медленнее, следовательно, больше карбаниона превращается в продукт.



► Микроскопическая обратимость

Между взаимопревращающимися соединениями, такими как исходные и интермедиаты, существует только один путь с наименьшей энергией. Любая микроскопическая деталь обратной реакции является абсолютно такой же, как и в случае прямой реакции. Это принцип микроскопической обратимости. Здесь мы использовали доказательства для случая обратной реакции (медленный перенос протона к карбаниону), чтобы описать прямую реакцию. Этот принцип будет полезен в гл. 42

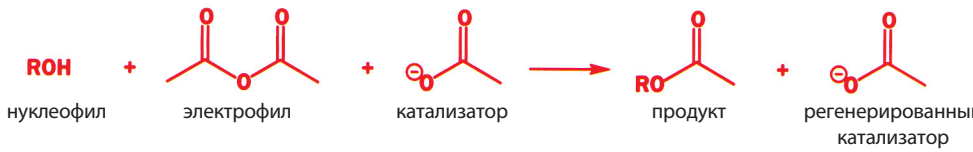
• Особенности специфического основного катализа

1. Только HO^- является эффективным катализатором, только pH имеет значение.
2. Обычно в лимитирующей стадии участвует депротонированная частица.
3. Эффективен только при pH около pK_a субстрата (или выше).
4. Перенос протона не входит в лимитирующую стадию, если только не участвуют связи C–H.
5. Только простые моно- и бимолекулярные стадии – средние значения (+ или –) $\Delta S^{\ddagger}$.
6. Обратный изотопный эффект растворителя $k(H_2O) < k(D_2O)$.

Общий кислотно-основной катализ

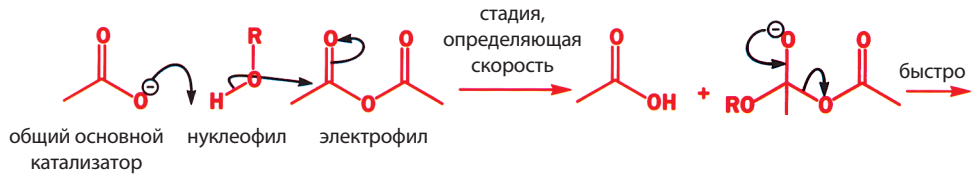
Другим типом кислотно-основного катализа является так называемый «общий» катализ, обозначаемый здесь как ОКК или ООК. Как следует из названия, этот тип катализа зависит не только от pH, но также и от концентрации недиссоциированной кислоты или основания, отличного от гидроксид-иона. Это более мягкий тип катализа, поэтому он встречается в живых организмах. Перенос

протона не завершается перед лимитирующей стадией, но происходит в течение ее. Простым примером служит образование сложных эфиров из спиртов и уксусного ангидрида, катализируемое ацетат-ионом.

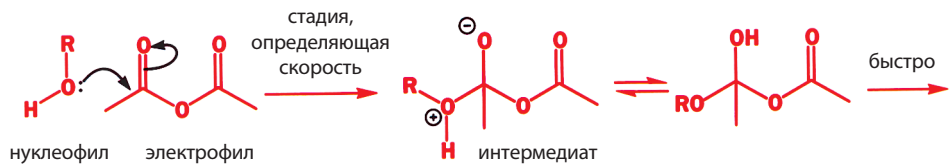


▪ Эту реакцию мы обсуждали в гл. 13 (т. 1). В гл. 12 говорилось о трудностях определения переноса протона в реакциях, включающих карбонильную группу.

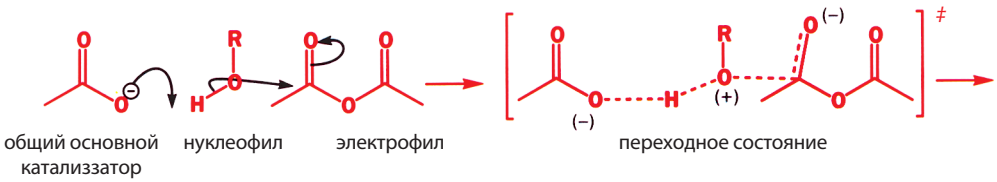
Как работает такой катализ? На первый взгляд, кажется, что механизм невозможно определить. Ацетат не может работать как специфический катализатор – он достаточно слабое основание (pK_{aH} = 4.7), чтобы отнимать протон от спирта (pK_a ~15). Если бы он участвовал как нуклеофил (гл. 12 и 13, т. 1), то не происходило бы катализа, так как не было бы реакции – просто регенерация исходного соединения. Единственное, что ацетат может делать – это отрывать протон в *ходе самой реакции*.



Сразу бросается в глаза большой недостаток этого механизма – лимитирующая стадия должна быть тримолекулярной – и она действительно тримолекулярная. Три молекулы сталкиваются, причем это не какой-то математический кинетический фокус. Это следует из исключительно большого отрицательного значения энтропии активации для этой реакции: $\Delta S^{\ddagger} = -168$ Дж·моль$^{-1}$·К$^{-1}$. Здесь должен также проявляться нормальный кинетический изотопный эффект при сравнении ROD и ROH, так как связь с водородом образуется и разрывается в лимитирующей стадии – действительно, k_H/k_D = 2,4. Такие реакции ОКК или ООК обычно происходят, когда один из трех реагентов находится в большом избытке. Эта реакция осуществляется в ROH как растворителе, т. е. он находится в избытке. Для понимания, как работает ООК, полезно записать механизм реакции без катализатора.



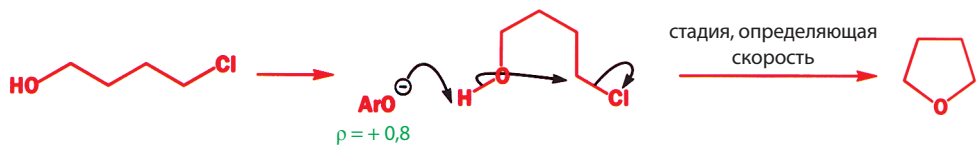
Ацетат как катализатор не способен удалить протон из исходного соединения, но может легко сделать это из интермедиата, который обладает полным положительным зарядом на спиртовом атоме кислорода. Исходный спирт имеет значение pK_a выше, чем pK_{aH}, однако для продукта pK_a значительно ниже. Где-то посередине лимитирующей стадии pK_a протона ROH проходит через значение, равное pK_{aH} ацетата, и тогда ацетат оказывается достаточно основным, чтобы удалить протон. При ОКК происходит эффективное депротонирование в переходном состоянии.



Итак, как можно отличить общий катализ от специфического? Обычно общий катализ проявляется слабо на фоне специфического. Мы можем устранить этот более мощный тип катализа работой при заданных pH, потому что СОК или СКК зависят только от pH. Если мы увидим, что скорость реакции изменяется с изменением концентрации слабого основания при постоянном pH, это значит, что мы имеем дело с ООК. Заметьте, что если перенос протона происходит между гетероатомами, некоторые другие стадии образования или разрыва связей должны также происходить, потому что перенос протона между гетероатомами – быстрый процесс. Перенос протона к атому или от атома углерода может быть медленным.

Образование трех- и пятичленных циклических эфиров показывает различие между ООК и СОК. Образование эпоксида – это, без сомнения, СОК с простой линейной зависимостью от pH в диапазоне pH от 8 до 12, причем при поддержании pH на постотоянном уровне не наблюдается ускорения при добавлении карбонат-анионов (CO_3^{2-}). Наблюдается также обратный изотопный эффект растворителя и небольшое значение параметра ρ для арильного заместителя, что согласуется с механизмом S_N2.

Образование тетрагидрофурана (ТГФ) также ускоряется при больших pH, но при этом скорость меняется в зависимости от добавления различных оснований. Если в качестве катализатора используется анион фенола (ArO^-), значение параметра ρ = +0,8 показывает, что электроны двигаются от ароматического кольца. Наблюдается также небольшой кинетический изотопный эффект k_H/k_D = 1,4. В этой реакции действуют СОК и ООК. Ниже приведен механизм реакции с ArO^- как ООК.



Почему эти два процесса различаются? ТГФ легко образуется, переходное состояние ненапряженное, требуется небольшая помощь для прохождения процесса. Эпоксид же является сильно напряженной молекулой, поэтому исходные соединения должны получить дополнительную энергию, прежде чем произойдет циклизация. Только мощный катализатор способен это сделать.

• Особенности общего основного катализа

1. Любое основание является эффективным катализатором, pH также имеет значение.
2. Перенос протона происходит на лимитирующей стадии.

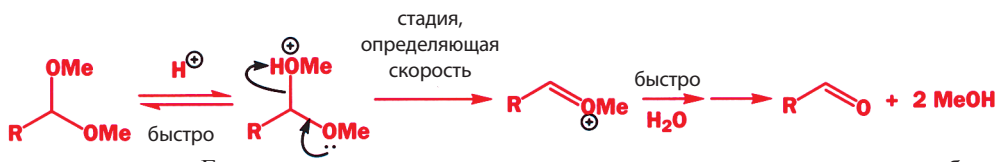
3. Эффективен при нейтральных pH, даже если это ниже pK_a субстрата.
4. Катализатор обычно является слишком слабым основанием, чтобы депротонировать реагент.
5. Катализатор удаляет протон, который становится более кислым в лимитирующей стадии.
6. Другие процессы образования или разрыва связей также включены, если только это не связи C–H.
7. Часто реакция протекает как тримолекулярная: большие отрицательные $\Delta S^{\ddagger}$.
8. Нормальный кинетический изотопный эффект ($k_H > k_D$).

Общий кислотный катализ

Мы уже обсудили этот вопрос в целом, поэтому двух примеров будет достаточно. Прежде всего, тримолекулярная проблема может быть устранена, если реакция осуществляется внутримолекулярно. Каталитическая реакция тогда становится бимолекулярной, как в приведенном примере циклизации гидроксикислоты. Обычно образование и гидролиз сложного эфира протекают как СКК, но здесь катализатором служит уксусная кислота; k(HOAc)/k(DOAc) = 2,3, т. е. перенос протона происходит в лимитирующей стадии, причем с большим отрицательным значением $\Delta S^{\ddagger} = -156$ Дж·моль$^{-1}$·K^{-1}. Это пример общего кислотного катализа нуклеофильной атаки на карбонильную группу, правда, в специально подобранном субстрате.

Ранее (гл. 14, т. 1) мы отмечали важность механизма образования и гидролиза ацеталей. Это случай реакций СКК: спирт относится к плохим уходящим группам, поэтому требуется полностью протонировать его с помощью сильной кислоты даже перед уходом при содействии неподеленной пары другого атома кислорода.

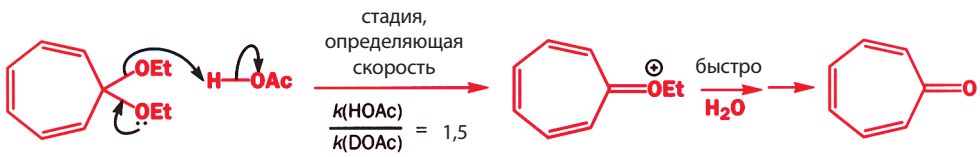
Специфический кислотный катализ гидролиза ацеталя



Если мы можем ускорить медленную стадию, придав молекуле субстрата некоторые особенности, которые стабилизируют катионный интермедиат, можно обнаружить ОКК. Одним из примеров является ароматический катион, образующийся при гидролизе ацеталя циклогептатриенона. Нормальный кинетический изотопный эффект свидетельствует об ОКК.

■ В обоих примерах стадии, следующие за лимитирующей, опущены. Для более полного их понимания обратитесь к гл. 14 (т. 1).

Общий кислотный катализ гидролиза ацеталя

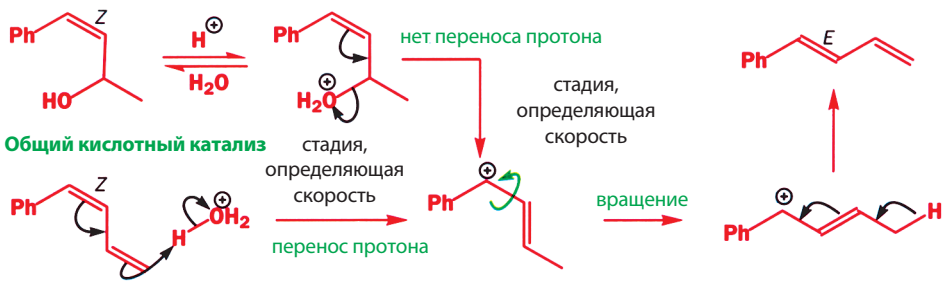


Даже добавления одной алкокси-группы (например, в ортоэфире по сравнению с ацеталем) бывает достаточно. Эти соединения гидролизуются под действием разнообразных слабых кислот и при не очень низких значениях pH (5–6). После того как протонируется одна OMe-группа, две оставшиеся выталкивают ее и стабилизируют промежуточный катион. Природа также предпочитает такой мягкий метод катализа, как мы увидим в гл. 50.

Общий кислотный катализ гидролиза ортоэфира

Еще одним примером различия между ОКК и СКК служит рассмотренная ранее *Z*/*E*-изомеризация. Изомеризация диена – случай ОКК (протонирование атома углерода является медленной стадией), а изомеризация аллилового спирта – пример СКК. Мы не упоминали раньше, что эта реакция ОКК имеет нормальный кинетический изотопный эффект $k(H)/k(D) = 2{,}5$ и отрицательную энтропию активации $\Delta S^{\ddagger} = -36$ Дж·моль$^{-1}$·K^{-1}. Именно эти значения следует ожидать для бимолекулярной реакции с лимитирующей стадией в виде переноса протона от кислорода к углероду. Следует отметить, что промежуточный катион одинаков вне зависимости от пути его образования. В этих примерах различаются только пути его образования, включая лимитирующие стадии.

Специфический кислотный катализ



Эти примеры показывают, что ОКК возможен и для сильных кислот, особенно если протонирование происходит по атому углерода. В этом случае образования или разрыва других связей на других стадиях не происходит.

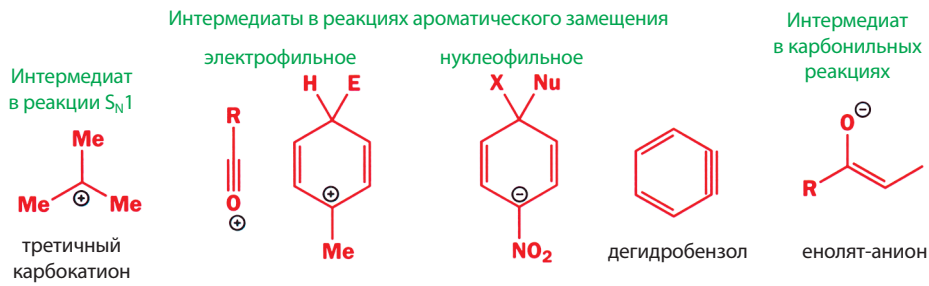
• Особенности общего кислотного катализа

1. Любая кислота является эффективным катализатором, pH также имеет значение.
2. Перенос протона происходит на лимитирующей стадии.
3. Эффективен при нейтральных pH, даже если это выше pK_{aH} субстрата.

4. Катализатор обычно является слишком слабой кислотой, чтобы протонировать реагент.
5. Катализатор протонирует молекулу по положению, которое становится более основным в лимитирующей стадии.
6. Другие процессы образования или разрыва связей также протекают, если только это не связи C–H.
7. Скоростьопределяющая стадия часто тримолекулярная: большие отрицательные значения $\Delta S^{\ddagger}$.
8. Нормальный кинетический изотопный эффект ($k_H > k_D$).

Обнаружение интермедиатов

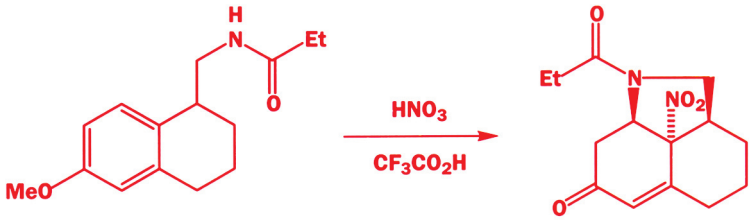
Из материала предыдущих глав мы уже знаем, как можно получать реакционноспособные интермедиаты. Обычно это происходит в специальных условиях, отличных от условий изучаемых реакций, потому что требуется убедиться, что эти иногда маловероятные частицы могут существовать. Такие интермедиаты включают карбокатионы в реакциях S_N1 (гл. 17, т. 1), катионы и анионы в электрофильном (гл. 22, т. 2) и нуклеофильном (гл. 23, т. 2) ароматическом замещении, енолы и еноляты в различных реакциях карбонильных соединений (гл. 21 и 26–29, т. 2). Мы также использовали изотопные метки, чтобы показать, что симметричные интермедиаты типа дегидробензола образуются в реакциях нуклеофильного ароматического замещения (гл. 23).



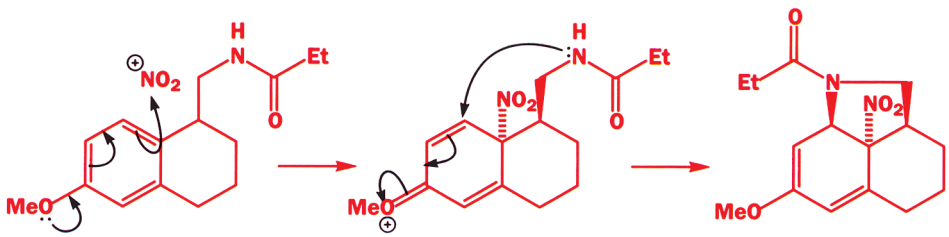
Мы приводили эти доказательства с оговоркой, что факт получения интермедиата не означает, что он действительно участвует в реакции. В этом разделе даны другие, более достоверные доказательства образования интермедиатов, в то же время мы посмотрим на некоторые данные с другой точки зрения.

Реакции перехвата

Для более достоверных доказательств можно придумать молекулу со специальной функциональной группой, которая может реагировать с интермедиатом предсказуемым образом, при этом не затрагивая другие реакционные центры или частицы. Например, ароматические простые эфиры реагируют с нитрующими агентами в *орто*- или *пара*-положения (гл. 22). Интермедиат обладает положительным зарядом, распределенным между тремя атомами бензольного кольца. Если расположить нуклеофильную группу в подходящем месте, то она может перехватить интермедиат и остановить дальнейшее протекание реакции.



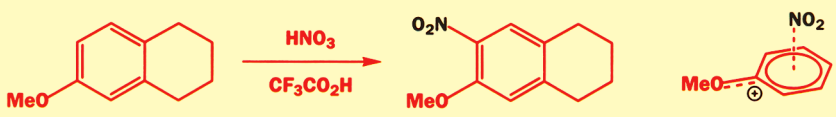
В данном примере перехватывающей группой служит амид, который взаимодействует с катионом, образующимся после присоединения NO_2^+ к ароматическому кольцу. При написании механизма образования этого замечательного соединения мы обнаруживаем, что необходимый для этого интермедиат является в то же время и интермедиатом, предполагаемым для реакции ароматического нитрования; таким образом, механизм последней реакции становится еще более достоверным.

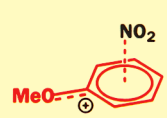


Такой механизм объясняет все, включая стереохимию. Катион NO_2^+ атакует ароматический цикл в *пара*-положение по отношению к MeO-группе, при этом он располагается с противоположной стороны относительно амида. Теперь амид оказывается в идеальной позиции для перехвата катиона с помощью атаки на *мета*-положение. Так как цепочка между взаимодействующими центрами короткая, должен образовываться *цис*-мостик.

π-Комплексы в электрофильном ароматическом замещении

Слабое место указанного эксперимента заключается в том, что нитрование в отсутствие перехватчика происходит в *орто*-положение. Тем не менее многие химики считают, что электрофильное ароматическое замещение на самом деле начинается с образования слабо связанного ассоциата электрофила со всеми *p*-орбиталями бензольного кольца. Так, здесь NO_2^+-группа первоначально, образует π-комплекс с бензольным кольцом, а затем сдвигается, образуя σ-связь с определенным атомом углерода.





π-комплекс

■ Аналогичные π-комплексы для переходных металлов обсуждаются в гл. 48.

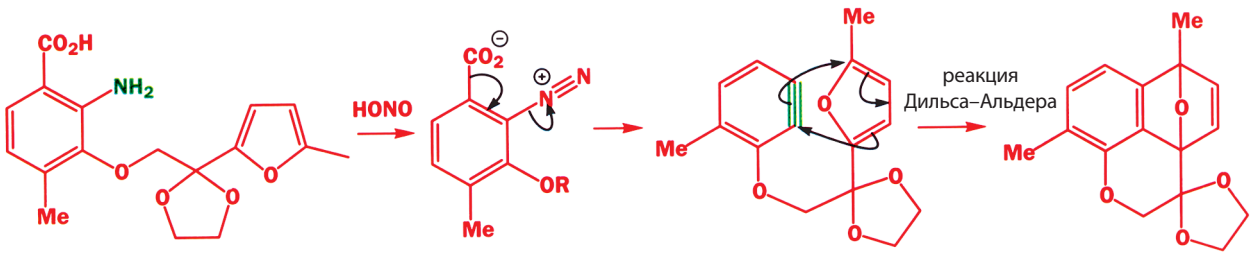
Убедительное доказательство участия интермедиата должно включать:

- Обнаружение интермедиата в реакционной смеси, возможно, с помощью реакций перехвата.
- При добавлении интермедиата в реакционную среду он должен давать продукт реакции. Это также означает, что интермедиат должен быть достаточно устойчивым соединением.
- Кинетические доказательства того, что скорости образования и расходования соответствуют участию предполагаемого интермедиата.

■ Для чего здесь нужен циклический ацеталь? Для того чтобы сделать реакцию циклизации более эффективной за счет эффекта Торпа–Ингольда (см. гл. 42).

- Другие подходящие доказательства из разряда тех, которые мы обсуждали в этой главе.

Внутримолекулярный перехват дегидробензола работает именно таким образом. Стандартная реакция получения дегидробензолов – диазотирование *о*-аминобензойной кислоты (гл. 23, т. 2) – приводит к цвиттер-иону, который теряет азот и CO_2 с образованием дегидробензола. Прикрепленный к соседнему *орто*-положению фуран перехватывает дегидробензол по внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера. Выход впечатляет, т. е. перехват в этом случае очень эффективен.

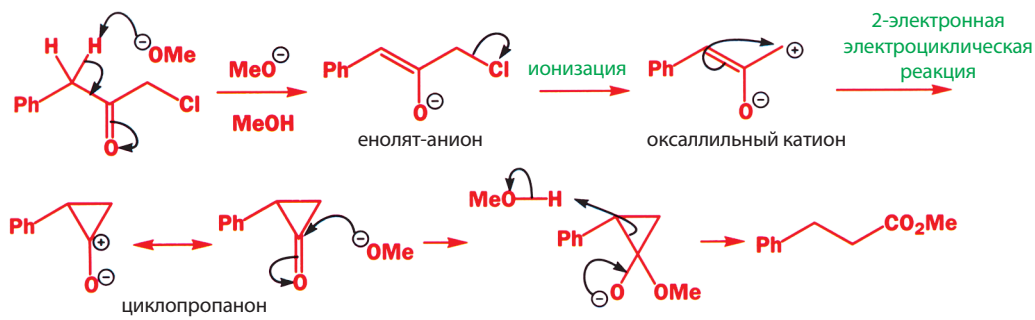


выход 86 %

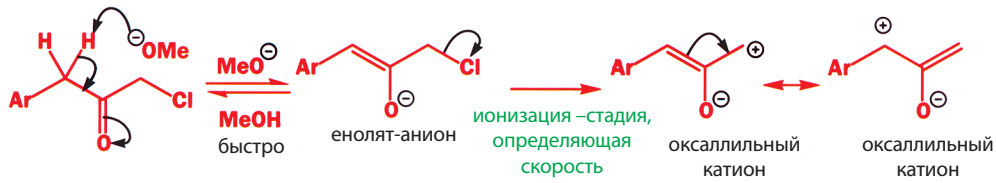
Аргументом в пользу образования дегидробензола служит то, что без такого предположения нельзя вообще объяснить протекание реакции. Аналогичный метод используется и для других *о*-аминобензойных кислот, следовательно, можно предполагать, что и в этих случаях образуются дегидробензолы.

Реакции с общим интермедиатом

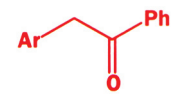
Особенно убедительные доказательства можно получить тогда, когда много химиков предполагают одинаковые интермедиаты в разных реакциях. При этом показывают, что можно перехватить интермедиат в одной из реакций, поместить его в другие и получить обычные для тех реакций продукты. Мы обсудим один из наборов таких реакций. В гл. 37 мы предложили механизм перегруппировки Фаворского, который включает серию интересных интермедиатов. Например:



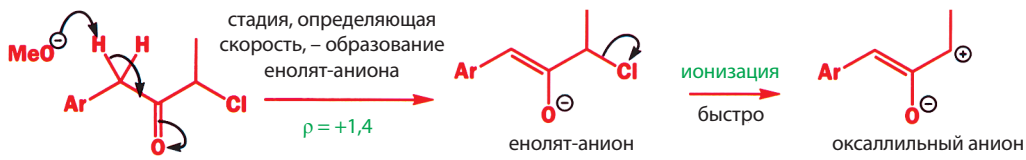
Кратко обобщим доказательства для этого примера. Если реакция проводится в MeOD вместо MeOH, исходное соединение дейтерируется по положению, где образуется енолят. На этом основании можно предполагать, что эта стадия быстрая и обратимая. Энтропия активации реакции $\Delta S^{\ddagger} = +64$ Дж·моль$^{-1}$·K^{-1}. Это означает, что в медленной стадии молекула распадается на две. Такая стадия только одна – ионизация. Для различных замещенных фенильных групп значение $\rho = -5$. Эта большая отрицательная величина также подтверждает, что ионизация является медленной стадией, в ходе которой катион делокализуется по бензольному кольцу.



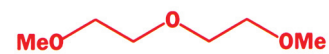
Таким образом, есть ряд доказательств образования первого интермедиата – обмен дейтерия из растворителя. Образование енолят-аниона может стать стадией, определяющей скорость! Если мы просто добавим в хлоркетон метильную группу, скорость реакции увеличивается в 220 раз, а лимитирующая стадия изменяется. Теперь не происходит обмена дейтерия из растворителя, а параметр ρ изменяется от –5 до +1,4. Эта небольшая положительная величина показывает небольшое увеличение электронной плотности в кольце и согласуется с типичными значениями ρ для образования енолят-анионов.



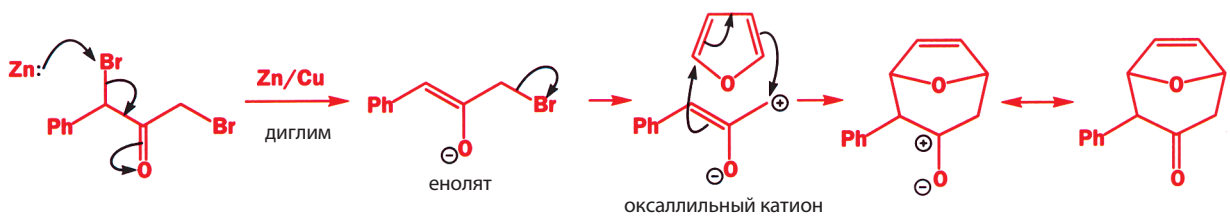
ρ = + 1,7
для образования енолят-аниона



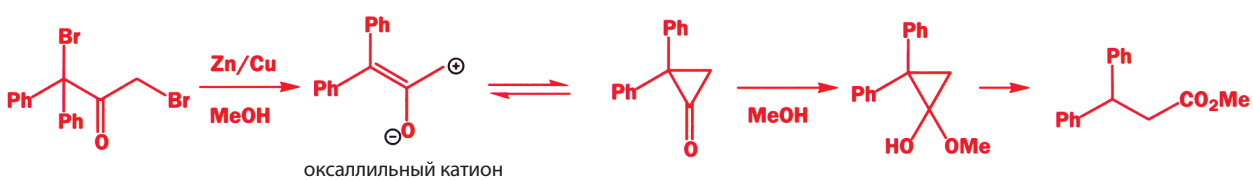
Образование енолят-аниона из кетона в основных условиях не является чем-то особенным. Существование оксаллильного катиона кажется более необычным. Как мы можем убедиться, что это действительно интермедиат? Существует несколько альтернативных путей получения этого интермедиата. Если основные нуклеофилы, такие как метоксид-анион, не применять, а использовать реакцию цинка с α,α′-дибромкетоном в ненуклеофильном диглиме, то оксаллильный катион можно перехватить в виде аддукта реакции Дильса–Альдера. Кстати, это хороший метод синтеза семичленных циклов.



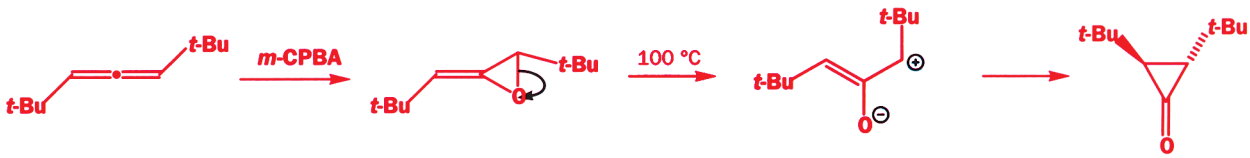
диглим, образует твердый продукт с $ZnBr_2$



Но может ли генерированный таким способом оксаллильный катион давать циклопропанон? В действительности есть доказательства, что эти два соединения находятся в равновесии. При использовании такого метода для получения дифенилоксаллильного катиона в метаноле, а не в диглиме образуется нормальный продукт Фаворского. На самом деле метоксид нужен только для того, чтобы генерировать енолят, – самого метанола достаточно для разрушения циклопропанона.

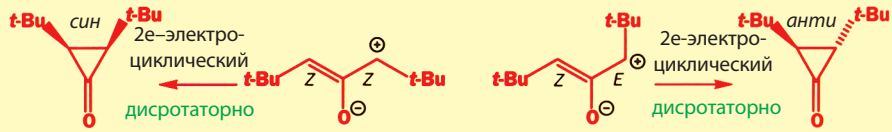


При эпоксидировании подходящего (1,3-ди-*трет*-бутильного) аллена с помощью *м*-хлорнадбензойной кислоты (*m*-CPBA) неустойчивый эпоксид можно выделить. Нагревание его приводит к стабильному *транс*-ди-*трет*-бутилциклопропанону. Крайне трудно объяснить протекание реакции, если не принять, что оксаллильный интермедиат действительно существует.

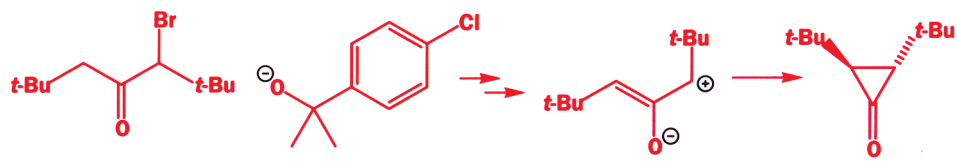


Почему изображена именно такая стереохимия оксаллильного катиона?

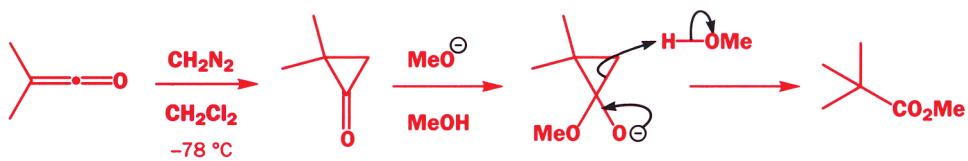
Если замыкание циклопропанона происходит по электроциклическому механизму, то это должен быть дисротаторный процесс (гл. 36). Нарисованный *E,Z*-изомер дает *транс*-циклопропанон, в то время как *E,E*- или *Z,Z*-оксаллильный катион образует *цис*-ди-*трет*-бутилциклопропанон.



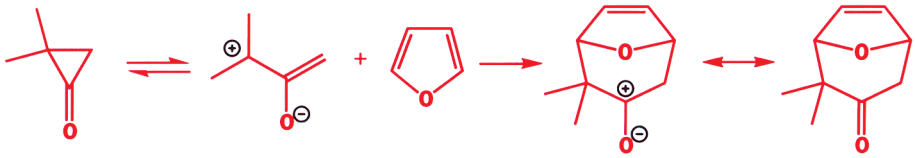
Может ли такой циклопропанон быть интермедиатом перегруппировки Фаворского? При обработке бромкетона метоксидом в метаноле образуется продукт перегруппировки Фаворского. Если использовать пространственно затрудненное основание, например приведенный ниже феноксид калия, бромкетон приводит к тому же циклопропанону с той же стереохимией.



Менее стабильные циклопропаноны, например 2,2-диметильный аналог, можно получить присоединением карбенов к кетенам (гл. 40). Это соединение приводит к продукту перегруппировки Фаворского при обработке метоксидом в метаноле. Этот единственный продукт возникает при ожидаемой потере менее стабильного карбаниона. Данный пример, конечно, является случаем ОКК метанолом, поэтому свободный карбанион не образуется.



Тот же циклопропанон дает циклоаддукт с фураном. Это просто реакция оксаллильного катиона. Из приведенных данных можно заключить, что все три реакционноспособных интермедиата – алленоксид, циклопропанон и оксаллильный катион – находятся в равновесии и дают те или иные продукты в зависимости от условий.

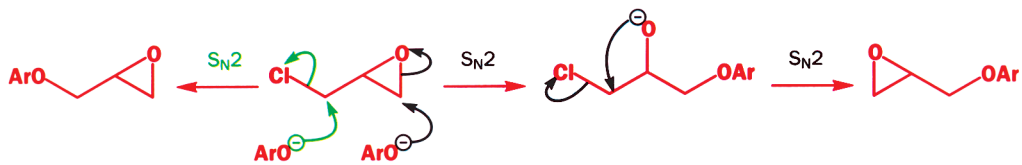


Хотя строго доказать механизм реакции невозможно, такая взаимосвязь между интермедиатами, которые образуются в условиях реакции и которые можно перехватить различными способами с образованием продуктов предсказуемой структуры, может быть очень убедительной. Если какая-то часть механизма не доказана, это может быть причиной возникновения сомнений и о механизмах всех других сходных реакций. Этот механизм принят не всеми химиками.

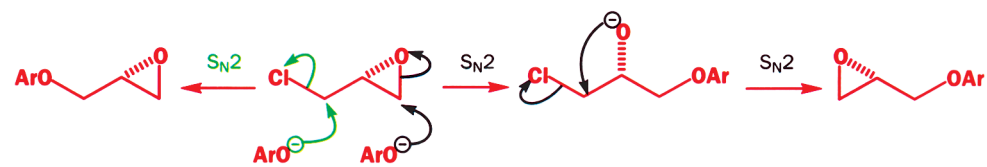
Стереохимия и механизм

Эта глава завершается обзором роли стереохимии в установлении механизмов реакций. Хотя мы и оставили стереохимию напоследок, она является одним из наиболее важных инструментов для объяснения сложных механизмов. Вы уже видели, что обращение конфигурации – основное доказательство S_N2-механизма (гл. 17, т. 1), в то время как сохранение конфигурации – лучшее доказательство участия соседних групп (гл. 37). Вы видели множество стереохимических доказательств перициклических механизмов (гл. 35 и 36). Главы, посвященные диастереоселективности (гл. 33 и 34, т. 2), дали много примеров, когда механизм следовал из стереохимии. Мы не собираемся рассматривать весь этот материал снова, но суммируем типы доказательств с помощью новых примеров. Первый пример достаточно тривиален.

Реакция выглядит как простое S_N2-замещение нафтилоксидом в первичном алкилхлориде. Но существует разумная альтернатива – раскрытие эпоксида с менее затрудненной стороны с последующим замыканием с другой стороны. Этот электрофил называется «эпихлоргидрин» и обладает двумя местами для атаки.

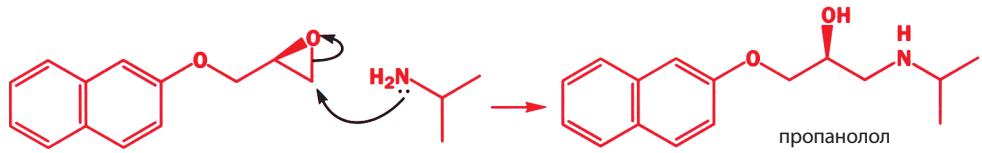


Довольно трудно проследить эти механизмы отдельно, так как оба включают один тип реакций. Ответом может быть стереохимия. Если использовать энантиомерно чистый эпихлоргидрин, то два разных механизма приводят к образованию двух различных энантиомеров. Хотя каждая S_N2-реакция происходит у первичного центра и стереогенный центр остается таким же, видно, что образуются энантиомеры.



Изучение механизма этой реакции – не просто любопытство. Группа лекарств, используемых для борьбы с повышенным кровяным давлением и сердечными заболеваниями, например пропанолол, изготавливаются из эпихлоргидрина. Поэтому важно знать, какой энантиомер исходного соединения следует использовать для получения нужного энантиомера лекарства. Правильным оказался более сложный механизм, показанный черным цветом. Это пример определения механзма с использованием энантиомеров.

▪ Полный синтез пропанолола приведен в гл. 30 (т. 2).

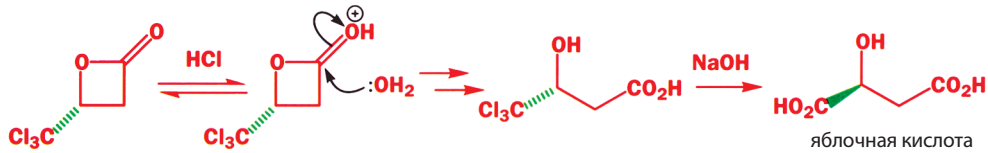


пропанолол

Более сложным примером является неожиданная реакция получения яблочной кислоты из хлораля и кетена. Первоначальный [2+2]-циклоаддукт (гл. 35) обрабатывают кислотой и затем избытком водного NaOH. Нейтрализация приводит к яблочной кислоте, найденной в яблоках (*Malus* spp.).

яблочная кислота

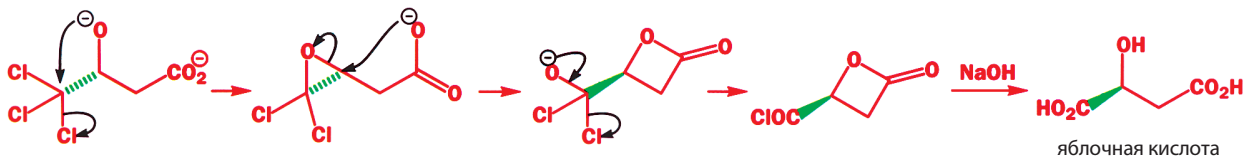
Механизм этой реакции также кажется очевидным – обычный гидролиз эфира с последующим гидролизом группы CCl_3, приводящим к CO_2H. Другие исследования говорят, что четырехчленные лактоны иногда гидролизуются посредством S_N2-атаки на насыщенный эфирный атом углерода, а не в результате атаки по карбонильной группе, как трехчленные лактоны (гл. 37, с. 91). Потребовалось срочно найти решение, когда обнаружили, что энантиомерно чистый лактон можно получить с помощью асимметрического синтеза (гл. 45). Последовательность реакций повторили с энантиомерно чистым лактоном. Гидролиз лактона протекает с сохранением конфигурации как обычная атака воды на карбонильную группу. Однако гидролиз CCl_3 происходит с обращением конфигурации.



яблочная кислота

▪ Вы увидите в гл. 42, что эти реакции подчиняются правилам Болдуина, и узнаете, почему атака даже на группу CCl_2 невыгодна.

Ответом должен быть механизм, похожий на механизм реакции с эпихлоргидрином. Атака гидроксида на CCl_3 практически неизвестна, поэтому должна скорее осуществляться внутримолекулярная атака алкоксида с образованием эпоксида. При этом карбоксилат-анион изменяет конфигурацию стереогенного центра в результате внутримолекулярной S_N2-реакции. Обратите внимание, что связка разрешает атаку только на центральный атом. Второй четырехчленный лактон также гидролизуется при атаке на карбонильную группу.

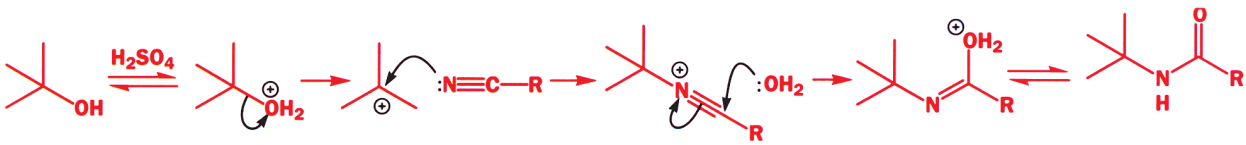


яблочная кислота

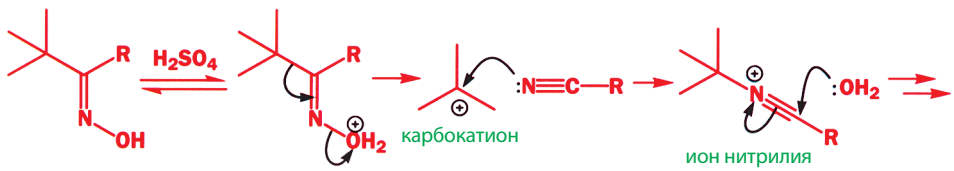
Реакция Риттера и перегруппировка Бекмана

Другой ряд связанных интермедиатов найден для реакции Риттера и фрагментации по Бекману. **Реакция Риттера** заключается во взаимодействии третичного спирта и нитрила в кислоте. Предполагаемый механизм включает несколько интермедиатов.

▪ Реакция Риттера обсуждалась в гл.17 (т. 1), а перегруппировка Бекмана – в гл. 38.

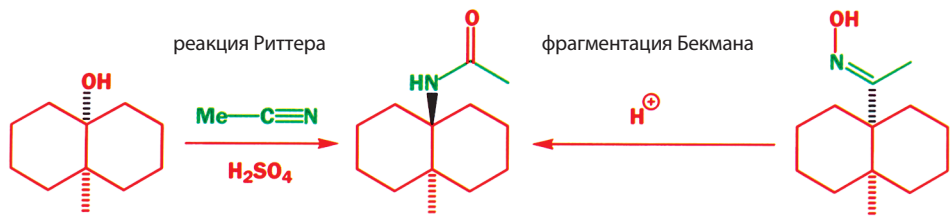


Фрагментация Бекмана также происходит в кислых растворах с оксимами, содержащими третичные алкильные группы в *анти*-положении к оксиму. Стадия фрагментации дает тот же катион и тот же амид. Вместе с молекулой воды они образуют такой же амид. Нам необходимо доказать, что карбокатион и ион нитрилия являются истинными интермедиатами и что одинаковая последовательность присутствует в обеих реакциях.



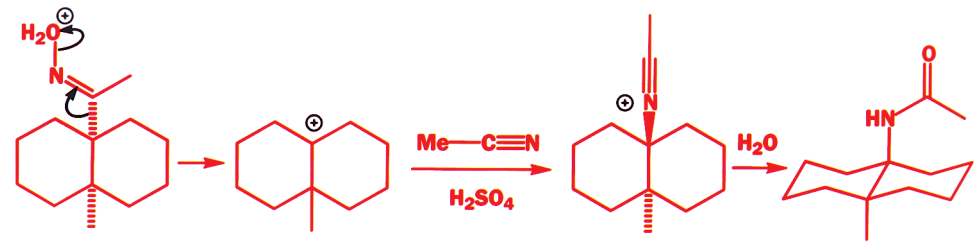
Доказательства того, что эти реакции имеют глубокую связь, получены из образования одного и того же амида из различных исходных соединений – третичного спирта и оксима, имеющих декалиновый каркас. Группа OH в оксиме имеет *анти*-расположение по отношению к месту сочленения колец для уменьшения стерических взаимодействий, поскольку образование оксима является термодинамически контролируемым процессом (гл. 14, т. 1).

▪ Декалины широко используют в конформационных экспериментах, см. гл. 18 (т. 2).

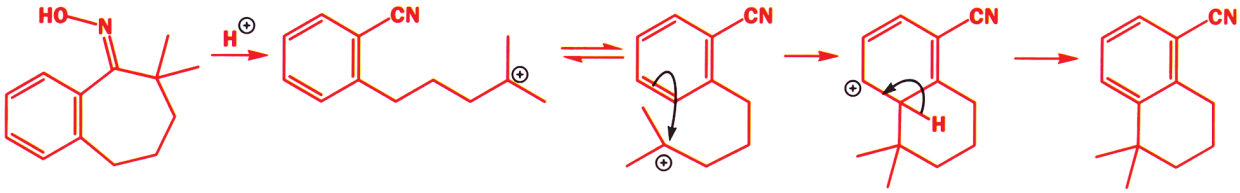


Эти эксперименты также доказывают, что карбокатион является интермедиатом в обеих реакциях. Оба исходных соединения относятся к *цис*-декалинам, однако продукт представляет собой *транс*-декалин. Карбокатионный интермедиат плоский, и он может реагировать с нитрилом любой стороной. Аксиальная атака предпочтительна и приводит к *транс*-декалину. Образование карбокатиона показано только на примере фрагментации Бекмана – образование карбокатиона в S_N1-реакции очевидно.

▸ Ни одно из этих соединений не является хиральным, так как все они имеют плоскость симметрии. Мы обсуждаем только диастереомеры.

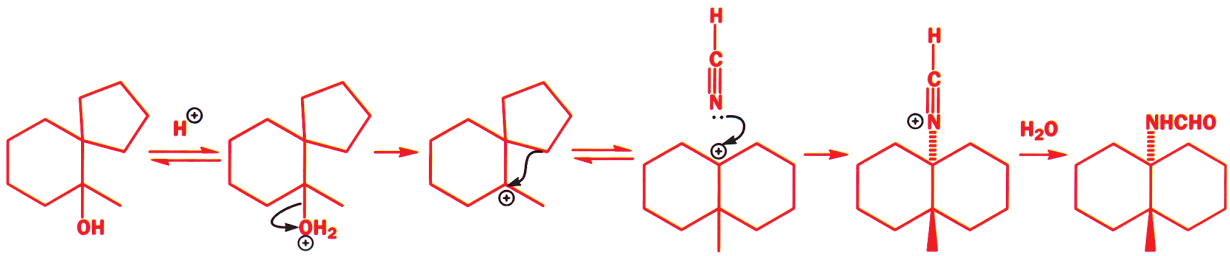


Можно также перехватить карбокатион. Фрагментация Бекмана этого оксима семичленного кетона дает третичный карбокатион, который мог бы циклизоваться с образованием амида. Но это приводило бы к невыгодному восьмичленному циклу (гл. 42), поэтому такой процесс не происходит. Цепочка поворачивается в другую сторону с образованием более стабильного шестичленного цикла по внутримолекулярной реакции Фриделя–Крафтса. Региоселективность замещения такова: *мета* по отношению к CN и *орто* по отношению к алкилу. Основным фактором образования продукта служит C_4-цепочка, делающая любой другой продукт невыгодным.

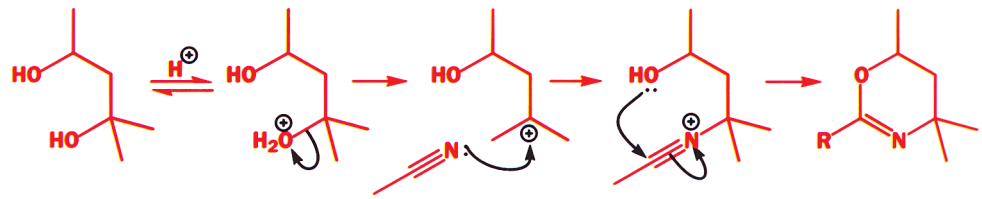


► Это опасный эксперимент, мы очень не рекомендуем его проводить.

В реакции Риттера другим видом доказательства образования карбокатиона является тот факт, что семейство изомерных спиртов дает один продукт. Во всех случаях перегруппировка первично образовавшегося карбокатиона (гл. 37) легко объясняет эти наблюдения. Другим примером в декалиновом ряду является реакция Риттера с KCN в качестве нитрила в кислой среде, т. е. реагентом служит HCN. Исходное соединение представляет собой спироциклический третичный спирт, а продуктом является *транс*-декалин, образующийся в результате перегруппировки.

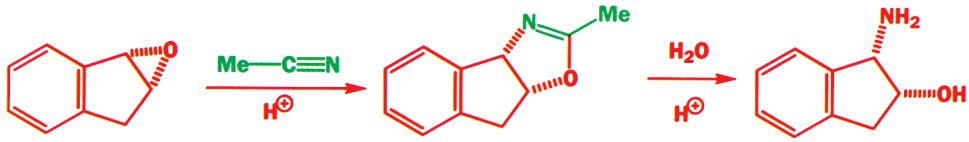


Перехват катиона нитрилия также возможен. Самым известным примером является, пожалуй, образование этого гетероцикла (оксазин, гл. 42). Он получается за счет внутримолекулярного перехвата иона нитрилия гидроксильной группой. Обратите внимание, что третичный спирт образует катион, а вторичный – служит нуклеофильным перехватчиком.



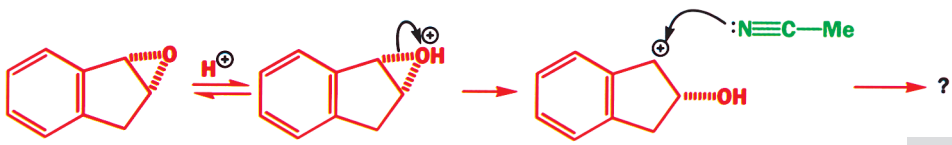
Важным примером реакции, где образование определенного диастереомера необходимо для выяснения механизма, является синтез *цис*-аминоинданола, фрагмента препарата против ВИЧ криксиван (индинавир) фирмы Merk. Реакция заключается в обработке эпоксида индена ацетонитрилом (CH_3CN) в кислой среде. Продуктом является *цис*-сочлененный гетероцикл. Легко видеть, какие атомы пришли из нитрила (зеленый цвет), однако замещение кислорода на

азот произошло с сохранением конфигурации, так как *цис*-эпоксид дает *цис*-продукт. Очевидно, мы имеем дело с реакцией Риттера, где ион нитрилия перехватывается OH-группой.



эпоксид индена *цис*-аминоинданол

Что можно сказать о региоселективности? Очевидным объяснением является то, что катион образуется из эпоксида в результате раскрытия цикла в условиях СКК. Но почему нитрил атакует катион с нижней стороны? Мы должны ожидать атаки сверху, потому что гидроксильная группа частично блокирует подход снизу.



Разумным объяснением может быть то, что нитрил присоединяется к катиону обратимо. Присоединение сверху ничем не заканчивается, так как OH-группа не может «дотянуться» до нитрила. Как только нитрил присоединился снизу, он тут же перехватывается OH-группой, так как 5/5-конденсированные системы выгодны при *цис*-сочленении. В результате все соединение превращается в продукт.

▪ Эта стадия описана в гл. 42 как предпочтительный «5-эндо-диг»- процесс (с. 305).

И здесь механизм реакции крайне важен, так как он является краеугольным камнем в успешном осуществлении синтеза криксивана – лекарства, спасшего тысячи жизней.

криксиван

Последние примеры относятся к реакциям, которые трудно классифицировать по любому из признаков, ранее известных нам из этой книги. Тем не менее химик-органик должен уметь предлагать механизмы для новых реакций и обладать общими представлениями, какие методы доступны для проверки этих предположений.

Обобщение методов исследования механизмов

Приведенное здесь краткое обобщение призвано быть только руководством и имеет свои границы. Всю информацию, изложенную выше, следует

использовать для детального изучения. Нет необходимости применять все методы в одном исследовании.

1. Точно установите структуру продукта

- Основная структура (гл. 4 и 11, т. 1) и стереохимия (гл. 32, т. 2) устанавливаются с помощью спектральных методов.
- Детали перемещений индивидуальных атомов выясняются с помощью введения меток D, ^{13}C, ^{18}O. Очень помогают двойные метки.
- Стереохимическое течение реакции (энантио- или диастереоселективность) может оказаться решащим.

2. Используйте данные кинетических экспериментов

- Уравнение скорости дает сведения о реагентах, входящих в состав основного переходного состояния.
- Дейтериевый изотопный эффект: $k_H > k_D$ показывает, что связь с водородом образуется и/или разрывается в переходном состоянии. Типичные значения $k_H/k_D = 2 – 7$
- Энтропия активации показывает увеличение ($\Delta S^{\ddagger}$ положительно) или уменьшение ($\Delta S^{\ddagger}$ отрицательно) беспорядка в переходном состоянии. Типичные значения и выводы:
  - $\Delta S^{\ddagger}$ положительно (редко больше +50 Дж·моль$^{-1}$·K^{-1}): одна молекула распадается на две или три.
  - Средние отрицательные значения: нет изменения в числе молекул (одна превращается в одну и т. п.) или бимолекулярная реакция с участием растворителя.
  - Большие отрицательные значения: две молекулы превращаются в одну или мономолекулярная реакция с упорядоченным переходным состоянием (циклоприсоединение и т. п.)

3. Проследите корреляцию структуры и реакционной способности

- Используйте замену одной группы другой равного размера, но отличных электронных требований (CH_3 на CF_3 или CH_3 на OMe).
- Проанализируйте систематически σ/ρ корреляции Гаммета в реакциях с *мета*- и *пара*-замещенными бензолами:
  - Знак ρ: + ρ означает движение электронов в кольцо; –ρ означает движение электронов из кольца в переходном состоянии.
  - Величина ρ показывает эффект бензольного кольца:

    Большая (~5) – заряд на кольце (+ρ – анион; –ρ – катион).

    Средняя (2–4) – заряд на атоме, соседнем с кольцом, может быть приобретение или потеря сопряжения.

    Малая (<1) – кольцо удалено от реакционного центра или ρ отражает баланс двух значений ρ с разными знаками на разных стадиях.

4. Используйте сведения о катализе

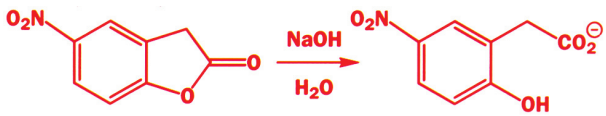
- Зависимость скорости реакции от pH выявляет специфический основный или кислотный катализ.
- Изменения скорости с изменением [HA] или [B] указывают на ОКК или ООК.
- Дейтериевый изотопный эффект: нормальный ($k_H > k_D$) говорит о О(К/О)К, обратный изотопный эффект растворителя ($k(D_2O) > k(H_2O)$) – о С(К/О)К.
- В случае О(К/О)К характерны тримолекулярные реакции и большие отрицательные значения энтропии активации.

5. Определите строение интермедиатов

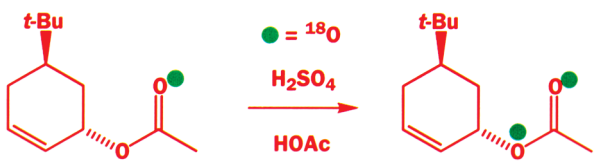
- Строение интермедиата не зависит от способа его генерирования, выделения или детектирования в реакционной смеси.
- Интермедиаты должны образовывать в условиях реакции те продукты, которые в ней действительно образуются из исходных соединений.
- Продуманные эксперименты с перехватом часто наиболее убедительны.

Задачи

1. Предложите три принципиально различных механизма (т. е. не просто вариации в типе используемого основания для одного механизма) для этой реакции. Могут ли изотопные метки (а) D и (б) ^{18}O помочь в выборе механизма и как? Какие еще эксперименты вы бы предложили для исключения некоторых неправильных механизмов?

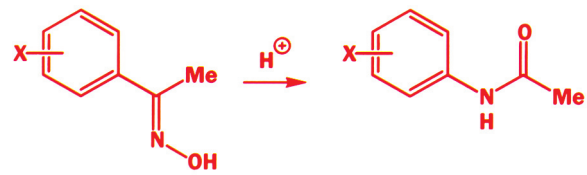


2. Объясните стереохимию и распределение меток в этой реакции.

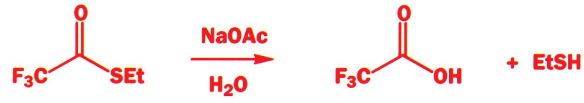


энантиомерно чистый рацемат

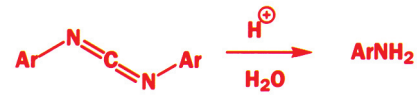
3. Значение параметра ρ для мигрирующего арила в катализируемой кислотой перегруппировке Бекмана равно –2,0. Что можно сказать о лимитирующей стадии?



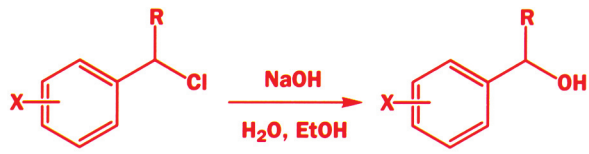
4. Между значениями pH 2 и 7 скорость гидролиза этого эфира тиола не зависит от pH. При pH 5 скорость пропорциональна концентрации ацетат-иона [AcO^-], а реакция в D_2O проходит в два раза быстрее, чем в H_2O. Предложите механизм для гидролиза, не зависящего от pH. Выше pH 7 скорость повышается с ростом pH. Что это за изменение?



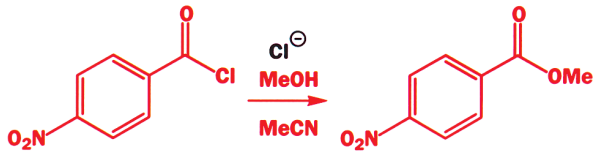
5. В растворе кислоты гидролиз этого карбодиимида имеет ρ = –0,8. Какой механизм может это объяснить?



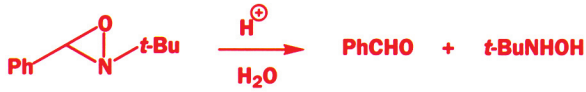
6. Объясните различия между этими значениями ρ с помощью механизмов реакций. В обоих случаях изменяется кольцо, помеченное X. Для R = H ρ = –0.3, но для R = Ph ρ = –5,1.



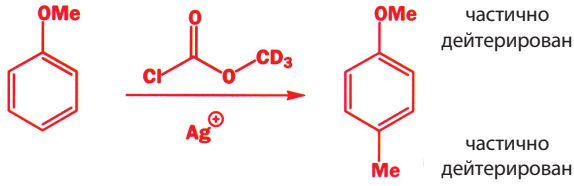
7. Объясните, как хлорид-ион катализирует эту реакцию.



8. Для гидролиза этого оксазиридина в 0,1 М серной кислоте $k(H_2O)/k(D_2O) = 0{,}7$, а энтропия активации $\Delta S^{\neq} = -76$ Дж·моль$^{-1}$·K^{-1}. Предложите механизм реакции.

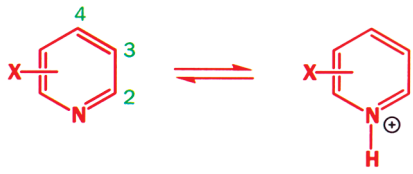


9. Объясните, каким образом обе метильные группы в продукте могут быть помечены. Если исходное соединение выделить после протекания реакции на 50 %, оба метила также оказываются дейтерированными.



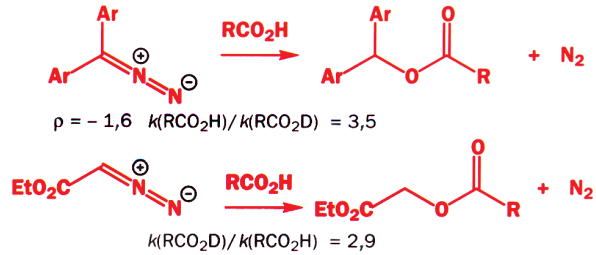
10. Значения pK_{aH} для некоторых замещенных пиридинов представлены ниже.

X	H	3-Cl	3-Me	4-Me	3-MeO	4-MeO	3-NO_2
pK_{aH}	5,2	2,84	5,68	6,02	4,88	6,62	0,81



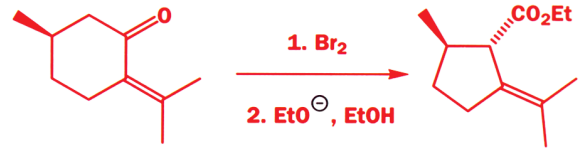
Может ли гамметовская корреляция быть применена к пиридинам, если использовать значения σ бензольного ряда? Какие равновесные значения параметров ρ может это дать, и как это можно интерпретировать? Почему 2-замещенные пиридины не включены в этот список?

11. В обеих реакциях диазосоединений с карбоновыми кислотами образуется азот и сложный эфир. В обоих случаях скорость реакции пропорциональна произведению концентраций [диазосоединение][RCO_2H]. Используя эти данные, предложите механизмы и объясните различия между ними.

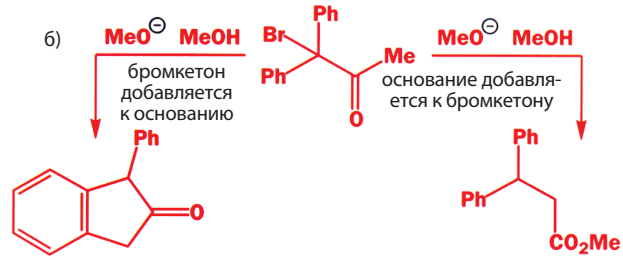


12. Предложите механизмы этих реакций и объясните их связь с семейством реакций типа перегруппировки Фаворского.

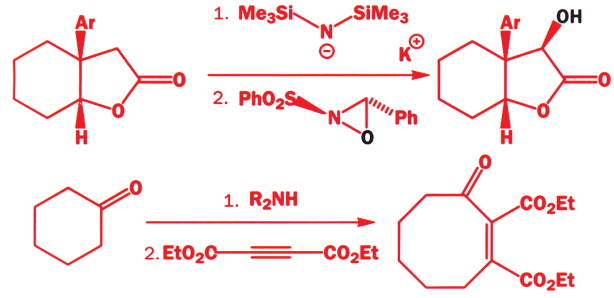
а)



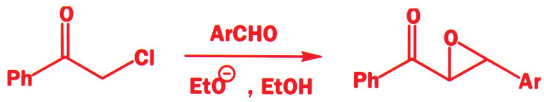
б)



13. Предложите механизмы для этих реакций из начала главы. Вторым продуктом первой реакций является имин PhCH=NSO_2Ph



14. Типичная реакция Дарзана заключается в катализируемом основанием образовании эпоксида из α-галогенкетона и альдегида. Предложите механизм реакции Дарзана, согласующийся с приведенными данными.

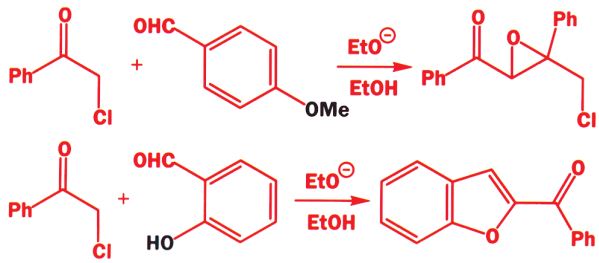


а) Уравнение скорости реакции

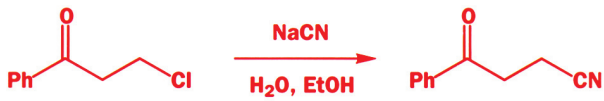
$v = k_3[PhCOCH_2Cl][ArCHO][EtO^-]$

б) Для изменения в Ar параметр ρ = +2,5

в) Следующие попытки проведения реакции Дарзана дают неожиданные продукты:



15. Полагая, что эта реакция проходит как элиминирование с последующим сопряженным присоединением, предложите эксперимент для подтверждения участия в ней енонового интермедиата?



16. Это вопрос о трех связанных кислотно-катализируемых реакциях.

а) Изомеризация *Z*-коричной кислоты в *E*-коричную кислоту.

б) Дегидратация родственной гидроксикислоты.

в) Рацемизация этой же гидроксикислоты.

Используйте приведенную информацию для построения полной картины взаимодействия различных соединений и интермедиатов.

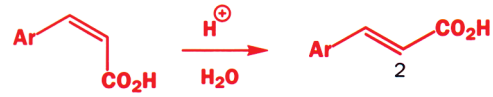
а) Данные для измеризации *Z*-коричной кислоты таковы:

1) скорость в воде больше, чем в D_2O:
$k(H_2O)/k(D_2O) = 2,5$;

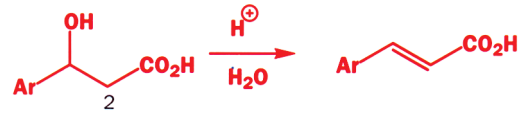
2) продукт содержит около 80 % D при атоме C2;

3) параметр ρ =–5.

Предложите механизм реакции, который соответствует всем данным.



б) Дегидратация гидроксикислоты также дает коричную кислоту с большей скоростью в тех же условиях, однако данные для реакции отличаются.



Дейтерированная по C2 кислота показывает кинетический изотопный эффект: $k_H/k_D = 2,5$.

в) При остановке реакции дегидратации после ее протекания на 10 % оставшееся исходное соединение оказывается полностью рацемизованным. Данные для *рацемизации* таковы:

1) скорость в воде меньше, чем в D_2O;

2) дейтерированная по C2 кислота не обнаруживает кинетического изотопного эффекта;

3) параметр ρ = –4,5.

Какие выводы можно сделать о реакции дегидратации?

Имея в виду, что дегидратация идет быстрее, чем рацемизация, определите, что должно присутствовать в реакционной смеси при остановке реакции после ее протекания на 50 %.

42 Насыщенные гетероциклы и стереоэлектронные эффекты

Возвращаясь к прочитанному

- **Ацетали и полуацетали (гл. 14)**
- **Стереохимия (гл. 16)**
- **Конформации циклических молекул (гл. 18)**
- **Стереоспецифическое элиминирование (гл. 19)**
- **Защитные группы (гл. 24)**
- **ЯМР и стереохимия: влияние перекрывания орбиталей на спин-спиновое взаимодействие (зависимость Карплуса) (гл. 32)**
- **Влияние циклов на стереоселективные реакции (гл. 33)**
- **Замыкание и раскрытие циклов при циклоприсоединении (гл. 35)**
- **Электроциклические замыкания и раскрытия циклов (гл. 36)**
- **Влияние расположения орбиталей на реакционную способность (гл. 37–38)**
- **Определение механизмов органических реакций (гл. 41)**

Обсуждаемые проблемы

- **Изменение реакционной способности гетероатома при введении гетероатома в цикл**
- **Реакции раскрытия циклов: эффект напряжения цикла**
- **Неподеленная пара электронов гетероатома имеет определенную ориентацию**
- **Некоторые заместители предпочитают аксиальное расположение в шестичленных насыщенных гетероциклах**
- **Взаимодействие неподеленной пары электронов со свободной орбиталью может определять конформацию**
- **Реакции замыкания циклов: почему пятичленные циклы образуются быстро, а четырехчленные – медленно**
- **Правила Болдуина: почему некоторые замыкания происходят легко, а некоторые вообще не происходят**

Заглядывая вперед

- **Структура и реакции ароматических гетероциклов (гл. 43)**
- **Синтез ароматических гетероциклов (гл. 44)**
- **Асимметрический синтез (гл. 45)**
- **Химия живого (гл. 49)**
- **Механизмы в биохимии (гл. 50)**
- **Природные соединения (гл. 51)**

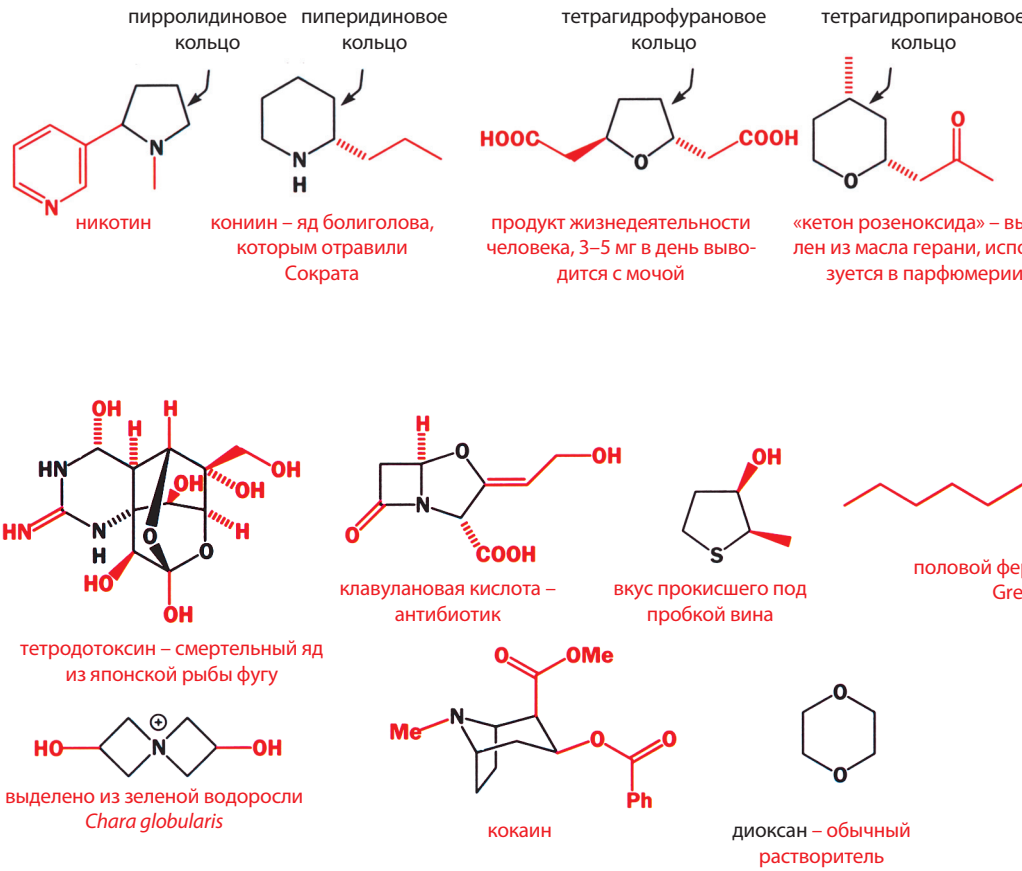
Введение

Наличие цикла в молекуле влияет на ее свойства, поэтому мы посвятили целую гл. 33 и большую часть гл. 18 (т. 2) именно структурам и реакциям циклов. В этих главах было показано, что циклы обладают хорошо установленными конформациями, которые позволяют осуществлять стереоселективные реакции.

Данная глава и две последующие также обращаются к теме циклов. Однако сейчас мы будем говорить о **гетероциклах**, т. е. о циклах, содержащих не только атомы углерода, но также и атомы кислорода, азота или серы. Кажется странным, что такой довольно узкий класс соединений заслуживает целых три главы, но вы скоро убедитесь, что это в полной мере оправдано числом и разнообразием существующих гетероциклов и их специфическим химическим поведением. Главы 43 и 44 посвящены ароматическим гетероциклам, а здесь мы рассмотрим циклы насыщенные и подвижные. Несколько примеров (некоторые, возможно, уже знакомы вам) приведены ниже.

▪

Насыщенные гетероциклы на схеме (см. след. стр.) выделены черным цветом. Для самых важных систем приведены названия. Некоторые нужно запомнить (пиперидин, морфолин), а другие образованы из названий ароматических гетероциклов (тетрагидрофуран, пирролидин), которые рассматриваются в гл. 43. Некоторые из приведенных соединений (никотин, кониин, кокаин) продуцируются растениями и относятся к классу алкалоидов, которые обсуждаются в гл. 51. Другой важный класс насыщенных гетероциклов, сахара, рассмотрен в гл. 49.



В чем заключаются «особые химические свойства» насыщенных гетероциклов? Введение гетероатома в цикл приводит к двум важным следствиям, которые составляют важнейшие новые темы данной главы. Во-первых, гетероатом делает замыкание цикла более простым процессом, а иногда и помогает легкому раскрытию. Реакции замыкания и раскрытия циклов подчиняются определенным ограничениям, которые необходимо знать. Принципы, управляющие этими реакциями, обсуждаются во второй части данной главы.

Во-вторых, кольцо закрепляет ориентацию гетероатома, особенно, ориентацию неподеленной пары электронов, по отношению к окружающим атомам. Из этого следуют специфические конформации и реакционная способность, которые можно объяснять, используя концепцию **стереоэлектронных эффектов**.

■ В гл. 35 и 36 мы обсуждали перициклические замыкания и раскрытия циклов (циклоприсоединение и электроциклические реакции), которые подчиняются правилам орбитальной симметрии Вудворда–Хоффмана. В данной главе мы будем рассматривать замыкания и раскрытия циклов как простые реакции присоединения, замещения и элиминирования. Орбитальная симметрия не играет такой большой роли в насыщенных системах, но существенны *форма* и *ориентация* орбиталей.

• Стереоэлектронные эффекты – химические следствия расположения орбиталей в пространстве.

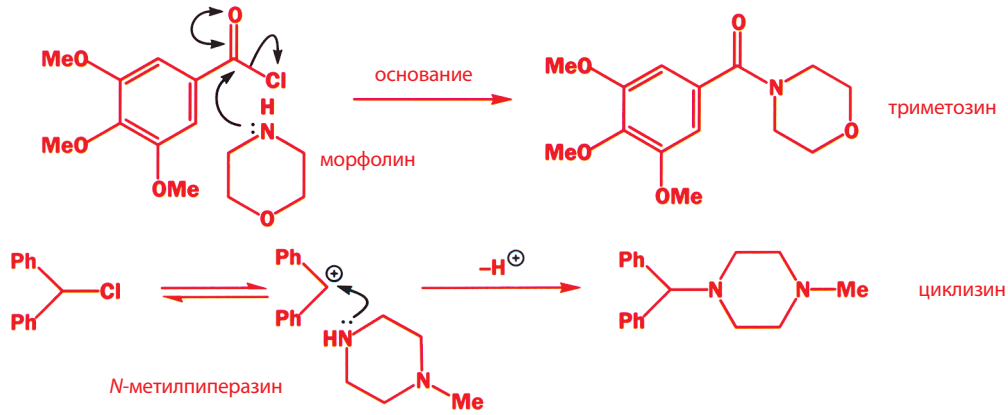
Хотя понятие стереоэлектронных эффектов появилось лишь в этой главе, вы скоро поймете их связь с уже известными концепциями, такими как стереоспецифичность реакций E2-элиминирования (гл. 19), зависимость Карплуса (гл. 32), переходное состояние Фелкина–Ана (гл. 33, т. 2), конформационные требования перегруппировок (гл. 37) и реакции фрагментации (гл. 38).

Реакции гетероциклов

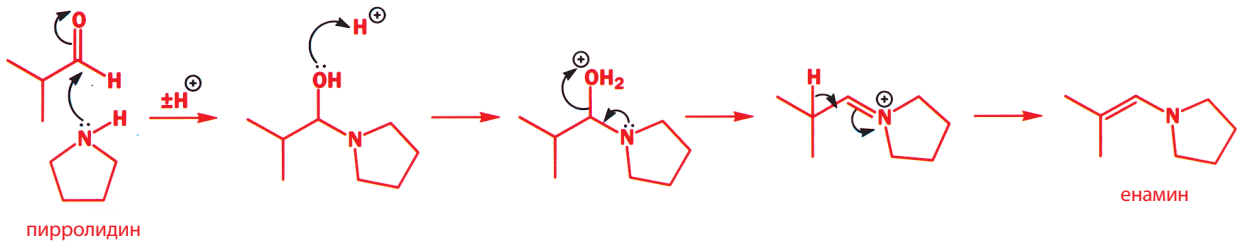
Азотсодержащие гетероциклы – амины, но более нуклеофильные

Во многих реакциях простые насыщенные азотсодержащие гетероциклы – пиперидин, пирролидин, пиперазин и морфолин – ведут себя как вторичные амины, которые просто имеют циклическую структуру. Они обладают теми же свойствами, что и другие амины, выступая в качестве нуклеофилов в реакциях замещения и присоединения.

Например, морфолин ацилируется 3,4,5-триметоксибензоилхлоридом с образованием транквилизатора и мускульного релаксанта триметозина. N-Метилпиперазин алкилируется дифенилметилхлоридом по реакции S_N1 с образованием циклизина – лекарства против укачивания при езде на автомобиле.

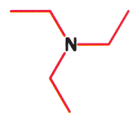
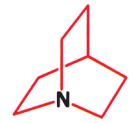
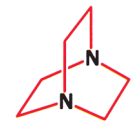


Присоединение пирролидина к альдегидам и кетонам – особенно важная реакция, так как она приводит к енаминам, ценным эквивалентам енолов (гл. 26).



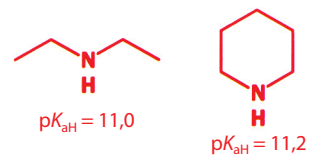
Енамины, полученные из пирролидина и пиперидина, достаточно стабильны, так как эти амины более нуклеофильны, чем аналогичные ациклические амины, например диэтиламин. Это общее свойство циклических аминов (и циклических простых эфиров, как вы увидите ниже), связанное с пространственным эффектом. Алкильный заместитель, связанный в цикл, удерживается далеко от нуклеофильной неподеленной пары электронов, что позволяет ей подходить к электрофилу без препятствий. Этот эффект иллюстрируется сравнением скоростей реакций метилиодида с тремя аминами, на этот раз третичными. Два циклических соединения являются мостиковыми – хинуклидин можно назвать мостиковым пиперидином, а диамин, известный как DABCO (1,4-диазабицикло[2.2.2]октан) – мостиковым пиперазином. В табл. 42.1 приведены относительные скорости и pK_{aH} для триэтиламина, хинуклидина и DABCO.

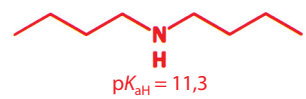
Таблица 42.1. Скорости реакций аминов с метилиодидом

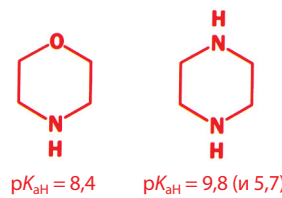
	 триэтиламин	 хинуклидин	 DABCO
Относительная скорость реакции[a)]	1	63	40
pK_{aH}	10,7	11,0	8,8 (и 3,0)

[a)] Относительная скорость реакции с MeI в MeCN при 20 °C.

Хинуклидин и DABCO примерно в 40–60 раз активнее триэтиламина. Это опять связано с тем, что циклическая структура удерживает заместители при азоте далеко от неподеленной пары электронов, когда та атакует электрофил. Обратите внимание на то, что это не оказывает никакого эффекта на значение pK_{aH}! Триэтиламин и хинуклидин одинаковы по основности, то же самое справедливо для диэтиламина, дибутиламина и пиперидина. Протон настолько мал, что не существенно, насколько далеко удерживаются алкильные группы от электронной пары.



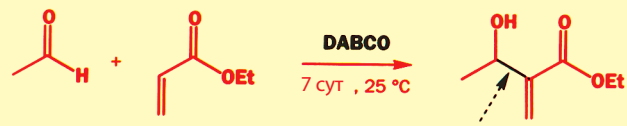




При определении pK_{aH} более важно то, насколько богат электронами атом азота. Это как раз случай несоответствия, на первый взгляд, между основностью хинуклидина и DABCO, а также пиперидина (pK_{aH} 11,2) и морфолина (pK_{aH} 9,8) или пиперазина (pK_{aH} 8,4). Дополнительный гетероатом оттягивает электронную плотность по индуктивному механизму от атома азота, делая тот менее нуклеофильным и менее основным. В этом смысле морфолин – довольно важное основание, так как он менее основен, чем триэтиламин, но несколько более основен, чем пиридин (pK_{aH} 5,2). Обратите внимание, насколько второе значение pK_{aH} (которое является pK_{aH} для протонирования второго атома азота) меньше в случае диаминов пиперазина и DABCO. Это связано с тем, что протонированный атом азота монопротонированного амина эффективно оттягивает электроны от непротонированного атома азота.

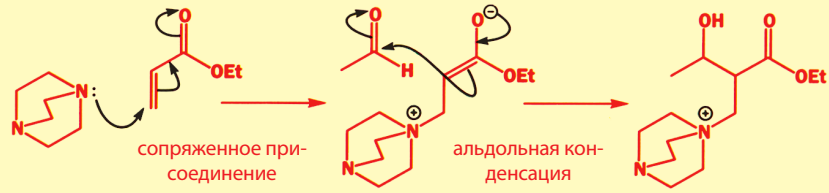
Реакция Бейлиса–Хиллмана

Одним из наиболее важных применений DABCO является **реакция Бейлиса–Хиллмана**, открытая в 1972 г. двумя химиками корпорации Celanese в Нью-Йорке. По сути эта реакция является модификацией альдольной реакции (гл. 27, т. 2) с одним исключением – енолят образуется не при депротонировании, а при сопряженном присоединении. Вы видели в гл. 26 (т. 2), как продукт сопряженного присоединения перехватывается добавленным алкилирующим агентом. В реакции Бейлиса–Хиллмана электрофилом выступает альдегид, который присутствует в реакции с самого начала, поэтому реакция осуществляется простым перемешиванием компонентов при комнатной температуре. Ниже приведен типичный пример.

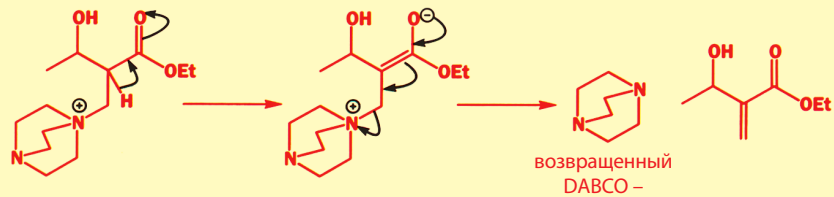


ацетальдегид этилакрилат новая связь

Реакция начинается с сопряженного присоединения относительно нуклеофильного DABCO к этилакрилату. При этом образуется енолят, который затем атакует ацетальдегид по типу альдольной реакции.

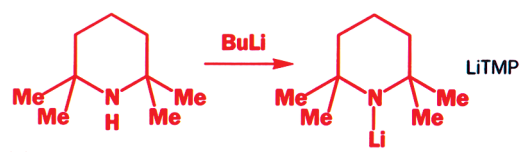


Альдольную реакцию часто сопровождает E1cB-элиминирование с образованием α,β-непредельных продуктов. В данном случае DABCO является лучшей уходящей группой, чем гидроксид, поэтому енолизация приводит к потере DABCO по механизму E1cB-элиминирования и образованию продукта реакции. DABCO возвращается неизмененным, т. е. работает как катализатор.



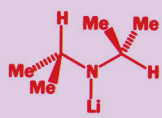
Недостатком реакции Бейлиса–Хиллмана является ее скорость – обычно необходимо несколько дней. Давление ускоряет процесс, а вот катализатора, лучшего чем DABCO, пока не найдено. Он нуклеофилен по причине «удерживания сзади» алкильных групп. Не менее важно то, что он является хорошей уходящей группой, так как имеет относительно низкое значение pK_{aH}, и это позволяет DABCO легко уходить на последней стадии. Как вы уже знаете, хорошие нуклеофилы обычно плохие нуклеофуги, хотя существует много исключений. Для данной реакции сочетание нуклеофильности и нуклеофугности DABCO оказалось идеальным.

Благодаря «открытой» природе атома азота в циклических аминах азотсодержащие гетероциклы часто встречаются как фрагменты молекул лекарственных веществ, особенно действующих на центральную нервную систему (кокаин, героин и морфин содержат азотсодержащие гетероциклы, как и кодеин и многие транквилизаторы, например валиум). Цикл также может быть использован для введения заместителей, скрывающих неподеленную пару электронов атома азота. Если атом азота пиперидина постоянно открыт, то атом азота 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (**TMP**) **глубоко скрыт между метильными группами**. Литиевая соль TMP (LiTMP), аналог LDA, – основание с огромными стерическими затруднениями, что можно использовать в ситуациях, когда даже селективность LDA оказывается недостаточной.



2,2,6,6-тетраметилпиперидин

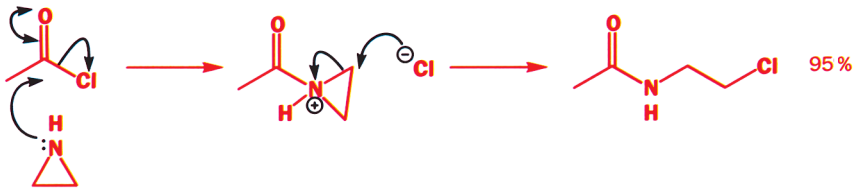
► В случае LDA для одной или другой изопропильной группы всегда существует возможность повернуться и разместить только группу C–H около связи N–Li. В LiTMP около Li всегда находятся четыре Me-группы.



азиридин азетидин

Азиридин: напряжение цикла способствует его раскрытию

Азиридин и азетидин – устойчивые, хотя и летучие представители насыщенных азотсодержащих гетероциклов. Азиридин обладает достаточно интересной собственной химией. Подобно пирролидину и пиперидину, азиридин можно ацилировать ацилхлоридами, однако образующиеся продукты нестабильны. Кольцо раскрывается при атаке хлоридом, относительно слабым нуклеофилом, и в результате реакции образуется ациклический вторичный амид.



Насыщенные гетероциклы и систематическая номенклатура

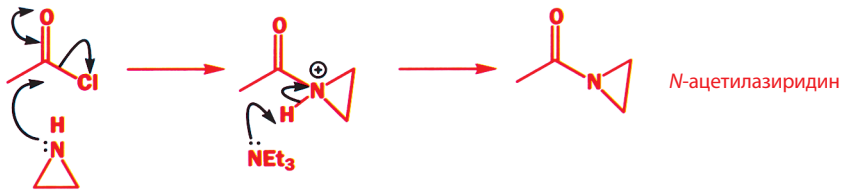
Названия азиридин и азетидин происходят из логичной системы, согласно которой название каждого гетероцикла образуется и зависит от

(а) гетероатома – «аз» = азот, «окс» = кислород, «ти» = сера;

(б) размера цикла – «ир» = 3 (от t**ri**), «ет» = 4 (от t**et**ra), «ол» = 5, ничего для 6, «еп» = 7 (от h**ep**ta), «ок» = 8 (от **oc**ta) и т. д.;

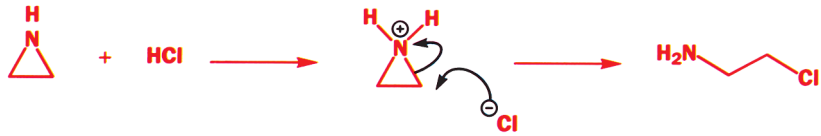
(в) степени ненасыщенности – «ен» или «ин» для ненасыщенных и «идин» или «ан» для насыщенных. Так образуются названия аз-ир-идин, аз-ет-идин, ди-окс-ол-ан, окс-ир-ан.

Описанная выше реакция очень похожа на раскрытие цикла эпоксидов (гл. 20, т. 2), особенно *протонированных* эпоксидов, где кислород несет положительный заряд. Для раскрытия цикла азиридина положительный заряд крайне важен, потому что при проведении реакции в присутствии основания удаление протона сразу ведет к нейтральному ацилазиридину, который *стабилен*.

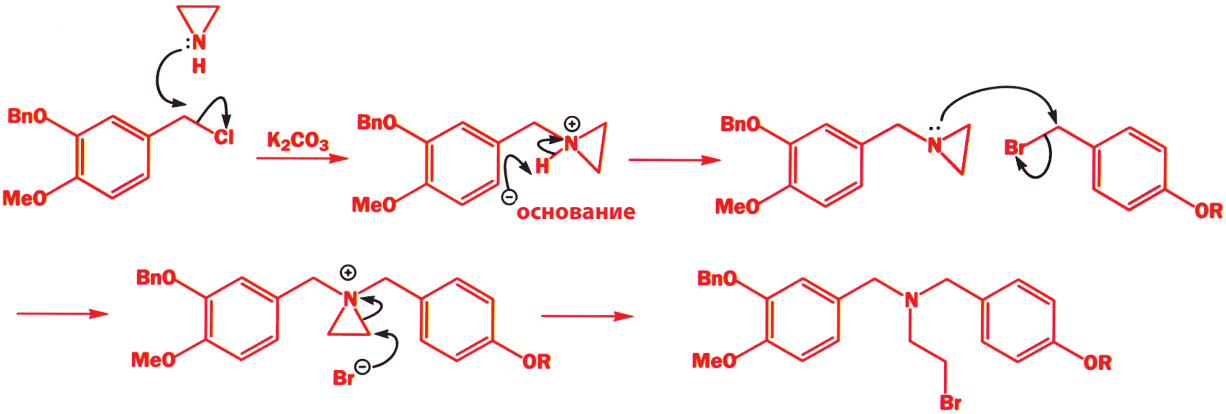


N-ацетилазиридин

Раскрытие азиридинового цикла служит удобным способом получения гетероциклов большего размера: все, что может создать положительный заряд на атоме азота, приводит к раскрытию, так как азот становится лучшей уходящей группой независимо от того, было ли это протонирование (см. ниже) или алкилирование.

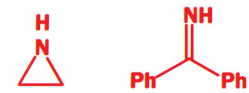


Алкилирование азиридина в основной среде дает N-замещенные азиридины, но второе алкилирование образует положительно заряженную азиридиниевую соль, цикл которой сразу раскрывается. В этом случае продукт является интермедиатом в синтезе двух природных соединений – сендаверина и коргоина.



■ Термины, связанные с размером цикла, приведены в гл. 18 (т. 2, с. 17).

При обсуждении протонирования азиридина можно вспомнить о сравнении нуклеофильности и основности азотсодержащих гетероциклов с их ациклическими аналогами. Из подобных рассуждений следует, что азиридин должен быть более нуклеофильным, чем пирролидин, и должен обладать сравнимой основностью. Однако это не так. «Удерживание сзади» алкильных групп, которое повышает нуклеофильность, работает только для циклов «нормального» размера, т. е. пяти- и шестичленных. Для малых циклов становятся более важными другие эффекты.

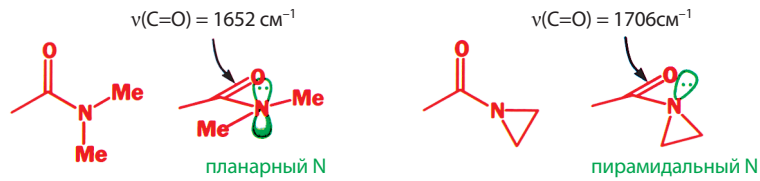


pK_{aH} = 8,0 pK_{aH} = 7,2

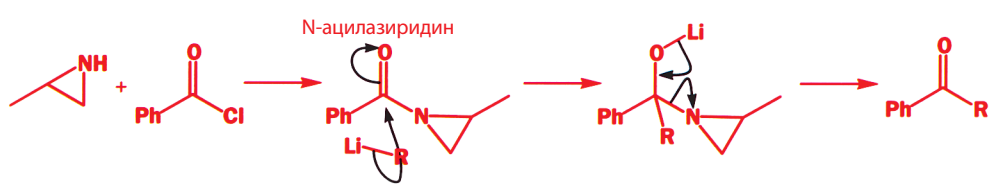
► В гл. 15 (т. 1) мы дали следующее общее определение: «В малых циклах связи внутри цикла обладают большим *p*-характером, а связи вне цикла – большим *s*-характером». Другими словами, при уменьшении валентного угла, что наблюдается в малых циклах, связи, образующие цикл, приобретают больший *p*-характер (*p*-орбитали расположены под углом 90°). Оставшиеся связи (или неподеленные пары электронов) должны приобретать больший *s*-характер.

В действительности азиридин менее основен, чем пирролидин или пиперидин, – для него pK_{aH} = 8,0. Это значение ближе к основности соединений, содержащих sp^2-гибридизованный атом азота (например, показанный выше имин). Причина в том, что из-за трехчленного цикла неподеленная пара электронов атома азота находится на орбитали с большим *s*-характером, чем в случае типичных аминов. Этот эффект мы обсуждали в гл. 15 (т. 1, сс. 498—499). Там мы сравнивали трехчленные циклы с алкинами, объясняя, что оба класса соединений депротонируются относительно легко. Анион располагает заряд на низколежащей орбитали с большим *s*-характером – того же типа, что и с неподеленной электронной парой атома азота в азиридине.

Высокий *s*-характер неподеленной пары электронов атома азота азиридина имеет также и другое следствие. Она крайне слабо взаимодействует с соседней карбонильной группой, поэтому N-ацилазиридины (с. 281) ведут себя иначе, чем обычные амиды. Атом азота является пирамидальным, а не планарным, частота валентных колебаний группы C=O (1706 $см^{-1}$) гораздо ближе к частоте колебаний группы C=O обычных кетонов (1710 $см^{-1}$), чем амидов (1650 $см^{-1}$).

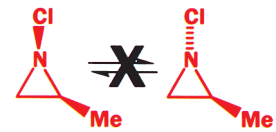


Потеря сопряжения ведет к повышенной реакционной способности. **N-Ацилазиридины очень важны в синтезе, так как они реагируют с литийорганическими соединениями однократно, давая только кетоны.** Дальнейшая реакция с кетоном не происходит, так как N-ацилазиридин достаточно активен, чтобы конкурировать с кетоном за литийорганический реагент.



Высокий *s*-характер неподеленной пары электронов также является причиной того, что атом азота подвергается инверсии с большим трудом, как и фосфин, который также имеет свою неподеленную пару на *s*-орбитали (см. гл. 4, т. 1, с. 151). Обычно атом азота не может служить стереогеннымм центром, так как инверсия происходит слишком быстро. Переходное состояние для инверсии (в котором неподеленная пара электронов находится на *p*-орбитали) обладает низкой энергией. Но в случае азиридинов перевод неподеленной пары на *p*-орбиталь требует колоссального количества энергии. Поэтому здесь атом азота может быть стереогенным центром; например, показанные на полях два стереоизомера N-замещенного азиридина можно разделить и выделить.

Следовательно, N-ацилазиридины ведут себя как амиды Вайнреба (т. 1, с. 416). Стабилизация тетраэдрического интермедиата с помощью хелатирования также может играть роль. Сложные эфиры, конечно, реагируют с литийорганическими соединениями двукратно с образованием третичных спиртов.



Кислородсодержащие гетероциклы

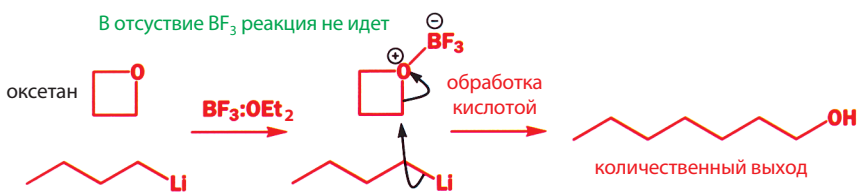
Для кислородсодержащих гетероциклов тоже характерны реакции раскрытия циклов. Наверно, нет необходимости снова рассматривать раскрытие эпоксидов. Особая реакционная способность эпоксидов в реакциях раскрытия связана со снятием напряжения цикла, что является движущей силой этого процесса. При увеличении размера цикла, например в случае ТГФ, реакционная способность к раскрытию цикла настолько падает, что этот гетероцикл широко применяется как нереакционноспособный растворитель. Кислородсодержащие гетероциклы относятся к классу простых эфиров, обладающих наименее активной функциональной группой.

Раскрытие эпоксидов в кислотных и основных условиях см. в гл. 20 (т. 2).

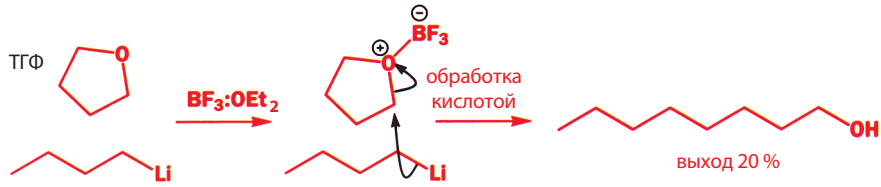
В гл. 17 (т. 1) и 23 (т. 2) описано применение HBr, BBr_3 и Me_3SiCl для снятия защиты фенольной OH-групы в виде метиловых и бензиловых эфиров.

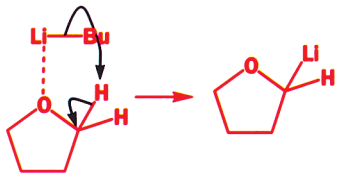
Для увеличения активности эфиры превращают в комплексы с сильными килотами Льюиса. Часто применяют BF_3, при этом даже в случае эпоксидов скорости и выходы реакций с металлоорганическими нуклеофилами возрастают. BF_3 наиболее удобно использовать в виде комплекса с диэтиловым эфиром (BF_3**:**OEt_2). Например, BuLi не реагирует с оксетаном, но если добавлена кислота Льюиса, такая как BF_3, цикл раскрывается количественно с образованием *н*-гептанола.

Аналогичная реакция протекает с ТГФ, однако с гораздо меньшим выходом. Как и циклические амины, которые более нуклеофильны, чем ациклические, циклические эфиры более нуклеофильны, чем ациклические. Это дает возможность широко использовать ТГФ как растворитель для литийорганических соединений – нуклеофильная неподеленная пара электронов атома кислорода стабилизирует электронодефицитный атом лития.



Это способы изображения комплекса BF_3 с Et_2O. **Неподеленная пара электронов атома кислорода донируется на свободную p-орбиталь бора.**





Более важной реакцией между BuLi и ТГФ является не нуклеофильная атака, а депротонирование. Вы увидите, что реакции, включающие BuLi в ТГФ, всегда проводят при температурах ниже 0 °C, обычно при – 78 °C. Это необходимо делать потому, что выше 0 °C происходит депротонирование ТГФ. Это может показаться не очень существенным при использовании BuLi как основания – депротонированный ТГФ сам может служить основанием. Проблема заключается в том, что депротонированный ТГФ неустойчив – он подвергается [2+3]-циклораспаду (реакция, обратная [2+3]-циклоприсоединению).

Здесь приведен механизм процесса – литийорганическое соединение изображено в виде аниона, чтобы было более понятно направление стрелок. В качестве продуктов образуются менее основный енолят ацетальдегида и этилен, причем первый полимеризуется, а второй просто улетает из реакционной смеси.

► Время полураспада *н*-BuLi в ТГФ (в присутствии ТМЕДА) составляет 40 мин при 20 °C и 2 сут при –20 °C. Диэтиловый эфир депротонируется медленнее: при 20°C время полураспада *н*-BuLi в эфире равно 10 ч. Более основные литийорганические соединения реагируют с ТГФ быстрее – *t*-BuLi можно использовать в ТГФ только при –78 °C. При –20 °C время полураспада *t*-BuLi в ТГФ равно 45 мин, а в эфире достигает 7,5 ч.

Случай с дополнительной этильной группой

Группа бельгийских химиков изучала реакцию этого литийорганического соединения, чтобы ответить на вопрос: может ли анионный центр атаковать двойную связь с образованием пятичленного цикла (как в случае радикальных циклизаций, гл. 39). Реакция шла медленно, литийорганическое соединение перемешивали в ТГФ при 0 °C в течение 6 ч. После обработки реакционной смеси пятичленный продукт не был выделен. Вместо этого они получили соединение с дополнительной этильной группой! Они доказали, что на самом деле эта этильная группа появляется из ТГФ. Литийорганическое соединение не реагирует с двойной связью своей молекулы, а предпочитает, хотя медленно и с небольшим выходом, присоединяться к двойной связи этилена, образующегося при разложении ТГФ.

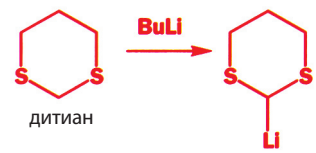
► Дитиолан, пятичленный гомолог дитиана, нельзя использовать в этой реакции. Хотя он действительно легко депротонируется, продукт реакции разлагается по тому же механизму, что и депротонированный ТГФ.

Производные тетрагидропирана чаще всего используются как защитные группы, как было показано в гл. 24 (т. 2), дополнительные примеры см. на с. 291.

Серосодержащие гетероциклы

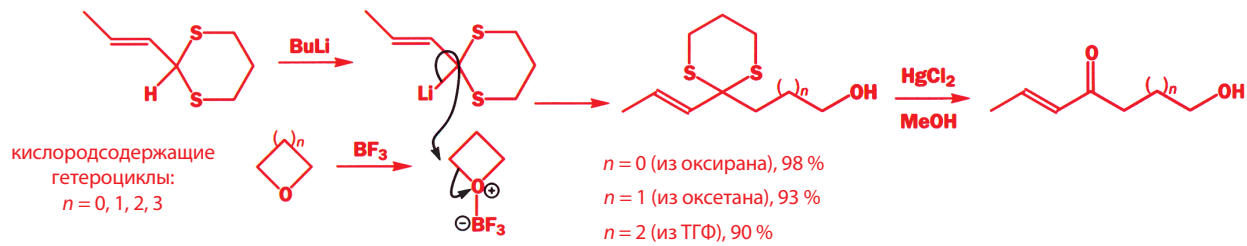
Способность атома серы стабилизировать соседний анион обсуждается в гл. 46. Это означает, что серосодержащие гетероциклы депротонируются гораздо легче, чем ТГФ. Наиболее важным из этих гетероциклов является соединение с

двумя атомами серы в шестичленном кольце – дитиан. Депротонирование дитиана происходит по положению между гетероатомами. Химия этого продукта обсуждается на с. 439, а здесь мы рассмотрим серию реакций, которые замечательно иллюстрируют как химию дитиана, так и раскрытие кислородсодержащих гетероциклов в присутствии BF_3. Приведенный ниже замещенный дитиан депротонируется действием BuLi с образованием нуклеофильного литийорганического соединения, которое может атаковать электрофилы, в том числе кислородсодержащие гетероциклы в присутствии BF_3. Продукты образуются с отличными выходами даже в случае ТГП (THP), в котором отсутствует напряжение цикла. После реакции с электрофилами дитиановый цикл можно гидролизовать с помощью солей Hg(II) (см. гл. 46 и 50 для дополнительного объяснения), что приводит к замещенным кетонам.



дитиан

производное дитиана



кислородсодержащие гетероциклы: $n = 0, 1, 2, 3$

$n = 0$ (из оксирана), 98 %
$n = 1$ (из оксетана), 93 %
$n = 2$ (из ТГФ), 90 %
$n = 3$ (из ТГП), 78 %

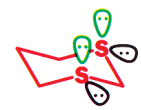
■ Дитиан ведет себя здесь как **эквивалент ацильного аниона,** см. гл. 46.

Конформации насыщенных гетероциклов: аномерный эффект

Неподеленная пара электронов гетероатома может располагаться в цикле аксиально и экваториально

В первом приближении конформации пяти- и шестичленных насыщенных гетероциклов подчиняются тем же закономерностям, что и конформации карбоциклических молекул (гл. 18, т. 2). Полезно именно сейчас вспомнить материал гл. 18 (конформации кресло и ванна, аксиальные и экваториальные заместители). Начнем с конформации дитиана. Так как атомы серы обладают неподеленными парами электронов, последние также могут занимать аксиальные и экваториальные положения. Это же справедливо для диоксана пиперидина.

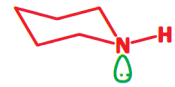
экваториальные неподеленные пары изображены черным цветом



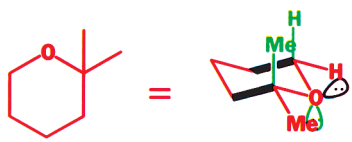
дитиан

диоксан

аксиальные неподеленные пары изображены зеленым цветом



пиперидин

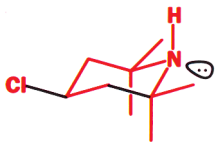


неподеленные пары, показанные зеленым цветом, параллельны аксиальным заместителям

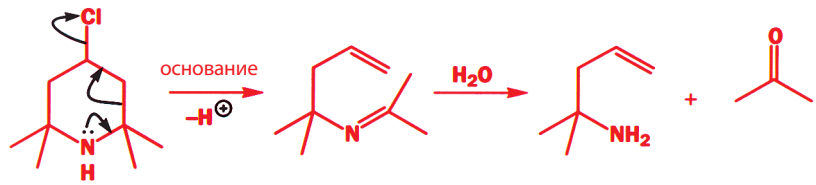
неподеленные пары, показаные черным цветом, параллельны связям C–C кольца

Мы показали неподеленные пары электронов зеленым или черным цветом в зависимости от их аксиальной или экваториальной ориентации. Вы также можете запомнить цветовые обозначения по-другому: неподеленные пары электронов черного цвета параллельны связям **C–C внутри кольца, а неподеленные** пары электронов зеленого цвета параллельны аксиальным связям C–H вне кольца. На примере этого замещенного тетрагидропирана можно иллюстрировать все сказанное выше. Обратите внимание, что расположенные рядом с гетероатомом связи с экваториальными заместителями не параллельны ни одной из неподеленных пар.

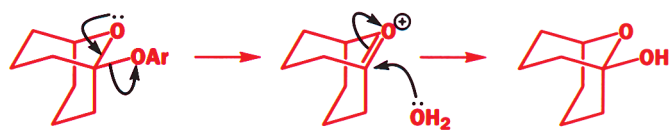
Почему это так важно? Как уже говорилось в гл. 38, перекрывание параллельных орбиталей – важнейшее условие реакции фрагментации. Ниже в качестве примера приведена хорошо идущая реакция фрагментации, но она происходит только тогда, когда неподеленная пара электронов атома азота расположена экваториально, потому что только экваториальная неподеленная пара электронов (показанная на схеме черным цветом) может перекрываться с разрыхляющей орбиталью разрывающейся связи C–C. Уходящий хлорид также должен располагаться экваториально.

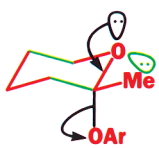


элиминирование может происходить только тогда, когда неподеленная пара расположена экваториально, т. е. параллельна связям, показанным черным цветом

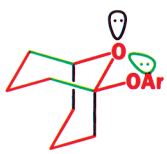


В данном примере трудностей не возникает, так как ввиду быстрой инверсии цикла всегда в равновесии присутствует достаточно молекул с нужным расположением неподеленных пар электронов и атомов хлора. Сравните с «фрагментацией» (на самом деле гидролизом) этого ацеталя, которая могла бы происходить по такому механизму.





очень быстрый гидролиз



ни одна из неподеленных пар не может перекрываться со связью уходящей группы

Однако если мы попробуем нарисовать конформацию неподеленной пары, то столкнемся с проблемой. Неподеленная пара электронов не может перекрываться с разрывающейся связью C–O и, следовательно, не может передавать электроны на σ*-орбиталь этой связи. Можно изобразить эту проблему по-другому: нарисовать в качестве интермедиата оксониевый ион, который должен быть крайне напряженным. Поэтому неудивительно, что гидролиз этого ацеталя происходит исключительно медленно по сравнению с аналогом, изображенным на полях, в котором перекрывание неподеленной пары электронов атома кислорода и σ*-орбитали C–O возможно. Скорость реакции этого ацеталя в 10^{10} раз выше.

Другие примеры, свидетельствующие о важности перекрывания между параллельными орбиталями, вы уже встречали ранее:

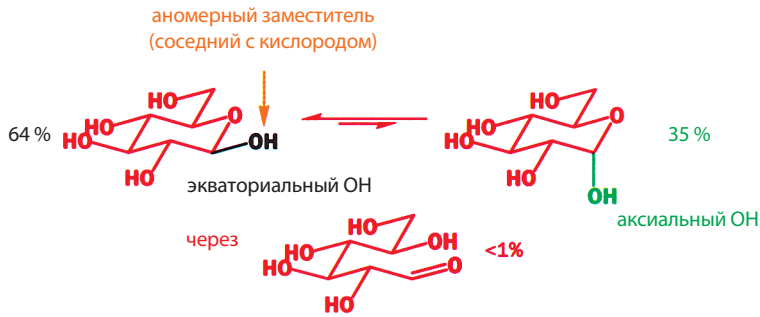
- E2-элиминирование (гл. 19, т. 2),
- константы спин-спинового взаимодействия в ЯМР (гл. 32, т. 2),
- реакции циклических молекул (гл. 33, т. 2),
- конформация переходного состояния Фелкина–Ана (гл. 34, т. 2).

Все вместе эти эффекты называют **стереоэлектронными эффектами**, поскольку они зависят от формы и ориентации орбиталей. Большинство приведенных примеров – это примеры влияния стереоэлектронных эффектов на реакционную способность; в следующем разделе мы увидим, как стереоэлектронные эффекты влияют на **конформации**.

Некоторые заместители в насыщенных гетероциклах предпочитают аксиальную ориентацию: аномерный эффект

Одним из наиболее важных классов насыщенных кислородсодержащих гетероциклов являются сахара. Глюкоза представляет собой циклический полуацеталь (или пентазамещенный тетрагидропиран), главная конформация которого приведена на схеме слева. Около 2/3 глюкозы в водном растворе существует в виде этого стереоизомера. Поскольку образование и разрыв полуацеталя является быстрым процессом, оставшаяся треть находится в конформации с аксиальным гидроксилом. Присутствует также менее 1 % открыто-цепной формы

■ Про полуацетальную форму глюкозы см. гл. 6, т. 1, с. 202.



На основании данных, изложенных в гл. 18 (т. 2), становится понятным, почему глюкоза предпочитает иметь все заместители в экваториальном положении. Для четырех из них нет выбора – либо все они экваториальны, либо все аксиальны, и переход возможен за счет инверсии цикла. А вот пятый заместитель, гидроксильная группа по соседству с кислородом в цикле (известная как **аномерный** гидроксил), может быть аксиальным или экваториальным за счет образования и разрыва полуацетальной связи, т. е. может менять свою **конфигурацию**. Достаточно неожиданно то, что не такое большое преимущество перед аксиальным изомером имеет изомер с экваториальным аномерным гидроксилом – всего лишь 2:1. Еще более удивительным выглядит тот факт, что для большинства производных глюкозы аномерный заместитель *предпочитает* быть аксиальным, а не экваториальным.

Этот эффект проявляется не только в случае глюкозы. Например, рассмотрим спектр ЯМР родственного хлорпроизводного (табл. 42.2). Для него

ЯМР циклических молекул обсуждался в гл. 32, здесь мы используем материал этой главы.

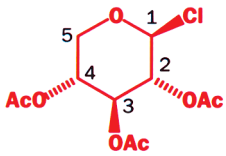
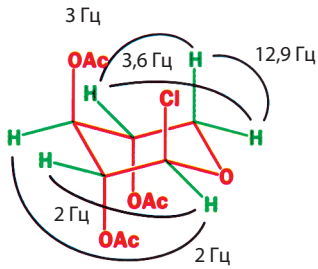


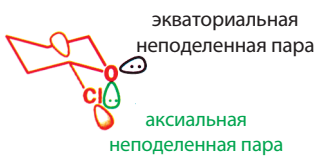
Таблица 42.2. Данные ЯМР ^{1}H для хлорпроизводного

δ, м. д.			*J*, Гц	
5,78	1H	t	2,0	H1
5,03	2H	m		H2, H3
4,86	1H	m		H4
4,37	1H	dd	12,9; 3,0	H5a
3,75	1H	ddd	12,9; 3,7; 0,6	H5b
2,10	9H	s		3 OAc

существуют две возможные конформации (обе показаны) (конфигурационные изменения отсутствуют, так как это не полуацеталь). Из данных ЯМР вы должны определить, в какой конформации существует это соединение.

Отправной точкой служит то, что константа аксиально-аксиального взаимодействия большая (>8 Гц) даже при наличии соседних электроноакцепторных групп, которые обычно уменьшают значения констант. Поэтому, если бы H1 располагался аксиально, для его взаимодействия с H2 мы бы ожидали большой константы. Однако это не так – эта константа равна всего лишь 2,0 Гц. Второе взаимодействие – это W-взаимодействие с H3, оно также равно 2,0 Гц (см. т. 1, с. 376). Мы знаем также, что константа, равная 12,9 Гц и одинаковая для обоих H5, должна быть геминальной (^2J) константой. Один из протонов H5 должен располагаться аксиально, однако оба имеют взаимодействие с H4 менее 4 Гц. Следовательно, H4 располагается не аксиально. Отсюда можно сделать вывод, что H1 и H4 (а также H2 и H3) являются экваториальными, поэтому соединение должно присутствовать в конформации со всеми аксиальными заместителями. Константа 0,6 Гц для протона H5b также представляется собой W-константу, поэтому H5b располагается экваториально, а H5a – аксиально.





неблагоприятное расположение для перекрывания с любой из неподеленных пар

• Аномерный эффект

В общем случае, в любом тетрагидропиране электроотрицательный заместитель в положении 2 предпочитает располагаться аксиально. Это явление известно как **аномерный эффект**.

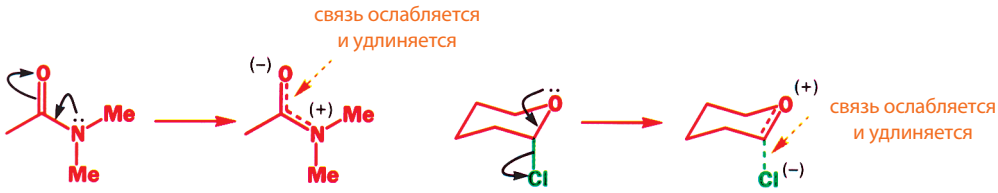
X – аксиальный более устойчив, чем X – экваториальный

В чем причина этого эффекта? Ведь эти данные противоречат тому, что мы знаем из гл. 18 о больших пространственных затруднениях, возникающих для аксиальных заместителей, что делает эту конформацию менее предпочтительной. Ответ опять кроется в стереоэлектронных эффектах. Напомним, в конце предыдущего раздела мы показали, что фрагментация и элиминирование требуют, чтобы орбитали были расположены параллельно.

Амиды более стабильны (менее активны), чем кетоны, потому что *p*-орбиталь атома азота и низколежащая π*-орбиталь C=O карбонильной группы расположены параллельно. Эти орбитали перекрываются, поэтому электронная плотность может смещаться от азота на связь C=O, ослабляя последнюю. Среди других доказательств этого взаимодействия – пониженное значение частоты валентных колебаний группы C=O амидов в ИК-спектрах. Связь C–X также обладает низколежащей разрыхляющей орбиталью σ*; это означает, что можно ожидать стабилизации молекулы, если соседний гетероатом может подавать электроны на эту орбиталь. Посмотрите на общую формулу тетрагидропирана с X = Cl; молекула будет более стабильной при перекрывании неподеленной пары электронов атома кислорода с σ*-орбиталью связи C–Cl.

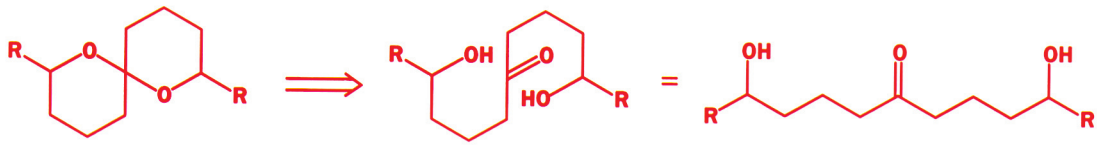
Однако это может происходить только при аксиальном расположении хлора! Вспомните, экваториальная неподеленная пара электронов атома кислорода параллельна связям в кольце, поэтому только аксиальная неподеленная пара может участвовать в стабилизации молекулы при аксиальном расположении хлора. Таким образом, только аксиальная конформация выигрывает энергию при стабилизации – это и есть причина аномерного эффекта.

Как можно представить такую стабилизацию? По аналогии со стабилизацией в амидах можно представить это с помощью изогнутых стрелок. Однако в случае гетероцикла это кажется неразумным – электронная плотность подается на разрыхляющую σ*-орбиталь связи C–Cl, из-за чего эта связь ослабляется. В пределе связь C – Cl должна разорваться и Cl^- уйти. Именно это происходит в ацеталях (см. с. 287), только аксиальный OAr может уходить по тем же причинам перекрывания с неподеленной парой электронов атома кислорода. В реальной структуре, о которой мы сейчас говорим, Cl остается в молекуле, но связь C – Cl слабее, и часть электронной плотности кислорода делокализована на Cl. Это подтверждается данными структурного анализа: соединения, проявляющие аномерный эффект, имеют более длинные (соответственно, более слабые) экзоциклические связи и более короткие (более прочные) связи C– O внутри цикла.



Аномерный эффект в других соединениях

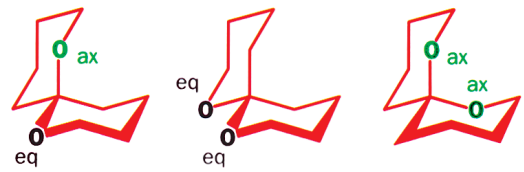
Теперь знания, полученные при рассмотрении аномерного эффекта, можно применить к «неожиданным» результатам. Феромоны многих фруктовых мух имеют спирокетальную структуру, изображенную далее без учета стереохимии. Вы можете представить, что этот спирокеталь (ацеталь кетона, составленный их двух циклов, которые соединены одним атомом углерода) можно получить из дигидроксикетона. Действительно, их часто так и синтезируют. Однако приведенное изображение не дает представления об их структуре, так как эти спирокетали имеет очень интересную стереохимию.



спирокетальная структура феромонов некоторых насекомых

Начнем с простейшего примера (R = H, феромон оливковой мухи). Если вы нарисуете один цикл в конформации кресла, то второй может присоединиться тремя путями. Если вам кажется, что все три соединения одинаковы, попробуйте посмотреть на ориентацию каждой связи C–O относительно соседнего цикла. Получится, что каждая связь **C–O может быть аксиальной или экваториальной**, всего три возможных расположения (три конформации).

▶
Это соединение хирально, хотя и не содержит хиральных центров – ни одна из конформаций не имеет плоскости симметрии



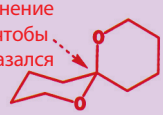
Без учета аномерного эффекта трудно предсказать, какая из конформаций предпочтительна, поэтому можно ожидать образования смеси. Однако ЯМР показывает, что это соединение существует исключительно в виде одной конформации – последней на схеме, в которой атомы кислорода расположены аксиально по отношению к обоим циклам. Только в этой конформации обе связи C–O выигрывают от аномерного эффекта – это часто называют **двойным аномерным эффектом**.

экваториальные неподеленные пары электронов не могут взаимодействовать

«зеленая» пара подает электроны на «зеленую» σ*, а «оранжевая» пара – на «оранжевую» σ*

▶
При изображении этих спироциклических ацеталей существует возможность потерять важную стереохимическую информацию, если циклы изображены неудачно. Спиро-атом углерода не следует помещать в «острие» цикла (любого), иначе второй цикл будет казаться плоским.

не рисуйте соединение через «острие», чтобы второй цикл не казался плоским



бесполезное изображение

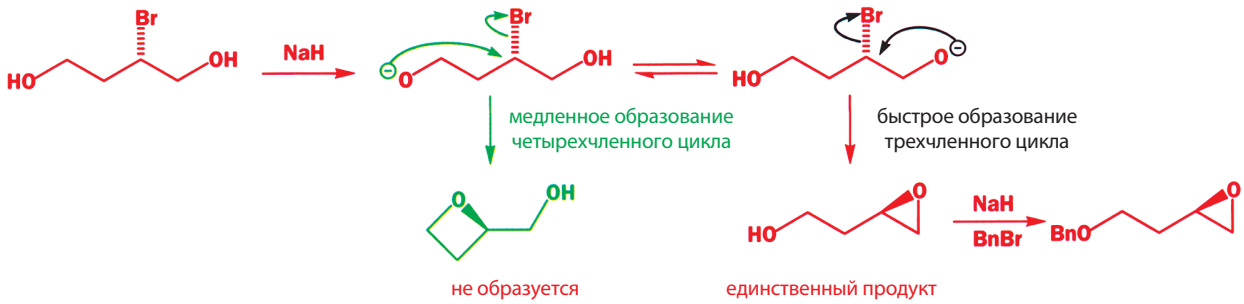
Еще более интересная картина наблюдается в случае спирокеталей, имеющих заместители. Например, феромон *Epeolus crucifer* имеет одну метильную группу при центре с *S*-конфигурацией. Центральный атом спирокеталя теперь является хиральным центром и также существует в единственной конфигурации. Возможна только одна конформация, в которой метильная группа расположена экваториально, а два кислорода – аксиально. Именно эта конформация определяет конфигурацию спирокеталя. Образуется только один диастереомер, в котором метильная группа контролирует спиро-центр.

Me расположен экваториально: единственная наблюдаемая конфигурация кеталя и конформация молекулы

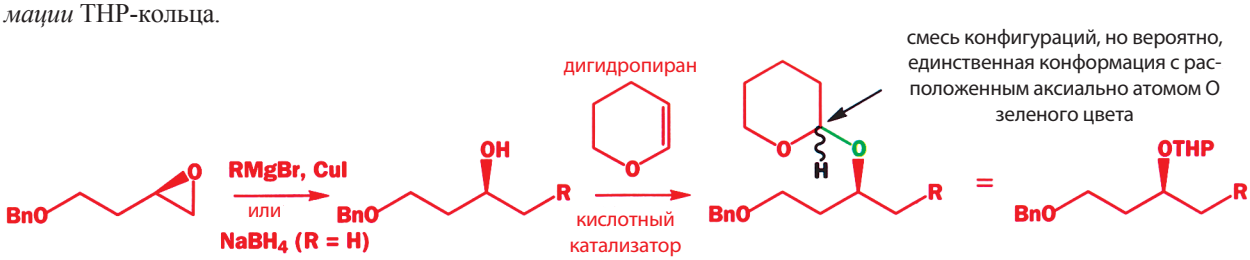
Тот факт, что заместитель в кольце контролирует конформацию спирокетального центра, означает, что нет необходимости заботиться об этом центре в ходе синтеза. Это возможно при условии, что спирокеталь имеет двойную аномерную стабилизацию и что каждый заместитель расположен экваториально. Далее показан недавний (1997 г.) синтез единственного энантиомера феромона насекомых из бромдиола – производного аспарагиновой кислоты. Синтез включает получение кислородсодержащих гетероциклов трех разных размеров.

▪
Больше информации об асимметрическом синтезе, включая примеры феромонов, приведено в гл. 45. Защитные группы, используемые в синтезе, описаны в гл. 24, а алкилирование азаенолятов – в гл. 26.

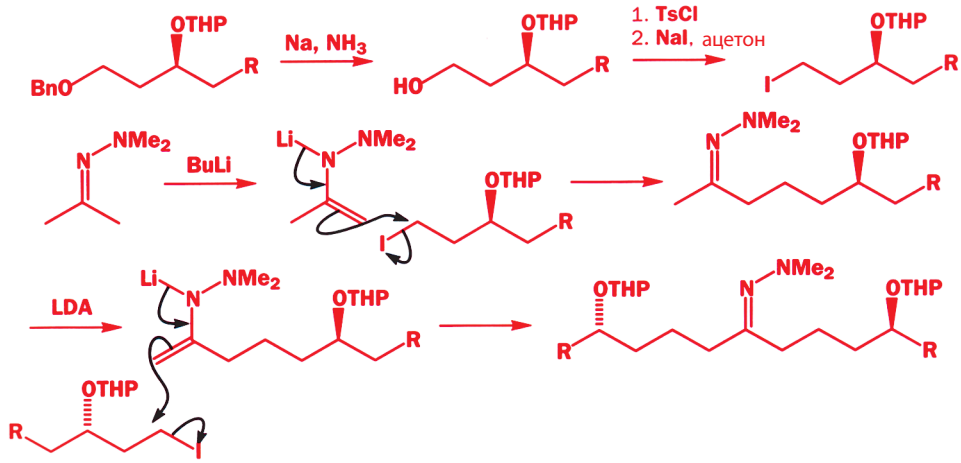
Диол превращают в эпоксид по внутримолекулярной реакции S_N2, что приводит к обращению конфигурации. В зависимости от того, какой из гидроксилов атакует, могут получаться два разных цикла. Однако трехчленный цикл образуется намного быстрее, поэтому оксетана в реакции не обнаружено. Далее оставшуюся гидроксильную группу защищают образованием бензилового эфира.



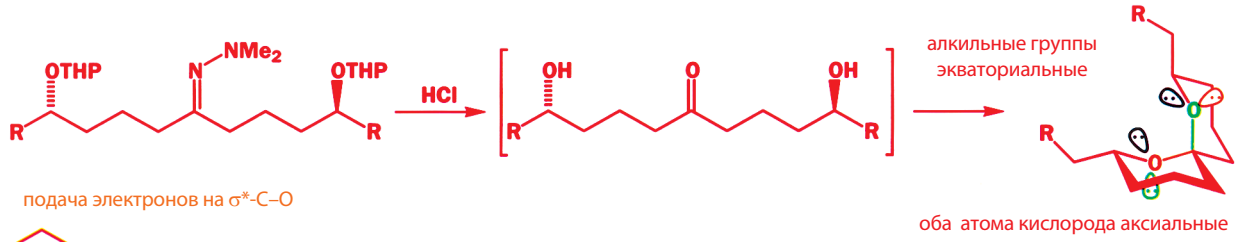
Эпоксид раскрывают действием либо медьсодержащего реагента (RMgBr + CuI), либо $NaBH_4$, и получающийся спирт необходимо защитить. Хорошим, а в данном случае и лучшим выбором является группа THP (тетрагидропиран), который получают присоединением спирта к дигидропирану в присутствии кислоты. Проблема использования THP-защиты состоит в том, что появляется новый хиральный центр, стереохимию которого мы не можем контролировать. Мы можем ожидать смеси (*R*)- и (*S*)-конфигураций при этом центре. Тем не менее для вас не должно быть проблем в предсказании *конформации* THP-кольца.



Теперь можно снять бензильную защиту, а затем заместить гидроксильную группу на иод, используя тозилат. Этот иодид является алкилирующим агентом и используется для двух последовательных алкилирований гидразона азаенолята.

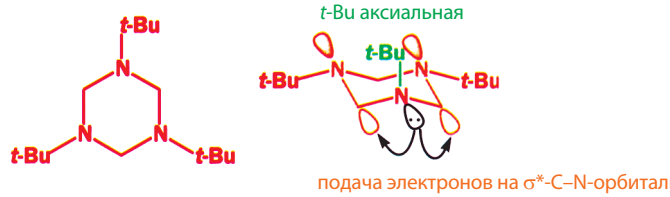


Продуктом реакции является гидразон, который необходимо гидролизовать в кетон с помощью 1 M HCl. В этих условиях снимается также THP-защита и происходит циклизация в спирокеталь. Последний образуется с полным контролем стереохимии – единственный диастереомер, в котором алкильные группы расположены экваториально, а оба атома кислорода – аксиально.

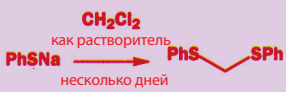


Помните, что ключевым требованием проявления аномерного эффекта является наличие гетероатома с неподеленной парой электронов (обычно O, N, S) по соседству с правильно ориентированной низколежащей разрыхляющей орбиталью – обычно σ*-C–X (где X = галоген или O). Связь C–X не обязательно должна находиться вне цикла. Например, гетероцикл слева на полях предпочитает иметь R аксиальным, так чтобы неподеленная пара электронов атома азота была экваториальной. Тогда она параллельна связям в кольце, в том числе связи C–O, что и приводит к стабилизации данной конформации за счет взаимодействия неподеленной пары электронов атома азота с σ*-орбиталью связи C–O.

Для приведенного ниже 1,3,5-триазина трудно требовать расположения всех *трет*-бутильных групп аксиально (слишком велики стерические затруднения), но одна из них может быть аксиальной, так как при этом неподеленная пара электронов атома азота взаимодействует с двумя σ*-орбиталями связей C–N кольца.



► Дихлорметан может реагировать как электрофил, но для этого требуются сильные нуклеофилы и длительное время реакции.



Родственные эффекты в других системах

• Любая конформация, в которой неподеленная пара электронов антиперипланарна низколежащей разрыхляющей орбитали, стабилизирована стереоэлектронным взаимодействием.

Стереоэлектронные взаимодействия между занятыми и свободными орбиталями стабилизируют некоторые конформации не только в шестичленных циклах. Стереоэлектронные эффекты контролируют конформации многих типов молекул. Мы рассмотрим три примера обычных молекул, которые стабилизированы стереоэлектронными эффектами, – в двух случаях стабилизация характерна только для одной конформации. Мы используем стереоэлектронные эффекты для объяснения результатов, которые иначе можно было бы считать неожиданными.

Начнем с простого соединения – дихлорметана, который обладает только одной конформацией, поскольку в нем отсутствует возможность вращения вокруг связи. Возможно, вас удивляет тот факт, что хлористый метил (хлорметан) является активным электрофилом и легко вступает в реакции замещения, а дихлорметан настолько пассивен, что может быть растворителем для проведения реакций замещения в других алкилгалогенидах. Можно считать это проявлением стерического эффекта: действительно, Cl больше H. Однако CH_2Cl_2 также менее активен как электрофил, чем этилхлорид или пропилхлорид; следовательно, должно быть еще какое-то объяснение этой пассивности. А именно, дихлорметан выигрывает от «постоянного аномерного эффекта». Одна неподеленная пара электронов каждого атома хлора всегда находится в антиперипланарном положении по отношению к другой связи C–Cl, поэтому всегда осуществляется двойная стабилизация.

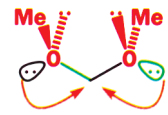
дихлорметан

постоянная подача электронов на σ*-орбиталь C–Cl

зигзагообразная конформация простого ацеталя

низшая по энергии конформация пентана

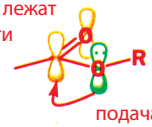
В число наиболее распространенных классов ациклических соединений, в которых проявляется стереоэлектронный контроль конформации, входят ацетали. В качестве примера возьмем ацеталь, полученный из формальдегида и метанола: какова его преимущественная конформация? Естественно предположить, что это зигзагообразная «вытянутая» конформация, в которой все группы полностью антиперипланарны по отношению друг к другу – аналогичная самой устойчивой конформации пентана.



гош-конформация позволяет подавать электроны на σ*-орбиталь

Проблема заключается в том, что в этой конформации ни одна из неподеленных пар электронов атомов кислорода не имеет возможности передавать электроны на σ*-орбиталь связи C–O. И хотя наличие антиперипланарных связей ведет к понижению стерических взаимодействий, с электронной точки зрения молекула предпочитает поместить неподеленные пары в антиперипланарное положение по отношению к связям C–O. При этом связи оказываются в гош-положении (синклинальном) по отношению друг к другу. Этот факт известен как **гош-эффект**, хотя на самом деле это просто другой путь, по которому стереоэлектронные факторы, ответственные за аномерные эффекты, проявляются в ациклических системах.

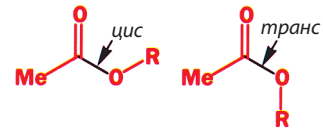
все показанные связи лежат в одной плоскости



подача электронов от неподеленной пары кислорода на π*-орбиталь делает сложный эфир плоским

Теперь рассмотрим пример знакомого соединения, о котором вы скорее всего никогда не задумывались. Вы хорошо знаете, что амиды планарны, обладают частично кратной связью C–N, а в третичных амидах одна из групп в *цис*-положении по отношению к кислороду, а другая – в *транс*-положении. Что известно в этом смысле о сложных эфирах? Эфиры менее реакционноспособны по сравнению с хлорангидридами из-за передачи электронной плотности с *p*-орбитали кислорода на карбонильную π*-орбиталь. Поэтому мы должны ожидать, что сложные эфиры также будут плоскими, что и наблюдается. Однако для эфиров возможны две планарные конформации: в одной группа R имеет *цис*-положение по отношению к кислороду, а в другой – *транс*-положение. Какая из них является преимущественной?

▪ Мы обсуждали в гл. 7 (т. 1, с. 232), как это связано с ДМФА.



цис относительно C–O

в этой конформации возможна дополнительная стабилизация, так как вторая неподеленная пара кислорода подает электроны на σ*-орбиталь связи C–O

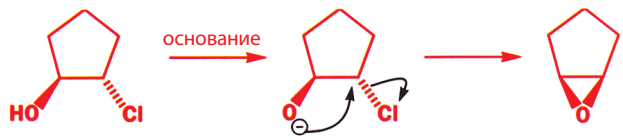
транс относительно C–O

в этой конформации невозможна дополнительная стабилизация; вторая неподеленная пара кислорода не может подавать электроны на σ*-орбиталь связи C–O

Две конформации этилацетата показаны на предыдущей странице. Когда этильная группа (R) и атом O находятся в *цис*-положении, не только одна неподеленная пара электронов атома кислорода взаимодействует с π*-орбиталью связи C=O, но и вторая способна передавать электроны на σ*-орбиталь связи C=O. Это не может быть, когда Et и O в *транс*-положении – они не антиперипланарны. *цис*-Конформация сложных эфиров оказывается преимущественной даже в случае формиатов, где алкильная группа располагается в стерически более перегруженном положении.

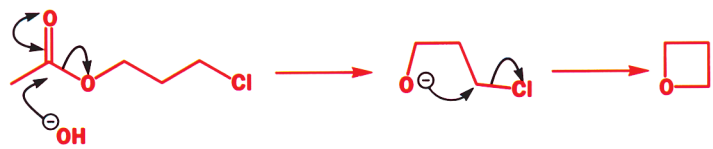
Получение гетероциклов: реакции замыкания циклов

Выше мы обсудили структуры насыщенных гетероциклов, особенно в связи со стереоэлектронными эффектами, а также рассмотрели некоторые реакции этих соединений. Теперь обсудим методы синтеза насыщенных гетероциклов. До сих пор наиболее важным методом их синтеза являются **реакции замыкания циклов**, так как мы можем использовать гетероатом как нуклеофил во внутримолекулярных реакциях замещения или присоединения. Реакции замыкания циклов представляют собой процессы, обратные реакциям раскрытия циклов, которые мы обсуждали в данной главе. Поэтому мы начнем с реакции образования эпоксидов, одинаково хорошо работающей в обоих направлениях. Вы хорошо знаете, что эпоксид можно получить из алкена действием *m*-CPBA. Но мы уже видели примеры получения эпоксидов в реакциях внутримолекулярного замещения, например:

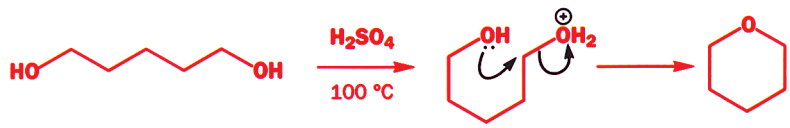


Аналогичный метод можно применять для получения циклических эфиров большего размера. Например, оксетан можно легко синтезировать добавлением 3-хлорпропилацетата к горячему раствору гидроксида калия.

Первой стадией реакции является гидролиз сложного эфира. Образующийся алкоксид подвергается внутримолекулярному замещению с образованием оксетана.



Тетрагидропиран был получен еще в 1890 г. в реакции замыкания цикла при нагревании смеси пентан-1,5-диола и серной кислоты.

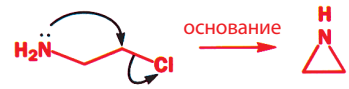


▶ Некоторые эфиры, например лактоны, не могут находиться в *цис*-конформации по пространственным причинам. Поэтому лактоны обладают большей реакционной способностью, чем обычные сложные эфиры. Во многих реакциях лактоны ведут себя подобно кетонам, например легко восстанавливаются действием $NaBH_4$.

транс-расположение зафиксировано циклом

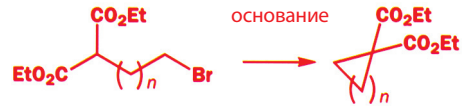
▪ Эпоксидирование с помощью *m*-CPBA рассматривалось в гл. 19 и 33 (т. 2). В гл. 33 мы видели, что раскрытие эпоксидов, конденсированных с шестичленными циклами, контролируется конформационными факторами – это тесно связано с обсуждением в этом разделе.

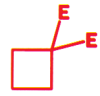
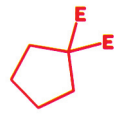
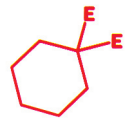
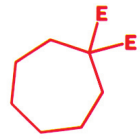
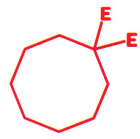
Все эти реакции относятся к реакциям замещения, поэтому неудивительно, что и азотсодержащие гетероциклы могут быть получены аналогично. Например, азиридин был впервые синтезирован в 1888 г. из 2-хлорэтиламина.



Этот метод хорошо работает в случае образования трех-, пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов, но неприменим к четырехчленным аналогам. В действительности четырехчленные циклы всегда получаются хуже остальных. Для иллюстрации в табл. 42.3 прведены относительные скорости (относительно образования шестичленного цикла) циклизации бромаминов в насыщенные гетероциклы с числом атомов от 3 до 7.

Таблица 42.3. Скорости реакций замыкания циклов



Размер цикла	Продукт	Относительная скорость[a]	Продукт реакции[б]	Относительная скорость[a]	Оценка реакции
3		0,07			С умеренной скоростью
4		0,001		0,58	Медленная
5		100		833	Очень быстрая
6		1		1	Быстрая
7		0,002		0,0087	Медленная
8				0,00015	Очень медленная

[a] Относительно скорости образования шестичленного цикла, принимаемой за 1.
[б] E = CO_2Et.

Возможно, первое, что удивит вас в этой таблице, это цифры в третьей колонке, которые как будто созданы генератором случайных чисел! Кажется, в них нет никакого смысла, нет даже разумной закономерности. Попробуем убедить вас в том, что эти цифры что-то значат. В табл. 42.3 в последующих двух колонках приведены относительные скорости совершенно другой реакции замыкания цикла – внутримолекулярного алкилирования замещенного малоната с образованием карбоциклов размером от 4 до 8. В данном случае это даже не реакция получения гетероциклов. Несмотря на то что цифры значительно различаются в этих двух случаях, верхние и нижние значения настолько похожи, что удается качественно оценить скорости этих реакций (последняя колонка). Приблизительная (но только приблизительная, поскольку она не работает для всех случаев!) последовательность скоростей образования циклов приведена ниже.

• Оценка скоростей образования насыщенных циклов

5 > 6 > 3 > 7 > 4 > 8 – 10

▪ Вспомните определения малых, обычных, средних и больших циклов, а также те виды напряжений, которые для них известны (т. 2, с. 17–19). Проблемы больших циклов мы обсудим позднее.

Мы отметили цифры цветом, чтобы показать, что этот кажущийся нелогичным порядок цифр на самом деле является результатом наложения двух закономерностей. Если исходить из пятичленного цикла, то по ходу движения от обычных к средним циклам скорость образования постоянно падает. Малые циклы (трех- и четырехчленные) попадают в последовательность после шестичленных.

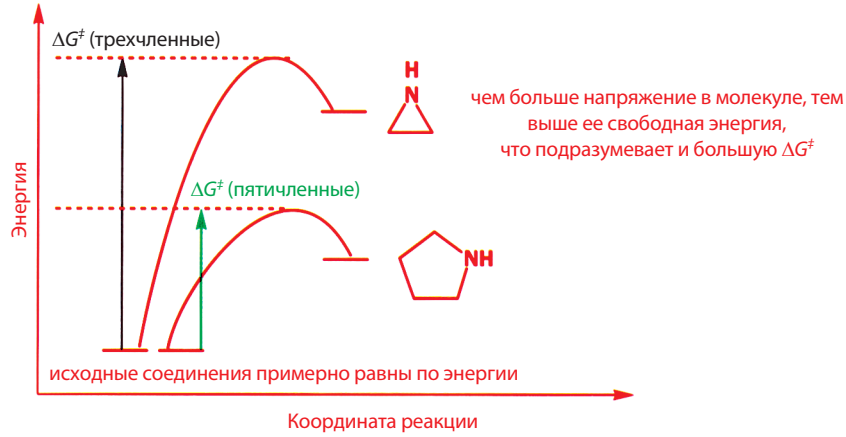


Рис. 42.1. Энергетические профили реакций замыкания циклов.

Эти две закономерности обсусловлены двумя факторами. Во-первых, малые циклы образуются медленно, так как этот процесс создает напряжение цикла, которое проявляется уже в переходном состоянии, повышая его энергию и замедляя реакцию (рис. 42.1). Значение $\Delta G^{\ddagger}$ очень велико для трехчленного цикла (по причине напряжения), но уменьшается по мере увеличения размера цикла. Это позволяет объяснить тот факт, что трех- и четырехчленные циклы не укладываются в общую закономерность.

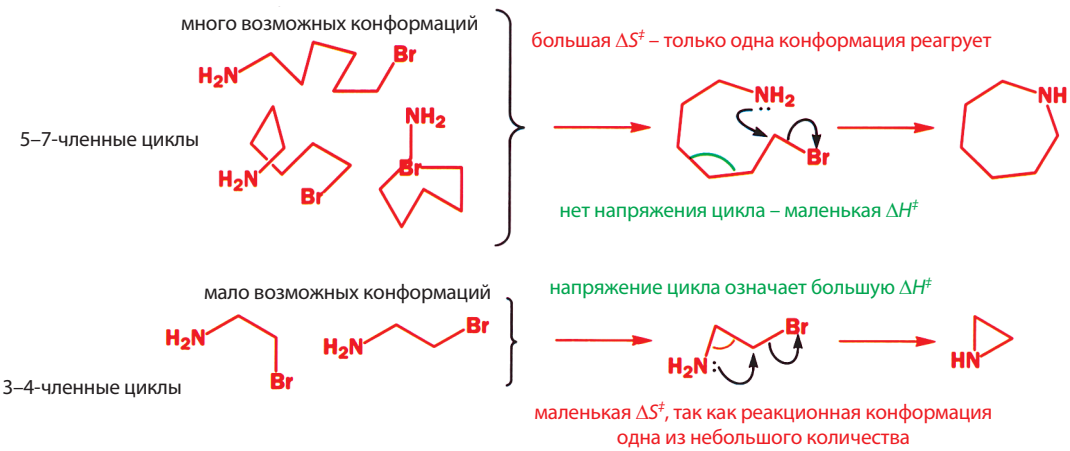
Во-вторых, если бы скорость реакции зависела просто от напряжения цикла в продукте реакции, то самой медленной была бы реакция образования трехчленного цикла, а образование шестичленного (который по существу свободен от напряжения) было бы самым быстрым процессом. Фактически четырехчленные циклы образуются медленнее трехчленных, а пятичлен-

ные – быстрее шестичленных. Чтобы объяснить это, необходимо вспомнить уравнение, приведенное в гл. 13:

$$\Delta G^{\ddagger} = \Delta H^{\ddagger} - T\Delta S^{\ddagger}$$

Активационный барьер реакций ($\Delta G^{\ddagger}$) складывается из двух частей: энтальпии активации ($\Delta H^{\ddagger}$), которая характеризует энергию, требуемую для сближения атомов против напряжения и сил отталкивания, и энтропии активации $\Delta S^{\ddagger}$, которая характеризует легкость образования упорядоченного переходного состояния из случайным образом извивающихся и вращающихся молекул.

$\Delta G^{\ddagger}$ для образования трех- и четырехчленных циклов является большой величиной по причине большой $\Delta H^{\ddagger}$: требуется много энергии для сгибания молекулы в напряженную конформацию малого цикла. $\Delta H^{\ddagger}$ для пяти-, шести- и семичленных циклов меньше – это количественное отражение фактора «напряжения цикла», который мы только что ввели. Второй фактор зависит от $\Delta S^{\ddagger}$ – какое упорядочение необходимо осуществить, чтобы молекула вступила в реакцию. Рассуждайте таким образом: длинная цепь имеет большую разупорядоченность, поэтому сближение концов цепи означает потерю значительного количества степеней свободы. Следовательно, для образования средних и больших циклов $\Delta S^{\ddagger}$ должна быть большой отрицательной величиной, что приводит к большому $\Delta G^{\ddagger}$ и замедлению реакции. В то же время, в случае трехчленных циклов реагирующие атомы уже находятся очень близко друг к другу, поэтому почти никакого упорядочения не нужно для проведения циклизации. Достаточно вращения вокруг одной связи, чтобы перевести аминогруппу в идеальную позицию для атаки на σ*-орбиталь связи C–Br. Для трехчленных циклов $\Delta S^{\ddagger}$ очень мала, а $\Delta H^{\ddagger}$ очень велика, поэтому вклад члена $T\Delta S^{\ddagger}$ мал и циклизация проходит относительно быстро. Для четырехчленных циклов неблагоприятны оба фактора. Образование четырехчленного цикла привносит значительное напряжение ($\Delta H^{\ddagger}$) и требует упорядочения ($\Delta S^{\ddagger}$) молекулы для реакции. В результате такие циклы образуются очень медленно.



Эти результаты суммированы ниже.

• Образование циклов

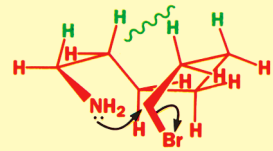
- Трехчленные циклы образуются быстро – продукт обладает напряжением, поэтому $\Delta H^{\ddagger}$ большая, но при этом существует компенсация, поскольку реагирующие атомы расположены так близко, как это возможно в свободно вращающейся цепи.

- Четырехчленные циклы образуются медленно – продукты реакции также существенно напряжены, но реагирующие атомы уже не в самой выгодной позиции, т. е. компенсации нет.
- Образование пятичленных циклов обычно происходит наиболее быстро. Значительно меньшее напряжение, при этом реагирующие концы молекулы все еще достаточно близки.
- При образовании шестичленных циклов нет проблем с напряжением, но концы цепи достаточно далеко.
- Семичленные и высшие циклы образуются медленнее вследствие увеличения $\Delta S^{\ddagger}$.

Средние и большие циклы

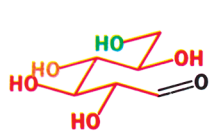
Для циклов с числом членов больше семи скорости образования остаются низкими, но слегка увеличиваются в случае 10- и 11-членных циклов. Существует группа «средних циклов» (8–13), которые испытывают различные виды напряжений, что видно из рис. 18.4 (т. 2 с. 16), в особенности трансаннулярные взаимодействия – отталкивание атомов H внутри цикла. Наибольшие напряжения этого вида характерны для 8- и 9-членных циклов, а начиная с 10- или 11-членных циклов они убывают. Для циклов с числом членов 14 и выше не наблюдается трансаннулярных напряжений, скорость реакции замыкания цикла остается постоянной на уровне 7-членных циклов. Скорости замыкания циклов с числом атомов 14 и выше существенно не отличаются от скоростей реакций ациклических аналогов. Обычно для получения макроцикла приходится применять большие разбавления, чтобы уменьшить образование продуктов конкурирующих межмолекулярных реакций.

трансаннулярные взаимодействия затрудняют образование среднего цикла

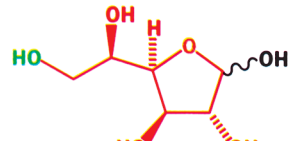


Термодинамический контроль

Мы обсудили скорости образования циклов, т. е. кинетический аспект проблемы. Однако многие реакции образования циклов проходят под термодинамическим, а не под кинетическим контролем. Например, мы уже видели, что глюкоза в растворе существует как шестичленный цикл. Глюкоза может образовывать и пятичленный цикл, но он оказывается менее стабильным несмотря на большую скорость образования. По термодинамическим причинам глюкоза не образует семичленного цикла, хотя мы можем его нарисовать.

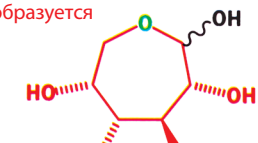


открытая форма глюкозы



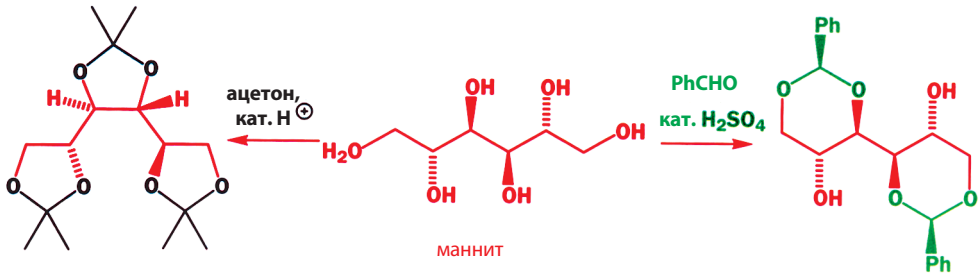
циклизация гидроксила, показанного оранжевым цветом, дает пятичленный цикл

ни одна из этих форм не образуется



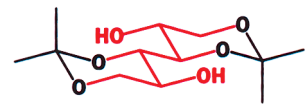
циклизация гидроксила, показанного зеленым цветом, дает семичленный цикл

В химии углеводов термодинамический контроль исключительно важен, так как позволяет контролировать размер цикла при селективной защите гидроксильных групп. Сравните две приведенные ниже реакции. Обе дают ацетали из одного исходного соединения, маннита.



Не надо беспокоиться об изображении молекулы продукта – стереохимия не изменилась. Важный момент заключается в том, что ацетон реагирует с маннитом с образованием трех пятичленных ацеталей (диоксоланов), а бензальдегид дает только шестичленные ацетали. Это довольно обычный результат: если есть выбор, то ацетон реагирует с 1,2-диолами, образуя пятичленные циклы, а альдегиды предпочитают реагировать с 1,3-диолами с образованием шестичленных циклов. Нарисованные на полях конформационные диаграммы позволяют объяснить эти факты. Все заместители экваториальны, структура достаточно стабильна. Теперь представьте, что получится, если ацетон образовал бы шестичленный цикл: тогда одна из метильных групп будет располагаться аксиально, что приведет к менее стабильному изомеру.

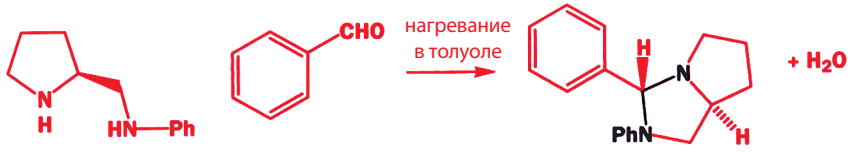
все заместители экваториальны



в случае ацетона получаются аксиальные метильные группы

Аминали (азотные аналоги ацеталей) представляют другой класс насыщенных гетероциклов, которые образуются очень легко в условиях термодинамического контроля. Их обычно получают нагреванием 1,2-диамина с альдегидом в толуоле. Здесь нет необходимости использовать кислотный катализ, так как амины очень нуклеофильны. Таким способом можно получать хиральные производные ахиральных альдегидов. В приведенном ниже примере диамин получен из аминокислоты пролина. Этот аминаль имеет новый хиральный центр и существует в виде одного диастереомера, так как фенильная группа предпочитает располагаться с *экзо*-стороны бициклической системы (гл. 33, т. 2).

▪ Это еще один пример использования термодинамического контроля для селективной защиты.



1,2-диамин

аминальная функциональная группа

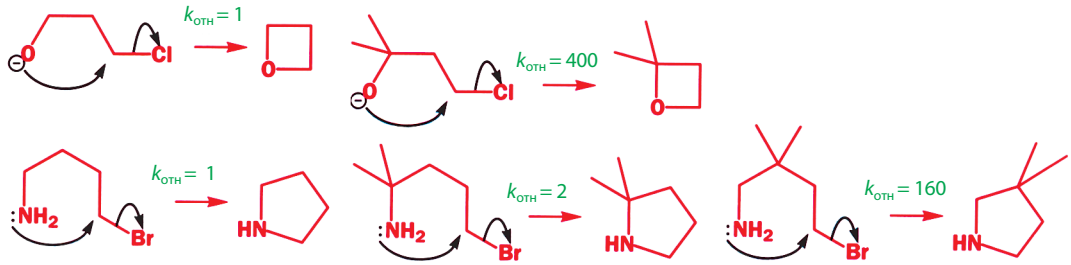
▪ Не трудно написать механизм этой реакции – он почти такой же, как и для образования ацеталей. Но здесь нет кислотного катализа и поэтому нет необходимости протонировать карбонильную группу перед атакой амином.

Кипячением в толуоле удаляется вода в виде азеотропа (см. т. 1, с. 475), но аминаль образуется настолько быстро, что даже если проводить эту реакцию в холодном дихлорметане, с которым вода не смешивается, то раствор становится мутным из-за появления капелек воды!

Как уменьшить $\Delta S^{\ddagger}$ – эффект Торпа–Ингольда

Сравните приведенные относительные скорости образования эпоксидов. Второй эпоксид, на первый взгляд, испытывает значительные стерические трудности, но образуется в 10 000 раз быстрее!

Присоединение заместителей в других реакциях образования циклов также ускоряет их, например в случае оксетанов и пирролидинов.

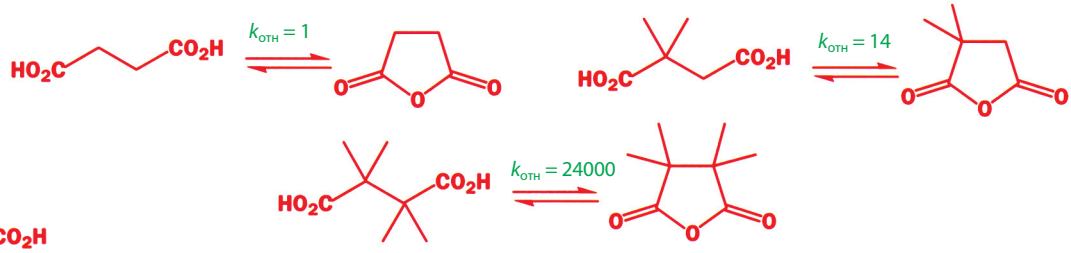


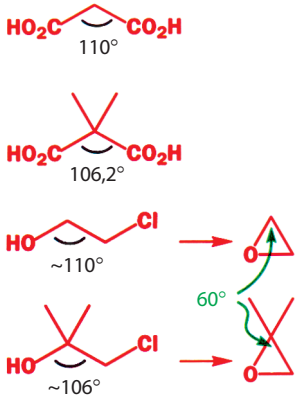
Этот эффект носит достаточно общий характер и известен как **эффект Торпа–Ингольда, названный так** по именам химиков, заметивших его в 1915 г.

• Эффект Торпа–Ингольда

Эффект Торпа–Ингольда – увеличение скорости реакции или константы равновесия образования цикла при введении заместителя в кольцо.

Как было сказано выше, дополнительный заместитель может влиять не только на скорость образования. Ниже приведены относительные константы равновесия для образования ангидридов 1,4-дикарбоновых кислот (незамещенная кислота носит название янтарной, и для нее значение $k_{отн}$ образования янтарного ангидрида принято за единицу). Чем больше заместителей, тем больше равновесие смещается в сторону циклического продукта. Эффект Торпа–Ингольда – и кинетическое, и термодинамическое явление.



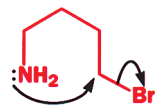


Теперь объясним, почему так происходит. Объяснение состоит из двух частей, каждая из них может быть главной в зависимости от того, какой цикл образуется. Первое объяснение более применимо к образованию малых циклов, как в первом из приведенных выше примеров. При изучении валентных углов в цепи из атомов углерода вы ожидаете значений, близких к тетраэдрическому (109,5°). В кристаллической структуре 1,3-дикарбоновой кислоты (формула на полях) валентный угол C–C–C=110°. Теперь введем заместители в цепь. Они отталкивают уже имеющиеся атомы углерода и заставляют их располагаться ближе друг к другу, что означает уменьшение валентного угла. Рентгеноструктурный анализ показывает, что введение двух метильных групп в 1,3-дикарбоновую кислоту уменьшает этот угол на 4°.

Можно полагать, что то же самое верно и в случае спиртов, служащих исходными соединениями в синтезе эпоксидов. Мы не можем измерить эти углы непосредственно, потому что эти соединения не кристаллизуются. Рассмотрим, что происходит, когда два этих спирта образуют эпоксиды. Валентный угол становится равным 60°, что для первого спирта означает напряжение в 50°, однако для второго это значение меньше, около 46°. Искажая структуру исходного соединения, метильные группы делают его более реакционноспособным.

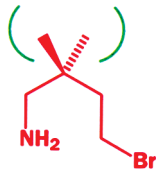
Первое объяснение работает только для малых циклов. Для больших циклов необходимо второе объяснение с использованием энтропии. В качестве примера рассмотрим образование пирролидина. Мы уже объясняли влияние энтропии активации ($\Delta S^{\ddagger}$) на скорость реакции образования цикла – для больших циклов происходит большая потеря энтропии в переходном состоянии, что ведет к менее выгодным $\Delta G^{\ddagger}$.

самая низкоэнергетическая конформация – возможно множество других, большая ΔS^{0}

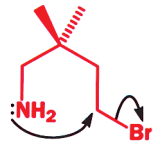


очень большое отрицательное значение $\Delta S^{\ddagger}$ при достижении переходного состояния

Когда соединение имеет много заместителей, оно обладает меньшей энтропией. Большое число заместителей означает, что многие конформации становятся невыгодными – скобки зеленого цвета на схеме на рисунке показывают области, где метильные группы затрудняют вращение заместителей с N и Br. Из оставшихся нескольких выгодных конформаций некоторые оказываются близкими к конформации переходного состояния. Поэтому движение системы от исходного к переходному состоянию связано с небольшой потерей энтропии: $\Delta S^{\ddagger}$ отрицательна, но меньше по абсолютной величине, следовательно, $\Delta G^{\ddagger}$ ($= \Delta H^{\ddagger} - T\Delta S^{\ddagger}$) уменьшается, и цикл образуется быстрее.



всего несколько конформаций, маленькая ΔS^{o}

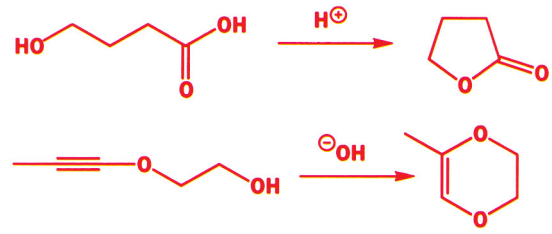


$\Delta S^{\ddagger}$ отрицательна, но меньше по абсолютной величине

При использовании аналогичного подхода для ΔS^{o} всей реакции (разница в энтропиях исходных соединений и продуктов реакции) можно показать, что большее количество заместителей благоприятствует замыканию цикла в термодинамических условиях.

Правила Болдуина

Почти все рассмотренные до сих пор реакции были реакциями замещения, в которых один конец молекулы реагировал как нуклеофил, замещая уходящую группу на другом конце. Мы рассматривали только такой тип замыканий циклов, чтобы аргументированно сравнивать циклы разного размера. Однако возможны и другие пути получения насыщенных гетероциклов, например путем внутримолекулярного замещения у карбонильной группы, как в приведенном далее примере реакции лактонизации, или с помощью внутримолекулярного присоединения к алкинам.

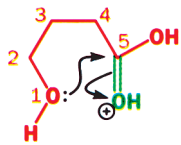


■ Оксианионы легко присоединяются к алкинам (гл. 31, т. 2, с. 474).

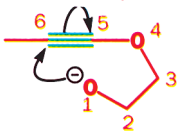
Реакции циклизации можно классифицировать по простой системе, включающей следующие факторы: 1) размер образующегося цикла; 2) положение разрывающейся при циклизации связи, т. е. остается ли она внутри (*эндо*) или снаружи (*экзо*) цикла; 3) тип атома углерода, атакуемый нуклеофилом: *sp* (дигональный), sp^2 (тригональный) или sp^3 (тетраэдрический).

Такая система позволяет подразделить представленные примеры реакций на следующие классы.

3-*экзо*-*тет*



5-*экзо*-*триг*



6-*эндо*-*диг*

1. Образуется трехчленный цикл; разрывающаяся связь (**C–Br) остается снаружи** нового цикла (*экзо*); несущий Br атом C является тетраэдрическим (*тет*).
2. Образуется пятичленный цикл; разрывающаяся C=O связь остается вне цикла (*экзо*); нуклеофил атакует тригональный (*триг*) карбонильный атом C.
3. Образуется шестичленный цикл; разрывающаяся C–C связь остается внутри нового цикла (*эндо*); атаке подвергается дигональный (*диг*) атом C алкина.

Классификация реакций циклизации важна не потому, что мы хотим непременно все классифицировать, а потому что эти правила помогают понять, будеть ли осуществляться та или иная реакция. Не все циклизации осуществимы, даже если на бумаге они выглядят идеально! Указания, которые описывают возможность протекания реакций циклизации, известны как **правила Болдуина**. Они не являются правилами в смысле правил Вудворда–Хоффмана, а лишь обобщают экспериментальный материал, основанный на ряде стереоэлектронных посылок. Для того чтобы показать эти отличия, используют термины «выгодный» и «невыгодный» вместо «разрешенный» и «запрещенный». Мы будем рассматривать эти правила последовательно, а в конце раздела приведем сводную таблицу, суммирующую эти данные.

Первое правило не вызывает нашего удивления, так как мы говорили об этих реакциях на протяжении большей части данной главы.

■ Профессор Сэр Джек Болдуин сейчас работает в Оксфорде. Он опубликовал свои правила в 1976 г., когда работал в Массачусетском технологическом институте. Он интенсивно изучал биосинтез (пути синтеза молекул живыми организмами), особенно в области пенициллинов, и применил многие биосинтетические идеи к решению задач обычного лабораторного синтеза.

● Все *экзо*-*тет*-циклизации выгодны.

И аналогично (вы можете найти множество примеров)

► В этом состоит принципиальная разница. Правила Вудворда–Хоффмана (гл. 35 и 36) были выведены из теории, а затем появлялись примеры, их подтверждающие. Эти правила не нарушаются – реакция, не подчиняющаяся правилам Вудворда–Хоффмана, обходит их просто потому, что следует по другому механизму. Правила Болдуина были сформулированы на основе эксперимента – идет или нет данная реакция.

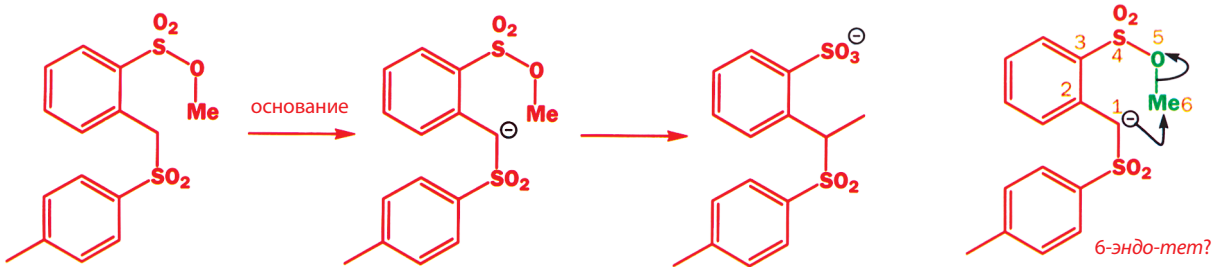
● Все *экзо*-*триг*-циклизации выгодны.

Несмотря на все различия в скоростях этих реакций, в *экзо*-*тет*-циклизациях не возникает стереоэлектронных проблем. Неподеленная пара электронов и σ*-орбиталь связи C–X (X – уходящая группа) успешно перекрываются независимо от размера цикла. Замыкания циклов, приведенные в табл. 42.2, попадают в эту категорию.

То же самое справедливо для *экзо-триг*-реакций – нуклеофильная неподеленная пара электронов легко перекрывается с π*-орбиталью связи C=X при образовании новой связи. К числу примеров относится получение лактонов, описанное на с. 302.

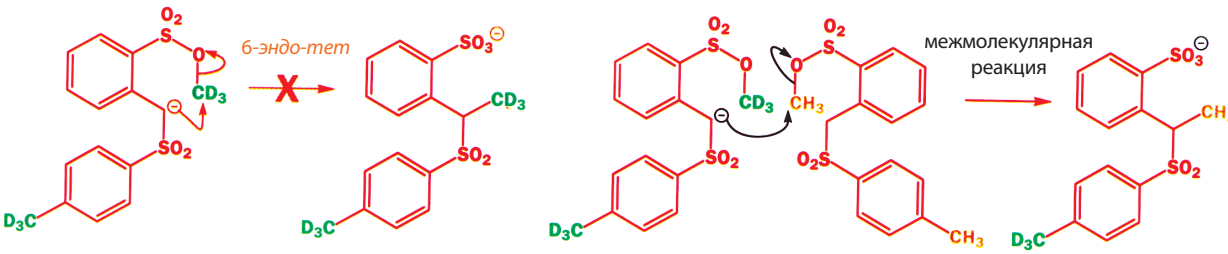
● 5- и 6-*эндо-тет*-Реакции невыгодны.

эндо-тет-Реакции на самом деле не приводят к образованию циклов, но они удачно согласуются с рассматриваемой системой. Ниже приведена реакция, которая, казалось бы, противоречит всему сказанному выше. Стрелки в нарисованном на полях разумно выглядящем механизме описывают 6-*эндо-тет*-процесс, так как разрыв связи Me–O происходит в шестичленном переходном состоянии, хотя цикл при этом не образуется.



Эшенмозер показал, что при всей своей внешней корректности этот механизм неверен. Он смешал показанные выше исходные вещества с гексадейтерированным соединением, показанным ниже, и повторил эксперимент.

Если бы реакция была внутримолекулярной, продукты реакции либо не содержали дейтерия, либо содержали 6 атомов дейтерия. На самом деле смесь продуктов содержала по 25 % каждого из таких продуктов, а 50 % составляли продукты с тремя атомами дейтерия. Такие продукты не могут образоваться внутримолекулярно, и, наоборот, их распределение соответствует тому, что мы ожидаем от *меж*молекулярной реакции.



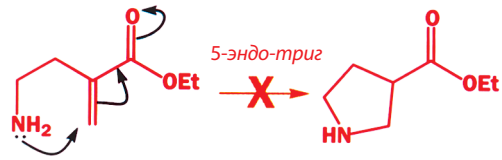
Идут или нет реакции типа *эндо-триг* зависит от размера цикла.

▪ Это так называемый **перекрестный эксперимент** (см. гл. 41, с. 235).

• 3-, 4- и 5-*эндо-триг*-Реакции невыгодны; 6- и 7-*эндо-триг*-реакции выгодны.

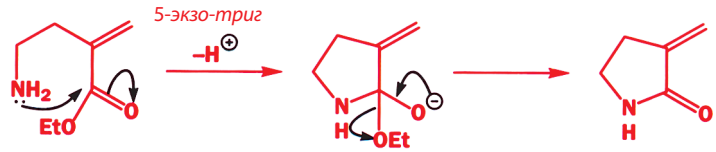
Наиболее важным выводом для реакций этого типа является то, что 5-*эндо-триг*-реакции невыгодны. Это обязательно надо запомнить. Такие реакции идеально выглядят на бумаге, поэтому кажется удивительным, что они не происходят в действительности. Это внутримолекулярное сопряженное присоединение могло бы быть удобным методом получения пирролидинов.

► Амины обычно присоединяются к ненасыщенным сложным эфирам (гл. 10)

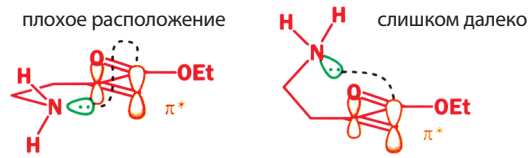


Однако такая реакция не происходит. Вместо этого амин атакует карбонильный атом углерода в выгодной 5-*экзо-триг*-реакции.

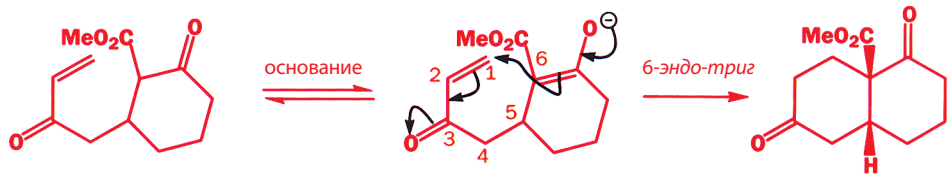
► Это легко увидеть на молекулярных моделях, поэтому рекомендуем вам изучить реакцию именно на моделях.



Почему реакция 5-*эндо-триг* невыгодна? Проблема заключается в том, что неподеленная пара электронов атома азота не может приблизиться к π*-орбитали акцептора Михаэля. Неподеленная пара может легко взаимодействовать с электрофильным атомом углерода в плоскости молекулы, но при попытке изогнуться, чтобы атаковать именно π*-орбиталь, она оказывается слишком далеко. Образно это можно сравнить с собакой, которая посажена на короткую цепь и не может достать близко лежащую кость.

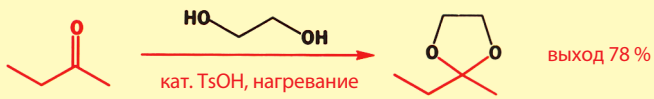


Удлиним цепь – и собака получит свой обед. Теперь ситуация идеальна для протекания реакции 6-*эндо-триг*, для которой перекрывание орбиталей не является проблемой.

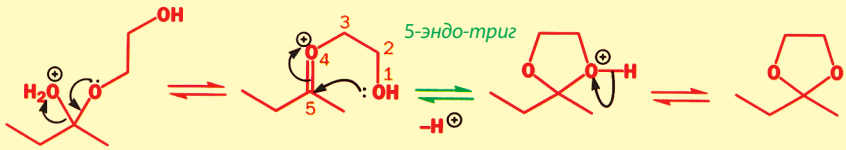


Исключения из правил Болдуина

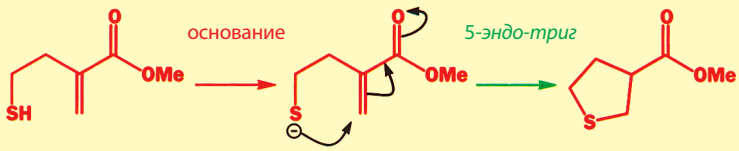
Правила Болдуина являются всего лишь руководством, поэтому когда реакция термодинамически выгодна (правила Болдуина описывают *кинетическую* предпочтительность) и нет других побочных процессов 5-*эндо-триг*-реакции могут происходить. Наиболее убедительным примером является образование циклических ацеталей (диоксоланов, гл. 14) из карбонильных соединений и этиленгликоля:



Нет необходимости снова приводить полный механзм реакции, вы сами можете проверить себя. Ключевая стадия, связанная с правилами Болдуина, показана на схеме стрелками зеленого цвета. В данном случае 5-*эндо-триг*-реакция работает!



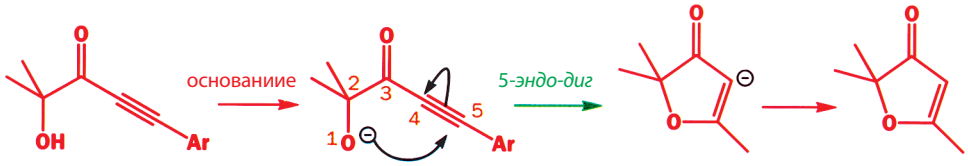
На самом деле катионы часто нарушают правила Болдуина. Другими хорошо известными исключениями из правил Болдуина являются перициклические реакции и циклизации с участием атомов третьего периода, таких как сера. Эта 5-*эндо-триг*-реакция, аналог не работающей циклизации амина, осуществляется легко. Наличие более длинной связи C–S и свободных *d*-орбиталей атома серы играет роль в обеспечении дополнительных взаимодействий с π*-орбиталью связи C=C.



В случае *тет*- и *триг*-циклизаций *экзо*-реакция лучше, чем *эндо*-реакция. Для *диг*-процессов ситуация обратная.

• Все *эндо-диг*-циклизации выгодны.

Перейдем от 5-*эндо-триг*- к 5-*эндо-диг*-процессам; в этом случае и реакция происходит гораздо легче и даже 4-*эндо-диг*-циклизации осуществимы. Ниже приведен пример 5-*эндо-диг*-реакции.



Мы предупреждали, что 5-*эндо-триг*-реакции невыгодны, даже если они хорошо смотрятся на бумаге. Теперь все наоборот! Согласитесь, реакция 5-*эндо-диг* на бумаге выглядит ужасно – в линейной системе алкина электрофильный атом углерода находится еще дальше от нуклеофила, чем в случае 5-*эндо-триг*-реакции. Однако для *эндо-диг*-циклизаций важным моментом становится то, что алкин имеет две π*-орбитали, одна из которых должна располагаться в плоскости будущего кольца, что делает атаку нуклеофила возможной.

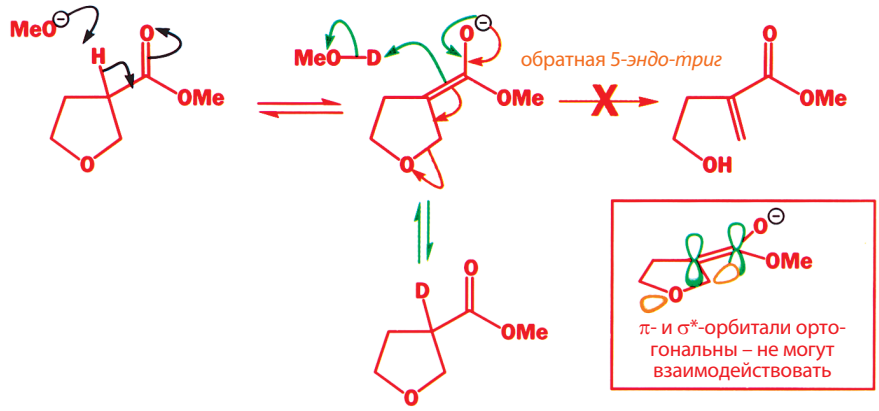
И наоборот:

• 3- и 4-*экзо-диг*-Циклизации невыгодны; 5-, 6- и 7-*экзо-диг*-циклизации выгодны.

Эти реакции не так важны, поэтому мы их здесь не будем рассматривать.

Правила Болдуина и раскрытие циклов

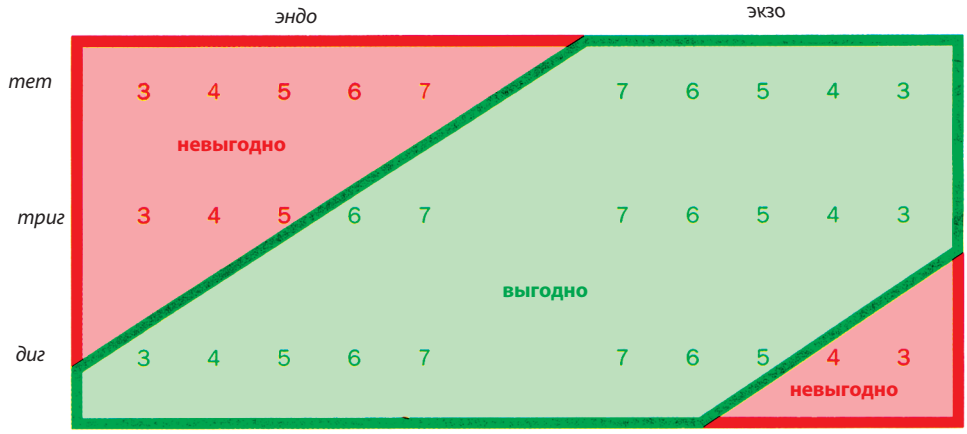
Правила Болдуина работают потому, что они основаны на анализе возможности или невозможности удачного перекрывания орбиталей в конформации переходного состояния. В гл. 41 мы познакомились с принципом **микроскопической обратимости**, который гласит: если прямая реакция происходит по определенному механизму, то обратная реакция также должна следовать этому пути в противоположном направлении. Поэтому правила Болдуина должны быть применимы к реакциям раскрытия циклов. Именно здесь имеет значение невыгодность 5-*эндо-триг*-реакций. Приведенный ниже тетрагидрофурановый сложный эфир кажется вполне соответствующим реакции E1cB в присутствии основания. Действительно, если эфир обработать метоксидом в дейтерированном метаноле, то последний обменивает протон на дейтерий в α-положении к сложному эфиру, что свидетельствует об образовании енолята. Но элиминирования не происходит: это был бы процесс, обратный невыгодной 5-*эндо-триг*-циклизации.



Всегда при обсуждении реакции раскрытия цикла не забывайте об обратной реакции образования – насколько она выгодна согласно правилам Болдуина.

Заключение

Мы заканчиваем главу обобщением правил Болдуина в виде схемы. Главный вывод из этой схемы следующий: *эндо-тет-* и *эндо-триг*-реакции невыгодны,

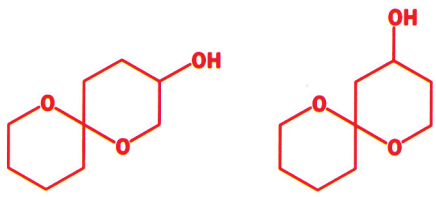


экзо-тет- и *экзо-триг*-реакции выгодны. Обратное справедливо для *диг*-реакций. На самом деле достаточно запомнить границы, которые указывают на исключения: 6-*эндо-триг*-реакции попадают в область выгодных, в то время как 4-*экзо-диг*-реакции – невыгодных. И обязательно запомните – 5-*эндо-триг*-процессы невыгодны!

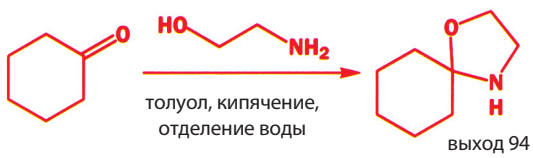
В гл. 43 и 44 мы продолжим изучение гетероциклов, но перейдем от насыщенных циклов к плоским ароматическим. Конформации и стереоэлектронные эффекты уже не будут играть роли, но молекулярные орбитали будут столь же важны. В гл. 44 мы познакомимся с рядом реакций гетероциклизации – вы увидите, что все они выгодны с точки зрения правил Болдуина.

Задачи

1. Предскажите наиболее выгодные конформации следующих феромонов насекомых.

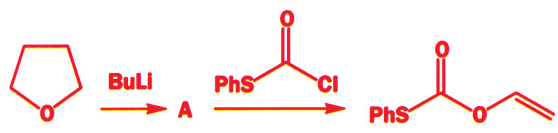


2. Кипячение циклогексанона с этаноламином в толуоле с насадкой Дина–Старка для отделения воды приводит с отличным выходом к этому гетероциклу. Каков здесь механизм и почему нет необходимости использовать кислотный (или иной) катализ?

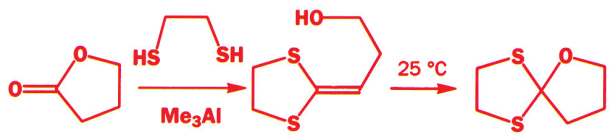


выход 94 %

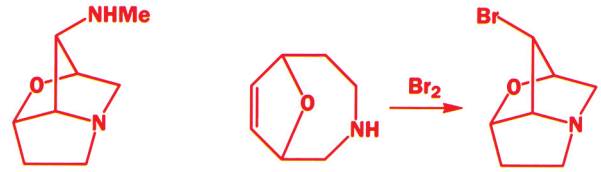
3. Что такое соединение A в приведенной схеме и как оно реагирует при образовании конечного продукта?



4. Предложите механизм образования приведенного ниже спирогетероцикла. Почему в отсутствие Me_3Al продукт не образуется сразу из исходных соединений?

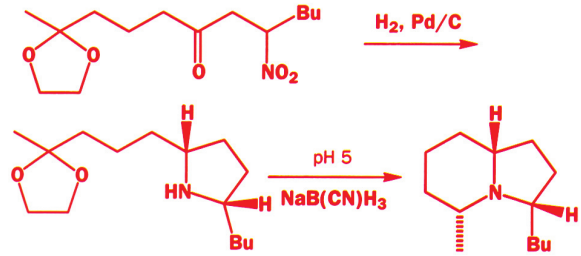


5. Алкалоиды семейства *Lolium* обладают интересным скелетом насыщенных гетероциклов. Один из путей создания такого скелета показан ниже. Объясните механиизм и стереохимию.

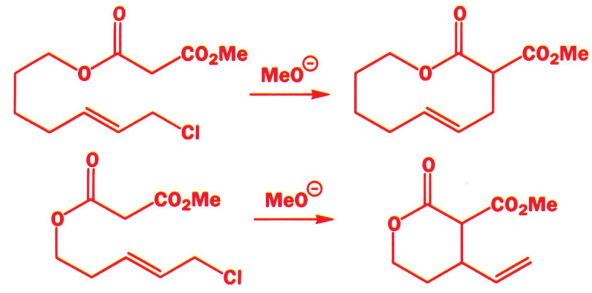


алкалоид из плевела (род *Lolium)*

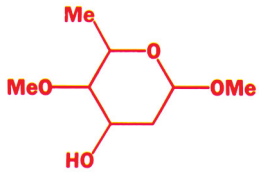
6. Объясните стереохимический контроль в этом синтезе конденсированного насыщенного гетероцикла – феромона следа муравьев.



7. В одной из задач гл. 31 вам было предложено прокомментировать различие в следующих двух реакциях. Теперь проделайте то же, добавив комментарий о нашем способе изображения исходных соединений.



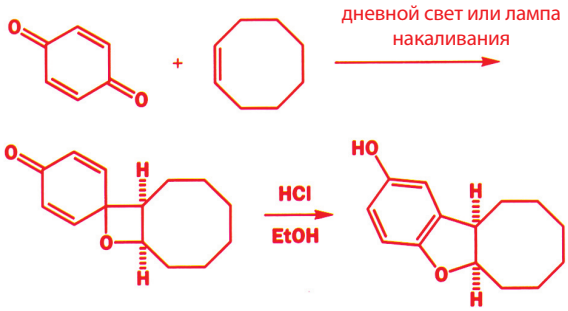
8. В гл. 32 (т. 2), задача 3, мы попросили вас определить стереохимию сахара. Один из углеводных компонентов антибиотика киянимицина имеет структуру и спектр ЯМР, показанные ниже. Что вы можете сказать о стереохимии?



ЯМР: δH (м. д.) 1,33 (3H, d, *J* 6 Гц); 1,61* (1H, ушир. s.); 1,87 (1H, ddd, *J* 14, 3, 3,5 Гц); 2,21 (1H, ddd, *J* 14, 3,0 и 1,5 Гц); 2,87 (1H, dd, *J* 10,0 и 3,0 Гц); 3,40 (3H, s); 3,47 (3H, s); 3,99 (1H, dq, *J* 10,0 и 6,0 Гц); 4,24 (1H, ddd, *J* 3,5, 3,0 и 3,0 Гц); 4,79 (1H, dd, *J* 3,5 и 1,5 Гц). Сигнал, отмеченный *, обменивается с D_2O.

Нарисуйте преимущественную конформацию и объясните, почему это так.

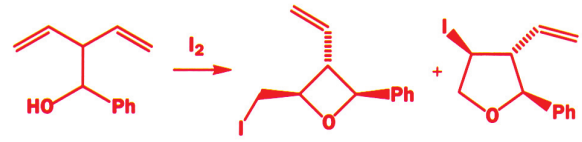
9. Возвращение к гл. 35 и 37. Предложите механизм приведенных ниже реакций, особенно обратите внимание на образование насыщенного гетероцикла на первой стадии. Каким может быть альтернативный продукт миграции и почему он не образуется?



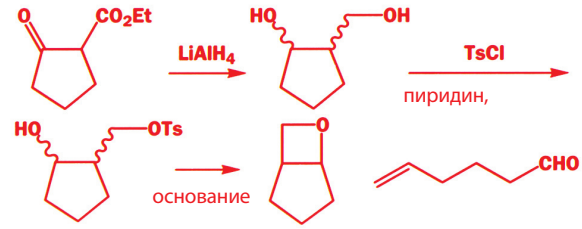
10. Хотя анион дитиолана разлагается, как было показано в данной главе, и поэтому не может использоваться в качестве d^1-синтона, в приведенном ниже примере это соединение отлично реагирует без разложения. Объясните региоселективность реакции. Известно, что анионы дитиана предпочитают сопряженное присоединение.

11. Предложите механизм приведенной ниже реакции, если известно, что она не происходит в отсутствие *орто*- или *пара*-OH-группы.

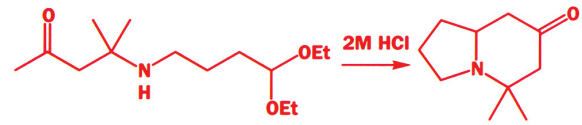
12. Объясните, почему данная реакция дает преимущественно (3:1) оксетан, хотя тетрагидрофуран гораздо более устойчив.



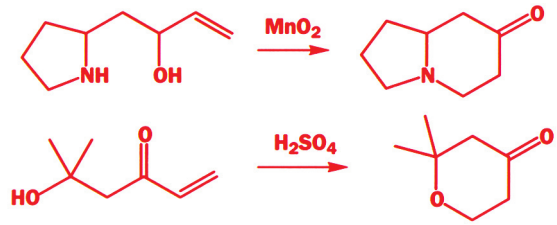
13. Восстановление этого кетоэфира действием $LiAlH_4$ дает смесь диастереомеров диола. Обработка TsCl и пиридином при –25°C дает монотозилат каждого изомера. Обработка последних основанием приводит к двум разным продуктам. Объясните.



14. Нарисуйте механизм для этой многостадийной реакции. Подчиняется ли стадия циклизации правилам Болдуина? Какие еще стереоэлектронные эффекты проявляются?



15. Обсудите применимость правил Болдуина к этим двум реакциям. Почему они происходят?



Ароматические гетероциклы. 1. Строение и реакции

43

Возвращаясь к прочитанному

- **Ароматичность (гл. 7)**
- **Электрофильное ароматическое замещение (гл. 22)**
- **Нуклеофильная атака на ароматическое кольцо (гл. 23)**
- **Насыщенные гетероциклы (гл. 42)**

Обсуждаемые проблемы

- **Ароматические гетероциклы как производные бензола – замена CH на N дает пиридин**
- **Замена CH=CH на N дает пиррол**
- **Реакции пиридина**
- **Использование производных пиридина с целью расширения диапазона его реакционной способности**
- **Реакции пиррола**
- **Сравнение тиофена и фурана с пирролом**
- **Добавление атомов азота в пяти- и шестичленные циклы**
- **Конденсированные циклы – индол, хинолин, изохинолин и индолизин**
- **Более сложные гетероциклы – порфирины и фталоцианины**

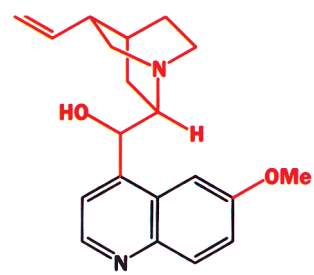
Заглядывая вперед

- **Синтез ароматических гетероциклов (гл. 44)**
- **Биологическая химия (гл. 49–51)**

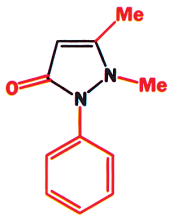
Введение

Бензол ароматичен, так как имеет шесть электронов в циклической сопряженной системе и потому он исключительно стабилен. В его молекуле возникает кольцевой ток электронов, и поэтому в спектрах ЯМР ^{1}H наблюдаются большие химические сдвиги. Для бензола характерны реакции замещения, а не реакции присоединения. Данная глава и следующая посвящены многочисленным другим ароматическим системам, в которых один или более атомов углерода бензольного кольца замещены гетероатомами – N, O и S. Существуют тысячи таких систем с пяти- и шестичленными циклами, мы же рассмотрим лишь некоторые из них.

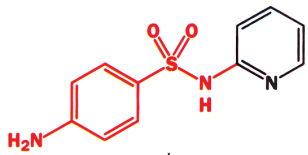
Предметом нашего обсуждения являются ароматические гетероциклы. Тщательное изучение этих соединений необходимо потому, что примерно 2/3 органических соединений принадлежат к этому классу. Многие из них относятся к соединениям, исключительно важным для жизни человека. Если даже ограничиться только лекарствами, то по гетероциклам можно построить историю медицины. Уже в XVI в. хинин использовался для профилактики и лечения малярии, хотя структура соединения была неизвестна. Первым синтетическим лекарством было жаропонижающее средство антипирин (1887 г.). Первым эффективным антибиотиком был сульфапиридин (1938 г.). Первым лекарством, которое производилось в количестве тысяч тонн (1970-е гг.), был противоязвенный препарат тагамет. В настоящее время одним из самых модных является виагра (1997 г.) – средство для лечения мужской импотенции.



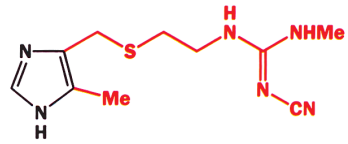
хинин



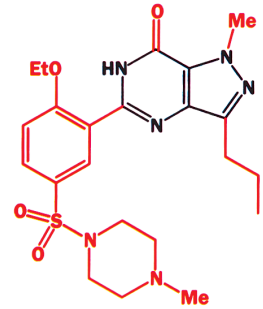
антипирин



сульфапиридин



тагамет



виагра

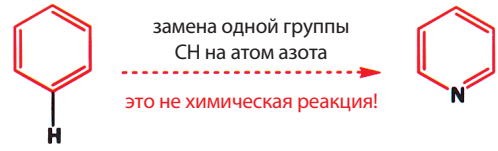
Все эти соединения содержат в структуре гетероциклические ароматические кольца, показанные на схеме черным цветом. В трех из них присутствует по одному пяти- или шестичленному циклу; два содержат конденсированные пяти- или шестичленные кольца. Число атомов азота в циклах варьируется от одного до четырех. Мы начнем изучение с простого шестичленного гетероцикла с одним атомом азота, называемого пиридином; примером его применения является лекарство сульфапиридин.

▪

Сэр Джеймс Блэк, открывший тагамет, работал в области медицинской химии в компании Smith Kline French (позднее – Smith Kline Beecham). В 1988 г. ему была присуждена Нобелевская премия за анализ рецепторов лекарств.

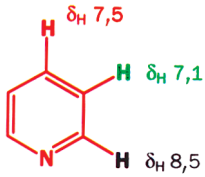
При замене части бензольного кольца на атомы азота ароматичность сохраняется

Ароматичность бензола не вызывает сомнений. Тогда возникает вопрос – как ввести в кольцо гетероатом и при этом сохранить ароматичность? Какой тип атома необходим? Если мы хотим заменить один из атомов углерода на гетероатом, то последний должен быть тригональным для сохранения плоской структуры и иметь *p*-орбиталь с одним электроном, чтобы сохранить шестерку делокализованных электронов. В качестве такого атома идеально подходит азот, поэтому мысленно произведем такую замену.



бензол пиридин

Орбитали кольца не изменяют положения или формы, и мы по-прежнему имеем шесть электронов при трех двойных связях. Разница заключается в том, что азот трехвалентен, поэтому отсутствует связь N–H. Вместо нее место связи C–H в бензоле занимает неподеленная пара электронов.

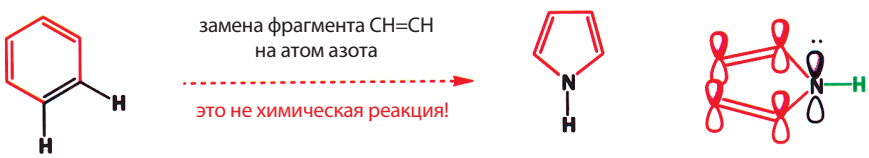


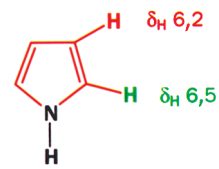
спектр ЯМР ^{1}H пиридина

Следовательно, теоретически пиридин должен быть ароматичным. Является ли он таким в действительности? Наиболее важное доказательство следует из спектров ЯМР ^{1}H. Шесть протонов бензола дают сигнал при δ_H 7,27 м. д., примерно на 2 м. д. в более слабом поле, чем сигналы алкенов, что служит неопровержимым доказательством кольцевого тока (гл. 11). Пиридин не столь симметричен, как бензол, но три типа протонов попадают в ту же область спектра.

Как мы увидим далее, пиридин также достаточно устойчив и ароматичен. Мы можем продолжить на бумаге процесс замены других CH-групп на атомы азота и получим три новых ароматических гетероцикла – пиридазин, пиримидин и пиразин.

Существует другой путь трансформации бензола в ароматический гетероцикл. Азот обладает парой электронов, поэтому мы можем заменить фрагмент CH=CH на азот при условии, что мы сможем использовать эту пару в делокализованной системе. Это означает, что она должна располагаться на *p*-орбитали.



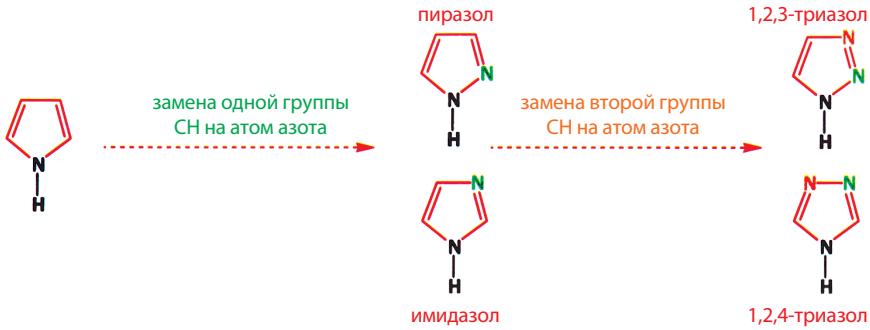


δ_H ~10

В этом случае мы имеем четыре электрона от двух оставшихся двойных связей и два электрона от атома азота – всего шесть. Азот должен быть тригональным с неподеленной парой электронов на *p*-орбитали, поэтому связь N–H должна располагаться в плоскости пятичленного кольца.

Спектр ЯМР ^{1}H пиррола менее убедителен в смысле доказательства ароматичности, так как сигналы двух типов протонов располагаются в более сильном поле (6,5 и 6,2 м.д.), чем сигналы бензола или пиридина, но все-таки они ближе к ароматической области, чем к области алкенов. Пиррол более активен в отношении электрофилов, чем бензол или пиридин, но все-таки для него в большей степени характерны реакции ароматического замещения (реакция Фриделя–Крафтса, нитрование, галогенирование), чем реакции присоединения. Пиррол также обладает ароматичностью.

Создание новых гетероциклов путем дальнейшей замены групп **CH в пирроле** на азот приводит к двум соединениям (пиразолу и имидазолу) после одного замещения и к двум триазолам после двух замещений



▶

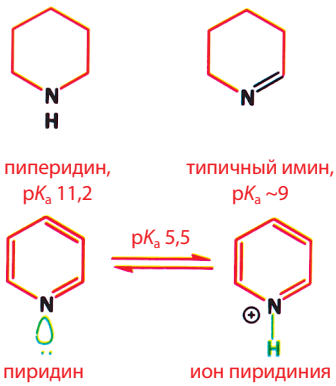
В химии гетероциклов раздражение вызывает обилие нелогичных названий. Конечно, нет необходимости запоминать все эти названия, однако основная идея их происхождения должна вам помочь. Позже мы дадим вам руководство, как легко запоминать эти названия. На данном этапе можно принять, что «амин» заканчивается на «ин», поэтому любой ароматический гетероцикл с окончанием «ин» означает азотсодержащий гетероцикл. Сочетание «азо» также означает азот, а «пир» обычно есть признак шестичленного цикла (исключением является пиррол!).

▶

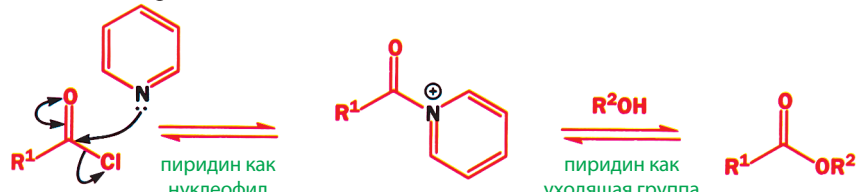
Окончание «ол» является систематическим и относится к пятичленным гетероциклам. Все пятичленные гетероциклы с атомами азота иногда называют «азолами». Строго говоря, пиррол – это азол, пиразол – 1,2-диазол, а имидазол – 1,3-диазол. Эти названия не употребляют, однако термины «оксазол» и «тиазол» используют для кислород- и серосодержащих аналогов имидазола.

Все эти соединения в целом относят к ароматическому ряду, потому что они имеют спектры ЯМР и реакционную способность, характерные для ароматических соединений. Как и следовало ожидать, введение гетероатома в ароматический цикл и особенно изменение размера цикла не могут не влиять на химические свойства. Теперь мы вернемся к пиридину и будем не спеша изучать химию этих важных гетероциклов, чтобы установить принципы, которые определяют их поведение.

Пиридин – очень неактивный ароматический имин

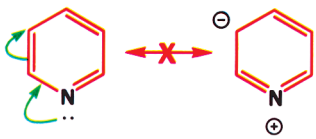


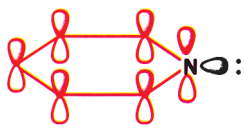
Атом азота в пиридине планарен и тригонален, его неподеленная пара электронов расположена в плоскости кольца. Поэтому пиридин можно отнести к иминам. Большинство известных нам иминов (гл. 14, т. 1) представляют собой нестабильные интермедиаты в реакциях карбонильных соединений, но пиридин – стабильный имин, поскольку он ароматичен. Все имины – более слабые основания, чем насыщенные амины, а пиридин – еще более слабое основание с pK_a 5,5. Это означает, что ион пиридиния такая же сильная кислота, как и карбоновые кислоты.



Пиридин относится к числу азотсодержащих нуклеофилов, поскольку *неподеленная пара электронов атома азота не делокализуется по кольцу*. Эти электроны находятся на sp^2-орбитали, которая ортогональна орбиталям кольца, поэтому между ними нет взаимодействия. Попробуйте изобразить это при помощи стрелок. Все попытки делокализовать пару электронов оказываются бесполезными.

► Пиридин токсичен и обладает неприятным запахом, что и определяет неудобство при его использовании как растворителя. Но несмотря на это, он все равно широко используется из-за его низкой стоимости.





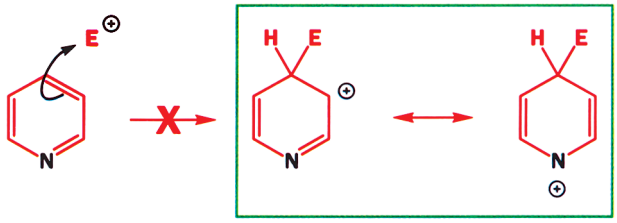
неподеленная пара электронов на sp^2-орбитали находится под углом 90° к *p*-орбиталям кольца – между ортогональными орбиталями не существует взаимодействия

• Неподеленная пара пиридина не делокализована.

Существенным вопросом является влияние атома азота на углеродную часть кольца. Важнейшие орбитали – π-орбитали ароматической системы – остаются внешне такими же, как и в бензоле, однако более электроотрицательный атом азота понижает энергии всех орбиталей. Заполненные орбитали с низкой энергией обсуловливают понижение нуклеофильности кольца, а понижение энергии НСМО приводит к повышению его электрофильности. Это важное положение для понимания химии пиридина: он менее активен в реакциях электрофильного замещения, чем бензол, зато более активен в реакциях нуклеофильного замещения.

Пиридин плохо вступает в реакции электрофильного ароматическое замещения

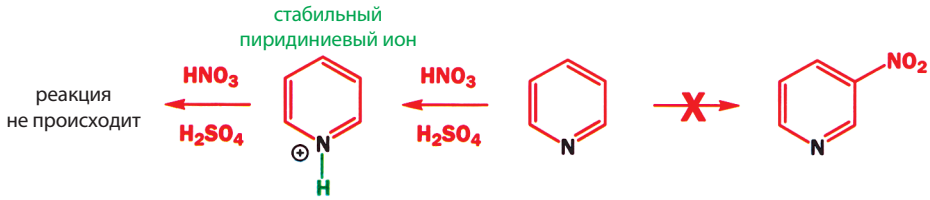
Пониженная энергия заполненных π-орбиталей пиридина должна приводить к затруднению электрофильных атак на кольцо. Другим объяснением этого служит тот факт, что атом азота дестабилизирует катионный интермедиат, особенно в положениях 2 и 4.



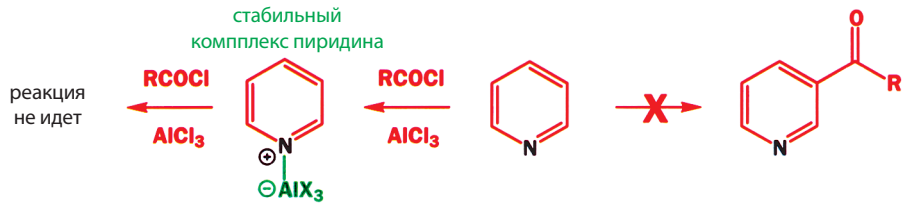
нестабильный электронодефицитный катион

► Обратите внимание на различие между нестабильным электронодефицитным катионным интермедиатом и стабильным пиридиниевым ионом. Неподеленная пара электронов атома азота используется для образования пиридиниевого иона, но не участвует в образовании нестабильного интермедиата. Очевидно, что реакции по положению 3 должны протекать лучше, но и они не происходят. А реакции по положениям 2 и 4 еще менее вероятны.

Не менее серьезные трудности возникают из-за наличия на атоме азота неподеленной пары электронов. Вследствие этого пиридин обладает основностью и нуклеофильностью, что и позволяет его использовать в качестве нуклеофильного катализатора в реакциях ацилирования. Но обычные реагенты, применяемые в реакциях электрофильного замещения, например нитрования, обладают кислотными свойствами. Обработка пиридина стандартной смесью HNO_3 и H_2SO_4 просто протонирует атом азота. Пиридин и так не очень активен по отношению к электрофилам, а его соль к ним совершенно инертна.



При проведении других реакций, например ацилирования по Фриделю–Крафтсу, требуются кислоты Льюиса, которые также реагируют по атому азота. Пиридин как лиганд образует прочные комплексы с ионами таких металлов, как Al(III) или Sn(IV), которые также совершенно не вступают в реакции с электрофилами.



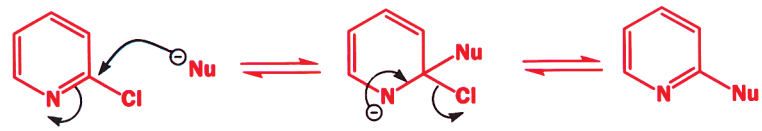
• Пиридин не вступает в реакции электрофильного замещения

Реакции ароматического замещения в пиридине нельзя использовать в препаративных целях. По кольцу такие реакции не идут. Электрофильные реагенты атакуют молекулу по атому азота, что делает кольцо еще менее активным. Не пытайтесь провести реакции нитрования, сульфирования, галогенирования и реакцию Фриделя–Крафтса.

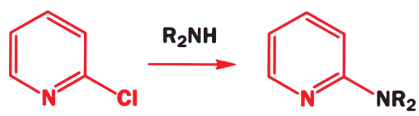
Нуклеофильное замещение в пиридинах происходит легко

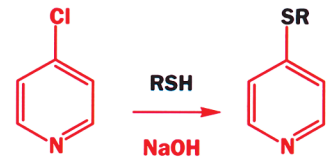
Пиридиновый атом азота за счет понижения НСМО π-системы делает пиридины *более* активными в реакциях нуклеофильного замещения, особенно

в положениях 2 и 4 кольца. Вследствие этого, например, легко протекает замещение нуклеофилами галогенов в этих положениях.



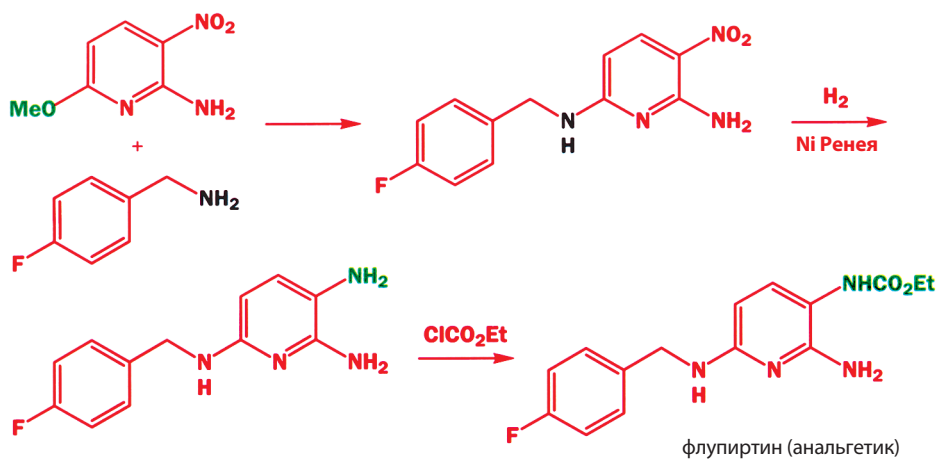
Промежуточный анион стабилизирован электроотрицательным атомом азота и делокализацией заряда по кольцу. Эти реакции напоминают реакции нуклеофильного ароматического замещения (гл. 23), но еще больше они похожи на карбонильные реакции. Промежуточный анион, представляющий собой тетраэдрический интермедиат, теряет лучшую уходящую группу и восстанавливает ароматическую систему. Такие нуклеофилы, как амины или тиоляты, прекрасно вступают в эти реакции.





В этих реакциях уходящая группа не должна обязательно быть такой же хорошей, как хлорид. Продолжая аналогию с карбонильными реакциями, можно сравнить 2- и 4-хлорпиридины с ацилхлоридами. Но можно провести замещение и в менее активном простом метилпиридиловом эфире, который ведет себя подобно сложному эфиру в синтезе амидов. Поэтому 2-метоксипиридин, показаный ниже, можно использовать в синтезе анальгетика флупиртина.

▪ Две задачи в конце данной главы посвящены этому синтезу, и вы можете посмотреть на них сейчас.



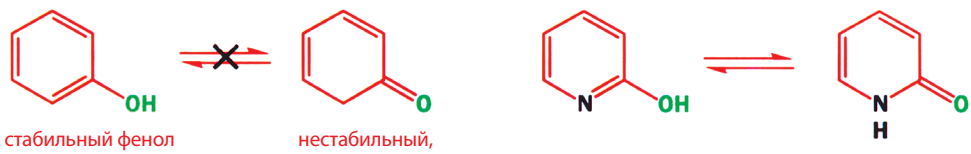
флупиртин (анальгетик)

Первая стадия – нуклеофильное ароматическое замещение. На второй стадии нитрогруппу восстанавливают до аминогруппы, при этом ароматическая система пиридина не затрагивается. В конце синтеза аминогруппу в положении 3 ацилируют в присутствии двух других.

Пиридоны – хорошие субстраты для нуклеофильного замещения

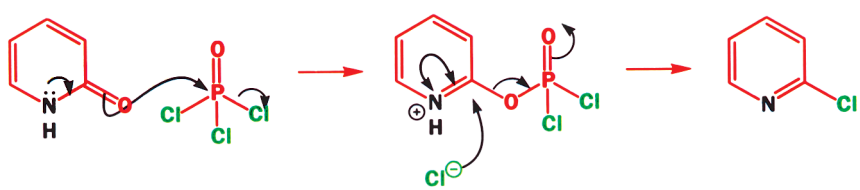
Исходные соединения для рассмотренных выше реакций – хлор- и метоксипиридины – были получены при помощи реакций нуклеофильного замещения в пирид*онах* – интересных молекулах, которые мы сейчас обсудим. Если вам необходимо получить 2-метоксипиридин, то вы, наверное, предложите, по аналогии с бензольным рядом, реакцию алкилирования соответствующего фенола. Рассмотрим такой процесс внимательно.

Исходным соединением для такой реации служит 2-гидроксипиридин, который может перегруппировываться в свой таутомер, имеющий структуру амида, путем переноса кислотного протона с атома кислорода на атом азота. В случае фенолов нет сомнений в том, что такая таутомерная форма будет менее стабильной, так как этот кетон не ароматичен. Для пиридина обе структуры ароматичны.



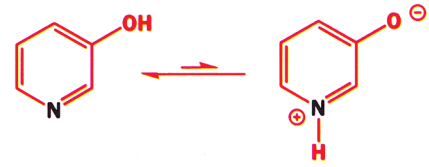
Фактически 2-гидроксипиридин предпочитает находиться в «амидной» форме, поскольку в ней существует сильная связь C=O и сохраняется ароматичность. Действительно, на каждой связи C=C имеются по два электрона плюс два поступают от неподеленной пары тригонального атома азота. Делокализация этой пары в типично «амидном стиле» достаточно понятна.

Пиридоны легко получаются (см. гл. 44) и легко алкилируются по атому кислорода, что определяется их структурой. Более важной реакцией является прямое превращение в хлорпиридины действием $POCl_3$. Реакция начинается с атаки атомом кислорода атома фосфора с образованием хорошей уходящей группы, которая на второй стадии замещается на хлор по реакции нуклеофильного ароматического замещения. Общий результат реакции напоминает получение ацилхлоридов из карбоновых кислот.



Аналогичная реакция происходит и с 4-пиридонами, в которых электронная плотность также делокализована и которые также существуют в «амидной» форме. Однако 3-гидроксипиридин существует только в «фенольной» форме.

4-пиридон



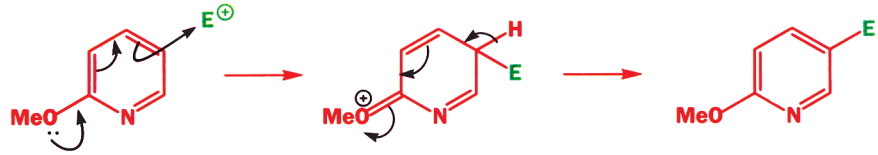
3-гидроксипиридин

• Пиридины подвергаются нуклеофильному замещению

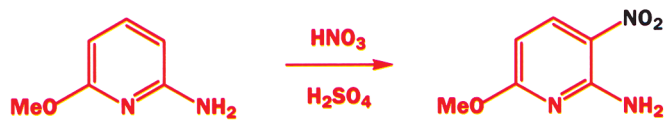
Пиридины вступают в реакции *электрофильного* замещения только при наличии электронодонорных групп (см. следующий раздел). В реакции *нуклеофильного* замещения они вступают без дополнительной активации – достаточно присутствия в молекуле атома азота.

Активированные пиридины вступают в реакции элекрофильного замещения

Полезные с синтетической точки зрения реакции электрофильного замещения происходят только в пиридинах с электронодонорными заместителями, такими, как NH_2 или OMe. Эти группы активируют и бензольное кольцо, но в пиридиновом ряду их присутствие для реакции совершенно необходимо. Они поставляют в ядро несвязывающую пару электронов, которая занимает ВЗМО и делает реакцию возможной. Простые амино- или метоксипиридины реагируют исключительно в *орто*- или *пара*-положения по отношению к активирующей группе. Эти реакции происходят несмотря на то (а не благодаря тому), что субстрат является пиридином.

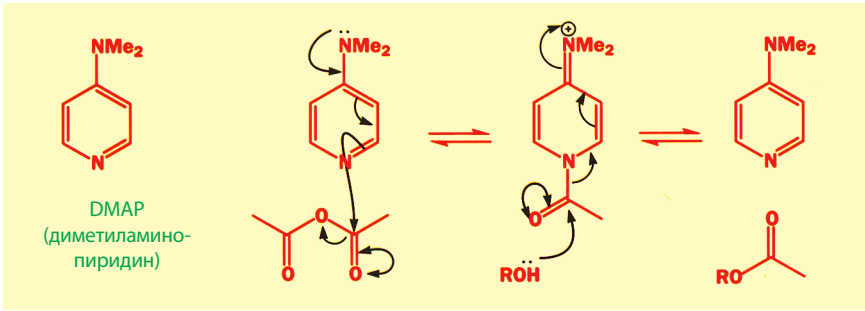


Практически это используется в производстве анальгетика флупиртина, когда пиридин, дважды активированный MeO- и NH_2-группами, нитруется как обычный замещенный бензол. Нитрогруппа входит в *орто*-положение к аминогруппе и в *пара*-положение к метоксигруппе. Дальнейшие стадии этого процесса мы рассмотрим в следующем разделе. Активации достаточно, чтобы компенсировать практически полное протонирование молекулы в условиях реакции.



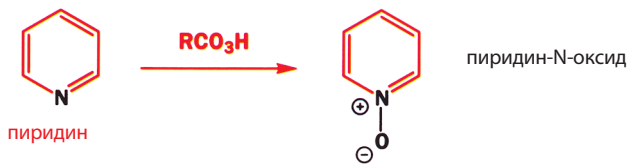
DMAP

Один из аминопиридинов играет особую роль как более активный катализатор ацилирования, чем сам пиридин. Это DMAP **(диметиламинопиридин), в который для повышения нуклеофильности** атома азота введена аминогруппа. Если при использовании пиридина в качестве катализатора ацилирование обычно производят в растворе самого пиридина, то при катализе с помощью DMAP достаточно его небольших количеств в каком-либо растворителе.

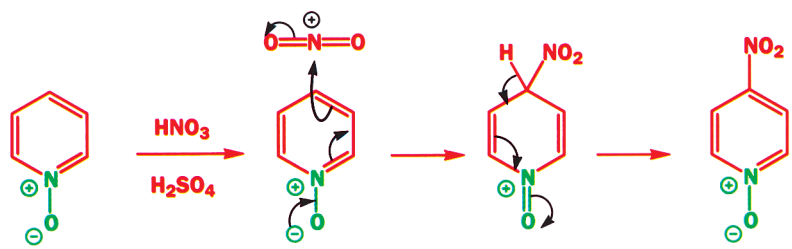


Пиридин-N-оксид активен по отношению к электрофильному и нуклеофильному замещению

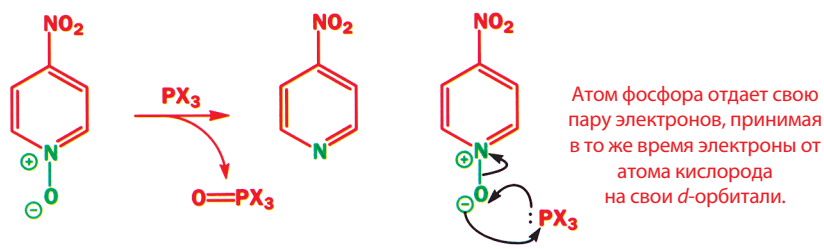
Все описанные выше реакции идут хорошо, если имеются активирующие группы. А если их нет? Как тогда пронитровать пиридин? Ответ заключается в следующем: необходимо активировать кольцо электроноизбыточным заместителем, который затем можно удалить. При этом нужно также предохранить атом азота от реакции с электрофилом. Все это можно сделать при помощи всего одного атома!



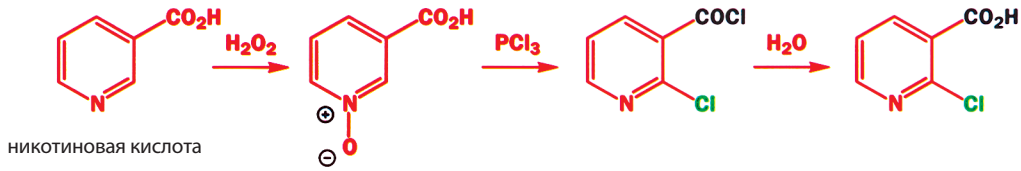
Так как атом азота нуклеофилен, пиридин можно окислить в пиридин-N-оксид с помощью таких реагентов, как *m*-CPBA или просто H_2O_2 в уксусной кислоте. Такие N-оксиды являются стабильными биполярными молекулами, в которых электроны атома кислорода делокализованы по пиридиновому кольцу, что повышает энергию ВЗМО. Реакции с электрофилами происходят по положениям 2 (*орто*) и 4 (*пара*). В основном они идут в положение 4, которое находится дальше от положительно заряженного атома азота.



После замещения оксид можно удалить с помощью соединений трехвалентного фосфора, например $(MeO)_3P$ или PCl_3. Фосфор отнимает атом кислорода в одну стадию, образуя очень стабильную связь P=O.

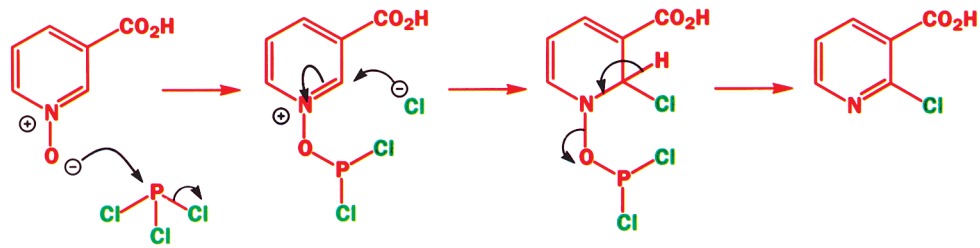


Такая же активация электрофильного замещения – через получение N-оксида – может помочь в реализации удобного нуклеофильного замещения. Положительно заряженный атом азота облегчает нуклеофильную атаку, а атом кислорода превращается в хорошую уходящую группу под действием PCl_3. В качестве примера приведем никотиновую кислоту, биологическая активность которой рассматривается в гл. 50.

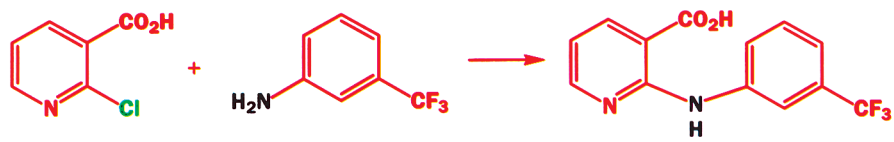


никотиновая кислота

N-Оксид реагирует с PCl_3 по атому кислорода, а высвобождающийся при этом ион хлора присоединяется к наиболее электрофильному положению между электроотрицательными группами. Далее простое элиминирование восстанавливает ароматическую систему, и полученный продукт выглядит скорее как продукт простого хлорирования, чем нуклеофильной атаки.



PCl_3 также переводит карбоксильную группу в хлорангидрид, который гидролизуется обратно на последней стадии. Это очень ценная реакция, так как атом хлора вводится в положение 2, где может быть затем заменен на нуклеофил (в приведенном ниже примере – амин).

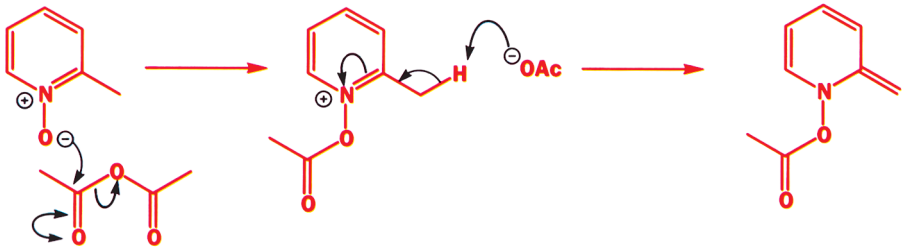


нифлуминовая кислота (анальгетик)

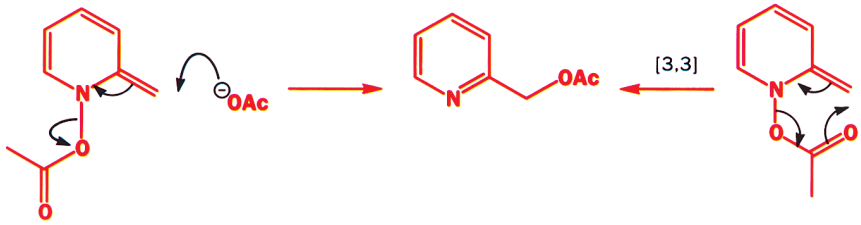
• Пиридин-N-оксиды

Пиридин-N-оксиды применяются для электрофильного и нуклеофильного замещения при одних и тех же атомах (2, 4 или 6) в кольце.

В реакциях ангидридов карбоновых кислот с пиридинами, имеющими алкильные группы в положении 2, возможно нуклеофильное замещение при более удаленном атоме. Как и в предыдущей реакции, ацилирование протекает по атому кислорода, но протон теряется из алкильной боковой цепи, что дает незаряженный интермедиат.



Это соединение перегруппировывается с миграцией ацетатной группы в боковую цепь, что приводит к восстановлению ароматичности. Этот процесс может происходить как ионная реакция или [3,3]-сигматропная перегруппировка.



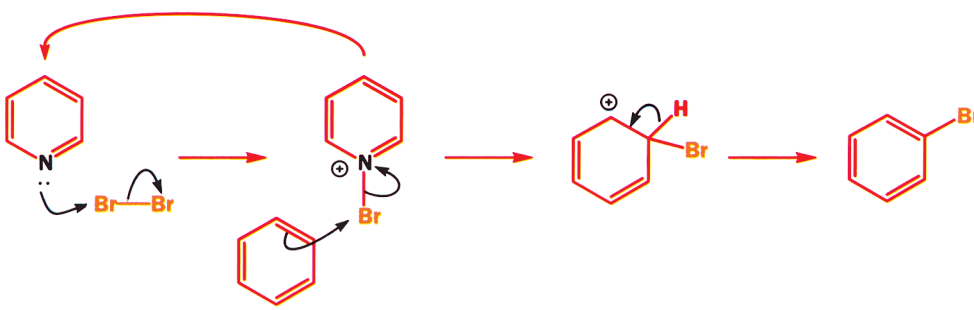
Пиридин – достаточно дешевый реагент и обладает исключительно богатой химией, поэтому разнообразие областей его применения не кажется удивительным.

Некоторые прикладные аспекты химии пиридина

Один из наиболее простых путей бромирования бензола заключается в том, что вместо использования кислот Льюиса (гл. 22, т. 2) можно просто добавить жидкий бром к ароматическому соединению в присутствии небольшого количества пиридина. Для реакции требуется не более 1 мол. % пиридина, и даже при этом необходимо охлаждение, чтобы процесс не вышел из-под контроля.

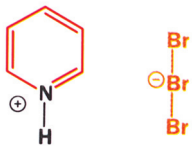
Как мы уже видели, пиридин атакует электрофилы своим атомом азота. При этом образуется реакционноспособная частица – ион N-бромпиридиния,– которая в свою очередь атакует бензол. Пиридин – лучший нуклеофил, чем бензол, но он также лучшая уходящая группа, чем бромид. Это еще один пример **нуклеофильного катализа**.

Нуклеофильный катализ обсуждался на с. 388 в т. 1.

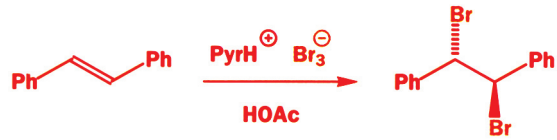


Другой способ использования пиридина в процессах бромирования заключается в получении устойчивого кристаллического соединения, которое можно применять вместо опасного жидкого брома.

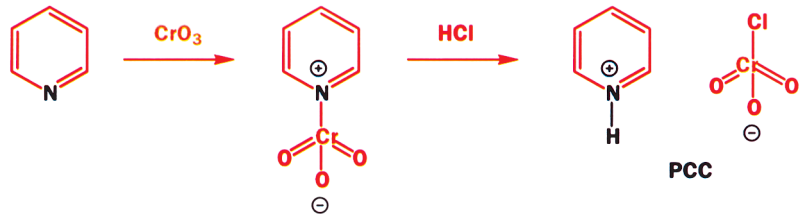
Это соединение, известное под названием трибромид пиридиния, представляет собой просто соль пиридина с Br_3^--анионом. Его можно использовать для бромирования активных субстратов типа алкенов (гл. 20, т. 2).


трибромид пиридиния

Оба этих метода основаны на низкой активности пиридиновой π-системы в отношении электрофилов типа брома. Заметьте, что в первом случае и бензол, и пиридин присутствуют в реакции вместе. Пиридин атакует бром своим атомом азота (поэтому обратимо) и никогда – атомами углерода.



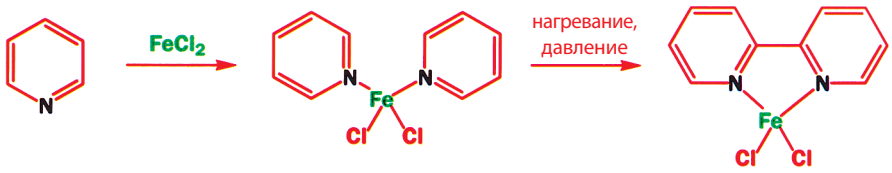
Окисление спиртов обычно осуществляют реагентами на основе Cr(VI) (гл. 24, т. 2). Однако некоторые из них, например реагент Джонса ($Na_2Cr_2O_7$ в серной кислоте), обладают слишком высокой кислотностью. Некоторые пиридиновые комплексы Cr(VI) позволяют решить эту проблему, так как единственной кислотой служит ион пиридиния ($pK_a = 5$). Самыми известными из таких реагентов являются PDC (от англ. Pyridinuim DiChromate – бихромат пиридиния) и PCC (от англ. Pyridinuim ChloroChromate –хлорохромат пиридиния). Пиридин образует комплекс с CrO_3, но он склонен к самовозгоранию. Обработка HCl приводит к PCC, который гораздо менее опасен. PCC особенно удобен при окислении первичных спиртов в альдегиды, так как слабокислая среда достаточна для предохранения продукта от переокисления (гл. 24).



Способность пиридина образовывать комплексы с металлами значительно усиливается в случае его димера – известного лиганда 2,2′-бипиридила (bipy), который выступает как бидентатный лиганд. Направленность неподеленных пар электронов атомов азота в нем такова, что он служит прекрасным лигандом для многих переходных металлов, но особенно для Fe(II).

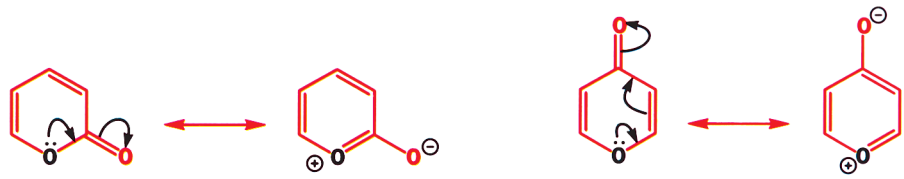
2,2′-бипиридил (bipy)

На первый взгляд, соединение двух пиридинов при получении bipy кажется нелегкой работой. И действительно, это очень трудно сделать, если не использовать реагент, который облегчает образование продукта. Что лучше Fe(II) может сделать эту работу? Компания ICI производит bipy с помощью реакции $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ с пиридином при повышенных температуре и давлении. В процессе этой реакции только небольшая часть пиридина превращается в комплекс с Fe(II) (около 5 %), а остальной пиридин возвращается обратно в реакцию. Возможно, эта реакция протекает как радикальный процесс (гл. 39) в координационной сфере Fe(II).



Шестичленные ароматические гетероциклы могут содержать в кольце атом кислорода

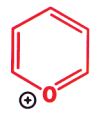
Безусловно, пиридин, – наиважнейший шестичленный ароматический гетероцикл, однако существуют и кислородсодержащие гетероциклы – **пироны**,– напоминающие по свойствам пиридоны. Пироны относятся к ароматическим молекулам, хотя α-пирон не очень стабилен.



2-пирон (α-пирон) 4-пирон (β-пирон)

Соли пирилия – стабильные ароматические катионы. Их комплексы с металлами придают окраску некоторым цветам.

красный пигмент цветка
на основе соли пирилия



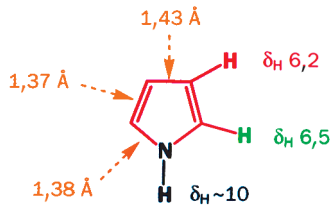
катион пирилия

Шестичленные гетероциклы на основе других элементов (например, фосфора) в этой книге не рассматриваются.

Пятичленные гетероциклы – хорошие нуклеофилы

Теперь рассмотрим те же реакции для пиррола. В случае пиррола электрофильное замещение проходит значительно легче, чем для бензола, даже слишком легко. А вот нуклеофильное замещение идет труднее. Пиррол не проявляет основных свойств и его нельзя перевести в N-оксид. Почему это так – тема данного раздела.

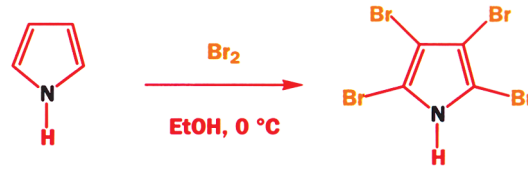
Основное отличие пиррола от пиридина в том, что неподеленная пара электронов атома азота в пирроле делокализована по кольцу. Спектр ЯМР ^{1}H дает основание полагать, что все позиции обладают примерно равной повышенной электронной плотностью, поскольку химические сдвиги всех атомов водорода при атомах углерода примерно на 1 м. д. меньше, чем в спектре бензола. Кольцо в пирроле плоское, длины связей примерно одинаковые, однако связь, противолежащая атому азота, немного длиннее других.



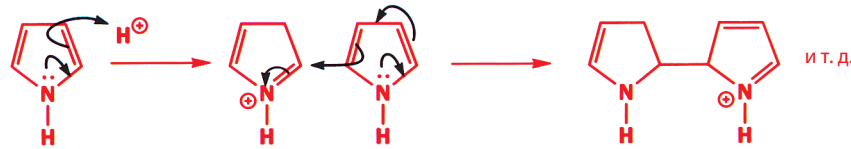
Для пиррола, который относится к пятичленным системам, легко можно изобразить, как делокализуется электронная пара азота по всем углеродным атомам. Что из этого следует – вы скоро увидите. Делокализация перемещает электроны атома азота в кольцо, вследствие чего кольцо становится электроноизбыточным. По сравнению с бензолом ВЗМО пиррола должна повышать свою энергию, что делает кольцо более нуклеофильным.

Очевидным следствием этой делокализации будет понижение основности атома азота и повышение кислотности NH-группы. Действительно, если пиррол работает как основание, то его pK_a равно ~ –4, причем протонирование происходит по атому углерода. NH-Протон можно удалить действием более слабых оснований, чем это требуется для депротонирования обычных вторичных аминов.

Нуклеофильная природа пиррольного кольца приводит к легкости протекания реакций с электрофилами. Для бромирования нет необходимости использовать кислоты Льюиса, процесс протекает как замещение (это подтверждает ароматичность пиррола) по всем четырем свободным положениям.



Другая проблема заключается в том, что нельзя использоваеть сильные кислоты. Так как протонирование происходит не по атому азота, а по атому углерода, протонированный пиррол далее присоединяется к другой молекуле пиррола, как в этом примере:

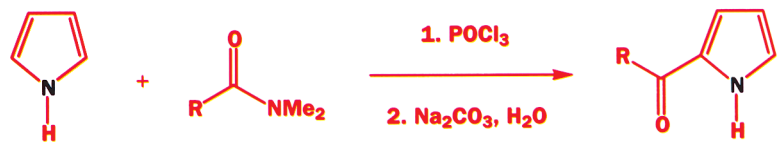


реакция продолжается до образования полимера

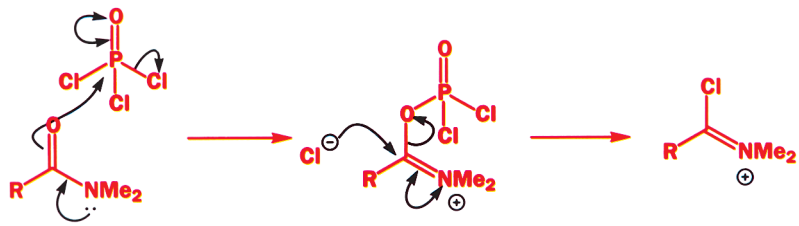
• Пиррол полимеризуется!

Сильные кислоты с pK_a меньше –4, например серная, вызывают полимеризацию пиррола.

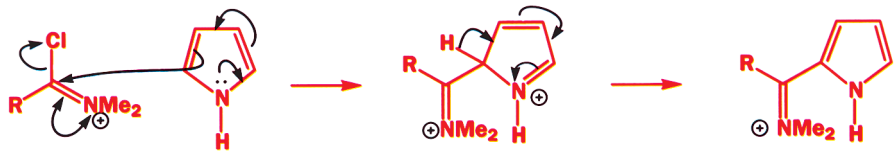
Некоторые реакции пиррола можно контролировать с целью получения хороших выходов монозамещенных производных. К таким реакциям относится **реакция Вильсмайера**, в которой для получения углеродного электрофила используется не сильная протонная кислота или кислота Льюиса, а смесь N,N-диметилформамида и хлороксида фосфора. Эта реакция является дополнением к ацилированию по Фриделю–Крафтсу и подходит для очень активных ароматических соединений типа пирролов.



На первой стадии амид реагирует с $POCl_3$ с заменой амидного атома кислорода на атом хлора. Этот процесс был бы невыгодным, если бы не образование высокоэнергетичной связи P–O, и здесь можно увидеть аналогию с образованием хлорпиридинов.

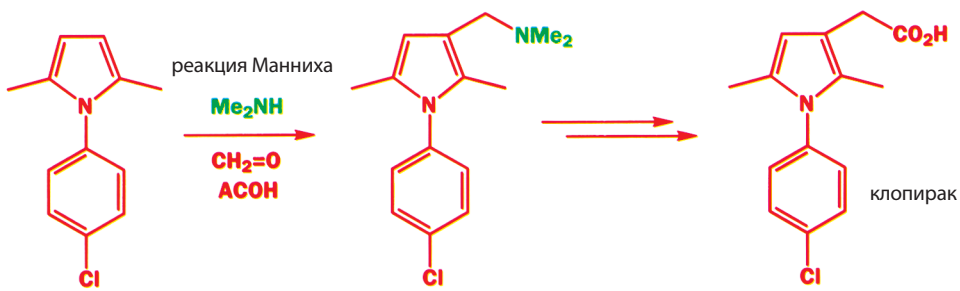


В качестве продукта на этой стадии образуется катион иминия, который реагирует с пирролом с образованием более устойчивого катиона. Дополнительная стабилизация обусловлена сопряжением пиррольного азота с иминиевой группой.



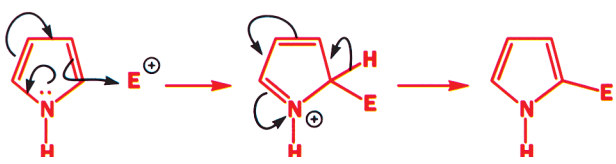
При обработке реакционной смеси водным раствором Na_2CO_3 иминиевая соль гидролизуется, и при этом основание удаляет любые примеси кислот. Этот метод особенно ценен, так как позволяет ввести формильную группу (HCO) при использовании Me_2NCHO (ДМФА). Прямое формилирование по Фриделю–Крафтсу не удается провести из-за неустойчивости хлорангидрида муравьиной кислоты (ClCHO).

Можно заметить, что эта реакция протекает по положению 2 в пирроле. Хотя сильные электрофилы, такие как бром, реагируют по всем положениям, с более селективными реагентами реакции происходят положению 2(5). Если же эти положения заняты заместителями, то замещение происходит по оставшемуся положению 3(4). Хорошим примером служит реакция Манниха (гл. 27, т. 2). В приведенных ниже примерах можно видеть, что N-метилпиррол реагирует исключительно по положению 2. А замещенный пиррол, в котором положения 2 и 5 заняты метильными группами, реагирует по положению 3. Обе эти реакции используются в производстве противовоспалительных препаратов толметин и клопирак.

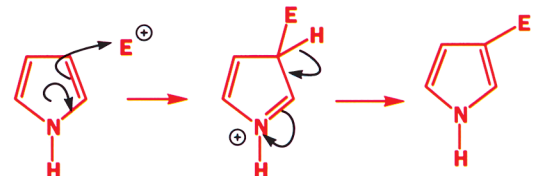


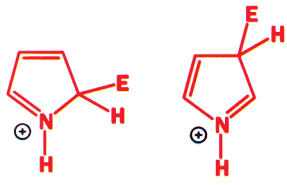
Теперь обсудим эту регионаправленность. Механизмы для замещения в положения 2 и 3 выглядят вполне разумно, и мы можем изобразить их с использованием обобщенного электрофила E^+.

Реакция с электрофилами по положению 2



Реакция с электрофилами по положению 3



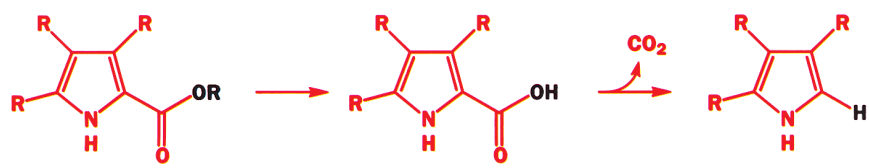


более стабильный менее стабильный

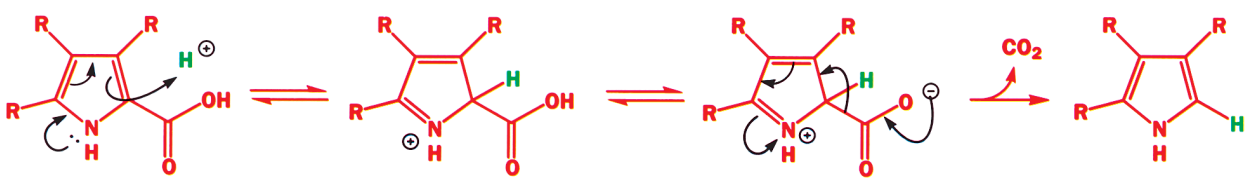
Оба механизма могут осуществляться довольно легко. Реакция по положению 2 происходит несколько легче, хотя разница невелика. Замещение разрешено во *все* положения. Расчеты показывают, что ВЗМО пиррола действительно имеет больший коэффициент для положения 2, но это скорее ответ теоретика, который не всегда могут подтвердить химики-синтетики.

Для понимания этого различия необходимо рассмотреть структуру интермедиатов. Интермедиат, возникающий при атаке по положению 2, имеет линейную сопряженную систему. В обоих интермедиатах, конечно, обе двойные связи сопряжены, но только в первом случае обе связи сопряжены с N^+. Второй интермедиат относится к кросс-сопряженным, а первый является более устойчивым линейно сопряженным.

Электрофильное замещение в пирроле протекает легко, и это можно использовать для введения легко удаляемых защитных групп, которые защищают положения 2(5) кольца. Обычно для этого используют сложноэфирную группу. Гидролиз эфира (особенно хорошо это происходит с *трет*-бутиловыми эфирами, гл. 24, т. 2) приводит к карбоновой кислоте, которая легко декарбоксилируется при нагревании.



Декарбоксилирование – это частный случай обратимой реакции Фриделя–Крафтса, в которой электрофилом выступает протон самой карбоновой кислоты, а уходящей группой – диоксид углерода. Протонирование может происходить по любому положению, но декарбоксилирование осуществляется только при атаке на атом углерода, несущий группу CO_2H.

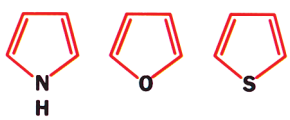


► Кросс-сопряжение объясняет также разницу в устойчивости. Ниже приведены два примера – линейная сопряженная система более устойчива, чем кросс-сопряженная.

более устойчивы – линейное сопряжение

менее устойчивы – кросс-сопряжение

пиррол фуран тиофен



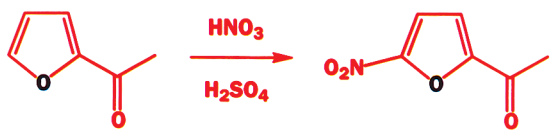
Фуран и тиофен – кислород- и серосодержащие аналоги пиррола

Два других простых пятичленных ароматических гетероцикла – фуран и тиофен – представляют собой аналоги пиррола, в которых атом азота заменен на атомы кис-

лорода и серы соответственно. Эти гетероциклы также вступают в реакции электрофильного ароматического замещения, хотя и не столь легко, как пиррол. Азот является наиболее сильным донором электронов среди этих трех гетероатомов, затем следует кислород и худший – сера. Тиофен по свойствам очень напоминает бензол.

Возможно, вас удивляет то, что тиофен наименее активен среди этих трех соединений. Причина в том, что неподеленная пара электронов, которая должна сопрягаться с 2*p*-орбиталями кольца, находится на 3*p*-орбитали. Поэтому в отличие от 2*p*-электронов кислорода и азота перекрывание орбиталей серы с орбиталями углерода осуществляется в меньшей степени. Как фуран, так и тиофен вступают в обычные реакции Фриделя–Крафтса, но при этом вместо хлорангидридов используются менее активные ангидриды, а также менее сильные, чем $AlCl_3$, кислоты Льюиса.

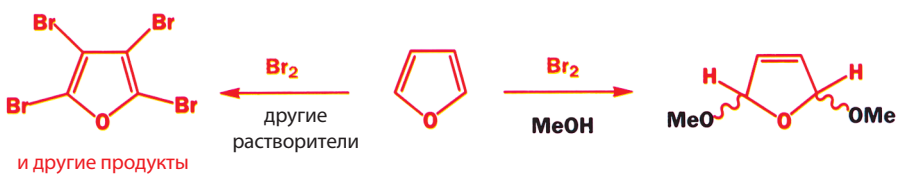
Заметьте, что региоселективность такая же, как и в случае пиррола – положение 2 более активно в обоих соединениях. Образующийся кетон менее активен по отношению к электрофилам, чем исходный гетероцикл, однако ацилированный фуран еще можно пронитровать обычным реагентом для нитрования бензола. При этом реакция протекает по положению 5, несмотря на наличие кетона. Эта реакция наглядно демонстрирует преимущественное протекание замещения в положения 2 и 5.



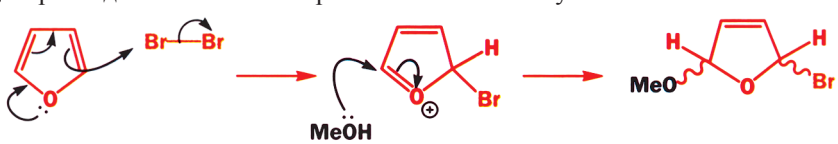
До этого момента тиофены и фураны казались во многом аналогичными пирролу, но существуют многочисленные реакции, в которых они ведут себя по-другому. Об этом следующий раздел.

Электрофильное присоединение к фуранау может стать преобладающим по сравнению с замещением

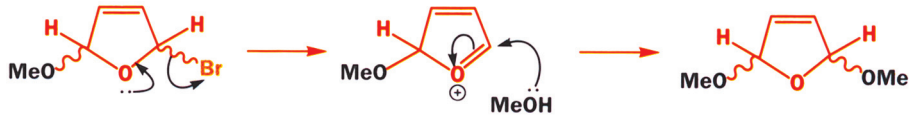
Ароматический характер фурана выражен не столь ярко, как у бензола, и если в реакции может образоваться устойчивая связь C–O, то присоединение может стать предпочтительнее замещения. Замечательным примером служит реакция фурана с бромом в метаноле. В растворителях, не содержащих гидросильных групп, протекает ожидаемое полибромирование, но в MeOH бром вообще не присоединяется!



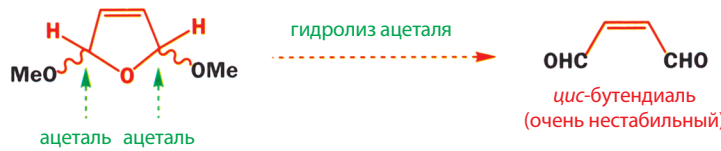
Бромирование начинается как обычно, но возникающий в результате 1,4-присоединения катион перехватывается молекулой метанола.



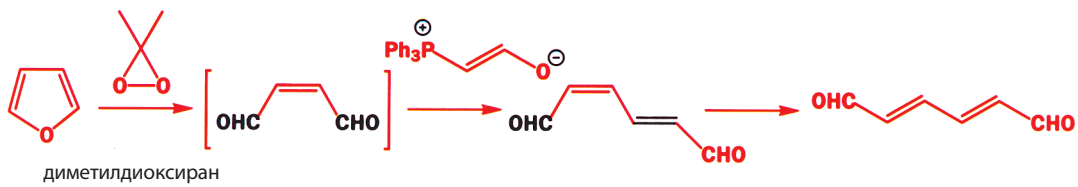
Присоединившийся сначала атом брома выталкивается атомом кислорода фурана с образованием относительно стабильного сопряженного оксониевого иона, который присоединяет вторую молекулу метанола.



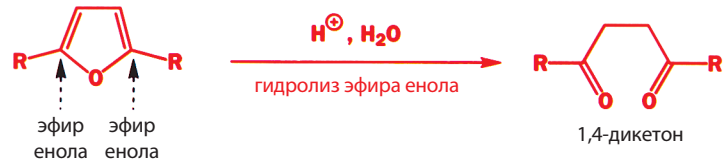
Продукт этой реакции – интересная молекула: по обе стороны кольца расположены ацетальные группы, поэтому при их гидролизе должен получиться «малеиновый альдегид» (*цис*-бутендиаль) – молекула, которая слишком нестабильна, чтобы ее можно было выделить. Производное фурана можно использовать как источник этого соединения.



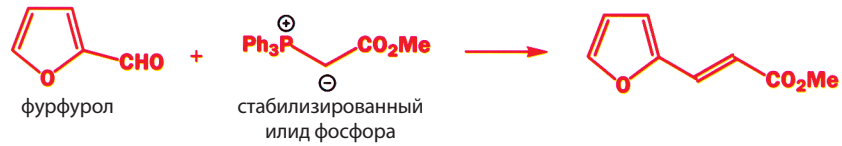
Тот же диальдегид можно получить окислением фурана мягким окислителем диметилдиоксираном (с. 84, т. 2). В этой последовательности диальдегид перехватывается в реакции Виттига с образованием *E*,*Z*-диена, который легко изомеризуется в *E*,*E*-изомер.



Круг реакций, в которых фуран используется как источник 1,4-дикарбонильных соединений, можно расширить, если рассматривать этот гетероцикл как циклический эфир двух енолов. При гидролизе этих эфиров должен получиться 1,4-дикетон.

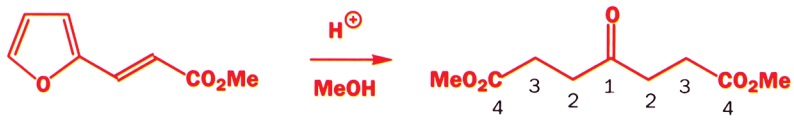


На этот раз изображена стрелка сплошная, а не пунктирная, так как реакция действительно происходит. В гл. 44 вы увидите, что фураны легко получаются из 1,4-дикетонов; следовательно, этот процесс обратим. Выбранные нами примеры имеют также некоторые другие отличительные особенности. Самым дешевым исходным соединением, содержащим фурановый цикл, является фурфурол (фуран-2-карбальдегид) – побочный продукт производства хлопьев для завтрака. Ниже приведена типичная реакция Виттига с участием стабилизированного илида.



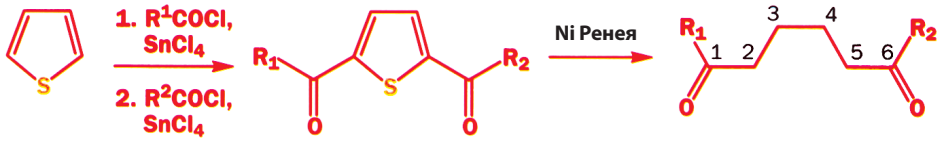
Следующий шаг довольно интересен: обработка этого фурана подкисленным метанолом приводит к образованию белого кристаллического вещества, которое имеет двойную 1,4-дикарбонильную систему.

► Попробуйте написать механизм этой реакции.



Тиофеновое кольцо также можно раскрывать, но совершенно другими путями. Восстановительное удаление атома серы с помощью никеля Ренея (гл. 24, т. 2) приводит не только к восстановлению связи C–S, но и к восстановлению двойных связей, в результате чего образуется насыщенная алкильная цепь.

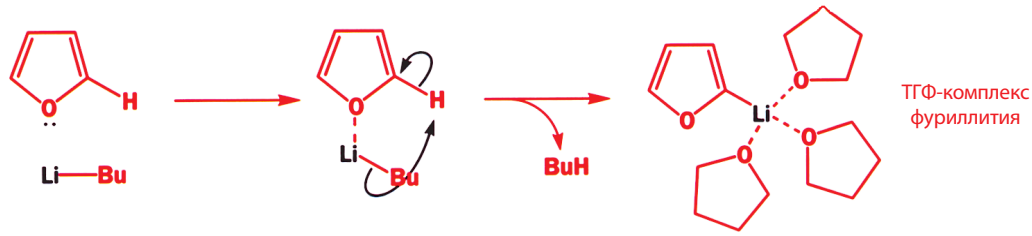
Если эту реакцию проводить после двух ацилирований тиофена по Фриделю–Крафтсу, то продуктом такой последовательности будет 1,6-дикетон, а не 1,4-дикетон как в случае фурана. Тиофен легко вступает в реакцию ацилирования по Фриделю–Крафтсу по положениям 2 и 5, если они не заняты каким-либо заместителем.



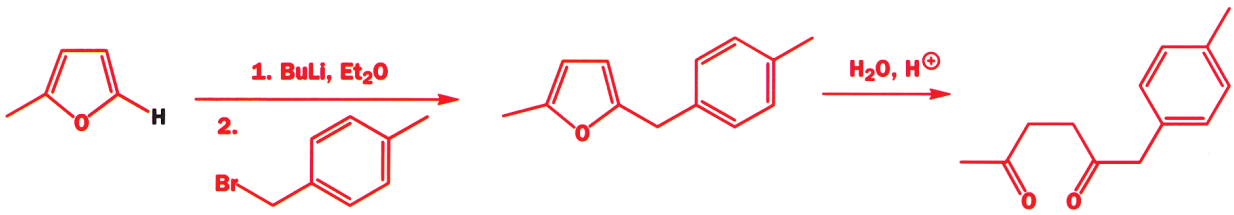
Литиирование тиофенов и фуранов

В случае фуранов и тиофенов особенно хорошо проходят реакции металлирования, в первую очередь литиирования, соседней с гетероатомом связи C–H. Литиирование бензольного кольца (гл. 9, т. 1) обычно происходит как замена галогена (Br или I), и это вполне приемлемый для гетероциклов метод (см. ниже реакции пиридинов). Возможно также прямое («*орто*») литиирование групп C–H, соседних с активирующими заместителями, например MeO. В случае тиофена и фурана гетероатом сам обладает достаточной активирующей способностью.

Активация происходит за счет координации Li по O или S с последующим удалением протона бутильной группой, поэтому вторым продуктом реакции является газообразный бутан. Такие литиевые соединения содержат σ-связь углерод–литий и растворимы в органических растворителях. Координационная сфера лития дополняется молекулами ТГФ.



Такие литиевые соединения высокореакционноспособны и легко взаимодействуют с электрофилами, в данном примере с бензилгалогенидом. Обработка продукта реакции водной кислотой проводит к 1,4-дикетону.



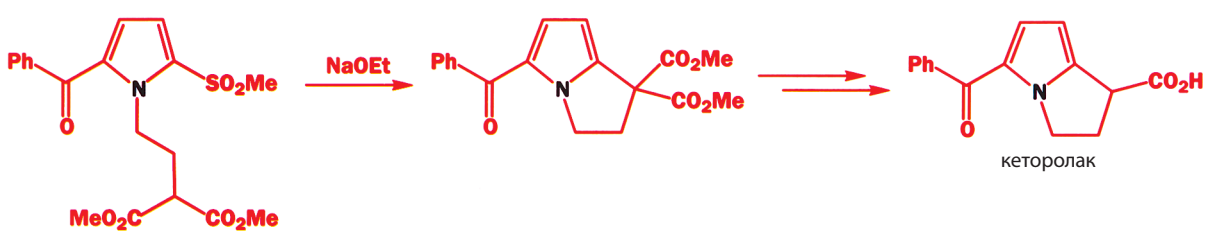
Обработка этого дикетона безводной кислотой приводит к рециклизации в фуран (гл. 44), а обработка основанием – к циклопентенону, продукту внутримолекулярной альдольно-кротоновой конденсации (гл. 27, т. 2).

На этом наше рассмотрение особенностей химии фурана и тиофена заканчивается. Мы возвращаемся к трем пятичленным гетероциклам, особенно к пирролу, и рассмотрим их реакции с нуклеофилами.

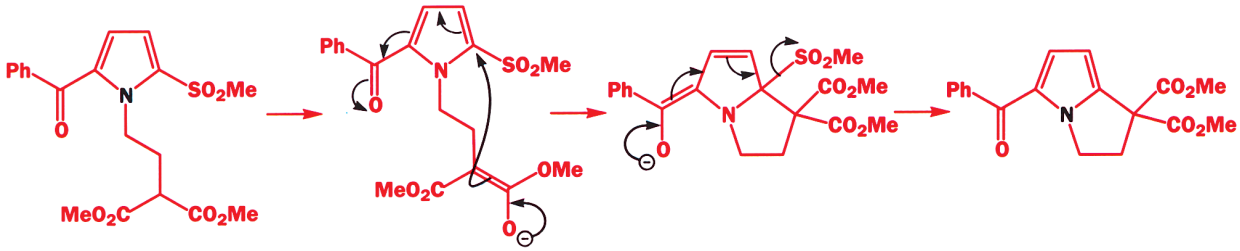
Некоторые другие реакции пятичленных гетероциклов

Нуклеофильное замещение нуждается в активирующей группе

Реакции нуклеофильного замещения – относительно редкая реакция в химии пиррола, тиофена или фурана. Обычно для ее осуществления необходимо наличие активирующей группы – нитрогруппы, карбонильной или сульфогруппы, как и в ряду бензола (гл. 23, т. 2). Ниже приведен в качестве примера синтез болеутоляющего препарата кеторолак.



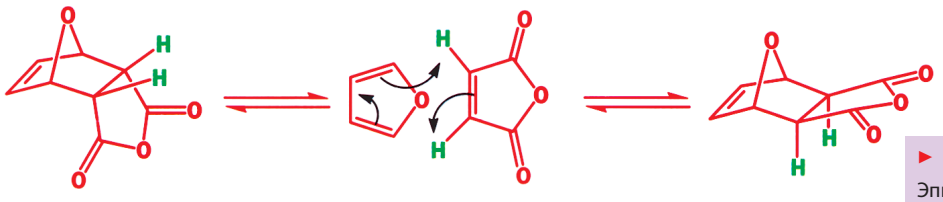
В данном случае нуклеофил – стабильный енолят, а уходящая группа – сульфинат-анион. Для протекания реакции должен образоваться интермедиат, в котором отрицательный заряд делокализован на карбонильной группе в кольце, как и в примерах реакций в бензольном ряду, рассмотренных в гл. 23. Атака происходит по положению 2, потому что там находится уходящая группа и отрицательный заряд в этом случае может делокализоваться на кетогруппу.



Пока все обсуждавшиеся нами реакции были аналогами соответствующих реакций в бензольном ряду. Однако эти гетероциклы могут реагировать и совершенно не так, как замещенные бензолы. Два примера мы сейчас рассмотрим.

Пятичленные гетероциклы как диены в реакциях Дильса–Альдера

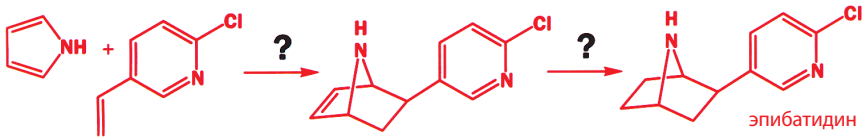
Фуран особенно хорошо вступает в реакцию Дильса–Альдера, образуя термодинамически контролируемый *экзо*-аддукт. Для этого ароматического диена реакция обратима.



кинетический эндо-аддукт

термодинамический экзо-аддукт

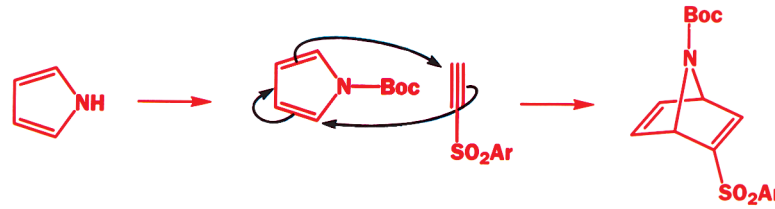
Если бы пиррол мог образовывать аналогичный термодинамически контролируемый *экзо*-аддукт с винилпиридином, можно было бы предложить короткий путь к синтезу интересного анальгетика эпибатидина. Оставалось бы лишь восстановить образовавшийся в этой реакции алкен. Такая реакция кажется вполне выполнимой, так как пиридин делает диенофил электронодефицитным, а пиррол служит электроноизбыточным диеном.



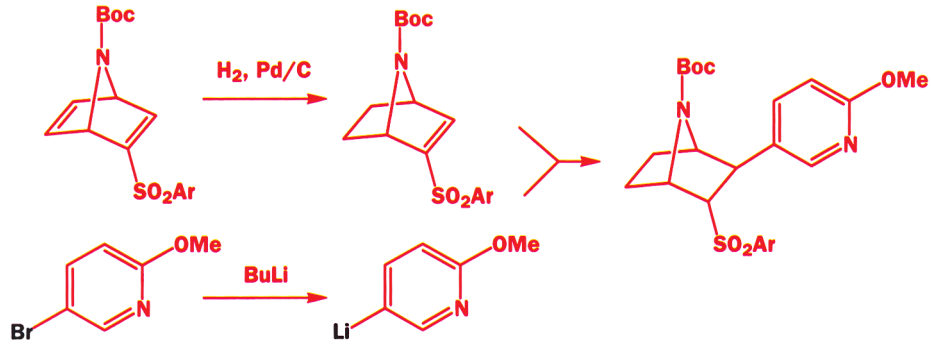
эпибатидин

Трудность заключается в том, что пиррол не вступает в эту реакцию, поскольку предпочитает электрофильное замещение. Вместо циклоприсоединения пиррол атакует электронодефицитный алкен. Но эту проблему можно решить, уменьшив нуклеофильность пиррола, например проацилировав атом азота известной защитной группой Boc (гл. 24, т. 2). В следующем разделе вы узнаете, как это можно сделать. Теперь реакция Дильса–Альдера хорошо идет с алкинилсульфоном.

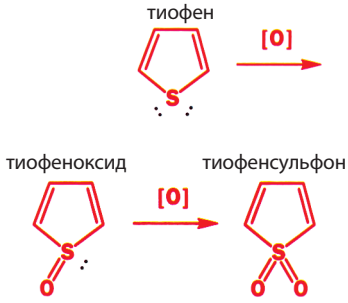
▸ Эпибатидин был впервые обнаружен в коже эквадорской лягушки в 1992 г. Этот исключительно мощный анальгетик действует по механизму, отличному от механизма действия морфина. Считается, что эпибатидин не вызывает привыкания. Сейчас это соединение производят синтетически, поэтому нет необходимости уничтожать лягушек, тем более что они охраняются законом.

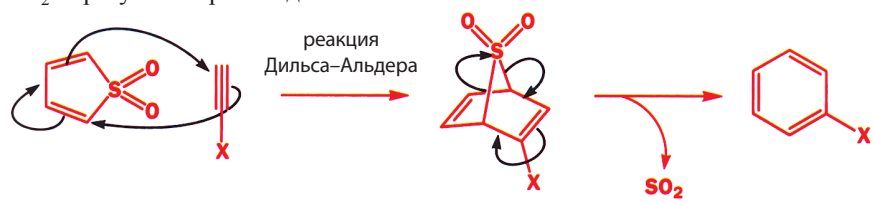


Далее можно селективно восстановить несопряженную двойную связь и присоединить пиридиновый нуклеофил по двойной связи винилсульфона. Обратите внимание, что литиевое производное пиридина готовят из бромпиридина. В общем гетероциклы дают литиевые производные легко. Скелет эпибатидина теперь собран, а остальные необходимые для завершения синтеза реакции вы встретите в задачах к данной главе.

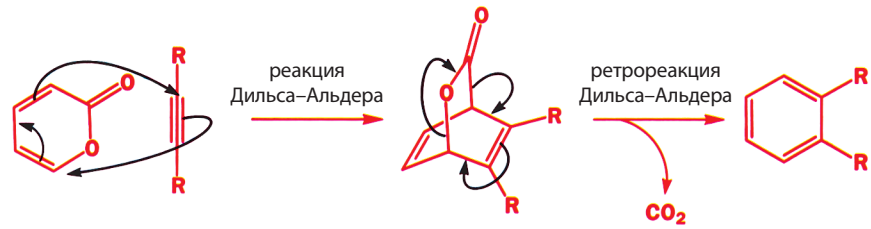


Ароматичность не позволяет тиофену участвовать в реакции Дильса–Альдера. Однако окисление до сульфона нарушает ароматичность, так как теперь неподеленные пары электронов атома серы участвуют в образовании связей с атомами кислорода. Этот сульфон оказывается нестабильным и реагирует сам с собой, но в присутствии диенофилов вступает в реакцию Дильса–Альдера. Если диенофилом является алкин, то в результате потери SO_2 образуются производные бензола.



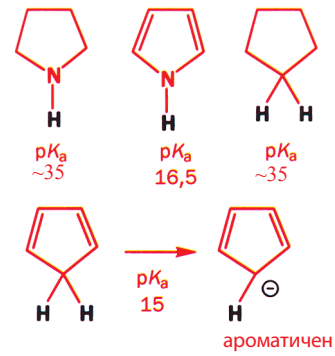


Аналогичные реакции протекают и в случае α-пиронов. Эти соединения довольно неустойчивы и недостаточно ароматичны, поэтому они легко вступают в реакции Дильса–Альдера с алкинами. Интермедиат легко теряет CO_2 по ретрореакции Дильса–Альдера (ср. с потерей SO_2 в предыдущем примере) с образованием замещенных бензолов.

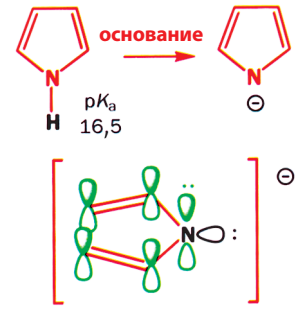


Из пиррола легко получить его анион

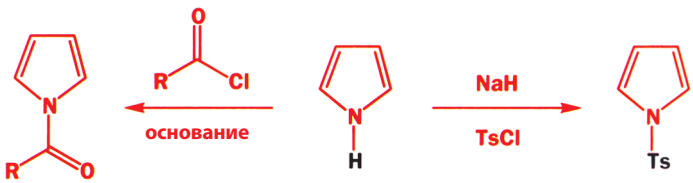
Пиррол обладает более кислотным атомом группы NH, чем аналогичные насыщенные вторичные амины. Значение pK_a пирролидина 35, а для пиррола эта величина составляет 16,5, что означает повышение кислотности на 23 порядка! Пиррол обладает кислотностью, близкой к кислотности спиртов, поэтому основания, более сильные, чем алкоксиды, переводят пиррол в его анион. Это неудивительно, так как соответствующий углеводород – циклопентадиен – также обладает высокой кислотностью – pK_a около 15. Причина такой повышенной устойчивости анионов кроется в их ароматичности с шестью делокализованными электронами. Эффект гораздо значительнее в случае углеводорода, так как исходный циклопентадиен в отличие от пиррола не является ароматическим.



Во всех рассмотренных ранее реакциях пиррола новый заместитель вводился к атому углерода кольца. Анион пиррола важен тем, что позволяет ввести заместитель к атому азота. Атом азота аниона обладает двумя неподеленными парами электронов: одна из них делокализована по кольцу, а вторая локализована на sp^2-орбитали атома азота. Эта высокая по энергии орбиталь является ВЗМО системы аниона, поэтому электрофил реагирует именно по ней.

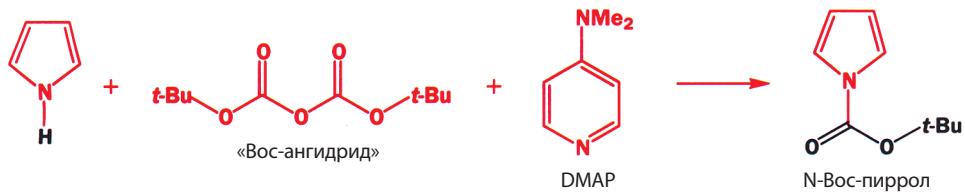


Таким способом получают N-ацилпирролы. Обычно в качестве основания используют NaH, но иногда бывает достаточно и более слабых оснований, которые способны генерировать анион в небольшой концентрации.



• *Анион* пиррола реагирует с элктрофилами по атому *азота*.

Теперь посмотрим, как вводилась Boc-защита в синтезе эпибатидина. В качестве основания использовали DMAP, который вы уже встречали в этой главе. Значение pK_{aH} для него равно 9,7, поэтому он способен генерировать небольшие равновесные количества аниона, участвуя как нуклеофильный катализатор. В качестве ацилирующего агента использовали «Boc-ангидрид».



Образование аниона важно для понимания следующего раздела данной главы, в котором рассматривается, что происходит при введении в молекулу пиррола дополнительных атомов азота.

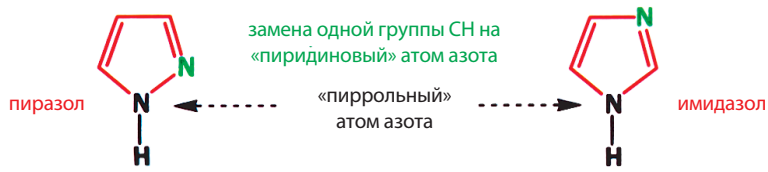
► Значение pK_{aH} DMAP 9,7 находится между значениями для пиридина (5,5) и для третичных алкиламинов (~10), но располагается ближе к последним.

Пятичленные гетероциклы с двумя и более атомами азота

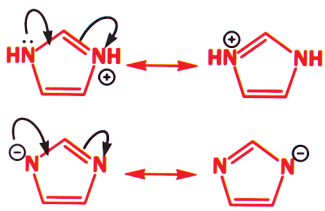
Имидазол

В начале этой главы мы говорили о возможности введения дополнительных атомов азота в кольцо пиррола и при этом отметили, что можно получить два изомерных соединения с двумя атомами азота – пиразол и имидазол.

▪ Структурный фрагмент пиразола присутствует в структуре препарата виагра (см. начало главы), синтез которого приведен в гл. 44. В данной главе мы будем рассматривать главным образом свойства имидазола.



Только один атом азота в этих гетероциклах может отдавать два электрона для образования ароматического секстета. Второй, который заменяет группу CH пиррола, не имеет атомов водорода, как и атом азота в пиридине. Атом азота, изображенный на схеме черным цветом, называют пиррольным, а изображенный зеленым цветом –пиридиновым. Неподеленная пара электронов «черного» атома азота делокализована по кольцу; а неподеленная пара электронов «зеленого» атома азота локализована на sp^2-орбитали. Мы можем ожидать от таких соединений свойств, промежуточных между свойствами пиррола и пиридина.



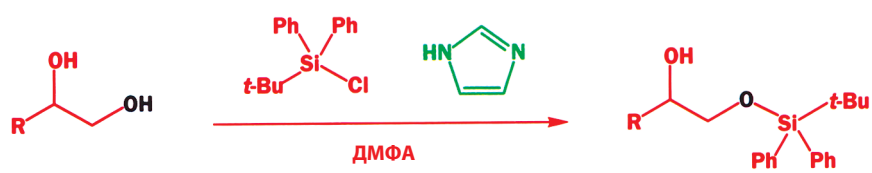
Имидазол – более сильное основание, чем пиррол или пиридин, его значение pK_{aH} равно 7. Это означает, что в нейтральном водном растворе протонировано 50 % имидазола. При этом имидазол также более кислотный, чем пиррол: его pK_a 14,5.

▪ Аналогично объяснялась основность DBU и DBN (т. 1, с. 287).

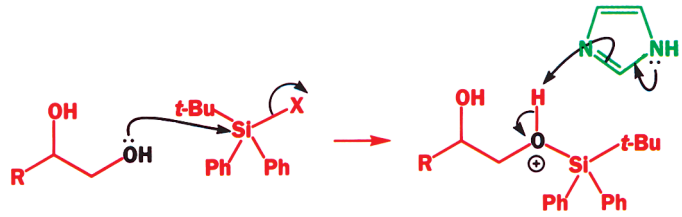
Этот любопытный факт является результатом 1,3-взаимодействия двух атомов азота. Как катион, так и анион имидазола имеют заряд, распределенный поровну между обоими атомами азота – оба иона симметричны и исключительно стабильны.

По-другому на основность имидазола можно посмотреть с точки зрения участия обоих атомов азота при атаке молекулы протоном. Протон принимает атом азота пиридинового типа, а атом пиррольного типа помогает в этом своей делокализованной электронной парой.

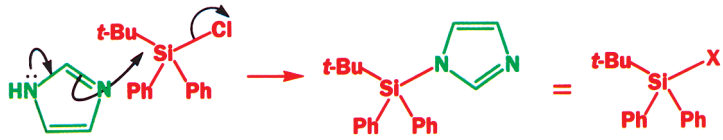
Природа использует это свойство имидазола в белках, где он входит в состав аминокислоты гистидина, которая может участвовать как нуклеофильная, основная или кислотная группа в реакциях ферментов (подробно эти вопросы рассматриваются в гл. 49 и 50). Мы используем это свойство имидазола для присоединения силильной группы к спиртам. Имидазол широко применяется в этой реакции как катализатор.



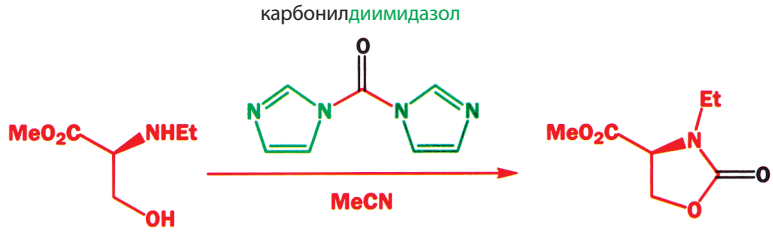
Чтобы использовать очень небольшое различие в реакционной способности первичных и вторичных спиртов, необходим слабый основный катализатор. Имидазол слишком слабое основание (pK_{aH} 7), чтобы депротонировать спирты (pK_a ~ 16), но он может отрывать протон от соединения, промежуточно образующегося после атаки спирта на атом кремния.



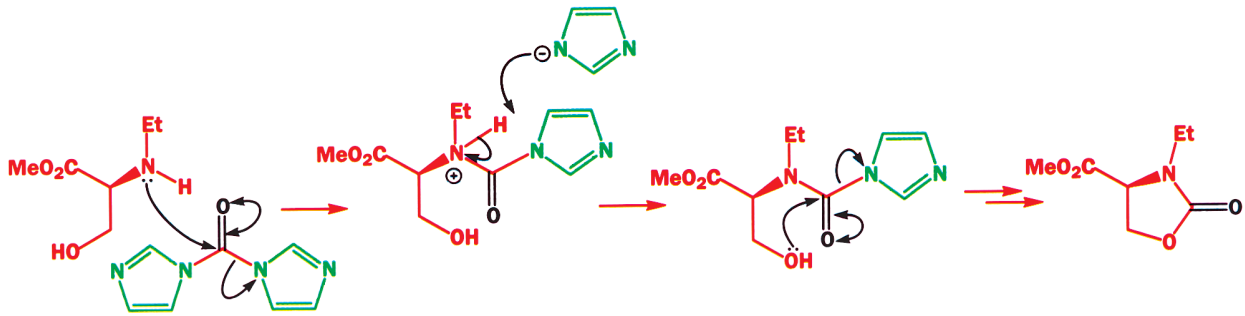
При этом имидазол также действует как нуклеофильный катализатор – первой стадией является замещение Cl на имидазол, поэтому на схеме уходящая группа помечена как X. Реакция начинается следующим образом:

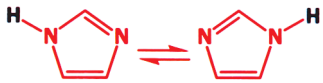


Аналогичная идея лежит в основе использования карбонилдиимидазола (Carbonyl DiImidazole, CDI) как двойного электрофила для соединения двух нуклеофилов с помощью карбонильной группы. Ранее для этого использовали фосген ($COCl_2$), но это соединение настолько токсично, что применялось в первую мировую войну как отравляющий газ (с очень печальными последствиями). CDI гораздо удобнее и безопаснее. В этой реакции имидазол дважды выступает в роли уходящей группой.



Вероятно, первой атакует аминогруппа, замещая имидазольный анион, который затем депротонирует аммониевую соль. Затем внутримолекулярно атакует спирт, замещая второй имидазол, который соответственно депротонирует OH-группу. Вторым продуктом реакции являются две молекулы имидазола.

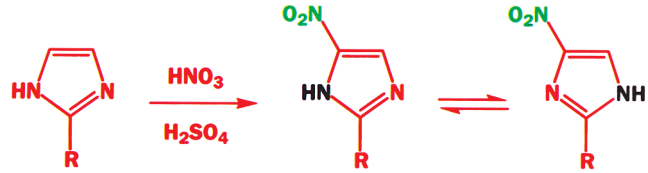




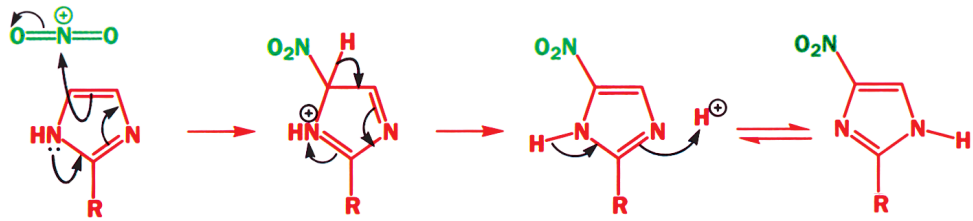
два идентичных таутомера имидазола

Отношения между делокализованным анионом имидазола и собственно имидазолом напоминают отношения между енолят-ионом и енолом. Поэтому неудивительно, что имидазол при комнатной температуре в растворе находится в таутомерном равновесии. Для исходного соединения таутомеры неразличимы, но для несимметричных имидазолов эта таутомерия играет роль. Мы рассмотрим это свойство вместе с обсуждением электрофильного замещения в имидазоле.

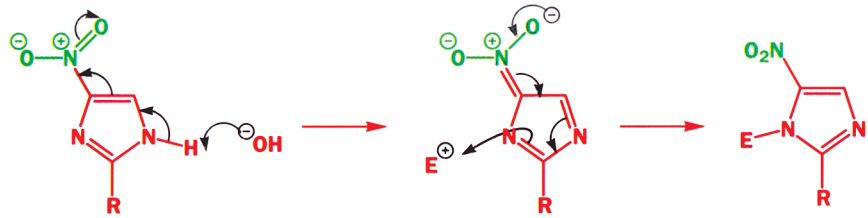
Имидазол с заместителем в положении 2 (между атомами азота) нитруется обычной нитрующей смесью с образованием смеси таутомеров.



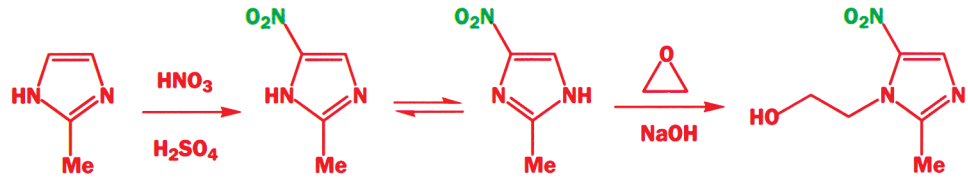
Первоначальная атака нитрующей частицы может происходить по любому свободному положению кольца, стабилизирующие электроны в интермедиате приходят от атома азота пиррольного типа. Таутомеризация после нитрования дает смесь продуктов.



Таутомеризацию можно основить алкилированием одного из атомов азота. Если делать это в основном растворе, то интермедиатом будет анион, а алкильная группа присоединится к атому азота, ближайшему к нитрогруппе. В данном случае нет различия, какой исходный таутомер подвергается депротонированию, поскольку образуется лишь один анион, в котором заряд делокализован по обоим атомам азота и по нитрогруппе. Одна из причин образования этого продукта алкилирования связана с тем, что в нем присутствует линейная сопряженная система, включающая атом азота пиррольного типа и нитрогруппу (см. с. 324).



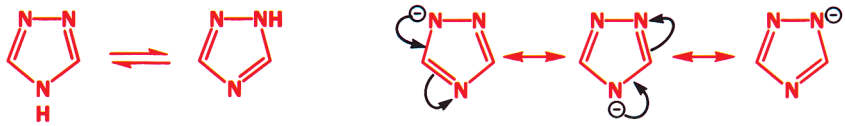
Этот прием используют при производстве некоторых важных лекарств. Например, противопаразитический препарат метронидазол получают из 2-метилимидазола нитрованием с последующим алкилированием эпоксидом в основных условиях.



Триазолы

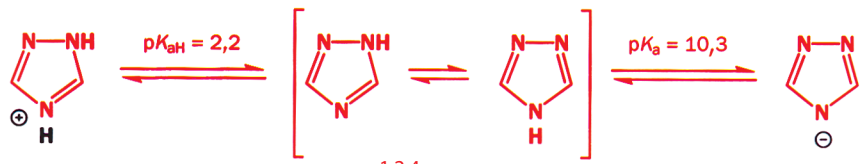
Существуют два триазола, каждый из которых содержит по одному атому азота пиррольного типа и по два атома азота пиридинового типа. Оба триазола способны к таутомеризации. При этом для 1,2,3-изомера таутомеры идентичны, и оба образуют единственный анион.

1,2,3-триазол делокализованный анион



1,2,4-триазол делокализованный анион

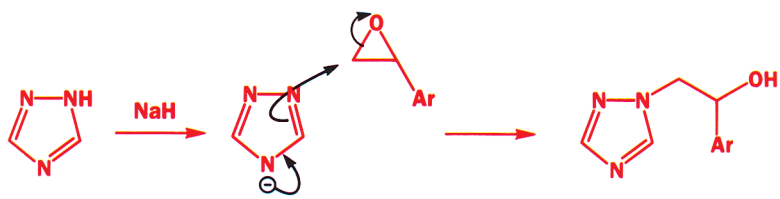
1,2,4-Триазол более важен, так как является основой современных сельскохозяйственных фунгицидов и противогрибковых лекарственных препаратов для человека. Дополнительный атом азота делает соединение более похожим на пиридин, т. е. менее основным, но при этом кислотность оказывается повышенной, так как легко образуется устойчивый анион.



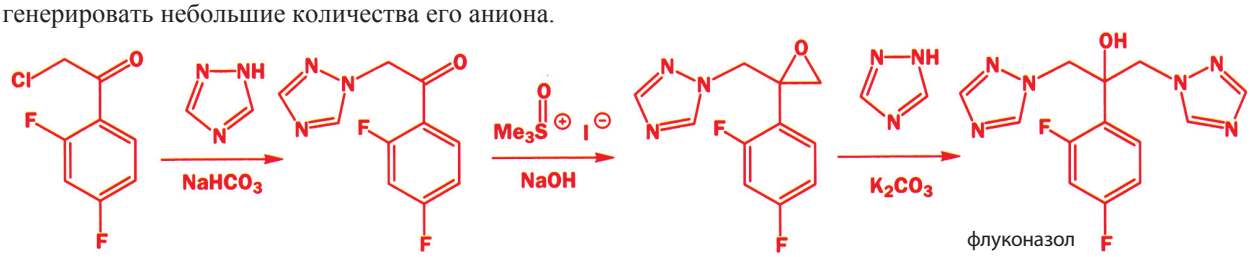
1,2,4-триазол

Это напоминает об α-эффекте в случае гидразина. NH_2NH_2 более нуклеофилен, чем аммиак, потому, что в нем имеются два связанных друг с другом атома азота (см. т. 2, с. 182).

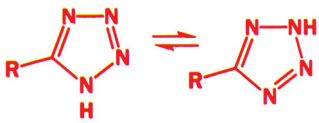
Фунгициды обычно получают присоединением аниона триазола к эпоксидам или другим углеродсодержащим электрофилам. Анион присоединяет электрофил по одному из двух связанных друг с другом атомов азота. Не имеет значения, по какому именно, так как продукт в обоих случаях один и тот же.



Примером современного средства борьбы с грибковыми инфекциями является флуконазол, препарат фирмы Pfizer, который содержит два триазольных цикла. Первый вводят в виде аниона замещением в α-хлоркетоне, а второй – присоединением к эпоксиду, полученному с помощью илида серы (гл. 46). Обратите внимание, что обе реакции катализируются слабыми основаниями. Триазол настолько кислотный, что даже $NaHCO_3$ способен генерировать небольшие количества его аниона.



флуконазол

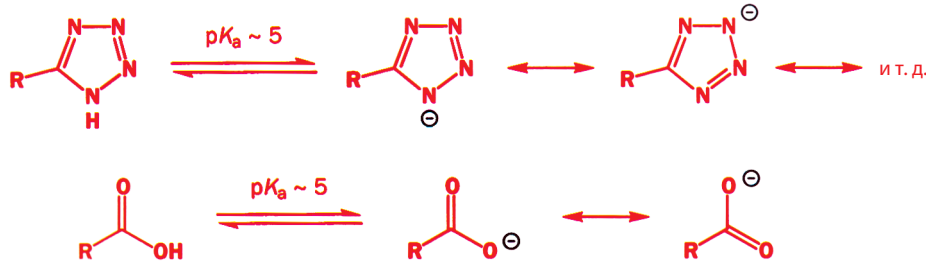


два таутомера тетразола

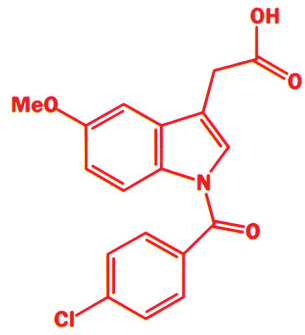
Тетразол

Для тетразола или замещенных тетразолов существует только один изомер, так как в кольце присутствует только один атом углерода, хотя возможно существование двух таутомеров.

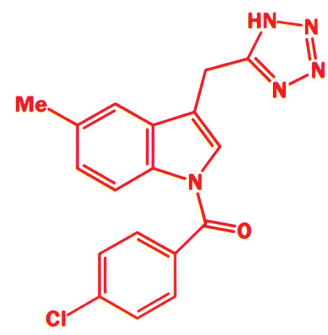
Основной интерес к тетразолу обусловлен его высокой кислотностью – pK_a для потери NH-протона равно 5, что близко к значению pK_a карбоновых кислот. Заряд в анионе делокализован по четырем атомам азота (и одному атому углерода), которые по сути выполняют роль двух атомов кислорода в анионе карбоновой кислоты.



Поскольку тетразолы обладают кислотностью, близкой к кислотности карбоновых кислот, их используют при получении лекарственных препаратов для замены группы CO_2H в тех случаях, когда карбоксильная группа обладает свойствами, не позволяющими использовать препарат для человека. Простым примером служит препарат для лечения артрита индометацин, в котором карбоксильную группу можно заменить на тетразольную без потери активности.



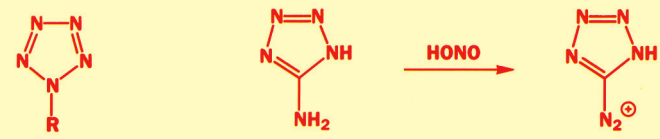
индометацин



тетразолзамещенный индометацин

Атомы азота и способность взрываться

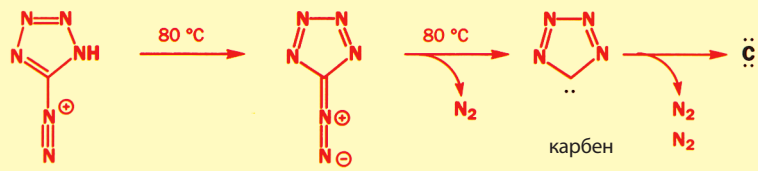
Даже если соединение содержит всего два или три атома азота, как, например, в диазометане (CH_2N_2) или азидах (RN_3), оно обладает высокой склонностью к взрыву, потому что может высвободить устойчивый газообразный N_2. Соединения с большим числом атомов азота, такие как тетразолы, должны быть еще более опасными, поэтому немногие отваживались иметь дело с пентазолами. В настоящее время пределом считается диазотетразол с потрясающей формулой CN_6! Его получают диазотированием 5-аминотетразола, что сначала дает соль диазония.



пентазол
крайне взрывоопасен!

5-амино-(1*H*)-тетразол

соль диазония
крайне взрывоопасна!



соль диазония
крайне взрывоопасна!

диазосоединение
крайне взрывоопасно!

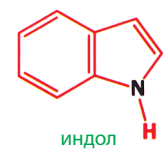
Соль диазония – исключительно опасное соединение: «Следует отметить, что соль диазония исключительно взрывоопасна и с ней следует обращаться с предельной осторожностью. Мы рекомендуем однократно выделять не более 0,75 ммоля вещества. Эфирные растворы несколько стабильнее, однако взрыв может произойти при стоянии в течение часа при –70°C». А что известно про диазосоединение? Оно также исключительно неустойчиво, разлагается до карбена с потерей одной молекулы азота, а затем теряет еще две, давая....

Все, что после этого остается, – это атом углерода. Способов химического получения атома углерода крайне мало. Этот атом обладает замечательной реакционной способностью, но эти свойства изучены лишь поверхностно, потому что слишком опасен путь получения исходного соединения. Однако в гл. 44 вы увидите, что 1-аминотетразол – удобный предшественник в синтезе антиаллергического лекарственного препарата.

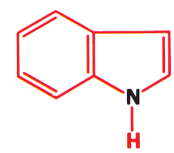
Гетероциклы, конденсированные с бензолом

Индолы – это пирролы, конденсированные с бензолом

Индометацин и его тетразольный аналог содержат пиррольный цикл, конденсированный с бензольным. Такие бициклические гетероциклы называют **индолами**, и их мы рассмотрим в этом разделе. Сам индол имеет бензольное и пиррольное кольца с общей двойной связью. По-другому его можно представить как ароматическую систему с десятью электронами: восемь от четырех двойных связей и два от атома азота.

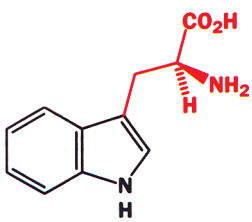


индол

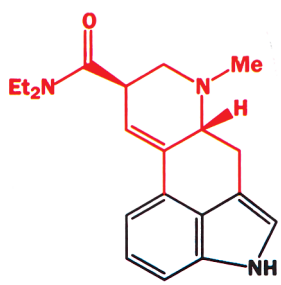


► Хотя верхняя структурная формула более точна, часто в книгах и статьях используется и вторая.

Индол – очень важная гетероциклическая система, входящая в состав белков в виде аминокислоты триптофана (гл. 49). Индол также является основой большого числа лекарств (например, индометацина), группы **индольных алкалоидов** – биологически активных соединений, выделяемых из растений. Примерами таких соединений могут служить стрихнин и LSD (алкалоиды обсуждаются в гл. 51).

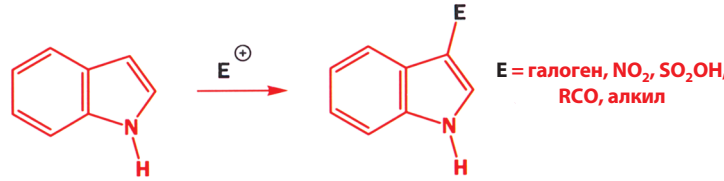


триптофан

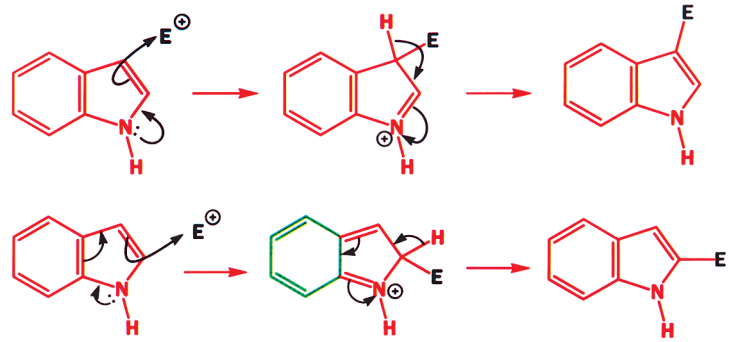


LSD (диэтиламид лизергиновой кислоты)

Во многих отношениях химию индола можно представить как химию пиррола с присоединенным неактивным бензольным кольцом. Например, электрофильное замещение всегда протекает по пиррольному кольцу. Но пиррол и индол отличаются в одном принципиальном вопросе: в индоле электрофильное замещение происходит в положение 3 почти для всех реагентов. В этот список можно включить галогенирование, нитрование, сульфирование, ацилирование и алкилирование.



Почему же наблюдается такое отличие от пиррола? Простое объяснение связано с тем, что при реакция по положению 3 сохраняется достаточно изолированная енаминная система в пятичленном цикле и не затрагивается ароматичность бензольного кольца.

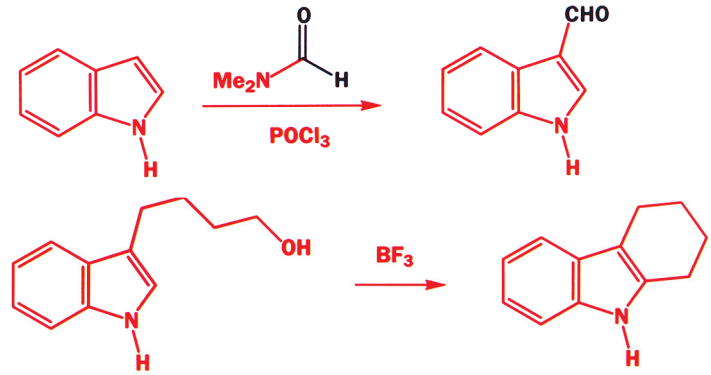


Положительный заряд в интермедиате, конечно, делокализован и по бензольному кольцу, но в основном стабилизация происходит за счет атома азота пиррольного цикла. При замещении в положении 2 любая стабилизация в интермедиате требует нарушения ароматичности бензольного кольца.

• Электрофильное замещение в пирроле и индоле

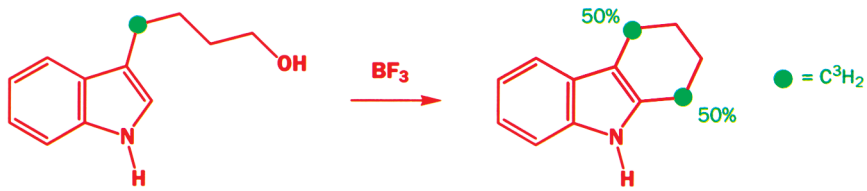
Пиррол реагирует с электрофилами всеми положениями, но предпочитает положения 2 и 5, а индол предпочитает исключительно положение 3.

Простым примером может служить формилирование индола по Вильсмайеру с помощью ДМФА и $POCl_3$. Видно, что индол по реакционной способности подобен пирролу, но отличается по региоселективности.

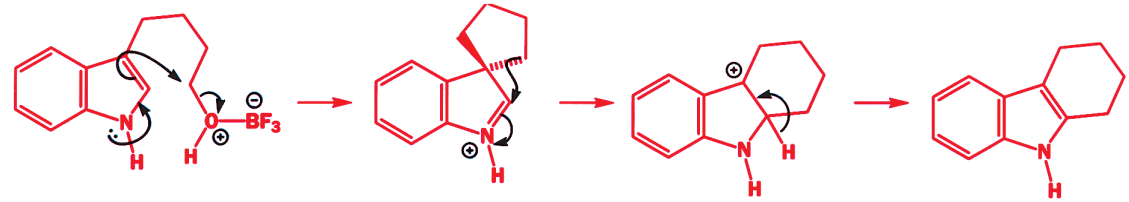


Если положение 3 занято, то реакции протекают по положению 2. На первый взгляд, эта реакция так и должна происходить, если в интермедиате электроны направить в «неправильную» сторону. Выше приведен пример внутримолекулярного алкилирования по Фриделю–Крафтсу.

Приведенный ниже остроумный эксперимент показывает, что реакция протекает не так просто, как кажется. Если в исходном соединении пометить тритием (радиоактивный ^3H) положение, соседнее с кольцом, то в продукте 50 % метки обнаруживается там, где и предполагалось, а 50 % – там, где ее не должно быть.

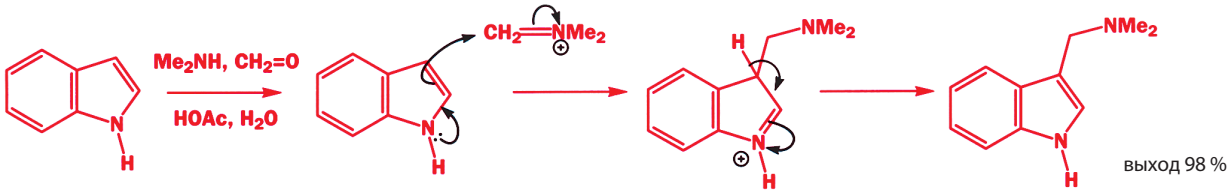


Такое распределние метки свидетельсьвует о том, интермедиат реакции должен быть симметричным. Наиболее вероятно, что сначала следует атака по положению 3. Продукт образуется из промежуточного спиросоединения, которое содержит пятичленный карбоцикл, расположенный по отношению к индолу так, что любая из групп CH_2 может мигрировать.

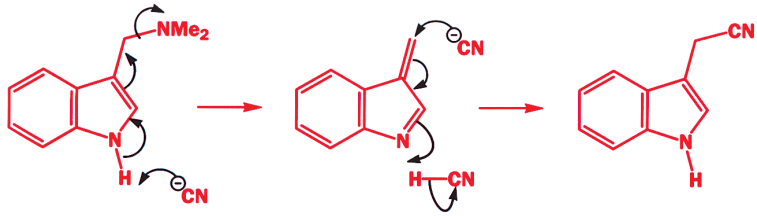


Такая миграция похожа на перегруппировки пинаколинового типа (гл. 37). В настоящее время считают, что большая часть продукта образуется за счет миграции, но есть некоторая доля и прямой атаки, которая требует нарушения ароматичности бензольного кольца.

Еще одним примером преимущественной реакции по положению 3 служит реакция Манниха, которая в случае индолов работает так же хорошо, как и для пиррола или фурана.



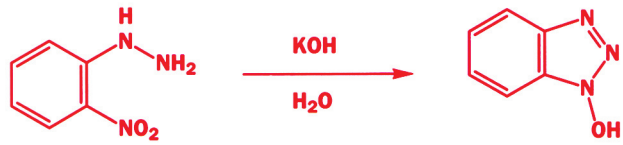
Электронодонорную способность пиррола и индола нельзя показать лучше, чем в этом примере использования основания Манниха. Вы помните, что обычные основания Манниха можно переводить в другие соединения с помощью реакций алкилирования и последующего замещения (см. т. 2, с. 395). В данном случае нет необходимости в алкилировании, так как атом азота индола способен сам выталкивать Me_2N-группу, если в системе присутствует основный и нуклеофильный NaCN. Реакция происходит медленно и с низким выходом, но удивителен сам факт ее протекания. В случае пирролов эта реакция протекает еще легче.



Все рассмотренные выше пятичленные гетероциклы имеют свои аналоги, содержащие конденсированное бензольное кольцо, но мы расскажем только об одном из них – 1-гидроксибензотриазоле. Это соединение относится к классу 1,2,3-триазолов, о которых пока говорилось мало.

HOBt – важный реагент в пептидном синтезе

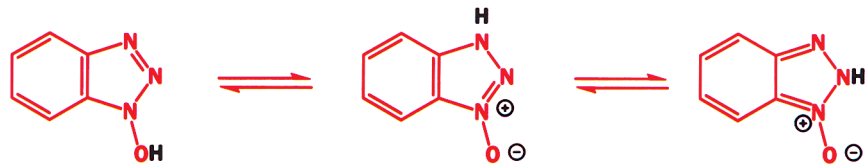
1-Гидроксибензотриазол (HOBt) – жизненно необходимый реагент для всех биохимиков. Он участвует во многих реакциях, где активированный эфир аминокислоты реагирует по свободной аминогруппе другой аминокислоты (примеры см. в гл. 25). Впервые это соединение было получено в XIX в. по приведенной ниже очень простой реакции.



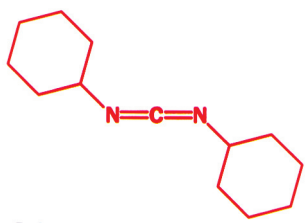
HOBt, 1-гидроксибензотриазол

▪ Механизм этой реакции является темой одной из задач в конце данной главы.

Структура HOBt кажется простой, если не принимать во внимание неустойчивую связь N–O. Мы можем также изобразить несколько таутомеров, в которых протон с атома кислорода перемещается на атомы азота. Все эти структуры ароматические, вторая и третья относятся к нитронам, причем последняя кажется менее предпочтительной, чем первые две.

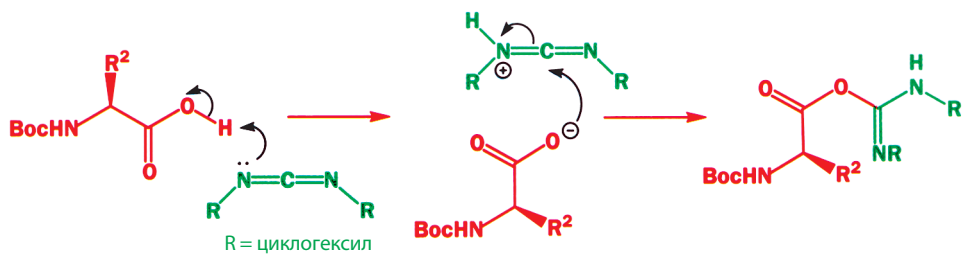


▪ Мы встречали нитроны в гл. 35.

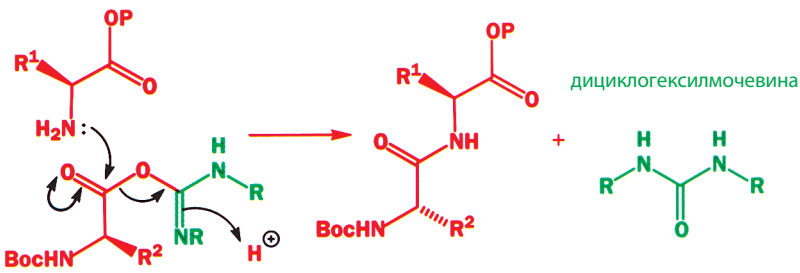


дициклогексилкарбодиимид (DCC)

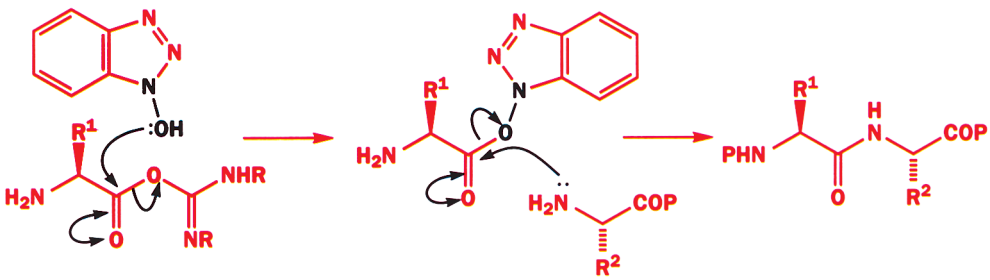
HOBt применяется в лаборатории для связывания двух аминокислот. По сути эта реакция является образованием амида, но в гл. 25 (т. 2) мы заметили, что аминоацилхлориды для синтеза полипептидов не применяют. Они слишком реакционноспособны, и поэтому их реакции сопровождаются получением большого количеством побочных продуктов. На самом деле применяют активированные аминоэфиры (содержащие хорошую уходящую группу RO), например эфиры фенолов (гл. 25). Более простым оказывается путь образования активированных эфиров в реакциях сочетания с использованием **сочетающего реагента**. Одним из самых распространенных является DCC (дициклогексилкарбодиимид). DCC реагирует с карбоновыми кислотами следующим образом:



Полученный эфир активирован, так как любой нуклеофил выталкивает уходящую группу в виде очень стабильной мочевины.



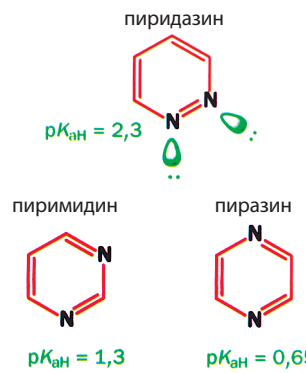
При прямой атаке этого активированного эфира аминогруппой второй аминокислоты возникает проблема, связанная с возможностью рацемизации, которая может происходить в активированном эфире. Лучший метод заключается в применении избытка HOBt. Он перехватывает активированный эфир с образованием нового интермедиата, который уже не рацемизуется, так как общая реакция значительно ускоряется при добавлении HOBt. Вторая аминокислота, защищенная по карбоксильной группе, атакует HOBt-эфир и образует дипептид без рацемизации в результате быстрой реакции.



Добавление атомов азота в шестичленный цикл

В начале данной главы были приведены три шестичленных ароматических гетероцикла с двумя атомами азота – пиридазин, пиримидин и пиразин. Во всех этих соединениях оба атома азота должны быть пиридинового типа, с неподеленной парой электронов, которая не делокализована по кольцу.

Теперь рассмотрим эти соединения подробнее. Пиримидин более важен, чем два других гетероцикла, так как он входит в структуры ДНК и РНК (см. гл. 49). Все три соединения настолько слабые основания, что едва ли их вообще можно считать основаниями. Пиридазин чуть более основен, чем два других, по той причине, что две неподеленные пары электронов соседних атомов азота отталкивают одна другую, и это делает молекулу более нуклеофильной (снова α-эффект – гл. 23, т. 2, с.182).



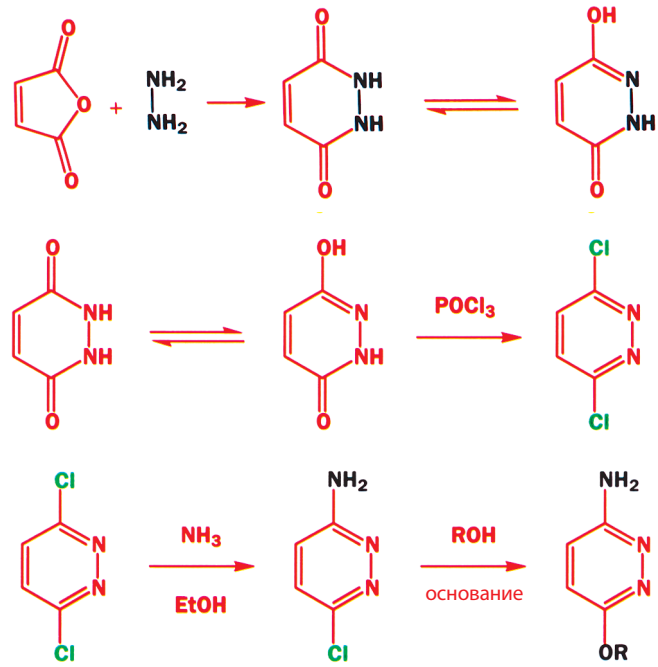
Химия этих электронодефицитных циклов в основном определяется нуклеофильными атаками и замещением уходящих групп типа Cl нуклеофилами типа аминов и спиртов. Для объяснения этих реакций здесь необходимо рассмотреть один синтез гетероциклов, хотя такие реакции обсуждаются в гл. 44. Это соединение – гидразид малеиновой кислоты («малеиновый гидразид») – было известно некоторое время, так как оно легко образуется при двойном ацилировании гидразина малеиновым ангидридом.

На самом деле гидразид малеиновой кислоты предпочитает существовать в виде второго таутомера, который «более ароматичен». Реакция с $POCl_3$ приводит к пиридазиндихлориду – без сомнения, ароматическому соединению.

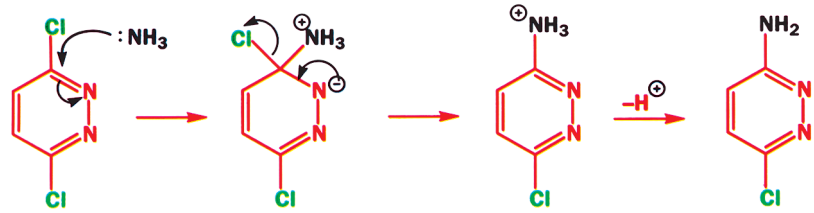
Теперь переходим к замене атомов хлора, которую можно произвести с использованием кислород- или азотсодержащих нуклеофилов. На первой

▶ Мы знаем из гл. 28 (т. 2), что наиболее электрофильные производные карбоновых кислот легко енолизуются.

стадии можно заместить только один атом хлора, поэтому второй можно заместить другим нуклеофилом.

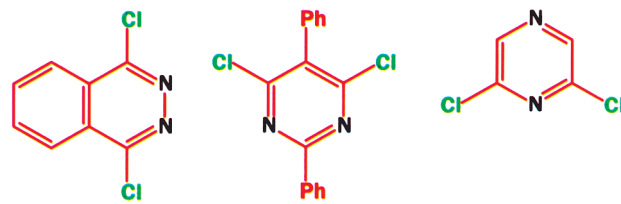


Почему такое возможно? Механизм реакции включает присоединение к пиридазину с последующей потерей уходящей группы, поэтому первая стадия должна проходить следующим образом:

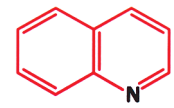


Присоединение второго нуклеофила происходит к менее электрофильному кольцу. Так как произошло замещение электроноакцепторного хлора на электронодонорный азот, лимитирующая стадия – присоединение нуклеофила – становится более медленной.

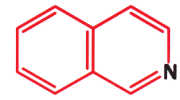
Тот же ход рассуждений можно применить и к другим легко получаемым симметричным дихлорпроизводным этих циклов и их бензо-аналогов. Атомы азота могут располагаться в 1,2-, 1,3- и 1,4-положениях по отношению друг к другу, как в приведенных примерах. Первые два применяют для связывания лигандов на основе хинина, которые нужны для асимметрического дигидроксилирования по Шарплессу, описанного в гл. 45.



Конденсация цикла с пиридином – хинолины и изохинолины



хинолин

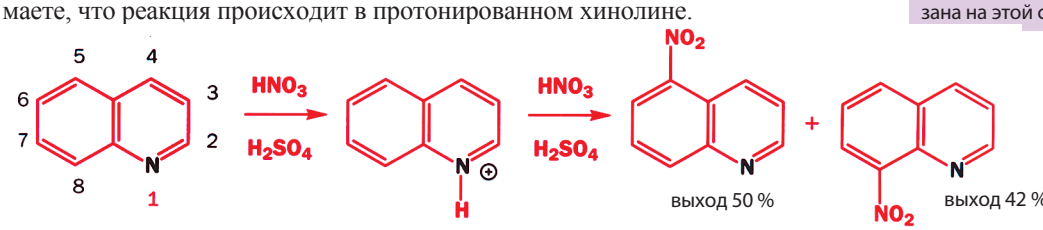


изохинолин

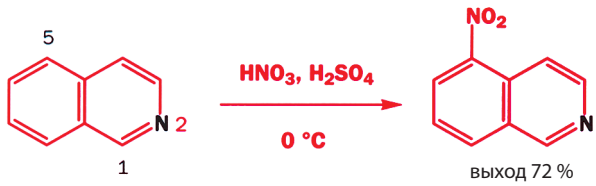
Бензольное кольцо может конденсироваться с пиридином двумя способами. Если атом азота в таком бицикле находится по соседству с бензольным кольцом, то мы имеем дело с хинолином. Во втором случае гетероцикл носит название изохинолин.

Хинолин входит в структуру хинина (одна из структур в начале главы), а изохинолин образует основу изохинолиновых алкалоидов, о чем будет сказано в гл. 51. В данной главе нет необходимости много говорить о хинолине – его химия, как можно догадаться, представляет собой смесь химии бензола и пиридина. Электрофильное замещение протекает в бензольное кольцо, а нуклеофильное – в пиридиновое. Так, нитрование хинолина дает два продукта – 5-нитрохинолин и 8-нитрохинолин – примерно в одинаковых количествах. Вы, конечно, понимаете, что реакция происходит в протонированном хинолине.

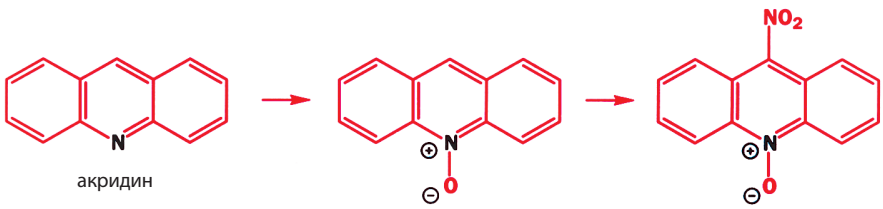
► Нумерация атомов в хинолине показана на этой схеме.



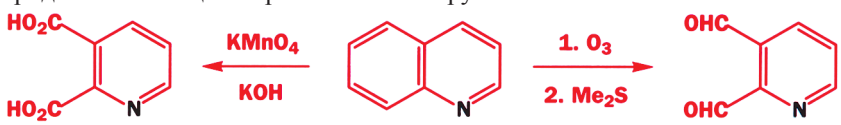
Это не очень удобный вариант, но зато реакция нитрования протекает наиболее легко. Хлорирование дает десять (как минимум!) продуктов, пять из которых представляют собой хлорированные хинолины разной структуры. Нитрование изохинолина протекает более однозначно, и с выходом 72 % образуется один изомер – 5-нитроизохинолин (при 0 °C).



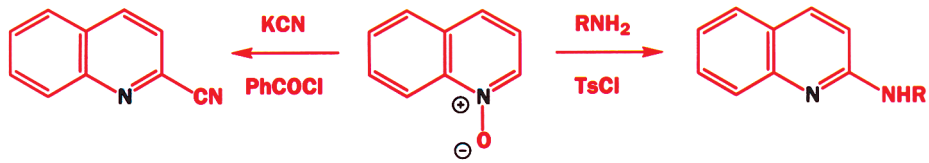
Для получения продуктов замещения в пиридиновом кольце применяют *N*-оксиды. Хорошим примером служит акридин, который при нитровании дает четыре продукта с нитрогруппами в бензольных кольцах. N-Оксид акридина, напротив, дает только один продукт нитрования – по единственному свободному пиридиновому положению.

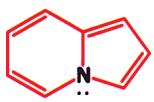


Эти реакции не имеют большого значения. Большинство заместителей вводятся в хинолин в процессе синтеза самого бицикла из простых предшественников, о чем пойдет речь в гл. 44. Однако существует пара довольно необычных и интересных реакций хинолина. Энергичное окисление происходит по электроноизбыточному бензольному кольцу, которое при этом разрушается, оставляя пиридиновое кольцо с карбоксильными группами в положениях 2 и 3.



Особенно интересное нуклеофильное замещение происходит при обработке N-оксида хинолина алкилирующими агентами в присутствии нуклеофилов. Эти два примера показывают, что замещение происходит по положению 2, что можно сравнить с реакциями N-оксида пиридина. Механизм также аналогичен.





индолизин

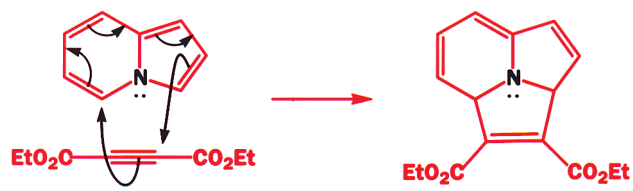
При рассмотрении конденсированных циклов хинолинов и индолов мы обсуждали оба цикла отдельно. Однако существуют системы, где два кольца могут соединяться таким образом, что атом азота находится в месте сочленения циклов.

Атом азота может находиться в месте сочленения циклов

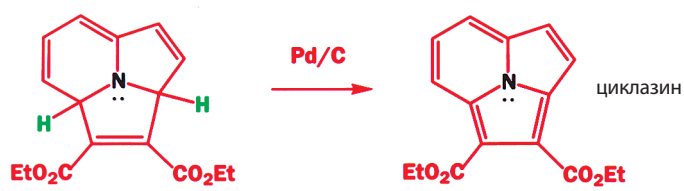
Общий для двух циклов атом азота должен быть пиридинового типа, и так как он имеет три σ-связи, то неподеленная пара электронов должна находиться на *p*-орбитали. Это означает, что один из циклов должен быть пятичленным. Самый простой из членов этого интересного класса гетероциклов называется индолизином – в нем сочленены пиридиновый и пиррольный циклы, имеющие общую связь C–N.

При внимательном изучении этой структуры легко заметить, что она точно состоит из пиррольного кольца, а вот пиридиновое присутствует не полностью. Конечно, неподеленная пара электронов и π-электроны делокализованы, но эту систему в отличие от индола и хинолина лучше рассматривать как десять электронов, делокализованных по периметру кольца, чем как два сочлененных шестиэлектронных цикла.

Индолизин реагирует с электрофилами по пятичленному кольцу, что и можно было предполагать, однако он вступает в одну специфическую реакцию, которая сразу ведет к более сложной ароматической системе. Индолизин вступает в циклоприсоединение с ацетилендикарбоксилатом с образованием трициклического соединения.



Диенофил – обычное ненасыщенное соединение, но посчитайте, сколько электронов использует индолизин. Неподеленная пара электронов атома азота не участвует, зато остальные восемь электронов «работают». Здесь мы имеем дело с очень необычным [2+8]-циклоприсоединением. Первоначально образующийся продукт не ароматичен, поскольку он не полностью сопряжен, но его можно дегидрировать над палладием, что ведет к **циклазину**.



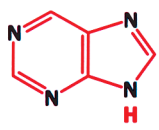
циклазин

► Это реакция, обратная гидрированию: катализатор тот же, но молекула теряет H_2.

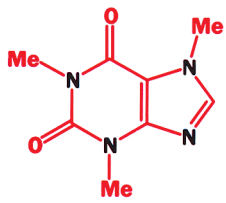
Теперь посчитаем электроны в циклазине: десять электронов на внешнем периметре, а неподеленная пара электронов атома азота не принимает участия в формировании ароматической системы. Спектры ЯМР и реакции циклазина показывают, что он обладает ароматическими свойствами.

Конденсированные циклы, содержащие более одного атома азота

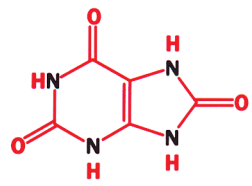
Введение атомов азота в конденсированные системы довольно легко продолжить. К таким классам структур принадлежат многие важные соединения. **Пурины**, которые входят в состав ДНК и РНК, обсуждаются в гл. 49. Простые пурины также играют важную роль в нашей жизни. Стимулирующее действие кофе и чая обусловлено наличием в них кофеина – простого триметильного производного пурина. В его состав входит имидазольное кольцо, сочлененное с пиримидином. Эта система является ароматической, несмотря на наличие двух карбонильных групп.



пурин



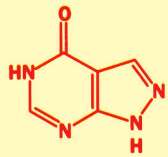
кофеин



мочевая кислота

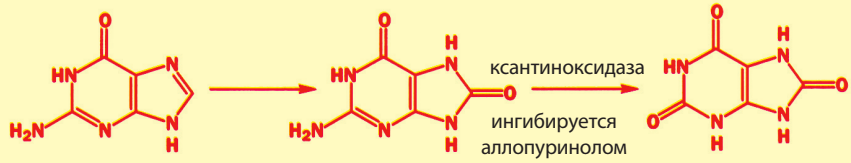
Мочевая кислота, подагра и аллопуринол

Другой пурин, мочевая кислота, широко распространен в природе. Она используется птицами и иногда человеком для удаления из организма избытка азота. В то же время это соединение становится причиной больших страданий для человека, если оно кристаллизуется в суставах. Мы называем эту болезнь подагрой. Лечат ее специфическим ингибитором фермента, производящего мочевую кислоту. Неудивительно, что это соединение – аллопуринол – напоминает саму кислоту. Две карбонильные группы удалены, а вместо имидазольного цикла вставлен пиразольный.



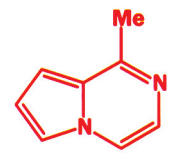
аллопуринол

Пурины из ДНК в организме разлагаются до ксантина, который окисляется в мочевую кислоту. Аллопуринол связывается с ферментом ксантиноксидазой и дезактивирует его, так как никакой реакции не происходит. Таким образом, аллопуринол имитирует не мочевую кислоту, а настоящий субстрат ксантин. Этот фермент не играет важной роли в метаболизме человека, поэтому такое ингибирование не слишком эффективно. Скорее это позволяет бороться с повышенным содержанием мочевой кислоты в организме.

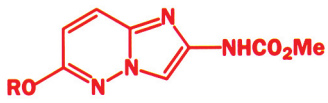


гуанин ксантин мочевая кислота

Другие конденсированные гетероциклы обладают привлекательными запахами и ароматами. В целом пиразины ответственны за многие сильные пищевые ароматы: так, конденсированный пиразин с атомом азота в месте сочленения циклов является основным компонентом запаха жареного мяса.



запах жареного мяса



соединения, полезные в медицине

В следующем разделе вы прочитаете о простом пиразине, обусловливающем аромат зеленого перца.

И наконец, соединения типа изображенных на полях важны для медицины и обладают противоопухолевым действием для человека и антигельминтным действием (для борьбы с паразитическими червями) для животных. Они получены из 6/5-конденсированных ароматических циклов, что напоминает десятиэлектронную систему индолизина, но с тремя атомами азота.

Все до сих пор рассмотренные гетероциклы строились путем введения атомов азота. Теперь мы кратко рассмотрим гетероциклы, содержащие возможные комбинации азота с кислородом или серой.

Гетероциклы могут содержать много атомов азота, но только один атом серы или кислорода в одном кольце

Нейтральный атом кислорода или серы может иметь только две связи, поэтому никогда не является аналогом атома азота пиридинового типа – только аналогом атома азота пиррольного типа. Мы можем ввести сколько угодно атомов пиридинового типа, но только один атом пиррольного типа. Аналогично можно ввести только один атом кислорода или серы в ароматическое кольцо. Простейшими примерами могут служить оксазолы и тиазолы и их менее стабильные изомеры.

оксазол

тиазол

изоксазол

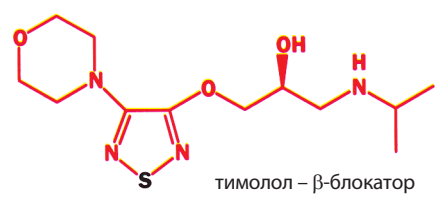
изотиазол

Неустойчивость изо-соединений следует из слабости связей O–N и S–N. Эти связи могут разрушаться под действием восстанавливающих реагентов, которые затем восстанавливают оставшиеся функциональные группы. В качестве первоначального продукта восстановления связи N–O образуется неустойчивый иминоенол. Енол таутомеризуется в кетон, а имин может быть далее восстановлен до амина. Мы рассматривали подобные реакции восстановления продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения в гл. 35. **Изоксазолы** обычно получают именно с помощью реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения.

3,5-дизамещенный изоксазол

Подобные гетероциклы с большим числом атомов азота также существуют, но они не столь важны для нас, поэтому упомянем только один пример – 1,2,5-тиадиазол, который входит в состав полезного лекарственного соединения – тимолола.

1,2,5-тиадиазол



тимолол – β-блокатор

► Тимолол является β-блокатором, т. е. веществом, которое блокирует одно из действий адреналина (эпинефрина) и защищает сердце, предотвращая повышение кровяного давления.

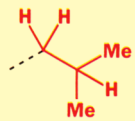
Аромат свежего стручкового перца

В качестве примера применения спектроскопии мы рассмотрим открытие соединения, ответственного за аромат зеленого перца. Это мощное соединение было выделено из масла зеленого перца (*Capsicum annuum* var. *grossum*). Содержание этого масла в перце составляет 0,0001 % по массе, а основной компонент запаха составляет около 30 % масла. Это соединение имело четный молекулярный ион при 166 m/z, т. е. казалось, что в нем отсутствует атом азота; например, состав мог быть $C_{11}H_{18}O$. Однако масс-спектр высокого разрешения показал массу 166,1102, что почти идеально соответствует составу $C_9H_{14}N_2O$ (166,1106).

В ИК-спектре отсутствовали полосы поглощения групп OH, NH, C=O. Спектр ЯМР описан в таблице.

δ_H, м. д.	Интенсивность	Вид	*J*, Гц	Примечания
0,91	6H	d	6,7	**Me$_2$**CH-
1,1 – 2,4	1H	m	?	
2,61	2H	d	7,0	**CH$_2$**CH-
3,91	3H	s	–	-O**Me**?
7,80	1H	d	2,4	Ароматика
7,93	1H	d	2,4	Ароматика

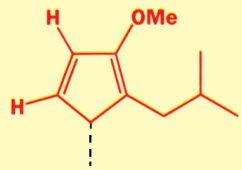
Фрагмент «CH» в группах **Me$_2$**CH и **CH$_2$**CH должен принадлежать одной группе CH и при этом соответствовать сигналу 1,1 – 2,4 м.д., описанному как мультиплет.



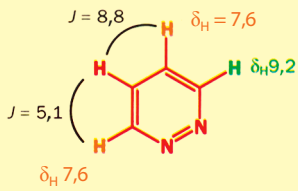
боковая цепь соединения, ответственного за аромат зеленого перца

Это должен быть септет триплетов, т. е. 21 линия. Мы легко разобрались с алифатической частью спектра, так как она состоит только из двух метильных групп и CH_2-группы, присоединенных к одной CH-группе.

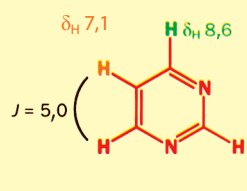
Присутствует также **MeO-группа (только электроотрицательный кислород способен «увести» метильную группу до 4 м. д.).** Все это дает брутто формулу $C_5H_{12}O$. Что же такое остальные $C_4H_2N_2$? Причем непонятна функциональная нагрузка атомов азота. Должно присутствовать ароматическое кольцо с атомами азота (для бензольного кольца не хватает оставшихся атомов углерода), причем КССВ между атомами водорода в этом кольце 2,4 Гц. Может ли это быть кольцо пиррола? Нет, причем по двум причинам. Во-первых, при конструировании молекулы у нас оказывается лишний атом азота. Даже если мы поместим его на конце штриховой линии, то получится NH_2-группа, которой нет.



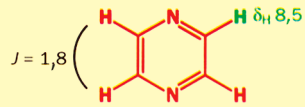
Во-вторых, более сильным аргументом является тот факт, что химические сдвиги ароматических протонов оказываются неправильными. Протоны электроноизбыточного кольца пиррола проявляются при 6–6,5 м.д., т. е в более сильном поле по отношению к бензолу (7,27 м. д.). Однако здесь протоны находятся в области 7,8–8,0 м. д., т. е. в более слабом поле, чем протоны бензола. Мы имеем дело с дезэкранированным (электронообедненным) кольцом, а не с экранированным (электроноизбыточным) кольцом. На основании знаний по химии гетероциклов легко заключить, что кольцо должно быть шестичленным, т. е. оба атома азота входят в цикл. Для этого возможны три варианта нахождения атомов азота в кольце.



пиридазин (1,2)

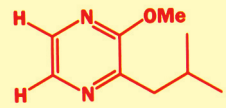


пиримидин (1,3)



пиразин (1,4)

Невысокие значения КССВ по-настоящему соответствуют только пиразину, химические сдвиги также отвечают предложенной структуре, хотя и не находятся в очень слабом поле. Возможно, это связано с наличием MeO-группы, подающей электроны в кольцо, что слегка усиливает экранирование и приводит к появлению сигналов ароматических протонов в более сильном поле. Эти рассуждения позволяют установить окончательную структуру.

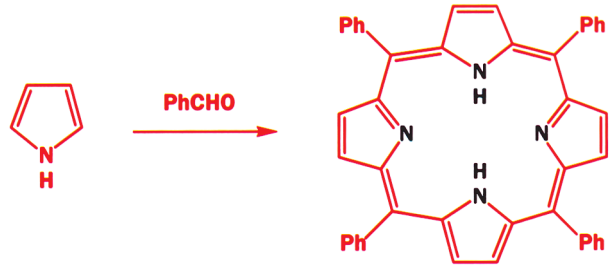


правильная структура основного компонента аромата зеленого перца

Единственным способом подтвердить правильность наших рассуждений является синтез предполагаемого соединения и проверка его свойств, особенно биологической активности. Исследователи так и поступили, но лучше бы они этого не делали! Структура оказалась правильной, но биологическая активность – запах зеленого перца – оказалась настолько сильной, что пришлось опечатать лабораторию, где происходила работа, так как там невозможно было находиться. Люди ощущают этот запах при концентрации 2 части этого вещества в 10^{12} частях воды.

Существуют тысячи других гетероциклов

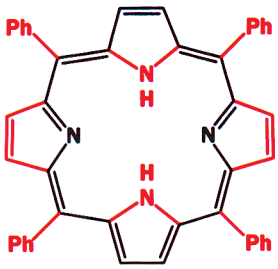
Мы не собираемся их обсуждать и надеемся, что вы нам за это благодарны. Но прежде чем остановиться, мы приведем наиболее сложные из возможных структуры. Так, при взаимодействии пиррола с бензальдегидом с хорошим выходом образуется сильноокрашенное кристаллическое вещество – **порфирин**.



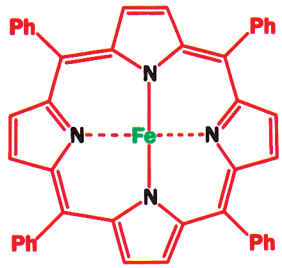
порфирин

Является ли эта циклическая система ароматической? Она на самом деле высокоделокализована, но ответ на этот вопрос зависит от того, учитываем ли мы электроны атомов азота или нет. Если игнорировать атомы азота пиррольного типа, но включать пиридиновые и двигаться по периферии, то мы насчитаем девять двойных связей. Это соответствует 18 или $(4n + 2)$ электронам. Большинство считает это соединение ароматическим.

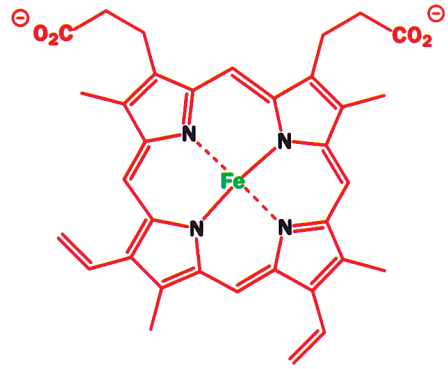
Пространство в середине цикла между ориентированными внутрь атомами азота идеально подходит для комплексообразования с двухвалентными металлами, такими как Fe(II). С более сложными заместителями эта структура представляет собой активную часть гемоглобина; атом железа в середине переносит кислород в крови.



18π-электронная система порфирина

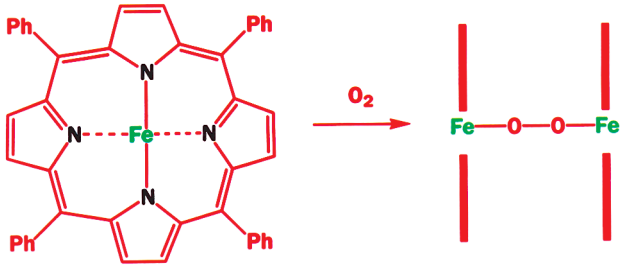


комплекс железо – порфирин



порфиринат железа в гемоглобине

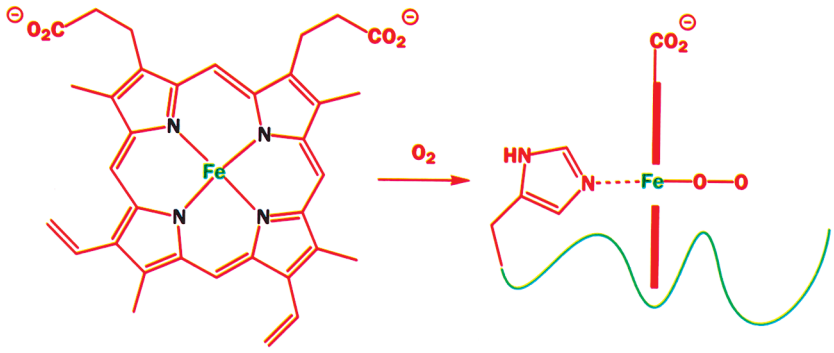
Железо предпочитает октаэдрическую координацию с шестью связями, одна из этих вакансий в гемоглобине занята кислородом. При попытке сделать кислородный комплекс тетрафенилпорфирината железа получается димер сэндвичевой структуры, который самоокисляется.



комплекс железо–порфирин

порфирины «по бокам»

Порфирин в крови обходит эту проблему с использованием другого гетероцикла. Гемоглобин состоит из плоского порфирина, связанного с белком за счет координации атома железа с имидазолом белка (остатком гистидина, гл. 49). Это оставляет только одну свободную сторону комплекса для связывания с кислородом и делает молекулу слишком большой для димеризации.

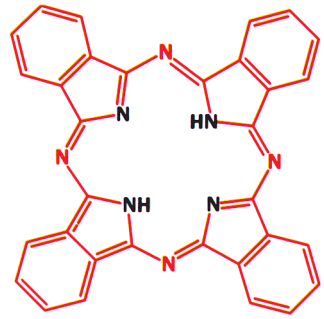


порфиринат железа в гемоглобине

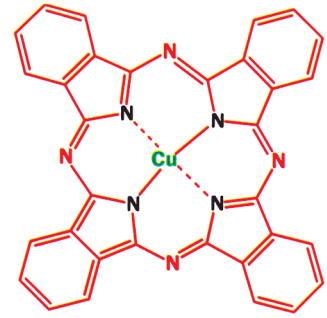
жирные линии красного цвета обозначают порфирин (вид «сбоку»), кривая зеленого цвета – белок.

Комплекс гем–металл интенсивно окрашен – в случае железа он кроваво-красный. Некоторые родственные соединения представляют синие

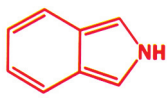
и зеленые пигменты, которые используют для окраски пластиковых сумок. Это фталоцианины – комплексы металлов, которые обеспечивают интенсивный цвет в этом диапазоне. Основная система цикла напоминает порфирин.



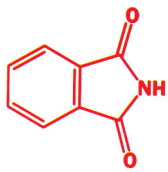
простой фталоцианин



комплекс фталоцианин – медь



нестабильный изоиндол

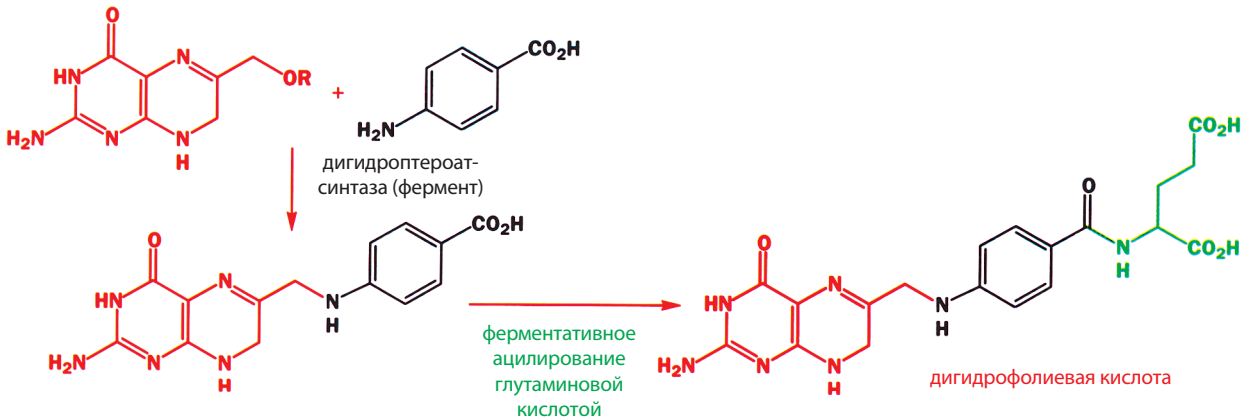


фталимид

Отличие заключается в дополнительных четырех атомах азота между пиррольными циклами и в дополнительных конденсированных бензольных кольцах.

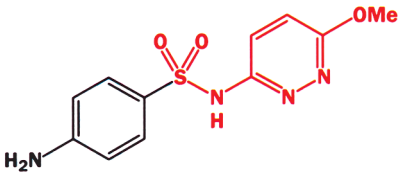
Эти соединения являются производными фталимида – аналога изоиндола с неароматическим пятичленным циклом. Для получения красителей используется в основном Cu(II). Цвет можно варьировать введением галогенов в бензольные кольца. Главным производителем таких красителей (красителей Procyon^{tm}) является завод ICI в Грейнжмусте (Шотландия).

Итак, некоторые гетероциклы представляют собой очень простые соединения, другие – достаточно сложные, но мы не можем без них существовать. В конце данной главы мы расскажем великолепную историю о том, как работает химия гетероциклов. В настоящее время фолиевая кислота на слуху как важный витамин для беременных женщин, но она участвует в метаболизме всех живых организмов. В природе для синтеза фолиевой кислоты необходимы три составляющие: исходный гетероцикл (на схеме красного цвета), *n*-аминобензойная кислота (на схеме черного цвета) и глутаминовая кислота (на схеме зеленого цвета). Ниже изображен предшественник, дигидрофолиевая кислота.

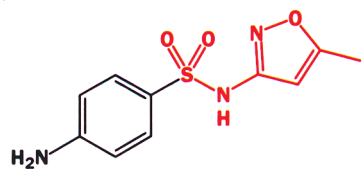


Хотя фолиевая кислота жизненно необходима для здоровья, в организме человека отсутствует фермент, ее синтезирующий. Эта кислота представляет собой витамин, который мы должны употреблять с едой. В то же время бактерии способны производить фолиевую кислоту. Это очень удобно, так как если мы

сможем ингибировать действие фермента этого синтеза, то тем самым убьем бактерию, но при этом не нанесем вреда своему организму. Сульфамидные препараты, такие как сульфаметоксипиридазин или сульфаметоксазол, имитируют *n*-аминобензойную кислоту и ингибируют фермент дигидроптероат-синтаза. Каждое из этих лекарственных средств обладает гетероциклической системой, присоединенной к сульфонамидной части препарата.

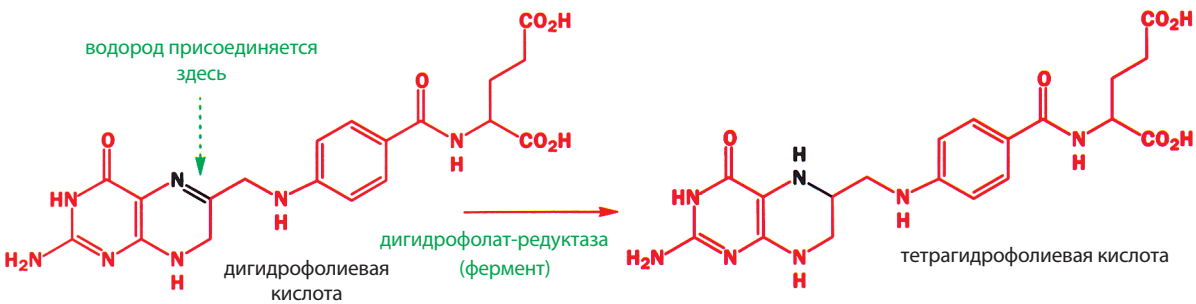


сульфаметоксипиридазин



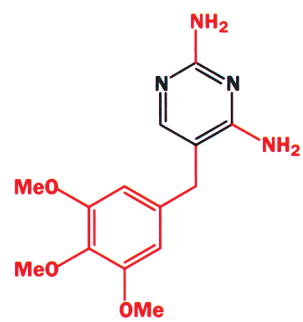
сульфаметоксазол

Следующей стадией синтеза фолиевой кислоты является восстановление дигидрофолата до тетрагидрофолата. Это может быть осуществлено как человеком, так и бактерией. Хотя такое восстановление выглядит как очень простая реакция, оно осуществляется только с помощью очень важного фермента **дигидрофолат-редуктазы**.



Фермент дигидрофолат-редуктаза бактерии настолько отличается от того же фермента человека, что появляется возможность атаковать его с помощью специальных препаратов. Примером может служить триметоприм – снова гетероцикл, на этот раз с остовом пиримидина (на схеме черного цвета). Эти два типа лекарств, которые атакуют метаболизм фолиевой кислоты в бактериях, часто используются одновременно.

В гл. 44 мы увидим, как синтезируются эти гетероциклы, а в гл. 49–51 будет показано, как они важны для живых организмов.

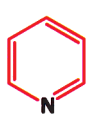


триметоприм

Какие гетероциклические структуры вы должны знать?

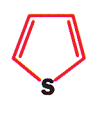
Конечно, это во многом вопрос личного вкуса. Каждый химик должен знать названия простейших гетероциклов, которые мы приводим ниже.

Прежде всего, необходимо знать названия следующих гетероциклов:

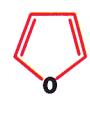


пиридин

пиррол



тиофен



фуран

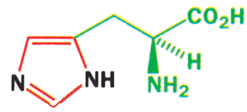
Далее приведен список пяти циклических систем, которые играют важную роль как в химии живого, так и в и медицине. Многие лекарственные вещества основаны на гетероциклах этих пяти типов.

1. Имидазол

Наиболее важный пятичленный гетероцикл с двумя атомами азота

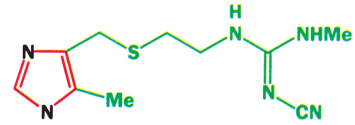
имидазол

Часть аминокислоты гистидина, который встречается в белках и играет очень важную роль в механизме действия ферментов



аминокислота гистидин

Замещенный имидазол – существенная составляющая противоязвенного препарата циметидин



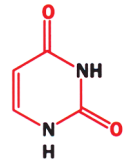
противоязвенный препарат циметидин (тагамет), селективный миметик гистидина

2. Пиримидин

наиболее важный шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота

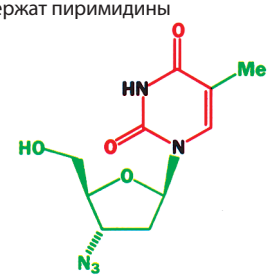
пиримидин

Три замещенных пиримидина входят в состав ДНК и РНК, например урацил



урацил

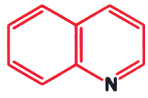
Многие противовирусные препараты, особенно анти-ВИЧ-лекарства, представляют собой модифицированные фрагменты ДНК и содержат пиримидины



анти-ВИЧ- препарат AZT, азидотимидин

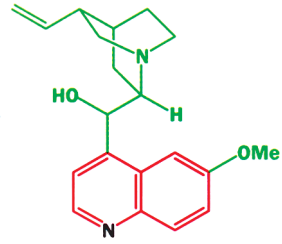
3. Хинолин

Один из двух бензопиридинов, находящих широкое применение



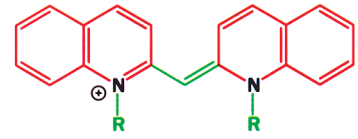
хинолин

Содержится в природном противомалярийном препарате хинин



хинин

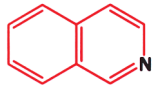
Цианиновые красители, используемые в цветной фотографии как сенсибилизаторы для определенных длин волн



цианиновый краситель

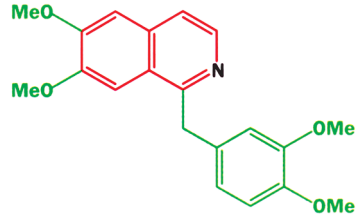
4. Изохинолин

Второй бензопиридин, находящий широкое применение



изохинолин

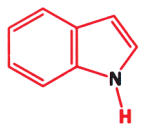
Содержится в природных бензилизохинолиновых алкалоидах типа папаверина



папаверин – бензилизохинолиновый алкалоид

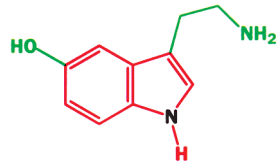
5. Индол

Наиболее важный бензопиррол



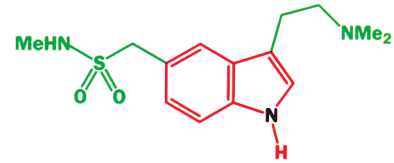
индол

Содержится в белках в виде триптофана и в мозгу в виде нейротрансмиттера серотонина (5-гидрокситриптамин)



серотонин – нейротрансмиттер

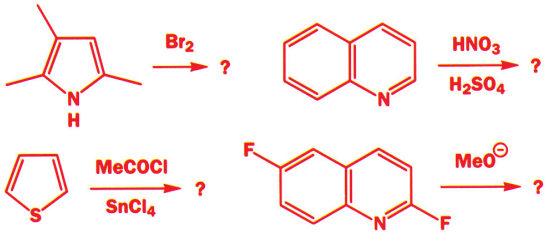
Важные современные лекарства на основе серотонина включают суматриптан для терапии мигрени и ондансетрон – противорвотное для химиотерапии рака



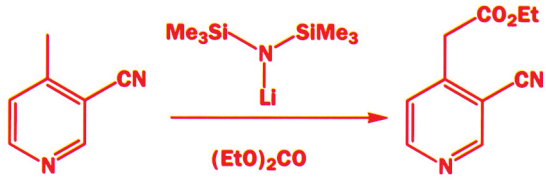
суматриптан

Задачи

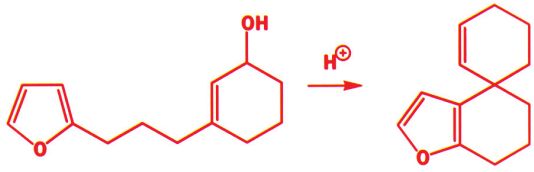
1. Для каждой из приведенных реакций а) поясните, какой вид замещения предлагается, и б) предложите, какой продукт образуется в случае монозамещения.



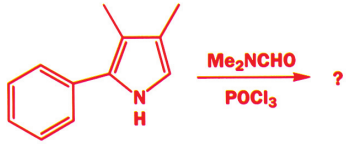
2. Приведите механизм для следующей реакции удлинения боковой цепи пиридина:

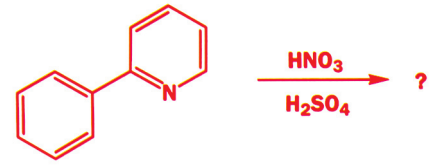


3. Предложите механизм приведенной ниже реакции, объяснив почему фуран реагирует по этому положению.

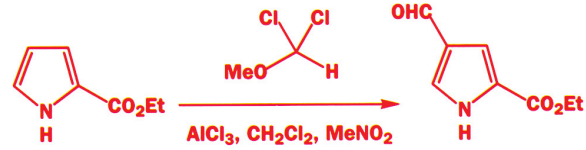


4. Предложите продукты, которые могут образоваться в следующих реакциях, и объясните ваш выбор.



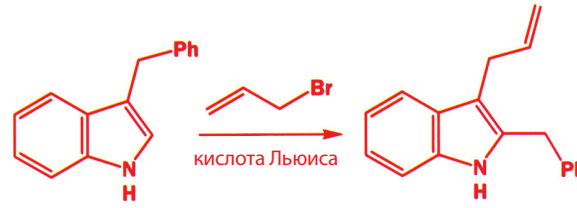


5. Объясните механизм и селективность следующей реакции пиррола.

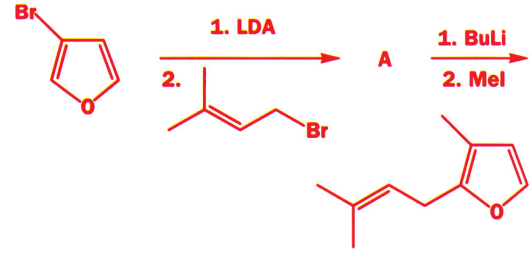


выход 82 %

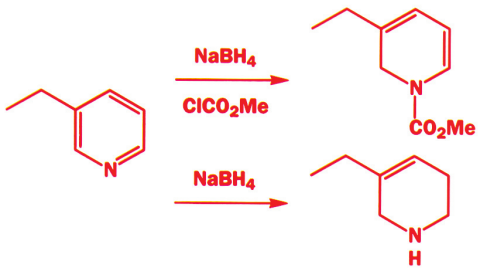
6. Объясните образование следующего продукта ацилирования индола по Фриделю–Крафтсу.



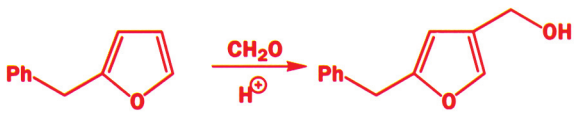
7. Объясните порядок стадий и выбор оснований в следующей последовательности.



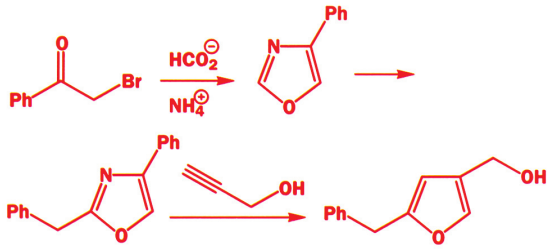
8. Объясните различие в следующих реакциях восстановления пиридина:



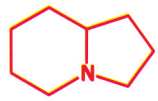
9. Почему такой фуран нельзя получить прямой реакцией из доступного 2-бензилфурана?



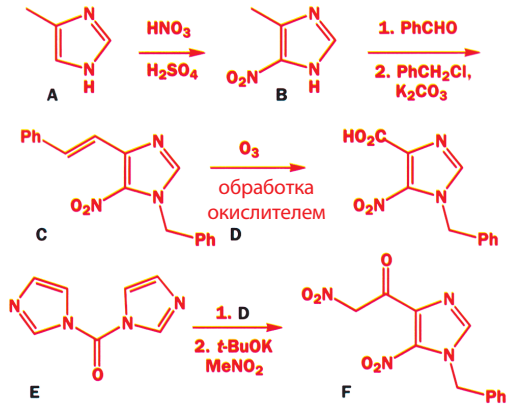
Этот фуран получают по указанному ниже пути. Предложите механизмы первой и последней стадий. Каков второй продукт последней стадии?



10. Какую ароматическую систему можно построить на основе приведенного ниже скелета? Какова реакционная способность полученного соединения?

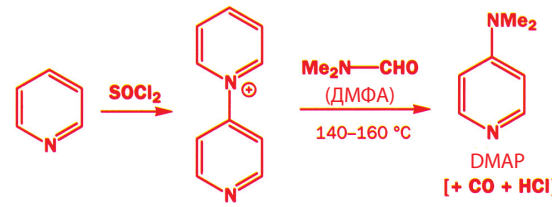


11. Приведенные ниже реакции описывают первые стадии синтеза противовирусного препарата компанией Parke-Davis.

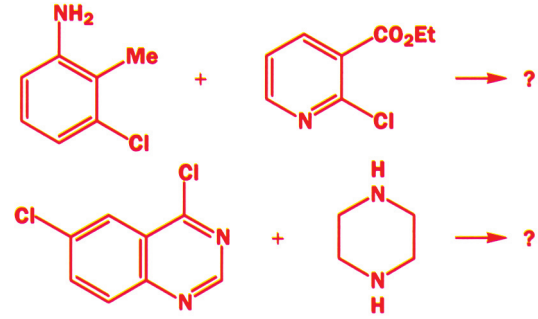


Покажите, как реакционная способность имидазола раскрыта в этих реакциях, которые включают не только скелет молекулы, но и реагент E. Вам необходимо написать механизмы всех реакций и объяснить, как они зависят от гетероцикла.

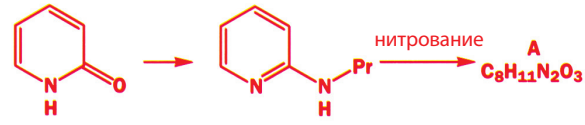
12. Синтез DMAP (4-диметиламинопиридина), удобного катализатора ацилирования (гл. 8 и 12), включает первоначальную атаку тионилхлорида ($SOCl_2$) на пиридин. Предложите механизм этой реакции.



13. Предложите возможные продукты приведенных ниже реакций нуклеофильного замещения.

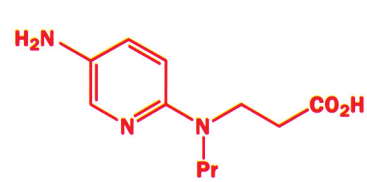


14. Предложите путь превращения пиридона в показанный амин. Этот амин подвергается мононитрованию с образованием соединения A, спектр ЯМР приведен ниже. Какова структура A? Почему образуется именно этот изомер?



δ_H (м. д.) 1,0 (3H, t, *J* 7 Гц), 1,7 (2H, секстет, *J* 7 Гц), 3,3 (2H, t, *J* 7 Гц), 5,9 (1H, ушир. s.), 6,4 (1H, d, *J* 8 Гц), 8,1 (1H, dd, *J* 8, 2 Гц) и 8,9 (1H, d, *J* 2 Гц).

Соединение A было нужно для получения потенциального ингибитора ферментов, структура которого показана ниже. Как это можно осуществить?



Ароматические гетероциклы. 2. Синтез

44

Возвращаясь к прочитанному

- **Ароматичность (гл. 7)**
- **Енолы и еноляты (гл. 21)**
- **Альдольная конденсация (гл. 27)**
- **Ацилирование енолятов (гл. 28)**
- **Присоединение по Михаэлю к енолятам (гл. 29)**
- **Ретросинтетический анализ (гл. 30)**
- **Циклоприсоединение (гл. 35)**
- **Реакции гетероциклов (гл. 43)**

Обсуждаемые проблемы

- **Термодинамика на нашей стороне.**
- **Сначала разрыв связи углерод–гетероатом**
- **Синтез пирролов, тиофенов и фуранов из 1,4-дикарбонильных соединений**
- **Синтез пиридинов и пиридонов**
- **Синтез пиридазинов и пиразолов**
- **Синтез пиримидинов из 1,3-дикарбонильных соединений и амидинов**
- **Синтез тиазолов**
- **Синтез изоксазолов и тетразолов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения**
- **Синтез индолов по Фишеру.**
- **Получение лекарств: виагра, суматриптан, ондансетрон, индометацин**
- **Синтез хинолинов и изохинолинов**

Заглядывая вперед

- **Биологическая химия (гл. 49–51)**

В данной главе мы снова обратимся к химии гетероциклов и узнаем, как такие соединения можно синтезировать. Вы также познакомитесь с некоторыми новыми гетероциклическими системами и методами их получения. Когда гетероциклов столь много, невольно появляется сомнение, а можно ли запомнить все это. Но не беспокойтесь, получение гетероциклов – простое дело, и именно потому их так много. Просто запомните следующее:

- образование связей C–O, C–N и C–S происходит легко,
- внутримолекулярные реакции предпочтительнее бимолекулярных,
- образование пяти- и шестичленных циклов происходит легко,
- мы получаем ароматические, а следовательно, очень стабильные молекулы.

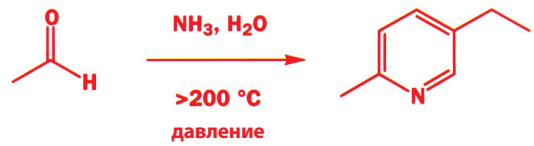
Исходя из перечисленных выше положений, необходимо сначала разработать стратегию. При получении замещенного бензола мы обычно начинаем с доступных исходных соединений – толуола, фенола, анилина – и добавляем необходимые заместители путем электрофильного замещения. В данной главе нашей стратегией синтеза будет построение гетероциклического кольца с уже

имеющимися в нужных местах заместителями. Остальные можно добавлять с помощью реакций электрофильного или нуклеофильного замещения.

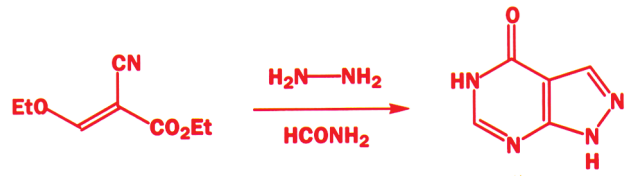
Обычно такие системы получают в результате реакций циклизации, в которых гетероатом (O, N, S) служит нуклеофилом, а правильно замещенный атом углерода – электрофилом. Во многих случаях этот электрофил представляет собой карбонильную группу, поэтому необходимо освежить в памяти химию карбонилсодержащих соединений (гл. 6, 12, 14, т. 1, 21, 23 и 26–29, т. 2), а также синтетические подходы, описанные в гл. 30 (т. 2).

Термодинамика на нашей стороне

Некоторые из синтезов, которые вы увидите далее, крайне просты! Иногда даже создается впечатление, что мы просто смешиваем несколько компонентов с нужным числом атомов, а дальше термодинамика делает свое дело. Промышленный синтез пиридинов заключается в смешивании ацетальдегида и аммиака под давлением, что приводит к простому пиридину.

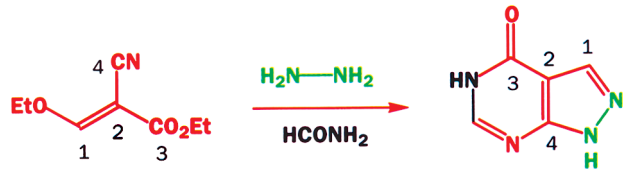


Выход составляет всего 50 %, но разве это имеет значение, если процедура настолько проста? Подсчет атомов свидетельствует о том, что в реакции участвуют четыре молекулы ацетальдегида и одна молекула аммиака, но они реагируют именно так – это победа термодинамики над механизмом. Более сложные молекулы тоже иногда можно получить таким же простым путем, например аллопуринол. Один из путей синтеза этого лекарственного средства против подагры изображен ниже.



аллопуринол

■ Аллопуринол обсуждался в гл. 43 на с. 345.



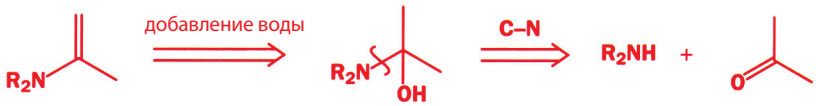
аллопуринол

Нетрудно понять, какой атом откуда приходит: гидразин, очевидно, дает два соседних атома азота в кольце пиразола, а эфирная группа превращается в карбонильную. Но могли бы вы спланировать такой синтез?

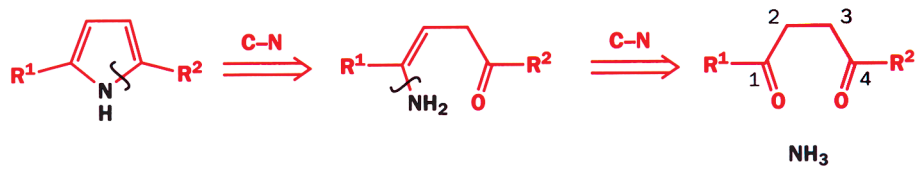
Мы увидим, что такой подход «варева ведьмы» пригоден для синтеза лишь нескольких типов циклических систем, а поэтому тщательное планирование в синтезе гетероциклов столь же важно, как и везде. Отличие здесь заключается в том, что гетероциклический синтез часто прощает просчеты, т. е. реакции чаще идут в правильном направлении. Теперь посмотрим более серьезно на планирование синтеза ароматического гетероцикла.

Сначала разбиение по связи углерод–гетероатом

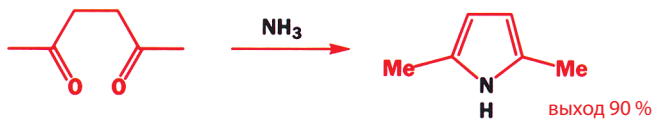
В простейшем синтезе гетероцикла мы мысленно удаляем гетероатом и смотрим, какие электрофилы необходимы. Рассмотрим это на примере пиррола. Атом азота образует енамин по обеим сторонам гетероцикла. Нам известно, что енамины получают из карбонильных соединений и аминов.



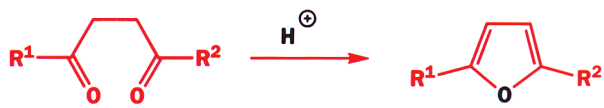
Если провести такую операцию с пирролом, то, опуская промежуточные шаги, мы можем провести разрыв связи C–N и с другой стороны.



Итак, нам нужен амин – в данном случае аммиак – и дикетон. Если две карбонильные группы представляют собой 1,4-дикетон, то в результате такой реакции мы получим пиррол. Например, при реакции гексан-2,5-диона с аммиаком получается с высоким выходом 2,5-диметилпиррол.



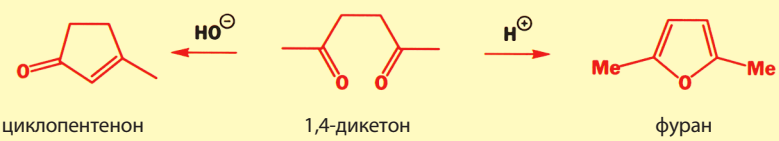
Получение фуранов происходит еще легче, так как гетероатом – кислород – уже находится в молекуле дикетона и поэтому надо лишь дегидратировать 1,4-дикетон вместо синтеза енамина. Для этой цели достаточно нагревания с кислотой.



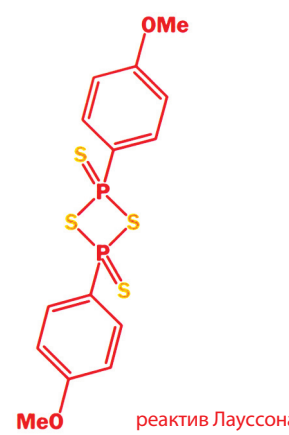
Как избежать образования продукта альдольной конденсации

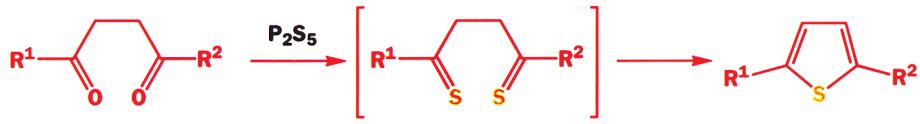
1,4-Дикетоны также легко вступают во внутримолекулярную альдольно-кротоновую самоконденсацию с образованием циклопентенонов. Это тоже весьма полезная реакция, поэтому следует помнить два правила, позволяющих направлять реакцию в нужное русло:

- Основания дают циклопентенон
- Кислоты дают фуран



Для получения тиофена в принципе можно использовать H_2S или другой серосодержащий нуклеофил. На практике, однако, используют электрофильный реагент для превращения двух связей C=O в связи C=S. Тиокетоны менее стабильны, чем кетоны, поэтому циклизация происходит быстро. Обычно применяют P_2S_5 или реагент Лауссона



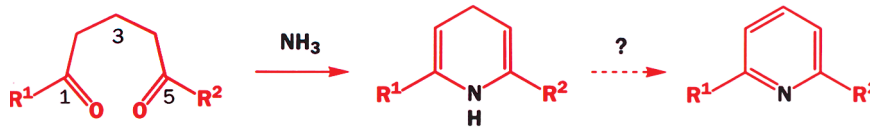


• Получение пятичленных гетероциклов

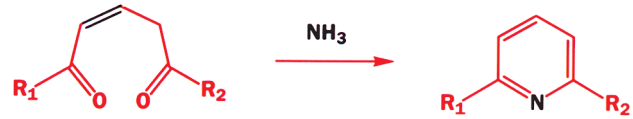
С помощью циклизации 1,4-дикарбонильных соединений в присутствии азот-, кислород- или серосодержащих нуклеофилов можно получать такие пятичленные ароматические гетероциклы, как пиррол, тиофен или фуран.

► Химия соединений серы обсуждается в гл. 46. Все, что мы можем сказать сейчас про механизмы этих реакций, это то, что фосфор обычно используют для удаления кислорода и замены его на другой элемент, вспомните реакцию Мицунобу.

Логично было бы перенести этот подход на использование 1,5-дикетонов для получения замещенных пиридинов. Но тут появляется проблема – мы можем ввести таким образом только две из трех необходимых двойных связей, так как получаются только два енамина.



Для получения пиридина по указанной реакции из енаминов необходимо иметь двойную связь в цепи между карбонильными группами, причем эта двойная связь должна иметь *цис*(*Z*)-конфигурацию для возможности замыкания цикла.



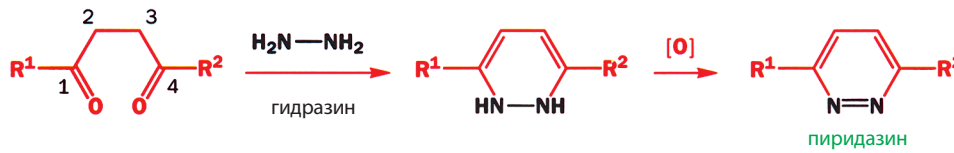
В целом применение насыщенных 1,5-дикетонов оправдано, если окислять полупродукт до пиридина. Когда мы переходим от неароматических соединений к ароматическим, окисление происходит довольно легко, мы можем заменить знак вопроса в схеме реакции на почти любой окислитель, что вы скоро увидите.

• Получение шестичленных гетероциклов

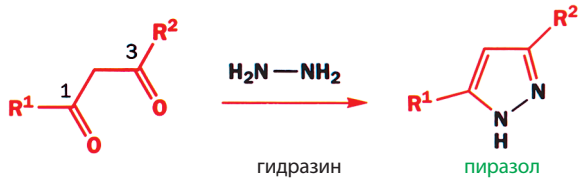
С помощью циклизации 1,5-дикарбонильных соединений в присутствии азотсодержащих нуклеофилов можно получать шестичленный ароматический гетероцикл пиридин.

Гетероциклы с двумя атомами азота получают с использованием такой же стратегии

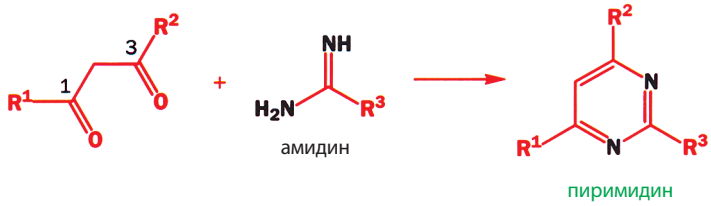
Реакция 1,4-дикетона с гидразином (NH_2NH_2) приводит к двойному енамину, который от пиридазина отделяет лишь стадия окисления. Это также хороший синтетический метод.



Если мы используем 1,3-дикетон, то получаем пятичленный гетероцикл, в котором образованных енамина и имина уже достаточно для существования ароматичности без дополнительного окисления. Продуктом реакции является пиразол



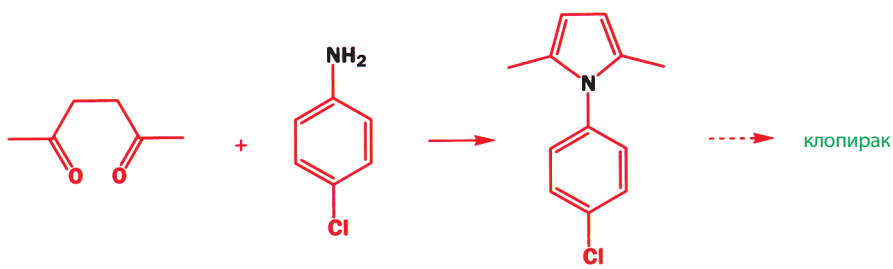
В этой стратегии наличие связи между гетероатомами совсем не обязательно. При соединении амидина и того же 1,3-дикетона мы получим шестичленный гетероцикл. Так как нуклеофил уже содержит двойную связь, то сразу получается ароматический пиримидин.



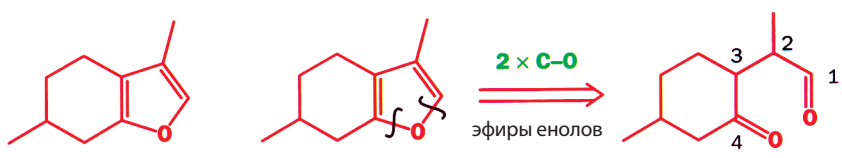
Так как дикетоны и другие дикарбонильные соединения легко получить из енолятов (гл. 26–30), эта стратегия их использования очень популярна. Мы рассмотрим детально несколько таких примеров перед переходом к более специальным реакциям синтеза других классов гетероциклов.

Синтез пирролов, тиофенов и фуранов из 1,4-дикарбонильных соединений

Необходимо пояснить, что синтез пиррола можно провести с использованием аммиака или первичных аминов. Хорошим примером служит простой синтез лекарственного препарата клопирака (гл. 43).

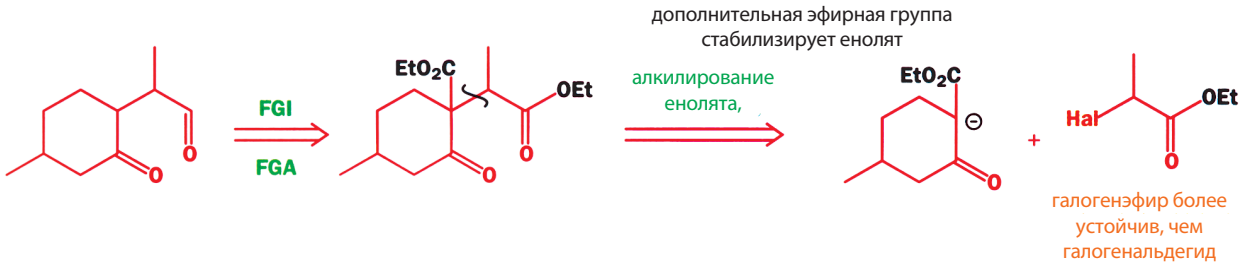


В качестве примера синтеза фуранов мы выбрали получение ментофурана – одного из компонентов аромата мяты. В этом соединении имеется второй цикл, но это не проблема, так как мы можем просто разобрать эфиры енолов таким образом, как делали раньше.



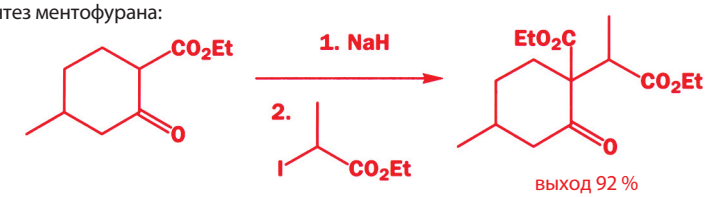
► α-Галогенальдегиды обычно нестабильны, поэтому следует избегать их применения.

Исходным соединением опять служит 1,4-дикарбонильное соединение, но в данном случае при атоме C1 нет заместителя, так что это должен быть альдегид, а не кетон. Это ведет к определенным трудностям, поэтому в интермедиат требуется ввести некоторые изменения (см. гл. 30, т. 2) перед разборкой.

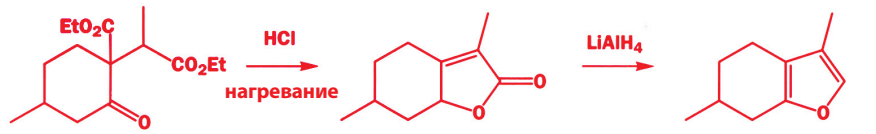


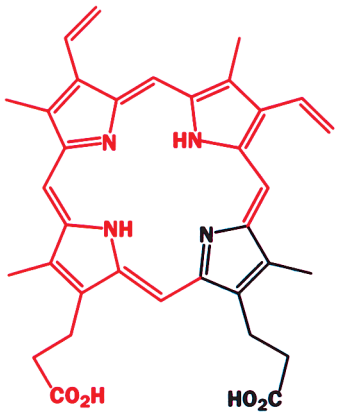
Заметим, что мы как бы «окислили» предполагаемый альдегид до эфира, чтобы сделать его более устойчивым; это означает, что в ходе синтеза нам придется проводить восстановление. Ниже приведена реакция алкилирования, которая легко протекает в случае α-иодэфира.

Синтез ментофурана:

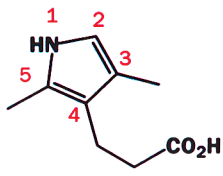


Циклизация в кислоте сопровождается несколькими дополнительными реакциями. 1,4-Дикарбонильное соединение циклизуется в лактон, а не в фуран. «Лишняя» сложноэфирная группа удаляется в результате гидролиза и декарбоксилирования. Заметим, что двойная связь переместилась в положение, где она находится в сопряжении с карбонильной группой лактона. Наконец, восстановление приводит к фурану. Специальных предосторожностей не требуется, поскольку как только эфир восстанавливается, он теряет воду с образованием фурана, который далее не подвергается восстановлению по причине своей ароматичности.





порфирин в гемоглобине



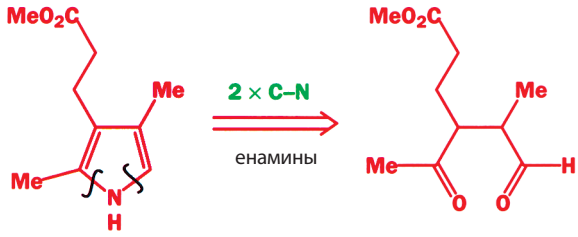
составляющий его пиррол

• Напоминание

С помощью циклизации 1,4-дикарбонильных соединений в присутствии азот-, кислород- или серосодержащих нуклеофилов можно получать такие пятичленные ароматические гетероциклы, как пиррол, тиофен или фуран.

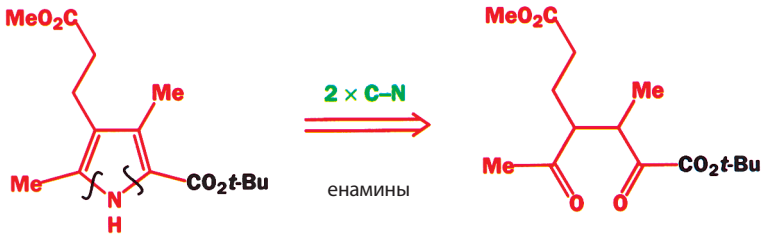
Теперь попробуем развить эти идеи дальше при обсуждении синтеза важного пиррола, который включает некоторые особенности. Речь идет о порфирине, находящемся в крови человека. В гл. 43 мы привели структуру этого важнейшего соединения, которая содержит четыре пиррольных кольца, связанных в макроцикл. Мы рассмотрим синтез одного из этих пирролов.

Порфирины можно получить правильным соединением различных пиррольных остатков. Для данного соединения необходимо получить этот пиррол, содержащий необходимые заместители в положениях 3 и 4, метильную группу в положении 5 и атом водорода в положении 2. Требуемая молекула нарисована ниже в более понятной проекции с указанием разборок, которые мы уже использовали.

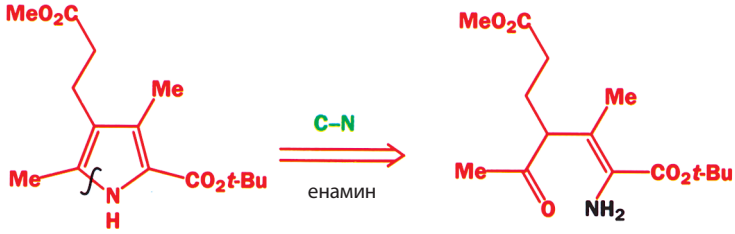


▪ Об активности пиррола см. на с. 322.

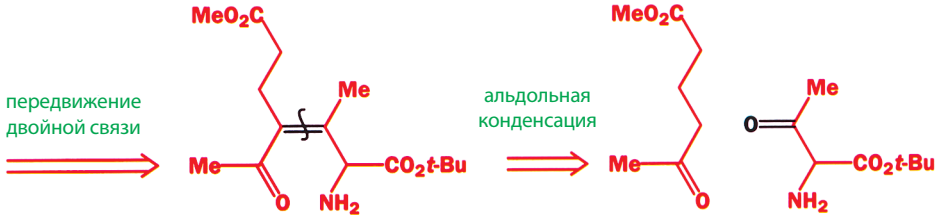
Без сомнения, этот синтез можно провести, но по ряду причин стоит поискать альтернативы. Нежелательно синтезировать пиррол со свободным положением при C2, так как он слишком активно вступает в реакции по этому положению. Из гл. 43 мы знаем, что это положение можно заблокировать *трет*-бутиловым сложным эфиром. Такое рассмотрение приводит нас к очень сложному предшественнику, содержащему четыре разных карбонильных группы.



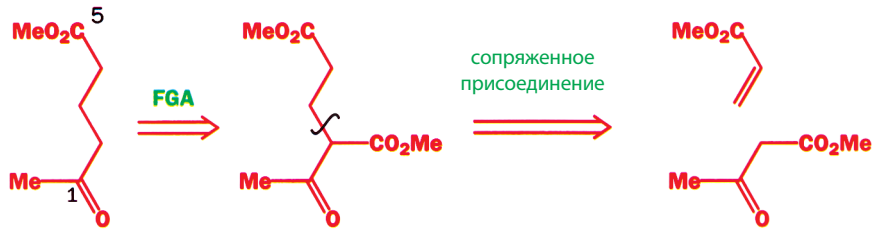
Мы сами себе создали проблему с двумя соседними карбонильными группами. Можем ли мы заменить одну из них на аминную? Если да, то мы получаем сложный эфир α-аминокислоты – привлекательное исходное соединение. Это соответствовало бы разбиению лишь по одной связи C–N.



Казалось бы, никакого прогресса, однако посмотрите, что происходит, когда мы передвигаем двойную связь в положение, где она сопряжена с кетонной группой. На самом деле не имеет значения, где изначально находится эта двойная связь, – мы все равно придем к ароматическому продукту.

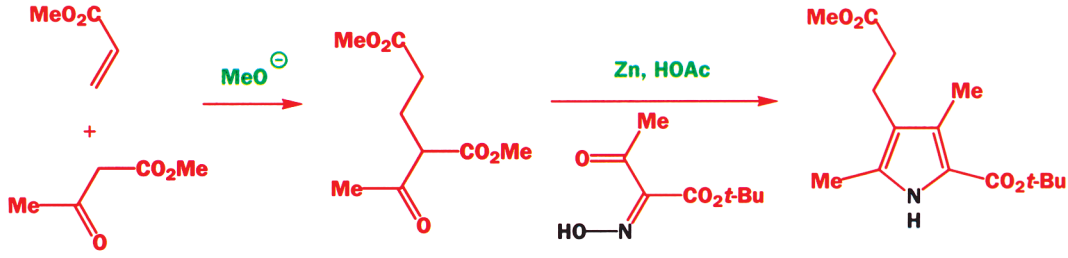


Каждое из этих более простых исходных соединений необходимо как-то получить. Кетоэфир представляет собой 1,5-дикарбонильное соединение, поэтому его можно получить сопряженным присоединением енолята, что значительно облегчается наличием второго сложного эфира (гл. 29)

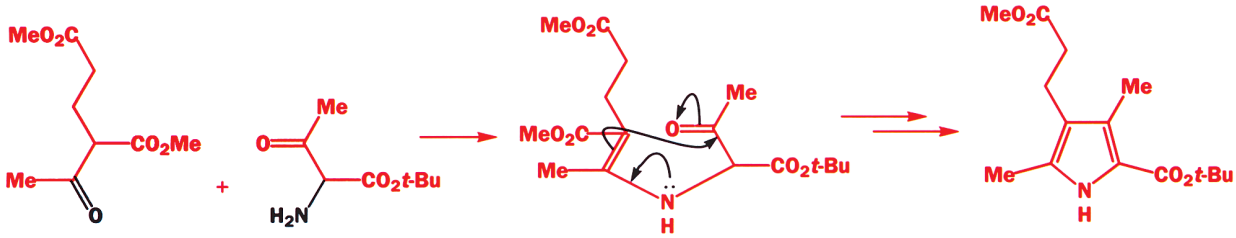


Второй предшественник – аминокетоэфир – должен реагировать сам с собой при попыке его выделения в чистом виде. Поэтому можно попробовать получать его прямо в реакционной смеси путем восстановления стабильного оксима. Оксим в свою очередь можно синтезировать путем нитрозирования другого стабильного енолята.

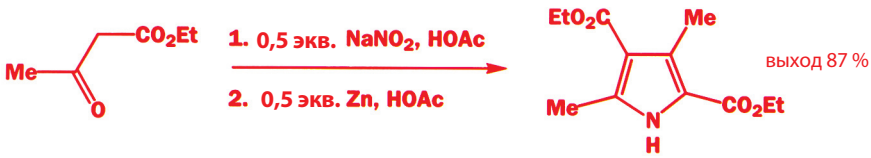
Восстановление оксима до амина можно произвести действием цинка в уксусной кислоте (гл. 24). Таким образом, синтез надо начинать с сопряженного присоединения, а в присутствии полученного таким образом кетодиэфира восстанавливать оксим.



Требуемый пиррол образуется в одну стадию! Сначала оксим восстанавливается до амина, который затем реагирует с самой активной карбонильной группой (кетонной) в кетодиэфире. Наконец, легко получающийся енамин циклизуется по другой карбонильной группе.



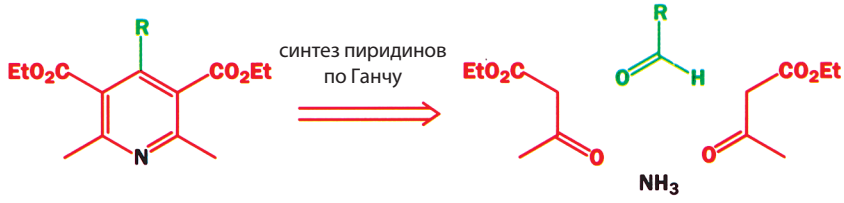
Этот синтез пиррола настолько важен, что получил имя своего создателя – **синтез пирролов по Кнорру**. Сам Кнорр получил более простой пиррол в этой замечательной реакции. Попробуйте сами понять, как она происходит.



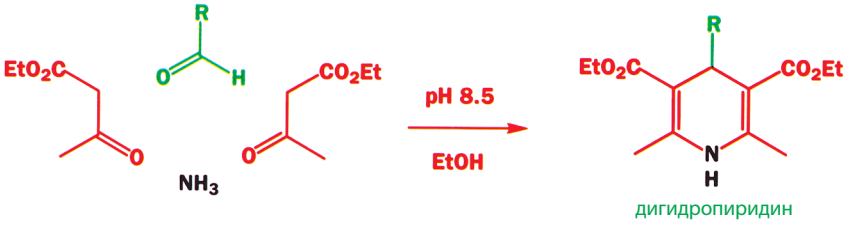
выход 87 %

Получение пиридинов: синтез пиридинов по Ганчу

Идея соединения двух кетоэфиров с атомом азота работает также для пиридинов, но в этом случае необходим еще один атом углерода. Это можно обеспечить участием альдегида. Другое отличие состоит в том, что атом азота реагирует как нуклеофил, а не электрофил. Все это отличительные особенности **синтеза пиридинов по Ганчу**. Данная четырехкомпонентная реакция проходит так.



В представленной схеме вы вряд ли сможете найти разумное обоснование этой реакции, поэтому разберем ее подробнее. Настоящим продуктом реакции является, конечно, дигидропиридин, который далее необходимо окислять в пиридин, что осуществляется при помощи таких реагентов, как HNO_3, Ce(IV) или хинон.



дигидропиридин

Реакцию проводят простым смешиванием реагентов в нужных пропорциях в этаноле. Присутствие воды не мешает реакции, а аммиак или добавленный амин поддерживает необходимый слегка основный уровень pH. Можно использовать любой альдегид, даже муравьиный. Выходы кристаллических дигидропиридинов обычно очень высокие.

Реакция представляет собой замечательный пример молекулярного распознавания в случае малых молекул. Рискнем предположить, как осуществляется реакция. Аммиак должен атаковать кетогруппу, однако он предпочитает атаковать более электрофильный альдегид, поэтому такая атака, вероятно, не является первой стадией. Енол или енолят кетоэфира должен атаковать альдегид (причем дважды!), поэтому начнем с этой стадии.

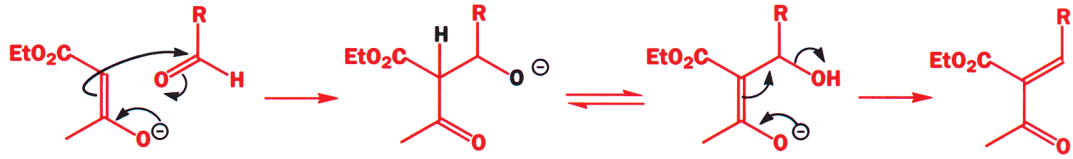
► Обычно стандартный метод синтеза гетероциклов носит определенное имя, которое необходимо помнить. Наиболее важные из них: синтез пирролов по Кнорру, синтез пиридинов по Ганчу, синтез индолов по Фишеру и Райссерту. Мы не говорили, например, что получение фуранов из 1,4-дикарбонильных соединений называют реакцией Фейста–Бенари, так как существует множество подобных именных реакций. Интересующийся читатель может найти подробную информацию в какой-либо из книг, посвященных химии гетероциклических соединений.

■ Артур Ганч (1857–1935), страстный приверженец стереохимии из Лейпцига, наиболее знаменит своими работами под руководством Вернера в Цюрихе. Например, именно там в 1890 г. Ганч предположил, что оксимы могут существовать в *цис*- и *транс*-формах.

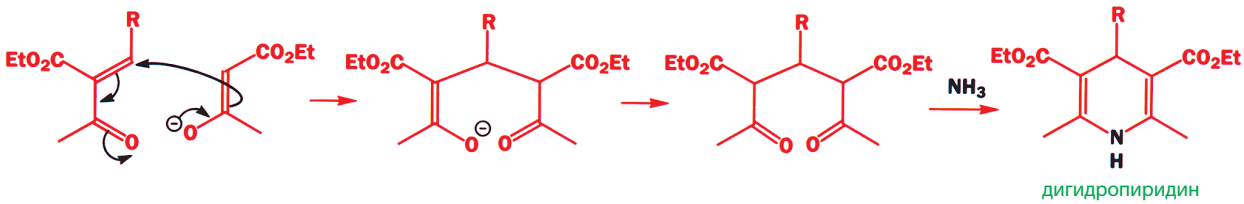
► **Механизм синтеза пиридинов по Ганчу**

Некоторые из этих стадий могут происходить в другой последовательности, но существенным является следующее:

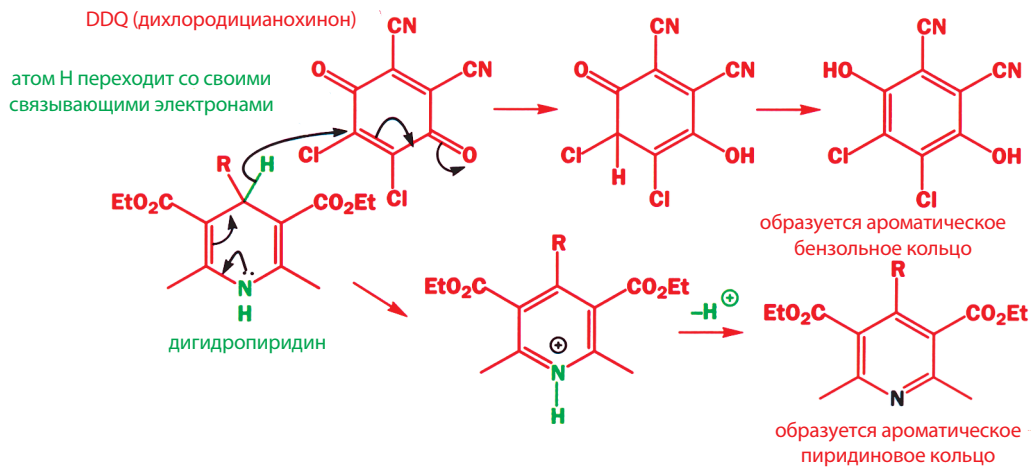
- альдольная конденсация между альдегидом и кетоэфиром;
- сопряженное присоединение к енону (по Михаэлю),
- присоединение аммиака к кетону,
- циклизация имина или енамина по другой карбонильной группе.



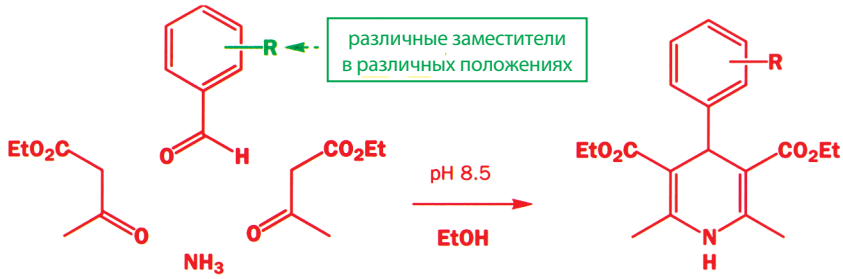
Этот аддукт находится в равновесии со стабильным енолятом кетоэфира, и элиминирование приводит к ненасыщенному карбонильному соединению. Такую химию, связанную с альдольной конденсацией, мы видели в гл. 27 (т. 2). Этот новый енон имеет две карбонильные функции у одного конца двойной связи, что делает его хорошим акцептором Михаэля (гл. 29, т. 2). Вторая молекула енолята сопряженно присоединяется к енону, завершая формирование углеродного скелета молекулы. Теперь аммиак атакует одну из кетонных группировок и затем циклизуется по другой. Реакция происходит по кетонным группам, так как они более электрофильны, чем сложноэфирные.



Необходимое окисление в данной реакции происходит легко, так как оба образующихся продукта являются ароматическими. К тому же атом азота помогает выталкивать атом водорода с его парой электронов из положения 4. Если мы используем хинон, то в одной реакции получаем два ароматических продукта. В гл. 50 мы увидим, что Природа использует подобные дигидропиридины как восстанавливающие системы в живых организмах.



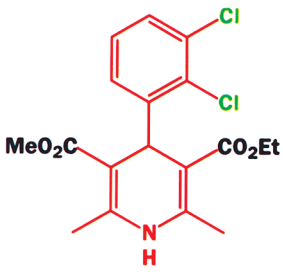
Синтез пиридинов по Ганчу – достаточно старое открытие (1882 г.), но стало широко известным в 1980-е гг., когда выяснилось, что дигидропиридиновые интермедиаты, полученные из ароматических альдегидов, являются блокаторами кальциевых каналов. На их основе были синтезированы полезные препараты для лечения болезней сердца (стенокардии и гипертонии).



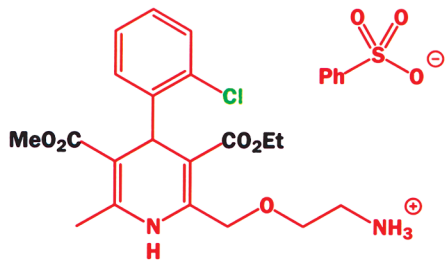
блокаторы кальциевых каналов
(препараты для лечения болезней сердца)

► Эти препараты ингибируют транспорт ионов Ca^{2+} через клеточные мембраны, что приводит к релаксации мышечных тканей, но не затрагивает работающее сердце. Таким образом можно понижать кровяное давление. Амлодипин (Istin^{tm}, Norvasc^{tm}) от компании Pfizer является очень важным лекарством – объем его продаж в 1996 г. составил 1,6 млрд американских долларов.

Далее стало очевидным, что несимметричные препараты работают лучше и среди них некоторые более тривиальные, как фелодипин, а некоторые более сложные, как амлодипин от компании Pfitzer. На первый взгляд, прямой и простой синтез Ганча здесь неприемлем.

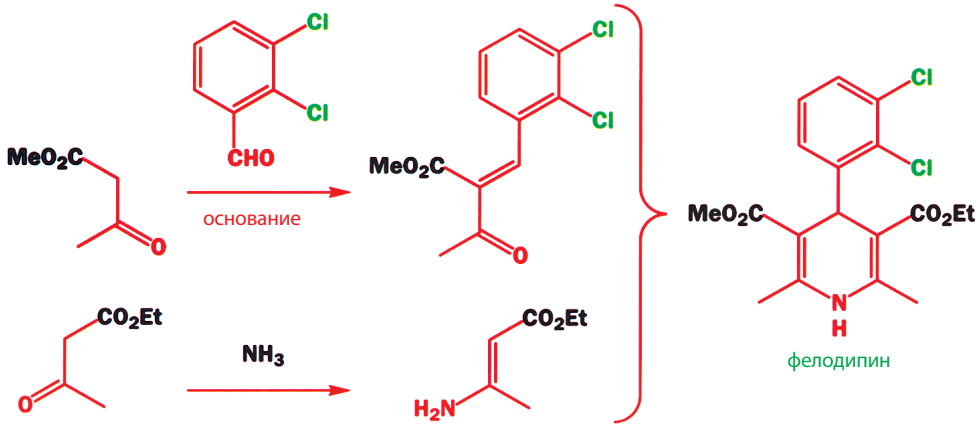


фелодипин



амлодипин

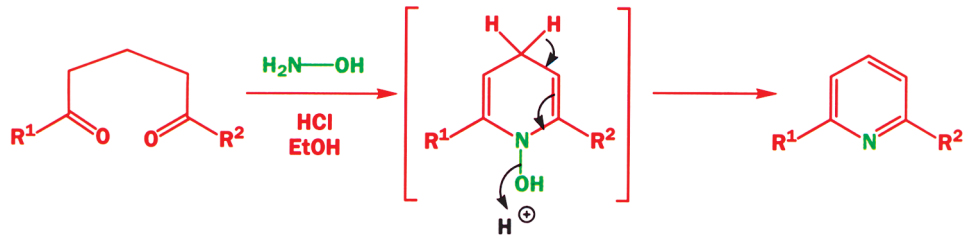
Действительно, необходимо модифицирование, которое заключается в предварительной сборке двух половинок молекулы продукта. Решение нашлось в старых работах Робинсона, который получил первые енамины из аминов и кетоэфиров. Одна половина молекулы делается в виде енамина, а вторая – в виде отдельно полученного енона. В качестве простого примера ниже приведем синтез фелодипиниа.



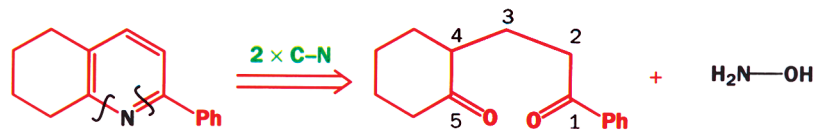
фелодипин

Другие методы синтеза пиридинов

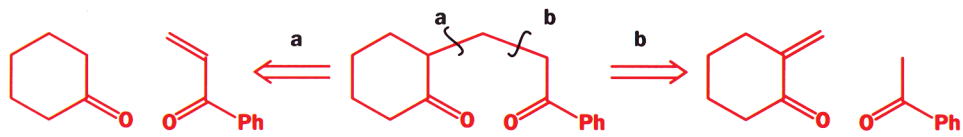
Синтез Ганча приводит к получению дигидропиридинов, но существует много синтезов, в которых сразу получаются пиридины. Один из простейших состоит в использовании в качестве нуклеофила вместо аммиака гидроксиламина (NH_2OH). Реакция с 1,5-дикетоном приводит сначала к дигидропиридину, который затем теряет воду, поэтому стадия окисления оказывается лишней.



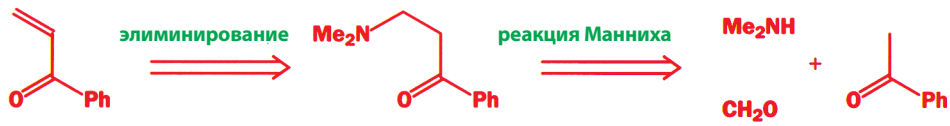
Следующий пример показывает, как можно легко получать 1,5-дикетоны с использованием реакций Манниха (гл. 27) и Михаэля (гл. 29). Требуемый пиридин имеет бензольное кольцо и конденсированный насыщенный цикл. Сначала проводим разбиение молекулы пиридина до 1,5-дикетона.



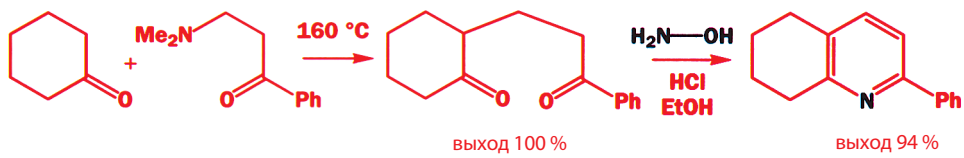
Дальнейшие разбиения приводят к кетону и енону. Здесь приведены обе альтернативы, и обе могли бы привести к успеху.

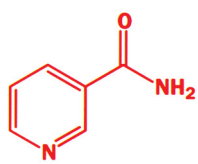


Вместо очень активного ненасыщенного кетона можно использовать основание Манниха – сейчас мы говорим о способе **а**.



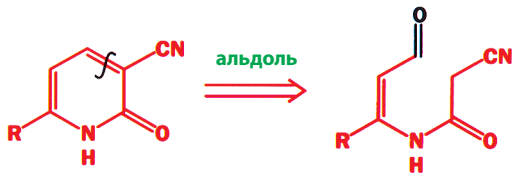
Синтез оказывается крайне простым. Устойчивое основание Манниха нагревают с кетоном, что приводит к 1,5-дикетону с количественным выходом. Обработка продукта гидрохлоридом гидроксиламина в этаноле дает нужный пиридин, причем также с отличным выходом.

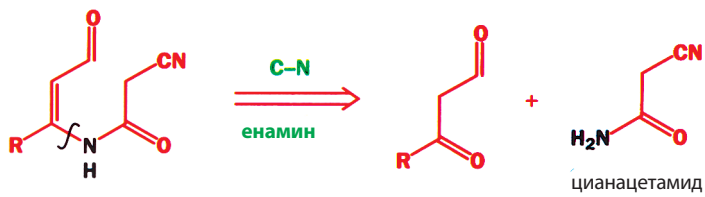




никотинамид

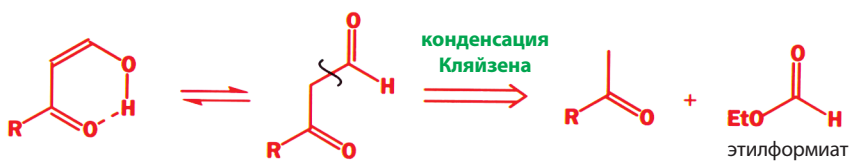
Другой прямой путь, рассматриваемый далее, ведет к пиридонам. Эти полезные соединения являются основой проведения нуклефильного замещения в пиридиновом кольце (гл. 43). Мы выбрали пример, в котором надо ввести в положение 3 нитрильную группу. Это важный и интересный для синтеза продукт, так как роль никотинамида в организме очень важна (гл. 50). Начнем с альдольного разбиения молекулы 3-цианопиридона.



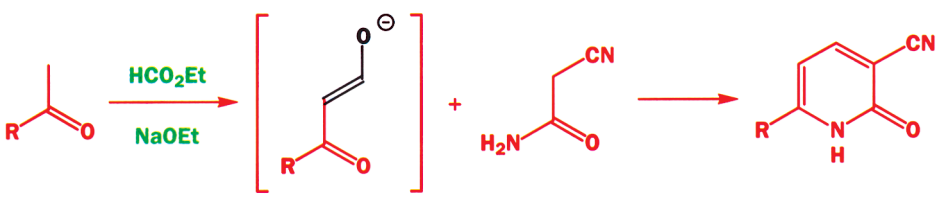


Если далее разобрать молекулу енамина по связи C–N, мы сразу получим исходные соединения. Этот подход отличается от рассмотренных выше тем, что здесь пиридиновый атом азота не появляется из аммиака, а уже присутствует в одной из исходных молекул – в цианацетамиде.

Кетоальдегид можно легко получить путем сложноэфирной конденсации (реакция Кляйзена, гл. 28) с использованием енолята метилкетона как метиленовой компоненты и этилформиата (HCO_2Et) как электрофила. Кетоальдегид, как и многие 1,3-дикарбонильные соединения (гл. 21), существует в форме енола.

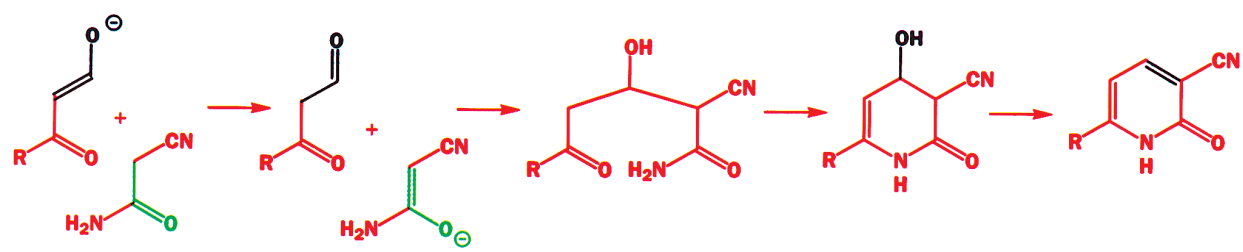


Продукт конденсации Кляйзена в синтезе представляет собой енолят-анион кетоальдегида, поэтому может быть использован без выделения в реакции с цианацетамидом, что приводит к пиридону.



Перед протеканием альдольной конденсации два соединения должны обменяться протонами (или енолятами). Вероятно, затем происходит циклизация за счет образования связи C–N. На последней стадии дегидратация приводит к *Z*-алкену.

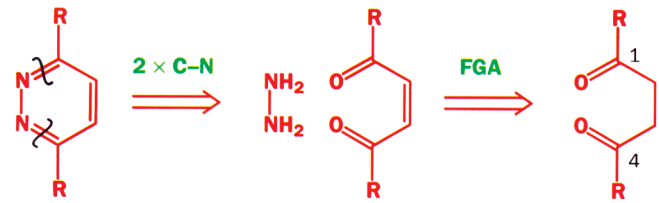
▪ Если дегидратация происходит раньше, то циклизоваться будет только *Z*-алкен; основной продукт – *E*-алкен был бы потерян.



Таким образом, при планировании синтезов пирролов или пиридинов из дикарбонильных соединений возможен выбор уровней окисления. Естественно, стараются выбрать тот уровень окисления, который сделает дальнейшие разбиения углеродного скелета максимально простыми. Далее вы увидите, что те же принципы используются в синтезе пиразолов и пиридазинов.

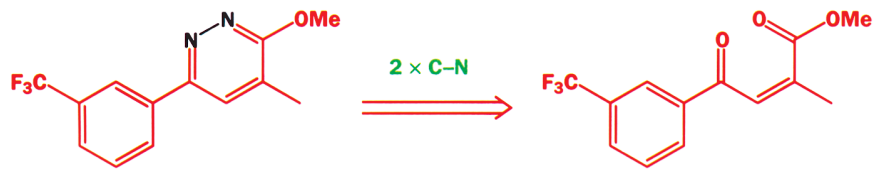
Синтез пиразолов и пиридазинов из гидразина и дикарбонильных соединений

Разбиение молекулы пиридазина приводит к молекуле гидразина и 1,4-дикетону. Как и в случае пиридинов, здесь уместно заметить, что продуктом такой сборки будет дигидропиридазин, а для получения ароматического продукта потребуется стадия окисления. Как и для пиридинов, мы стараемся обойти проблему *цис*-двойной связи.



► Гербицид убивает сорняки на плантациях хлопка, не нанося при этом вред самому растению.

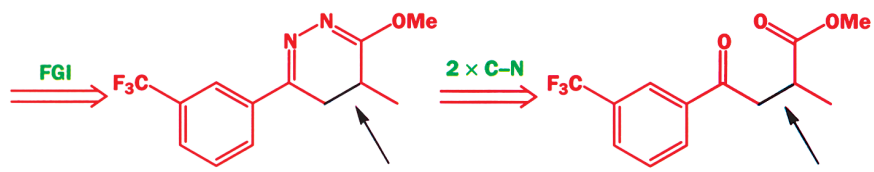
В качестве примера мы выбрали гербицид для хлопчатника компании Cyanamid. Прямое удаление гидразина приводит к исходному соединению с *цис*-двойной связью.



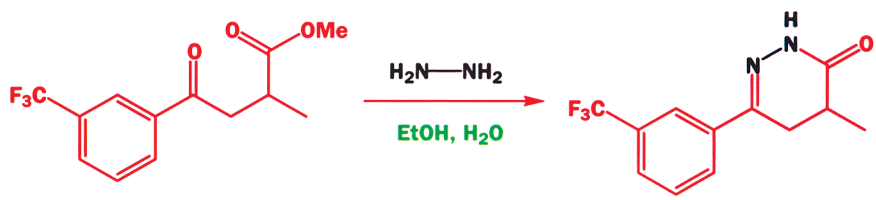
гербицид компании Cyanamid

цис-алкен как исходное соединение

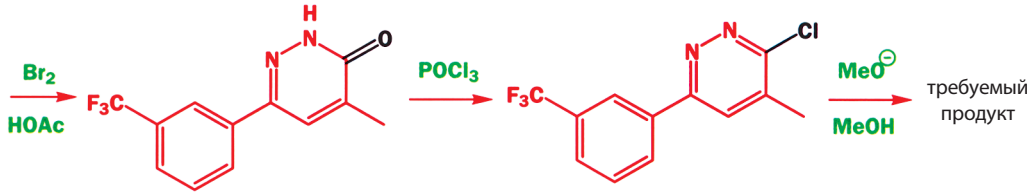
Если мы сначала уберем двойную связь, то получим намного более простое исходное соединение, которое, правда, представляет собой кетоэфир, а не дикетон.



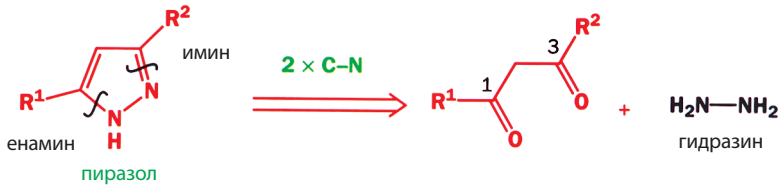
Когда провели реакцию гидразина с кетоэфиром, оказалось, что из кетона и амина действительно образуется имин. А вот вместо запланированного иминоэфира получился амид по реакции ацилирования амина эфиром. Этот продукт называется дигидропиридазолоном.



Ароматизация с помощью брома путем бромирования–дегидробромирования приводит к ароматическому пиридазолону. А теперь воспользуемся реакцией ароматического нуклеофильного замещения, введенной в гл. 43. Сначала с помощью $POCl_3$ мы получаем хлорид, в котором замещаем хлор действием метанола.

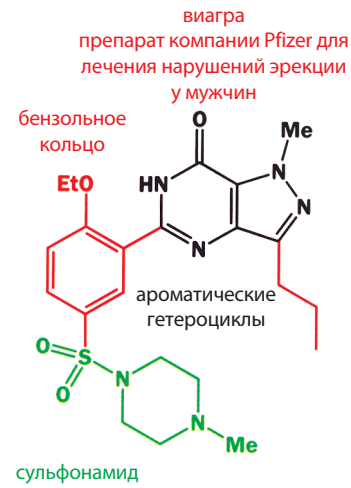


Пятичленный пиразол получить еще легче, так как исходные 1,3-дикарбонильные соединения получаются при альдольной или сложноэфирной конденсации.

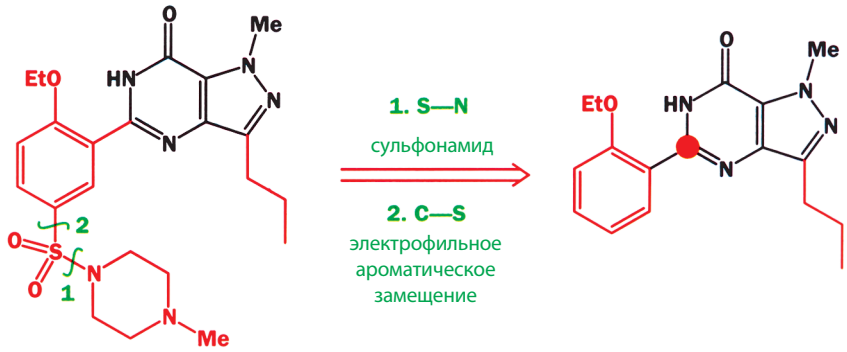


Химия в центре новостей. Виагра

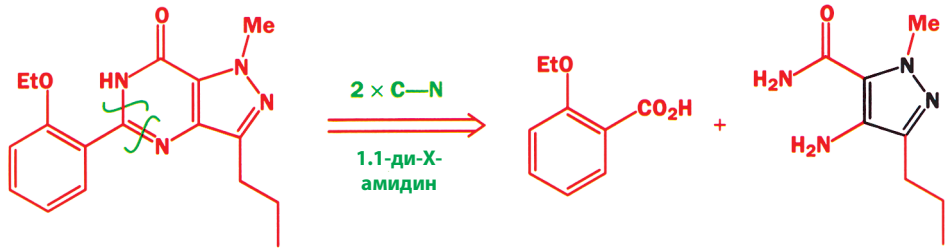
В 1998 г. химия неожиданно привлекла внимание средств массовой информации. Обычно эта наука не входит в число фаворитов на телевидении или радио, но здесь химия предоставила материал, включающий все необходимые для «горячих» новостей составляющие, – секс, романтику, интеллект человека – и все это благодаря пиразолу. В процессе поиска препарата для лечения сердечных заболеваний компания Pfitzer неожиданно открыла соединение, позволяющее страдающим импотенцией мужчинам вновь начать активную половую жизнь. Назвали его виагрой.



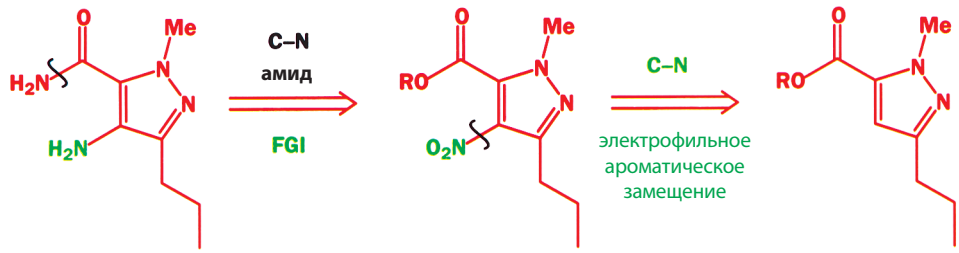
Молекула содержит сульфонамид и бензольное кольцо вместе с фрагментом, наиболее интересующим нас. Это бициклическая ароматическая система, состоящая из конденсированных пиразола и пиримидина. Мы детально обсудим лишь получение этого фрагмента молекулы, остальное – достаточно бегло. Сульфонамид можно получить из сульфогруппы, которую вводят в бензольное кольцо по реакции электрофильного ароматического замещения (гл. 22, т. 2).



Внимательное рассмотрение полученного полупродукта показывает, что атом углерода гетероцикла, связанного с бензолом, находится на уровне окисления карбоновой кислоты. Следовательно, если мы разберем обе связи C–N этого атома, то получим гораздо более простые исходные молекулы.

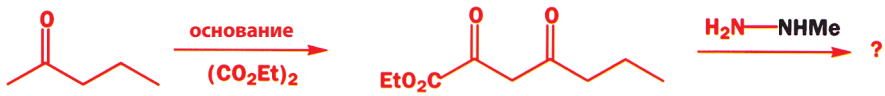


Ароматическая кислота доступна, поэтому теперь нам необходимо рассмотреть только пиразол (пиразольное кольцо на схеме показано черным цветом). Ароматическую аминогруппу можно ввести нитрованием – восстановлением, амид может быть получен из соответствующего эфира. В результате образуется скелет, который необходимо получить по реакции замыкания цикла.

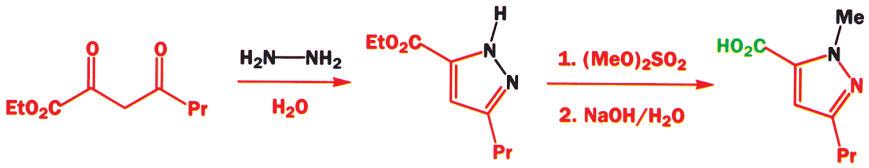


При помощи методов, описанных в этой главе, мы можем удалить гидразиновый фрагмент, что приводит к 1,3-дикарбонильному соединению. На самом деле это трикарбонильное соединение, дикетоэфир, в котором наблюдаются 1,2-, 1,3- и 1,4-дикарбонильные взаимоотношения. Простейший синтез такого дикетоэфира состоит к конденсации Кляйзена, причем в нашем разбиении электрофильный компонент – оксалат – не способен к енолизации. Единственная проблема – региоселективность енолизации кетонной компоненты.

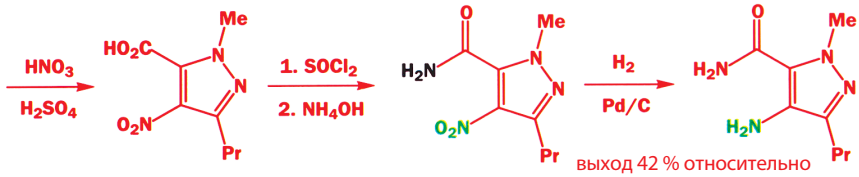
Конденсация Кляйзена приводит к нужному продукту просто при обработке основанием. Причины этого обсуждались в гл. 28 (т. 2). Затем мы планировали ввести этот дикетоэфир в реакцию с метилгидразином, но есть проблема с региоселективностью этой реакции. То, что кетоны более активны, чем эфир, для нас понятно, но какая из кетогрупп и с каким из атомов азота будет реагировать?



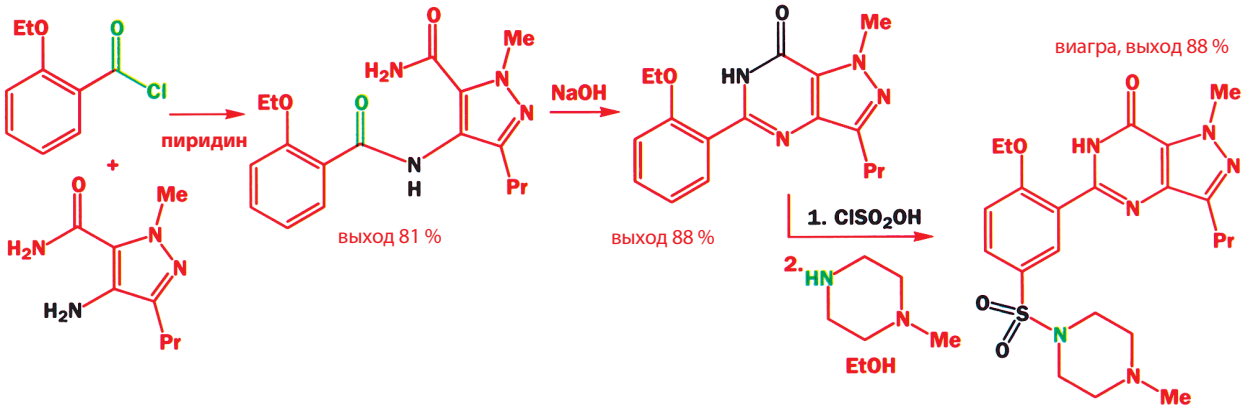
Решение подобной задачи описано в гл. 43. Если мы проведем реакцию с симметричным гидразином, то проблема селективности появится на стадии алкилирования незамещенного пиразола. Как выяснилось, лучшим реагентом для метилирования является диметилсульфат.



Устойчивая пиразолкарбоновая кислота, полученная при гидролизе эфира, является ключевым интермедиатом в производстве виагры. Нитрование может происходить только по единственному свободному положению. Затем получение амида и восстановление завершают синтез аминоамидопиразола, готового для соединения с остальными компонентами.



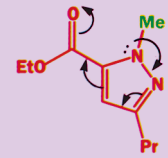
Остальные стадии синтеза рассмотрим кратко, так как они в основном не касаются материала этой главы. Вам, возможно, понравится та легкость, с которой происходит построение второго гетероциклического кольца, – нуклеофильная атака атома азота одного амида на карбонил другого вряд ли произошла бы, не будь продукт ароматическим гетероциклом.



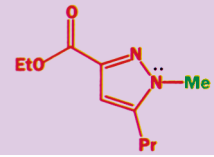
▶

Алкилирование проходит региоселективно, так как метилированным атомом азота должен становиться азот пиррольного типа. Молекула предпочитает самую длинную цепь сопряжения, включающую этот атом азота и эфирную группу.

неподеленная пара электронов делокализована по эфирной группе

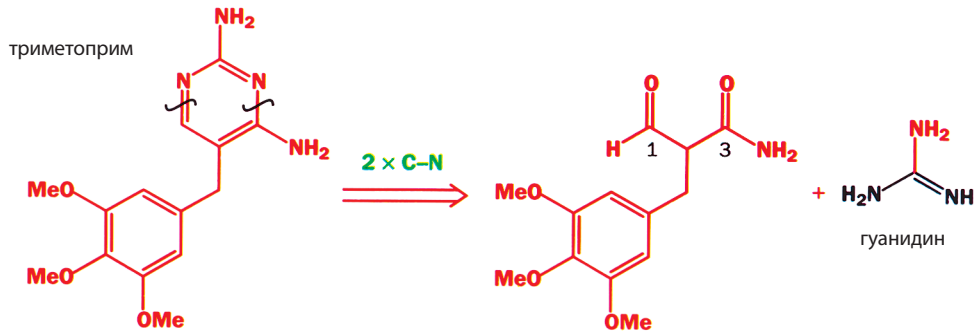


неподеленная пара электронов не может быть делокализована по эфирной группе

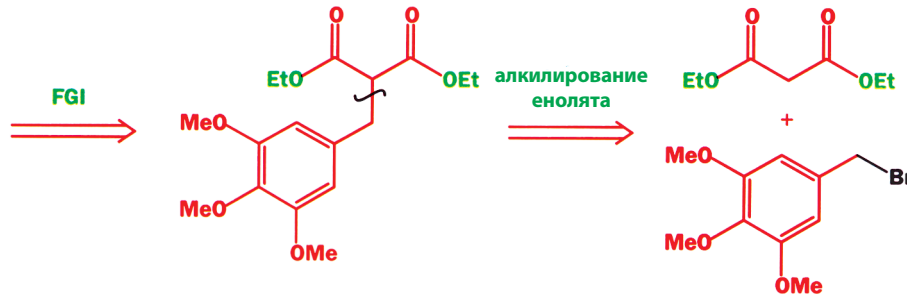


Синтез пиримидинов из 1,3-дикарбонильных соединений и амидинов

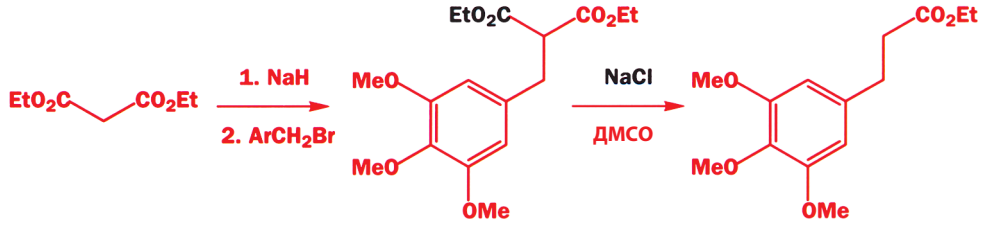
В гл. 43 мы встретили ряд соединений, которые влияют на метаболизм фолиевой кислоты, поэтому используются как антибактериальные препараты. Одним из них является триметоприм, содержащий пиримидиновое кольцо (на схеме показано черным цветом). Мы обсудим этот синтез, так как стратегия здесь противоположна используемой для замыкания пиримидинового кольца в синтезе виагры. Разбиение молекулы приводит к гуанидину и 1,3-дикарбонильному соединению.



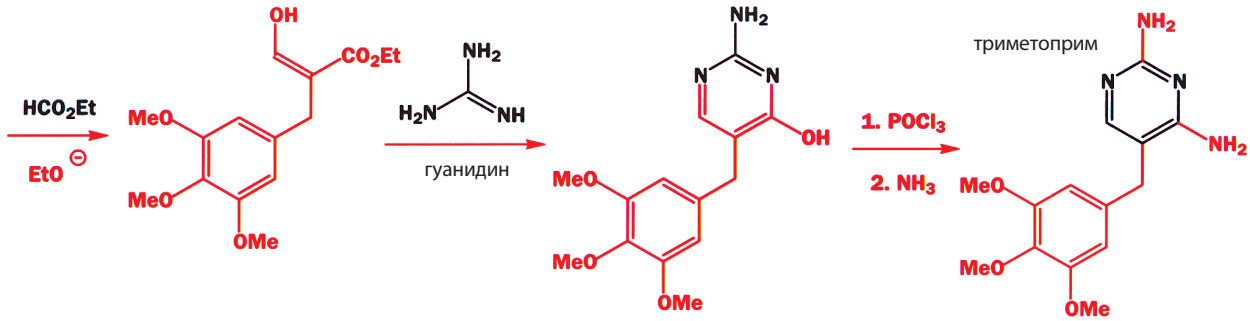
Это 1,3-дикарбонильное соединение является комбинацией альдегида и амида, но оно также похоже на малоновый эфир. Поэтому имеет смысл получить это соединение путем алкилирования стабильного енолята (гл. 26) правильно подобранным бензилбромидом.



Алкилирование происходит отлично, а вот альдегидную группу лучше вводить электрофильно, чем пытаться восстановить эфир до альдегида (ср. с синтезом пиридона на с. 367). Вторая сложноэфирная группа уже находится на нужном уровне окисления. Отметьте использование NaCl для декарбоксилирования (гл. 26, т. 2).

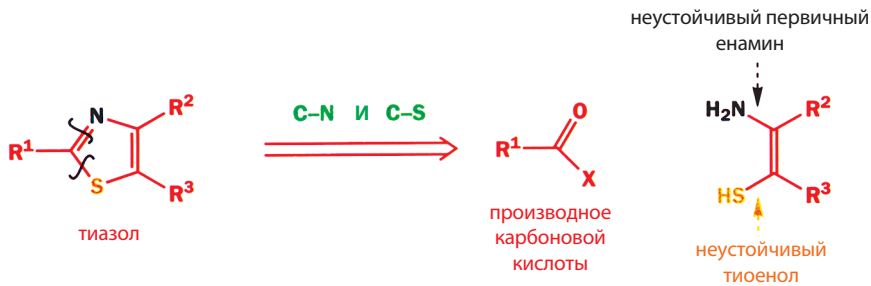


Конденсация с этилформиатом (HCO_2Et) и циклизация с гуанидином приводят к пиримидиновой системе, содержащей OH-группу вместо требуемой аминогруппы. Ароматическое нуклеофильное замещение «пиридинового типа» (гл. 43) дает триметоприм.

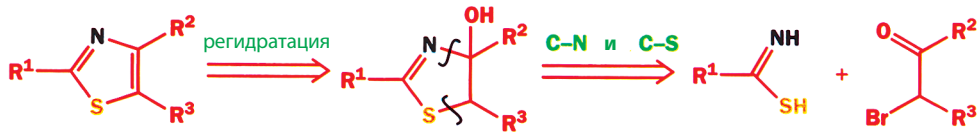


При использовании несимметричных нуклеофилов возникает проблема селективности

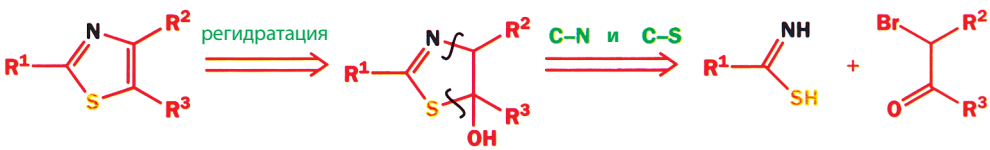
Синтез тиазола интересен проблемой региоселективности. Если мы попробуем применить первую из двух стратегий получения пиримидина, то нам придется вести реакцию между производным карбоновой кислоты и очень специфичным енамином, который еще и является тиоенолом. Это соединение не кажется устойчивым.



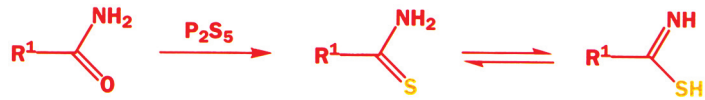
Вторая стратегия заключается в разбиении по связям C–N и C–S с другой стороны гетероатома. Здесь нужна аккуратность для достижения правильного уровня окисления. Поэтому будем делать все шаг за шагом. Мы можем регидратировать двойную связь двумя путями. Можно, например, поместить группу OH ближе к атому азота.



Либо можно сделать так, чтобы группа OH находилась около атома серы. В обоих случаях нам потребуется один атом углерода на уровне окисления спирта и один – на уровне окисления альдегида или кетона. Этим требованиям удовлетворяют α-галогенокетоны.



Нуклеофил в обоих случаях один и тот же. Молекула выглядит неестественно, пока вы не поняли, что это таутомер тиоамида. Тиоамиды как раз относятся к немногим стабильным соединениям со связью C=S и их легко можно получить из амидов действием P_2S_5 или реагента Лауссона.



тиоамид

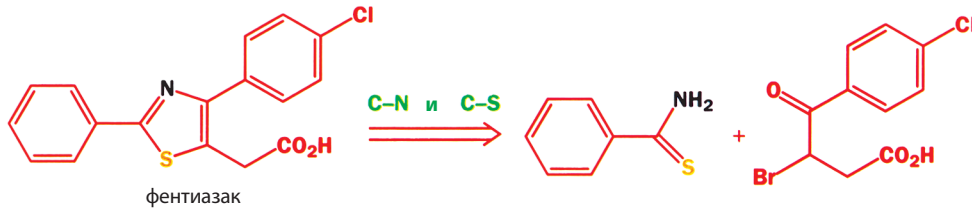
▪ Это обсуждается в гл. 46, структура реагента Лауссона приведена на с. 357.

Теперь остается один вопрос. Нужно понять, какой атом (N или S) атакует кетон в реакции тиоамида с α-галогенокетоном, а какой (N или S) – алкилгалогенид? Карбонильные группы относятся к «жестким» электрофилам – их реакции проходят обычно под зарядовым контролем, поэтому они лучше всего реагируют с основными нуклеофилами (гл. 12, т. 1). Алкилгалогениды – «мягкие» электрофилы, их реакции подчиняются орбитальному контролю, поэтому они легче реагируют с большими незаряженными нуклеофилами из нижних рядов периодической системы. В данном случае кетон реагирует с азотом, а галоген – с серой.

комбинация «жесткий–жесткий»

комбинация «мягкий–мягкий»

Простым примером может служить фентиазак – нестероидный противовоспалительный препарат. Расчленение показывает, что нам нужен тиобензамид и легко получаемый α-галогенокетон (легко, потому что этот кетон может енолизоваться только в эту сторон, см. гл. 21, т. 2).

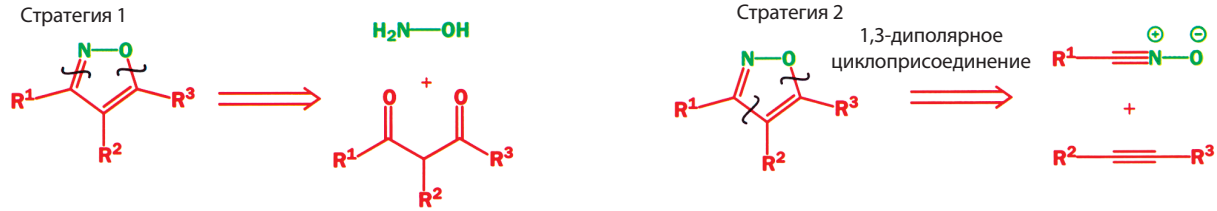


фентиазак

Синтез заключается в нагревании этих двух соединений. Нужный тиазол образуется легко, причем двойные связи сами находят свое положение в продукте, так как оно является единственным для данного стабильного ароматического гетероцикла.

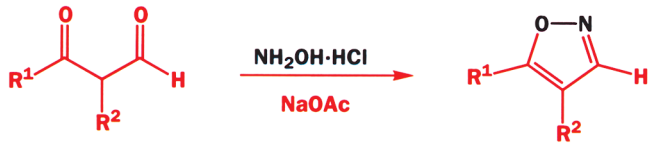
Синтез изоксазолов из гидроксиламина или по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

Два основных пути синтеза изоксазолов включают взаимодействие гидроксиламина с дикетонами и 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к алкинам. Таким образом, изоксазолы представляют собой пример перехода от уже известной нам стратегии циклизация гетероатомного бис-нуклеофила с углеродным бис-электрофилом к новой стратегии – циклоприсоединению.

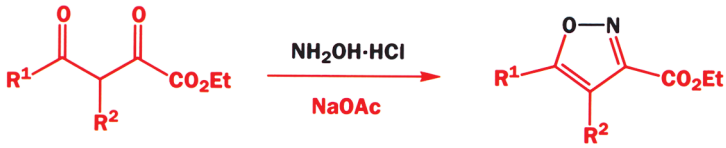


Простые симметричные изоксазолы легко получаются по первому пути. Если $R^1 = R^3$, в качестве исходного соединения мы используем симметричный и доступный 1,3-дикетон. Центральную группу R^2 можно ввести алкилированием стабильного енолята дикетона (гл. 26, т. 2).

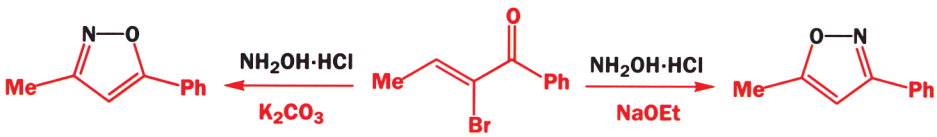
Если $R^1 \neq R^3$, мы имеем дело с несимметричным дикарбонильным соединением, и тогда необходимо быть уверенным в направлении реакции. Более нуклеофильный конец NH_2OH будет атаковать более электрофильную карбонильную группу. Кажется очевидным, что более нуклеофильным концом NH_2OH является атом азота, но на самом деле это зависит от pH раствора. Обычно гидроксиламин продается в виде кристаллического гидрохлорида, а в реакционную смесь добавляют основание для получения нуклеофила. Соответствующие значения pK_a приведены на полях. Такие основания, как пиридин или ацетат натрия, образуют некоторое количество активного нейтрального NH_2OH в присутствии менее активного катиона. Но NaOEt полностью образует анион. Реакции кетоальдегидов с гидроксиламином в ацетатном буфере обычно приводят к ожидаемым продуктам атаки атома азота по альдегидной группе.



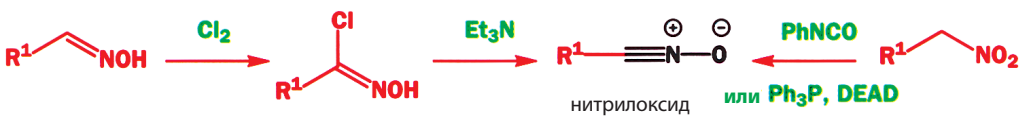
Изменение в электрофиле также может помочь. Реакции гидроксиламина с 1,2,4-дикетоэфирами приводят к изоксазолам – продуктам атаки атома азота на более активную кетогруппу, расположенную рядом со сложноэфирной группой.



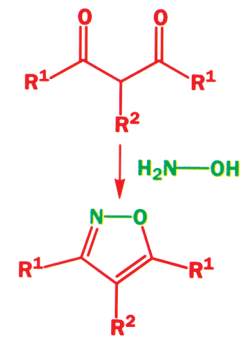
Реакции броменонов служат наглядным примером управления селективностью. Возможно, сразу трудно определить, какой из концов электрофила более активен, но сами продукты реакций отвечают на этот вопрос.



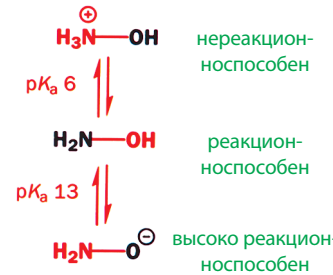
Альтернативный подход к синтезу изоксазолов основан на циклоприсоединении нитрилоксидов к алкинам. В гл. 35 мы узнали два удобных пути получения этих реакционноспособных соединений: γ-элиминирование хлороксимов или дегидратация нитроалканов.

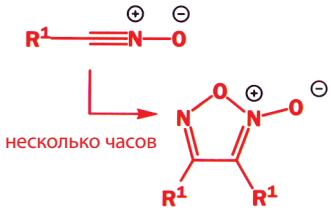


Лишь немногие нитрилоксиды относятся к стабильным соединениям – в основном содержащие электроноакцепторные группы или большую сопряженную систему. Поэтому их необходимо генерировать одним из описанных выше



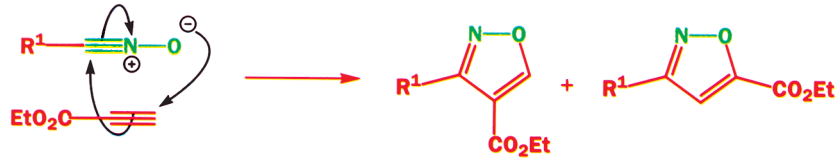
состояние гидроксиламина изменяется в зависимости от pH (более нуклеофильный атом обозначен черным цветом)



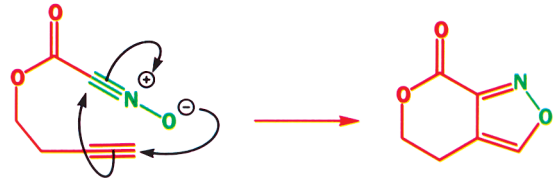


методов в присутствии алкинов, иначе они быстро димеризуются. Оба метода синтеза нитрилоксидов пригодны для быстрой реакции с алкинами. Реакции с арилацетиленами обычно проходят чисто и региоселективно.

Алкин использует свою ВЗМО, чтобы атаковать НСМО нитрилоксида (см. гл. 35 для объяснения). Если в алкине присутствует электроноакцепторная группа, обычно получается смесь изомеров, так как в этом случае возможна также атака ВЗМО нитрилоксида на НСМО алкина.



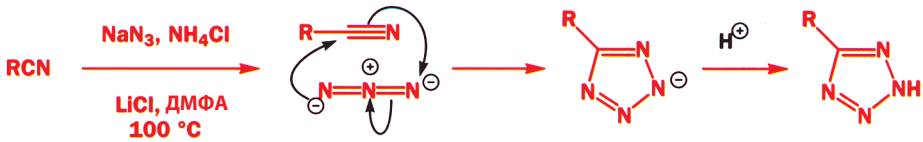
Внутримолекулярные реакции обычно проходят хорошо независимо от предпочтительной электронной ориентации. Конечно, это происходит лишь в том случае, если связка между реагирующими фрагментами не является слишком длинной. В приведенном ниже примере даже самая выгодная ориентация кажется очень неудачной из-за линейности реагирующих фрагментов. Тем не менее образуется один изомер.



Тетразолы также получают 1,3-диполярным циклоприсоединением

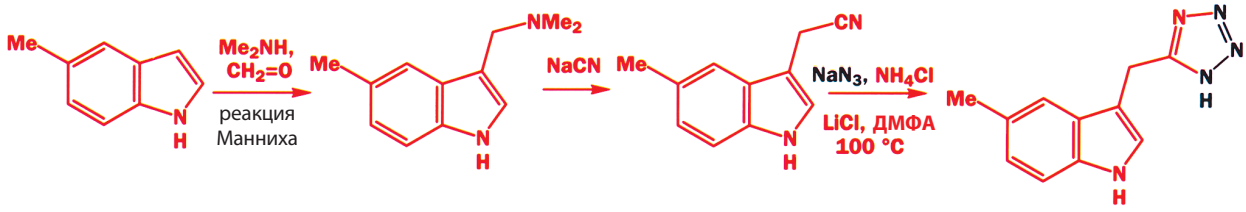
Если провести разбиение молекулы тетразола, учитывая 1,3-диполярное циклоприсоединение, то легко видеть, что одним из исходных веществ является нитрил (RCN). Это можно сделать двумя путями: разбиение нейтральной молекулы требует азотистоводородной кислоты (HN_3) в качестве диполя, а разбиение аниона приводит к азид-иону.

Хотя эта реакция может показаться бесперспективной, на самом деле она отлично работает, если смесь азида натрия и нитрила нагревать в ДМФА с присутствии буфера из хлорида аммония. Действительным реагентом является азид аммония, и реакция протекает быстрее для электроноакцепторных групп R. В результате реакции образуется анион тетразола, который переводят в свободный тетразол нейтрализацией кислотой.



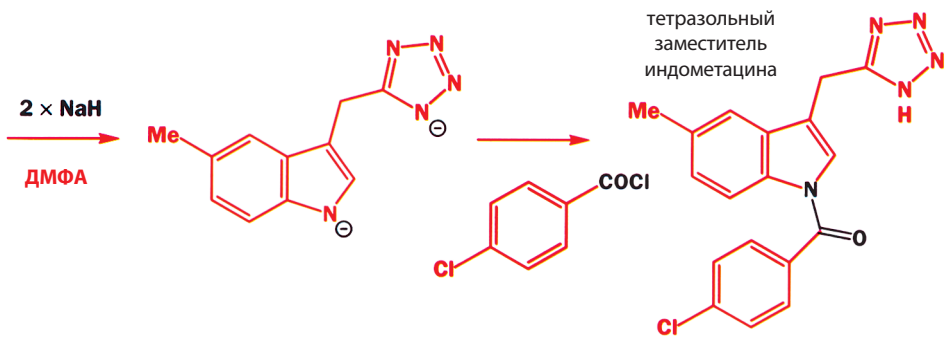
Поскольку нитрилы обычно вполне доступны, эта реакция служит основным путем получения простых тетразолов. Более сложные молекулы можно синтезировать через алкилирование продукта циклоприсоединения. Тетразольный заместитель в индометацине (гл. 43) был синтезирован именно таким образом. Сначала из индола был получен нитрил. 1,3-Диполярное присоединение азида происходит легко, несмотря на наличие енолизуемого нитрила.

▪ В гл. 43 вы узнали, что тетразолы обладают такой же кислотностью, как и карбоновые кислоты.

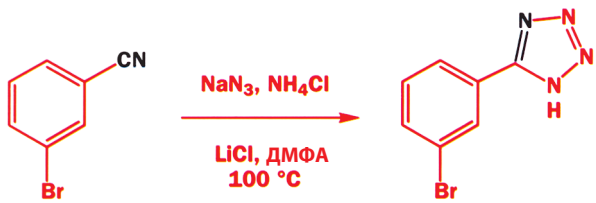


На заключительной стадии индольный атом азота надо проацилировать. Так как тетразол более кислотный, необходимо получить дианион. Здесь работает известное правило (гл. 24, т. 2): второй образующийся анион менее стабилен, поэтому реагирует первым.

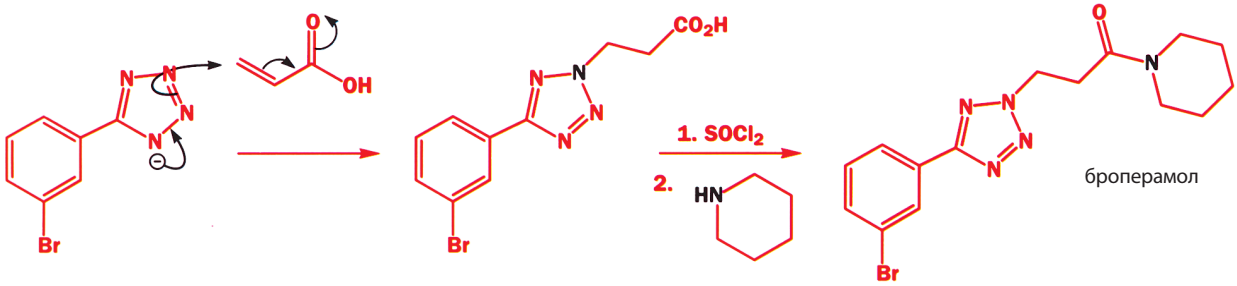
▪ Синтез исходного индола описан в следующем разделе.



Синтез противовоспалительного препарата броперамол иллюстрирует модифицирование тетразола через его анион. В этом случае тетразол также легко «собирают» из ароматического нитрила с электроноакцепторным заместителем.



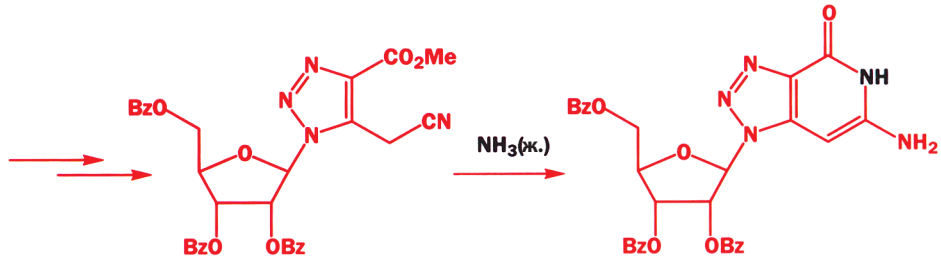
Сопряженное присоединение к акриловой кислоте (гл. 10, т. 1 и 23, т. 2) происходит с образованием таутомера, отличного от изображенного выше. Промежуточный анион, естественно, делокализован по кольцу и может реагировать любым атомом азота. Образование амида завершает синтез броперамола.



Сложности в предсказании, по какому пути пойдет 1,3-диполярное циклоприсоединение, можно также показать на примере присоединения замещенного азида к алкину в синтезе 1,2,3-триазолов. Реакция алкилазида с несимметричным ацетиленом, имеющим электроноакцепторный и алкильный заместители, обычно приводит к одному изомеру триазола.

▪ Замещенные 1,2,4-триазолы получают электрофильным замещением в анионе 1,2,4-триазола, как описано в гл. 43.

На первый взгляд, кажется, что нуклеофильный конец азида атакует неправильный конец алкина. Но надо иметь в виду следующее: 1) трудно определить, что является более нуклеофильным концом 1,3-диполя, 2) ход реакции может определяться либо взаимодействием ВЗМО диполя и НСМО алкина, либо НСМО диполя и ВЗМО алкина. Эту реакцию проводили для получения аналогов природных нуклеозидов (химия природных соединений обсуждается в гл. 49). В данном случае OH-группу далее заменяли на цианид, чтобы построить второе ароматическое кольцо (пиридиновое), конденсированное с триазольным циклом.



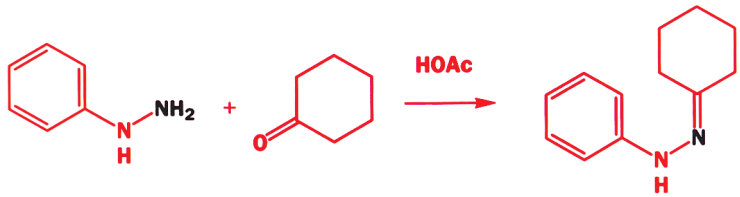
▪ Эмиль Фишер (1852–1919) открыл фенилгидразин в 1875 г., будучи аспирантом. В 1900 г. он стал преемником Гофмана в Берлине, где организовал крупнейший в мире химический институт. В 1902 г. ему была присуждена Нобелевская премия по химии. Наряду с работами в области индола, он положил начало химии углеводов, установив их структуры и предложив пути синтеза большинства моносахаридов. К тому же он придумал проекции Фишера!

Следующий раздел посвящен синтезу бициклических 6/5-систем (индола) и 6/6-систем (хинолина и изохинолина), в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с бензольным.

Синтез индолов по Фишеру

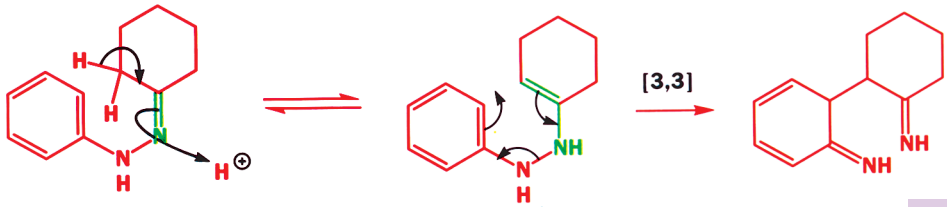
Сейчас вы познакомитесь с одним из самых выдающихся достижений органической химии. Эта замечательная реакция с потрясающим механизмом была открыта в 1883 г. Эмилем Фишером – одним из самых великих химиков в истории. Чуть раньше Фишер синтезировал фенилгидразин ($PhNHNH_2$), который при нагревании с альдегидом или кетоном в присутствии кислоты дает продукт **синтеза индола по Фишеру**.

Первой стадией является получение фенилгидразона (имина) кетона. Он предствляет собой устойчивое соединение, которое можно выделить в свободном виде (гл. 14, т. 1).



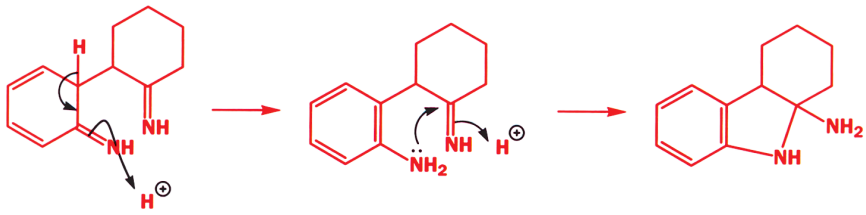
фенилгидраз**ин** фенилгидраз**он** циклогексанона

Гидразон таутомеризуется в енамин, и вот тут наступает время ключевой стадии реакции. Енамин перегруппировывается с образованием прочной связи C–C и разрывом слабой связи N–N путем движения электронов по шестичленному кольцу.

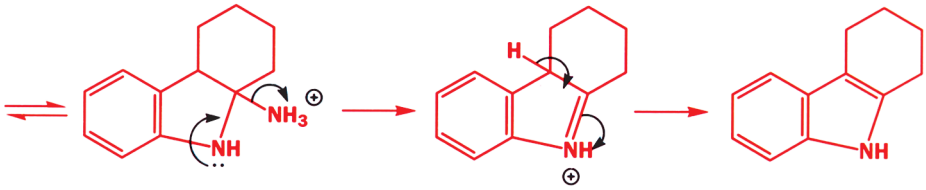


имин енамин

Далее перенос протона с атома углерода на атом азота приводит к ароматизации бензольного кольца и образованию ароматического амина, который немедленно атакует имин. Это приводит к **аминалю** – азотному аналогу ацеталя.



Наконец, происходит катализирумый кислотой распад аминаля по типу распада ацеталей с отщеплением молекулы аммиака. Ароматический индол образуется при потере протона.

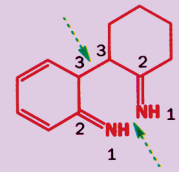


Этот сложный механизм, но если вы запомните ключевую стадию – сигматропную перегруппировку, – остальное само встанет на свои места. Ключевым моментом реакции является образование связи C–C вместо слабой связи N–N.

▶

Это [3,3]-сигматропная перегруппировка (гл. 36): новая простая связь (C–C) находится в положении 3,3 относительно старой простой связи (N–N).

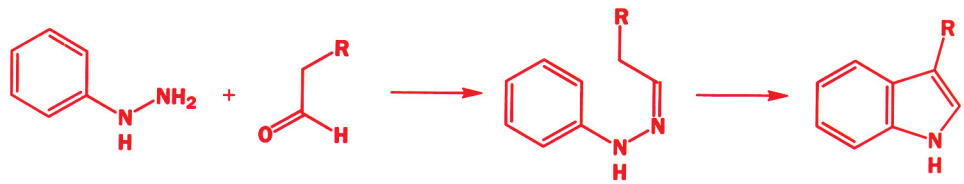
новая σ-связь образовалась здесь



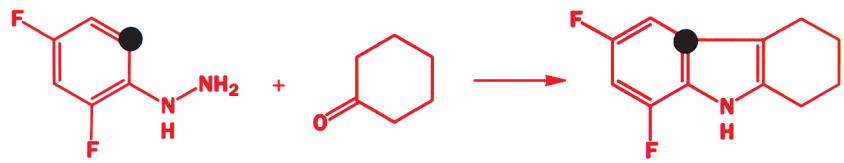
старая σ-связь была здесь

На самом деле Фишер не имел ни малейшего понятия о [3,3]-сигматропной перегруппировке или любой другой стадии этого механизма. Но он был достаточно наблюдателен, чтобы понять, что происходит что-то необычное, и достаточно квалифицирован, чтобы показать, что же образуется.

Синтез индолов по Фишеру – основной путь получения индолов, однако он не применим ко всем структурам. Теперь мы рассмотрим применимость этого метода к различным случаям замещения в индолах. Если карбонильное соединение может енолизоваться только одним способом, как в случае приведенного ниже альдегида, то образующийся продукт очевиден.

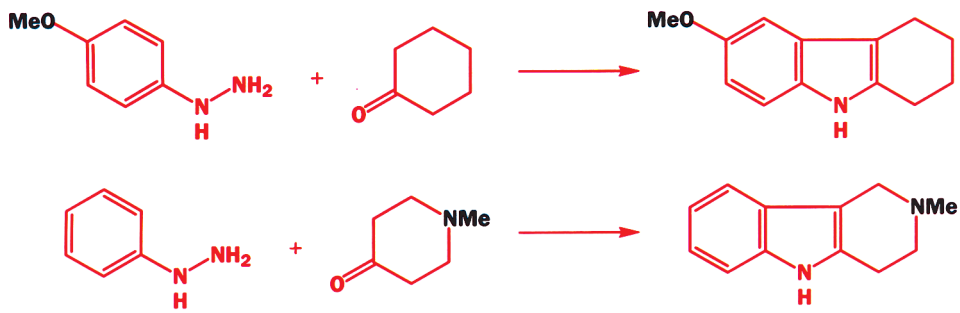


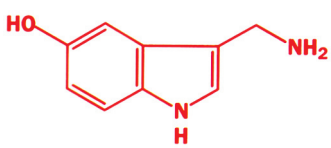
Если бензольное кольцо имеет только одно свободное *орто*-положение, то циклизация, естественно, пойдет по этому положению. Другие заместители в бензоле не играют существенной роли. Начиная с этой реакции, мы прекращаем рисовать промежуточные гидразоны.



только одно свободное *орто*-положение

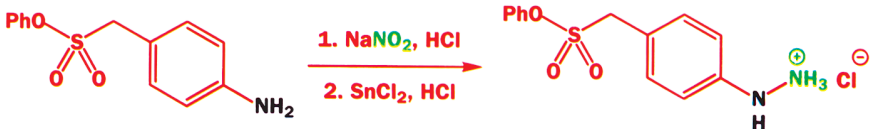
Другим путем однозначного получения индола является применение симметричного реагента. Эти два примера показывают, какие типы индолов можно получать из симметричных исходных соединений.



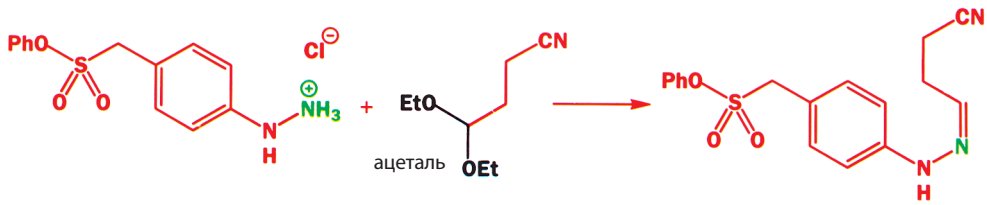


серотонин

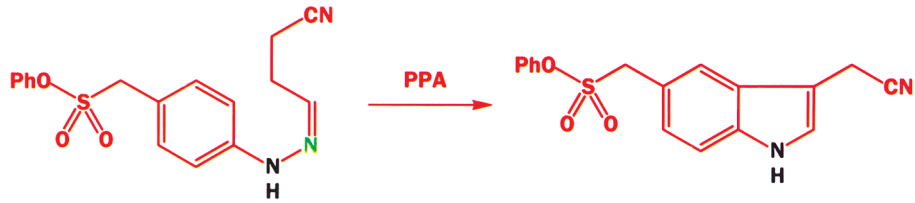
Расположение заместителей в первом примере особенно важно, так как нейротрансмиттер серотонин является индолом с гидроксильной группой в положении 5. Многие синтетические препараты также имеют этот заместитель. Суматриптан (имигран) является примером, который можно использовать также для иллюстрации получения фенилгидразинов из солей диазония (гл. 23, т. 2). Первая стадия синтеза состоит в нитрозировании анилина с последующим восстановлением действием $SnCl_2$ в HCl, что приводит к соли *пара*-замещенного фенилгидразина.



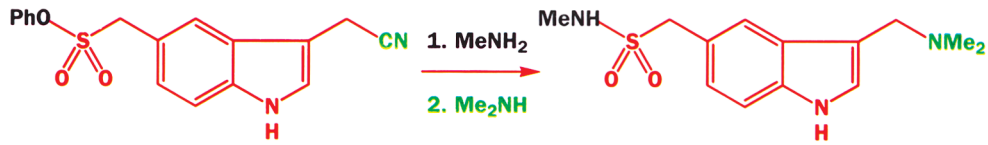
Необходимый альдегид – 3-цианопропаналь – вводился в реакцию в виде ацеталя, чтобы избежать самоконденсации. В кислой среде высвобождается альдегид, который сразу образует фенилгидразон.



Собственно стадия фишеровского синтеза проводилась под действием полифосфорной кислоты (PPA). PPA представляет собой вязкую массу, образующуюся при добавлении фосфорного ангидрида к фосфорной кислоте. Ее часто используют в синтезе как катализатор органических реакций, так как ее остаток можно легко отмыть водой.

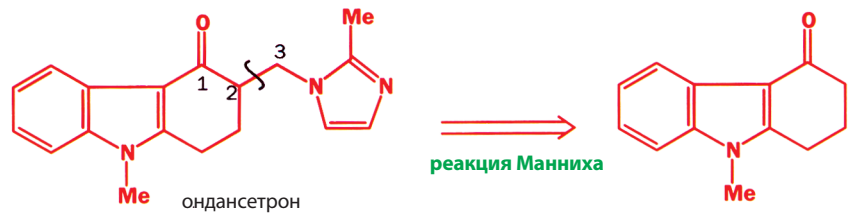


Теперь остается ввести метиламино- и диметиламиногруппы. Сульфонат более реакционноспособен, чем нитрил, поэтому метиламиногруппу вводим первой.



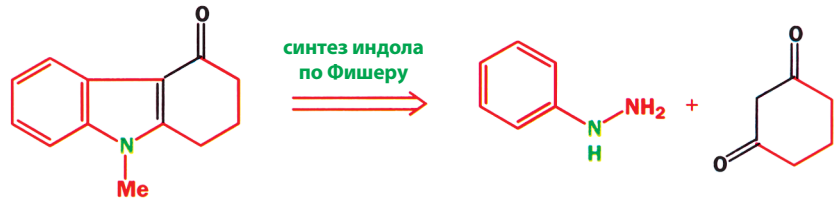
суматриптан

Для некоторых индолов требуется контролировать региоселективность при использовании несимметричных карбонильных соединений. Примером может служить синтез ондансетрона – противорвотного препарата, который помогает больным раком принимать бóльшие дозы противоопухолевых лекарств, чем это было возможно раньше. Он содержит индольное и имидазольное кольца.



1,3-Расположение связей C–O и C–N относительно друг друга наводит на мысль о возможности применения реакции Манниха для введения имидазольного фрагмента (гл. 27, т. 2). Это разбиение приводит к индолу с несимметричной правой частью, содержащей дополнительную кетогруппу.

Разбиение по Фишеру в качестве кетонного компонента дает 1,3-дикетон. На данном этапе мы пока не будем говорить о том, как ввести метильную группу к атому азота индола.

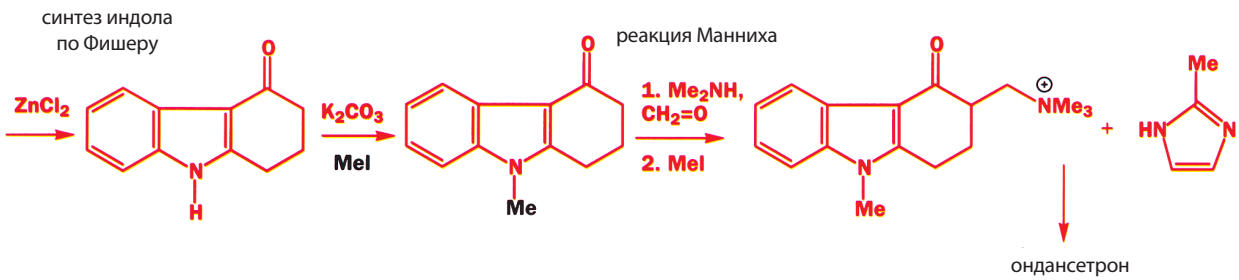


Дикетон имеет две идентичные карбонильные группы в 1,3-расположении, поэтому будет енолизоваться (давать енамин) исключительно по месту между карбонилами. Следовательно, фенилгидразон превратится в требуемый енамин.

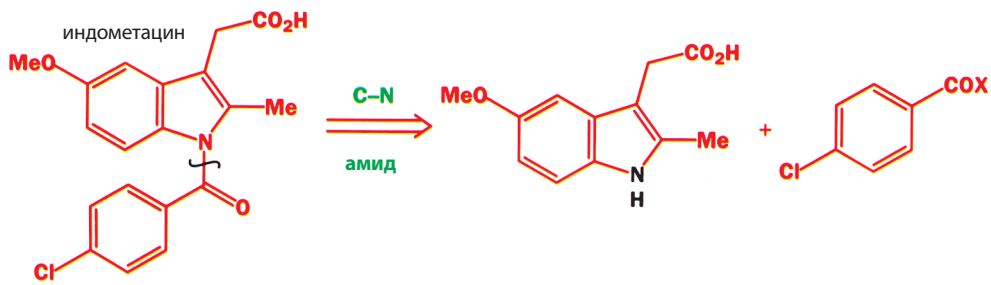
► Заметьте, что мы нарисовали не тот изомер имина, который использовался раньше. Это, на первый взгляд, должно препятствовать циклизации. На самом деле геометрия фенилгидразона не имеет значения – подумайте, почему.

фенилгидразон енамин

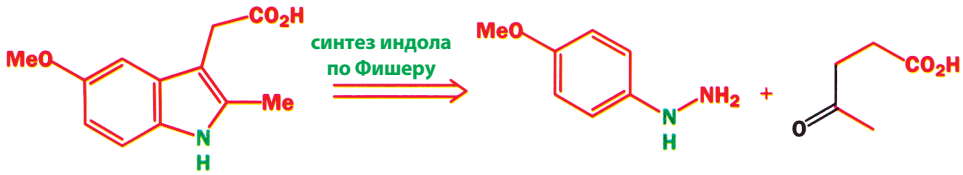
В этом случае реакция Фишера происходит под действием $ZnCl_2$ как кислоты Льюиса. Далее следует катализируемое основанием метилирование и конденсация Манниха.



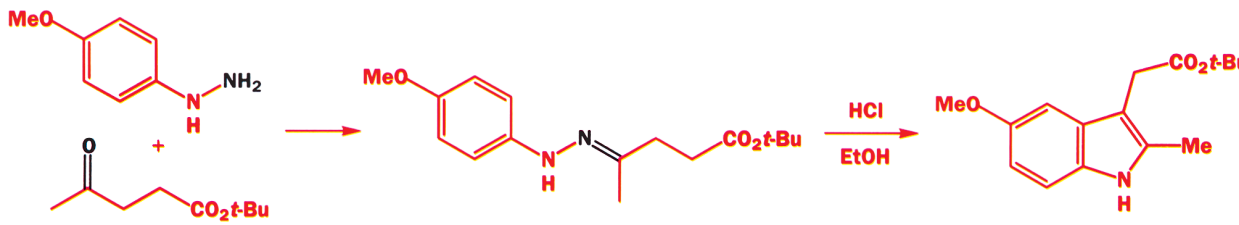
Во многих случаях такого простого различия между двумя направлениями образования енамина не наблюдается, поэтому необходимо выбирать другие методы контроля региохимии. Хорошим примером служит нестероидный противовоспалительный препарат индометацин. Удаление N-ацильной группы приводит к индолу с заместителями в обоих фрагментах молекулы.



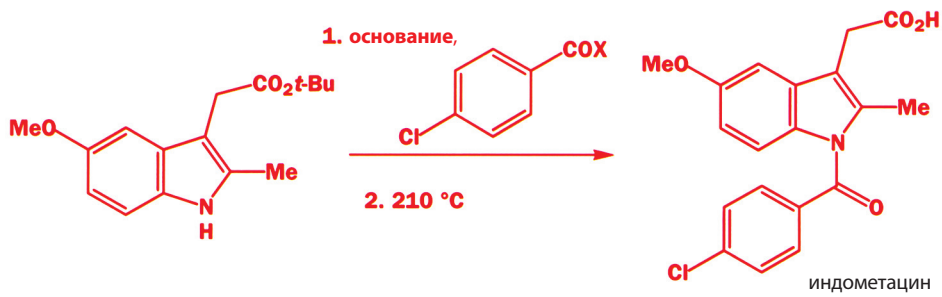
Фрагмент с бензольным кольцом симметричен и поэтому идеально подходит для синтеза по Фишеру. Но правая часть молекулы должна образовываться из несимметричной линейной кетокислоты. Возможно ли контролировать такой синтез?



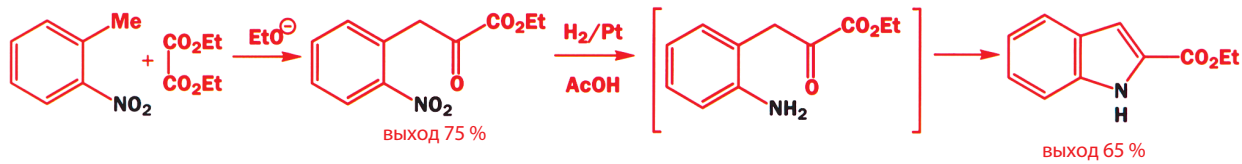
Так как синтез Фишера катализируется кислотой, мы должны ответить на вопрос – какая сторона кетона подвергается енолизации (следовательно, и образованию енамина) в кислой среде. Ответ: более замещенная (гл. 21, т. 2). Это именно то направление, которое нам необходимо. Реакция действительно так и происходит, но вместо свободной кислоты используют ее *трет*-бутиловый эфир.



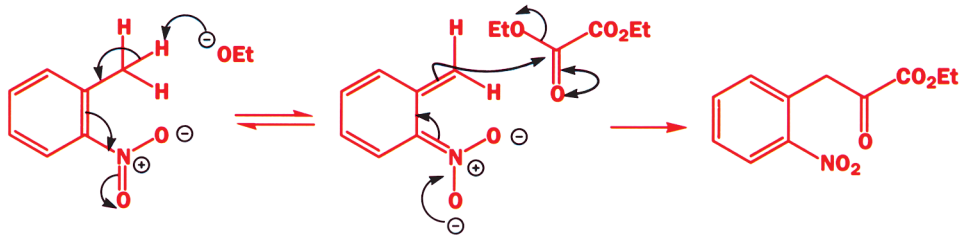
Ацилирование атома азота индола хлорангидридом в присутствии основания и удаление *трет*-бутильной эфирной группы приводит к свободному индометацину.



Существует большое число других методов синтеза индола, но мы упомянем только об одном, так как он позволяет получать индолы с иным расположением заместителей в бензольном кольце. Если вам нравятся именные реакции, то это синтез индолов по Райссерту; ниже приведена основная реакция этого метода.

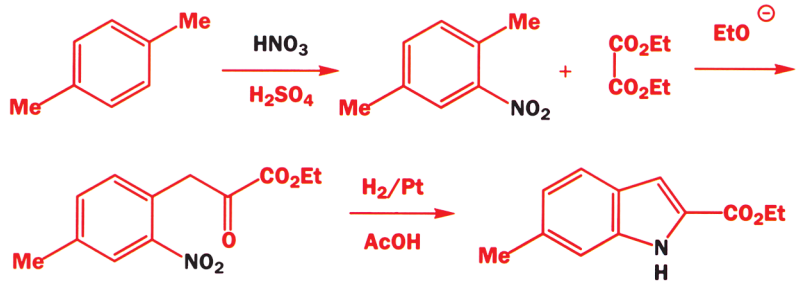


Этоксид-анион достаточно основен, чтобы оторвать протон от метильной группы, при этом отрицательный заряд делокализуется по нитрогруппе. Полученный таким образом анион атакует активный диэфир – диэтилоксалат – с образованием ацилированного производного.

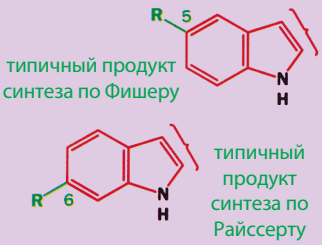


Остальные стадии синтеза достаточно понятны: нитрогруппа восстанавливается до амина, который сразу образует енамин путем внутримолекулярной атаки по более активной кетонной группе, что и приводит к индолу.

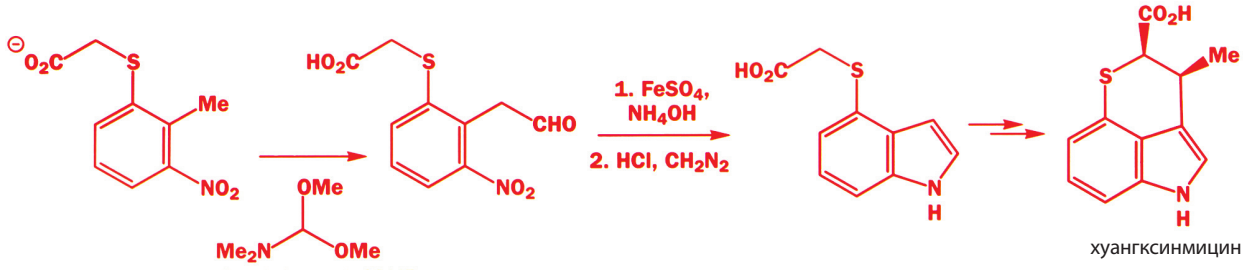
Так как обычно нитросоединения получают нитрованием бензольного кольца, основная симметрия продуктов Райссерта отлична от таковой в продуктах Фишера. Например, посмотрите на этот синтез, начинающийся с нитрования *n*-ксилола (1,4-диметилбензола).



► Типы индолов, которые можно получить по методам Фишера и Райссерта, различаются расположением заместителей. Это, конечно, не единственные возможные расположения заместителей.

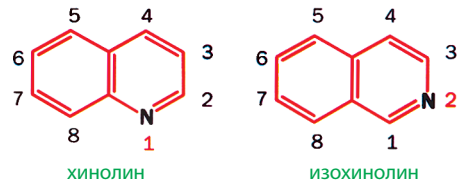


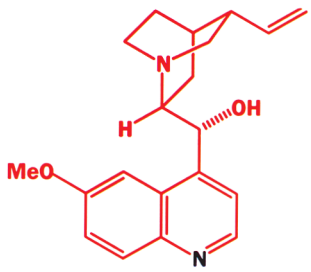
Если в результате требуется незамещенный индол, его легко получить с помощью гидролиза сложного эфира и последующего декарбоксилирования по механизму, рассмотренному в гл. 43. На самом деле нет необходимости использовать в качестве электрофильной карбонильной компоненты именно диэтилоксалат. Так, необычный антибиотик хуангксинмицин (гл. 32, т. 2) был получен по реакции Райссерта с ипользованием в качестве электрофила ацеталя ДМФА. Ниже приведена часть этого синтеза.



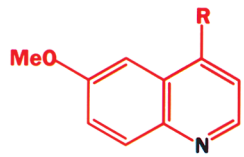
Хинолины и изохинолины

При переходе от бензопирролов к бензопиридинам мы встречаемся с хинолином и изохинолином. Изохинолины мы встретим в гл. 51 в составе бензилизохинолиновых алкалоидов, а их синтез рассмотрен в основном в данной главе. Этот раздел посвящен хинолинам.





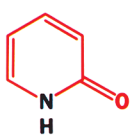
хинин



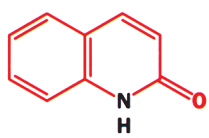
хинолиновая часть хинина

Хинолин входит как часть в структуру молекулы хинина – средства против малярии из коры хинного дерева (цинхоны), известного со времен инков. Хинолин в хинине имеет MeO-заместитель в положении 6 и боковую цепь в положении 4. При обсуждении синтезов хинолинов нас будет интересовать именно такое распределение заместителей. Это связано с постоянным поиском средств борьбы с малярией, и многие препараты, обладающе противомалярийным действием, относятся к подобным хинолинам.

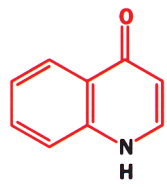
Нас также будут интересовать хинолоны – аналоги пиридонов с карбонильными группами в положениях 2 и 4 – как перспективные антибиотики. Одним из таких соединений является пефлоксацин с характерными заместителями: F в положении 6 и пиперазиновым циклом в положении 7.



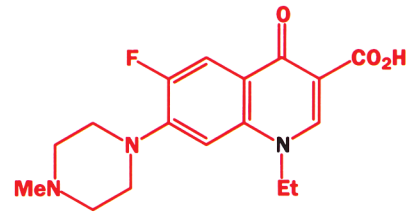
2-пиридон



2-хинолон

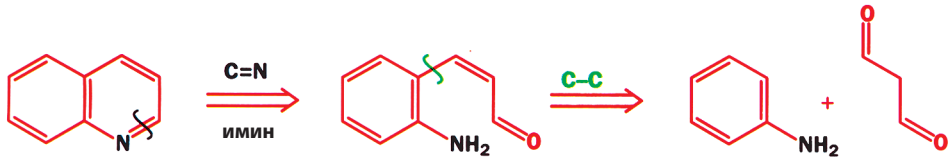


4-хинолон

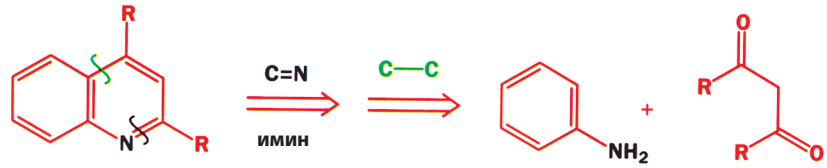


пефлоксацин – хинолоновый антибиотик

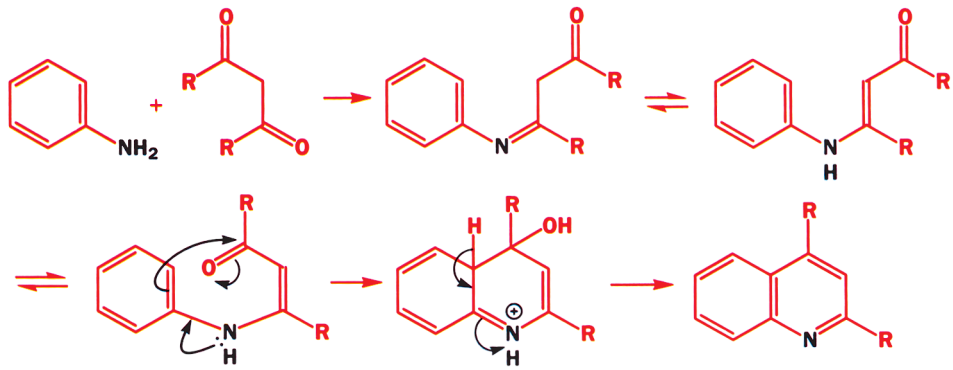
При обсуждении синтезов хинолинов очевидные разбиения должны быть по связи C–N пиридинового кольца, а затем по связи C–C, которая соединяет бензольное кольцо с боковой цепью. Таким образом, нам необходим трехуглеродный (C_3) синтон с электрофильными концами, который должен приводить к образованию двух двойных связей. Очевидно, речь идет о 1,3-дикарбонильном соединении.



В качестве ароматической компоненты надо выбрать анилин, так как аминогруппа не только реагирует с карбонильной, но и активирует соседнее (*орто*) положение по отношению к электрофильной атаке. Другим синтетическим эквивалентом должен быть малоновый диальдегид. Но это соединение крайне неустойчиво, поэтому необходимо искать альтернативу. Если мы говорим о хинолине, замещенном в положениях 2 и 4, то выбор диэлектрофила существенно облегчается.



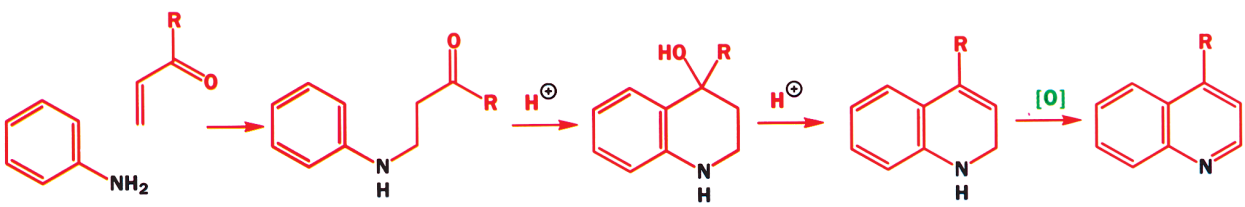
Первоначально образующийся имин далее может таутомеризоваться в сопряженный енамин, который способен циклизоваться по реакции ароматического замещения.



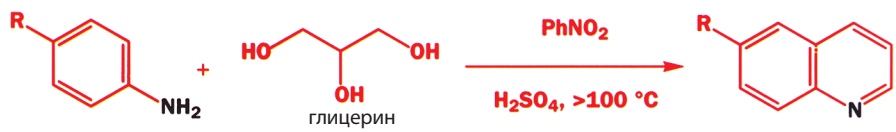
Обычно енамины предпочитают принимать первую из показанных конфигураций, в которой циклизация невозможна, что снижает выходы продуктов. Такой метод синтеза хинолинов не находит широкого применения еще и потому, что несимметричные дикетоны дают смесь изомерных продуктов. Тем не менее мы рассмотрим два важных работающих варианта этого подхода: один для хинолинов и один для изохинолинов.

Как было установлено в синтезе пиридинов, получение дигидропиридина с последующим его окислением является удобным методом. Такой же подход работает и в наиболее известном методе **синтеза хинолинов по Скраупу**. Здесь дикетон заменен на непредельное карбонильное соединение, что позволяет получать хинолин региоспецифично.

Первой стадией является сопряженное присоединение амина. Под действием кислотного катализатора кетон циклизуется по известному уже нам пути с образованием дигидрохинолина после дегидратации. Окисление в ароматический хинолин можно произвести различными доступными окислителями.

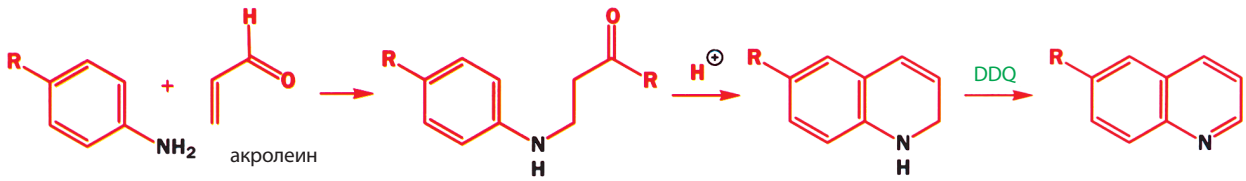


Технически реакция Скраупа осуществляют просто – смешивают вместе все исходные вещества и оставляют их взаимодействовать. Типичная смесь для получения хинолина без заместителей в пиридиновом кольце состоит из ароматического амина, концентрированной серной кислоты, глицерина и нитробензола. Все это нагревают до температуры выше 100 °C в большой колбе с широкогорлым обратным холодильником.



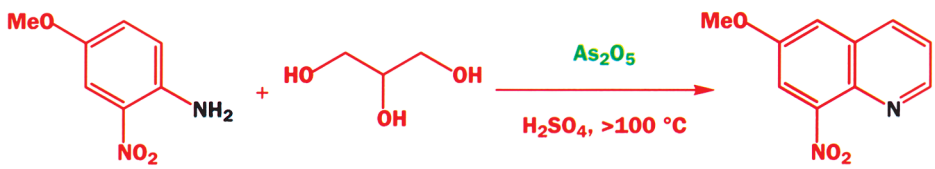
Глицерин используют для получения акролеина (CH_2=CHCHO) в результате дегидратации, нитробензол нужен как окислитель, а вот зачем широкогорлый холодильник...? Слишком часто реакция Скраупа приводит к разрушительным результатам. Более безопасный подход заключается в последовательном приготовлении продукта сопряженного присоединения и его циклизации в кислоте. Затем следует окисление одним из реагентов, которые мы приводили в синтезе пиридинов, в частности, таким хиноном, как DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон).

▶ Реакция Скраупа является, пожалуй, самым ярким во всем синтезе гетероциклов примером «ведьминого варева». Так, для того чтобы реакция «шла лучше», некоторые исследователи добавляют такие странные окислители, как мышьяковая кислота, соли железа(III) или олова (IV), нитробензолы с различными заместителями или иод.



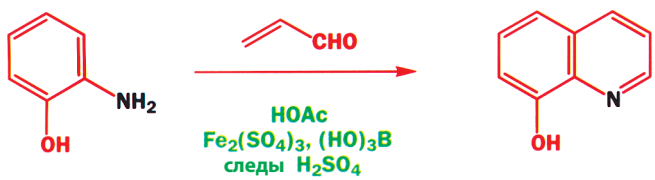
Важным примером использования традиционной реакции Скраупа является получение 6-метокси-8-нитрохинолина из анилина с единственным свободным *орто*-положением, глицерина, серной кислоты и пентаоксида мышьяка как окислителя. Несмотря на то что в опубликованном синтезе использовали 588 г As_2O_5, что явно смутило бы большинство химиков, методика работает отлично. Продукт далее можно превратить в другие хинолины с помощью восстановления нитрогруппы, диазотирования и нуклеофильного замещения (гл. 23).

▶ Мышьяк имеет плохую репутацию, так как традиционно использовался отравителями. При попадании в организм мышьяк действительно очень ядовит – 6 мг на 1 кг веса убивает животное.



выход 70 %

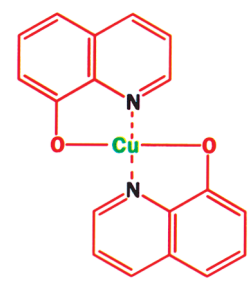
Один из современных вариантов реакции Скраупа используется для синтеза 8-оксихинолина («оксина»). *о*-Аминофенол имеет только одно свободное и очень активное *орто*-положение, поэтому достаточно использовать акролеин со слабой кислотой и следами сильной кислоты. Окисление проводят солью железа(III) с добавкой небольшого количества борной кислоты, что дает отличный выход продукта.



выход 90 %

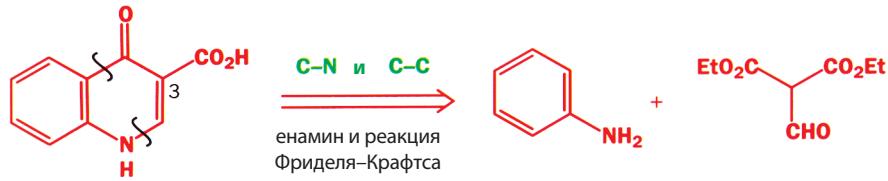
Это соединение крайне важно, так как образует необычно устойчивые комплексы с такими металлами, как Mg(II) и Al(III). Оно также используется как ингибитор коррозии меди. В этом случае образующийся слой устойчивого комплекса Cu(II) предотвращает внутреннюю коррозию.

медный комплекс оксина

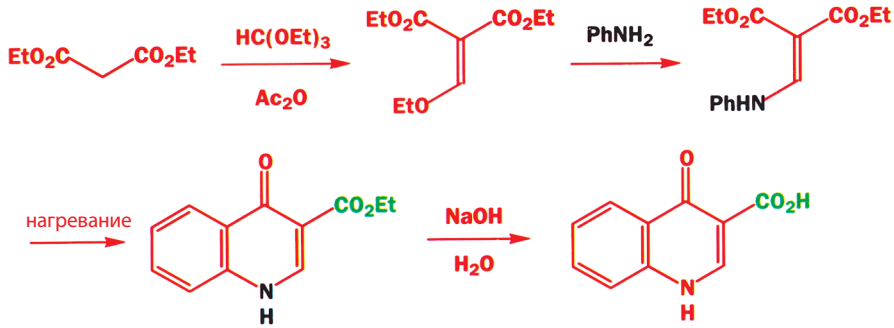


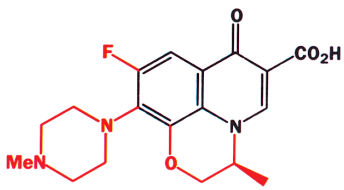
Синтез хинолонов из анилинов циклизацией по орто-положению

Так как все хинолоновые антибиотики имеют карбоксильную группу в положении 3, можно предложить удобный общий метод их получения. Разбиение предполагает использование достаточно неустойчивого производного малонового эфира.



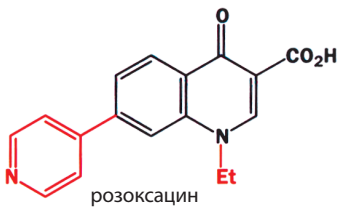
На самом деле гораздо легче получить устойчивый эфир енола этого альдегида из малонового эфира и этилортоформиата $HC(OEt)_3$. Анилин реагирует с этим соединением по механизму присоединения–элиминирования с образованием енамина, который при нагревании циклизуется. В данном случае нет проблем с геометрией енамина.





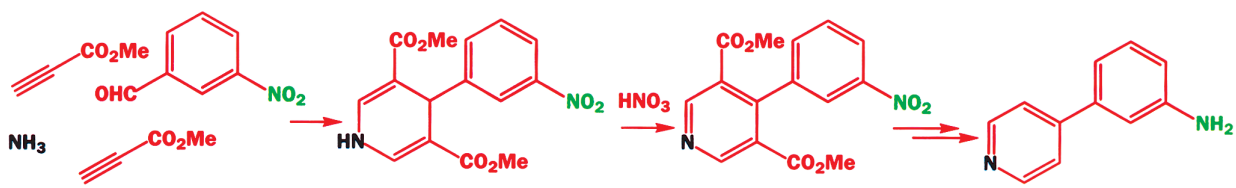
офлоксацин

В качестве примеров хинолоновых антибиотиков мы выбрали офлоксацин (синтез см. в гл. 23, т. 2) и розоксацин, синтез которого приведен ниже. Оба соединения содержат одинаковый фрагмент хинолонкарбоновой кислоты (на схеме показан черным цветом). Различия заключаются в разных гетероциклических системах в положении 7, а также в наборе других заместителей.

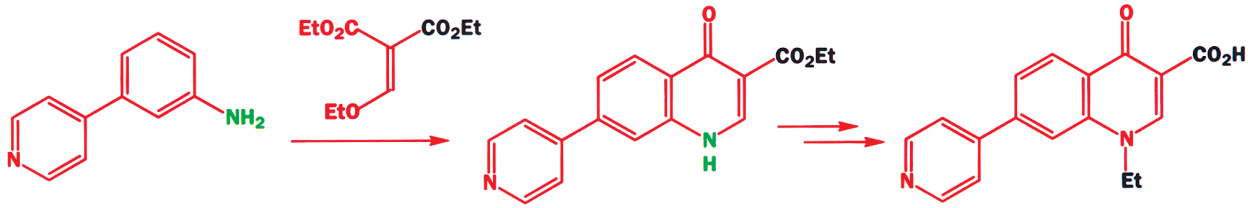


розоксацин

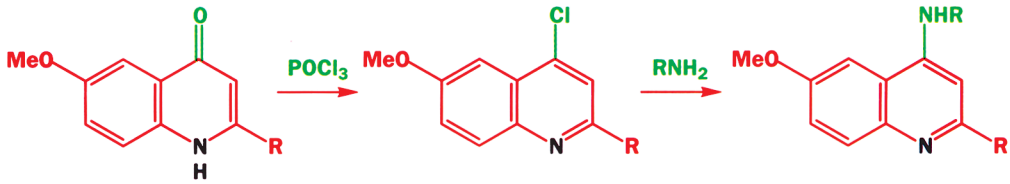
При получении розоксацина необходимо построить две гетероциклические системы. В фармацевтической компании Sterling решили получить пиридиновое кольцо с помощью оригинального варианта метода Ганча с использованием 3-нитробензальдегида и указанных ацетиленовых сложных эфиров. Аммиак добавляли в виде ацетата аммония. Окисление азотной кислотой приводит к замещенному пиридину, гидролизом и декарбоксилированием удаляют карбонильные группы. Восстановление действием Fe(II) в HCl переводит нитрогруппу в амин, требуемый для дальнейшего синтеза хинолона.



Теперь можно провести синтез хинолона с использованием ранее приведенных реагентов. И далее останется декарбоксилирование и алкилирование хинолонового атома азота. Заметьте, что в этом примере теоретически циклизация может идти по двум направлениям, так как *орто*-положения относительно аминогруппы неравноценны. На практике циклизация происходит по удаленному от пиридинового заместителя положению, так как альтернативный продукт был бы слишком пространственно перегружен.

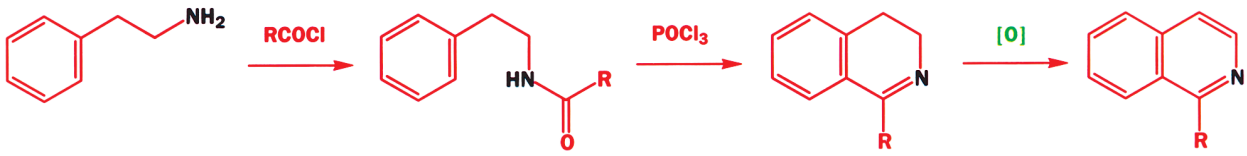


Хинолоны, как и пиридоны, можно превращать в хлорпроизводные реакцией с $POCl_3$. Это делает их ценными предшественниками для синтеза более сложных хинолинов с помощью реакций нуклеофильного замещения.



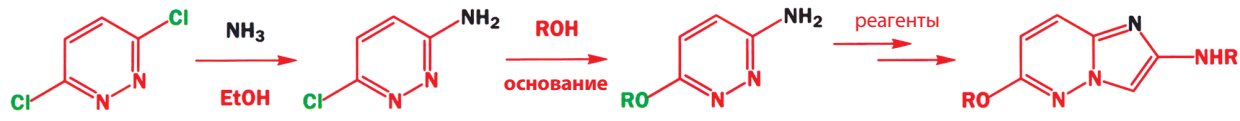
Поскольку изохинолины будут детально рассмотрены в гл. 51, здесь мы приведем лишь один пример синтеза этого важного класса соединений. Сначала получают дигидроизохинолин по внутримолекулярной реакции Вильсмайера, в которой используется этот амид и $POCl_3$. Так как для получения конечного продукта два атома водорода надо удалить от атомов углерода, здесь для дегидрирования применяют благородный металл типа Pd(0), а не те окислители, которые использовали в случае пиридинов.

▸ Это дегидрирование является реакцией, обратной гидрированию, катализируемому палладием.



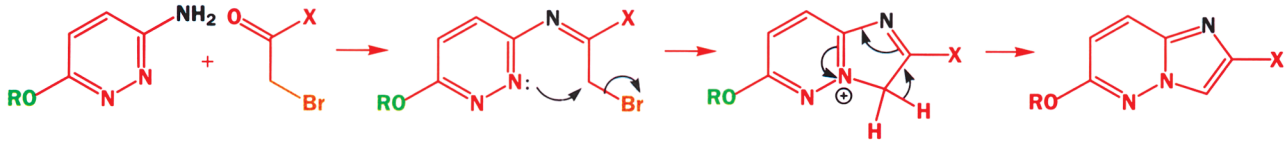
Чем больше в кольце гетероатомов, тем больше вариантов синтеза

Система имидазопиридазина является основой большого числа лекарств для человека и животных. Для получения этой системы мы можем использовать приведенные в гл. 43 сведения о замещенных пиридазинах. В частности, достаточно легко получить дихлорпиразины, в которых можно произвести последовательные замещения атомов хлора на нуклеофилы. Теперь перейдем от этих интермедиатов к бициклической системе.

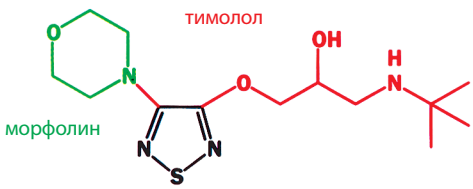


имидазо[1,2-*b*]пиридазин

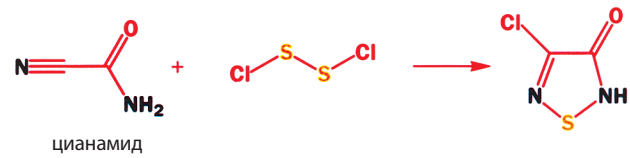
Ключевым реагентом служит производное 2-бромкарбоновой кислоты, которое реагирует с аминогруппой по карбонилу, а с азотом пиридазина по алкилгалогениду. Далее у молекулы единственный путь превратиться в устойчивую 10-электронную ароматическую систему.



В гл. 43 мы привели структуру тимолола – основанного на тиадиазоле β-блокатора для снижения высокого кровяного давления. Это соединение содержит ароматическую систему 1,2,5-тиадиазола, насыщенный гетероцикл морфолин и алифатическую боковую цепь. Синтез этого лекарства основан на довольно любопытном методе сборки цикла с последующим селективным нуклеофильным замещением. Ароматический гетероцикл получают действием S_2Cl_2 на цианамид.

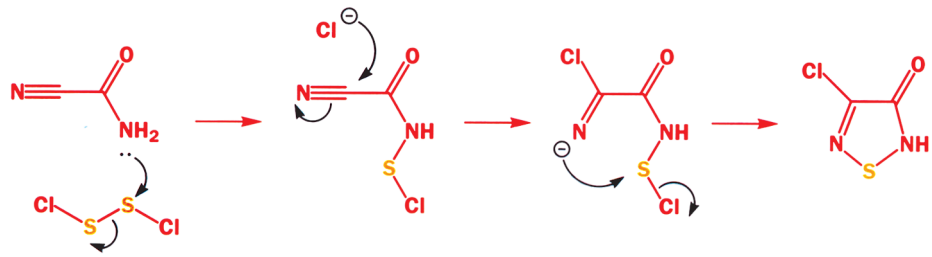


1,2,5-тиадиазол

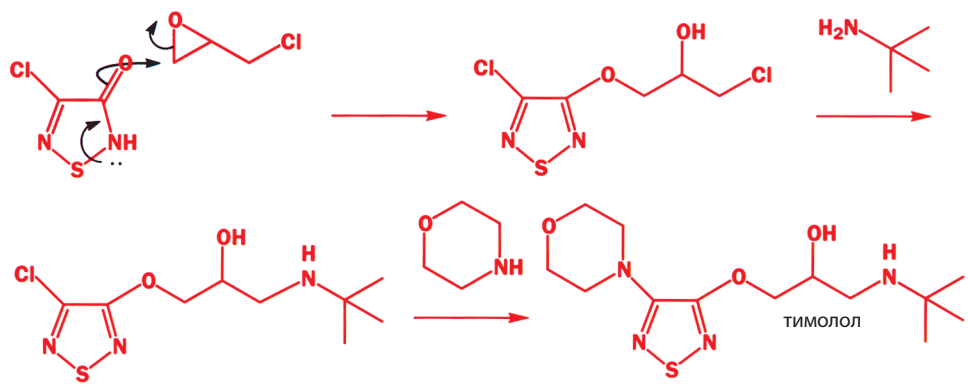


цианамид

Эта реакция должна начинаться с атаки амидного атома азота по электрофильному атому серы. Но циклизация не может произойти до тех пор, пока присутствует линейный нитрил, поэтому последний сначала подвергается атаке хлорид-иона. Последующая циклизация протекает легко. Хлорид-ион, вероятно, получается при диспропорционировании SCl^-.



Реакция гетероцикла с эпихлоргидрином с последующим замещением амином дает одну боковую цепь продукта. Нуклеофильное замещение в кольце завершает синтез.



Заключение: три главных подхода к синтезу ароматических гетероциклов

Мы заканчиваем эту главу обобщением трех главных стратегий синтеза гетерциклов:

- построение цикла с помощью гетеролитических реакций;
- построение цикла с помощью перициклических реакций;

► Это только обобщение. Детали можно найти в соответствующих разделах гл. 43 и 44. Естественно, существует множество других методов получения всех этих гетероциклов.

- модифицирование существующего цикла реакциями электрофильного и нуклеофильного ароматического замещения или с помощью последовательности литиирование – реакция с электрофилом.

Мы обобщим различные подходы внутри этих стратегий, а также отметим варианты, для которых эти реакции непригодны. Этот раздел во многом опирается на материал гл. 43, так как там рассматривались многие процессы модифицирования циклов.

Построение цикла с помощью гетеролитических реакций

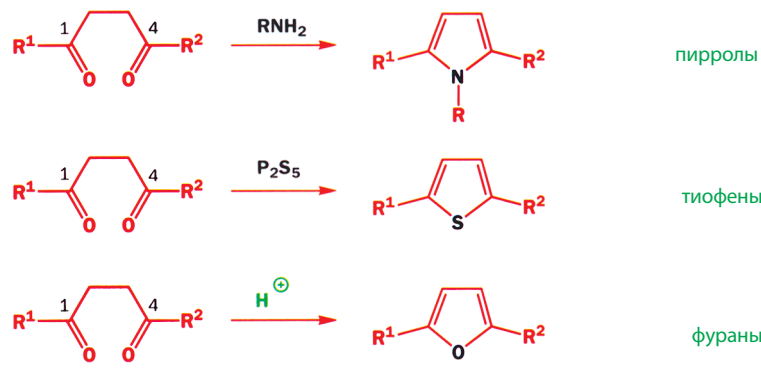
При выборе реагентов для синтеза гетероциклов в рамках первой стратегии необходимо выбирать разбиения связей по соседству с гетероатомами, причем необходимо помнить, что гетероатом используют как нуклеофил, а углеродный фрагмент – как двойной электрофил.

Гетероциклы с одним гетероатомом

Пятичленные циклы

Пирролы, тиофены, фураны

Идеально получаются из 1,4-дикарбонильных соединений



Шестичленные циклы

Пиридины

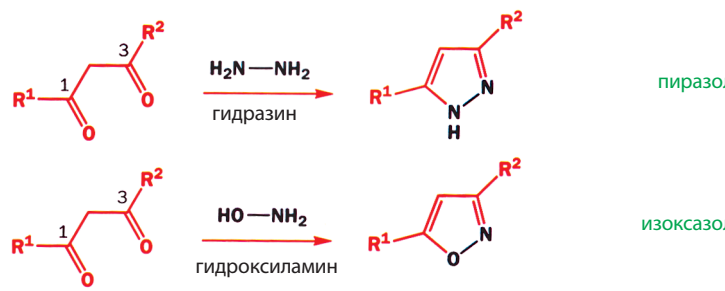
Получаются из 1,5-дикарбонильных соединений с окислением

Гетероциклы с двумя соседними гетероатомами

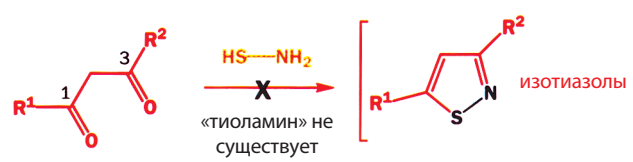
Пятичленные циклы

Пиразолы и изоксазолы

Идеально получаются из 1,3-дикарбонильных соединений



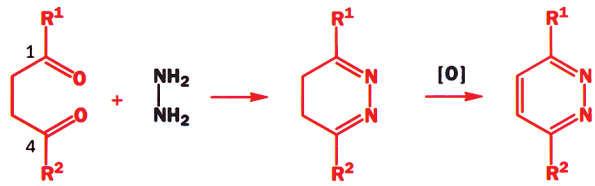
Примечание. Этот подход неприменим для изотиазолов, так как «тиоламин» не существует



Шестичленные циклы

Пиридазины

Идеально получаются из 1,4-дикарбонильных соединений с окислением

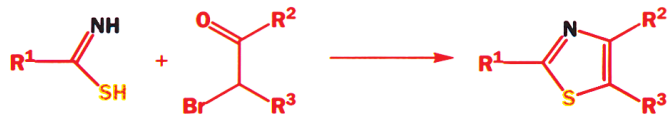


Гетероциклы с двумя не соседними гетероатомами

Пятичленные циклы

Имидазолы и тиазолы

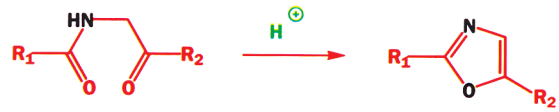
Идеально получаются из α-галогенкарбонильных соединений



тиазол

имидазол

Примечание. Этот подход неприменим для оксазолов, так как обычно амиды недостаточно активны, лучше использовать циклизацию ацилированных карбонильных соединений

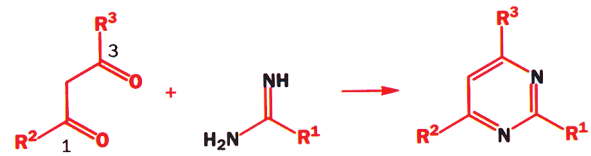


оксазол

Шестичленные циклы

Пиримидины

Идеально получаются из 1,3-дикарбонильных соединений



амидин

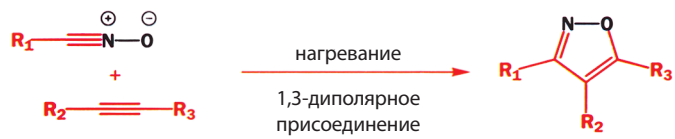
пиримидин

Построение цикла с помощью перициклических реакций

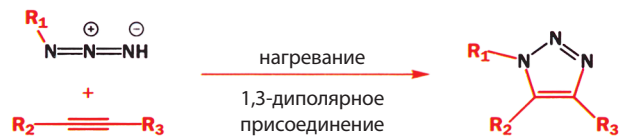
Реакции циклоприсоединения

1,3-Диполярное присоединение

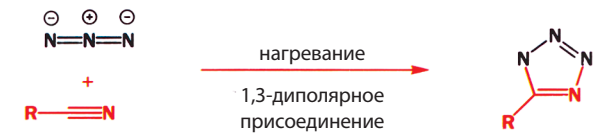
идеально для получения изоксазолов, 1,2,3-триазолов и тетразолов



изоксазол



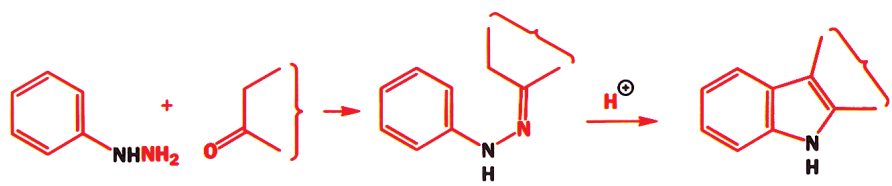
1,2,3-триазол



тетразол

Сигматропные перегруппировки

Специфическая реакция, которая является ключевой стадией синтеза индолов по Фишеру



фенилгидразин

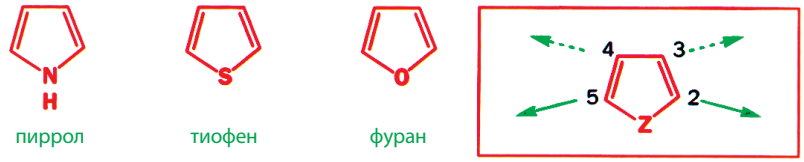
фенилгидразон

индол

Модифицирование существующего цикла

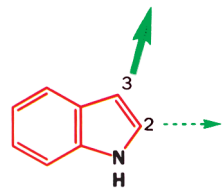
Электрофильное ароматическое замещение

Замечательно работает для пирролов, тиофенов и фуранов. Протекает лучше всего по положениям 2 и 5, но не намного хуже и по положениям 3 и 4. Часто применяется для блокирования положения, где замещение нежелательно



пиррол тиофен фуран

Хорошо работает для индолов – происходит только в положении 3, но электрофил может мигрировать в положение 2



путем миграции из положения 3

индол

Хорошо работает для пятичленных циклов с атомами серы, кислорода или «пиррольными» атомами азота, происходит везде, где есть свободное положение

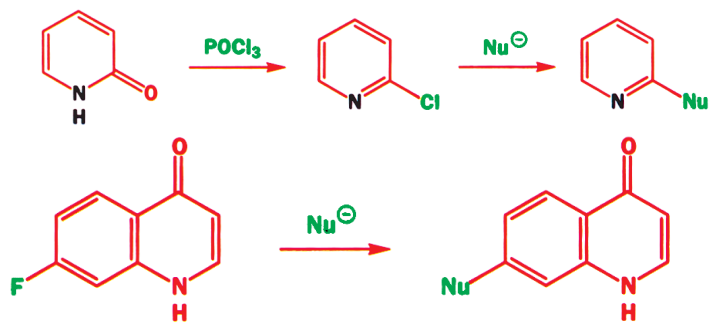
Примечание. Не рекомендуется для пиридинов, хинолинов и изохинолинов

Нуклеофильное ароматическое замещение

Работает для пиридинов и хинолинов в случае, если заряд в интермедиате оказывается на атоме азота

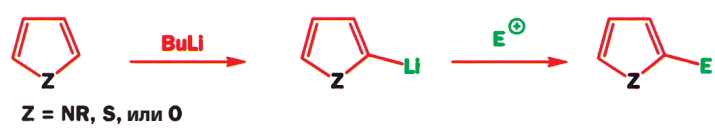
Исключительно важно для пиридонов и хинолонов с превращением в хлорпроизводные и замещением хлора на нуклеофилы. Для хинолонов – для замещения фтора в бензольном кольце

Хорошо работает для циклов с двумя атомами азота (пиридазин, пиримидин и все пиразины) во всех положениях



Литиирование и реакции с электрофилами

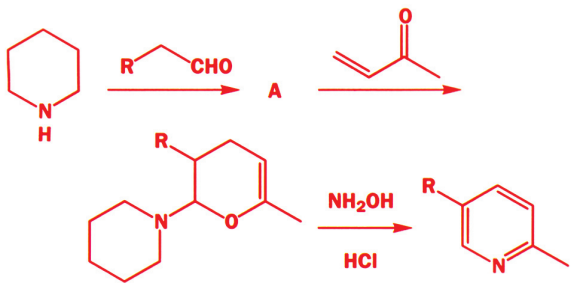
Хорошо работает для пирролов (при условии защиты NH), **тиофенов и фуранов по положению**, соседнему с гетероатомом. Замена Br или I на Li происходит хорошо для большинства электрофилов при условии, что все кислотные атомы водорода (включая NH в кольце) блокированы



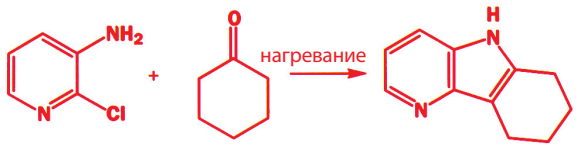
Z = NR, S, или O

Задачи

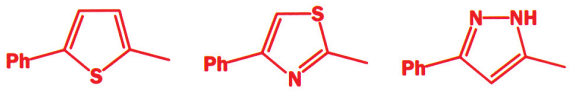
1. Приведите структуру A и механизм этого синтеза пиридина. Почему на последней стадии вместо аммиака используется гидроксиламин?



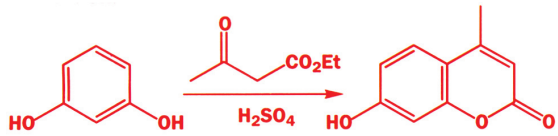
2. Предложите механизм синтеза следующей трициклической ароматической системы.



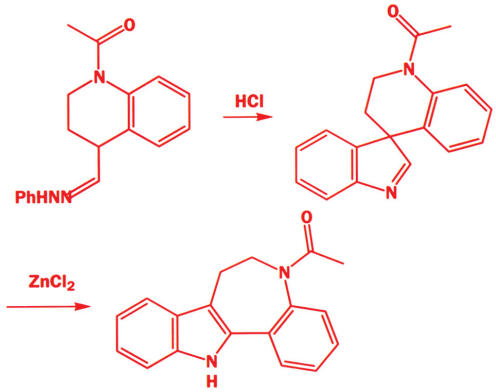
3. Как бы вы получили эти ароматические гетероциклы?



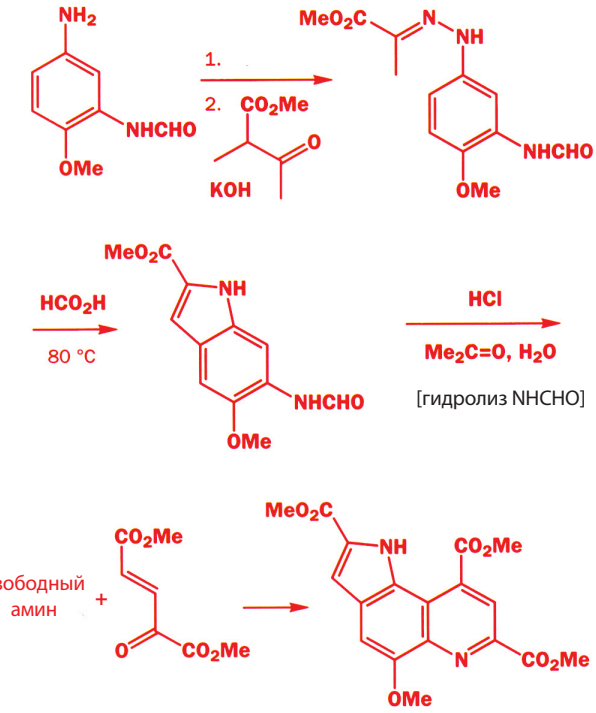
4. Является ли гетероцикл, полученный в приведенной ниже реакции, ароматическим? Как протекает реакция? Объясните селективность циклизации.



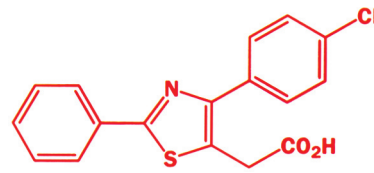
5. Предложите механизм столь необычного синтеза индола. Как вторая стадия связана с электрофильным замещением в индоле (гл. 43)?



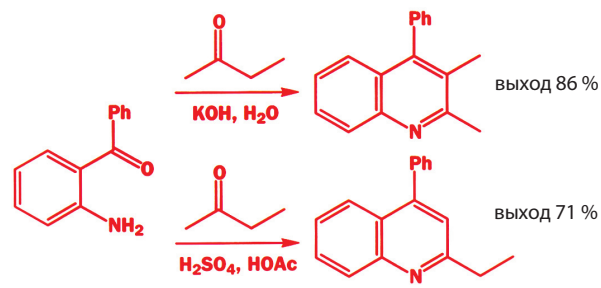
6. Объясните реакции в приведенном ниже частичном синтезе метоксантина – кофермента бактерий, питающихся метанолом.



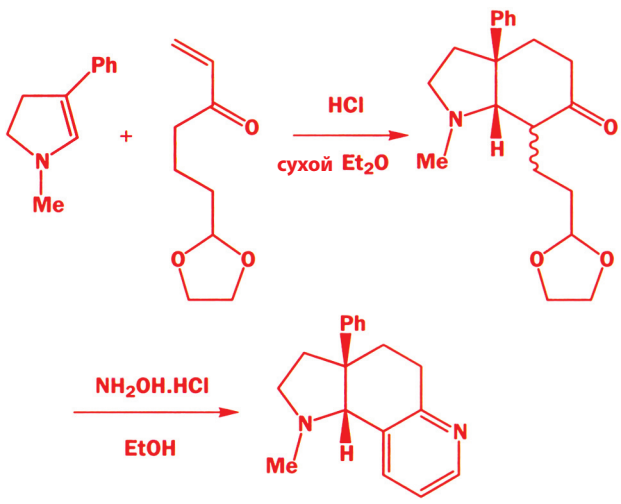
7. Предложите путь синтеза фентиазака – нестероидного противоспалительного препарата. Описание находится в данной главе, но вам придется объяснить, почему применяются именно эти исходные вещества и как их можно получить.



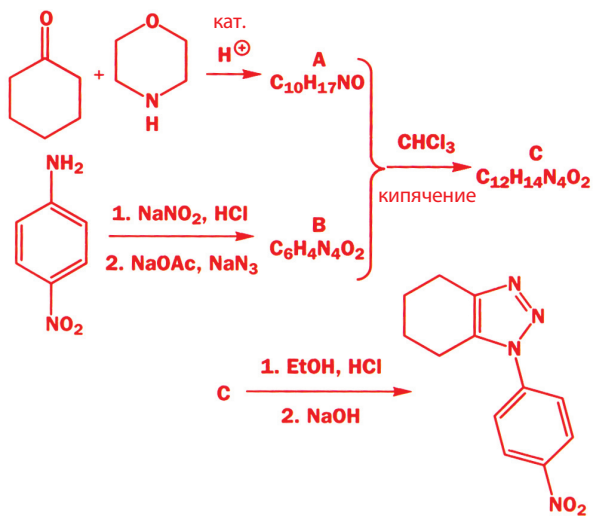
8. Объясните, как в двух приведенных ниже синтезах хинолонов из одинаковых исходных веществ образуются различные (основные) продукты.



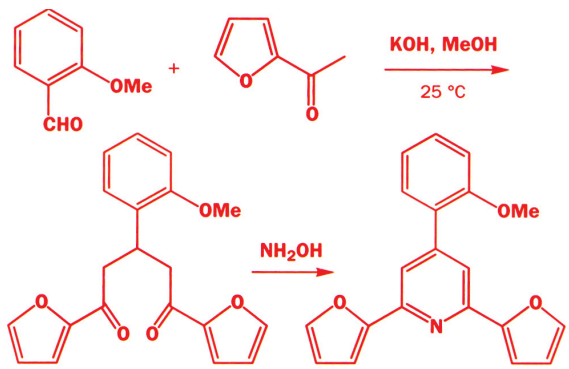
9. Приведите механизмы реакций в синтезе конденсированного пиридина. Почему необходимо применять защитную группу?



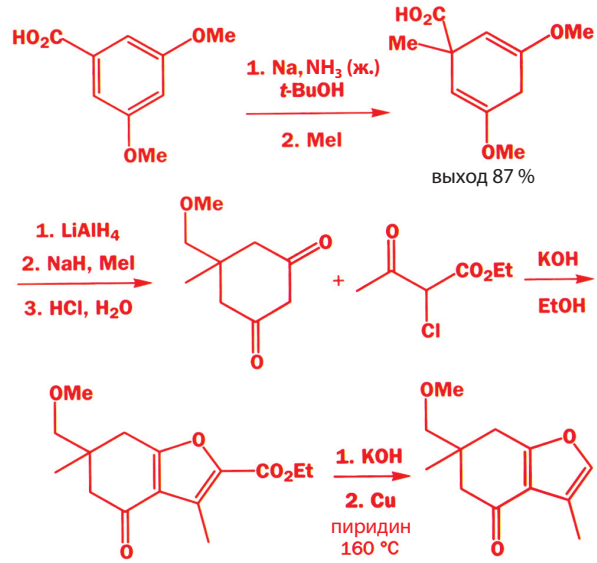
10. Определите интермедиаты и предложите механизмы для всех стадий синтеза следующего триазола:



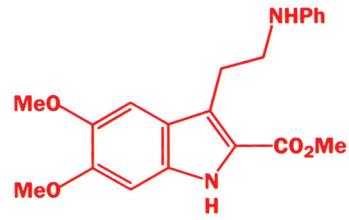
11. Приведите детальные механизмы синтеза этого пиридина. Первая стадия относится к материалу гл. 27 и 29.



12. Этот вопрос связан с повторением материала многих предыдущих глав, особенно 24–26, т. 2 и 39. Приведите механизмы реакций в этом синтезе фурана, а также объясните выбор реагент ов для каждой стадии.



13. Предложите метод синтеза этого соединения и объясните, почему вы выбрали именно такой подход.



45 Асимметрический синтез

Возвращаясь к прочитанному

- **Реакции карбонильных групп (гл. 6, 9,10, 12 и 14)**
- **Контроль стереохимии (гл. 16, 33 и 34)**
- **Электрофильное присоединение к алкенам (гл. 20)**
- **Альдольная конденсация (гл. 27)**
- **Диастереоселективность (гл. 33 и 34)**
- **Циклоприсоединение (гл. 35)**

Обсуждаемые проблемы

- **Почему важно получать чистые энантиомеры**
- **Хиральность приходит из природы**
- **Расщепление как последняя надежда**
- **Хиральный пул предоставляет исходные соединения**
- **Хиральные вспомогательные реагенты применяются широко и успешно**
- **Хиральные реагенты и катализаторы могут быть еще лучше**
- **Промышленный асимметрический синтез**
- **Два знаменитых метода, разработанных Шарплессом**

Заглядывая вперед

- **Химия элементов главных групп (гл. 46–47)**
- **Металлоорганическая химия (гл. 48)**

Природа асимметрична – природа в зеркале

«Как тебе живется в зеркальном доме, котенок? Надеюсь, тебе там дают молоко? Наверное, зеркальное молоко не так приятно на вкус....». (Льюис Кэррол, *Алиса в Зазеркалье*.)

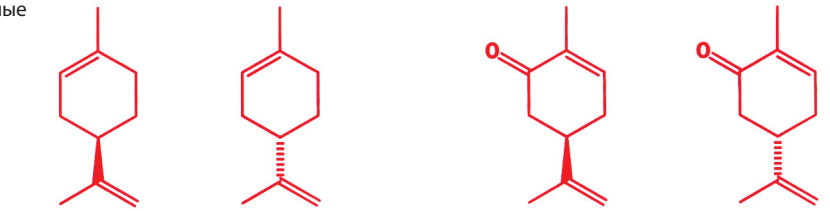
Вы хиральны, как и Алиса, котенок и все живые организмы. В зеркале вам может показаться, что вы вполне симметричны, но посмотрите – при чтении этой книги вы, скорее всего, листаете страницы правой рукой, а обрабатываете получаемую информацию левым полушарием мозга. Некоторые организмы хиральны более наглядно: например, ракушки улиток имеют вид закрученной вправо или влево спирали. Природа не просто хиральна – она в основном существует в виде единственного энантиомера. Хотя некоторые улитки имеют спираль, закрученную влево, подавляющее большинство морских ракушек закручивают спираль вправо. У всех людей желудок расположен слева, а печень – справа. Все ростки жимолости растут вверх, закручиваясь влево, а вьюнки закручиваются вправо.

> • **«L'univers est dissymétrique» (Вселенная диссимметрична), Луи Пастер, около 1860 г.**

У Природы есть «левое» и «правое», и она может их различать. Вы можете считать, что люди в этом плане досадное исключение, так как в детстве нам приходится учиться, причем достаточно кропотливо, различать, что есть что. Но

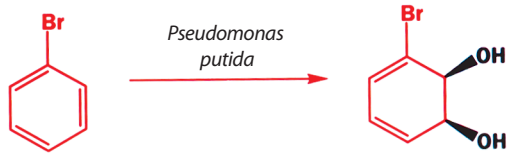
в еще меньшем возрасте мы, без сомнения, способны отличить запах апельсина от запаха лимона. Это достижение вполне сопоставимо с умением надеть ботинок на правильную ногу. Запахи апельсина и лимона различаются благодаря лево- и правовращающей форме одной и той же молекулы – лимонена. (*R*)-(+)-Лимонен пахнет мягко (как апельсин), а запах (*S*)-(–)-лимонена более резок (как у лимона). Аналогично семена мяты и тмина имеют различный запах, хотя оба аромата обусловлены всего лишь разными энантиомерами кетона карвона.

Энантиомерные «запахи»



(*R*)-(+)-лимонен, запах апельсина | (*S*)-(–)-лимонен, запах лимона | (*S*)-(+)-карвон, запах мяты | (*R*)-(–)-карвон, запах тмина

Даже бактерии могут отличить правое от левого. *Pseudomonas putida* – это бактерия, которая питается ароматическими углеводородами, превращая их в диолы. Из приведенного бромбензола получается единственный энантиомер.



Как это происходит? В гл. 16 (т. 1) говорилось, что энантиомеры неразличимы химически, но как тогда наш нос и бактерии могут различать их селективно? Ответ кроется в условии нашего определения идентичности энантиомеров – они идентичны, *если не находятся в хиральном окружении*. Эта концепция составляет основу всего, о чем мы будем говорить в данной главе по поводу получения единственного энантиомера в лаборатории. Мы возьмем в качестве проводника саму Природу – вся жизнь хиральна, поэтому все живые системы являются хиральным окружением. Природа решила сделать все живые организмы из хиральных молекул (аминокислот, сахаров), причем выбрала для каждого класса соединений одну энантиомерную форму. Каждая аминокислота в вашем организме имеет *S*-, а не *R*-конфигурацию. Из этих простейших кирпичиков – аминокислот и сахаров – производятся более сложные хиральные объекты от спирали ДНК до тела голубого кита. Ответ на вопрос Алисы почти наверняка *нет* – организм ее котенка еще мог бы разлагать ахиральные жиры из молока, но вот белки, которые составлены из *S*-аминокислот, а также L-лактоза не переварились бы.

(*S*)-α-аминокислота | (*R*)-α-аминокислота

Для парфюмеров – производителей запахов и ароматов – различие между энантиомерами одной и той же молекулы, очевидно, имеет огромное значение. Тем не менее мы все могли бы пользоваться зубной пастой с ароматом тмина. Однако когда речь заходит о лекарствах, получение правильного энантиомера может быть вопросом жизни и смерти. Люди, страдающие от болезни Паркинсона, применяют непротеиногенную аминокислоту DOPA

▸ Некоторые бактерии конструируют свои клеточные стенки из «неприродных» *R*-аминокислот, чтобы сделать их неподвластными действию ферментов высших организмов. Последние составлены из *S*-аминокислот и используются для гидролиза белков.

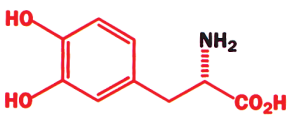
▸ Конечно, вы можете возразить, что при переходе сквозь зеркало котенок Алисы претерпел полную инверсию конфигурации, так что его белки состояли только из *R*-аминокислот. Кто знает...

▪ Это означает, что **L-DOPA а не относится** к 20 аминокислотам, найденным в белках, см. гл. 49.

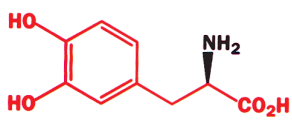
► Не существует прямой связи между молекулярной хиральностью и хиральностью жизненных форм. Правши и левши состоят из аминокислот и сахаров одинаковой энантиомерной формы. Редкие экземпляры левоспиральных улиток имеют такую же молекулярную хиральность, что и их более распространенные правоспиральные родственники.

(ДОФА, 3-(3,4-дигидроксифенил)аланин, гл. 51). Это соединение хирально, и только (*S*)-DOPA (известный как L-DOPA) является эффективным средством восстановления нервных функций. (*R*)-DOPA не просто не эффективен, он на самом деле является токсичным веществом, поэтому продаваемое лекарство должно содержать только один энантиомер. Далее в этой главе мы узнаем, как L-DOPA получают в промышленности.

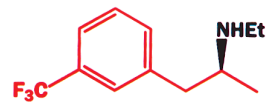
Аналог амфетамина фенфлурамин, синтез которого вы придумывали в гл. 31 (т. 2), продавался как аноректик – вещество, подавляющее аппетит. Он стимулирует производство гормона серотонина, что доставляет организму ощущение блаженства. Это происходило до тех пор, пока не стало ясно, что нежелательные побочные эффекты можно преодолеть, если вещество употреблять только в форме (*S*)-энантиомера. Фенфлурамин был «перезапущен» на рынок в виде энантиомерно чистого дексфенфлурамина и стал по общему мнению поворотной точкой для пациентов, страдающих излишним весом. Он был доступен в США в виде компонента «пилюль для похудания» Redux.



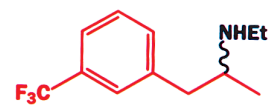
L-DOPA, продается в виде единственного энантиомера



D-DOPA, токсичен

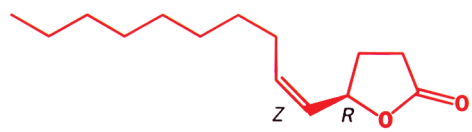


дексфенфлурамин подавляет аппетит



рацемический фенфлурамин имеет нежелательные побочные эффекты

Не только для изготовления лекарств требуется единственный энантиомер. Приведенный ниже простой лактон является феромоном коммуникации, который вырабатывается японским жуком (*Popilia japonica*). Жуки, личинки которых являются серьезными вредителями урожая, привлекаются феромоном, поэтому синтетический феромон (известный под маркой «Japonilure») используется как приманка в ловушках для жуков. При условии, что синтетический феромон представляет собой указанный стереоизомер с *Z*-двойной связью и *R*-стереоцентром, достачно всего 25 мкг на ловушку для поимки тысяч особей. Вы уже встречали это соединение в гл. 31, где мы указывали на важность контроля конфигурации двойной связи: *E*-изомер неэффективен, он обладает только 10 % активности. Еще более важным оказывается контроль конфигурации хирального центра, так как *S*-энантиомер феромона не только не активен, но и является сильным ингибитором *R*-энантиомера – даже при наличии всего 1 % *S*-энантиомера в образце феромона он уже не проявляет никакой активности.



феромон японского жука

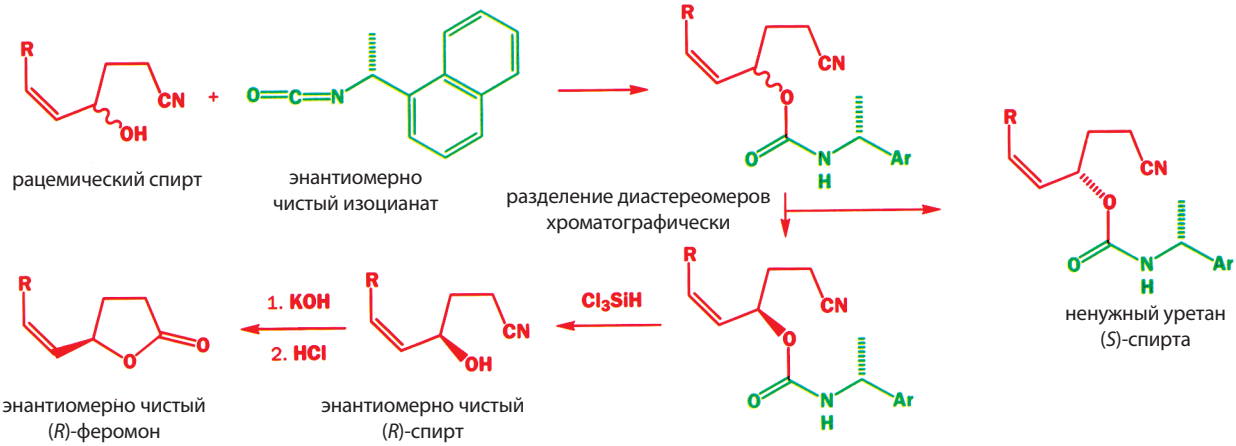
Теперь вы понимаете, зачем химики должны уметь получать соединения в виде единственных энантиомеров. В гл. 31–34 (т. 2) мы обсуждали относительную стереохимию и методы управления ею. Данная глава посвящена контролю абсолютной стереохимии. За последние 20 лет этот вопрос занимает химиков-органиков больше, чем какой-либо другой. Сейчас мы находимся на этапе, когда возможно не только получить лекарство в виде единственного энантиомера (причем в силу действия строгих регулирующих законов и актов

это крайне существенно). На самом деле мы уже можем делать в лаборатории некоторые природные молекулы более дешевым путем, чем это делает Природа. Например, до 30 % мирового ментола не экстрагируется из растений, а производится в Японии с использованием химической технологии, позволяющей получать только один энантиомер.

Для разделения энантиомеров можно применять расщепление

При введении концепции энантиомерии и хиральности в гл. 16 мы отмечали, что любой дисбаланс между энантиомерами всегда имеет под собой природный источник. В лабораторном синтезе, если вы не используете энантиомерно чистый исходный материал или реагент, вы всегда получаете смесь энантиомеров. В качестве примера приведем синтез уже знакомого феромона японского жука. Ниже показано *Z*-селективное восстановление по Линдлару в действии – образуется только один изомер алкена. Однако продукт по существу рацемический, и поэтому он бесполезен как приманка для ловушек. Действительно, при присоединении литиированного алкина к альдегиду нет контроля стереохимии образующегося спирта. Если все исходные материала или реагенты ахиральны, то продукты должны быть рацемическими.

В гл. 16 мы описали расщепление как метод разделения энантиомеров, так что если нам нужен (*R*)-изомер, то мы можем это попробовать. Но расщепление самого феромона не является легким, поскольку в нем отсутствуют функциональные группы, к которым можно было бы присоединить расщепляющий реагент. А вот предшествующий спирт расщепить можно. Вильям Пиркле сделал это с помощью реакции рацемического спирта с энантиомерно чистым изоцианатом. Она приводит к получению смеси двух диастереомерных амидов, которые он разделил хроматографически. Затем расщепляющий агент был удален из одного из изомеров, что привело к единственному энантиомеру спирта. Последний может быть циклизован в природный (*R*)-феромон действием основания и затем кислоты.



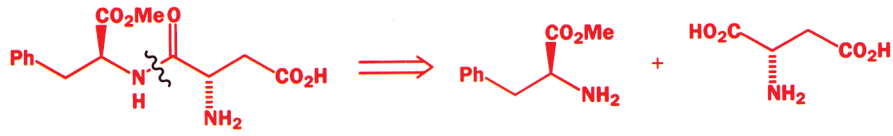
► Ниже в данной главе вы познакомитесь с примером расщепления соединения BINAP, *оба* энантиомера которого были необходимы как компоненты хиральных катализаторов. Вот в этом случае расщепление оказалось лучшим подходом.

Однако это не промышленный метод синтеза феромона японского жука. Расщепление, как вы, наверно, понимаете, является весьма неэкономным подходом: если вам нужен только один энантиомер, то второй приходится выбрасывать. В промышленности, если только не применяется циклический процесс, этот подход не годится. Химические заводы не могут себе позволить расходы по утилизации таких количеств дорогостоящих материалов. Следовательно, требуются альтернативные методы получения чистых энантиомеров.

Хиральный пул – готовые природные хиральные центры

Более экономичным путем синтеза чистых энантиомеров является их получение из энантиомерно чистых природных соединений *как исходных веществ* вместо использования только одного из таких веществ как расщепляющего агента. **Хиральный пул** – набор дешевых, легкодоступных чистых природных соединений, обычно аминокислот и сахаров, из которых можно извлекать и вводить в продукты требуемые хиральные фрагменты. Этот метод известен как **стратегия хирального пула**. Он основан на нахождении в хиральном пуле подходящего энантиомерно чистого природного соединения, которое легко можно трансформировать в конечный продукт.

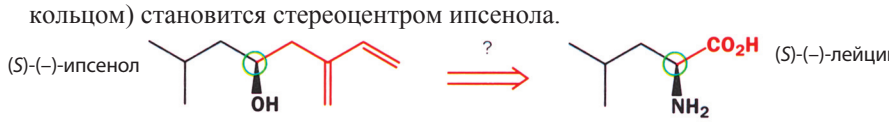
Иногда при анализе структуры конечного соединения легко найти необходимые исходные природные соединения. Достаточно простым примером такого рода служит синтетический подсластитель аспартам (продается под названием нутрасвит), который представляет собой дипептид. Естественно, асимметрический синтез этого соединения начинается с двух представителей хирального пула – природных (*S*)-аминокислот аспарагиновой кислоты и фенилаланина. На самом деле, поскольку фенилаланин относится к достаточно дорогим аминокислотам, значительные количества аспартама производят на основе синтетического (*S*)-фенилаланина, который получают одним из методов, обсуждаемых ниже в данной главе.



аспартам | метиловый эфир (*S*)-фенилаланина | (*S*)-аспарагиновая кислота

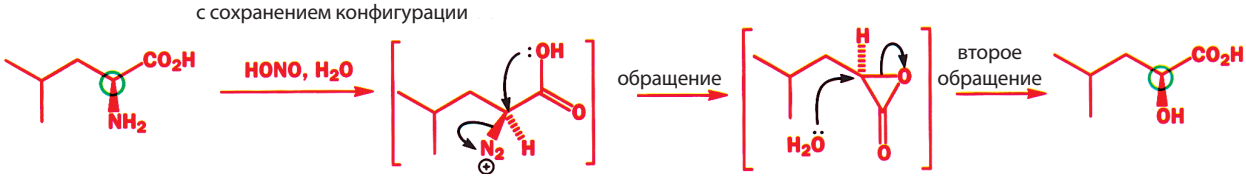
Большинство асимметрических синтезов, начинающихся с представителей хирального пула, включают более одной стадии. Мужские особи древесного жука рода *Ips* производят феромон, представляющий собой смесь нескольких энантиомерно чистых соединений. Одно из них – диеновый спирт (*S*)-(–)-ипсенол. В 1970-х гг. японские химики заметили структурное сходство части ипсенола (на схеме показана черным цветом) с широко используемой аминокислотой (*S*)-лейцином. Они решили использовать его в синтезе как «хиральный источник». При этом стереоцентр лейцина (отмечен зеленым кольцом) становится стереоцентром ипсенола.

■ Участие соседних групп обсуждалось в гл. 37 и 41. Вы также встретитесь с примером превращения NH_2 в OH с сохранением конфигурации. Это очень полезная реакция перевода аминокислот в более широко применяемые гидроксикислоты.

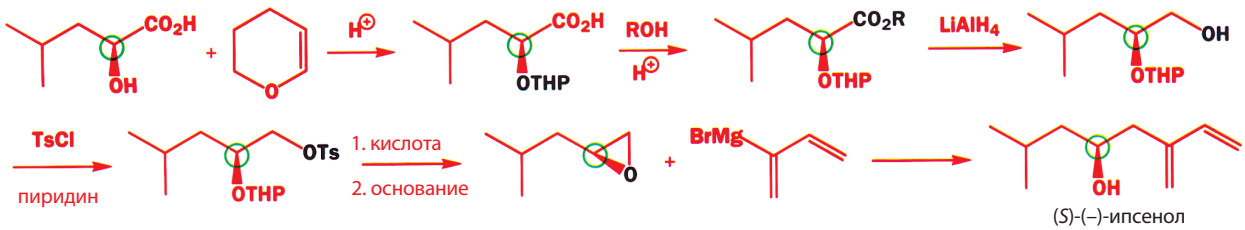


Аминогруппу нужно превратить в гидроксигруппу с сохранением конфигурации. Это можно сделать с помощью диазотирования с последующим гидролизом, так как на первой стадии карбоксильная группа участвует как соседняя группа.

Диазотирование–гидролиз аминокислот приводит к гидроксикислотам с сохранением конфигурации



Спирт защищают THP-группой (гл. 24, т. 2). Далее следует восстановление эфира и введение тозильного нуклеофуга, который замещают с образованием эпоксида. Эпоксид реагирует с реактивом Гриньяра, содержащим диеновую часть продукта.



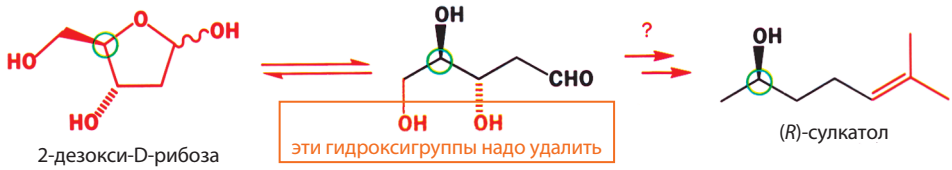
(*S*)-(–)-ипсенол

Другой пример синтеза феромона насекомых демонстрирует один из недостатков стратегии хирального пула. Феромон аггрегации жука амброзии представляет собой простой вторичный спирт и носит название сулкатол. Жуки производят этот феромон в виде смеси энантиомеров 65:55. Поэтому для воспроизведения эффекта этого феромона химикам пришлось синтезировать оба энантиомера раздельно, а затем смешать их в нужной пропорции.

(*R*)-сулкатол (*S*)-сулкатол

природный феромон – смесь энантиомеров 65:55

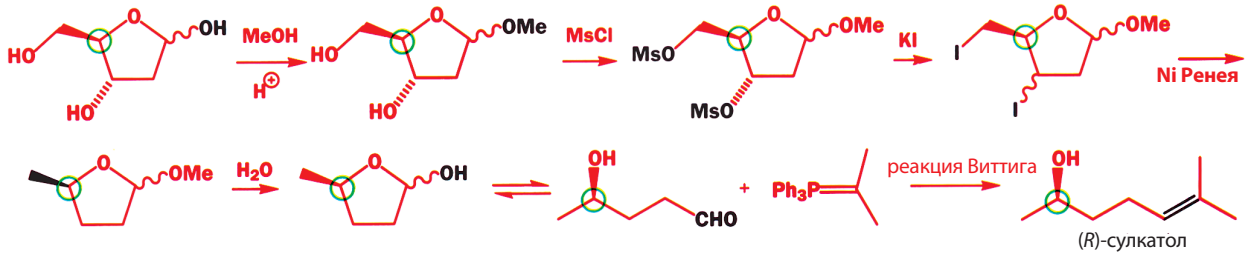
В одном из подходов к синтезу (*R*)-энантиомера в качестве источника хиральности используется сахар, найденный в ДНК, а именно 2-дезокси-D-рибоза.



2-дезокси-D-рибоза (*R*)-сулкатол

Только один из двух хиральных центров (на схеме отмечен зеленым кольцом) сахара остается в продукте. Поэтому после защиты необходимого гидроксила и альдегида в виде метилгликозида оставшиеся гидроксилы были удалены с помощью мезитилирования, замены на иод и восстановления. Обычное олефинирование продукта приводит к (*R*)-сулкатолу. При использовании сахаров в качестве хиральных источников часто бывает необходимо упрощать структуру подобным образом, так как обычно не все из присутствующих в них хиральных центров необходимы в конечном продукте.

▶ Стереохимия иодида, образующегося из вторичного спирта, не имеет значения, потому что этот центр пропадает на следующей стадии.

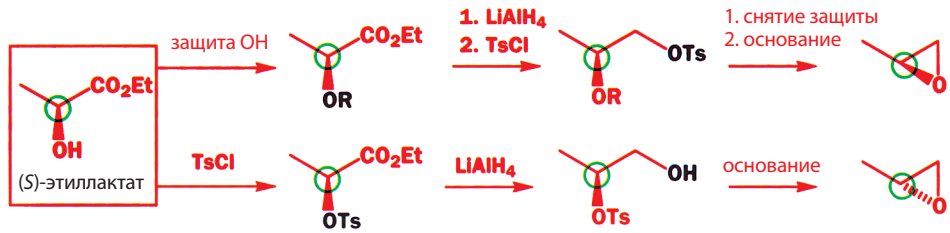


(*R*)-сулкатол

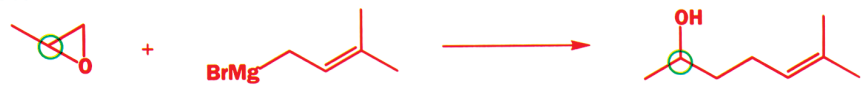
► Разумеется, здесь расщепление было бы идеальной стратегией!

(*S*)-Сулкатол нельзя получить таким же путем, так как исходный L-сахар недоступен. Более того, даже D-дезоксирибоза сама является дорогим исходным соединением. Поэтому необходим другой метод синтеза, который был бы пригоден для получения обоих изомеров. Решение состоит в использовании этиллактата – эфира одной из простейших гидроксикислот, которая доступна в (*S*)-форме. Два ключевых энантиомерных пропиленоксида можно получить из (*S*)-этиллактата. Синтез (*S*)-изомера включает защиту гидроксильной группы, восстановление сложного эфира, тозилирование, снятие защиты и циклизацию. Для получения (*R*)-изомера толизируют вторичную гидроксигруппу, восстанавливают сложный эфир и циклизуют.

Оба энантиомера пропиленоксида можно получить из (*S*)-этиллактата

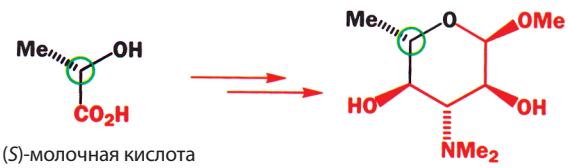


По этой причине оба энантиомера пропиленоксида широко используются как хиральные исходные вещества в стратегии хирального пула. Эпоксиды вводят в реакции с соответствующим реактивом Гриньяра, что дает оба энантиомера сулкатола.



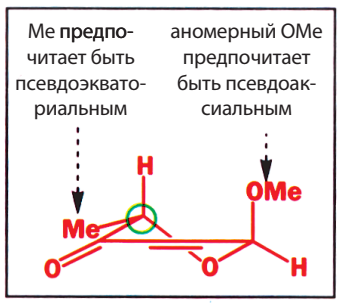
(*R*)-или (*S*)-пропиленоксид (*R*)-или (*S*)-сулкатол

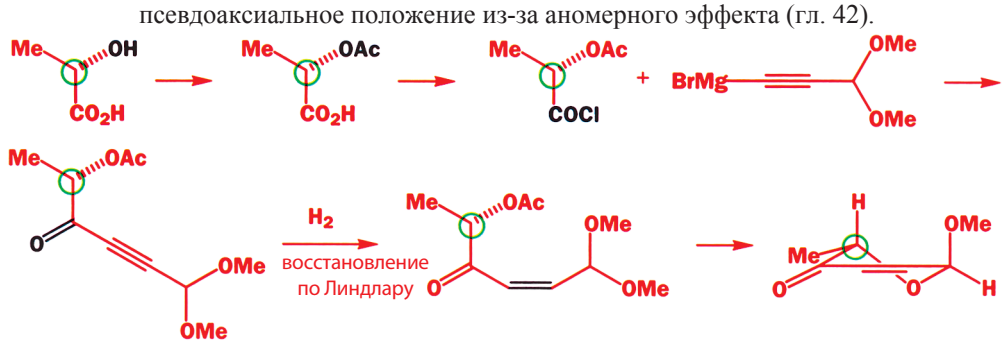
Если для введения некоторых стереоцентров можно применить диастереоселективные реакции, то для получения соединений с несколькими стереоцентрами бывает достаточно использовать хиральный предшественник только с одним таким центром. Так как первый хиральный центр определяет абсолютную конфигурацию, то любая диастереоселективная реакция получения другого стереоцентра также определяет абсолютную конфигурацию последнего. В синтезе аминосахара метилмукаминозида только один хиральный центр пришел из хирального источника – остальные были введены диастереоселективно.



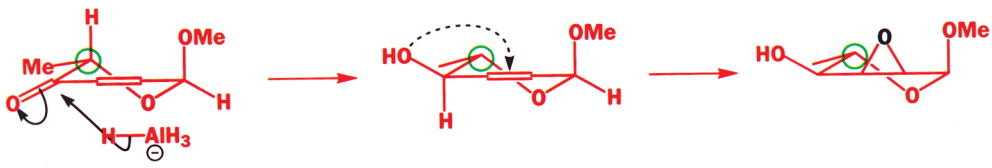
(*S*)-молочная кислота метилмукаминозид

Цикл был построен из ацетилированной (*S*)-молочной кислоты. На стадии циклизации вводился второй хиральный центр – метильная группа занимает псевдоэкваториальное положение, в то время как метоксигруппа предпочитает псевдоаксиальное положение из-за аномерного эффекта (гл. 42).





Стереохимия третьего центра определялась аксиальной атакой при восстановлении кетона с образованием экваториальной гидроксильной группы. Последняя в свою очередь направляла получение четвертого и пятого стереоцентров посредством эпоксидирования.



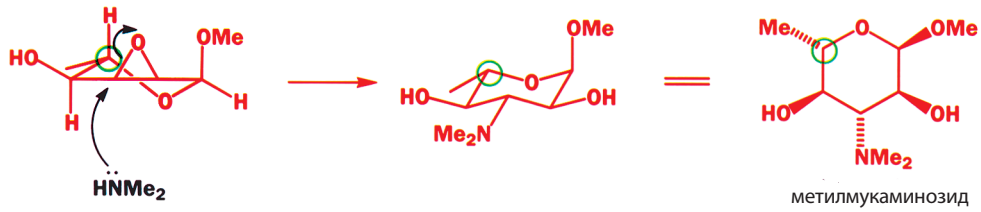
аксиальная атака ведет к более стабильному спирту с экваториальной группой OH

гидроксигруппа направляет эпоксидирование с верхней стороны посредством водородных связей

■

В гл. 18 (т. 2) обсуждались конформационные факторы, которые определяют стереохимию восстановления циклогексанона. Направляющие эффекты **OH-группы при эпоксидировании** обсуждались в гл. 33 и 34 (т. 2).

На последней стадии простая атака Me_2NH на эпоксид с обращением конфигурации приводит к метилмукаминозиду. Изображение конформации продукта показывает, что все заместители располагаются экваториально за исключением MeO-группы, которая предпочитает быть аксиальной из-за аномерного эффекта.



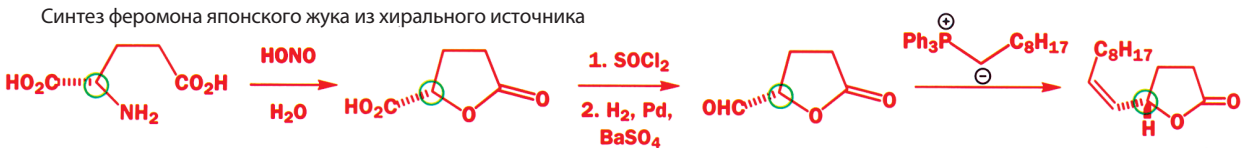
метилмукаминозид

Трудность использования стратегии хирального пула заключается в том, что необходимое вам соединение должно быть очень похоже на доступный природный источник. В противном случае синтетический путь может стать настолько извилистым, что окажется менее эффективным, чем расщепление. Другим основным недостатком является недоступность обоих энантиомеров для большинства природных соединений. В особенности это касается самых используемых хиральных «строительных материалов» – аминокислот и сахаров (вспомните проблему синтеза сулкатола из дезоксирибозы). В качестве еще одного примера вновь вернемся к японским жукам. Их феромоны можно получить из глутаминовой кислоты коротким путем. К сожалению, при использовании природной (*S*)-(+)-кислоты продуктом оказывается *энантиомер* активного феромона, который, как вы помните, является мощным ингибитором действия природного феромона. Получение нужного энантиомера этим путем не оправдано экономически, так как (*R*)-(–)-глутаминовая кислота примерно в 40 раз дороже, чем (*S*)-(+)-глутаминовая кислота.

▶

В гл. 18 говорилось о том, что в циклогексановых эпоксидах обычно происходит аксиальная атака, но, как вы видите, это правило не является абсолютным. Здесь происходит экваториальная атака, потому что переходное состояние уже близко по стабильности к продукту. Но вы должны всегда предполагать, что осуществляется аксиальная атака, если другие сведения отсутствуют.

Синтез феромона японского жука из хирального источника

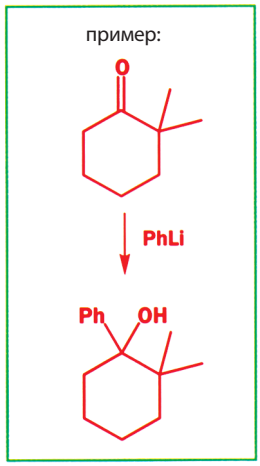


(*S*)-(+)-глутаминовая кислота

неправильный энантиомер! (плюс 10–15 % его *E*-изомера)

Асимметрический синтез

Когда мы создаем новый стереогенный центр в ахиральной молекуле с использованием ахиральных реагентов, например при присоединении CN^- к альдегидам



(гл. 16, т. 1), то получаем рацемическую смесь. Причина в том, что переходные состояния, ведущие к двум энантиомерам, сами являются энантиомерами и потому равны по энергии (рис. 45.1).

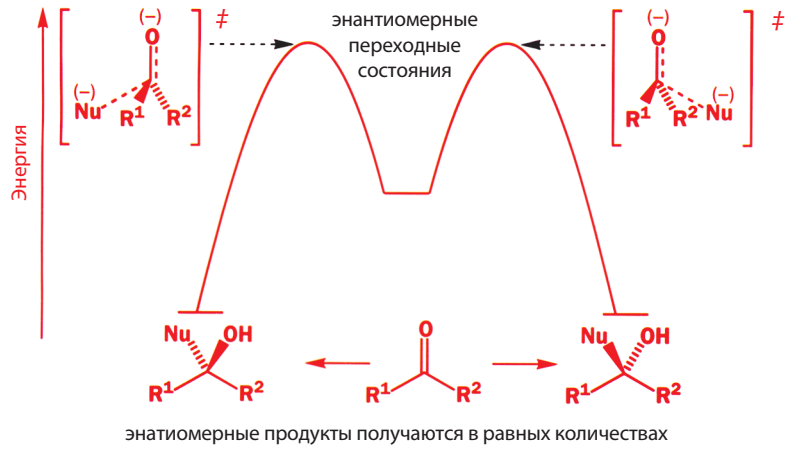
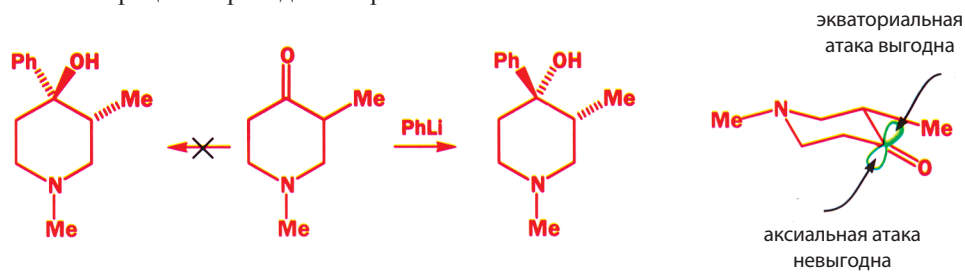


Рис. 45.1. Энергетическая диаграмма нуклеофильной атаки на кетон в ахиральном окружении.

В то же время диастереоселективный синтез основан на создании максимально разных по энергии переходных состояний, ведущих к разным диастереомерам продукта. Это приводит к преимущественному образованию одного из диастереомеров. Вы встречались с этим видом селективности в гл. 33 (т. 2). Приведем простой пример: PhLi присоединяется к кетону с образованием только одного диастереомера третичного спирта. Атака с одной или другой стороны карбонильной группы приводит к диастереомерным переходным состояниям. Возможно, это станет более ясным, если вы поймете, что это аксиальная и экваториальная атаки. Энергетическая диаграмма такого процесса приведена на рис. 45.2.



Теперь вернемся к методу расщепления и посмотрим, можно ли его улучшить, чтобы не выбрасывать 50 % продукта. При расщеплении в результате присоединения чистого энантиомера к рацемическому субстрату два энантиомера превращаются в два диастереомера. Диастереомеры химически различаются, энантиомеры – нет. Можно ли перенести эту идею на превращение двух энантиомерных (равных по энергии) *переходных состояний* в диастереомерные (разные по энергии)? Если это возможно, то реакция будет идти преимущественно через низкоэнергетическое переходное состояние, что приведет к преобладанию одного из энантиомеров.

Ответ почти однозначен – да. Для этого нам необходима энантиомерно чистая молекула или часть молекулы, которая присутствует в течение реакции и так влияет на переходное состояние, что контролирует образование

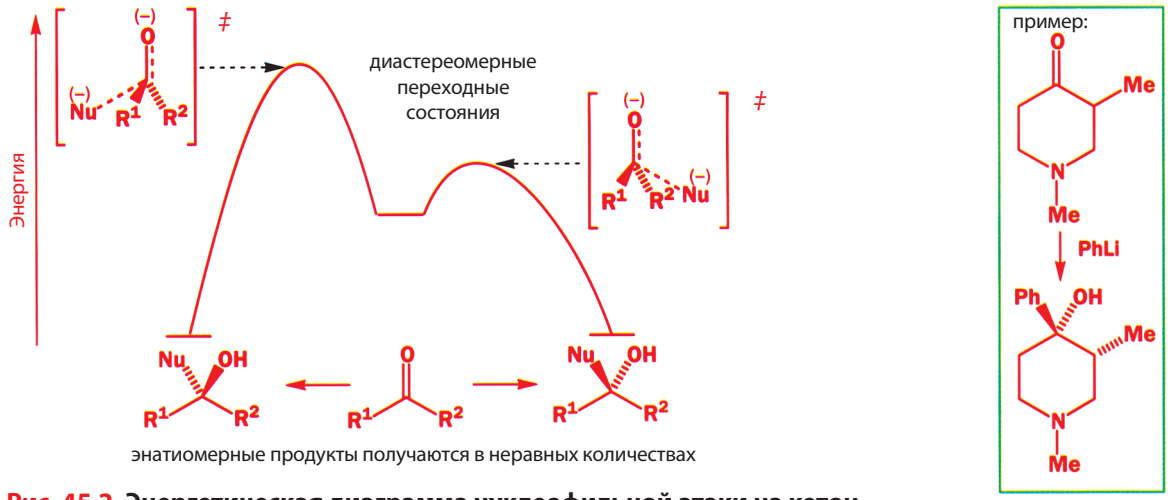
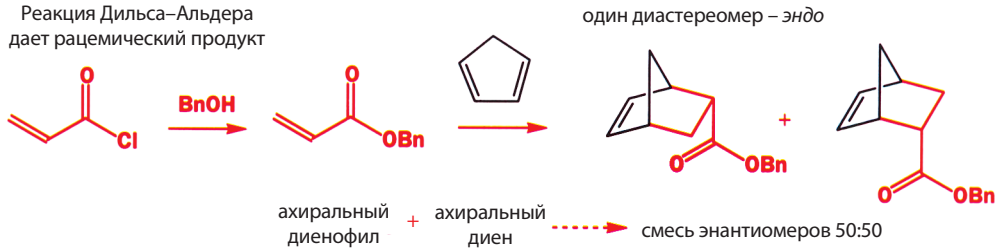


Рис. 45.2. Энергетическая диаграмма нуклеофильной атаки на кетон в хиральном окружении.

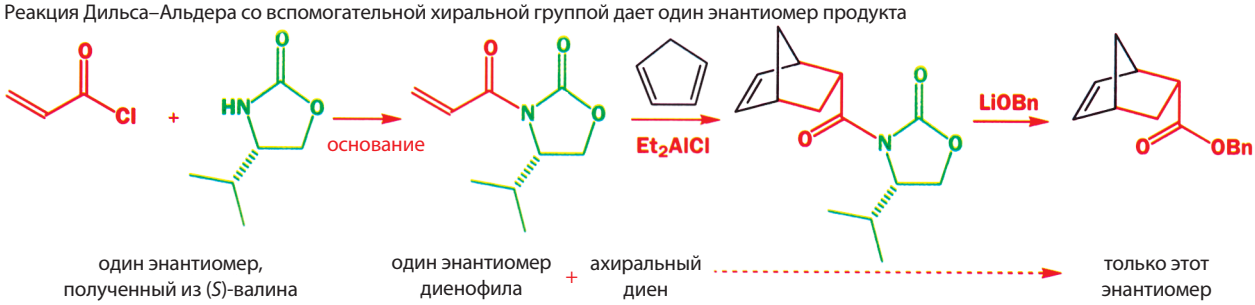
нового стереогенного центра. Этот фрагмент может быть либо реагентом или катализатором, либо ковалентно связанным с исходным веществом. Мы обсудим все эти возможности, начиная с последней, чтобы вы увидели, что это действительно мощные и удобные способы получения энантиомерно чистых соединений.

Хиральные вспомогательные реагенты

Продукт реакции Дильса–Альдера между циклопентадиеном и бензилакрилатом должен быть рацемическим, так как оба реагента ахиральны. Хотя образуется только один *диастереомер* – *эндо*-аддукт, он образуется в виде смеси *энантиомеров* 50:50.

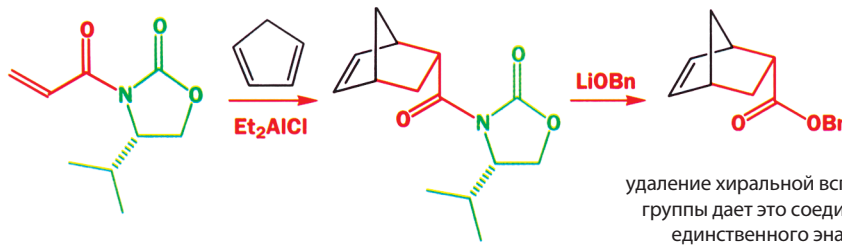


Теперь посмотрим, что произойдет, если заменить ахиральный бензиловый эфир на амид, полученный из природной аминокислоты валина (гл. 49). Диастереоселективность остается прежней, но хиральное окружение, которое создается единственным энантиомером, присоединенным ковалентно к диенофилу, оказывает значительное влияние – образуется только один из энантиомеров продукта.



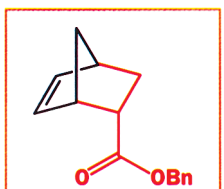
При обсуждении стереохимии реакции Дильса–Альдера важно помнить ключевую стадию – диен (на схеме показан черным цветом) присоединяется к диенофилу, в данном случае производному акриловой кислоты. Как вы знаете из гл. 35, обе реакции диастереоселективны, т. е. в обоих случаях образуется исключительно *эндо*-аддукт. В первом примере это все, что можно сказать о стереоселективности, – образуется рацемический продукт, так как оба исходных соединения ахиральны.

А во втором примере показанная зеленым цветом **вспомогательная хиральная группа** присоединена к одному из исходных соединений. Это соединение содержит другой стереоцентр и является энантиомерно чистым. На самом деле оно было получено с использованием стратегии хирального пула из природной аминокислоты (*S*)-валина (см.ниже). Как вы видите, это оказывает значительное влияние на протекание реакции. Наличие дополнительного стереоцентра приводит к тому, что теперь могут существовать *два* диастереомерных *эндо*-аддукта, но образуется только один из них.



этот аддукт образуется в виде единственного диастереомера

удаление хиральной вспомогательной группы дает это соединение в виде единственного энантиомера



этот энантиомер не образуется

Хиральная вспомогательная группа была энантиомерно чистой – каждая молекула имела одну и ту же конфигурацию стереогенного центра. Этот центр не вовлечен в реакцию Дильса–Альдера; следовательно, все продукты также должны иметь одну и ту же конфигурацию стереогенного центра в части молекулы, обозначенной на схеме зеленым цветом. Следовательно, если образуется один диастереомер продукта, то все стереогенные центры в нем должны иметь одинакокую конфигурацию. Другими словами, продукт является диастереомерно и энантиомерно чистым. Когда мы удаляем вспомогательную группу, энантиомерная чистота сохраняется, несмотря на то что мы удаляем причину ее образования. В общем с помощью последовательного присоединения и удаления вспомогательной группы мы получили тот же продукт, но в виде единственного энантиомера.

• Что мы называем стратегией вспомогательных хиральных реагентов

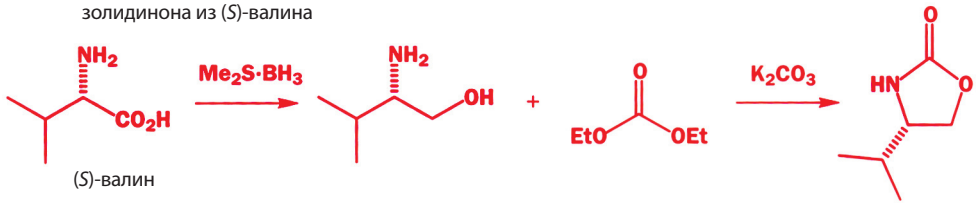
1. Сначала к исходному соединению присоединяют вспомогательную хиральную группу – энантиомерно чистое соединение, обычно производное простых природных соединений (аминокислот или спиртов).
2. Далее проводят диастереоселективную реакцию, которая благодаря присутствию энантиомерно чистой вспомогательной группы дает один энантиомерный продукт.

► Вы заметили наличие Et_2AlCl как катализатора (кислоты Льюиса) во второй реакции. Как уже отмечалось в гл. 35, присутствие кислот Льюиса часто ускоряет реакции, а в данном примере это также существенно для высокой стереоселективности.

3. Хиральную вспомогательную группу удаляют, например, гидролизом, с высвобождением продукта реакции в энантиомерно чистой форме. Лучшие хиральные вспомогательные группы – те, которые можно использовать несколько раз, как, например, в приведенном выше случае. Таким образом, хотя и используются эквимолярные количества реагентов, они не выбрасываются.

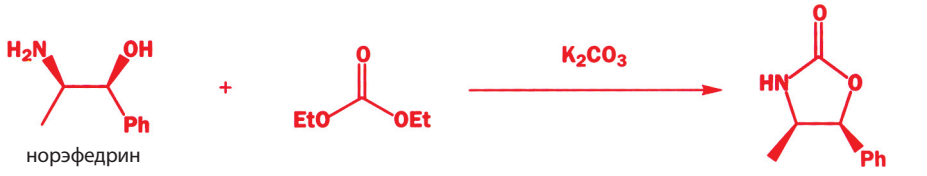
Мы привели пример этой вспомогательной хиральной группы, так как именно она наиболее часто применяется в синтезе. Она относится к гетероциклическому оксазолидиноновому семейству хиральных вспомогательных реагентов, разработанных Дэвидом Эвансом в Гарвардском университете. Это соединение дешево и его легко получить из аминокислоты (*S*)-валина. Оно не только легко получается, но его можно использовать многократно. Последняя стадия приведенной выше реакции – переэтерификация бензиловым спиртом – приводит к высвобождению вспомогательного реагента, вновь готового к использованию.

Синтез по Эвансу вспомогательного оксазолидинона из (*S*)-валина



(*S*)-валин

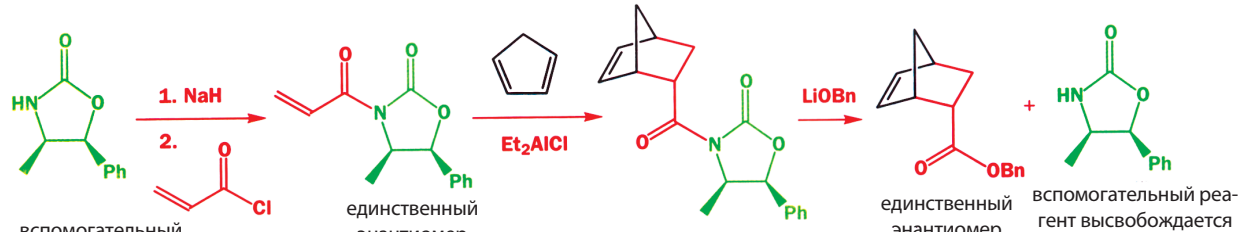
Самые удобные хиральные вспомогательные группы должны быть доступны в обеих энантиомерных формах. Для производного валина это не так – (*R*)-валин отсутствует в природе. Но мы можем использовать другое природное и дешевое соединение – норэфедрин. Его производное, хотя и не является энантиомером вспомогательного фрагмента из (*S*)-валина, но реагирует так, как будто им является. Ниже приведен синтез этого вспомогательного реагента.



норэфедрин

вспомогательный реагент – производное норэфедрина

А вот как эта группа участвует в реакции Дильса–Альдера и дает энантиомерно чистый продукт.



вспомогательный реагент – производное норэфедрина

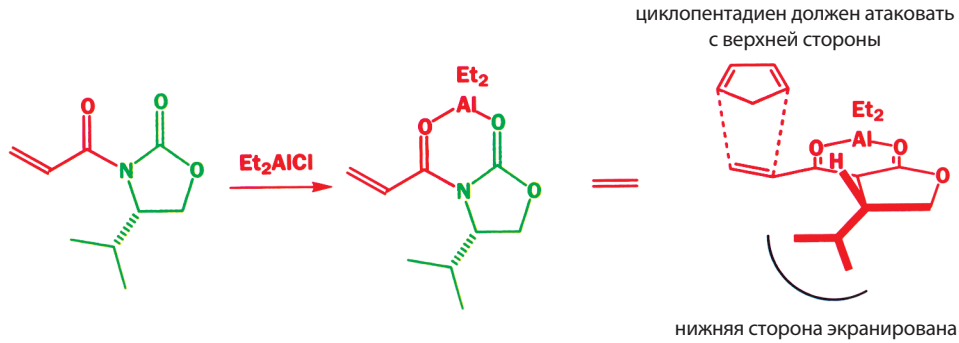
единственный энантиомер

единственный диастереомер

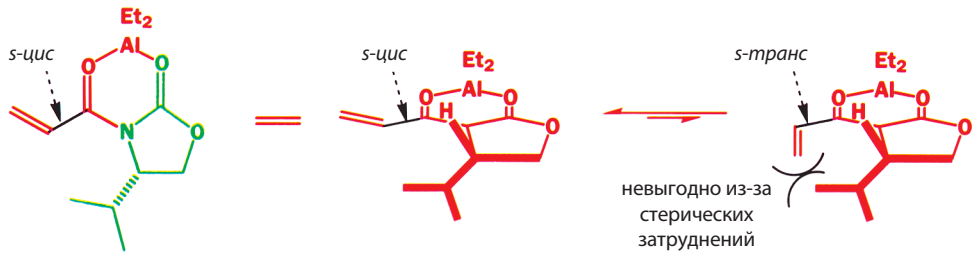
единственный энантиомер

вспомогательный реагент высвобождается и может быть использован повторно

Как эти вспомогательные группы выполняют свою роль? Вернемся к реакции с производным валина. Если нарисовать диенофил, координированный к кислоте Льюиса, то видно, что изопропильная группа экранирует нижнюю сторону алкена от атаки диеном. Циклопентадиен должен приближаться с фронтальной стороны, при этом ориентируясь так, чтобы обеспечить максимальную вторичную орбитальную стабилизацию, что приводит к *эндо*-аддукту.

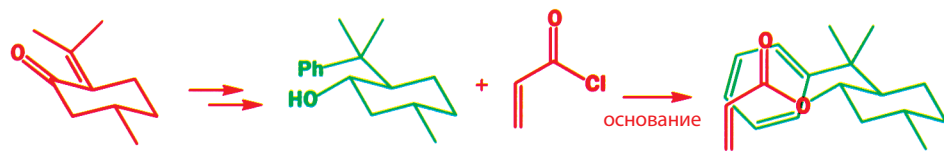


Заметьте, что вспомогательная группа также фиксирует *s-цис*-конформацию простой связи, показанной на схеме черным цветом (о номенклатуре см. с. 8). Атака сверху на *s-транс*-конформер приводила бы к энантиомерному продукту.



Вспомогательные группы помогают делать то, для чего они и предназначались (с. 406): они делают неэквивалентными по энергии диастереомерные переходные состояния, ведущие к энантиомерным продуктам. Разница в энергиях переходных состояний достигается созданием стерической нагруженности с одной стороны алкена.

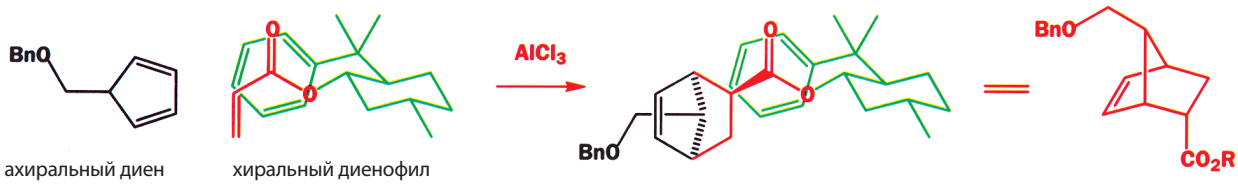
Не думайте, что все вспомогательные реагенты – это оксазолидиноны. Ниже приведен пример другого соединения. Это 8-фенилментол, использованный Кори в энантиоселективных синтезах простагландинов. 8-Фенилментол получают из природного продукта пулегона (гл. 51). Уже в исходном соединении ясно видна роль фенильной группы – создать стерические затруднения с одной стороны диенофила.



(*S*)-пулегон 8-фенилментол хиральный диенофил

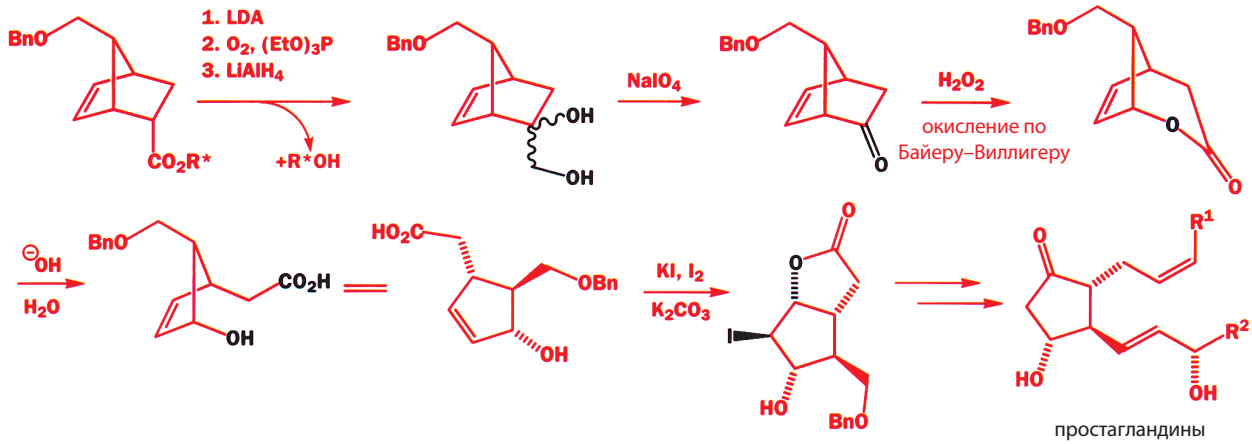
Катализируемая килотой Льюиса ($AlCl_3$) реакция Дильса–Альдера с замещенным, но ахиральным циклопентадиеном приводит к одному энантиомеру продукта. Сущность индуцированной в этой реакции асимметрии лучше

видна, если нарисовать продукт с R* вместо хиральной вспомогательной группы. Фенильная группа экранирует нижнюю часть диенофила, так что диен вынужден присоединяться сверху, образуя единственный из возможных *эндо*-энантиомеров.



ахиральный диен хиральный диенофил

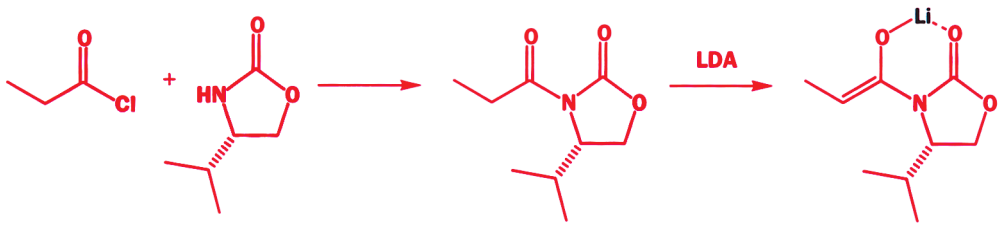
Кори использовал четыре хиральных центра, образованных в этой реакции, для построения хиральных центров простагландинового цикла (простагландины – семейство соединений, участвующих в воспалительных процессах, гл. 51). После гидроксилирования енолята сложного эфира вспомогательную группу удаляют, на этот раз восстановлением. Расщепление диола периодатом (гл. 35) приводит к кетону, окисление которого по Байеру–Виллигеру происходит по более замещенной стороне. Образовавшийся лактон легко гидролизовать. Иодлактонизация приводит в замещенному циклопентанону, который Кори использовал в качестве исходного соединения в нескольких важных синтезах простагландинов.



простагландины

Алкилирование хиральных енолятов

Хиральные вспомогательные реагенты можно использовать в разнообразных реакциях, одной из которых является алкилирование енолятов. Особенно удобно применять оксазолидиноны Эванса, так как их легко перевести в енолизируемые производные карбоновых кислот.



Обработка основанием (обычно LDA) при низких температурах приводит к енолату. Легко видеть, что вспомогательная группа подобрана так, чтобы облегчить атаку электрофила только с одной стороны енолята. Заметьте, что

объемистая группа приводит к образованию только *Z*-енолята – алкилирование *E*-енолята сверху приводило бы к диастереомерному продукту. Координация иона лития по второму атому кислорода делает всю структуру жесткой, что фиксирует изопропильную группу именно там, где она создает максимальное стерическое затруднение для атаки с «неправильной» стороны.

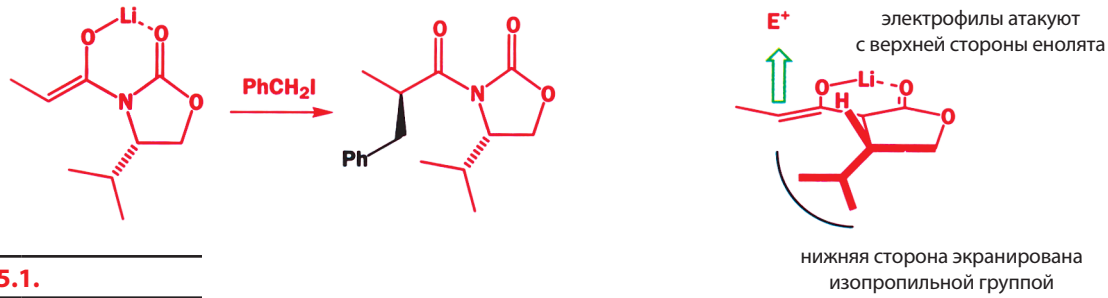


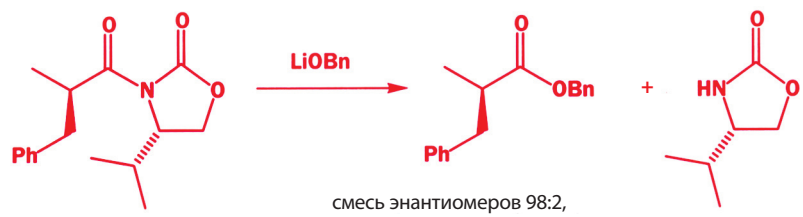
Таблица 45.1.

Электрофил	Соотношение диастереомеров
$PhCH_2I$	>99:1
Аллилбромид	98:2
EtI	94:6

В табл. 45.1 приведены данные по соотношению диастереомеров, образующихся в таких реакциях, для нескольких алкилирующих агентов. Ни одна из реакций не является на 100 % диастереоселективной. Действительно, только лучшие вспомогательные группы типа приведенной выше дают >98 % одного диастереомера. Проблема, связанная с меньшей диастереоселективностью, заключается в том, что после удаления вспомогательной группы продукт будет загрязнен вторым энантиомером, т. е. соотношение диастереомеров 98:2 приведет к соотношению энантиомеров 98:2.

Энантиомерный избыток

Когда химики характеризуют соединения, не являющиеся ни рацемическими, ни энантиомерно чистыми (такие соединения обычно называют **энантиомерно обогащенными**), то применяют для этой цели не соотношение изомеров в смеси, а **энантиомерный избыток (*ee*)**. Энантиомерный избыток определяется как избыток одного энантиомера над другим, отнесенный к общему количеству выраженный в процентах. Так, смесь энантиомеров 98:2 соответствует избытку одного энантиомера 96 %, поэтому такую смесь называют энантиомерно обогащенной с 96 % *ee*. Почему просто не сказать, что присутствует 98 % одного энантиомера? Дело в том, что энантиомеры не просто изомеры – они зеркальные отображения друг друга. Поэтому 2 % минорного энантиомера образует с 2 % мажорного энантиомера рацемат, и, следовательно, смесь содержит 4 % рацемата и только 96 % одного энантиомера – 96 % *ee*.



смесь диастереомеров 98:2

смесь энантиомеров 98:2,
энантиомерный избыток 96 %

Мы скоро увидим, как можно использовать вспомогательные хиральные группы для увеличения *ee* продуктов. Но сначала посмотрим, как измеряют *ee*. Один из путей – измерение угла вращения образцом плоскости плоскополяризованного света. Угол вращения пропорционален *ee* образца. Трудность использования этого метода заключается в том, что для определения *ee*

необходимо знать, какое вращение дает образец со 100 % *ee*, а это не всегда возможно измерить. Кроме того, поляриметрические измерения не слишком надежны – результаты зависят от температуры, природы растворителя и концентрации, а также могут сильно меняться под влиянием небольших примесей веществ с сильным оптическим вращением.

Оптическое вращение должно быть пропорционально энантиомерному избытку

Представьте себе, что у вас есть образец (А) энантиомерно чистого вещества, например природного соединения. С помощью поляриметра вы нашли угол вращения $[\alpha]_D = +10{,}0$. Другой образец этого соединения (Б), полученный в результате синтеза, является *химически* чистым с $[\alpha]_D = +8{,}0$. Каков энантиомерный избыток? То же самое значение оптического вращения $[\alpha]_D = +8{,}0$ вы бы получили, смешав 80 % энантиомерно чистого А с 20 % рацемической смеси, не обладающей оптическим вращением. Так как нам известно, что вещество Б химически чистое и является тем же соединением, что и А, то первое действительно должно состоять из 80 % энантиомерно чистого материала и 20 % рацемического материала, т. е. – из 80 % чистого энантиомера и 20 % смеси 1:1 двух энантиомеров. Это то же самое, что 90 % одного энантиомера и 10 % другого; следовательно, энантиомерный избыток равен 80 %. Оптическое вращение дает информацию об энантиомерном избытке – иногда его называют **оптической чистотой**. Но иногда небольшие примеси веществ с большим оптическим вращением могут искажать результаты. Существуют также примеры несоблюдения линейной зависимости между энантиомерным избытком и оптическим вращением – так называемый эффект Оро. Вы можете узнать больше об этом в книге Э. Илиела, С. Вайлена, М. Дойла, *Основы органической стереохимии* (пер. с англ., Бином, Москва, 2007).

Современные химики для различения энантиомеров применяют хроматографию или спектроскопию. Раньше мы утверждали, что это невозможно, поскольку энантиомеры химически идентичны и неразличимы по спектрам ЯМР. Как же хроматография или спектроскопия могут их различать? Еще раз отметим, что энантиомеры неразличимы до тех пор, пока находятся в ахиральном окружении – на этом принципе основано расщепление. В гл. 16 (т. 1) мы познакомили вас с разделением энантиомеров с помощью ВЭЖХ на хиральных стационарных носителях. Аналогичный метод можно использовать и в аналитических целях – достаточно пропустить менее 1 мг хирального вещества через тонкую колонку, содержащую хиральный модифицированный силикагель. Два энантиомера разделяются, и количество каждого можно измерять с помощью УФ-поглощения или изменения показателя преломления. В результате мы определим значение **энантиомерного избытка**. Так же можно использовать и газовую хроматографию – колонки набивают хиральными носителями типа приведенного ниже производного изолейцина.

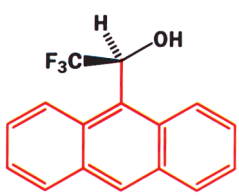
Спектроскопическое различие между энантиомерами также возможно при помещении их в хиральное окружение. Один из таких путей в случае спиртов или аминов состоит в получении производного – эфира или амида – энантиомерно чистого ацилхлорида. Наиболее часто используется так называемый ацилхлорид Мошера, названный по имени его создателя Гарри Мошера, хотя существует довольно много других подобных реагентов. Два энантиомера спирта или амина превращаются в диастереомеры, которые дают разные сигналы в спектре ЯМР; следовательно, можно использовать интегрирование

для определения **энантиомерного избытка.** Часто сигналы в спектре ЯМР ^{1}H перекрываются, так как это спектр смеси очень похожих соединений. Поскольку присутствуют группы CF_3, можно использовать альтернативное интегрирование очень простых спектров ЯМР ^{19}F.

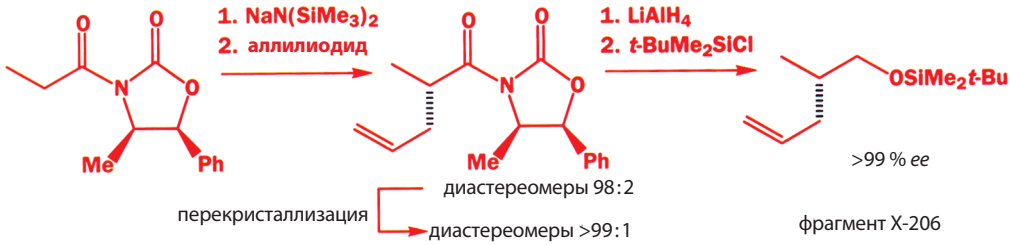
диастереомерная смесь сложных эфиров Мошера

Другим мощным методом различения энантиомеров является добавление к образцу перед измерением спектра ЯМР энантиомерно чистого соединения, которое не реагирует с исследуемым веществом, но может образовывать с ним комплекс. Полученные из энантиомеров комплексы посредством являются диастереомерами и, следовательно, имеют различные химические сдвиги. Интегрируя сигналы в спектре ЯМР, можно определить соотношение энантиомеров. Ранее для этой цели использовались соли лантанидов с энантиомерно чистыми слабыми кислотами. Такие **хиральные сдвигающие реагенты** являются кислотами Льюиса и образуют комплексы через атомы кислорода исследуемого соединения. Более распростаненным в последние годы является спирт 2,2,2-трифтор-1-(9-антрил)этанол (TFAE), который может образовывать комплексы посредством как водородных связей, так и π-стэкинг-изаимодействий. Эта способность проявляется для большого числа соединений, причем часто резонансные сигналы различаются очень сильно. И в этом случае соотношение между диастереомерами можно определить интегрированием спектра ЯМР ^{1}H или ЯМР ^{19}F.

Теперь вернемся к хиральным вспомогательным реагентам. Уже отмечалось, что несмотря на желание получить как можно большую степень стереоселективности, в реакциях с хиральными вспомогательными реагентами мы все же получаем 1 – 2 % минорного диастереомера. Это означает, что после удаления вспомогательной группы энантиомерный избыток продукта будет меньше 100 %. Именно здесь можно использовать одну особенность, которая связана с проявлением хиральной вспомогательной группой второй своей роли как расщепляющего агента. При условии, что продукт кристаллический, оказывается возможным перекристаллизовать смесь диастереомеров состава 98:2 с получением практически единственного диастереомера. Это гораздо лучше проведения расщепления с самого начала. После того как это сделано, можно удалить вспомогательную группу и получить продукт, имеющий практически 100 % *ee*. Конечно, перекристаллизация приводит к потере некоторой части вещества, но эта потеря с лихвой компенсируется увеличением энантиомерного избытка. Приведем пример из работ самого Эванса. При синтезе сложного антибиотика X-206 ему понадобилось большое количество относительно простого вещества (см. схему реакции). Он решил получить его с помощью алкилирования, которое контролируется вспомогательной хиральной группой, с последующим восстановлением. В качестве хирального вспомогательного реагента было использовано производное норэфедрина. Алкилирование исходного соединения аллилиодидом дало смесь диастереомеров в соотношении 98:2. Перекристаллизация привела к одному диастереомеру с >99 % чистотой, но с выходом 83 %. После удаления вспомогательной группы энантиомерный избыток продукта был практически 100 %.



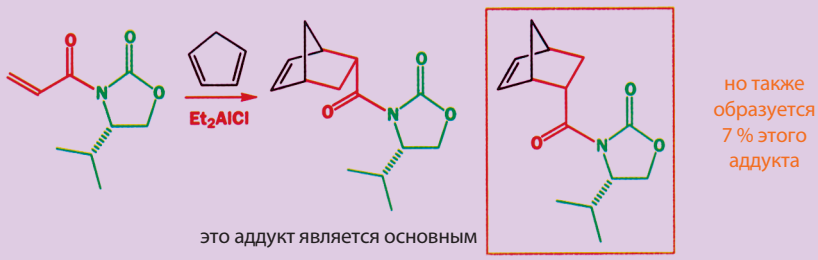
(*S*)-(+)_TFAF



Использование вспомогательных хиральных реагентов дает еще одно важное преимущество – очистка диастереомеров происходит легче, чем очистка энантиомеров. Именно реакции с участием вспомогательных хиральных групп по необходимости приводят к диастереомерным продуктам.

▶

Расскажем более подробно о приведенной ранее асимметрической реакции Дильса–Альдера. На самом деле диастереомер, показанный в рамке коричневого цвета, образуется с выходом 7 %, основной же изомер – с выходом 93 %. Но уже одна перекристаллизация дает диастереомерный продукт с выходом 81 % и чистотой >99 %.



Конечно, в этом методе есть свои недостатки. Хиральную вспомогательную группу сначала необходимо ввести в синтезируемое соединение, а после проведения реакций ее необходимо удалить. Лучшие вспомогательные реагенты можно использовать повторно, но даже в этом случае присутствуют по крайней мере две «непродуктивные» стадии. Может показаться, что успешный асимметрический синтез возможен при соединении любых вспомогательных групп с субстратом. На самом деле это утверждение очень далеко от истины. Создание удачных вспомогательных групп является результатом очень сложных, длительных и тщательных исследований. При этом оказывается, что большинство потенциальных групп дает невысокие значения энантиомерного избытка. Более эффективным должно быть использование хиральных реагентов, а еще лучше – хиральных катализаторов. Именно к этой теме мы сейчас и переходим.

Хиральные реагенты и хиральные катализаторы

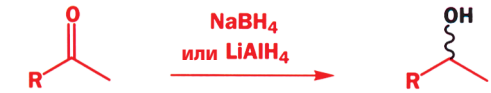
Если мы хотим создать новый хиральный центр в молекуле, исходное соединение должно быть **прохиральным**, т. е. обладать способностью становиться хиральным в результате одного простого превращения.Наиболее простыми прохиральными элементами являются тригональные атомы углерода алкенов и карбонильных групп, которые в результате реакций присоединения становятся тетраэдрическими и образуют новые хиральные центры. Во всех предыдущих примерах в данной главе прохиральные алкены (к ним мы можем причислить и еноляты) реагировали селективно только с одной стороны из-за наличия вспомогательной группы, которая делает стороны алкена диастереотопными.

■

Для повторения терминов прохиральный, энантиотопный и диастереотопный вернитесь к гл. 32–34 (т. 2).

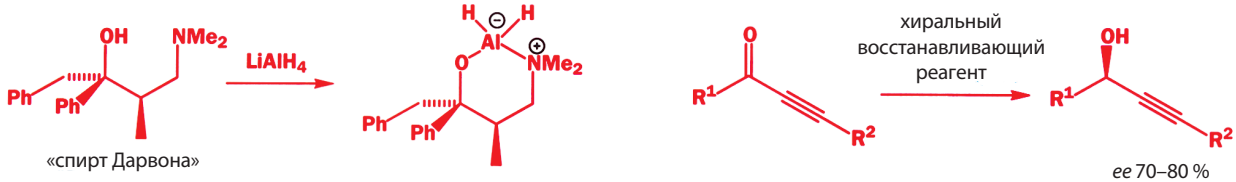
Сложные эфиры «спирта Дарвона» и его энантиомера являются лекарственными препаратами дарвон и новрад, поэтому спирт легко доступен. (т. 1, с. 548).

Одним из простейших превращений прохирального элемента в хиральный является восстановление кетонов. Хотя стратегия вспомогательных хиральных реагентов применялась для осуществления асимметрических реакций подобного типа, несомненно, концептуально более простым подходом к синтезу одного энантиомера должно быть использование хирального восстанавливающего агента. Иными словами, надо присоединить хиральный фрагмент не к субстрату, как в предыдущем разделе, а к реагенту.



прохиральный — хиральный, но рацемический

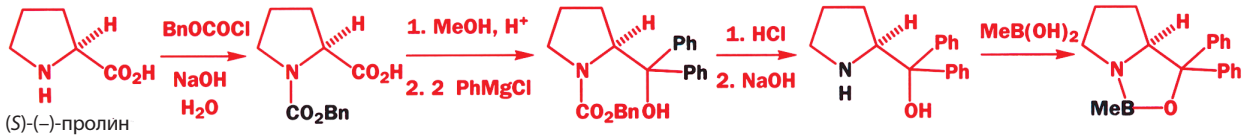
Одна из первых попыток осуществить такое превращение была сделана с использованием в качестве восстановителя $LiAlH_4$, который приобретал хиральность в результате присоединения к нему «спирта Дарвона». К сожалению, этот реагент оказался не слишком эффективным – лучшие примеры ограничиваются синтезом ацетиленовых спиртов, но и в этих случаях энантиомерный избыток был не выше 80 %.



«спирт Дарвона» — хиральный восстанавливающий реагент

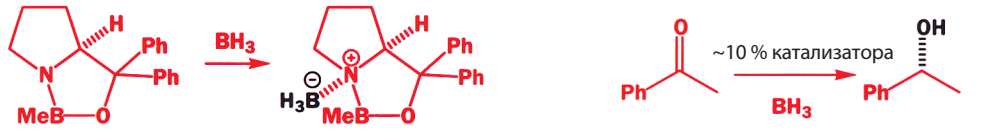
ee 70–80 %

Более эффективным оказался разработанный Кори, Бакши и Шибита хиральный борогидрид. В нем использован стабильный борсодержащий гетероцикл – производное пролина. Он известен как **реагент CBS** по первым буквам фамилий его создателей.



(*S*)-(–)-пролин

Активный восстанавливающий реагент получается при комплексообразовании этого гетероцикла с бораном. Достаточно использовать каталитические (обычно 10 %) количества гетероцикла, так как боран активен при восстановлении кетонов только в виде комплекса по атому азота. Остальные молекулы борана просто ждут, когда освободиться молекула катализатора.

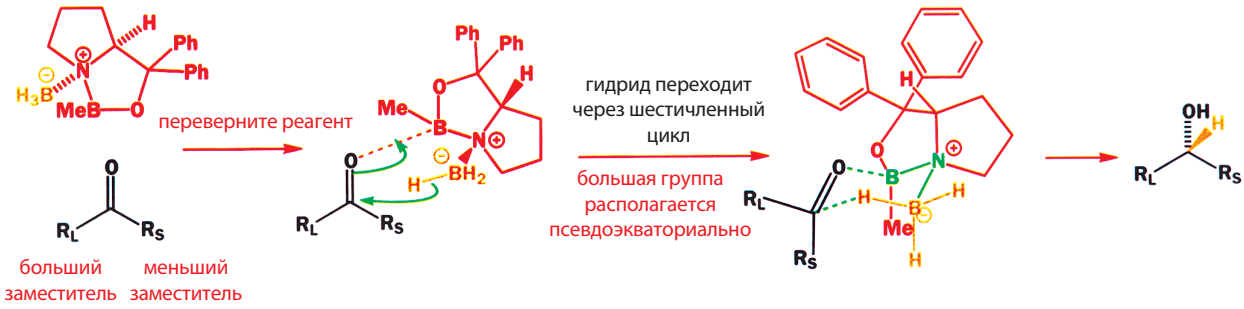


катализатор — активный восстанавливающий реагент — прохиральный кетон — выход 99 %, *ee* 97 %

► **Катализаторы, а не реагенты**

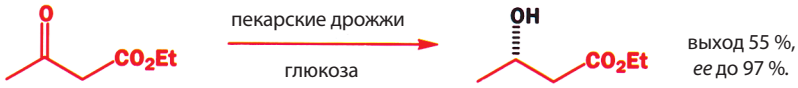
В каталитических реакциях используются небольшие количества катализаторов, которые можно извлечь после реакции. Далее в этой главе вы встретите реакции, в которых используются катализаторы в 1000 раз меньших количествах. Ни одна из таких реакций не использует хиральные реагенты, только хиральные катализаторы. Запомните отличия хиральных катализаторов от хиральных вспомогательных реагентов: хотя последние также можно использовать неоднократно, их требуется применять в эквимолярных количествах, а после реакции удалять вспомогательные группы в отдельной стадии.

Восстановление при помощи реагента CBS проходит наиболее успешно для кетонов с двумя значительно различающимися по пространственным характеристикам заместителями (как в приведенном выше примере – Me и Ph). Кетон становится электрофильным для восстановления столь слабым источником гидрида только в виде комплекса с атомом бора гетероцикла. Гидрид переносится через шестичленное циклическое переходное состояние, в котором энантиоселективность появляется от стремления большего заместителя (R_L) занять псевдоэкваториальное положение в этом кольце.



Реагент CBS – **один из лучших асимметрических восстановителей, придуманных химиками.** А вот Природа производит асимметрическое восстановление постоянно, причем всегда со 100 % *ee*. В качестве хиральных катализаторов Природа использует ферменты, химики тоже пытаются это делать. Проблема при использовании ферментов заключается в том, что каждый фермент сконструирован под определенную биохимическую задачу и часто является узкоспецифичным по отношению к субстратам, поэтому катализ ферментами неприменим как общий метод. Однако использование правильно выбранной системы ферментов живой клетки дает хорошие результаты. Особенно хороши в восстановлении кетонов дрожжи. Наилучшая селективность найдена для кетонов со сложноэфирной группой в β-положении. Реакцию проводят, перемешивая кетон в водной суспензии дрожжей, которые должны быть «накормлены» достаточным количеством сахара.

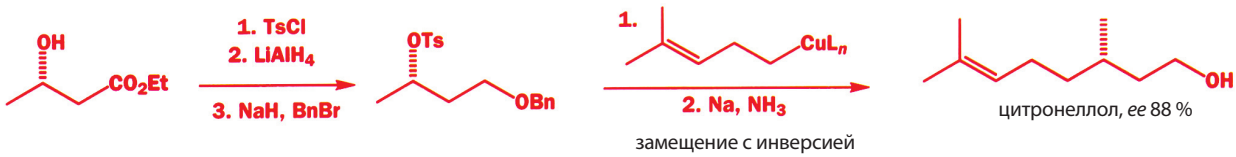
■ Восстановление NADH природным CBS обсуждается в гл. 51.



► Фактически энантиомер реагента CBS **может быть получен с использованием расщепления.**

Эти реакции достаточно неудобны, их лучше проводить в больших масштабах. Заметьте, что восстановление в присутствии дрожжей имеет обратную селективность по отношению к реагенту CBS. Это очень удобно, так как (*R*)-пролин очень дорог, а энантиомерные дрожжевые клетки вообще являются редкостью.

Важным примером применения дрожжей служит синтез цитронеллола. После восстановления и защиты сложного эфира S_N2-замещение вторичного тозилата с инверсией может быть осуществлено с помощью медьсодержащего нуклеофила. Значение *ee* 88 % , полученное таким образом, лучше, чем во многих природных образцах этого спирта. Подобно многим другим терпенам цитронеллол экстрагируется из растений в виде смеси энантиомеров с разным содержанием компонентов. Скромным дрожжам можно высказать комплимент – с небольшой помощью исследовательской группы профессора Мори они могут синтезировать более сложные вещества, встречающиеся в царстве растений.



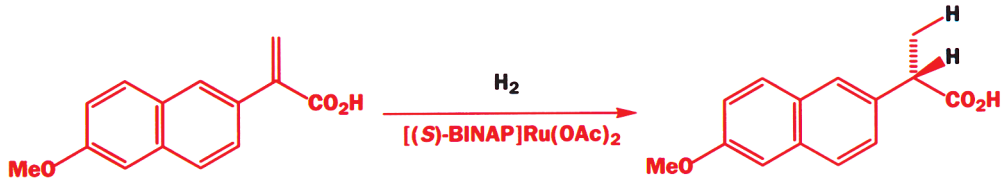
замещение с инверсией

цитронеллол, *ee* 88 %

Асимметрическое гидрирование

Вероятно, наиболее изученным методом энантиоселективного восстановления является гидрирование в присутствии хиральных катализаторов. Вы вряд ли выберете реакцию каталитического восстановления карбонильной группы в спирт. Действительно, такие процессы в присутствии хиральных катализаторов обычно не очень энантиоселективны. Гораздо лучше использовать восстановление двойных связей, в особенности тех, у которых по соседству находятся гетероатомы (OH, NHR), способные координировать ион металла.

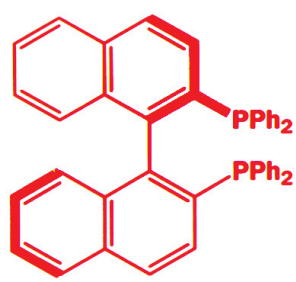
Приведем простой пример – асимметрический синтез анальгетика напроксена. Сначала посмотрите на реакцию – сейчас мы обсудим катализатор.

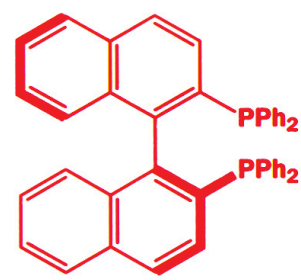


(*S*)-напроксен

Принцип действия прост: катализатор выбирает одну энантиотопную сторону двойной связи и присоединяет к ней водород. Как это происходит, нам не так важно. Важнее понять структуру катализатора, который состоит из атома металла (Ru) и лиганда, называемого BINAP.

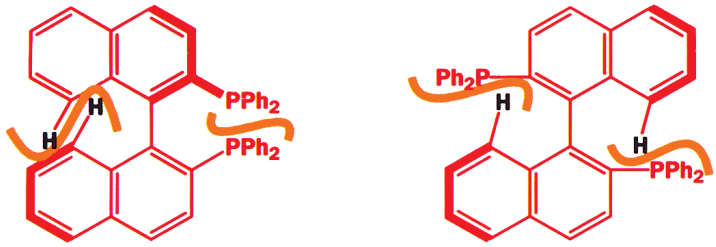
(*R*)-BINAP





(*S*)-BINAP

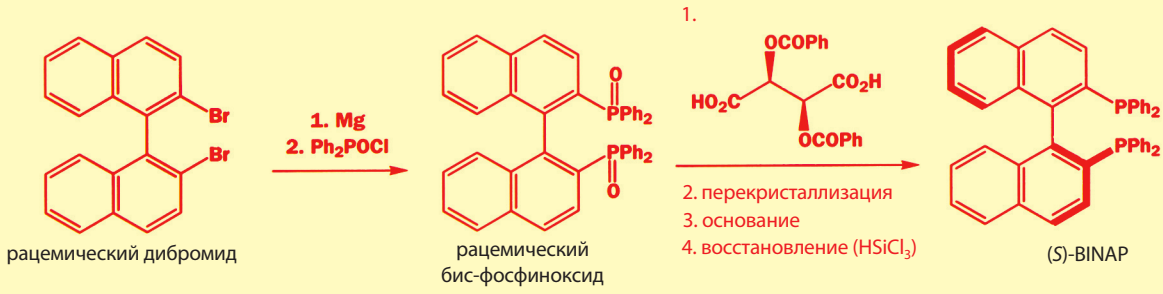
Как и многие другие лиганды для асимметрического гидрирования, BINAP представляет собой хелатирующий дифосфин. Металл находится между двумя атомами фосфора, прочно связанными с хиральным окружением. Хиральность здесь особого рода – BINAP не имеет хиральных центров. Он обладает **осевой хиральностью** вследствие заторможенного вращения вокруг связи, соединяющей два нафталиновых фрагмента. Для того чтобы мог произойти поворот вокруг этой связи, в результате чего один энантиомер превращается в другой, молекула должна обладать достаточно большой энергией для преодоления взаимодействия двух групп PPh_2 или группы PPh_2 с атомом водорода, обозначенным на схеме черным цветом. Возникающие при этом напряжения слишком велики, поэтому рацемизация не происходит.



BINAP – не природное вещество, поэтому его необходимо синтезировать и расщеплять на энантиомеры в лаборатории.

Расщепление BINAP

Приведенная ниже схема показывает один из методов получения BINAP – **стадия расщепления необычна тем, что основана на образовании молекулярного комплекса, а не привычной нам соли.** Расщепляют именно фосфиноксид, который затем восстанавливают в фосфин с помощью трихлорсилана.



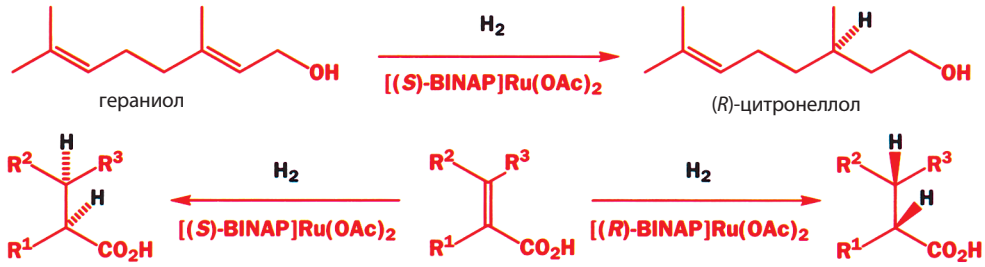
рацемический дибромид

рацемический бис-фосфиноксид

(*S*)-BINAP

Такой путь делает BINAP **достаточно дорогим, но эта дороговизна покрывается** экономностью, с которой можно использовать катализатор на его основе. Если для восстановления реагентом CBS требуется около 10 мол. % катализатора, то во многих случаях при гидрировании данного типа для получения высокого энантиомерного избытка требуется только 0,0002 мол. % катализатора BINAP-рутений(II)! **По этой причине именно энантиоселективное** гидрирование широко используется в промышленности. Второе его преимущество – возможность получения обоих энантиомеров.

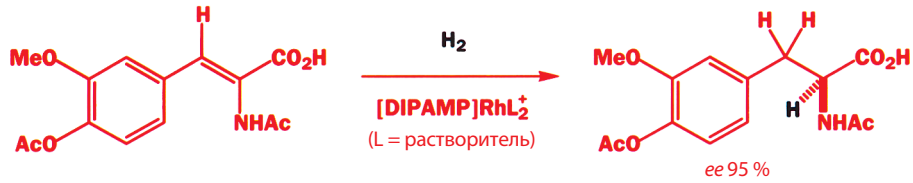
BINAP-рутений(II) в особенности хорош при катализе гидрирования аллиловых спиртов, а также α,β-непредельных карбоновых кислот с образованием кислот, несущих стереогенный центр при α-положении (как, например, напроксен, см.выше).



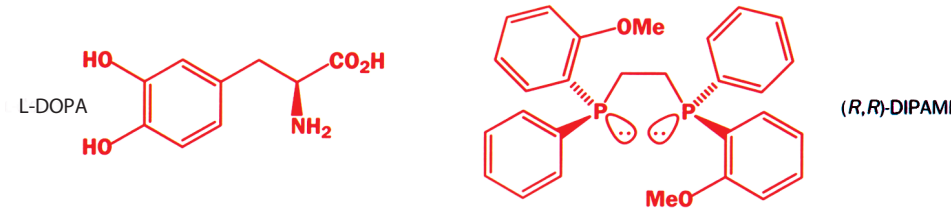
гераниол

(*R*)-цитронеллол

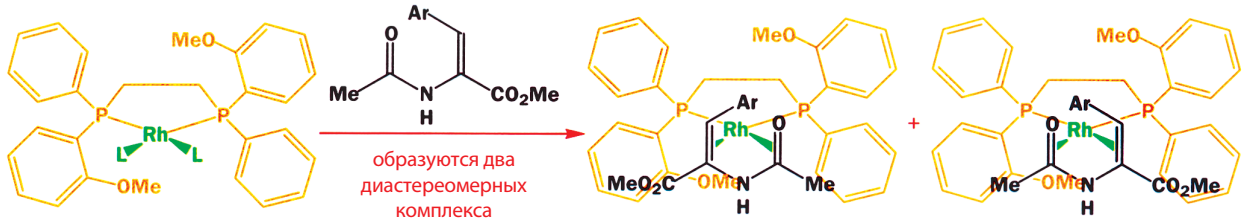
Если при двойной связи имеется также аминогруппа, то продуктом такой реакции будет α-аминокислота. В этом случае лучше работает несколько иной катализатор на основе родия. Далее приведен важный синтез неприродной аминокислоты с использованием родиевого катализатора. Сначала посмотрите на реакцию, а затем мы обсудим катализатор.



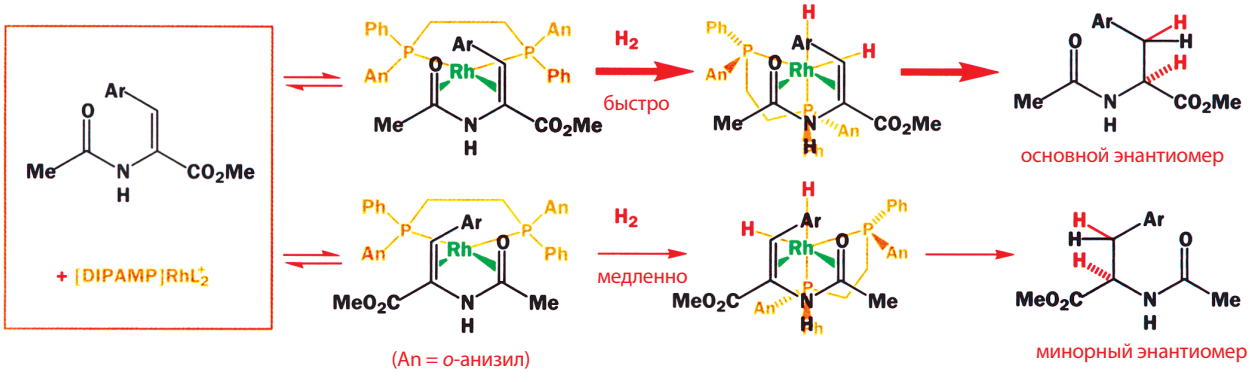
Продукт может быть переведен далее в L-DOPA – лекарство для терапии болезни Паркинсона. Именно эта реакция и этот катализатор позволили компании Monsanto показать всему миру, что энантиоселективный синтез возможен и в промышленных масштабах.



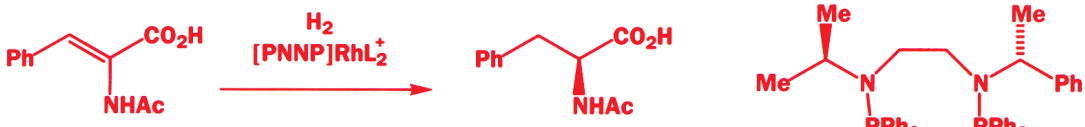
Катализатором служит катионный комплекс родия с другим дифосфином, DIPAMP. Хиральность DIPAMP определяется наличием двух стереогенных атомов фосфора. В отличие от аминов фосфины конфигурационно стабильны, как и сульфоксиды (см. гл. 46). Катализатор привносит хиральность в гидрирование путем координации амидной группы и двойной связи. В результате образуются два диастереомерных комплекса, так как хиральный катализатор может координироваться по обеим сторонам двойной связи.



Оказывается, энантиоселективность этого процесса связана с разницей в скоростях, с которыми диастереоселективные комплексы реагируют с водородом, присоединяя оба атома H с той же стороны двойной связи.



Несмотря на то что использование родиевого катализатора в целом более ограниченно, чем гидрирование системой BINAP-Ru(II), этот процесс имеет огромное коммерческое значение, так как существуют огромные потребности в получении как природных, так и неприродных аминокислот в больших количествах. Он более экономичен для синтеза более дорогих природных аминокислот по сравнению с выделением из природных источников. Например, фенилаланин, важный промышленный продукт как компонент синтетического подсластителя аспартама, получают энантиоселективным гидрированием.



N-ацетил-L-фенилаланин
ee 83 % , после
перекристаллизации *ee* 97 %

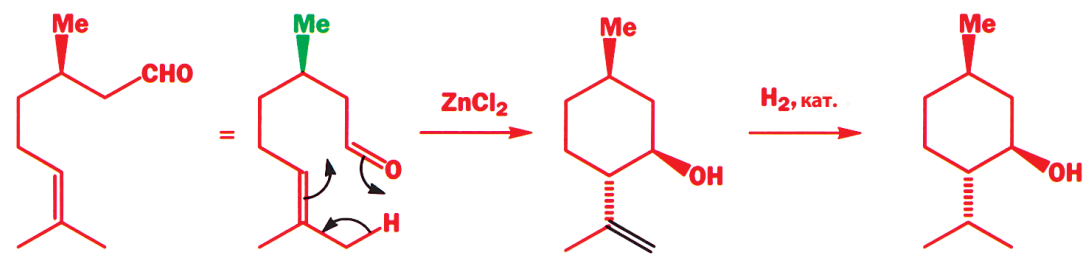
DNNP

Хотя DIPAMP является удобным лигандом для этого процесса, в промышленности используют дифосфин DNNP. Первоначально продукт образуется с *ee* 83 % , но после перекристаллизации энантиомерный избыток увеличивается до 97 %. При производстве аспартама соединение фенилаланина с природной аспарагиновой кислотой (имеющей *ee* 100 %) переводит 1,5 % минорного энантиомера в диастереомерную примесь, которую можно удалить перекристаллизацией. Это по существу расщепление.

Улучшение *ee* перекристаллизацией

Эта методика используется довольно часто для улучшения *ee* почти энантиомерно чистых образцов. Она основана на том, что в общем более стабильные кристаллы образуются либо для чистого энантиомера, либо для рацемической смеси. Перекристаллизация смесей с *ee* больше 85 % приводит к повышению *ee*, минорный энантиомер остается в маточном растворе. Образцы с меньшим *ee* имеют тенденцию к уменьшению *ee* после перекристаллизации. Многое зависит от кристаллической структуры – это достаточно сложная наука, вы можете узнать побольше об этих вопросах в книге Э. Илиела, С. Вайлена, М. Дойла, *Основы органической стереохимии* (пер. с англ., Бином, Москва, 2007). Сложность повышения *ee* путем перекристаллизации является одним из недостатков метода хиральных реагентов по сравнению с методом вспомогательных хиральных групп.

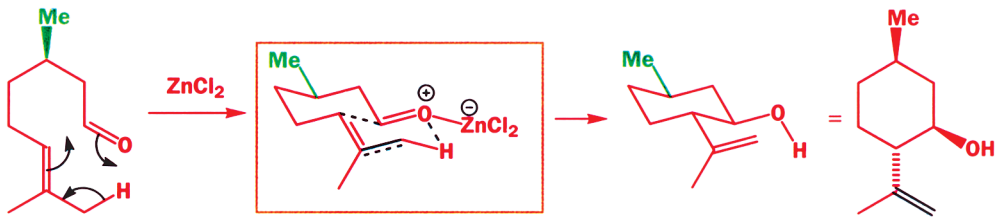
В завершение разговора об асимметрическом гидрировании необходимо рассказать об одном родственном процессе, который приобрел огромное значение в промышленности. Вы уже встречались с цитронеллолом в данной главе. Соответствующий альдегид еще более важен, так как он является интермедиатом в синтезе L-ментола японской компании Takasago. Takasago производит 30 % от ежегодно потребляемых в мире 3500 т ментола. Ментол получают из цитронеллаля с помощью внутримолекулярной еновой реакции (один из вариантов циклоприсоединения, гл. 35).



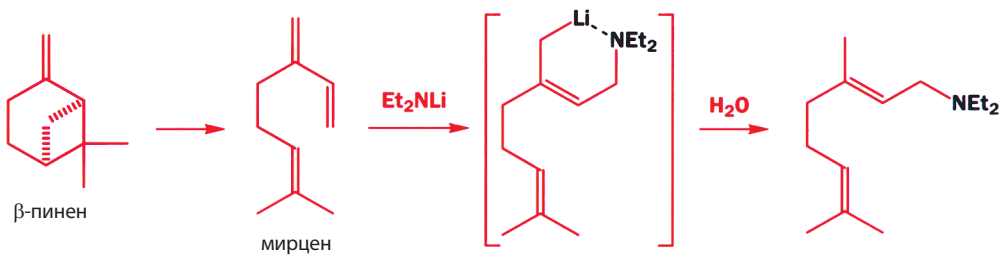
(*R*)-цитронеллаль

L-ментол

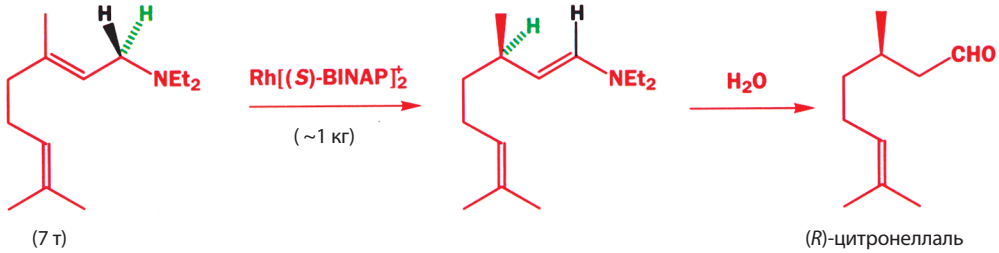
Метильная группа, показанная на схеме зеленым цветом, предпочитает быть экваториальной в переходном состоянии, этим она контролирует образование двух новых хиральных центров. Переходное состояние (в рамке) напоминает *транс*-декалин с его двумя конденсированными шестичленными циклами в конформации кресло. Оба новых заместителя в продукте располагаются экваториально. Кислота Льюиса связывается с кислородом и ускоряет реакцию, как и в случае реакции Дильса–Альдера.



Но не эта стадия делает синтез столь примечательным, а подход компании Takasago к синтезу цитронеллаля. Пинен также относится к терпенам, производимым с небольшим энантиомерным избытком соснами. Причем избыток того или другого энантиомера определяется местом произрастания сосны – Европа или Северная Америка. Но для процесса синтеза ментола это не имеет значения, поэтому можно использовать дешевый, энантиомерно нечистый пинен, так как первая стадия заключается в его превращении в ахиральный терпен мирцен. Далее диэтиламид лития присоединяется к этому диену, образуя замещенный аллиламин.



Теперь наступает ключевая стадия. [(*S*)-BINAP]$_2$Rh$^+$ катализирует перегруппировку этого аллиламина в енамин, что сопровождается образованием нового хирального центра с *ee* 98 % . Реакция напоминает гидрирование, при котором атом водорода приходит из той же молекулы. Возможно также, что это [1,3]-сигматропный сдвиг, который обычно запрещен, но здесь ему могут способствовать орбитали металла. Как бы то ни было, фактически катализатор выбирает один из энантиотопных атомов водорода (на схеме показан зеленым цветом) и позволяет мигрировать только ему. Эта реакция, которую можно производить в масштабе 7 т с использованием 0,01 мол. % катализатора, является ярким свидетельством возможностей асимметрического синтеза.

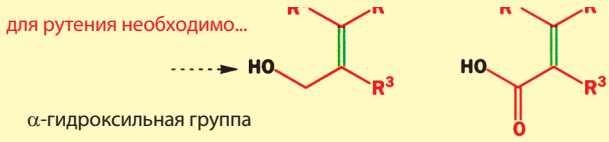


Как именно происходит эта реакция и какие именно особенности [(*S*)-BINAP]$_2$Rh$^+$ делают ее удачным примером асимметрической индукции, на самом деле неясно. Хотя мы можем предполагать механизмы этой реакции, нельзя точно сказать, как хиральность лиганда направляет образование нового стереогенного центра. В этом случае, как и обычно в современной органической химии, эксперимент опережает интерпретацию.

Родий или рутений, и какой лиганд?

Список дифосфиновых лигандов, используемых в каталитическом энантиоселективном гидрировании, огромен, хотя наиболее часто применяются DIPAMP и BINAP. В большинстве синтезов используются **Ru или Rh. Тем не менее можно дать некоторые рекомендации для выбора катализатора.** В общем, Rh требует большего от субстрата, чем от дифосфинового лиганда. Какой лиганд использовать – это проблема тщательного анализа литературы и некоторых экспериментов. Родий дает хорошие энантиомерные избытки при гидрировании электронодефицитных или сопряженных двойных связей, несущих в β-положении карбонильную группу (это необходимо для хелатирования). Рассмотренные нами енамиды являются лучшими из субстратов.

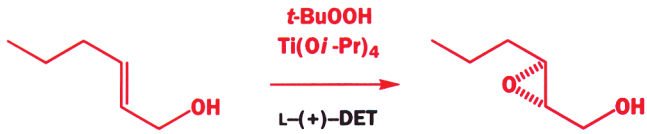
Рутений более чувствителен к лиганду, поэтому обычно используется BINAP. При этом Ru гидрирует как электроноизбыточные, так и электронодефицитные двойные связи. Ru[BINAP](OAc)$_2$ лучше всего работает с алкенами, содержащими α-гидроксильную группу, т. е. с аллиловыми спиртами или α,β-ненасыщенными карбоновыми кислотами. Энантиоселективное гидрирование гераниола (с. 417) также и региоселективно, потому что изолированная двойная связь не гидрируется.



Теперь от асимметрического восстановления перейдем к двум асимметрическим окислениям, которые, по-видимому, являются двумя наиболее важными известными ныне асимметрическими реакциями. Обе эти реакции разработаны в лаборатории профессора Барри Шарплесса.

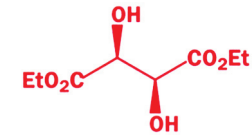
Асимметрическое эпоксидирование

Первая из реакций Шарплесса – окисление алкенов с помощью асимметрического эпоксидирования. Вы встречались в гл. 33 с ванадием как катализатором эпоксидирования с помощью *трет*-бутилгидропероксида. Новая реакция для той же цели использует титан в виде тетраизопропоксида [Ti(O*i*-Pr)$_4$]. Шарплесс предположил, что при добавлении к титановому катализатору хирального лиганда реакцию можно сделать асимметрической. Наилучшим лигандом оказался диэтилтартрат. Приведенная ниже реакция – одна из многих, показывающих, что это действительно высокоэффективный процесс.



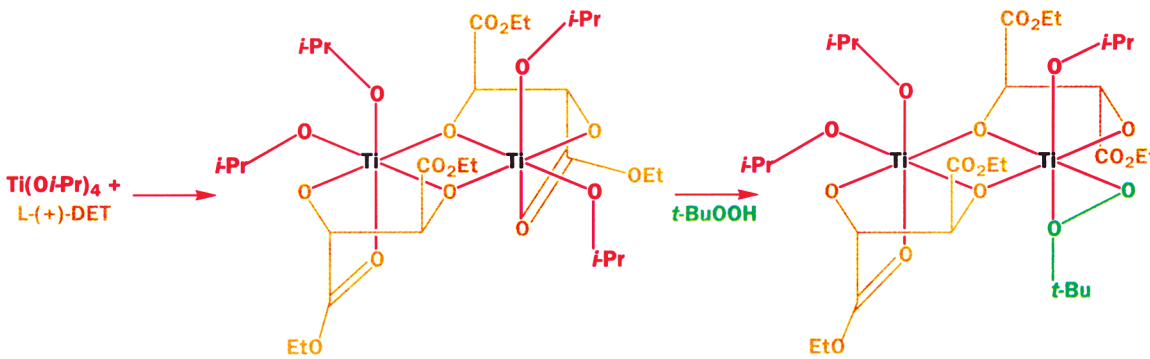
выход 85 %, *ee* 94 %

■ К. Б. Шарплесс (род. в 1941) учился в Стэнфорде, затем работал в Массачусетском технологическом институте и в Институте Криппса в Калифорнии. Он, без сомнения, сделал известными три реакции огромного значения, две из которых обсуждаются в данной главе: АЭ (асимметрическое эпоксидирование) и АД (асимметрическое дигидроксилирование) обсуждаются в этой главе, а третья реакция – АА (асимметрическое аминогидроксилирование) пока еще не столь совершенна.



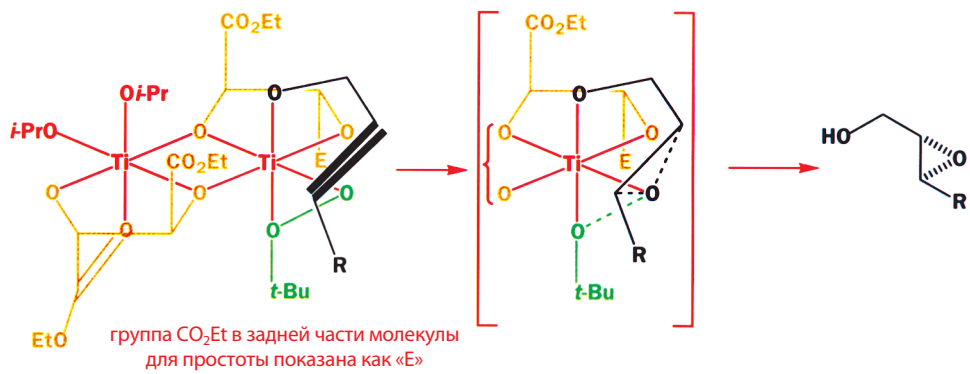
L-(+)-DET = L-(+)-диэтилтартрат

Катализируемое переходными металлами эпоксидирование применимо только в случае аллиловых спиртов. Это единственное принципиальное ограничение метода, и других ограничений практически нет. В 1981 г., т. е. в год открытия, это была лучшая из известных асимметрических реакций. По причине ее важности много усилий было затрачено на выяснение механизма. На схеме показано то, что считается активным комплексом. Он образован двумя атомами титана, которые связаны двумя тартратными лигандами (показаны желтым цветом). Каждый из атомов титана связан с двумя изопропилатными лигандами и карбонильной группой тартрата. Реакция происходит наилучшим образом, если сначала титан и тартрат перемешиваются вместе некоторое время для полного образования димеров.



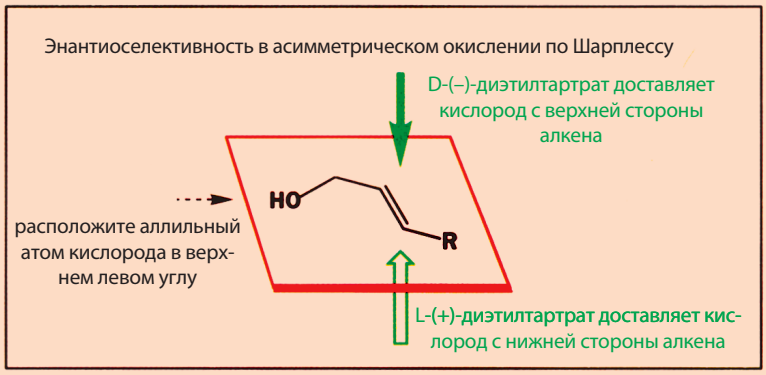
Прибавляемый окисляющий реагент *t*-BuOOH (на схеме показан зеленым цветом) замещает один из изопропоксидов и одну из тартратных карбонильных групп.

Для реакции аллиловый спирт также должен координироваться по атому титана, замещая еще один изопропоксид. Геометрия комплекса такова, что активный атом кислорода из связанного пероксида должен атаковать нижнюю сторону алкена, поэтому эпоксид образуется с высоким энантиомерным избытком.

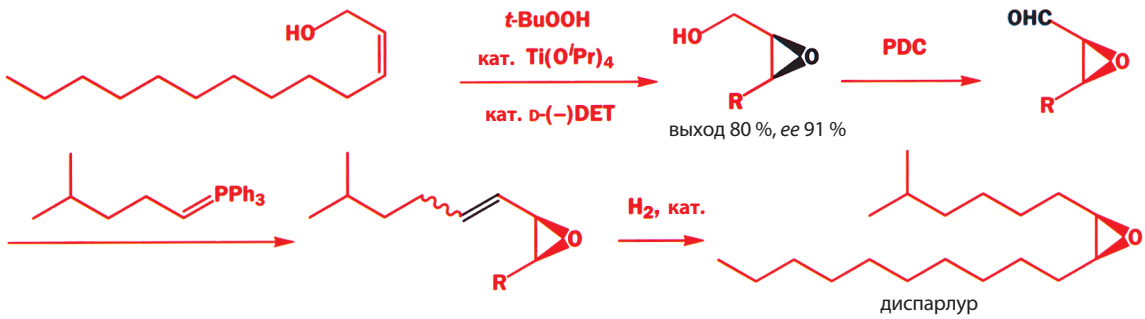


Различные аллиловые спирты координируются к титану таким же образом и предоставляют ту же энантиотопную сторону для атаки. Преимущественное направление окисления L-(+)-DET представлено на схеме ниже. Тартрат идеален как хиральный лиганд, так как он доступен и относительно дешев в обеих энантиомерных формах. L-Тартрат экстрагируют из винограда. D-Тартрат менее распространен и более дорог – его иногда называют неприродным тартратом, хотя фактически он является природным соединением. Естественно, при использовании D-тартрата возможно получение другого энантиомера эпоксида с той же селективностью.

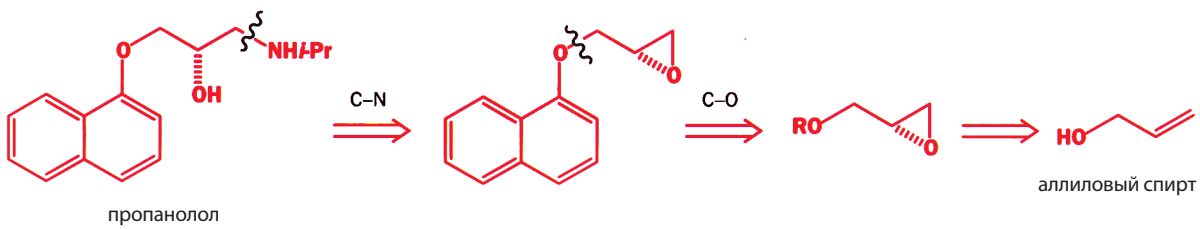
• Энантиоселективность в асимметрическом окислении по Шарплессу



Шарплесс также установил, что эта реакция работает с каталитическими количествами комплекса титан–тартрат, так как продукты реакции заменяются при атоме металла реагентами. Каталитическая версия реакции очень подходит для промышленного применения. Действительно, американская компания T. J. Baker применяет ее для производства синтетического диспарлура – феромона непарного шелкопряда.

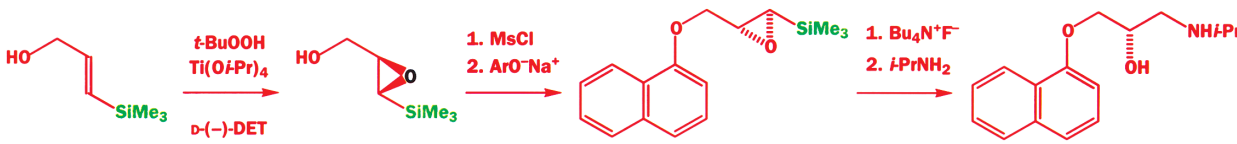


Далеко не все конечные продукты представляют собой эпоксиды, но важнейшее свойство эпоксидов – разнообразие их реакций. Они могут реагировать со многими типами нуклеофилов с образованием 1,2-дизамещенных продуктов. Вы встречали β-блокатор пропанолол в гл. 30. В его структуре есть элемент 1,2,3-замещения, что свидетельствует о возможности применения асимметрического эпоксидирования.



Как выяснилось, очевидный предшественник – сам аллиловый спирт – дает эпоксид, который крайне неудобен в обращении. Поэтому Шарплесс в синтезе пропанолола использовал силилированный аллиловый спирт.

Гидроксильную группу мезилировали и замещали на 1-нафтоксид. После обработки фторидом для удаления кремния эпоксид раскрывали изопропиламином.



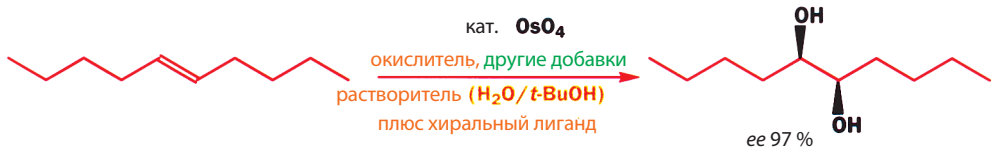
выход 60 %, *ee* 95 %

пропанолол

Асимметрическое дигидроксилирование

Последний из рассматриваемых нами методов асимметрического окисления является, вероятно, наилучшей асимметрической реакцией. Это хиральная версия *син*-дигидроксилирования алкенов тетраоксидом осмия. Ниже приведен пример такой реакции. Хотя концепция предельно ясна, суть реакции очень непроста, поэтому мы будем разбирать ее шаг за шагом.

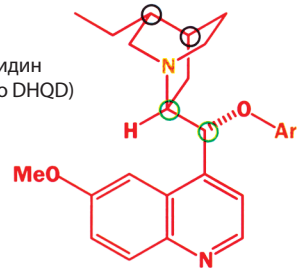
Реакция асимметрического дигидроксилирования

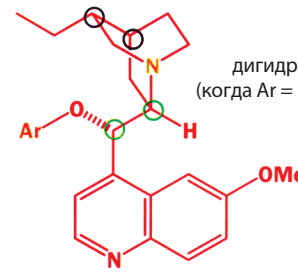


ee 97 %

Активный реагент основан на осмии(VIII) и используется в каталитических количествах. Это означает, что в стехиометрических количествах должен присутствовать другой окислитель, который окисляет осмий после каждого каталитического цикла. Обычно применяют $K_3Fe(CN)_6$. Так как OsO_4 летуч и токсичен, его вводят в реакцию в виде $K_2OsO_2(OH)_4$, который образует OsO_4 в реакционной смеси. «Другие добавки» включают K_2CO_3 и метансульфонамид ($MeSO_2NH_2$), которые ускоряют реакцию. Что касается хирального лиганда, то лучшие из них основаны на алкалоидах дигидрохинидине и дигидрохинине, структуры которых показаны ниже. Они координируют осмий через атом азота, показанный на схеме желтым цветом.

дигидрохинидин
(когда Ar = H, это DHQD)

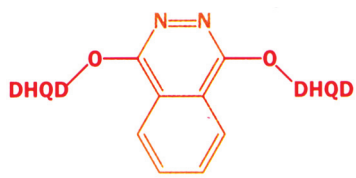


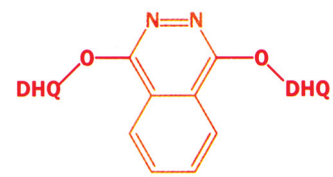


дигидрохинин
(когда Ar = H, это DHQ)

Алкалоиды, обозначенные как DHQD и DHQ, должны быть присоединены к ароматической группе Ar. Выбор этой группы, как и выбор лиганда для энантиоселективного гидрирования с участием Rh, зависит от субстрата. Наиболее часто применяемыми лигандами являются эти два фталазина, в каждом из которых ароматическая группа Ar связана с двумя остатками алкалоида.

«$DHQD_2PHAL$»

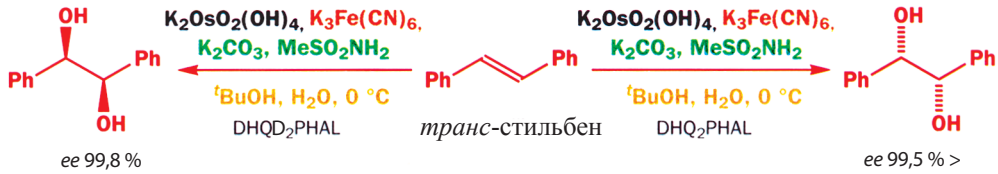




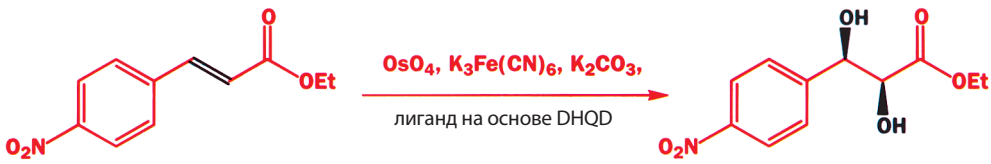
«$DHQD_2PHAL$»

лиганды на основе фталазина

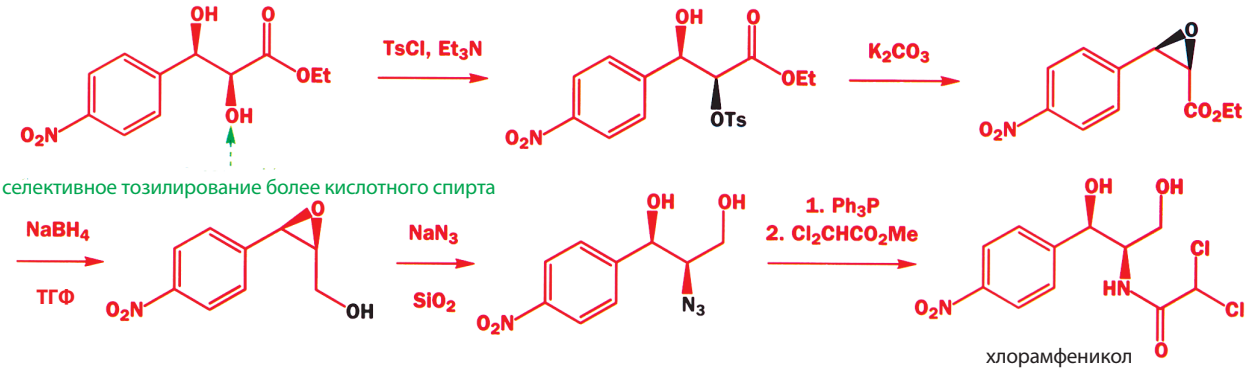
Дигидрохинин и дигидрохинидин не энантиомерны. Хотя центры зеленого цвета на схеме инвертированы в дигидрохинидине, центры черного цвета остаются без изменений. При этом лиганды в дигидроксилировании ведут себя так, как если бы они были энантиомерными. Ниже приведен пример настоящей реакции, возможно, самой замечательной в этой главе.



транс-(*E*)-Стильбен дигидроксилируется более селективно, чем любой другой алкен. Мы не преувеличиваем, говоря, что это пример самой энантиоселективной каталитической реакции из всех когда-либо изобретенных. В отличие от асимметрического эпоксидирования она меньше зависит от окисляемого алкена. Тетраоксид осмия сам по себе является замечательным реагентом, так как он окисляет практически любые алкены (и электроноизбыточные, и электронодефицитные). То же самое справедливо и для асимметрического дигидроксилирования. Следующие примеры иллюстрируют эти достоинства, а также показывают синтетическую ценность диольных продуктов.



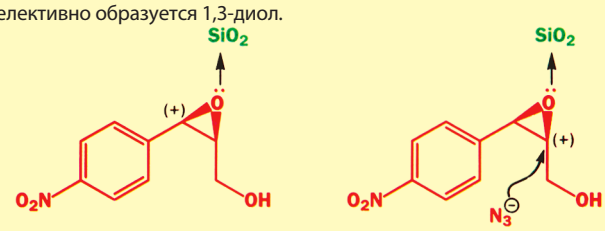
Диол получается из двойной связи, которая достаточно обеднена электронами, и превращается в антибиотик хлорамфеникол в несколько стадий.



Региоселективность этого синтеза

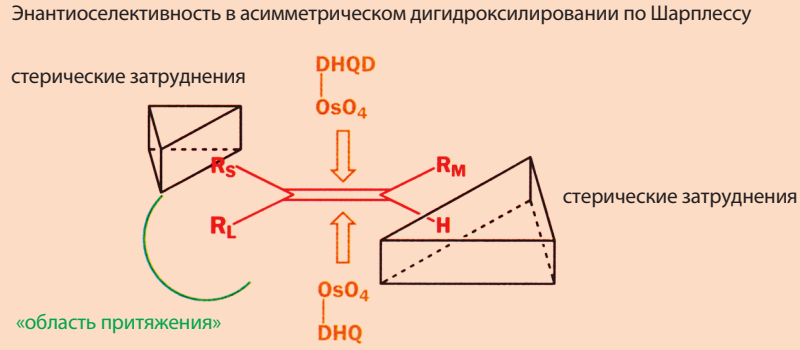
Эта последовательность примечательна не только для АД-реакций – региоселективность образования и реагирования эпоксида также заслуживает обсуждения. Тозилирование протекает селективно, так как гидроксильная группа по соседству с электроноакцепторным сложным эфиром оказывается более кислотной, чем соседняя. Здесь высокая селективность имеет решающее значение, потому что тозилирование второй гидроксильной группы привело

бы к другому энантиомеру эпоксида. Региоселективность атаки азида должна определяться электроноакцепторной *п*-нитрогруппой – кислотный силикагель заставляет реакцию проходить через переходное состояние типа S_N1 (или «слабосвязанное S_N2») со значительным катионным характером реакционного центра. Замещение по соседству с кольцом невыгодно, поэтому селективно образуется 1,3-диол.



Мы можем обобщить данные об обычной селективности АД-реакций на следующей схеме: если расположить самую большую группу (R_L) слева внизу, а следующую по величине (R_M) – справа вверху, то лиганд на основе DHQD будет заставлять OsO_4 гидроксилировать двойную связь сверху, а лиганд на основе DHQ – снизу.

• Энантиоселективность в асимметрическом дигидроксилировании по Шарплессу



Причина, конечно, должна быть в способе взаимодействия субстрата с комплексом осмий–лиганд. Но детальный механизм асимметрического дигидроксилирования все еще остается предметом дискуссии. Известно, что лиганд образует что-то типа «хирального кармана», наподобие активного центра фермента, с атомом осмия в глубине. Алкены могут подойти к осмию только при правильной ориентации в хиральном кармане, стерические затруднения создают показанные выше условия. Аналогия с ферментами еще глубже, так как оказалось, что часть этого кармана притягивает ароматические или сильно гидрофобные группы. Эта часть принимает R_L, что частично объясняет такую высокую селективность в случае *транс*-стильбена.

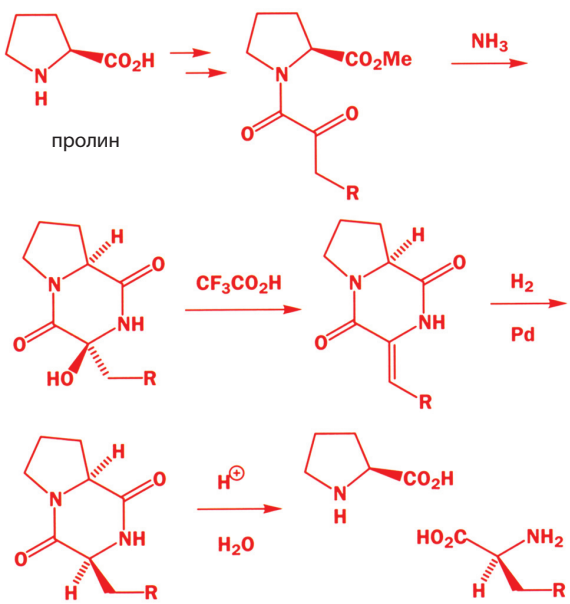
В данной главе, как в никакой другой, рассказано о самых последних достижениях. Новые и более мощные методы появляются постоянно, поэтому для нас совершенно ясно, что в течение 2000–2010 гг. мы увидим много новых важных достижений в асимметрическом синтезе.

• Обобщение методов асимметрического синтеза

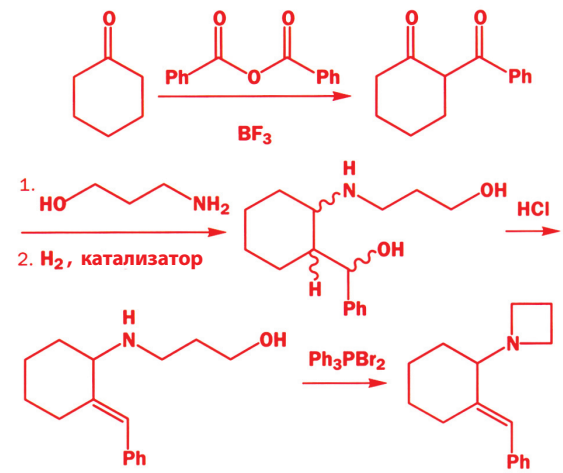
Метод	Преимущества	Недостатки	Примеры
Расщепление	Оба энантиомера доступны	Максимальный выход 50 %	Синтез BINAP
Хиральный пул	Гарантия *ee* 100 %	Обычно доступен только один энантиомер	Синтезы с использованием аминокислот и сахаров
Вспомогательные хиральные группы (реагенты)	Часто отличные *ee*; для дополнительной очистки можно применять перекристаллизацию	Дополнительные стадии введения и удаления группы	Оксазолидиноны
Хиральные реагенты	Часто отличные *ee*; для дополнительной очистки можно применять перекристаллизацию	Только несколько реагентов доступны и часто только для нескольких субстратов	Ферменты, восстанавливающий реагент CBS
Хиральные катализаторы	Экономично: требуется только небольшое количество вещества, которое можно использовать повторно	Только несколько успешных реакций; перекристаллизация может улучшить только высокие *ee*	Асимметрическое гидроксилирование, эпоксидирование, дигидроксилирование

Задачи

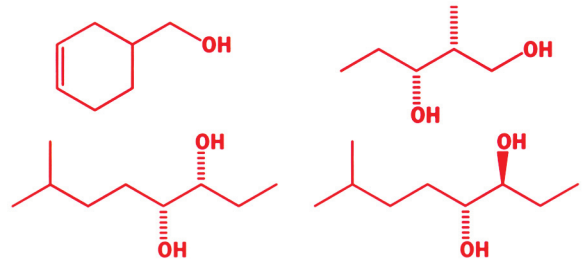
1. Объясните, как работают эти асимметрические синтезы аминокислот, начиная с пролина. Поясните стереоселективность каждой реакции



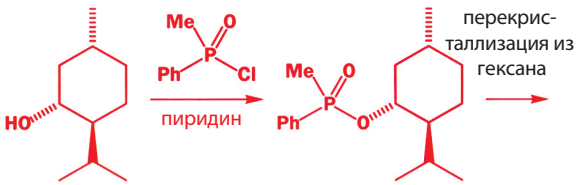
2. Далее приведен синтез рацемического препарата тазадолен. Если для биологических испытаний понадобятся чистые энантиомеры, то их придется разделять. На какой стадии вы бы это сделали и как?



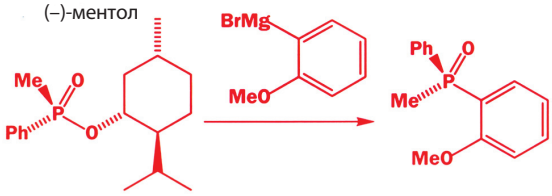
3. Как бы вы получили энантиомерно обогащенные образцы приведенных ниже соединений (каждым из энантиомеров)?



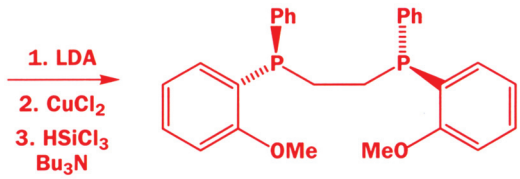
4. Что произошло в приведенной ниже последовательности реакций в стереохимическом смысле? Что представляет собой другой продукт после перекристаллизации из гексана? Продуктом последовательности является один энантиомер фосфиноксида. Если вам был бы нужен второй энантиомер, как бы вы его получили?



(–)-ментол



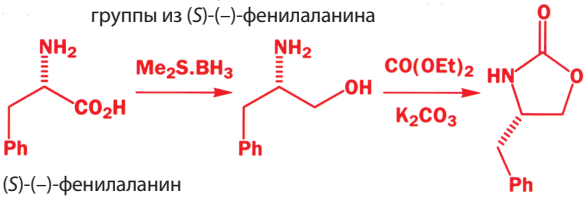
Повторение. Этот фосфиноксид используется в синтезе DIPAMP – хирального лиганда для асимметрического каталитического гидроксилирования, рассмотренного в данной главе. Что делают эти реагенты при получении фосфиноксида в DIPAMP?



DIPAMP

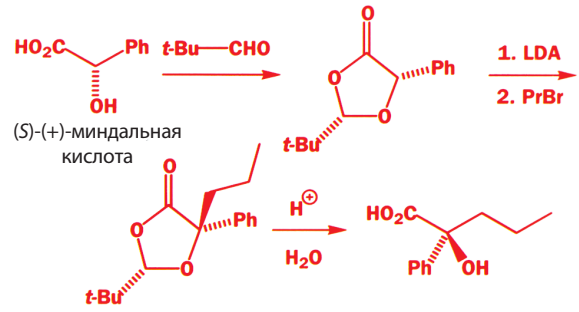
5. Альтернативой вспомогательной хиральной группе Эванса служит приведенный ниже оксазолидинон, полученный из природного (*S*)-(–)-фенилаланина. Какая стратегия используется в этом синтезе? Какие условия и механизмы важны для этих реакций?

Синтез эвансовской хиральной вспомогательной группы из (*S*)-(–)-фенилаланина



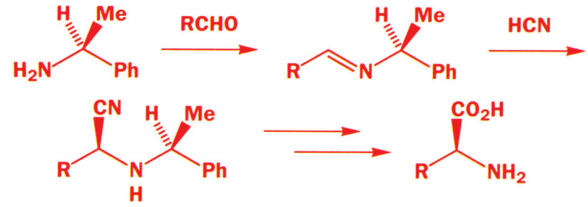
(*S*)-(–)-фенилаланин

6. В приведенном примере хиральность миндальной кислоты передается новой гидроксикислоте путем последовательности стереохимически контролируемых реакций. Приведите механизмы всех реакций и укажите, какая из них стереоспецифична и стереоселективна. Предложите улучшения для создания новых стереоцентров в первой и второй реакциях.



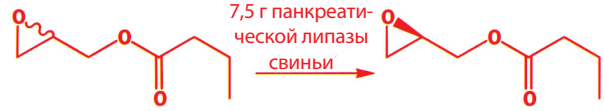
(*S*)-(+)-миндальная кислота

7. Приведенная ниже последовательность реакций используется для получения энантиомерно обогащенных аминокислот. Какое соединение является источником хиральности и как его получить? Выскажите предположение, почему именно этот энантиомер аминокислоты мог быть получен. Предложите реагенты для последних стадий. Можно ли извлечь энантиомерно обогащенное исходное



соединение?

8. Гидролиз приведенного ниже рацемического эфира с помощью фермента, найденного в поджелудочной железе свиньи, оставляет энантиомерно обогащенный эфир с показанной конфигурацией. Каковы достоинства и недостатки этого метода? Почему

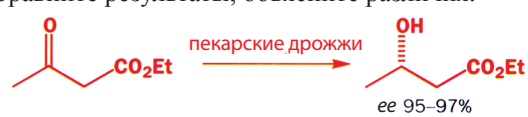


300 г рацемического эфира 107 г эфира, *ee* 92 %

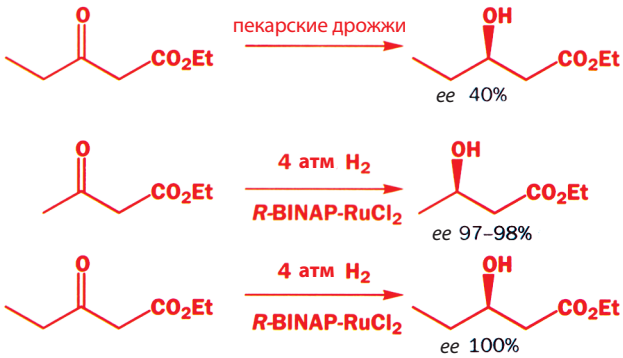
Как можно получить то же энантиомерно обогащенное соединение химическими методами? Каковы достоинства и недостатки этого метода?

энантиомерный избыток не 100 %?

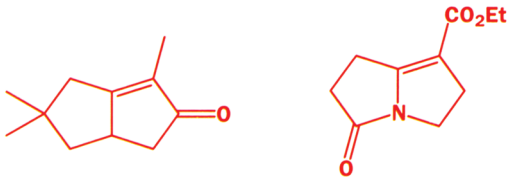
9. Гидрирование, катализируемое BINAP, может также применяться и для восстановления кетонов – те же кетоны можно восстановить с помощью дрожжей. Сравните результаты, объясните различия.



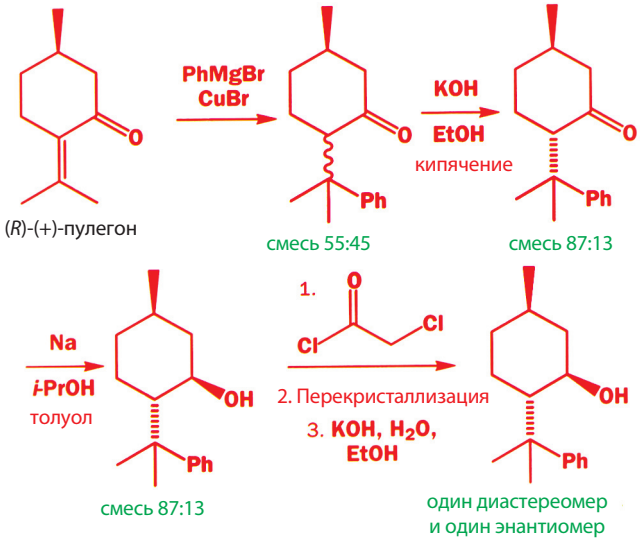
ee 95–97%



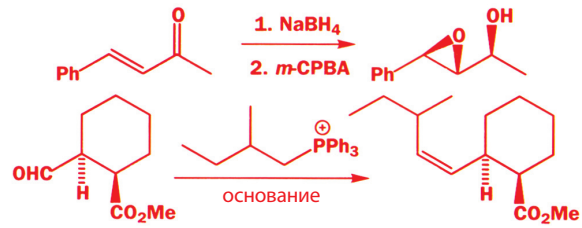
10. Оба приведенных ниже бициклических соединения легко подвергаются гидрированию двойной связи с образованием *син*-аддуктов. Объясните, почему асимметрическое гидрирование одного из соединений должно иметь большое значение для синтеза.



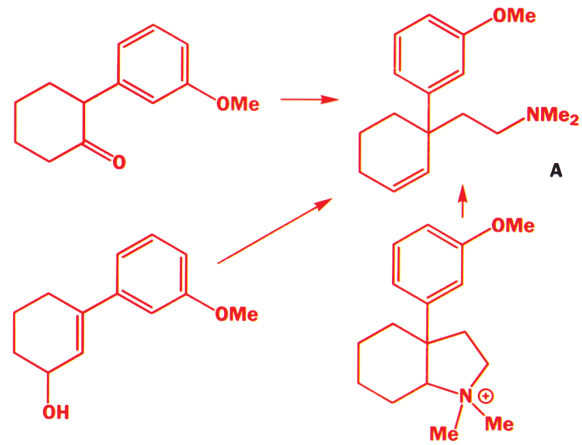
11. Объясните стереохимию и механизм синтеза хирального вспомогательного соединения 8-фенилментола из (+)-пулегона. Что является минорным компонентом (13 %) после восстановления натрием в изопропаноле?



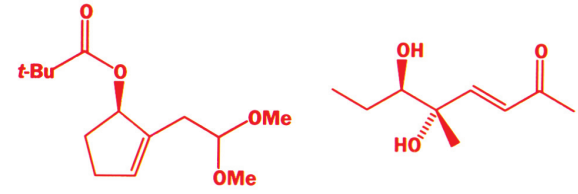
12. Опишите стереохимические превращения в приведенных далее процессах. Необходимо использовать термины «диастереоселективный» и «диастереотопный». Если бы вы хотели получить один энантиомер продукта, на какой стадии вы бы ввели асимметрию? (Вам *необязательно* указывать, *как* вы ее введете.)



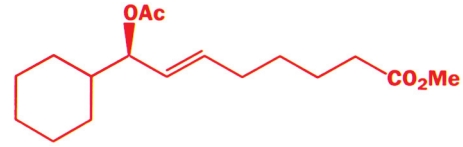
13. Ненасыщенный амин A – удобный интермедиат в синтезе алкалоидов даффодила (*amarillidaceae*) – может быть получен из показанных исходных веществ. Какие реакции необходимы в каждом случае? Какая наиболее хорошо адаптирована к асимметрическому варианту? Предложите путь синтеза.



14. Предложите пути синтеза чистых энантиомеров следующих соединений:



15. Предложите метод синтеза любого стереоизомера (например, *R*,*Z*) следующего соединения:



16. Повторение. Предложите механизмы стадий синтеза тазадолена из задачи 2.

46 Органическая химия элементов главных групп. 1. Сера

Возвращаясь к прочитанному

- **Сопряженное присоединение (гл. 10 и 23)**
- **Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода (гл. 17)**
- **Контроль стереохимии (гл. 16, 33 и 34)**
- **Окисление (гл. 24)**
- **Альдольная конденсация (гл. 27)**
- **Контроль конфигурации двойной связи (гл. 31)**
- **Перегруппировки (гл. 36–37)**
- **Радикалы и карбены (гл. 39–40)**

Обсуждаемые проблемы

- **Разные степени окисления серы**
- **Сера как нуклеофил и электрофил**
- **Стабилизация анионов и катионов серой**
- **Удаление серы восстановлением или окислением**
- **Хиральность сульфоксидов**
- **Тиоацетали – d^1-реагенты**
- **Аллилсульфиды в синтезе**
- **Получение эпоксидов из илидов серы**
- **Склонность соединений серы к катионным и [2,3]-сигматропным перегруппировкам**
- **Соединения селена подобны соединениям серы**

Заглядывая вперед

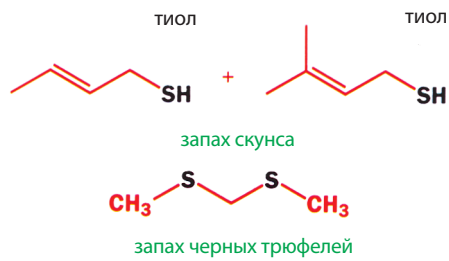
- **Органическая химия элементов главных групп. 2. B, Si и Sn (гл. 47)**
- **Химия металлоорганических соединений (гл. 48)**
- **Биохимия (гл. 49–51)**
- **Полимеризация (гл. 52)**

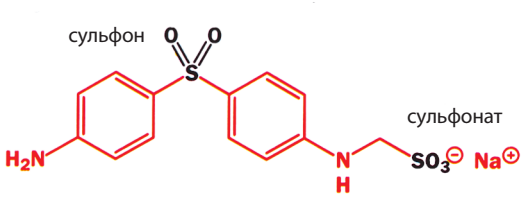
Сера – противоречивый элемент

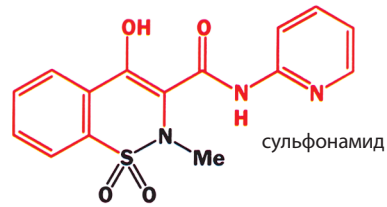
Первые сероорганические соединения, описанные в этой книге, имеют отвратительный запах скунса и замечательный запах трюфелей, который свиньи могут почувствовать даже через метровый слой почвы. Запах трюфелей настолько восхитителен, что трюфели ценятся дороже золота.

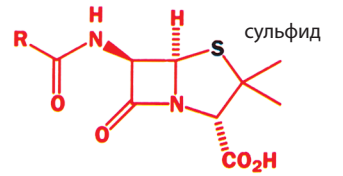
К полезным соединениям серы относятся лекарство от проказы дапсон (гл. 6, т. 1), противоартритное средство фелден (гл. 21, т. 2), глутатион (гл. 23, т. 2) – антиоксидант, который защищает большинство живых организмов от окисления и содержит природную аминокислоту цистеин (гл. 49), и, конечно, известный антибиотик пенициллин, упоминавшийся в нескольких главах.

► В Оксфордском словаре английского языка вы найдете слово «sulphur». Это исключительно британское написание. Например, ни французы, ни американцы не пишут это слово через «ph». Недавно было решено, что химики всего мира будут использовать единообразное написание «sulfur».

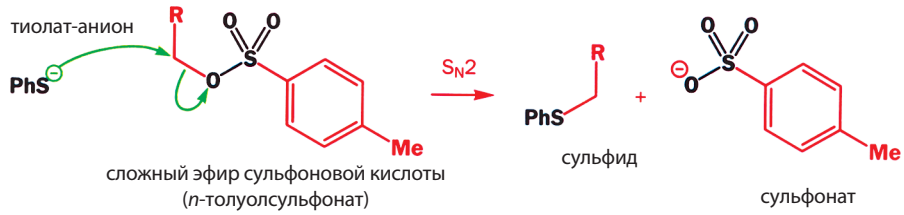






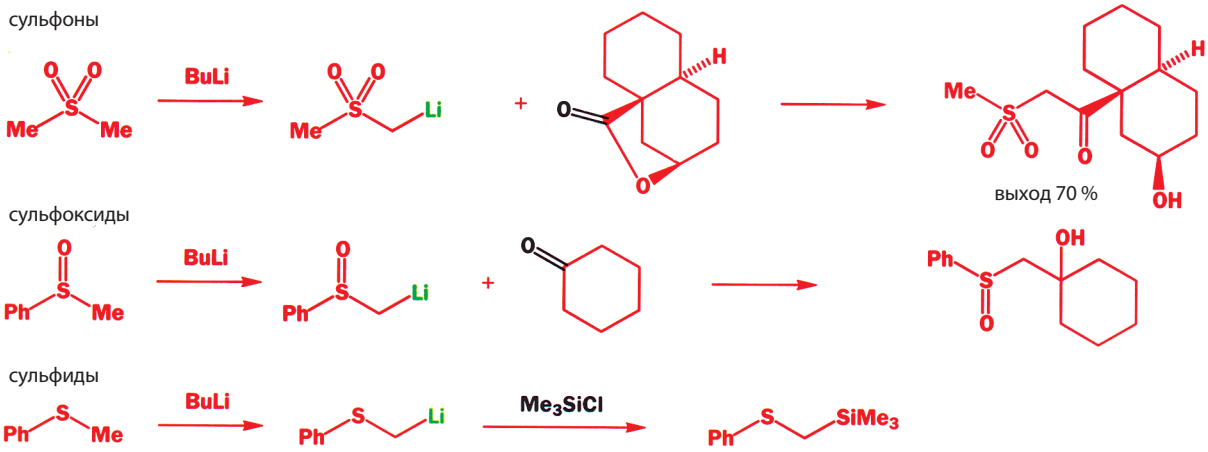


Важными реакциями соединений серы являются реакции S_N2-замещения с серой в качестве нуклеофила и уходящей группы (см. также гл. 17, т. 1), сульфирование ароматических колец (гл. 22, т. 2), образование и восстановление тиоацеталей (гл. 24, т. 2) и использование реагента Лауссона для превращения карбонильной группы в тиокарбонильную (гл. 44).



В данной главе рассматриваются основные закономерности химии серо-органических соединений, обсуждаются ее особенности, а также вводятся новые реакции. Нам нужно многое объяснить! В гл. 31 (т. 2) вы познакомились с олефинированием по Джулиа – реакцией, первой стадией которой является депротонирование сульфона.

Почему этот протон подвижен? Такая способность стабилизировать соседний анионный центр характерна для всех наиболее важных серосодержащих функциональных групп. Анионы (точнее, литиевые производные) могут реагировать с самыми разными электрофилами. Вот несколько примеров: сульфон реагирует с лактоном, сульфоксид с кетоном и сульфид с силилхлоридом.



Сера имеет три основные степени окисления: S(VI), S(IV) и S(II). Неудивительно, что сульфон S(VI) и, возможно, сульфоксид S(IV) могут стабилизировать соседний анионный центр, но вот сульфид S(II)? Мы обсудим это вместе с другими особенностями химии серы.

Основные сведения о сере

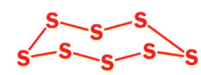
Сера относится к *p*-элементам шестой группы (или 16, если хотите). Она находится сразу под кислородом и между фосфором и хлором. Мы привыкли сравнивать серу с кислородом, но сейчас мы будем также сравнивать ее с углеродом.

Таблица 46.1. Сера в периодической таблице (электроотрицательность)

C	N	O	F
(2,5)	(3,0)	(3,5)	(4,0)
Si	P	S	Cl
(1,8)	(2,1)	(2,5)	(3,0)

Таблица 46.2. Энергии связей, кДж/моль

	X=C	X=H	X=F	X=S
C–X	376	418	452	362
S–X	362	346	384	301


кристаллическая сера

Сера гораздо менее электроотрицательна (табл. 46.1), чем кислород; фактически, она имеет такую же электроотрицательность, как углерод, поэтому не стоит пытаться объяснить что-либо полярностью связи C–S! Сера образует настолько прочную связь с углеродом, что сероорганические соединения устойчивы (табл. 46.2). В то же время эта связь достаточно слаба и селективно разрывается в присутствии более прочных связей C–O. Она также образует прочные связи сама с собой. Элементарная кристаллическая желтая сера состоит из молекул S_8 – восьмичленных циклов из атомов серы!

Сера находится в третьем периоде периодической системы, поэтому она образует много соединений, которых нет у кислорода. Соединения, содержащие связи S–S и S–галоген абсолютно устойчивы и их можно выделить в отличие от нестабильных и часто взрывчатых соединений со связями O–O и O–галоген.

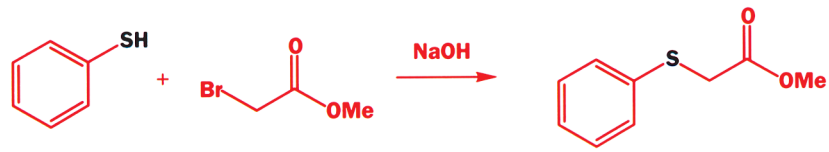
У серы есть *d*-орбитали, поэтому она может иметь степени окисления 2, 4 и 6 и координационные числа от 0 до 7. В табл. 46.3 приведены некоторые примеры соединений серы.

Таблица 46.3. Соединения серы

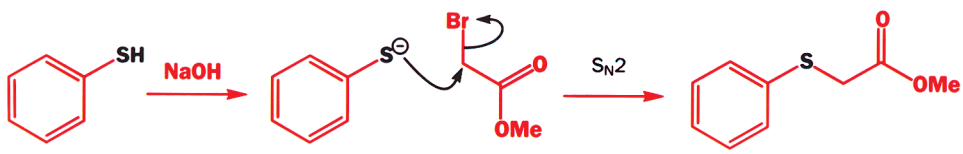
Степень окисления	S(II)			S(IV)		S(VI)		
Координационное число	0	1	2	3	4	4	6	7
Пример	S^{2-}	RS^-	R_2S	$R_2S{=}O$	SF_4	R_2SO_2	SF_6	SF_7^-

Сера – очень универсальный элемент

Благодаря наличию таких разных степеней окисления сера иногда проявляет удивительное разнообразие в поведении. Обычные соединения S(II) – хорошие нуклеофилы, как мы и могли бы предположить, зная, что неподеленные пары электронов на $3sp^3$-орбиталях ($2sp^3$ у кислорода) обладают высокой энергией. Смесь тиола (RSH, серосодержащий аналог спирта) и NaOH реагирует с алкилгалогенидом, при нуклеофильной атаке RS^- образуется только сульфид.



Тиолы (RSH) обладают более выраженными кислотными свойствами, чем спирты, так что на первой стадии происходит быстрое отщепление протона от тиола гидроксид-ионом. Затем тиолат-анион проводит очень эффективное S_N2 замещение в алкилбромиде, в результате чего образуется сульфид.

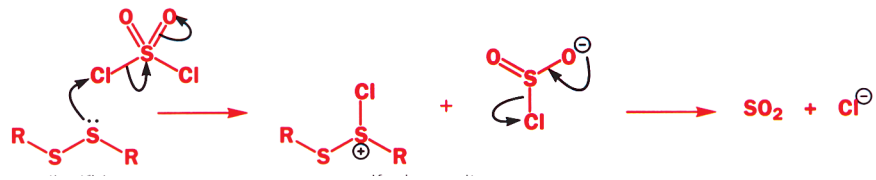


Заметьте, что тиолат-анион не атакует карбонильную группу. Маленькие основные окси-анионы имеют большую плотность заряда и низкие энергии заполненных орбиталей, поэтому они являются «жесткими» нуклеофилами, которые предпочитают атаковать протоны и карбонильные группы. Большие, менее основные тиолат-анионы имеют высокую энергию заполненных орбиталей и являются «мягкими» нуклеофилами. Они предпочитают атаковать насыщенные атомы углерода. Тиолы и тиолаты – примеры хороших «мягких» нуклеофилов.

- **Тиолы (RSH) – более сильные кислоты, чем спирты (ROH), но соединения серы – лучшие нуклеофилы по отношению к насыщенным углеродным атомам, чем соединения кислорода (S_N2).**

Тиолы и тиолаты также являются хорошими «мягкими» электрофилами. Сульфенилхлориды (RSCl) легко получаются из дисульфидов (RS–SR) и сульфурилхлорида (SO_2Cl_2). В состав этого хлорида S(VI) входят электрофильные атомы хлора. Атом серы атакуется нуклеофильным дисульфидом с образованием двух молекул RSCl и газообразного SO_2. Сначала рассмотрим нуклеофильную атаку, осуществляемую одним из атомов серы дисульфида.

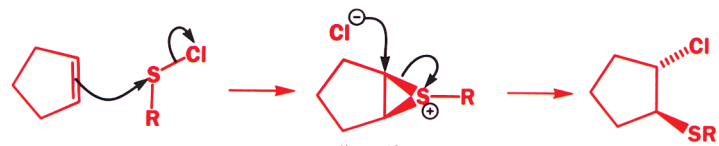
сульфурилхлорид



дисульфид сульфониевая соль

Интермедиат представляет собой катион трехкоординированной серы – сульфониевой соли. Затем хлорид-ион атакует другой атом серы этого интермедиата, в результате чего получаются две молекулы RSCl. Каждый атом серы исходного дисульфида образует связь S–Cl. Один атом серы является нуклеофилом по отношению к хлору, а другой – электрофилом.

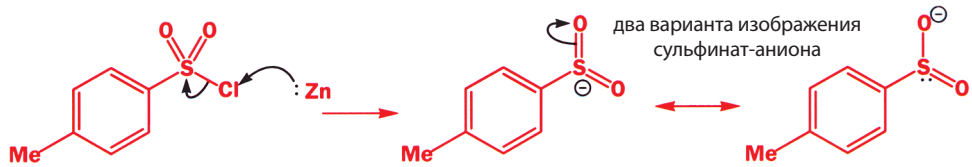
Продукт этой реакции – сульфенилхлорид – также выступает как хороший мягкий электрофил по отношению к атомам углерода, особенно в алкенах. Реакция с алкенами очень похожа на реакцию бромирования, только вместо бромониевого иона (см. гл. 20, т. 2) в качестве интермедиата образуется трехчленный циклический сульфониевый ион. Эта реакция стереоспецифична и протекает как *анти*-присоединение по двойной связи.



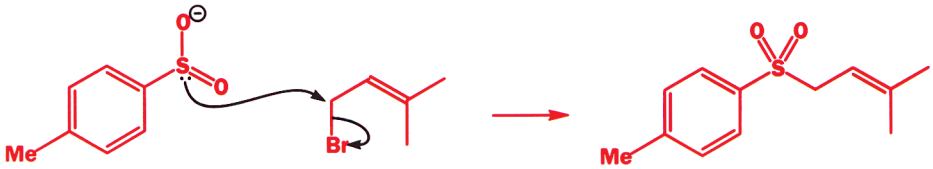
циклическая сульфониевая соль

Сера в степени окисления **S(II) – хороший нуклеофил и хороший электрофил**. Это также верно для более высоких степеней окисления, хотя по мере того как увеличивается положительный заряд на сере, соединения становятся более «жесткими» электрофилами. Мы уже упоминали в этой и предыдущих главах тозилхлорид (*n*-толуолсульфохлорид) как электрофил по отношению к алкоксид-ионам.

Кажется сомнительным, что при высоких степенях окисления сера также может быть хорошим нуклеофилом, но давайте рассмотрим результат реакции TsCl с металлическим цинком. Цинк отдает два электрона и переводит это соединение в анион. Этот анион можно изобразить двумя способами.



Удивительно, но этот анион также является хорошим «мягким» нуклеофилом и атакует насыщенный атом углерода атомом серы. В этом случае атака идет по менее замещенному концу аллилбромида с образованием аллилсульфона, который мы будем использовать позже.



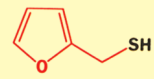
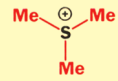
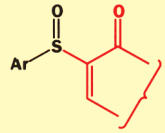
сульфинат-анион аллилгалогенид аллилсульфон

• Соединения серы являются хорошими нуклеофилами и хорошими электрофилами.

В данной главе будут даны и другие примеры универсальности серы. Вы увидите, как она принимает активное участие в перегруппировках от простой катионной до сигматропной, каким образом ее можно удалить из органического соединения (и окислительным, и восстановительным путем) и как она стабилизирует соседние карбанионные и карбокатионные центры. Стабилизация анионов – это первая главная часть данной главы.

Серосодержащие функциональные группы

Мы уже встречали ряд серосодержащих функциональных групп и теперь полезно составить их список.

Название	Структура	Свойства	Пример	Примечание
Тиол (или меркаптан)	RSH	Сильный запах, обычно неприятный, но иногда восхитительный		Запах и вкус кофе
Тиолат-анион Дисульфид Сульфенилхлорид	RS^- RS–SR RS–Cl	Хороший «мягкий» нуклеофил Поперечная сшивка в белках Хороший «мягкий» электрофил		
Сульфид (или тиоэфир)	R–S–R	Молекулярная сшивка		Запах и вкус ананаса
Сульфониевая соль	R_3S^+	Важные реагенты		Илид, используемый для эпоксидирования
Сульфоксид	$R_2S{=}O$ или $R_2S^+–O^-$	Много реакций; может быть хиральным		Хиральные акцепторы Михаэля
Сульфон Сульфоновая кислота Сульфохлорид	R_2SO_2 RSO_2OH RSO_2CL	Группа, стабилизирующая анионы Сильные кислоты Создает хорошие уходящие группы в спиртах		

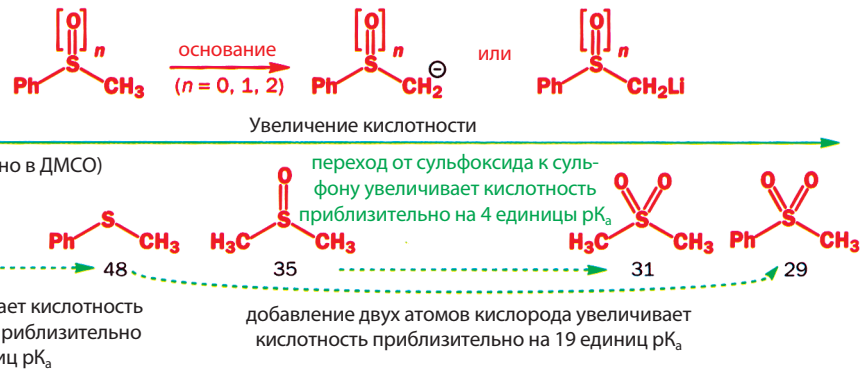
Анионы, стабилизированные серой

В данной главе мы рассмотрим некоторые примеры из этой области химии сероорганических соединений. Мы начнем со стабилизации анионов серой, и эта тема пройдет через всю главу. Сначала рассмотрим сульфиды, сульфоксиды и сульфоны. На внешней электронной оболочке у серы находится шесть

электронов. Следовательно, в сульфиде у атома серы есть две неподеленные пары электронов. В сульфоксиде одна из этих неподеленных пар участвует в образовании связи с кислородом – сульфоксиды могут изображаться как минимум двумя структурными формулами. Атом серы в сульфоне использует обе неподеленные пары электронов для связывания с кислородом, обычно его изображают с двумя двойными связями.

метилфенилсульфид | метилфенилсульфоксид | метилфенилсульфон

Обработка любого их этих соединений сильным основанием приводит к аниону (или литиевому производному, если используется BuLi), несущему отрицательный заряд на атоме углерода метиленовой группы. Как же сера стабилизирует анион? Этот вопрос был предметом долгих споров, но сейчас нет возможности вдаваться во все детали. Здесь играют роль по крайней мере два фактора. Первый следует из величин pK_a протонов, находящихся рядом с сульфоновой, сульфоксидной и сульфидной функциональными группами.

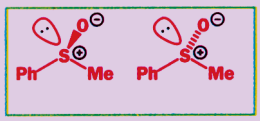


Ясно, что наличие атомов кислорода важно: лучшим стабилизатором анионов является сульфон, затем сульфоксид и, наконец, сульфид. Можно сравнить депротонирование сульфона и депротонирование кетона с образованием енолята (гл. 21, т. 2). Еноляты имеют плоскую структуру, и анионный центр преимущественно локализован на атоме кислорода. Карбанионы, стабилизированные сульфоном, имеют два атома кислорода. Вероятно, анионный центр является плоским, и отрицательный заряд находится на *p*-орбитали между ними. Образованные из сульфонов карбанионы – плоские, тогда как карбанионы, образованные из сульфоксидов и сульфидов, по-видимому, являются пирамидальными (sp^3-гибридизация).

Наличие атомов кислорода не может быть единственной причиной стабильности анионов, находящихся рядом с серой, потому что сульфидная группа также делает соседний протон заметно более кислотным. Нет еди-

▸

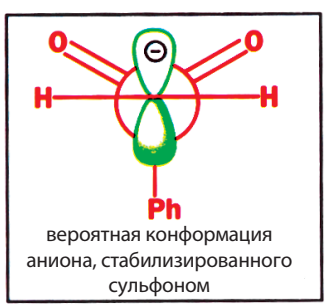
Сульфоксиды потенциально хиральны: тетраэдрический атом серы окружен четырьмя различными группами (**Ph, Me, O и неподеленная пара электронов**) и имеет устойчивую тетраэдрическую конфигурацию в отличие, скажем, от тетраэдрического азота в амине. Мы еще вернемся к хиральности сульфоксидов в этой главе.



энантиомеры хирального сульфоксида

▪

Если вы хотите узнать больше об элегантных экспериментах, которые были проведены для выяснения структуры сульфонил-анионов, см. Block E., Reaction of organosulfur compounds, Academic Press, New York, 1978.

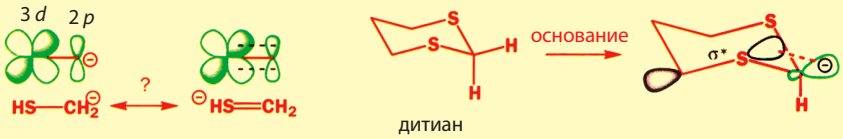


вероятная конформация аниона, стабилизированного сульфоном

ного мнения, почему это так, но обычное объяснение состоит в том, что поляризация 3*s*-и 3*p*-электронов серы, которые сильнее делокализованы и, следовательно, более поляризуемы, чем 2*s*-и 2*p*-электроны кислорода, дает вклад в стабилизацию.

Анион, стабилизированный соседним атомом серы

Долгое время считалось, что делокализация на вакантные 3*d*-орбитали серы обеспечивает необходимую стабилизацию, но теоретические работы последних 20 лет дают основание считать, что причина не в этом. Например, расчеты *ab initio* показывают, что длина связи C–S в $–CH_2SH$ больше, чем в CH_3SH. Если бы делокализация на 3*d*-орбитали серы имела место, наблюдался бы противоположный эффект. Делокализация уменьшает длину связи, придавая ей характер частично двойной связи. Более вероятно, что дополнительным фактором является делокализация на σ^*-орбиталь связи C–S по другую сторону атома серы – экваториальный протон в дитиане (о дитиане см. с. 439) более кислый, чем аксиальный, и экваториальный анион более стабилен, так как в нем возможна делокализация на σ^*-орбиталь связи C–S.

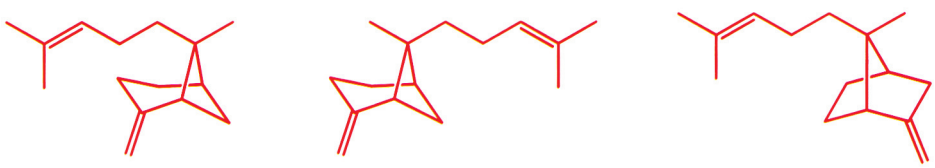


дитиан

Анионы, стабилизированные сульфоном, в синтезе

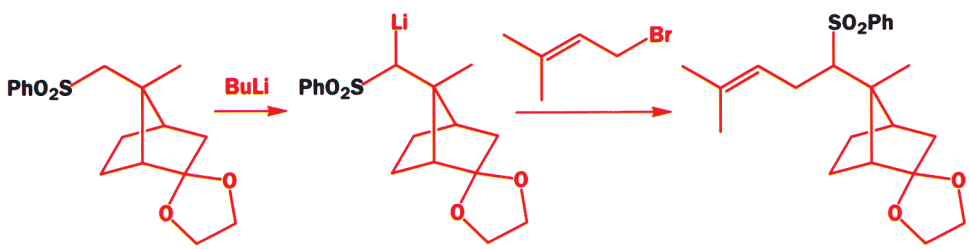
Терпен сесквифенчен входит в состав масла корня индийской валерианы. Когда в 1963 г. он был впервые обнаружен, для него была предложена структура A, напоминающая бергамотен, составную часть масла бергамота (запах чая Earl Grey).

Предложенные структуры природного вещества сесквифенчена



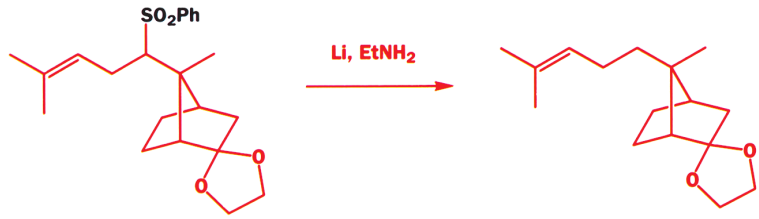
Структура A Структура B Структура C

Соединение A было синтезировано в 1969 г., но оно оказалось отличным от сесквифенчена. Тогда была предложена структура B, которая была синтезирована в 1971 г., но и это соединение также отличалось по свойствам от природного сесквифенчена! Предложили третью структуру – C, которая была синтезирована из бициклического сульфона.



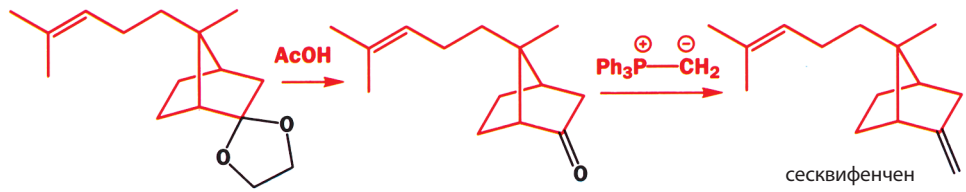
Бициклическая часть этой структуры была получена из норборнадиена в несколько стадий. Депротонирование сульфона дает нуклеофил, который можно проалкилировать изопренилбромидом. Это удобный метод присоединения дополнительных пяти атомов, необходимых для получения целевой

структуры. Затем нужно было удалить сульфоновую группу. Для этого существует ряд способов. Химики выбрали восстановление по Бёрчу в $EtNH_2$ вместо жидкого аммиака. Они, должно быть, также пробовали гидрогенолиз никелем Ренея (см. т. 2, с. 228) или восстановление амальгамой натрия, как в олефинировании по Джулиа (т. 2, с. 461; использование амальгамы алюминия в этих целях см. с. 455).



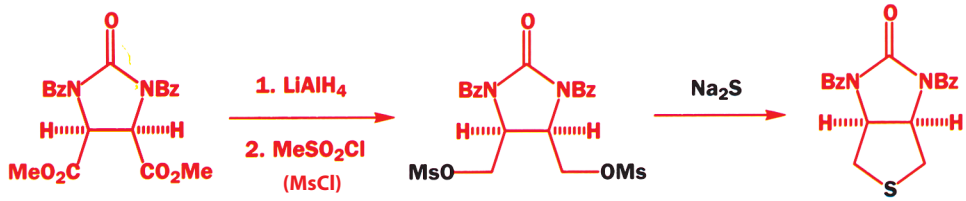
► Конечно, при современных спектроскопических методах редко возникает необходимость синтезировать соединение для подтверждения его структуры. Однако ошибки по-прежнему встречаются, и только тогда, когда соединение синтезировано, удается обнаружить ошибку.

Экзоциклическая двойная связь была введена реакцией Виттига после снятия защиты карбонильной группы кетона (водная уксусная кислота снимает диоксолановую защитную группу). Продукт имел все характеристики природного сесквифенчена, что и подтвердило настоящую структуру этого соединения.

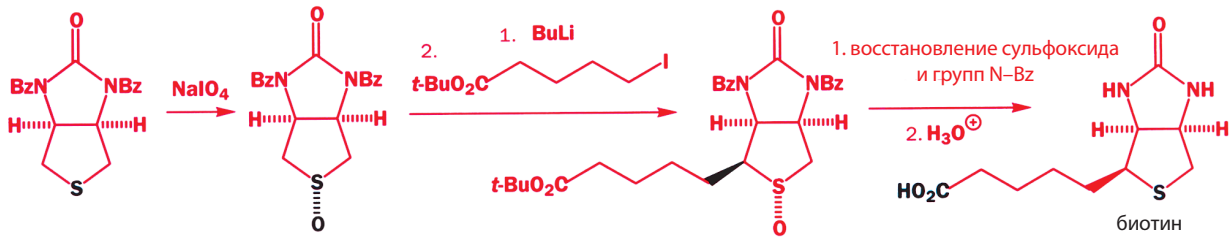


Анионы, стабилизированные сульфоксидом, в синтезе

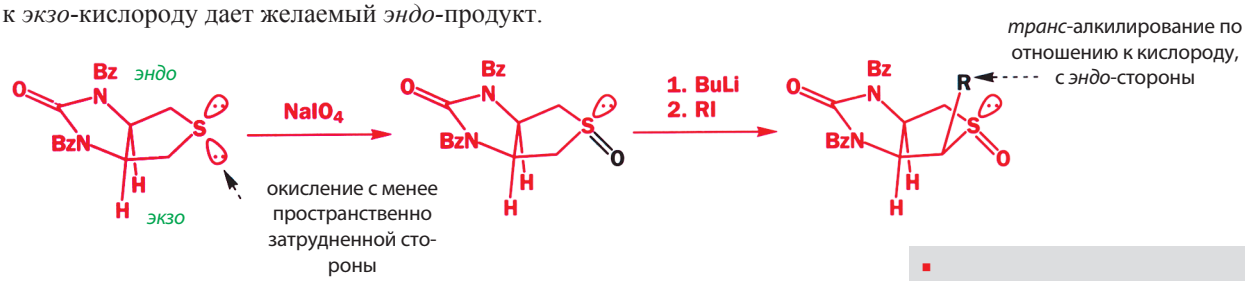
Алкилирование сульфоксида – ключевая стадия в синтезе важного витамина биотина. Молекула биотина состоит из пятичленного гетероциклического сульфида, конденсированного со вторым пятичленным кольцом. Этот бициклический скелет легко получается из обычного симметричного сложного эфира. Ключевая стадия –двойная S_N2-реакция по первичным атомам углерода.



На следующей стадии необходимо было ввести алкильную цепь, что достигалось следующим образом. Сначала сульфид был окислен в сульфоксид с помощью периодата натрия. Затем сульфоксид депротонировали *n*-BuLi и алкилировали алкилиодидом, содержащим защищенную карбоксильную группу в виде *трет*-бутилового эфира. Восстановление сульфоксида и гидролиз до свободной кислоты дали биотин.

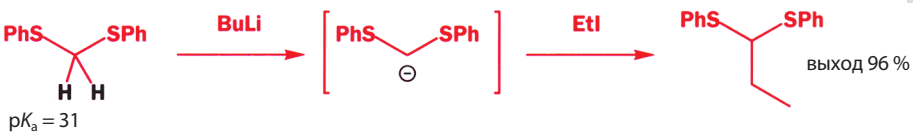


В этом синтезе есть немного стереохимии. Алкильная цепь в биотине рядом с атомом серы расположена с более стерически затрудненной *эндо*-стороны молекулы, и любой успешный синтез должен учитывать эту конкретную особенность. Здесь химики решили использовать тот факт, что алкилирование циклических сульфоксидов приводит к продукту с *транс*-расположением новой алкильной группой и атома кислорода сульфоксида. Как и ожидалось, окисление сульфида протекает быстрее с *экзо*-стороны, приводя к соотношению *экзо*:*эндо* сульфоксидов, равному 8:1. *транс*-Алкилирование по отношению к *экзо*-кислороду дает желаемый *эндо*-продукт.



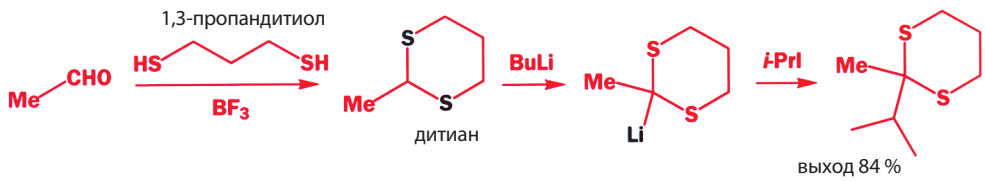
Тиоацетали

Хотя депротонирование сульфидов возможно, протоны, находящиеся между *двумя* атомами серы, гораздо более кислые, поэтому алкилирование тиоацеталей протекает очень легко.

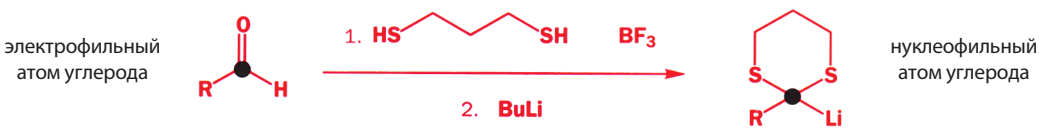


$pK_a = 31$

В общем, тиоацетали можно получать так же, как «нормальные» (кислородные) ацетали обработкой альдегида или кетона тиолом в присутствии кислотного катализатора. Кислоты Льюиса, такие как BF_3, используются чаще, чем протонные кислоты. Наиболее легко доступны, наиболее стабильны к гидролизу и наиболее реакционноспособны по отношению к алкилированию циклические тиоацетали – производные 1,3-пропандитиола – называемые **дитианами**.

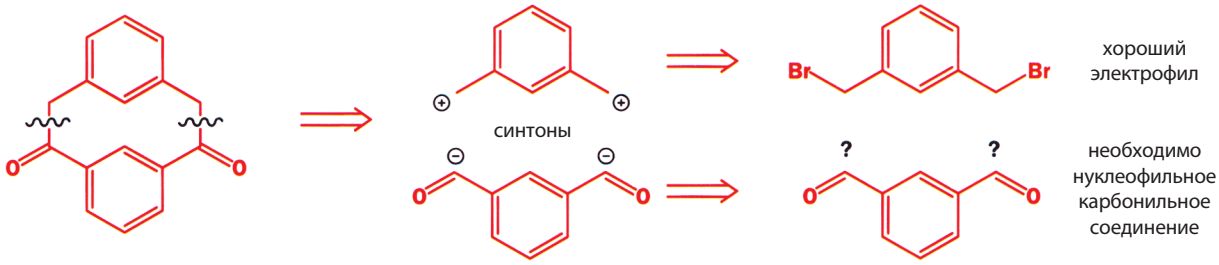


Дитианы – исключительно важные соединения в органическом синтезе, так как *при переходе от кетона к тиоацеталю происходит обращение полярности на функционализированном атоме углерода*. Атом углерода C=O в альдегидах, как вы хорошо знаете, электрофилен, а тот же атом углерода в дитиоацетале (точнее, в анионе после депротонирования) нуклеофилен.

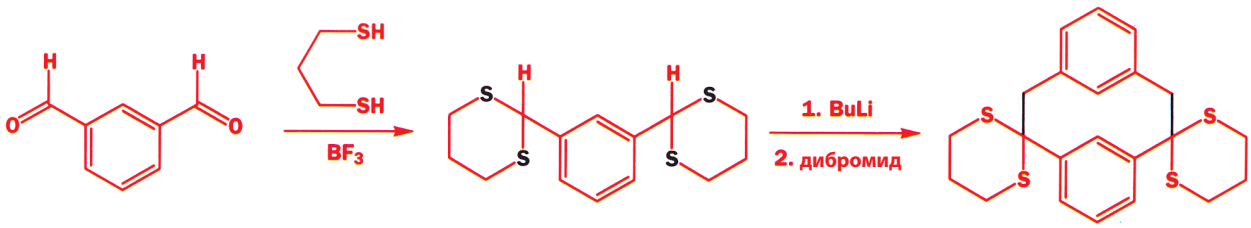


В гл. 33 (т. 2) мы обсуждали пути, по которым циклические соединения реагируют стереоселективно; стереохимия окисления этого сульфида очевидна из приведенных там примеров.

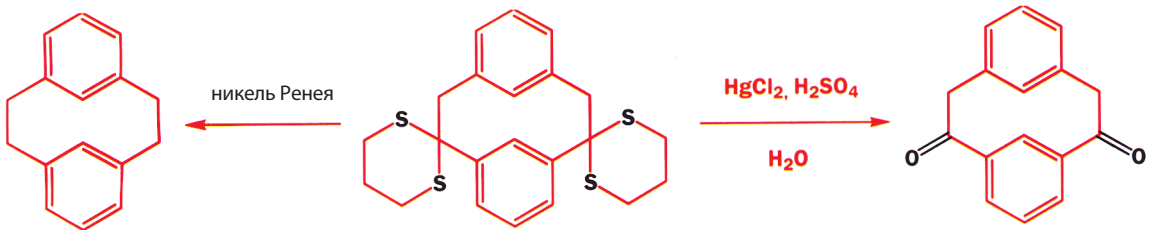
Это случай обращения полярности, т. е. переполяризации (концепция, которая встречалась в гл. 30, т. 2), и дитианы входят в число наиболее важных реагентов с обращением полярности. Например, химики хотели синтезировать приведенное ниже соединение (метациклофан) для изучения потенциально независимого вращения двух бензольных колец, которое должно быть затруднено в таком маленьком цикле. Идеальным способом было бы присоединение электрофильных бензилбромидов по нуклеофильным карбонильным группам, если это было бы возможно.



Дибромид и диальдегид – оба доступные соединения. В действительности хотелось, чтобы с дибромидом реагировал нуклеофильный эквивалент диальдегида. Для этого был синтезирован дитиоацеталь.

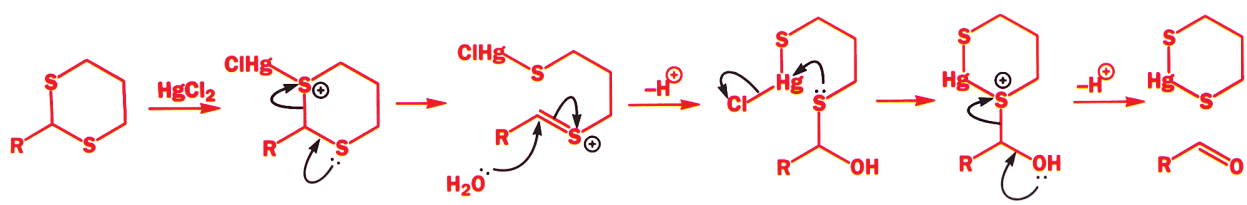


После алкилирования дитианы можно гидролизовать обратно до карбонильного соединения. Кроме того, гидрирование с помощью никеля Ренея заменяет тиоацеталь на CH_2-группу с образованием незамещенного циклофана.



Оба этих превращения нуждаются в комментариях. Дитианы более стабильны, чем ацетали, поэтому требуется применение соединений ртути для их гидролиза. Ртуть(II) образует с сульфидами прочные координационные комплексы и катализирует эту реакцию как кислота Льюиса, селективная по отношению к сере.

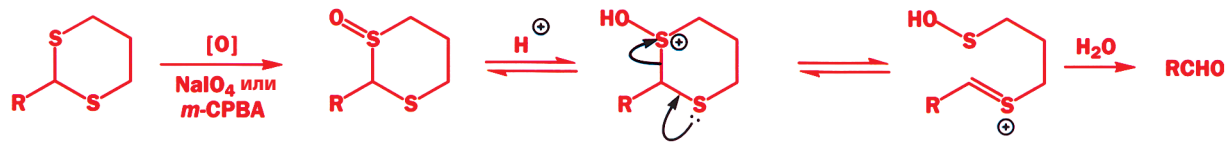
▪ Тиолы также известны под названием **меркаптаны** из-за их склонности к «захвату ртути».



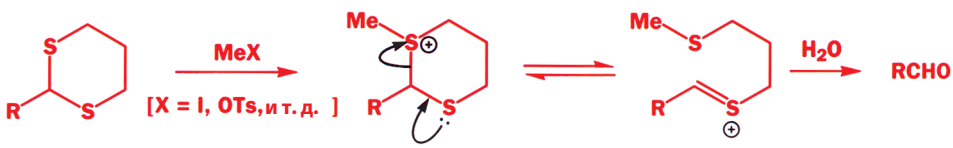
Имеются две причины, по которым простой кислотно-катализируемый гидролиз ацеталей обычно не идет в случае тиоацеталей. Сера менее основна, чем кислород, так что концентрация протонированной формы мала при данном pH. Неподеленные пары 3*p*-электронов атома серы в меньшей степени способны образовывать стабильную π-связь с углеродом по сравнению с неподеленными парами 2*p*-электронов атома кислорода.

- **Соединения серы менее основны, чем соединения кислорода. Соединения со связями C=S менее устойчивы, чем аналоги со связями C=O.**

Наиболее очевидное решение этой проблемы – найти для серы более подходящий электрофил, чем протон. Ртуть – Hg(II)– один из таких электрофилов. Другой путь состоит в окислении серы в сульфоксид – процесс, который невозможен для атомов кислорода обычного ацеталя. В этом случае протонирование будет происходить по более основному атому кислорода сульфоксида и концентрация ключевого интермедиата возрастет.



Третий путь заключается в метилировании по атому серы. Это возможно, так как сера в отличие от кислорода является хорошим нуклеофилом по отношению к насыщенному атому углерода. Сульфониевые соли можно разложить таким же образом для получения свободного альдегида. Существует еще много методов гидролиза дитиоацеталей. Их число может вызвать у вас подозрение, что ни один из них не является хорошим. Вероятно, наилучшим будет метод с использованием Hg(II), однако не каждый захочет использовать стехиометрические количества токсичной ртути!

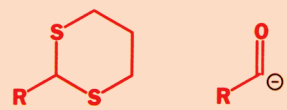


Гидрирование связи C–S в сульфидах и тиоацеталях часто осуществляют с помощью **никеля Ренея**. Это скелетная форма никеля, которая образуется при растворении алюминия из порошкообразного никель-алюминиевого сплава действием щелочи. Его можно использовать как катализатор гидри-

рования газообразным водородом или как реагент, так как он часто содержит достаточное для восстановления количество адсорбированного водорода, выделившегося в реакции алюминия со щелочью. Тиоацеталирование с последующим восстановлением никелем Ренея – полезный метод замены группы C=O на CH_2.

• Дитианы – d^1-реагенты (эквиваленты ацил-аниона)

Последовательность, в которой карбонильная группа была превращена в производное серы, алкилирована электрофилом и затем регенерирована, является **нуклеофильным ацилированием**. Эти нуклеофильные эквиваленты карбонильных соединений известны как **эквиваленты ацил-аниона**. В терминах ретросинтетического анализа (гл. 30) они называются d^1-реагентами, соответствующими синтону ацил-аниона.



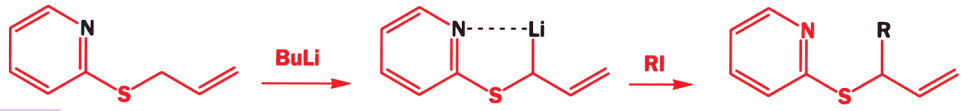
дитиан d^1-синтон

Аллилсульфиды

Аллилсульфиды относятся к числу наиболее легко депротонируемых и легко алкилируемых соединений серы из-за эффекта сопряжения в аллильной группе и уступают в этом отношении только тиоацеталям. Тем не менее сама делокализация, которая облегчает образование аниона, означает, что анион часто реагирует нерегиоселективно. Например, литиированный фенилаллилсульфид реагирует с гексилиодидом, давая региоизомеры в соотношении 3:1.

аллил-анион, стабилизированный серой — выход 69 % — выход 24 %

В то же время 2-пиридилаллилсульфид дает только один региоизомер в реакциях алкилирования. Здесь имеет смысл изобразить аллил-анион как соединение со связью C–Li.

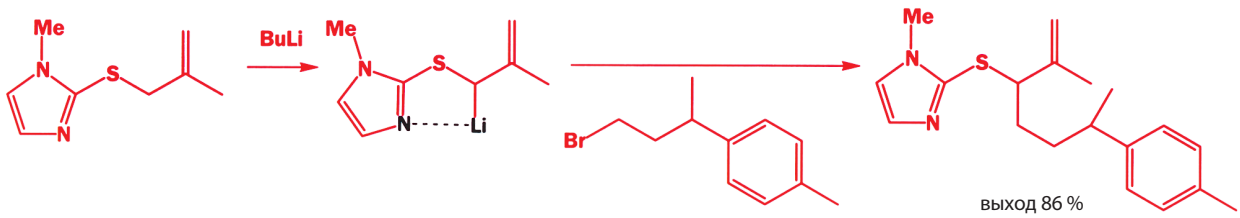


>99:1 этого региоизомера

► Стабилизированный серой аллил-анион в предыдущей реакции, вероятно, представляет собой смесь литийорганических соединений в неизвестном соотношении, поэтому его изображение в виде аниона позволяет обойти эту проблему.

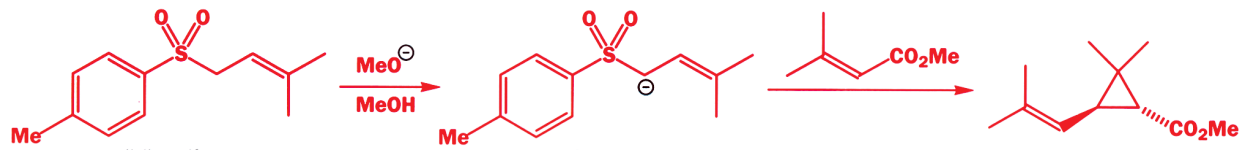
То же справедливо и для ряда других аллильных соединений серы, в которых имеется гетероатом, способный координировать катион лития. Координация способствует реакции по атому углерода рядом с серой. Это означает, что алкилирование аллилсульфидов можно провести региоселективно. Важность этого, вероятно, для вас пока неочевидна. На с. 457 мы рассмотрим синтез

природного соединения нуцифераля, в котором этот принцип используется. В этом синтезе ключевой стадией будет алкилирование аллилсульфида, приводящее с выходом 86 % к продукту, в котором алкильная группа находится рядом с серой.



выход 86 %

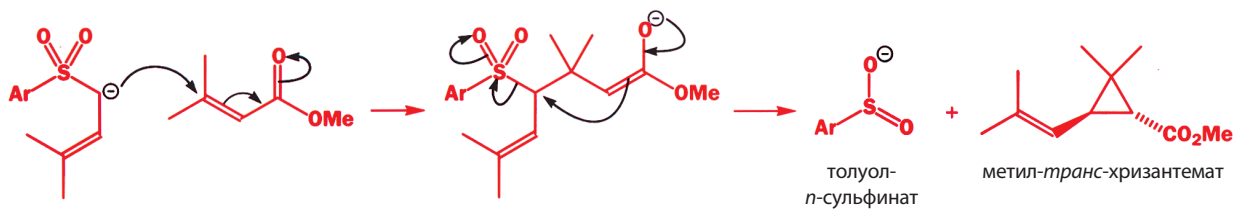
Если в группе, стабилизирующей анион, сера находится в более высокой степени окисления, то обычно нет необходимости обеспечивать хелатирование для гарантии реакции рядом с серой. Аллилсульфон, синтез которого описан на с. 434–435, реагирует таким же образом с ненасыщенным сложным эфиром с образованием циклопропана. Заметьте, насколько более слабое основание (MeO^-) можно в этом случае применять, так как анион (это анион, если противоионом является Na^+ или K^+) стабилизируется сульфоном и алкеном.



аллилсульфон анион аллилсульфона метил-*транс*-хризантемат

Первая стадия представляет собой сопряженное присоединение хорошо стабилизированного аниона. Промежуточный енолят затем замыкается в трехчленный цикл предпочтительной нуклеофильной атакой по аллильному атому углерода. Уходящая группа – сульфинат-анион. Стереохимия следует из более предпочтительного расположения в переходном состоянии при замыкании этого цикла. В качестве продукта реакции образуется метиловый эфир важной хризантемовой кислоты, встречающейся в природных пиретроидных инсектицидах.

■ В гл. 10 и 23 мы установили, что более стабильные нуклеофилы и, следовательно, более обратимые реакции способствуют сопряженному присоединению.



толуол-*п*-сульфинат метил-*транс*-хризантемат

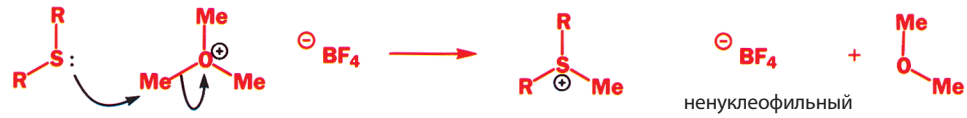
В следующем разделе мы рассмотрим и другие реакции этого типа, где сера играет две роли: стабилизирует анион и является уходящей группой.

Сульфониевые соли

Сульфиды являются нуклеофилами, даже когда они не депротонированы, – атом серы способен атаковать алкилгалогениды с образованием сульфониевой соли. Это может показаться странным при сравнении сульфидов с простыми эфирами. Но это, конечно, уже знакомо нам по аминам, и вы видели, что фосфониевые соли образуются так же (гл. 14, т. 1 и гл. 31, т. 2).

Это равновесная реакция, поэтому при получении сульфониевых солей из малореакционноспособных сульфидов (например, стерически затрудненных) необходимо использовать более сильный алкилирующий агент с ненуклеофильным противоионом, например фтороборат триметилоксония ($Me_3O^+BF_4^-$), известный также под названием соль Меервейна. Атом серы снимает с O^+ метильную группу, но обратного процесса не происходит, так как анион BF_4^- не является нуклеофилом.

▪ Тот же самый принцип был использован при выделении стабильных карбокатионов, описанном в гл. 17.



Диметиловый эфир не только слабый нуклеофил; он представляет собой газ и улетает из реакционной смеси. Тот же подход используется при получении сульфидов из других сульфидов. Учитывая все это, а также расположение этой реакции в разделе, посвященном сульфониевым солям, вы сумеете предложить механизм и объяснить, почему эта реакция протекает.

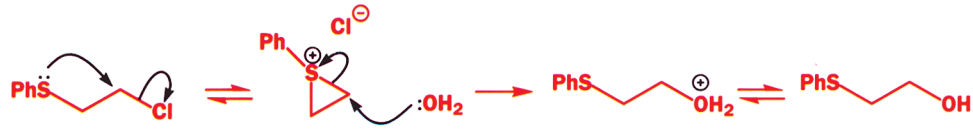
Наиболее важные моменты в химии сульфониевых солей следующие.

1. Сульфониевые соли являются электрофилами: при нуклеофильном замещении уходящей группой будет нейтральный сульфид.
2. Сульфониевые соли можно депротонировать с образованием сульфониевых илидов (илидов серы).

Сульфониевые соли как электрофилы

В первую мировую войну иприт, или «горчичный газ», применялся как химическое оружие. Он обладает кожно-нарывным действием и сильно раздражает дыхательные пути. Его активность по отношению к тканям человека связана с приведенными ниже наблюдениями и служит ужасным доказательством сильных электрофильных свойств сульфониевых ионов.

В обоих случаях внутримолекулярное замещение хлора как уходящей группы атомом серы – или, как мы это должны назвать, **нуклеофильное содействие соседнего атома серы (**см. гл. 37) – приводит к трехчленному циклическому сульфониевому иону в качестве интермедиата (**эписульфониевый** или **тииранивый ион**). Нуклеофильная атака на этот электрофильный сульфониевый ион водой или структурными белками кожи протекает очень быстро. Конечно, иприт может реагировать таким образом дважды. В следующем разделе вы найдете и другие примеры реакций, в которых промежуточный сульфониевый ион действует как электрофил.

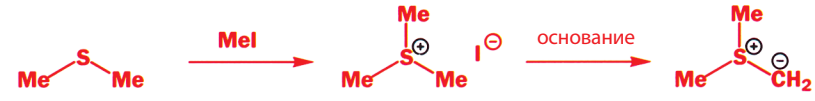


участие серы промежуточный сульфониевый ион

Сульфониевые илиды

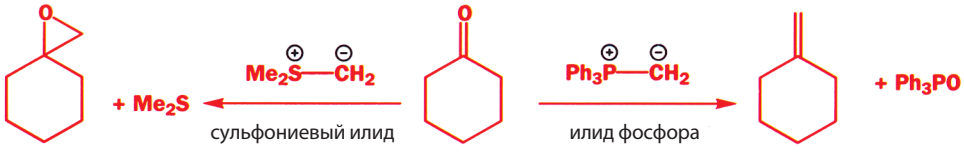
Положительный заряд, локализованный на атоме серы, делает атом водорода, соседний с серой в сульфониевой соли, значительно более кислотным, чем в сульфиде, поэтому сульфониевые соли можно депротонировать с образованием **сульфониевых илидов** (илидов серы).

Напоминание. **Илид** – это соединение, в котором положительный и отрицательный заряды располагаются на соседних атомах.



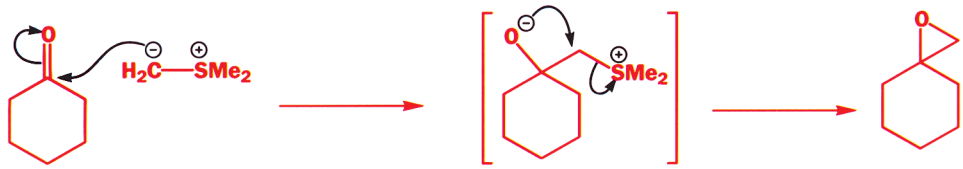
диметилсульфид сульфониевая соль сульфониевый илид

В гл. 31 мы обсуждали реакцию Виттига илидов фосфора с карбонильными соединениями. Сульфониевые илиды тоже реагируют с карбонильными соединениями, но по-другому. Сравните эти две реакции:



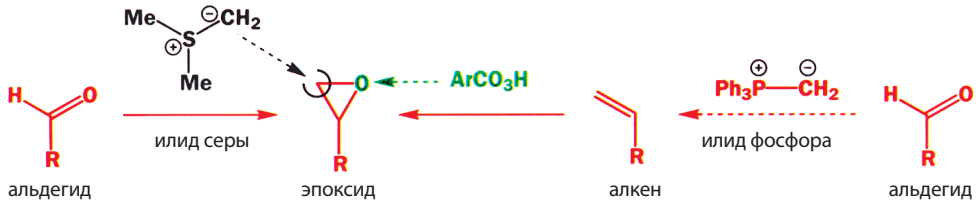
выход 74 % сульфониевый илид илид фосфора выход 86 %

Илиды фосфора образуют алкены, тогда как сульфониевые илиды дают эпоксиды. В чем же дело? Движущей силой реакции Виттига является образование прочной связи P=O – эта же сила в случае серосодержащих аналогов гораздо меньше (энергия связи P=O в Ph_3PO составляет 529 кДж/моль, а энергия связи S=O в Ph_2SO равна 367 кДж/моль). Первая стадия в обеих реакциях одинакова: карбанион илида атакует карбонильную группу в реакции нуклеофильного присоединения. Интермедиат в реакции Виттига циклизуется в четырехчленное кольцо, чего не происходит в случае илидов серы. Вместо этого он разлагается при внутримолекулярном нуклеофильном замещении Me_2S окси-анионом.

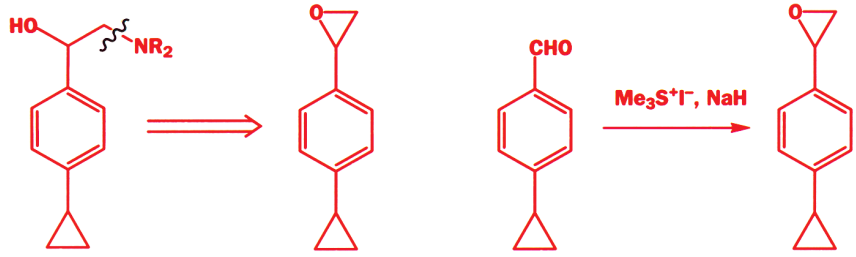


интермедиат

Мы можем сравнить сульфониевые илиды с карбеноидами, рассмотренными с гл. 40: и те и другие имеют нуклеофильный атом углерода, связанный с уходящей группой, и образуют трехчленный цикл внедрением по π-связям. Следовательно, сульфониевые илиды полезны для получения эпоксидов из альдегидов или кетонов. Другие пути получения эпоксидов, уже встречавшиеся вам (гл. 20, т. 2 и гл. 45), начинались с алкенов, которые можно синтезировать с помощью илидов фосфора.

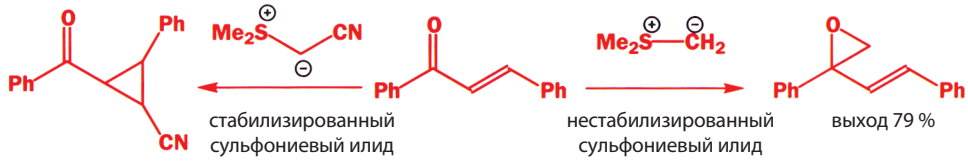


Простейший путь к некоторым потенциальным β-блокаторам лежит через эпоксид. Химики, работавшие над их синтезом, решили, что раз 4-циклопропилбензальдегид более доступен, чем 4-циклопропилстирол, они будут использовать альдегид в качестве исходного вещества и получат эпоксид из сульфониевого илида в одну стадию.



▪ Когда мы говорим об илидах серы или фосфора, термин «стабилизированный» относится к стабилизации карбаниона, как объяснялось в гл. 31 (т. 2).

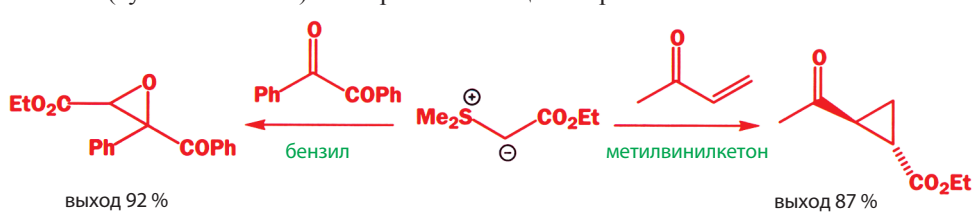
В гл. 31 (т. 2) мы разделили илиды фосфора на две категории – стабилизированные и нестабилизированные, – чтобы объяснить стереохимию реакций образования алкенов. Здесь есть определенное сходство: в случае сульфониевых илидов также необходимо подобное деление, чтобы объяснить разную региоселективность, проявляемую разными сульфониевыми илидами. Для начала приведем пример:



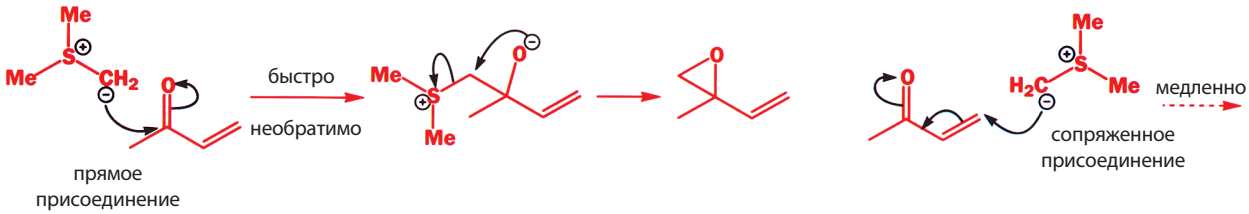
Стабилизированные сульфониевые илиды

▪ Сравните это эпоксидирование с реакцией Дарзана на с. 274–275.

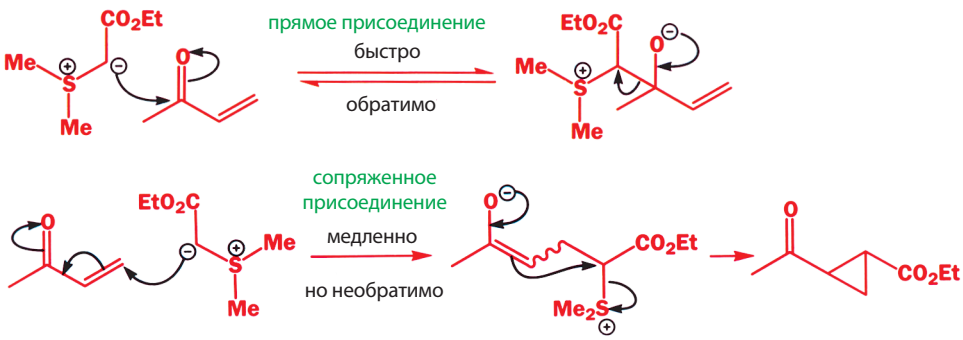
При переходе от обычного сульфониевого илида к илиду, который имеет заместитель, стабилизирующий анион, региоселективность реакции меняется. Нестабилизированные сульфониевые илиды образуют эпоксиды из α,β-непредельных карбонильных соединений, тогда как стабилизированные илиды дают циклопропаны. В отсутствие двойной связи оба типа илидов образуют эпоксиды: например, стабилизированный карбоксилатом илид реагирует с бензилом с образованием эпоксида, а с метилвинилкетоном (бут-3-ен-2-оном) – с образованием циклопропана.



Почему стабилизированный илид предпочитает реагировать по двойной связи? Чтобы понять это, рассмотрим сначала реакцию простого нестабилизированного илида с ненасыщенным кетоном. Енон имеет два электрофильных центра, но на основании сведений, приводившихся в гл. 10 (т. 1) и 23 (т. 2), в которых обсуждалась региоселективность атаки нуклеофила в подобных акцепторах Михаэля, можно полагать, что прямая 1,2-атака на кетон будет происходить быстрее. Эта стадия необратима, последующее замещение сульфидной уходящей группы алкоксид-ионом приводит к эпоксиду. Неважно, что циклопропановый продукт является более устойчивым, эпоксид образуется быстрее и, следовательно, это кинетически контролируемый продукт.



Со стабилизированным илидом прямое присоединение по карбонильной группе, вероятно, по-прежнему наиболее быстрый процесс. Но в этом случае исходные вещества достаточно стабильны, так что реакция обратима. Сульфониевый илид может элиминироваться, прежде чем сможет образоваться эпоксид. Тем временем некоторое количество илида присоединяется по 1,4-типу (по Михаэлю, сопряженно). 1,4-Присоединение, хотя и медленное, энергетически более выгодно, потому что образование новой связи C–C происходит за счет относительно слабой π-связи C=C, а не за счет относительно прочной π-связи C=O. Следовательно, оно необратимо. В конечном счете весь илид присоединяется по 1,4-типу, генерируя при этом енолят, который циклизуется с образованием циклопропана, являющегося термодинамическим продуктом. Это еще один классический пример кинетического и термодинамического контроля. Вы можете добавить его к списку примеров для запоминания, начатому в гл. 13 (т. 1).



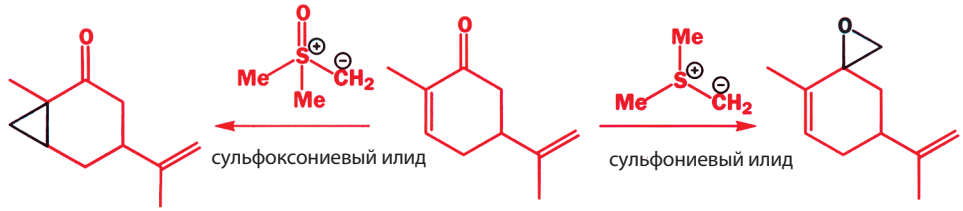
Сульфоксониевые илиды

Существует еще один важный класс стабилизированных илидов серы, устойчивость которых обусловлена не дополнительным стабилизирующим анион заместителем, а более сильным стабилизирующим эффектом самой серосодержащей группы. Это **сульфоксониевые илиды**, которые получают из диметилсульфоксида S_N2-замещением алкилгалогенидом. Заметьте, что атом серы является более сильным нуклеофилом, чем атом кислорода, несмотря на распределение заряда. Неподеленные пары электронов атома серы, имеющие высокую энергию, лучше участвуют в S_N2-замещении при насыщенном атоме углерода – реакции, которая очень слабо зависит от притяжения зарядов (гл. 17, т. 1).

диметилсульфоксид (ДМСО) сульфоксониевый илид

Сульфоксониевые илиды реагируют с ненасыщенными карбонильными соединениями так же, как стабилизированные илиды. Они образуют циклопропаны, а не эпоксиды. Ниже приведен пример, который иллюстрирует следствие из такой реакционной способности. В случае сульфоксониевого илида из ненасыщенного карбонильного соединения (в данном случае это терпен карвон) можно получать с высоким выходом либо эпоксид, либо циклопропан.

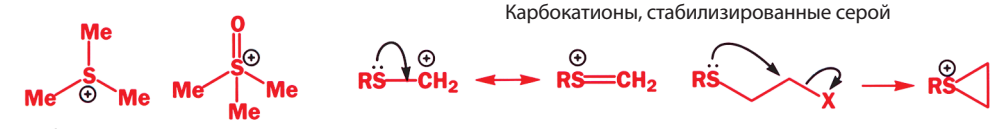
▪ Из схемы на с. 436 следует, что стабилизация аниона связана с числом атомов кислорода, находящихся у атома серы.



выход 81 % сульфоксониевый илид карвон сульфониевый илид выход 89 %

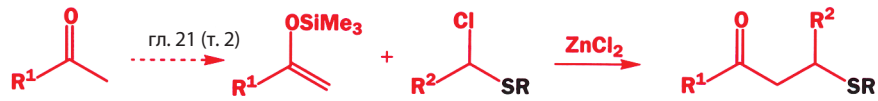
Катионы, стабилизированные серой

Мы уже несколько раз упоминали в этой главе о катионах, теперь мы соберем все данные вместе. Катионы, несущие положительный заряд на атоме серы, устойчивы, как вы уже видели на примерах сульфониевых и сульфоксониевых солей. Устойчивы также катионы, находящиеся на соседнем с серой атоме углерода, так как сера отдает свои неподеленные пары электронов для образования π-связи $C{=}S^+$. Катионы на следующем атоме углерода алкильной цепи тоже устойчивы, поскольку неподеленные пары электронов атома серы образуют σ-связь $C{-}S^+$ в трехчленном цикле.

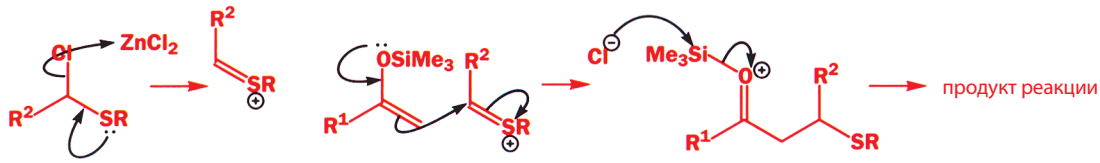


сульфониевый ион сульфоксониевый ион α-катион стабилизированный серой β-катион, стабилизированный серой

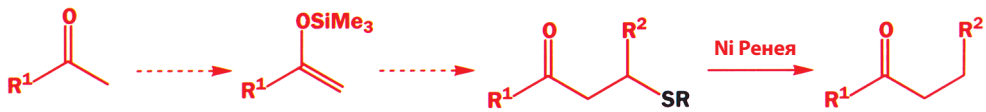
Можно возразить, что последние два примера по сути не относятся к *карбо*-катионам, и это правда. Тем не менее такие соединения можно использовать вместо карбокатионов, так как углерод в них является электрофильным центром. Поэтому их можно считать и модифицированными карбокатионами, и сульфониевыми ионами. Стабилизированные серой α-катионы просто получаются из α-хлорсульфидов и используются при алкилировании силиловых эфиров енолов.



В чем здесь дело? Силиловые эфиры енолов алкилируются только соединениями, способными образовывать карбокатионы в присутствии кислот Льюиса. Следовательно, механизм алкилирования включает в себя образование стабилизированного серой катиона.



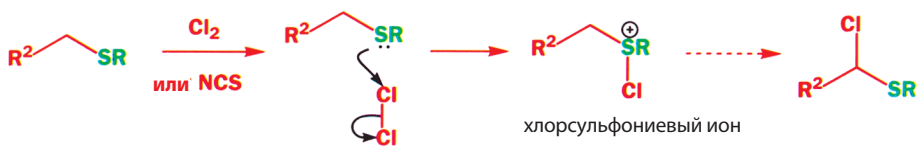
Сульфидную группу SR можно удалить из продукта реакции никелем Ренея, что приводит к образованию обычного кетона. Этот кетон, очевидно, получен алкилированием силилового эфира енола первичной алкильной группой R^2CH_2, что было бы невозможно без стабилизации катиона атомом серы.



Перегруппировка Пуммерера

Хотя стабилизация катионного центра сульфидной группой не так эффективна, как стабилизация простой эфирной группой (связь $C=S^+$ слабее, чем связь $C=O^+$), все же она достаточна для протекания реакции. Важное преимущество состоит также в том, что связь C–O нельзя восстановить столь простым реагентом. Остается один вопрос: как получить хлорсульфид? Примечательно, что он образуется из алкилгалогенида (R^2CH_2Cl), который нужно было бы использовать для прямого алкилирования, невозможного в отсутствие серы.

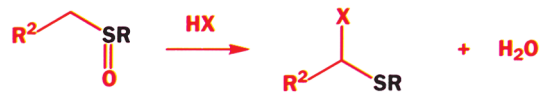
На первой стадии здесь происходит S_N2-замещение Cl^- под действием RS^-. На второй стадии хлорирование по сере приводит к образованию сульфониевой соли, поскольку, как вы уже знаете, сульфиды – хорошие мягкие нуклеофилы для галогенов. Затем происходит нечто особенное. Атом хлора переходит от атома серы к соседнему атому углерода – это **перегруппировка Пуммерера**.



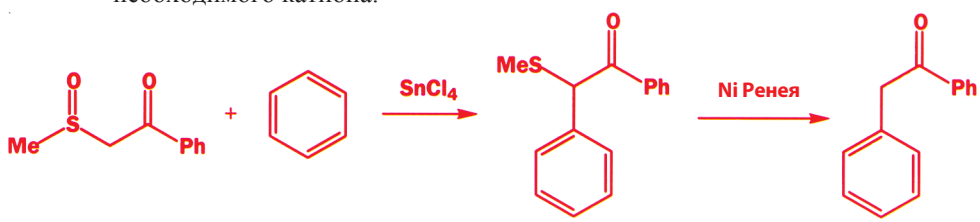
Сначала при потере протона образуется илид (вы это тоже знаете), а затем хлор уходит и образуется тот же катион, который мы использовали в реакции алкилирования. На этой стадии нуклеофилов, кроме хлорид-иона, больше нет, поэтому именно он присоединяется к атому углерода.

хлорсульфониевый ион — сульфониевый илид

Существует много вариантов перегруппировки Пуммерера, но все они состоят из одних и тех же стадий: уходящая группа отрывается от атома серы сульфониевого илида, при этом образуется катионный интермедиат, который захватывает нуклеофил α-атомом углерода. Часто исходным соединением является сульфоксид.

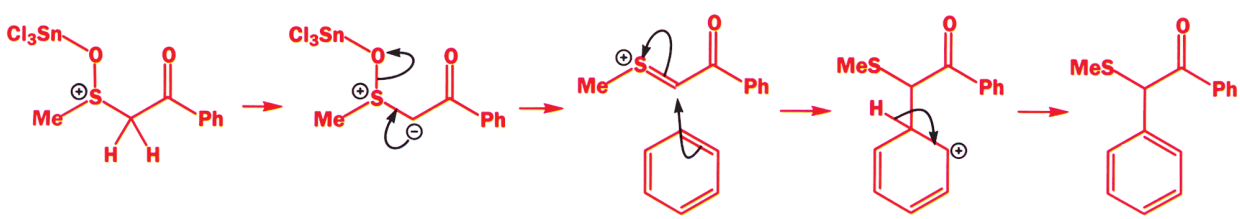


Обработка сульфоксида, который обычно содержит стабилизирующий анион заместитель для облегчения образования илида, кислотой Льюиса позволяет получать достаточно реакционноспособные катионы для взаимодействия с разными нуклеофилами, даже с ароматическими субстратами. Этот продукт является результатом электрофильного ароматического замещения (гл. 22, т. 2). После удаления серы никелем Ренея его можно превратить в кетон, который нельзя получить в отсутствие серы из-за нестабильности необходимого катиона.

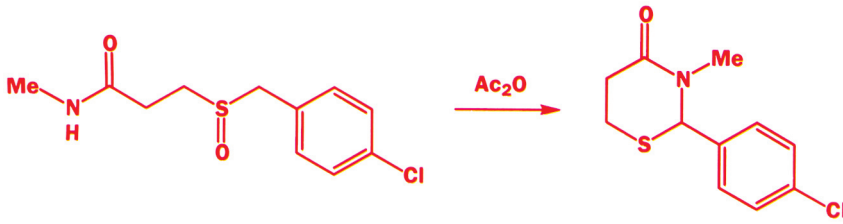


выход 100 %

Кислота Льюиса ($SnCl_4$) используется для удаления кислорода из сульфоксида, а наличие кетогруппы способствует образованию илида. Атом серы стабилизирует катион в достаточной степени, чтобы противодействовать дестабилизации кетоном. Кислота Льюиса необходима для того, чтобы была уверенность, что никакой нуклеофил не конкурирует с бензолом.



Чаще всего сульфоксид обрабатывают уксусным ангидридом, и катион захватывается внутренним нуклеофилом с образованием нового цикла. В приведенном далее примере атом азота амида является нуклеофилом. Механизм очень похож на механизм предыдущей реакции.



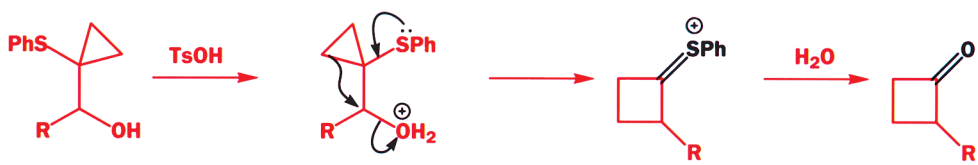
выход 71 %

β-Карбокатионы (трехчленные циклы), стабилизированные серой

Трехчленные циклические сульфониевые ионы, представляющие собой β-карбокатионы, часто встречаются в реакциях с нуклеофильным содействием. Мы это уже видели на примере действия горчичного газа. Почти любая структура сульфида с уходящей группой у β-углеродного атома приводит к участию серы как соседней группы и образованию трехчленного цикла. Продукт образуется при миграции группы PhS от одного атома углерода к другому (гл. 37).

В этом случае элиминирование протона от одной метильной группы приводит к аллилсульфиду. Вы уже видели ранее в данной главе, как эти соединения и произведенные из них сульфоксиды можно использовать в синтезе. Если мы внесем небольшое изменение в структуру исходного вещества, просто замкнув две метильные группы в циклопропан, то положение дел изменится. Теперь можно получить исходное вещество литиированием, так как циклопропиллитий значительно стабилизирован трехчленным циклом (гл. 8, т. 1), и здесь будет происходить перегруппировка углеродного скелета, а не миграция серы.

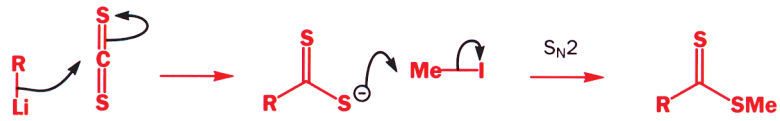
При перегруппировке спирт, как и раньше, протонируется, но участия серы не наблюдается. Вместо этого происходит расширение цикла также при участии серы с образованием четырехчленного кольца. В результате гидролиз α-катиона (интермедиата, который встречался уже несколько раз) приводит к циклобутанону. Разница между содействием через пространство или образованием связи $C{=}S^{+}$ невелика.



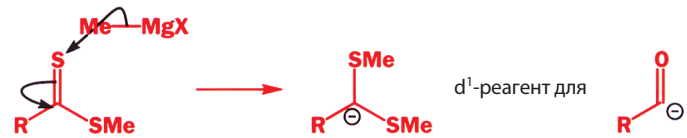
Тиокарбонильные соединения

Обычные тиоальдегиды и тиокетоны очень нестабильны, и попытки их получения приводят к веществам с отвратительным запахом (гл. 1, т. 1). Причина нестабильности – слабое перекрывание $2sp^2$-орбиталей углерода и $3sp^2$-орбиталей серы, а также в том, что электроотрицательности этих элементов близки. К стабильным тиокарбонильным соединениям относятся дитиоэфиры и тиоамиды, в которых сильное сопряжение с атомом серы или азота приводит к упрочению слабой связи C=S.

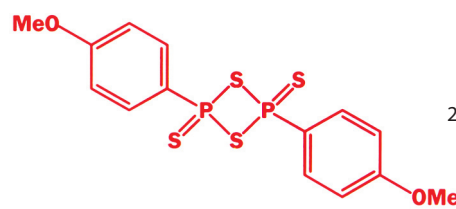
Дитиоэфиры можно получить методом, который покажется странным, если думать только об обычных эфирах. Литийорганические соединения или реактивы Гриньяра легко присоединяются к сероуглероду (CS_2 – серный аналог CO_2) с образованием аниона дитиокислоты. Это гораздо более нуклеофильное соединение, чем обычный карбоксилат-анион, потому оно способно реагировать с алкилгалогенидами с образованием дитиоэфиров.



Реакция дитиоэфиров с реактивами Гриньяра даже более интересна. Из-за того, что сера и углерод имеют близкие электроотрицательности, реактив Гриньяра может присоединяться к любому концу π-связи. Если он присоединяется по сере, то образующийся анион стабилизируется двумя атомами серы. Подобно аниону дитиана, что мы видели ранее в этой главе, он может использоваться как d^1-реагент.

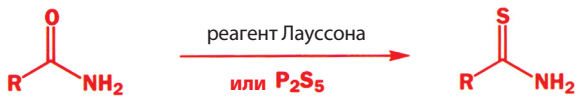


Тиоамиды обычно получают реакцией обычных амидов с P_2S_5 или **реагентом Лауссона**. Так как связь C=S гораздо менее прочна, чем связь C=O, логично использовать фосфор для удаления кислорода. Ситуация очень похожа на ситуацию в реакции Виттига: связь C=C менее стабильна, чем связь C=O, так что фосфор используется для удаления кислорода из-за очень большой прочности связи P=O. Реагент Лауссона имеет в структуре связи P=S и представляет собой несколько необычное соединение.



реагент Лауссона
2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-
2,4-фосфетан-2,4-дисульфид

Исходя из этой структуры мы можем заключить, что в отличие от кислорода и углерода сера более склонна входить в состав четырехчленного цикла. На основании структуры самой серы (S_8) мы также можем сказать, что она любит образовывать восьмичленные циклы. Для серы возможны циклы почти любого размера, так как для элементов третьего периода, валентные орбитали которых, как правило, не гибридизованы, углы между связями не так важны. Реагент Лауссона превращает амиды в тиоамиды, и мы уже видели (гл. 44), как они используются в синтезе тиазолов.



Сульфоксиды

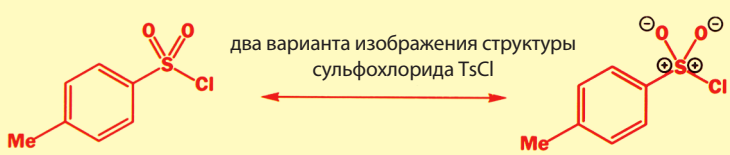
Образование и реакции сульфоксониевых илидов показывают, что сульфоксиды занимают важную позицию между сульфидами и сульфонами. Подобно сульфидам, они являются слабыми нуклеофилами, и поэтому их можно алкилировать метилиодидом с образованием сульфоксониевых солей, что уже хорошо вам известно. Но в то же время они стабилизируют анионы почти так же хорошо, как и сульфоны. Однако из этих трех производных сульфоксиды наиболее универсальны из-за их уникальной химии по двум причинам.

1. Сульфоксиды потенциально хиральны по атому серы.
2. Сульфоксиды могут вступать в некоторые интересные перициклические превращения.

Мы последовательно рассмотрим оба свойства.

Изображение соединений со связями S=O

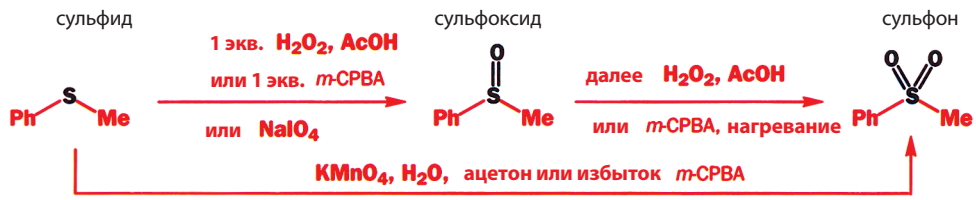
Сульфоксиды иногда изображают со связью S=O, а иногда – со связью $S^+–O^-$. Второй вариант должен напомнить вам илиды фосфора, используемые в реакции Виттига (гл. 14, т. 1 и 31, т. 2), которые можно изобразить с двойной связью $P=CH_2$ или как $P^+–CH_2^-$. Оба этих представления верны. Вы можете сами выбрать то, которое вам больше нравится. Двойная связь образована 2*p*-орбиталями O или C и 3*d*-орбиталями S или P. Но когда мы рисуем структуру TsCl, мы всегда изображаем две двойные связи S=O. Можно думать, что альтернативная структура с двумя одинарными связями **S–O не очень хороша, и почти никто не использует ее для TsCl. Нелогично, но вполне разумно.**



Сульфоксиды хиральны

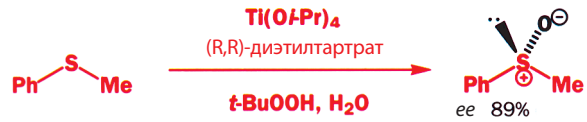
Если две группы у атома серы различны, то атом серы в сульфоксиде является хиральным центром. Существует два важных метода получения одного из энантиомеров сульфоксида, и оба являются асимметрическими вариантами реакций получения рацематов сульфоксидов: окисление и нуклеофильное замещение у атома серы.

Сульфиды легко окисляются и в зависимости от типа и количества окислителя их можно гладко окислить до сульфоксидов или до сульфонов.



Асимметричное окисление сульфидов в сульфоксиды можно провести, используя одну очень важную реакцию, которую мы приводили в гл. 45, – **асимметрическое эпоксидирование по Шарплессу**. Французский химик Анри Каган в 1984 г. обнаружил, что при обработке сульфида окислителем *трет*-бутилгидропероксидом в присутствии хирального катализатора Шарплесса [$Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$ плюс один из энантиомеров диэтилтартрата] атом кислорода может быть направлен к одной из двух энантиотопных неподеленных пар электронов сульфида с образованием сульфоксида с довольно хорошей степенью энантиомерного избытка (*ee*).

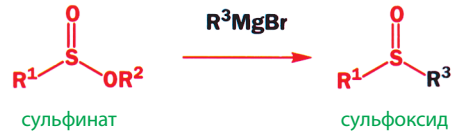
▪ Определение понятия энантиомерный избыток см. в гл. 45.



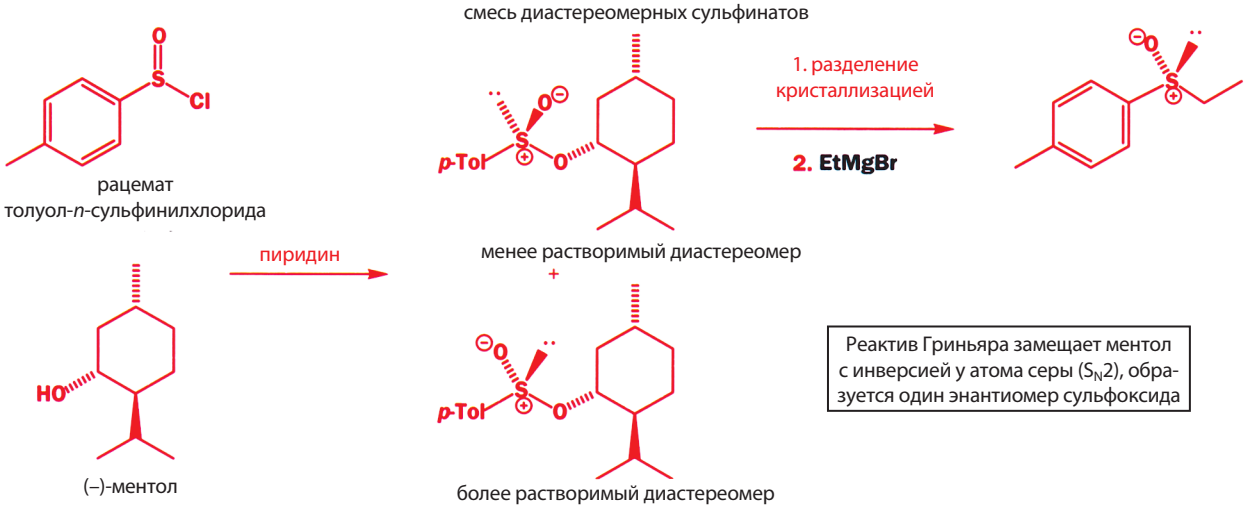
▸ Это пример, где изображение сульфоксида как $S^+–O^-$ предпочтительнее.

Пока асимметрическое окисление проведено успешно только для простых арилалкилсульфоксидов, подобных указанному выше. И метод нуклеофильного замещения используется гораздо чаще, так как он является более общим и позволяет получить продукт с *ee* почти 100 %.

Сульфоксиды можно получить замещением RO^- в сульфинате реактивом Гриньяра.



Сульфинаты, как и сульфоксиды, хиральны по сере. Если эфир образован хиральным спиртом (лучше всего ментолом), то их можно разделить кристаллизацией на два диастереомера. Это действительно хороший метод, который был впервые описан в гл. 16 (т. 1). Атака реактива Гриньяра сопровождается инверсией конфигурации у атома серы, при этом образуется один энантиомер сульфоксида.



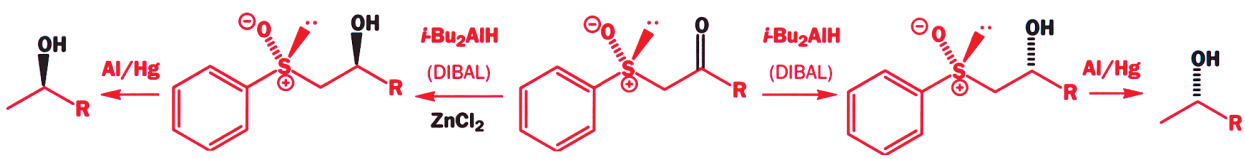
Реактив Гриньяра замещает ментол с инверсией у атома серы (S_N2), образуется один энантиомер сульфоксида

Хиральные сульфоксиды в синтезе

В чем хиральность сульфоксидов может быть полезна? Эта область исследований привлекала широкое внимание в последние 10–15 лет. Были осуществлены многочисленные попытки превращения хиральности атома серы в хиральность атома углерода. К сожалению, одна из простейших реакций сульфоксидов – присоединение их анионов к альдегидам – обычно протекает абсолютно нестереоселективно.

смесь диастереомеров 1:1

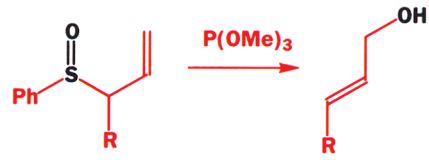
Более успешные попытки использования сульфоксидов для управления новыми хиральными центрами на атомах углерода были разработаны Ги Соллади в Страсбурге. Они состоят в стереоселективном восстановлении карбонильной группы, направляемом атомом кислорода сульфоксида. Например, синтез, приведенный ниже, показывает, как хиральность атома серы можно превратить в хиральность атома углерода восстановлением, управляемым связью S–O. Если кетон обрабатывать объемным восстановителем DIBAL (*i*-Bu_2AlH), то образуется только один спирт, содержащий менее 5 % второго диастереомера. Примечательно, что при добавлении в реакционную смесь $ZnCl_2$ получается другой диастереомер! Восстановление этих продуктов амальгамой алюминия удаляет сульфоксид (мы уже обсуждали этот процесс в данной главе), причем образуется спирт, обогащенный одним из энантиомеров.



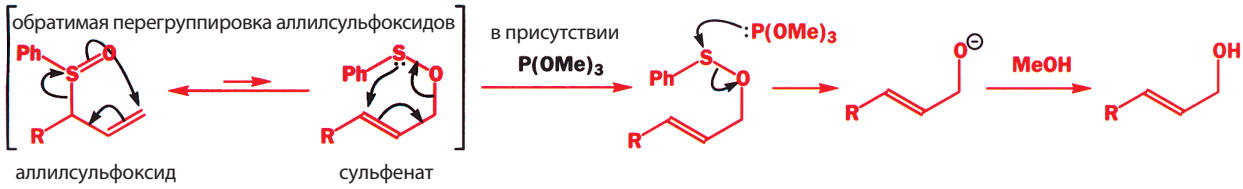
Соллади объяснил эти результаты тем, что в отсутствие $ZnCl_2$ сульфоксид принимает конформацию, в которой два электроотрицательных атома кислорода максимально удалены друг от друга. Затем DIBAL атакует кетон с пространственно менее затрудненной стороны – *син* по отношению к неподеленной паре электронов сульфоксида. В присутствии $ZnCl_2$ конформация сульфоксида зафиксирована хелатированием цинка: атака кетона с пространственно менее затрудненной стороны приводит к образованию другого диастереомера. Оба соединения восстанавливаются действием Al/Hg, что удаляет серосодержащую группу и дает разные энантиомеры хирального спирта.

Аллилсульфоксиды конфигурационно неустойчивы

Обычно сульфоксиды сохраняют свою конфигурацию у атома серы вплоть до температур около 200 °C. Это позволило оценить время полупревращения в рацемат энантиомерно чистого сульфоксида, которое составило около 5 000 лет при комнатной температуре. Но сульфоксиды, содержащие аллильную группу, гораздо менее стабильны – они быстро рацемизируются при 50–70 °C. Объяснение этого факта можно найти в реакции аллилсульфоксида с триметилфосфитом $P(OMe)_3$.



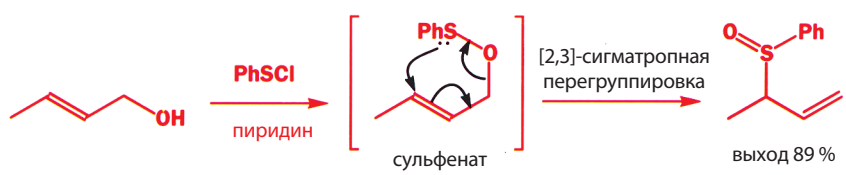
Получаемый продукт представляет собой аллиловый спирт с гидроксильной группой, расположенной на другом конце аллильной системы по отношению к бывшему месту расположения серы, т. е. произошла перегруппировка. Здесь мы можем убедиться в этом, потому что $P(OMe)_3$ захватывает продукт перегруппировки, но даже в отсутствие этого реагента аллилсульфоксиды легко и обратимо перегруппировываются в сульфенаты по механизму, приведенному ниже.



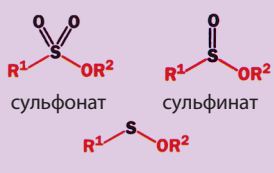
Продукт перегруппировки – **сульфенат** – менее стабилен, чем сульфоксид, поэтому никогда непосредственно не фиксируется. Он не хирален по сере, так что при обратной перегруппировке в сульфоксид он «не помнит» исходную конфигурацию сульфоксида, что приводит к рацемизации последнего.

Прочитав гл. 36, вы должны уметь классифицировать перициклические перегруппировки. Это [2,3]-сигматропная перегруппировка. Убедитесь в том, что вы понимаете, почему это так, прежде чем читать дальше. Это первая из перициклических перегруппировок сульфоксидов, о которой мы поговорим.

Если наше предположение о том, что аллильные сульфоксиды обратимо перегруппировываются в сульфенаты, верно, то полученный другим способом сульфенат должен также перегруппировываться в аллилсульфоксид, что он и делает. Сульфенат, полученный реакцией аллилового спирта с PhSCl (фенилсульфенилхлорид), не удается выделить. Вместо него образуется аллилсульфоксид, обычно с хорошим выходом, и этот метод часто используется для получения аллилсульфоксидов.

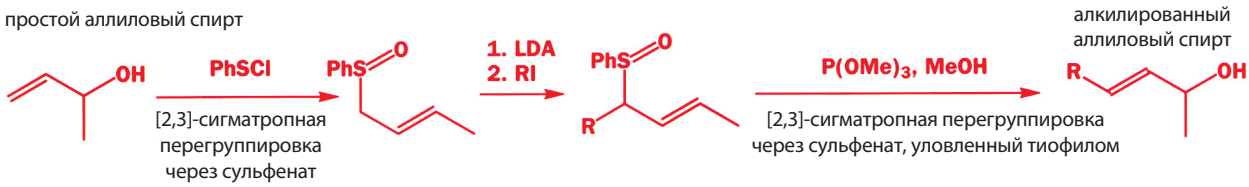


► Не пытайтесь сейчас запомнить названия всех типов сероорганических соединений, важны структуры. Все названия очень похожи и их легко перепутать, так что просто для примера здесь приведены структуры сульфоната (тозилат, мезилат и др.), сульфината и сульфената.

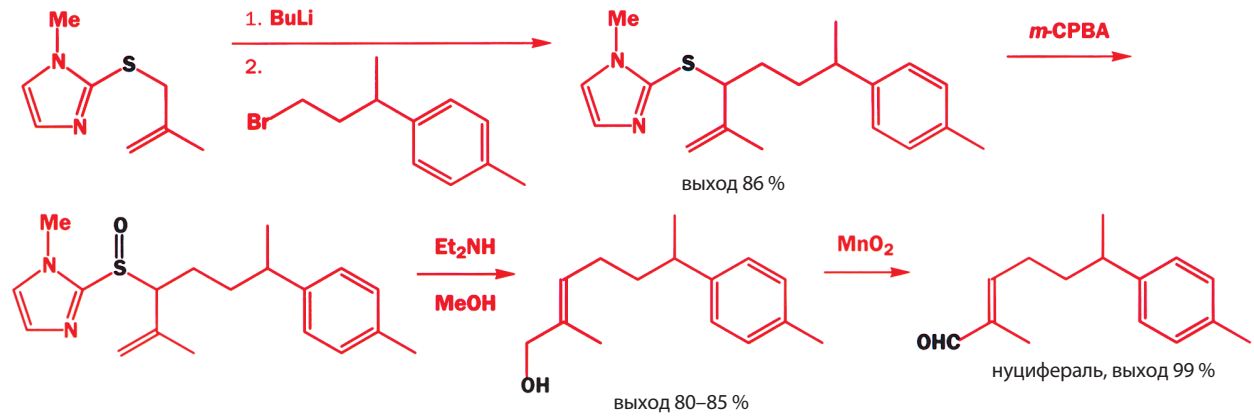


Применение [2,3]-сигматропных перегруппировок сульфоксидов

Аллильные сульфоксиды существуют в равновесии с аллилсульфенатами. Они превращаются друг в друга путем [2,3]-сигматропной перегруппировки. При этом равновесие сдвинуто в сторону образования сульфоксида. Вследствие этого аллилсульфенаты невозможно выделить, но их можно уловить добавлением соединения, известного как **тиофил**, который атакует атом серы с образованием аллилового спирта. Вы уже видели пример тиофила – это $P(OMe)_3$, но вторичные амины, например Et_2NH, тоже могут выступать в этой роли. Это очень хороший метод получения аллиловых спиртов, особенно потому, что исходные сульфоксиды можно получить с использованием способности серы стабилизировать анионы. Более того, исходные аллилсульфоксиды сами можно получать из аллиловых спиртов действием PhSCl. Это означает, что мы можем использовать аллилсульфоксиды для алкилирования аллиловых спиртов! Следующая схема призвана сделать эти рассуждения понятнее:

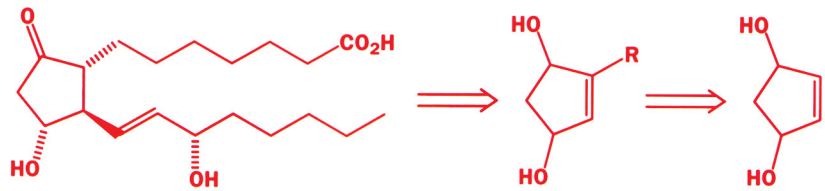


Проиллюстрируем синтез аллиловых спиртов из аллилсульфоксидов на примере синтеза природного соединения нуцифераля. Мы уже упоминали его на с. 442, потому что здесь используется гетероциклический аллилсульфид для региоселективного введения алкильного заместителя. Аллилсульфид окисляется в сульфоксид, который превращается в перегруппированный аллиловый спирт при участии диэтиламина в качестве тиофила. Нуцифераль получается окислением аллилового спирта в альдегид диоксидом марганца.



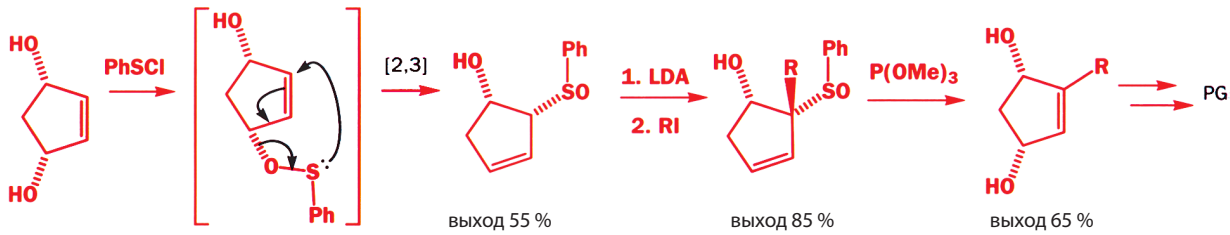
Теперь приведем более сложный пример использования [2,3]-сигматропных перегруппировок аллилсульфоксид – аллиловый спирт. Он взят из работ Эванса, который в начале 1970-х гг. впервые показал синтетические возможности аллилсульфоксидов. Эванс использовал их для синтеза предшественников простагландинов – класса соединений, которые регулируют гормональную активность в организме.

▪ Более подобно простагландины обсуждаются в гл. 51.



простагландин PGE_1

Простагландины представляют собой тризамещенные циклопентаноны. Цель работы состояла в их синтезе из доступного циклопентендиола с использованием химии аллилсульфоксидов для введения длинной алкильной цепочки R. Обработка *син*-циклопентендиола PhSCl дала аллилсульфоксид (гидроксильная группа также может реагировать, но продукт будет один и тот же). Сульфоксид депротонировали, ввели в реакцию с алкилгалогенидом и затем провели обратную перегруппировку в аллиловый спирт с использованием $P(OMe)_3$ в качестве тиофила.



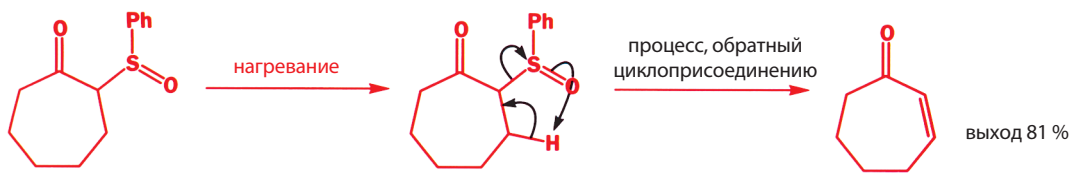
выход 55 % выход 85 % выход 65 %

Стереохимия реакций сульфоксидов

Эта последовательность реакций включает некоторые интересные стереохимические особенности. Первая перегруппировка – из циклопентендиола в аллилсульфоксид – стереоспецифична: *син*-диол образует *син*-гидроксисульфоксид. Это типично для [2,3]-сигматропных перегруппировок, так как они супраповерхностны по отношению к аллильному компоненту (см. гл. 36). На следующей стадии R вводится в *транс*-положение к гидроксильной группе. Это стереоселективная реакция, но не стереоспецифичная, потому что другой диастереомер исходного вещества, со взаимным *транс*-расположением гидроксильной группы и сульфоксида, также дает продукт с *транс*-расположением R и гидроксила. И, наконец, протекает другая стереоспецифичная (супраповерхностная) [2,3]-сигматропная перегруппировка, сохраняющая *син*-стереохимию гидроксисульфоксида в стереохимии конечного диола.

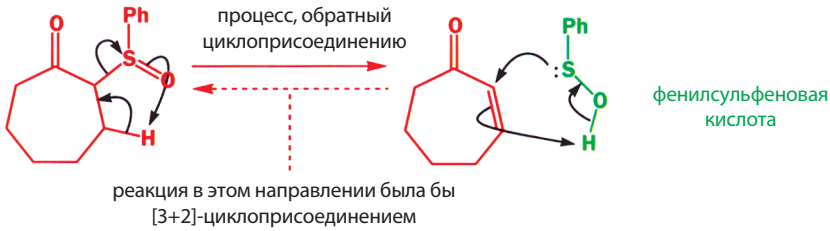
Элиминирование сульфоксидов – окисление в еноны

Вещества, содержащие сульфоксидную группу рядом с электроноакцепторной или сопряженной группой, неустойчивы при нагревании, но не вследствие рацемизации, а потому что они разлагаются в процессе элиминирования.



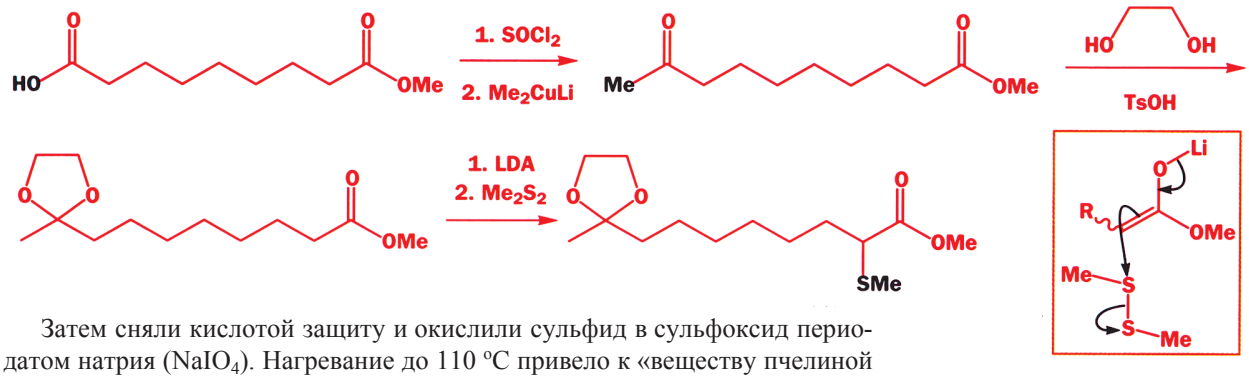
выход 81 %

При элиминировании образуются довольно нестабильные фенилсульфеновые кислоты (PhS–OH). Реакция происходит частично благодаря тому, что возникает сопряжение, частично потому, что PhSOH разлагается до летучих продуктов. Элиминирование является перициклической реакцией. Хотя сразу неочевидно, какого типа реакция, фактически это процесс, обратный циклоприсоединению. Это станет ясно, если мы изобразим механизм этой реакции.

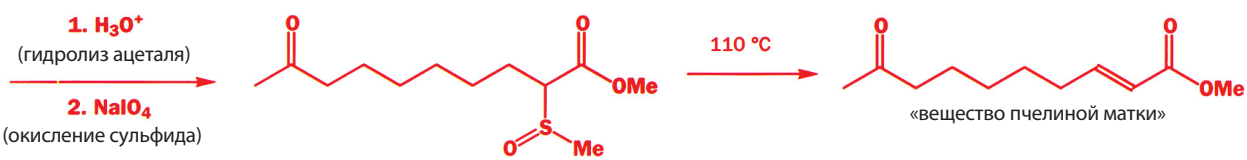


Эта реакция представляет собой удобный путь введения двойной связи рядом с карбонильной группой. Он используется в синтезе «вещества пчелиной матки», т. е. вещества, которым рабочие пчелы кормят личинок, предназначенных стать матками. Вещество является также феромоном термитов и используется для отлова этих вредителей. Барри Трост начал синтез с моноэфира дикарбоновой кислоты, который был превращен в метилкетон реакцией ацилхлорида с купратом. Затем карбонильную группу кетона защитили диоксолановой защитой для предотвращения его енолизации, и реакцией енолята эфира с электрофилом MeSSMe ввели серу.

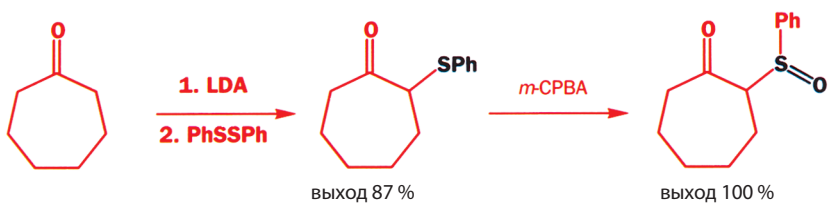
▪ Методы получения кетонов нуклеофильной атакой на производные карбоновых кислот мы обсуждали в гл. 9 (т. 1).



Затем сняли кислотой защиту и окислили сульфид в сульфоксид периодатом натрия ($NaIO_4$). Нагревание до 110 °C привело к «веществу пчелиной матки» с 86 %-ным выходом.

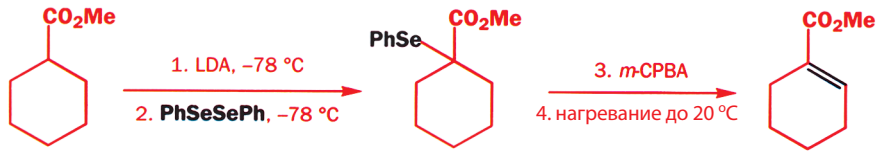


Возможно, метилсульфоксид был выбран потому, что здесь он лучше работает; обычно используют фенилсульфоксид, и группа PhS вводится таким же образом (реакцией енолятов с PhSSPh или PhSCl). Производное циклогептанона, приведенное в нашем первом примере элиминирования, было получено из циклогептанона аналогично.



Это элиминирование протекает проще в том случае, если серу заменить на селен. Группа PhSe вводится тем же методом, затем ее окисляют в селеноксид с помощью *m*-CPBA при низкой температуре. Селеноксиды не выделяют, так как элиминирование происходит при комнатной температуре очень быстро.

► Сера и селен по свойствам имеют много общего и многое из химии серы находит отражение и в химии селена. В общем селенорганические соединения менее стабильны и более реакционноспособны по сравнению с сероорганическими, потому что связь C–Se слабее, чем связь C–S. Они также имеют более неприятный запах.



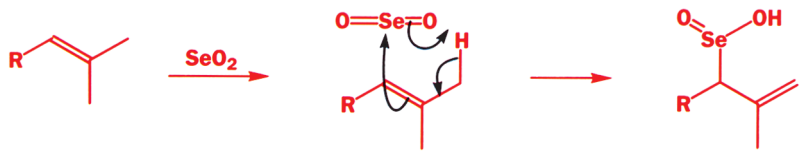
выход 96 %

Другие реакции окисления соединениями серы и селена

Диоксид селена и аллильное окисление

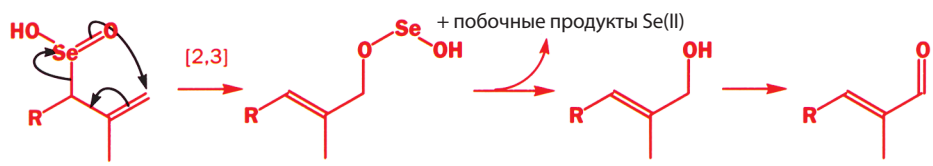
Говоря о селене, мы должны упомянуть важную, специфическую для него реакцию, которая, однако, близко связана с перициклическими реакциями. Диоксид селена реагирует с алкенами по механизму [4+2]-циклоприсоединения, похожему на еновую реакцию.

► В нескольких особых случаях интермедиат (селенининовая кислота) был выделен.



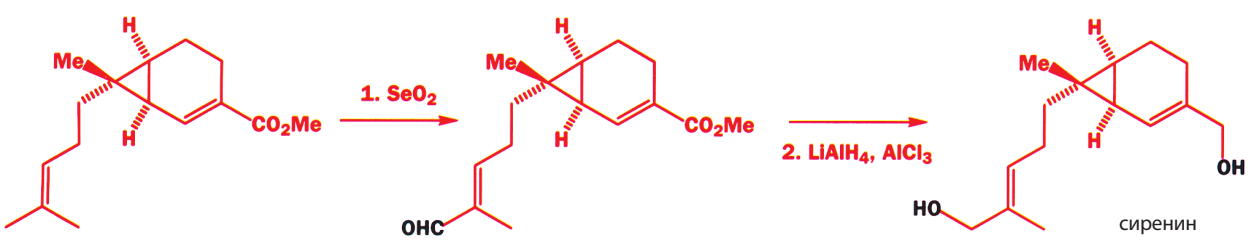
аллилселенининовая кислота

Сначала образуется аллилселенининовая кислота, которая, как и аллилсульфоксид (даже лучше, потому что связь C–Se слабее), претерпевает аллильную перегруппировку с образованием нестабильного соединения; последнее быстро разлагается до аллилового спирта. Окисление продолжается и образуется альдегид или кетон; это очень полезный метод окисления метильных групп.



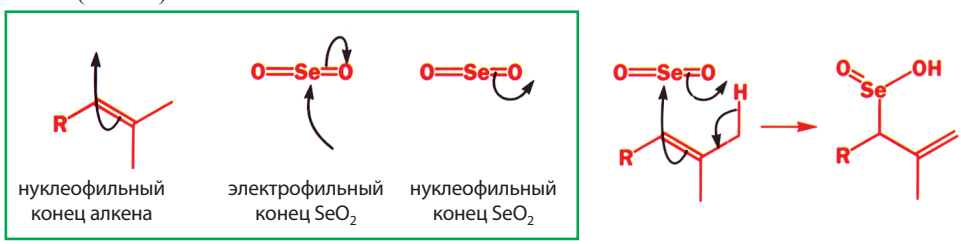
В результате CH_3 оказался заменен на CH_2OH или CH=O в аллильной позиции – превращение, эквивалентное аллильному бромированию с помощью NBS, которое встречалось в гл. 39, но здесь механизм совершенно другой. Побочными продуктами окисления являются соединения Se(II), но гораздо практичнее проводить реакцию с каталитическими количествами SeO_2 и дополнительным окислителем – *трет*-бутилгидропероксидом – для обратного окисления Se(II) после каждого цикла реакции. Вследствие этого отпадает необходимость иметь дело с большими количествами селенсодержащих продуктов, которые токсичны и обычно обладают отвратительным запахом.

Обсуждая в гл. 40 синтез сиренина, мы остановились на интересной стадии. Реакция карбена по двойной связи дала трехчленный цикл, а конечной стадией было окисление терминальной метильной группы. Вот как это было сделано.

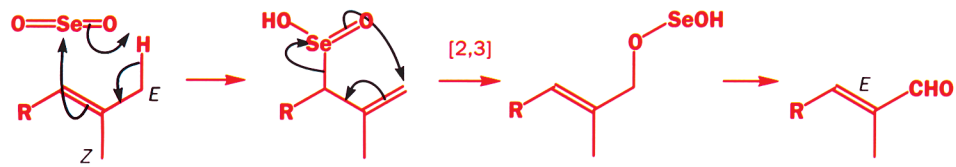


сиренин

Здесь наблюдается интересная селективность. Только одна из трех групп, находящихся рядом с двойной связью, окисляется и образуется только один (*E*)-изомер еналя. Рядом с ненасыщенной эфирной группировкой окисления не происходит. Все это следует из начальной стадии циклоприсоединения. Наиболее нуклеофильная двойная связь атакует SeO_2 по селену своим более нуклеофильным концом. Циклоприсоединение использует ВЗМО (π) алкена для атаки НСМО (π^* связи S=O). Тем временем ВЗМО (π) связи Se=O атакует НСМО (σ^*C–H) аллильной системы.



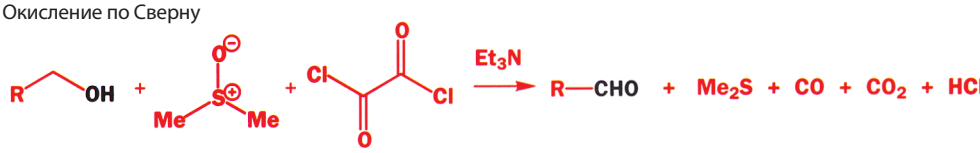
В этой стадии тоже есть стереоселективность, и логично предположить, что будет реагировать метильная группа, *транс* по отношению к основной цепи, а не другая из-за простых стерических причин. Хотя это и верно, в интермедиате стереохимия в действительности отсутствует и окончательно фиксируется только на стадии [2,3]-сигматропной перегруппировки. Обе сигматропные перегруппировки ([2,3] и [3,3]) обычно *E*-селективны по причинам, рассмотренным в гл. 36.



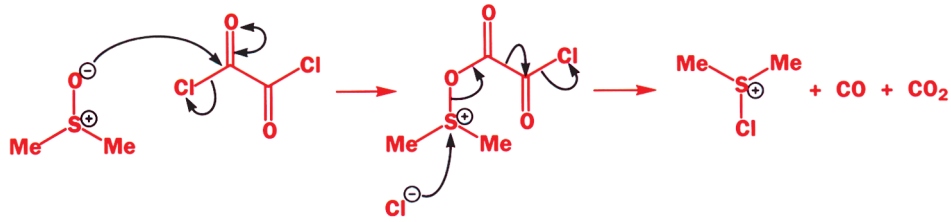
Окисление по Сверну

В гл. 24 мы вскользь упомянули окисление по Сверну как замечательный способ превращения спиртов в альдегиды. Теперь самое время рассмотреть эту интересную реакцию. Ее механизм похож на механизм реакций, которые мы обсуждали выше, и важно, что окисление по Сверну особенно эффективно для получения еналей из аллиловых спиртов.

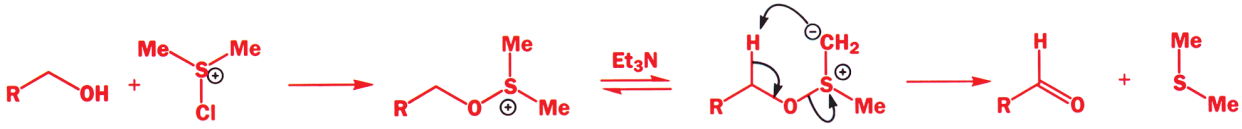
Окисление по Сверну



Сначала ДМСО реагирует с оксалилхлоридом с образованием электрофильного соединения серы. Вас не должно удивлять то, что карбонильную группу атакует заряженный атом кислорода, а не «мягкий» атом серы. При ацилировании высвобождается хлорид-ион, он атакует положительно заряженный атом серы, вытесняя замечательную уходящую группу, которая распадается на три части: CO_2, CO и хлорид-ион. Увеличение энтропии способствует протеканию реакции.



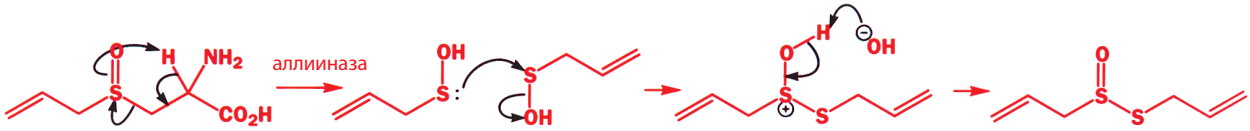
Сначала спирт не участвовал ни в одном из этих процессов, но теперь хлорсульфониевый ион может с ним реагировать с образованием новой сульфониевой соли. Это единственная цель всех перечисленных реакций, так как данная новая сульфониевая соль достаточно устойчива и может депротонироваться основанием (Et_3N). Финальная стадия может рассматриваться как окислительно-восстановительная реакция, близко связанная с процессами в предыдущих разделах.



Заключение: химия серы в луке и чесноке

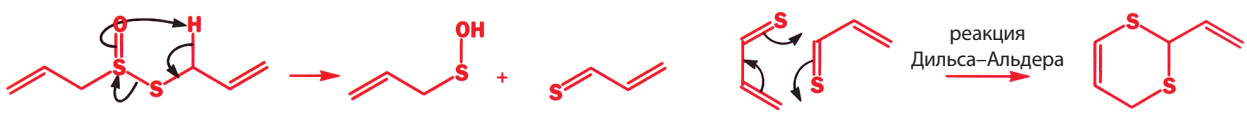
Традиционная медицина утверждает, что лук и чеснок полезны для человека, а современная химия позволяет выяснить некоторые причины этого. Указанные растения из рода *Allium* демонстрируют удивительную химию серы, поэтому мы закончим эту главу некоторыми примерами. Как лук, так и чеснок почти не имеют запаха, однако при разрезании они дают очень сильный запах, а лук вдобавок оказывает слезоточивое действие. Все это является результатом воздействия ферментов аллиназ, высвобождаемых при повреждении клеток, на ненасыщенные сульфоксиды луковиц растений.

В случае чеснока при обычном элиминировании из сульфоксида образуется неустойчивая сульфеновая кислота. Раньше, когда мы рассматривали элиминирование сульфоксида, нас не интересовала судьба нестабильной сульфеновой кислоты, но здесь это важно. Она димеризуется с образованием связи S–S и разрывом слабой связи S–O.



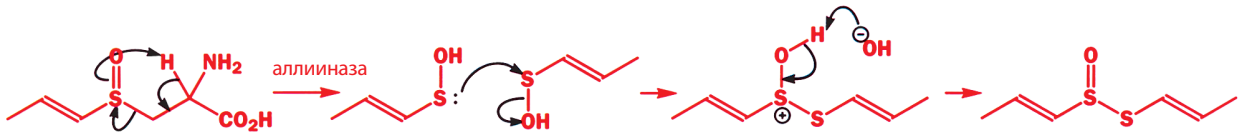
аллильный сульфоксид в сыром чесноке — нестабильная сульфеновая кислота — тиосульфинат

Еще одна простая реакция элиминирования, происходящая с тиосульфинатом, дает другую молекулу сульфеновой кислоты и очень нестабильный ненасыщенный тиоальдегид, который быстро димеризуется в тиоацеталь – обнаруженный в чесноке сильный ингибитор агрегации тромбоцитов.



тиосульфинат — сульфеновая кислота — нестабильный тиоальдегид — ингибитор агрегации тромбоцитов

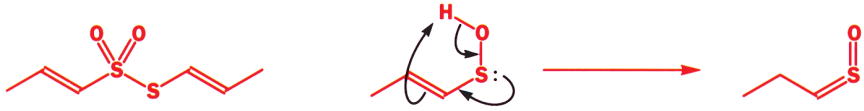
В случае лука все начинается так же, только исходная аминокислота немного отличается. Углеродный скелет такой же, как для соединения, содержащегося в чесноке, но двойная связь сопряжена с сульфоксидной группой. Элиминирование и димеризация сульфеновой кислоты приводит к изомерному тиосульфинату.



винильный сульфоксид в сыром луке — неусточивая сульфеновая кислота — тиосульфинат

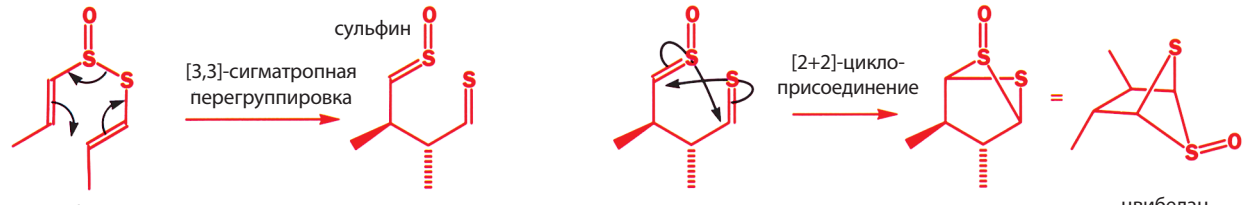
Окисление тиосульфината до сульфоната дает продукт, ответственный за запах сырого лука, тогда как миграция протона в сопряженной сульфеновой кислоте (невозможная для соединения, содержащегося в чесноке) приводит к сульфину – серному аналогу кетена. Это соединение имеет *Z*-конфигурацию, следующую из механизма, и является лакриматором, поэтому мы и плачем, когда режем сырой лук.

▶ В сульфине имеется еще одна неподеленная пара электронов у атома серы, так что сера тригональна, а не линейна, как и азот в оксиме.



запах сырого лука — лакриматор в сыром луке

Гораздо более примечательно образование «цвибеланов» – соединений, потенциальных лекарств от болезней сердца. Они образуются в луке из сопряженного тиосульфината при [3,3]-сигматропной перегруппировке, которая приводит к соединению, содержащему сульфин и тиоальдегид. Мы отмечали, что сульфины – серные эквиваленты кетенов, так что можно ожидать для них способности к [2+2]-циклоприсоединению (гл. 35). В приведенной ниже реакции их партнером выступает тиоальдегид, и в результате образуется каркасное соединение, в котором и сульфидная, и сульфоксидная группы находятся вместе в четырехчленном цикле.



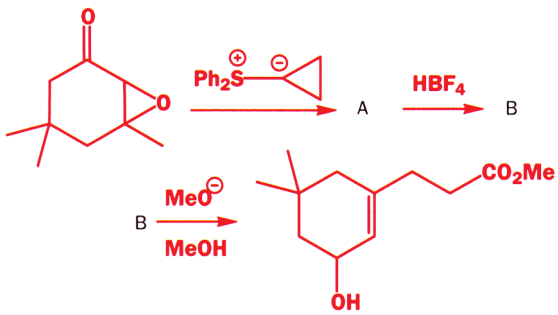
тиосульфинат — тиоальдегид — цвибелан

Смотрите на луковицы с уважением! Они не только важны для приготовления вкусной пищи, но и способны проводить удивительные перициклические реакции, когда вы их режете. Побольше о семействе *Allium* можно прочитать в указанном обзоре [Block E., *Angewandte Chemie, Int. Ed. Engl.*, 1992, Vol. 31, p. 1135].

Хотя мы привели только пару примеров, ясно, что серорганическая химия и селеноорганическая химия тесно связаны. В гл. 47 мы рассмотрим совершенно другой тип химии, характерный для органических соединений, содержащих три других гетероатома – кремний, олово и бор.

Задачи

1. Предложите структуры интермедиатов A и B и механизмы следующих реакций:

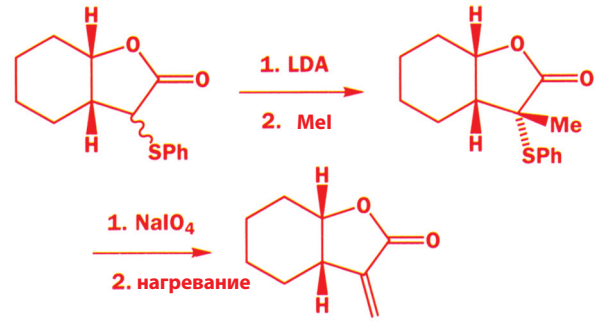


2. Предложите механизм следующей реакции, объясняющий селективность и стереохимию:

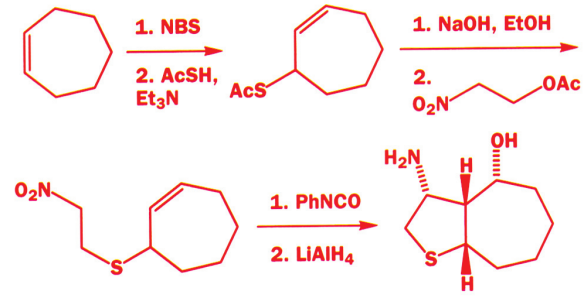
3. Продукт X приведенной ниже реакции имеет следующий спектр ЯМР ^{1}H: δ_H (м.д.) 1,28 (6H, s), 1,63 (3H, d, *J* 4,5 Гц), 2,45 (6H, s), 4,22 (1H, s), 5,41 (1H, d, *J* 15 Гц) и 5,63 (1H, dq, *J* 15 и 4,5 Гц). Предложите структуру X и механизм его образования.

4. Термическое элиминирование сульфоксидов – это реакция первого порядка, ее скорость практически не зависит от заместителя у атома серы (Ar) и она характеризуется небольшой отрицательной энтропией активации. Реакция ускоряется, если R является карбонильной группой (т. е. R = COR′). Она протекает чуть быстрее в менее полярных растворителях. Объясните эти факты.

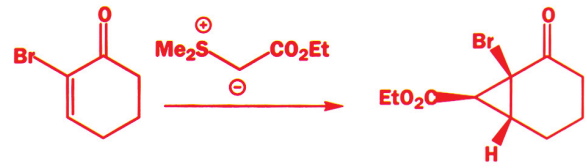
Объясните стереохимию первой реакции в следующей схеме и положение двойной связи в конечном продукте.



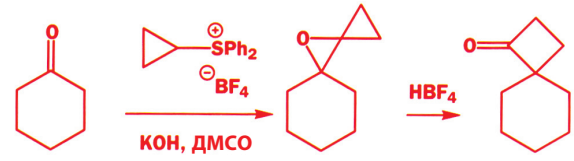
5. Вспомните пройденное. Объясните реакции и стереохимию этих первых стадий синтеза одного из витаминов группы B – биотина.



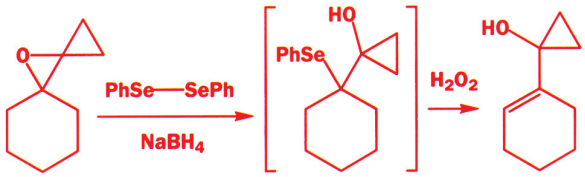
6. Объясните регио- и стереоселективность этой реакции.



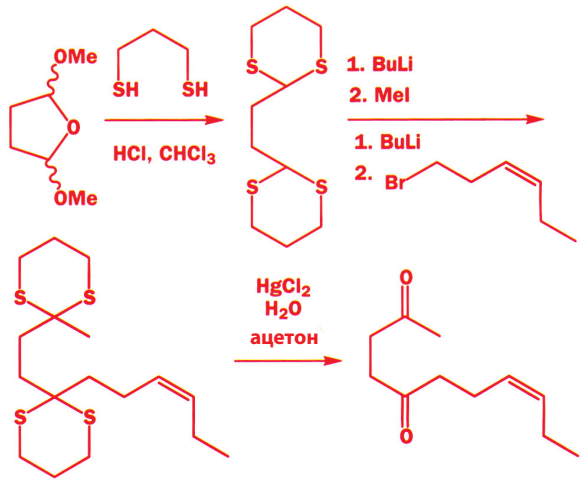
7. Напишите механизмы этих реакций сульфониевого илида и перегруппировки первого продукта. Почему в качестве противоиона выбран BF_4^-?



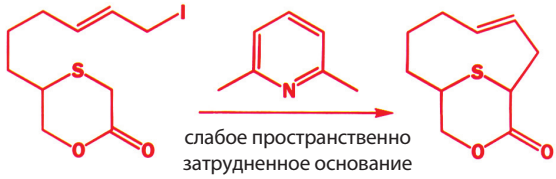
Интермедиат также может реагировать с селенсодержащим соединением в следующей последовательности реакций. Объясните, что происходит с позиций стереоселективности. Почему интермедиат в квадратных скобках обычно не выделяется?



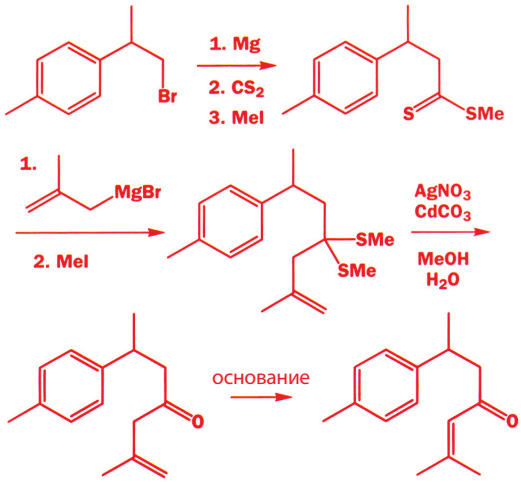
8. Приведите механизмы следующих реакций и объясните роль серы в них.



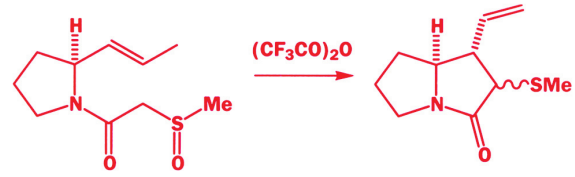
9. Предложите механизм образования приведенного ниже девятичленного цикла. Внимание! Слабое пространственно затрудненное основание не способно образовать енолят из лактона.



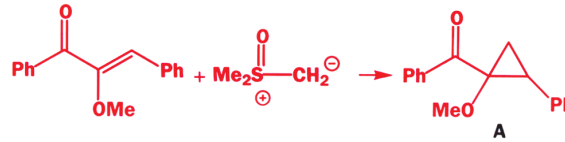
10. Прокомментируйте роль серы на стадиях этого синтеза соединения с запахом куркумы – ar-турмерона.



11. Объясните, как присутствие серосодержащей группы позволяет этой циклизации протекать регио- и стереоселективно.

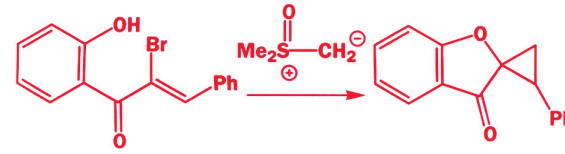


12. В задаче 9 в гл. 32 (т. 2) нужно было интерпретировать спектр ЯМР замещенного циклопропана (А). Это соединение было получено с помощью илида серы. Каков механизм этой реакции?

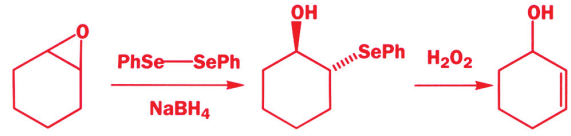


A

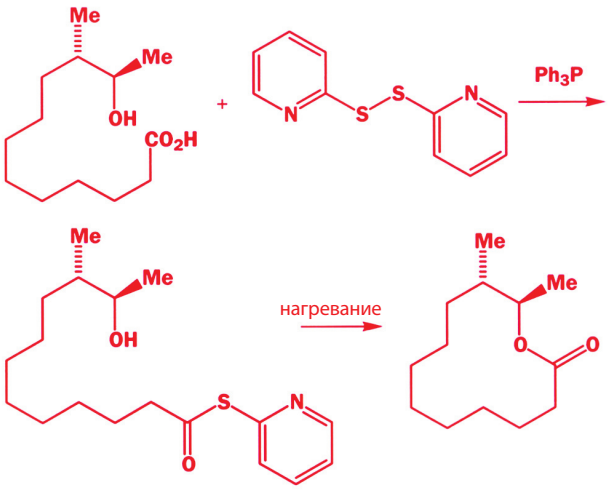
Попытки повторить этот синтез с бромпроизводным привели к другому продукту. Что в этом случае изменилось?



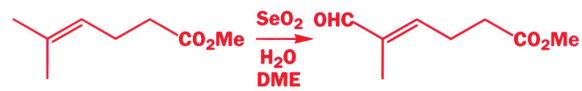
13. Эпоксиды можно превратить в аллиловые спирты по схеме, приведенной ниже. Напишите механизмы реакций и объясните, почему элиминирование селена дает аллиловый спирт, а не енол.

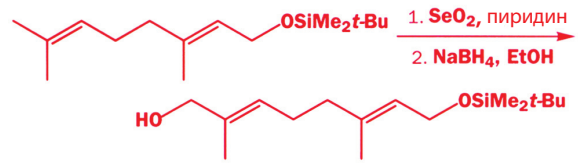


14. В изображенном далее процессе, имеющем сходство с реакцией Мицунобу (гл. 17, т. 1), спирты и кислоты могут образовать сложные эфиры и даже макроциклические лактоны. В отличие от реакции Мицунобу эта реакция приводит к сохранению стереохимии спирта. Предложите механизм, который объясняет стереохимию. Почему здесь необходима сера?



15. Предложите механизмы следующих реакций, объясняющие селективность всех процессов:





Органическая химия элементов главных групп. 2. Бор, кремний и олово

47

Возвращаясь к прочитанному

- **Сопряженное присоединение (гл. 10 и 23)**
- **Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода (гл. 17)**
- **Контроль стереохимии (гл. 16, 33 и 34)**
- **Окисление, восстановление и защита (гл. 24)**
- **Альдольная конденсация (гл. 27)**
- **Контроль геометрии двойной связи (гл. 31)**
- **Перегруппировки (гл. 36 и 37)**
- **Радикалы (гл. 39)**
- **Асимметрический синтез (гл. 45)**
- **Химия серы (гл. 46)**

Обсуждаемые проблемы

- **Элементы главных групп в органической химии**
- **Бор является электрофилом из-за наличия вакантной орбитали**
- **Селективное присоединение бора при гидроборировании**
- **Селективное удаление бора при окислении**
- **Перегруппировки в химии бора**
- **Аллильные соединения бора, кремния и олова в синтезе**
- **Бор-, кремний- и оловоорганические соединения в асимметрическом синтезе**
- **Кремний более электрофилен, чем углерод**
- **Кремний стабилизирует β-карбокатионы**
- **Оловоорганические соединения похожи на кремнийорганические, но более реакционноспособны**
- **Олово легко замещается на литий**

Заглядывая вперед

- **Металлоорганическая химия (гл. 48)**
- **Полимеризация (гл. 52)**

Химики-органики интенсивно используют периодическую таблицу

Типичные органические молекулы, из которых построены все живые организмы, составлены всего из нескольких химических элементов (обычно C, H, O, N, S и P, иногда Cl, Br, I и некоторые другие), однако существует еще множество других элементов, которые можно использовать как основу для реагентов, катализаторов и компонентов синтетических интермедиатов. Металлы будут рассмотрены в гл. 48, но многие другие элементы главных групп (*p*-элементы) также играют большую роль. Эти неметаллы образуют ковалентные связи с углеродом, и некоторые их соединения действительно важны.

Обычно такие элементы, как Si, P и S, используются для проведения некоторых превращений, но не входят в состав конечной молекулы и их нужно удалять на последних стадиях синтеза. Тот факт, что химики-органики мирятся с этой дополнительной стадией, доказывает всю важность таких реакций.

▪ На момент написания книги из нерадиоактивных *p*-элементов редко использовались только Be, Ga, As, Sb и Bi, причем некоторые химики могут поспорить насчет As.

Сведения об органической химии фосфора разбросаны по всей книге. В гл. 14 (т. 1) и 31 (т. 2) рассказано о такой важной реакции, как реакция Виттига, в гл. 17 (т. 1) – о разных реакциях нуклеофильного замещения, в гл. 23 (т. 2) – о сопряженном присоединении фосфинов, а в гл. 41 – о механизмах с участием соединений фосфора. В гл. 48 вы увидите, что фосфорорганические соединения являются важными лигандами для переходных металлов.

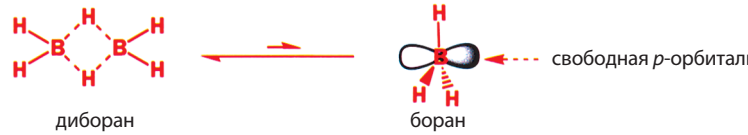
Очевидный пример – олефинирование по Джулиа. Превращение альдегидов и кетонов в алкены – довольно непростая задача. Здесь требуется ввести серу в исходное вещество и затем удалить ее в конце реакции. В подобных случаях используется столько разных неметаллов, что легче сказать, какие из них не используются, чем перечислить все те, которые находят применение.

В гл. 46 мы рассмотрели особенности химии серы, а до этого еще и химии фосфора. Эти два элемента могут рассматриваться как аналоги кислорода и азота. Однако существует много реакций, которые возможны только для S и P, но невозможны для O и N. Эта глава посвящена органической химии трех других элементов главных групп. Бор выделяется из этого ряда, так как относится в элементам второго периода. Два других, кремний и олово, находятся в той же группе, что и углерод, только в третьем и пятом периодах. Ниже они показаны в окружении других знакомых элементов.

Li	Be	**B**	C	N	O	F	Ne
Na	Mg	Al	**Si**	**P**	**S**	Cl	Ar
			Ge		**Se**		
			Sn				

Бор

У борана есть свободная p-орбиталь

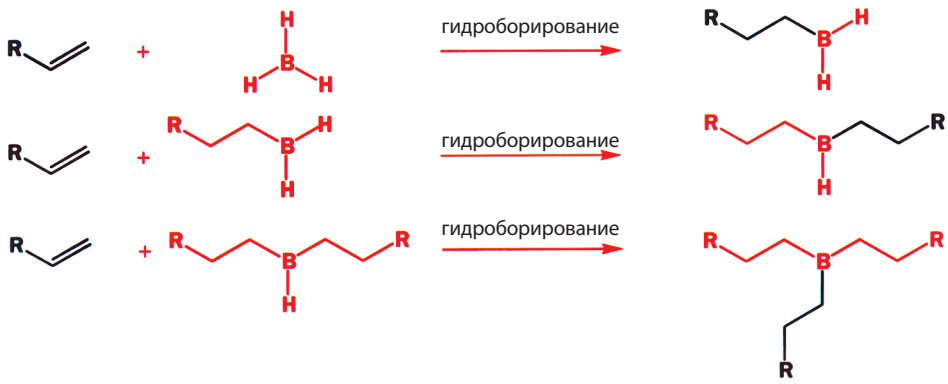


Вы уже встречали бор в таких полезных реагентах, как борогидрид натрия ($NaBH_4$) и боран (BH_3), точнее B_2H_6. Оба реагента проявляют характерные для химии бора особенности, которые следуют прямо из его положения в главной подгруппе группы III (или в 13 группе) в периодической системе. Бор имеет только 3 валентных электрона, так что обычно он образует три стандартные двухцентровые двухэлектронные связи с другими атомами в плоской структуре, оставляя свободной (вакантной) 2*p*-орбиталь. Боран существует как смесь B_2H_6 (димер с водородными мостиками) и мономера BH_3. Так как большинство реакций протекает с BH_3, а равновесие устанавливается быстро, мы не будем больше вам напоминать об этом.

Свободная орбиталь может принять неподеленную электронную пару от основания Льюиса с образованием нейтральной частицы или может соединиться с нуклеофилом с образованием отрицательно заряженного тетраэдрического аниона. Восстановитель боран–диметилсульфид представляет собой пример, в котором боран ведет себя как кислота Льюиса, а борогидрид-анион можно рассматривать как результат воображаемой реакции борана с нуклеофильным гидрид-ионом. Свободная орбиталь делает боран мишенью для нуклеофилов.

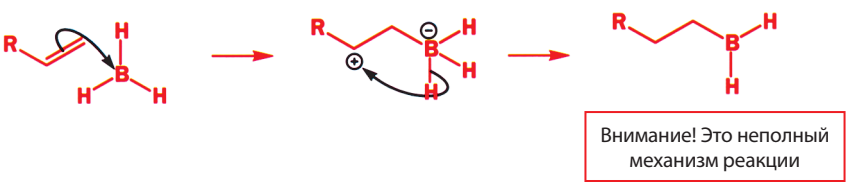
Гидроборирование – присоединение гидридов бора к алкенам и алкинам

Одним из простейших классов нуклеофилов, которые атакуют бор, являются алкены. Процесс, описываемый как **гидроборирование,** в целом состоит в присоединении борана по двойной связи. В отличие от других электрофильных реакций присоединения к алкенам, которые протекают по ступенчатому механизму через заряженные интермедиаты (гл. 20, т. 2), считается, что присоединение гидридов бора к ним протекает так, что обе связи образуются более или менее одновременно. В результате получается новый боран, в котором один из атомов водорода заменен на алкильный радикал. Этот моноалкилборан (RBH_2) далее сам может присоединяться к другой молекуле алкена с образованием диалкилборана (R_2BH), который вступает в дальнейшую реакцию, образуя триалкилборан (R_3B). Все эти бораны имеют свободную *p*-орбиталь и являются плоскими с молекулами. Поэтому повторяющаяся атака, приводящая к триалкилборану, протекает легко и в присутствии избытка алкена абсолютно закономерна.



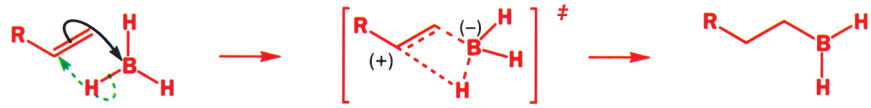
Гидроборирование региоселективно

Как вы скоро заметите, атом бора всегда присоединяется к концу алкена. Ну что ж, это как раз хорошо. В противном случае три последовательных присоединения привели бы к сложной смеси продуктов. Бор всегда присоединяется к наименее замещенному атому углерода при двойной связи. Это то, что можно ожидать, если заполненная π-орбиталь алкена присоединяется к свободной орбитали борана с образованием более стабильного катионного интермедиата.



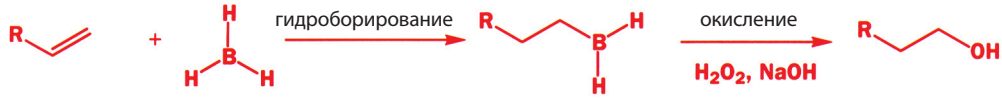
Понятно, что без рассмотрения стереохимии это описание неполное. Гидроборирование – это *син*-присоединение по двойной связи. Так как протекает присоединение свободной *p*-орбитали к менее замещенному концу двойной связи, атом водорода от бора переходит вместе со своей парой электронов к положительно заряженному атому углерода. Описанные выше две стадии согласованны, однако образование связи C–B протекает перед образованием связи C–H, так что бор и углерод в четырехцентровом переходном состоянии частично заряжены.

► Водород должен присоединяться к атому углерода алкена, при котором находится наименьшее число атомов водорода. Это формальное нарушение правила Марковникова, которое встречалось в гл. 20 (т. 2), предостерегает от слепого следования правилам и заставляет понимать механизмы реакций. Бор менее электроотрицателен, чем водород, поэтому региоселективность, при которой более электроотрицательный атом присоединяется к более замещенному центру, является нормальной.

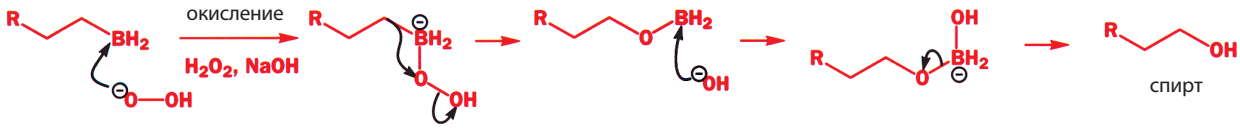


Конечно, нельзя сказать, это *син*- или *анти*-присоединение, и в любом случае образующиеся алкилбораны довольно нестабильны. Хотя борорганические соединения можно хранить и некоторые из них являются продажными препаратами, их контакт с воздухом должен быть абсолютно исключен, так как на воздухе они горят эффектным зеленым пламенем. Для удаления бора из нужного органического фрагмента необходимо более контролируемое окисление. Простейший путь – использование щелочного пероксида водорода, в результате чего связь углерод–бор заменяется на связь углерод–кислород с образованием спирта.

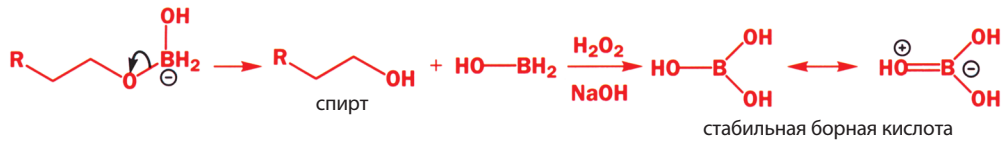
► Для достижения тех же целей в мягких условиях и часто с более высокими выходами применяют другие, более современные реагенты, которые стабильны, недороги и просты в обращении, а именно: перборат натрия ($NaBO_3 \cdot 4H_2O$) и перкарбонат натрия ($Na_2CO_3 \cdot 1{,}5H_2O_2$).



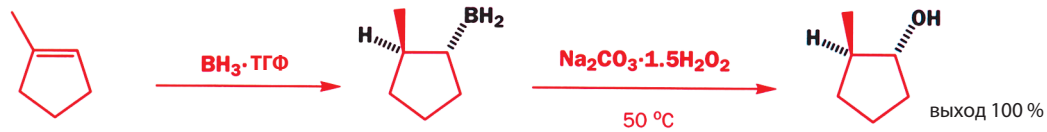
Окисление происходит через нуклеофильную атаку гидропероксид-иона на вакантную орбиталь атома бора с последующей миграцией алкильной группы от бора к кислороду. Не сомневайтесь в том, что гидроксид-ион будет уходящей группой. Это, конечно, плохая уходящая группа, но σ-связь O–O очень слабая и она разрывается. Наконец, гидроксид атакует теперь уже нейтральный атом бора с разрывом связи B–O–алкил, и образуется спирт.



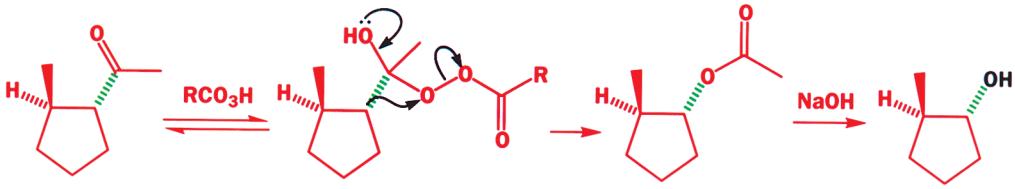
В этой последовательности стадий бор принимает то плоскую (нейтральную), то тетраэдрическую (анионную) конфигурацию. Это типично для органической химии бора. Плоская молекула нейтральна, но в ней у бора только 6 валентных электронов. Тетраэдрическая структура дает бору 8 валентных электронов, но она отрицательно заряжена. Бор постоянно переходит от одной структуры к другой и становится «доволен» только тогда, когда окружен тремя атомами кислорода. Возвращаясь к окислению, но сосредоточиваясь на борсодержащем продукте, мы убеждаемся, что $B(OH)_3$ представляет собой стабильное соединение, так как оно нейтрально и три атома кислорода поставляют свои электроны на свободные *p*-орбитали бора.



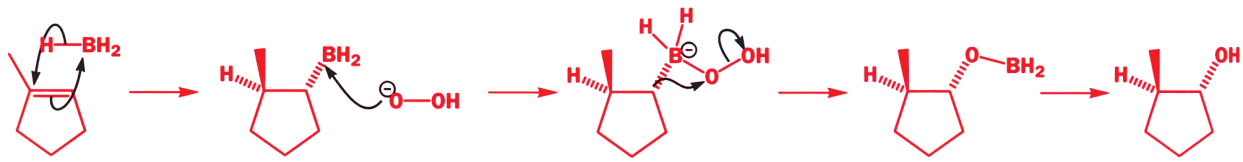
Гидроборирование широко используется для превращения алкенов в спирты посредством *цис*-присоединения воды, где OH-группа присоединяется к наименее замещенному концу алкена. Это станет понятно на примере циклического тризамещенного алкена.



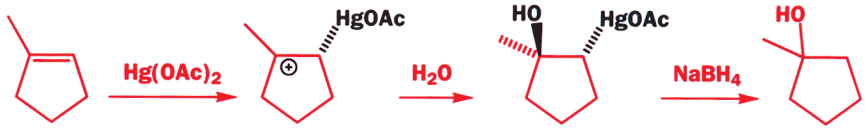
Теперь мы можем доказать, что при гидроборировании действительно происходит *цис*-присоединение. Миграция углерода от бора к кислороду должна напомнить вам перегруппировку Байера–Виллигера (гл. 37). Обе эти перегруппировки происходят с сохранением конфигурации при мигрирующей группе, так как реагирует связывающая (C–C или C–B) σ-орбиталь. Ниже приведен аналогичный пример.



Тот же самый спирт можно получить перегруппировкой Байера–Виллигера, но тогда стереохимия должна быть подготовлена заранее. Гидроборирование имеет то преимущество, что стереохимия создается прямо на этой стадии. Мы уже обсудили детали этого пути. При написании механизма обычно лучше его изображать как простой согласованный четырехцентровый механизм, если только вы помните, что региоселективность контролируется первоначальным взаимодействием между нуклеофильным концом алкена и свободной *p*-орбиталью атома бора.



В целом в результате последовательности гидроборирование – окисление просходит присоединение воды к алкену с обратной региоселективностью, которую можно было бы ожидать при стандартной катализируемой кислотой гидратации. Обычным методом проведения такой гидратации является оксимеркурирование с последующим восстановлением.

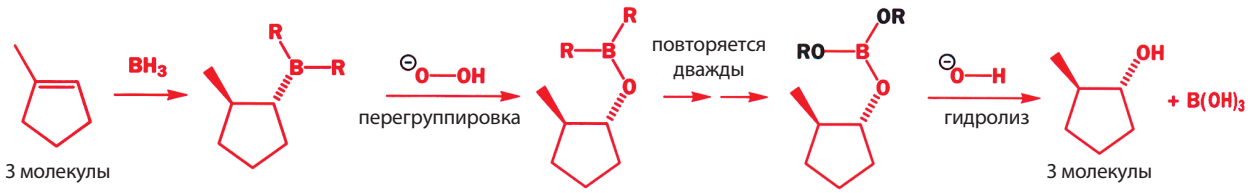


Стереохимический результат также будет отличаться, так как при гидроборировании происходит *син*-присоединение, тогда как оксимеркурирование дает *анти*-продукт, хотя в этом случае стереохимия теряется на стадии восстановления.

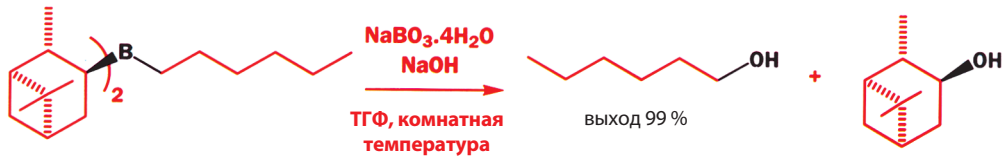
■ В гл. 20 (т. 2) были описаны механизмы присоединения Hg(II) и предполагалось, что в них должен участвовать циклический меркуриниевый ион.

Гидроборирование – окисление обычно проходит через триалкилборан

До сих пор мы демонстрировали все реакции на примере моноалкилборана. На самом деле эти соединения нестабильны и гидроборирование обычно происходит через триалкилборан. К атому бора присоединяются три молекулы алкена; три окисления и три миграции переносят три алкильные группы (R = 2-метилциклопентил) от бора к кислороду с образованием относительно стабильного триалкилбората $B(OR)_3$, который гидролизуется и дает продукты.



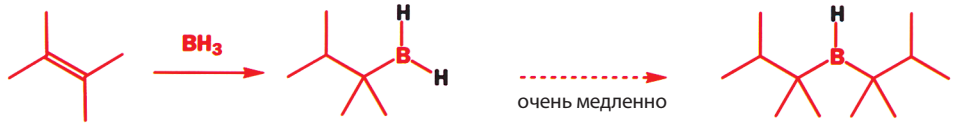
Если взять смешанный триалкилборан, то возникает вопрос, какая из алкильных групп будет мигрировать. Ответ: они все будут мигрировать. Окисление продолжается до тех пор, пока боран не будет полностью окислен до соответствующего бората, который затем разлагается и дает спирты.



Объемистые заместители увеличивают селективность гидроборирования

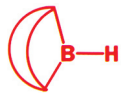
Боран может реагировать один, два и даже три раза. Это бывает неудобно во многих ситуациях, поэтому были разработаны гидроборирующие агенты, которые реагируют только один или два раза. Диалкилбораны (R_2BH) участвуют в реакции гидроборирования только один раз, а алкилбораны (RBH_2) – дважды. В каждом случае группа R подбирается так, чтобы либо она плохо мигрировала на стадии окисления, либо образовывала спирт, который легко отделить от других спиртов. Региоселективность гидроборирования, хотя она хороша и с простыми боранами, также увеличивается в случае объемистых боранов, что объясняет выбор группы R. Тексилборан, названный так из-за наличия третичных гексильных групп (*трет*-гексил), используется тогда, когда нужно провести два гидроборирования. Он легко получается при гидроборировании соответствующего алкена бораном, так как второе гидроборирование с этим тетразамещенным алкеном протекает очень медленно.

Тексилборан часто записывают как $ThBH_2$ и изображают так:

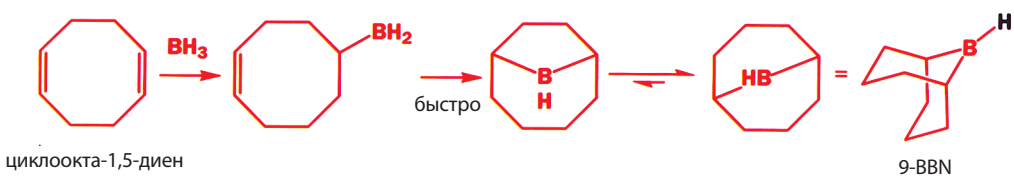


тексилборан

Широко используются два диалкилборана. Бициклический 9-борабицикло[3.3.1]нонан (9-BBN), уже встречавшийся в гл. 34 (т. 2) как реагент для диастереоселективных альдольных реакций, представляет собой стабильное кристаллическое твердое вещество. Это довольно необычно для алкилборанов, поэтому этот реагент очень популярен. Он получается гидроборированием циклоокта-1,5-диена. Второе гидроборирование протекает быстро, так как оно внутримолекулярное, однако третье идет очень медленно. Региоселективность второго гидроборирования подчиняется термодинамическому контролю.



9-BBN часто изображают так



циклоокта-1,5-диен

9-BBN

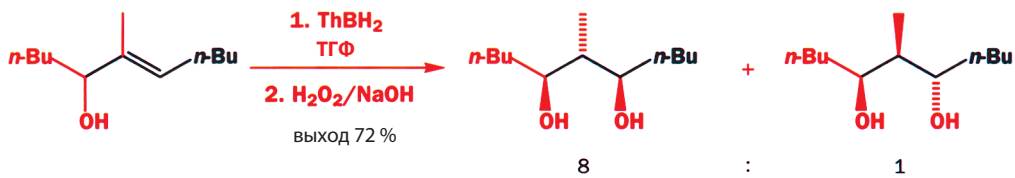
Дисиамилборан (аббревиатура для ди-*втор*-изоамилборана – мы будем использовать не название, а придерживаться общепринятой аббревиатуры) также легко получается гидроборированием бораном простого триалкилалкена. Два последовательных гидроборирования протекают легко по сравнению с приведенным выше случаем тетразамещенного алкена, а третье – очень медленно. Дисиамилборан исключительно региоселективный реагент вследствие пространственно очень перегруженной структуры. Структуры этих реагентов слишком громоздки для написания, поэтому обычно используют их аббревиатуры.

дисиамилборан, или Sia_2BH

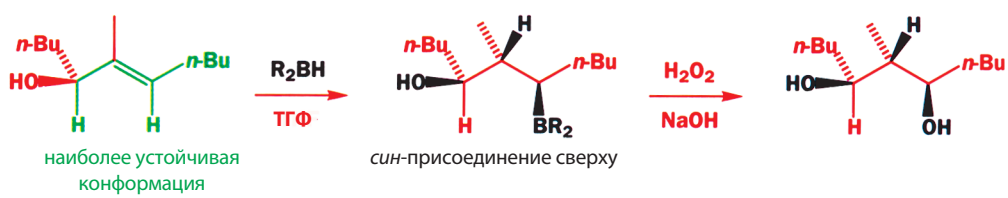
• Гидроборирование

- Гидроборирование – это *син*-присоединение борана к алкену.
- Его региоселективность высока – бор присоединяется к атому углерода, менее способному поддерживать положительный заряд.
- Окисление проходит с сохранением стереохимии.
- Суммарным результатом гидроборирования – окисления является присоединение воды по двойной связи.

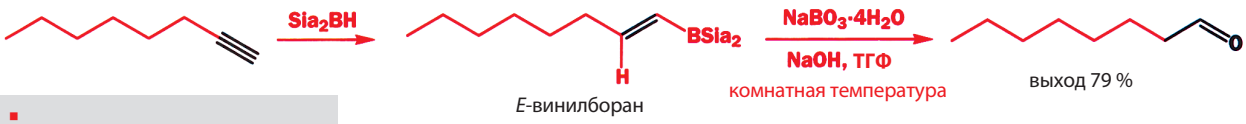
В частности, эти объемистые бораны увеличивают региоселективность гидроборирования тризамещенных алкенов и могут также приводить к высокой диастереоселективности при наличии стереогенного центра рядом с двойной связью. В приведенном ниже примере аллиловый спирт гидроборируется тексилбораном. Окисление протекает полностью региоселективно, причем наблюдается стереоселективность 9:1 в пользу гидроборирования по той же самой стороне, где находится ОН-группа.



Вероятно, химически активная конформация алкена – это конформация Хоука (гл. 34, т. 2) с заслоняющим алкен атомом водорода стереогенного центра. Атака протекает *син* по отношению к ОН-группе и *анти* относительно большой бутильной группы.



Гидроборирование не ограничивается алкенами: алкины тоже хорошо реагируют и дают винилбораны. Их можно напрямую дальше использовать в синтезе или окислить в соответствующий енол, который сразу же превращается в таутомерный альдегид. Примером такой трансформации служит превращение окт-1-ина в октаналь при гидроборировании дисиамилбораном и окислении перборатом натрия в очень мягких условиях.



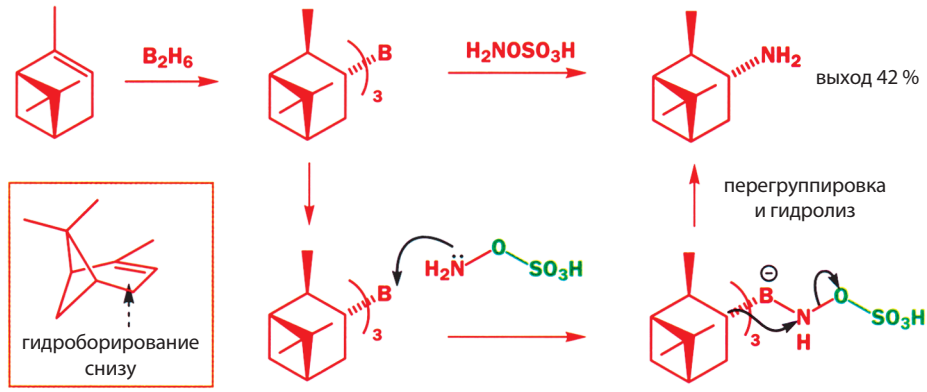
E-винилборан

■ В гл. 48 будет показано, что винилбораны, боронаты и борные кислоты являются важными реагентами в процессах, катализируемых переходными металлами.

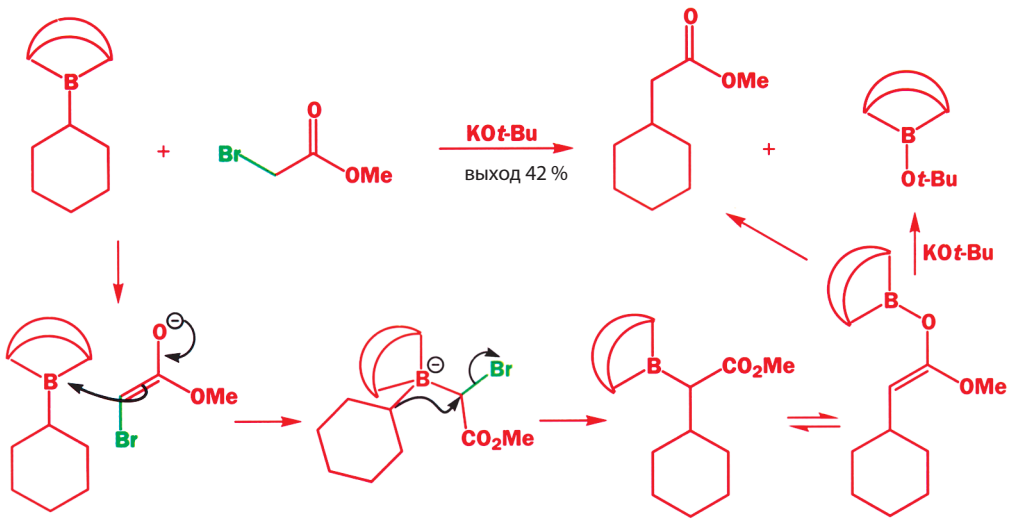
Связи углерод–бор можно стереоспецифично превращать в связи C–O, C–N и C–C

Окисление в спирт – самая распространенная реакция органоборанов в органическом синтезе. При этом реакция с $^-$O–OH является примером реакции с нуклеофилом типа $^-$X–Y, где нуклеофильным атомом X могут быть O, N и даже C, а Y – уходящая группа. Мы проиллюстрируем образование связей углерод–азот и углерод–углерод на примере этой реакции. Основной принцип заключается в том, чтобы использовать свободную орбиталь атома бора для атаки нуклеофилом; затем отрыв уходящей группы инициирует переход групп R от B к X, так же как от B к O, что мы наблюдали при окислении пероксидом водорода. Суммарным результатом будет введение X по связи углерод–бор с сохранением стереохимии.

Если X – азот, то это будет прямое аминирование. Необходимым реагентом является хлорамин или более безопасная O-гидроксиламинсульфоновая кислота: уходящая группа – хлорид или сульфонат. В целом процесс гидроборирования – аминирования отвечает региоселективному *син*-присоединению аммиака к алкену. В случае пинена две стороны алкена сильно различаются – одна из них экранирована мостиком с двумя геминальными метильными группами. Присоединение происходит исключительно с менее стерически затрудненной стороны, и образуется один диастереоизомер одного региоизомера амина.



Связь углерод–углерод также можно образовать с помощью алкилборанов. α-Галогенокарбонильные соединения подходят в качестве углеродных нуклеофилов, содержащих хорошую уходящую группу. Наличие галогена, который затем уходит на стадии перегруппировки, облегчает енолизацию карбонильного соединения. Продуктом реакции является борный енолят со связью бор–углерод. В основных условиях реакции гидролиз в соответствующее карбонильное соединение происходит быстро.

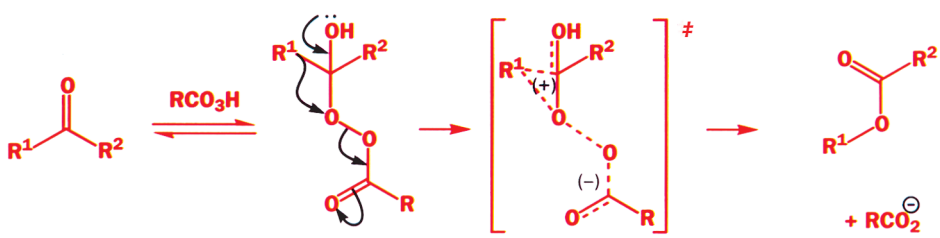


В этом примере важно, какая группа мигрирует от атома бора к атому углерода, потому что как раз эта группа образует новую связь C–C в продукте. Мы уже ранее сравнивали окисление алкилборанов с реакцией Байера–Виллигера (гл. 37), однако порядки миграции групп в этих реакциях противоположны. В реакции Байера–Виллигера (миграция от углерода к кислороду) более замещенные углеродные атомы мигрируют лучше, так что порядок следующий: *трет*-алкил > *втор*-алкил > *н*-алкил > метил. В перегруппировках органоборанов порядок обратный: *н*-алкил > *втор*-алкил > *трет*-алкил. Метил не участвует, так как нельзя получить связь B–Me с помощью гидроборирования.

Почему существуют различия между перегруппировкой Байера–Виллигера и реакциями с участием бороорганических соединений?

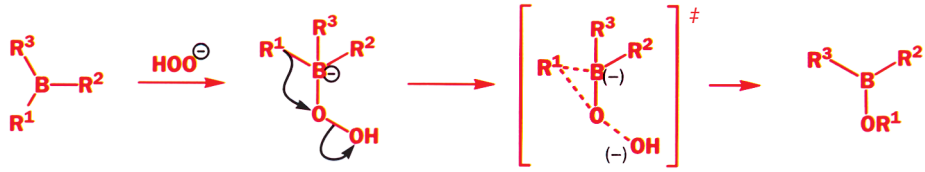
В перегруппировке Байера-Виллигера переходное состояние несет положительный заряд. Все, что может помочь стабилизации положительного заряда, например третичная мигрирующая группа (R^1), стабилизирует переходное состояние и способствует протеканию реакции.

Перегруппировка Байера–Виллигера



В перегруппировке с участием бора все происходит наоборот: переходное состояние в целом имеет отрицательный заряд. Алкильные группы деста-

билизируют, а не стабилизируют отрицательные заряды, однако первичные алкильные группы дестабилизируют их в меньшей степени, чем вторичные, и т. д. Это еще одна причина, почему выбирают третичные алкильные группы R, такие как *трет*-гексил: они менее охотно мигрируют.



Но что все-таки со случаем, который мы рассматривали? Мигрирующая группа – вторичная, и группы, которые составляют каркас 9-BBN, также вторичные. В чем различие? Мы снова можем воспользоваться реакцией Байера–Виллигера для объяснения. Обработка мостиковых бициклических кетонов пероксикислотами обычно приводит к преимущественной миграции первичных алкильных групп, а не вторичных.

Атомы в голове моста являются плохими мигрирующими группами. Когда мигрирует атом углерода, отмеченный точкой зеленого цвета, он тянет за собой всю каркасную структуру и сильно искажает молекулу. Когда мигрирует атом углерода, отмеченный точкой черного цвета, он просто скользит вдоль связи O–O и тревожит каркас гораздо меньше. То же самое происходит в случае 9-BBN. Миграция бициклической группы также неблагоприятна.

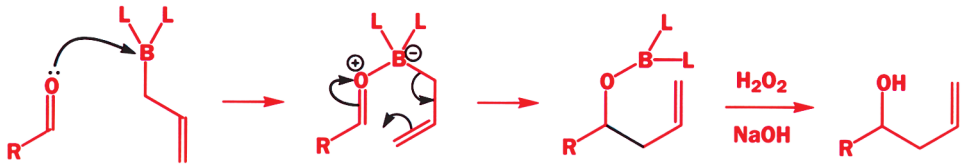
• Предпочтения в миграции

- В реакции Байера–Виллигера стабилизирующие катион группы мигрируют в следующей последовательности: *трет*-алкил > *втор*-алкил > *н*-алкил > метил.
- В перегруппировках с участием бора стабилизирующие катион группы мигрируют очень плохо: *н*-алкил > *втор*-алкил > *трет*-алкил.
- В обоих случаях группы в голове моста мигрируют плохо.

Аллил- и кротилбораны реагируют с перемещением двойной связи

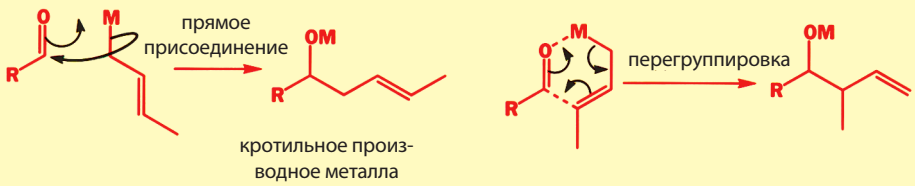
Аллильные борсодержащие соединения реагируют с альдегидами немного по-другому. Первым шагом, как всегда, является образование координационной связи между карбонильным кислородом (основанием Льюиса) и атомом бора (кислотой Льюиса). Здесь присутствуют два важных эффекта: во-первых, карбонил становится более электрофильным; во-вторых, связь углерод–бор в аллильном фрагменте ослаблена, так что миграция протекает легче. Отличие

заключается в том, что последующая реакция уже не является хорошо знакомой 1,2-перегруппировкой, а вовлекает заодно и аллильную двойную связь, подобно [3,3]-сигматропной перегруппировке (гл. 36). Отрицательно заряженный атом бора увеличивает нуклеофильность двойной связи, так что она атакует карбонильный углерод. В результате реализуется шестичленное переходное состояние, в котором переход атома бора от углерода к кислороду происходит одновременно с образованием связи углерод–углерод. Гидролитический разрыв связи бор–кислород часто ускоряется пероксидом водорода, как и в гидроборировании. Точная природа лигандов у бора неважна, так как этот процесс успешно протекает и с боранами (L = R), и с боронатами (L = OR).

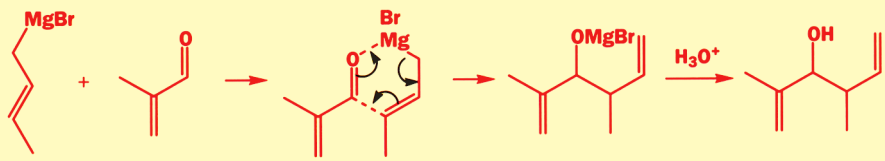


Другие аллильные металлоорганические соединения часто реагируют с 1,3-перегруппировкой

Необходимо иметь какую-нибудь метку, чтобы можно было определить, как реагирует аллильное производное металла – напрямую или, как мы только что видели, с перегруппировкой по механизму, типичному для многих металлов. Можно использовать изотопную метку, такую, как дейтерий или ^{13}C, однако значительно проще ввести заместитель, например метильную группу. Получающаяся метилаллильная группа носит название **кротил.** Реакция с альдегидом может протекать двумя путями: прямое присоединение приводит к одному продукту без перегруппировки, тогда как присоединение с перегруппировкой дает изомерный продукт.



Этот тип перегруппировки известен как **аллильная перегруппировка**, и даже простые реактивы Гриньяра реагируют таким образом с альдегидами через циклическое шестичленное переходное состояние (гл. 9, т. 1).



Энантиоселективное аллилирование возможно с оптически чистыми лигандами у атома бора

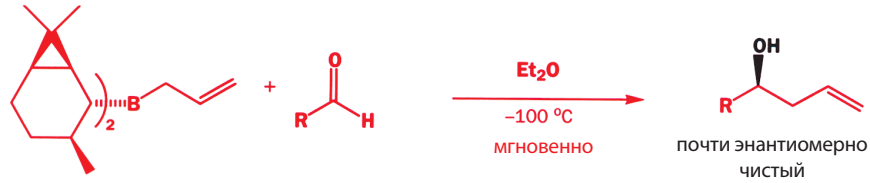
Не следует думать, что аллилирование альдегида – большое достижение. В конце концов аллильные реактивы Гриньяра делают то же самое. Интерес к аллилборанам обусловлен тем, что энантиомерно чистые лиганды – производные природных хиральных терпенов – могут быть легко введены в аллилборан. Г. Ч. Браун исследовал ряд терпенов в качестве хиральных лигандов. Реагент B-аллилбис(2-изокаранил)боран, полученный при гидроборировании карена, содержит два хиральных заместителя. Этот реагент переносит на альдегид аллильную группу таким образом, что получается только один энантиомер гомоаллилового спирта. Эта реакция – одна из самых быстрых в органической химии, она идет даже при очень низкой температуре (–100 °C), а продукт реакции

▪ Герберт Ч. Браун (род. 1912) в 1979 г. получил Нобелевскую премию за открытие и разработку метода гидроборирования, осуществленное в основном в университете Пардью. Он познакомил практикующих химиков-органиков с этой новой химией. Премия была получена совместно с Георгом Виттигом, что показало, насколько стала важна органическая химия элементов главных групп. Браун также был энергичным противником теории «неклассических» карбокатионов.

■ Асимметрический синтез рассматривался в гл. 45.

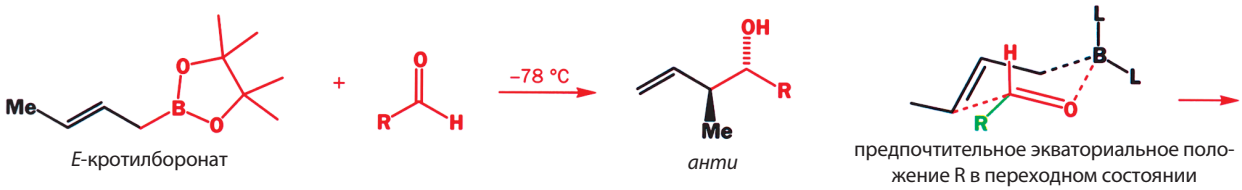
является полезным исходным веществом в дальнейших синтезах. Это удобно на практике, так как охлаждение требуется только на короткое время.

карен



Аллил- и кротилбораны реагируют стереоспецифично

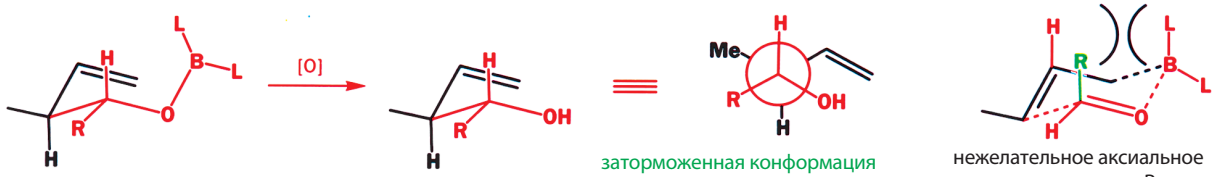
Шестичленное переходное состояние в реакции аллилборана или бороната очень похоже на циклическое переходное состояние в альдольных реакциях, которые встречались в гл. 34 (т. 2). В этом случае единственное отличие – надо заменить кислород енолята на углерод для получения аллильного нуклеофила. Переходное состояние в альдольной реакции имеет конформацию кресла, и реакция стереоспецифична, так что геометрия енолята определяет стереохимию получаемого альдоля. То же самое верно и для этих реакций. *E*-Кротилбораны (или боронаты) дают *анти*-гомоаллильные спирты, а *Z*-кротилбораны (или боронаты) – *син*-спирты через кресловидное переходное состояние, в котором альдегидная группа R занимает псевдоэкваториальную позицию для минимизации пространственного отталкивания. Как и в альдольной реакции, короткие связи с бором приводят к очень компактному переходному состоянию, которое переводит двумерную стереохимию реагента в трехмерную структуру продукта.



E-кротилборонат

анти

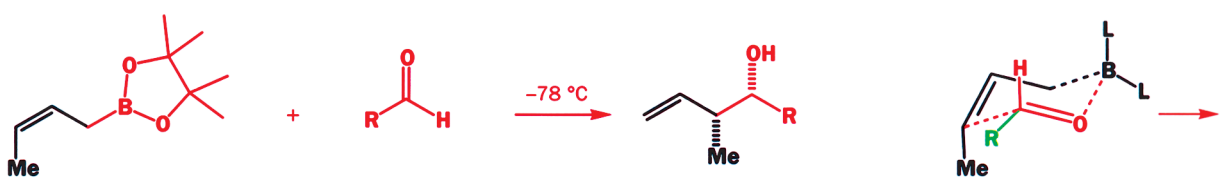
предпочтительное экваториальное положение R в переходном состоянии



заторможенная конформация

нежелательное аксиальное расположение R

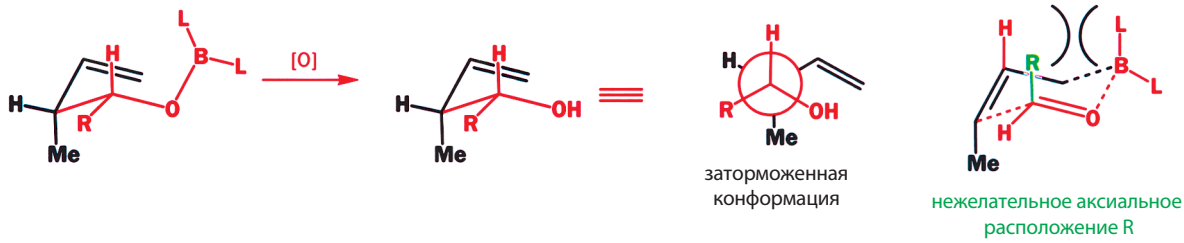
Низкая температура, при которой протекает реакция, служит доказательством высокой реакционной способности кротилборонатов. Она также помогает свести к минимуму любую изомеризацию реагентов, одновременно увеличивая разницу в энергиях между предпочтительным и нежелательным переходными состояниями.



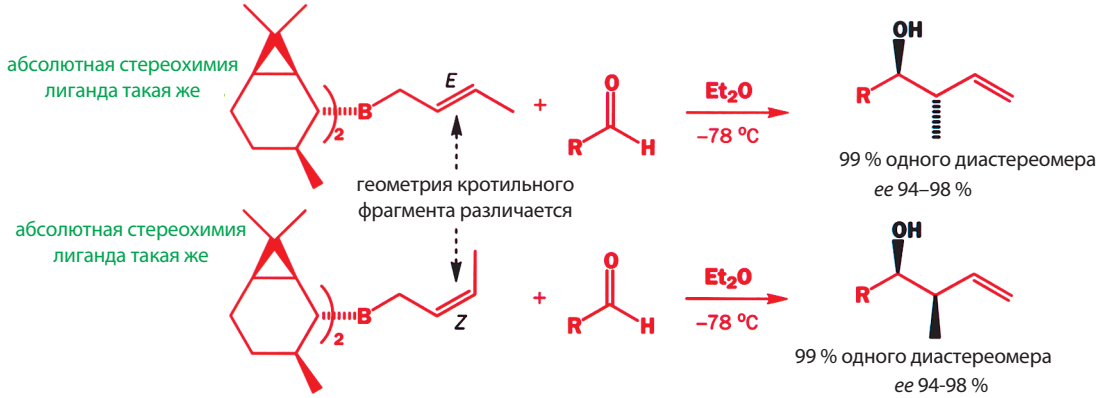
Z-кротилборонат

син

предпочтительное экваториальное положение R в переходном состоянии



Высокая диастереоселективность этого процесса заслуживает внимания, но, конечно, продукт представляет собой рацемат: два *анти*-изомера из *E*-кротилбороната и два *син*-изомера из *Z*-аналога. Это неизбежно, так как оба исходных вещества ахиральны и здесь нет внешнего источника хиральности. Не удивляйтесь, если использование хирального лиганда у бора позволит вам получить один энантиомер одного диастереоизомера. И, действительно, оно позволяет, причем очень хорошо. Фактически существует ряд путей решения этой проблемы с использованием боранов и боронатов. В приведенном ниже примере используется тот же лиганд, что и ранее в аллилировании, – производное карена.



- **Отличительные особенности химии бороорганических соединений**
  - Бор является электрофилом из-за наличия свободной *p*-орбитали.
  - Бор образует прочные связи B–O и слабые связи B–C.
  - Миграция алкильных групп от атома бора к O, N или C стереоспецифична.

Хотя бор и алюминий образуют похожие восстанавливающие агенты, такие как $NaBH_4$ и $LiAlH_4$, реакции, описанные в данной главе, не идут в случае соединений алюминия. Соединения со связями C–Al, кроме DIBAL и Me_3Al, значительно реже используются в органической химии. Теперь рассмотрим два других элемента – Si и Sn; оба элемента находятся в группе 14, т. е. в той же группе, что и углерод.

Сравнение кремния и углерода

Кремний находится в периодической таблице под углеродом. Наиболее очевидное их сходство в том, что они оба обычно проявляют валентность 4 и оба образуют тетраэдрические соединения. Существуют принципиальные

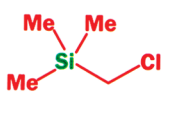
■ В то же время кремний образует соединения с очень стабильными связями O–Si–O, порождая множество структур: от горных пород до пластмасс..

различия в химии углерода и кремния: кремний менее важен, чем углерод, поэтому и многие книги посвящены целиком химии углерода и сравнительно мало книг – химии кремния. Углерод образует множество стабильных тригональных и линейных соединений, содержащих π-связи, кремний же – мало. Важное отличие – высокая прочность σ-связи кремний–кислород (368 кДж/моль) и сравнительная слабость связи кремний–кремний (230 кДж/моль) (табл. 47.1). Эти две величины объясняют отсутствие в богатой кислородом атмосфере Земли кремниевых аналогов великого разнообразия структур с углеродным скелетом.

Таблица 47.1. Средние энергии связей (кДж/моль)

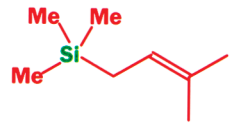
X	H–X	C–X	O–X	F–X	Cl–X	Br–X	I–X	Si–X
C	416	356	336	485	327	285	213	290
Si	323	290	368	582	391	310	234	230
Отношение	1,29	1,23	0,91	0,83	0,84	0,92	0,91	1,26

Некоторые величины в табл. 47.1 достойны комментария, так как они дают возможность понять разницу в реакционной способности углерода и кремния. Связи с электроотрицательными элементами обычно прочнее у кремния, чем углерода. В частности, связь кремний–фтор является одной из наиболее прочных из известных одинарных связей. Напротив, связи с электроположительными элементами – слабее. Связи кремний–водород гораздо слабее, чем их углеродные аналоги, они легко разрываются. Эта часть гл. 47 посвящена органической химии кремния. Мы будем в основном рассматривать соединения с четырьмя связями Si–C. Три из этих связей будут, как правило, одинаковы. Чаще всего это будет группа Me_3Si–, присоединенная к органической молекуле. Мы рассмотрим реакции, в которых происходит что-нибудь интересное с органической молекулой, в то время как одна из связей Si–C разрывается с образованием новой связи Si–F или Si–O. Мы рассмотрим также кремний-органические соединения как реагенты, например триэтилсилан (Et_3SiH), который используется как восстановитель, тогда как его углеродный аналог Et_3CH таковым не является. Ниже приведены несколько примеров кремний-органических соединений.

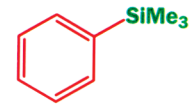


полезный электрофил

защищенный спирт

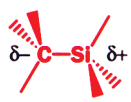


аллилсилан



силилбензол

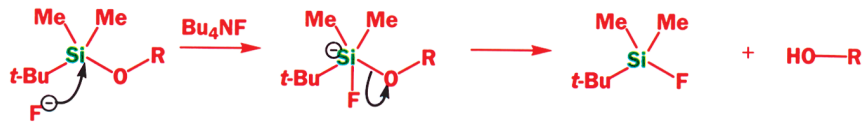
► Поскольку связь C–Si прочная, алкилсиланы являются стабильными соединениями. Однако, если при атоме кремния находятся углеродсодержащие заместители, отличные от простых алкильных групп, их можно вовлечь в полезные химические превращения.



Связь углерод–кремний весьма прочна, поэтому триалкилсилильная группа обычно не затрагивается в синтетических превращениях остальной части молекулы. Но вместе с тем она достаточно слаба, чтобы мы могли специфично разорвать ее, когда это необходимо. В частности, фторид-ион – слабый нуклеофил по отношению к соединениям углерода, однако он хорошо атакует кремний. Другой важный фактор – длина связи C–Si (1,89 Å). Она значительно длиннее, чем обычная связь C–C (1,54 Å). Электроотрицательность кремния (1,8) ниже, чем углерода (2,5), и, следовательно, связи C–Si поляризованы в сторону углерода. Это делает кремний хорошей мишенью для атаки нуклеофила.

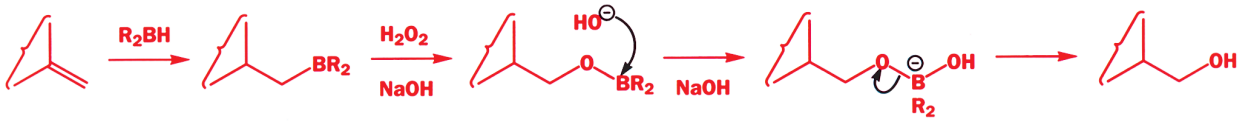
Кремний обладает сродством к электроотрицательным атомам

Наиболее эффективными нуклеофилами по отношению к кремнию являются электроотрицательные элементы, которые образуют с ним прочные связи, а именно: кислород или галогенид-ионы, среди которых выделяется фторид-ион. Вы видели это при выборе реагента для селективного разрушения силиловых эфиров в гл. 24 (т. 2). Часто используют фторид тетрабутиламмония. Этот ионный фторид растворим в органических растворителях, и в качестве побочного продукта он дает в таких реакциях силилфторид. Механизм замещения отличен от обычной S_N2-реакции и не имеет прямых аналогов в химии углерода. Он похож на замещение при пространственно затрудненном третичном центре, которое для углерода практически невозможно. Но в ряду соединений кремния этот процесс протекает легче, поскольку из-за большей длины связи кремний–углерод пространственное взаимодействие уменьшается. Кроме того, нуклеофил атакует, по-видимому, *d*-орбитали кремния, у которых нет таких геометрических ограничений, как у σ^*-орбитали C–O Атака фторид-иона на *d*-орбиталь приводит к отрицательно заряженному пентакоординированному интермедиату[1)] , который расщепляется с высвобождением алкоксида. Здесь соединение с пятикоординированным атомом кремния существует как реальный интермедиат, в то время как структуры такого типа с пентакоординированным углеродом могут выступать только в роли переходных состояний в S_N2-реакциях.



защищенный спирт пятикоординированный Si спирт

Этот процесс иногда для краткости записывают как S_N2_{Si}, т. е. «S_N2-механизм у атома кремния». Интермедиат имеет геометрию тригональной бипирамиды с отрицательно заряженным пятикоординированным кремнием. Его часто опускают при записи, потому что он медленно образуется и быстро распадается. Этот механизм похож на механизм нуклеофильного замещения у атома бора за исключением того, что координационное число у кремния в интермедиате составляет пять, а у бора – четыре, и в случае бора интермедиат тетраэдрический. Гидролиз борного эфира в конце последовательности гидроборирование – окисление является примером аналогичной реакции в химии бора.



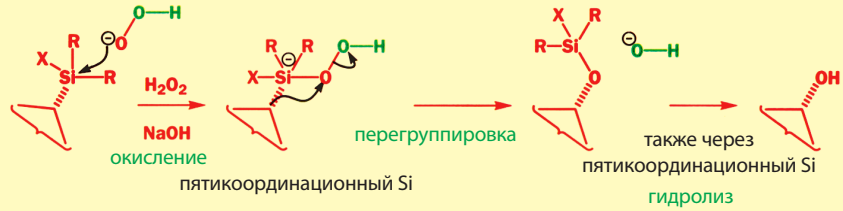
гидроборирование окисление гидролиз тетраэдрический B гидролиз

Перегруппировка Байера–Виллигера у атома кремния

Подтверждение того, что S_N2_{Si}-реакция у атома кремния действительно протекает через образование пятикоординационного интермедиата, дает реакция, которая представляет собой кремниевый аналог стадии миграции при гидроборировании – окислении. Обработка реакционноспособных органосиланов [т. е. содержащих как минимум один гетероатом (F, OR, NR_2), присоединенный к атому кремния, для облегчения нуклеофильной атаки гидроперок-

[1)] Данные современных квантовохимических расчетов не подтверждают этого положения. В соединениях кремния с координационными числами 5 и 6 образуются трехцентровые четырехэлектронные связи («гипервалентные связи»), в которых две пары электронов размещаются на двух молекулярных орбиталях (одной связывающей и одной несвязывающей), образованных с участием только 3*s*- и 3*p*-АО кремния. – *Прим. ред.*

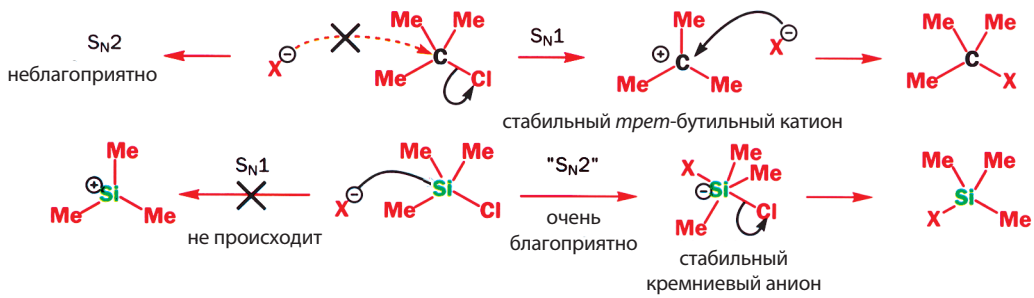
сида на кремний] тем же самым реагентом (щелочным пероксидом водорода) также приводит к миграции алкильной группы от Si к O с сохранением конфигурации. Было бы трудно нарисовать механизм этой реакции без такого интермедиата. Это точная копия окислительного расщепления органоборанов, которое работает и в случае силанов.



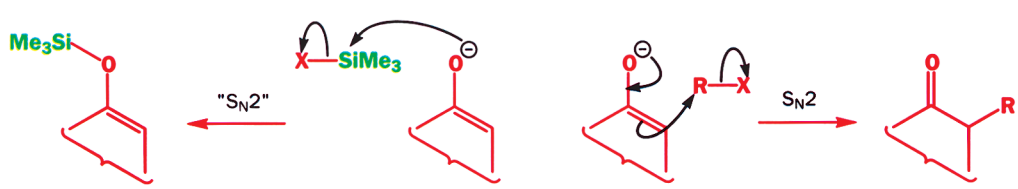
• Кремний образует прочные связи с кислородом и очень прочные с фтором

Нуклеофильное замещение у атома кремния

На первый взгляд удивительно, что триметилсилилхлорид не реагирует по S_N1-механизму, хорошо знакомому нам по реакциям его углеродного аналога *трет*-бутилхлорида. Ведь катион Me_3Si^+ должен быть достаточно стабильным. Например, он часто наблюдается в масс-спектрах. Причина этой аномалии заключается в том, что S_N2_{Si}-реакция протекает значительно легче.



Сравним S_N2_{Si}-реакции у атома кремния с S_N2-реакциями у атома углерода, между которыми существуют некоторые важные различия. Алкилгалогениды – мягкие электрофилы, а силилгалогениды – жесткие электрофилы. Алкилгалогениды реагируют с фторид-ионом, но очень медленно, в то время как силилгалогениды реагируют со фторид-ионом быстрее, чем с какими-либо другим нуклеофилом. Наилучшие нуклеофилы для насыщенного атома углерода – незаряженные и/или содержащие атомы нижней части периодической системы (S, Se, I). Наилучшие нуклеофилы для кремния – отрицательно заряженные, несущие заряд на атомах с высокой электроотрицательностью (в основном F, Cl и O). В качестве примеров приведем уже знакомые нам реакции. Реакция енолятов с алкилгалогенидами идет по углероду, а с силилхлоридами – по кислороду (гл. 21, т. 2).

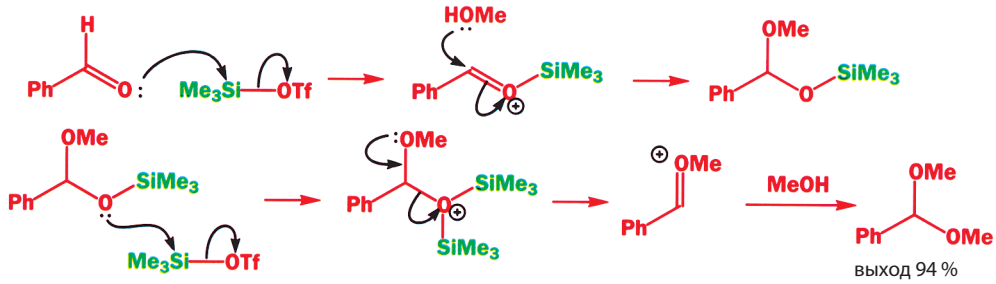


Когда группа Me_3Si удаляется из органической молекулы гидроксид-ионом, образуется не силанол, как можно было бы ожидать, а силиловый эфир гексаметилдисилоксан. Его углеродный аналог, ди-*трет*-бутиловый эфир, не может образоваться в этих условиях по данному механизму. Он может образоваться только по механизму S_N1 в кислом растворе.

■ В гл. 52 вы увидите, что когда Me_2SiCl_2 полимеризуется, этот механизм повторяется много-много раз.

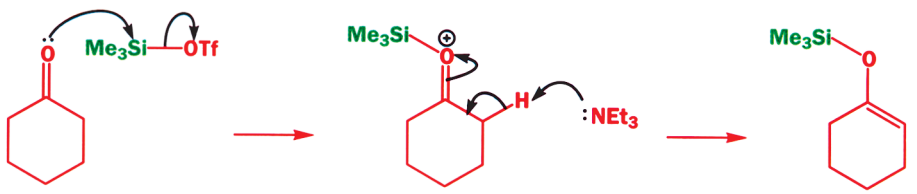
В то же время на S_N2-реакцию у атома углерода не сильно влияет частичный положительный заряд (δ+) на нем. Напротив, на S_N2_{Si}-реакцию заряд на атоме кремния влияет сильно. Самыми электрофильными соединениями кремния являются силилтрифлаты; они реагируют с кислородсодержащими нуклеофилами примерно в 10^8–10^9 раз быстрее, чем силилхлориды. Фактически триметилсилилтрифлат – превосходная кислота Льюиса. Он может использоваться для получения ацеталей и силиловых эфиров енолов из карбонильных соединений и катализировать их взаимодействие друг с другом по типу альдольной конденсации. Во всех трех случаях трифлат атакует атом кислорода.

При образовании ацеталя силилирование происходит дважды по карбонильному атому кислорода, и в конечном счете уходящей группой становится гексаметилдисилоксан. Сравните это с механизмом обычной кислотно-катализируемой реакции, описанным в гл. 14 (т. 1), где карбонильная группа дважды протонируется и уходящей группой является вода.



выход 94 %

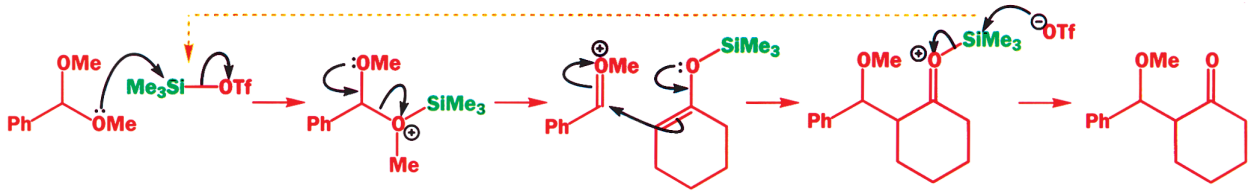
Образование силилового эфира енола происходит также при силилировании карбонильного атома кислорода. Однако в этом случае не происходит присоединения спирта, и слабое основание, обычно третичный амин, помогает удалить протон после силилирования.



выход 85 %

Нойори обнаружил, что при смешивании ацеталя и силилового эфира енола с той же кислотой Льюиса как катализатором происходит эффективная конденсация альдольного типа, где ацеталь выступает в качестве электрофила. Реакция легко протекает при низких температурах, и требуется только каталитическое количество кислоты Льюиса. В этих условиях, в отсутствие кислоты и щелочи, побочных реакций практически не происходит. Обратите внимание,

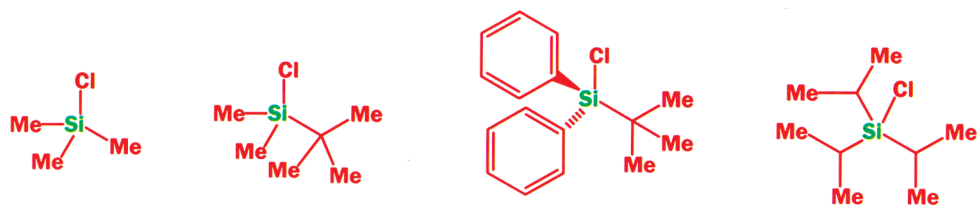
что финальное десилилирование происходит под действием трифлат-аниона, и регенерируется кислота Льюиса Me_3Si–OTf. Трифлат – очень слабый нуклеофил по отношению к насыщенному атому углерода, но достаточно сильный по отношению к кремнию, так как кислород выступает в качестве нуклеофильного центра.



выход 89 %

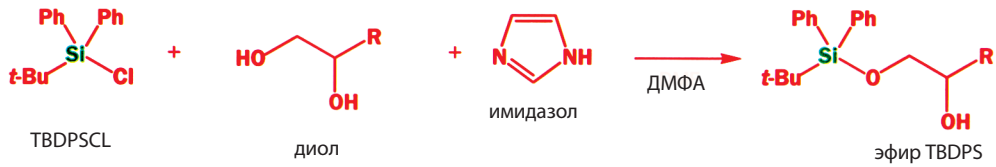
Силиловые эфиры – универсальные защитные группы для спиртов

Силильные группы – наилучшие защитные группы для спиртов, так как они наиболее универсальны. Их удаляют в реакциях нуклеофильного замещения действием фторид-иона или кислородсодержащего нуклеофила. При этом скорость удаления защиты зависит в основном от пространственной нагруженности силильной группы. Простейшая из них, триметилсилильная группа (Me_3Si или TMS), удаляется легко, потому что она наименее стерически затрудненная. Она снимается водой со следами основания или кислоты настолько легко, что необходимы специальные методы обработки, чтобы сохранить эту лабильную группу на месте.



Замещение одной из метильных групп более пространственно требовательной *трет*-бутильной группой дает *трет*-бутилдиметилсилильную группу (TBDMS). Она связывается более прочно и сохраняется при обычном обращении и при водной обработке или хроматографировании на колонке с силикагелем. Стабильность в этих условиях выделения и очистки продукта сделало защитную группу TBDMS (иногда сокращаемую до TBS) очень популярной в органическом синтезе. TBDMS вводится реакцией замещения в соответствующем силилхлориде в присутствии имидазола в ДМФА. Выходы обычно почти количественные, а условия реакции мягкие. Первичные спирты можно защитить в присутствии вторичных. Удаление основано на высоком сродстве фтора к кремнию и обычно протекает очень эффективно и селективно.

Однако защитная группа полезна только в том случае, если ее можно ввести и удалить с высоким выходом, не затрагивая остальной части молекулы, и если она сохраняется при различных условиях проведения реакций в ходе синтеза. Очень пространственно объемистая *трет*-бутилдифенилсилильная группа (TBDPS) пригодна для селективной защиты незатрудненной первичной OH-группы спирта в присутствии вторичной.

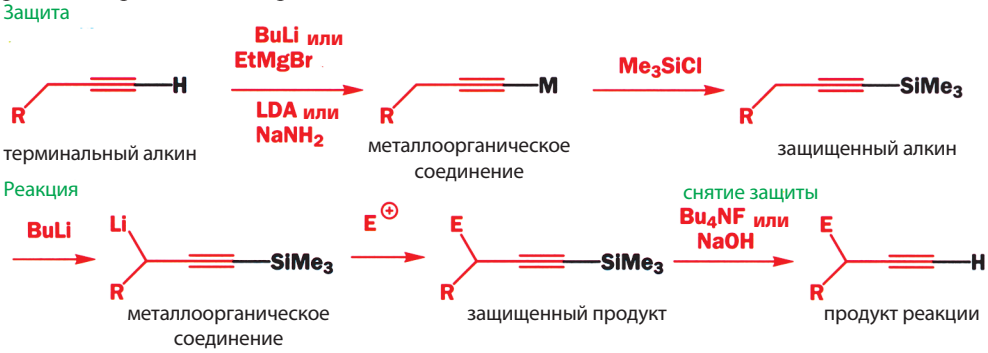


Наиболее стабильная из обычных силильных защитных групп (триизопропилсилильная, TIPS) несет три разветвленных алкильных заместителя, которые прикрывают центральный атом кремния от атак нуклеофилов, ведущих к ее отщеплению. Все три объемистые силильные группы (TBDMS, TBDPS и TIPS) обладают высокой устойчивостью, однако все они могут быть удалены действием фторид-иона.

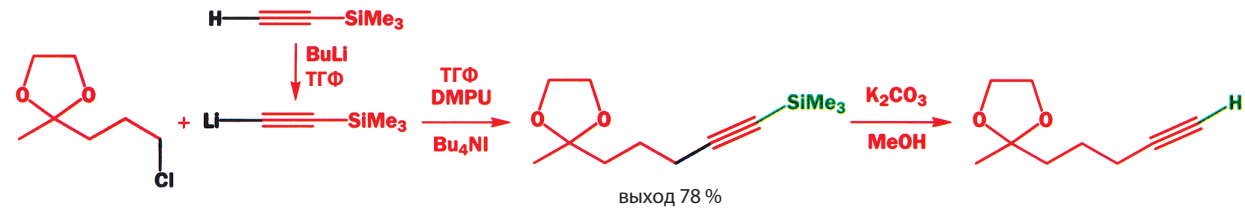
Алкинилсиланы используются для защиты и активации

Терминальные алкины имеют кислотный протон (pK_a ~25), который можно удалить такими сильными основаниями, как металлоорганические реагенты (реактивы Гриньяра, RLi и т. д.). Часто это бывает необходимо, иногда это может быть нежелательной побочной реакцией, которая увеличивает расход металлоорганического соединения или мешает проводимой реакции. Замещение терминального протона алкина триметилсилильной группой обеспечивает хорошее решение этих проблем. Группа $SiMe_3$ защищает концевой атом алкина в течение реакции, а затем ее можно удалить фторидом или гидроксидом натрия. Классическим примером служит отщепление протона, находящегося рядом с терминальной тройной связью.

■ Получение алкиниллития и соответствующих реактивов Гриньяра таким путем описано в гл. 9 (т. 1).



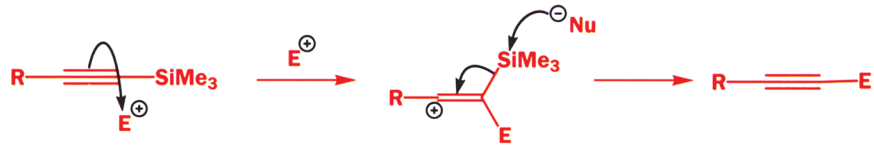
Заметим, что сам ацетилен является полезным предшественником в синтезе, но он не очень удобнен в работе, так как представляет собой способный взрываться газ. Триметилсилилацетилен – жидкость, которую можно перегонять, и это удобная замена ацетилену в реакциях литиирования, так как он содержит только один кислотный протон. Примером может служить синтез этого алкинилкетона. Депротонирование бутиллитием дает алкиниллитий, который реагирует с алкилхлоридом в присутствии иодида как нуклеофильного катализатора (см. гл. 17, т. 1). Удаление триметилсилильной группы карбонатом калия в метаноле позволяет проводить дальнейшие реакции по другому концу алкина.



выход 78 %

Кремний стабилизирует положительный заряд на β-атоме углерода

Силилированные алкины, как и обычные алкины, являются нуклеофилами по отношению к электрофилам. Присутствие кремния сильно влияет на региоселективность этой реакции: атака совершается только по атому, напрямую связанному с кремнием. Это происходит потому, что промежуточный катион стабилизирован.

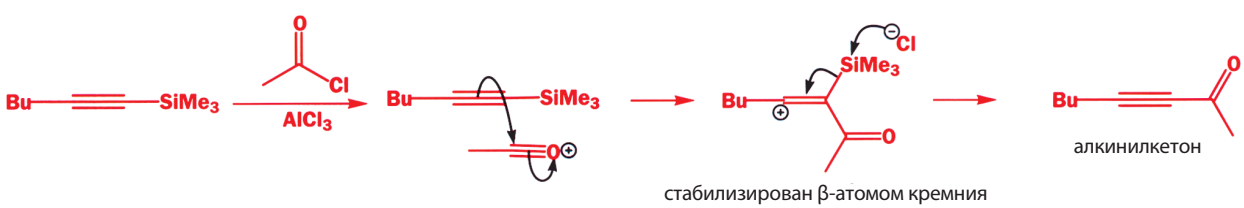


Знакомый ряд стабильности карбокатионов (третичный > вторичный > первичный) обусловлен стабилизацией положительного заряда путем подачи электронной плотности от соседних связей C–H или C–C (точнее, их заполненных σ-орбиталей), которые правильно ориентированы по отношению к свободным орбиталям (гл. 17, т. 1). Электроположительная природа кремния делает связи C–Si даже более эффективными донорами, так что β-силильные группы настолько хорошо стабилизируют положительный заряд, что путь реакции через катионный интермедиат часто полностью определяется ими. Это также стабилизация σ-донированием.

▪ В этом случае достаточно даже слабого нуклеофила, так как связь C–Si ослаблена. Подходят многие нейтральные молекулы с неподеленными парами электронов и почти любые анионы, даже трифлат ($CF_3SO_2O^-$).

Стабилизация катиона ослабляет связь C–Si вследствие делокализации электронной плотности, так что эта связь легче разрывается. Атака нуклеофила, особенно галогена или кислородсодержащего нуклеофила, на кремний удаляет его из органического фрагмента. Суммарный результат представляет собой замещение, в котором кремний заменяется электрофилом.

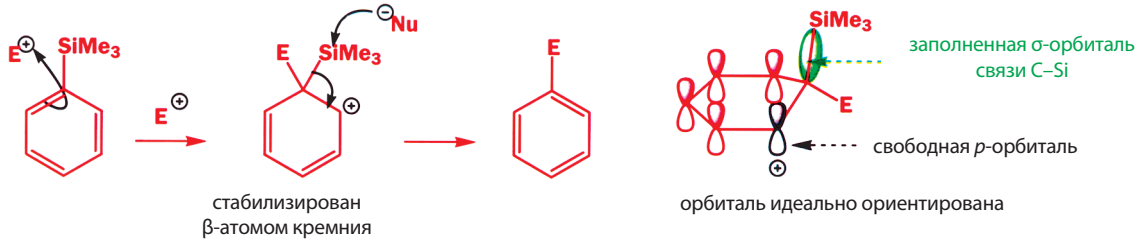
Этот способ пригоден для синтеза алкинилкетонов, которые трудно получить напрямую с обычными металлоорганическими реагентами, поскольку алкинил-Li или алкинил-MgBr присоединяются к образующемуся кетону. Алкинилсиланы реагируют с хлорангидридами кислот в присутствии кислот Льюиса, таких как хлорид алюминия, с образованием кетонов.



Арилсиланы вступают в реакции ипсо-замещения с электрофилами

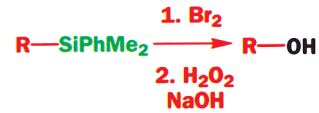
Арилсиланы взаимодействуют с электрофилами в условиях реакции Фриделя–Крафтса почти по такому же механизму. Вместо обычных правил *орто*-, *мета*- и *пара*-ориентации замещения под влиянием заместителей здесь работает только одно правило: силильная группа замещается электрофилом при том же атоме углерода кольца. Такая реакция называется ***ипсо*-замещением**. Как ни странно, эта селективность вытекает из тех же принципов, что и при обычном ароматическом замещении (гл. 22, т. 2): электрофил реагирует с образованием наиболее стабильного катиона – в данном случае в β-положении по отношению к атому кремния. Разрыв ослабленной связи C–Si любым нуклеофилом приводит прямо к *ипсо*-продукту.

▶ Латинское слово *ipso* («ипсо») означает «тот же» – то же место, где расположена группа SiR_3.

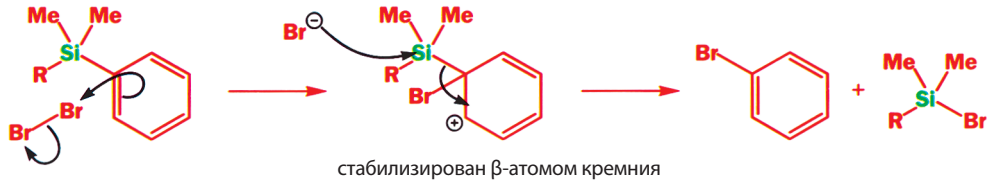


Другим местом атаки, которая приведет к катиону на β-атоме по отношению к кремнию, является *мета*-положение относительно атома кремния. Этот катион не особенно стабилен, потому что свободная *p*-орбиталь ортогональна связи C–Si и вследствие этого не может с ней взаимодействовать. Этот случай показывает, насколько важнее понять базирующуюся на молекулярных орбиталях природу такого эффекта, чем просто запомнить результат.

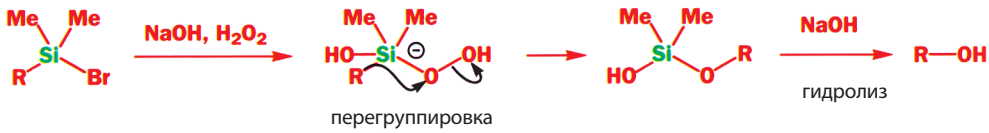
Этот тип реакций арилсиланов используется для превращения стабильной фенилдиметилсилильной группы в более активную форму, чтобы затем превратить ее в спирт «силильной реакцией Байера–Виллигера», описанной выше. В конечном счете это делает фенилдиметилсилильную группу объемистым маскирующим эквивалентом гидроксильной группы. Это полезно, потому что силан сохраняется в тех условиях реакций, где спирт не выживает, а пространственные затруднения увеличивают стереоселективность реакций. Ян Флеминг в Кембридже интенсивно использовал эту группу и ее превращение в спирт несколькими реагентами, которые все связаны с *ипсо*-замещением в фенилсилане. Типичной реакцией является реакция с бромом. Бромбензол образуется вместе с силилбромидом, который активирован для последующего окисления.



Механизм электрофильного десилилирования – обычный механизм электрофильного ароматического замещения. Отличие состоит лишь в том, что здесь вместо протона замещается триметилсилильная группа. Еще более важно то, что кремний в значительной степени стабилизирует промежуточный катион и, следовательно, ведущее к нему переходное состояние, так что скорость реакции возрастает. Далее приведена первая стадия реакции с бромом.



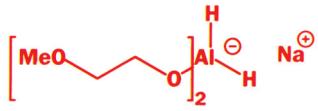
Оставшаяся часть последовательности включает замещение Br^- группой HOO^-, присоединение гидроксида, перегруппировку и гидролиз. Все эти стадии протекают с участием атома кремния, а их детали рассмотрены несколькими страницами ранее.



• Триметилсилильная и другие силильные группы стабилизируют положительный заряд на β-атоме углерода и легко удаляются. Их можно рассматривать как очень реакционноспособные протоны, или «суперпротоны».

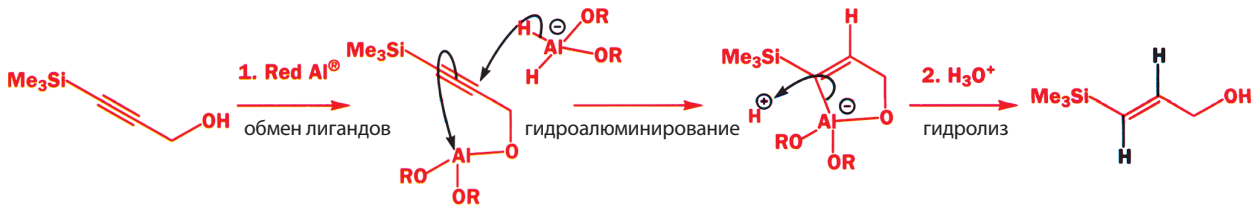
Винилсиланы можно получить стереоспецифично

Контролируемое восстановление алкинилсиланов приводит к соответствующим винилсиланам, причем стереохимия определяется выбранным методом восстановления. При гидрировании по Линдлару происходит *цис*-присоединение молекулы водорода к алкину с образованием *Z*-винилсилана. А восстановление силилированного пропаргилового спирта с помощью комплексного гидрида Red Al, структура которого показана на полях, напротив, приводит к *E*-изомеру.



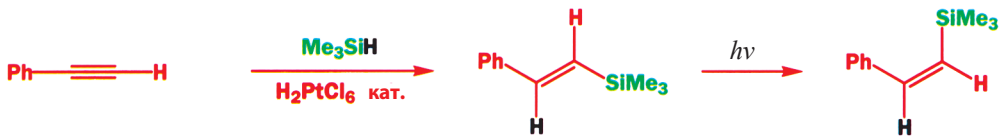
▪ Другой пример такого восстановления описан в гл. 31 (т. 2).

Вторая реакция представляет собой *транс*-гидроалюминирование, в котором координация алана по тройной связи способствует внешней нуклеофильной атаке. Региоселективность гидроалюминирования также определяется силильной группой. Электрофильный алан атакует алкин по атому углерода, связанному с силильной группой (*uпсо*-углерод).



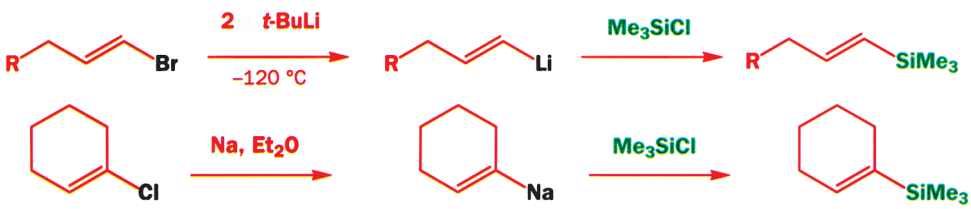
Вместо двух атомов водорода к алкинилсилану можно присоединить H и $SiMe_3$ к обычному алкину в реакции гидросилилирования (присоединение водорода и кремния). Она протекает как *цис*-присоединение, катализируется переходными металлами и приводит к *транс*(*E*)-винилсилану. Один из лучших катализаторов – платинохлороводородная кислота (H_2PtCl_6), которую используют и в этом получении *E*-винилсилана из фенилацетилена. Его фотохимическая изомеризация позволяет получить и *Z*-изомер, что делает доступными оба изомера этого соединения. Эта реакция напоминает реакции гидроборирования, рассмотренные ранее в данной главе, с той лишь разницей, что здесь необходимо присутствие катализатора. Атом кремния является электрофильным концом связи Si–H, и он присоединяется к менее замещенному концу тройной связи алкина.

■ Относительно действия света на алкены см. гл. 31 (т. 2).



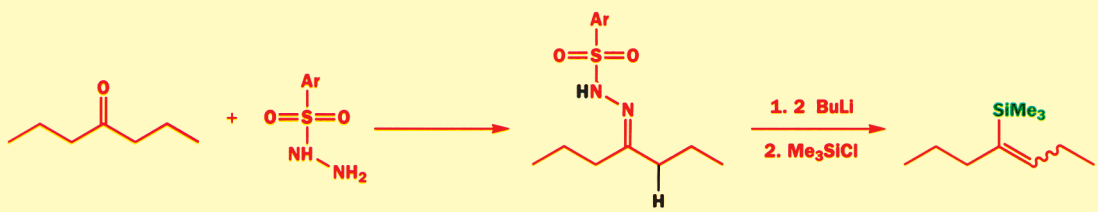
E-винилсилан *Z*-винилсилан

Винилсиланы также можно получать из винилгалогенидов заменой галогена на металл через стадию образования соответствующего винильного металлоорганического соединения и его взаимодействие с силилхлоридом. Обратите внимание, что обе эти реакции протекают с сохранением конфигурации. Этот путь хорош для ациклических и циклических соединений, и даже винилхлориды, которые гораздо менее реакционноспособны, можно применить в этой реакции, если использовать литий, содержащий некоторое количество более сильного восстановителя – металлического натрия.

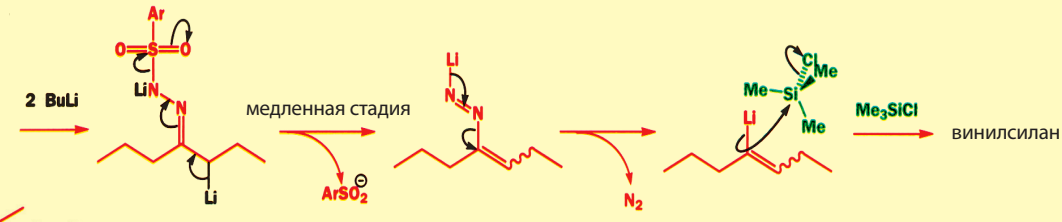


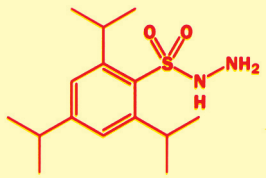
Винилсиланы можно получать непосредственно из кетонов по реакции Шапиро

Превращение кетонов в арилсульфонилгидразоны позволяет получать соответствующий виниллитий путем катализируемого основанием разложения гидразона. Этот процесс известен как **реакция Шапиро**. Захват триметилсилилхлоридом приводит к винилсилану, который трудно получить другими методами.



Механизм включает депротонирование очень сильным основанием, обычно бутиллитием или LDA, с образованием азаенолята гидразона, который затем отщепляет арилсульфинат и дает нестабильный анион. Выделение азота, которое термодинамически исключительно благоприятно, приводит к виниллитию.



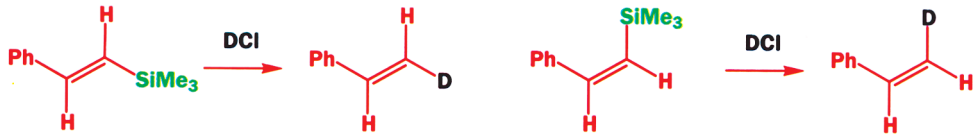


объемистый сульфонилгидразин для реакции Шапиро

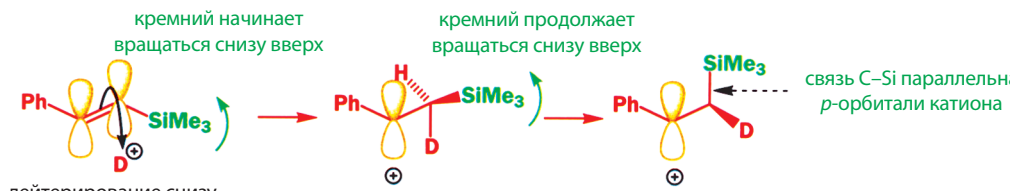
Ключевым моментом является элиминирование арилсульфината, оно облегчается при использовании арилгидразонов с объемистыми изопропильными группами в положениях 2, 4 и 6 ароматического кольца для ускорения элиминирования. Недостаток этого метода получения винилсиланов состоит в том, что положение двойной связи определяется начальным местом депротонирования, и поэтому появляются обычные трудности, связанные с региоселективностью при образовании енолята кетона. Тем не менее в случае симметричных диалкилкетонов или когда одна из сторон предпочтительнее, исходя из структуры кетона, реакция Шапиро работает хорошо.

Винилсиланы открывают регио- и стереоселективный путь к алкенам

Винилсиланы реагируют с электрофилами очень региоселективно, причем кремний замещается электрофилом у *unco*-атома углерода. Стереохимия винилсилана важна, так как обмен обычно происходит также с сохранением геометрии. Рассмотрим реакцию двух винилсиланов, полученных из фенилацетилена, с простым электрофилом D^+. Дейтерон химически очень похож на протон, но, конечно, его можно отличить с помощью ЯМР.



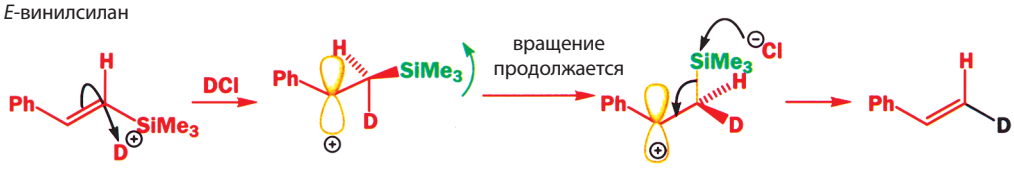
В принципе алкены могут протонироваться по любому концу, однако протонирование рядом с кремнием приводит к более стабильному катиону с атомом кремния в β-положении. В винилсилане связь C–Si ортогональна *p*-орбиталям π-связи, но в то время как электрофил (здесь D^+) атакует π-связь, скажем, снизу, группа Me_3Si начинает двигаться вверх. Во время вращения угол между связью C–Si и вакантной *p*-орбиталью становится меньше 90°. По мере уменьшения угла взаимодействие между связью C–Si и свободной *p*-орбиталью катиона увеличивается. Это облегчает дальнейшее вращение в том же направлении, причины для изменения направления нет. Схема показывает, что в образовавшемся катионе атом дейтерия находится в том положении, которое ранее занимала группа Me_3Si, т. е. *транс* по отношению к Ph. Потеря группы Me_3Si происходит с сохранением стереохимии.



В промежуточном катионе имеется только одинарная связь, так что можно было бы ожидать, что вращение приведет к смеси геометрических изомеров продукта, однако этого не наблюдается. Взаимодействие между связью C–Si и свободной *p*-орбиталью означает, что вращение ограничено. Эта стабилизация ослабляет связь C–Si, и силильная группа отщепляется быстрее, чем проис-

ходит дальнейшее вращение. Стабилизация эффективна только тогда, когда связь C–Si правильно ориентирована по отношению к вакантной орбитали, т. е. она должна лежать в той же плоскости, что и π-связь. Ниже приведен результат для обоих *E*- и *Z*-изомеров винилсилана.

E-винилсилан



дейтерирование снизу

Z-винилсилан

дейтерирование снизу

Можно проиллюстрировать два альтернативных направления вращения энергетической диаграммой: одно направление приводит прямо к стабильной конформации со связывающей орбиталью C–Si, параллельной свободной *p*-орбитали, тогда как другое проходит через конформацию с очень высокой энергией, где две орбитали ортогональны и поэтому присутствие кремния не приводит к стабилизации. Именно этот энергетический барьер (рис. 47.1) эффективно препятствует такому вращению и приводит к электрофильному замещению с сохранением геометрии двойной связи. Вращение в благоприятном направлении просто ведет от исходного вещества к катиону.

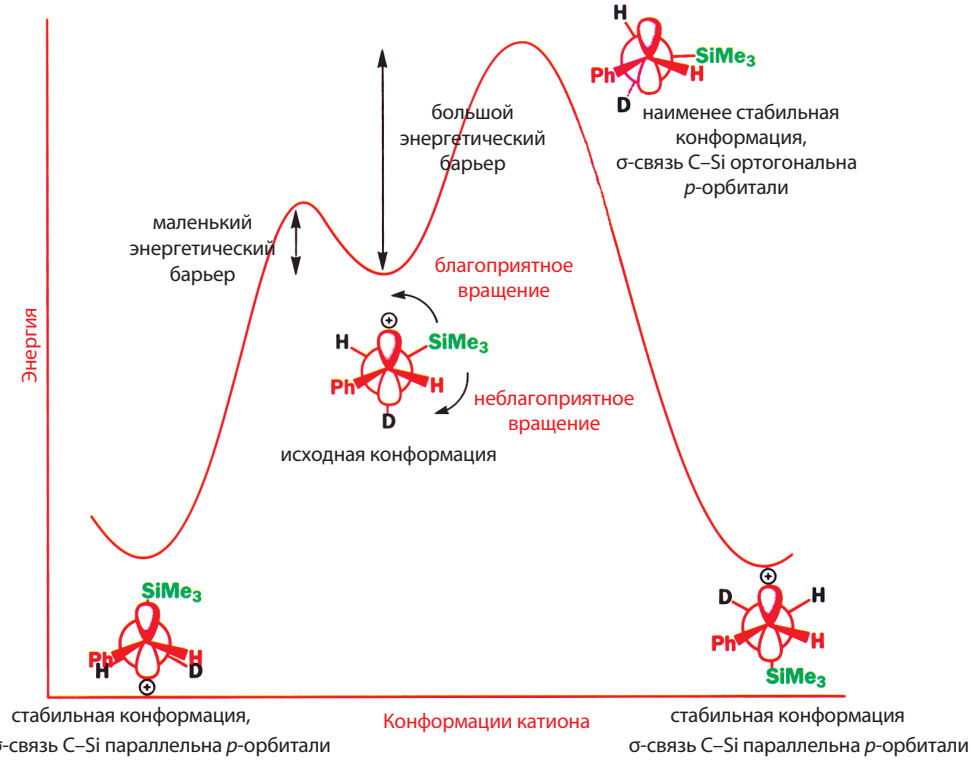
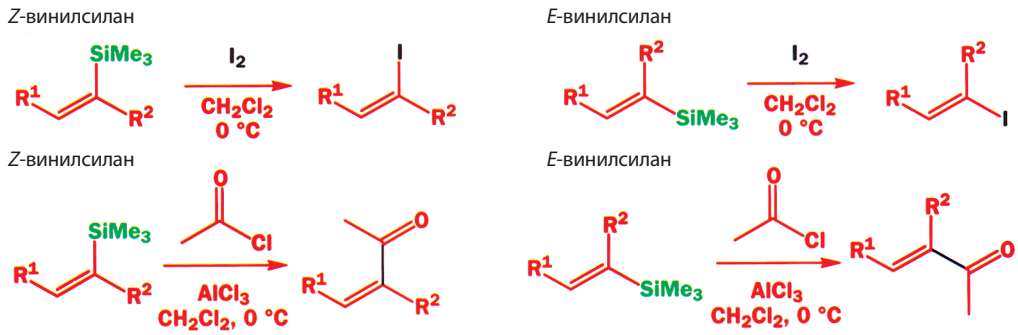


Рис. 47.1. Энергетическая диаграмма, объясняющая сохранение конфигурации двойной связи в реакции электрофильного замещения.

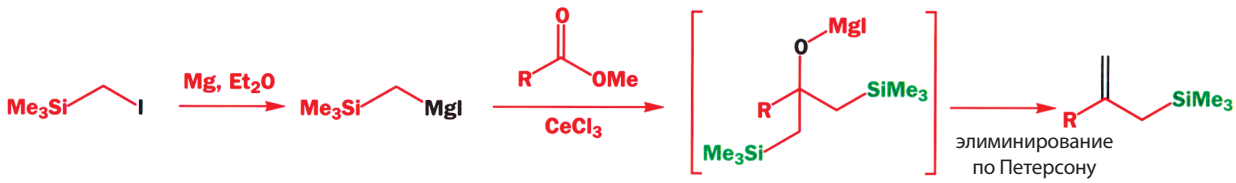
Обычно кремний не нужен в конечном продукте синтетической последовательности, поэтому возможность стереоспецифичного удаления кремния из винилсиланов делает их полезными реагентами, которые можно рассматривать как весьма устойчивые винильные металлоорганические соединения, реагирующие с сильными электрофилами с сохранением положения и геометрии двойной связи. **Протодесилилирование**, процесс замены кремния на протон, – одна из очень важных реакций. В таких реакциях в качестве полезных электрофилов используются также галогены и органические галогениды, особенно хлорангидриды кислот, в присутствии кислот Льюиса. В результате образуются винилгалогениды и ненасыщенные кетоны строго определенной геометрии.

▪ Геометрически чистые винилгалогениды – важные исходные соединения для синтеза алкенов, катализируемого переходными металлами (гл. 48).



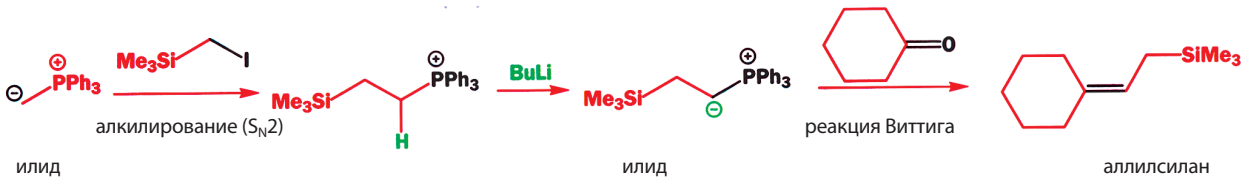
Аллилсиланы легко доступны

Если передвинуть силильную группу вдоль углеродной цепи от двойной связи на один атом, то получатся аллилсиланы. Аллилсиланы можно синтезировать из аллильных металлоорганических реагентов, однако часто возникает вопрос регионаправленности, поскольку в результате получаются смеси. Более подходящие методы, например описанные в гл. 31 (т. 2), позволяют контролировать положение двойной связи. Два полезных примера демонстрируют преимущества реакции Виттига и олефинирования по Петерсону для построения алкенов. Эти реагенты получают из триметилсилилгалогенидов либо через образование соответствующего реактива Гриньяра, либо силилированием метиленового реагента Виттига с последующим депротонированием для образования нового илида. Реактив Гриньяра с добавлением трихлорида церия дважды присоединяется к сложным эфирам и дает соответствующий третичный спирт, который теряет одну из своих групп Me_3Si в элиминировании по Петерсону, а другая группа Me_3Si остается в образующемся аллилсилане.



▪ Элиминирование по Петерсону – другое применение кремнийорганических соединений. Оно было детально рассмотрено в гл. 31 (т. 2).

Реагент Виттига получается силилированием простейшего илида тем же самым кремниевым реагентом. Заметьте, что уходящая группа (иодид) находится у соседнего с кремнием атома углерода, а не у самого кремния. Анионный центр возникает на углероде, соседнем с фосфором, так как Ph_3P^+ лучше стабилизирует анионы, чем Me_3Si. Илид реагирует с карбонильными соединениями, например с циклогексаноном, обычным образом и приводит к аллилсилану. При этом не возникает неопределенности, какой конец аллильной системы будет силилирован.



Силильные группы обладают необычайно маленьким пространственным эффектом

Конечно, группа Me_3Si весьма объемиста. Но из-за большой длины связи C–Si группа Me_3Si проявляет меньший стерический эффект, чем *трет*-бутильная группа (Me_3C). Чтобы в этом убедиться, посмотрите на последнюю цепочку: нуклеофильное замещение при атоме углерода, соседнем с группой Me_3Si, протекает нормально, тогда как печально известный «неопентильный» эквивалент (см. гл. 17, т. 1) реагирует очень медленно, если вообще реагирует. Группа Me_3Si может отойти с пути приближающегося нуклеофила.

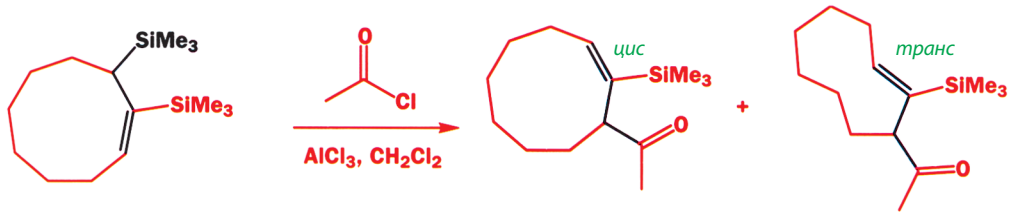
Связь углерод–кремний оказывает важное влияние на соседнюю двойную связь в алкенах. Присутствие заполненной σ-орбитали, обладающей высокой энергией, с правильной симметрией для взаимодействия с π-системой делает алкен более реакционноспособным по отношению к электрофилам вследствие повышения энергии его ВЗМО. Та же σ-орбиталь стабилизирует карбокатион, если атака происходит по удаленному концу двойной связи алкена. Это понижает энергию переходного состояния в реакциях электрофильного присоединения и делает аллилсиланы более реакционноспособными по сравнению с обычными алкенами.

Аллилсиланы более активны, чем винилсиланы, но также реагируют через стадию образования β-силильных катионов

В винилсиланах связи C–Si ортогональны *p*-орбиталям алкена. Связь C–Si находится в узловой плоскости π-связи, так что между π-связью и связью C–Si не может быть взаимодействия. В противоположность этому в аллилсиланах связи C–Si могут располагаться (и обычно располагаются) параллельно π-орбиталям двойной связи, так что взаимодействие между ними возможно.

Подтверждением существования такого взаимодействия служит тот факт, что аллилсиланы более реакционноспособны, чем винилсиланы. Это результат повышения энергии ВЗМО из-за взаимодействия π-связи со связью C–Si. Наоборот, винилсиланы термодинамически более стабильны, чем аллильные изомеры, примерно на 8 кДж/моль. Это подтверждает результат реакции ацетилирования соединения, имеющего одновременно винилсилильную и аллилсилильную функциональные группы. Оно реагирует исключительно как

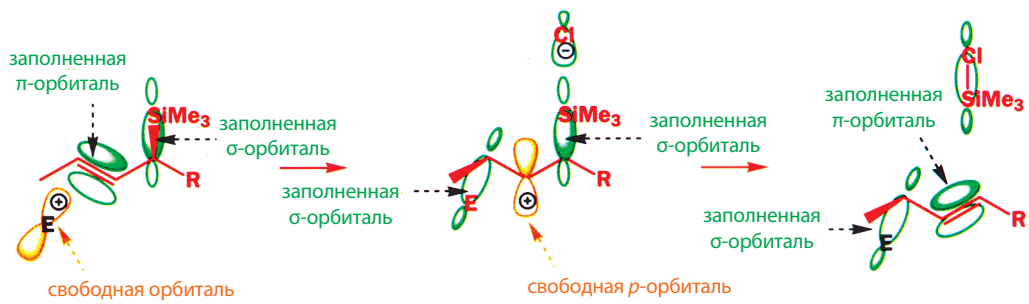
аллилсилан, показанный на схеме черным цветом, с миграцией двойной связи и образованием двух изомеров по двойной связи (*цис*- и *транс*-циклононенов). Винильный атом кремния здесь не участвует в реакции, так как связь C–Si ортогональна π-системе.



Аллилсиланы реагируют с электрофилами даже более региоселективно, чем винилсиланы. β-Катион по отношению к силильной группе также образуется, однако здесь есть два важных отличия. Совершенно очевидно, что электрофил атакует другой конец аллильной системы и нет необходимости во вращении, так как связь **C–Si уже находится в позиции, удобной для эффективного пере**крывания с вакантной орбиталью в промежуточно образующемся катионе. Электрофильная атака происходит со стороны алкена, *анти* по отношению к силильной группе. Этот процесс завершается отщеплением кремния обычным образом и образованием алкена.

β-силильный катион

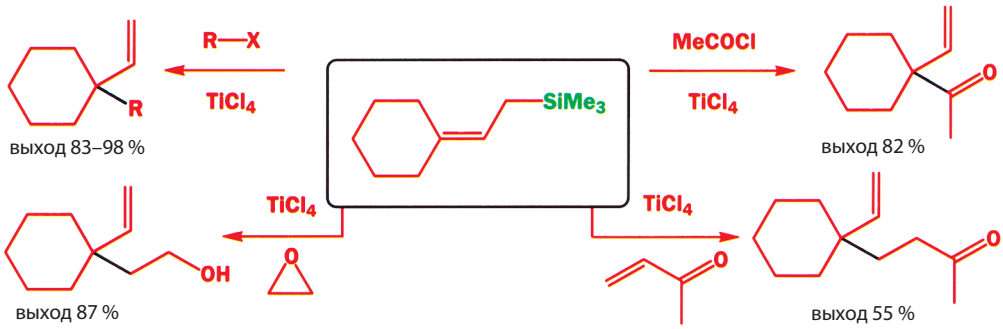
Молекулярные орбитали показывают, что возможен гладкий переход от аллилсилана, у которого есть π-связь и σ-связь C–Si, к аллильному продукту с новой π-связью и новой σ-связью с электрофилом. Промежуточный катион стабилизирован по большей части подачей электронов от σ-связи **C–Si на сво**бодную *p*-орбиталь, но у него есть другие σ-донирующие группы (C–H, C–C и C–E), что также улучшает стабилизацию. В целом процесс представляет собой электрофильное замещение с аллильной перегруппировкой. Место присоединения электрофила и положение новой двойной связи определяются кремнием.



Аллилсиланы реагируют со множеством электрофилов, по большей части с теми, которые реагируют с силиловыми эфирами енолов, при условии, что они активированы, обычно кислотой Льюиса. Широко используется тетрахлорид титана, но имеются и другие хорошие кислоты Льюиса, такие как трифторид бора, хлорид алюминия и триметилсилилтрифлат. К электрофилам относится и скромный протон, полученный из уксусной кислоты. Региоконтроль реакции

полный. На другом конце аллильной системы реакция не происходит. Для иллюстрации используем реакции аллилсилана, который мы получали ранее в этой главе.

Первая реакция – это представленная в общем виде обычная реакция с электрофилом. Второе уравнение показывает, что и протодесилилирование идет по другому концу аллильной системы с перемещением двойной связи. В качестве электрофилов можно также использовать ионы ацилия, образующиеся из хлорангидридов кислот, карбокатионы из третичных галогенидов или вторичных бензильных галогенидов, активированных енонов и эпоксидов. Все реакции проходят в присутствии кислот Льюиса. В каждом случае новая связь обозначена на схеме черным цветом.



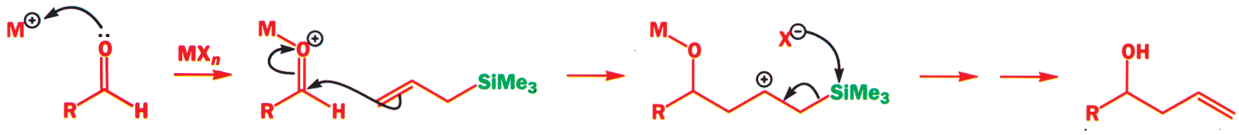
• β-Силильные катионы – важные интермедиаты

Винил- и арилсиланы реагируют с электрофилами по тому же (*unco* или α) атому, к которому присоединен атом кремния. Аллилсиланы реагируют по самому дальнему от кремния концу алкена (γ). В обоих случаях интермедиатом является β-силильный катион.

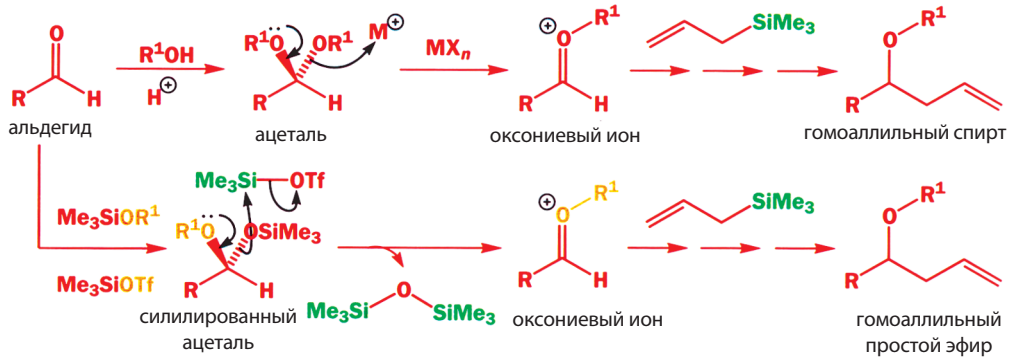
В энантиомерно чистых системах один энантиомер аллилсилана образует единственный энантиомер продукта. Стереогенный центр рядом с кремнием исчезает, а на другом конце алкена появляется новый. Это следствие того, что молекула реагирует в строго фиксированной конформации по строго определенному механизму. Конформация контролируется аллильным напряжением (гл. 34, т. 2), которое заставляет протон у стереогенного центра, связанного с силильной группой, находиться в положении, заслоняющем двойную связь в реакционной конформации. Электрофил атакует *анти* по отношению к кремнию по пространственным и стереоэлектронным причинам. В этих примерах алкилирования *трет*-бутильной группой, катализируемого кислотой Льюиса, оба *E*- и *Z*-изомеры реагируют очень стереоселективно и дают энантиомерные продукты. Эти реакции абсолютно стереоспецифичны.

Кислоты Льюиса облегчают протекание реакций сочетания через оксониевые ионы

Аллилсиланы также способны атаковать карбонильные соединения, если они активированы благодаря координации кислоты Льюиса по карбонильному кислороду. Кислоты Льюиса, обычно галогениды металлов типа $TiCl_4$ или $ZnCl_2$, активируют карбонильное соединение, образуя оксониевый ион со связью металл–кислород. Аллилсилан атакует его обычным образом, и затем β-силильный катион десилилируется галогенид-ионом. Гидролиз алкоксида металла приводит к гомоаллильному спирту.

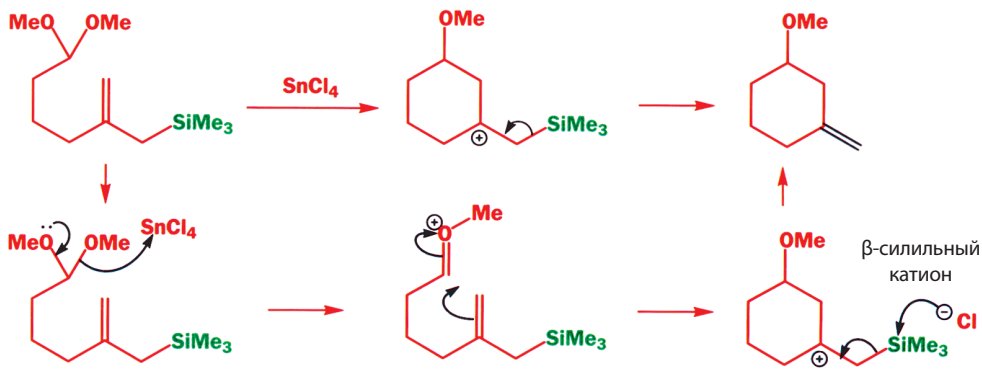


Близкий по реакционной способности оксониевый ион может образоваться при распаде соответствующего ацеталя под действием кислоты Льюиса. Тот же самый оксониевый ион можно получить *in situ* из ацеталя, особенно если он содержит уже одну силильную группу, подействовав на него такой кислотой Льюиса, как TMSOTf, который несет в себе дополнительную триметилсилильную группу. Промежуточно возникающие в этих случаях оксониевые ионы взаимодействуют с аллилсиланами как сильные электрофилы с образованием гомоаллильных спиртов или простых эфиров.



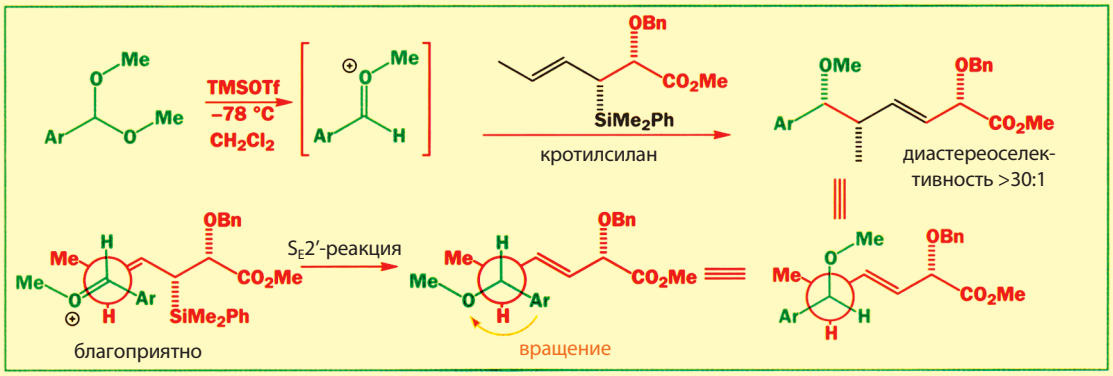
► Заметьте, что группа Me_3Si ведет себя в точности, как протон. При этом даже образуется $(Me_3Si)_2O$ – кремниевый аналог воды.

Региоселективность этой реакции обеспечивается использованием аллилсилана для управления конечной стадией элиминирования, как видно из следующей внутримолекулярной реакции ацеталя, протекающей под воздействием тетрахлорида олова. Ту же реакцию можно провести и в отсутствие кремния, но тогда катионный интермедиат при потере протонов может образовать пять различных продуктов!



Кротилсиланы – эффективные реагенты в стереоселективном синтезе

Кротилсиланы позволяют проводить диастереоселективные реакции с альдегидами подобно соответствующим боранам. Но механизм процесса совершенно иной. Кротилтриалкилсиланы реагируют через открытое переходное состояние, поскольку кремний – слишком слабая кислота Льюиса и не способен связываться с атомом кислорода карбонильной группы электрофила. Поэтому необходимо активировать альдегид другой более сильной кислотой Льюиса или превратить его в реакционноспособный оксониевый ион одним из методов, описанных выше. Стереоэлектронные требования системы аллилсилана способствуют успеху этого превращения. Присоединение происходит по типу S_E2', так что электрофил присоединяется к дальнему атому углерода на другой стороне π-системы. Вновь образующаяся двойная связь имеет *транс*-конфигурацию для минимизации аллильного напряжения.

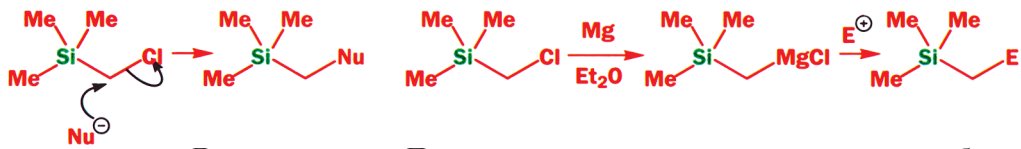


Радикалы, анионы и переходные состояния S_N2-реакций, стабилизированные кремнием

В гл. 31 (т. 2) мы обсуждали реакцию Петерсона с участием карбанионов, заряд в которых локализован на атоме, соседнем с кремнием. При получении реактива Гриньяра для этой реакции использовалось соединение Me_3SiCH_2Cl. Фактически хлорид можно получить прямо из Me_4Si (тетраметилсилан, использующийся как внутренний стандарт в спектроскопии ЯМР) фотохимическим хлорированием. Атом хлора замещает атом водорода одной из метильных групп, и рядом с кремнием образуется первичный радикал, который в свою очередь реагирует с молекулой хлора, и радикальная цепь продолжается.

Это позволяет полагать, что кремний стабилизирует промежуточно образующийся радикал, несущий неспаренный электрон на атоме углерода, поскольку обычно первичные радикалы нестабильны. Однако прямые доказательства отсутствуют, поскольку здесь нет никаких других вариантов протекания реакции. Образовавшийся хлорид является полезным реагентом. Он хорошо реагирует по S_N2-механизму несмотря на объемистую группу Me_3Si. Это наводит на мысль, что кремний способствует S_N2-реакции у соседнего атома углерода. Он также хорошо образует металлоорганические реагенты, такие как реактивы Гриньяра и литиевые производные, которые используются в реакции Петерсона. Это позволяет предположить, что группа Me_3Si стабилизирует анионы. Может ли это все быть правдой?

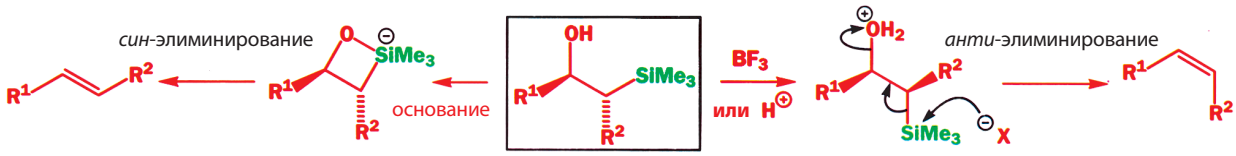
■ Радикальные реакции, радикальные цепи и стабильность радикалов обсуждались в гл. 39.



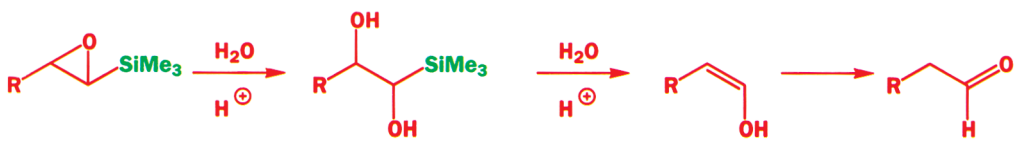
Да, это все правда. Подтверждением того, что силильная группа стабилизирует переходное состояние S_N2-реакций, могут служить реакции эпоксидов винилсиланов. Эти соединения можно получить стереоспецифично с одним эквивалентом буферного раствора надкислоты, например *m*-CPBA. Эпоксидирование протекает так же легко, как эпоксидирование простых алкенов. Вы сейчас поймете, почему кислой среды необходимо избегать.

Эти эпоксиды реагируют с нуклеофилами стереоспецифично, при этом образуется один из диастереоизомеров продукта присоединения. Если используется углеродсодержащий нуклеофил (лучше всего реагируют купраты), то из структуры продуктов следует, что нуклеофил атакует ближний к кремнию конец эпоксида. Очевидно, что это S_N2-реакция, так как она стереоспецифична; в любом случае S_N1-реакция протекала бы по другому концу эпоксида через образование β-силильного катиона.

Рассматривая реакцию Петерсона в гл. 31 (т. 2), мы отмечали, что элиминированию может подвергаться любой диастереоизомер β-силилированного спирта. В зависимости от условий реакции может образоваться любой геометрический изомера алкена. Но мы тогда не рассказали, каким образом можно получить эти диастереоизомеры. Выше было показано, как они получаются. В присутствии основания протекает *син*-процесс по типу реакции Виттига, однако в кислоте происходит *анти*-элиминирование. Ниже приведены реакции одного из диастереоизомеров, который мы только что получили.



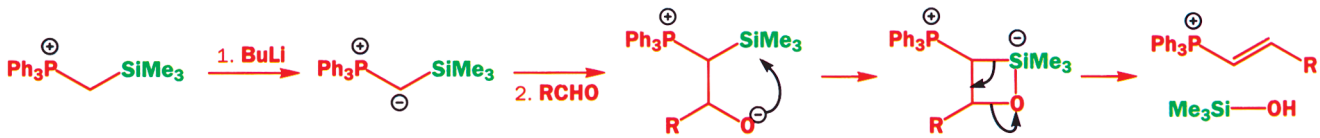
Если нуклеофилом является вода, то при обработке после обычного эпоксидирования в кислом растворе продукт представляет собой диол, в котором под действием раствора кислоты протекает *анти*-элиминирование с образованием сначала енола, а затем в тех же условиях – карбонильного соединения. Вся эта последовательность часто проводится как одна реакция, превращающая эпоксид в карбонильное соединение за одну операцию. В этой реакции стереохимия роли не играет.



Карбанионы, стабилизированные кремнием

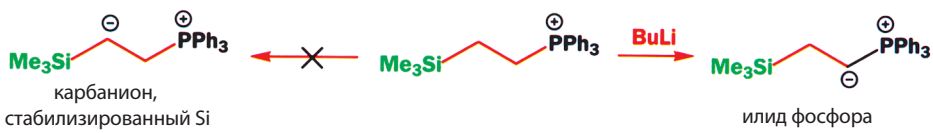
Теперь сосредоточим внимание на самом важном из этих свойств: силильная группа стабилизирует карбанионы. Мы можем это подтвердить довольно просто. Вот две реакции карбанионов с альдегидами:

У первого реагента есть выбор: либо участвовать в реакции Виттига, либо в реакции Петерсона. Он предпочитает второй путь. Это означает, что нуклеофильная атака по кремнию протекает быстрее, чем нуклеофильная атака по фосфору. Карбанионный центр илида может находиться только рядом с кремнием и нигде больше.



Однако во второй реакции тоже возможны варианты. В двух группах Me_3Si всего шесть метильных групп, и еще одна группа CH_2 находится между ними. Это дает 18 метильных атомов водорода и только два в группе CH_2. И все же основание удаляет один атом водорода из этих двух. Стало быть анион, который стабилизирован двумя атомами кремния, более устойчив, и именно он образуется. Конечно, при элиминировании нет выбора: O^- должен атаковать одну из групп Me_3Si и должна протекать реакция Петерсона.

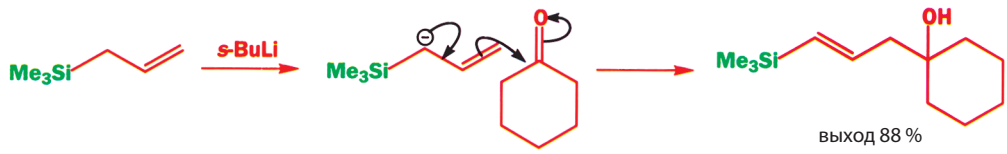
Эти реакции также используются как удобные методы синтеза винилфосфиноксидов и винилсиланов. Силильные группы стабилизируют анионный центр слабее, чем фосфониевая или сульфониевая, но и такая стабилизация оказывается все равно достаточной. Реагент Виттига, который использовался ранее в этой главе для получения аллилсиланов, представляет собой хороший пример.



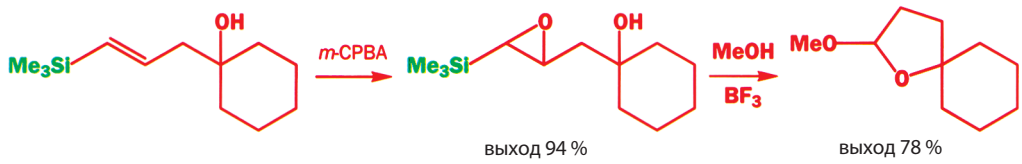
карбанион, стабилизированный Si

илид фосфора

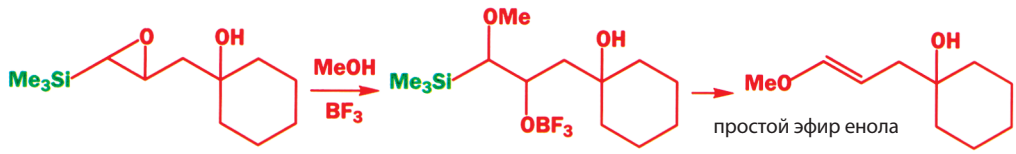
Если нужно получить «анион», стабилизированный только одной группой Me_3Si, лучше использовать литий- или магнийорганическое соединение, которое получают из галогенида. Из таких анионов самым важным, как мы уже видели, является простейший. Но если существует еще какой-нибудь дополнительный стабилизирующий фактор, пусть небольшой, например двойная связь алкена, то анионы можно генерировать действием основания. Так, аллилсиланы образуют литиевые производные (при использовании *s*-BuLi в качестве сильного основания), которые реагируют с электрофилами по тому же положению, что и сами аллилсиланы: по γ-положению относительно группы Me_3Si. В этом примере электрофилом является кетон и присутствие кислоты Льюиса не нужно.



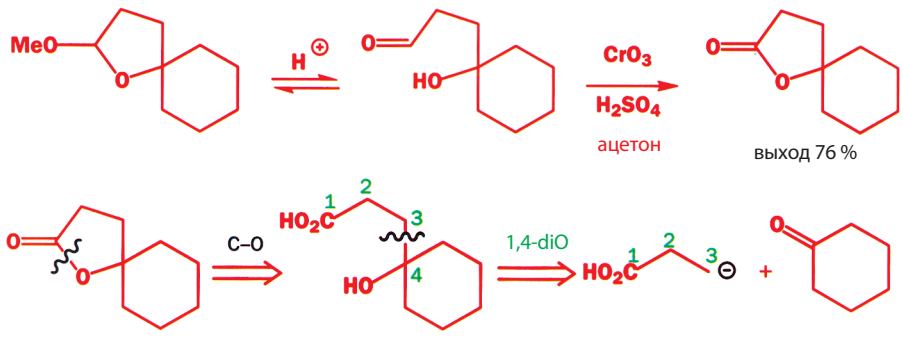
В качестве продукта образуется винилсилан, поскольку группа Me_3Si не затрагивается в этой реакции с анионом. Реакция стереоселективна и ведет к образованию *E*-алкена, как можно было ожидать. Алкен можно эпоксидировать, и эпоксид раскрыть в реакции, которую мы рассматривали ранее в данной главе. Если в качестве нуклеофила использовать метанол в присутствии BF_3 как кислоты Льюиса, то образуются циклические ацетали.



Нуклеофильная атака происходит рядом с атомом кремния, и элиминирование по Петерсону дает простой эфир енола, который в кислой среде циклизуется в ацеталь.

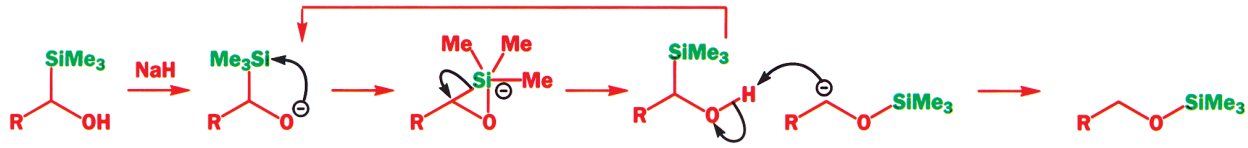


Циклический ацеталь представляет собой защищенную форму гидроксиальдегида, и окисление в кислой среде (CrO_3 в H_2SO_4) приводит к спироциклическому лактону с хорошим выходом. Во всем процессе от аллилсилана до лактона аллилсилан ведет себя как d^3-синтон, или **гомоенолят**.

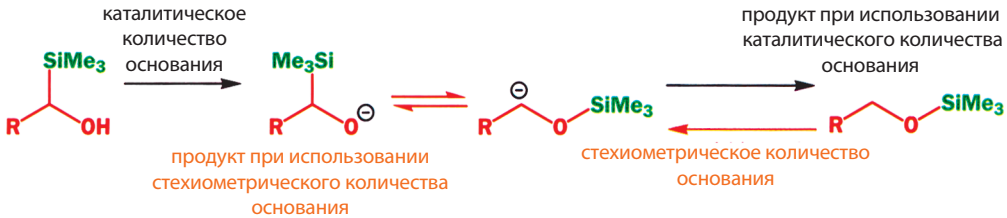


Миграция кремния от углерода к кислороду

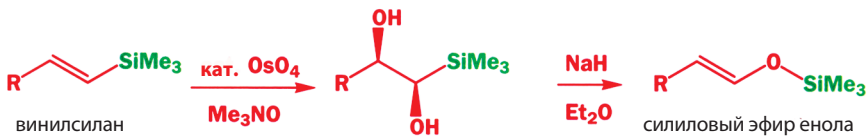
Химия органических соединений кремния в значительной степени определяется высокой прочностью связи Si–O, что приводит к некоторым удивительным реакциям. При обработке соединений, в которых OH и силильная группа находятся при одном атоме углерода, каталитическими количествами основания силильная группа мигрирует от атома углерода к кислороду. Реакция выглядит вполне разумно, пока не обнаруживается, что она должна идти через образование трехчленного цикла. В сущности это нуклеофильное замещение у атома кремния. Эта реакция известна под названием **перегруппировки Брука**.



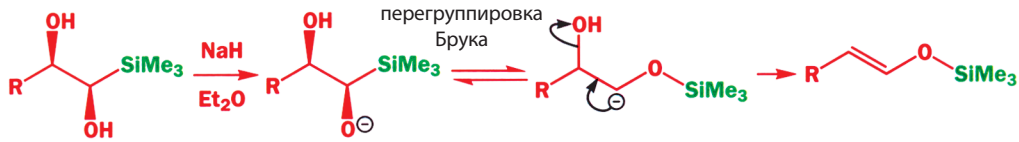
Такая реакция не может происходить у углеродного центра (это невозможно по правилам Болдуина; см. гл. 42). Отличие заключается в том, что нуклеофильное замещение у атома кремния протекает через пятикоординационный интермедиат, а поэтому нет необходимости в линейном расположении нуклеофила и уходящей группы. Получающийся анион менее стабилен, чем окси-анион, образующийся в начале реакции, однако при отрыве протона от другой молекулы исходного вещества он дает продукт со связью Si–O, который термодинамически более стабилен, чем исходное вещество. Ключевая реакция должна в действительности изображаться как равновесие, сдвигающееся вправо каталитическим количеством основания и влево – эквивалентным количеством основания.



Сама по себе перегруппировка Брука не особенно полезна. Однако если карбанион, помимо простого протонирования, может вступить и в другие реакции, то это может принести какую-нибудь пользу. Мы уже видели, что происходит с эпоксидами винилсиланов. Их дигидроксилирование позволяет получить диолы, которые вступают в интересные реакции, когда их обрабатывают основанием.

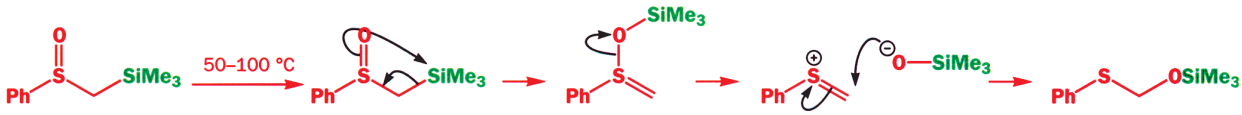


В целом реакция представляет собой введение атома кислорода между кремнием и двойной связью. Образуется силиловый эфир енола (гл. 21, т. 2), который может быть полезен в синтезе. Сначала происходит перегруппировка Брука, но у карбаниона имеется уходящая группа (OH) при соседнем атоме углерода, так что за ней следует реакция E1cB (гл. 19, т. 2).

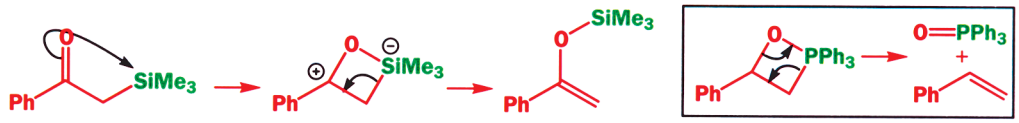


Примечательно, что другая OH-группа не теряет протон, потому что за этим может последовать реакция Петерсона. Возможно, трехчленный циклический интермедиат образуется легче, чем четырехчленный цикл. Это было бы верно, если бы углерод был электрофильным атомом. Перегруппировки от углерода к кислороду через четырехчленный цикл в действительности происходят: примерами могут служить аналог перегруппировки Пуммерера с участием

кремния и довольно досадная склонность α-силильных карбонильных соединений перегруппировываться в силиловые эфиры енолов. **Перегруппировка Пуммерера с участием кремния** похожа на обычную перегруппировку Пуммерера (рассмотренную в гл. 46) за исключением того, что к кислороду мигрирует силильная группа, а не протон.



Мы, без сомнения, могли бы найти применение α-силильным карбонильным соединениям, если бы они не перегруппировывались с миграцией силильной группы от C к O при простом нагревании. Механизм аналогичен механизму перегруппировки Пуммерера с участием кремния за исключением того, что нуклеофилом, который атакует атом кремния через четырехчленный циклический интермедиат, является карбонильный атом кислорода, а не атом кислорода сульфоксида. Этот интермедиат должен напомнить вам интермедиат в реакции Виттига: связь C–Si или C–P в обоих случаях разрывается, чтобы могла образоваться очень прочная связь Si–O или P–O.



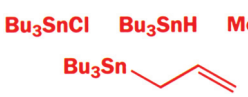
Последние примеры показывают, что между кремнием и серой или фосфором имеется некоторое сходство. Теперь рассмотрим, чем химия кремния похожа на химию олова – элемента, расположенного ниже в 14 группе периодической таблицы.

Оловоорганические соединения

► Для названий соединений олова (Sn) существует два варианта: «станнаны» и «станнил» либо «олово», например трибутилоловогидрид. Вы будете встречаться и с теми, и с другими.

Олово совершенно правильно рассматривается как металл, однако в степени окисления +4 оно образует исключительно стабильные органические соединения, известные как станнаны; многие из них являются продажными препаратами. Крупный атом олова образует длинные ковалентные связи, которые легко поляризуются. В табл. 47.2 приведены длины важных связей элементов 14 группы C, Si и Sn. Все связи с углеродом короче, чем соответствующие связи с кремнием, которые в свою очередь короче и, следовательно, прочнее, чем связи с оловом.

обычные оловоорганические соединения



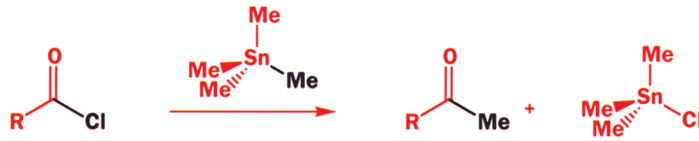
В оловоорганической химии невысокая прочность связи C–Sn используется для переноса групп, присоединенных к олову, на другой реагент (см. табл. 47.2). Вы уже видели (гл. 39), что трибутилоловогидрид применяется как радикальный восстанавливающий агент благодаря легкости, с которой разрывается связь Sn–H. Углеродные заместители могут также переноситься по радикальному механизму, но оловоорганические соединения обладают способностью переносить органические группы также и в гетеролитических реакциях. По своей реакционной способности оловоорганические соединения близки к традиционным металлоорганическим соединениям, но они представляют собой жидкости, которые можно перегонять и хранить в отличие от реактивов Гриньяра. Можно было бы думать, что, поскольку у центрального атома олова имеются четыре заместителя, все они могут переноситься в реакциях. Однако на практике алкильные группы переносятся столь мед-

ленно, что трибутилстаннильная группа (Bu_3Sn–) – наиболее популярная оловосодержащая функциональная группа – обычно остается незатронутой в большинстве реакций и переносится как целое. Исключение составляет тетраметилолово, у которого только метильные группы связаны с металлом. Обычно одна из них переноситься в реакциях. Так, из тетраметилолова и хлорангидридов кислот можно получить метилкетоны. В этом отношении оно резко отличается от инертного тетраметилсилана, использующегося как внутренний стандарт в ЯМР!

▶ Соединения олова часто летучи и обычно токсичны, так что будьте осторожны! Раньше их использовали как эффективные добавки к краскам для создания «необрастающих» покрытий для подводных частей судов. Но они уничтожили такое множество морских обитателей, что теперь запрещены.

Таблица 47.2. Длины связей (нм) углерода, кремния и олова

X	C–X	H–X	Cl–X	O–X	S–X	Sn–X
C	0,153	0,109	0,178	0,141	0,180	0,22
Si	0,189	0,148	0,205	0,163	0,214	
Sn	0,22	0,17	0,24	0,21	0,24	0,28

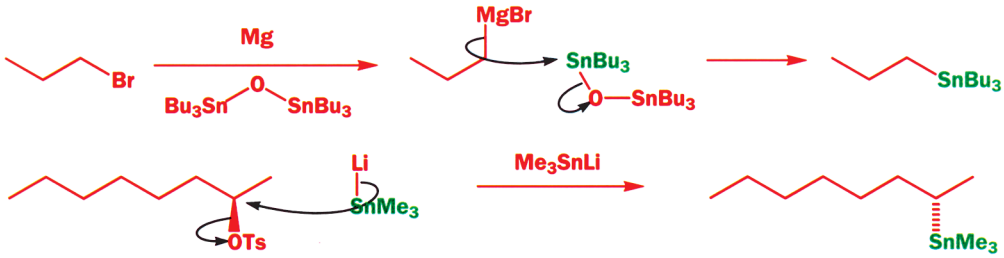


Оловоорганические соединения похожи на реакционноспособные кремнийорганические соединения

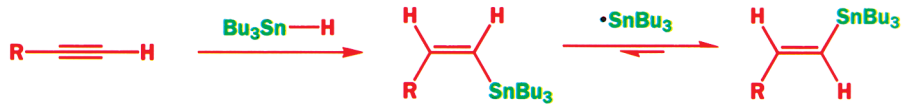
В химии органических соединений олова прослеживаются знакомые черты кремнийорганической химии, поэтому она широко используется в органическом синтезе. Однако реакции органических соединений олова протекают легче из-за того, что связи с оловом слабее, и олово более электроположительно, чем кремний. Соответственно, винил-, аллил- и арилстаннаны реагируют с электрофилами абсолютно так же, как их кремниевые аналоги, но быстрее.

- **Органостаннаны более реакционноспособны, чем органосиланы, и реагируют по тем же механизмам.**

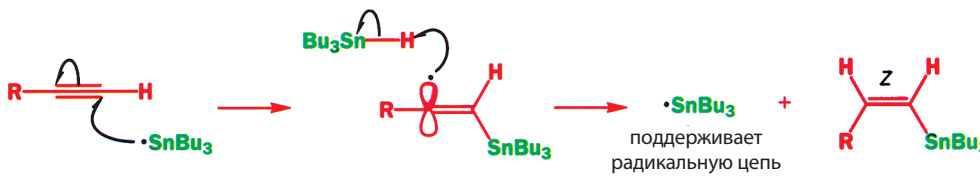
Органостаннаны получают аналогично органосиланам. Металлоорганический реагент вводят в реакцию с оловоорганическим электрофилом, например с триалкилгалогенидом или бис(трибутилолово)оксидом. Один из методов получения алкилтрибутилолова состоит в реакции алкильного реактива Гриньяра с бис(трибутилолово)оксидом. В то же время, можно обратить полярность, и станниллитий, образующийся при депротонировании гидрида или при восстановительном расщеплении $Me_3Sn–SnMe_3$ металлическим литием, будет присоединяться к органическим электрофилам, таким, как алкилгалогениды и сопряженные акцепторы. Первая реакция представляет собой S_N2-замещение у атома олова (вероятно, в качестве интермедиата в ней образуется анион с пятикоординированным оловом), а вторая – S_N2- замещение у атома углерода.



Прямое гидростаннилирование алкина гидридом олова протекает по радикальному механизму, и его можно инициировать методом, который мы рассматривали в гл. 39. Продуктом кинетического контроля является *Z*-изомер, но при избытке гидрида олова или при достаточном количестве радикалов происходит изомеризация в более стабильный *E*-изомер. Хороший региоконтроль этого процесса наблюдается в случае терминальных алкинов.

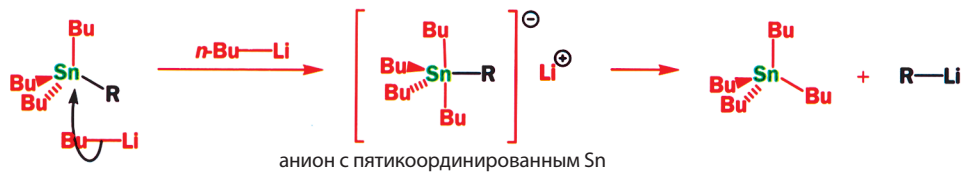


Присоединение радикала трибутилолова к алкину приводит к более замещенному линейному (*sp*) винильному радикалу (см. гл. 39). Присоединение атома водорода от другой молекулы Bu_3SnH происходит преимущественно с менее стерически затрудненной стороны (уже присутствующая в молекуле группа Bu_3Sn находится в плоскости *p*-орбитали, содержащей неспаренный электрон) и образуется *Z*-винилстаннан. Если рядом имеется много молекул Bu_3SnH, то обратимое присоединение радикалов Bu_3Sn• к любому концу винилстаннана сдвигает равновесие в сторону более устойчивого *E*-изомера.



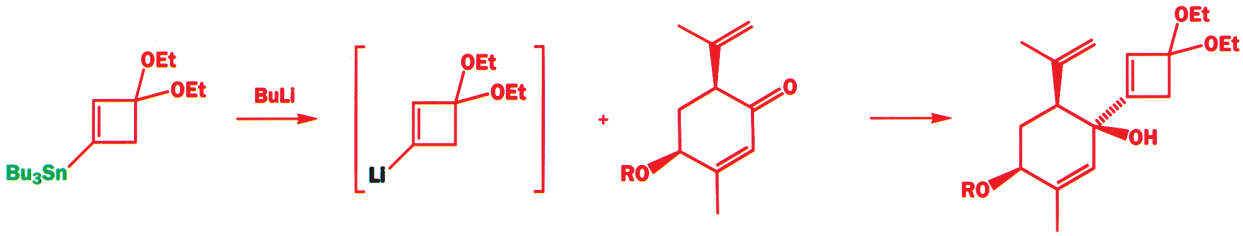
Замещение олова на литий происходит быстро

Оловоорганические соединения обычно недостаточно реакционноспособны, чтобы их можно было прямо использовать в качестве полезных нуклеофилов. Превращение их в соответствующие литийорганические соединения приводит к более активным реагентам. Это осуществляется тем же способом, что и замена галогена на литий, описанная в гл. 9 (т. 1), и механизм по сути тот же. Принцип прост. Очень реакционноспособный нуклеофил, такой как бутиллитий, присоединяется по атому олова, после чего отщепляется новое литийорганическое соединение. Этот процесс контролируется термодинамикой, так что чем устойчивее литийорганическое соединение, тем легче оно образуется. При наличии у олова трех таких групп, как бутил, и добавлении еще одной бутильной группы из литийорганического соединения, выбор существует между обратным образованием бутиллития и образованием литийорганического соединения с четвертым заместителем. Если это винильная, аллильная, арильная или алкинильная группа, то именно она и отщепляется, что приводит к более стабильному литийорганическому соединению. Примечательно, что оно образуется без примеси галогенида лития. В качестве побочного продукта в этом случае образуется неполярное и не реакционноспособное тетрабутилолово, которое обычно отделяют от продукта реакции при помощи хроматографии.



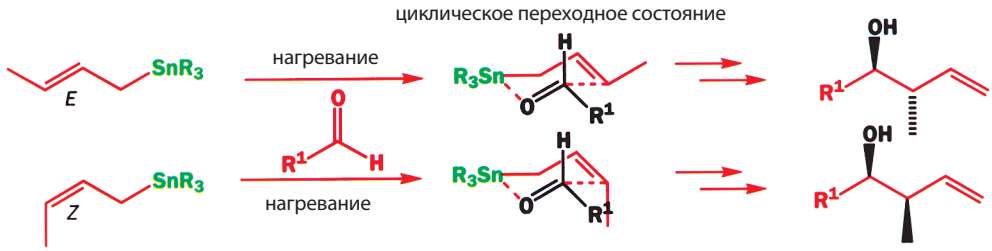
Такая замена олова на литий была использована как ключевая стадия для получения функционализованного виниллитийорганического соединения, которое затем было введено в реакцию с еноном в синтезе природного соединения. Прямое присоединение циклобутениллития с менее стерически затрудненной стороны карбонильной группы привело к единственному диастереоизомеру продукта.

▪ Обсуждение соотношений реакций прямого 1,2- и сопряженного 1,4-присоединения см. в гл. 10 (т. 1) и 23 (т. 2).



Кротилстаннаны реагируют стереохимически избирательно

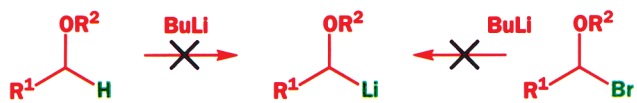
Кротилстаннаны – важные реагенты в органическом синтезе. Их можно получать с желаемой геометрией двойной связи, а связь Sn–C в их молекулах совместима с другими функциональными группами. Это позволяет осуществлять стереоселективный синтез функционализованных ациклических молекул. Стереохимия вытекает из строго определенной структуры переходного состояния реакций кротилирования. Олово более электроположительно, чем кремний, и кроме того, может принимать неподеленные пары электронов в чисто термической реакции в отсутствие кислоты Льюиса. Карбонильная группа альдегида может образовать координационную связь с атомом олова, а затем через циклическое переходное состояние *анти*-продукт образуется из *E*-изомера кротилоловоорганического соединения, а *син*-продукт – из его *Z*-изомера.



Замена олово–литий в действии

Многие литийорганические соединения используются как важные реагенты, и возможность их применения часто ограничивается лишь трудностями их получения. Из органических производных олова можно получать литийорганические соединения, которые невозможно синтезировать прямым литиированием.

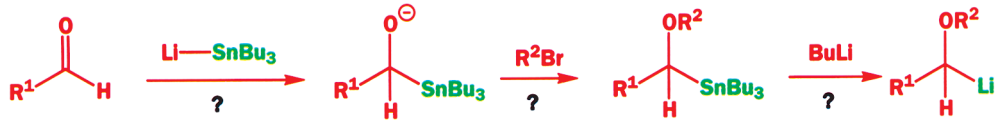
Литиевое производное, содержащее атом кислорода при том же атоме углерода, представляет собой прекрасный пример. Атом водорода у такого углерода в простом эфире не обладает достаточно сильными кислотными свойствами, а поэтому его нельзя удалить с помощью BuLi, а соответствующий бромид неустойчив и не выдержит обработки BuLi.



• Получение литийорганических соединений

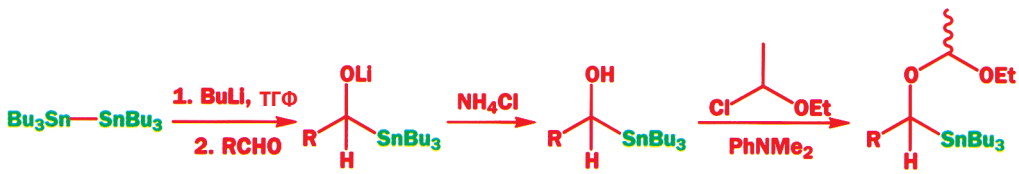
- Замена олова на литий протекает быстро и стереоспецифично под действием BuLi.
- Другие элементы, которые можно заменить на литий: RX + BuLi дают RLi, если X = SnR_3, Br, I, SeR.

Однако эта проблема легко решается при использовании оловоорганического соединения. Для этого трибутилстанниллитий присоединяют к альдегиду, алкилируют образующийся алкоксид-ион и затем заменяют трибутилстаннильную группу на литий.

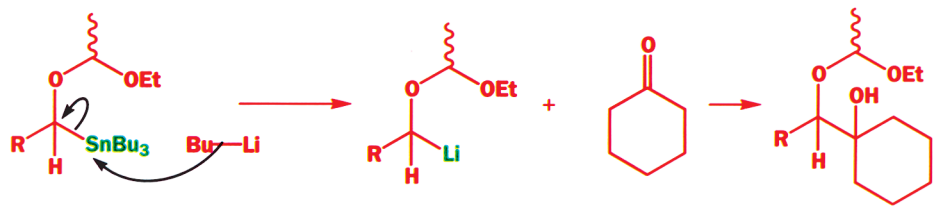


Сначала необходимо получить реагент Bu_3Sn–Li. Это можно сделать двумя способами. Обработка любого соединения олова BuLi приводит к нуклеофильной атаке по олову, а гораздо менее нуклеофильный LDA можно использовать для отщепления протона от трибутилоловогидрида. Кроме того, поскольку BuLi всегда атакует по олову, мы можем взять дистаннан с двумя соседними атомами олова: нуклеофильная атака на один из них приводит к отщеплению второго в виде литиевого производного.

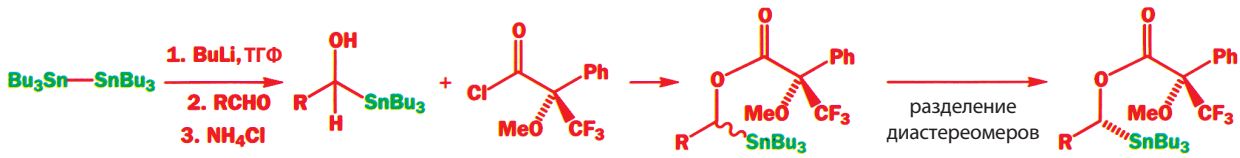
Растворы Bu_3Sn–Li в ТГФ устойчивы только при низких температурах, так что альдегид надо прибавлять сразу. Промежуточно образующийся алкоксид лития можно нейтрализовать и выделить спирт, содержащий группу $SnBu_3$. Однако он также неустойчив, поэтому необходимо его сразу «перехватить» алкилгалогенидом. Лучше всего для этого использовать этоксиэтилхлорид, который реагирует в условиях катализа основанием.



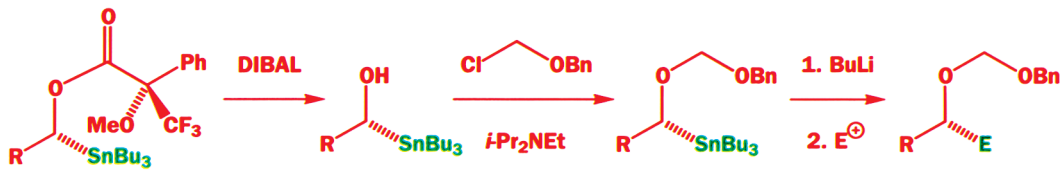
Такие защищенные гидроксистаннаны устойчивы, и их даже можно перегонять. Их обработка BuLi и электрофилом, таким как альдегид или кетон, приводит к конечному продукту в результате присоединения литийорганического производного по карбонильной группе. Замена олова на литий протекает быстро даже при низких температурах, и не наблюдается продуктов присоединения BuLi по карбонильной группе.



Самое удивительное свойство этих оловоорганических реагентов состоит в том, что их можно получить в стабильных энантиомерно чистых формах, причем при замене на литий и в реакциях с электрофилами стереохимия сохраняется. Это было обнаружено и исследовано У. Кларком Стиллом в Колумбийском университете. Конфигурационная стабильность для литийорганических соединений является очень необычным явлением. Стилл сначала провел реакцию Bu_3SnLi с энантиомерно чистым хлорангидридом кислоты, а затем разделил диастереомеры.



Сложноэфирную группу удалили восстановлением с помощью DIBAL (i-Bu_2AlH), и затем для защиты оловоорганического спирта была использована обычная ахиральная защитная группа. Это было сделано, чтобы избежать образования ненужных диастереомерных смесей в последующих реакциях. Затем оказалось возможным сначала заменить олово на литий, а потом провести реакцию с электрофилом, даже с алкилгалогенидом, с сохранением конфигурации и без потери энантиомерной чистоты. Это означает, что литийорганический интермедиат должен был иметь стабильную конфигурацию.

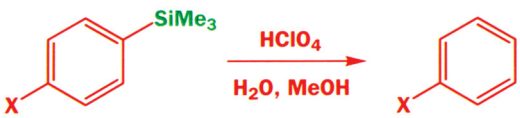


Возможность замены олова на литий или другие металлы, вероятно, наиболее полезное свойство оловоорганических соединений в органическом синтезе. Такие реагенты, как BuLi, атакуют олово или бор напрямую по атому элемента, а не отщепляют протон. Аналогичная реакция с кремнием обычно не идет, и преобладает отщепление протона. В гл. 48 мы увидим, какие удивительные сокровища более экзотических реакций открывают нам переходные металлы. Реакции, рассмотренные в данной главе, являются подготовкой к восприятию нового материала.

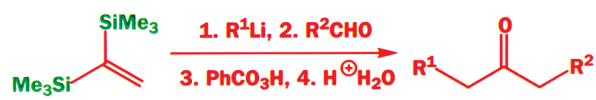
▪ Вы, по-видимому, узнали «кислоту Мошера», которую в гл. 32 (т. 2) мы использовали для определения энантиомерной чистоты с помощью ЯМР.

Задачи

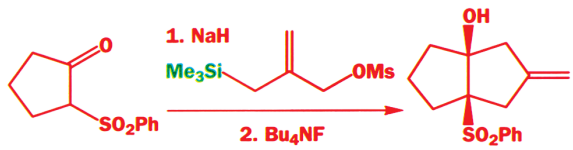
1. Константа Гаммета ρ для следующей реакции равна −4,8. Объясните это на основании механизма. Будет ли изменяться скорость и будет ли наблюдаться включение дейтерия в конечный продукт, если реакцию проводить в дейтерированном растворителе? Какое кремнийорганическое соединение образуется как второй продукт?



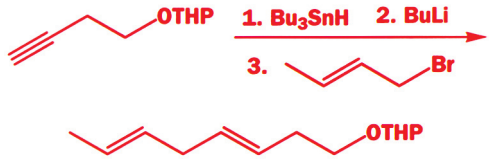
2. Идентифицируйте интермедиаты в приведенной ниже последовательности реакций и напишите их механизмы. Объясните особую роль группы Me_3Si.



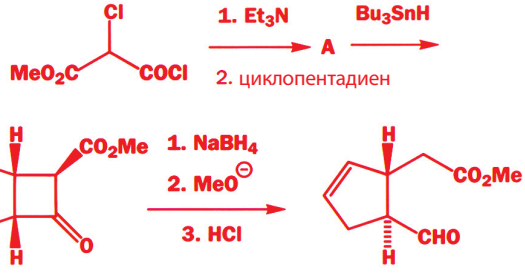
3. Ниже приведен синтез соединения, упоминавшегося в одной из задач гл. 38 (фрагментация). Напишите механизмы этих реакций и объясните роль кремния.



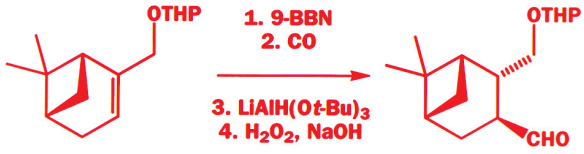
4. Напишите механизмы следующих реакций, изобразите структуры интермедиатов со стереохимией. Как необходимо проводить реакцию с Bu_3SnH?



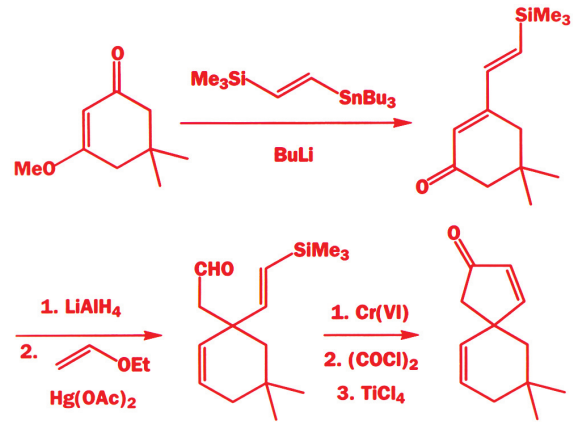
5. Объясните следующие реакции. В частности, объясните роль олова и почему оно здесь необходимо. Рассмотрите стереохимию.



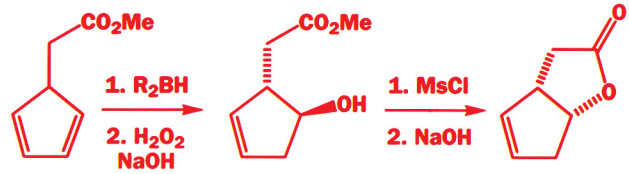
6. Объясните стереохимию и механизм следующей последовательности гидроборирование – карбонилирование:



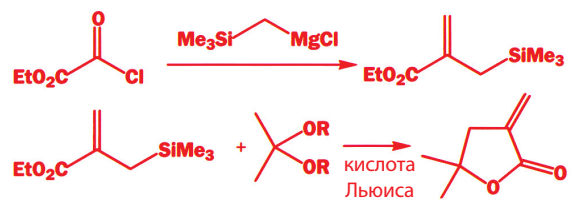
7. Вспомните пройденное. Приведите механизмы приведенных реакций, комментируя роль кремния и стереохимию циклизации. $LiAlH_4$ просто восстанавливает кетон в соответствующий спирт. Если возникли затруднения с катализируемой Hg(II) стадией, вернитесь к гл. 36.



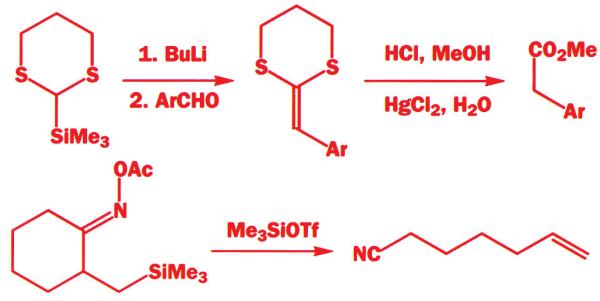
8. Приведите механизмы показанных ниже реакций, объясняющие: а) регио- и стереоселективность гидроборирования; б) почему для замыкания цикла лактона выбран такой странный метод.



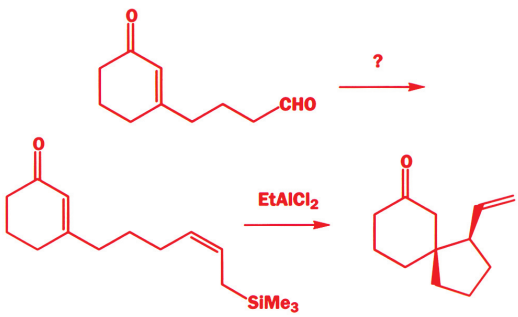
9. Приведите механизмы показанных ниже реакций, объясняющие роль кремния. Почему такой тип лактона трудно получить обычной реакцией, катализируемой кислотой или основанием?



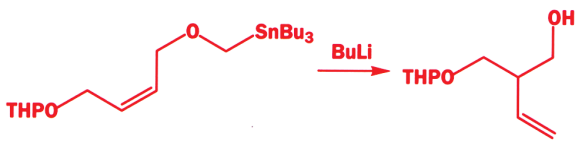
10. Повторение гл. 38 и 46. Как можно получить исходное вещество для следующих реакций? Приведите механизмы всех стадий. Для чего эти последовательности используются?



11. Как осуществить первую стадию данного синтеза? Приведите механизм второй стадии и предложите объяснение стереохимии. Вам могут помочь проекции Ньюмена (гл. 32 и 33, т. 2).

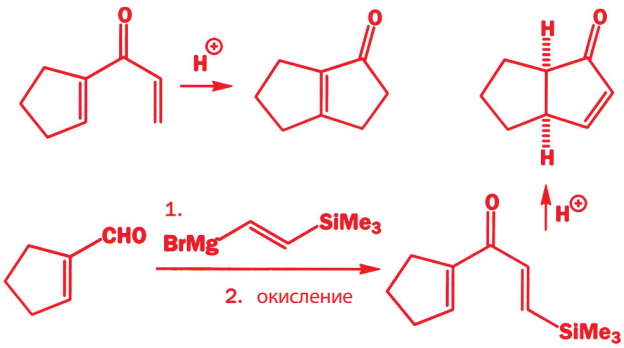


12. Повторение гл. 36. Приведите механизм этой реакции и объясните, почему она идет в этом направлении.

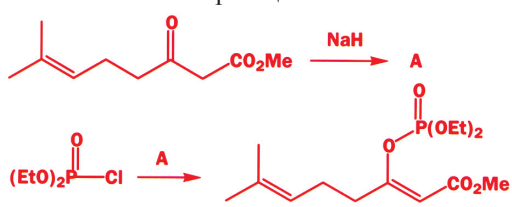


13. Циклизация по Назарову (гл. 36) обычно приводит к циклопентенону с наиболее замещенной двойной связью. Направление реакции можно изменить следующей схемой. Приведите механизм этой реакции и объясните, почему кремний вносит такие изменения.

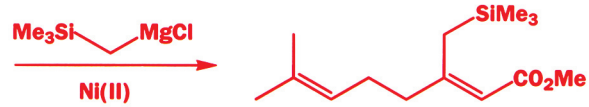
Реакция Назарова



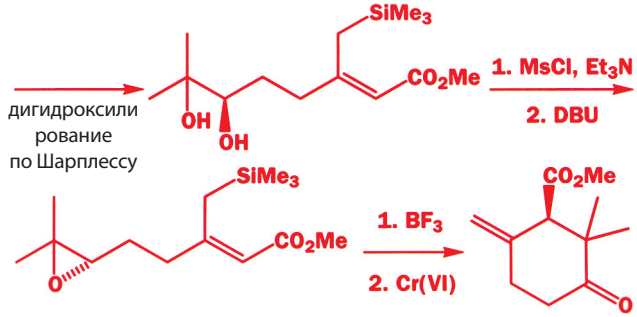
14. Это довольно большая задача, но она позволит Вам познакомиться с современной химией нескольких элементов – P, Si, Sn, Mg, B, Ni, Cr, Os и Li (основывается на материалах гл. 23, 33, т. 2 и 45). Она начинается с синтеза приведенного ниже соединения фосфора. Каков механизм этой реакции и селективность?



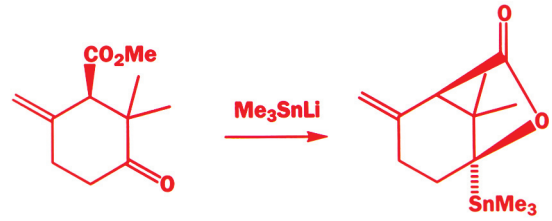
Далее реакцией с кремнийзамещенным реактивом Гриньяра в присутствии Ni(II) получают аллилсилан. К какому типу относится эта реакция, какова роль фосфора и почему добавляется не натрий, а другой металл? [Вы еще пока не знаете ничего особенного про Ni(II), но воспользуйтесь сравнением с другим металлом. Если необходимо, то обратитесь к гл. 23, т. 2.]



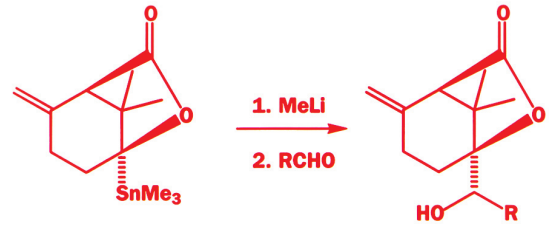
Асимметрическое дигидроксилирование (гл. 45) протекает просто, но объясните хемоселективность в этом случае. Диол превращают в эпоксид. Объясните регио- и хемоселективности на этой стадии. Следующая стадия, вероятно, наиболее интересна: каков механизм циклизации, какова роль кремния и как контролируется стереохимия?



Реакция этого кетона со станниллитиевым реагентом дает один диастереомер мостикового лактона. Приведите механизм этой стадии и объясните стереохимию. Нарисуйте конформацию лактона.



Обработка последнего соединения олова MeLi и сложным альдегидом, изображенным как RCHO, дает продукт присоединения, который был использован в синтезе соединений, родственных таксолу. Каков механизм этой реакции и почему здесь необходимо олово?



48 Металлоорганическая химия

Возвращаясь к прочитанному

- **Сопряженное присоединение (гл. 10 и 23)**
- **Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода (гл. 17)**
- **Контроль стереохимии (гл. 16, 33 и 34)**
- **Механизмы S_N2 и S_N2' (гл. 23)**
- **Окисление и восстановление (гл. 24)**
- **Циклоприсоединение (гл. 35)**
- **Перегруппировки (гл. 36 и 37)**
- **Радикалы и карбены (гл. 39 и 40)**
- **Ароматические гетероциклы (гл. 43 и 44)**
- **Асимметрический синтез (гл. 45)**
- **Химия B, Si и Sn (гл. 47)**

Обсуждаемые проблемы

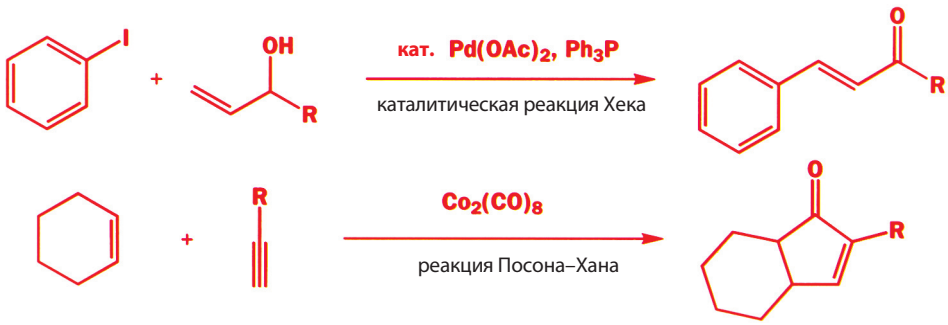
- **Переходные металлы образуют органические производные**
- **Существуют σ- и π-комплексы, различающиеся верхними индексами у символа η**
- **Связывание описывается обычными орбиталями**
- **Наиболее стабильные комплексы имеют 18 валентных электронов**
- **Металлы катализируют «невозможные» реакции**
- **Окислительное присоединение, восстановительное элиминирование и миграция лиганда от металла к углероду являются ключевыми стадиями**
- **Монооксид углерода внедряется по связям металл–углерод**
- **Палладий – наиболее важный металл**
- **Связи C–C, C–O и C–N можно создать при катализе палладием**
- **Кросс-сочетание двух лигандов – обычное явление**
- **Комплексы аллил-катиона – полезные электрофилы**

Заглядывая вперед

- **Химия живого, в особенности нуклеиновые кислоты (гл. 49)**
- **Стероиды (гл. 51)**
- **Полимеризация (гл. 52)**

Переходные металлы расширяют диапазон органических реакций

Некоторые из самых удивительных реакций в органической химии протекают с участием переходных металлов. Приведем два примера. Первый – это реакция Хека, которая позволяет проводить нуклеофильное присоединение к неактивированному алкену. Чтобы реакция пошла, необходим катализ палладием (Pd). Второй пример – реакция Посона–Хана – это специальный метод построения пятичленных циклов из трех компонентов: алкена, алкина и монооксида углерода (CO). Для реакции необходим кобальт (Co). Ни одна из этих реакций невозможна в отсутствие металла.



Реагенты и комплексы, содержащие переходные металлы, играют важную роль в современном органическом синтезе, так как они позволяют легко осуществлять невозможные реакции. Эти превращения дополняют традиционную химию функциональных групп и значительно расширяют возможности органической химии. В данной главе вводятся представления о взаимодействиях металл–лиганд, описаны наиболее важные реакции, которые могут протекать, когда лиганды связаны с металлом, и демонстрируются возможности металлоорганической химии в синтезе. В настоящее время в промышленности широко используются реакции, катализируемые переходными металлами.

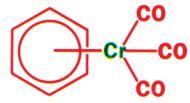
Существует некоторое противоречие. С одной стороны, полезно иметь стабильный комплекс, который имел бы значительную продолжительность жизни, позволяющую проводить исследования и – в идеале – хранить его. Однако в реакционном сосуде стабильность фактически является недостатком, так как подразумевает низкую реакционную способность. Идеальным катализатором является комплекс, который стабилен в обычном состоянии, но быстро активируется в растворе, возможно, за счет потери одного из лигандов, что открывает возможность для взаимодействия с субстратом. К счастью, есть простое правило стабильности. Если комплекс удовлетворяет 18-электронному правилу для стабильных комплексов переходных металлов, то это означает, что центральный атом металла комплекса имеет конфигурацию следующего за ним инертного газа с 18 электронами на внешней оболочке. Число 18 получается из собственных электронов металла и тех, которые передаются ему координированными лигандами. Необходимость 18 электронов следует из того, что нужно заполнить одну *s*-орбиталь, пять *d*-орбиталей и три *p*-орбитали, на каждой из которых размещается по два электрона. В табл. 48.1 приведено число валентных электронов, которые уже имеются у атомов каждого из переходных металлов до присоединения лигандов. Обратите внимание, что это число совпадает с номером группы в новой «длиннопериодной» форме периодической системы. Наиболее важные металлы выделены шрифтом.

Таблица 48.1.

Группа	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**8**	**9**	**11**
Число валентных электронов	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**
3*d*	**Ti**	V	**Cr**	**Mn**	**Fe**	**Co**	**Ni**	**Cu**
4*d*	**Zr**	Nb	**Mo**	Tc	**Ru**	**Rh**	**Pd**	Ag
5*d*	Hf	Ta	**W**	Re	**Os**	Ir	**Pt**	Au

Металлы, располагающиеся слева, нуждаются в гораздо большем числе электронов, чтобы достичь магического числа 18. Например, хром образует стабильные комплексы с бензольным кольцом, дающим ему 6 электронов,

и тремя молекулами монооксида углерода, дающими каждая по два электрона: 6+6+2+2+2=18. Палладию достаточно четырех молекул трифенилфосфина, дающих по два электрона: 10+2+2+2+2=18.



Вы, вероятно, знаете из курса неорганической химии, что существуют исключения из правила 18 электронов, относящиеся к комплексам Ti, Zr, Ni, Pd и Pt, которые образуют стабильные 16-электронные комплексы. Важный 16-электронный комплекс Pd(II) с двумя атомами хлора и двумя молекулами ацетонитрила в качестве лигандов показан на полях страницы. Так называемые металлы платиновой группы Ni, Pd и Pt исключительно важны в каталитических процессах, как будет показано позже. Стабильность 16-электронной конфигурации является следствием того, что одна из орбиталей в плоско-квадратных комплексах имеет высокую энергию и поэтому остается вакантной. Польза от этой вакантной орбитали состоит в том, что она является местом связывания других лигандов в каталитических реакциях.

16-электронный комплекс Pd(II)

Лиганды могут присоединяться различными способами

Каждый переходный металл может присоединять несколько лигандов, а каждый лиганд может занимать более чем одно место в его координационной сфере. Это влияет на реакционную способность лиганда и металла, так как любое дополнительное место связывания означает передачу большего числа электронов. Обычно мы указываем число атомов, участвующих в связывании с металлом, символом η. Простой реактив Гриньяра – это η^1-комплекс (произносится «гапта-один»), так как магний присоединен только к одному атому углерода. Комплекс металл–алкен является η^2-комплексом, потому что оба атома углерода двойной связи одинаково связываются с металлом. В этих случаях дополнительный верхний индекс 2 у η не дает новой информации, так как здесь нет никаких других вариантов связывания, и его обычно опускают.

η^1

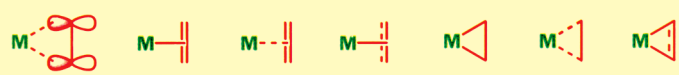
η^2

Изображение связей в комплексах переходных металлов

Трудно точно сказать, как нужно изображать связи в комплексах металлов, и часто существует несколько допустимых представлений. Проблем нет, если металл образует σ-связь с атомом, таким как Cl или C, потому что для ковалентных связей мы обычно используем простую линию. Проблемы возникают с лигандами, которые образуют σ-связи путем передачи двух своих электронов металлу, и с π-комплексами. Все изображают фосфин-борные соединения как биполярные структуры, но обычно мы рисуем этот же тип связи между фосфином и, скажем, Pd, как простую линию без зарядов.

16 электронов 18 электронов

Вы увидите, что иногда π-комплексы изображают с пунктирной линией, идущей к середине π-связи, иногда с пунктирными π-связями, иногда со связями (простыми или пунктирными), идущими по направлению к концам старой π-связи. Все эти способы допустимы. Может быть, такая неопределенность даже в чем-то полезна, поскольку часто мы не знаем или точную природу связи, или число других лигандов в комплексе. На схемах в этом разделе мы обозначаем главную связь металла с лигандом жирной линией в упрощенном представлении, но также допустимы изображения связей простыми и пунктирными линиями. По мере чтения этой главы все станет яснее. Когда вам нужно изобразить структуру комплекса, но вы не знаете точный характер связывания, просто нарисуйте линию от металла к лиганду.



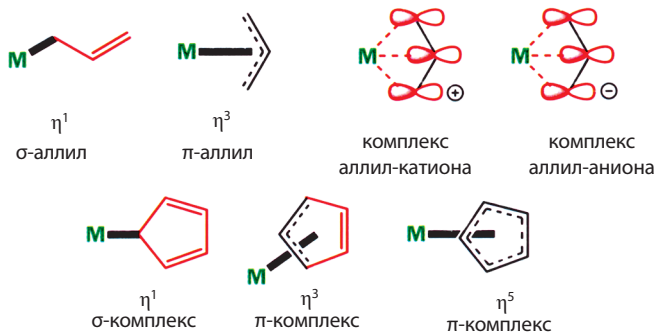
различные допустимые варианты изображения π-комплексов

Связывание в двух приведенных на полях комплексах различно. В первом имеется простая σ-связь между металлом и алкильной группой (как, например, в реактиве Гриньяра R–MgBr), и этот тип комплексов называют **σ-комплексами**. В комплексе алкена связывание осуществляется только с *p*-орбиталями и нет σ-связей с металлом, который находится между двумя *p*-орбиталями посередине π-связи. Этот тип комплексов называеют **π-комплексами**.

σ-комплекс π-комплекс

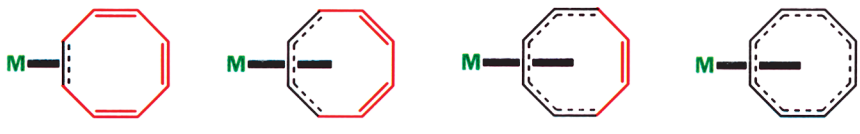
Такие обозначения полезны, когда возможны различные типы связывания, как в случае аллильных лигандов. Металл может образовывать либо σ-связь с одним атомом углерода (следовательно, η^1), либо π-комплекс с *p*-орбиталями всех трех атомов углерода аллильной системы, и это будет η^3. Если π-комплекс получен из аллильного катиона, то у лиганда есть 2 электрона, однако если он получен из аллил-аниона, то у него будет 4 электрона.

Аналогично циклопентадиенил-анион может выступать как σ-лиганд (η^1), как лиганд аллильного типа (η^3), но чаще всего он является циклопентадиенильным лигандом (η^5). Различия между этими тремя типами связывания весьма существенны, поскольку лиганд отдает металлу в этих трех ситуациях 2, 4 или 6 электронов соответственно.



η^1 σ-аллил; η^3 π-аллил; комплекс аллил-катиона; комплекс аллил-аниона; η^1 σ-комплекс; η^3 π-комплекс; η^5 π-комплекс

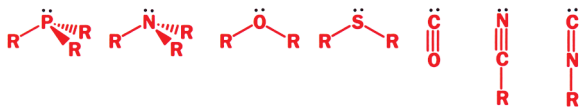
Нейтральные лиганды также могут связываться по-разному. Циклооктатетраен может действовать как алкен (η^2), диен (η^4), триен (η^6) или тетраен (η^8), и соответствующим образом меняется реакционная способность лиганда. Во всех этих случаях образуются π-комплексы, в которых металл находится выше или ниже выделенной на схеме черным цветом части кольца и образует связь с этой частью, располагаясь под прямым углом к ней.



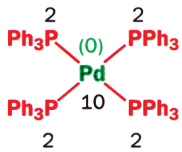
η^2 η^4 η^6 η^8

Чтобы определить число электронов вокруг переходного металла в комплексе, нужно сложить число валентных электронов иона металла с числом электронов, привнесенных всеми лигандами. Число электронов, поставляемых разными классами лигандов, приведено в табл. 48.2. Такие анионы, как галогениды, цианид, алкоксид, гидрид и алкил, дают по два электрона, как и нейтральные лиганды с неподеленной парой типа фосфинов, аминов, простых эфиров, сульфидов, монооксида углерода, нитрилов и изонитрилов. Ненасыщенные лиганды могут поставлять 8 электронов и могут быть нейтральными или отрицательно заряженными. Если общая сумма составляет 18, то комплекс, вероятно, будет стабильным.

Таблица 48.2. Характеристики лигандов

	Формальный заряд	Поставляемое число электронов
Анионные лиганды		
	–1	2
Нейтральные лиганды σ-доноры		
	0	2

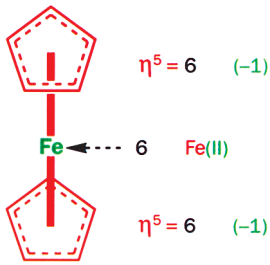
	η^n	Формальный заряд	Поставляемое число электронов
Ненасыщенные лиганды σ- или π-доноры			
Арил, σ-аллил	η^1	–1	2
Алкены	η^2	0	2
π-Аллильный катион	η^3	+1	2
π-Аллильный анион	η^3	–1	4
Сопряженный диен	η^4	0	4
Диенил, циклопентадиенилы (анионы)	η^5	–1	6
Арены, триены	η^6	0	6
Триенилы, циклогептатриенилы (анионы)	η^7	–1	8
Циклооктатетраен	η^8	0	8
Карбен, нитрен, оксо	η^1	0	2



всего: 4×2e+10e=18e

▶

Заметьте, что $(Ph_3P)_4Pd$ – стабильный комплекс, и он не будет проявлять каталитических свойств, до тех пор пока по крайней мере один из лигандов не уйдет.



всего: 3×6e=18e

комплекс Pd(II)

Подсчет числа электронов помогает объяснить стабильность комплексов металлов

Подсчет числа электронов для большинства комплексов прост, если использовать характеристики лигандов из табл. 48.2 и данные табл. 48.1. Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) – важный катализатор, как будет показано в этой главе. Каждый нейтральный фосфин поставляет два электрона, суммарно – восемь, а у палладия есть собственный полный набор из 10 валентных электронов, так как он находится в степени окисления ноль. В результате у комплекса получается 18 электронов, и он является стабильным. На схемах на полях формальные заряды выделены зеленым цветом, а числа поставляемых электронов – черным:

Все различные классы лигандов, перечисленные в табл. 48.2, можно рассматривать с тех же позиций. Циклопентадиенильные лиганды поставляют 6 электронов каждый и имеют формальный отрицательный заряд, показанный на схеме зеленым цветом. Это означает, что железо в ферроцене находится в степени окисления +2 и имеет 6 собственных валентных электронов. Суммарно у комплекса будет опять 18 электронов, и ферроцен является необычайно стабильным комплексом.

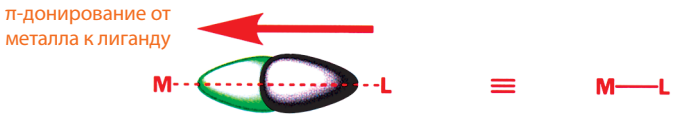
Степень окисления металлов в комплексах

Как и при изображении связи, трудность возникает и с определением степени окисления. Например, можно сказать, что ферроцен является комплексом Fe(II), имеющего на 2 электрона меньше, чем полагающиеся ему 8, и двух циклопентадиенил-анионов, поставляющих ему каждый по 6 электронов. Но с равным правом можно считать, что это комплекс **Fe(0), имеющего** 8 электронов, с двумя циклопентадиенильными лигандами, каждый из которых вносит 5 электронов. Проще всего приписать металлу степень окисления 0, если только он не имеет σ-связей с такими отрицательно заряженными лигандами, как, например, Cl, AcO или Me. Сюда не относятся нейтральные лиганды типа Ph_3P, которые предоставляют два своих собственных электрона. В молекуле реактива Гриньяра RMgBr у металла имеются два лиганда, которые дают по 1 электрону (R и Br), и еще ряд других лигандов. Вероятно, с магнием также связаны две молекулы простого эфира, каждая из которых предоставляет 2 электрона. Магний в молекуле реактива Гриньяра находится в степени окисления +2.

В часто используемом комплексе $(MeCN)_2PdCl_2$ палладий находится в степени окисления +2 из-за наличия двух атомов хлора. Число собственных электронов металла в этой степени окисления Pd(II) равно 8. Кроме того, каждый из четырех лигандов поставляет по 2 электрона, что дает в сумме 16. Этот комплекс не удовлетворяет 18-электронному правилу и обладает высокой реакционной способностью. Тот же самый результат получится, если сложить 10 электронов палладия с двумя электронами от каждого нитрила и добавить по одному от каждого атома хлора. Но такое описание менее правдоподобно.

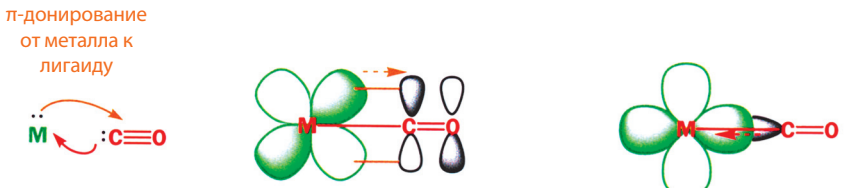
Комплексы переходных металлов демонстрируют необычный тип связывания

Большинство лигандов имеют неподеленную пару электронов на заполненной орбитали sp^n-типа, которая может перекрываться со свободной *dsp*-орбиталью металла, образованной из вакантных *d*-, *p*- и *s*-орбиталей металла, что приводит к возникновению обычной двухэлектронной двухцентровой σ-связи. Лиганды этого типа увеличивают электронную плотность на центральном атоме металла. Этот тип связи, который ранее назывался «дативная ковалентная», изображался стрелкой. В настоящее время связи любого типа с металлами чаще всего изображают простыми линиями.



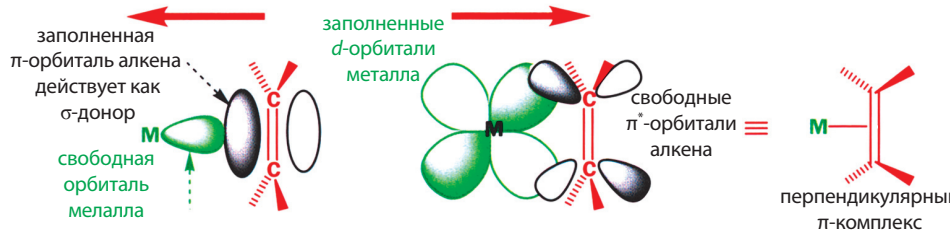
свободная *dsp*-орбиталь — неподеленная пара на заполненной орбитали лиганда — σ-комплекс

Образование связи также возможно между любой заполненной *d*-орбиталью металла и свободной орбиталью лиганда подходящей симметрии, такой как π^*-орбитали. Такое взаимодействие приводит к уменьшению электронной плотности на металле, и его называют «обратным донированием». Примером может служить комплекс с монооксидом углерода. Такие комплексы образуют многие металлы, они называются **карбонилами металлов**. Лиганд (CO) поставляет неподеленную пару электронов атома углерода на вакантную орбиталь металла, тогда как металл поставляет электроны на π^*-орбиталь CO, имеющую низкую энергию. Прямым доказательством такого обратного донирования является удлинение связи C–O и снижение частоты валентных колебаний карбонила в ИК-спектре вследствие заселения π^*-орбитали.



σ-донирование от лиганда к металлу — заполненная *d*-орбиталь — свободная π^*-орбиталь лиганда — свободная *d*-орбиталь — заполненная *sp*-орбиталь лиганда

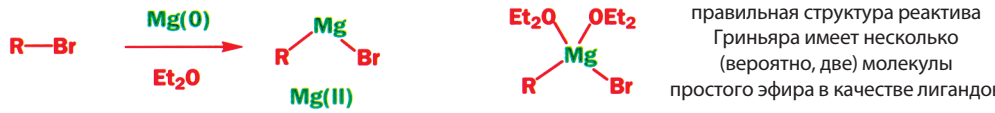
Когда ненасыщенный лиганд, например алкен, приближается к металлу «боком» для образования π-комплекса, к связыванию приводят те же взаимодействия. Заполненные π-орбитали лиганда связываются со свободными *d*-орбиталями металла, тогда как заполненные *d*-орбитали металла связываются с вакантными π^*-орбиталями лиганда. Результатом является π-комплекс со связью металл–алкен, перпендикулярной плоскости алкена. Связь имеет и σ-, и π-характер.



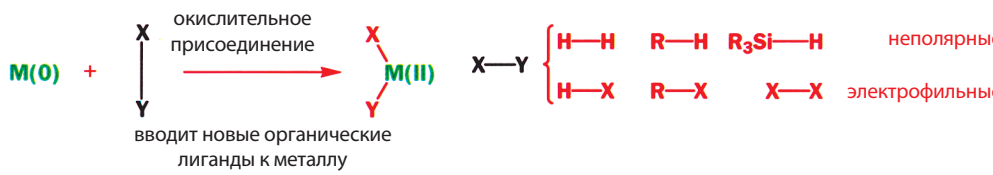
Координация лигандов с металлом по любому из этих механизмов значительно изменяет их реакционную способность, и это используется в металлоорганической химии, которую мы будем рассматривать далее в этой главе. Вам не обязательно понимать все детали связывания в комплексах металлов, однако нужно уметь подсчитывать электроны, распознавать σ- и π-комплексы и понимать, что в комплексах существует баланс между передачей и принятием электронов металлом.

При окислительном присоединении металл внедряется по одинарной связи

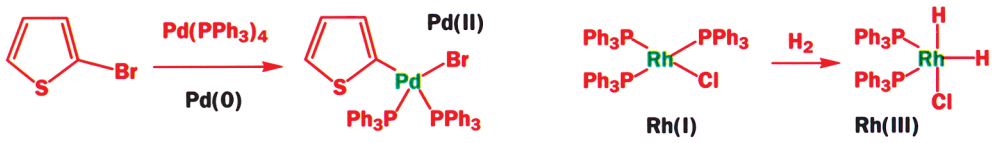
Потенциальные лиганды, у которых нет неподеленной пары электронов или заполненной орбитали π-типа, все же могут взаимодействовать с комплексами переходных металлов, но только путем разрыва σ-связи. Эта реакция является первой стадией в самых разнообразных процессах. Она называется **окислительным присоединением**, так как при этом формальная степень окисления переходного металла увеличивается на два, например M(0) окисляется до M(II). Это результат присоедиения двух дополнительных лигандов, несущих формальный отрицательный заряд. Мы уже встречались с этим процессом при образовании реактивов Гриньяра (гл. 9, т. 1).



Число координированных лигандов также увеличивается на два, поэтому в исходном комплексе металл обычно находится в низкой степени окисления (0 или 1; на схеме изображен 0) и является **координационно ненасыщенным,** т. е. у него есть вакансия для связывания дополнительного лиганда и, скажем, всего 16 электронов, как в $(MeCN)_2PdCl_2$. Напротив, в продукте, образующемся при окислительном присоединении, металл обычно является **координационно насыщенным**, т. е. он не может принять еще один новый лиганд, если сначала не потеряет один.

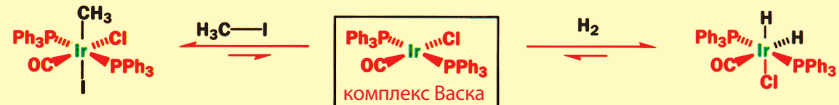


В окислительное присоединение вступают некоторые полезные нейтральные молекулы, включая молекулярный водород и силаны. В нем могут участвовать связи углерод–водород, а также поляризованные связи, содержащие как минимум один электроотрицательный атом. В результате образуются новые вещества со связями металл–лиганд, которые можно использовать для дальнейших полезных химических превращений. К числу важных примеров таких процессов относится окислительное присоединение арилиодидов к Pd(0) и активация катализатора Уилкинсона, который используется для гомогенного гидрирования в растворе за счет окислительного присоединения к нему молекулы водорода.



Комплекс Васка

Существует ряд возможных механизмов для окислительного присоединения, и какой из них точно реализуется, зависит от природы реагентов. Комплекс Васка $[Ir(PPh_3)_2COCl]$ **широко изучался, и установлено, что он по-разному реагирует с водородом и метилиодидом. Водород присоединяется** в *цис*-положения, что соответствует согласованному образованию двух новых связей иридий–водород. При этом 16- электронный (d^8) комплекс Ir(I) превращается в новый 18-электронный (d^6) комплекс r(III). В реакции с метилиодидом как кинетически контролируемый продукт образуется продукт *транс*-присоединения, который не может образоваться в согласованном процессе по геометрическим причинам. Вместо этого протекает реакция S_N2-типа, включающая нуклеофильное замещение иода с последующей рекомбинацией ионов.



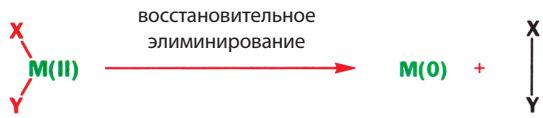
транс-присоединение, 18-электронный комплекс Ir(III); d^6

16-электронный комплекс Ir(I); d^8

цис-присоединение, 18-электронный комплекс Ir(III); d^6

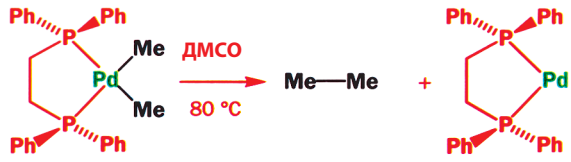
При восстановительном элиминировании разрываются связи металл–лиганд и образуются новые одинарные связи

Если мы хотим использовать металлоорганическую химию для получения органических соединений, а не соединений, содержащих металлы, мы должны уметь удалять лиганды из координационной сферы металла в конце реакции. Нейтральные органические лиганды, такие как алкены, фосфины и монооксид углерода, могут просто уходить при диссоциации в присутствии других подходящих лигандов. Но удалить те лиганды, которые связаны с металлом σ-связями, можно только при более активном воздействии. К счастью, большинство реакций, которые протекают с участием атомов переходного металла, обратимы, и поэтому существует процесс, обратный окислительному присоединению, который называют «**восстановительным элиминированием».** Он открывает простой путь для отщепления нейтрального органического продукта из комплекса. Обычная реакция представляет собой превращение M(II) в M(0) с отрывом двух лигандов X и Y с выделением молекулы X–Y. Эти два лиганда в комплексе разделены, но они связаны друг с другом в продукте. Образуется новая σ-связь X–Y.



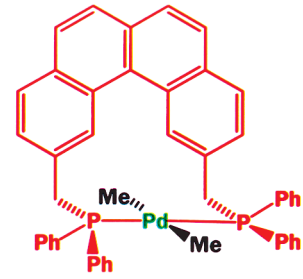
органические лиганды отщепляются от комплекса металла с образованием нового органического продукта

Лиганды, которые нужно удалить, должны находиться в *цис*-расположении друг к другу для протекания восстановительного элиминирования, поскольку образование новой σ-связи X–Y является согласованным процессом. Приведем два поясняющих примера из химии палладия. Нагревание в ДМСО приводит к выделению этана из первого комплекса палладия, так как две метильные группы находятся в *цис*-расположении в плоско-квадратном комплексе. Во втором комплексе более сложный дифосфин заставляет метильные группы находиться в *транс*-расположении, и в тех же условиях восстановительное элиминирование не протекает. Восстановительное элиминирование – один из наиболее важных методов удаления переходного металла из последовательности реакций для получения нейтрального органического продукта.



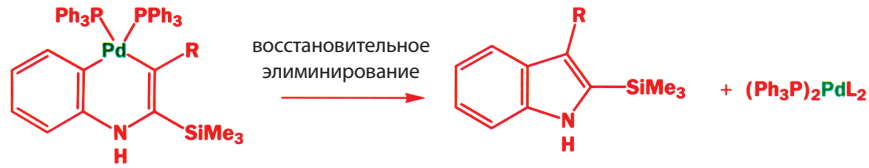
Pd(II)
цис-расположение лигандов

Pd(0)



транс-расположение лигандов, реакция не идет

На самом деле никто не захочет получать этан таким способом, но восстановительным элиминированием можно соединять многие другие пары лигандов. В данной главе мы увидим еще много примеров; ниже приведен синтез индола, последней стадией которого является восстановительное элиминирование с участием палладия. В исходном веществе палладий образует две обычные σ-связи и находится в степени окисления Pd(II). Два заместителя связываются друг с другом и образуют кольцо индола, при этом удаляется Pd(0). Обратите внимание, что символ L используется для обозначения различных лигандов фосфинового типа.



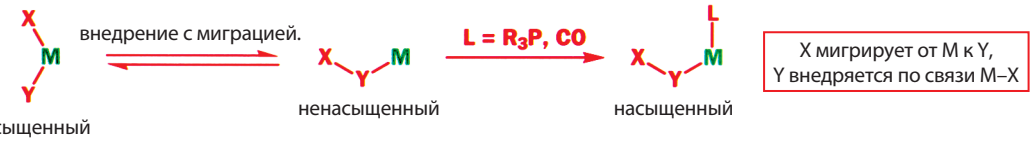
Pd(II)

индол

Pd(0)

При внедрении с миграцией образуется лиганд более сложной структуры

Два лиганда также могут реагировать между собой с образованием нового более сложного лиганда, который остается присоединенным к металлу и может подвергаться дальнейшему модифицированию. При этом происходит миграция одного лиганда от металла к другому лиганду, и такой процесс называют **«внедрение с миграцией»**. Внедрение обратимо и, так как металл действительно теряет лиганд в этом процессе, в целом движущей силой такого внедрения может быть присоединение дополнительных внешних лигандов (L) для образования координационно насыщенного комплекса. Как и в случае восстановительного элиминирования, здесь необходимо *цис*-расположение лигандов, и мигрирующая группа (X) в процессе миграции сохраняет свою стереохимию.



насыщенный

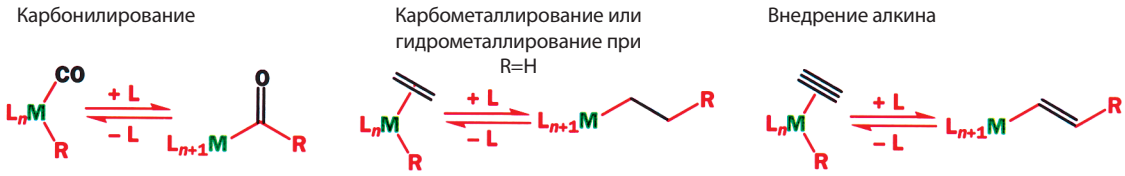
ненасыщенный

насыщенный

Внедрение с миграцией – основной метод построения цепи лиганда перед элиминированием. Внедряющаяся группа должна быть ненасыщенной, способной образовать дополнительные связи. Обычно в качестве таких групп выступают монооксид углерода, алкены, алкины, и при этом образуются комплексы со связями металл–ацил, металл–алкил и металл–алкенил соот-

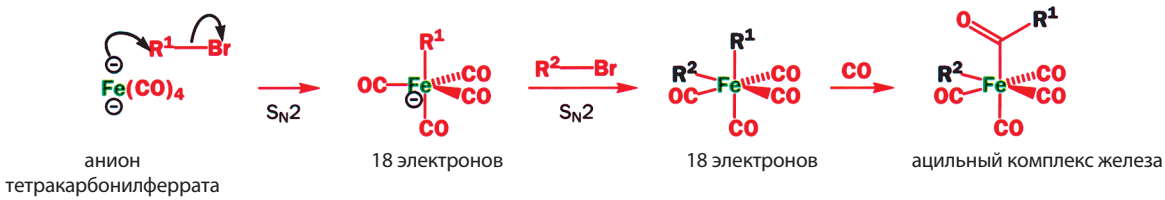
▪ Миграция обычно происходит с сохранением конфигурации (см. гл. 37).

ветственно. В каждом случае внедрение инициируется взаимодействием с дополнительным внешним лигандом. Например, при карбонилировании таким лигандом является монооксид углерода при повышенном давлении, а в других случаях это может быть просто избыток фосфина для внедрения алкена и алкина. В принципе процесс удлинения цепи можно повторять бесконечно для получения полимеров. Это и происходит при полимеризации с участием катализатора Циглера–Натты, которая описана в гл. 52.



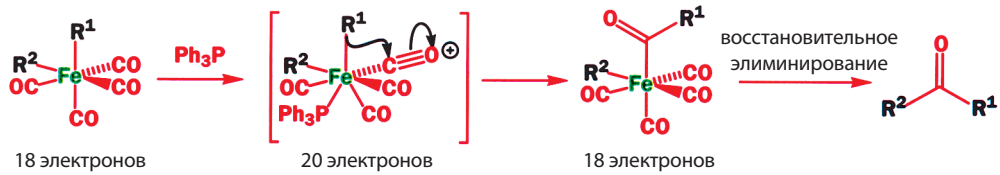
Реакция дианиона тетракарбонилферрата $[Fe(CO)_4^{2-}]$ с алкилгалогенидами – хороший пример процесса карбонилирования. Этот реагент получают восстановлением $Fe(CO)_5$ [18-электронного соединения Fe(0)] растворяющимся металлом. Добавление двух электронов привело бы к нестабильному 20-электронному комплексу, однако потеря одного из лигандов с его двумя электронами приводит снова к стабильной 18-электронной структуре.

Этот анион железа представляет собой хороший мягкий нуклеофил для алкилгалогенидов и может использоваться дважды для получения сначала моноаниона с одной алкильной группой, а затем нейтрального комплекса с двумя алкильными группами и четырьмя лигандами CO. Каждый из этих комплексов имеет по 18 электронов. Электроны, изображенные отрицательным зарядом у железа, можно использовать для образования новых связей Fe–C. Если добавить дополнительный CO путем увеличения давления, то CO внедряется по связи Fe–C, и образуется ацильный комплекс железа. Наконец, восстановительное элиминирование соединяет ацильную группу с другой алкильной группой, что открывает концептуально простой путь для синтеза кетонов. Неважно, какая связь Fe–C принимает молекулу CO: в конце концов образуется тот же самый несимметричный кетон.



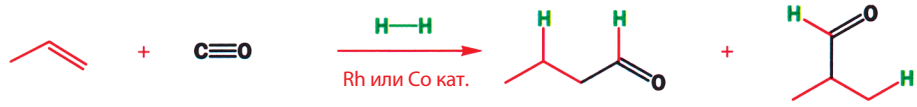
анион тетракарбонилферрата

Любой хороший двухэлектронный лиганд способствует внедрению CO. Часто вместо CO под повышенным давлением используется Ph_3P. Фосфин присоединяется к железу и вытесняет самый слабый лиганд (одну из алкильных групп) к лиганду CO, стимулируя таким образом процесс **миграции лиганда**. Упрощенно это можно представить так, хотя присоединение фосфина и миграция алкила могут проходить согласованно, чтобы избежать образования промежуточного 20-электронного комплекса.

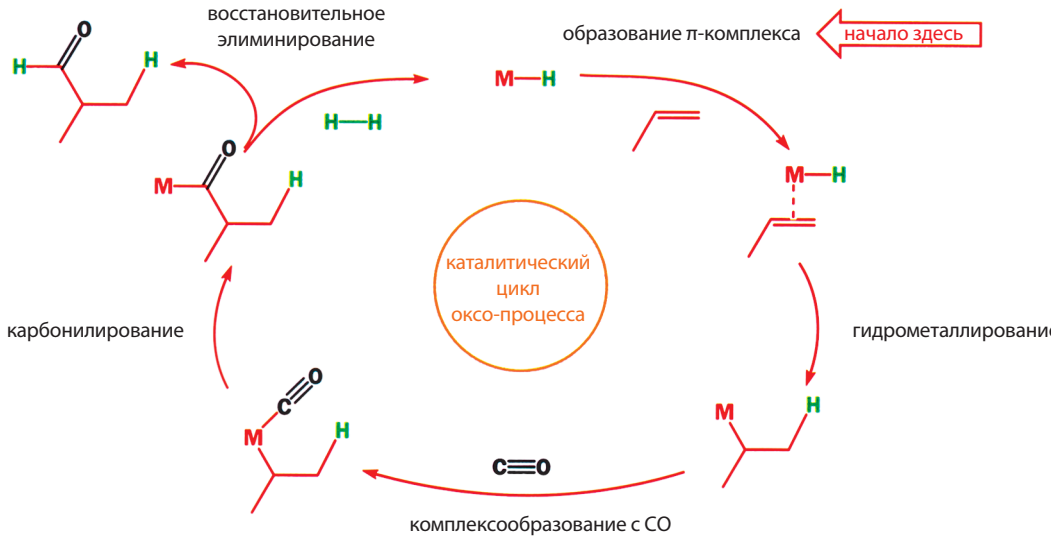


Добавление монооксида углерода удлиняет углеродную цепь

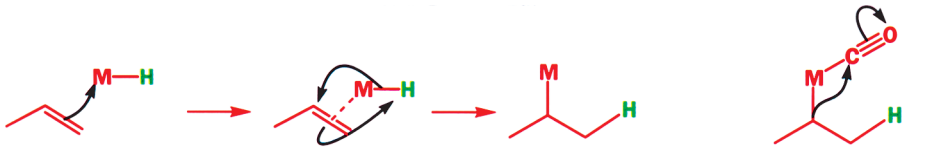
Карбонилирование (присоединение монооксида углерода к органической молекуле) представляет собой важный промышленный процесс, так как монооксид углерода – удобный одноуглеродный компонент, а образующиеся металл-ацильные комплексы можно превратить в альдегиды, кислоты и их производные. **Оксо-процесс** – эти гидроформилирование алкенов, например пропена, для получения очень ценных альдегидов путем двух внедрений с миграцией. Хотя при этом образуется смесь альдегидов, такой процесс оправдан, поскольку исходные соединения очень дешевы.



На схеме изображен каталитический цикл (начинающийся сверху по часовой стрелке), и показаны различные стадии процесса: координация алкена, гидрометаллирование с образованием алкилметалла, координация монооксида углерода с последующим внедрением и, наконец, восстановительное расщепление водородом с образованием металл-гидридного интермедиата, который затем участвует в другом цикле. Стадии, приводящие к другому региоизомерному альдегиду, и лиганды у металла опущены для ясности.

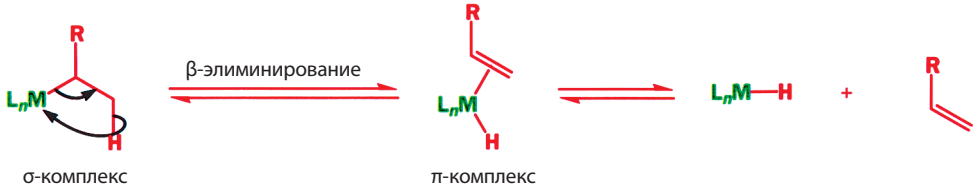


Механизмы двух ключевых стадий стоит пояснить. **Гидрометаллирование** протекает через начальное образование π-комплекса с последующим присоединением металла к одному концу алкена, а водорода – к другому. Образуются оба этих региоизомера. **Реакция внедрения карбонила** – это другая миграция от металла к атому углерода лиганда CO.



Реакции внедрения обратимы

Обратный процесс, **декарбонилирование**, также протекает быстро, но его можно подавить увеличением давления монооксида углерода над реакционной смесью. Процесс, обратный гидрометаллированию, включает в себя элиминирование гидрида от соседнего углерода металлалкила с образованием комплекса алкена. Этот процесс известен под названием **β-элиминирования водорода** или просто **β-элиминирования**. Для него необходимо вакантное место у металла. Поскольку в этом процессе увеличивается число лигандов, следовательно, ему способствует недостаток лигандов, как в 16-электронных комплексах. Чтобы элиминирование стало возможным, необходимо взаимное *син*-расположение металла и гидрида в углеродной цепи. Продуктом является комплекс алкена, который может высвободить алкен путем простой замены лигандов. Таким образом, β-элиминирование – важная заключительная стадия в ряде процессов, катализируемых переходными металлами. Однако этот процесс не всегда желателен. Из-за него некоторые комплексы (например, комплексы Pd–Et) нельзя использовать в катализе, так как в них β-элиминирование протекает слишком быстро.



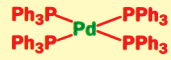
Палладий(0) наиболее часто используется в гомогенном катализе

Три элементарные стадии составляют основу органической химии переходных металлов независимо от того, какой металл участвует в процессе и какова точная структура лигандов. Это огромная и быстро расширяющаяся область, которую здесь невозможно целиком рассмотреть из-за большого объема. Поэтому мы сконцентрируем внимание на химии наиболее важного переходного металла – палладия, который широко используется как в промышленности, так и в лабораторной практике. Разнообразие катализируемых реакций, диапазон применяемых функциональных групп и обычно великолепная хемо- и региоселективность привели к расширению исследований в этой области химии. В настоящее время в большинстве синтезов крупных органических молекул используется химия палладия на одной или нескольких ключевых стадиях.

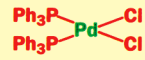
► При гомогенном каталитическом гидрировании используется растворимый катализатор, в отличие от более привычного гетерогенного катализа, скажем, металлическим Pd, напыленным на нерастворимую угольную подложку, (см. гл. 24, т. 2). Вообще говоря, **гомогенные катализаторы** – это те, которые растворимы в реакционной смеси.

Выбор комплекса палладия

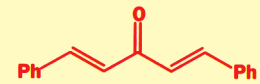
Существует множество доступных комплексов палладия(0) и палладия(II). Наиболее распространенные источники палладия(0) – это тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) [$Pd(PPh_3)_4$] и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) [$Pd_2(dba)_3$] или его комплекс с хлороформом $Pd_2(dba)_3{\cdot}CHCl_3$, который стабилен на воздухе. Детальное описание структуры некоторых палладиевых комплексов, в особенности димеров, выходит за пределы содержания этой книги, но мы подробно рассмотрим их реакции.



стабильный комплекс **Pd(0)**



стабильный комплекс **Pd(II)**



dba (дибензилиденацетон)

Комплексы палладия(II) обычно более стабильны, чем соответствующие комплексы палладия(0). Дихлорид $PdCl_2$ существует в виде полимера и плохо растворим в большинстве органических растворителей. Но $(PhCN)_2PdCl_2$ и $(MeCN)_2PdCl_2$ (оба легко получаются из $PdCl_2$) являются растворимыми формами $PdCl_2$, так как нитрильные лиганды легко замещаются в растворе. Комплексы дифосфиндихлоропалладий(II) устойчивы на воздухе и легко получаются из $PdCl_2$. Конечно, палладий – дорогой металл (эти комплексы стоят около 50–100 евро за грамм), однако для каталитических реакций расход его очень мал.

► Предполагается, что dba координируется с палладием по своим двойным связям.

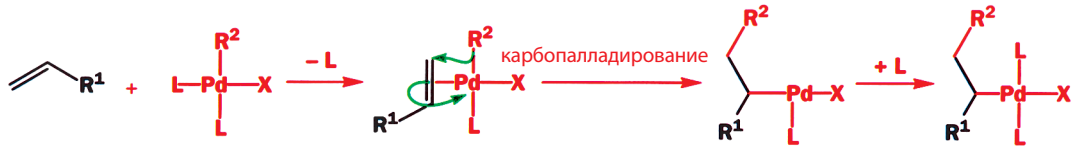
Ниже мы приведем множество примеров этих стадий в специальных ситуациях. В химии палладия преобладают две степени окисления. В низшей степени палладий(0) [например, в тетракис(трифенилфосфин)палладии] наиболее богат электронами и будет участвовать в окислительном присоединении с подходящими субстратами, такими как галогениды и трифлаты ($TfO^- = CF_3SO_2O^-$), образуя в результате комплексы палладия(II). **Предполагается, что окислительное присоединение** протекает через координационно-ненасыщенный 14-электронный интермедиат, образующийся при диссоциации комплекса в растворе.

18-электронный, не реакционноспособный

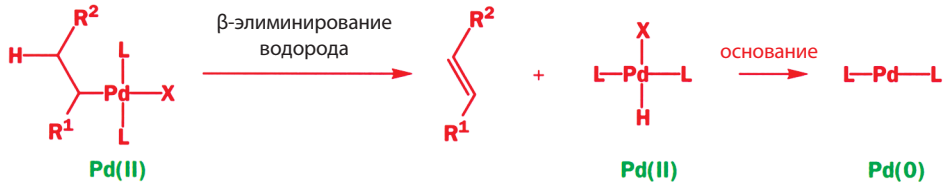
16-электронный, стабильный

14-электронный, реакционноспособный

Образующаяся σ-связь алкил–Pd **в таких комплексах очень реакционноспособна**, особенно по отношению к π-связям углерод–углерод. Следовательно, присутствие в реакционной среде алкена приведет к координации с последующим внедрением по σ-связи палладий–углерод с миграцией. Этот процесс похож на гидрометаллирование и называется **карбопалладированием**, так как углерод и палладий оказываются присоединены по концам двойной связи алкена. Здесь не происходит изменения степени окисления, хотя лиганды (часто фосфины) должны оторваться, чтобы стала возможной координация алкена, а затем присоединение для образования конечного стабильного 16-электронного продукта.



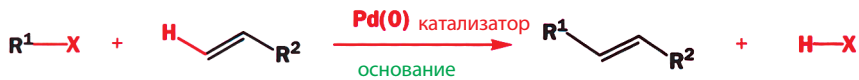
Теоретически процесс координации алкена и внедрения может продолжаться, как и в полимеризации Циглера–Натты (гл. 52). Однако в случае палладия металл удаляется из молекулы за счет реакции β-элиминирования, и в качестве продукта образуется алкен. Чтобы весь процесс стал каталитическим, необходимо регенерировать комплекс палладия(0) из гидридного комплекса **Pd(II), образовавшегося** при β-элиминировании водорода. Это происходит в присутствии основания, которое отщепляет от него HX. Далее приведен другой пример восстановительного элиминирования: здесь образуется галогеноводород, а не связь углерод–углерод или углерод–водород, как было описано ранее.



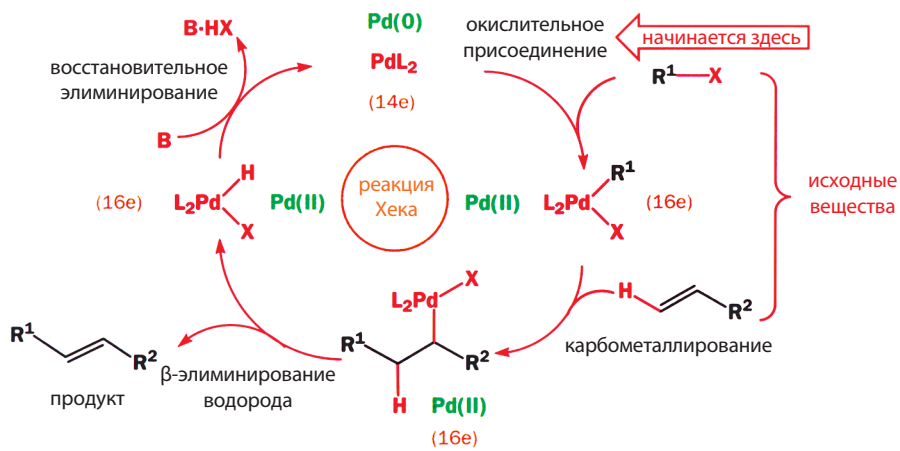
Высокая скорость внутримолекулярного β-элиминирования заставляет с особой тщательностью выбирать исходный субстрат для реакции окислительного присоединения. В нем не должно находится атомов водорода у sp^3-гибридизованного атома углерода в β-положении. Именно поэтому для реакций окислительного присоединения в химии палладия часто используются винильные, аллильные или ароматические субстраты, но никогда не используются этильные или *н*-пропильные.

В реакции Хека галогенид или трифлат соединяются с алкеном

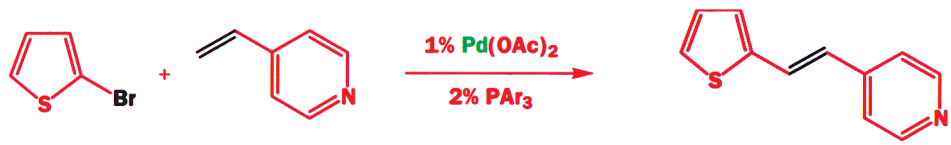
Все отдельные стадии, рассмотренные выше, в совокупности образуют механизм каталитической **реакции Хека**, в которой взаимодействие алкена с галогенидом или трифлатом приводит к новому алкену. Группа R^1 в R^1X может быть арильной, винильной или любой алкильной группой без β-атомов водорода у sp^3-атома углерода. Группа X может быть галогенидом (Br или I) или трифлатом (OSO_2CF_3). Алкен может быть моно- или дизамещенным и при этом электроноизбыточным, электронодефицитным либо электрононейтральным. Не обязательно использовать сильное основание, можно использовать Et_3N, NaOAc или водный раствор Na_2CO_3. Эта реакция очень неприхотлива.

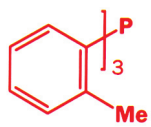


Катализируемое палладием присоединение арильной, винильной или замещенной винильной группы к органическим галогенидам или трифлатам (реакция Хека) – одна из самых синтетически важных реакций, катализируемых палладием. Этот метод очень эффективен и позволяет провести превращение, сложное для более традиционных методик. Механизм включает в себя окислительное присоединение галогенида, внедрение алкена и выделение продукта в процессе β-элиминирования. Затем основание регенерирует катализатор Pd(0). Весь процесс представляет собой каталитический цикл.



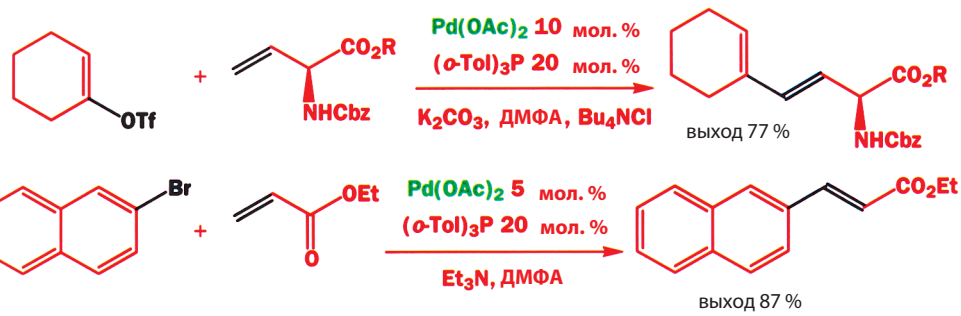
Набор субстратов ограничивается арил-, гетарил-, винил- и бензилгалогенидами и трифлатами, так как присутствие в β-положении sp^3-атома углерода, имеющего водород, быстро приводит к β-элиминированию водорода. Реакция не затрагивает большое число функциональных групп и хорошо идет как с электроноакцепторными, так и электронодонорными группами в любом из реагентов. Ниже приведен пример с использованием гетероциклического соединения, которое мы ранее рассматривали в реакции с другим гетероциклом.





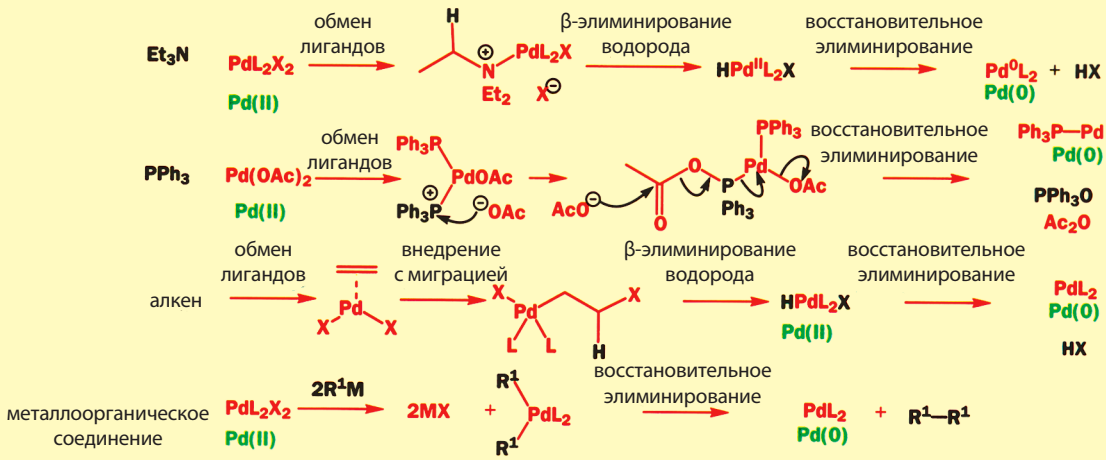
три(*o*-толил)фосфин

Защищенные аминокислоты можно получать без какой-либо рацемизации, и электроноакцепторные группы, такие как сложноэфирная, обусловливают высокую региоселективность, способствуя терминальной атаке. В предыдущем и в двух последующих примерах происходит восстановление *in situ* ацетата палладия(II) три(*o*-толил)фосфином – часто используемым более пространственно нагруженным ароматическим фосфином.

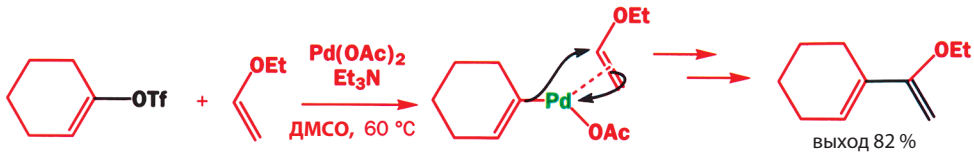


Образование палладия(0) восстановлением Pd(II) *in situ*

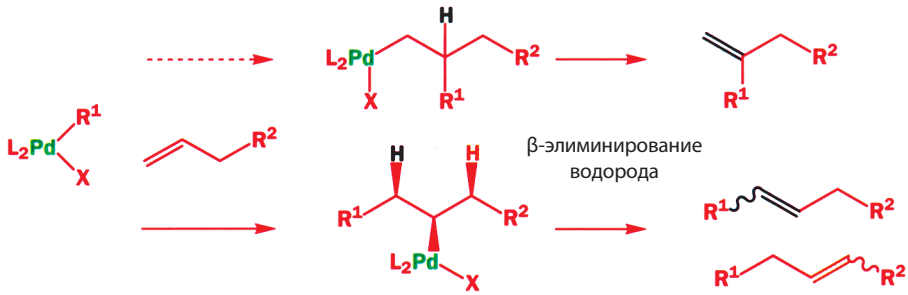
В реакциях, для которых необходим палладий(0), образование активного комплекса можно осуществить более удобным способом при восстановлении комплекса палладия(II), например $Pd(OAc)_2$. В этом случае можно использовать любой фосфин, что позволяет не синтезировать и не выделять соответствующий фосфиновый комплекс палладия(0). Нужно только 2–3 эквивалента фосфина, чтобы комплекс палладия(0) был координационно ненасыщенным и, следовательно, очень реакционноспособным. Восстановление палладия(II) до палладия(0) можно провести с использованием аминов, фосфинов, алкенов и металлоорганических соединений, таких как DIBAL-H, бутиллитий или триалкилалюминий. Ниже приведены механизмы, иллюстрирующие основные стадии процесса.



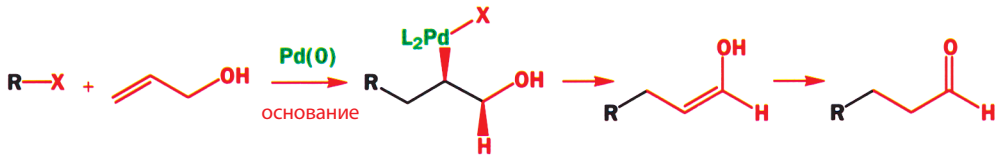
В противоположность этому электронодонорные группы, такие как простая эфирная группа, приводят к атаке по концу алкена с кислородным заместителем, что в результате дает 1,1-дизамещенный продукт. Эти реакции должны направляться взаимодействием заполненной *p*-орбитали алкена со свободной *d*-орбиталью Pd. Ниже приведен пример реакции Хека, идущей в отсутствие фосфинового лиганда.



На стадии β-элиминирования водорода палладий и атом H должны быть копланарны, так как это процесс *син*-элиминирования. По пространственным причинам группа R будет заслонять самую маленькую группу у соседнего атома углерода в процессе элиминирования, приводя преимущественно к *транс*-геометрии двойной связи в продукте.

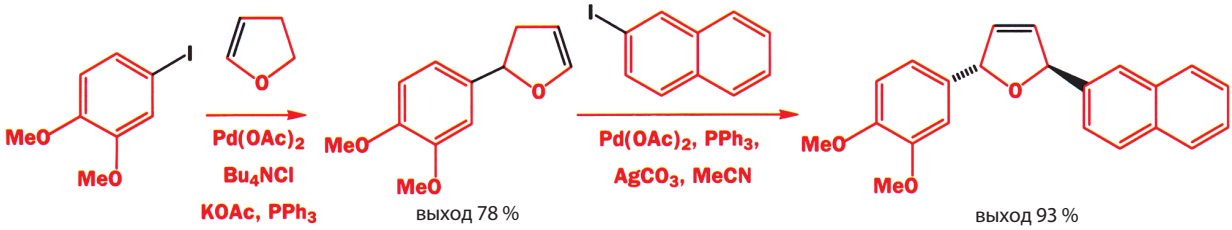


В тех случаях, когда образование алкена может протекать с отщеплением одного из двух атомов водорода на выбор, результат реакции часто определяется стабильностью образующихся алкенов, так как β-элиминирование обратимо. Реакция аллильных спиртов особенно важна, поскольку из двух возможных алкенов в этом случае образуется более стабильный енол, и в результате получается карбонильное соединение.

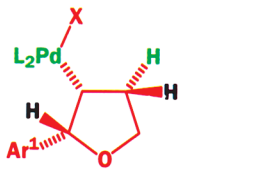


Гидропалладирование–дегидропалладирование может привести к изомеризации алкена

Так как β-элиминирование водорода обратимо, гидропалладирование с противоположной региохимией представляет собой механизм образования региоизомеров алкена. В результате в качестве преобладающего образуется наиболее стабильный алкен, который можно получить путем гидропалладирования – дегидропалладирования. Единственным ограничением является то, что все эти реакции протекают как *син*-процессы. Миграцию можно предотвратить добавлением основания, такого как карбонат серебра, который эффективно удаляет галогеноводород из комплекса палладия, как только он образуется. Показанный далее синтез сложного *транс*-дигидрофурана включает в себя реакцию Хека с последующей изомеризацией алкена и затем реакцию Хека без миграции для сохранения стереохимии.

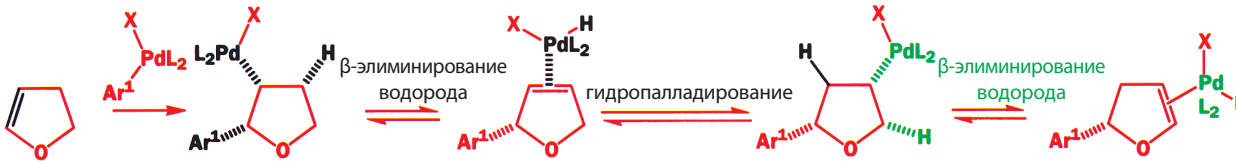


Окислительное присоединение арилиодида (Ar^1 = 3,4-диметоксифенил) к комплексу палладия(0), образовавшемуся из $Pd(OAc)_2$ при восстановлении (фосфином?), дает активный комплекс палладия(II) $ArPdOAcL_2$. Как и ожидалось, карбопалладирование происходит по электроноизбыточному алкену и дает продукт *син*-присоединения арила к кислородному концу алкена. β-Элиминирование водорода с образованием нового комплекса алкена должно происходить не у арильной группы, так как там нет *син*-атомов водорода. В результате двойная связь перемещается по кольцу на одну позицию. Обратное гидропалладирование дает новый σ-комплекс, из которого может элиминировать либо атом водорода, обозначенный на схеме черным цветом, либо другой атом водорода, обозначенный зеленым цветом. Элиминирование атома водорода, отмеченного зеленым цветом, приводит к эфиру енола, который является наиболее стабильным из возможных алкенов вследствие сопряжения.

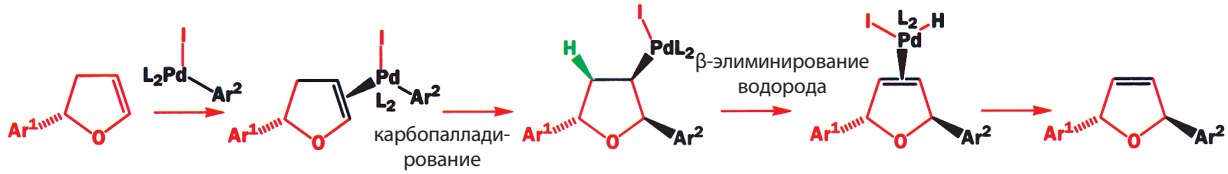


син-атом водорода (зеленого цвета) только с одной стороны

анти-атомы водорода (черного цвета) с обеих сторон

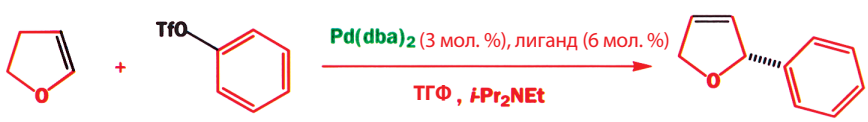


Вторая реакция Хека – с нафтилиодидом (Ar^2 = 2-нафтил), но ее первоначальный механизм почти такой же. Тем не менее эфир енола имеет две диастереотопные стороны: *син* и *анти* по отношению к ароматическому заместителю (Ar^1), введенному на первой стадии. Палладий очень чувствителен к пространственным эффектам и обычно образует менее пространственно затрудненные комплексы, если это возможно. Следовательно, координация интермедиата палладия(II) происходит по стороне эфира енола, *анти* по отношению к Ar^1. Это в свою очередь управляет всеми последующими стадиями, которые должны быть *син*, приводя к *транс*-продукту. Требование *син*-расположения для β-элиминирования водорода также объясняет региохимическое предпочтение элиминирования. В этой циклической структуре имеется только один *син*-атом водорода (на схеме зеленого цвета). Тот атом, который находится у атома углерода с нафтильным заместителем, занимает *анти-положение* по отношению к палладию и не может элиминировать.

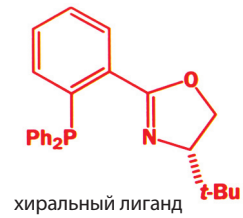


Реакции Хека могут быть энантиоселективными

Реакция Хека с хиральными лигандами может быть энантиоселективной. Фосфиновый лиганд, (производное аминокислоты), показанный далее на полях, управляет реакцией Хека фенилтрифлата с дигидрофураном. Лиганд выбирает одну энантиотопную сторону алкена (см. гл. 45, если вы забыли этот термин), и реакция завершается обычной миграцией двойной связи и β-элиминированием.



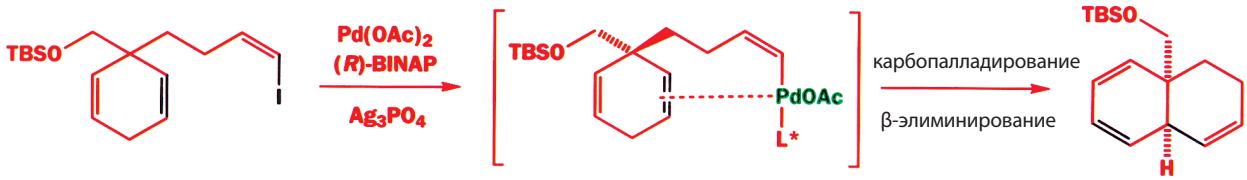
выход 87 %, *ee* 97 %



хиральный лиганд

Известный лиганд BINAP направляет внутримолекулярную реакцию Хека и дает производные декалина с хорошим энантиомерным избытком. BINAP – это оптически чистый фосфин, действующий как лиганд в палладиевом катализаторе. Присутствие ионов серебра ускоряет реакцию, а также предотвращает изомеризацию двойной связи в исходном субстрате. В этом случае хиральный лиганд выбирает, какая двойная связь будет принимать участие в реакции. Винилпалладиевый фрагмент привязан к алкену, и для него доступна только эта же сторона. Стороны алкена диастереотопны, однако два алкена энантиотопны, и при выборе разных связей будут получены разные продукты.

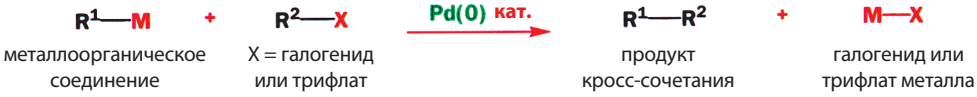
▪ Лиганд BINAP рассмотрен в гл. 45.



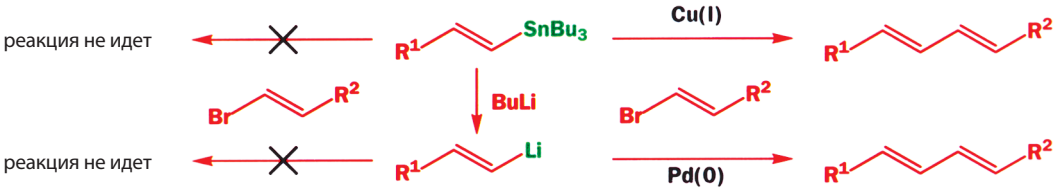
выход 67 %, *ee* 80 %

Кросс-сочетание металлоорганических соединений и галогенидов

Помимо β-элиминирования существует другой важный путь, по которому Pd(II)-интермедиат может привести к образованию нейтральной органической молекулы. Это восстановительное элиминирование. Оно лежит в основе механизма реакций **кросс-сочетания** металлоорганических соединений и органических галогенидов или трифлатов.

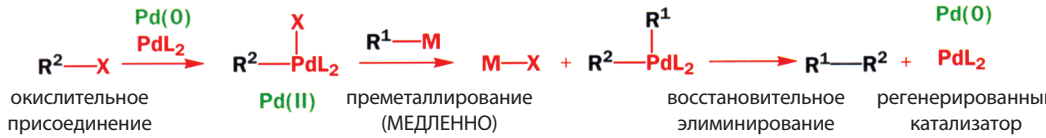


Это реакция выглядит очень привлекательной для синтеза, однако в отсутствие переходного металла в качестве катализатора она протекает с очень низкими выходами. В гл. 47 мы показывали, как можно получить винилсиланы со стереохимическим контролем и превратить их в литиевые производные с сохранением конфигурации. Ни одно из этих винильных производных двух металлов просто так с винилгалогенидами не реагирует. Но в присутствии переходного металла – Cu(I) для Li и Pd(0) для Sn – сочетание протекает стереоспецифично и с хорошим выходом.

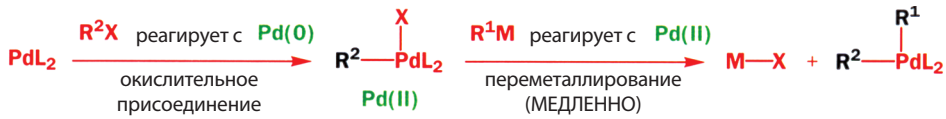


Механизм включает в себя окислительное присоединение галогенида или трифлата к исходному фосфиновому комплексу палладия(0) с образованием комплекса палладия(II). Ключевой медленной стадией является **переметаллирование**, названное так потому, что нуклеофил (R^1) переносится от металла

металлоорганического соединения к палладию, а противоион (X = галогенид или трифлат) движется в противоположном направлении. Новый комплекс палладия(II) с двумя органическими лигандами претерпевает восстановительное элиминирование и дает продукт сочетания и катализатор палладий(0), готовый для следующего цикла.

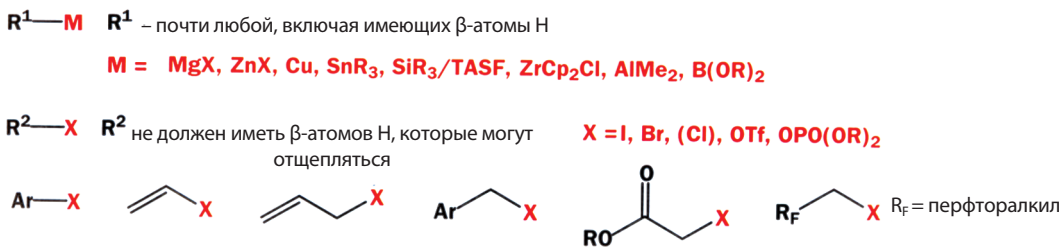


Эта реакция важна, так как она позволяет связать два разных остатка (R^1 и R^2). Чтобы это произошло, заместители – M (металл) у R^1 и X (галогенид или трифлат) у R^2 – должны различаться по электронным свойствам. Оба остатка образуют σ-комплексы с Pd, однако сначала связывается галогенид (R^2X) путем окислительного присоединения, а R^2–Pd должен сохраниться, пока металлоорганическое соединение (R^1M) не прореагирует с Pd в реакции переметаллирования. Если два компонента оказались объединены с атомом палладия, то может образоваться только продукт кросс-сочетания. Существенным является то, что X и M – различны, поэтому R^2X комбинируется с Pd(0), а R^1M – с Pd(II). Путаницы быть не может.

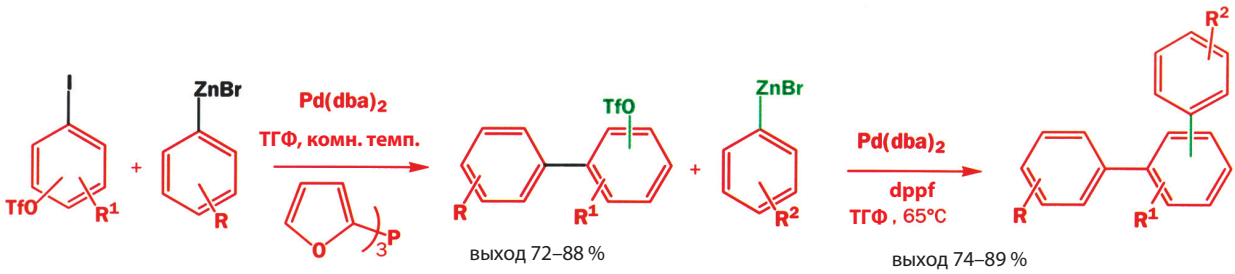


► Существует проблема с названиями двух участвующих в реакции партнеров. Галогенид (R^2X) иногда называют электрофилом, а металлоорганическое соединение (R^1M) – нуклеофилом. Эти названия описывают природу реагента, а не механизм реакции, и мы не будем их использовать.

Галогенид (R^2X) надо выбирать тщательно, так как быстрое β-элиминирование водорода, если оно возможно, приведет к распаду интермедиата еще до того, как пройдет медленная стадия переметаллирования. Выбор R^2 ограничивается заместителями без β-атома водорода: винил-, аллил-, бензил- и полифторалкилгалогениды, трифлаты и фосфаты хороши для кросс-сочетания. Элементоорганический реагент (R^1M) может быть производным магния, цинка, меди, олова, кремния, циркония, алюминия или бора, а органический радикал R^1 – самым разным по структуре, так как кросс-сочетание происходит быстрее, чем β-элиминирование водорода.



Различие в относительной реакционной способности ароматических иодидов и трифлатов было использовано в этом последовательном синтезе замещенных трифенилов путем повторения реакций кросс-сочетания с цинкорганическими реагентами. Более активный иодид реагирует при комнатной температуре с палладием(0) и три-*о*-фурилфосфином, однако для участия трифлата в следующем кросс-сочетании было необходимо нагревание до 65 °C.

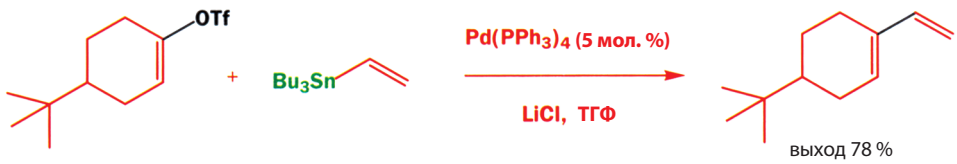


(dppf – дифенилфосфиноферроцен)

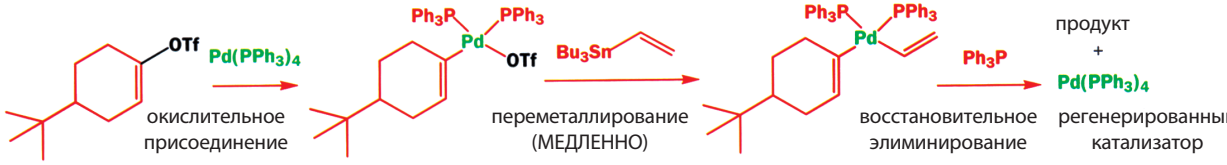
Несмотря на большое разнообразие металлоорганических реагентов, которые можно здесь использовать, два класса таких веществ применяются особенно часто, так как они являются стабильными интермедиатами и могут быть получены отдельно до реакции кросс-сочетания. Эти реакции кросс-сочетания известны под именами двух химиков, чьи работы сделали их такими значимыми: в реакции Стилле в качестве металлоорганического компонента (R^1M) используется станнан, тогда как в реакции Сузуки – бороновая кислота.

В реакции Стилле в качестве металлоорганического соединения используется станнан

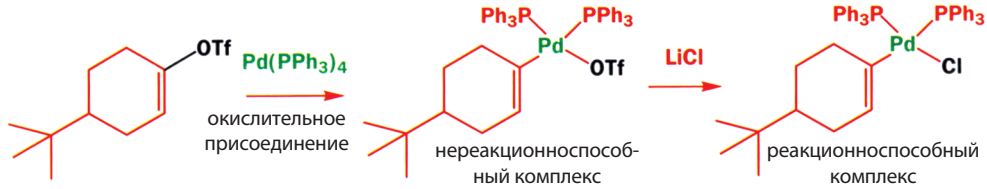
С первой публикации в конце 1970-х гг. реакция Стилле стала широко использоваться для сочетания как ароматических, так и винильных систем.



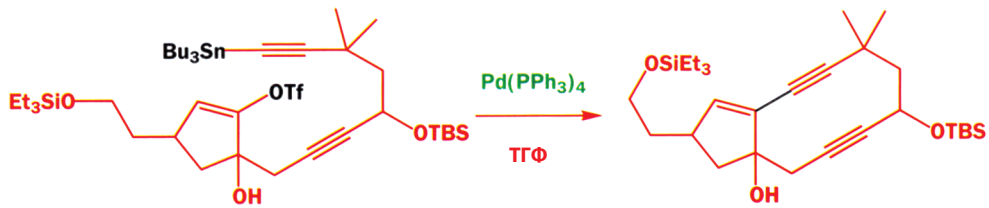
Механизм представляет собой окислительное присоединение винильного или ароматического трифлата или галогенида с образованием палладиевого интермедиата. Затем он претерпевает переметаллирование с органостаннаном и дает палладийорганический интермедиат, в котором оба остатка связаны с металлом σ-связями. Этот комплекс участвует в стадии восстановительного элиминирования, в результате которой выделяется продукт и регенерируется катализатор палладий(0).



Если вместо трифлата использовать винил- или арилгалогенид, то реакция также будет протекать. Тем не менее, трифлаты используются более широко, так как они легко получаются из фенолов либо енолизируемых альдегидов или кетонов. В этих реакциях присутствие источника галогенида (обычно LiCl) почти всегда необходимо. Это, возможно, обусловлено тем, что противоион трифлат не связывается с металлом как лиганд. Чтобы переметаллирование могло происходить, необходимо добавить какой-нибудь другой лиганд для получения необходимой плоско-квадратной геометрии.

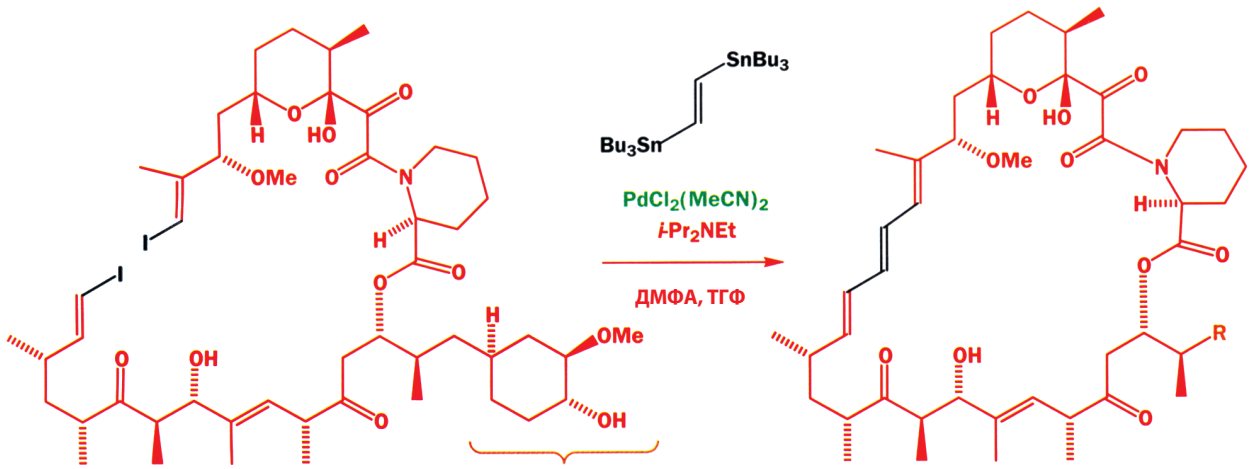


Реакция Стилле, которая составляет более половины всех проводимых реакций кросс-сочетания, в полных синтезах дает отличные результаты. Эту реакцию также можно проводить внутримолекулярно и с алкинилстаннанами вместо более обычных арил- или винилстаннанов, даже для образования циклов среднего размера. В приведенном ниже примере образуется десятичленный цикл, содержащий две тройные связи.



выход 46 %

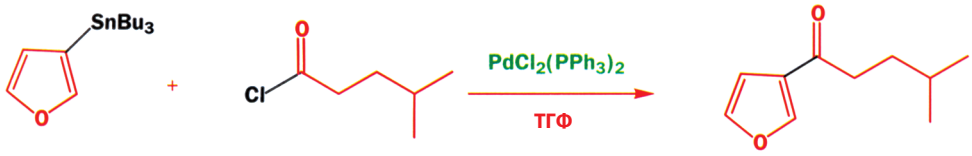
В синтезе рапамицина, осуществленном Николау, эта реакция используется дважды в **макроциклизации** (реакции циклизации с образованием большого цикла). Этот пример иллюстрирует важную особенность катализирумых палладием реакций кросс-сочетания: геометрия обеих двойных связей, участвовавших в сочетании, сохраняется в продукте. Пример кажется очень сложным, и молекула *действительно* сложная. Но рассмотрите области, отмеченные на схеме черным цветом, и вы увидите две простых реакции Стилле. Эти реакции протекают со сложными молекулами, имеющими множество функциональных групп, даже если выход и невелик (26 %!).



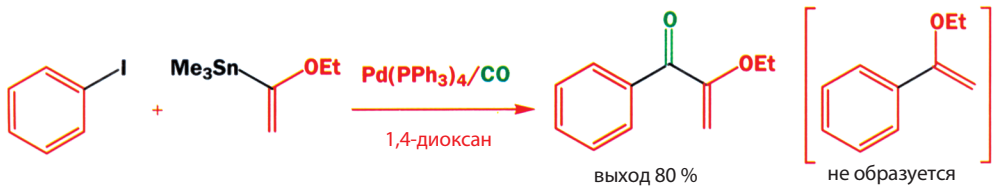
предшественник рапамицина

выход 26 %

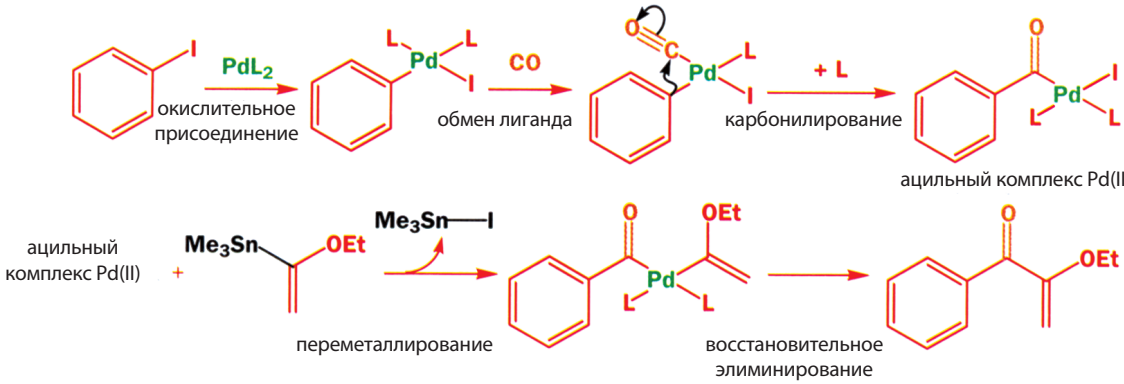
Реакцию Стилле можно комбинировать с карбонилированием двумя путями. В качестве субстратов для реакции с винил- или арилстаннанами можно использовать хлорангидриды кислот. Однако часто необходима атмосфера монооксида углерода для предотвращения декарбонилирования после стадии окислительного присоединения.



Позднее было показано, что проведение обычной реакции Стилле в присутствии монооксида углерода также может привести к карбонилированному продукту. Эти реакции протекают в растворе, насыщенном CO, при давлении 1 атм. В этих условиях можно получить отличный выход продукта, не содержащего примеси продукта обычной реакции кросс-сочетания.

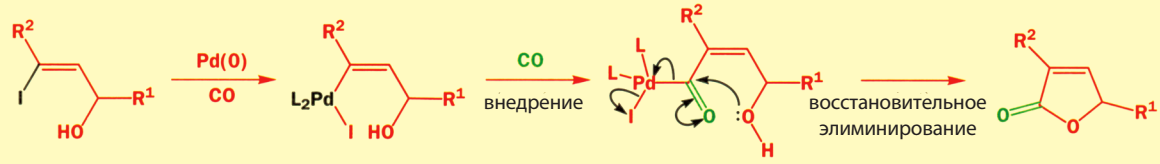


Механизм такой же, как у обычной реакции Стилле, за исключением того, что монооксид углерода сначала замещает один из фосфиновых лигандов, а затем очень быстро внедряется с образованием ацильного комплекса палладия(II). Этот комплекс обычным образом подвергается переметаллированию с винилстаннаном, образуя триметилстаннилиодид и комплекс палладия с двумя углеродными лигандами. Восстановительное элиминирование дает скрытый дикетон и регенерирует катализатор палладий(0). Переметаллирование является медленной стадией в этих реакциях, так что есть время для того, чтобы сначала внедрился монооксид углерода. На финальной стадии восстановительного элиминирования высвобождается катализатор Pd(0) для следующего цикла.



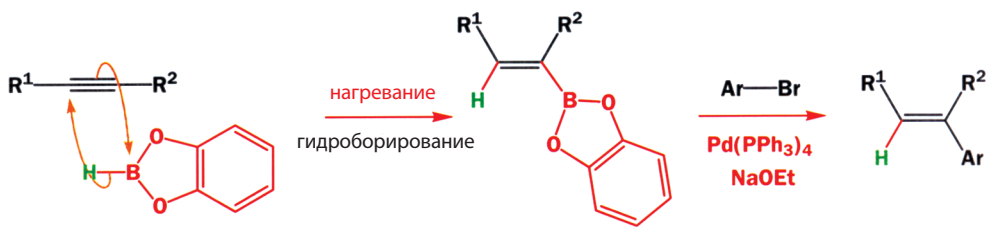
Ацилпалладиевые интермедиаты реагируют как активированные производные кислот

Карбонилирование галогенида или трифлата обеспечивает прямой путь к различным ацильным производным с удлинением цепи. Карбонильная группа с заместителем PdX (X = галогенид или трифлат) является активным ацилирующим агентом подобно ангидриду кислоты, так как PdX – хорошая уходящая группа. Реакция со спиртами и аминами приводит к сложным эфирам и амидам, тогда как восстановление трибутилоловогидридом дает альдегид. Внутримолекулярная атака спиртами приводит к лактонам, как показано на примере превращения винилиодида в 2H-фуранон (бутенолид). Другие подобные реакции будут рассмотрены позже.

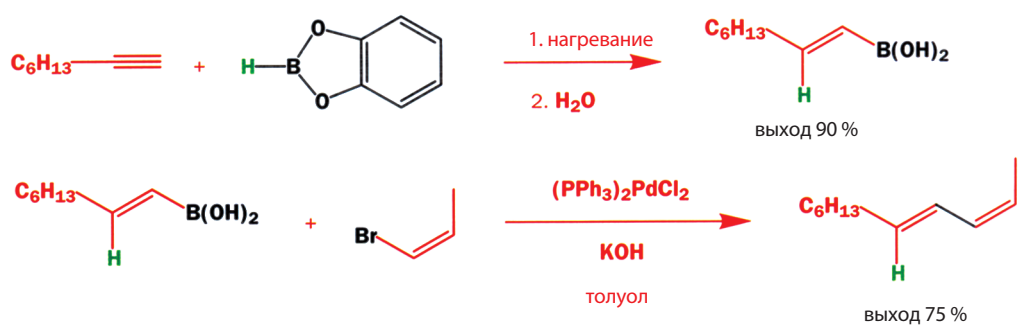


Реакция Сузуки – кросс-сочетание бороновых кислот с галогенидами

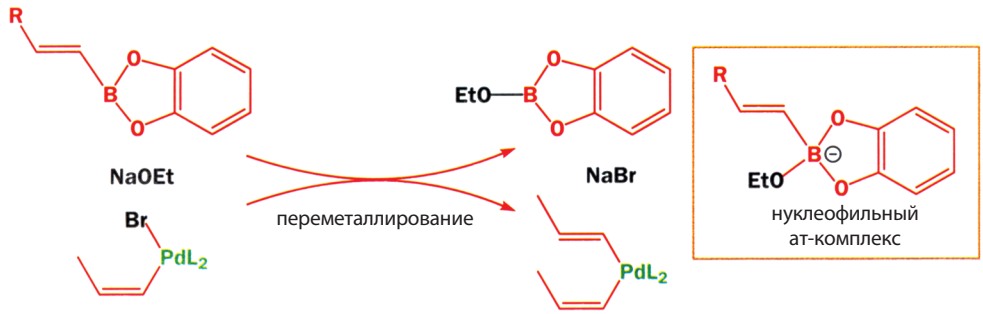
После первой публикации в 1979 г. реакция Сузуки – сочетание бороновой кислоты с галогенидом или трифлатом – постепенно стала одной из самых важных реакций кросс-сочетания. Эта реакция используется почти в 25 % случаев применения кросс-сочетания, катализируемого палладием. В исходном варианте она состояла в гидроборировании алкина катехолбораном с последующим катализируемым палладием(0) сочетанием образующегося винилбороната с ароматическим иодидом или бромидом. Гидроборирование обычно региоселективно по отношению к менее пространственно затрудненному положению, и присоединение бора и водорода протекает *цис*-стереоспецифично.



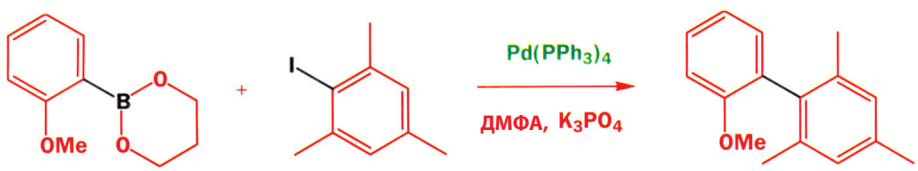
Как и в реакции Стилле, геометрия обоих ненасыщенных компонентов сохраняется в процессе сочетания, так что это замечательный метод для стереоспецифичного синтеза диенов. Гидроборирование октина с последующим гидролизом бороната дает исключительно *E*-винилборную кислоту. Кросс-сочетание с *Z*-винилбромидом в толуоле с катализатором палладий(0) и гидроксидом калия как основанием приводит к *E*,*Z*-диену с хорошим выходом. Эти диены очень полезны в реакциях Дильса–Альдера (гл. 35).



Механизм очень похож на механизм реакции Стилле. Окислительное присоединение винильного или ароматического галогенида к комплексу палладия(0) генерирует Pd(II)-интермедиат. Затем он претерпевает переметаллирование с алкенилборонатом, и далее путем восстановительного элиминирования выделяется продукт, при этом регенерируется катализатор палладий(0). Важным отличием является стадия переметаллирования: в реакции Сузуки необходимо использовать дополнительное основание, обычно этилат либо гидроксид натрия или калия. Основание ускоряет переметаллирование, прямо приводя к борату, возможно, через более нуклеофильный ат-комплекс.

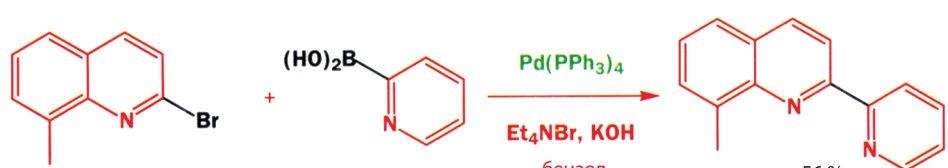


Требовательные к пространственных условиям субстраты также можно использовать, и реакция Сузуки применяется для самых разных кросс-сочетаний арил–арил. В приведенном ниже примере вокруг образующейся новой связи, отмеченной на схеме черным цветом, находятся три *орто*-заместителя, и все-таки эта реакция идет с отличным выходом. Здесь также показано, что вместо бороновых кислот можно использовать боратные эфиры.

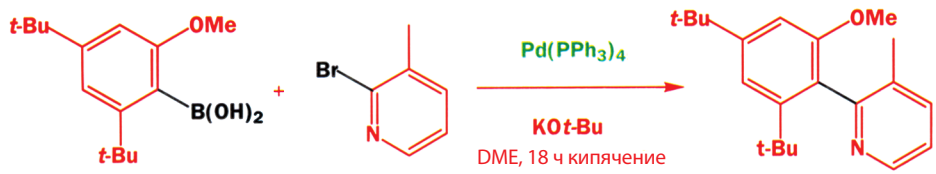


выход 85 %

Кросс-сочетание ароматических гетероциклов протекает очень хорошо. Положение 2 в пиридине очень электрофильно и совсем не нуклеофильно (гл. 43). Однако кросс-сочетание идет хорошо тогда, когда в этом положении находится заместитель галоген, и тогда, когда там находится группа $B(OH)_2$. Ясно, что будет ошибкой рассматривать любой из этих заместителей как вводящий «нуклеофильный углерод». Лучше рассматривать эту реакцию как сочетание двух эквивалентных партнеров, а два заместителя (галогенид и бороновую кислоту) – как инструмент направления реакции в сторону кросс-сочетания, а не димеризации. Во второй реакции нужно использовать *трет*-бутилат калия, так как более слабое и менее стерически затрудненое основание дает маленькие выходы.

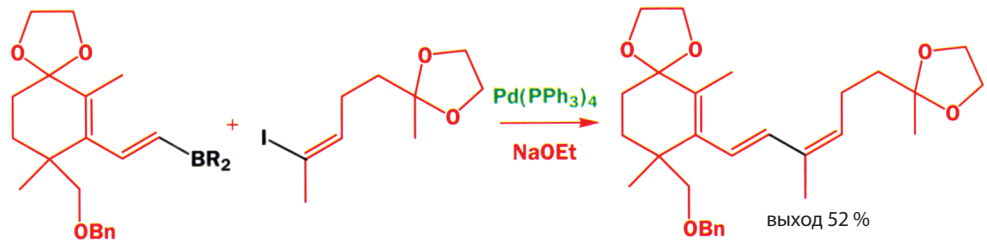


выход 56 %



выход 83 %

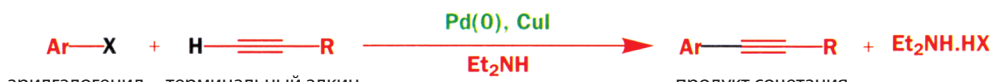
Из-за великолепной стереоселективности реакция Сузуки была использована в синтезе ненасыщенных фрагментов различных природных соединений, включая триспорол B. Ключевой стадией является стереоконтролируемый синтез *E*,*Z*-диена. Обе двойные связи получаются стереоспецифично с сохранением конфигурации геометрических изомеров исходных веществ.



выход 52 %

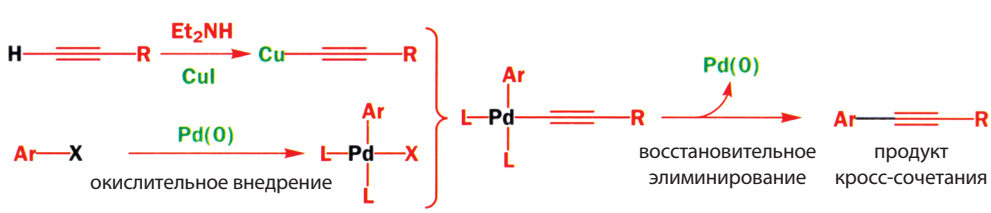
В сочетании Соногаширы напрямую используются алкины

Кросс-сочетание терминальных алкинов с арил- или винилгалогенидами при катализе палладием известно под названием реакции Соногаширы. Этот каталитический процесс требует наличия комплекса палладия(0) и проводится в присутствии основания и обычно иодида меди как сокатализатора. Один из компонентов в кросс-сочетании – арил- или винилгалогенид – такой же, как в реакциях Стилле и Сузуки, но в другом атом водорода выступает в качестве «металла» (вместо олова или бора), который и будет заменяться на палладий.

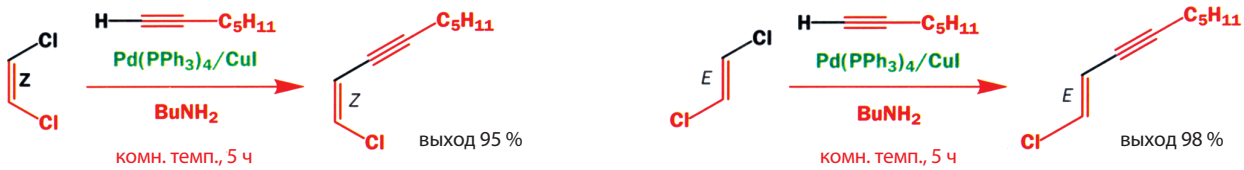


арилгалогенид терминальный алкин продукт сочетания

Реакция обычно проводится в мягких условиях, часто при комнатной температуре. Это позволяет использовать в ней субстраты, чувствительные к нагреванию. Механизм реакции аналогичен механизмам реакций Стилле и Сузуки. Окислительное присоединение органического галогенида дает интермедиат палладия(II), который участвует в переметаллировании алкинил-медью, образующейся из терминального алкина, основания и иодида меди. Восстановительное элиминирование с сочетанием двух органических лигандов приводит к продукту и регенерирует катализатор палладий(0).



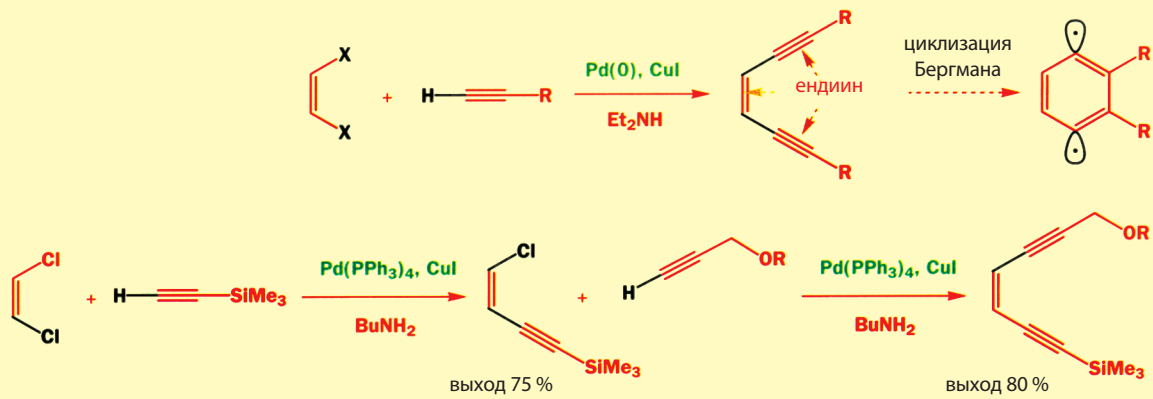
Часто бывает более удобно, как и в реакции Хека, использовать стабильное и растворимое производное Pd(II), например хлорид бис(трифенилфосфин)-палладия(II), вместо Pd(0). Он быстро восстанавливается *in situ* и дает координационно ненасыщенный, каталитически активный комплекс палладия(0). Геометрия алкена обычно сохраняется, так что *цис*(*Z*)- и *транс*(*E*)-дихлорэтилены дают два разных геометрических изомера енина со стереохимической чистотой >99 %, а также с великолепным выходом.



Ендиины и циклизация Бергмана

Реакция Соногаширы широко используется в связи с большой активностью **ендииновых антибиотиков**. Симметричные ендиины можно синтезировать в одну стадию из двух молекул терминального алкина и *Z*-дигалогенэтилена. Ендииновая часть претерпевает циклизацию Бергмана с образованием бензольного бирадикала; ендиин может проникать в ДНК, и бирадикал может с ней реагировать. Эти соединения являются потенциальными лекарствами против рака.

Тем не менее для получения полезного биологически активного соединения реакцию проводят последовательно, что позволяет вводить разные функциональные группы к каждой тройной связи.

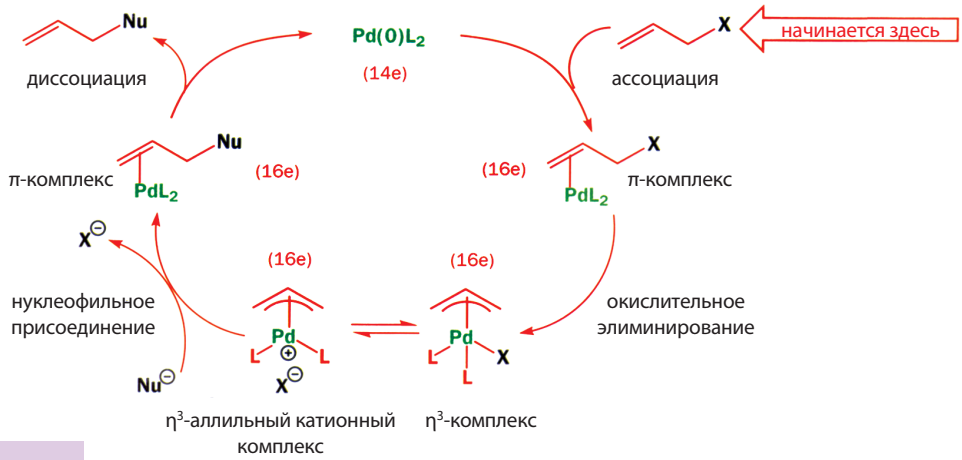


Аллильные электрофилы специфично активируются палладием(0)

Аллильные соединения с хорошими уходящими группами, такими как бромид или иодид, являются превосходными аллилирующими агентами, однако их недостаток состоит в том, что реакции нуклеофильного замещения с ними не региоселективны из-за конкуренции между прямой S_N2- и S_N2'-реакциями. Данная проблема вместе со связанной с ней стереохимической неоднозначностью была описана в гл. 23 (т. 2). В противоположность этому π-аллильные катионные комплексы палладия позволяют контролировать как стереохимию, так и региохимию реакции нуклеофильного замещения.

аллилкатионный комплекс

Кроме того, здесь могут использоваться уходящие группы (X), которые обычно рассматривались как довольно плохие. Это означает, что электрофильный компонент более стабилен в отсутствие палладия, и, следовательно, это облегчает работу с ним. Ацетат (X = OAc) – наиболее часто используемая уходящая группа, однако большое число других функциональных групп ($X = OCO_2R$, $OPO(OR)_2$, Cl, Br, OPh) также подходят. Ниже приведен полный каталитический цикл, в котором существует равновесие между нейтральным π-аллильным комплексом, где уходящая группа координирована палладием, и катионным π-аллильным комплексом, где один из фосфиновых лигандов заместил анион.



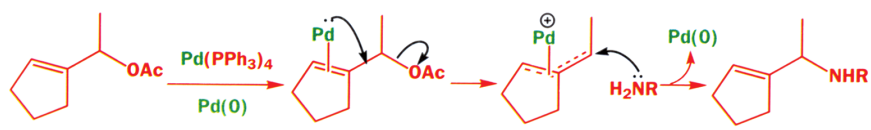
π-Аллильный катионный комплекс Pd

π-Аллильный катионный комплекс палладия можно представить двумя способами, изображая либо нейтральную аллильную группу, координированную Pd^+, либо аллильный катион, координированный нейтральным палладием. Хотя подсчет числа электронов будет производиться по-разному (у Pd^+ только 9 электронов, нейтральный аллил имеет 3, а аллильный катион только 2 электрона), в обоих случаях получатся 16-электронные η^3-интермедиаты, как раз потому, что это просто два разных способа изображения одного и того же.

π-аллильный катионный комплекс Pd

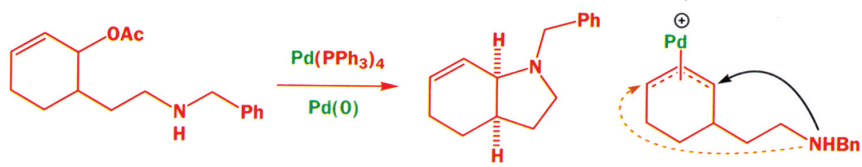
9+3+2+2=16e 10+2+2+2=16e

«Мягкие» нуклеофилы (Nu) обычно дают лучшие результаты, так что для образования связи углерод–углерод стабилизированные еноляты, как, например, малонаты, подходят лучше всего, однако для образования связи C–X (X = O, N, S) в реакции хорошо использовать алкоксиды, амины, цианид и тиоалкоксиды. В приведенном ниже примере показан амин, атакующий субстрат вне кольца, вероятно, потому, что двойная связь предпочитает находиться внутри цикла.



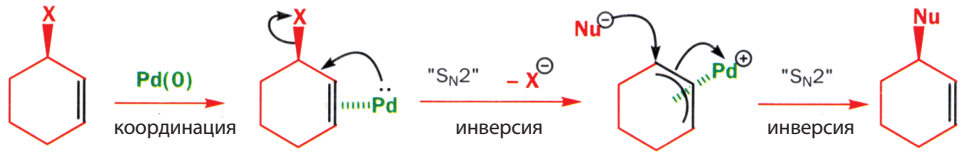
Внутримолекулярная реакция хорошо подходит для получения гетероциклов – региоселективность обычно определяется длиной цепочки и тем, насколько далеко она может достать. В этом примере образуется бицикл с шести- и пятичленными кольцами, а не мостиковый продукт, содержащий два семичленных цикла.

6/5-сочлененные циклы предпочтительнее

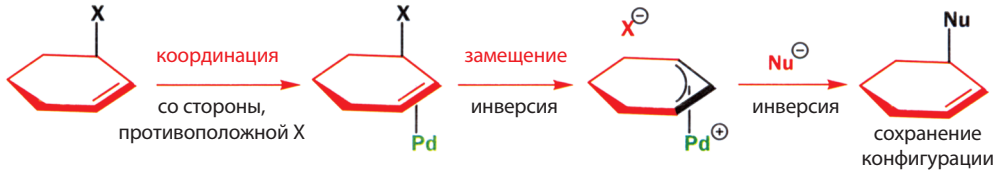


Реакция обычно происходит с *сохранением* конфигурации у реакционного центра. Как и в случае S_N2-реакций, протекающих с сохранением конфигурации, это может означать только двойную инверсию. Координация Pd по двойной связи аллилацетата происходит с менее стерически затрудненной стороны, напротив уходящей группы, и нуклеофил присоединяется со стороны π-аллилкатионного палладиевого комплекса напротив Pd. Конечным результатом является замещение уходящей группы нуклеофилом с сохранением конфигурации, т. е. атака нуклеофила с менее стерически затрудненной стороны результирующего π-аллильного комплекса (со стороны, противоположной металлу) приводит в конечном счете к сохранению конфигурации.

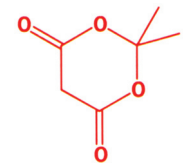
► Лиганды около палладия опущены для большей ясности.

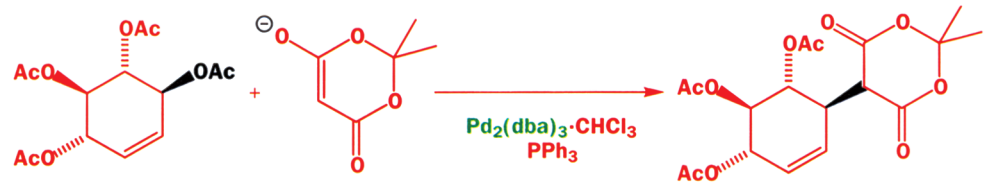


Довольно неопределенные стрелки у изображенных в центре схемы двух молекул – это лучшее, что мы можем нарисовать, чтобы показать, как Pd(0) использует свои электроны для вытеснения уходящей группы и как он забирает их обратно при присоединении нуклеофила. Эти стрелки не очень хороши, однако часто трудно нарисовать их точно для механизмов с металлоорганическими соединениями. Процесс двойной инверсии, вероятно, более понятен на пространственном изображении.



Реакция этого аллильного ацетата с натриевой солью кислоты Мельдрума (структура приведена на полях) демонстрирует сохранение конфигурации в процессе, катализируемом палладием(0). Тетраацетат и промежуточный π-аллильный комплекс являются симметричными, вследствие чего пропадает всякая неопределенность в образовании и реакции π-аллильного комплекса, а следовательно, в региохимии реакции в целом.


кислота Мельдрума



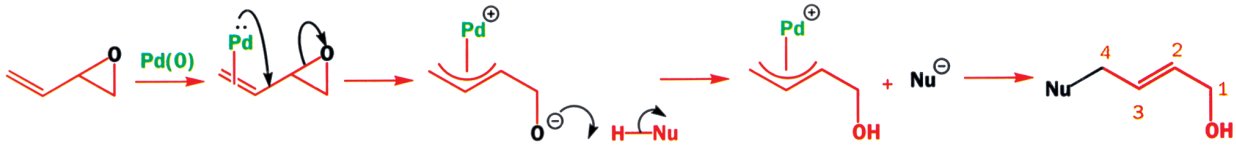
енолят кислоты Мельдрума

выход 73 %

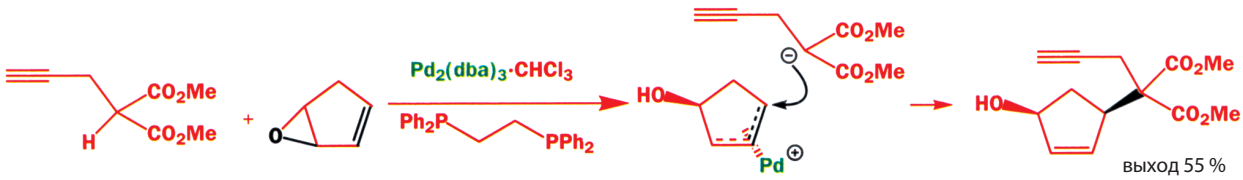
Винилэпоксиды образуют свои собственные основания–алкоксиды

Винилэпоксиды и аллилкарбонаты – особенно важные электрофилы, потому что под влиянием палладия(0) они образуют каталитические количества основания, так как X^- – это алкоксид-анион. Он достаточно основен, чтобы депротонировать большинство нуклеофилов, которые участвуют в реакциях аллильного алкилирования, и поэтому в случае этих субстратов нет

необходимости в дополнительном основании. В целом реакция протекает почти в нейтральных условиях, которые идеальны для сложных субстратов. Исчезновение напряжения в трехчленном цикле обусловливает реакцию эпоксида с палладием(0) с образованием цвиттер-ионного интермедиата. Атака отрицательно заряженного нуклеофила по менее стерически затрудненному концу π-аллильного палладиевого интермедиата приводит в конечном счете к 1,4-присоединению нейтрального нуклеофила к винилэпоксиду.

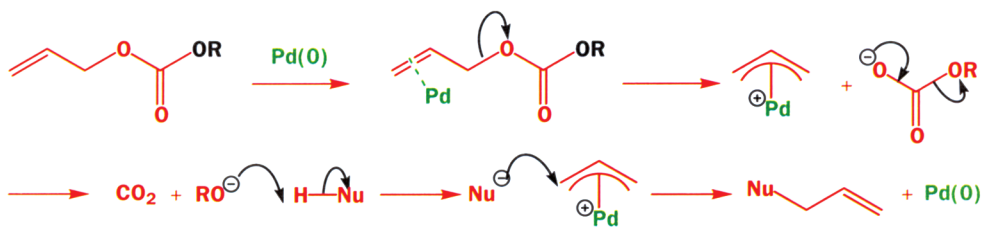


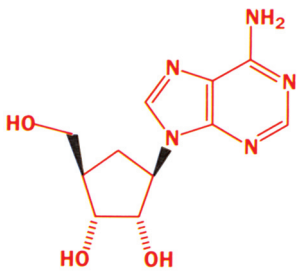
Сохранение стереохимии демонстрируется на примере реакции замещенного малоната с эпоксициклопентадиеном. Палладий присоединяется со стороны, противоположной эпоксиду, что заставляет нуклеофил присоединяться с той стороны, где находится OH-группа. Это, несомненно, способствует 1,4-региоселективности. Необходимый фосфиновый комплекс палладия(0) образовался из комплекса палладия(II), как в реакции Хека.



выход 55 %

Аллилкарбонаты образуют необходимый алкоксид путем декарбоксилирования карбонат-аниона, который был замещен при образовании π-аллилпалладиевого интермедиата. Депротонирование дает активный нуклеофил, который быстро перехватывает π-аллилпалладиевый комплекс, образуется аллилированный продукт и регенерируется катализатор палладий(0).



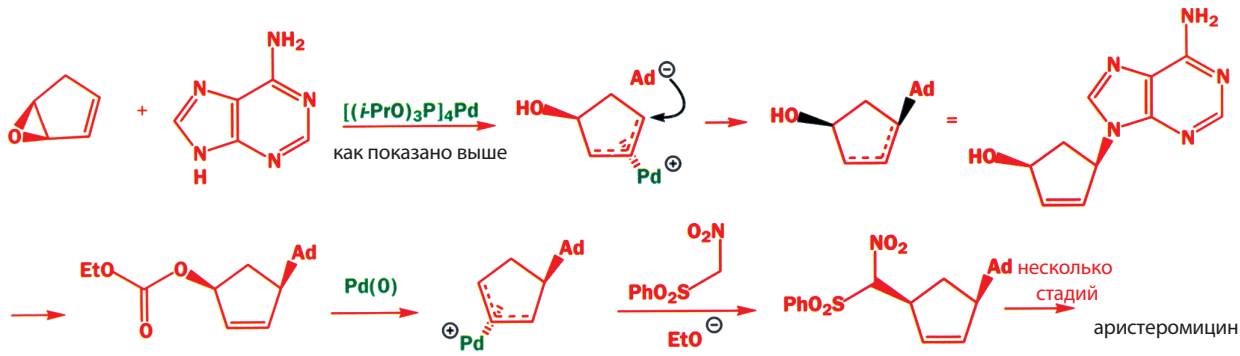


аристеромицин

Трост и его сотрудники использовали обе эти реакции алкилирования, катализируемые палладием, в синтезе аристеромицина из эпоксициклопентадиена. *цис*-Стереохимия этого карбоциклического аналога нуклеотида имеет первостепенное значение, и она была полностью соблюдена при сохранении конфигурации в обеих реакциях замещения.

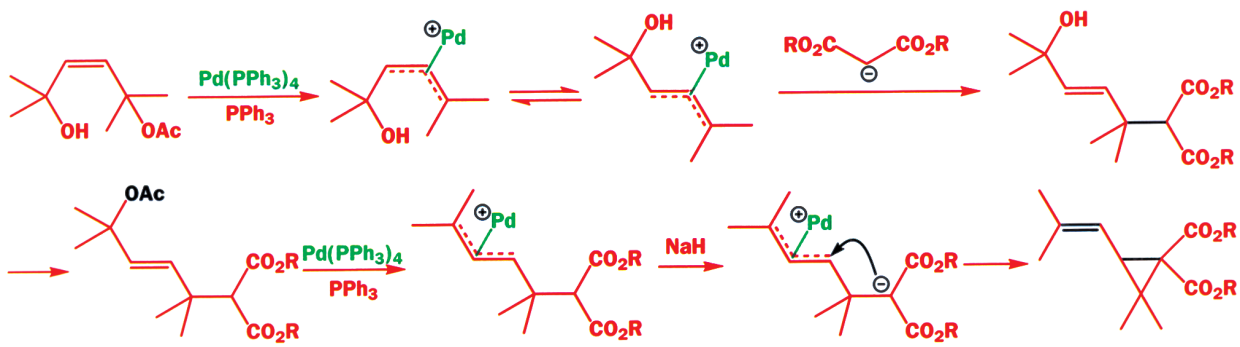
Первая реакция – это реакция между эпоксициклопентадиеном и аденином, одним из гетероциклических строительных блоков нуклеиновых кислот. Она следует по уже описанному нами пути, и дает *цис*-1,4-дизамещенный циклопентен. Затем спирт активируется превращением в карбонат, реагирующий с фенилсульфонилнитрометаном, который позже можно превратить в спирт. Еще раз: сохранение стереохимии при замещении, катализируемом палладием, приводит к *цис*-продукту.

▪ Значение и химия нуклеиновых кислот подробно рассматриваются в гл. 49.

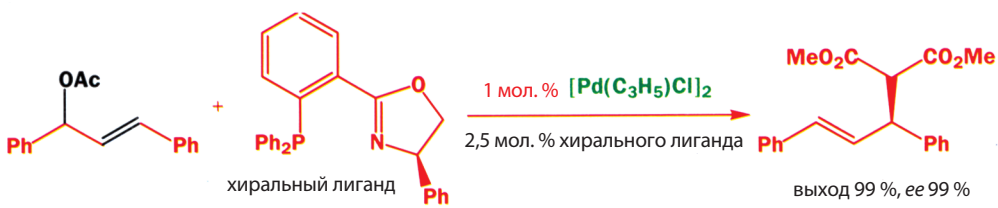


Внутримолекулярные реакции алкилирования приводят к получению циклов

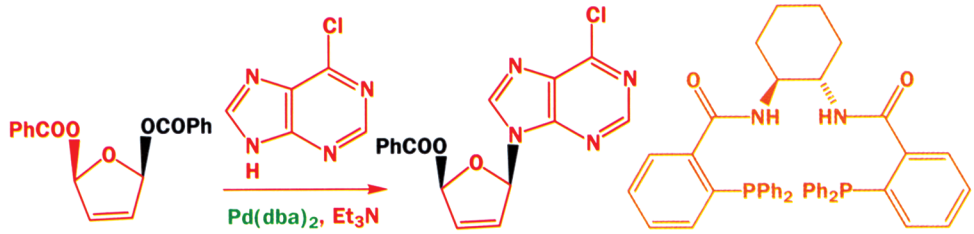
π-Аллильные интермедиаты также можно использовать в реакциях циклизации, включая синтезы циклов малого и среднего размеров, путем внутримолекулярного нуклеофильного замещения. Трехчленные циклы образуются удивительно легко, используя преимущества того факта, что уходящая группа может отщепляться от нуклеофила. Их предшественники также можно получить аллильным алкилированием. Натриевые соли малоновых эфиров реагируют с моноацетатом при катализе палладием и дают аллильные спирты. Ацетилирование активирует вторую OH-группу для замещения, так что комбинация гидрида натрия как основания и катализатора палладий(0) приводит к циклизации в циклопропан. Возможно, региоселективность циклизации управляется пространственными требованиями, что обычно для аллильного алкилирования с палладием(0).



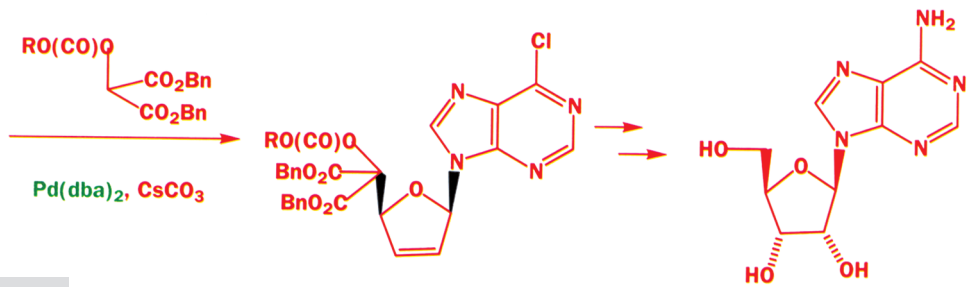
Оптически чистые лиганды у Pd в аллильном алкилировании могут дать продукт с хорошей энантиомерной чистотой. Вы уже встречали первый хиральный аминофосфин как лиганд в хиральной реакции Хека, он также дает великолепные результаты и в этом случае. Это очень хороший пример, а следующий будет еще лучше.



Лиганд с C_2-симметрией – бис(амидофосфин) – был использован Тростом для получения природного нуклеозида аденозина (о нуклеозидах см. гл. 49) по методу, который подобен описанному выше для карбоциклического аналога. Ключевой энантиоселективной стадией было первое аллильное алкилирование, в котором был выбор между двумя энантиотопными бензоатами в производном *мезо*-дигидрофурана. В результате образовался один энантиомер ожидаемого *цис*-продукта.



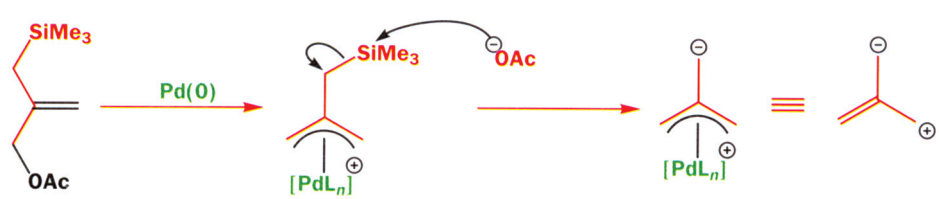
Второй бензоат был замещен анионом малоната, что позволило присоединить группу CH_2OH по другую сторону дигидрофурана. На этой стадии не требовалась энантиоселективность: достаточно гарантировать *цис*-присоединение по 1,4-типу.



■ Реакции циклоприсоединения рассмотрены в гл. 35.

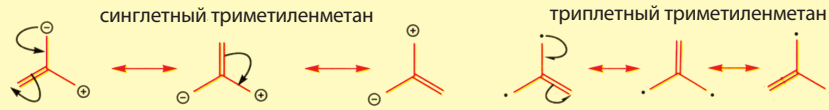
Палладий может катализировать реакции циклоприсоединения

Присутствие пятичленных циклов, таких как циклопентаны, циклопентены и дигидрофураны, в широком кругу целевых молекул привело к разработке разных методов их получения. Один из наиболее успешных методов – это использование [3+2]-циклоприсоединения триметиленметана, катализируемого комплексами палладия(0). Триметиленметан в этих реакциях получается из 2-[(триметилсилил)метил]проп-2-ен-1-илацетата, который одновременно является и аллилсиланом, и аллилацетатом. Это делает его электрофилом и слабым нуклеофилом в присутствии палладия(0). За образованием π-аллильного комплекса палладия следует удаление триметилсилильной группы нуклеофильной атакой образовавшегося ацетат-иона; вследствие этого образуется цвиттер-ионный палладиевый комплекс, который может участвовать в реакциях циклоприсоединения.

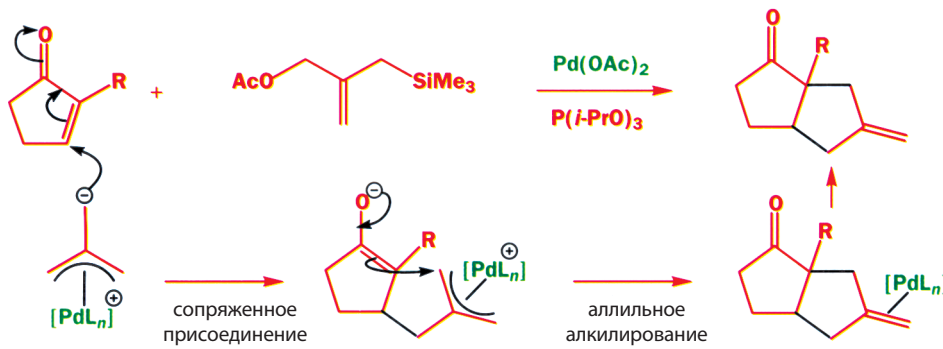


Триметиленметан

Симметричная молекула с тремя CH_2-группами, расположенными по треугольнику вокруг атома углерода, интересна теоретически. Она может иметь синглетную структуру с двумя зарядами, каждый из которых может быть делокализован, однако нарисовать нейтральную форму нельзя. В то же время, она может быть триплетной с двумя неспаренными электронами, в равной степени делокализованными по трем CH_2-группам. Эта форма, вероятно, предпочтительнее, а синглетная форма точно известна только для палладиевого комплекса, который мы сейчас описываем. Можете сравнить синглетную и триплетную структуры триметиленметана с соответствующими структурами карбенов в гл. 40.



Обычно происходит реакция с алкеном, содержащим электроноакцепторные заместители, что делает этот субстрат склонным к сопряженному присоединению по типу реакции Михаэля. В результате образуется продукт циклизации с *экзо*-метиленовой группой. Циклопентеноны хорошо иллюстрируют это «циклоприсоединение». Предполагается, что механизм ступенчатый и включает в себя сопряженное присоединение карбаниона с последующей атакой образовавшегося енолята на π-аллилпалладиевый фрагмент; в результате образуется пятичленный цикл – вовсе не обычное циклоприсоединение.

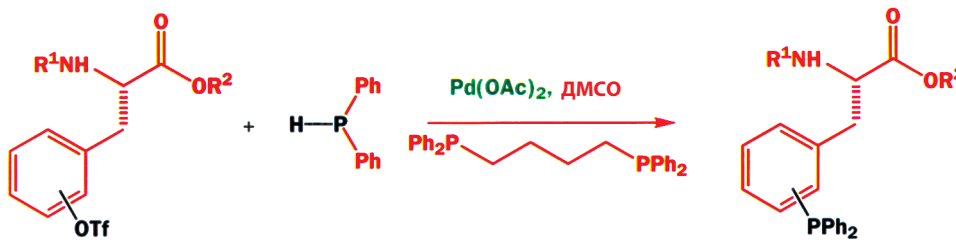


Сочетание с участием гетероатомов дает связи арильной или винильной группы с N, S или P

Катализ палладием в основном использовался для создания связей углерод–углерод, которые трудно получить стандартными реакциями. Успех этого подхода вскоре привел к его применению также для создания связей углерод–гетероатом. В целом реакция представляет собой нуклеофильное замещение у винильного или ароматического центра, осуществить которое обычным способом невозможно. Таким путем можно получить ряд ароматических аминов

прямо из соответствующих бромидов, иодидов или трифлатов в присутствии палладия(0) и сильного основания алкоксида. Аналогично литиевые тиоляты сочетаются с винилтрифлатами и дают винилсульфиды только в присутствии хлорида лития.

Механизмы и выбор катализатора, обычно фосфинового комплекса палладия(0), такие же, как для реакций кросс-сочетания, включающих окислительное присоединение, переметаллирование и восстановительное элиминирование. Фосфины не требуют дополнительного основания для сочетания с ароматическими трифлатами, и реакция легко различает два присутствующих фосфина.

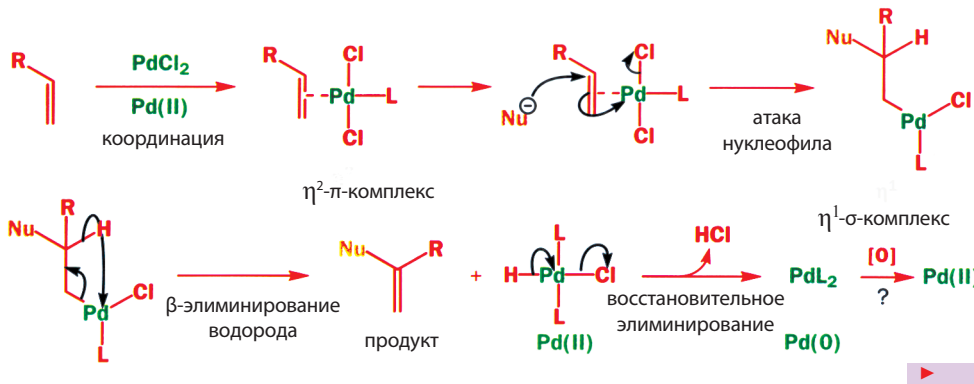


Алкены, координированные атомом палладия(II), атакуются нуклеофилами

Важность катализа переходными металлами заключается в способности этих металлов облегчать протекание реакций, которые не идут в обычных условиях. Одной из таких реакций является нуклеофильная атака на изолированную двойную связь. В то время как присутствие сопряженной группы способствует атаке нуклеофилов, в ее отсутствие реакция не протекает. Координация алкена с переходным металлом, таким как палладий(II), значительно изменяет его реакционную способность, так как электронная плотность смещается от π-орбиталей алкена по направлению к металлу. Это приводит к активации алкена по отношению к атакам нуклеофилов, как и в случае сопряженного присоединения, и затем начинается необычная химия. Она необычна для алкена, а палладиевый центр ведет себя точно так, как и ожидалось.

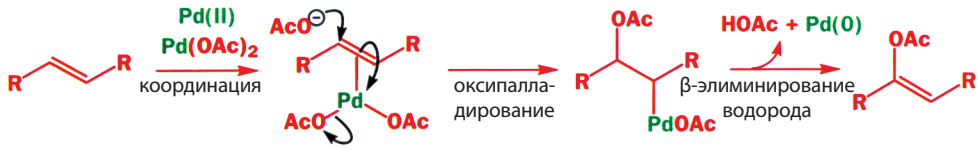
Многие нуклеофилы, например вода, спирты и карбоксилаты, совместимы с комплексом Pd(II) и могут атаковать координированный алкен со стороны, противоположной палладию. Атака нуклеофила является региоселективной по отношению к более замещенному положению. Это похоже на атаку на бромониевый ион, но, вероятно, она управляется необходимостью для объемистого палладия находиться в менее стерически затрудненном положении. Образующийся σ-алкильный Pd(II)-интермедиат разлагается путем β-элиминирования водорода и дает замещенный алкен. Восстановительное элиминирование протона или уходящей группы, обычно хлорида, приводит к палладию(0). Недостаток этой реакции состоит в том, что здесь каталитический цикл не полный. Для координирования со следующей молекулой алкена необходим Pd(II), а не Pd(0).

► К сожалению, эта региоселективность не такая, как в реакции Хека, где атака преимущественно происходит по концу алкена. Внутренние нуклеофилы, переносимые от палладия к алкену, обычно предпочитают реагировать по концу алкена, однако внешние нуклеофилы обычно предпочитают другой конец.



Соль Pd(II), например $Pd(OAc)_2$, присоединяется к алкену и через π-комплекс дает продукт, в котором Pd находится на одном конце алкена, а OAc – на другом. Это процесс оксипалладирования, однако продукт обычно нельзя выделить, так как он разлагается до замещенного алкена. Данная реакция иногда используется с различными нуклеофилами, но для нее необходимо большое количество палладия.

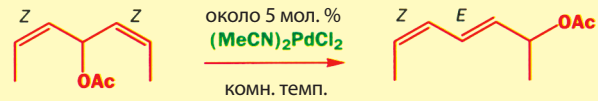
▶ Пожалуйста, еще раз обратите внимание на то, что приведенные механизмы для стадий с участием металлоорганических соединений, например оксипалладирования, предназначены для легкого понимания, и они могут оспариваться специалистами.



Аллильная перегруппировка путем обратимого оксипалладирования

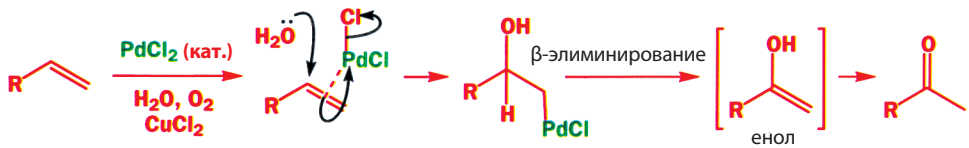
Примером каталитического оксипалладирования может служить перегруппировка аллилацетатов в присутствии Pd(II). Реакция начинается с палладирования алкена, затем ацетат, уже присутствующий в молекуле, нуклеофильно атакует алкен. Направление такой обратимой реакции определяется образованием более замещенной двойной связи.

Реакция *E*-селективна; это означает, что возможен простой синтез *E,Z*-диена из симметричного ацетата с двумя *Z*-аллильными алкенами. Один, который перегруппировывается, становится *E*, а не участвующий – остается *Z*. Неважно, какой из них перегруппировывается. Движущей силой перегруппировки от одного дизамещенного алкена к другому является установление сопряжения.

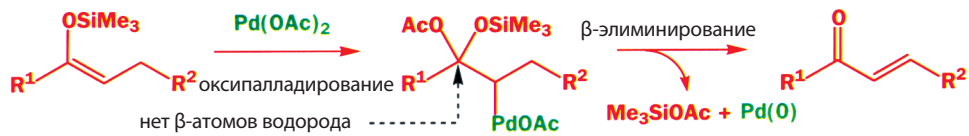


Имеются два решения этой проблемы. Мы можем использовать стехиометрическое количество Pd(II), однако это допустимо лишь в том случае, если продукт очень ценный или реакция проводится с небольшими количествами веществ. Лучше использовать дополнительный окислитель, чтобы возвратить палладий в степень окисления Pd(II) для продолжения цикла. Сам по себе воздух реагирует недостаточно быстро [но все же Pd(0) нужно защитить от воздуха для предотвращения окисления], однако в присутствии хлорида меди(II) кислород замыкает каталитический цикл. Хлорид Cu(II) окисляет Pd(0) в Pd(II), сам окисляется обратно в Cu(II) кислородом и опять готов окислять палладий.

Эта комбинация реагентов была использована для окисления терминальной винильной группы в метилкетоны и известна как **вакер-процесс**. Нуклеофилом является простая вода, которая атакует активированный алкен по более замещенному концу на стадии оксипалладирования. При β-элиминировании водорода из результирующего σ-алкилпалладиевого комплекса образуется енол, который быстро превращается в более стабильную кетоформу. В целом реакция представляет собой гидратацию терминального алкена, при которой могут не затрагиваться различные функциональные группы.

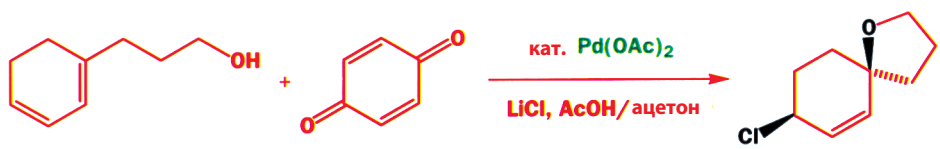


Связанная с ней реакция – это окисление силиловых эфиров енолов в еноны. Здесь требуется стехиометрическое количество палладия(II), хотя окисление Pd(0) обратно в Pd(II) бензохиноном может уменьшить это количество примерно на 0,5 эквивалента, но все же гарантирует, что двойная связь находится с нужной стороны кетона. Первой стадией опять является оксипалладирование, и при β-элиминировании образуется сопряженная с карбонильной группой двойная связь, в основном потому, что с другой стороны нет β-атомов водорода.



Спирты и амины являются великолепными внутримолекулярными нуклеофилами

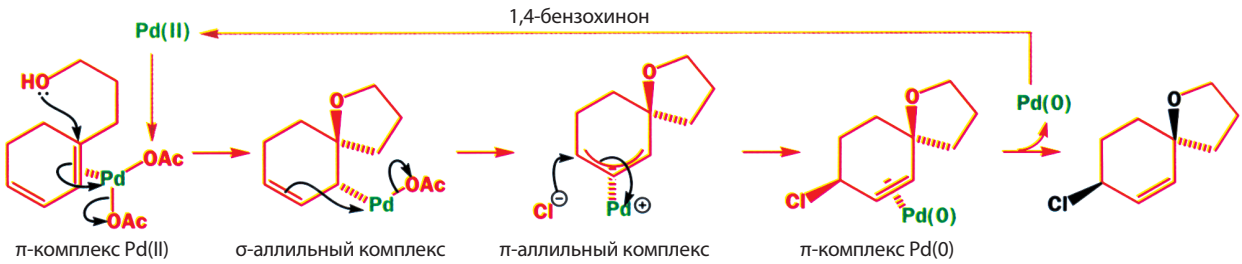
Если внутримолекулярным нуклеофилом является спирт или амин, то могут образовываться циклические эфиры и амины. Стехиометрического количества палладия можно избежать, если использовать стехиометрическое количество бензохинона как окислителя и каталитическое количество палладия. В приведенном ниже примере за внутримолекулярным оксипалладированием диена следует атака внешнего нуклеофила на π-аллильный комплекс.



1,4-бензохинон

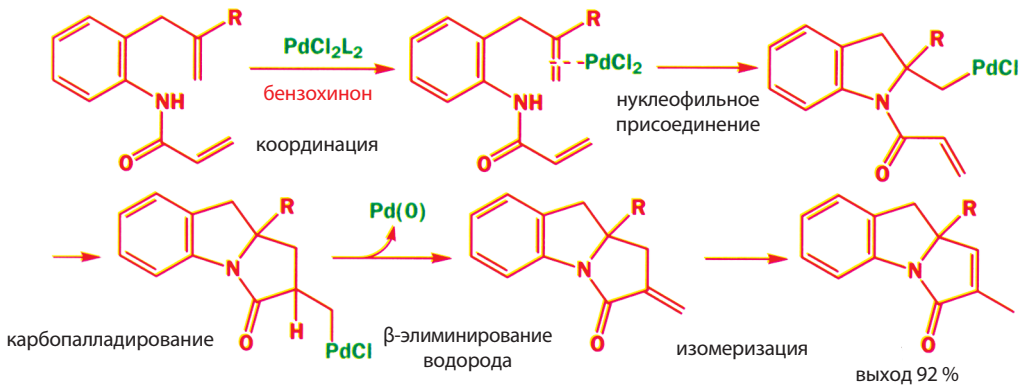
выход 73 %; *син:анти* 99:1

Палладий координируется по одной стороне диена, способствуя внутримолекулярной атаке спирта по другой стороне. Образующийся σ-алкилпалладий может образовать π-аллильный комплекс с палладием с нижней стороны, просто перемещаясь, чтобы взаимодействовать с двойной связью. Затем происходит обычная нуклеофильная атака хлорида из литиевой соли со стороны, противоположной палладию. В результате, в целом происходит *цис*-присоединение к диену.



Азотсодержащие нуклеофилы тоже атакуют активированные палладием(II) алкены, и бензохинон может также действовать как окислитель, позволяющий использовать каталитические количества палладия. Механизм тот же, что и в случае кислородсодержащих нуклеофилов, включая конечную изомеризацию с образованием более стабильного региоизомера продукта. В приведенном ниже примере продуктом является ароматический индол (гл. 43); следовательно, двойная связь мигрирует внутрь пятичленного цикла.

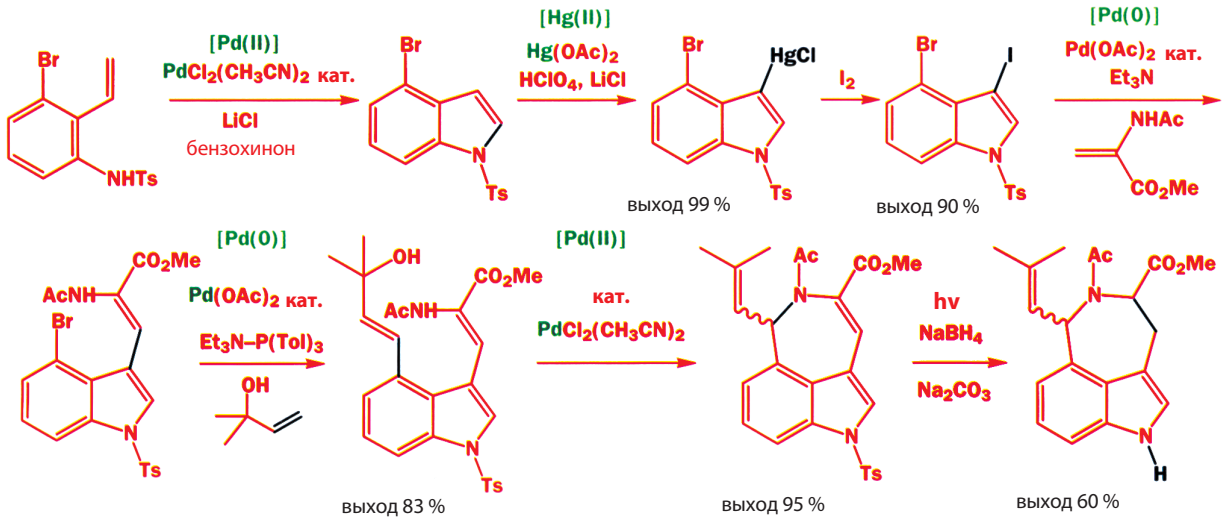
Если в субстрате отсутствуют атомы водорода, подходящие для β-элиминирования, и в молекуле имеется еще одна двойная связь, то σ-алкилпалладиевый интермедиат может претерпевать реакцию Хека и образовывать бициклическую структуру в тандемной последовательности реакций. Вновь последней стадией будет изомеризация, катализируемая гидридом палладия, которая ведет к образованию эндоциклического алкена.



Катализ палладием в полном синтезе природного алкалоида

Этот раздел мы закончим разбором синтеза метилового эфира N-ацетилклавиципитиновой кислоты, алкалоида спорыньи, осуществленного Хегедусом. Мощь органической химии переходных металлов иллюстрируется пятью стадиями этого семистадийного процесса. Каждая из этих металлоорганических стадий, катализируемых Pd(0) или Pd(II), была описана в данной главе. Суммарный выход составляет 18 % – это хороший результат для такой сложной молекулы.

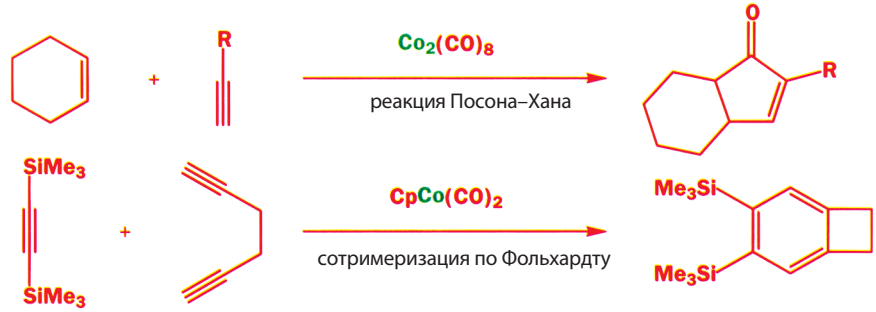
На первой стадии создается индольный фрагмент путем циклизации, катализируемой Pd(II), в присутствии бензохинона как окислителя. Нуклеофильная природа положения 3 индола (гл. 43) была использована для введения необходимого иода. Вместо прямого иодирования была использована двухстадийная процедура через меркурирование с последующим иодированием, что позволило получить высокий выход продукта. Более реакционноспособный иод затем был использован в реакции Хека для введения ненасыщенной боковой цепи в отсутствие фосфиновых лигандов. После этого остающийся ароматический бромид был введен во вторую реакцию Хека с аллиловым спиртом для построения второй боковой цепи. Циклизация амида по двойной связи аллилового спирта с образованием семичленного цикла была проведена при катализе палладием, однако не палладием (0), как можно было ожидать, а палладием(II). Наконец, была восстановлена сопряженная двойная связь, и сульфонамид удалили борогидридом натрия при облучении.



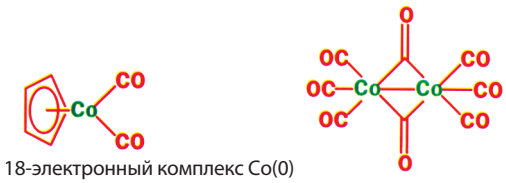
Другие переходные металлы: кобальт

Мы сконцентрировали внимание на палладии, так как это самый важный из переходных металлов, однако он не единственный. Мы закончим эту главу двумя реакциями, которые специфичны для кобальта: это **реакция Посона–Хана**, которую мы упоминали в начале данной главы, и **сотримеризация по Фольхардту**. Вы сразу увидите, что у кобальта исключительное сродство к алкинам и монооксиду углерода.

► Постарайтесь не путать Co и CO в этих реакциях.

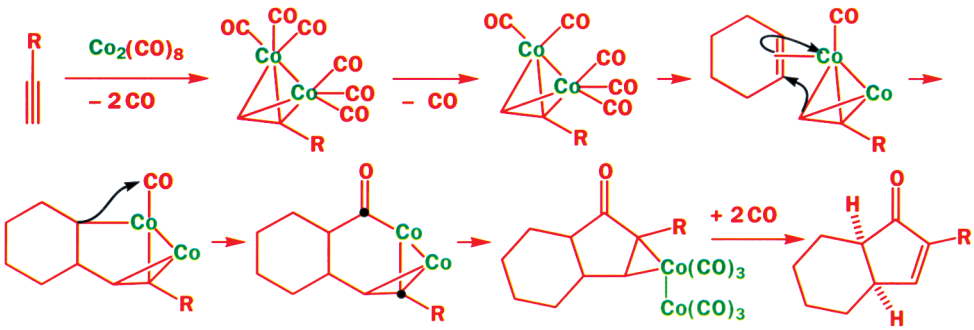


Структура кобальтового реагента в этих реакциях заслуживает упоминания. У кобальта имеется 9 электронов, так что со вторым реагентом просто: 9 от Co, 5 от циклопентадиенила и по два от каждой молекулы CO, всего 18. Но почему первый реагент димер? Мономер $Co(CO)_4$ имел бы 9+8=17 электронов.



18-электронный комплекс Co(0)

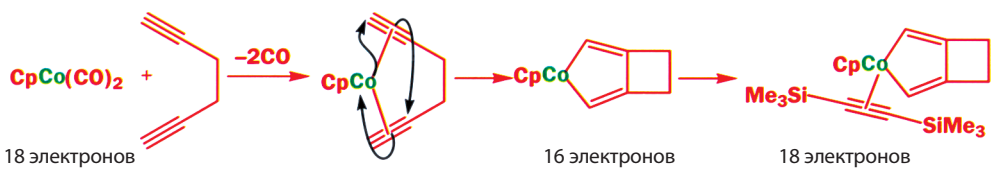
Реакция Посона–Хана начинается с замещения двух молекул CO, по одной от каждого атома Co, алкином; в результате образуется двойной σ-комплекс с двумя σ-связями C–Co, также по одной с каждым атомом Co. Затем одна молекула CO замещается алкеном, и этот π-комплекс в свою очередь дает σ-комплекс с одной σ-связью C–Co и одной новой σ-связью C–C, и связь C–Co исчезает в процессе сочетания лигандов. За этим следует внедрение карбонила, и при восстановительном элиминировании образуется продукт, сначала как кобальтовый комплекс.



Это необычная реакция. Кажется, что многое происходит без контроля, за исключением присутствия двух атомов кобальта. Алкен реагирует таким образом, что его более замещенный конец связывается с карбонильной группой, потому что сочетание лигандов происходит по менее замещенному концу, как и в других реакциях сочетания. Стереохимия алкена сохраняется, так как в процессе сочетания связи C–C и C–Co образуются одновременно по *син*-типу и миграция лиганда CO происходит стереоспецифично с сохранением конфигурации. Это один из самых сложных механизмов, с которым вы, вероятно, встретитесь, и лишь немногие химики-органики могут изобразить его без подглядывания.

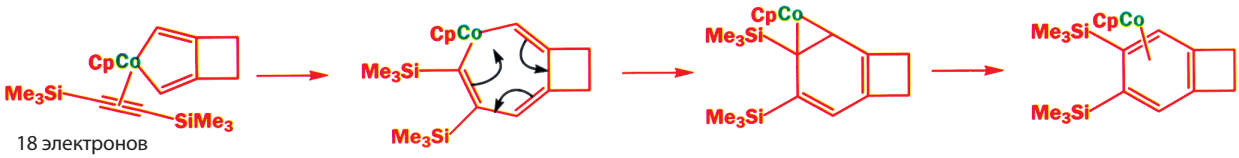
► В нескольких средних структурах, представляющих ключевые стадии процесса, мы опустили все молекулы CO, за исключением одной, которая участвует в реакции.

Сотримеризация по Фольхардту так называется потому, что в ней используется кобальт для соединения трех алкинов в цикл, и это один из редких методов получения бензольного кольца в одну стадию. Сначала диалкин координируется с кобальтом – каждая тройная связь замещает по одной молекуле CO. Затем двойной π-комплекс перегруппировывается в двойной σ-комплекс путем циклоприсоединения, образуя новую σ-связь C–C. Этот новый пятичленный кобальтовый гетероцикл имеет только 16 электронов, так что он может принять оставшийся алкин с образованием 18-электронного комплекса.

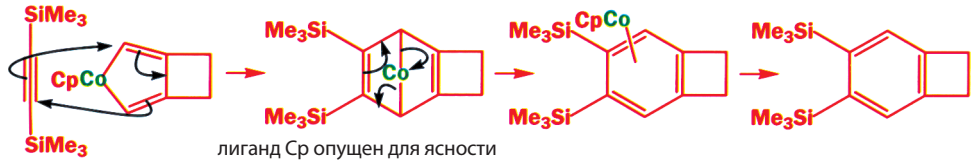


18 электронов 16 электронов 18 электронов

Дальше существует два возможных пути к конечному продукту. При восстановительном элиминировании будет происходить внедрение нового алкина по одной из старых связей C–Co с образованием семичленного гетероцикла. Он в свою очередь может сужаться в электроциклической реакции и давать новый шестичленный цикл с атомом кобальта с одной из сторон и, следовательно, кобальтовый комплекс с новым бензольным кольцом.



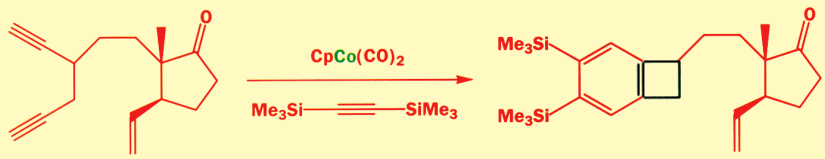
В то же время, новый алкин может участвовать в реакции Дильса–Альдера с пятичленным кобальтовым гетероциклом и давать мостиковый шестичленный цикл, который может выталкивать кобальт с образованием того же самого бензольного комплекса. Группа CpCo может образовывать стабильный комплекс только с четырьмя электронами бензола, и они могут быть выгодно заменены двумя молекулами монооксида углерода с регенерацией исходного катализатора.



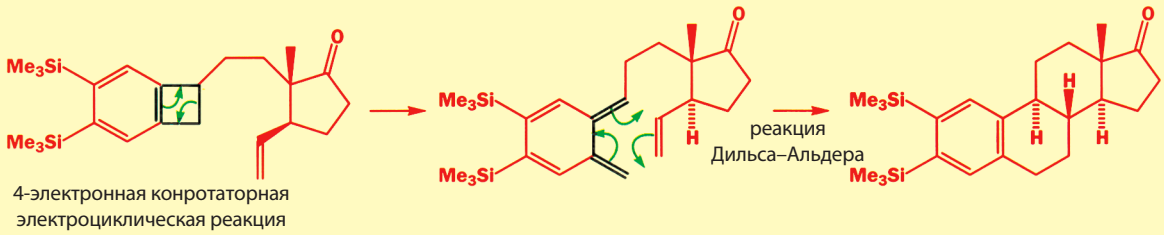
Мы выбрали несколько реакций с Co, Fe и Cu при всем нашем уважении к Pt, Ir и Cr. Мы могли бы сфокусировать внимание на других элементах – Ni, W, Ti, Zr, Mn, Ru и Rh, которые все имеют специфичные реакции. Химия переходных металлов, в особенности катализ палладием, занимает центральное место в современном органическом синтезе, так как с ее помощью можно собрать сложные структуры в несколько стадий со впечатляющей регио- и стереоселективностью. Существует множество книг, полностью посвященных этой теме.

Сотримеризация по Фольхардту в синтезе стероида

Этот продукт интересен из-за двух следующих реакций (подобные реакции встречались в гл. 36 и 47). Если исходный ацетилен имел особый заместитель, это проявится после сотримеризации с образованием четырехчленного цикла.



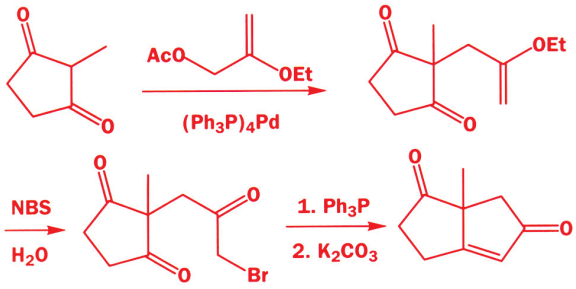
Нагревание бензоциклобутена приводит к электроциклическому раскрытию (гл. 36) четырехчленного цикла с образованием диена, который затем участвует во внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера с алкеном, присоединенным к пятичленному кольцу. Получающийся продукт имеет стероидный углеродный скелет (гл. 51).



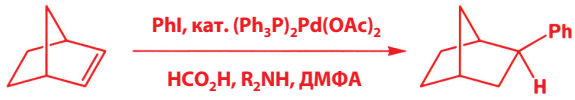
Это соединение не является стероидом, так как в стероидах нет групп Me_3Si, но их можно удалить протодесилилированием, и эта последовательность реакций является очень коротким путем синтеза важного соединения.

Задачи

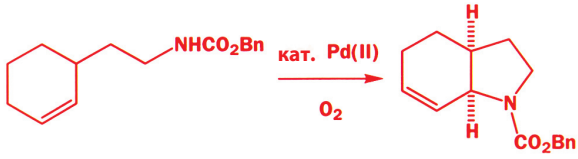
1. Предложите механизмы следующих реакций, объяснив роль палладия на первой стадии:



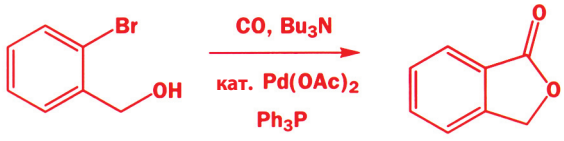
2. Эта реакция типа реакции Хека не приводит к регенерации алкена. Почему? Какова роль муравьиной кислоты (HCO_2H) в реакционной смеси?



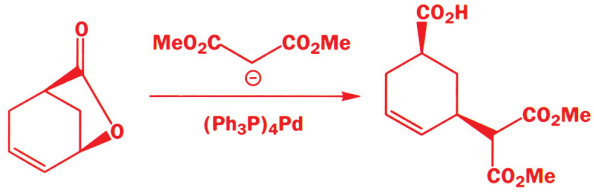
3. Циклизация приведенного ниже ненасыщенного амина при катализе Pd(II) в атмосфере кислорода дает циклический ненасыщенный амин с выходом 95 %. Как протекает эта реакция? Почему необходима атмосфера кислорода? Объясните стерео- и региохимию этой реакции. Как удалить группу CO_2Bn из продукта?



4. Предложите механизм синтеза этого лактона.



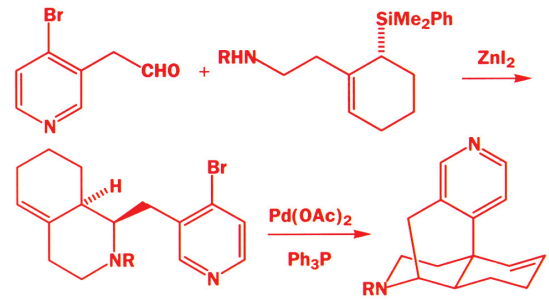
5. Объясните, почему энантиомерно чистый лактон дает полностью *син*-, но рацемический продукт в приведенной ниже реакции, катализируемой палладием.



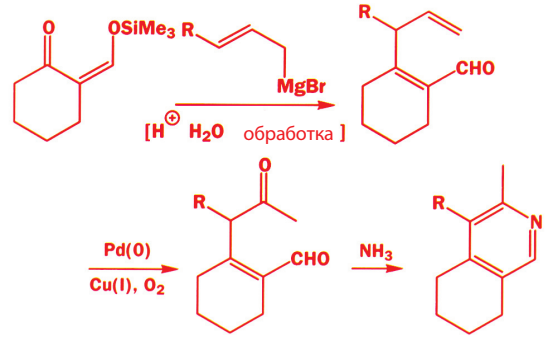
(–)-лактон

полностью *син*, но рацемат

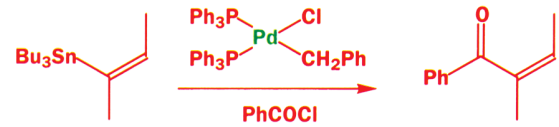
6. Повторение гл. 47. Синтез мостикового трициклического амина, показанный ниже, начинается с энантиомерно чистого аллилсилана. Приведите механизмы реакций и объясните, как контролируется стереохимия на каждой стадии.



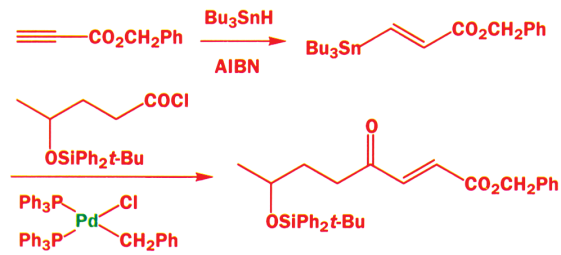
7. Повторение гл. 44. Объясните реакции приведенной ниже последовательности, комментируя региоселективность металлоорганических стадий.



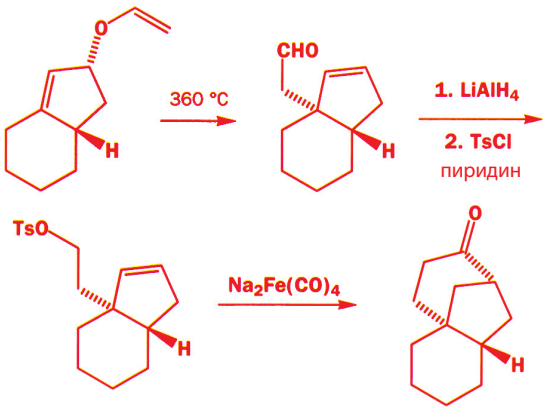
8. Приведите механизм показанной ниже реакции карбонилирования. Прокомментируйте стереохимию и объясните, почему выход выше, если реакцию проводить в атмосфере монооксида углерода.



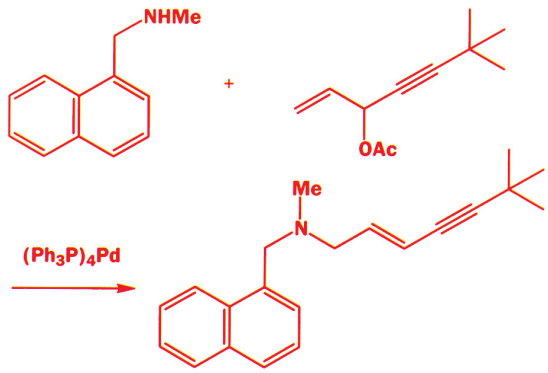
Теперь объясните следующей синтез части противогрибкового соединения пиренофорина:



9. Объясните механизм и стереохимию приведенных ниже реакций. Первая – это повторение, вторая – довольно простая!



10. Синтез противогрибкового препарата заканчивался этой реакцией, катализируемой палладием. Приведите механизм и объясните регио- и стереоселективность.

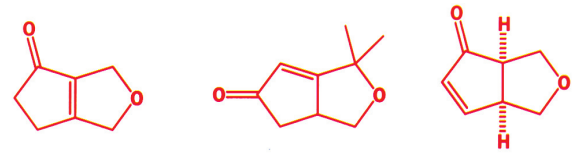


11. Повторение пройденного. Изобразите структуры соединений в приведенной ниже последовательности реакций и предложите механизмы реакций, объясняющие всю селективность.

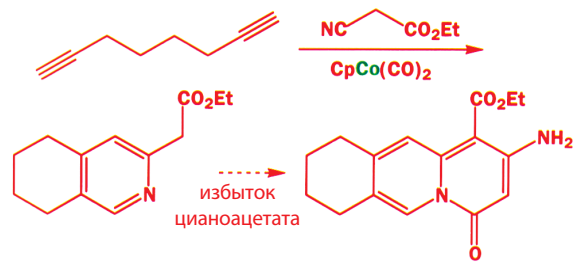
ИК-спектр соединения B: 1730, 1710 см$^{-1}$; δ_H (м. д.) 9,4 (1H, s), 2,6 (2H, s), 2,0 (3H, s) и 1,0 (6H, s).

ИК-спектр соединения C: 1710 см$^{-1}$; δ_H (м. д.) 7,3 (1H, d, *J* 5,5 Гц), 6,8 (1H, d, *J* 5,5 Гц), 2,1 (2H, s) и 1,15 (6H, s).

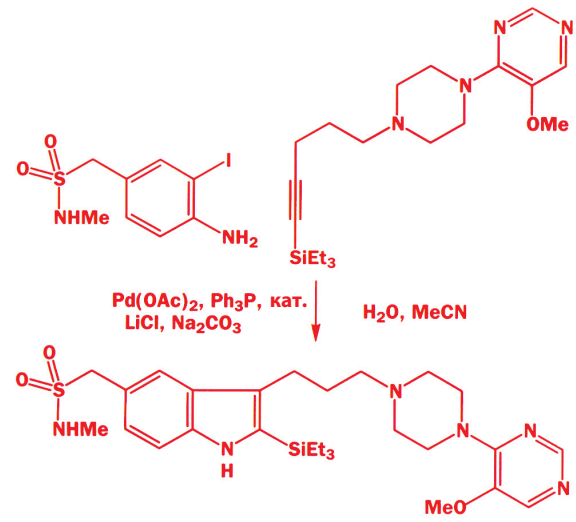
12. Повторение гл. 36. Какими будут исходные вещества для синтеза приведенных ниже циклопентенонов по реакции Назарова и по реакции Посона–Хана? Какую реакцию вы предпочтете в каждом случае?



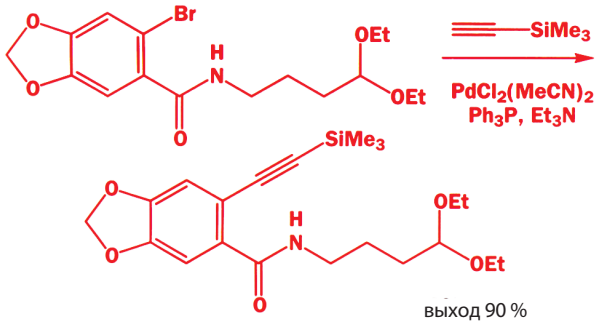
13. Вариация сотримеризации по Фольхардту позволяет синтезировать замещенные пиридины. Нарисуйте структуры интермедиатов в приведенной ниже последовательности. В присутствии избытка цианоацетата образуется второй продукт. Объясните также и это.



14. Синтез лекарства против мигрени авитриптана (антагониста 5-HT1D-рецептора), осуществленный компанией Bristol-Myers Squibb, включает в себя этот катализируемый палладием синтез индола. Предложите механизм и прокомментируйте региоселективность присоединения алкина.

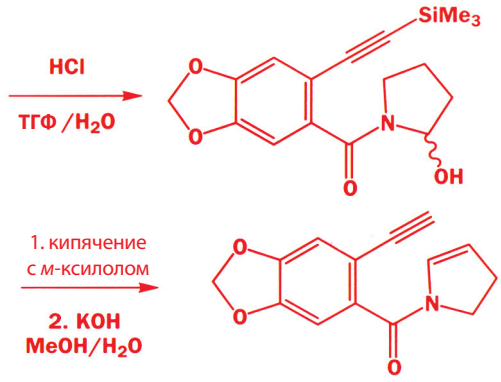


15. Синтез природного соединения γ-ликорана начинается с реакции, катализируемой палладием. Что это за реакция и как она идет?

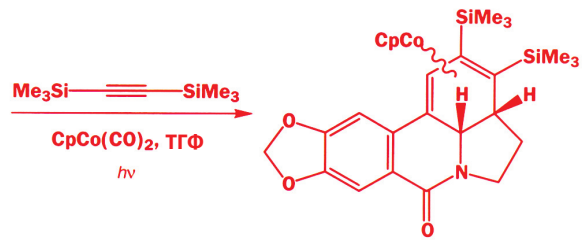


выход 90 %

Следующие две стадии – небольшое повторение. Приведите их механизмы и выскажите свое мнение по поводу «выживания» группы Me_3Si.

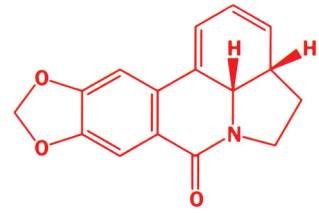


Теперь ключевая стадия – вы должны ее легко узнать. Что здесь происходит? Хотя продукт представляет собой смесь изомеров, это не имеет значения. Почему?



выход 65 %; Со вверху: Со внизу 3:2

Наконец, эту смесь надо превратить в γ-ликоран – предложите, как это можно сделать.



γ-ликоран

49 Химия живого

Возвращаясь к прочитанному

- **Кислотность и основность (гл. 8)**
- **Химия карбонильных соединений (гл. 12 и 14)**
- **Стереохимия (гл. 16)**
- **Конформационный анализ (гл. 18)**
- **Химия енолятов и синтез (гл. 24–30)**
- **Гетероциклы (гл. 42–44)**
- **Асимметрический синтез (гл. 45)**
- **Химия серы (гл. 46)**

Обсуждаемые проблемы

- **Нуклеиновые кислоты хранят информацию о синтезе белков**
- **Модифицированные нуклеозиды можно использовать как противовирусные препараты**
- **Нуклеотиды играют важную роль в сохранении энергии**
- **Белки катализируют реакции и создают структуры**
- **Другие производные аминокислот работают как метилирующие реагенты и восстановители**
- **Сахара запасают энергию, обеспечивают распознавание и защищают чувствительные функциональные группы**
- **Получение и модифицирование сахаров**
- **Липиды формируют основу структур мембран**

Заглядывая вперед

- **Механизмы в биохимии (гл. 50)**
- **Природные соединения (гл. 51)**
- **Полимеры (гл. 52)**

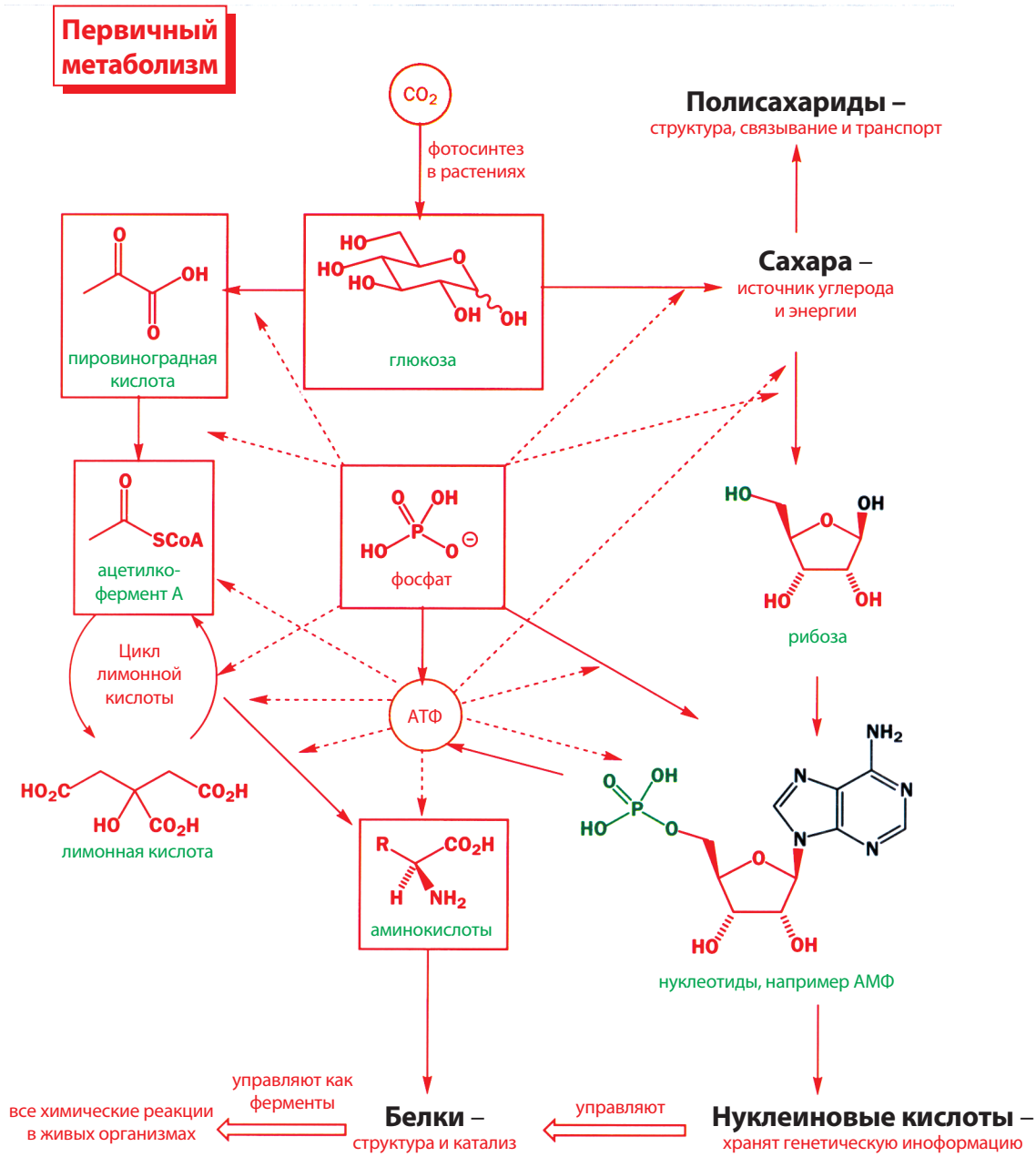
Жизнь основана на химии, и уже только поэтому химическая сторона биологии должна казаться захватывающей. С точки зрения построения учебника, сочетание структурной химии, механизмов, новых реакций и синтеза, т. е. всего того, чем занимается биологическая химия, – прекрасный повод повторить пройденный материал. Мы будем обсуждать химию живого на протяжении трех глав (гл. 49–51).

- Глава 49 познакомит вас с основными молекулами живого и объяснит их биологическую роль, а также некоторые вопросы их химии.
- В главе 50 обсуждаются механизмы биологических реакций.
- Глава 51 посвящена химии соединений, синтезируемых живыми организмами, – химии природных соединений.

Мы начнем с фундаментально важных молекул и реакций – того, что называется **первичным метаболизмом**.

Первичный метаболизм

Крайне важным является тот факт, что одни и те же молекулы присутствуют во всех живых организмах, от простейших одноклеточных до человека. Нуклеиновые кислоты хранят генетическую информацию каждого организма, они также управляют синтезом белков. Белки, с одной стороны, выполняют



Три типа стрелок на схеме обозначают следующее:

- химические реакции в обычном смысле – исходное соединение входит в структуру продукта;
- соединения, необходимые для реакции, но не всегда участвующие в образовании структуры продукта;
- соединения, определяющие протекание процесса, но *не входящие* в структуру продукта.

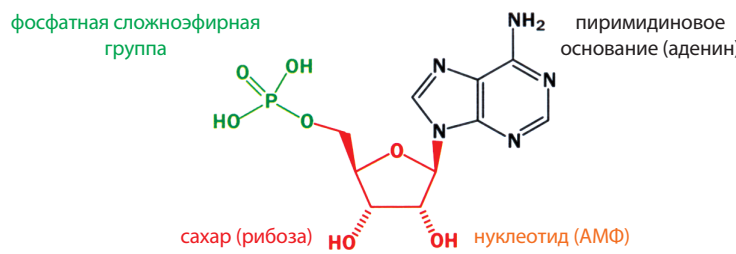
структурную роль в соединительных тканях, а с другой, несут функциональную нагрузку. Например, белками являются многие ферменты, которые катализируют биологические реакции. Раньше считалось, что сахара и липиды не связаны по функциям с нуклеиновыми кислотами и белками. Но сейчас мы понимаем, что они также выполняют важную структурную функцию в мембранах, тесно связаны с белками и играют жизненно важную роль в процессах распознавания и транспорта.

Приведенная на с. 553 схема показывает молекулы, вовлеченные в первичный метаболизм, и связь между ними. Она требует дополнительных пояснений. Здесь показана упрощенная взаимосвязь между ключевыми структурами, изображенными жирным шрифтом. Как видно, все они имеют общий источник – в первую очередь CO_2; кроме того, на схеме показаны некоторые важнейшие интермедиаты. Глюкоза, пировиноградная кислота, лимонная кислота, ацетилкофермент А (Acetyl CoA) и рибоза играют ведущие роли в нашем метаболизме, а также входят в состав многих других важных молекул.

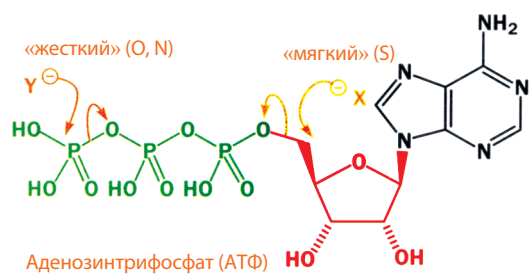
Мы надеемся, что эта схема поможет вам проследить взаимоотношения между молекулами, участвующими в метаболизме, при более детальном их рассмотрения. Теперь кратко обсудим каждый тип молекул.

Жизнь начинается с нуклеиновых кислот

Нуклеиновые кислоты, безусловно, – самые важные молекулы, так как они хранят генетическую информацию. Это полимеры, состоящие из строительных блоков (мономеров) – **нуклео*тидов***. А нуклеотиды, в свою очередь, состоят из трех частей: гетероциклического основания, сахара и остатка фосфорной кислоты, связанного с сахаром сложноэфирной связью. В **нуклео*зиде*** отсутствует остаток фосфорной кислоты. В приведенном примере основанием служит аденин (на схеме черным цветом). Аденоз*ин* – нуклеоз*ид* (основание + сахар), а нуклео*тид* – это *вся молекула* (основание + сахар + фосфат).



Этот нуклеотид называется АМФ (АденозинМоноФосфат). Фосфатные группы играют ключевую роль в природе, так как они образуют прочные связи между молекулами и могут встраиваться в активные молекулы, увеличивая число фосфатных остатков. Наиболее важным из нуклеотидов является АТФ (АденозинТриФосфат). Это одна из самых важных молекул в природе.



АТФ – очень реакционноспособная молекула, поскольку фосфаты, будучи стабильными анионами, являются хорошими уходящими группами. «Жесткие» нуклеофилы могут атаковать АТФ по фосфатной группе (обычно по крайней), а «мягкие» нуклеофилы – по CH_2-группе сахара. Мы приведем примеры обоих типов реакций. Когда в природе происходит какая-либо реакция, она обычно начинается со взаимодействия с АТФ, что делает молекулу более реакционноспособной. АТФ активирует молекулу подобно тому, как TsCl увеличивает активность спиртов. Можно также провести аналогию с увеличением реакционной способности кислот при превращении их в хлорангидриды.

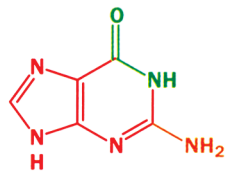
В ДНК и РНК присутствуют пять гетероциклических оснований

В нуклеиновых кислотах найдены пять оснований, два сахара и одна фосфатная группа. Основания относятся к моноциклическим пиримидиновым или бициклическим пуриновым гетероциклам, все они ароматичны.

- Только два пуриновых основания найдены в нуклеиновых кислотах – аденин (A), который нам уже встречался, и гуанин (G).
- Пиримидиновые основания более просты, к ним относятся урацил (U), тимин (T) и цитозин (C). Цитозин найден в ДНК и РНК, урацил только в РНК, а тимин – только в ДНК.

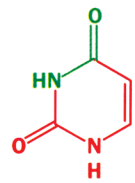
Пуриновые основания нуклеиновых кислот

аденин (A)

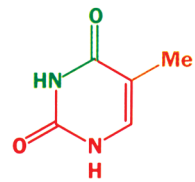


гуанин (G)

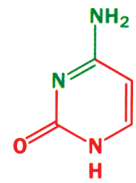
Пиримидиновые основания нуклеиновых кислот



урацил (U)



тимин (T)



цитозин (C)

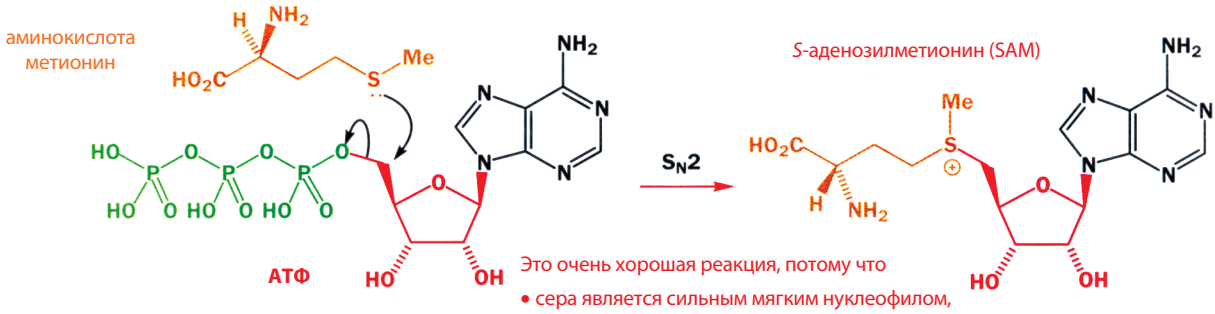
Стимуляторы чая и кофе – метилированные пурины нуклеиновых кислот

Важным природным продуктом является полностью метилированный пурин, присутствующий в чае и кофе, – кофеин. Теобромин, частично метилированный аналог, присутствует в шоколаде. Кофеин и теобромин действуют на организм как стимуляторы. Кофеин – кристаллическое вещество, которое легко экстрагировать из чая или кофе органическими растворителями. В промышленности их экстрагируют с помощью жидкого CO_2 в сверхкритическом состоянии для получения чая и кофе, не содержащих кофеина.

Если нам как химикам требуется ввести эти метильные группы, мы будем использовать реагент типа **MeI, а вот Природа применяет гораздо более сложный** реагент. Метилирование в природе имеет огромное значение – метильная группа обычно вводится с помощью *S*-аденозилметионина (**SAM**), который образуется в реакции метионина с АТФ.

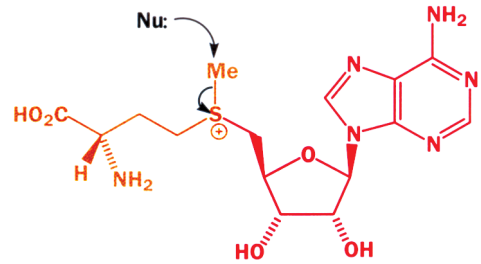
■

Мы встречали пиримидины на с. 311, а на с. 372 узнали, как их можно получать. Пуриновая система для вас новая. Не всегда легко найти шесть (или десять!) π-электронов в этих соединениях. Проверьте, сможете ли вы это сделать сами. Возможно, вам понадобится нарисовать структуры в делокализованном виде, особенно для U, T и C.

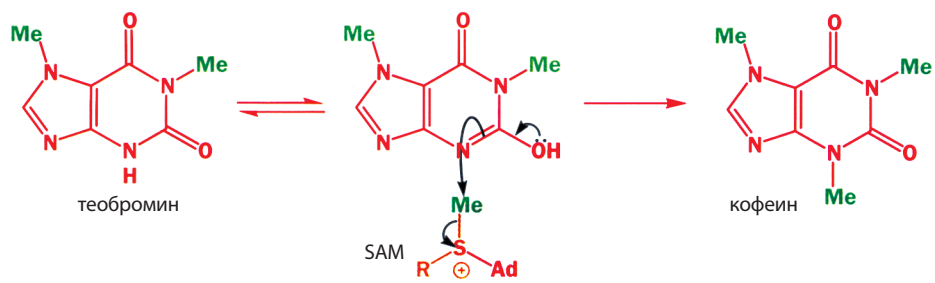


Продукт реакции (SAM) представляет собой сульфониевую соль, которая может реагировать с нуклеофилами по трем различным атомам углерода. Два из них первичные, что хорошо для протекания S_N2-реакций, а третий – это просто метильная группа, что должно способствовать еще более легкому замещению. Большинство нуклефилов атакует SAM именно по метильной группе.

Нуклеофильная атака по SAM – природному метилирующему агенту



В кофейных деревьях теобромин превращается в кофеин при взаимодействии с молекулой SAM. Метилирование происходит по азоту, поскольку при этом сохраняется ароматичность кольца и амидная функция. К тому же фермент, катализирующий эту реакцию, сводит молекулы вместе в нужной для N-метилирования ориентации.

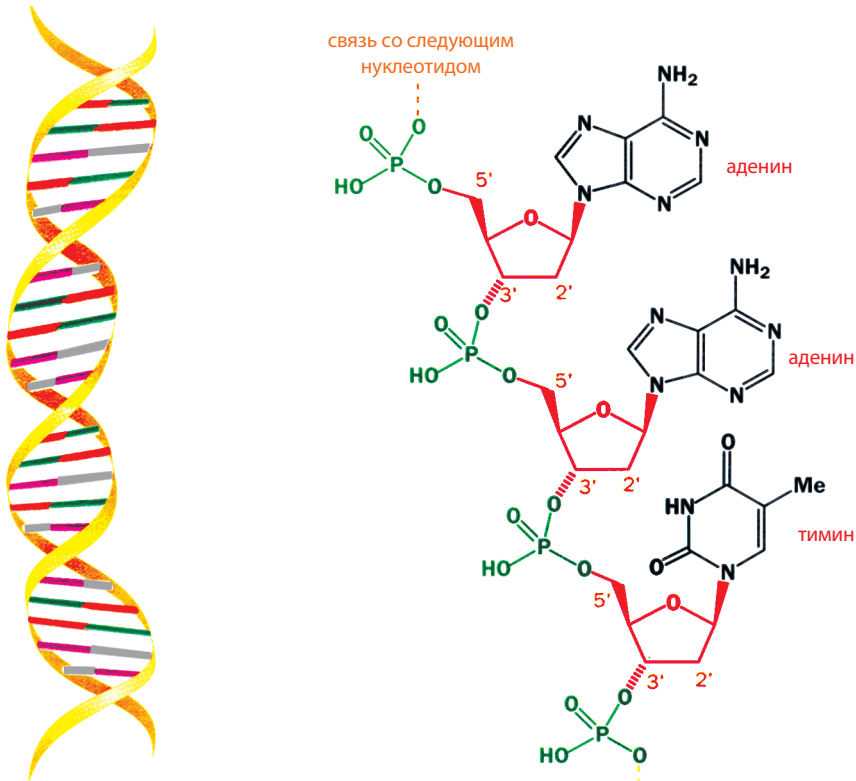


Здесь мы должны обратить ваше внимание на то, что легко забыть: все это *единая химия*. В биологической химии нет ничего магического. Природа использует те же самые химические принципы, что и химики в химических лабораториях. Все ранее изученные механизмы помогут вам написать механизмы биологических реакций, так как большинство уже встреченных вами реакций имеют свои аналоги в природе. Разница заключается в том, что Природа прекрасно знает химию, а мы только учимся у нее. Мы неосознанно осуществляем гораздо более сложные реакции *внутри* наших организмов, чем можем провести вне наших тел с использованием наиболее мощных синтетических идей, доступных нам в начале XXI века.

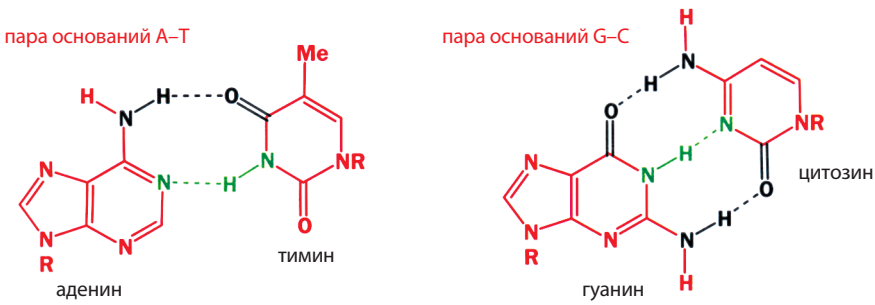
Нуклеиновые кислоты существуют в виде двойной спирали

Одним из наиболее важных открытий современной науки стало определение в 1953 г. структуры ДНК и РНК – открытие знаменитой двойной спирали Уотсоном и Криком. Они догадались, что базовая структура основание–сахар–фосфат идеальна для трехмерной «катушки». Структура небольшого фрагмента ДНК показана ниже.

Заметьте, что 2′-положение рибозы не занято. В этом месте отсутствует OH-группа, поэтому это соединение называют *Дезокси*рибоНуклеиновая Кислота (ДНК). Нуклеотиды связываются двумя оставшимися OH-группами рибозы, которые расположены в 3′- и 5′-положениях. Этот фрагмент ДНК имеет три нуклеотида – аденин, аденин и тимин, поэтому короткая запись выглядит так: –AAT–.



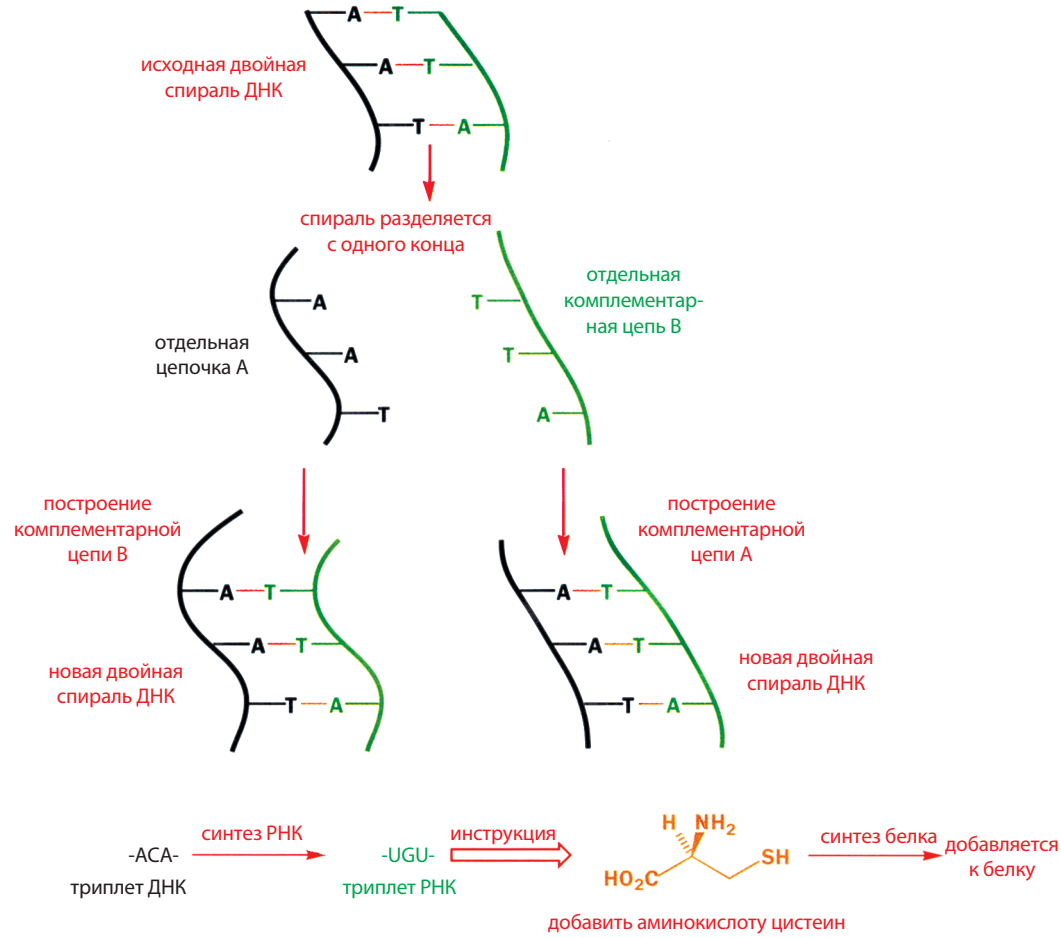
Каждая из полимерных цепей ДНК скручена в спираль и связана с другой цепью посредством водородных связей между основаниями. Каждое основание образует строго определенную пару с другим основанием: аденин–тимин (A–T) и гуанин–цитозин (G–C), как изображено ниже.



В этих структурах много примечательного. Каждый пурин (A или G) связан специфично с одним пиримидином (T или C) двумя или тремя водородными связями. Эти связи относятся к двум типам: одна связывает амин с карбонильной группой (черного цвета на схеме), вторая связывает амин с имином (зеленого цвета на схеме). Таким образом, каждый нуклеотид однозначно распознает второй и связывается только с ним. Короткий фрагмент ДНК, показанный выше (–ATT–) должен соединяться с фрагментом –TAA–.

Как генетическая информация передается от ДНК к белкам

В нормальной структуре ДНК каждая цепочка связана с другой, называемой **комплементарной цепью**, так как каждое основание связано с комплементарным основанием. Когда ДНК копируется, цепи расходятся, и новые цепи с комплементарной структурой растут вдоль каждой из исходных. Таким образом из исходной двойной спирали получаются две идентичные новые двойные спирали, и процесс повторяется далее.



Это довольно грубое упрощение замечательного процесса, для детального изучения которого рекомендуем обратиться в учебникам по биохимии. Настоящее построение цепи ДНК на самом деле включает сложную последовательность химических реакций. Далее ДНК используется для построения комплементарной цепочки РНК, в которой присутствует 2′-гидроксигруппа в остатке рибозы. РНК, в свою очередь, дает клетке инструкцию по синтезу

белка, используя триплетные коды нуклеотидов, которые соответствуют различным аминокислотам. Детали этого процесса лежат за пределами предмета данной книги, но смысл кодирования мы сейчас рассмотрим.

Каждые три нуклеотида (называемые **триплетом** или **кодоном**) в молекуле РНК инструктируют клетку о том, что ей необходмо сделать. Некоторые триплеты указывают, что надо либо начать работу, либо ее прекратить. Большинство триплетов кодируют определенную аминокислоту. Например, кодон UGU в РНК говорит клетке: «добавь молекулу цистеина к белку, который ты синтезируешь». Кодон UGA требует: «останови синтез белка на этом месте». Следовательно, РНК при чтении фрагмента UGUUGA должна сделать белок к молекулой цистеина на конце.

В структуре РНК существует четыре основания, и, следовательно, число различных кодонов составляет $4^3=64$, в каждом из которых по три основания. Для построения белков используются 20 аминокислот, поэтому остается большое число запасных кодонов. На самом деле 61 из 64 кодонов используется для кодировки аминокислот, а оставшиеся три являются «стоп-сигналами». Например, кодон ATT в ДНК дает комплементарный триплет UAA в РНК, который является еще одним «стоп-сигналом» (табл. 49.1).

Таблица 49.1

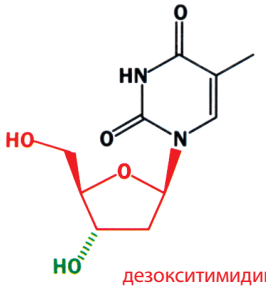
Основание	Комплементарное основание в ДНК	Комплементарное основание в РНК
A	T	U
C	G	G
G	C	C
U	-	A
T	A	-

Примечание: T существует только в ДНК, в РНК он заменен U.

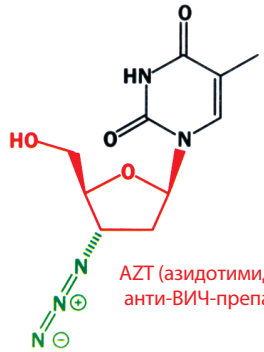
Но при этом ничего не остается для сигнала «старт»! Этот сигнал (TAC в ДНК и AUG в РНК) такой же, как и для аминокислоты метионина, которую мы встретили в SAM, природном метилирующем агенте. Другими словами, все белки начинаются с метионина. По крайней мере они синтезируются таким образом, хотя метионин иногда удаляется под действием ферментов до высвобождения белка. Такие коды одинаковы для всех живых организмов, некоторые небольшие отличия встречаются лишь у определенных микроорганизмов.

Лечение СПИДа модифицированными нуклеозидами

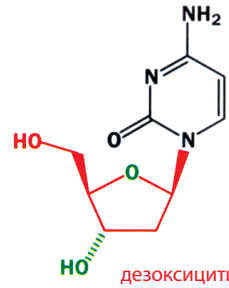
Модифицированные нуклеозиды оказались лучшими противовирусными препаратами. Наиболее известный анти-ВИЧ-препарат AZT (зидовудин компании Glaxo Wellcome) представляет собой слегка измененный нуклеозид ДНК – 3′-азидотимидин, в котором в положении 3′ вместо природной гидроксигруппы присутствует азидный фрагмент.



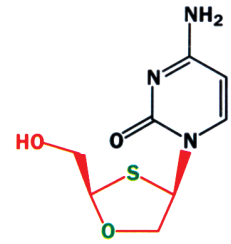
дезокситимидин, нуклеозид ДНК



AZT (азидотимидин), анти-ВИЧ-препарат



дезоксицитидин, нуклеозид ДНК



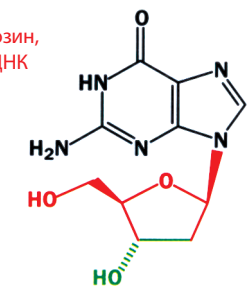
3-TC (ламивудин), анти-ВИЧ-препарат

К 1999 г. медики достигли больших успехов в борьбе против ВИЧ и СПИД, применяя комбинацию AZT и другого модифицированного нуклеозида 3-TC (ламивудин), который активен против устойчивых к AZT вирусов. Это лекарство основано на цитозине, но здесь сахар заменен на другой гетероцикл, хотя их родство легко угадывается, особенно в том, что касается стереохимии.

В заключение расскажем об ацикловире (Зовиракс) – средстве борьбы с герпесом. В данном случае мы имеем дело с гуанозином, в котором от сахара осталось одно воспоминание. Здесь нет цикла и, соответственно, нет жесткой стереохимии.

По сути дела от сахарного кольца осталась лишь алкильная цепь. Это соединение оказалось чрезвычайно эффективным противовирусным средством, и весьма вероятно, что в ближайшее время на основе модифицированных нуклеозидов будет создано много новых лекарств.

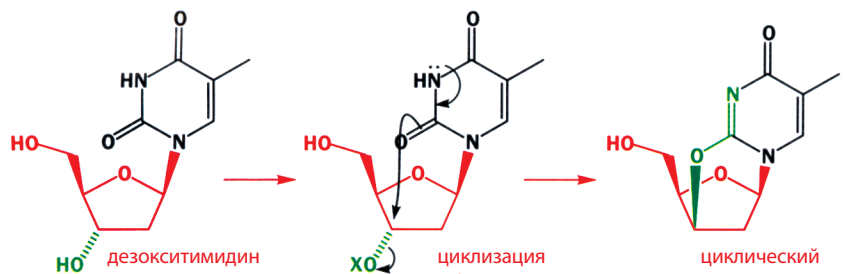
дезоксигуанозин, нуклеозид ДНК



ацикловир (Зовиракс), лекарство против герпеса

Циклические нуклеозиды и стереохимия

Тот факт, что основания в определенных реакциях могут вступать в циклизации по углеводному кольцу, позволяет определить относительную стереохимию цикла рибозы в нуклеозидах ДНК и РНК. Обработка дезокситимидина реагентами, превращающими атом кислорода в хорошую уходящую группу, приводит к циклизации по внутримолекулярной S_N2-реакции. Амидный кислород основания атакует положение 3′ кольца сахара.

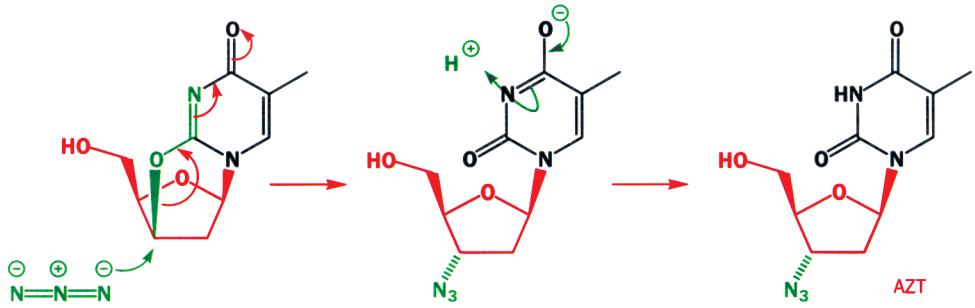


дезокситимидин

циклизация с обращением

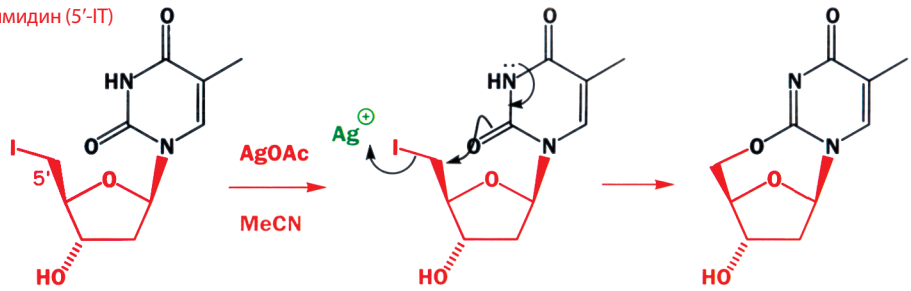
циклический нуклеозид

Так как S_N2-реакция должна проходить с обращением конфигурации, основание и 3′-OH-группа должны располагаться по разные стороны кольца рибозы. Циклизованный продукт также находит синтетическое применение. При его взаимодействии с азид-анионом цикл раскрывается с обращением в результате другой S_N2-реакции, что является методом синтеза AZT.



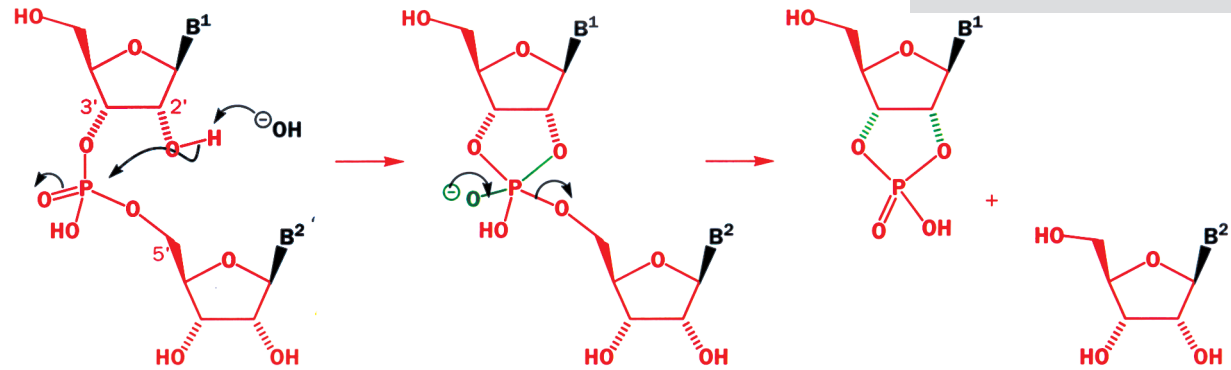
Теперь, используя другую реакцию циклизации, мы покажем, что первичный гидроксил располагается с той же стороны, что и основание. Обработка соответствующего иодида солью серебра дает семичленный цикл. Эта реакция может происходить только для указанной стереохимии исходного соединения.

5′-иодтимидин (5′-IT)



В рибонуклеиновых кислотах расположение 2′ -и 3′-гидроксильных групп по одну сторону цикла приводит к необычайно быстрому щелочному гидролизу таких динуклеотидов за счет внутримолекулярного нуклеофильного катализа.

■ Заместители B^1 и B^2– любое пуриновое или пиримидиновое основание.

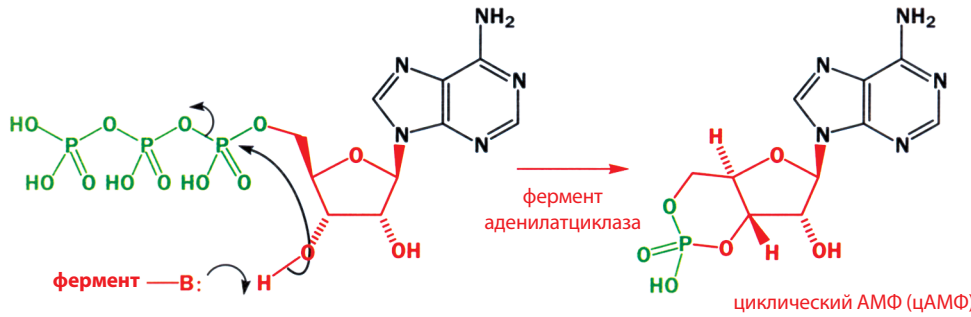


Основание забирает протон у 2′-гидроксильной группы, которая далее циклизуется по фосфатной связке. Это возможно только для *цис*-сочленения циклов. Следующая реакция включает распад пятивалентного фосфорного интермедиата с образованием циклического фосфата. В этом процессе сна-

чала высвобождается один нуклеозид, а второй появляется после щелочного гидролиза циклического фосфата.

Простейший циклический фосфат, который может получиться из нуклеотида, также играет важную роль в биологии – он является мессенджером, который помогает контролировать такие процессы, как свертывание крови или секреция кислоты в желудке. Это **циклический АМФ (цАМФ)**, образующийся ферментативно из АТФ путем нуклеофильного замещения пирофосфата 3′-гидроксильной группой.

► Заметьте, что цАМФ имеет *транс*-6/5-сочленение циклов.

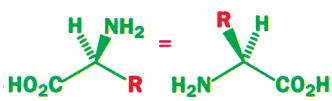


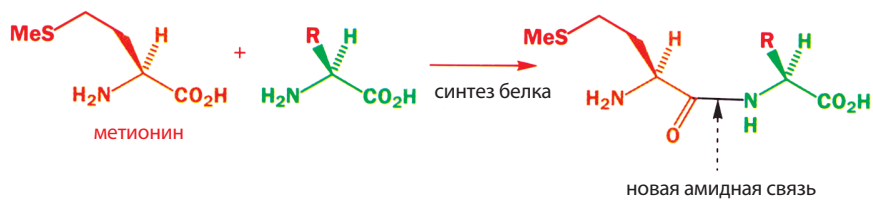
Белки состоят из аминокислот

Молекула метионина, которую мы встречали как компонент SAM, – одна из типичных аминокислот, которые присутствуют в белках. Для всех белков метионин является стартовой единицей, связанной со следующей аминокислотой посредством амидной связи. Общую схему можно представить следующим образом.

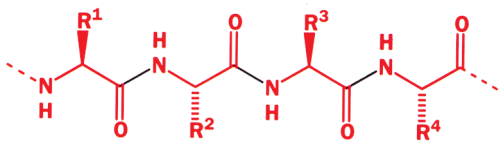
Теперь мы добавляем следующую аминокислоту согласно ее кодону. Так как мы хотим показать процесс в целом, будем использовать обобщенную структуру, показанную на полях. Все аминокислоты имеют одинаковую структуру и отличаются только группами R. Изображенные структуры одинаковы и обе имеют *S*-конфигурацию.

два вида общей структуры аминокислот





Далее процесс продолжается последовательным добавлением новых аминокислот с правой стороны изображенной молекулы. Фрагмент конечного белка в более реальной конформации выглядел бы так:



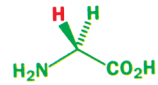
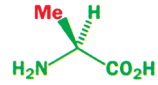
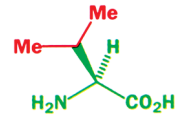
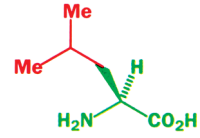
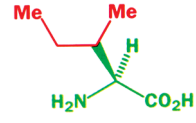
Основной скелет белка представляет собой зигзагообразную цепь. Амидные связи (на схеме черного цвета) являются жесткими по причине амидного сопряжения, что приводит к устойчивости показанной формы. Аминокислоты могут различаться заместителями (R^1, R^2, R^3 и т. д.), а могут быть и одинаковыми.

Каталог аминокислот

Итак, какие функциональные группы доступны при синтезе белков? Простейшая аминокислота, глицин, не имеет никаких заместителей, кроме водорода, поэтому она ахиральна. Четыре следующих аминокислоты имеют алкильные группы без других функций. В табл. 49.2 приведены их структуры вместе с широко общепринятыми обозначениями.

Трехбуквенное обозначение (ничего общего с кодоном ДНК!) практически полностью отвечает названию, однако однобуквенные обозначения не всегда столь очевидны.

Таблица 49.2

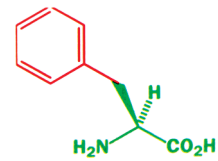
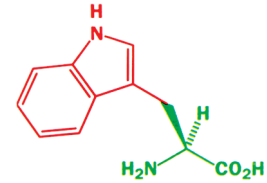
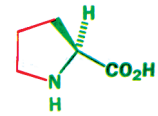
Название	Трехбуквенное обозначение	Однобуквенное обозначение	Структура
Глицин	Gly	G	
Аланин	Ala	A	
Валин	Val	V	
Лейцин	Leu	L	
Изолейцин	Ile	I	

Эти аминокислоты участвуют в образовании гидрофобных (водоотталкивающих) неполярных участков белков. Существует три гидрофобных аналога с более специальными функциями (табл. 49.3). Фенилаланин и триптофан содержат ароматические кольца, поэтому, хотя они и гидрофобны, способны участвовать в связывающих π-стэкинг-взаимодействиях с другими ароматическими молекулами. Катализируемый ферментами гидролиз белков часто

► Многие из рассматриваемых в этом разделе соединений при биологических условиях являются солями. Большинство карбоновых кислот присутствуют в виде анионов, как показанные ранее фосфаты, и большинство аминов являются катионами, так как они протонированы при pH 7. Аминокислоты в биологических системах представляют собой цвиттер-ионы. Для простоты мы будем изображать функциональные группы обычным способом, обращаясь к вопросам протонирования только при необходимости.

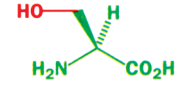
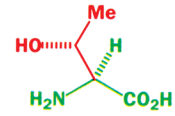
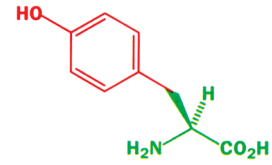
происходит по соседству с этими остатками. Пролин весьма специфичен. Он имеет аминогруппу в кольце и отличается по форме от остальных аминокислот. Он появляется в белках в местах изгиба или закручивания.

Таблица 49.3

Название	Трехбуквенное обозначение	Однобуквенное обозначение	Структура
Фенилаланин	Phe	F	
Триптофан	Trp	W	
Пролин	Pro	P	

Остальные аминокислоты имеют различные функциональные группы, которые мы возьмем за основу при их класификации. В трех простейших аминокислотах (табл. 49.4) присутствуют гидроксильные группы, среди них две спиртовых и одна фенольная. Серин в особенности важен как реакционная группа в ферментативных реакциях. Он является хорошим нуклеофилом по отношению к карбонильным группам.

Таблица 49.4

Название	Трехбуквенное обозначение	Однобуквенное обозначение	Структура
Серин	Ser	S	
Треонин	Thr	T	
Тирозин	Tyr	Y	

Далее идут соединения, с которыми мы уже знакомы, – серосодержащие цистеин и метионин (табл. 49.5). Цистеин содержит тиольную группу, а метионин – сульфидную. Эти соединения очень важны для структур белков: метионин начинает синтез любого белка как N-концевая аминокислота, а цистеин

образует мостики S–S, соединяющие вместе две удаленные части белка. Эти дисульфидные связи крайне важны в формировании и поддерживании трехмерной структуры молекулы.

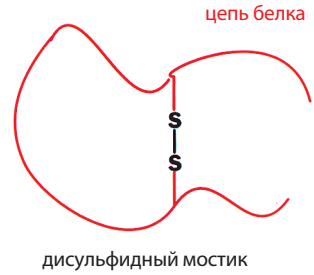
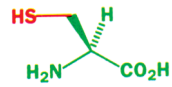
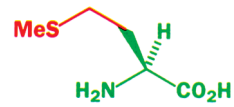
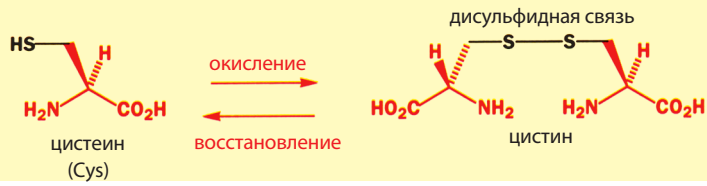


Таблица 49.5

Название	Трехбуквенное обозначение	Однобуквенное обозначение	Структура
Цистеин	Cys	C	
Метионин	Met	M	

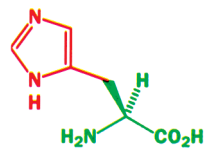
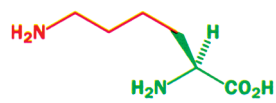
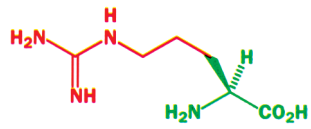
Цистеин и укладка волос

Как известно, тиолы (RSH) легко окисляются, например, воздухом до дисульфидов (RS–SR). Эта особенности химии цистеина используется парикмахерами для создания «перманента» – постоянной завивки волос. Сначала белки волос восстанавливают, так что все дисульфидные связи (связь цистеин–цистеин) превращаются в тиолы. Затем прическе придают требуемую форму и объем. Далее волосы окисляют, образующиеся при этом дисульфидные связки надолго удерживают форму волос. Дисульфид, полученный при окислении собственно *цистеина*, называют *цистином* – постарайтесь не перепутать!



Аминокислоты с двумя аминогруппами исключительно важны по причине их основности – они жизненно необходимы для каталитической активности многих ферментов. Гистидин имеет pK_{aH} очень близкий к нейтральному (6,5), поэтому может работать и как кислота, и как основание. Лизин и аргинин более основны, поэтому в обычных условиях они протонированы. В табл. 49.6 приведены значения pK_{aH} дополнительной аминогруппы.

Таблица 49.6

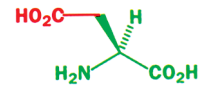
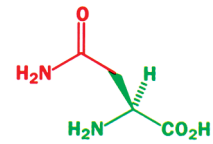
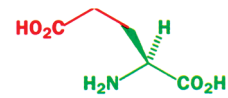
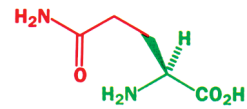
Название	Трехбуквенное обозначение	Однобуквенное обозначение	pK_{aH}	Структура
Гистидин	His	H	6,5	
Лизин	Lys	K	10,0	
Аргинин	Arg	R	12,0	

Незаменимые аминокислоты

Те, кто смотрел фильм «Парк Юрского периода», возможно, помнят, что защитная система парка имела так называемую «лизиновую опцию». Динозавры были генетически модифицированы так, что нуждались в лизине при питании. Идея заключалась в том, что они погибли бы при отсутствии в их рационе лизина, который поставлялся владельцами парка. Лизин – действительно хороший выбор, так как он принадлежит к «незаменимым» для человека аминокислотам. Если лизин отсутствует в нашем рационе, то мы можем умереть. Конечно, любая нормальная пища, включая съеденных динозаврами людей, должна предоставлять достаточно лизина. Другими незаменимыми аминокислотами (для человека) являются His, Ile, Leu, Met, Phe, Thr, Try и Val.

Теперь остались кислые аминокислоты (табл. 49.7), т. е. те, которые содержат дополнительную карбоксильную группу. Мы включаем сюда и их амиды, потому что они также присутствуют в белках. Эта группа аминокислот является ключевой для каталитической активности ферментов. Две кислоты имеют pK_a дополнительной группы CO_2H около 4,5.

Таблица 49.7

Название	Трехбуквенное обозначение	Однобуквенное обозначение	Структура
Аспарагиновая кислота	Asp	D	
Аспарагин	Asn	N	
Глутаминовая кислота	Glu	E	
Глутамин	Gln	Q	

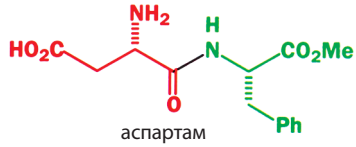
Иногда неизвестно, в каком виде – кислоты или амида – данная аминокислота присутствует в белке, иногда они взаимозаменяемы. Тогда аспарагиновая кислота или аспарагин имеют коды Asx и B, а глутаминовая кислота или глутамин – коды Glx и Z.

Итак, белок представляет собой ансамбль различных функциональных групп, присоединенных к полиамидному скелету. Некоторые из этих групп играют структурную роль, другие контролируют форму белка, третьи помогают связываться с другими объектами, а четвертые активны в химических реакциях.

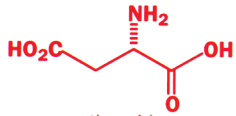
Многие аминокислоты легкодоступны для химиков. При гидролизе белка, например концентрированной HCl, он распадается до составных аминокислот. Такую смесь крайне сложно разделить, но кислотные компоненты можно экстрагировать основанием, а ароматические легко кристаллизуются.

Аминокислоты соединяются с образованием пептидов и белков

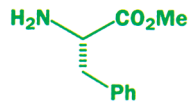
В природе при образовании белка могут соединятся сотни и тысячи аминокислот. Небольшие объединения аминокислот носят название **пептидов**, отсюда происходит название амидной связи внутри них – **пептидная связь**. Одним из важных дипептидов является подсластитель **аспартам**, синтез которого рассматривался в гл. 25 (т. 2) и 45. Он состоит (и получается) из аспарагиновой кислоты (Asp) и метилового эфира фенилаланина. Только указанный энантиомер обладает сладким вкусом, который действительно очень сильный: аспартам примерно в 160 раз слаще сахарозы. Для подслащения напитков требуется мизерное количество этого вещества, которое менее опасно для ожирения, чем сахароза. При этом в организме он распадается на Asp и Phe, присутствующие там в большом количестве изначально.



аспартам

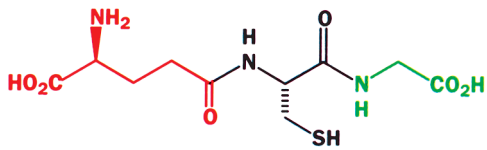


аспарагиновая кислота



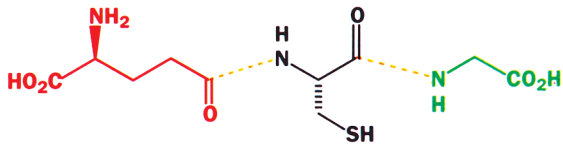
метиловый эфир фенилаланина

Важным трипептидом является **глутатион**. Он присутствует практически во всех тканях большинства живых существ и служит «универсальным тиолом» для удаления опасных окислителей, которые окисляют его в дисульфид.



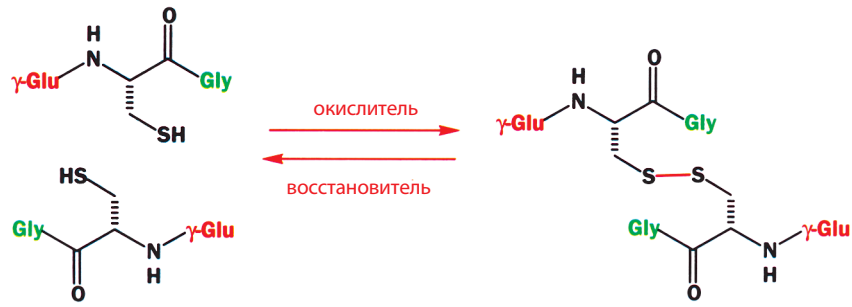
глутатион = RSH

Глутатион – не простой трипептид. Аминокислота, изображенная на схеме слева, – это обычная глутаминовая кислота, но она соединяется со следующей через группу γ-CO_2H, а не, как обычно, через группу α-CO_2H. Средняя аминокислота играет ключевую роль при функционировании трипептида – это цистеин со свободной SH-группой. Аминокислота на С-конце – глицин.

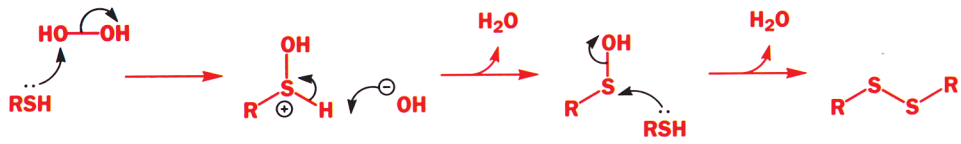


γ-Glu (глутаминовая кислота, соединенная через группу γ-CO_2H) цистеин глицин

Тиолы легко окисляются до дисульфидов, как мы видели на примере процессов, протекающих при завивке волос. В данном случае окислительно-восстановительная химия глутатиона – это вопрос жизни и смерти, а не просто проблема плохой укладки волос. Глутатион «жертвует» собой при встрече с окислителем. Впоследствии глутатион восстанавливается в тиол с помощью одного из реагентов, которые мы встретим в гл. 50 (НАДН и т. п.)



Если окисляющим реагентом является пероксид, например H_2O_2, то мы можем написать механизм восстановления последнего до воды с одновременным окислением глутатиона (изображен как RSH) до дисульфида.

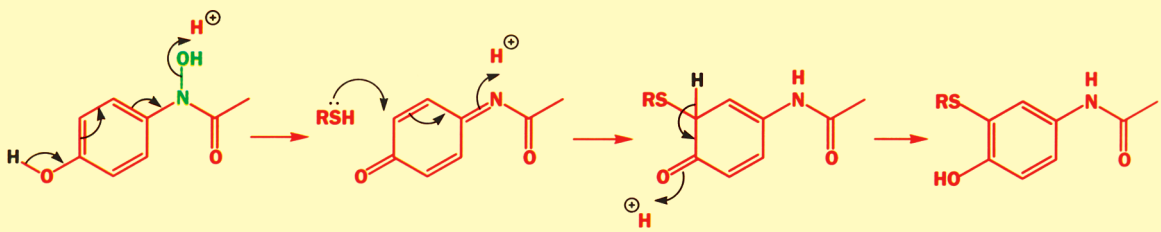


Передозировка парацетамола

Парацетамол – популярный и вполне безопасный анальгетик, если применять его правильно, но его передозировки очень опасны. Пациент, кажется, выздоравливает, а затем неожиданно погибает от болезни печени. Проблема состоит в том, что парацетамол в процессе метаболизма превращается в окисленную форму, которая разрушает глутатион.

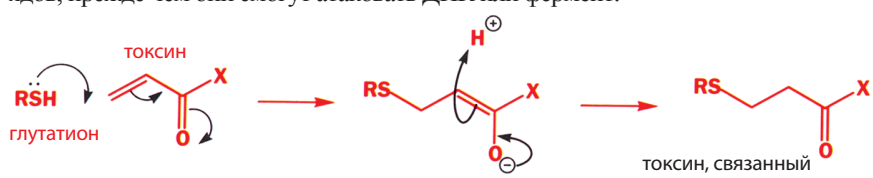
парацетамол окислитель

Глутатион обезвреживает этот окислитель по довольно необычному механизму. Нестабильный гидроксиламин теряет воду с образованием активного хинонимина, который атакуется глутатионом по ароматическому кольцу. Продукт стабилен и безопасен, но при этом на каждую молекулу парацетамола необратимо расходуется одна молекула глутатиона.



В принципе проблем не возникает, если принимается нормальная доза парацетамола, – в организме достаточно глутатиона для взаимодействия. Однако при передозировке может быть быстро израсходован весь запас глутатиона, что ведет к необратимым патологическим изменениям в печени.

Глутатион также обезвреживает некоторые из соединений, которые мы ранее описали как очень опасные канцерогены – акцепторы Михаэля и 2,4-динитрогалогенбензолы. В обоих примерах тиол реагирует как нуклеофил для этих электрофилов. В большинстве случаев количества глутатиона в организме достаточно для обезвреживания этих ядов, прежде чем они смогут атаковать ДНК или фермент.



токсин, связанный с глутатионом

Теперь токсин связан ковалентно с глутатионом и уже не электрофилен. Он безопасен и может быть выведен из организма. Дополнительное количество глутатиона взамен утраченного может быть получено из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина.

Белки и природная химическая лаборатория

Более длинные пептиды называют **белками**, хотя трудно провести четкую границу между ними и пептидами. Структура гормона инсулина – многие диабетики вынуждены вводить его в организм ежедневно – была установлена Сэнгером в 1950-х годах. Этот гормон состоит из двух пептидных цепочек (одна из 21, а другая из 30 аминокислот), соединенных тремя дисульфидными мостиками, такими же, как в окисленном глутатионе. Это очень маленький белок.

Ферменты обычно содержат большое число аминокислот. Один из небольших ферментов – рибонуклеаза быка (фермент, который гидролизует РНК) – содержит 124 аминокислоты с четырьмя внутренними дисульфидными мостиками. Содержание различных аминокислот в этом ферменте приведено в табл. 49.8

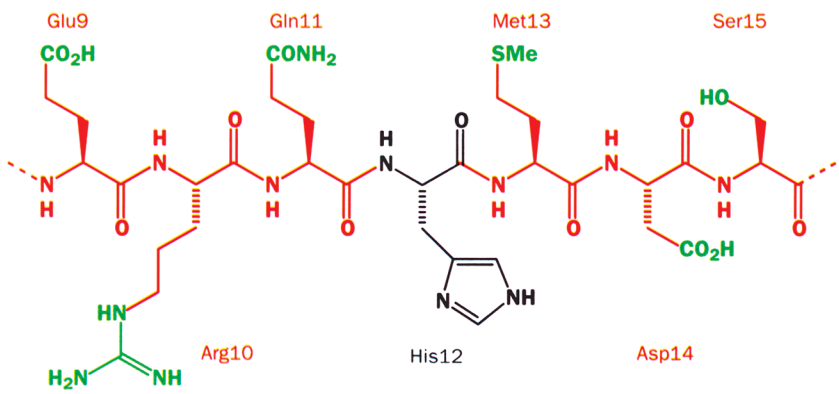
Таблица 49.8

Тип	Аминокислота (количество)[a]	Общее количество аминокислот
Структурные	A(12), F(3), M(4), L(2), P(4), V(9), G(3), I(3)	40
Связывающие	C(8)	8
Основные	K(10), R(4), H(4)	18
Кислоты и амиды	E(5), Q(7), D(5), N(10)	27
Гидроксилсодержащие	T(10), S(15), Y(6)	31

[a] См. однобуквенные обозначения, приведенные в табл. 49.2–49.7.

В этом ферменте присутствуют 48 структурных и связывающих аминокислот, отвечающих за форму белка. Более половины аминокислот имеют функциональные группы, направленные наружу от цепи – аминогруппы, гидроксильные и карбоксильные группы. В действительности для собственно катализа – гидролиза РНК – фермент использует лишь несколько функциональных групп. К ним относятся, скорее всего, только два гистидина и один лизин. Однако для ферментов типично присутствие большого количества функциональных групп, способных к химическим реакциям.

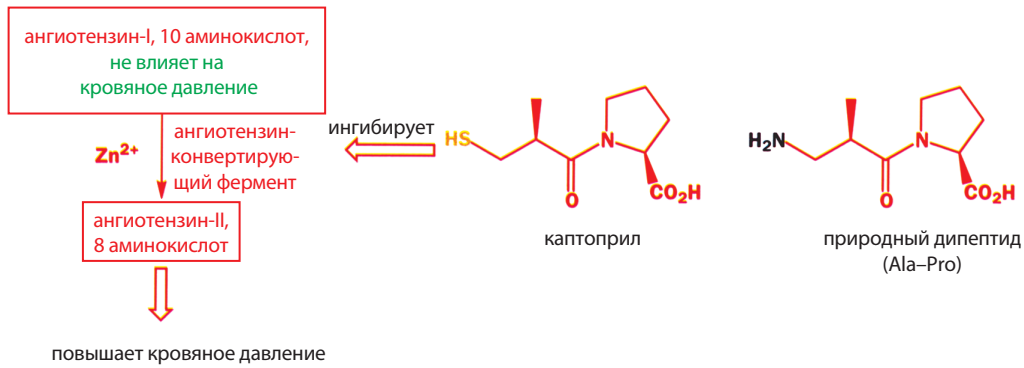
Ниже приведен фрагмент структуры рибонуклеазы, окружающий одну из каталитических аминокислот His12. В этой последовательности семь аминокислот. Все они различны, и каждая из них имеет по одной функции



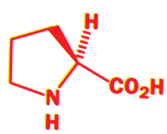
► Белки обычно записывают, располагая концевую аминогруппу слева (N-конец), а карбоксил – справа (С-конец). Эту часть рибонуклеазы можно назвать «глутамил аргинилглутаминилгистидилметиониласпартилсерил...» или более коротко –Glu–Arg–Gln–His–Met–Asp–Ser-. Или еще короче: –ERQHMDS–. Цифры на схеме, например Glu9, указывают на то, что этот остаток глутаминовой кислоты имеет номер 9 от N-конца.

в боковой цепи. Это часть последовательности аминокислот между Phe8 и Ala19. В ней шесть различных функциональных групп (два карбоксила, по одному амиду, гуанидину, имидазолу, сульфиду и гидросилу), способных к химическим реакциям. В действительности используется только гистидин.

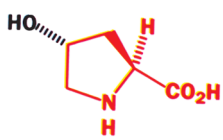
Одной из причин какой-либо болезни может быть повышенная активность фермента, поэтому для терапии такого заболевания бывает необходимо придумать ингибиторы ферментов. Ангиотензинконвертирующий фермент (ACE) – это цинк-зависимый фермент, который отщепляет две аминокислоты от конца ангиотензина-I с образованием ангиотензина-II – пептида, вызывающего повышение кровяного давления.



глицин, Gly, G



(*S*)-пролин, Pro, P



(2*S*,4*R*)-гидроксипролин, Hyp

В определенных ситуациях необходимо повысить кровяное давление, например, чтобы встать. Однако чрезмерное повышение без необходимости может привести к сердечному удару. Каптоприл относится к тем средствам терапии повышенного давления, которые называют «ингибиторами ACE», так как они действуют, ингибируя действие фермента. Он очень похож на дипептид, который имеет одну природную аминокислоту и что-то еще. Это «что-то еще» – SH-группа, заменившая NH_2-группу в природном дипептиде. Каптоприл связывается с ферментом, так как *похож* на природный дипептид, но затем ингибирует фермент, так как *не является* природным дипептидом. В частности, SH-группа служит хорошим лигандом для Zn(II). Именно благодаря этому простому обману фермента многие люди сегодня живы.

Структурные белки должны быть жесткими и гибкими

В отличие от функциональных ферментов существуют чисто структурные белки, например коллаген. Коллаген является жестким белком сухожилий, а также входит в состав кожи, костей и зубов. Он содержит большое количество глицина (одна треть всех аминокислот), пролина и гидроксипролина (также одна треть аминокислот принадлежит Pro или Hyp).

В описанном выше ферменте было только три глицина, четыре пролина и ни одного гидроксипролина. Гидроксипролин – особая аминокислота, которая практически нигде более не появляется. Совместно с пролином он создает очень прочную тройную спиральную структуру коллагена. Глицин необходим потому, что внутри тройной спирали нет места ни для одной аминоксилоты большего размера. Функционализированные аминокислоты редко встречаются в коллагене.

Гидроксипролин и цинга

Гидроксипролин – очень необычная аминокислота. Для встраивания Hyp в растущую цепь белка не существует кодона, поэтому коллаген получается другим путем. Сначала коллаген создается из Pro, а Hyp появляется позднее. Некоторые остатки пролина окисляются в гидроксипролин. Это окисление требует присутствия витамина С, в его отсутствие коллаген не образуется. Именно поэтому дефицит витамина С приводит к цинге. Симптомы этой болезни (выпадение зубов, язвы, волдыри) вызваны неспособностью организма больного производить коллаген.

Белки значительно различаются по своим структурам и функциям, некоторые их реакции мы рассмотрим в гл. 50.

Сахара – просто источники энергии?

Моносахариды являются строительными блоками углеводов. Ранее считалось, что они составляют большой, но довольно скучный класс соединений, функции которых сводятся только к удобному обеспечению клеток энергией и построению клеточных стенок. Мы с вами уже знаем, что рибоза играет центральную роль в структуре и функциях ДНК и РНК. Сравнительно недавно биохимики осознали, что углеводы играют еще более интересную роль. Их часто находят связанными с белками, они также вовлечены в процессы распознавания одного белка другим и в процессы адгезии.

Возможно, пока это звучит не слишком потрясающе, но вот вам два примера. Как сперматозоид узнает яйцеклетку и проникает сквозь ее стенку? На самом деле сперматозоид связывается с углеводами на стенке яйцеклетки – и это первейшее событие в жизни каждого из нас. Другой вопрос: как вирус проникает внутрь клетки? Если он этого сделать не сможет, то погибнет. Воспроизводство вируса зависит от клетки-хозяина. И здесь процесс распознавания включает специфические углеводы. Одним из довольно удачных методов борьбы со СПИДом является комбинация антивирусных препаратов (о которых уже шла речь в этой главе) с ингибиторами протеазы ВИЧ; цель этих препаратов – препятствовать распознаванию и проникновению ВИЧ внутрь клетки.

В настоящее время установлено, что многие жизненно важные процессы, такие как заживление ран, свертывание крови, инфекции, защита от инфекций, оплодотворение, включают углеводы. Необычные соединения, например сиалил-Льюис-Х, неизвестные несколько лет назад, теперь необходимы для нашего здоровья и счастья. Углеводы – отнюдь не скучные, а очень любопытные соединения, от которых зависит наше будущее. Поэтому очень правильно и полезно посвятить некоторое время изучению структуры и химии сахаров.

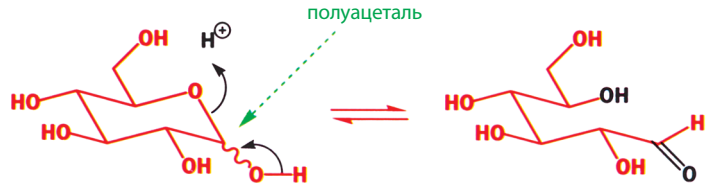
Обычно сахара существуют в циклических формах, что предопределяет их весьма сложную стереохимию

Наиболее важным сахаром является глюкоза. Она существует в виде насыщенного шестичленного кислородного гетероцикла, который лучше всего изображать в виде кресла с экваториальными заместителями. Ее также можно изобразить в плоской конфигурационной проекции.

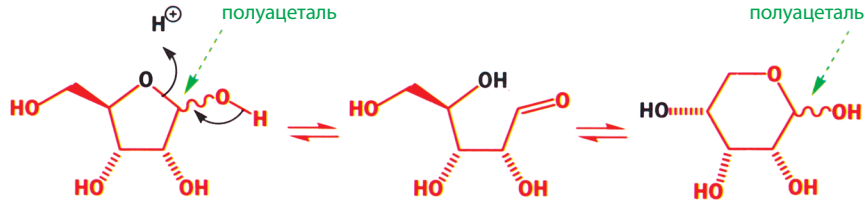
В данной главе мы уже встречались с одним сахаром, рибозой, который входит как часть структуры в нуклеиновые кислоты. Этот сахар представляет собой пятичленный насыщенный кислородный гетероцикл с несколькими ОН-группами.

Мы уже сталкивались с сахарами в некоторых главах, особенно в гл. 16 (т. 1) посвященной стереохимии. Они также обсуждались на сс. 202, 536 (т. 1) и 397.

Изображения как глюкозы, так и рибозы показывают несколько стереоцентров со строго определенной конфигурацией, но для одного она остается неопределенной. Связанная с ним группа OH присоединена на схеме волнистой линией. Это потому, что данный центр в обоих сахарах относится к полуацеталям. Из этого следует, что молекула может находиться в равновесии с открыто-цепным гидроксиальдегидом. Для глюкозы это выглядит следующим образом:



При замыкании цикла глюкозы любая из гидроксильных групп может циклизоваться на альдегид. На самом деле настоящего соревнования не происходит – шестичленный цикл более стабилен, чем любой другой (трех-, четырех-, пяти- или семичленные циклы – проверьте себя!). А вот для рибозы существует реальная альтернатива.



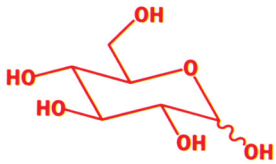
Наиболее важные сахара могут существовать в открыто-цепной форме, в форме пятичленного кислородсодержащего гетероцикла, названного фуранозой по названию ароматического фурана, или в форме шестичленного кислородного гетероцикла, названного пиранозой по названию соединения пиран.

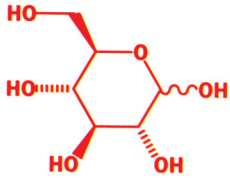
Переход от триозы к глюкозе требует удвоения числа атомов углерода

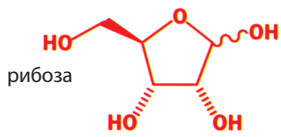
Простейшим возможным сахаром является глицериновый альдегид – трехуглеродный углевод, который не может существовать в циклической полуацетальной форме.

Глицериновый альдегид присутствует в клетках в виде фосфата, который находится в равновесии с фосфатом дигидроксиацетона. На первый взгляд это равновесие кажется сложным, однако на самом деле его легко понять: оба соединения имеют одну и ту же енольную форму, через которую они и взаимопревращаются.

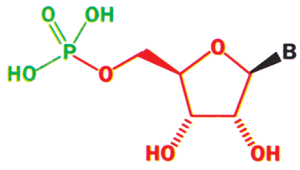
два изображения глюкозы





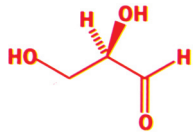


рибоза



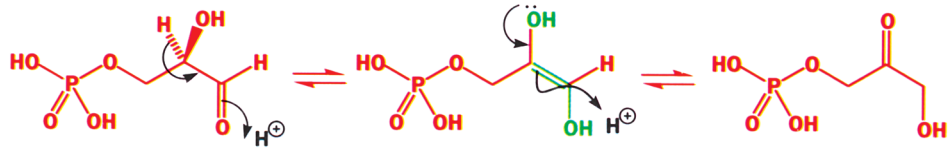
рибонуклеотид

фуран пиран



D-глицериновый альдегид,
(*R*)-(+)-глицериновый альдегид

Именно глицериновый альдегид был использован для введения стереохимических символов D и L, причем в то время, когда еще никто не имел ни малейшего понятия о настоящей конфигурации природных соединений. На с. 389 (т. 1) это обсуждалось более подробно.



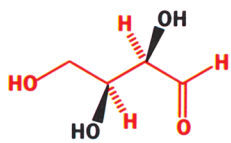
3-фосфат глицеринового альдегида — общий ендиол — 3-фосфат дигидроксиацетона

Глицериновый альдегид относится к альдосахарам или **альдозам**. Дигидроксиацетон – это кетосахар или **кетоза**. Окончание «-оза» свидетельствует о принадлежности соединения к классу углеводов. При объединении этих двух молекул в живых организмах получается шестиуглеродный сахар **фруктоза**. Эта реакция – ключевая стадия синтеза органических соединений из CO_2 в растениях.

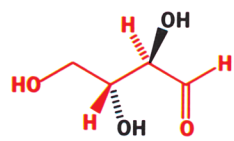
Для четырехуглеродных сахаров D-ряда – **D-тетроз** – существуют два диастереомера, названных эритроза и треоза. Из этого рассмотрения видно, что число стереогенных центров данных альдоз можно определить по формуле n–2, где n – число атомов углерода в цепи альдозы.

▪ Эти сахара также дали название стереохимическим терминам *эритро* и *трео*, которые используют для описания диастереомеров, похожих на эти углеводы. Мы не используем эти неоднозначные термины в данной книге, предпочитая более точные и ясные термины, такие как *R,R* или *анти*.

эта альдотетроза имеет *син*-ОН-группы



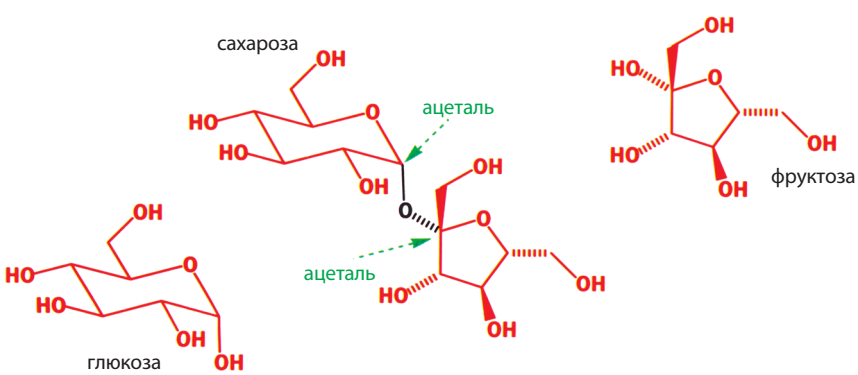
(2*R*,3*S*)-D-треоза



(2*R*,3*R*)-D-эритроза

эта альдотетроза имеет *анти*-ОН-группы

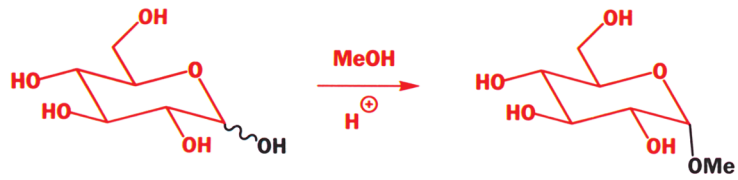
Мы расскажем более подробно о стереохимии и реакциях глюкозы и важной кетогексозы – фруктозы. Эти моносахариды часто встречаются в клетках совместно и соединяются в одну молекулу, известную как **сахароза** – обычный сахар. В этом соединении глюкоза находится в пиранозной (шестичленной) форме, а фруктоза – в фуранозной (пятичленной). Они соединены по типу полного ацеталя теми положениями, которые были полуацетальными в исходных сахарах. Сахароза существует в виде единственного диастереомера.



Сахара можно зафиксировать в одной из форм с помощью ацеталей

Образование ацеталя – простейший способ зафиксировать глюкозу в пиранозной форме. Любой спирт, например метанол, в указанных условиях образует ацеталь, причем в ацетале OR-группа располагается *аксиально*.

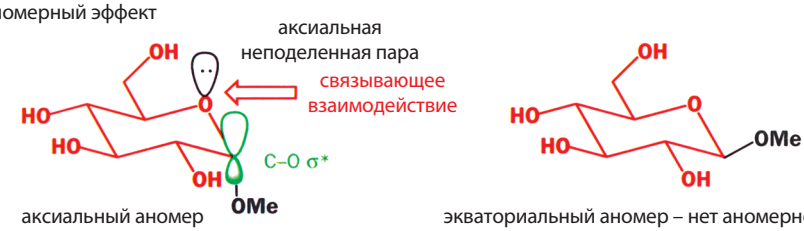
▪ Аномерный эффект обсуждался в гл. 42. Проверьте, можете ли вы легко написать механизм образования ацеталя (гл. 14, т. 1).



глюкоза — метилглюкозид

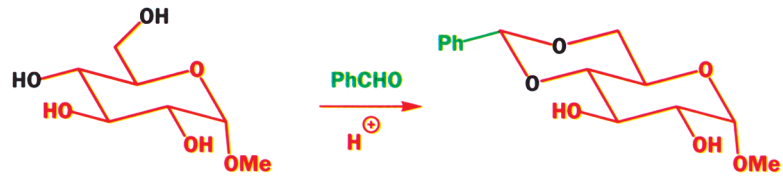
Образование ацеталя происходит при термодинамическом контроле (гл. 14, т. 1), значит, аксиальный конформер более стабилен вследствие **аномерного эффекта**. Этот атом С называется аномерным положением, а диастереомерные ацетали – аномерами. Данный эффект обусловлен связывающим взаимодействием между аксиально расположенной неподеленной парой электронов атома кислорода цикла и σ*-орбиталью OMe-группы.

Аномерный эффект



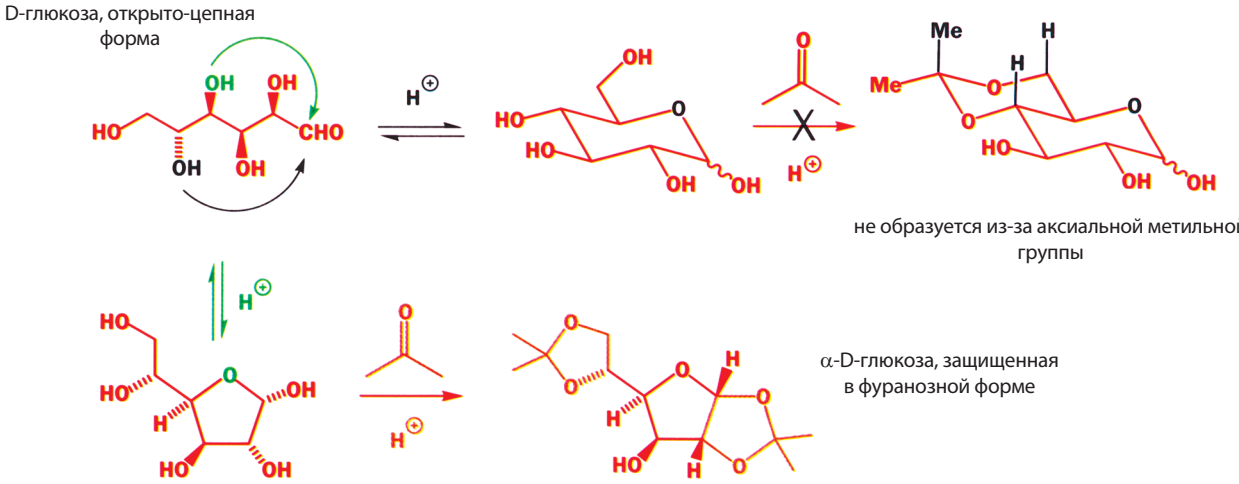
аксиальный аномер — экваториальный аномер – нет аномерной стабилизации

Образование ацеталей позволяет в значительной степени контролировать стереохимию и реакции сахаров. Кроме рассмотренного выше простейшего глюкозидного ацеталя, существует три вида важных для понимания ацеталей. Они позволяют проследить роль стереоэлектронных эффектов – взаимосвязь стереохимии и механизмов реакций. Если мы попробуем получить следующий ацеталь из метилглюкозида, то получим соединение в виде единственного стереоизомера.



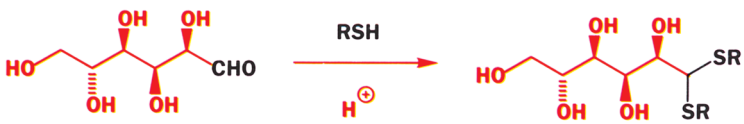
В принципе новый ацеталь мог бы образоваться при реакции с любой парой соседних OH-групп исходного соединения. Однако бензальдегид выбрал только одну пару (на схеме черного цвета) с образованием шестичленного кольца. Стереохимия глюкозы такова, что этот новый шестичленный цикл оказывается *транс*-сочлененным с исходным кольцом. При этом образуется стабильная бициклическая система с обоими циклами в конформации кресла и экваториально расположенной фенильной группой в новом кольце. В данном случае последовательность участия гидроксилов в образовании ацеталя не играет роли, так как процесс проходит при термодинамическом контроле и приводит к наиболее устойчивому продукту.

Образование ацеталей из сахаров и ацетона протекает с иной селективностью. Для начала отметим, что циклические ацетали ацетона предпочитают образовывать пятичленные, а не шестичленные циклы. В шестичленном цикле одна из метильных групп ацетона должна быть аксиальной, поэтому соединение с пятичленным циклом предпочтительней. Соединение циклов по типу 5/5 или 5/6 наиболее устойчиво в случае *цис*-сочленения, поэтому ацетали ацетона (ацетониды) образуются преимущественно из *цис*-1,2-диолов. Глюкоза не имеет *цис*-гидроксилов в пиранозной β-форме, а в фуранозной α-форме их две пары. Образование ацеталей ацетона фиксирует глюкозу в фуранозной форме. Все сказанное изображено на схеме.

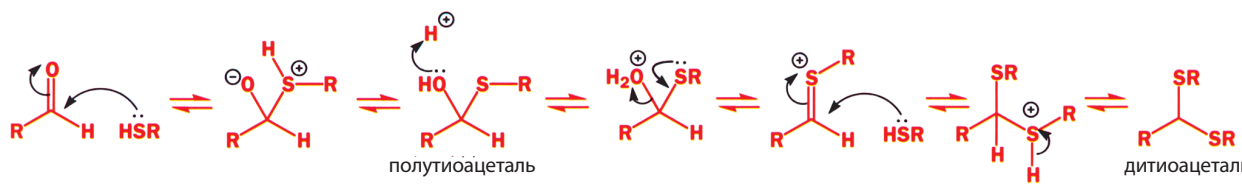


Открыто-цепная форма глюкозы находится в равновесии с пиранозной и фуранозной формами в результате образования полуацеталей с участием гидроксилов, показанных на схеме черным и зеленым цветами. Обычно преобладает пиранозная форма, но для фуранозной формы в реакции с ацетоном могут образоваться сразу два циклических ацеталя: один с сочленением типа 5/5 и второй в боковой цепи. Он и образуется как продукт реакции.

Если мы хотим зафиксировать глюкозу в открытой форме, то необходимо сделать «ацеталь» совсем другого типа, используя тиол (RSH) вместо спирта.



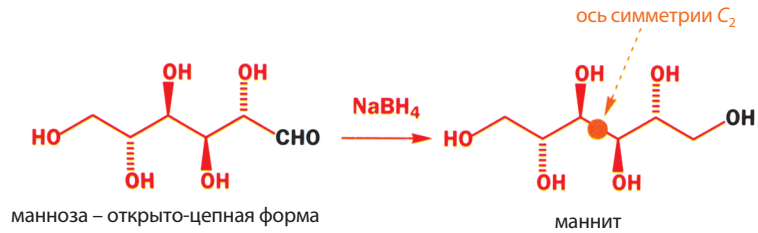
Тиол взаимодействует с альдегидной группой открытой формы с образованием стабильного дитиоацеталя. Дитиоацеталь, очевидно, более устойчив, чем полуацетали или монотиоацетали, которые могли бы образоваться из пиранозной или фуранозной форм.



Спирты, образующиеся при восстановлении сахаров, важны для химии пищевых продуктов

Другой реакцией открытой формы сахаров является восстановление альдегидной группы. Она ведет к серии полиолов, имеющих OH-группы при каждом атоме углерода. В качестве примера рассмотрим **маннозу**. Манноза – диастереомер глюкозы, в котором в пиранозной форме одна OH-группа направлена аксиально (на схеме черного цвета). Как и глюкоза, манноза находится в равновесии с открытой формой.

Если перерисовать открытую форму маннозы другим способом, то будет видно, что продукт ее восстановления с помощью $NaBH_4$ симметричен. Он имеет симметрию C_2, причем ось C_2 проходит под прямым углом к углеродной цепи (отмечена оранжевым кружком).



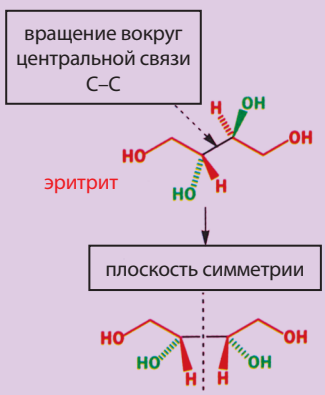
Упрощение стереохимии происходит из-за того, что после восстановления оба конца цепи сахара имеют одинаковые группы CH_2OH. Следовательно, появляется возможность существования планарной или C_2-симметрии. При рассмотрении двух тетроз можно установить некоторые важные стереохимические корреляции. Треоза восстанавливается в треит, который, как и маннит, обладает осью C_2.

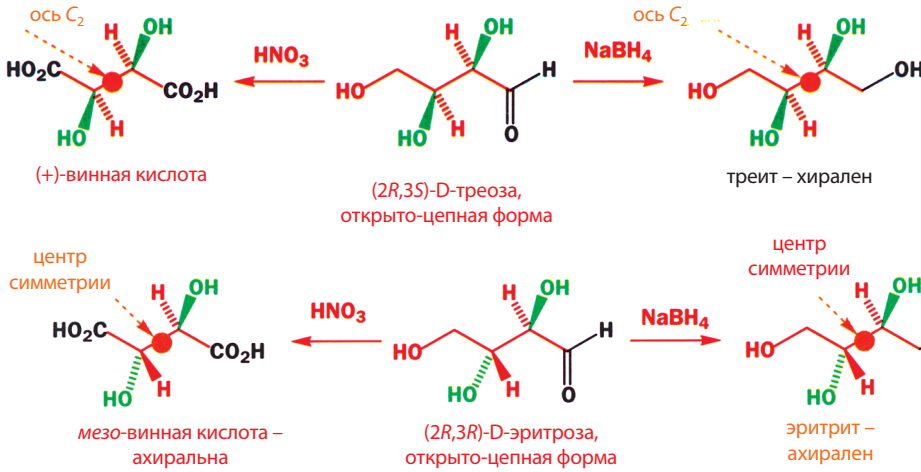
■ C_2 означает ось симметрии второго порядка: вращение вокруг этой оси на 180° приводит к структуре, не отличимой от исходной.

Эритроза восстанавливается до эритрита, который ахирален.

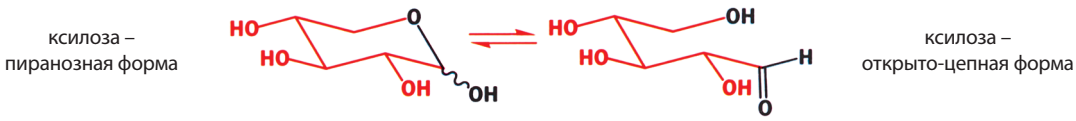
Важным следствием является то, что треоза восстанавливается и окисляется до хиральных соединений, и в качестве продукта окисления в данном случае образуется винная кислота. Эритроза, напротив, восстанавливается и окисляется до *мезо*-соединений. Это может помочь вам запомнить при необходимости термины **эритро** и **трео**.

Это может показаться неочевидным, так как в данной проекции виден центр симметрии. Однако вращение вокруг центральной связи C–C приводит к проекции, на которой ясно видна плоскость симметрии. В хиральной молекуле не должны присутствовать ни центр, ни плоскость симметрии. Ось C_2, напротив, разрешена (гл. 16, т. 1).

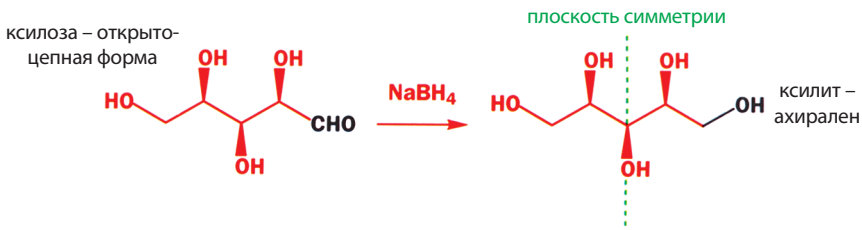




Среди пентоз и гексоз также существуют сахара, которые восстанавливаются до *мезо*-формы, и такие, которые восстанавливаются до C_2-симметричных спиртов. C_5-Сахар ксилоза имеет для атомов C-2, C-3, C-4 ту же стереохимию, что и глюкоза, но в ксилозе отсутствует группа CH_2OH при C-6.



Ксилоза восстанавливается до *мезо*-спирта ксилита. Этот спирт обладает примерно такой же сладостью, что и сахароза. Как и ксилоза (сама по себе не сладкая), ксилит экстрагируется в больших количествах из отходов различных производств, таких как опилки или сердцевина кукурузных початков. Он используется как подсластитель для пищевых продуктов. Ксилит имеет одно важное преимущество перед сахарозой. Хотя мы и усваиваем ксилит (что может привести к увеличению веса), но бактерии на зубах этого делать не могут, поэтому ксилит не вызывает кариеса зубов.



Путем разумного манипулирования защитными группами, такими как ацетали, и реакциями типа восстановления или окисления можно превращать сахара во множество различных органических соединений. При этом исходная стереохимия сахара может сохраняться и в продуктах. Так как некоторые сахара очень дешевы, они являются идеальным исходным материалом для синтеза других соединений и широко используются в этих целях, как мы уже видели в гл. 45. Сахароза и глюкоза – наиболее дешевые продукты, пожалуй, самые дешевые из доступных оптически активных соединений. В табл. 49.9 приведены относительные цены (относительно глюкозы) некоторых других дешевых сахаров.

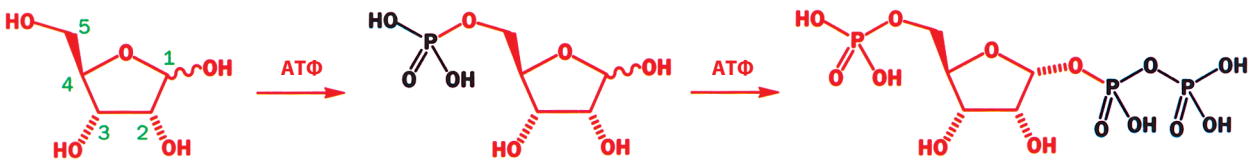
Таблица 49.9

Сахар	Цена[а]	Сахар	Цена[а]
Глюкоза	1	Сорбит[б]	82
Манноза	75	Маннит	4
Галактоза	8	Дульцит[в]	70
Ксилоза	20	Ксилит	15
Рибоза	100	Сахароза	1

[а] Цены относительно глюкозы.
[б] Сорбит – продукт восстановления глюкозы.
[в] Дульцит – продукт восстановления галактозы.

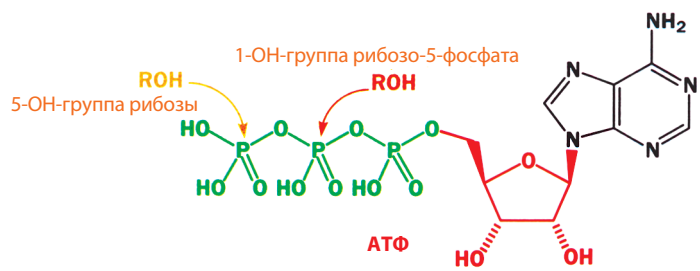
Химия рибозы – от сахаров к нуклеотидам

Мы мало говорили о селективных реакциях пентоз, поэтому в этом разделе обратимся к синтезу нуклеозидов, например АМФ. В природе рибоза фосфорилируется по первичному гидроксилу, образуя рибозо-5-фосфат. Это, естественно, ферментативная реакция, но она показывает простую селективность, которую можно было бы ожидать и от обычной химической реакции.



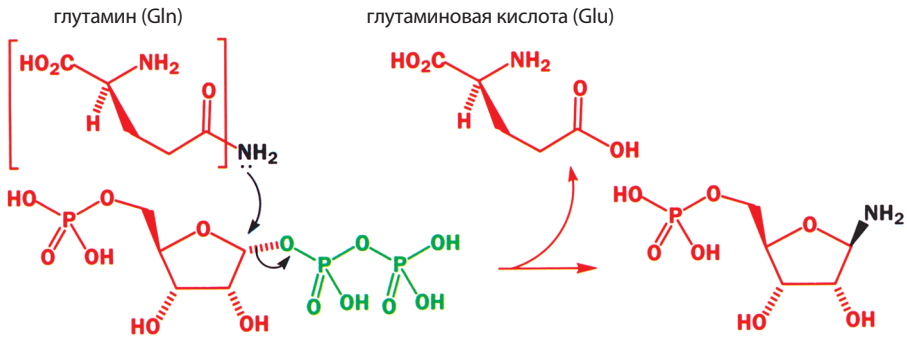
рибоза — рибозо-5-фосфат — 5-фосфорибозил-1-дифосфат (PRPP)

Второй стадией является фосфорилирование аномерного положения с образованием PRPP. Получается только один аномер. По-видимому, оба аномера находятся в равновесии, но только один реагирует под действием фермента. Такой селективности очень трудно достигнуть химически.

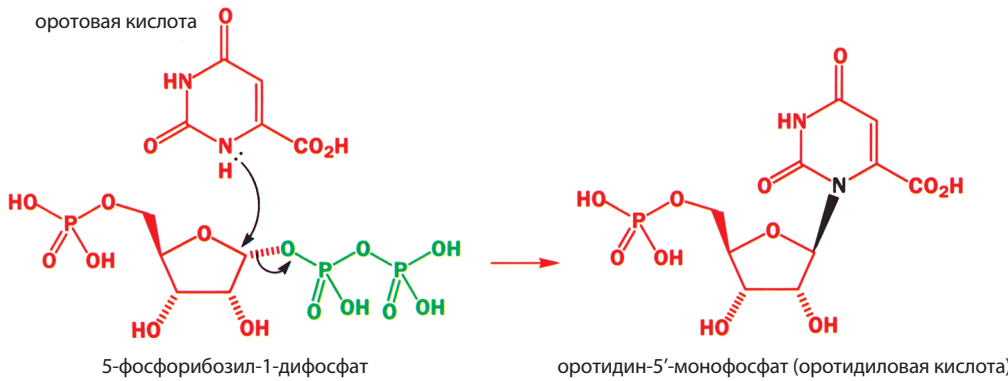


Теперь настало время S_N2-реакции. Настоящим нуклеофилом служит амидная группа глутамина. Но амид гидролизуется тем же ферментом, который катализирует эту реакцию, поэтому результат таков, как если бы молекула аммиака участвовала в S_N2-реакции, заменяя дифосфатную группу при аномерном углероде. Таким образом вводится NH_2-группа, которая затем используется для построения циклической системы пурина в результате серии реакций, включающих простые аминокислоты. Эти реакции слишком сложны, чтобы обсуждать их здесь.

► В этих двух реакциях проявляется гибкость, с которой АТФ может активировать биомолекулы. В первой реакции нуклеофильная ОН-группа рибозы атакует терминальную фосфатную группу, а во второй – ОН-группа должна атаковать средний фосфорный остаток. Это практически невозможно контролировать химически.



В отличие от пуринов при получении пиримидиновых нуклеотидов Природа сначала собирает пиримидиновый фрагмент, а затем присоединяет его к молекуле PRPP (снова в S_N2-реакции) с использованием азотного нуклеофила. В результате образуется общий нуклеотид – оротидиловая кислота, которую далее можно превратить в другие пиримидиновые нуклеотиды простыми реакциями.

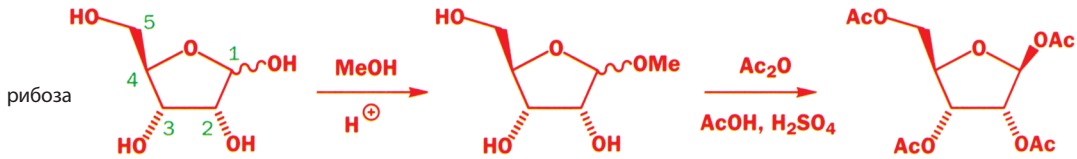


Химическая версия – защитные группы всегда и везде

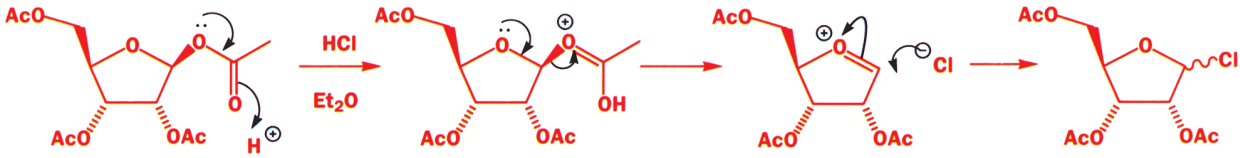
В том химическом синтезе, который привел Тодда к Нобелевской премии, существуют определенные проблемы. Мы не можем достигнуть природной селективности в отношении различных OH-групп, поэтому вынуждены защищать любую не участвующую в реакции OH-группу. Мы также предпочли бы соединять заранее приготовленные пурины и пиримидины с общим электрофилом, полученным на основе рибозы. Первый шаг состоит в превращении всех OH-групп в ацетатные. Так как сама рибоза неустойчива в условиях ацилирования, используют ее метилгликозид, который получается в очень мягких условиях. Эта реакция закрепляет сахар в фуранозной форме. Теперь можно получить тетраацетат действием уксусного ангидрида в кислоте. Все OH-группы реагируют путем нуклеофильной атаки на карбонильную группу ангидрида с сохранением конфигурации за исключением аномерного гидроксила, который ацилируется по S_N1-механизму. Это, естественно, приводит к эпимеризации аномерного центра, но указанный кристаллический диастереомер легко выделяется из реакционной смеси.

■

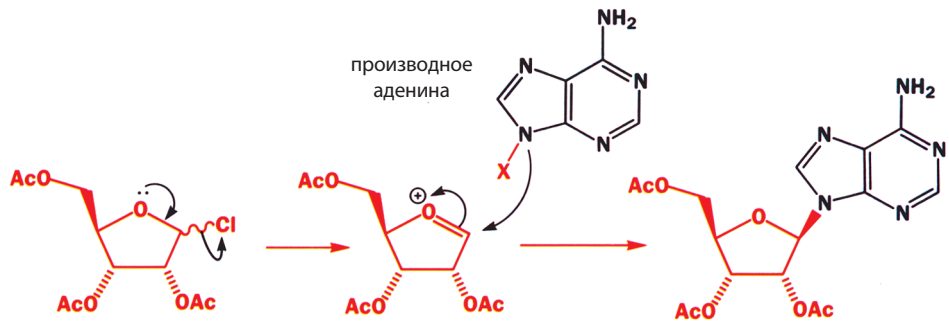
Александр Тодд (1907–1997), также известный как лорд Тодд, – знаменитый шотландский химик, был пионером современного соединения химии и биохимии и работал во Франкфурте, Оксфорде, Эдинбурге, Лондоне, Калифорнийском технологическом институте, Манчестре и Кембридже. Он получил в 1957 г. Нобелевскую премию за работы по синтезу важнейших коферментов и нуклеотидов. Это было значительное достижение, так как ему пришлось найти способы работы в области химии фосфатов, рибозы и пуринов, Ни одна из них до него не была развита. Как вы увидите из краткого изложения, эта химия очень сложна.



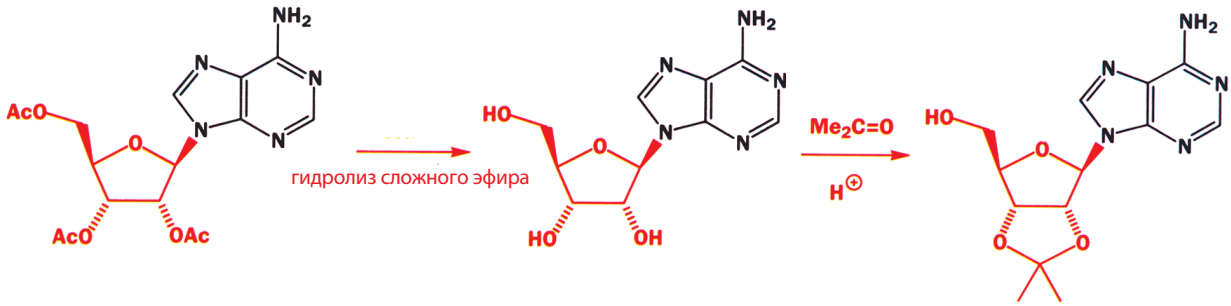
Теперь аномерный центр можно активировать к нуклеофильной атаке путем замены ацетата на хлор. Это тоже S_N1-реакция, приводящая к смеси хлоридов. Остальные сложноэфирные группы устойчивы в этих условиях.



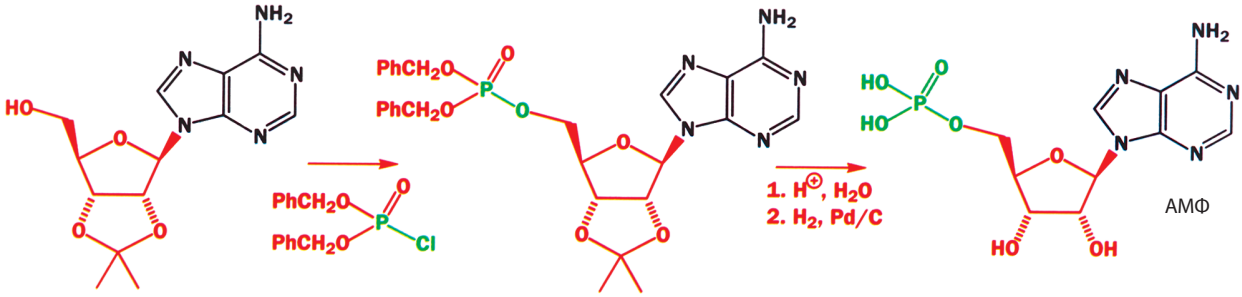
Замена хлора на пуриновое или пиримидиновое основание иногда происходит сложно, поэтому часто используют серебряные или кремниевые сореагенты. Катализ кислотой Льюиса необходим для удаления хлорид-иона в S_N1-реакции. Мы опускаем технические детали и просто приводим аденозиновый продукт как общий пример.



Теперь необходимо удалить ацетатные группы и ввести фосфат селективно в 5-положение. Ацетаты удаляются гидролизом с сохранением конфигурации. Мы уже знаем, как можно защитить группы 2-OH и 3-OH. Они расположены *цис* по отношению друг к другу, поэтому должны образовывать ацеталь в реакции с ацетоном, оставляя при этом 5-OH-группу свободной.



Введение фосфата – также сложный процесс, который требует дополнительной защиты. Оказалось, что наиболее удачным является использование этого фосфорного соединения, содержащего один хлор в качестве уходящей группы и две бензильных сложноэфирных группы, защищающих гидроксилы. Бензильные группы удаляются гидрированием (гл. 24, т. 2). Обработка ацеталя разбавленной кислотой приводит к АМФ.

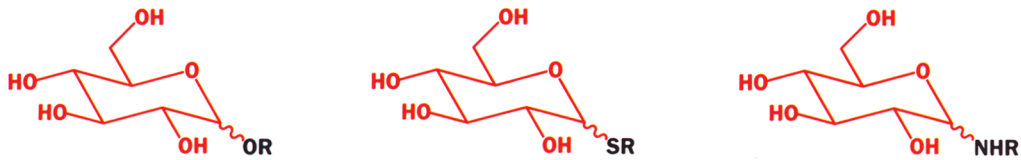


Химический синтез по сравнению с биосинтезом включает большее количество селективных манипуляций с функциональными группами, особенно это касается защитных групп. Тем не менее этот синтез проложил путь к простым методам получения нуклеотидов и полинуклеотидов, которые в настоящее время используются рутинно. Обычным методом является получение небольшой группы нуклеотидов, которые далее «копируются» ферментами – настоящее партнерство биологии и химии.

Гликозиды находятся в природе повсеместно

Многие спирты, тиолы и амины присутствуют в природе в виде **гликозидов**, т. е. O-, S- или N-ацеталей при аномерном углероде глюкозы. Обычно цель присоединения этих фрагментов к глюкозе – улучшение растворимости в воде или транспорта через мембраны, например, для удаления токсинов из клетки. Иногда глюкоза присоединяется для повышения устойчивости, т. е. служит природной защитной группой подобно тому, как химики используют THP (гл. 24, т. 2).

▪ Наиболее важными N-гликозидами являются, конечно, нуклеотиды, которые мы уже рассмотрели.

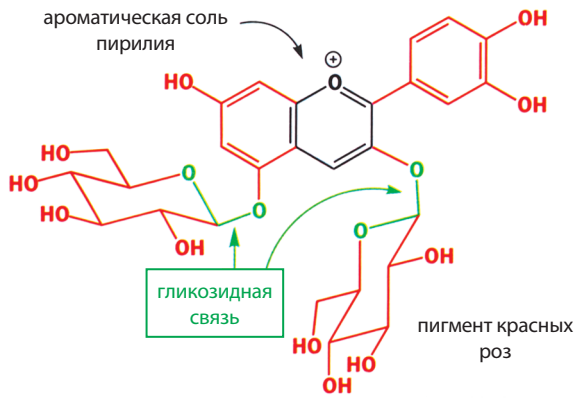


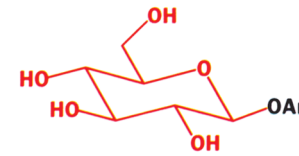
O-гликозид S-гликозид N-гликозид

O-Гликозиды присутствуют в огромном разнообразии производных глюкозы и других сахаров там, где есть ацетальная связь аномерного центра и OH-групп спиртов и фенолов. Стереохимия этих соединений описывается греческими буквами α и β. Если OR группа направлена вниз, то это α-гликозид, а если вверх – это β-гликозид.

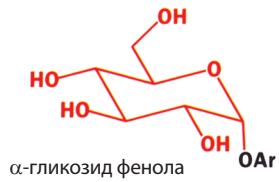
Интересным примером гликозида может служить пигмент красных роз, который содержит ароматический кислородный гетероцикл – антоцианин. Две фенольные OH-группы присутствуют в виде β-гликозидов.

▪ Мы встречали похожий пример в гл. 6 (т. 1) в случае, где цианогидрин ацетона в растениях маниока присутствует в виде гликозида. Поэтому необходимы определенные предосторожности при употреблении маниока в пищу, чтобы не отравиться HCN.





β-гликозид фенола

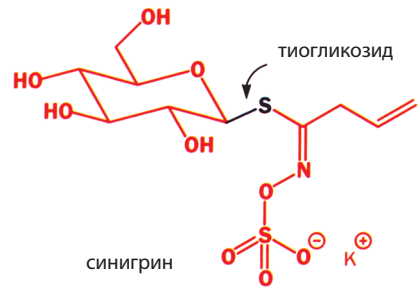


α-гликозид фенола

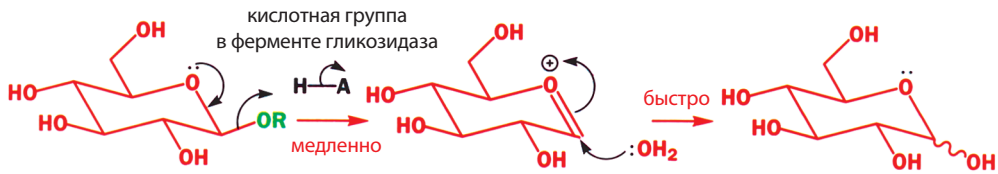
► Зная английский, легко запомнить, что есть что, несмотря на то, что люди, развивавшие номенклатуру, «злонамеренно» ее усложнили (так, например, *E* означает *транс*, а *Z* – *цис*, хотя каждая из букв имеет форму другого изомера). Так, α означает снизу (*below*), а β – сверху (*above*), т. е. оба слова начинаются не со «своей» буквы.

Защитите себя от рака с помощью зеленых овощей: S-гликозиды

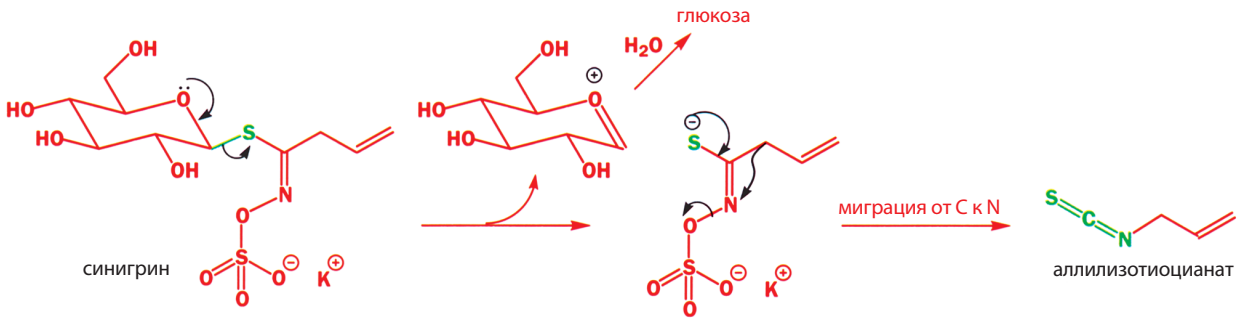
Далее в этой главе мы поговорим о важных S-гликозидах. Очевидно, что для здоровья полезны брокколи и брюссельская капуста, так как они содержат серосодержащие противораковые соединения. Эти соединения представляют собой нестабильные изотиоцианаты и фактически не встречаются в свободном виде в растениях. Они выделяются при нарушении целостности растения, например при разрезании или приготовлении. При этом фермент гликозидаза, который гидролизует гликозидную связь, освобождает соединение серы от гликозидной защиты. Простым примером может служить синигрин.



При разрыве O-гликозидной связи ферментом мы должны ожидать, что первая стадия, подчиняющаяся общему кислому катализу, будет медленной. Следующая стадия присоединения воды к оксониевому иону должна быть быстрой. Такой же механизм был приведен и для простой химической реакции (гл. 13, т. 1).



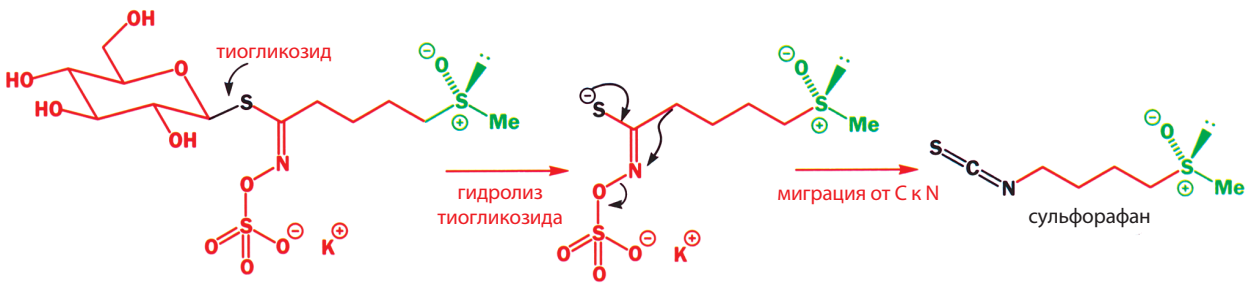
Гидролиз S-гликозида синигрина начинается аналогично. Атом серы в виде аниона – лучшая уходящая группа, хотя кислород лучше при гидролизе в кислотных условиях (см. с. 440). Показанный анион дополнительно стабилизирован сопряжением.



Следующая стадия достаточно неожиданна. Происходит перегруппировка, похожая на перегруппировку Бекмана (гл. 37). При этом алкильная группа мигрирует от углерода к азоту с образованием изотиоцианата (R–N=C=S). Синигрин присутствует в горчице и хрене, и именно высвобождение аллилизотиоцианата

придает этим продуктам их жгучий вкус. При смешивании порошка горчицы с водой жгучий вкус появляется в течение нескольких минут по мере того, как гидролизуется синигрин с высвобождением изотиоцианата.

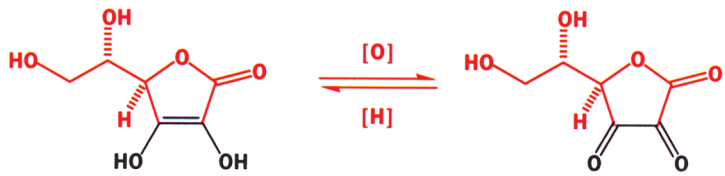
S-Гликозиды, содержащиеся в брокколи и брюссельской капусте, в чем-то аналогичны показанному выше, но имеют на один атом углерода больше, а также содержат сульфоксидную группу. После гидролиза S-гликозида следует аналогичная перегруппировка, приводящая к продукту под названием сульфорафан. Последний предохраняет от вызывающих рак оксидантов путем инициирования образования восстанавливающего фермента.



Производные сахаров

Витамин C

Из простейших сахаров Природа создает важные соединения. Одним из них является витамин C – аскорбиновая кислота. Подобно глутатиону, он предохраняет от окислителей, а также участвует в первичных окислительно-восстановительных процессах (вспомните его роль в синтезе коллагена). Его окисленные и восстановленные формы приведены ниже.

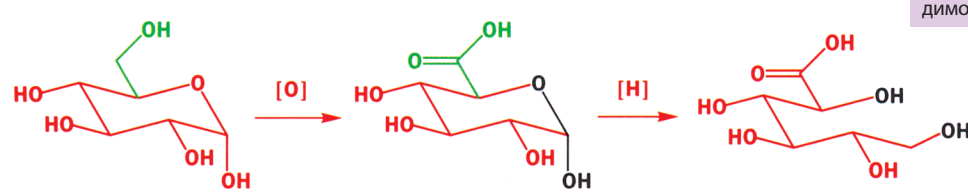


аскорбиновая кислота – восстановленная форма витамина C

окисленная форма витамина C

Витамин C очень похож на сахар – он имеет шесть атомов углерода, каждый из которых связан с атомом кислорода; кроме того, в его структуре присутствует кислородсодержащий гетероцикл. Поэтому неудивительно, что в природе витамин C производится из глюкозы. Мы рассмотрим только схему процесса, который включает множество реакций окисления и восстановления. Первая стадия заключается в окислении первичного гидроксила глюкозы с образованием глюкуроновой кислоты. Далее происходит восстановление замаскированного альдегида, что приводит к гулоновой кислоте. Обе реакции можно проводить в лабораторных условиях.

► Хотя мы приводим названия этих достаточно распространенных производных сахаров, вам нет необходимости их заучивать.

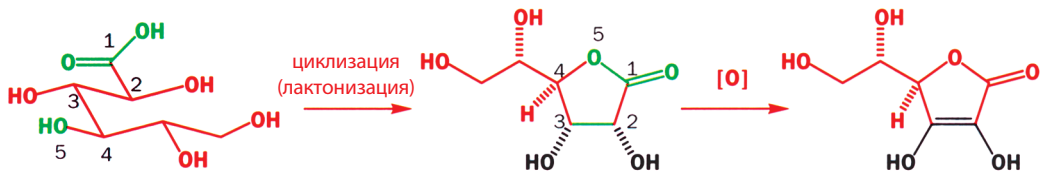


глюкоза

глюкуроновая кислота

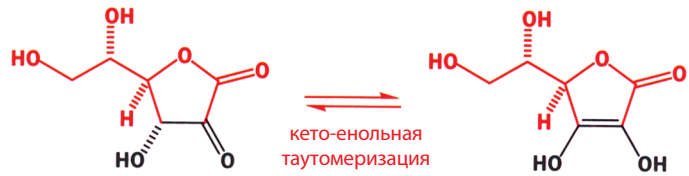
гулоновая кислота

Совершенно понятно, что должно произойти далее с этим соединением, которое является открыто-цепной карбоновой кислотой с пятью гидроксильными группами. Одна из гидроксильных групп участвует в циклизации с образованием лактона. Кинетически более предпочтительно образование пятичленного цикла, что и происходит в действительности. Теперь мы вплотную приблизились к аскорбиновой кислоте. Понятно, что следующим шагом должно быть окисление, причем такое, при котором двойная связь образуется между C-2 и C-3.



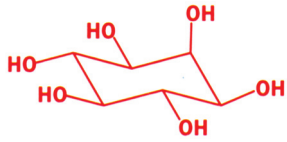
гулоновая кислота

Эта реакция, хотя и кажется странной, но в действительности вполне логична. Одна из вторичных OH-групп окисляется в кетон. Этой группой является 2-OH-группа, полученный кетон просто енолизуется с образованием аскорбиновой кислоты.

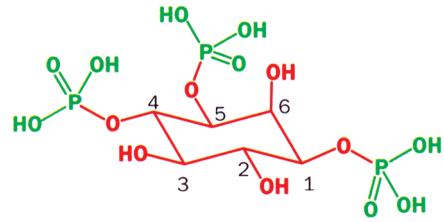


Инозиты

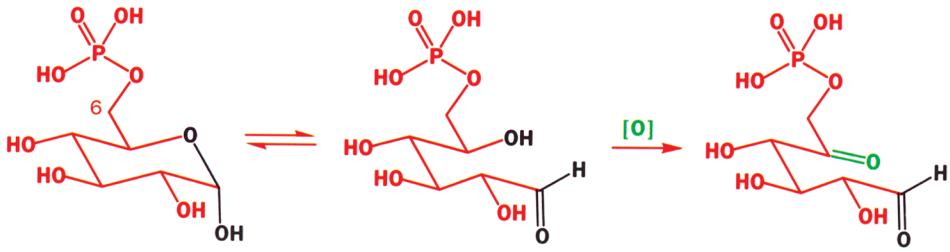
Мы уже обсуждали распространенный сахарный спирт маннит, но более важными соединениями являются циклические сахарные спирты с полностью углеродным скелетом – **циклиты**. Наиболее важным среди них считается **инозит**, который управляет многими химическими процессами, ответственными за коммуникацию между содержимым клетки и ее окружением. Инозит-1,4,5-трифосфат (IP_3) может открывать кальциевые каналы в клеточных мембранах, позволяя тем самым ионам кальция выходить из клетки.


инозит

▪ Этот инозит называют «миоинозитом» и он является одним из нескольких возможных стереоизомеров. Инозит уже встречался в гл. 16 (т. 1).


инозит-1,4,5-трифосфат

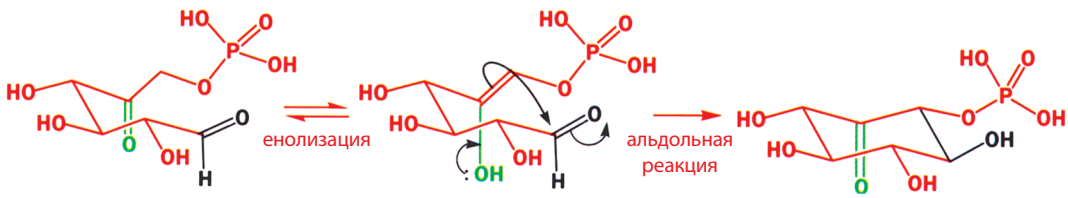
В природе инозит получается из глюкозо-6-фосфата по альдольной реакции, которая требует предварительного раскрытия цикла и селективного окисления, – это трудно осуществить в лаборатории без защитных групп.



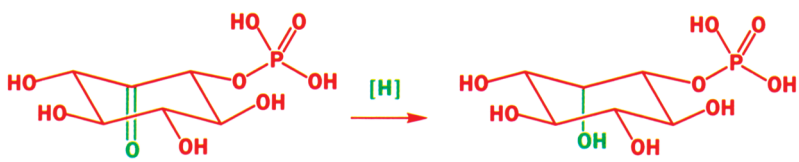
глюкозо-6-фосфат – пиранозная форма

глюкозо-6-фосфат – открыто-цепная форма

Полученный кетон после енолизации со стороны фосфата присоединяется к свободной альдегидной группе с образованием циклогексанового кольца. Если мы изменим конформацию, то легко сможем нарисовать механизм этой альдольной реакции.

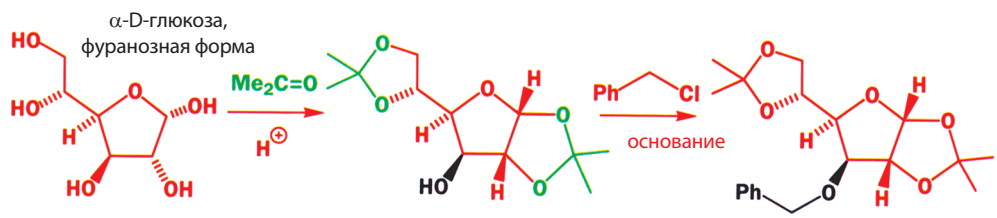


На последнем этапе стереохимически контролируемое восстановление приводит к аксиальному спирту – миоинозиту. Эту стереохимию мы можем ожидать, например, при восстановлении с помощью $NaBH_4$ (см. гл. 18, т. 2). Число и положение фосфатных групп контролируется биохимически. Этот контроль, который очень трудно осуществить в лаборатории, чрезвычайно важен для биологической активности.

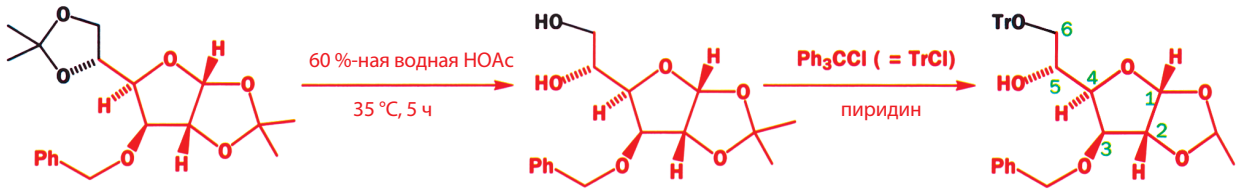


Учимся у Природы – синтез инозитов

Если мы хотим создать химическую версию биосинтеза инозитов, то должны очень грамотно выбрать защитные группы, чтобы провести окисление в кетон именно одного гидроксила. Мы можем начать с глюкозы, закрепленной в фуранозной форме в виде диацетонида (см. обсуждение выше). Оставшуюся OH-группу защищаем в виде бензилового эфира.

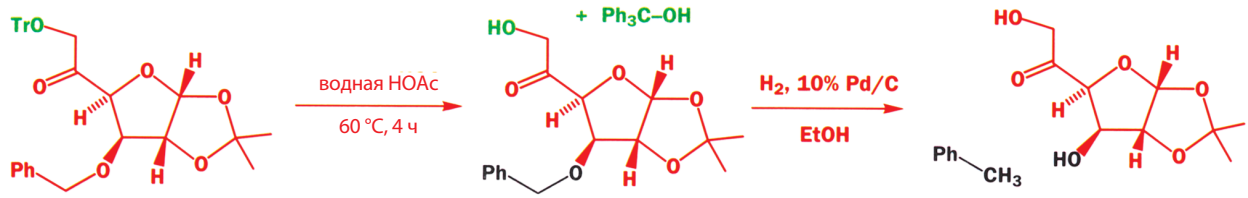


Далее один из ацеталей гидролизуем в очень мягких условиях и первичный гидроксил защищаем в виде тритилового эфира. Это S_N1-реакция с огромным электрофилом – он настолько большой, что реагирует только с первичными спиртами.

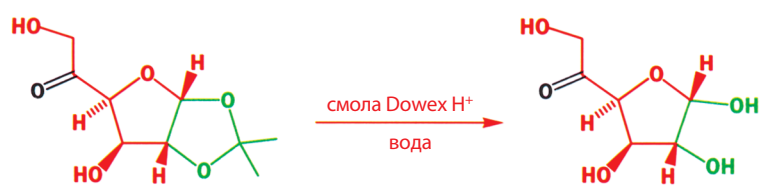


Заметьте, что все атомы кислорода в этой молекуле защищенной глюкозы различны. Только OH-группа при C-5 остается свободной – теперь пришло ее время. Мы можем легко окислить этот гидроксил с использованием метода Сверна с диметилсульфоксидом в качестве окислителя (гл. 46).

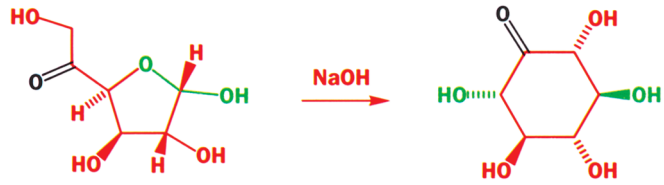
Теперь мы можем удалить защитные группы по очереди. Для вас крайне полезно будет проследить, насколько селективны применяемые методы. Тритильная группа удаляется в водной уксусной кислоте по другой S_N1-реакции, в которой трифенилметильный катион перехватывается водой. Бензильная защита удаляется гидрированием – пропусканием газообразного водорода с использованием в качестве катализатора 10 %-ного палладия на угле в этаноле.



Ацетальная защита удаляется кислотным гидролизом. Так как свободный сахар трудно выделять из воды, для гидролиза удобно использовать кислотную смолу «Dowex». Полимерная структура этой смолы обсуждается в гл. 52. Смола просто отфильтровывается по окончании реакции, а твердый продукт выделяется методом **лиофильной сушки** – удалением паров воды при низком давлении ниже температуры замерзания. Выход количественный.

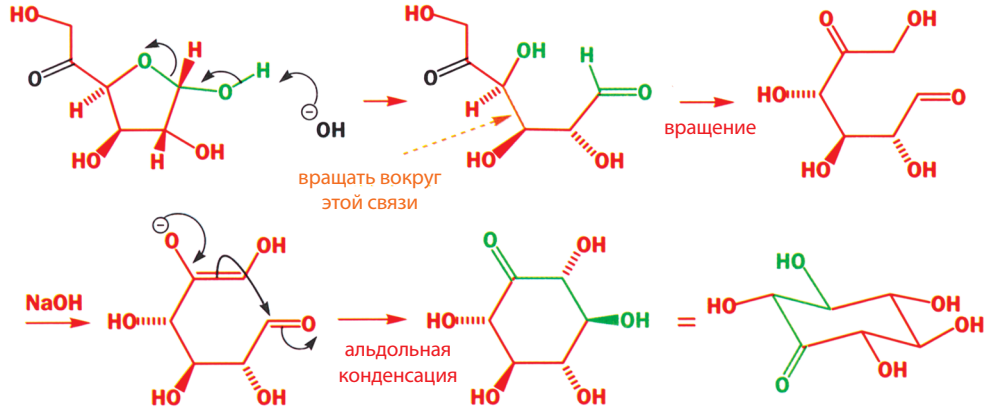


Теперь все гидроксильные группы свободны за исключением одной, которая связана в полуацеталь. Последний, естественно, находится в равновесии с открыто-цепной формой гидроксикетоальдегида. Обработка этой «кетоглюкозы» водным NaOH дает в качестве основного продукта кетон миоинозита, параллельно образуются некоторые другие диастереомеры.

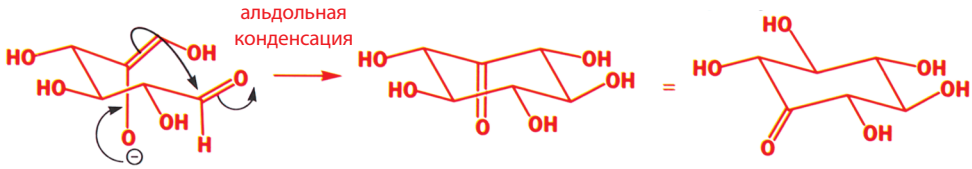


«5-кетоглюкоза» «кетомиоинозит»

Простое объяснение такой стереохимии состоит в том, что химическая реакция следует по пути биологической. Сначала полуацеталь раскрывается основанием в образованием открытого кетоальдегида. Вращение вокруг связи C–C позволяет осуществиться простой альдольной конденсации между енолятом кетона как нуклеофилом и альдегидом как электрофилом.



Енолят предпочитает атаковать альдегид по тому же пути, что и в биосинтезе, – с образованием продукта со всеми экваториальными заместителями, что показано на схеме. Расположение енолята при альдольной реакции такое же, как и при описанной выше циклизации фосфата.



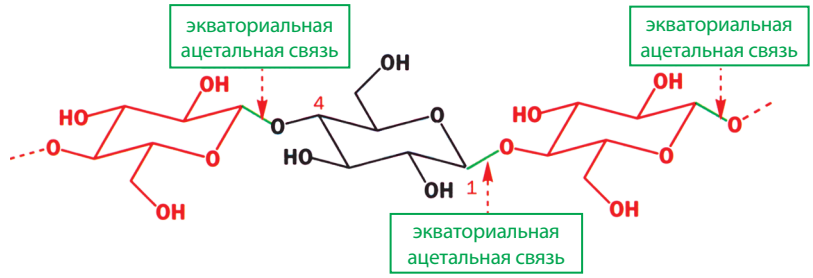
Как и во многих других примерах, благодаря увеличению скорости и идеальной стереоселективности фермент делает уже известную реакцию гораздо лучше.

Большинство моносахаридов входит в состав более сложных углеводов

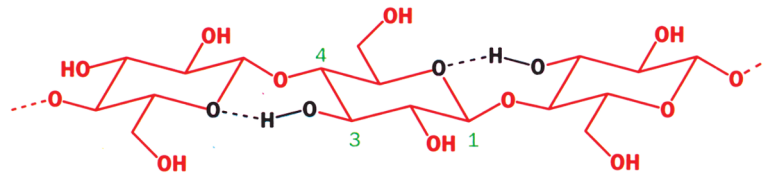
В заключение мы должны немного рассказать о веществах, получаемых при объединении сахаров. Это **полисахариды**; они имеют такое же отношение к моносахаридам, как пептиды и белки к аминокислотам. Мы уже встретили простой дисахарид – сахарозу, а сейчас познакомимся с некоторыми другими важными молекулами.

Одним из самых распространенных на Земле веществ является целлюлоза, структурный материал растений. Целлюлоза – это полимер глюкозы, который образуется просто в неимоверных количествах – 10^{15} кг в год. Каждая молекула глюкозы связана с соседней через аномерный атом углерода и атом C-4. Далее приведен основной фрагмент.

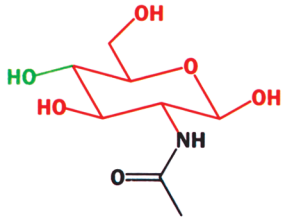
► Это действительно астрономическая величина, равная массе Деймоса, одного из спутников Марса. Луна весит 10^{22} кг.



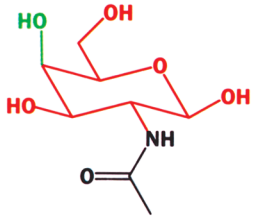
Обратите внимание на то, что все аномерные связи экваториальны. Это означает, что молекула целлюлозы в целом линейна. Она дополнительно стабилизируется за счет водородных связей между 3-ОН-группами и атомами кислорода циклов.



Этот полимер дополнительно закручен для большей жесткости. Все сказанное делает целлюлозу невосприимчивой к гидролизу. Люди не способны переваривать целлюлозу, так как у них нет соответствующих ферментов. Только жвачные, например коровы, способны переварить целлюлозу, потому что в их многокамерных желудках обитают необходимые для этого бактерии.



N-ацетилглюкозамин

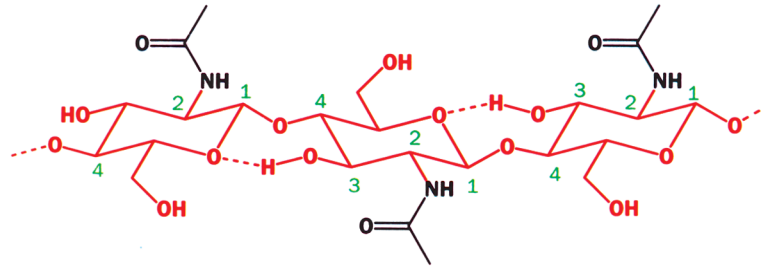


N-ацетилгалактозамин

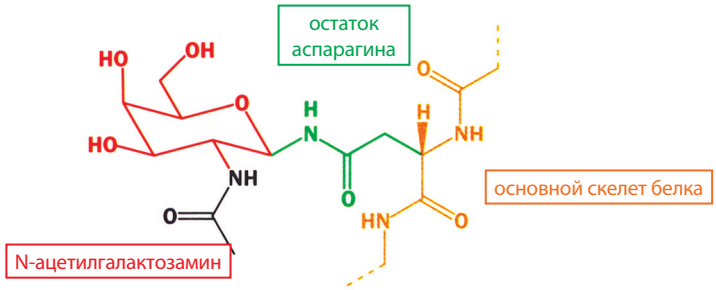
Аминосахара придают углеводам разнообразие

Для более глубокого понимания структурной химии живого необходимо иметь понятие об аминосахарах. Эти молекулы позволяют белкам и сахарам соединяться вместе, образуя структуры замечательной красоты и разнообразия. Наиболее распространенные аминосахара – N-ацетилглюкозамин и N-ацетилгалактозамин, которые отличаются только стереохимией.

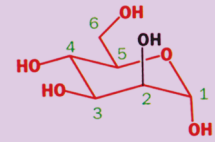
Твердый внешний скелет насекомых и ракообразных состоит из хитина – полимера, весьма похожего на целлюлозу, но полученного из ацетилглюкозамина вместо глюкозы. Он также закручивается, как и целлюлоза, и также обеспечивает твердость панцирей крабов и крыльев жуков.



Обычные клеточные мембраны не должны быть столь твердыми, поскольку они должны пропускать воду и более сложные молекулы через каналы, которые могут открываться такими веществами, как инозитфосфат. Эти мембраны содержат **гликопротеины** – белки с аминосахарами, присоединенными к ним с помощью аспарагина, серина или треонина. Присоединение осуществляется через аномерное положение, поэтому такие соединения можно назвать О- или N-гликозидами аминосахаров. Далее приведен фрагмент N-ацетилгалактозамина, присоединенного к аспарагиновому остатку по типу N-гликозида.



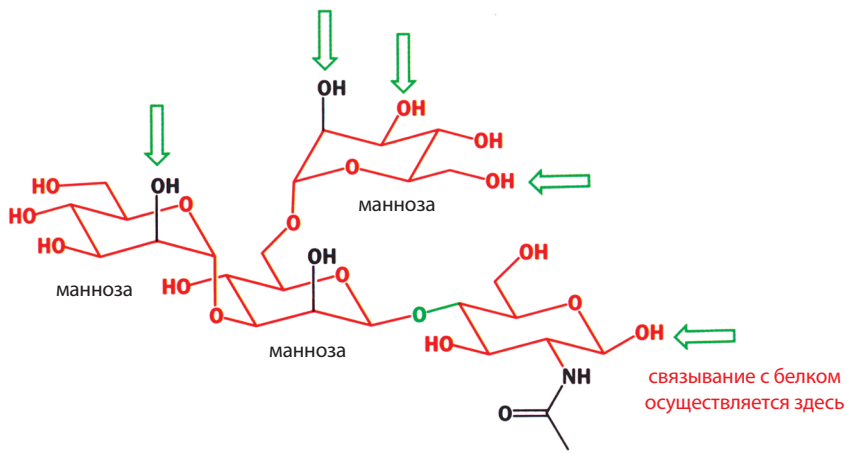
Манноза является другим диастереомером глюкозы с аксиальной группой при С-2.



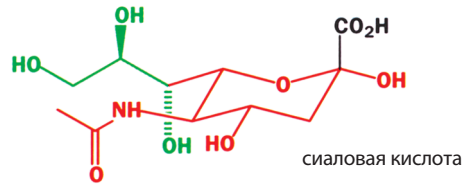
манноза – ОН-группа при С-2 аксиальна

Обычно клеточная мембрана содержит не более 10 % сахаров, но они жизненно необходимы. Поскольку сахара (N-ацетилглюкозамин и N-ацетилгалактозамин) покрыты полярными группами (гидроксильные и амидные группы), то предпочитают находиться не внутри, а снаружи мембраны – в водном межклеточном пространстве. При встрече двух клеток именно сахара первыми «видят» друг друга. Мы не вдаемся в подробности этих биологических процессов, но даже простое рассмотрение структур этих полисахаридов, «висящих» на клетках, крайне интересно. Они содержат аминосахара, в большом количестве N-ацетилглюкозамин и N-ацетилгалактозамин, а также очень много маннозы.

Кроме того, эти полисахариды обычно разветвлены у одной из манноз, которая соединяет две другие маннозы и один глюкозамин. Глюкозамин присоединен в белку через аспарагин, как в рассмотренном выше примере. Две соседние маннозы соединяются с другими сахарами в местах, показанных на схеме стрелками зеленого цвета, обеспечивая в целом сайт распознавания. Приведенная ниже структура является типичным местом разветвления.

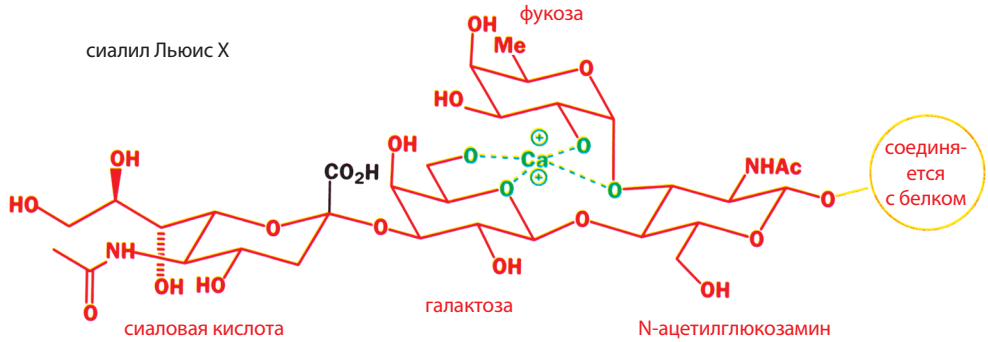


Из приведенных структур должно быть ясно, насколько разнообразны молекулы сахаров. Всего лишь из четырех моносахаридов мы построили сложную молекулу с 13 возможными местами соединения. При увеличении числа моносахаридов эти возможности становятся поистине огромными. Пока еще рано говорить о медицинских открытиях, которые следуют из таких молекул, но одно важное соединение мы должны упомянуть – **сиалил Льюис X**. Это также разветвленный тетрасахарид, но он содержит другой тип молекул – C_9-сахар с CO_2H-группой, называемый сиаловой кислотой.

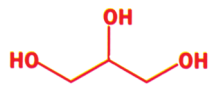


сиаловая кислота

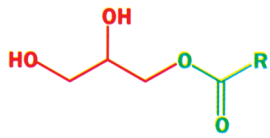
В сиаловой кислоте группа CO_2H находится при аномерном углероде. Молекула также имеет типичную N-ацетильную группу и уникальную боковую цепь (на схеме зеленого цвета) с еще тремя ОН-группами. В сиалил Льюис X сиаловая кислота находится на конце разветвленной цепи моносахаридов. Местом разветвления служит уже знакомый нам N-ацетилглюкозамин, через который молекула соединяется с гликопротеином. Оставшимися сахарами являются галактоза (диастереомер глюкозы) и фукоза (сахар, который мы еще не встречали). Фукоза часто присутствует в полисахаридах такого типа, она относится к шестиуглеродным сахарам, но не имеет первичной ОН-группы. Она похожа на галактозу с группой Me вместо CH_2OH.



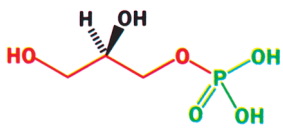
Как показано на схеме, сиалил Льюис X может образовывать устойчивые комплексы с ионами кальция, что связывают с его активностью. Он определенно вовлечен в процессы адгезии лейкоцитов к клетке, что является жизненно важным процессом в предотвращении инфекции.



глицерин



моноэфир глицерина



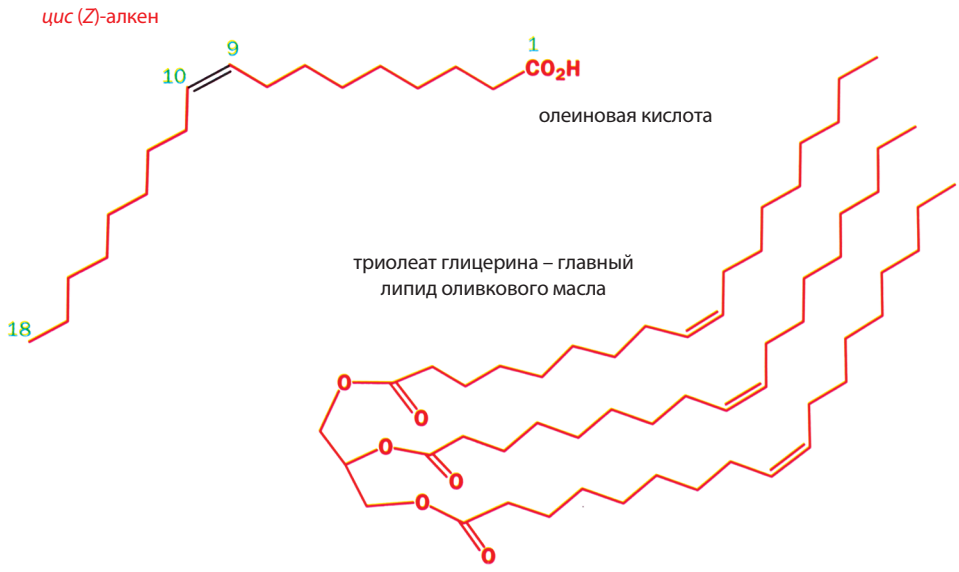
3-глицерофосфат

Липиды

Липиды (или жиры) – еще один важнейший компонент клеточных мембран. Вместе с холестерином, тоже компонентом клеточных мембран, они приобрели плохую репутацию, но на самом деле они жизненно необходимы для функционирования мембран как селективных барьеров на пути движения молекул.

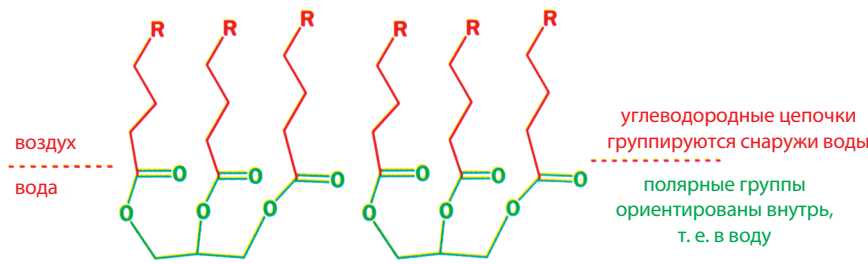
Самыми распространенными видами жиров являются сложные эфиры глицерина. Глицерин – это пропан-1,2,3-триол, стереохимия которого очень интересна. Он не хирален, так как обладает плоскостью симметрии, но обе первичные группы энантиотопны (гл. 16, т. 1). Если одну из них изменить, например этерификацией, то молекула станет хиральной. Природный глицерофосфат как раз и является таким эфиром – он действительно хирален.

Типичный пищевой липид представляет собой триэфир, образованный глицерином и олеиновой кислотой. Этот липид – главный компонент оливкового масла. Олеиновая кислота относится к мононенасыщенным жирным кислотам – она имеет одну *Z*-двойную связь в середине C_{18}-цепочки. Эта двойная связь придает молекуле заметный изгиб в середине цепи. Присутствующий в оливковом масле триэфир также изогнут.

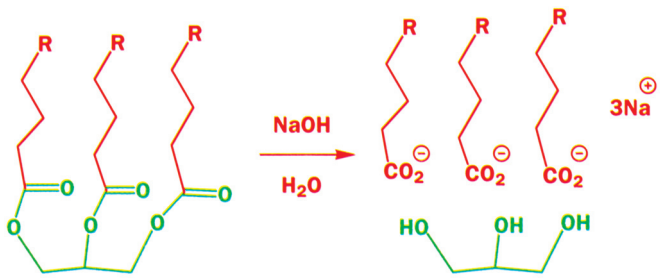


Масло и вода не смешиваются

Липид обладает примерной такой же, как и на рисунке выше, конформацией, в которой полярные эфирные группы располагаются с одной стороны, а углеводородные цепочки находятся вместе в неполярной области. Как сказано выше, вода и масло не смешиваются, но триглицериды могут образовывать в воде особые системы. Капля масла образует на поверхности воды очень тонкий слой. Это происходит потому, что эфирные группы находятся внутри воды, а углеводородные цепочки «высовываются» из воды и образуют между собой ассоциаты.

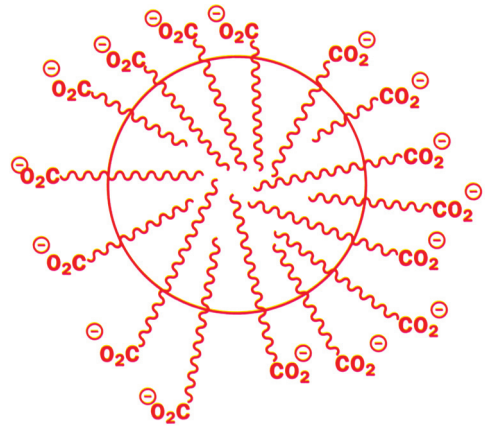


При кипячении триглицерида со щелочью сложноэфирные группы гидролизуются с образованием смеси солей карбоновых кислот и глицерина. Именно так производили мыло – жесткое с солями натрия и мягкое с солями калия.



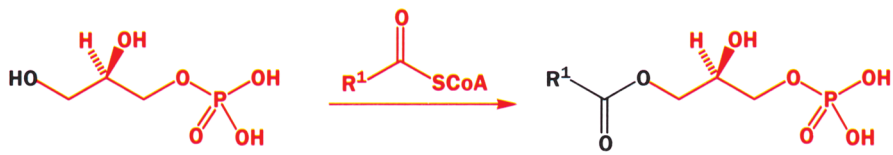
Возможно, на практикуме по коллоидной химии вы выполняли эксперимент Ленгмюра. Он заключается в измерении размера молекул с помощью растекания масла по поверхности воды в мономолекулярный слой.

При суспендировании мыла в воде по причине высокого сродства карбоксильных групп к этому растворителю образуются масляные глобулы, или **мицеллы**, в которых углеводородные цепочки ориентированы внутрь. Именно эти глобулы удаляют жирные загрязнения с вашей кожи или одежды.



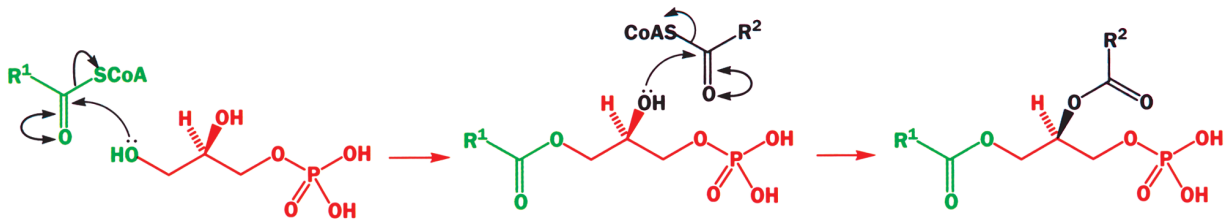
Для синтеза липидов Природа использует сложные эфиры тиолов

Отталкивание между молекулами, имеющими сродство к воде или неполярным растворителям, является основой существования мембран. Липиды в мембранах обычно состоят из фосфатов глицерина и содержат три различных боковых цепочки: одну насыщенную, одну ненасыщенную и одну очень полярную.



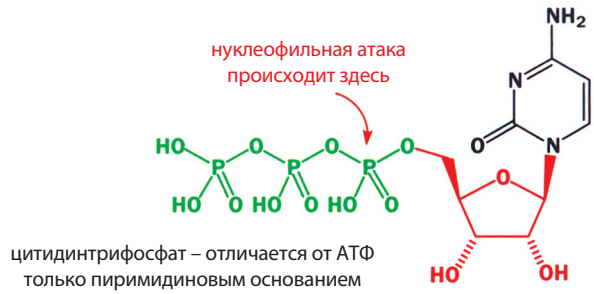
Насыщенная цепь присоединается первой к атому С-1 глицерилфосфата. Реагентом для этого превращения служит эфир тиола, так называемый ацетилкофермент А, полная структура которого приведена в гл. 50. Реакция проходит как обычная нуклеофильная атака по карбонильной группе эфира тиола с последующей потерей лучшей уходящей группы – тиолят-аниона. Далее процесс повторяется – вторая ОН-группа ацилируется по тому же механизму ненасыщенной кислотой, например олеиновой.

▪ Мы обсуждали ацилирование тиоэфиров в лабораторной версии этой реакции в гл. 27 (т. 2).

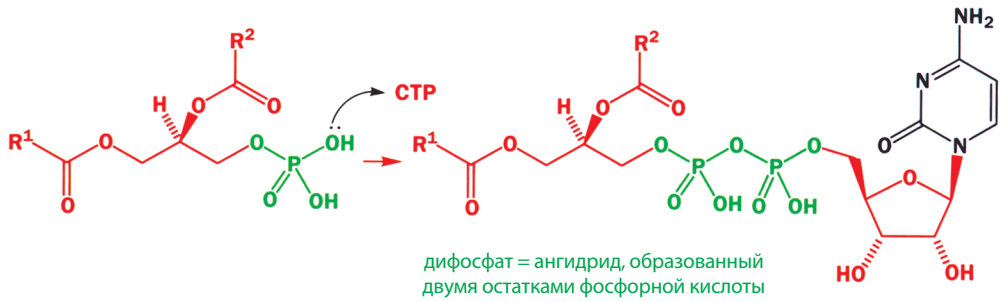


Третье ацилирование требует участия фосфата как ацилирующего агента, при этом вводится полярная спиртовая группа в виде своего фосфата. Реакция проходит с активацией фосфата в виде дифосфата (пирофосфата). Дифосфаты

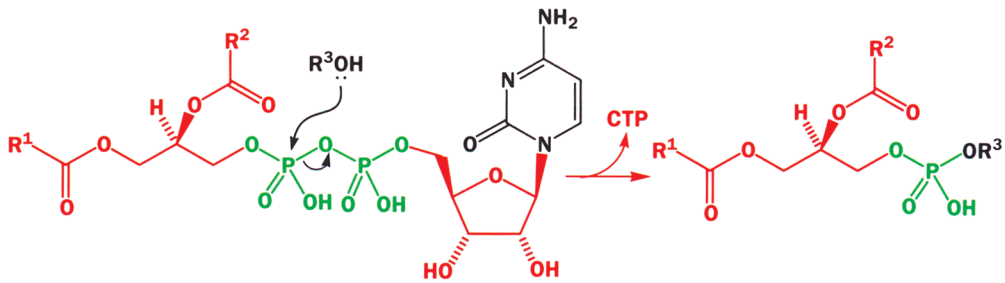
представляют собой ангидриды кислот, поэтому они относятся к активным ацилирующим реагентам. Первой стадией является реакция с цитидинтрифосфатом (CTP), который производит ту же работу, что и АТФ.



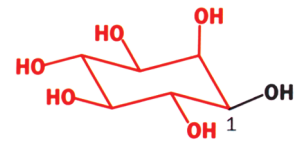
Нуклеофильная атака фосфатом глицерида по указанному на схеме положению CTP приводит к образованию дифосфата, необходимого для стадии ацилирования.

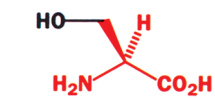


Ангидрид далее атакуется спиртом, действующим как нуклеофил. Атака происходит селективно по электрофильному фосфорному центру, дальнему от нуклеотида. Это замечательный пример региоселективности, которая, очевидно, контролируется ферментом.

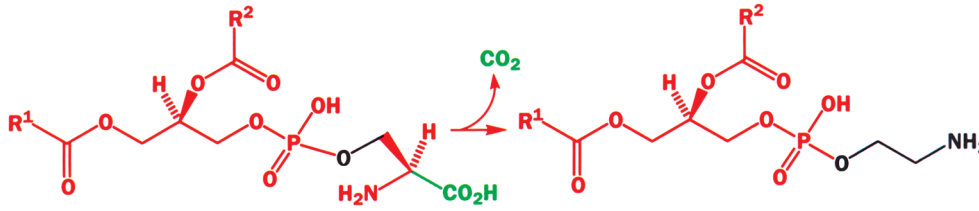


Введенная третья боковая цепочка существенно отличается от двух первых – это диэфир фосфорной кислоты. Фрагментом спирта может быть инозит, связанный через группу OH у атома C-1, или аминокислота серин, присоединенная своей спиртовой группой.


инозит

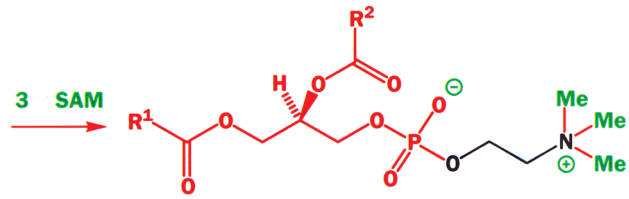

аминокислота серин (Ser)

Образующее из серина соединение крайне важно, так как может быть превращено в особые фосфолипиды. Декарбоксилирование, протекающее с участием кофермента (см. механизм в гл. 51), приводит к очень простой молекуле – фосфатидилэтаноламину.



фосфатидилсерин фосфатидилэтаноламин

На конечной стадии происходит тройное метилирование атома азота с помощью SAM (см. с. 556) с образованием фосфатидилхолина.



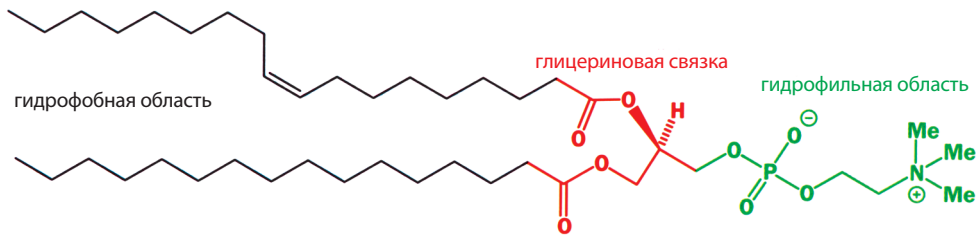
фосфатидилхолин

► Холин – это тетраалкиламмониевая соль, чрезвычайно важная в биологии.

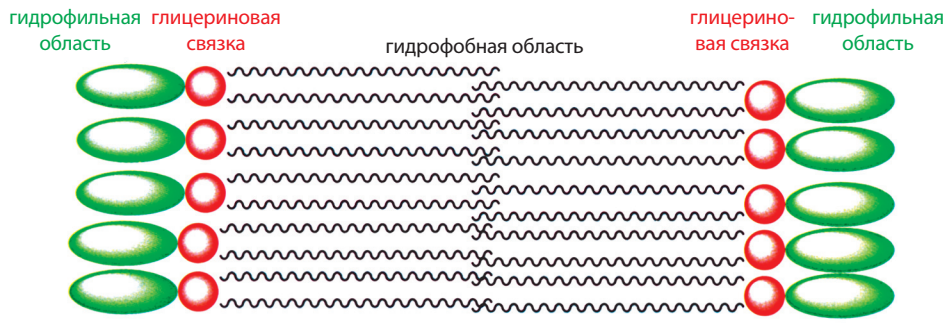
холин

Фосфолипиды спонтанно образуют мембраны

Холиновый конец молекулы фосфатидилхолина очень полярен. Фосфатидилхолин принимает такую форму, при которой неполярные цепочки (R^1 и R^2) находятся рядом. Очевидно, что эта молекула идеально подходит на роль структурной единицы мембран.



Мы уже видели, как масла типа триолеата глицерина образуют тонкие пленки на поверхности воды, в то время как мыла, полученные гидролизом глицеридов, образуют мицеллы. Фосфатидилхолин способен давать третий тип систем – в воде он спонтанно образует мембраны. Гидрофобные углеводородные цепочки группируются вместе внутри мембраны, а гидрофильные остатки холина формируют внешнюю ее часть.



Это всего лишь небольшая часть мембраны. Такие мембраны называют **липидными бислоями**, так как два ряда молекул соединяются вместе, образуя два слоя вплотную друг к другу. Заряженная гидрофильная внешняя область

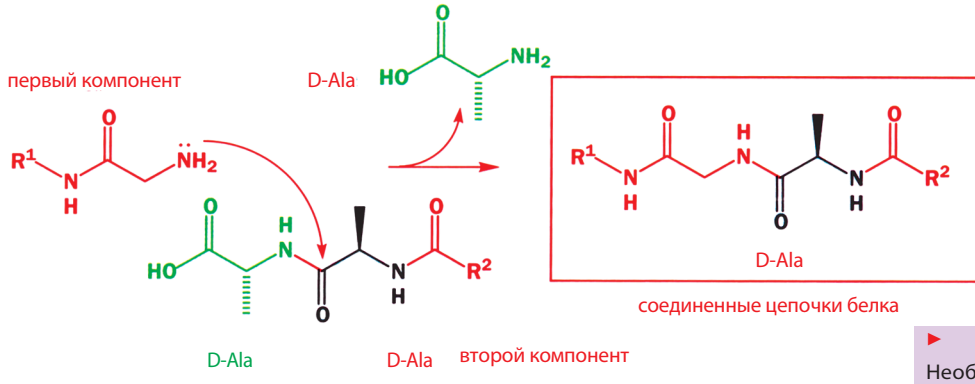
мембраны сольватирована молекулами воды. Гидрофобные углеводородные цепочки выталкиваются водой, но притягиваются друг к другу слабыми ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями.

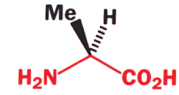
Полный анализ реальных клеточных мембран показывает химическую неоднородность этих тонких листов, составленных из липидных бислоев с проникающими в них гликопротеинами. Последние содержат аминосахара, которые мы рассматривали ранее. Количество каждого компонента варьируется, но обычный состав фосфолипид гликопротеин = 50 : 50, при этом последний содержит около 10 % остатков сахаров. Главная роль фосфолипидов состоит в создании барьера на пути молекул в клетку или из нее, в то время как гликопротеины участвуют в распознавании и транспорте.

Бактерии и человек имеют несколько различающуюся химию

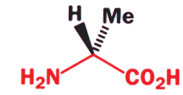
Мы много раз подчеркивали, что все живые организмы имеют одинаковую химию. Действительно, с точки зрения биохимии не существует необходимости разделения живых организмов на млекопитающие, растения и т. п. Есть только одно важное разделение – на **прокариоты** и **эукариоты**. Прокариоты, к которым относятся бактерии, исторически образовались первыми, они обладают простыми клетками без ядер. Эукариоты, в число которых входят млекопитающие, растения и все другие многоклеточные создания, появились позднее. Они имеют более сложные клетки с ядрами, но несмотря на это многие аспекты биохимии остаются одинаковыми для этих двух типов.

Когда химик, работающий в области медицинской химии, ищет пути для атаки на бактерию, он старается найти такой путь, при котором нарушается химия именно прокариотов, а не человека. Наиболее известным из этих подходов является прерывание постоения бактеральных клеточных стенок, которые содержат «неприродные» (*R*) (или D)-аминокислоты. Стенки клеток бактерий состоят из гликопептидов необычного вида. Полисахаридные цепочки связаны с короткими пептидами, содержащими (*R*)-аланин (D-Ala). Перед их соединением один из компонентов имеет на конце молекулу глицина, а второй – фрагмент D-Ala–D-Ala. На последней стадии синтеза клеточной стенки глицин атакует фрагмент D-Ala–D-Ala с образованием новой пептидной связи и замещением одного из остатков D-Ala.





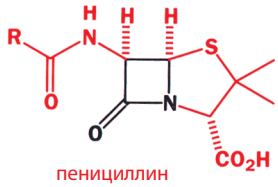
(*S*)-Ala из обычных белков



(*R*)-Ala из клеточных стенок бактерий

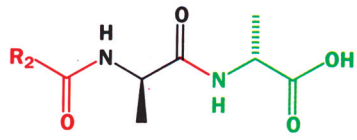
Знаменитой молекулой, нарушающей биосинтез клеточных стенок бактерий, является пенициллин, хотя это его свойство и не было известно при его открытии. Теперь мы знаем, как работает пенициллин. Он очень специфическим образом ингибирует фермент, катализирующий перенос D-Ala. Сначала пенициллин специфически связывается с ферментом. Это означает, что он

► Необходимость использования бактериями этих «неприродных» D-аминоксилот в своих клеточных стенках заключается в защите бактерий от ферментов животных и растений. Последние, как известно, не способны расщеплять белки, содержащие D-аминоксилоты.

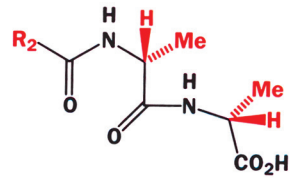


пенициллин
β-лактам показан черным цветом

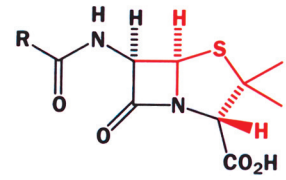
должен быть похож на природный субстрат. Затем пенициллин реагирует с ферментом и инактивирует его с помощью блокирования жизненно важной OH-группы, находящейся в активном центре. Если мы заметим пептидную природу пенициллина и сравним его с D-Ala–D-Ala, то структурная аналогия становится ясной.



ацил-D-Ala–D-Ala, перерисованный «задом наперед» и «вверх ногами»

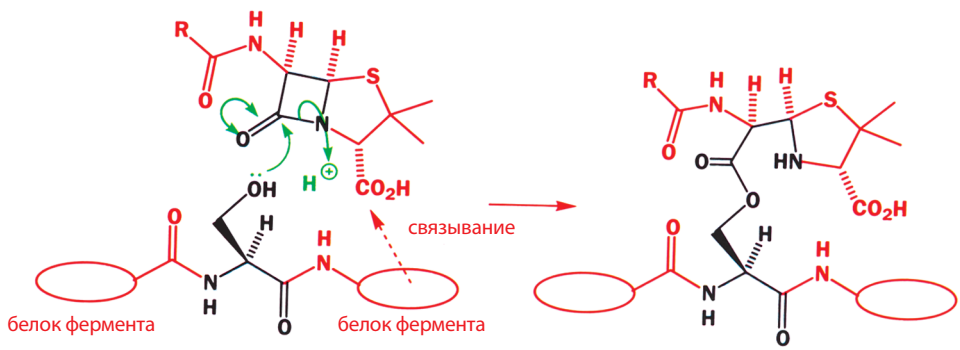


ацил-D-Ala–D-Ala, перерисованный по форме пенициллина



пептидная часть пенициллина

Пенициллин имитирует D-Ala, связывается с активным центром фермента, заставляя OH-группу серинового остатка атаковать напряженный, а потому и реакционноспособный β-лактамный цикл. Та же самая OH-группа того же серинового остатка в обычных условиях является катализатором расщепления фрагмента D-Ala–D-Ala для построения клеточных стенок бактерий. Реакция с пенициллином «защищает» этот серин и необратимо ингибирует фермент. Построение клеточной стенки бактерии не может быть завершено, поэтому бактерия погибает, разрываемая своим собственным внутренним давлением. Пенициллин не убивает бактерии, клеточные стенки которых уже построены, но он предотвращает образование новых бактерий.



остаток серина в активном центре

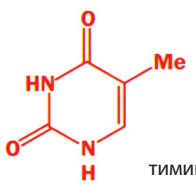
активный центр блокирован ковалентно связанной молекулой пенициллина

► Одним из последних соединений, применяющихся против бактерий, устойчивых к пенициллину, является ванкомицин. Ванкомицин работает путем связывания последовательности D-Ala–D-Ala в клеточных стенках бактерий.

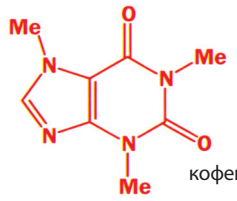
На многих примерах, приведенных в этой главе, вы могли убедиться в важности понимания и химии, и биохимии живых существ. На границе химии и биологии находятся самые важные достижения медицины.

Задачи

1. Как вы считаете, являются ли тимин и кофеин ароматическими соединениями? Поясните свой ответ.

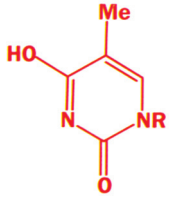


тимин

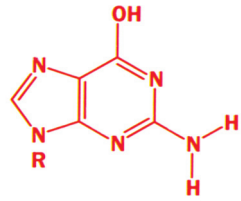


кофеин

2. Важен способ изображения таутомерных форм пуриновых и пиримидиновых оснований. Правильные пары даны в тексте этой главы. Какие альтернативные пары могли бы существовать для указанных (минорных) таутомеров тимина и гуанина? Объясните, почему предпочтительны именно основные таутомеры (при необходимости обратитесь к гл. 43).

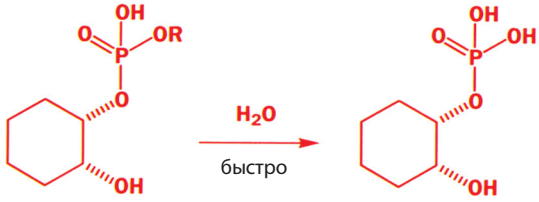


таутомер тимина



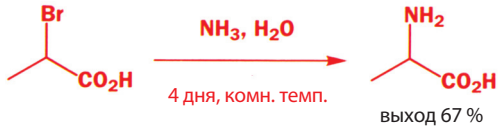
таутомер гуанина

3. Обычно при нейтральном pH диалкилфосфаты гидролизуются медленно, но приведенная молекула гидролизуется гораздо быстрее. Каков механизм реакции, и в чем злесь может быть связь с химией РНК?



Повторение гл. 41. Эта реакция является примером общего основного катализа. Объясните, почему.

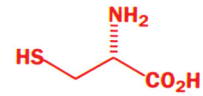
4. Обычно первичные амины не получаются при реакциях замещения галогенидов с аммиаком. Почему? Природные аминокислоты можно получить таким способом с очень хорошими выходами, например:



выход 67 %

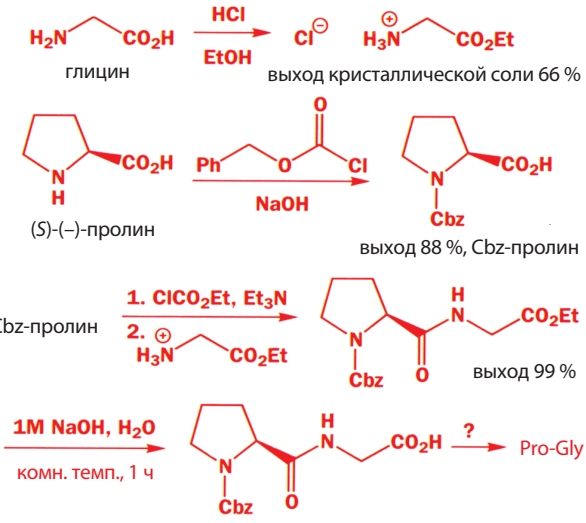
Почему эта реакция идет? Опишите состояние реагентов и продуктов в условиях реакции. Что является продуктом и чем он отличается от природных аминокислот?

5. Волосы людей служат хорошим источником цистина, дисульфидного димера цистеина. Волосы кипятят с водными растворами HCl и HCO_2H в течение дня, затем раствор концентрируют и добавляют большое количество ацетата натрия. Примерно 5 % процентов от массы волос кристаллизуется в виде чистого цистина, $[\alpha]_D = -216$. Как происходит этот процесс? Почему в волосах такое большое содержание цистина? Почему при этом не выделяется цистеин? Какова стереохимия цистина? Правильно изобразите стереохимию цистина. Как бы вы превратили цистин в цистеин?

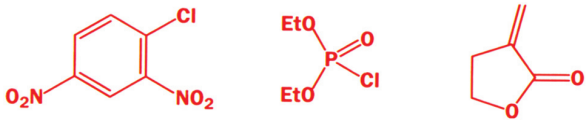


(*S*)-цистеин

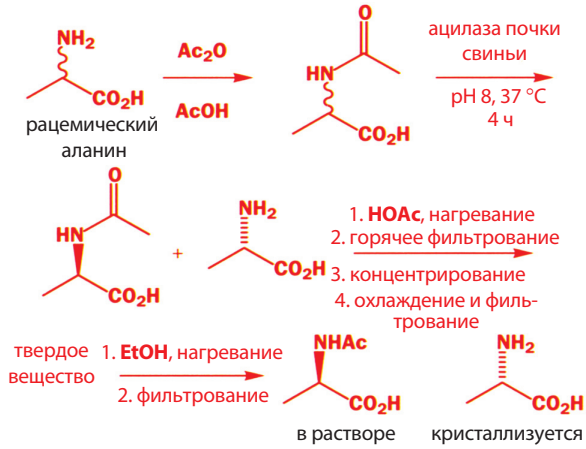
6. Простой способ получения дипептида показан на схеме. Объясните применяемые реакции, напишите механизмы интересных стадий. Какие стадии относятся к защите, активации, сочетанию и снятию защиты? Объясните значение используемых защитных групп и природу активации. Почему на стадии сочетания глицин вводится в виде гидрохлорида? Какой реагент (реагенты) вы бы использовали на последней стадии снятия защиты?



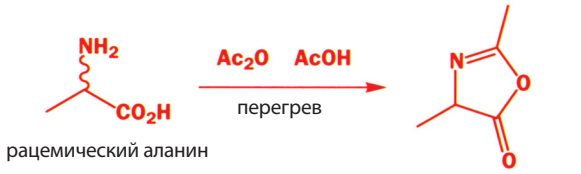
7. Предложите схему, по которой глутатион обезвреживает приведенные ниже опасные соединения в живых организмах. Почему они все же токсичны, несмотря на такую защиту?



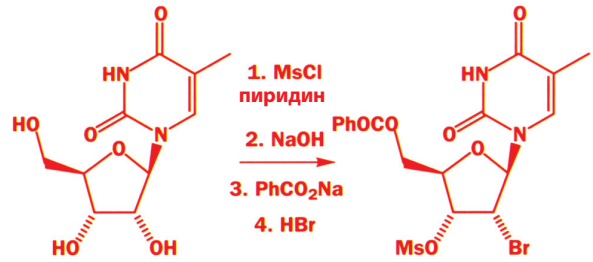
8. Аланин может быть расщеплен на энантиомеры следующим методом с использованием ацилазы почки свиньи. Напишите механизм стадии ацилирования. Какой из изомеров аланина ацилируется быстрее? Какой из изомерных амидов гидролизуется быстрее в реакции, катализируемой ферментом? Почему на стадии разделения реакционную смесь нагревают и что отфильтровывают? Как происходит выделение свободного аланина при растворении в спирте?



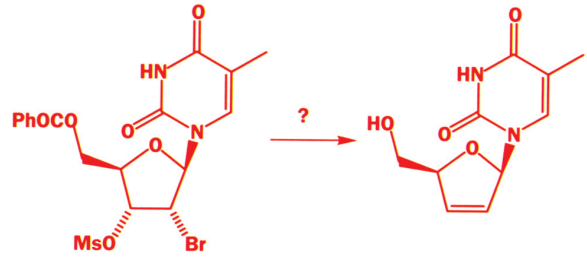
Если ацилирование проводится неаккуратно, например если нагревание слишком долгое или слишком сильное, то образуется побочный продукт, который не гидролизуется ферментом. Как это происходит?



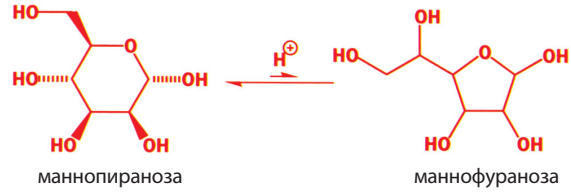
9. В патенте описан приведенный метод получения препарата d4T против СПИДа. Первая стадия состоит в дифференцированном превращении трех гидроксильных групп 5-метилуридина. Объясните эти реакции, особенно стереохимию положения, в котором находится атом брома.



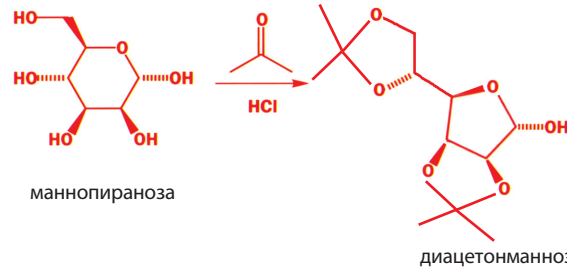
Предложите, как можно было бы закончить синтез.



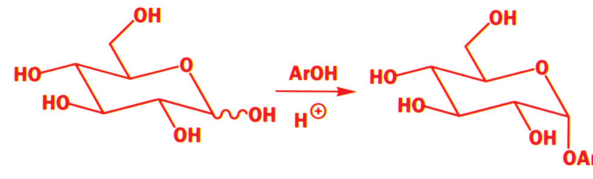
10. Обычно манноза существует в указанной пиранозной форме, которая находится в равновесии с фуранозной формой. Какова конформация пиранозы и стереохимия фуранозы? Какие другие стереохимические изменения протекают быстрее, чем эта изомеризация?



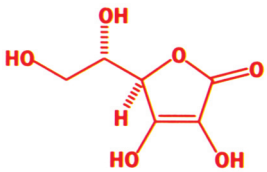
Обработка маннозы ацетоном в присутствии HCl приводит к показанному ацеталю. Объясните наблюдаемую селективность.



11. Как из фенолов в Природе и в лаборатории образуются гликозиды? Почему стереохимия приведенного ниже гликозида не связана со стереохимией исходного сахара?



12. Нарисуйте кетонную и енольную форму аскорбиновой кислоты (витамина C). Почему наиболее стабильна показанная на схеме форма?



акорбиновая кислота, восстановленная форма витамина C

13. Каустическая сода (NaOH) использовалась для очистки печей и удаления застарелых пятен. Многие моющие средства с забавными названиями до сих пор содержат NaOH. Даже концентрированный раствор соды (Na_2CO_3) может быть использован для очистки. Как работают эти препараты? Почему NaOH опасен для людей, особенно при попадании в глаза?

14. Стенки клеток бактерий содержат неприродную аминокислоту D-аланин. Как приготовить образец D-аланина? (*Подсказка.* Всех бактерий не хватит для его получения в широких масштабах, но решили ли вы задачу 8?)

50 Механизмы биологических реакций

Возвращаясь к прочитанному

- **Кислотность и основность (гл. 8)**
- **Химия карбонильных соединений (гл.12 и 14)**
- **Стереохимия (гл. 16)**
- **Конформационный анализ и элиминирование (гл. 18 и 19)**
- **Химия енолятов и синтез (гл. 24 и 30)**
- **Перициклические реакции (гл. 35 и 36)**
- **Определение механизмов реакций (гл.13 и 41)**
- **Гетероциклы (гл. 42 и 44)**
- **Асимметрический синтез (гл. 45)**
- **Химия серы (гл. 46)**
- **Химия живого (гл. 49)**

Обсуждаемые проблемы

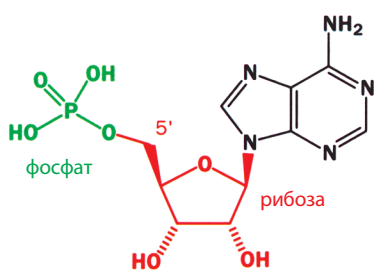
- **Как Природа с помощью обычных механизмов органических реакций делает небольшие молекулы**
- **Ферменты – это природные катализаторы, ускоряющие реакции в 10^6 и более раз**
- **Коферменты и витамины – природные аналоги обычных органических реагентов**
- **Восстановление с помощью НАДН**
- **Восстановительное аминирование, дезаминирование и декарбоксилирование с помощью пиридоксаля**
- **Химия енолятов для енаминов лизина, кофермента А и фосфоенолпирувата**
- **Умполунг в случае тиамина – пример d1-реагента**
- **Карбоксилирование с помощью биотина**
- **Окисление с помощью ФАД**
- **Как Природа производит ароматические аминокислоты**

Заглядывая вперед

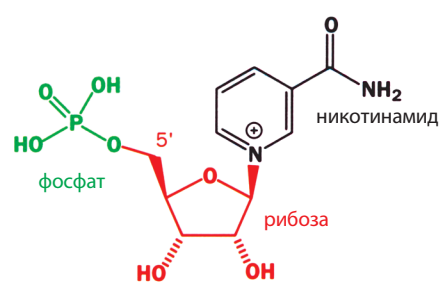
- **Природные соединения (гл. 51)**

Природные аналоги $NaBH_4$ являются нуклеотидами: НАДН или НАДФН

В гл. 49 мы обсуждали структуру нуклеотидов и их роль в качестве кодонов в синтезе белков. Теперь мы рассмотрим, как Природа использует различные нуклеотиды в качестве реагентов. Ниже приведена структура уже известного вам АМФ, а рядом – новый для вас пиридиновый нуклеотид.

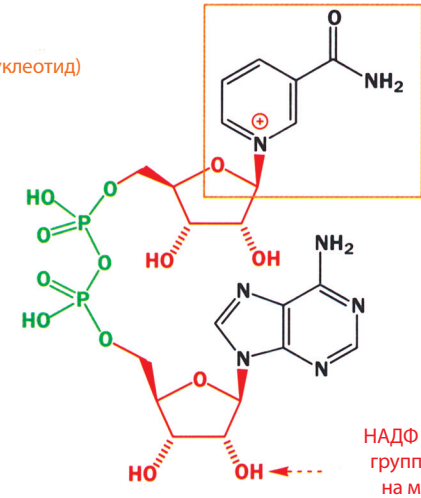


АМФ – аденинуклеотид

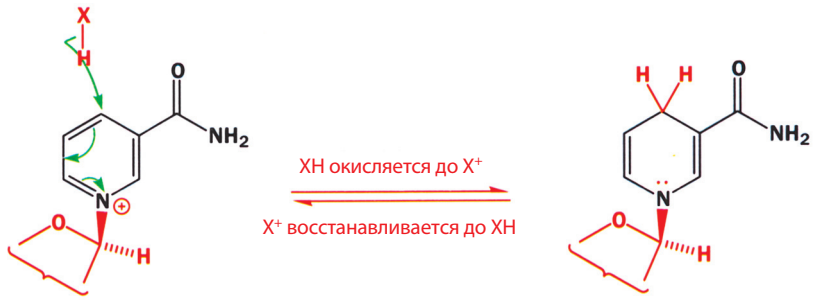


никотинамиднуклеотид

Два этих мононуклеотида могут быть объединены вместе с помощью дифосфатной связи с образованием динуклеотида. Обратите внимание, что дифосфатная связь здесь имеет другую природу, нежели в нуклеиновых кислотах. Там нуклеотидные остатки были связаны через 3′-и 5′-положения. Здесь же дифосфатный фрагмент связывает два 5′-положения.



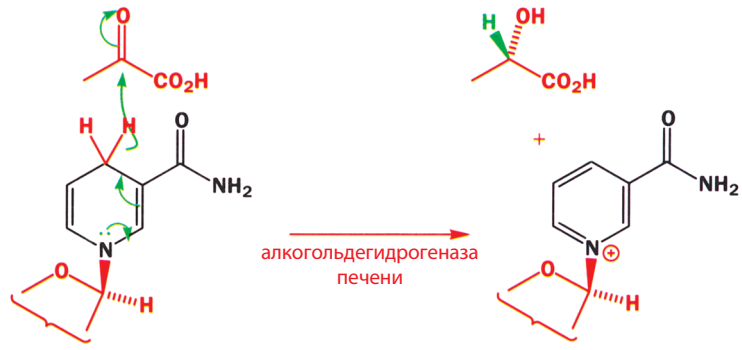
Обратите также внимание на положительно заряженный атом азота в пиридиновом кольце. Именно эта часть молекулы играет главную роль в механизме действия НАД, поэтому далее для простоты мы будем изображать только ее. Это соединение, называемое **никотинамидадениндинуклеотид (НАД$^+$)**, является одним из важнейших природных окислителей. В некоторых реакциях используется НАДФ$^+$ (НикотинамидАденинДинуклеотидФосфат), но так как два этих реагента различаются только дополнительной фосфатной группой в НАДФ$^+$, то одинаковые части обеих молекул выполняют одинаковые функции. Как НАД$^+$, так и НАДФ$^+$ действуют путем акцептирования атома водорода и электронной пары (т. е. гидрид-иона) от другого соединения. Восстановленные формы обоих реагентов обозначают как НАДН и НАДФН.



НАД$^+$ – природный окислитель НАДН – природный восстановитель

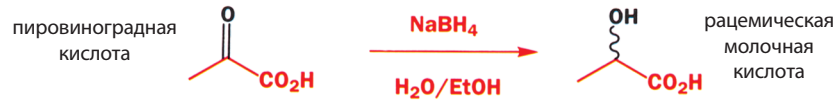
Восстановление НАД$^+$ (а также НАДФ$^+$) является обратимым, поэтому НАДН может работать как восстановитель. Рассмотрим пример одной из таких реакций – восстановление кетона. В качестве кетона будем использовать пировиноградную кислоту, восстановленной формой, соответственно, будет молочная кислота. Оба этих соединения относятся к важнейшим метаболитам. Сама реакция катализируется ферментом алкогольдегидрогеназой печени.

► Названия ферментов обычно выбирают, исходя из их функций и места их происхождения, добавляя окончание «-аза». Поэтому **дегидрогеназа** – это фермент оксидоредуктаза, который удаляет (или присоединяет) атом водорода.

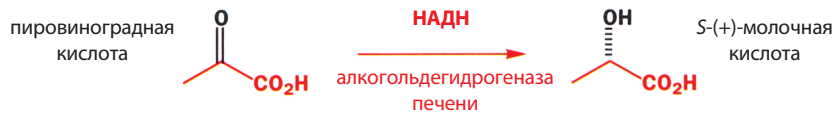


НАДН – природный восстановитель НАД$^+$ – природный окислитель

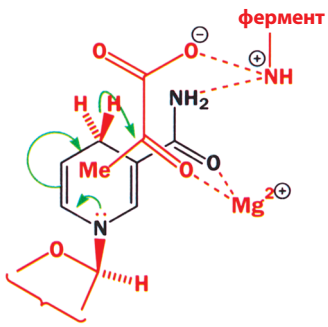
Подобную реакцию можно провести в лаборатории с использованием $NaBH_4$ в качестве восстановителя. Но принципиальное различие между этими реакциями заключается в том, что продукт взаимодействия с $NaBH_4$ *должен быть* **рацемическим**, поскольку в этой реакции не использовались хиральные субстраты, реагенты или растворители.



А вот продукт ферментативной реакции является оптически активным. Две стороны карбонильной группы пировиноградной кислоты энантиотопны, поэтому если реакция происходит строго с одной из сторон, то продуктом будет единственный энантиомер молочной кислоты.



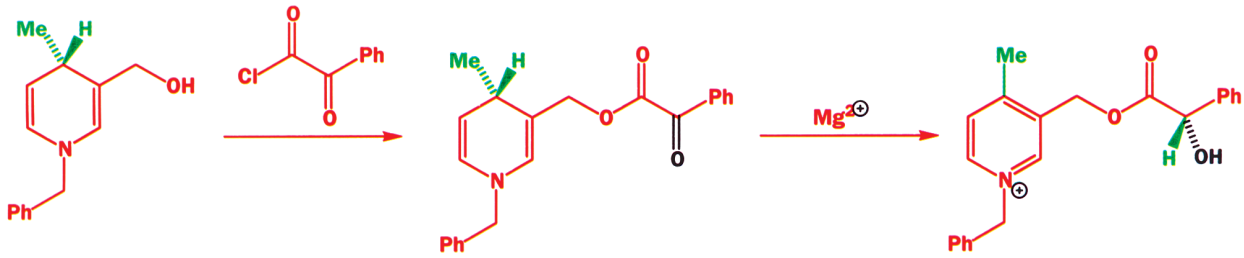
Как фермент, так и реагент НАДН присутствуют в виде единственных энантиомеров, причем в ходе реакции происходит их связывание. Фермент связывается с субстратом (пировиноградная кислота) и с реагентом (НАДН) таким образом, что перенос гидрид-аниона происходит только к одной из энантиотопных сторон карбонильной группы. При физиологических значениях pH пировиноградная кислота существует в виде аниона пирувата, поэтому должна располагаться вблизи положительно заряженной аминогруппы остатка лизина, который присутствует в ферменте. Этот же остаток связывается с амидным фрагментом НАДН. Катион магния(II), присутствующий в ферменте, связывается как с карбонильной группой того же амидного фрагмента, так и с кетогруппой пируват-аниона. Если эта модель правильна, то только верхний атом водорода диастереотопной CH_2-группы НАДН способен переноситься к пируват-аниону. Такой механизм был подтвержден экспериментами с дейтериевыми метками.



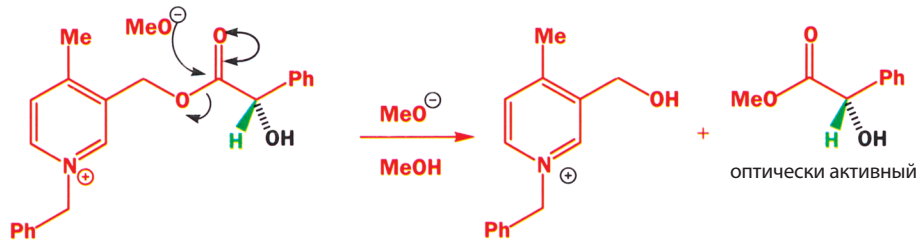
Дополнительное доказательство справедливости такого объяснения появляется при использовании более простой модельной восстанавливающей системы. В показанном дигидропиридине первичная спиртовая группа заменяет амидную группу НАДН, а бензильная группа – остаток нуклеотида. При взаимодействии с хлорангидридом кетокислоты образуется устойчивый сложный эфир. При обработке этого кетоэфира ионами Mg(II) происходит внутримолекулярное стереоспецифичное

▪ Если вы не уверены в своих знаниях энантиоселективных реакций, например, не можете понять, почему восстановление $NaBH_4$ должно приводить к рацемату, внимательно перечитайте гл. 45. Если возникнут трудности с пониманием и использованием терминов «энантиотопный» и «прохиральный», обратитесь к гл. 32 и 34 (т. 2). Если же вы испытываете затруднения с определением «энантиомер», то вам необходимо заново изучить гл. 16 (т. 1) .

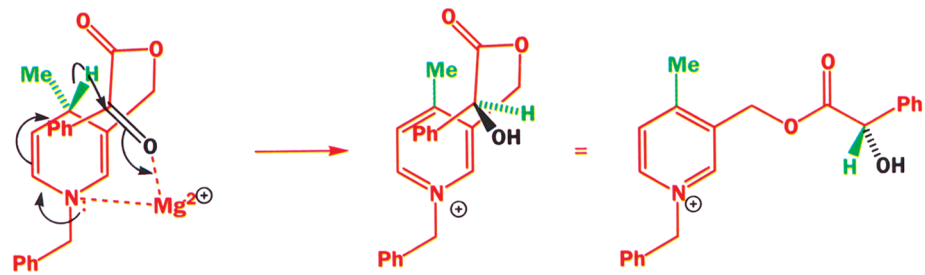
восстановление кетогруппы. Гидрид-ион переносится от стереогенного центра, который в данной модели заменяет диастереотопную CH_2-группу НАДН.



При обработке полученного сложного эфира метоксид-анионом происходит переэтерификация с образованием оптически активного гидроксиэфира.



Особенности этой реакции, в частности роль иона Mg(II), позволяют говорить о ней, как о хорошей модели работы фермента. Возможное переходное состояние этой реакции должно быть очень похожим на переходное состояние процесса с участием НАДН.

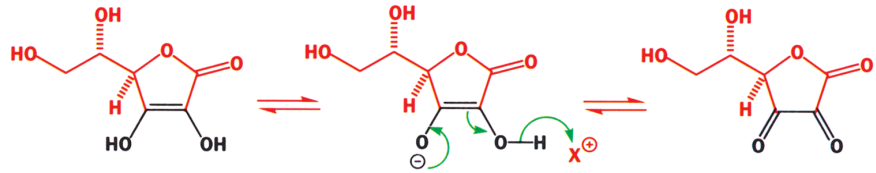


Многие реакции в природе используют НАДН как восстановитель и $НАД^+$ как окислитель. Три молекулы $НАД^+$ участвуют в цикле лимонной кислоты (см. схему на с. 615). Одним из примеров такого окисления может служить простое превращение вторичного спирта (малат-анион) в кетон (оксалоацетат-анион).

► Две другие реакции являются более сложными, мы познакомимся с ними при рассмотрении роли ацетилкофермента А при образовании связи С–С.

► Аскорбиновую кислоту часто называют антиоксидантом, а не восстановителем, хотя с точки зрения механизма эти понятия равнозначны.

К другим природным восстановителям относятся ФАД (ФлавинАденинДинуклеотид) и липоевая кислота, с которыми мы познакомимся при изучении химии тиамина, а также аскорбиновая кислота (витамин С), уже известная нам из гл. 49. Аскорбиновая кислота образует устойчивый енолят-анион, который может отдавать гидрид-анион подходящему окислителю.



аскорбиновая кислота – восстановленная форма витамина С

окисленная форма витамина С

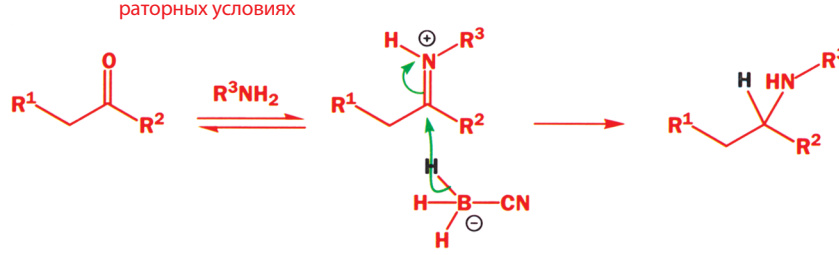
В данном механизме X+ представляет собой окислитель – например, опасный для организма пероксид или Fe(III), который необходимо восстановить до Fe(II). Последний процесс является частью реакционного цикла многих железозависимых ферментов.

■ Восстановительное аминирование рассматривалось подробно в гл. 14 (т. 1).

Восстановительное аминирование в природе

Одним из лучших лабораторных методов синтеза аминов является **восстановительное аминирование**. В этом процессе имин, полученный из карбонильного соединения и амина, восстанавливается до насыщенного амина. Обычно в качестве восстановителя в данной реакции используется $NaCNBH_3$ в присутствии кислотного катализатора.

Восстановительное аминирование в лабораторных условиях



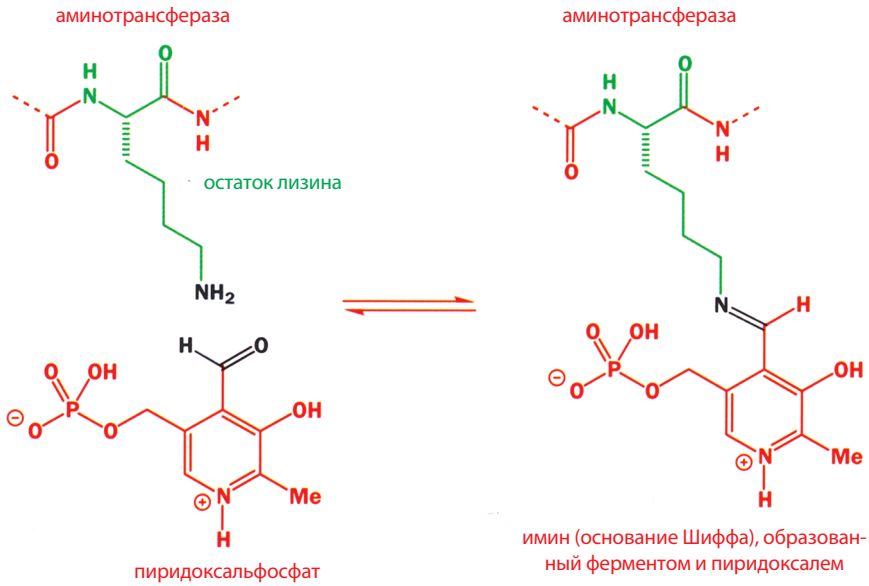
Такая реакция, естественно, приводит к рацемическим аминам. Природа превратила эту простую реакцию в один из наиболее замечательных по своей простоте и красоте стереоспецифичных и обратимых процессов. Реагентами для этого процесса является пара замещенных пиридинов – **пиридоксамин** и **пиридоксаль**.

пиридоксаминфосфат

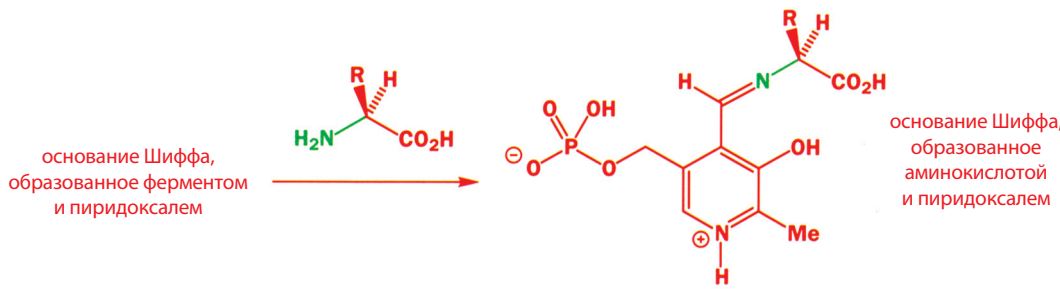
пиридоксальфосфат

Легко видеть, что пиридоксамин представляет собой продукт восстановительного аминирования пиридоксаля аммиаком. В природе, однако, реакция протекает сложнее. Вместо простого восстановительного аминирования аммиаком Природа использует перенос аминогруппы, поэтому семейство ферментов, осуществляющих такие процессы, получило название **аминотрансферазы**.

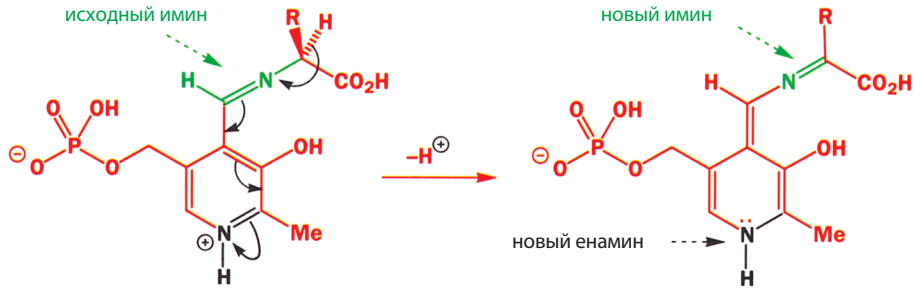
Пиридоксаль относится к коферментам. Он располагается вблизи остатка лизина, входящего в состав фермента. Лизин обладает боковой цепью из четырех CH_2-групп с первичной аминогруппой (NH_2) на конце. Именно эта концевая группа образует с пиридоксалем имин, который биохимики называют «основанием Шиффа». Имин – подходящая для этой реакции функциональная группа, так как образование имина легко обратимо.



Когда происходит восстановительное аминирование или обратная ему реакция, пиридоксаль переносится от лизина к субстрату с образованием нового имина. Наиболее важными субстратами для прямой реакции являются α-аминокислоты, для обратной – α-кетокислоты.



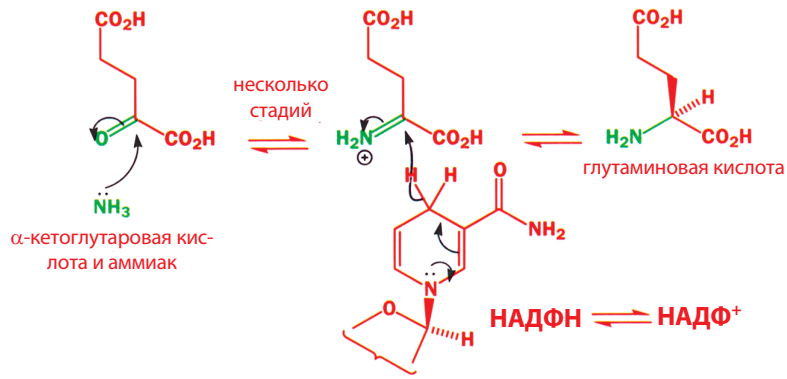
Далее начинается восхитительная по своей простоте химия. Используя протонированный атом азота в качестве акцептора электронов, молекула перераспределяет электроны, как показано на схеме. В результате этого теряется α-протон аминокислоты, образуется новый имин в верхней части молекулы и енамин в пиридиновом кольце.



Далее электроны возвращаются через пиридиновое кольцо и принимаются протоном в верхней части молекулы. В принципе этот протон может вернуться в свое исходное положение, что приводит к исходной структуре. Более продуктивным является путь, в котором этот протон связывается с другим атомом углерода иминной системы. Гидролиз такого имина приводит к высвобождению пиридоксамина и кетокислоты. С помощью этой реакции, катализируемой аминотрансферазами, все природные α-аминокислоты связаны с эквивалентными α-кетокислотами.

Обратная реакция стереоспецифично превращает α-кетокислоты в α-аминокислоты. Фактически данный цикл состоит из реакций, в которых одна аминокислота превращается в эквивалентную кетокислоту, в то время как другая кетокислота – в соответствующую аминокислоту. Это пример настоящего переаминирования.

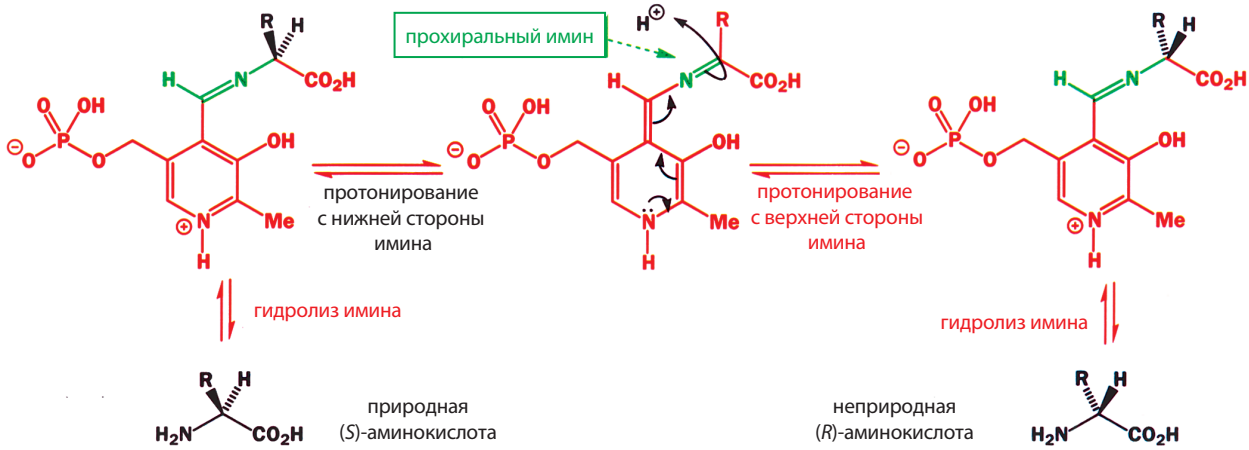
Как известно, аминокислоты активно используются организмом, например, для синтеза белков. Поэтому для поддержания жизненных циклов требуется источник аммиака. Ключевой аминокислотой в данной цепочке является глутаминовая кислота. Она синтезируется в организмах по реакции настоящего восстановительного аминирования α-кетоглутаровой кислоты аммиаком.



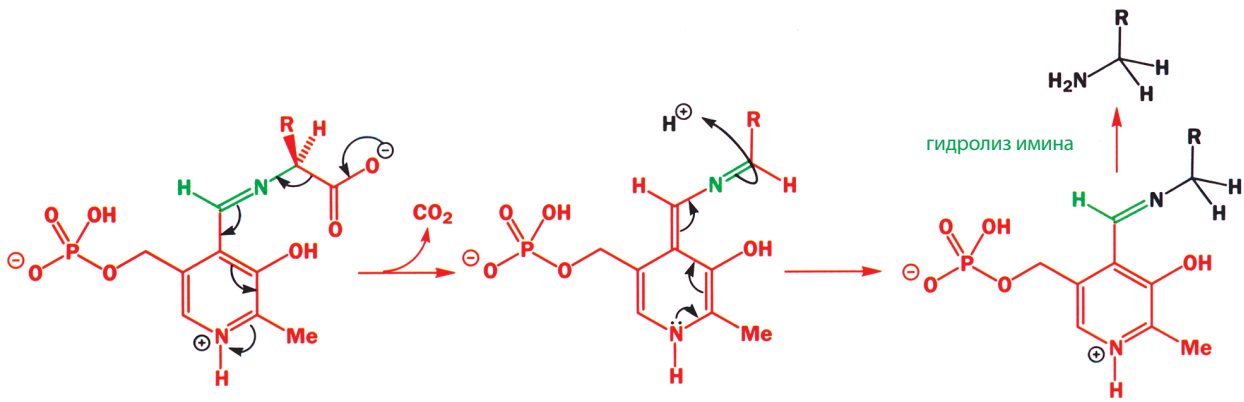
Остальные аминокислоты могут быть получены из глутаминовой кислоты путем переаминирования. В конце своей «жизни» аминокислоты обратно переаминируются в глутаминовую кислоту, которая в организмах млекопитающих отдает свой азот мочевине для удаления из организма.

Пиридоксаль – удобный реагент в биохимии аминокислот

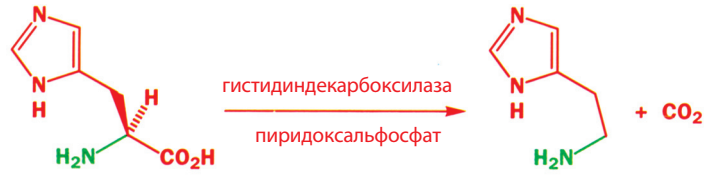
Пиридоксаль служит реагентом и в других реакциях аминокислот, в которых происходит образование иминовых интермедиатов. Простейшая из таких реакций – рацемизация аминокислот, протекающая через потерю протона и его последующее присоединение к другой стороне енамина. Изображенный в центре схемы енамин может протонироваться с любой стороны прохирального имина (на схеме зеленого цвета). Протонирование с нижней стороны приводит к природной аминокислоте, из которой данный енамин и был получен. В то же время протонирование сверху приводит после «гидролиза» имина к выделению неприродной аминокислоты. На самом деле, как вы уже должны понимать, происходит не «гидролиз», а перенос пиридоксаля к остатку лизина фермента.



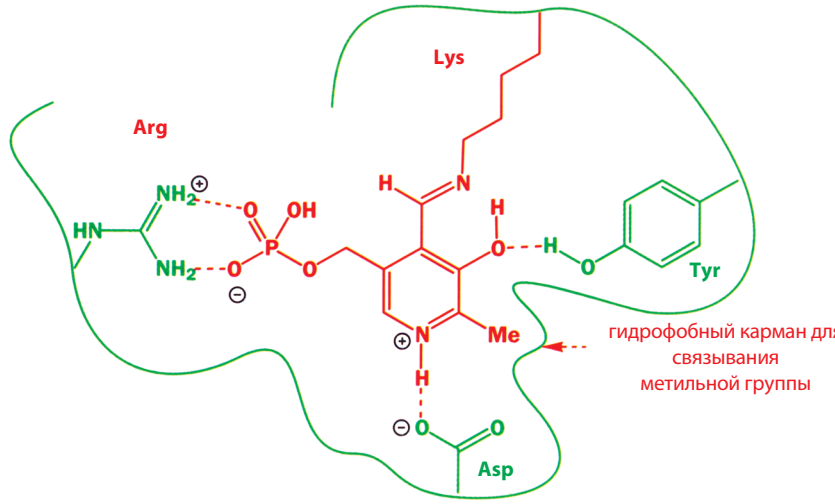
Аналогичной реакцией является декарбоксилирование. Для того же исходного имина вместо потери протона мы можем предположить потерю диоксида углерода, происходящую по очень похожему механизму. Повторное протонирование и перенос имина приводят к высвобождению амина, соответствующего исходной аминокислоте. Катализирующие такие реакции ферменты называют **декарбоксилазами**.



В гл. 43 мы отмечали роль гистамина в стимулировании секреции кислоты в желудке, а также в развитии язвенной болезни. Для подавления активности гистамина было разработано лекарство циметидин. В организме гистамин получается по реакции декарбоксилирования гистидина.



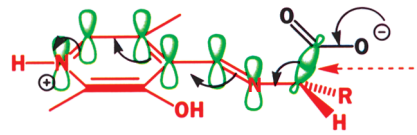
Каким образом один и тот же реагент – пиридоксаль – может по желанию депротонировать или декарбоксилировать одну и ту же аминокислоту? Ответ, естественно, заключается в используемых ферментах. Ферменты удерживают пиридоксаль исключительно жестко, используя все доступные для связывания группы кофермента, а именно: гидроксил, фосфат, положительно заряженный атом азота и даже метильную группу. Следующая схема показывает, как, по современным преставлениям, происходит связывание имина, образованного из лизина и пиридоксаля, в активном центре аминотрансферазы.



Кривая зеленого цвета изображает предполагаемую форму фрагмента пептидной цепочки фермента, внутри которого расположены кислотные и основные группы, способные образовывать водородные связи с коферментом. Вокруг метильной группы располагаются алкилзамещенные аминокислоты, образующие гидрофобный карман. Даже при замещении лизина субстратом все эти взаимодействия сохраняются. Субстрат, в свою очередь, связан аналогичными взаимодействиями с другими группами фермента.

Контроль за направлением реакции обусловлен тем, что разные ферменты различным образом связывают имин, образованный пиридоксалем и субстратом. В случае декарбоксилаз связь C–C, которая разрывается в процессе реакции, располагается примерно ортогонально по отношению к пиридиновому кольцу, т. е. параллельно *p*-орбиталям кратных связей кольца. Таким образом, эта связь C–C может легко разрываться, что приводит к потере молекулы CO_2.

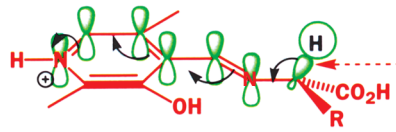
декарбоксилазы связывают имин, образованный из пиридоксаля и субстрата, так, чтобы связь C–C оказалась параллельной *p*-системе пиридоксаля



разрываемая σ-связь параллельна *p*-орбиталям пиридина

В случае рацемаз и трансаминаз связывание имина происходит так, что связь C–H оказывается параллельной *p*-орбиталям, поэтому потеря протона происходит легко. Ферменты могут селективно ускорять одни реакции по сравнению с другими, даже такими, в которых участвуют те же реагенты.

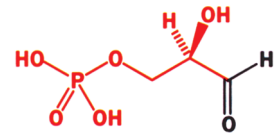
рацемазы и трансаминазы связывают имин, образованный из пиридоксаля и субстрата, так, чтобы связь C–H оказалась параллельной *p*-системе пиридоксаля



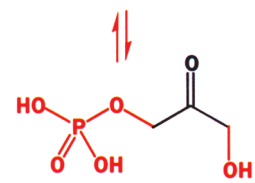
разрываемая σ-связь параллельна *p*-орбиталям пиридина

Природные енолы – енамины лизина и кофермент А

В процессе гликолиза происходит распад молекулы глюкозы, что сопровождается выделением энергии и образованием небольших молекул, участвующих в цикле лимонной кислоты. Обратный процесс позволяет синтезировать гексозу фруктозу из двух трехуглеродных фгарментов. Ключевой реакцией является стадия, в которой два фрагмента соединяются. С этими фрагментами, глицериновым альдегидом и дигидроксиацетоном, и их взаимопревращениями мы встречались в гл. 49.

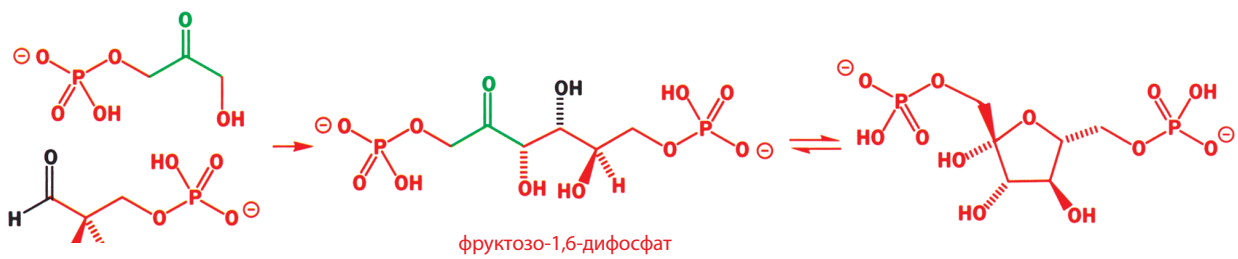


глицеральдегид-3-фосфат



дигидроксиацетон-3-фосфат

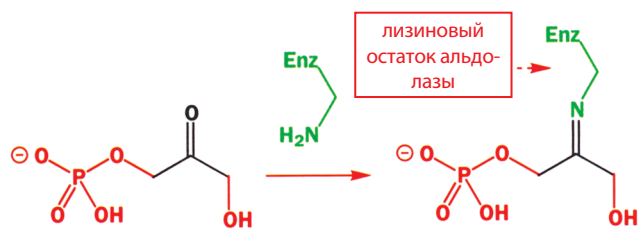
Реакция происходит между енолом фосфата кетосахара и фосфатом электрофильного глицеринового альдегида. По своей химической сути она относится к альдольным реакциям, поэтому катализирующий ее фермент носит название **альдолаза**. В результате реакции образуется кетогексоза фруктоза в виде своего 1,6-дифосфата.



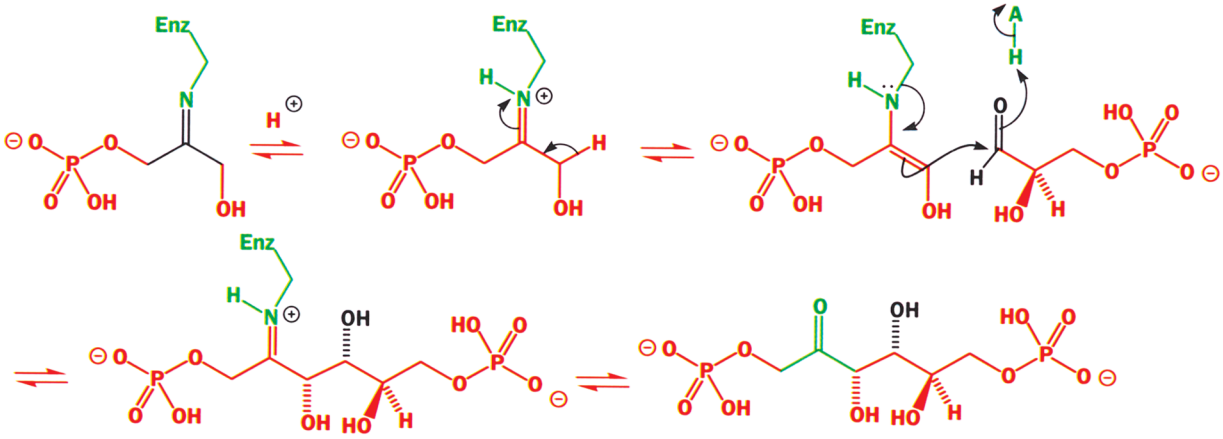
фруктозо-1,6-дифосфат

На самом деле в этой реакции не образуется енолят-ион. Сначала лизиновый остаток фермента реагирует с кетотриозой с образованием имина.

▪ Остаток молекулы альдолазы будем обозначать как «Enz».



Перенос протона превращает имин в енамин, который и реагирует в альдольной конденсации в качестве нуклеофила. Стереохимический контроль – образование *син*-альдоля – обусловлен геометрией связывания молекул исходных соединений с ферментом перед реакцией. Продуктом является имин, который далее гидролизуется в открытую форму фруктозо-1,6-дифосфата.

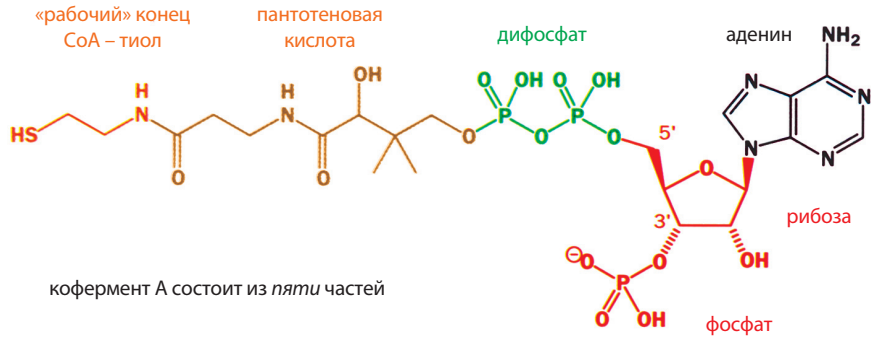


фруктозо-1,6-дифосфат

Во многих других биохимических реакциях также участвуют енамины, в основном образующиеся из лизина. Однако наиболее распространенным природным эквивалентом енола является сложный эфир тиола – производное кофермента А.

Кофермент А и сложные эфиры тиолов

Структуру кофермента А (CoA) можно представить в виде последовательного соединения следующих основных фрагментов. Аденинуклеотид связан через положение 5′ дифосфатным мостиком с атомом кислорода первичного гидроксила пантотеновой кислоты – соединения, напоминающего трипептид. Последняя связана амидной связью с аминогруппой 2-аминоэтантиола. Ниже приведена структура кофермента А с указанием составных фрагментов.

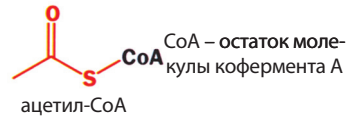


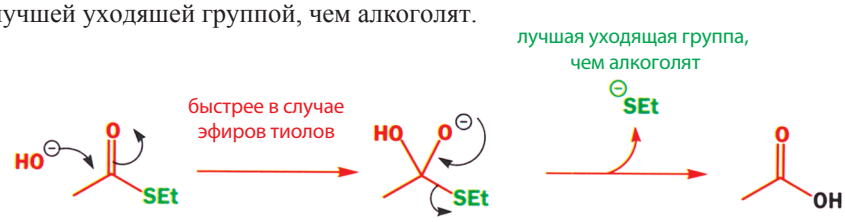
кофермент А состоит из *пяти* частей

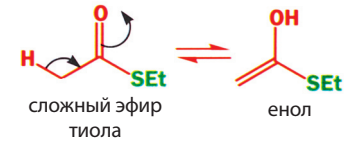
Вы, наверное, догадываетесь, что большая часть этой молекулы служит для участия в связывающих взаимодействиях с различными ферментами, которые катализируют реакции кофермента А. Далее мы сократим его название до CoASH, где SH – это тиол, ключевая функциональная группа кофермента. Все рассматриваемые нами реакции будут включать сложные эфиры CoASH. Эти соединения относятся к **сложным эфирам тиолов,** которые настолько отличаются от обычных сложных эфиров спиртов, что мы рассмотрим этот вопрос более подробно.

► Сравните эту структуру со структурой НАД$^+$. Одинаковыми являются аденинуклеотид и 5′-дифосфат. Различие заключается в природе группы, связанной дифосфатным мостиком. В данном случае мы видим новую молекулу, похожую на трипептид. Кроме того, в отличие от НАД$^+$ здесь присутствует фосфатная группа в положении 3′ цикла рибозы.

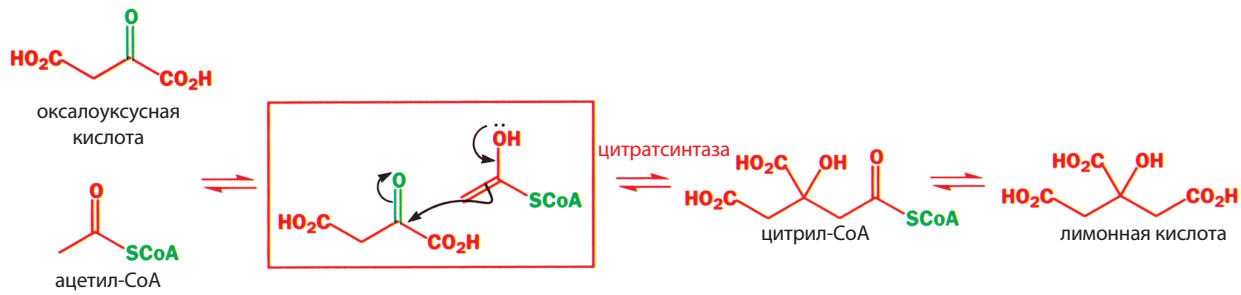
В сложных эфирах тиолов сопряжение выражено не так сильно, как в обычных сложных эфирах (см. гл. 28, т. 2, с. 378). По этой причине гидролиз сложного эфира тиола протекает быстрее, чем в случае производного спирта, так как в лимитирующей стадии (нуклеофильная атака на карбонил) требуются меньшие затраты на потерю сопряжения. Кроме того, тиолят-анион является лучшей уходящей группой, чем алкоголят.





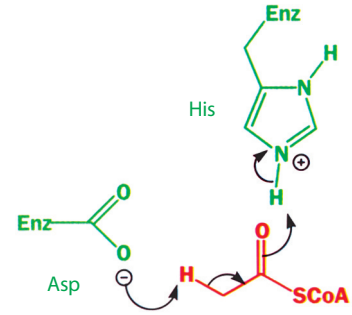


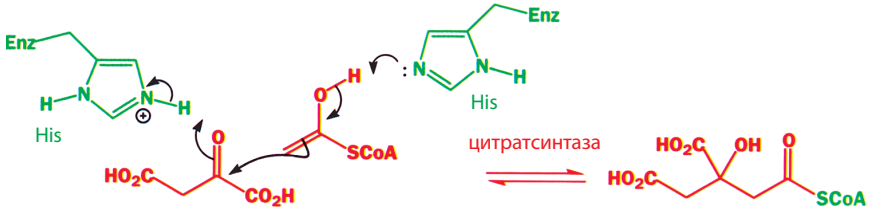
Другой реакцией, протекающей быстрее в случае эфиров тиолов, является енолизация. Эта реакция обратима, при этом в еноле исчезает сопряжение, существующее в сложном эфире. Для сложных эфиров тиолов такая потеря менее значима, поэтому они енолизованы в большей степени.Теперь рассмотрим реакции ацетил-CoA. Мы несколько раз упоминали цикл лимонной кислоты, который присутствовал на двух схемах, но мы еще не обсуждали химию этого процесса. Ключевой стадией является синтез лимонной кислоты из оксалоацетата и ацетил-CoA. По своей химической сути реакция представляет собой альдольную конденсацию енола ацетил-CoA и электрофильного кетона. Фермент, катализирующий эту реакцию, называется **цитратсинтаза**.



Механизм в рамке показывает атаку енола ацетил-CoA на реакционноспособный кетон. В природе енолизация происходит под действием основной карбоксилатной группы (Asp) и кислотного гистидина. Обе эти аминокислоты принадлежат ферменту, поэтому даже эта простая реакция протекает быстро.

На стадии образования связи C–C тот же гистидин удаляет протон от енола, в то время как другой гистидин в виде своей протонированной формы отдает протон атому кислорода кетона. Теперь становится очевидным, почему гистидин с pK_{aH} примерно 7 очень удобен для ферментативных реакций, – он может выступать и как кислота, и как основание.

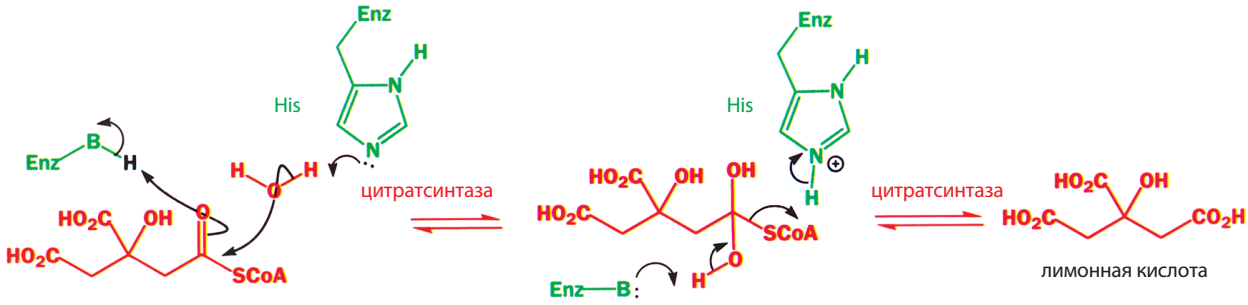




▶

Это пример **общего кислотного катализа** (гл. 41).

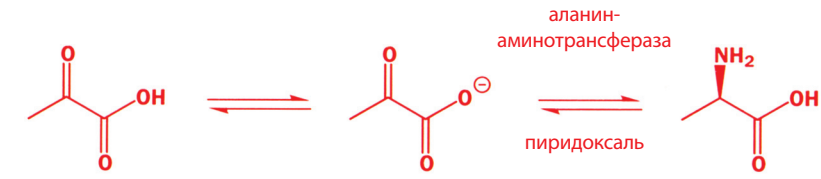
Даже гидролиз реакционноспособного сложного эфира тиола катализируется ферментом, причем гистидин снова участвует в качестве донора протонов. Ацетил-CoA также участвует во всех стадиях процесса. В особенности это сказывается на скорости реакций енолизации и гидролиза.



Тиоловые эфиры CoA широко используются в природе. В большинстве случаев они присутствуют в виде ацетил-CoA, однако существуют и другие эфиры тиолов, которые применяются для получения енолов. Мы познакомимся с этой областью химии в гл. 51. Два из изученных нами эквивалентов енолов крайне важны – это енамины лизина, которые можно использовать для синтеза любого альдегида или кетона, и тиоловые эфиры ацетил-CoA для получения любого сложного эфира. Другой класс эквивалентов енолов – сложные эфиры енолов – представлен одним, но очень важным, соединением.

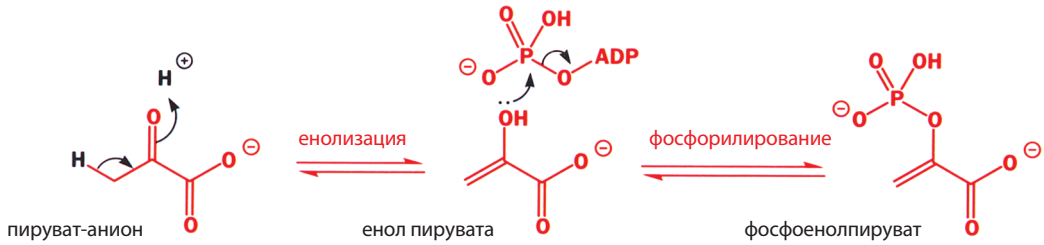
Фосфоенолпируват

Как мы вскоре увидим, пировиноградная кислота сама по себе является важным метаболитом. Это простейшая α-кетокислота (2-оксопропановая кислота). Наличие соседних карбонильных групп делает их очень реакционноспособными: кетон становится более электрофильным и енолизуется быстрее, а кислота – более сильной, чем пропионовая. Пируват-анион находится в равновесии с аминокислотой аланином вследствие реакции, катализируемой аминотрансферазой при участии пиридоксаля (см. выше).

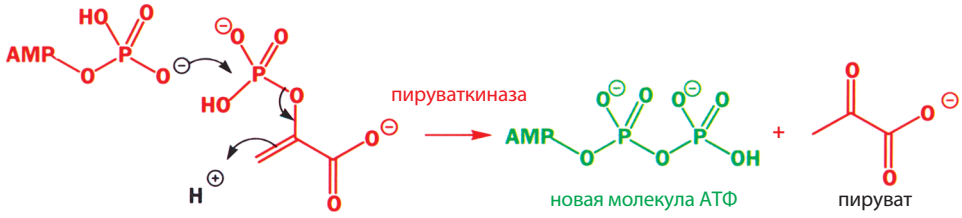


▪ Объяснение взаимного эффекта двух соседних карбонильных групп см. в гл. 28, т. 2, с. 357.

Природа использует в качестве важного реагента фосфат енола пировиноградной кислоты – **фосфоенолпируват (PEP)**. Образование этого соединения легко представить в виде последовательных стадий енолизации и этерификации енола такими фосфорилирующими реагентами, как АТФ.



На самом деле такая реакция происходит в природе в процессе гликолиза, но протекает исключительно в обратном направлении. PEP используется для перевода АДФ в АТФ в процессе окисления сахаров. Енол – лучшая уходящая группа по сравнению с обычным спиртом, особенно если первый протонирован по атому углерода. Подобная реакция должна выглядеть следующим образом:

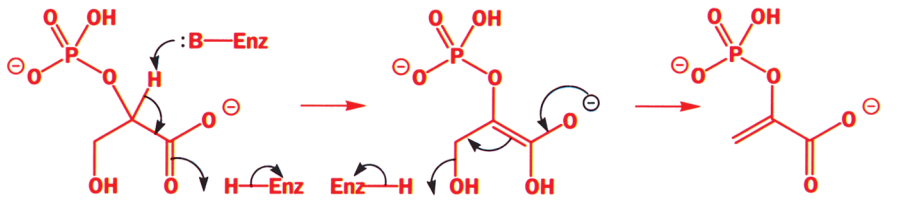


фосфоенолпируват

PEP также используется как енол при образовании новых связей C–C с такими электрофилами, как углеводы. Подобные реакции рассматриваются в гл. 51. Если PEP не образуется при енолизации пирувата, то как он может быть получен? Ответ: в реакции дегидратации 2-фосфоглицерата. Фосфат уже находится на своем месте, когда происходит дегидратация, катализируемая ферментом енолазой.

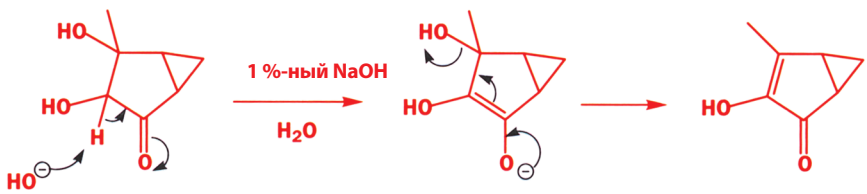
2-фосфоглицерат фосфоенолпируват

В гл. 19 (т. 2) мы видели, как легко удаляются OH-группы в реакциях дегидратации. Для этого необходимо протонирование OH сильной кислотой, но этот путь неприемлем для живой природы. Альтернативный путь – выталкивание OH-группы енолом или енолятом по механизму типа E1cB. В данном случае происходит именно так, поскольку вместо лучшей уходящей группы, фосфата, уходит менее нуклеофугный гидроксил.



2-фосфоглицерат стадия элиминирования фосфоенолпируват

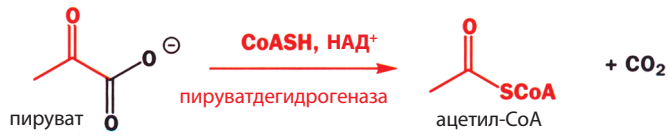
Такой метод получения енолов в лаборатории кажется необычным, но его можно использовать для синтеза устойчивых енолов. Примером такой реакции, проходящей, по всей видимости, по механизму E1cB, может служить дегидратация показанного бициклического кетодиола. Реакция происходит в разбавленном растворе гидроксида натрия.



Пировиноградная кислота и ацетил-CoA: связь гликолиза и цикла лимонной кислоты

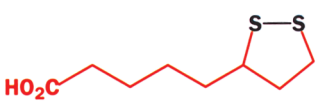
Мы обсудили в деталях несколько стадий гликолиза и одну стадию цикла лимонной кислоты. Этого вполне достаточно для общего рассмотрения данных процессов и связи между ними (см. схему на следующей странице).

Вы уже видели, что лимонная кислота получается из ацетил-CoA. В свою очередь ацетил-CoA образуется из пировиноградной кислоты. Последняя получается из разных источников, но основным из них является гликолиз. Таким образом, ацетил-**CoA выступает как связующее звено между гликолизом** и циклом лимонной кислоты. В ключевой реакции, в которой происходит потеря диоксида углерода, участвуют как CoASH, так и пируват. Это также и окисление, где окислителем служит НАД$^+$. Общая схема показана ниже.

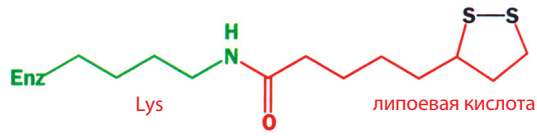


Все это выглядит как простая реакция с участием очень маленьких молекул. Но посмотрите внимательней – на самом деле это очень странная реакция. Очевидно, что молекула CO_2 приходит из пирувата, но каким образом разрывается связь C–C и как к остатку присоединяется CoASH? Если вы попытаетесь нарисовать разумный механизм, то поймете – процесс гораздо более сложный, чем это кажется на первый взгляд. Дополнительно в процессе участвуют два новых кофактора – тиаминдифосфат и липоевая кислота, а сама реакция включает несколько стадий с интересной химией.

дисульфид



липоеваая кислота

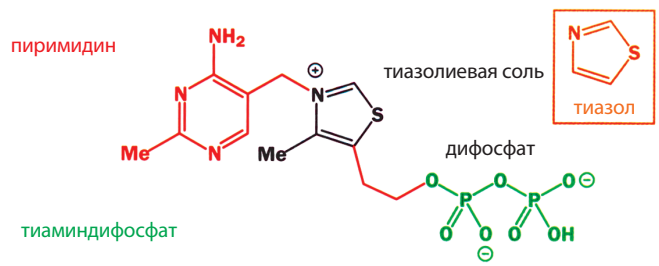


липоевая кислота, присоединенная к ферменту через амид лизина

Липоевая кислота – достаточно простая молекула, главной особенностью которой является дисульфидный цикл. Липоевая кислота присоединена к ферменту через амидную связь с остатком лизина. Но сначала мы познакомимся с более сложным коферментом тиаминдифосфатом.

Тиаминдифосфат – природный эквивалент ацил-аниона (d^1-синтона)

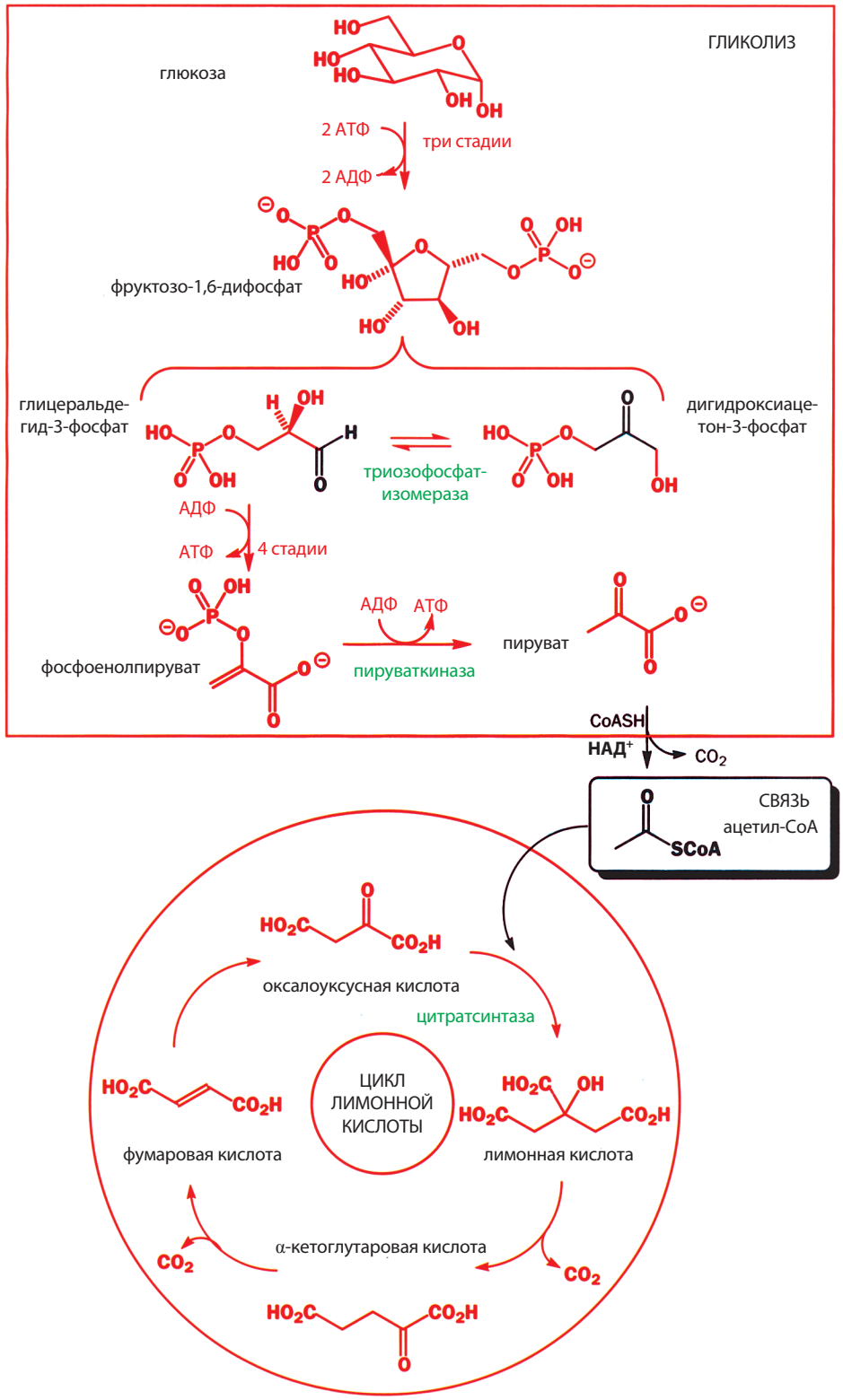
Тиаминдифосфат выглядит как нуклеотид. В нем присутствуют два гетероциклических кольца: пиримидиновое, похожее на аналогичные в ДНК, и тиазолиевая соль. Этот цикл алкилирован по атому азота пиримидиновой частью молекулы. Кроме того, в структуре присутствует дифосфат, связанный с тиазольным фрагментом через этильную боковую цепочку.



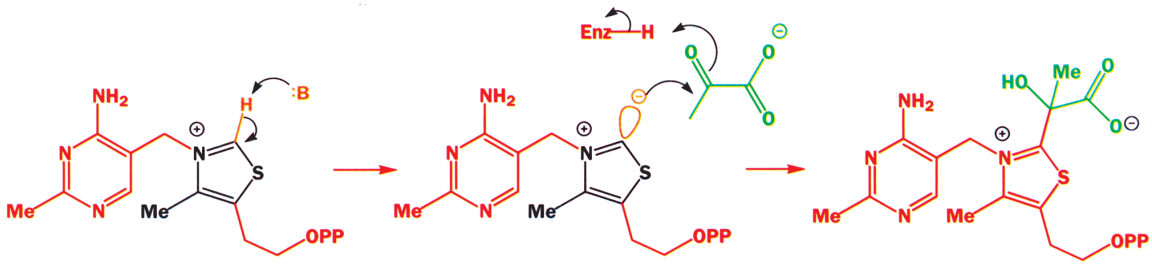
► Далее дифосфатный фрагмент будем обозначать как OPP.

► Не путайте тиамин с тимином, одним из пиримидиновых оснований ДНК. Тимин, основание ДНК, относится к пиримидинам, и соответствующий нуклеозид называется тимидином. Кофермент тиамин – более сложная молекула, которая содержит другое пиримидиновое основание.

Связь между гликолизом и циклом лимонной кислоты

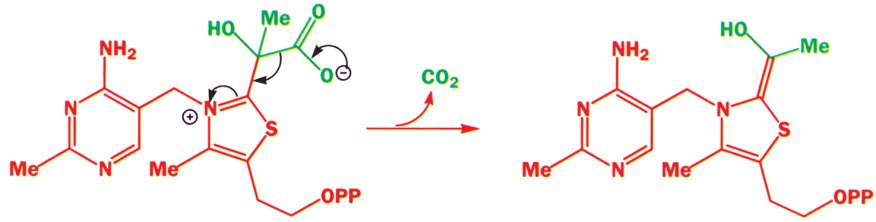


Главный реакционный центр в молекуле тиамина – центральная тиазолиевая соль. Протон, находящийся между атомами азота и серы, легко удаляется действием даже достаточно слабых оснований с образованием илида. Мы встречались с сульфониевыми илидами в гл. 46. Хотя и можно увидеть определенные аналогии, но в данном случае мы имеем дело с азотным илидом, дополнительно стабилизированным атомом серы. (По сути он представляет собой стабильный нуклеофильный карбен.) Пара элекронов находится на sp^2-орбитали, именно этот центр присоединяется к активной карбонильной группе пируват-аниона.

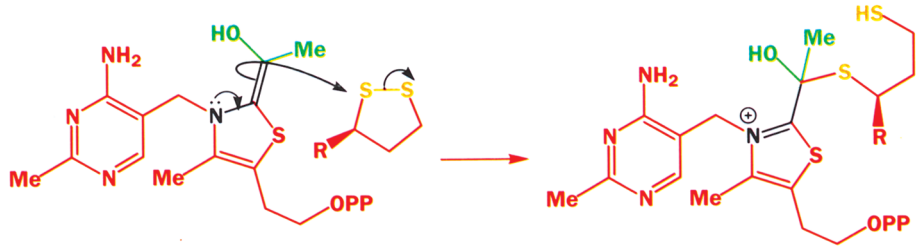


■ О реакциях фрагментации см. гл. 38.

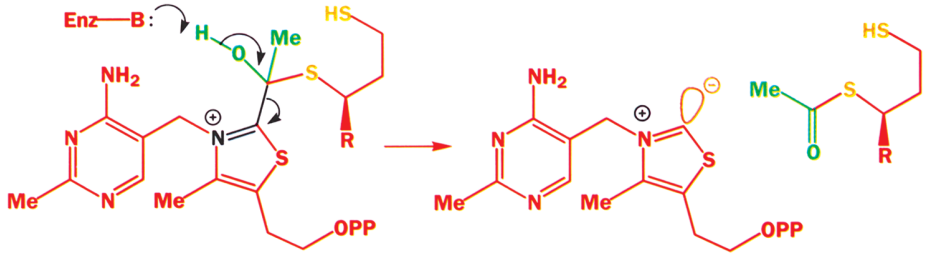
Теперь карбоксилат может легко потерять CO_2, так как положительно заряженный атом азота в молекуле тиамина является отличным акцептором электронов от разрываемой связи C–C.



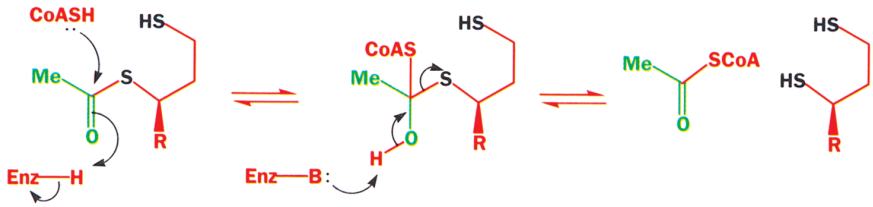
Полученный интермедиат содержит довольно необычную связь C=C. Здесь присутствуют OH-, N- и S-заместители, которые делают этот алкен электроноизбыточным. Как и в случае енаминов, данный алкен легко атакует дисульфидную группу липоевой кислоты, второго кофактора этой реакции.



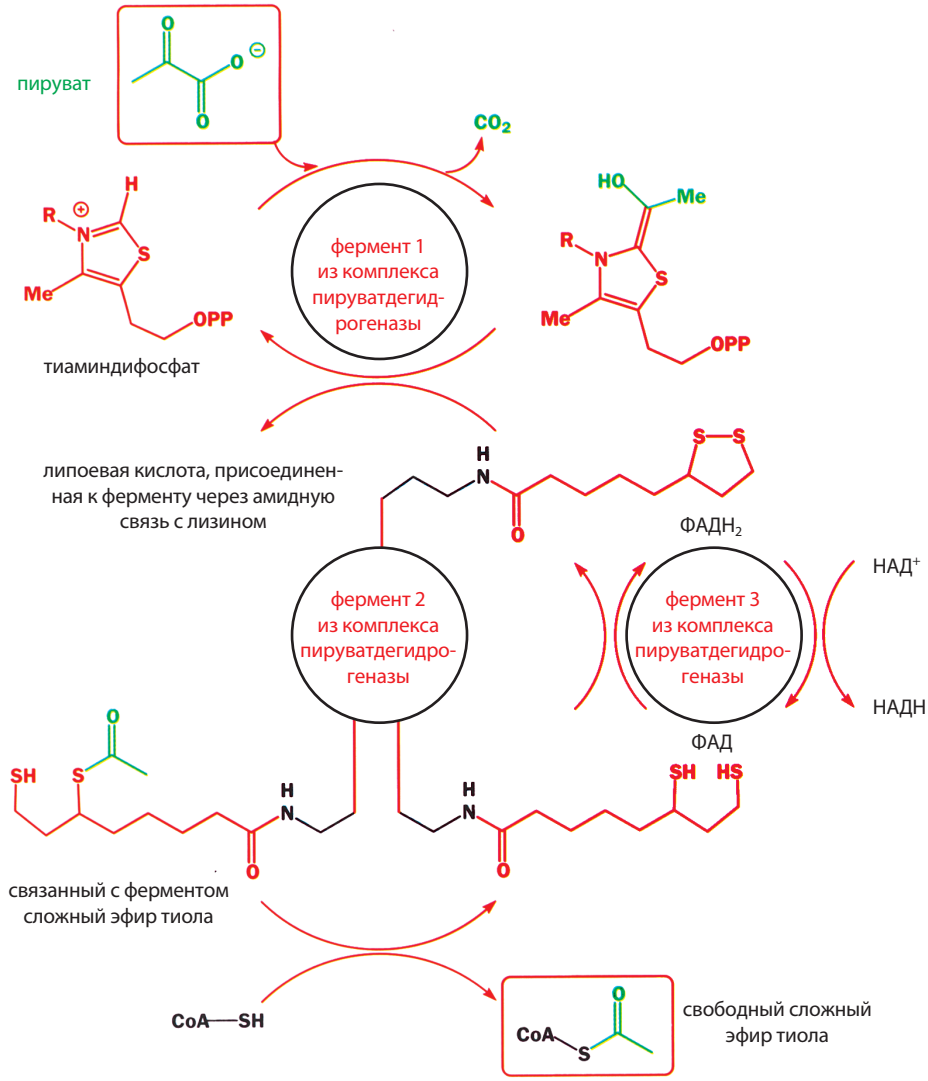
Теперь тиамин можно удалить с помощью OH-группы, показанной на схеме зеленым цветом. Уходящей группой вновь оказывается илид тиамина, который, следовательно, действует как катализатор.



В результате реакции образуется сложный эфир тиола, который способен к обмену с CoASH. Он происходит как нуклеофильная атака по карбонильной группе с высвобождением липоевой кислоты. Все, что остается сделать для придания процессу цикличности, – это окислить дитиол обратно в дисульфид. Такая реакция легко протекает на воздухе, но в природе она происходит под действием ФАД – окислителя, похожего на $НАД^+$.



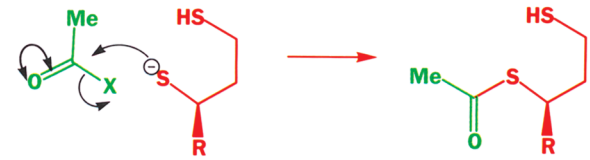
Это одна из наиболее сложных последовательностей реакций, которые мы с вами обсуждали. Она играет ключевую роль в живой природе, так как связывает гликолиз с циклом лимонной кислоты. Для катализа этого процесса Природа использует три различных фермента. В клетке они находятся вместе в виде единого белкового комплекса.



В центре схемы находится фермент 2, который связывает ацетильную группу с липоевой кислотой, присоединенной к лизину. Эта ацетильная группа, с одной стороны, доставляется от пирувата с помощью тиаминдифосфата и фермента 1. С другой стороны, ацетильная группа переносится на CoASH. Фермент 3 возвращает восстановленную липоевую кислоту с помощью ФАД и НАД$^+$. Этот замечательный ансамбль ферментов поддерживает количество ацетил-CoA для нужд цикла лимонной кислоты и синтеза сложных органических молекул. Последнее по сути есть химия енолов, как мы увидим в гл. 51.

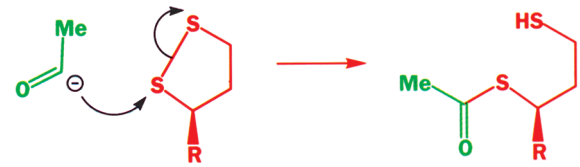
Одна из реакций этой схемы заслуживает более детального анализа. Связанный с ферментом тиоловый эфир липоевой кислоты представляет собой обычный тиоловый эфир, получение которого должно происходить по реакции ацилирования тиола.

образование сложного эфира тиола с обычной полярностью – нуклеофильная сера, электрофильный карбонил



Но данный эфир тиола в ферментативной реакции не образуется по обычному механизму. Тиамин предоставляет *нуклеофильную* карбонильную группу *электрофильному* атому серы – происходит обращение полярности (умполунг) реагентов по сравнениию с обычной реакцией образования эфиров тиолов.

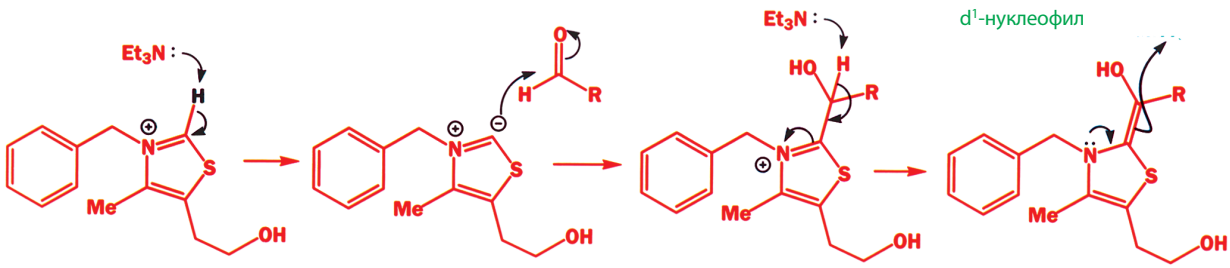
образование сложного эфира тиола с обратной полярностью – электрофильная сера, нуклеофильный карбонил



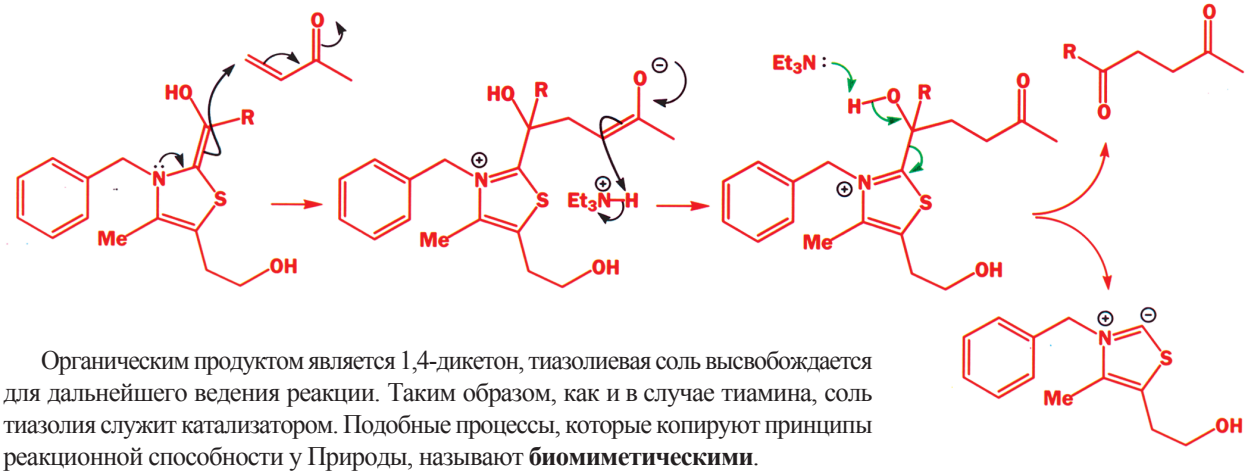
Соединение, полученное из тиаминдифосфата и пирувата, является природной нуклеофильной ацетильной группой. Похожие d^1-реагенты мы встречали в гл. 46.

Если эта переполяризация существует в действительности, тогда можно попытаться получить синтетический d^1-реагент на основе тиамина. Это было сделано Штеттером на примере упрощенных тиаминов. Пиримидин был заменен на бензольное кольцо, а дифосфат просто удален. В результате была получена тиазолиевая соль, названная **реагентом Штеттера**.

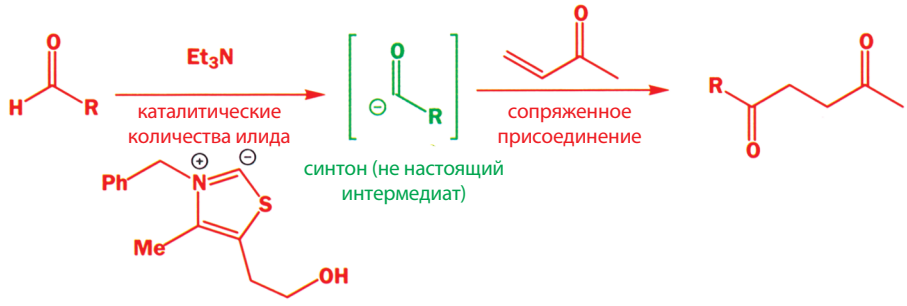
По аналогии с природной реакцией для получения илида можно использовать слабое основание (Et_3N). Полученный илид присоединяется к альдегидам, т. е. является d^1-нуклеофильным эквивалентом ацильного аниона.



Удобным применением этих реагентов стало сопряженное присоединение к ненасыщенным карбонильным соединениям. В арсенале органического синтеза крайне мало d^1-реагентов, способных к таким превращениям, так как в основном они являются сильными основаниями и поэтому предпочитают присоединяться к карбонильной группе. Обратите внимание, что основности третичного амина (pK_{aH} 10) достаточно для удаления обоих протонов в этой последовательности.

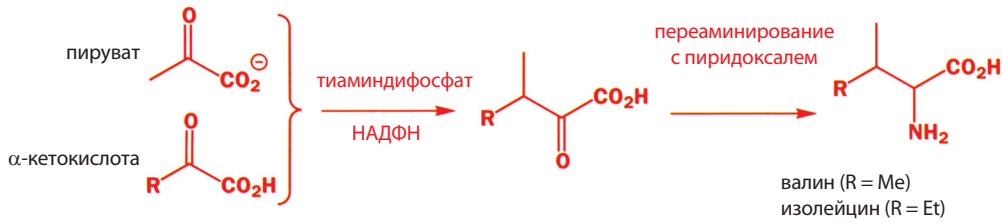


Органическим продуктом является 1,4-дикетон, тиазолиевая соль высвобождается для дальнейшего ведения реакции. Таким образом, как и в случае тиамина, соль тиазолия служит катализатором. Подобные процессы, которые копируют принципы реакционной способности у Природы, называют **биомиметическими**.

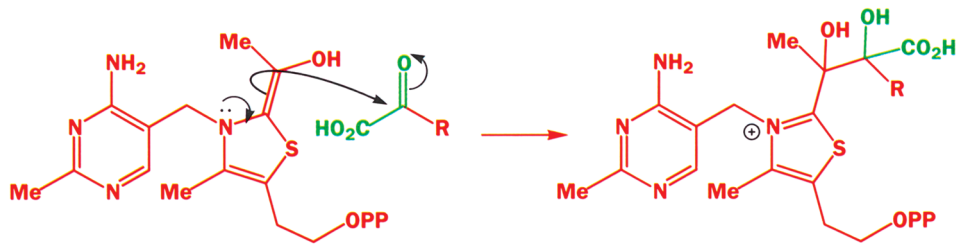


Перегруппировки в биосинтезе валина и изолейцина

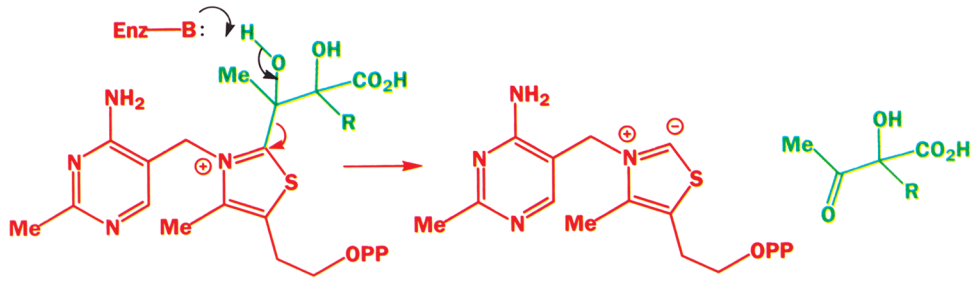
В природе тиаминдифосфат также катализирует реакции α-кетокислот, отличных от пировиноградной. Одна из последовательностей таких реакций ведет к биосинтезу аминокислот валина и изолейцина с разветвленными боковыми цепями.



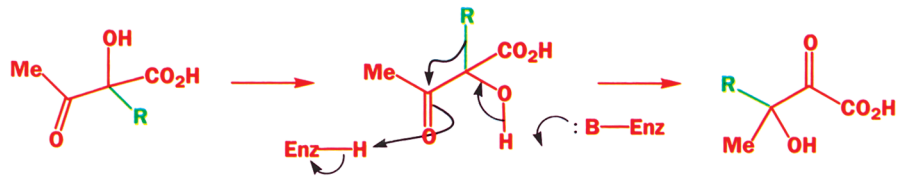
Замечательная особенность данных процессов состоит в том, что они включают 1,2-алкильные сдвиги, подобные наблюдаемым в пинаколиновой перегруппировке (гл. 37). Последовательность реакций начинается так же, как и ранее, поэтому рассмотрим, что происходит после присоединения и декарбоксилирования пирувата. Полученный d^1-реагент присоединяется к кетокислоте.



Распад этого соединения приводит к тиазолиевому илиду и продукту сочетания двух кетокислот – 1-гидрокси-2-кетокислоте (на схеме показана зеленым цветом). Мы вновь видим карбонильную группу исходного пирувата. Структура продукта ясно показывает, что эквивалент ацетил-аниона (d^1-реагент) присоединился к кетогруппе кетокислоты. Тиазолиевый илид вновь готов катализировать следующий цикл реакции.

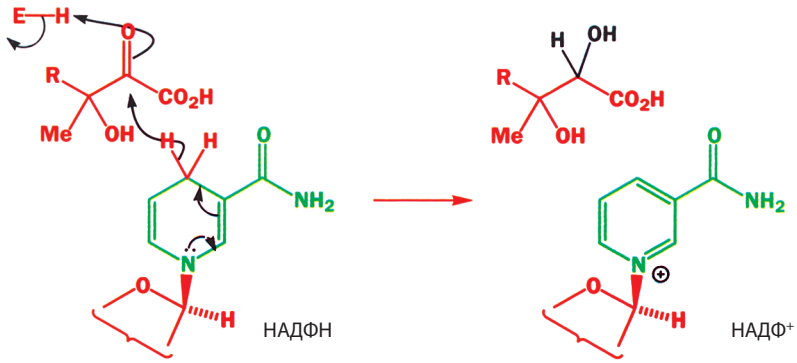


Гидроксикетокислота (на схеме показана зеленым цветом) теперь готова к перегруппировке. Миграция группы R происходит в результате удаления протона от ОН-группы, что ведет к выталкиванию R развивающимся отрицательным зарядом, а также благодаря притягиванию со стороны электроноакцепторного карбонила. Обратите внимание, что мигрируют алкильные группы, а не карбоксильная. Обычно в перегруппировках лучше мигрируют группы, способные нести положительный заряд (гл. 37).

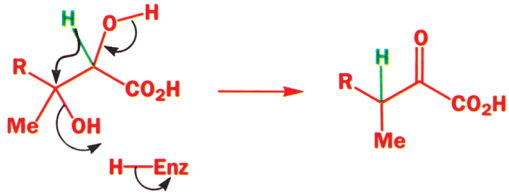


катализируемая ферментом перегруппировка

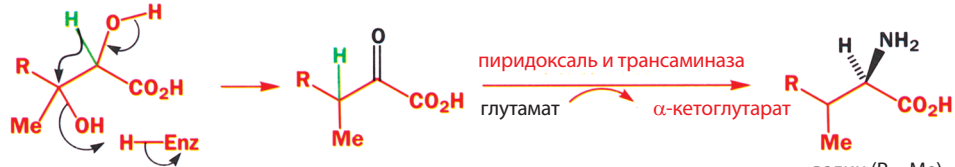
Стереоэлектронный контроль реакции осуществляется ферментом, как и в случае рассмотренных выше процессов с участием пиридоксаля. Так как связь C–R располагается параллельно *p*-обиталям кетона, происходит миграция R. Однако если бы параллельной *p*-орбиталям кетона была бы связь C–CO_2H, то мы бы наблюдали декарбоксилирование. Далее обычное восстановление с участием НАДФН превращает кетон в спирт и подготавливает субстрат ко второй перегруппировке.



Вторая перегруппировка еще больше напоминает пинаколиновый процесс, так как здесь исходным является 1,2-диол. Третичный гидроксил уходит после протонирования, но опять CO_2H не мигрирует, хотя альтернативой является обычный гидрид.

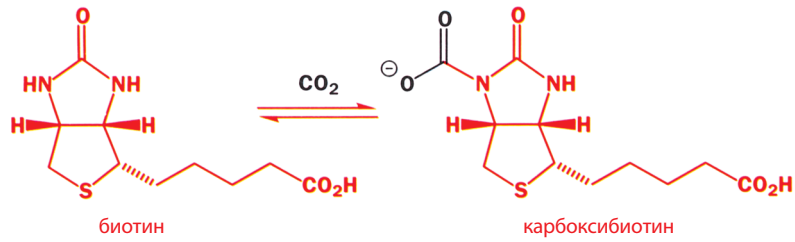


На последней стадии процесса переаминирование с участием пиридоксаля превращает кетокислоты в соответствующие аминокислоты – валин (R = Me) и изолейцин (R = Et). Донором аммиака, вероятно, является глутамат – обычный реагент в синтезе аминокислот.



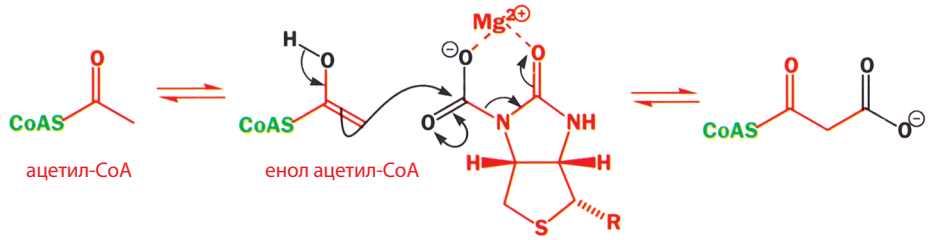
Диоксид углерода переносится биотином

В этой и предыдущей главах мы много раз присоединяли и удаляли диоксид углерода, но при этом не говорили ни слова о том, как это происходит. Вы, наверное, понимаете, что вряд ли внутри клетки находится газообразный CO_2. Действительно, CO_2 переносится в виде ковалентного соединения с другим коферментом – **биотином**.



В биотине имеются два конденсированных пятичленных гетероцикла. Нижний представляет собой циклический сульфид, в котором присутствует длинная боковая цепочка с карбоксильной группой на конце. Последняя используется для присоединения – да, вы не ошиблись – к остатку лизина фермента. Верхнее кольцо представляет собой циклическую мочевину – карбонильная группа, окруженная двумя атомами азота. Именно это кольцо обладает способностью обратимо связывать CO_2 с помощью того атома азота, который находится дальше от алкильной цепочки сульфидного кольца. Присоединение к ферменту через лизин приводит к образованию исключительно длинной и гибкой цепочки, позволяющей доставлять CO_2 в любое место, где он необходим.

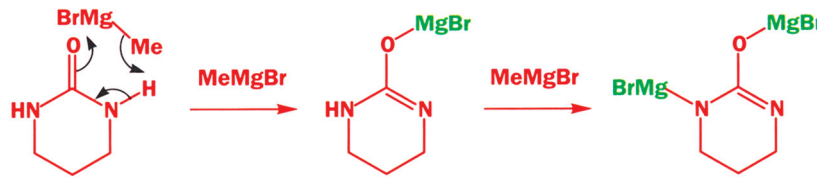
Один из наиболее важных процессов, в которых CO_2 участвует как реагент, переносимый биотином, – биосинтез жирных кислот. В этом процессе CO_2 переносится к енолу ацетил-CoA. Для протекания реакции требуется также ион Mg(II). **Вы можете представить, что реакция протекает как нуклеофильная** атака енола на магниевую соль карбоксибиотина. Большинство переносов CO_2, с которыми мы уже познакомились, происходят именно по такому механизму: нуклеофильная атака на связанный CO_2, которая обычно поддерживается ионом металла.



■

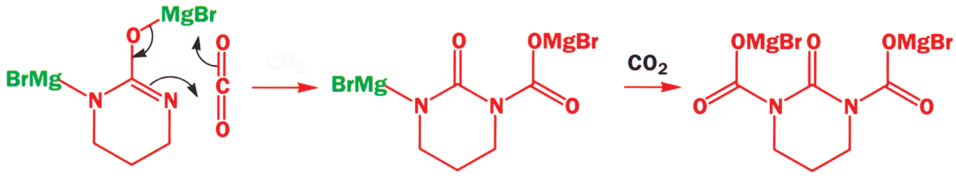
В гл. 51 мы увидим, как ацетоацетил-CoA используется в биосинтезе жирных кислот и поликетидов.

Очень похожую реакцию можно провести в лаборатории. Приведенная ниже простая циклическая мочевина реагирует дважды с реактивом Гриньяра (MeMgBr). Полученный продукт, предположительно, имеет показанную структуру, содержащую одну связь –O–Mg и одну связь –N–Mg.

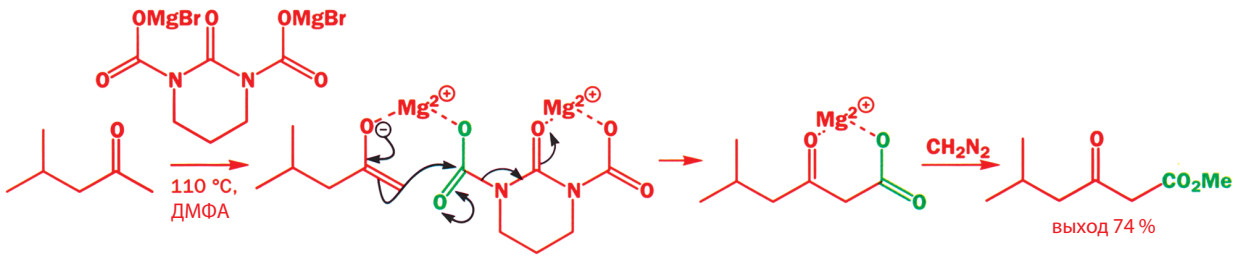


Это магниевое производное реагирует с двумя молекулами CO_2 с образованием двойного аддукта, в котором оба атома азота соединены с CO_2. Эта димагниевая соль представляет собой стабильный белый порошок.

▪ Этерификация диазометаном обсуждалась в гл. 40, с. 193.



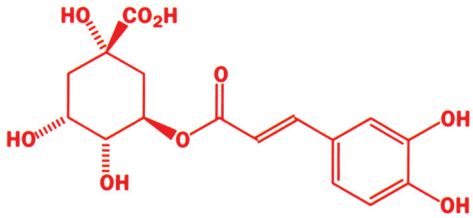
Простое нагревание этой соли с кетоном приводит к карбоксилированию, а неустойчивая кетокислота может быть стабилизирована диазометаном и выделена в виде метилового эфира. Предполагаемый механизм напоминает тот, что был рассмотрен выше для случая переноса CO_2 от карбоксибиотина к ацетил-CoA. Такого рода реакции ничего не подтверждают в механизмах биохимических реакций, но зато показывают нам, что подобные процессы возможны в принципе. Это позволяет считать, что наши знания о том, что и как делает Природа, достаточно объективны.



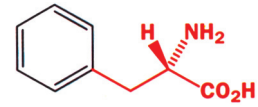
Биосинтез ароматических аминокислот через шикимовую кислоту

До сих пор в данной главе мы рассматривали реакции, встречающиеся в разных биосинтетических путях, а теперь детально рассмотрим один из таких путей полностью. По этому пути осуществляется биосинтез множества соединений, особенно в растениях. Для нас самым важным является биосинтез ароматических аминокислот фенилаланина (Phe), тирозина (Tyr) и триптофана (Trp). Эти соединения относятся к незаменимым аминокислотам – мы должны получать их вместе с пищей, так как наши организмы не способны производить их сами. Их производят растения и микроорганизмы.

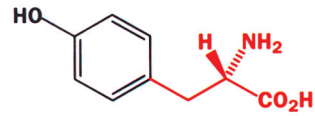
Так как же растения синтезируют ароматические кольца? Ключ к пониманию этой химии лежит в структуре сложного эфира кофеилхинной кислоты – соединения, которое в небольших количествах присутствует в растворимом кофе. Оно обычно составляет около 13 % растворимой части кофейных зерен.



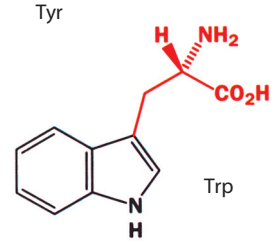
кофеилхинная кислота



Phe

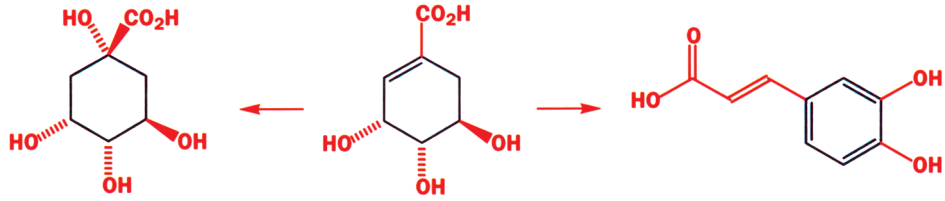


Tyr



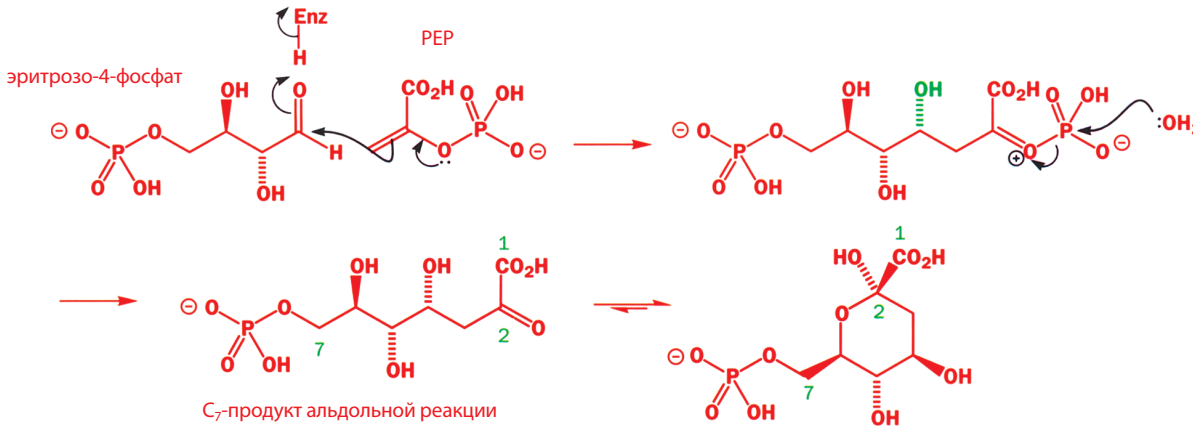
Trp

Этот сложный эфир имеет два шестичленных цикла, один из которых ароматический, а второй более похож на циклы спиртов в ряду сахаров, которые мы обсуждали в гл. 49. Легко представить, что синтез ароматического цикла осуществляется путем дегидратации циклогексантриола с потерей трех молекул воды. Поэтому насыщенный цикл сложного эфира кажется неплохим кандидатом на роль исходного. На самом деле установлено, что оба кольца возникают из одного исходного соединения – из шикимовой кислоты.



хинная кислота — шикимовая кислота — кофейная кислота

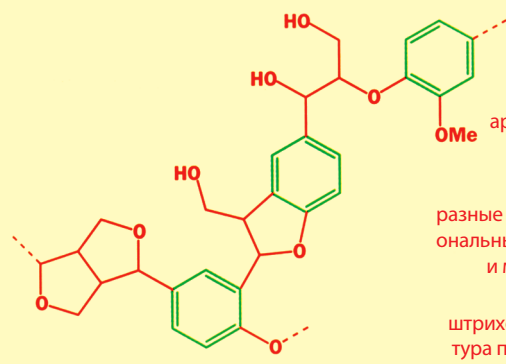
Этот ключевой интермедиат дал название общему пути биосинтеза ароматических соединений, а также многих других родственных шестичленных систем, – **шикиматный путь биосинтеза**. Он содержит несколько крайне интересных (с химической точки зрения) биологических реакций. Он начинается с альдольной конденсации фосфоенолпирувата, выступающего в качестве нуклеофильного компонента, с 4-фосфатом C_4-сахара эритрозы, выступающего в качестве электрофильного альдегида.



C_7-продукт альдольной реакции

Древесина

Лигнин – структурный материал растений – также синтезируется по шикиматному пути. Строение лигнина неодинаково в разных растениях и даже в разных частях одного и того же растения. Типичный фрагмент структуры лигнина приведен ниже.



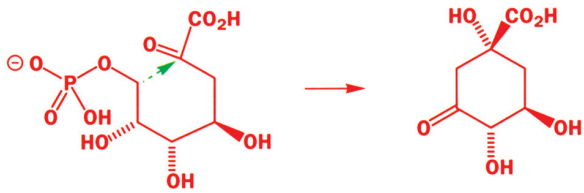
Типичный фрагмент структуры лигнина

ароматические кольца образуются по шикиматному пути биосинтеза;

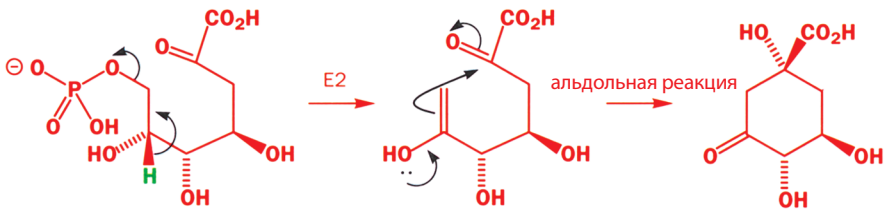
разные структурные фрагменты и функциональные группы в них могут соединяться и многими другими способами;

штриховые линии показывают, где структура продолжается за пределами схемы.

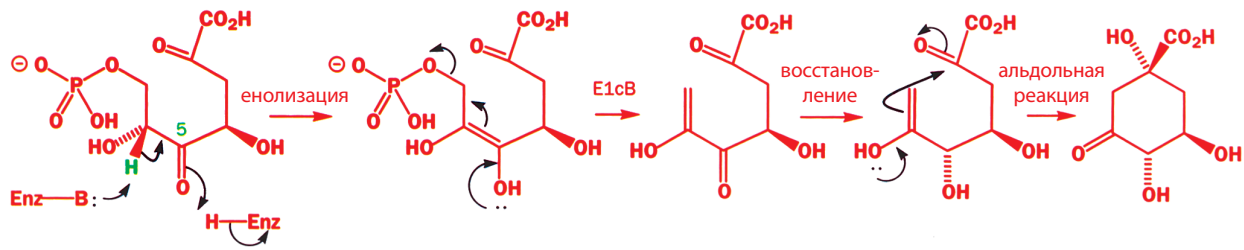
Гидролиз фосфата приводит к продукту альдольной реакции – C_7-α-кетокислоте с новым стереогенным центром. Эта кислота находится в равновесии с полуацеталем, как и в случае сахаров. Данный интермедиат имеет необходимое для шикимовой кислоты число атомов углерода, поэтому следующей стадией является циклизация. Если перерисовать полученную C_7-α-кетокислоту указанным образом, то легко видеть, как происходит эта стадия. Стрелка зеленого цвета показывает место образования необходимой новой углерод-углеродной связи.



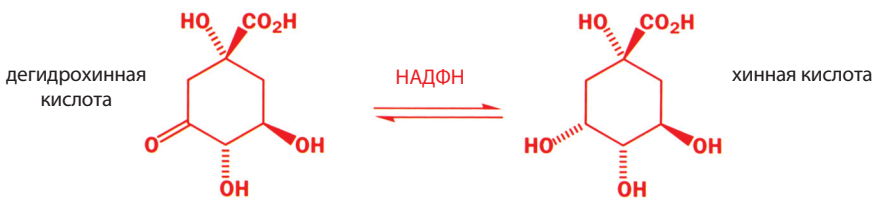
Эта реакция тоже выглядит как альдольная конденсация, и совершеннно очевидно, что необходимый енол образуется путем элиминирования фосфата. Но для осуществления этого процесса нужно отщепить протон (на схеме помечен зеленым цветом), который вовсе не является кислотным.



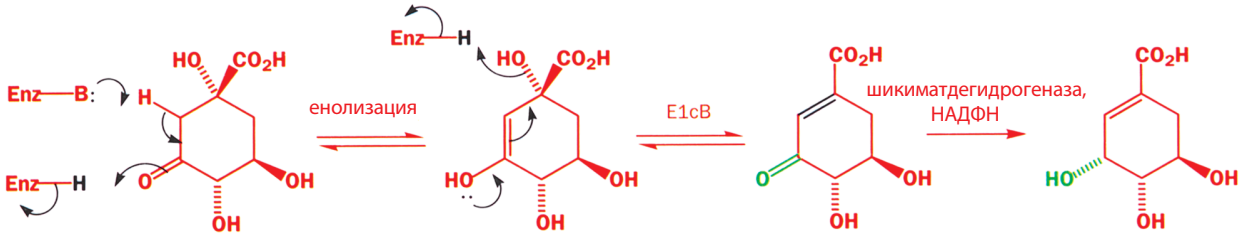
Эту трудность можно обойти, если сначала окислить гидроксильную группу при С-5 до кетонной (окислитель – НАД$^+$). Тогда помеченный зеленым цветом протон станет более кислотным, и его отщепление происходит как E1cB-реакция, как и в случае синтеза PEP. **Естественно, после этого кетон нужно снова восстановить в спирт.** Эту стадию Природа осуществляет крайне легко.



Так образуется дегидрохинная кислота – интермедиат на пути синтеза шикимовой кислоты. Она находится в окислительно-восстановительном равновесии с хинной кислотой, которая не является интермедиатом шикиматного биосинтетического пути, однако присутствует в ряде природных продуктов, таких как обсуждавшаяся выше кофеилхинная кислота.



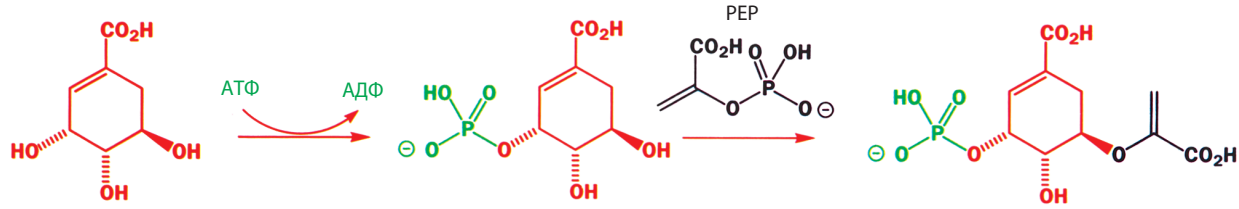
На последней стадии синтеза шикимовой кислоты в растениях происходит дегидратация дегидрохинной кислоты с последующим восстановлением образующегося кетона. Такая дегидратация в биологических системах протекает по механизму E1cB, который широко использует Природа. Вот что происходит в результате:



дегидрохинная кислота — дегидрошикимовая кислота — шикимовая кислота

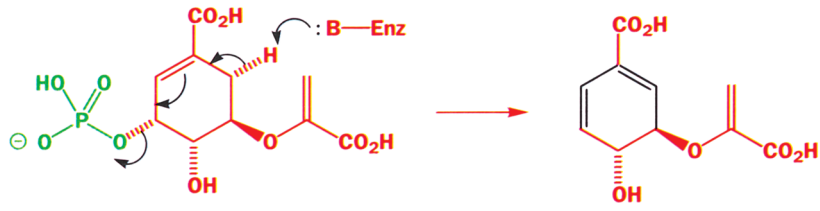
На заключительной стадии восстановления используется НАДФН, причем процесс происходит полностью стереоселективно, так как гидрид атакует верхнюю часть показанного зеленым цветом кето-фрагмента. Теперь мы получили интермедиат – шикимовую кислоту, с которой далее и начинается шикиматный путь биосинтеза.

Наиболее интересная химия начинается в этой второй части биосинтеза. Сначала происходит хемоселективное фосфорилирование одной из трех ОН-групп с помощью АТФ. Оно идет именно по той гидроксильной группе, которую мы только что получили при восстановлении. Этот шаг подготавливает указанную гидроксильную группу для дальнейшего элиминирования. Затем появляется PEP, который присоединяется к противоположной гидроксильной группе. PEP реагирует как енол, образуя в условиях кислотного катализа ацеталь. Реакция происходит с сохранением стереохимии, так как мы знаем, что нуклеофилом служит ОН-группа, и при этом связь кольцо–ОН не разрывается.



шикимовая кислота — 3-фосфат шикимовой кислоты — EPSP – 5-енолпируватшикимат-3-фосфат

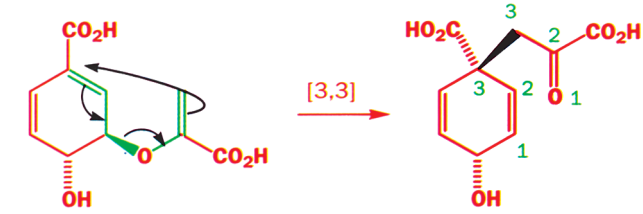
А теперь происходит 1,4-элиминирование. Известно, что под действием фермента эта реакция протекает как *син*-процесс. При проведении такой реакции в лаборатории мы вправе ожидать образование как *син*-, так и *анти*-изомера. Уходящей группой является фосфат (на схеме зеленого цвета), введенный в молекулу двумя стадиями ранее.



EPSP – 5-енолпируватшикимат-3-фосфат — хоризмовая кислота

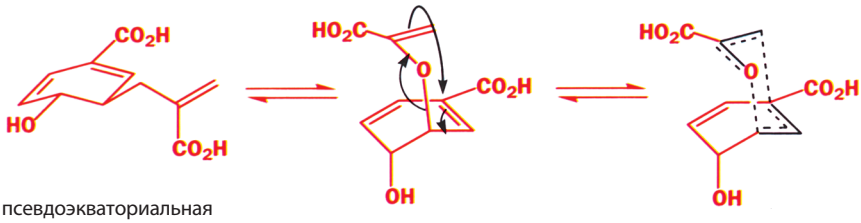
Продукт этой реакции называется хоризмовой кислотой. Она подвергается очень интересной реакции – [3,3]-сигматропной перегруппировке. Заметьте, что новая σ-связь (на схеме черного цвета) образуется с той же стороны цикла, где была старая σ-связь (зеленого цвета). Как и следовало ожидать, это супраповерхностная перегруппировка.

■ Подробнее о сигматропных перегруппировках см. гл. 36.



хоризмовая кислота — префеновая кислота

В наиболее выгодной конформации хоризмовой кислоты все заместители располагаются псевдоэкваториально, но для этой коформации невозможна [3,3]-сигматропная перегруппировка. Поэтому для образования кресловидного переходного состояния молекула должна перейти в диаксиальную конформацию. Именно в такой конформации взаимодействующие орбитали наиболее правильно расположены по отношению друг к другу.



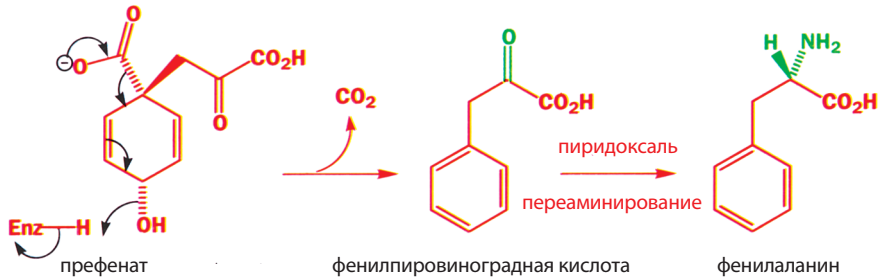
псевдоэкваториальная конформация хоризмовой кислоты — псевдоаксиальная конформация хоризмовой кислоты — кресловидное переходное состояние для [3,3]-сигматропной перегруппировки

► Связывая прочно переходное состояние (не исходные соединения), фермент понижает свободную энергию активации реакции.

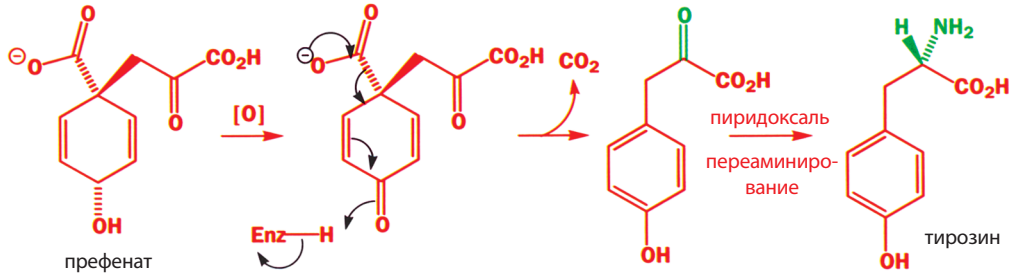
Такие реакции протекают достаточно хорошо и без катализаторов, однако фермент ускоряет этот процесс примерно в 10^6 раз. В данном случае нет кислотного или основного катализа, поэтому можно полагать, что при связывании в активном центре фермента молекула приобретает геометрию, более близкую к геометрии переходного состояния. Иными словами, фермент стабилизирует переходное состояние по сравнению с исходной молекулой. Это действительно так, потому что близкая по структуре к переходному состоянию молекула также связывается с ферментом и ингибирует последний. Ниже приведено соединение, подобное по структуре переходному состоянию, но не способное реагировать в данных условиях.

кресловидное переходное состояние для [3,3]-сигматропной перегруппировки — аналог переходного состояния, который ингибирует фермент

Мы получили префеновую кислоту, само название которой предполагает, что это последний интермедиат на пути получения ароматических соединений. Теперь рассмотрим окончание шикиматного пути биосинтеза. Заключительные стадии синтеза фенилаланина и тирозина начинаются с ароматизации. Префеновая кислота неустойчива и теряет воду и CO_2 с образованием фенилпировиноградной кислоты. Эту α-кетокислоту можно превратить в аминокислоту обычным переаминированием с участием пиридоксаля.

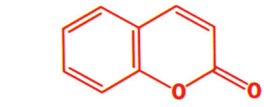


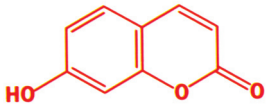
Синтез тирозина требует предварительного окисления. При последующем декарбоксилировании электроны разрывающейся связи C–C перемещаются к карбонилу. Переаминирование дает конечную аминокислоту.



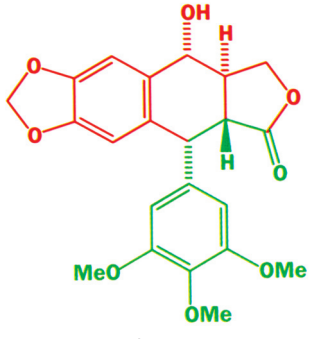
Другие продукты шикиматного пути

Многие природные соединения образуется по шикиматному пути. Для большинства из них характерно наличие в структуре ароматических колец с присоединенными трехуглеродными боковыми цепочками. Приведем два простых примера таких соединений: кумарин, придающий аромат скошенной траве и сену, и умбеллиферон, который присутствует во многих растениях и используется в средствах для загара, так как сильно поглощает УФ-излучение. Эти соединения по своей арил-C_3-структуре похожи на Phe и Tyr, но в отличие от аминокислот также имеют дополнительный атом кислорода, присоединенный к бензольному кольцу, и двойную связь в C_3-фрагменте.


кумарин



умбеллиферон



подофиллотоксин

Важным шикиматным метаболитом является подофиллотоксин – противоопухолевый препарат. Некоторые из его производных используют в борьбе с раком легких. Это соединение можно представить как комбинацию двух шикиматных производных, показанных на схеме красным и зеленым цветами. Выделенные фрагменты существенно отличаются друг от друга. Поэтому синтез этого соединения из шикимовой кислоты требует многих дополнительных реакций.

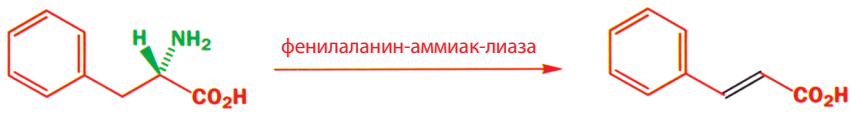
Среди других интересных реакций, используемых Природой в синтезе трех показанных природных соединений, важную роль играет отщепление аммиака от фенилаланина с образованием алкена и введение дополнительной OH-группы в бензольное кольцо. Мы уже знаем, что OH-группа в *пара*-положение Tyr вводится напрямую через окисление префеновой кислоты перед стадией

декарбоксилирования. Важно отметить, что дополнительные гидроксилы появляются по соседству с уже имеющимся. Этот факт имеет ключевое значение для понимания механизма окисления.

Образование алкенов в реакции элиминирования амммика – фенилаланин аммиак-лиаза

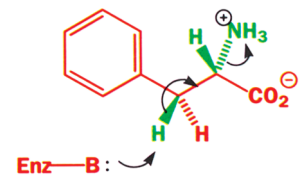
Многие аминокислоты способны терять молекулу аммиака с образованием ненасыщенных кислот. Ферменты, которые катализируют такие превращения, известны под названием **аминокислота-аммиак-лиазы**. Один из таких ферментов, появляющийся в последних стадиях шикиматного пути, – фенилаланин-аммиак-лиаза, которая катализирует элиминирование аммиака из фенилаланина. Эта реакция приводит к образованию распространенного метаболита – коричной кислоты.

► *Лиаза* – фермент, катализирующий «*лизис*» – разрыв чего-либо.



фенилаланин коричная кислота

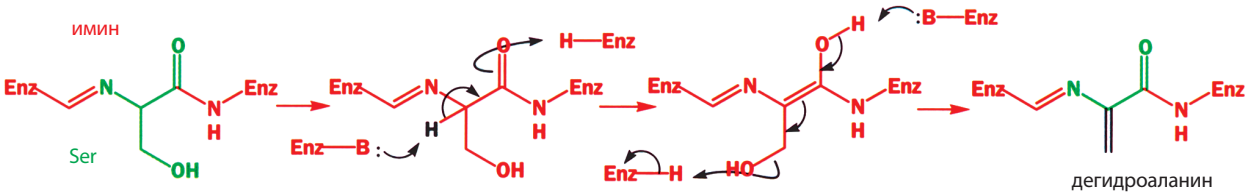
В этой реакции образуется только *E*-коричная кислота, т. е. происходит потеря протона, располагающегося в *транс*-положении к уходящей аминогруппе. Это наводит на мысль, что реакция протекает по механизму E2 с участием основания из фермента, которое отрывает этот протон. Но детальный анализ показывает, что такой механизм весьма сомнителен. Удаляемый протон не является кислотным, а аммиак не относится к хорошим уходящим группам. Маловероятно, чтобы Природа использовала ферменты для проведения реакций, которые вообще не идут. Наоборот, Природа старается делать осуществимые реакции еще лучше.



возможен ли E2-механизм для фенилаланин-аммиак-лиазы?

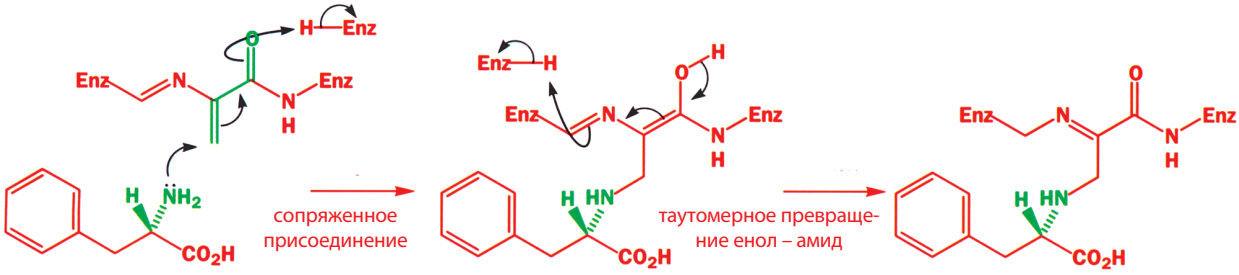
Так как же все-таки происходит потеря аммиака? Фермент превращает молекулу аммиака в хорошую уходящую группу, используя остаток серина. Эта аминокислота соединяется в цепочке фермента с помощью своей карбоксильной группы с образованием обычной амидной связи. А вот аминогруппа серина связана в виде имина. Это позволяет осуществить элиминирование молекулы воды с образованием кратной связи еще до вступления в реакцию фенилаланина. Такое элиминирование превращает серин в дегидроаланин. Это типичная E1cB-реакция, требующая только общего основного и кислотного катализа, так как удаляемый протон является кислотным, а интермедиатом служит енол.

► Элиминирование в аммониевых солях (гл. 19, т. 2, с. 53) требует сильных оснований – гораздо более сильных, чем любой фермент. Необходимо также участие полностью алкилированного амина. Нельзя протонировать амин в присутствии сильного основания.

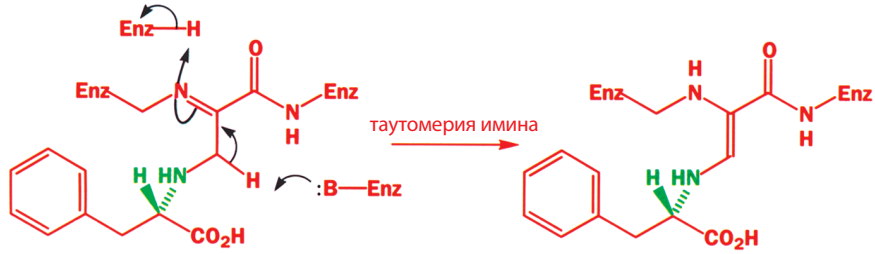


дегидроаланин

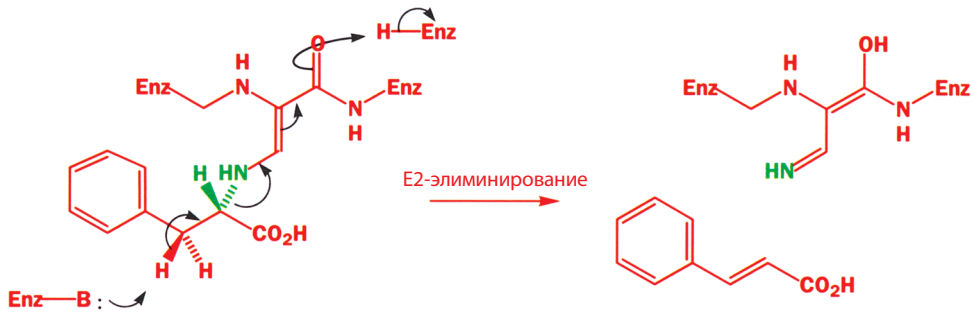
Двойная связь в дегидроаланине сопряжена с карбонильной группой, поэтому такой алкен достаточно электрофилен, чтобы присоединить аминогруппу фенилаланина по реакции сопряженного присоединения. После обратной перегруппировки енола в карбонильное соединение происходит его протонирование по иминному атому углерода, так как имин сопряжен с енолом. Эта перегруппировка похожа на реакции пиридоксаля (с. 604).



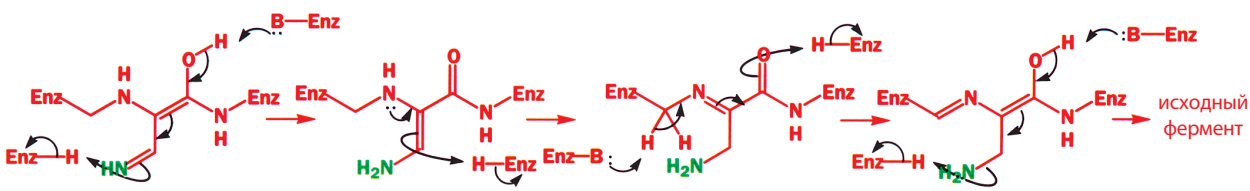
Второе таутомерное превращение приводит к образованию енамина, что опять очень похоже на реакции с участием пиридоксаля



Теперь раскроем последний секрет. Мы можем разорвать связь C–N, используя карбонильную группу как акцептор электронов. Кислотность протона, который нужно удалить, практически не изменилась, но атом азота превратился в хорошую уходящую группу.



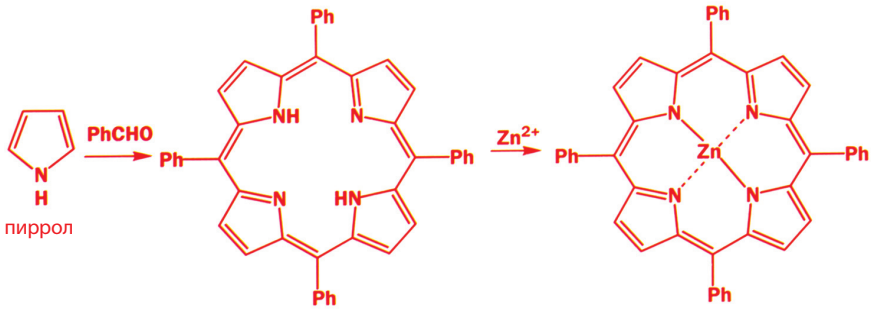
Таким образом, это трудно осуществимое элиминирование удается провести с помощью реакций переноса аммиака, но не как его прямое элиминирование. Высвобождение фермента действительно требует отщепления аммиака, но теперь это легко протекающая E1cB-реакция, а не трудно протекающая E2-реакция. В результате процесса сложный процесс элиминирования аммиака осуществляется как последовательность стадий, в которых не участвуют сильные кислоты или основания. Большинство этих стадий представляют собой простые переносы протона, обычно таутомерные превращения с участием иминов, енолов и амидов.



Гемоглобин переносит кислород в виде комплекса железа(II)

Биологическое окисление широко распространено в Природе. Метаболизм человека зависит от окисления и доставки в клетки кислорода, составляющего 21 % земной атмосферы. Переносчиком кислорода из атмосферы в клетку является **гемоглобин**.

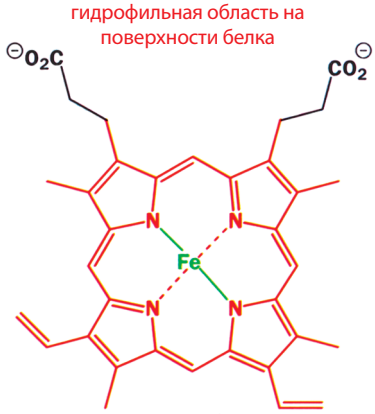
Активной частью гемоглобина служит **порфирин**. Это ароматическая молекула с 18 электронами в сопряженном цикле, образованном четырьмя молекулами пятичленных азотсодержащих гетероциклов. Симметричные порфирины легко получить из пиррола и альдегида.



пиррол

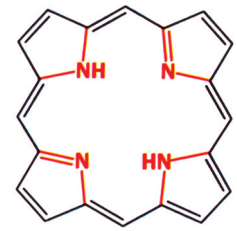
Полость в середине порфиринового цикла идеально подходит по размерам для связывания двухвалентных переходных металлов первого ряда. Например, порфиринаты цинка являются стабильными соединениями. Если металл оказывается внутри порфирина, его крайне сложно «достать» оттуда обратно. С металлом два атома азота образуют нормальные ковалентные связи (те атомы, которые в исходном порфирине несли атомы водорода, NH). Два оставшихся атома азота донируют свои неподеленные пары электронов, что в результате приводит к четырем связям металл–азот. Связанный таким образом ион цинка имеет плоскую квадратную координацию. Следовательно, у металла остается еще две координационных вакансии – над и под плоскостью цикла. Они могут быть заполнены молекулами воды, аммиака или других лигандов.

Порфириновая часть гемоглобина, которая представляет собой комплекс железа(II), называется **гемом**. Этот цикл замещен несимметричным образом: цепочками карбоновых кислот с одной стороны и винильными группы с другой.



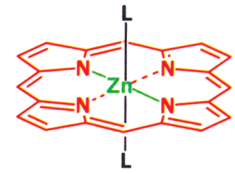
гем

порфирин



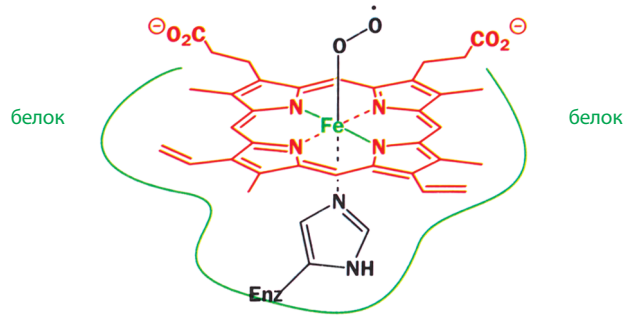
18 электронов в сопряженном цикле = $4n + 2$ ($n = 4$)

Порфирины встречались нам в гл. 43 и 44, сс. 348 и 360.



октаэдрический комплекс цинка(II) с порфирином и двумя дополнительными лигандами

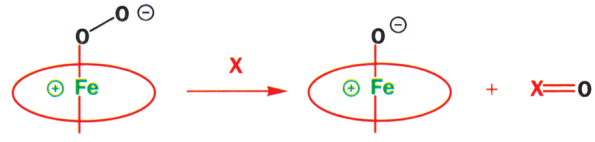
Гем связывается с белками с образованием гемоглобина (в крови) и миоглобина (в мышцах). Гидрофильные карбоксилатные группы направлены в сторону окружающей среды, в то время как основная часть молекулы спрятана в гидрофобном кармане белка в окружении аминокислот лейцина и валина. Октаэдрическая координация металла дополняется остатком гистидина из белка и молекулой кислорода.



оксигемоглобин

Кислородный комплес можно изобразить несколькими способами, в частности как комплекс Fe(III) с окси-анионом.

Трудно написать детальный механизм окисления с участием комплекса железа, но ясно, что реагирует атом кислорода, расположенный дальше от атома железа. В принципе ясно, что разрыв слабой связи O–O приводит к переносу атома кислорода на субстрат с образованием комплекса Fe(III)–O^{-}.

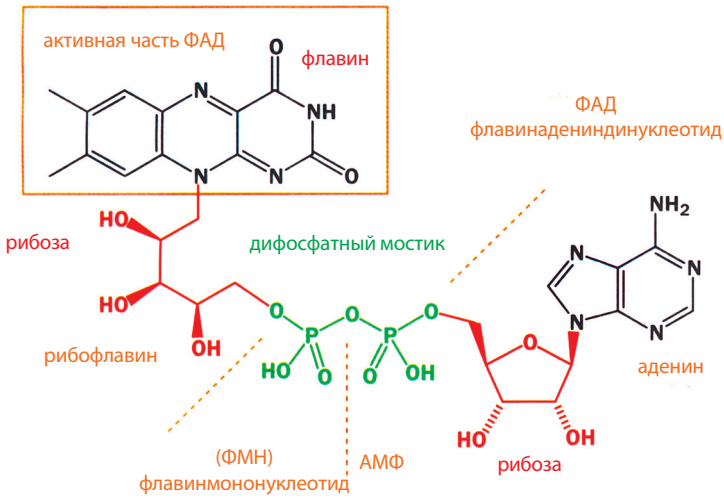


Молекула кислорода переносится от гемоглобина к другим гемам, таким как фермент P450, и к большому числу окисляющих реагентов. Почти любая молекула, не входящая в пищевую цепь, которая попадает в наш организм, например молекула лекарства, разрушается окислением. Детали механизмов таких реакций очень трудно установить, но гидроксилирование бензола является счастливым исключением. Теперь мы знаем, как это происходит, и это еще один пример того, как Природа использует ферменты для осуществления замечательных химических превращений.

Ароматические кольца окисляются с участием промежуточного эпоксида

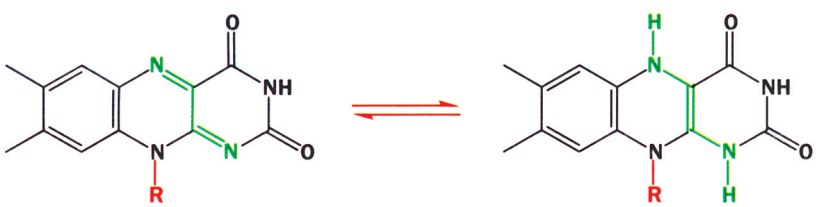
В данном случае окислителем служит молекула, напоминающая собой ФАД. Об этом реагенте ($ФАДН_2$) мы почти не говорили, так как он во многом похож на НАДН, который обсуждался достаточно подробно. ФАД (ФлавинАденинДинуклеотид) представляет собой динуклеотид и содержит АМФ-фрагмент, связанный через 5′-положение дифосфатной группой с дру-

гим нуклеотидом. Различие состоит в том, что другим нуклеотидом является флавинмононуклеотид. Ниже приведена полная структура ФАД.



Вся молекула называется ФАД. Расчленение этой молекулы посередине дифосфатного мостика приводит к двум нуклео*тидам* – АМФ и ФМН (ФлавинМоноНуклеотид). В каждом фрагменте в качестве сахарного остатка используется рибоза. Если в АМФ она находится в фуранозной форме, то в ФМН – в открыто-цепной. Поэтому флавиннуклео*зид* называется рибофлавин. Мы будем сокращенно изображать только активную часть этой сложной структуры, а именно фрагмент флавина. Остальную часть молекулы просто будем изображать как R.

► Рибофлавин также известен под названием витамин B_2.

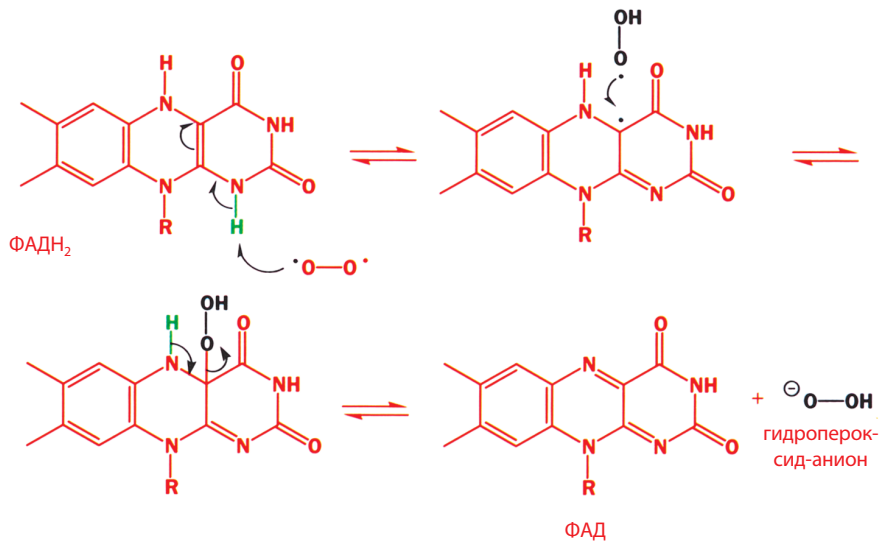


Окислительно-восстановительные реакции с участием ФАД включают перенос двух атомов водорода к той части молекулы, которая на схеме показана зеленым цветом. Типичная реакция ФАД – дегидрирование, образование двойной связи из ординарной. Естественно, один из этих атомов водорода переносится как протон, так как только один может быть гидридом (H^-). Кроме того, оба атома могут участвовать как радикалы ($H^\cdot$).

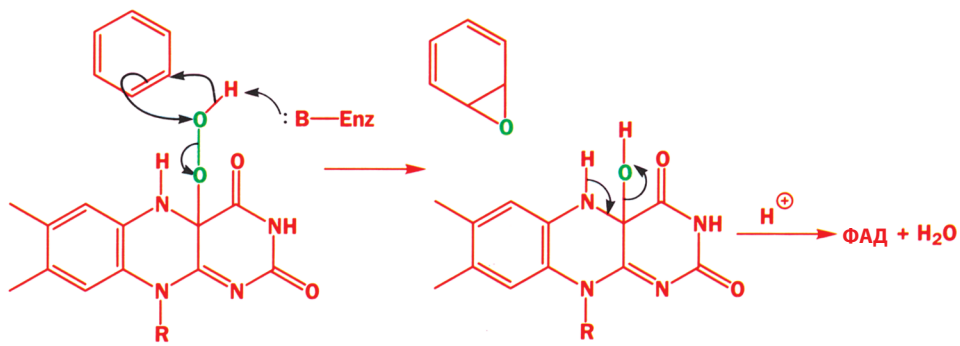
► Сравните эти реакции с реакциями НАД, где всегда участвует только один атом водорода.

После того как ФАД осуществил свою функцию окислителя, полученный $ФАДН_2$ реагирует с молекулярным кислородом с образованием гидропероксида. Последний превращается в ФАД и анион пероксида водорода, который в свою очередь восстанавливается далее другими реагентами.

► Отметьте радикальные стадии в этом процессе. Реакции молекулярного кислорода, который в основном состоянии представляет собой триплетный бирадикал (гл. 4, т. 1), обычно относятся к радикальным процессам.

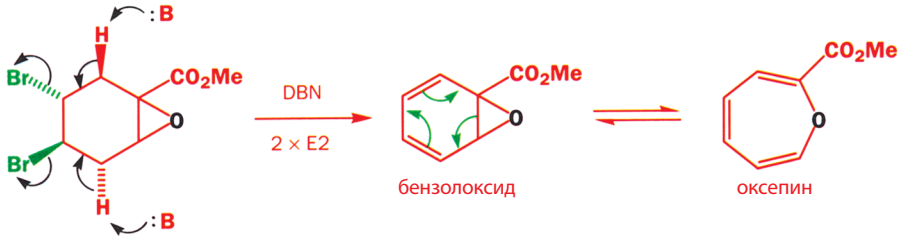


В обсуждаемой нами реакции один из интермедиатов – гидропероксид – сам является важным реагентом до потери гидропероксид-аниона. Этот интермедиат относится к окислителям; например, он реагирует с бензолом с образованием эпоксида.



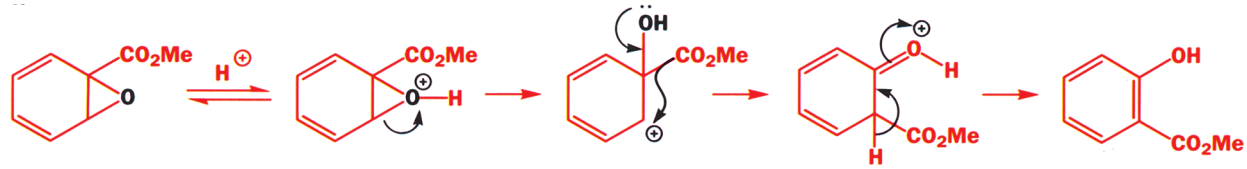
Оксид бензола выглядит подозрительным и неустойчивым, однако бензолоксиды можно получить и в лаборатории с помощью обычных химических реакций, хотя и не прямым окислением самого бензола. Например, мы можем начать с реакции Дильса–Альдера между диеном и алкином. Эпоксидирование нуклеофильным реагентом ($HO–O^-$ из H_2O_2 и NaOH) происходит хемоселективно по более электрофильной двойной связи. А именно по той, которая сопряжена с акцепторной карбонильной группой. Бромирование второй двойной связи приводит в дибромпероксиду.

Так как это обычное электрофильное присоединение к алкену, то в продукте атомы брома находятся в *анти*-положении по отношению друг к другу. Элиминирование двух молекул HBr под действием DBN приводит к бензолоксиду.

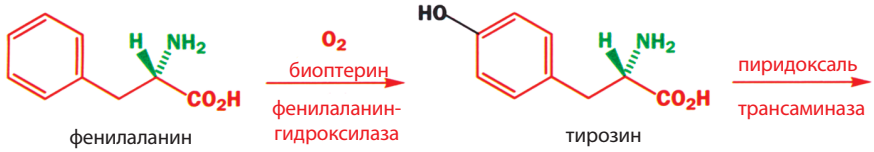


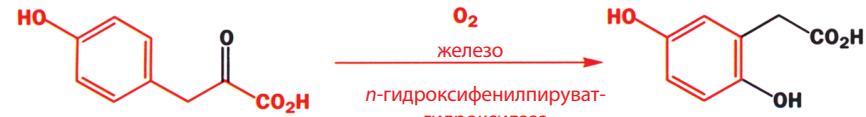
По крайней мере продукт должен быть бензолоксидом! На самом деле оказалось, что это соединение обладает подвижной структурой и представляет собой смесь соединений, находящихся в равновесии по причине дисротаторной электроциклической реакции.

Обработка продукта кислотой превращает бензолоксид/оксепин в ароматическое соединение, процесс протекает по очень интересному механизму. Эпоксид раскрывается с образованием несопряженного катиона, а затем происходит миграция CO_2Me-группы. Этот механизм был подтвержден экспериментами с изотопными метками. Конечным продуктом является *орто*-гидроксиэфир, известный как метилсалицилат.

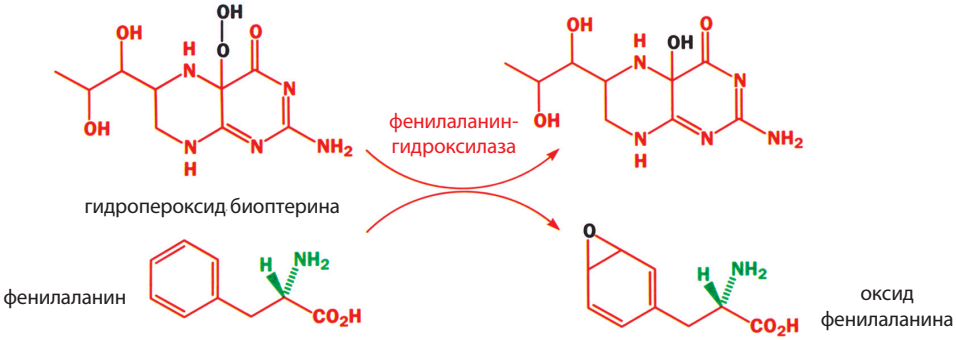


Эта химия кажется достаточно экзотичной, но оказалось, что в процессе деградации фенилаланина образуются два бензолоксидных интермедиата и происходят две подобные перегруппировки. Ниже приведена начальная стадия.

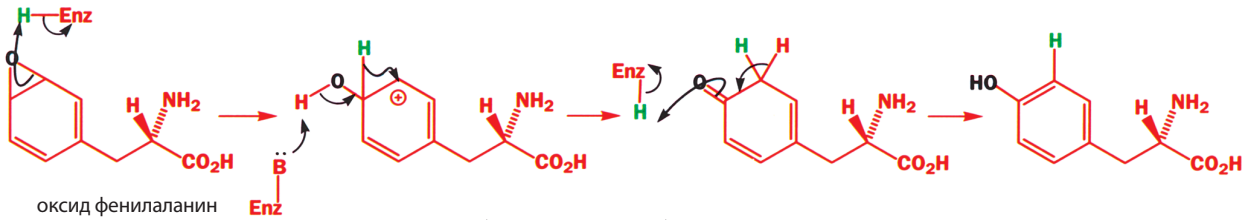




В первой реакции участвует гидропероксид, аналогичный ФАД-гидропероксиду, но основанный на более простой гетероциклической системе, биоптерине. По химической сути реакция такая же, и продуктом является бензолоксид.



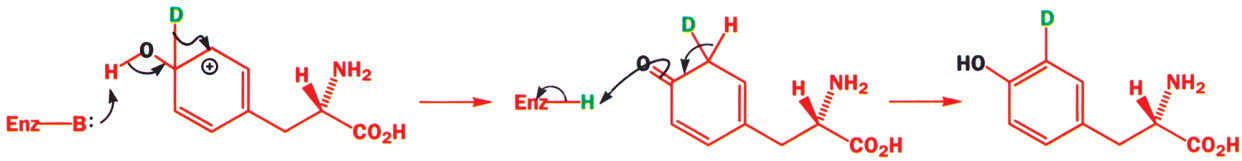
Биоптерин возвращается в исходное состояние путем потери воды, восстановления с помощью НАДФН и реакции с молекулярным кислородом. Второй продукт, оксид фенилаланина, перегруппировывается путем гидридного сдвига, за которым следует потеря протона с образованием тирозина.



оксид фенилаланин

► Эта перегруппировка известна как «NIH-сдвиг» (NIH-shift), так как была открыта в Национальном институте здоровья (National Institutes of Health) США.

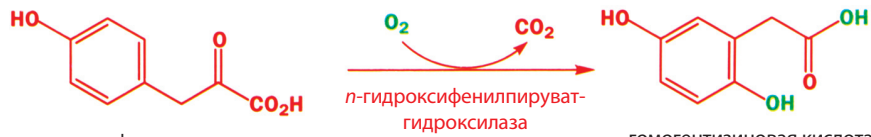
Подобный механизм был подтвержден проведением экспериментов с дейтериевыми метками. Например, можно вместо атома H, показанного на схеме зеленым цветом, ввести атом дейтерия. В конечном тирозине дейтерий оказывается в *орто*-положении по отношению к фенольной гидроксигруппе. На стадии миграции кроме сдвига дейтерия нет другой альтернативы, но на следующей стадии появляется выбор – элиминирование H или D. Потеря протона происходит быстрее из-за кинетического изотопного эффекта (гл. 19, т. 2). Основная часть D остается в продукте.



выбора нет – дейтерий должен мигрировать

выбор есть – может отщепляться H или D (преимущественно отщепляется H из-за кинетического изотопного эффекта)

В синтезе гомогентизиновой кислоты сдвиг более объемистой группы происходит в две стадии. Для доказательства этого были снова применены эксперименты с изотопными метками, на этот раз с $^{18}O_2$, которые показали, что оба атома кислорода присутствуют в продукте.



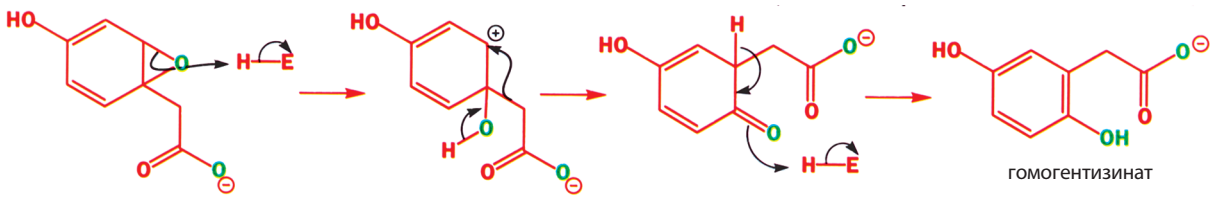
n-гидроксифенилпировиноградная кислота

n-гидроксифенилпируват-гидроксилаза

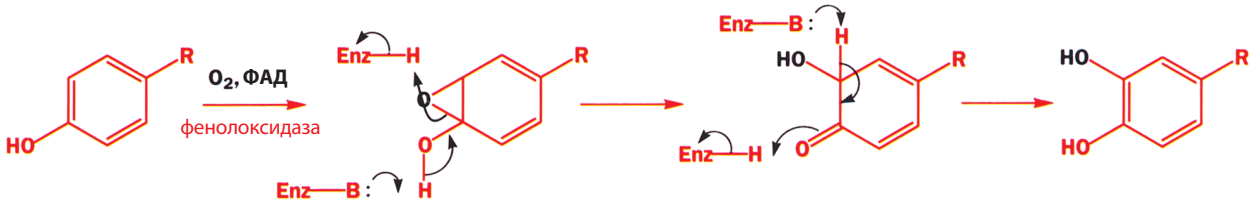
гомогентизиновая кислота

Ключевым интермедиатом процесса является пероксикислота, образующаяся после декарбоксилирования. Расположение пероксигруппы в ней идеально соответствует внутримолекулярному эпоксидированию двойной связи бензольного кольца по соседству с алкильной группой.

Теперь эпоксид может перегруппироваться с миграцией всей боковой цепочки. Реакция напоминает перегруппировку в лабораторном синтезе метилсалицилата (с. 635).



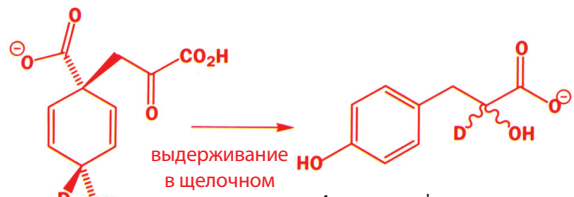
Если гидроксилирование происходит по соседству с уже имеющейся OH-группой, NIH-сдвиг не наблюдается, поскольку в этом случае эпоксид раскрывается за счет выталкивания электронов OH-группой. Здесь может уходить только один атом H. Кофактором для ферментов, катализирующих эту реакцию, является гидропероксид ФАД, но механизм в целом остается сходным.



В гл. 51 вы увидите, что гидроксилирование бензола играет важную роль в биосинтезе алкалоидов и других природных соединений, содержащих ароматические кольца.

Задачи

1. При выдерживании в лаборатории в щелочном растворе префеновая кислота превращается в 4-гидроксифенилмолочную кислоту. Дейтериевая метка обнаружена в указанном месте. Предложите механизм, обращая внимание на правильное изображение конформаций.



префенат

4-гидроксифениллактат

Этот продукт является рацематом. Почему?

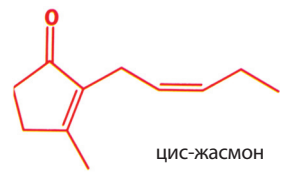
2. Напишите полную схему происходящего в живых системах превращения аммиака и пирувата в аланин. Возможно, для корректного и полного ответа вам потребуется перечитать раздел, посвященный пиридоксалю.

пируват

(*S*)-аланин

3. Предложите механизм для приведенной ниже реакции. Реагент Штеттера обсуждался в данной главе. Почему эти реакции называют биомиметическими?

Какие исходные соединенеия вы выберете для синтеза природного соединения *цис*-жасмона, если он получается за счет внутримолекулярной альдольной конденсации (гл. 27, т. 2)? Как можно получить это же соединение, используя подход Штеттера?



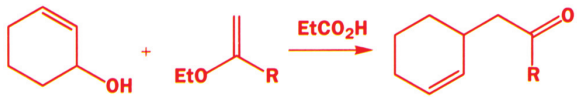
цис-жасмон

4. Аминокислота цианаланин обнаружена в растениях семейства бобовых (*Lathyrus*), но не найдена в белках. Она получается из цистеина и цианида

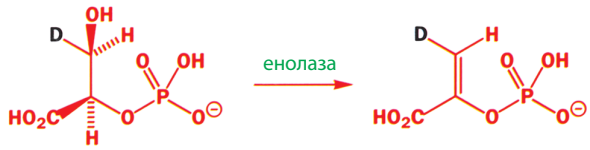
в результате двустадийного процесса, катализируемого пиридоксальфосфатом. Предложите детальный механизм.

(*S*)-цистеин (*S*)-цианаланин

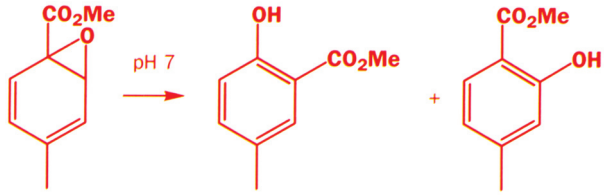
5. Про приведенную ниже химическую реакцию можно сказать, что она напоминает одну из реакции шикиматного пути биосинтеза. Сравните два механизма и предложите, как можно сделать модельную реакцию более близкой природе и более интересной.



6. Енолаза – фермент, который катализирует синтез фосфоенолпирувата. При изучении механизма действия енолазы с помощью показанного меченого субстрата был получен следующий результат. О чем точно свидетельствуют полученные данные? Можно ли на их основании предложить механизм реакции?



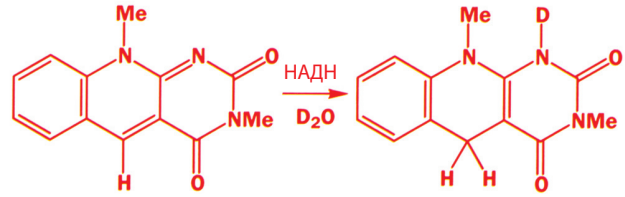
7. Приведенная ниже перегруппировка изучалась как биомиметический вариант NIH-сдвига. Напишите механизм реакции. Как вы думаете, является ли эта реакция хорошей моделью? Если нет, то что бы вы могли предложить взамен.



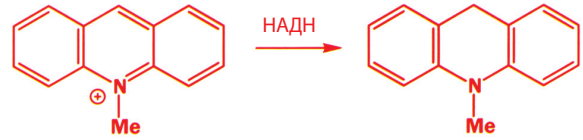
выход 83 % выход 17 %

8. Следующие эксперименты связаны с химическим и биологическим поведением НАДН. Объясните, что они могут нам сказать.

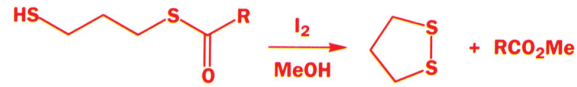
а) Аналог ФАД может быть восстановлен *in vitro* с помощью НАДН в D_2O, при этом дейтерий появляется в указанном положении.



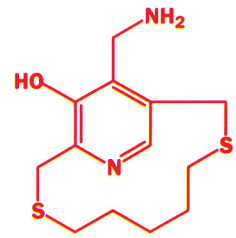
б) НАДН не восстанавливает бензальдегид *in vitro*, но восстанавливает это соединение.



9. Окисление этого сложного эфира тиола приводит к циклическому дисульфиду. Реакция предложена в качестве модели для изучения поведения липоевой кислоты в живых системах. Напишите механизм и сравните природный и модельный процессы.

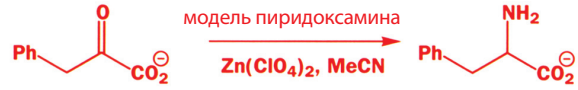


10. Приведенное ниже соединение является хиральным и, действительно, оно было получено в виде (–)-энантиомера. Установите природу хиральности.



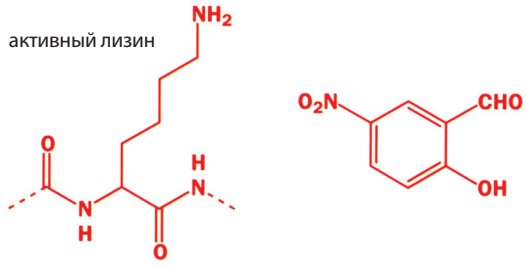
энантиомерно обогащенный (–)-энантиомер

Это соединение использовалось как химическая модель пиридоксамина. Например, эта модель переаминирует фенилпируват в условиях, показанных ниже. Прокомментируйте аналогию и роль Zn(II). Чем эта модель хуже и чем лучше самого пиридоксамина?

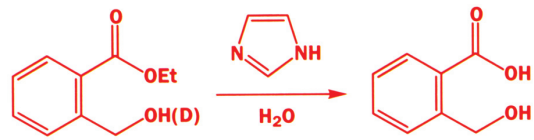


11. Считается, что такие ферменты, как альдолаза, работают с помощью образования имина и/или енамина лизина, находящегося в структуре фермента. Механизм действия таких ферментов можно изучать при помощи добавления $NaBH_4$ к смеси фермента и субстрата. Например, обработка фермента указанным альдегидом приводит к постоянному ингибированию фермента, который при гидролизе дает модифицированную аминокислоту вместо одного

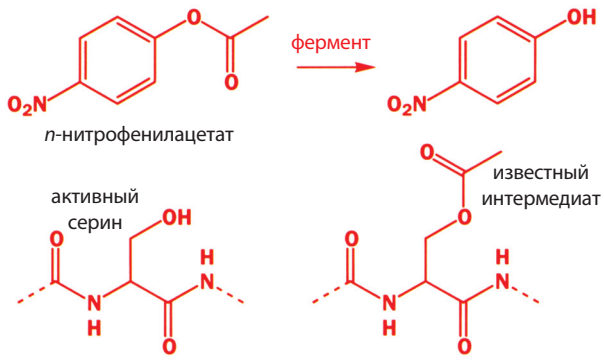
из лизинов. Какова структура модифицированной аминокислоты? Почему был выбран именно этот альдегид?



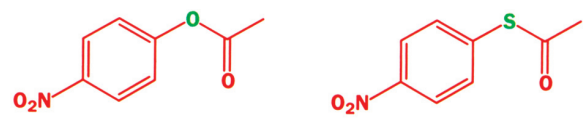
12. Этот вопрос связан с гидролизом сложных эфиров «сериновыми» ферментами. Прежде всего объясните следующий результат. Гидролиз этого эфира протекает гораздо быстрее, чем гидролиз этилбензоата. Реакция катализируется имидазолом; кроме того, существует первичный кинетический изотопный эффект (гл. 41) $k_{(OH)}/k_{(OD)}$ = 3,5. Каков механизм? Какова роль гистидина?



Остаток серина в сериновых ферментах играет ключевую роль в катализе. Известно, что OH-группа серина может выступать как нуклеофильный центр катализатора. Напишите механизм гидролиза *n*-нитрофенилацетата.



Фермент также имеет необходимый для катализа остаток гистидина. Используйте ваш механизм из первой части вопроса, чтобы объяснить, как гистидин может облегчать протекание реакции. Известно, что гистидин облегчает как образование, так и гидролиз интермедиата. Фермент катализирует гидролиз *n*-нитрофенилацетата и *n*-нитрофенилтиоацетата с одинаковой скоростью. Какая же стадия определяет скорость?

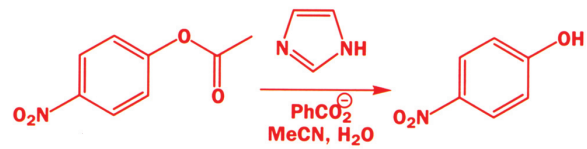


n-нитрофенилацетат *n*-нитрофенилтиоацетат

Наконец, известно, что остаток аспарагиновой кислоты также важен для осуществления катализа. Считается, что эта аминокислота использует свою группу CO_2^- в качестве общего основания. Химическая модель показывает, что гидролиз *n*-нитрофенилацетата в водном ацетонитриле, содержащем бензоат натрия и имидазол, подчиняется следующему закону:

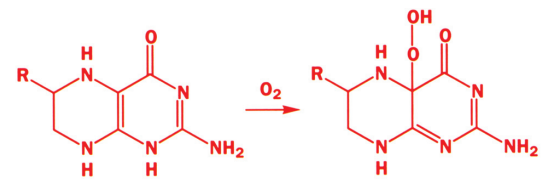
скорость = k[*n*-нитрофенилацетат][бензоат][имидазол]

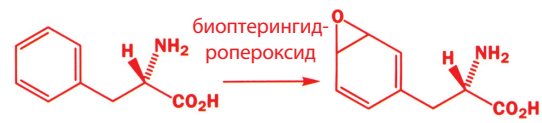
Предложите механизм этой химической реакции.



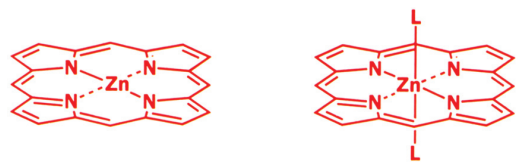
n-нитрофенилацетат

13. Предложите механизм биосинтеза биоптерингидропероксида и его реакции с фенилаланином. Реакция обсуждалась в данной главе, но без деталей.





14. Повторение гл. 48. Сколько электронов находится у атома железа в оксигемоглобине, показанном в данной главе? Влияет ли на это значение изображение комплекса как комплекса Fe(II) или Fe(III)? Почему устойчивы порфиринаты цинка, не содержащие дополнительных лигандов (L на схеме)?



октаэдрический порфиринат цинка(II) с двумя дополнительными лигандами

устойчивый порфиринат цинка(II), не содержащий дополнительных лигандов

51 Природные соединения

Возвращаясь к прочитанному

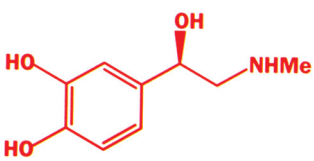
- **Стереохимия (гл. 16)**
- **Конформационный анализ (гл.18)**
- **Химия енолятов и синтез (гл. 24–30)**
- **Перициклические реакции (гл. 35 и 36)**
- **Перегруппировки и фрагментаци (гл. 37 и 38)**
- **Радикалы (гл. 39)**
- **Химия живого (гл. 49)**
- **Механизмы биохимических реакций (гл. 50)**

Обсуждаемые проблемы

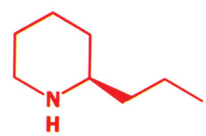
- **Природные соединения являются продуктами вторичного метаболизма**
- **Природные соединения отличаются исключительным многообразием, но их можно разделить на четыре основные группы: алкалоиды, поликетиды, терпены и стероиды**
- **Алкалоиды – это амины, производные аминокислот**
- **Пирролидиновые алкалоиды образуются из орнитина, бензилизохинолиновые алкалоиды – из тирозина**
- **Морфиновые алкалоиды получаются в результате радикальных циклизаций**
- **Жирные кислоты образуются из ацетил-CoA и малонил-CoA**
- **Поликетиды – это невосстановленные аналоги жирных кислот**
- **Терпены образуются из мевалоновой кислоты**
- **Стероиды – тетрациклические производные терпенов**
- **Биомиметический синтез – учимся у Природы**

Заглядывая вперед

- **Органический синтез (гл. 53)**



адреналин

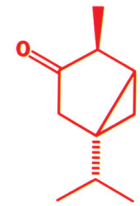


кониин – алкалоид

Введение

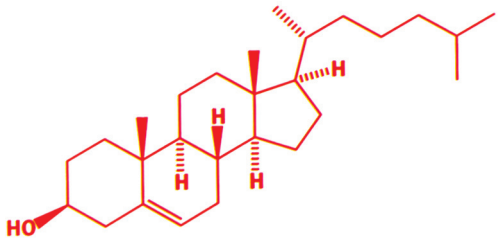
Под **природными соединениями** мы подразумеваем молекулы, созданные Природой. Конечно, все живое состоит из молекул. Главные биомолекулы, белки и нуклеиновые кислоты, мы уже обсуждали в гл. 49 и 50. В данной главе мы в основном будем говорить о небольших молекулах типа адреналина (эпинефрина). Адреналин – гормон человека. Он вырабатывается в моменты стресса, в результате чего повышается кровяное давление и сердечный ритм, чтобы мы могли «сражаться или летать». Например, завтра у вас экзамен – вы испытываете прилив адреналина. Для химика-органика адреналин – крайне интересный объект по причине своей исключительной биологической активности. Но при этом он также интересен как молекула, химические реакции которой можно изучать, спектр ЯМР которой можно анализировать, как соединение, которое можно синтезировать, а также имитировать для поиска новых препаратов.

Мы надеемся, что, изучив эту главу, вы сможете распознавать основные классы природных соединений и разбираться в некоторых вопросах их химии. Мы познакомимся с **алкалоидами**, например кониином (молекулой из растения болиголова) – ядом, который убил Сократа. Мы узнаем, что такое **терпены**, например туйон, который считается токсином, входящим в состав абсента – напитка, послужившего причиной смерти некоторых парижских художников XIX века.

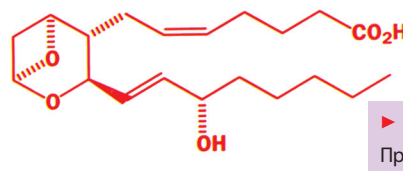


туйон – терпен

Существуют также многочисленные «двуликие» природные соединения; например, **стероид** холестерин, который стал причиной огромного числа смертей от сердечных заболеваний, но в то же время он является жизненно важным компонентом клеточных стенок. Стоит упомянуть и **поликетид** тромбоксан, одной капли которого достаточно для мгновенного свертывания всей вашей крови. Но при этом, не будь этого вещества, вы бы скончались от кровотечения при малейшем порезе.



холестерин – стероид



тромбоксан A_2 – поликетид

В данной главе мы рассмотрим разнообразные структурные модификации названных четырех важнейших классов соединений. Структурное многообразие природных соединений простирается от самого маленького представителя NO (это соединение контролирует эрекцию у мужчин) до гигантских молекул, типа бреветорксина. Последний производится одноклеточными микроорганизмами, так называемыми «красными приливами», обитающими в рифовых зонах. Бреветорксин время от времени появляется в прибрежных водах, убивая рыб и тех, кто употребляет их в пищу.

бреветорксин B – токсичный поликетид

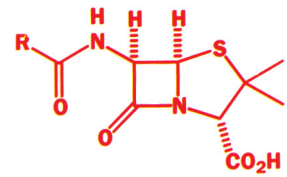
Многие природные соединения служат источником важнейших для жизни человека лекарств: вспомните миллионы жизней, спасенных пенициллином – одним из метаболитов семейства **аминокислот**.

Природные соединения образуются как продукты вторичного метаболизма

Общие для всех живых организмов химические реакции объединяются понятием **первичного метаболизма** «большой четверки» – нуклеиновых

▶

Прежде чем продолжить, несколько слов о бреветорксине, замечательной и смертельно опасной молекуле. Посмотрите на атомы кислорода, чередующиеся в верхних и нижних положениях в соседних циклах. Обратите внимание, что в молекуле присутствуют шести-, семи- и восьмичленные циклы, причем каждый из них содержит только по одному атому кислорода. Проследите мысленно длинную углеродную цепь, идущую от лактонного карбонила в левой нижней части молекулы до альдегида справа вверху. В этой цепи нет ни разрывов, ни разветвлений, если не считать метильные группы. Это замечательный пример молекулярной архитектуры, содержащий 22 стереогенных центра. Если вы хотите узнать больше о бреветорксине, обратитесь к последней главе замечательной монографии Николау и Соренсена (Nicolaou, Sorensen, *Classics in total synthesis*, VCH, 1996).



пенициллин (общая структура)
пенициллин G (R = $PhCH_2$)

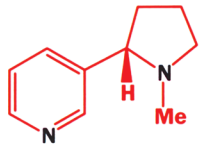
кислот, белков, углеводов и липидов (гл. 49). В этой главе мы рассмотрим те реакции, которые по своей распространенности в природе имеют определенные ограничения. Они могут протекать только в одном виде живых организмов, хотя могут быть общими и для нескольких. Такие реакции не являются жизненно важными, но помогают существовать. Продукты таких реакций называются продуктами **вторичного метаболизма**.

Использование соединений, производимых в реакциях вторичного метаболизма растениями, микроорганизмами, грибами, насекомыми, млекопитающими и всеми другими видами жизни, только начинается. Тем не менее разнообразие и богатство таких структур несметно. Без какой-либо классификации такая задача была бы бессмысленной. Мы будем использовать биосинтетическую классификацию, группируя соединения не по источникам их выделения, а по методам их биосинтеза. Хотя каждый объект по своему уникален, существуют общие биосинтетические реакции, которые объединяют различные соединения. Схема на с. 643 генетически связана с аналогичной схемой из гл. 50, посвященной первичному метаболизму.

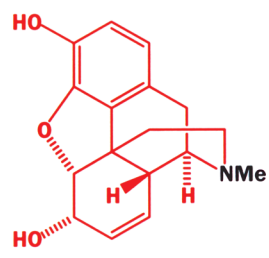
Алкалоиды – основные продукты метаболизма аминокислот

Алкалоиды известны с древнейших времен, так как их достаточно легко выделить из растений. Многие из алкалоидов обладают мощным, а иногда и смертельным действием. Любое растение содержит миллионы химических соединений. Некоторые из них удается извлечь при специальной обработке. Например, если белладонну (красавку) измельчить, а затем экстрагировать водной кислотой, то после нейтрализации кислого раствора выпадают в осадок несколько веществ. Такие вещества ведут себя подобно щелочи (alkali), поэтому в 1819 г. аптекарь из Галле Майсснер назвал их «алкалоиды». Лукреция Борджиа (дочь папы римского Александра VI) задолго до этого была хорошо осведомлена о свойствах смертельного экстракта белладонны. Она, с одной стороны, закапывала раствор этого вещества в глаза для расширения зрачков, чтобы казаться более неотразимой. С другой стороны, она добавляла этот раствор в напитки своих политических врагов, чтобы предотвратить любые потенциальные проблемы.

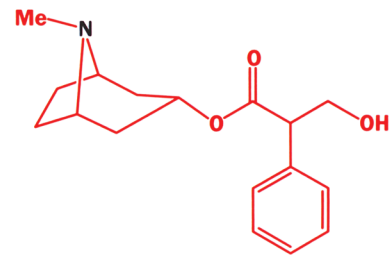
В настоящее время мы понимаем, что такие вещества обладают основными свойствами, потому что они принадлежат к классу аминов. Ниже представлены некоторые такие соединения, основные аминогруппы которых отмечены черным цветом.



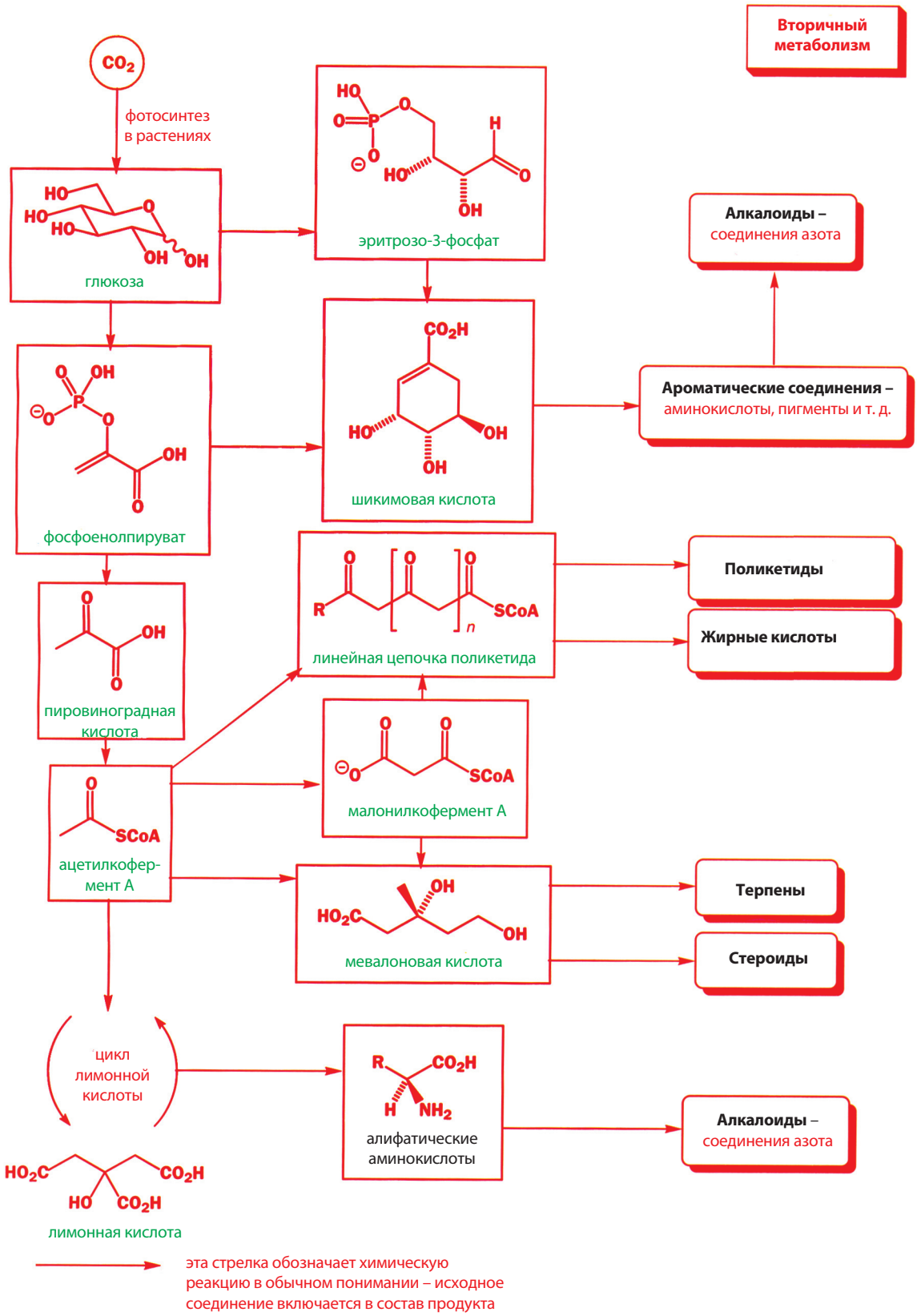
никотин



морфин



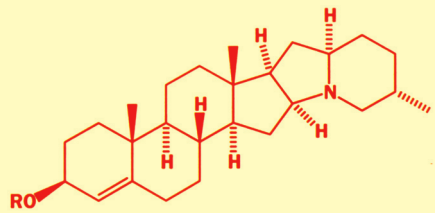
атропин


Вторичный метаболизм
CO2
фотосинтез в растениях
глюкоза
эритрозо-3-фосфат
Алкалоиды – соединения азота
фосфоенолпируват
шикимовая кислота
Ароматические соединения – аминокислоты, пигменты и т. д.
пировиноградная кислота
линейная цепочка поликетида
Поликетиды
Жирные кислоты
малонилкофермент А
ацетилкофер-мент А
мевалоновая кислота
Терпены
Стероиды
цикл лимонной кислоты
алифатические аминокислоты
Алкалоиды – соединения азота
лимонная кислота
эта стрелка обозначает химическую реакцию в обычном понимании – исходное соединение включается в состав продукта

Природные соединения часто называют, комбинируя названия организма, из которого они были выделены, и части их химического названия. Поскольку приведенные выше соединения относятся к ам*инам*, их названия оканчиваются на «*ин*». Они чрезвычайно разнообразны по строению, однако все производятся из аминокислот. В последующих разделах мы рассмотрим три типа природных алкалоидов.

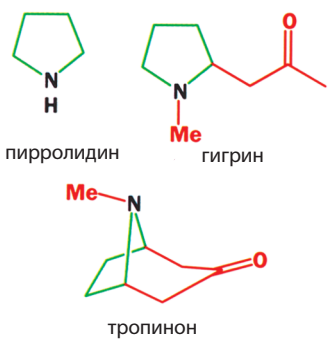
Пасленовые алкалоиды

Семейство пасленовых включает не только смертельную белладонну (*Atropa belladonna* – отсюда и название соединения *атропин*), но также картофель и помидоры. Часть этих растений также содержит токсичные алкалоиды: например, следует опасаться зеленых картофелин, так как в них присутствует токсичный алкалоид соланин.



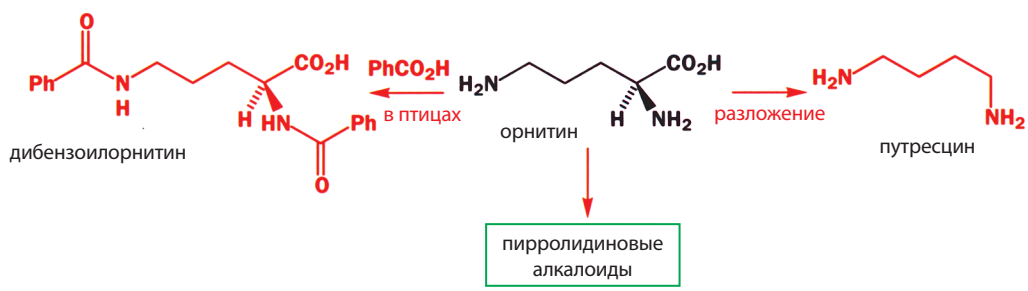
очень токсичный алкалоид соланин, смесь гликозидов (R = остаток глюкозы, маннозы или другого сахара)

Атропин – рацемическое соединение, а его (*S*)-энантиомер находится в белене (*Hyoscyamus niger*) и носит другое название – гиосциамин. На самом деле гиосциамин легко рацемизуется при нагревании в воде или при обработке слабыми основаниями. Возможно, этот процесс происходит и в растениях белладонны.

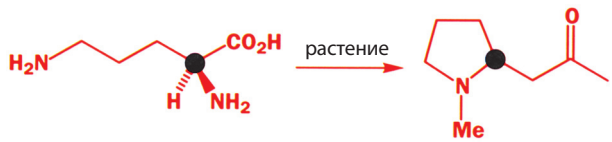


Пирролидиновые алкалоиды образуются из аминокислоты орнитина

Пирролидин представляет собой простой пятичленный циклический амин; соответственно пирролидиновые алкалоиды содержат этот цикл в своей структуре. Как никотин, так и атропин содержат пирролидиновое кольцо, оно также присутствует в гигрине и тропиноне. Все эти алкалоиды в природе производятся из орнитина. Орнитин – аминокислота, не встречающаяся в белках, но присутствующая во многих организмах, которые используют ее для удаления токсичных веществ. Если кормить птиц бензойной кислотой (PhCOOH), то в их экскрементах появляется дибензоилорнитин. При разложении мертвых тел происходит декарбоксилирование орнитина, что приводит к образованию путресцина, который, как следует из его названия (англ. *putrescence* – гниение), обладает отвратительным запахом, называемым «запахом смерти».

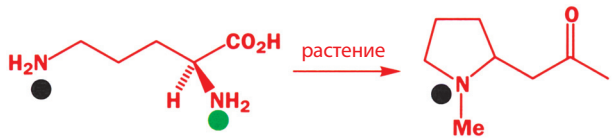


Пути биосинтеза обычно изучают с помощью изотопных меток, вводимых в предполагаемые предшественники. Мы будем обозначать метку в виде цветного кружка. Если выращивать растение на среде, содержащей меченый ^{14}C-орнитин, то из него можно выделить меченый гигрин.



^{14}C-орнитин гигрин

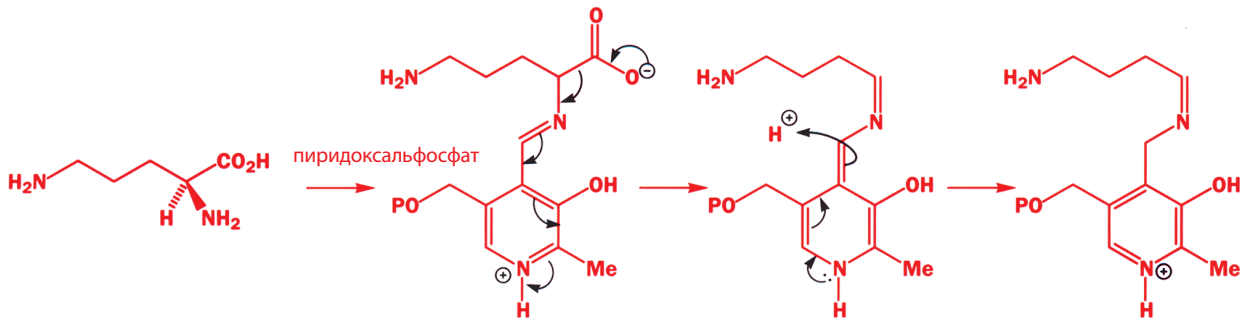
Если каждую из аминогрупп орнитина пометить ^{15}N, то оказывается, что α-аминогруппа теряется в процессе метаболизма, а γ-аминогруппа остается полностью.



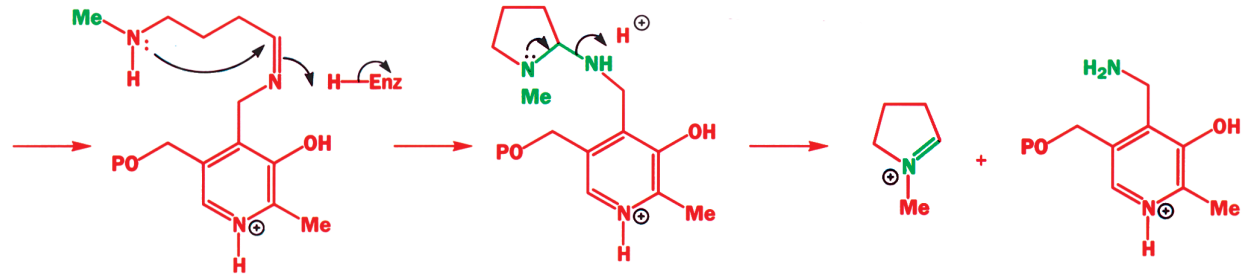
орнитин гигрин

Дальнейшие эксперименты с помощью изотопных меток показали, что не только α-аминогруппа, но и **COOH-группа орнитина теряются в процессе биосинтеза**. Это означает, что пирролидиновое кольцо образуется из оставшейся части молекулы. Трехуглеродная цепочка гигрина строится из остатка ацетата, вернее из ацетил-CoA, а N-метильная группа приходит из SAM. Рассмотрим, как происходит этот биосинтез.

Первая стадия – это пиридоксаль-катализируемое декарбоксилирование орнитина, которое до указанного момента происходит так же, как и обычно.



Далее терминальная аминогруппа метилируется с помощью SAM. Затем полученный вторичный амин циклизуется на пиридоксалевый имин с образованием аминаля. Распад аминаля по следующей схеме высвобождает пиридоксамин и соль электрофильного имина.



▪

Оба этих реагента, SAM и ацетил-CoA, обсуждались в гл. 50. Мы не собираемся снова детально обсуждать химию этих и других обычных биохимических реагентов, так как о них уже говорилось в предшествующих главах, которые вы можете перечитать при необходимости. В данной главе мы рассмотрим необычные и интересные стадии новых процессов.

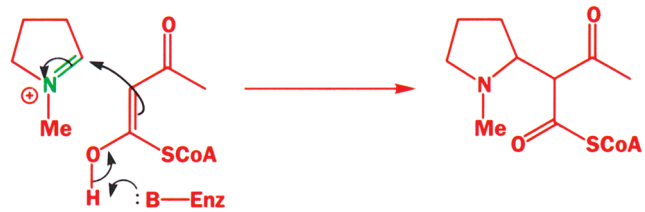
▸

Обратите внимание, что в результате стадии метилирования оба соседних с азотом атома углерода остаются различными в течение всего процесса. Если бы интермедиатом был, например, путресцин, то эти атомы были бы неразличимы.

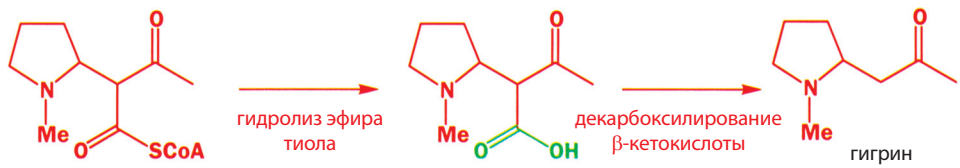
Оставшаяся часть биосинтетического пути уже не требует пиридоксаля, а включает две молекулы ацетил-CoA. В гл. 50 мы отмечали, что этот сложный эфир тиола является хорошим электрофилом и в то же время легко енолизуется. Обе эти особенности помогают протеканию кляйзеновской самоконденсации ацетил-CoA.

Образованием устойчивых енолятов этот новый кетоэфир очень похож на ацетоацетаты, которые мы обсуждали в гл. 27 (т. 2). Действительно, этот эфир тиола существует в основном в енольной форме, стабилизированной сопряжением.

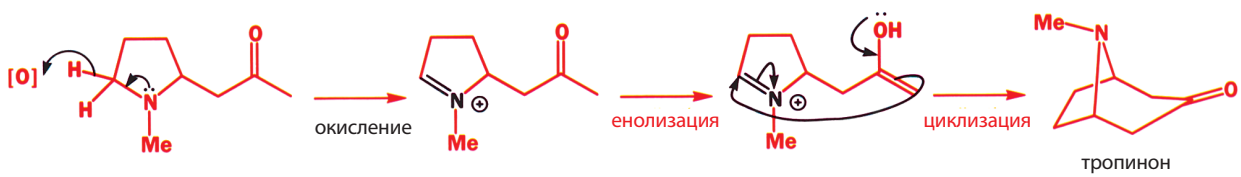
Далее енол реагирует с солью имина, образование которой описано выше. Течение реакции легче понять, если перерисовать енол в другой конфигурации. Соли имина не приходится ждать синтеза ацетоацетил-CoA, так как в клетке всегда имеется запас исходного ацетил-CoA и продукта его конденсации.



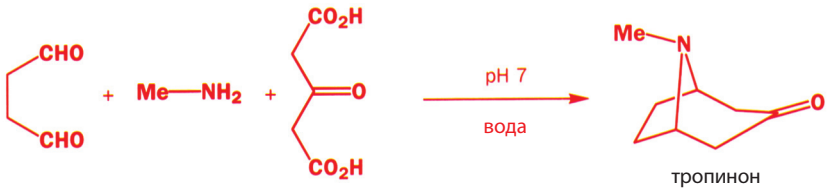
Теперь для образования гигрина необходимы гидролиз тиолового эфира CoA и декарбоксилирование полученной кетокислоты. Это вполне обычная химия, и не составит труда написать механизмы этих стадий.



Тропинон образуется из гигрина достаточно понятным способом. Метилкетон енолизуется, и енол атакует соль имина, которая напоминает предыдущую, но располагается с другой стороны кольца. Такие соли можно получить химически окислением с помощью Hg(II) или биологически с использованием окисляющего фермента, например НАД$^+$. Символом [O] на схеме обозначен обобщенный окислитель, химический или биологический.

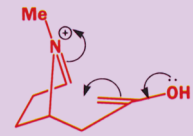


В 1917 г. была проведена первая попытка имитации сложного пути синтеза тропинона. Сейчас это одна из самых известных реакций всех времен – синтез тропинона по Робинсону. Робинсон на основании чисто химических рассуждений предположил, что образование солей имина и енола (в 1970 г. этот природный путь был экспериментально подтвержден) может быть произведено в условиях, близких к естественным (pH 7, водный раствор). Он использовал в качестве исходных веществ C_4-диальдегид (янтарный альдегид), $MeNH_2$ и ацетондикарбоновую кислоту. Эта реакция действительно протекает, причем интермедиаты по своей структуре должны быть близки к возникающим в схеме биосинтеза.



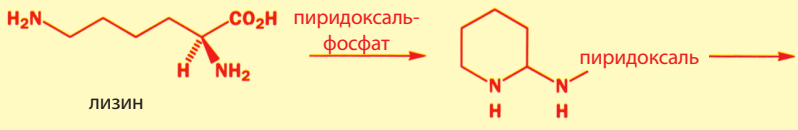
тропинон

▶ Если молекула изображена в плоской проекции, то стадия циклизации выглядит неочевидной. Однако в приведенной ниже конформации все становится понятным.

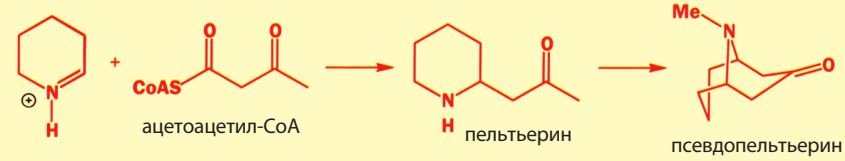


Другие пирролидиновые алкалоиды

Известно большое число пирролидиновых алкалоидов, полученных из орнитина. Кроме этого существует и другая большая группа пиперидиновых алкалоидов – производных лизина, образующихся по аналогичной схеме через стадии декарбоксилирования и циклизации. Эту группу соединений мы детально обсуждать не будем (см. задачу 3).



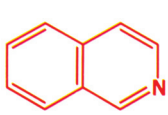
лизин



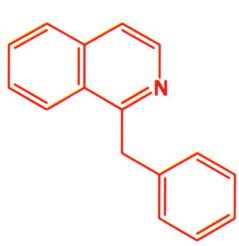
ацетоацетил-CoA пельтьерин псевдопельтьерин

Бензилизохинолиновые алкалоиды получаются из тирозина

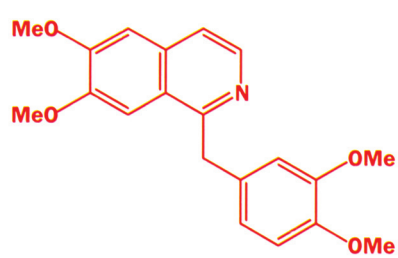
В этом разделе мы рассмотрим алкалоиды, получающиеся из другого типа аминокислот. Эта группа – **бензилизохинолиновые алкалоиды** – отличаются наличием бензильной группы в положении 1 изохинолинового кольца. Обычно такие алкалоиды содержат еще различные кислородсодержащие функциональные группы в бензольном кольце, многие их них найдены в опиумном маке (*Papaver somniferum*). Прекрасным примером может служить папаверин.



изохинолин

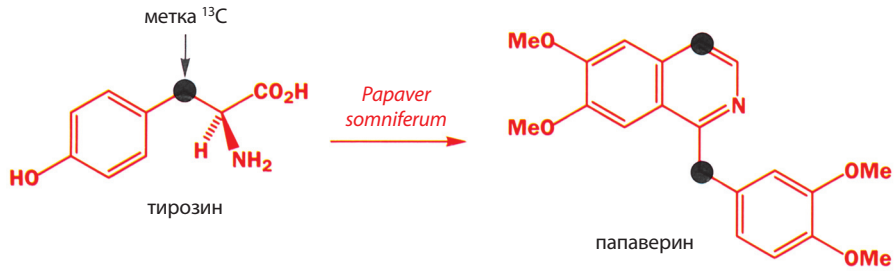


бензилизохинолин

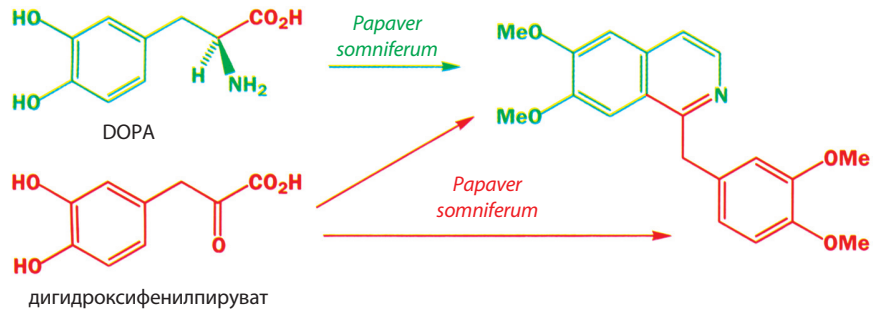


папаверин

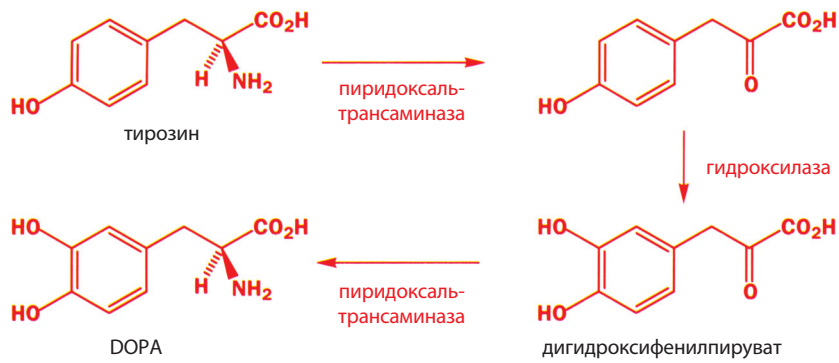
Эксперименты с изотопными метками показывают, что эти алкалоиды образуются из двух молекул тирозина, одна из которых должна потерять CO_2, а вторая – NH_3. Легко видеть, как эту молекулу можно разделить на две части; детали биосинтеза рассмотрим ниже.



Вопрос о том, откуда появляются гидроксильные группы, был также решен с помощью изотопных меток. Оказалось, что при использовании дигидроксифенилпирувата последний включается в обе части папаверина. В то же время дигидроксифенилаланин – важный метаболит, также известный под названием DOPA (ДОФА), – был найден только в изохинолиновой части.

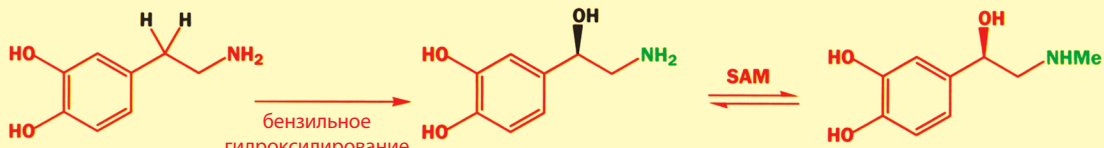


Нам уже известно, что α-аминокислоты и α-кетокислоты связаны между собой через пиридоксальзависимые трансаминазы, поэтому гидроксилирование должно происходить где-то в начале биосинтеза. Обе эти реакции обсуждались в гл. 50.

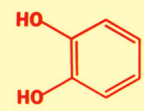


Катехоламины

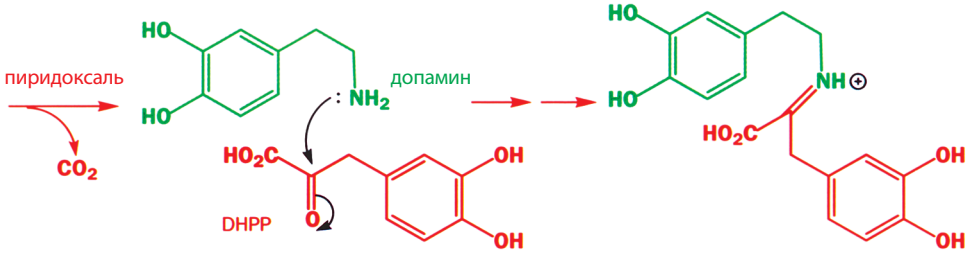
DOPA и допамин – важные соединения, предшественники адреналина в организме человека. Декарбоксилирование DOPA приводит к допамину, который стереоспецифично окисляется оксидазой по бензильному положению с образованием норадреналина (норэпинефрина).



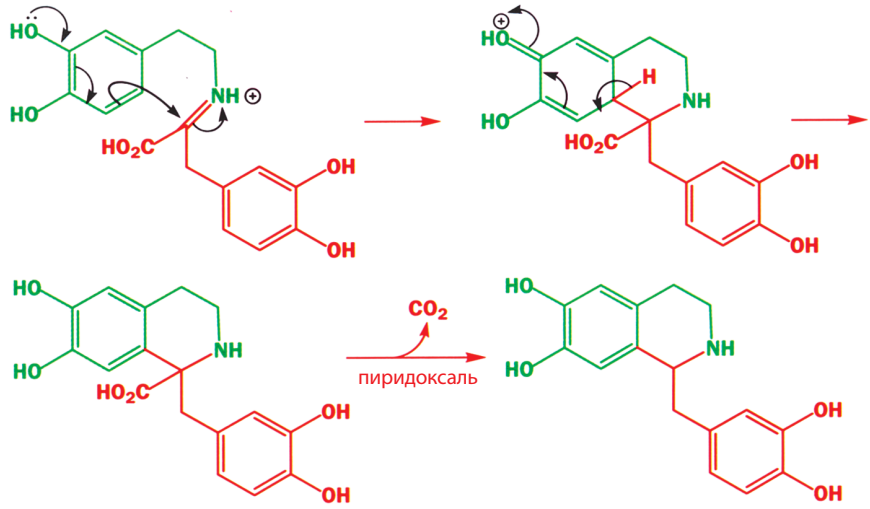
Семейство гормонов, которое включает адреналин и норадреналин, часто называют **катехоламинами** (пирокатехин (catechol) – это 1,2-дигидроксибензол). Они синтезируются в коре надпочечников и в железах, расположенных вокруг почек. Эти гормоны регулируют несколько важных метаболитических функций. Например, они контролируют распад гликогена, вызывая высвобождение глюкозы. Они также непосредственно влияют на кровяное давление, частоту сердцебиения и дыхание. Их действие определяется относительным соотношением концентраций норадреналина и его N-метилированного аналога адреналина.



Пиридоксальзависимое декарбоксилирование DOPA приводит к допамину, который реагирует с кетокислотой с образованием соли имина. Эта открыто-цепная соль имина отличается от циклических солей, встречавшихся нам ранее в синтезе пирролидиновых алкалоидов, но, как оказалось, обладает похожей реакционной способностью.

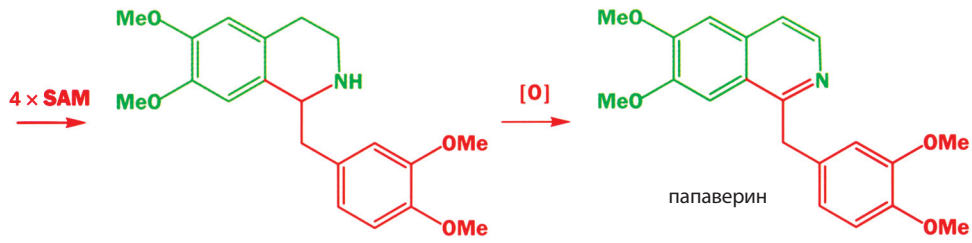


Соль имина идеально предрасположена для внутримолекулярного электрофильного ароматического замещения в электроноизбыточном дигидроксифенильном кольце. Замыкание изохинолинового цикла происходит в результате реакции, сходной с реакцией Манниха (гл. 27, т. 2). В этом случае роль енола, который участвовал в биосинтезе пирролидиновых алкалоидов, выполняет фенол.



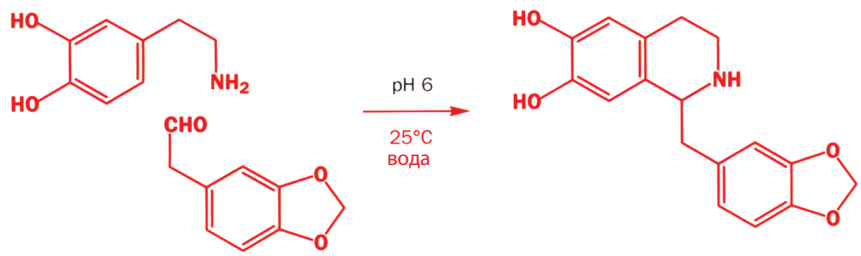
■ Даже при написании уравнений биологических реакций электрофильного ароматического замещения не забывайте обозначить атом водорода, находящийся в месте замещения (гл. 22, т. 2)!

Продукт циклизации все еще является аминокислотой, но далее она декарбоксилируется с помощью пиридоксаля. Теперь мы получили нечто, очень похожее на папаверин, но не содержащее метильной группы и ароматического цикла. Для метилирования необходим SAM, причем по определенным причинам, которые мы скоро обсудим, этот процесс протекает в две стадии. Финальное окисление должно напомнить вам стадию циклизации в синтезе тропинона.



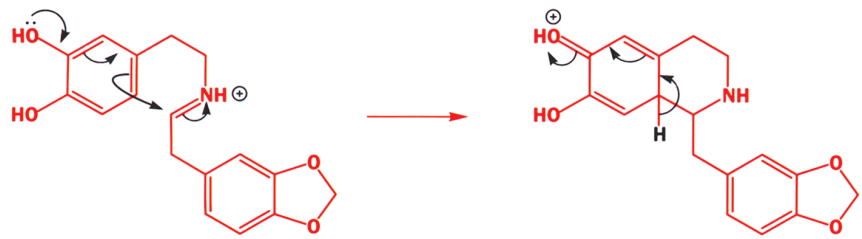
► В эту реакцию вступают и арилпировиноградные кислоты, но в отсутствие пиридоксаля стадия декарбоксилирования крайне затруднена.

Реакцию замыкания изохинолинового кольца можно провести и лаборатории в очень мягких условиях, если в качестве карбонильной компоненты использовать альдегид. Она легко применима и для других аналогичных соединений.



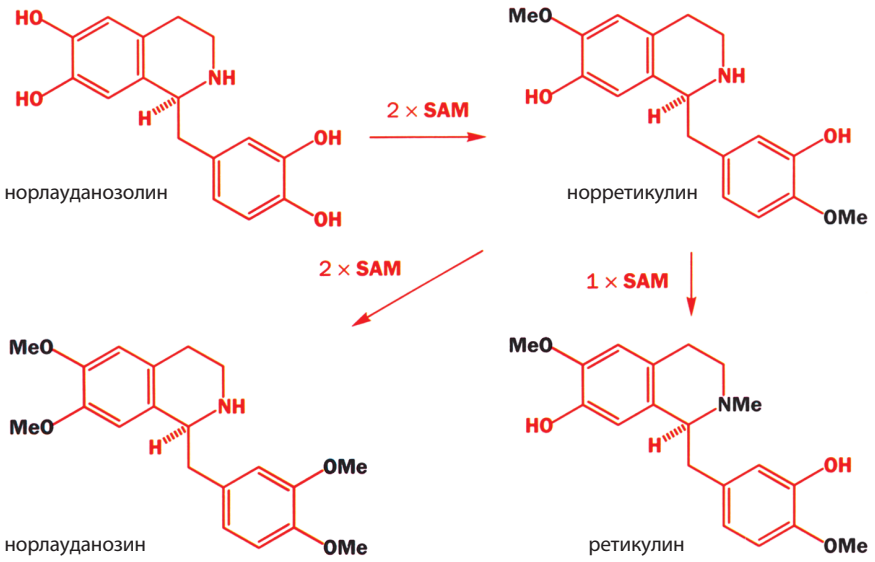
► Обратите внимание на то, что нет необходимости защищать OH-группы – ацеталь в нижнем цикле существует для другой цели. Оказывается, такой фрагмент (метилендиокси или оксолан) присутствуют во многих бензилизохинолиновых алкалоидах. Эта группа в природе образуется при окислении MeO-группы, находящей -ся в бензольном кольце по соседству с гидроксилом.

Механизм вполне понятен: образуется имин, который при pH 6 протонируется и таким образом подготавливается к образованию связи C–C, которое осуществляется в реакции, по механизму сходной с реакцией Манниха. Одновременно это и реакция электрофильного ароматического замещения.



Сложные бензилизохинолиновые алкалоиды образуются в результате радикальных сочетаний

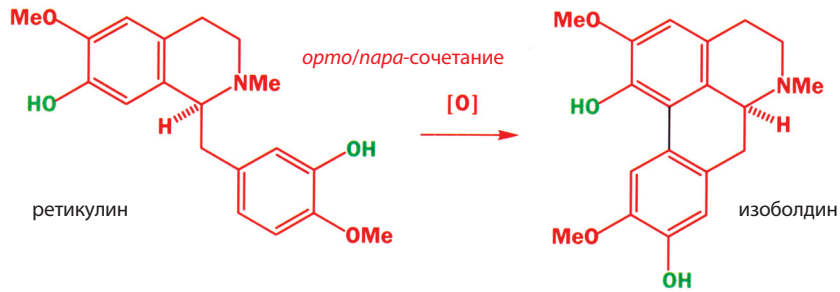
Другая не менее интересная группа алкалоидов возникает в результате радикальных циклизаций. Фенолы легко образуют радикалы при обработке такими окислителями, как Fe(III), поэтому бензилизохинолиновые алкалоиды со свободными гидроксильными группами по аналогичному механизму вступают во внутримолекулярные радикальные реакции. Далее приведены некоторые реакции метилирования алкалоидов, близких к папаверину.



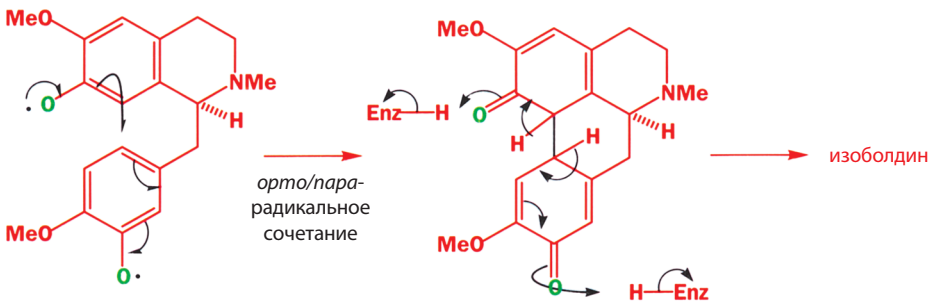
■ См. гл. 39

► Нет необходимости запоминать названия этих алкалоидов, но они удобны для быстрого поиска. Префикс «нор» означает отсутствие метильной группы, в данном примере – N-метильной группы, как видно из сравнения структур норретикулина и ретикулина.

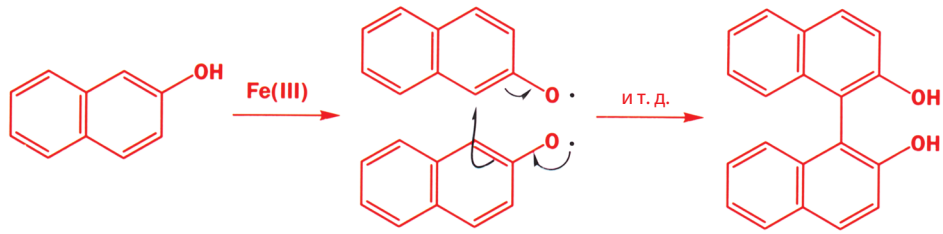
Метилирование одного гидроксила в каждом из ароматических колец норретикулина оставляет также по одному свободному гидроксилу, который необходим для реакций радикальной циклизации. В растениях ретикулин окисляется по механизму радикальной циклизации в изоболдин с образованием новой связи C–C.



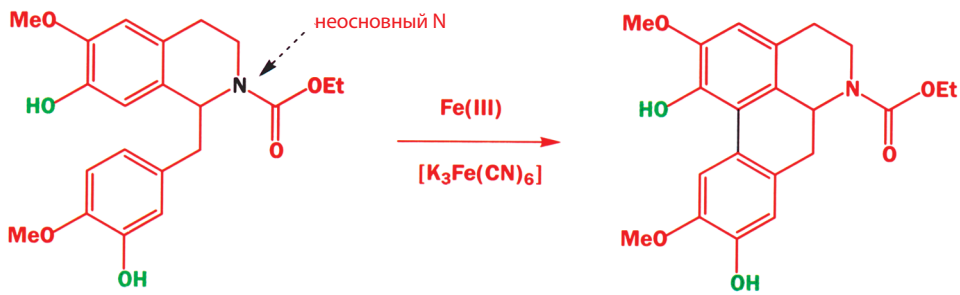
Новая связь C–C отмечена на схеме черным цветом, а свободные фенольные группы OH – зеленым. Посмотрите на взаимоотношения между ними. Новая связь возникает между атомами углерода, находящимися в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к двум гидроксилам. Все такие фенольные сочетания протекают с участием *орто*- и *пара*-положений, так как именно они оказываются активированными (возможны *орто/орто*-, *орто/пара*- и *пара/пара*-сочетания). Процесс происходит как окисление фенольного гидроксила с последующим сдваиванием радикалов.



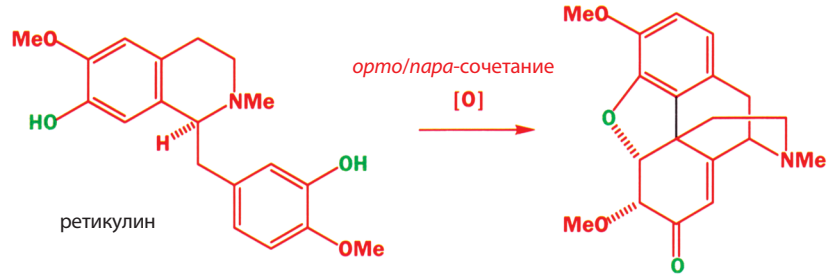
Сдваивание фенолов можно осуществить химически с помощью окисления Fe(III). Наиболее известной реакцией такого рода является сдваивание 2-нафтола с образованием бинафтола – в данном примере *орто/орто*-процесс. Стереохимия образующихся бинафтилов обсуждалась в гл. 45.



Были предприняты попытки осуществить такие реакции в лабораторных условиях для соединений бензилизохинолинового ряда, но оказалось, что атом азота, если он обладает основными свойствами, препятствует реакции. При введении к этому атому карбонильной защиты реакция действительно проходит, но с маленькими выходами. Все-таки Природа гораздо лучше, чем мы, умеет проводить такие реакции.

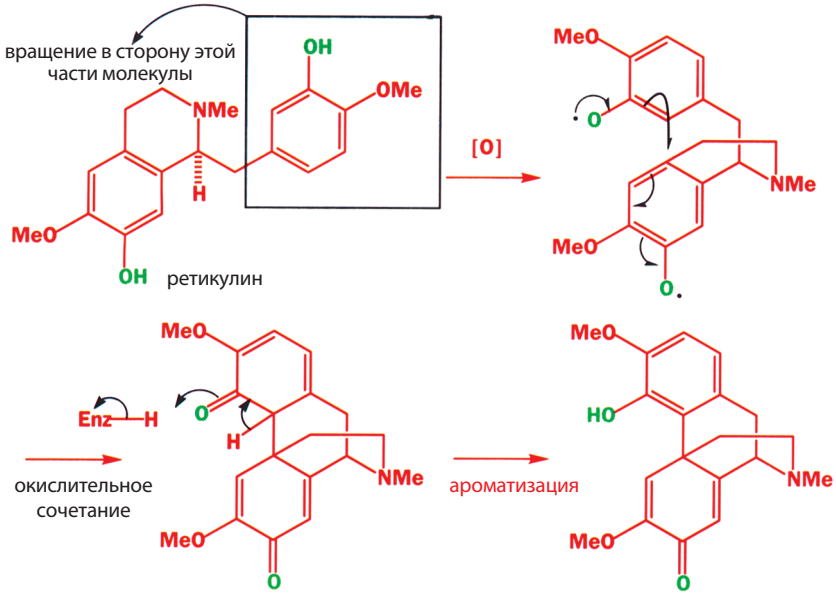


Кроме участия в описанных выше превращениях ретикулин является источником морфиновых алкалоидов, образующихся также в результате *орто/пара*-сочетания. В данном случае ароматические кольца меняются ролями, но при первом расмотрении крайне трудно увидеть связь с описанными выше реакциями.

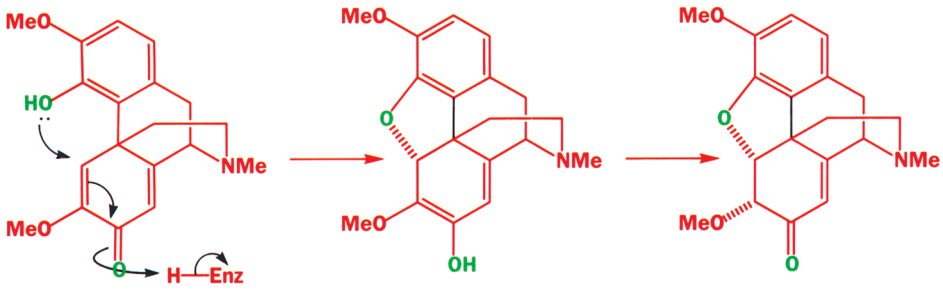


интермедиат в синтезе морфиновых алкалоидов

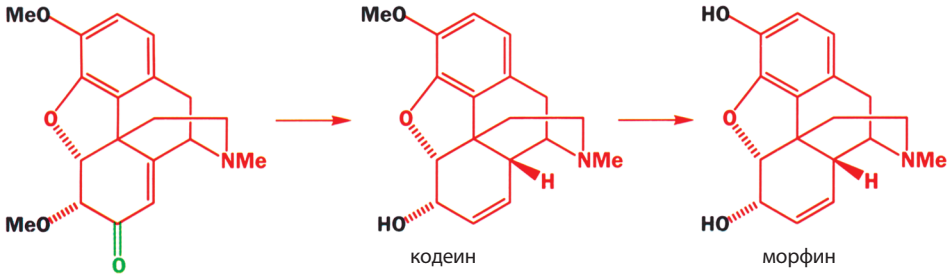
В этом процессе происходит несколько реакций, но первой из них является образование новой связи C–C, показанной на схеме черным цветом. Для лучшего понимания процесса удобно изобразить ретикулин в другой конформации. При этом становится очевидным, что соединяются два атома углерода, один из которых находится в *орто*-положении по отношению к гидроксилу (на схеме зеленого цвета) верхнего кольца, а другой – в *пара*-положении к гидроксилу (на схеме зеленого цвета) нижнего цикла. Таким образом, действительно происходит *орто/пара*-сочетание.



Одно из колец может снова стать ароматическим, но во втором отсутствует протон, способный уходить. Вместо этого OH-группа верхнего цикла присоединяется к еноновой системе нижнего кольца по реакции сопряженного присоединения.

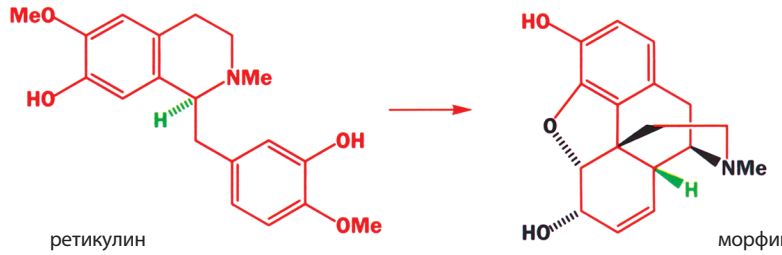


Из полученного интермедиата образуются важнейшие алкалоиды кодеин и морфин, отличающиеся только одной метильной группой. Природа может как вводить, так и удалять эти группы.



Стереохимия этих алкалоидов очень сложна. Действительно, если мы сравним структуры ретикулина и морфина, то увидим, что один стереоцентр первого соединения (на схеме зеленого цвета) остается и в морфине. Стереохимия этого углерода не изменилась – просто эта часть молекулы оказалась на схеме перевернутой. Отмеченные черным цветом четыре новых стерео-

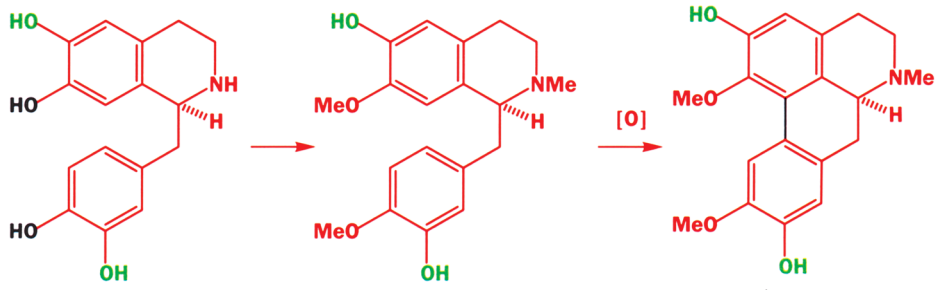
центра появляются в ходе синтеза: три из них возникают при специфическом скручивании молекулы ретикулина, необходимом для протекания стадии фенольного сочетания, а четвертый центр, находящийся у гидроксильной группы, – в результате стереоселективного восстановления.



ретикулин морфин

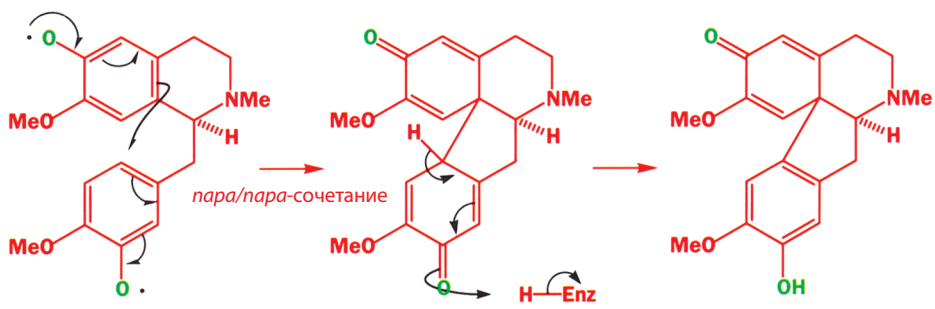
Болдин (изомер изоболдина) образуется в результате перегруппировки

Мы упомянули соединение изоболдин, следовательно, должен существовать и болдин. Этот алкалоид также образуется из норлауданозолина, но в результате другой последовательности метилирования и окислительного радикального сочетания.

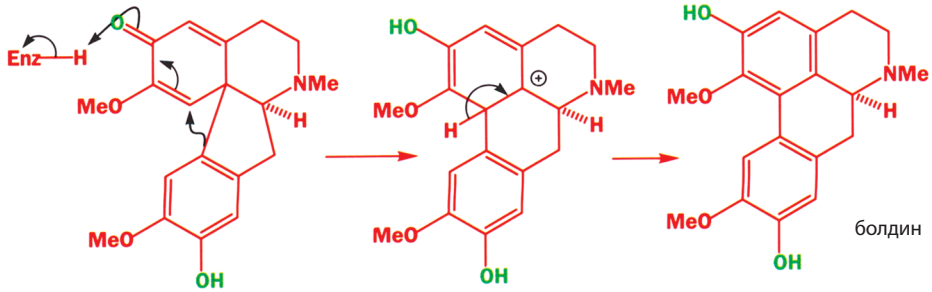


норлауданозолин болдин

Сочетание происходит в *пара*-положении в нижнем кольце, однако в *мета*-положении в верхнем. Нет, это не ошибка – ни наша, ни Природы! Эта структура изображена правильно и получается она в результате активированного *пара/пара*-сочетания.

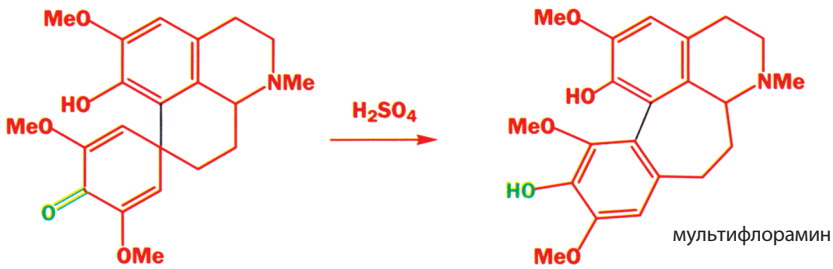


Одно из колец может стать ароматическим, но другое – нет (вспомните синтез морфина). Здесь нет нуклеофильной ОН-группы, способной к сопряженному присоединению к енону, поэтому происходит перегруппировка. Новая связь нижнего кольца мигрирует по верхнему кольцу. Вы можете даже сказать, что нижнее кольцо вступает во внутримолекулярное сопряженное присоединение к вернему циклу.



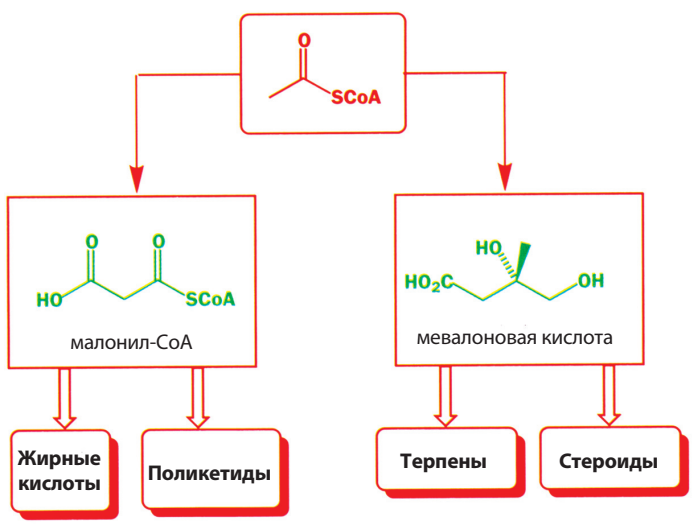
После перегруппировки появляется протон, способный к уходу, в результате чего катион ароматизуется. *пара*-Положение в продукте первоначального сочетания стало *мета*-положением в результате перегруппировки. Вы можете узнать эту перегруппировку, перечитав гл. 37, – это диенон-фенольная перегруппировка.

В подобных перегруппировках катионных интермедиатов лучше всего мигрирует группа, способная максимально стабилизировать положительный заряд. Причины этого обсуждались в гл. 37. Ниже приведен пример химической реакции, происходящей в кислом растворе с 82 %-ным выходом. Мигрирующая связь отмечена черным цветом.



Жирные кислоты и другие поликетиды образуются из ацетил-CoA

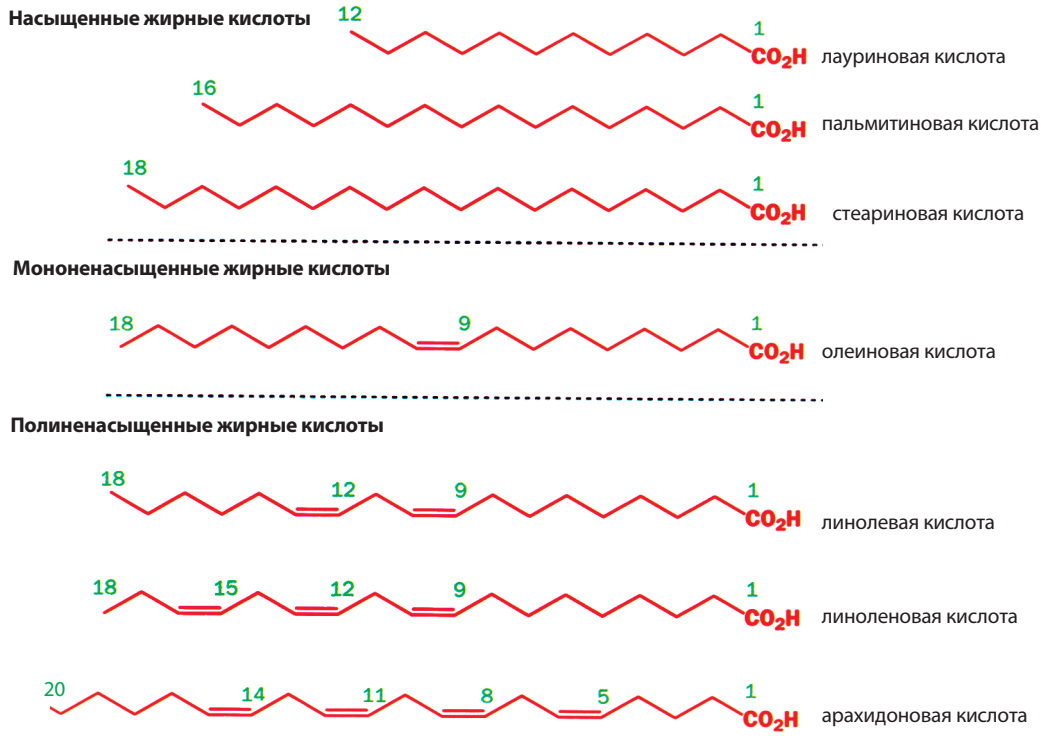
В оставшихся разделах данной главы рассказывается о том, как Природа может из очень простой молекулы (ацетил-CoA) построить невообразимое число разнообразных структур. Существуют два главных направления использования ацетил-CoA, каждое из которых приводит к двум важнейшим классам природных соединений.



Мы расскажем об этих классах соединений в указанной на схеме последовательности, начиная с простейших – жирных кислот. Мы уже встречали эти соединения в гл. 49 в виде их глицеридов, но здесь познакомимся с кислотами поближе, особенно с их биосинтезом. Сравните структуры типичных жирных кислот, изображенных на схеме.

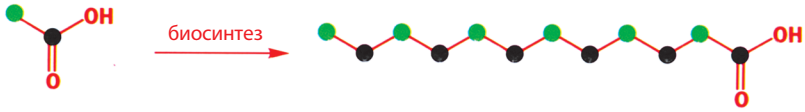
Существует не так много природных жирных кислот, но все они присутствуют в нашем рационе (вы можете найти упоминания о них на этикетках готовых продуктов). Следует обратить внимание на ряд особенностей.

- Все кислоты обладают неразветвленными цепочками.
- Они имеют четное число атомов углерода.
- Они могут быть насыщенными.
- Они могут иметь одну или несколько связей C=C в цепи, обычно в виде *цис(Z)*-изомеров. При наличии нескольких двойных связей последние не сопряжены ни друг с другом, ни с CO_2H-групами – эти функции всегда разделены насыщенным атомом углерода.



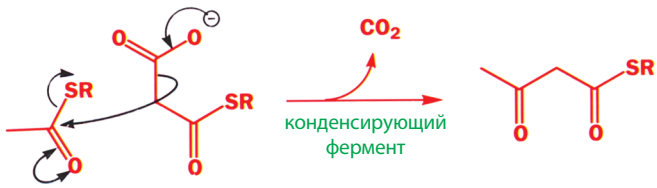
Пальмитиновая кислота (C_{16}, насыщенная) – самая распространенная жирная кислота в живых организмах. Олеиновая кислота (C_{18}, мононенасыщенная) – основная жирная кислота оливкового масла. Арахидоновая кислота (C_{20}, тетраненасыщенная) – более редкая жирная кислота, предшественник очень важных классов соединений: простогландинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Речь об этих соединениях пойдет далее.

Образование жирных кислот с четных числом атомов углерода свидетельствует о том, что существует двухуглеродный строительный блок. Очевидно, что это должен быть простой ацетат. Если растение подкармливать ацетатом, содержащим изотопные метки, то их можно обнаружить в выделяемых из него жирных кислотах. В их углеродных цепях эти метки располагаются через один атом углерода, как это показано на схеме.



Зеленым кружком обозначена дейтериевая метка, которая вводится, например, в виде CD_3-группы, а черный кружок – это атом ^{13}C. На самом деле реакция протекает сложнее, чем это представлено здесь. Для синтеза необходим CO_2 и ацетил-CoA; при этом было показано, что только первые два атома углерода приходят из ацетил-CoA. Остальные добавляются из малонил-CoA. Если подкармливать растения меченым малонил-CoA, то начальный двухуглеродный фрагмент цепочки оказывается немеченым.

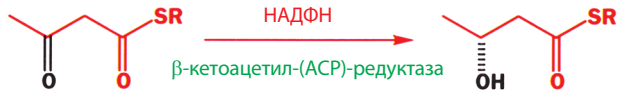
Малонил-CoA получается из ацетил-CoA и CO_2, переносимого, как обычно, молекулой биотина (гл. 50). На первой стадии биосинтеза жирных кислот происходит конденсация ацетил-CoA (стартовое звено) и малонил-CoA, протекающая с потерей CO_2. Эту реакцию можно изобразить следующим образом.

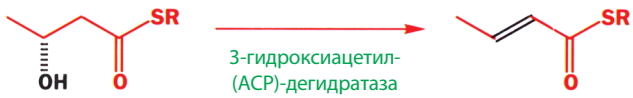


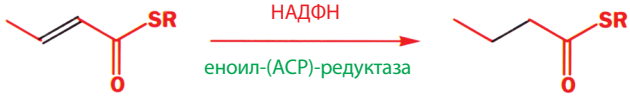
Обратите внимание, что при образовании новой связи C–C теряется одна молекула CO_2. При использовании малонатов в лаборатории мы сначала получаем енол, стабилизированный двумя карбонильными группами, и только затем удаляем CO_2 (гл. 26, т. 2). Природа поступает так же при получении ацетил-CoA в процессе синтеза алкалоидов, но в данном случае она поступает по-другому.

На следующей стадии происходит восстановление кетогруппы.

Эта реакция с участием НАДФН стерео- и хемоселективна, хотя образовавшийся хиральный центр исчезает на следующей стадии дегидратации. Она очень характерна для продуктов альдольной конденсации и протекает здесь как катализируемая ферментом E1cB-реакция.





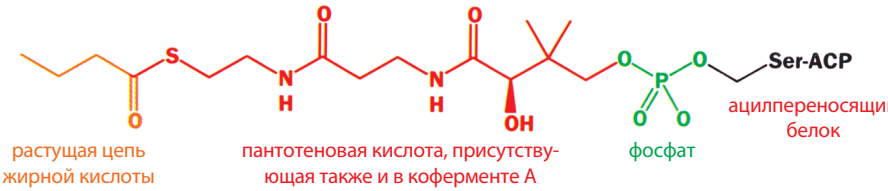


Известно, что элиминирование происходит с *син*-потерей H и OH, поэтому образующаяся двойная связь имеет исключительно *транс(E)*-конфигурацию. *Z*-Алкены в несопряженных ненасыщенных жирных кислотах образуются на более поздних стадиях. На заключительной стадии этого цикла двойная связь восстанавливается с помощью второй молекулы НАДФН с образованием насыщенной боковой цепочки.

Теперь весь цикл повторяется, но в нем в качестве исходного соединения используется только что полученная C_4-кислота, что приводит к образованию C_6-кислоты и т. д. В каждом цикле к ацильному концу растущей цепочки добавляется по два атома углерода.

Для синтеза жирных кислот используется мультиферментный комплекс

До этого момента мы не полностью изложили особенности биосинтеза жирных кислот. Заметили ли вы, что SCoA в структурах заменен на SR и что в названиях ферментов появилась непонятная аббревиатура ACP? Все это объясняется тем, что реакция на самом деле происходит с молекулой, присоединенной к тиольной группе длинной боковой цепи так называемого **ацилпереносящего белка** (**Acyl Carrier Protein – ACP**). Эта длинная цепочка, тесно связанная структурно с CoA, присоединена посредством фосфата к сериновому остатку ACP.



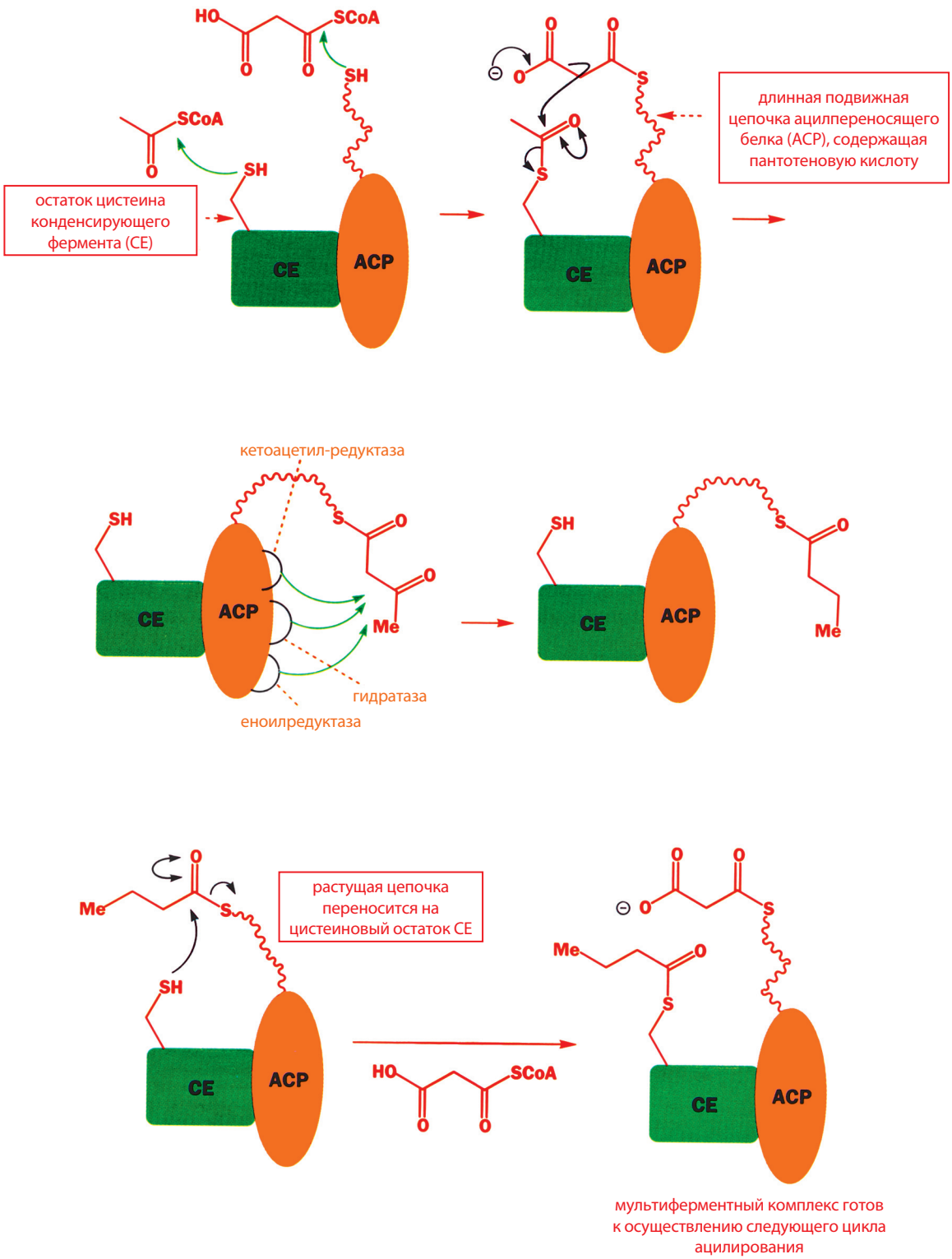
Все ферменты, необходимые для синтеза, входят в состав двух больших белков: ACP (ацилпереносящий белок) и **CE (конденсирующий фермент),** которые, в свою очередь, образуют стабильный димер. Длинная цепочка переносит субстрат от фермента к ферменту, так что синтез продолжается до тех пор, пока не завершится создание нужной цепи. Только после этого тиольная связь гидролизуется. Схема на с. 659 иллюстрирует все сказанное.

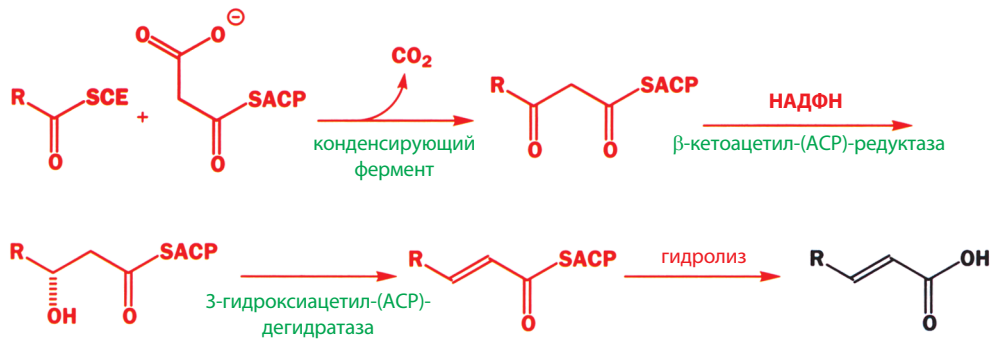
Существует три пути образования ненасыщенных жирных кислот

Сопряженные ненасыщенные жирные кислоты образуются в результате остановки цикла ацилирования на стадии гидролиза тиольного эфира между цепочкой кислоты и ACP. Все такие продукты обладают *E(транс)*-конфигурацией и служат исходными веществами для других биосинтетических путей.

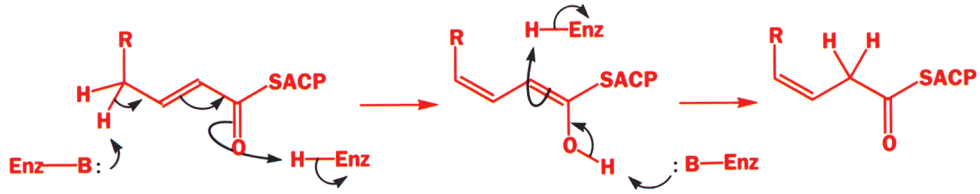
▪ Вы уже видели небольшой мультиферментный комплекс в гл. 50 (с. 617). Рассматриваемое здесь образование гораздо более сложное. Постоянно появляются новые данные о функционировании этого комплекса. Можно сказать, что Природа изобрела конвейер задолго до Генри Форда.

Биосинтез жирных кислот – схематическое изображение мультиферментного димера



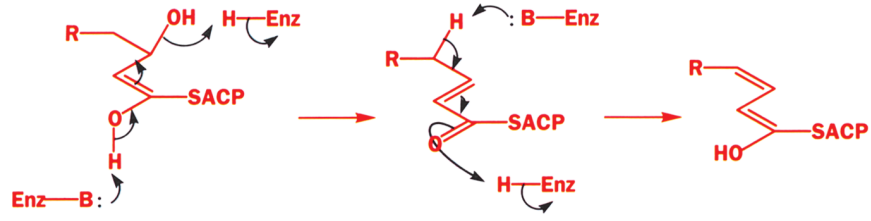


По второму пути *Z*-3,4-ненасыщенные кислоты образуются из *E*-2,3-ненасыщенных изомеров. Эта реакция катализируется изомеразой, причем ацильная цепочка продолжает быть связанной с ACP. Это анаэробный процесс, так как не требуется стадии окисления – двойная связь уже присутствует, ее надо только «передвинуть». Такой синтез используется прокариотами, т. е. бактериями.



Отщепление протона от C-4 ведет к енолу с удлиненной цепью сопряжения. Этот енол может протонироваться по C-2 или по C-4. Протонирование по C-4 термодинамически более выгодно, так как ведет обратно к сопряженному алкену. В то же время протонирование по C-2 является кинетически контролируемым процессом, который ведет к несопряженному алкену. Геометрия образующегося алкена зависит от того, в какой конформации молекула вступает в стадию депротонирования. Считается, что это та же конформация, в которой происходит предыдущая стадия (дегидратация), и что вращение цепи не происходит, пока не начинает работать изомераза .

▪ Для более глубокого изучения вопроса вы можете обратиться к специальным книгам, например: Fleming I. *Frontier orbitals and organic chemical reactions*, Wiley, Chichester, 1976. Такая же региоселективность наблюдается и при протонировании продуктов реакции Бёрча (т. 2, с. 231).

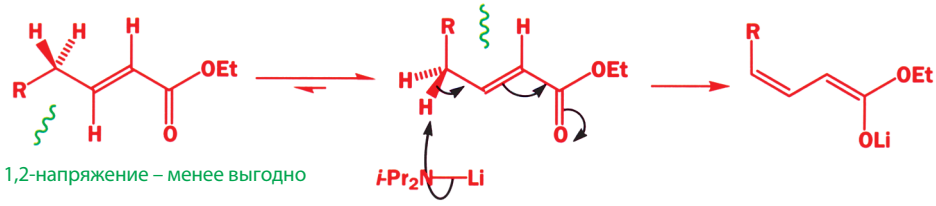


Может показаться, что такая реакция маловероятна, но ее можно провести и в лаборатории. При превращении этого простого ненасыщенного эфира в литиевый енолят с дальнейшим протонированием последнего водой образуется *Z*-3,4-ненасыщенная кислота. Выходы и стереоселективность просто замечательные.

литиевый енолят с удлиненной цепью сопряжения

▪ $A^{1,3}$-напряжение (1,3-аллильное напряжение) рассматривалось в гл. 34 , с. 576. (т. 2).

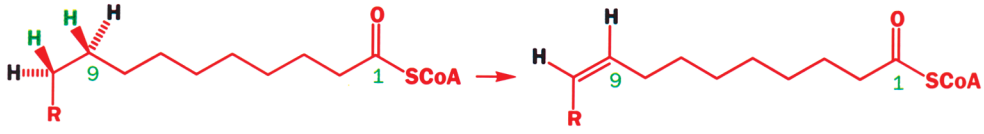
Одно из объяснений такой стереохимии предполагает, что реакция осуществляется в более низкоэнергетической конформации, в которой 1,3-аллильное напряжение предпочтительнее, чем 1,2-напряжение. Похоже, Природа опять воспользовалась естественными предпочтениями, причем сделала их более выраженными.



1,2-напряжение – менее выгодно

1,3(аллильное)-напряжение

Третий путь синтеза ненасыщенных жирных кислот состоит в согласованном регио- и стереоспецифичном удалении двух соседних атомов водорода из цепи жирной кислоты в процессе ее синтеза. В этом случае мы имеем дело с аэробным процессом, так как требуется окисление. Эту реакцию используют млекопитающие, например мы с вами. Стереохимия реакции, как было установлено экспериментами с изотопными метками, отвечает *син*-элиминированию.

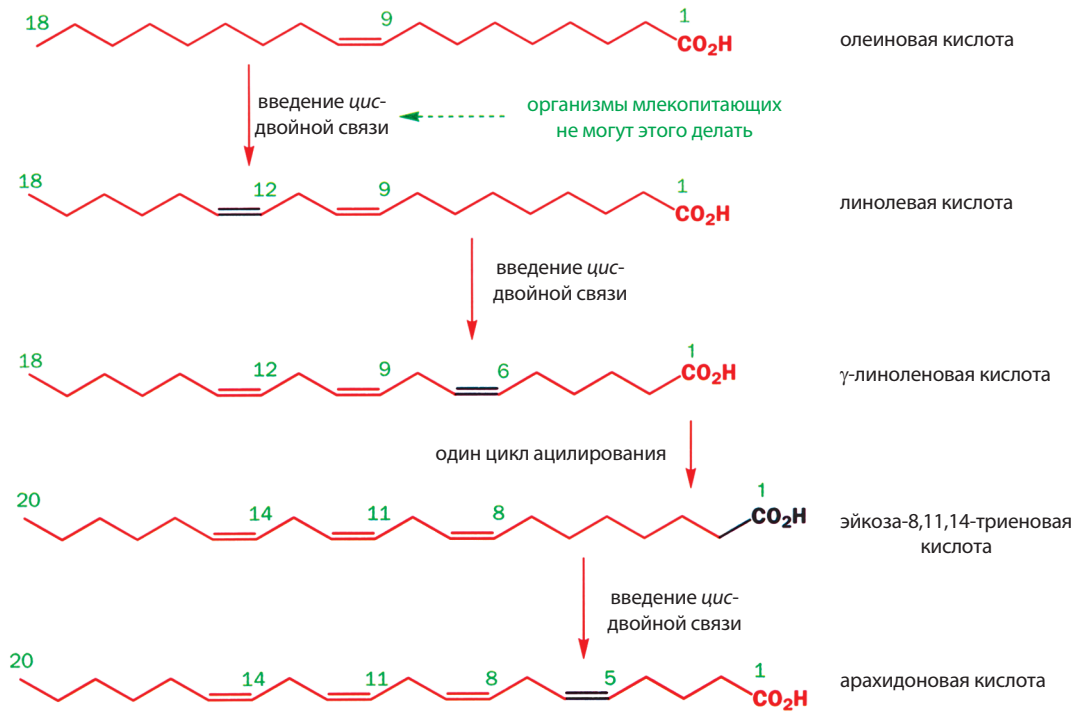


В этом окислении участвует группа реагентов, включающая молекулярный кислород, Fe(III), ФАД и $НАД^+$. Для удаления атомов водорода предложены два основных механизма: гидроксилирование с последующей дегидратацией или инициируемое серой дегидрирование. Химическая реакция, соответствующая этой биологической версии, пока еще не открыта.

Чем важны ненасыщенные жирные кислоты?

В организмах млекопитающих *цис*-двойная связь в цепочке жирной кислоты может образовываться только у атома углерода в положении 9. Наш организм не может синтезировать линолевую или линоленовую кислоты напрямую, поскольку они содержат кратные связи у С-12 и/или С-15 (см. схему на с. 656). Поэтому эти кислоты должны присутствовать в нашей пище. Но почему мы так заботимся об их получении? Дело в том, что они необходимы для синтеза арахидоновой кислоты – C_{20}-тетраеновой кислоты, – являющейся исходным соединением в бисинтезе некоторых очень интересных и крайне важных классов соединений. Далее показан путь биосинтеза арахидоновой кислоты.

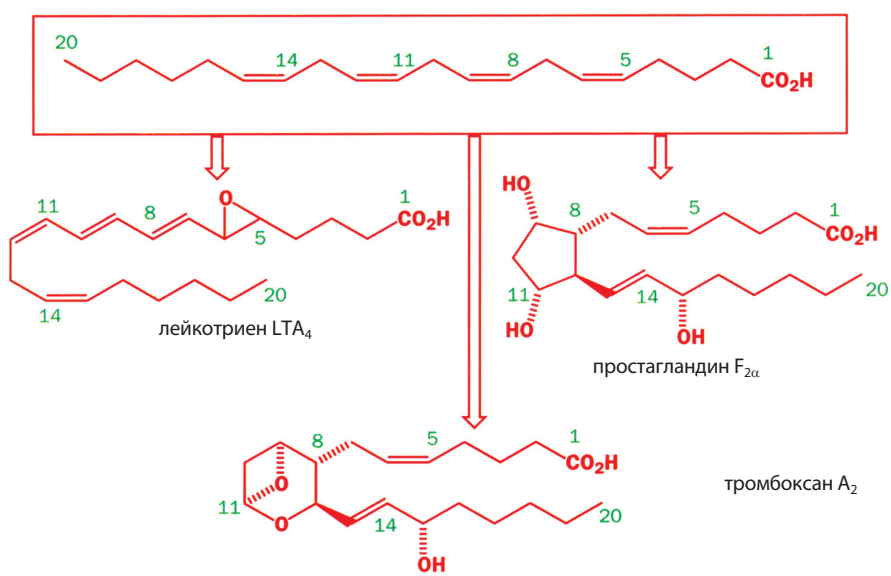
Синтез ненасыщенных жирных кислот



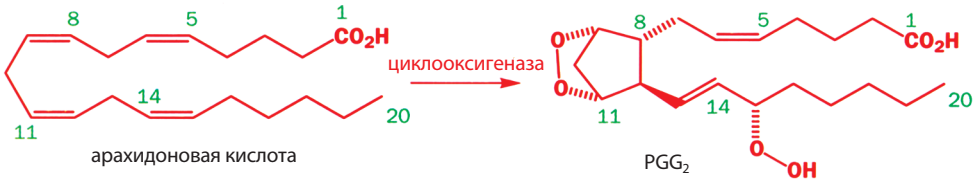
Конечный продукт этой цепи превращений – арахидоновая кислота – относится к **эйкозаноидам** (название происходит от греч. *эйкоза* – двадцать). Систематические названия этих соединений включают в том или ином виде фрагмент «эйкозановая кислота».

Из производных арахидоновой кислоты наиболее всего ее напоминают лейкотриены. Простагландины обладают замкнутой цепью, образующей пятичленный цикл, а тромбоксаны напоминают простагландины с разорванной цепью. Все эти C_{20}-соединения с двойными связями, расположенными у С-5, С-8, С-11 и С-14, обладают определенными функциональными или структурными особенностями.

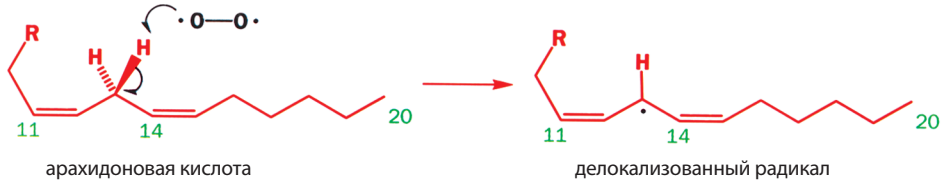
Соединения, получаемые из арахидоновой кислоты



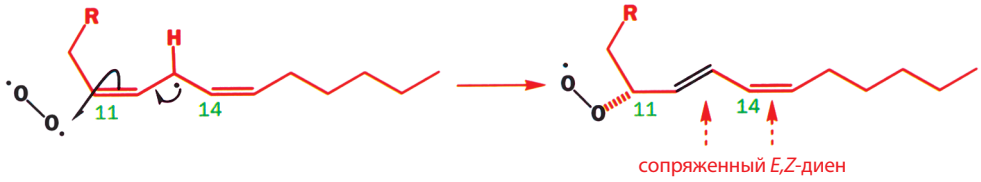
Все эти соединения неустойчивы и все они образуются и действуют в особых временных состояниях организма, таких как воспаление, свертывание крови, оплодотворение и иммунные ответы. Они образуются локально и быстро распадаются, с ними связаны аутоиммунные заболевания, например астма или артрит. Все они возникают как продукты арахидоновой кислоты. При изображении последней так, как указано ниже, становится понятным, как происходят такие процессы.



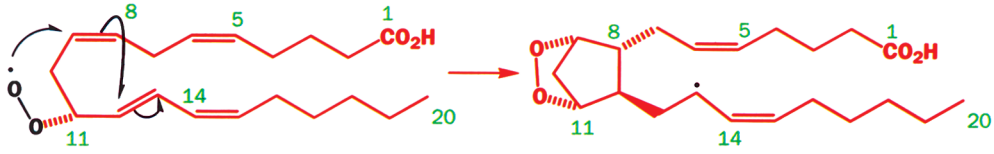
Первая стадия – это радикальный отрыв атома водорода из аллильного положения, происходящий под действием кислорода (возможно, связанного с атомом железа в геме). Удаленный атом находился между двумя двойными связями, поэтому полученный радикал является дважды аллильным.



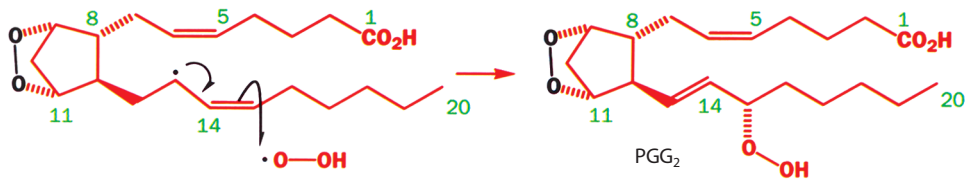
Этот аллильный радикал присоединяет молекулу кислорода в положение C-11 с образованием нового окси-радикала. Реакция происходит с одной стороны в цепи делокализованного радикала, поэтому в качестве продукта образуется сопряженный диен, в котором новая двойная связь имеет *транс(E)*-конфигурацию.



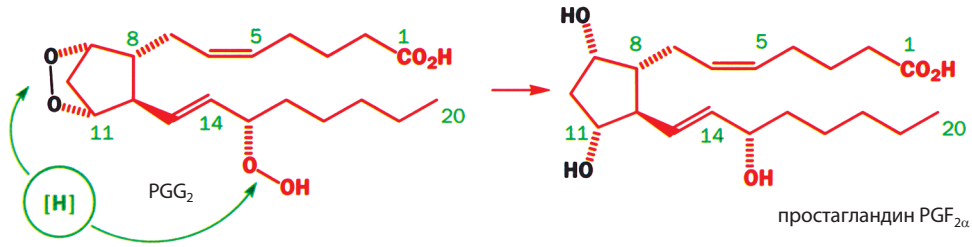
Теперь нам необходимо изобразить полную структуру этого интермедиата, чтобы было видно, как окси-радикал присоединяется к двойной связи при C-8 с одновременным замыканием цикла и образованием нового стабильного аллильного радикала.



В результате возникают три новых стереогенных центра: при C-8, C-9 и C-12. Стереохимия этих центров определяется как уже имеющимся стереоцентром, так и специфическим свертыванием молекулы под влиянием фермента. Наконец, аллильный радикал реагирует с кислородом с образованием неустойчивого гидропероксида PGG_2.



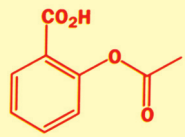
Этот неустойчивый простагландин был выделен из организма овцы, но эта задача крайне трудная, так как период его полураспада равен 5 мин. Обе слабые связи O–O ферментативно восстанавливаются с образованием довольно стабильного простагландина $PGF_{2\alpha}$ (PG означает простагландин).



Главное доказательство такого механизма следует из экспериментов с мечеными молекулами кислорода. Если организм, производящий $PGF_{2\alpha}$, заставить дышать смесью обычного кислорода (^{16}O–^{16}O) и меченого кислорода (^{18}O–^{18}O), то в продукте в гидроксилах, отмеченных на схеме черным цветом, находятся или два атома ^{16}O, или два атома ^{18}O. Молекул, содержащих смешанные изотопы, не наблюдается. Такие изотопные продукты легко различаются с помощью масс-спектрометрии. Следовательно, оба атома кислорода в этих гидроксилах появляются из одной и той же молекулы O_2. Такое заключение невозможно сделать однозначно при простом рассмотрении структуры молекулы $PGF_{2\alpha}$.

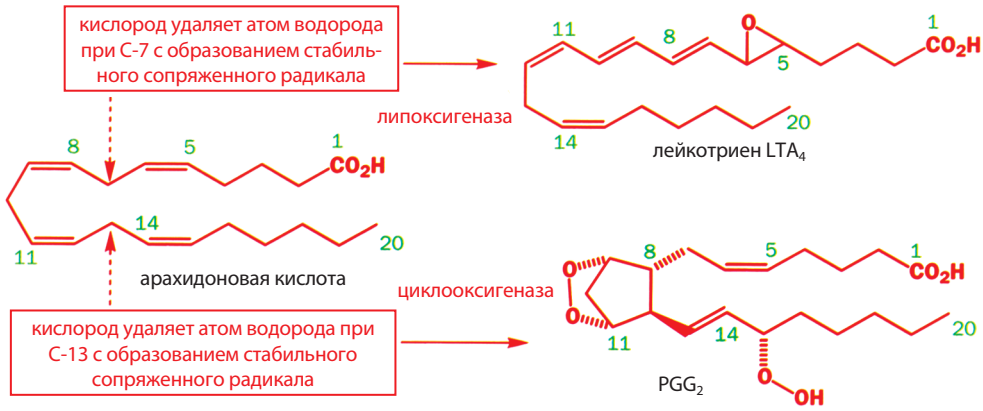
Как работает аспирин

Фермент циклооксигеназа, катализирующий показанные выше удивительные процессы, давно стал заманчивой мишенью для специалистов в области медицинской химии. Ингибирование синтеза PG может ослабить воспаление и боль. Именно так работает аспирин. Разумеется, это действие не было задумано при изобретении аспирина, а механизм действия был установлен через десятки лет. Однако существует определенная цена использования такого полезного лекарства. Оказывается, простагландины также контролируют секрецию кислоты в желудке, поэтому ингибирование их синтеза аспирином может привести к возникновению язвы желудка.



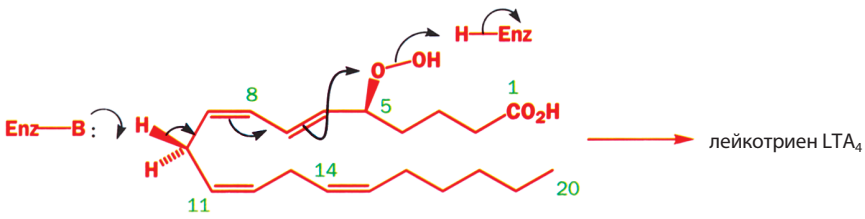
аспирин

Каждое из двух других семейств эйкозаноидов, тромбоксаны и лейкотриены, образуется своим собственным интересным путем биосинтеза. Мы рассмотрим их не столь детально. Совершенно иной фермент, липоксигеназа, начинает путь, ведущий к лейкотриенам, но первые стадии этого процесса и синтеза PG довольно похожи. Но в этом случае реакции просто протекают в другой части молекулы арахидоновой кислоты.



Изначально образовавшийся радикал стабилизируется двумя двойными связями, как и в рассмотренных выше реакциях. Далее радикал реагирует с кислородом, опять же по аналогичному механизму, с образованием *транс*-алкена и нового гидропероксида.

Следующий шаг является для нас новым. Никакой связи C–C не образуется, вместо этого диен атакует гидропероксид с образованием эпоксида и полностью сопряженного триена. Новая двойная связь имеет *цис*-конфигурацию, что понятно из рассмотрения приведенной конформации. Это лейкотриен LTA_4, все остальные лейкотриены образуются из него.

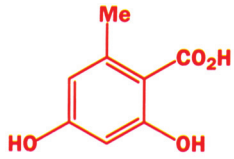


■ В данной книге простагландины и лейкотриены уже несколько раз упоминались. Некоторые аспекты их синтеза в лаборатории рассматривались на сс. 302, 560 (т. 2), и 409, 458.

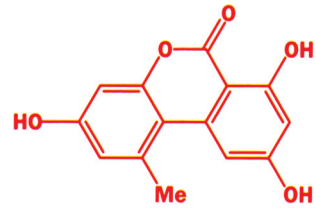
Относительно недавнее открытие этих неустойчивых молекул с высокой биологической активностью означает, что мы далеко не все еще знаем о них. Они исключительно важны для нашего здоровья. Накопление знаний о них откроет путь к новым достижениям в медицине.

Существует огромное разнообразие ароматических поликетидов

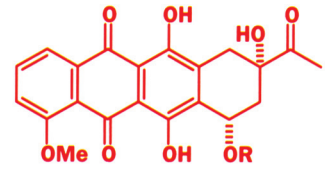
Биосинтетический путь жирных кислот или, как мы должны сейчас его называть, **ацилполималонатный путь**, также приводит к бесконечному многообразию ароматических и других соединений, объединяемых в семейство поликетидов. В гл. 50 вы уже видели, как по шикиматному пути образуются ароматические соединения, а вот показанные далее молекулы получаются по поликетидному пути.



орселлиновая кислота

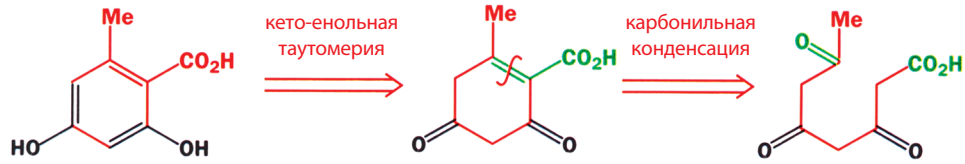


альтернариол



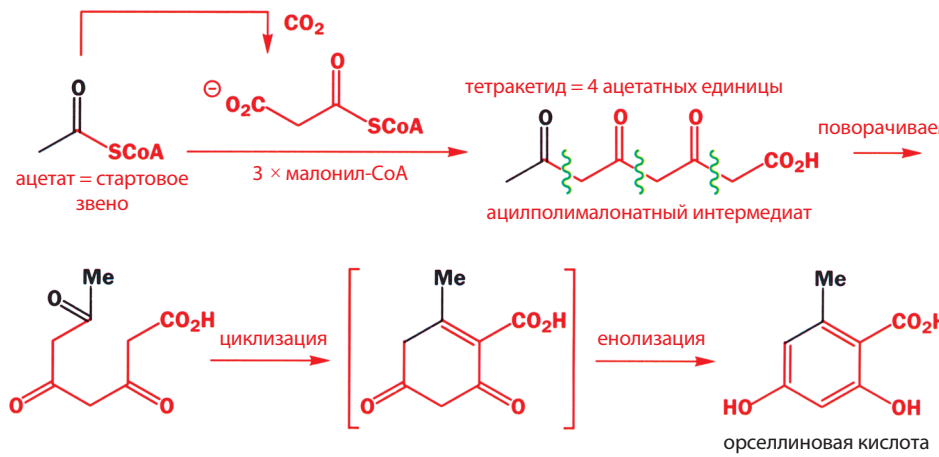
дауномицин (R = сахар)

Вы, наверное, сразу обратили внимание на большое число атомов кислорода в этих соединениях. Шикиматный путь биосинтеза приводит к Ar-C_3-соединениям, содержащим в лучшем случае одну OH-группу в *пара*-положении. Другие OH-группы вводятся в *орто*-положения к уже существующей. Таким образом появляется несколько гидроксилов, расположенных в основном в 1,3-положениях по отношению друг к другу. Если мы попытаемся понять, какое соединение, образующееся по ацилполималонатному пути, необходимо для синтеза орселлиновой кислоты, то придем к следующему:



орселлиновая кислота

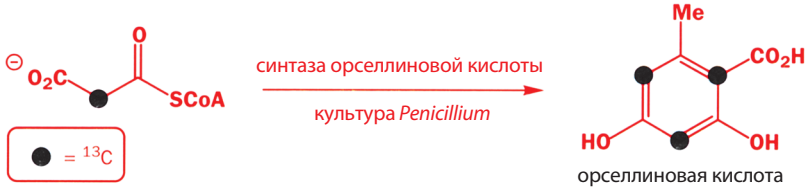
Изображая фенолы в виде их кето-таутомеров, мы нашли достаточно просто очевидное расчленение по связи C=C – простую карбонильнную конденсацию. Как видно из схемы, исходным соединением в синтезе служит типичный продукт полималонатного синтеза, не нуждающийся в восстановлении. Именно такие соединения называются поликетидами. При сборке жирных кислот в каждом цикле происходит полное восстановление. Поликетиды образуются в аналогичных реакциях, но без полного восстановления. Как следует из самого названия, многие из них получаются вообще без восстановления. Для примера приведен биосинтез орселлиновой кислоты.



орселлиновая кислота

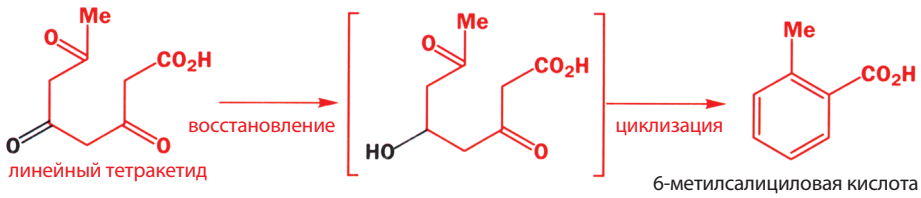
Такая схема была установлена с использованием меченого ^{13}C- малонил- CoA, который добавляли в среду для выращивания микроорганизмов. Полученная орселлиновая кислота имеет только три ^{13}C-атома,

легко обнаруживаемые в масс-спектре. Расположение меток установлено методом спектроскопии ЯМР. Исходный фрагмент, ацетат, не содержал изотопной метки.



орселлиновая кислота

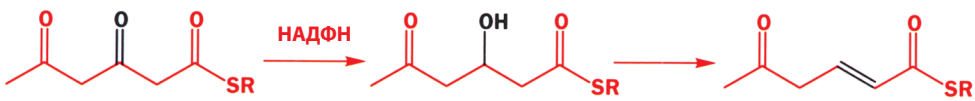
При росте поликетидной цепи на каждой стадии могут происходить реакции восстановления или элиминирования, аналогичные реакциям в биосинтезе жирных кислот. Простой метаболит, 6-метилсалициловая кислота, производится микроорганизмами *Penicillium patulum*. Это вещество может образоваться из интермедиата, возникающего на пути синтеза орселлиновой кислоты, но в этом процессе происходит одно восстановление.



линейный тетракетид

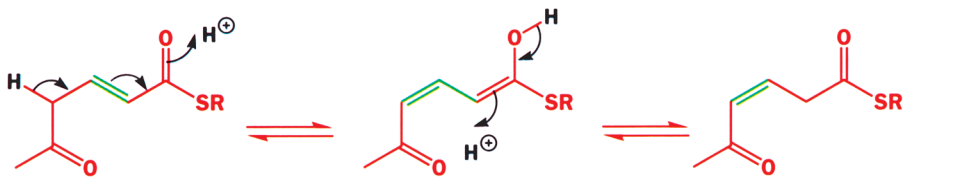
6-метилсалициловая кислота

Восстановление до спирта, ненасыщенной кислоты или кетона позволяет получать необходимый уровень окисления. Оно может происходить как на стадии роста цепи, так и после ее завершения и даже после стадии циклизации. На самом деле восстановление в сопряженный ненасыщенный трикетид происходит после добавления третьего ацетата, как и можно было ожидать для биосинтетического пути жирных кислот.



линейный трикетид

Этот интермедиат имеет *транс*-двойную связь. Следовательно, концевые фрагменты не могут сблизиться в пространстве и молекула не способна к циклизации. Поэтому сначала двойная связь сдвигается в соседнее положение, не сопряженное с COSR-группой. Процесс снова напоминает биосинтез жирных кислот за исключением того, что здесь новая *Z*-двойная связь оказывается в сопряжении с оставшейся кето-группой.

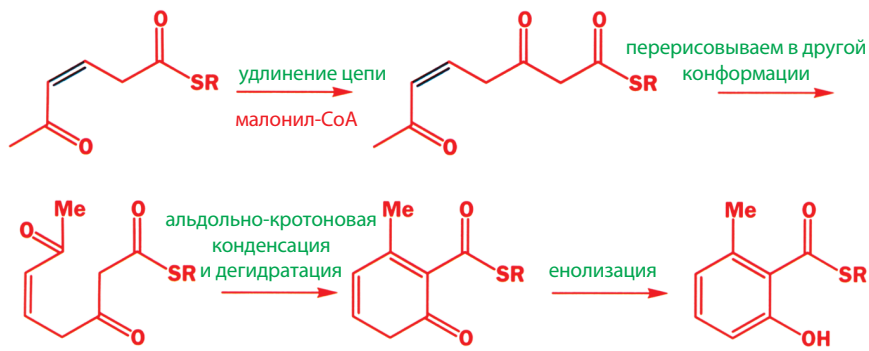


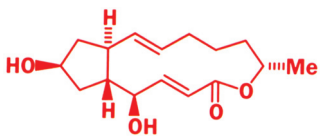
E-двойная связь, сопряженная с ацильной группой

енол с удлиненной цепью сопряжения

Z-двойная связь, сопряженная с кето-группой

Далее происходит обычное удлинение цепи. Полученный *Z*-тетракетид циклизуется в 6-метилсалициловую кислоту. С точки зрения химика-синтетика, не очень разумно сохранять неустойчивый *Z*-енон на протяжении нескольких стадий, но Природа очень тщательно контролирует все эти реакции.





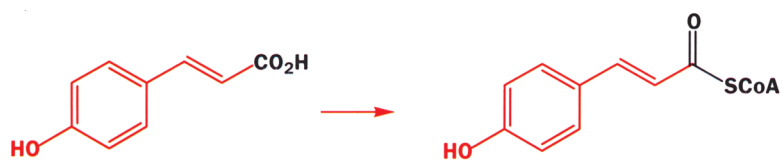
брефельдин А

Именно такая последовательность стадий была подтверждена с помощью серии тщательно продуманных экспериментов с двойными метками. Кроме того, помогло открытие специфического ингибитора фермента. Поликетиды получаются по ацилполималонатному пути, включающему также восстановление и элиминирование на любой стадии или без них. Поэтому число представителей этого класса соединений оказывается огромным. В случае большего числа стадий восстановления ароматическое кольцо не может образоваться, а получаются макролидные антибиотики типа брефельдина А.

При анализе этой структуры можно найти непрерывную углеродную цепочку, образовавшуюся из первого ацетатного остатка и семи единиц малонил-CoA. Разумеется, на разных стадиях синтеза происходило полное или частичное восстановление (см. задачу 14).

Другие стартовые звенья

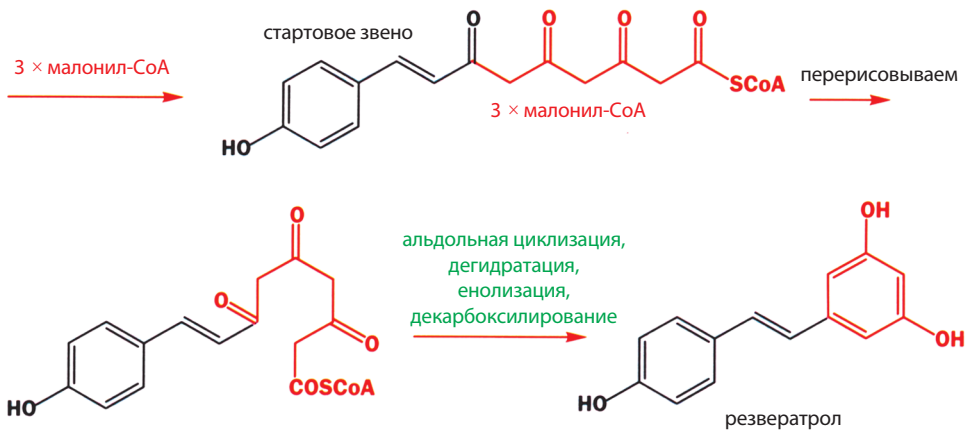
До сих пор в качестве стартового звена мы использовали только ацетат, но оказывается, что существуют и другие начальные звенья. В синтезе некоторых важных классов соединений в качестве стартовых звеньев используются метаболиты шикиматного пути, например коричная кислота (гл. 50). Из нее образуются широкораспространенные растительные флавоны и пигменты цветов – антоцианидины.



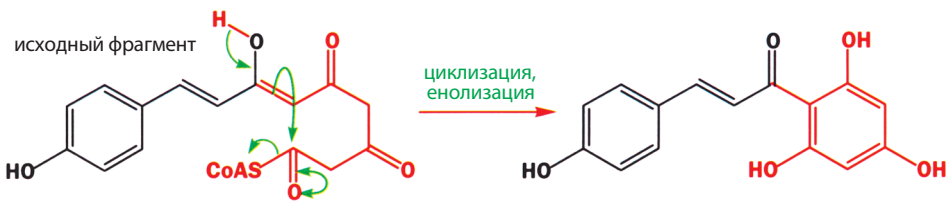
4-гидроксикоричная кислота – метаболит шикиматного пути

активирована для полималонатного присоединения

В наиболее обычной последовательности используются три малонил-CoA-цилирования, за которыми следует стадия циклизации с образованием нового ароматического цикла. В качестве наиболее простого примера приведен синтез резвератрола – компонента красного вина, который предохраняет от сердечных заболеваний. Каждая стадия в этой последовательности представляет собой простую, уже известную нам реакцию.



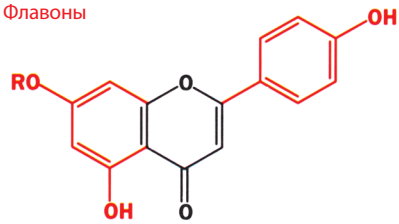
Другая циклизация того же интермедиата ведет к флавонам и антоцианидинам. 1,3-Дикетонный фрагмент способен образовывать стабильный енол. Последний может присоединяться по карбонилу сложноэфирной группы, выступающему в роли электрофильного центра. Эта реакция, аналогичная сложноэфирной конденсации Кляйзена (гл. 28, т. 2), приводит к уходу CoASH-фрагмента и образованию тригидроксибензольного кольца.



После стадии циклизации следует сопряженное присоединение фенольной *орто*-ОН-группы к еноновой системе. Продукт этой реакции обладает флавановой структурой, которая в отличие от только что рассмотренных молекул обычно изображается другим образом. Образование продукта циклизации хорошо видно при таком изображении интермедиата.

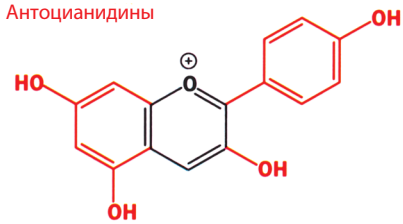
Ароматизация центрального кислородного гетероцикла приводит к флавонам, которые в зависимости от заместителей обладают желтым или оранжевым цветом. Дегидратация приводит к красным или синим антоцианидинам – природным пигментам цветов и фруктов. Эта важная группа соединений также включает гормоны роста растений и защитные вещества.

Флавоны



R = H, нарингенин; R = глюкоза, нарингин – горькое вещество из кожуры грейпфрута

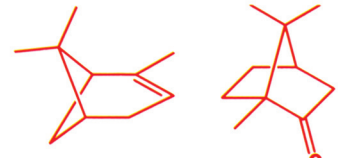
Антоцианидины



пеларгонидин – пигмент малины, герани и кожуры красного винограда

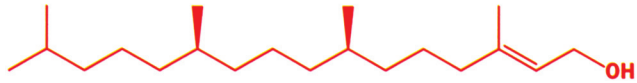
Терпены – летучие компоненты растительных смол и эфирных масел

Название **терпены** происходит от названия летучего масла сосны (терпентина), использовавшегося в масляных красках. Основным компонентом этого масла является α-пинен. Раньше терпенами называли все летучие маслянистые вещества, нерастворимые в воде и обычно пахнущие, как смола из растений. Масла, выделяемые из растений перегонкой с паром, часто содержат ароматные вещества, используемые в парфюмерии. Их называют **эфирными маслами**. Они тоже содержат терпены. В качестве примеров приведем камфору из камфорного лавра, которая используется для защиты одежды от моли, а также гумулен из хмеля, который придает пиву его характерный аромат. Кроме того, здесь представлен фитол, содержащийся во многих растениях.

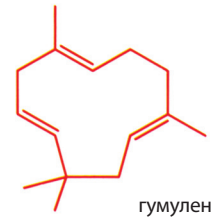


α-пинен

камфора

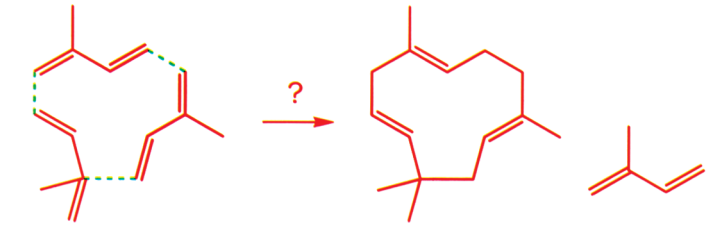


фитол

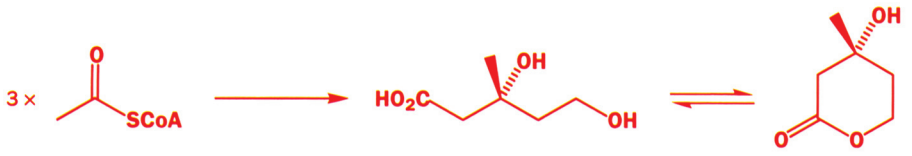


гумулен

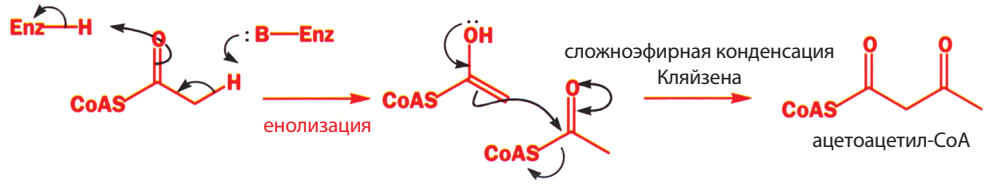
Заметьте, что все эти соединения относятся к алифатическому ряду, содержат двойные связи и циклы в разных положениях, число функциональных групп в них мало, а число метильных групп, напротив, велико. Наилучшее определение для этого класса соединений основано на понимании путей их биосинтеза. Оно появилось тогда, когда заметили, что все эти вещества содержат число атомов углерода, равное 5*n*. Пинен и камфора относятся к C_{10}-соединениям, гумулен – к C_{15}, а фитол – к C_{20}. Поэтому было сделано предположение, что все терпены образуются из одного C_5-предшественника, на роль которого как нельзя лучше подходит изопрен (2-метилбута-1,3-диен). Действительно, все показанные структуры представляют собой результат формального соединения концевыми атомами углерода двух, трех или четырех единиц изопрена, как это показано на примере гумулена.



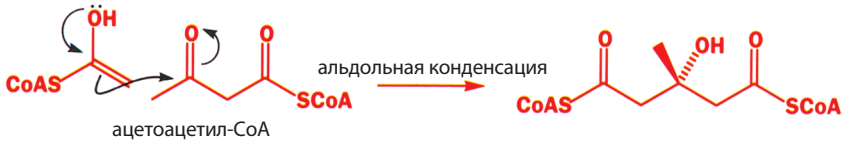
На самом деле это происходит не так, изопрен не является интермедиатом. Настоящее понимание истинного механизма биосинтеза началось тогда, когда было неожиданно установлено, что исходным предшественником всех терпенов является ацетат. Ключевым интермедиатом оказалась мевалоновая кислота, образующаяся из трех ацетатных единиц и обычно существующая в виде своего лактона.



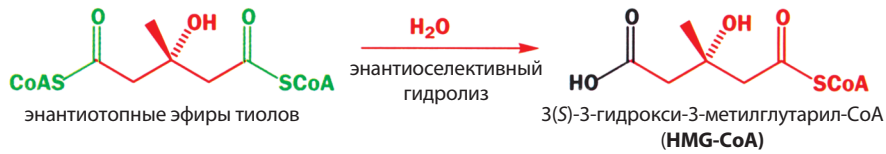
Первая стадия синтеза мевалоновой кислоты – конденсация Кляйзена двух молекул ацетил-CoA. Одна из них реагирует как енол, а вторая – как электрофильный ацилирующий реагент. В результате образуется ацетоацетил-CoA. Ту же самую реакцию мы встречали в данной главе ранее при рассмотрении биосинтеза пирролидиновых алкалоидов.



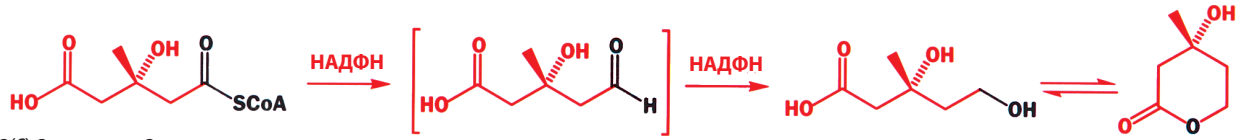
Третья молекула ацетил-CoA реагирует как нуклеофильный енол, атакуя кето-группу ацетоацетил-CoA. Это уже не конденсация Кляйзена, а альдольная конденсация енольной формы тиолового сложного эфира и электрофильного кетона.



Мы показали стереохимию соединения, хотя оно и нехирально. Это поможет нам лучше понять результат следующей стадии. Происходит гидролиз только одного из двух энантиотопных тиоловых сложных эфиров. При этом интермедиат остается связанным с ферментом, поэтому образуется единственный энантиомер полукислоты/полуэфира.



Оставшаяся эфирная группа тиола более электрофильна, чем карбоксильная, поэтому именно она подвергается восстановлению нуклеофильным гидридом из НАДФН. Как и в случае восстановления сложных эфиров с помощью $LiBH_4$ (гл. 24, т. 2), реакция не останавливается на стадии альдегида, а идет дальше. В результате с участием двух молекул НАДФН образуется спирт. Этот и есть мевалоновая кислота.



3(*S*)-3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA (HMG-CoA)

HMG-CoA-редуктаза

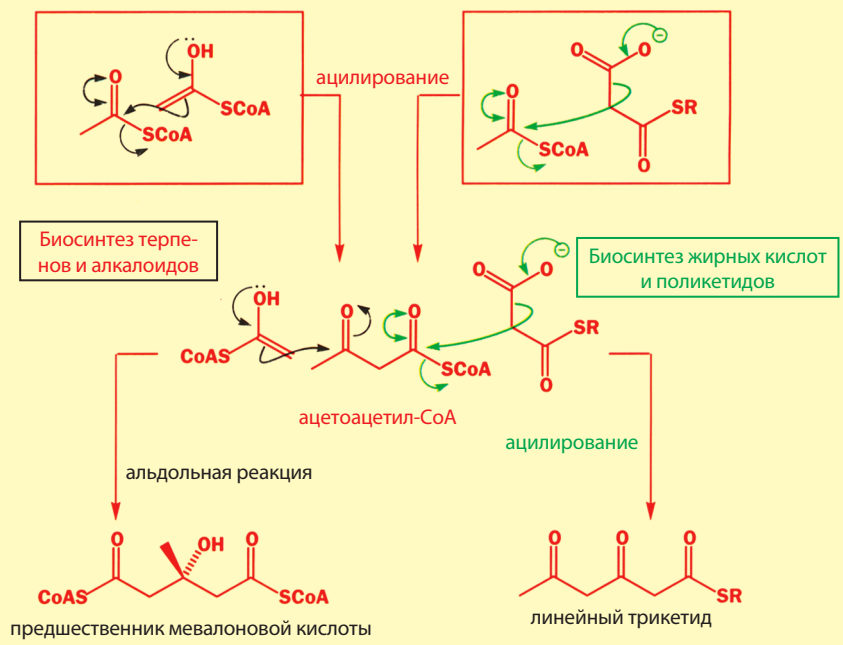
HMG-CoA-редуктаза

мевалоновая кислота

мевалонолактон

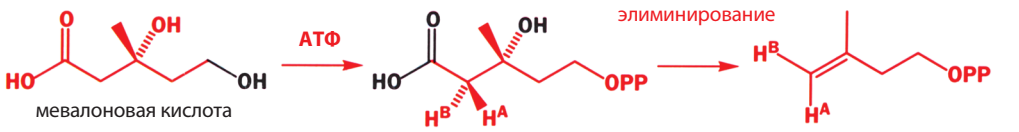
Различные пути – различная реакционная способность

Как ацетил-CoA (в виде енола), так и малонил-CoA одинаково ацилируются электрофильным ацетил-CoA. Однако поведение этих нуклеофилов различается при реакции с ацетоацетил-CoA. Малонил-CoA ацилируется, а ацетил-CoA вступает в альдольную реакцию. Эти различия обусловлены влиянием ферментов.

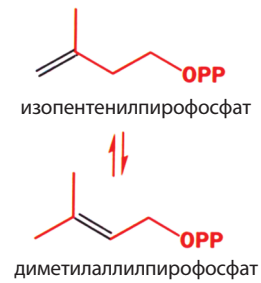


Мевалоновая кислота – истинный предшественник в синтезе терпенов, но она относится к C_6-соединениям. Следовательно, для получения C_5-исходного соединения один атом углерода должен быть удален. Лишний атом углерода уходит в виде CO_2 в реакции элиминирования. На первой стадии первичный гидроксил фосфорилируется с помощью АТФ (гл. 49). Затем CO_2H-группа и третичный гидроксил уходят в результате согласованного элиминирования. Доказательство согласованного механизма следует из данных по изотопному замещению диастереотопных атомов водорода группы CH_2CO_2H. Как видно из схемы, элиминирование происходит стереоспецифично.

► PP обозначает пирофосфатную (дифосфатную) группу, перенесенную от АТФ.

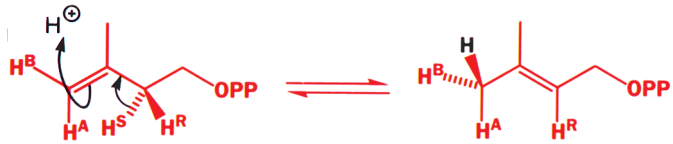


Является ли полученный изопентенилпирофосфат искомым C_5-интермедиатом? И да, и нет. На самом деле существуют два близко связанных между собой C_5-интермедиата, каждый из которых играет свою особую роль в биосинтезе терпенов. Как результат реакции сдвига аллильного протона возникает равновесие между изомерными изопентенилпирофосфатом и диметилаллилпирофосфатом.



Это согласованная реакция, о ее механизме мы знаем из экспериментов с изотопными метками. Один из двух энантиотопных протонов (на схеме HS) уходит с нижней стороны аллильной CH_2-группы. При этом новый протон присоединяется с верхней стороны двойной связи. В целом происходит *анти*-перегруппировка.

H^+ присоединяется с верхней стороны π-связи



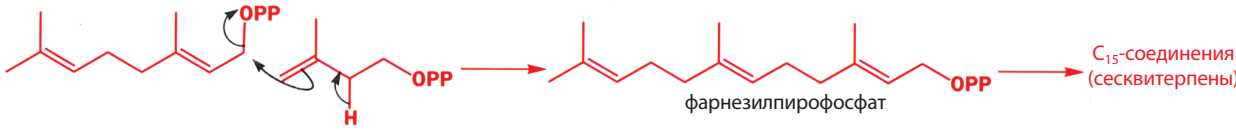
Эти стереохимические детали интересны для установления механизма, но их необязательно запоминать. Но вот что очень важно: обе метильные группы в диметилаллилпирофосфате образуются по-разному. Это легко можно проследить, изображая интермедиаты так же, как это делаем мы. Объясним сказанное с помощью изотопов ^{13}C.

Далее в биосинтезе терпенов эти C_5-интермедиаты реагируют друг с другом. Диметилаллилпирофосфат – лучший электрофил, так как он содержит уходящую группу в аллильном положении, активированном к S_N1- и к S_N2-реакциям (гл. 17, т. 1). Изопентенилпирофосфат, напротив, является лучшим нуклеофилом, так как при нуклеофильной атаке незатрудненным первичным атомом углерода образуется устойчивый третичный карбокатион. Вот иллюстрация сказанному.

Хотя высказанная идея кажется вполне разумной, в действительности реакция происходит по-другому: продуктом является единственный позиционный и геометрический изомер алкена, а катион в качестве интермедиата не образуется. На самом деле эта реакция также стереоспецифична и протекает как синхронный процесс. Это установлено с помощью изотопных меток, но более сложные детали мы здесь излагать не будем.

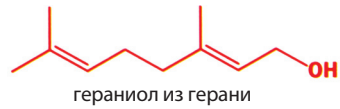
► Хотя терпены образованы C_5-единицами, их классификация основана на C_{10}-единицах: C_{10}-соединения называют монотерпенами, C_{15}-соединения – сесквитерпенами (от лат. *sesqui* – полтора), соединения C_{20}-дитерпенами и т. д.

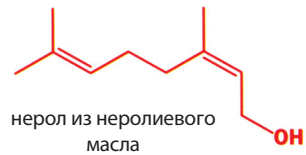
Геранилпирофосфат является исходным соединением в синтезе всех монотерпенов. Это соединение также представляет собой аллильный дифосфат, поэтому повторное алкилирование изопентенилпирофосфатом приводит к фарнезилдифосфату, исходному для синтеза сесквитерпенов, и т. д.

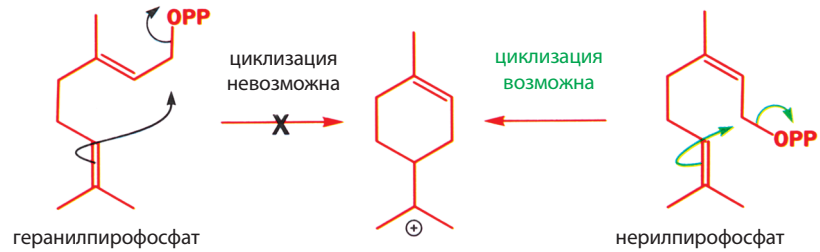


При попытке сделать из геранилпирофосфата типичный циклический монотерпен мы наталкиваемся на очевидное препятствие. Мы не можем зациклизовать этот пирофосфат, так как он имеет *транс*-двойную связь. В то же время мы могли бы ввести в реакцию *цис*-изомер, известный под названием нерилпирофосфат. Долгое время считалось, что этот изомер действительно образуется из *транс*-соединения в качестве интермедиата в синтезе циклических монотерпенов.

многие из названий терпенов связаны с растительными маслами:

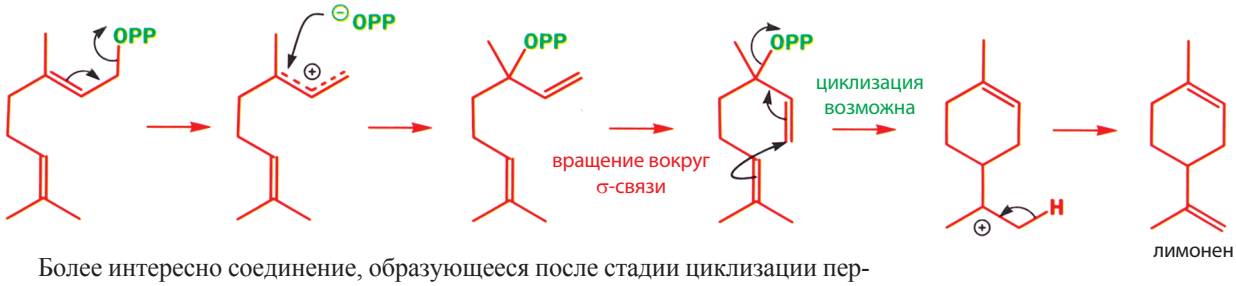






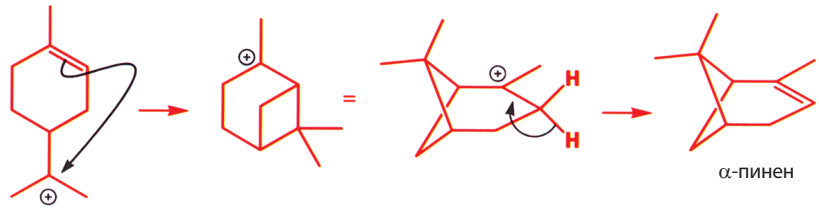
В настоящее время установлено, что Природа решает проблему циклизации без привлечения нерилпирофосфата. Оказалось, что сначала происходит аллильная перегруппировка с миграцией фосфатной группы к третичному центру. Этот термодинамически невыгодный процесс протекает, как полагают, через аллильный катион и катализируется ионами Mg(II). Теперь никаких проблем с геометрией двойной связи не возникает. Молекула может претерпевать свободное вращение вокруг простой связи, при этом может происходить

циклизация. Она может протекать даже при наличии небольшого количества перегруппированного пирофосфата, так как он снова образуется в результате новых актов перегруппировки.

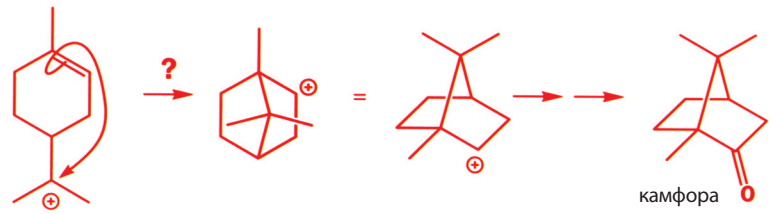


Более интересно соединение, образующееся после стадии циклизации первого из возникающих карбокатионов. Оставшаяся в нем двойная связь может так атаковать катионный центр, что должен образовываться интермедиат, который, на первый взгляд, будет очень неустойчивым. Но в действительности это третичный карбокатион со скелетом пинена.

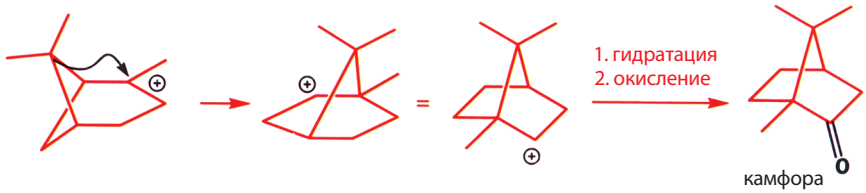
■ В результате циклизации образуется лимонен – терпен, найденный в кожуре цитрусовых. Один из энантиомеров лимонена присутствует в кожуре лимона, а другой – в кожуре апельсина (см. гл. 45).



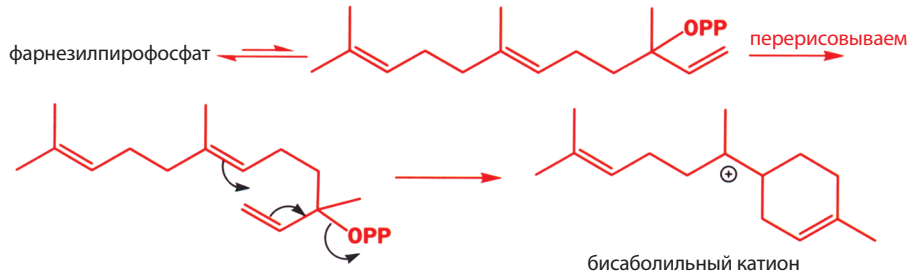
Скелет камфоры, казалось бы, тоже мог бы образоваться при такой циклизации, но при атаке катионного центра другим концом кратной связи. Это определенно привело бы к нужному каркасу, но интермедиат в виде вторичного карбокатиона кажется маловероятным.



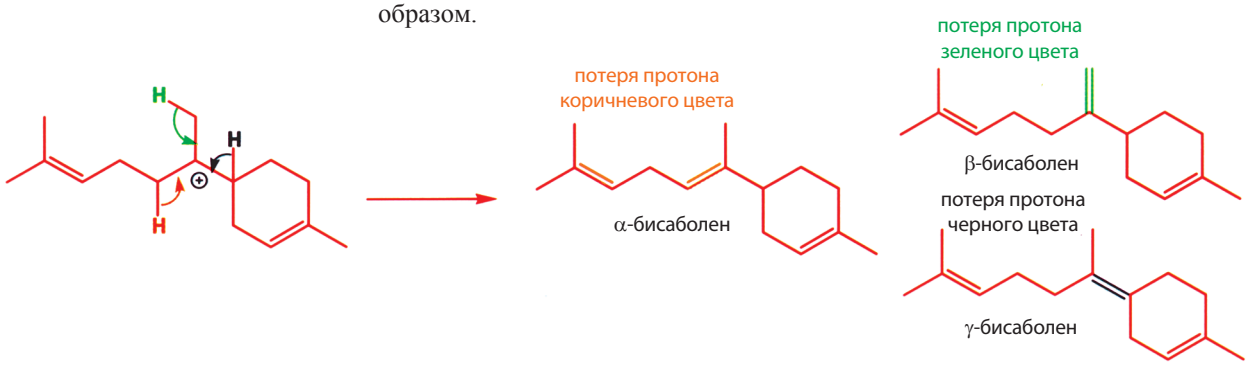
На самом деле существует другой путь. Более вероятно, что происходит перегруппировка первоначально образовавшегося пиненового катиона в катион со скелетом камфоры. Это вполне обычная реакция, рассмотренная в гл. 37. Она представляет собой 1,2-алкильный сдвиг. Как бы ни был получен такой катион, его взаимодействие с водой и дальнейшее окисление приводят к камфоре.



В ряду сесквитерпенов такие циклизации ведут к огромному многообразию продуктов. После невыгодной аллильной перегруппировки на первой стадии из фарнезилпирофосфата образуется катион с шестичленным циклом, называемый бисаболильным катионом.



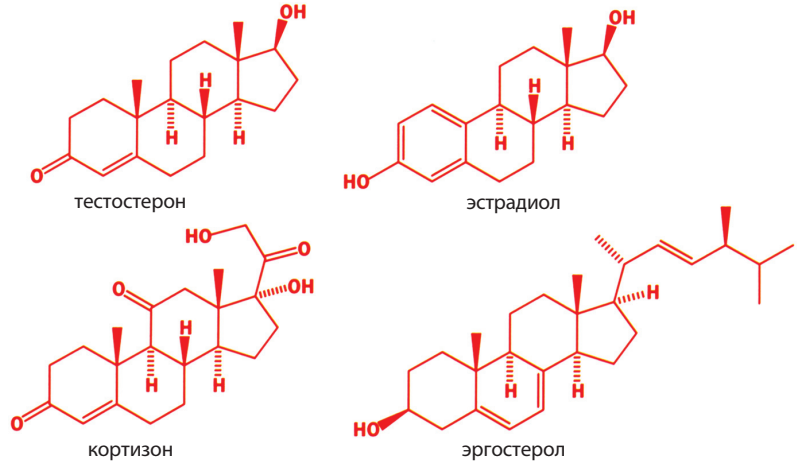
Этот катион участвует во многих процессах, а его название происходит от общего названия трех изомерных сесквитерпенов – бисаболенов. Они образуются из этого катиона в результате отщепления одного из отмеченных разными цветами протонов, которое протекает не селективно, т. е. случайным образом.



Многие другие процессы приводят к еще более сложным терпенам, зачастую содержащим различные функциональные группы. Далее мы рассмотрим только один класс таких соединений, однако он настолько важен, что существует под отдельным именем.

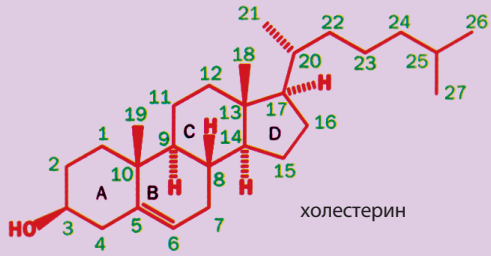
Стероиды – метаболиты, образующиеся из терпенов

Два типа гормонов человека относятся к стероидам. Это половые гормоны, например эстрадиол и тестостерон, и гормоны коры надпочечников, такие как кортизон. К стероидам также относятся холестерин и витамин D, образующийся из эргостерола.



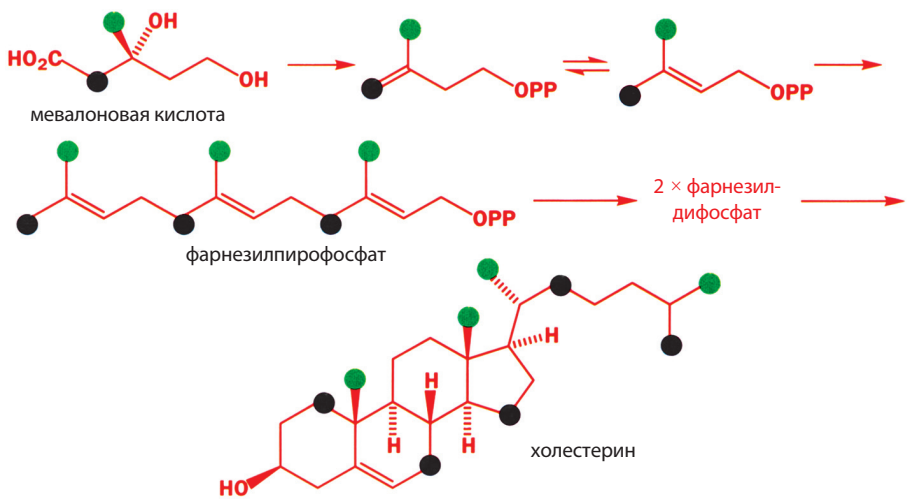
▶

Здесь приведена схема нумерации стероидного скелета. Это сделано не для того, чтобы вы ее выучили, – просто она очень часто используется в других книгах без надлежащего объяснения.



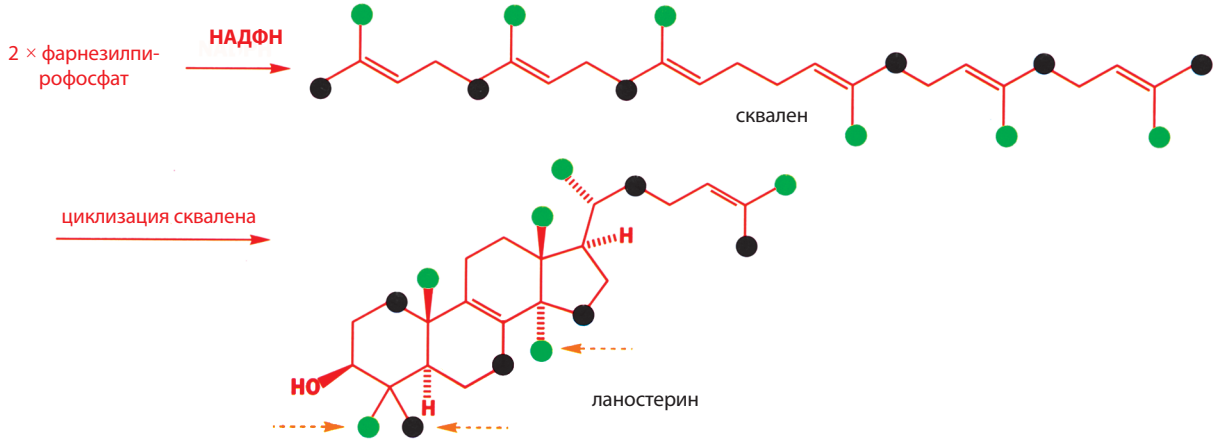
Все указанные молекулы имеют скелет, состоящий из четырех конденсированных колец, причем три из них шестичленные, а четвертое – пятичленное. Эти кольца обычно обозначают A–D. Кроме стереохимии сочленения колец и некоторых особенностей расположения атомов кислорода, показанные выше соединения имеют между собой мало общего. Действительно, одни, как женские гормоны, содержат ароматическое кольцо A, а другие имеют дополнительные боковые цепочки, присоединенные к пятичленному кольцу D.

На первый взгляд не очевидно, что стероиды являются производными терпенов. Не всегда соблюдается состав $5n$. Холестерин, например, относится к C_{27}-соединениям. Другие названные выше молекулы имеют 20, 21 или 23 атома углерода. Несмотря на это, эксперименты с меченой мевалоной кислотой показывают, что холестерин является терпеноидом – он образуется из двух молекул фарнезилпирофосфата. Заметьте, что $2 \times C_{15} = C_{30}$, поэтому три атома углерода надо удалять. Вот что показали исследования биосинтеза холестерина с использованием меченых производных мевалоновой кислоты (здесь необходимо отметить, что на схеме показаны результаты сразу двух различных экспериментов). Оказалось, что в ходе биосинтеза теряются два атома углерода, показанные на схеме зеленым цветом, и один атом углерода, показанный черным цветом.



И снова неочевидно, каким образом могут соединяться две молекулы сесквитерпена для образования скелета стероида. Оказалось, что эти процессы крайне интересны и удивительны. Первый из ответов был получен после открытия двух ключевых интермедиатов – сквалена и ланостерина.

Сквален, как легко видеть, представляет собой димер фарнезилпирофосфата. Ланостерин оказался очень похожим на холестерин соединением, включающим 30 атомов углерода.



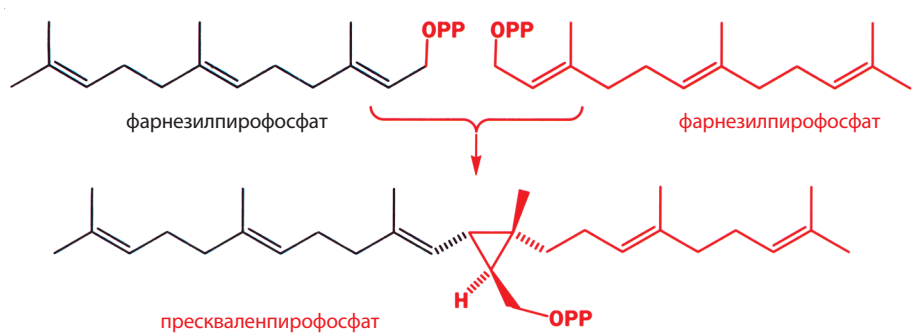
Три атома углерода, которые теряются при превращении ланостерина (C_{30}) в холестерин (C_{27}), отмечены на схеме стрелками коричневого цвета. Теперь мы знаем эти атомы углерода. Но еще много моментов остаются неясными.

- Как происходит димеризация фарнезилдифосфата, при которой два электрофильных атома углерода (CH_2OPP) оказываются связанными друг с другом?
- Почему для образования сквалена требуется восстановитель НАДФН?
- Как сквален циклизуется в ланостерин со столь странным расположением меченых атомов?
- Как теряются три атома углерода?
- Как происходит контроль стереохимии?

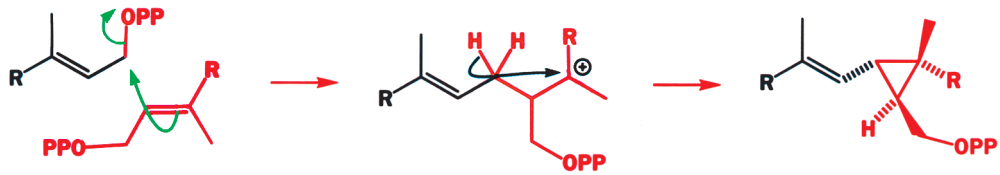
Прежде чем мы ответим на эти вопросы, предупреждаем: приготовьтесь к ряду сюрпризов, а также будьте готовы сдерживать свое откровенное недоверие!

Образование сквалена из фарнезилпирофосфата

Если отсутствует восстановитель (НАДФН), то сквален не образуется. Вместо него в клетке накапливается другой димер фарнезилпирофосфата – пресквиленпирофосфат, содержащий трехчленный цикл, в котором два фрагмента сесквитерпена соединены несколько более разумным образом.



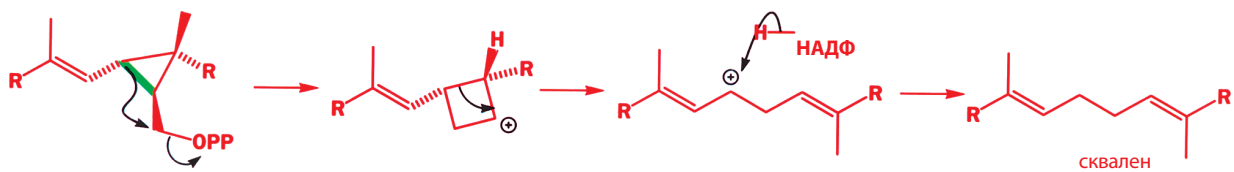
Наверное, вам не совсем ясно, почему это соединение мы называем «более разумным». Образование первой связи C–C выглядит достаточно понятным. Двойная связь молекулы красного цвета замещает пирофосфатную группу молекулы черного цвета по обычной S_N2-реакции, в результате которой образуется устойчивый карбокатион. Теперь для замыкания трехчленного цикла остается создать еще одну связь C–C. Это происходит с потерей протона из молекулы черного цвета.



Эта реакция примечательна. Во-первых, она не идет в лабораторных условиях. А в биологических условиях процесс протекает только благодаря тому, что молекула удерживается в нужной форме ферментом. Во-вторых, в результате реакции образуется новое циклопропановое кольцо. Как известно, трехчленные циклы образуются легко, но так же легко они и раскрываются – именно это и происходит далее. В присутствии НАДФН серия перегруппировок дает ряд карбокатионов, последний из которых стабилизируется восстановлением.

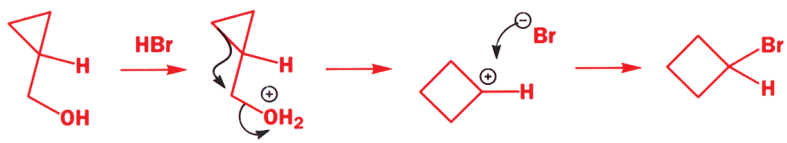
На первой стадии в этой серии происходит миграция одной из связей (на схеме зеленого цвета) циклопропана с замещением пирофосфатной уходящей группы. В результате цикл расширяется до четырехчленного, что уменьшает напряжение в нем. Далее циклобутил-катион раскрывается с образованием открытого катиона, стабилизированного двойной связью по аллильному типу. Это катион, в свою очередь, восстанавливается действием НАДФН.

▪ Далее мы будем обозначать длинную терпеновую цепочку как R.

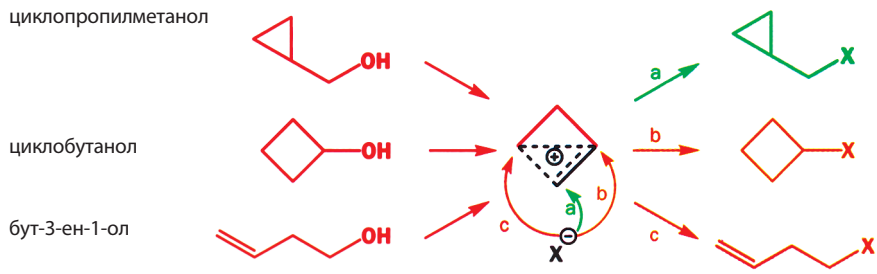


Если вы проследите эту последовательность в обратном направлении, то увидите, что мигрирует первоначально образовавшаяся связь (на схеме зеленого цвета), она же затем остается в молекуле сквалена. В то же время связь в циклопропане, образовавшаяся второй, разрывается на последней стадии.

Такой механизм может показаться неестественным, но подобная реакция протекает и в лаборатории! Обработка простого циклопропилметилового спирта **HBr в результате аналогичной перегруппировки приводит к цикло**бутилбромиду.

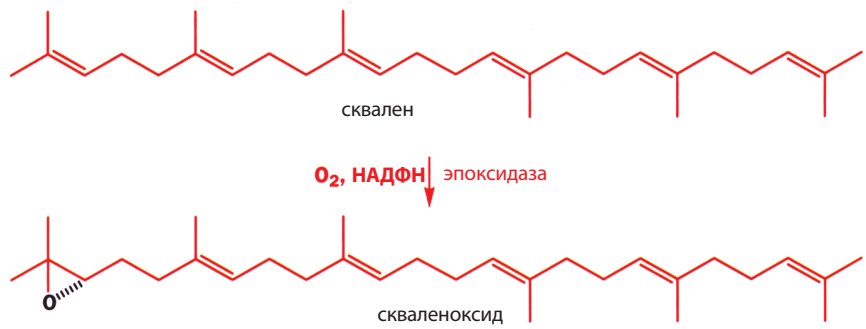


В действительности циклопропилметильные производные, циклобутильные и гомоаллильные соединения все находятся в равновесии в растворе кислоты и образуют одинаковые смеси продуктов. В качестве общего интермедиата можно предложить показанный делокализованный катион. Убедитесь в том, что вы можете написать механизм образования этого катиона из каждого исходного соединения, а также механизмы образования всех продуктов.

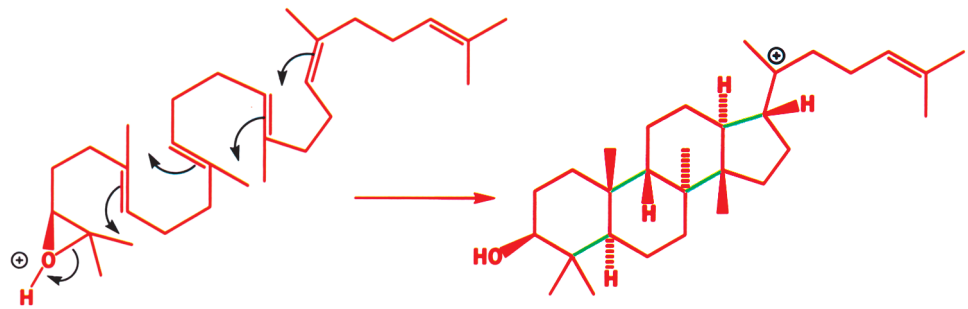


Превращение сквалена в ланостерин

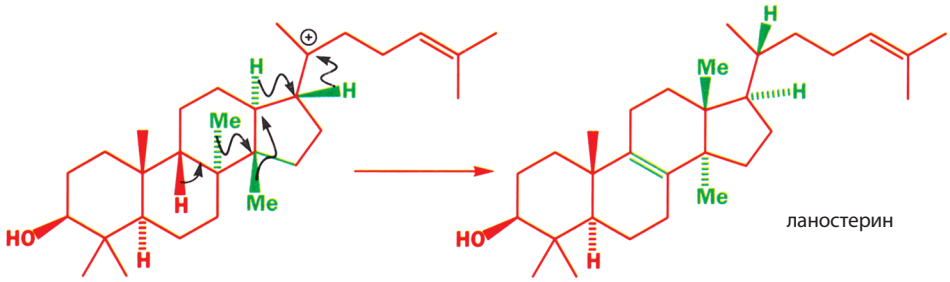
На первый взгляд, следующая стадия проста – эпоксидирование одной из терминальных двойных связей. Но эта реакция ведет к двум самым замечательным реакциям во всей биологической химии. Сквален ахирален, но ферментативное окисление одной из энантиотопных двойных связей приводит к единственному энантиомеру эпоксида с одним стереогенным центром.



Теперь мы будем изображать сквален в свернутом виде, так будет более понятна следующая стадия – полициклизация. Основная реакция наиболее понятна при плоском изображении, стереохимию мы исследуем дальше. Ближайшая к эпоксиду двойная связь атакует его, что сопровождается циклизацией и образованием устойчивого третичного карбокатиона. Каждая последующая двойная связь атакует новый катионный центр с циклизацией и образованием нового третичного катиона.

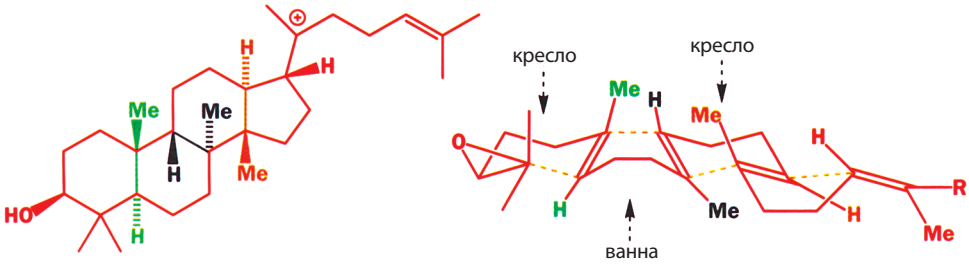


По аналогии с тем, что мы видели выше, вы ожидаете, что этот катион банально гидролизуется или восстанавливается. Ничего подобного! На самом деле происходит перегруппировка, включающая *пять* последовательных 1,2-сдвигов и завершающаяся потерей протона. Так как эта реакция приводит к образованию скелета стероидов, ее часто называют **стероидной скелетной перегруппировкой**.



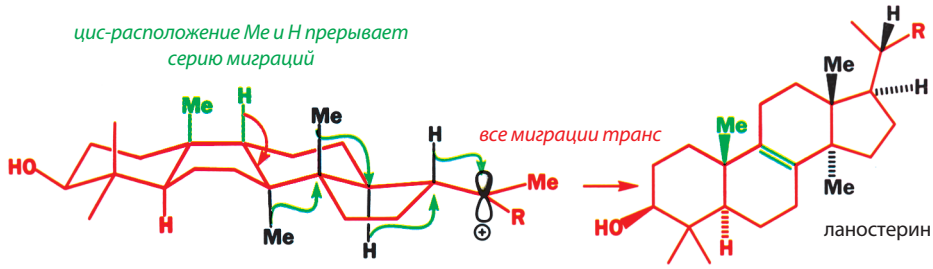
Наконец-то мы добрались до ланостерина. Теперь рассмотрим более детально две последние стадии. Сначала обсудим стереохимию циклизации. Раскрытие эпоксида происходит ожидаемым образом – с возникновением положительного заряда на наиболее замещенном атоме углерода. Все двойные связи атакуют катионы менее замещенными концами, чтобы положительный заряд оказывался на более замещенном атоме углерода. Все, кроме одной. Третий алкен вступает в циклизацию «неправильным» образом – возможно, это следствие того, каким образом молекула свернута.

Исследование стереохимии конечного катиона позволяет узнать больше о способе свертывания интермедиата. Прежде всего, стереохимия каждой двойной связи сохраняется и в продукте – циклизация происходит стереоспецифично. Это отмечено на схеме с помощью различных цветов. Показанная зеленым цветом *транс*-стереохимия возникает по причине *транс*-расположения зеленых Me и H у первой двойной связи скваленоксида. То же самое можно сказать о черных и коричневых Me и H, которые также расположены в *транс*-положении. Но что можно сказать о взаимном расположении зеленого метила и черного H? Или о взаимоотношении черного и коричневого Me? Все указанные отношения определяются свертыванием молекулы, причем ключевым является то, что все расположения относятся к *транс*-типу, за исключением соотношения между зеленым Me и черным H. Ниже приведена конформация стадии циклизации.



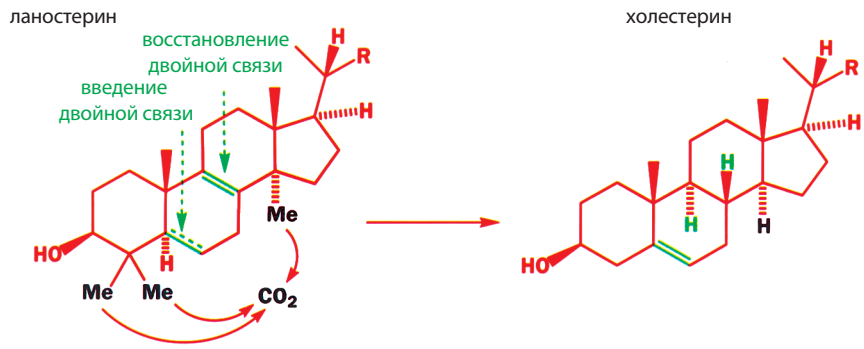
Если переходное состояние циклизации отвечает конформации кресла, то наблюдаются *транс*-расположения. Это происходит в случае черного и коричневого Me. Для конформации ванна наблюдается *цис*-расположение. Это случай зеленого Me и черного H. Скваленоксид принимает конформацию кресло–ванна–кресло, что приводит к наблюдаемой стереохимии продукта.

Теперь рассмотрим стереохимию перегруппировки. Если изобразить конечный катион в конформации, близкой к конформации свернутой молекулы сквалена, то легко видеть, какие заместители расположены в аксиальных и экваториальных положениях.



Каждая мигрирующая группа (на схеме черного цвета) расположена аксиально и антиперипланарно по отношению к предыдущей, следовательно, каждая из них осуществляет S_N2-замещение с инверсией конфигурации. Серия миграций останавливается по причине *цис*-расположения зеленых Me и H в кольце B, поэтому процесс заканчивается элиминированием зеленого протона.

Оставшиеся стадии биосинтеза холестерина включают различные окислительно-восстановительные реакции, которые служат, в частности, для ослабления напряжения в молекуле. В общем виде они показаны ниже.



Биомиметические синтезы – учимся у Природы

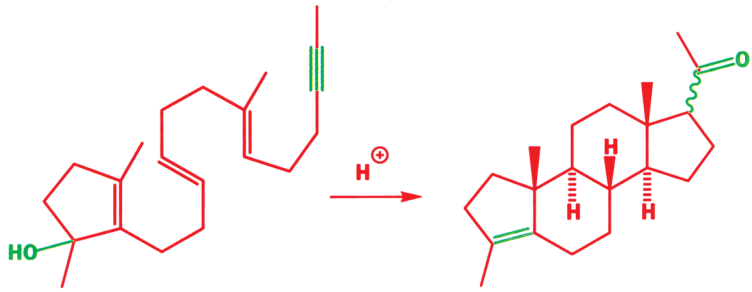
Обычно вскоре после открытия новой фундаментальной синтетической реакции в лаборатории ее обнаруживают и в природе. Однако с реакцией циклизации полиолефинов все произошло наоборот. Именно биосинтетические процессы натолкнули У. С. Джонсона на идею использовать такие реакции в химическом синтезе, в том числе в синтезе стероидов. Это **биомиметический синтез** – стратегия, которая должна работать при условии, что мы можем справиться с экспериментальными трудностями.

Существует много различий между химическими и биохимическими версиями – химические менее сложны и изощренны, но более гибки. Используются только циклизации без перегруппировок скелета. Наиболее важные различия следующие:

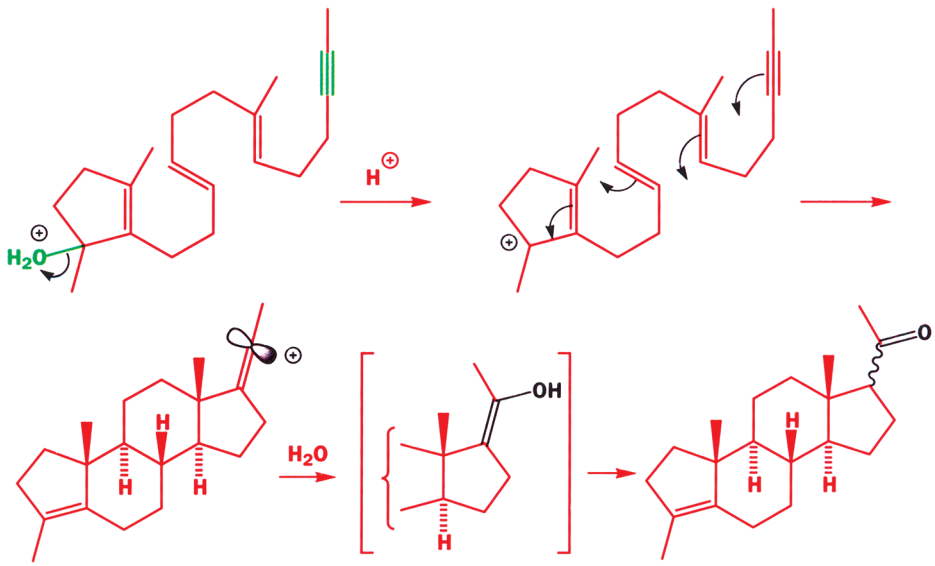
- Обычно циклизация начинается не с эпоксида, а с катиона, полученного обработкой третичного спирта
- Последовательность циклизаций заканчивается не на алкене, а на алкине или аллилсилане.
- Заместители вводятся в нужные положения исходных молекул так, чтобы после циклизации не происходило перегруппировок.

- Циклизации, как и в природе, протекают стереоспецифично. Но в лаборатории складывание происходит с образованием только конформаций кресло, так как нет фермента, способного удерживать молекулу в форме кресло–ванна–кресло.
- Конечный катион стабилизируется добавлением воды, а не потерей протона.

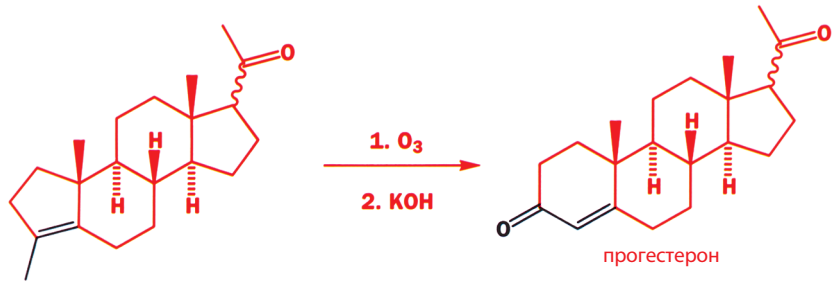
Ниже приведена одна из лучших реакций Джонсона – биомиметический синтез гормона человека прогестерона. Циклизация просходит просто при обработке третичного спирта кислотой.



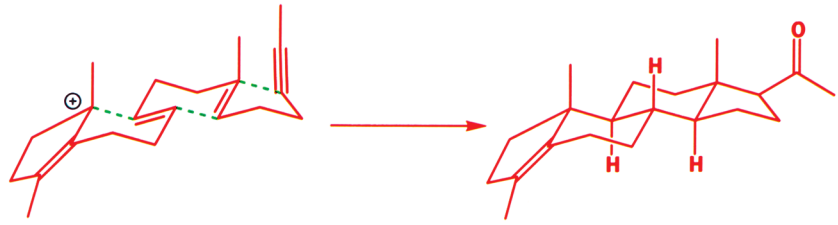
На первой стадии образуется симметричный аллильный катион, который инициирует циклизацию. Следующая двойная связь является дизамещенной, поэтому о региоселективности говорить сложно, но предпочительно образуется шестичленный цикл – будущее кольцо B. Следующая двойная связь является тризамещенной, и она образует кольцо C. Так как терминальный алкин имеет линейную геометрию, то он может участвовать в циклизации только внутренним атомом углерода, что приводит к образованию пятичленного кольца D. Полученный линейный винильный катион перехватывается молекулой воды, что приводит к енолу, таутомеризующемуся в более стабильный кетон.



Пятичленное кольцо A неохобдимо для получения симметричного аллильного катиона и эффективного начала циклизации. Этот цикл можно легко раскрыть с помощью озонолиза, а продукт циклизацией превратить в прогестерон.



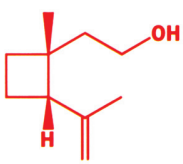
Конформацию молекулы в момент циклизации легко установить, рассматривая стереохимию продукта. Пунктирные линии зеленого цвета обозначают связи, которые образуются при циклизации. Все шестичленные кольца в переходном состоянии имеют форму кресла, все сочленения циклов относятся к *транс*-типу. Это замечательный результат, если учесть, что в данном случае нет никакого фермента для поддержания нужного свертывания молекулы.



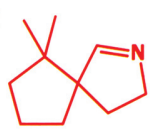
При изучении реакций, которые применяет Природа в живых организмах, мы можем открыть новые реакции, а также найти новые пути использования уже известных. Многие из приведенных в этой главе реакций, появись они в научно-исследовательском проекте, были бы подняты на смех образованными химиками. Но они были придуманы миллионы лет назад для осуществления определенной работы в мягких условиях. Человечество изучает сложную органическую химию примерно сто лет, поэтому обучение у Природы – самый важный путь, по которому органическая химия будет продвигаться в XXI веке.

Задачи

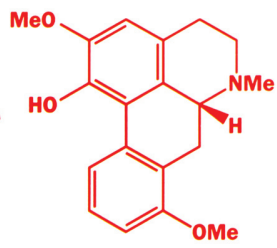
1. Укажите, к какому общему классу природных соединений (например, метаболит аминокислоты, терпен, поликетид) относится каждое из приведенных соединений, объяснив сделанный выбор. Затем сделайте отнесение к одной из более узких групп внутри каждого общего класса (например, тетракетид или сесквитерпен).



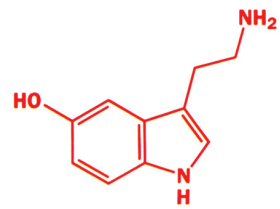
грандизол



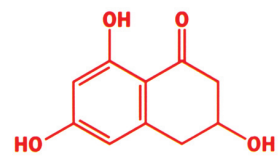
полизонимин



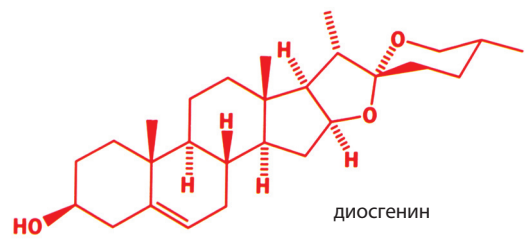
стефанин



серотонин

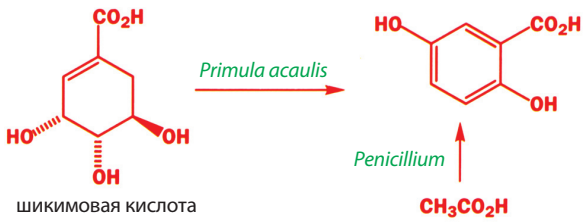


сциталон



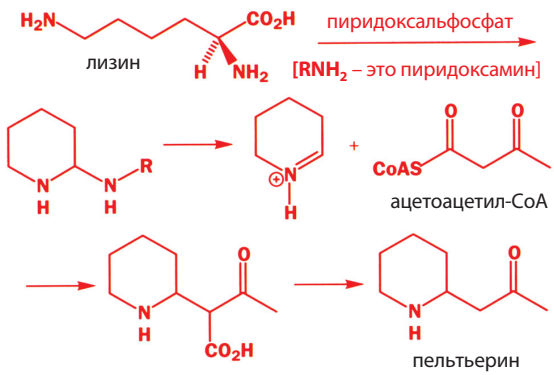
диосгенин

2. В разных организмах некоторые соединения могут образовываться из различных источников. Культура *Primula acaulis* синтезирует 2,5-дигидроксибензойную кислоту из шикимовой кислоты (гл. 50), а *Penicillium* – из ацетата. Опишите детали.

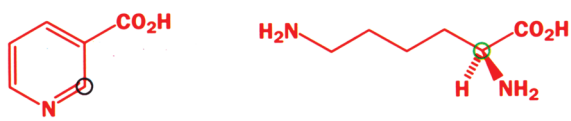


шикимовая кислота

3. В тексте главы упоминался пиперидиновый алкалоид пельтьерин, но полный анализ его биосинтеза приведен не был. Ниже перечислены интермедиаты и использующиеся реагенты. Дополните схему деталями. Химия пиридоксаля обсуждалась в гл. 50.



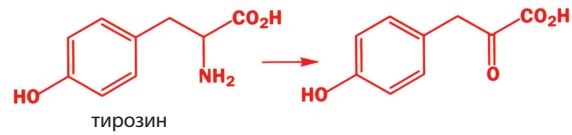
4. Довольно похожие алкалоиды анабазин и анатабин образуются в результате различных биосинтетических путей. Приведенные ниже данные экспериментов с изотопными метками показывают, что источником одного атома углерода является лизин, а остальных – никотиновая кислота. Предложите детальные пути биосинтеза. (*Подсказка*. Никотиновая кислота и интермедиат, которые вы использовали при решении задачи 3, обладают электрофильным положением 2. Вам также понадобится полученный из никотиновой кислоты интермедиат, электрофильный в положении 3. Биосинтез включает восстановление.)



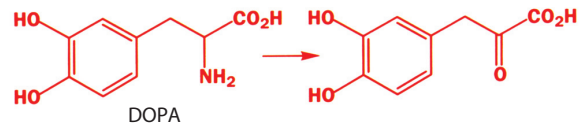
никотиновая кислота лизин

анатабин анабазин

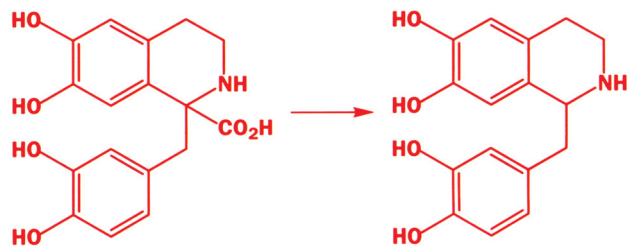
5. Показанные ниже три стадии биосинтеза папаверина включают пиридоксаль (или пиридоксамин). Напишите развернутые механизмы.



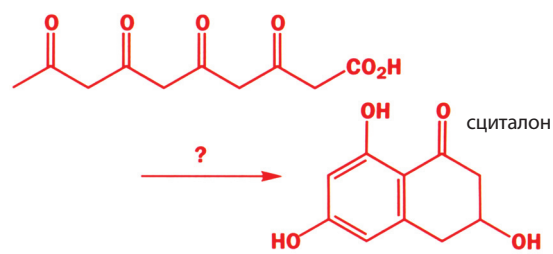
тирозин



DOPA



6. Теперь обсудим синтез сциталона из задачи 1. Подумайте, сколько существует возможных путей свертывания показанного пентакетида для образования сциталона.

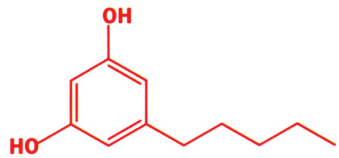


7. Эта задача связана с биосинтезом стефанина, другой молекулы из задачи 1. Предложите биосинтез, исходя из ориенталина.

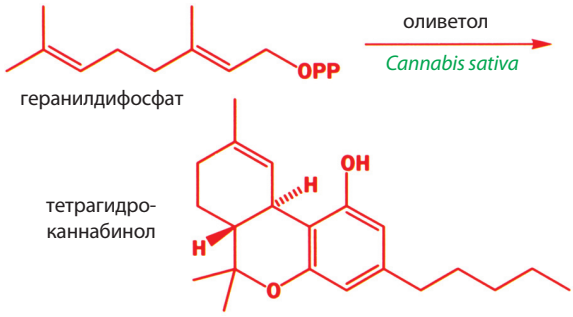
ориенталин стефанин

8. Предложите путь биосинтеза оливетола.

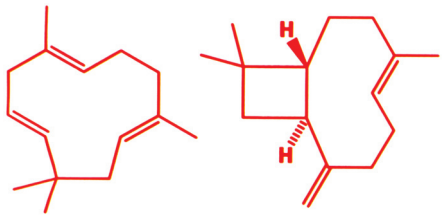
оливетол



9. Тетрагидроканнабинол – основное психоактивное вещество марихуаны – образуется в растениях семейства *Cannabis* из оливетола и геранилдифосфата. Детали этого пути неизвестны. Предложите свои соображения по механизму. Какими изотопными экспериментами вы могли бы подтвердить свою точку зрения?

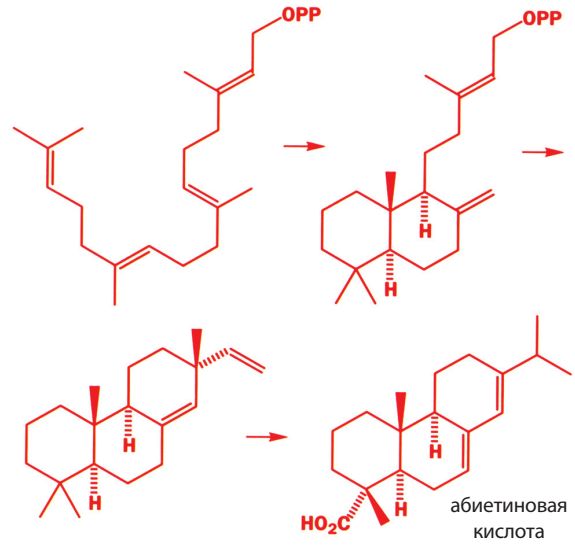


10. Как гумулен, упомянутый в тексте главы, так и кариофиллен в природе образуются из фарнезилдифосфата в различных растениях. Предложите подробные пути биосинтеза. Каким образом ферменты контролируют образование конкретного продукта?



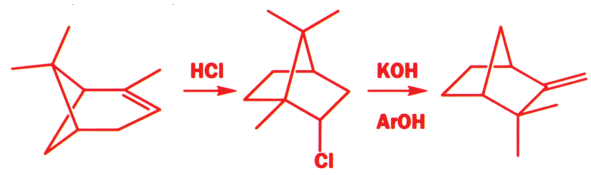
гумулен кариофиллен

11. В природе абиетиновая кислота образуется из мевалоната через показанные интермедиаты. Опишите подробно стадии циклизации и перегруппировки. Сравните этот путь с биосинтезом стероидов.



абиетиновая кислота

12. В природе борнеол, камфен и α-пинен образуются из геранилдифосфата. Биосинтез пинена и связанной с ним камфоры обсуждались в тексте этой главы. В лаборатории борнилхлорид и камфен получают по указанной ниже схеме. Предложите механизмы этих реакций. Обсудите, можно ли назвать их биомиметическими.

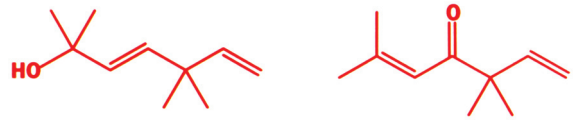


α-пинен борнилхлорид камфен

13. Предложите биосинтетический путь к монотерпену-хризантемовой кислоте, в котором использовалась бы реакция, аналогичная реакции получения сквалена в биосинтезе стероидов.

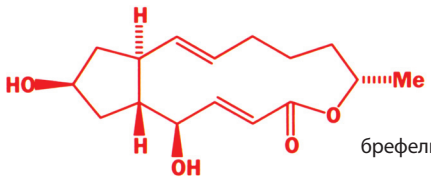
хризантемовая кислота

Как можно получить тем же способом природные соединения, показанные ниже – спирт из йомоги (японское растение, родственное полыни) и кетон из артемизии?



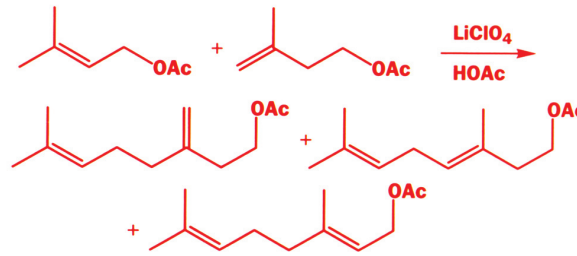
спирт из йомоги кетон из артемизии

14. Докажите, что вы способны найти ацетатное стартовое звено и семь малонатных единиц в структуре брефельдина. Приведите механизм присоединения первого малонил-CoA к ацетату. Нарисуйте структуру полной ацилполималонатной цепочки, объясните, что должно произойти с каждой секцией (восстановление, элиминирование и т. п.) для получения брефельдина А.



брефельдин А

15. Приведенный ниже химический эксперимент был призван имитировать биосинтез терпенов. В результате получена смесь продуктов. Напишите механизм реакции. В какой степени эта реакция биомиметическая? Чем природная система лучше?



52 Полимеризация

Возвращаясь к прочитанному

- **Химия карбонильных соединений (гл. 12 и 14)**
- **Реакции замещения (гл. 17)**
- **Радикальные реакции (гл. 39)**
- **Защитные группы (гл. 24 и 25)**
- **Альдольная конденсация (гл. 27)**
- **Реакции образования двойных связей (гл. 31)**
- **Циклоприсоединение (гл. 35)**
- **Гетероциклы (гл. 43 и 44)**
- **Металлоорганические соединения (гл. 48)**
- **Химия живого (гл. 49)**
- **Природные соединения (гл. 51)**

Обсуждаемые проблемы

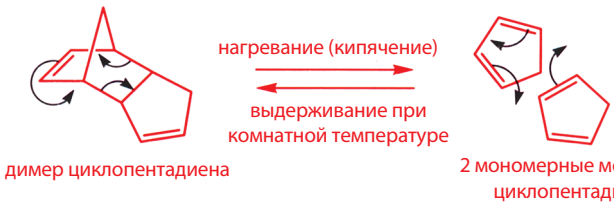
- **Реакции олигомеризации**
- **Спонтанная полимеризация**
- **Образование полиамидов, полиэфиров и поликарбонатов в реакциях замещения у карбонильной группы**
- **Получение пенополиуретана нуклеофильной атакой на изоцианаты**
- **Механизм действия эпоксидного клея: полимеризация в результате реакции замещения у насыщенного углеродного атома**
- **Наиболее важные полимеры – производные мономерных алкенов**
- **Радикальная, катионная, анионная и координационная полимеризация алкенов**
- **Изменение физических свойств полимеров при сшивании и сополимеризации**
- **Реакции полимеров: высыхание красок, увеличение прочности каучука и химический синтез пептидов**

Большинство предметов, которые вы видите в данный момент вокруг себя, состоят из органических полимеров. К ним относятся, например, кожа, ткани, бумага, волосы, шерсть, пластик и краски. Зубы, мышцы, клеи, липкая лента, крахмал, крабовые панцири и мармелад также в основном состоят из полимеров. Полимерам и посвящена данная глава. Мы обсудим следующие вопросы:

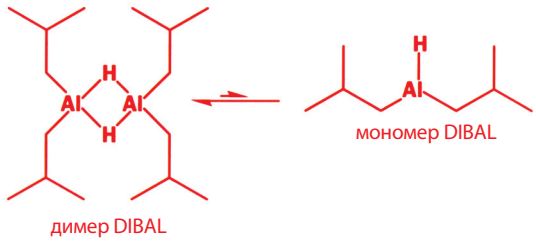
- Что заставляет молекулу предпочтительно реагировать с другими такими же молекулами с образованием полимера?
- По каким механизмам протекают реакции полимеризации?
- Как провести контролируемые реакции полимеризации?
- Как связаны свойства полимеров с их молекулярной структурой?

Мономеры, димеры и олигомеры

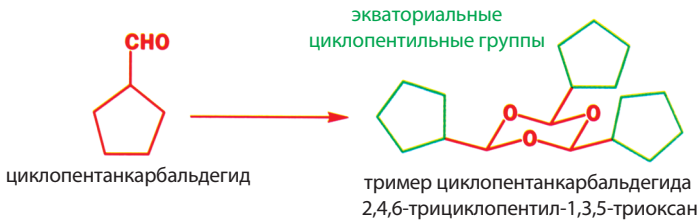
В гл. 35 мы обсуждали циклопентадиен как важный диен для реакции Дильса–Альдера. Если вы захотите купить циклопентадиен, то в каталоге вы найдете только «дициклопентадиен» или «димер циклопентадиена». Димеризация циклопентадиена обратима: при комнатной температуре мономер димеризуется по реакции Дильса–Альдера с образованием димера, но при нагревании протекает обратная реакция. Таким образом, димер представляет собой удобный источник мономера.



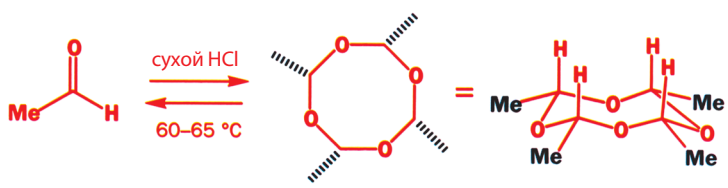
Другими примерами стабильных димеров могут служить нейтральные гидриды бора и алюминия. Например, в димере DIBAL две молекулы связаны связями Al–H–Al, так что образуется четырехчленный цикл. В этом случае в химических реакциях димер также представляет собой удобный источник мономера.

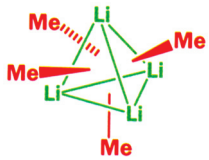


Простые альдегиды легко образуют тримеры. Свежеполученный циклопентанкарбальдегид представляет собой бесцветную жидкость. Однако при хранении, особенно в присутствии следов кислоты, он образует кристаллический тример. Тример представляет собой стабильный шестичленный гетероцикл, все заместители в котором занимают экваториальные положения.



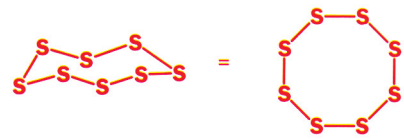
Ацетальдегид (этаналь) образует жидкий тример, называемый «паральдегид», который распадается на мономеры при перегонке с каталитическим количеством кислоты. Более интересен «метальдегид», часто используемый как средство борьбы со слизнями, который является полностью *цис*-замещенным тетрамером (2,4,6,8-тетраметил-1,3,5,7-тетроксоканом). Он образуется из ацетальдегида при добавлении сухого HCl при температуре ниже 0 °C. Метальдегид представляет собой белое кристаллическое вещество. Все метильные группы в его молекуле экваториальны, и он превращается обратно в ацетальдегид при нагревании.



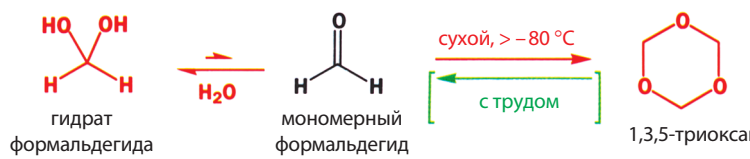


Еще один пример тетрамера – метиллитий. MeLi **в мономерном состоянии** – очень реакционноспособное соединение. Он кристаллизуется в виде тетрамера: атомы лития образуют тетраэдр, а метильные группы «вставлены» в середину каждой грани.

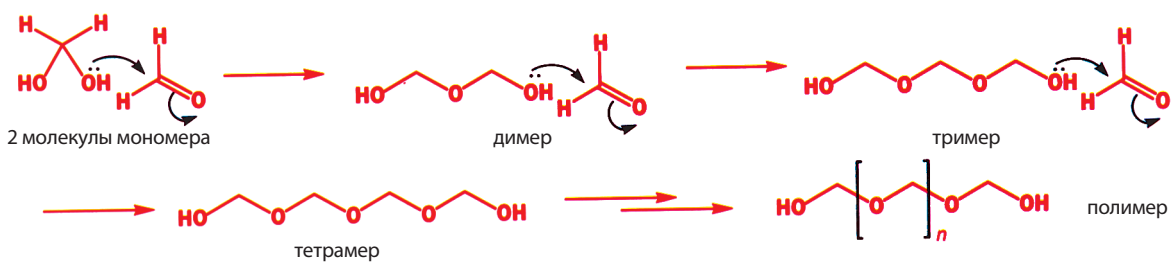
В отличие от газообразного кислорода, состоящего из двухатомных молекул O_2, кристаллическая сера представляет собой циклические октамеры S_8. Такие состоящие из нескольких одинаковых фрагментов частицы обычно называют **олигомерами** (*oligo* – несколько). В последнем случае мономерами являются атомы серы. Форма цикла в S_8 очень похожа на форму восьмичленного цикла метальдегида.



Если вам необходимо купить формальдегид (метаналь), который в реальности представляет собой газ с температурой кипения –19 °C, то в качестве его источника можно использовать четыре соединения: 37 %-ный водный раствор «формалин», содержащий в основном гидратированную форму в равновесии с небольшим количеством формальдегида, кристаллический тример (1,3,5-триоксан), белый порошок «параформ», название которого вводит в заблуждение, или другой белый порошок, называемый полиоксиметиленом.



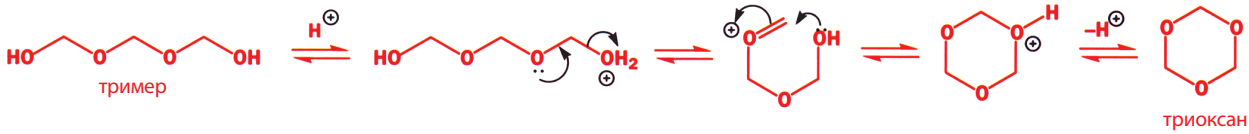
Триоксан – не очень хороший источник формальдегида, поскольку он очень стабилен, но два других твердых вещества удобны для использования. И параформ, и, что более очевидно, полиоксиметилен являются **полимерами**. Каждая молекула любого из этих полимеров состоит из большого числа прореагировавших между собой молекул формальдегида.



Параформ образуется при упаривании водного раствора формальдегида досуха. Этот полимер растворим в воде. Полиоксиметилен получают, нагревая формальдегид с каталитическим количеством серной кислоты. Он *не*

растворим в воде. Оба эти вещества – линейные полимеры формальдегида. Тогда почему они так различаются по свойствам? Ответ заключается в длине полимерной цепи (значения *n* на приведенной схеме). Параформ растворим в воде, потому что он содержит короткие полимерные цепи (*n* в среднем равно 8) и, следовательно, большое число гидрофильных OH-групп. Полиоксиметилен состоит из длинных полимерных цепей (*n в* среднем >100), и поэтому содержит очень незначительное число OH-групп в расчете на мономер формальдегида.

Триоксан образуется в том случае, когда тример циклизуется, а не полимеризуется дальше. Потенциально все олигомеры и полимеры формальдегида способны к дальнейшей полимеризации, так как они имеют на каждом конце цепи полуацетальную группу.



• К настоящему моменту вы узнали …

Пока не так уж много. Отметьте следующие важные моменты, касающиеся полимеризации, которые будем обсуждать далее.

- Полимеризация обычно протекает при низкой температуре.
- Деполимеризация обычно протекает при повышенной температуре.
- С полимеризацией конкурирует образование циклических олигомеров.
- Различные полимеры одного и того же мономера могут различаться длиной цепи.
- Длина полимерной цепи для определенного полимера изменяется в некоторых пределах около среднего значения.
- Свойства полимера зависят от длины цепи (и также от других факторов!).

Еще раз прочитайте последние несколько страниц, и убедитесь, что вам понятен смысл каждого из этих пунктов.

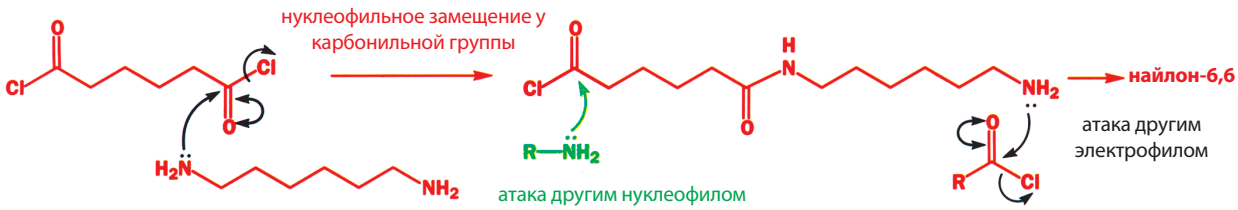
► Не существует четко определенной границы между олигомерами и полимерами. Мы называли параформ, состоящий в среднем из 8 мономерных звеньев, полимером. Термины мономер, димер, тример, тетрамер и т. д. имеют точное значение. Термином олигомер обычно называют полимеры с числом *n* от 3 до 25, но разные авторы по-разному используют этот термин.

Полимеризация в результате замещения у карбонильной группы

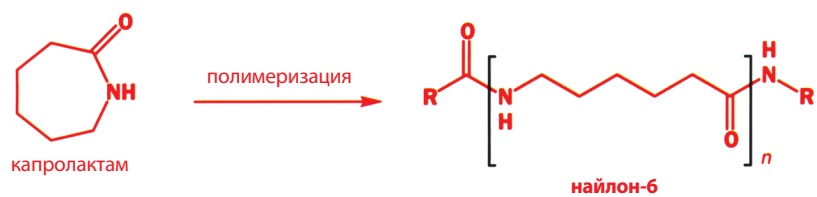
Обычно карбонильные соединения самопроизвольно не полимеризуются. Только в случае формальдегида, исключительно реакционноспособного электрофила, может протекать многократное нуклеофильное присоединение полуацетального интермедиата. Более общий способ полимеризации карбонильных соединений состоит в использовании соединений с двумя различными функциональными группами, реагирующими между собой в реакции замещения у карбонильной группы. В результате образуется устойчивая связь, например амидная или сложноэфирная. Примером такого полимера может служить найлон.

Полиамиды

Вы можете сами получить найлоновую нить в практикуме. Дихлорангидрид адипиновой кислоты растворяют в тяжелом органическом растворителе, например CCl_4, а сверху осторожно помещают слой водного раствора 1,6-диаминогексана. С помощью пары пинцетов можно подцепить возникающую на межфазной границе пленку полимера; при ее вытягивании образуется волокно. Протекающая реакция представляет собой обычный способ получения амида.

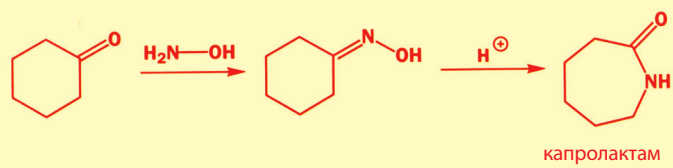


После того как образовалась первая амидная связь, один конец молекулы нуклеофилен, а другой – электрофилен. Поэтому она может расти с обоих концов. Образующийся полимер состоит из чередующихся фрагментов $–NH(CH_2)_5NH–$ и $–(CH_2)_4CO–$, каждый из которых содержит шесть атомов углерода, и поэтому он называется «найлон-6,6». Другой и более простой способ получить найлон – полимеризовать капролактам. Этот мономер представляет собой циклический амид, и образующийся полимер не содержит чередующихся фрагментов. Все его фрагменты одинаковы.

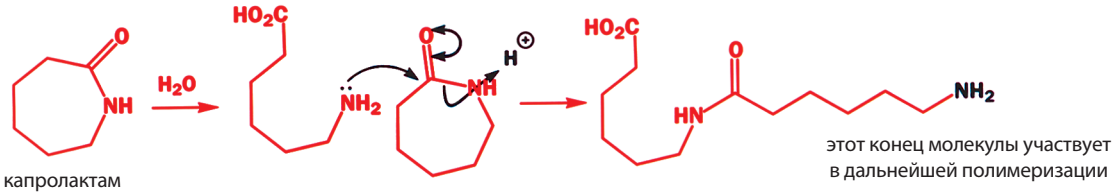


Капролактам

Капролактам можно получить перегруппировкой Бекмана из оксима циклогексанона. (Убедитесь в том, что вы можете изобразить механизм обеих этих реакций, в противном случае перечитайте гл. 14 (т. 1) и 37). Исходный циклогексанон до взрыва во Фликсбороу (Линкольншир) 1 июня 1974 г., при котором погибли 28 человек, получали окислением циклогексана молекулярным кислородом. В настоящее время циклогексанон получают из фенола.



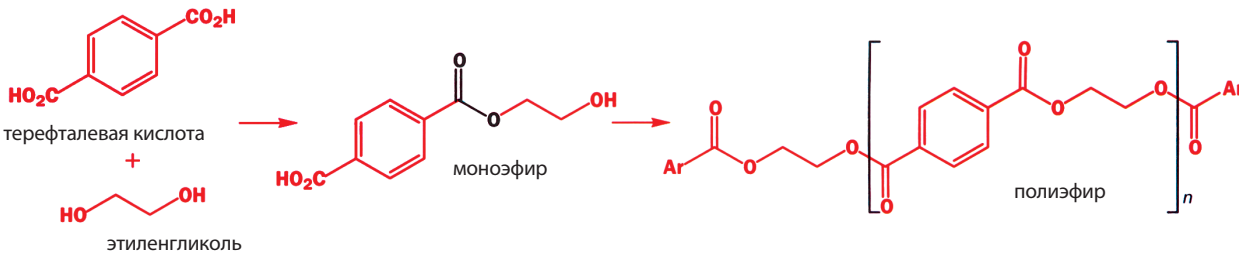
Как инициировать эту полимеризацию? Для этого добавляют небольшое количество воды, которая гидролизует некоторые молекулы капролактама до 6-аминогексановой кислоты. Образовавшаяся аминогруппа может атаковать другую молекулу капролактама и т. д. Количество добавленной воды влияет на длину цепи образующегося полимера.



Эти синтетические полиамиды, состоящие из повторяющихся фрагментов, неизбежно будут представлять собой смесь молекул различной молекулярной массы, поскольку длина полимерных цепей будет различна. Это отличает их от природных полиамидов – пептидов и белков, – рассмотренных в гл. 49. Природные биополимеры состоят из 20 различных мономеров (аминокислот), скомбинированных в строго определенной последовательности и со строго определенной стереохимией, поэтому все молекулы одного и того же белка имеют одинаковую длину. Тем не менее некоторые их свойства идентичны: например, и шерсть, и найлон являются полиамидами.

Полиэфиры

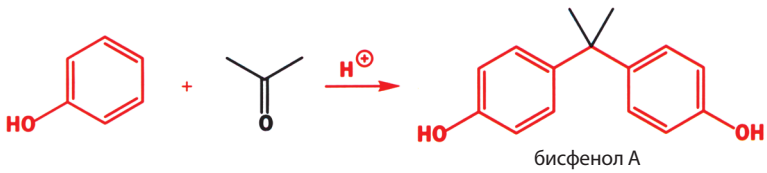
Подобную реакцию можно провести между дикарбоновыми кислотами и диолами. Наиболее известный пример – полимер этиленгликоля (этан-1,2-диола) и терефталевой кислоты, который можно получить, просто сплавляя оба компонента. При этом протекает реакция этерификации с отщеплением воды. Механизм очевиден.



Этот линейный полимер, как и найлон, пригоден для получения длинных волокон, и в настоящее время он настолько важен для получения тканей, что его обычно называют просто «полиэфир», а не более старым названием «терилен».

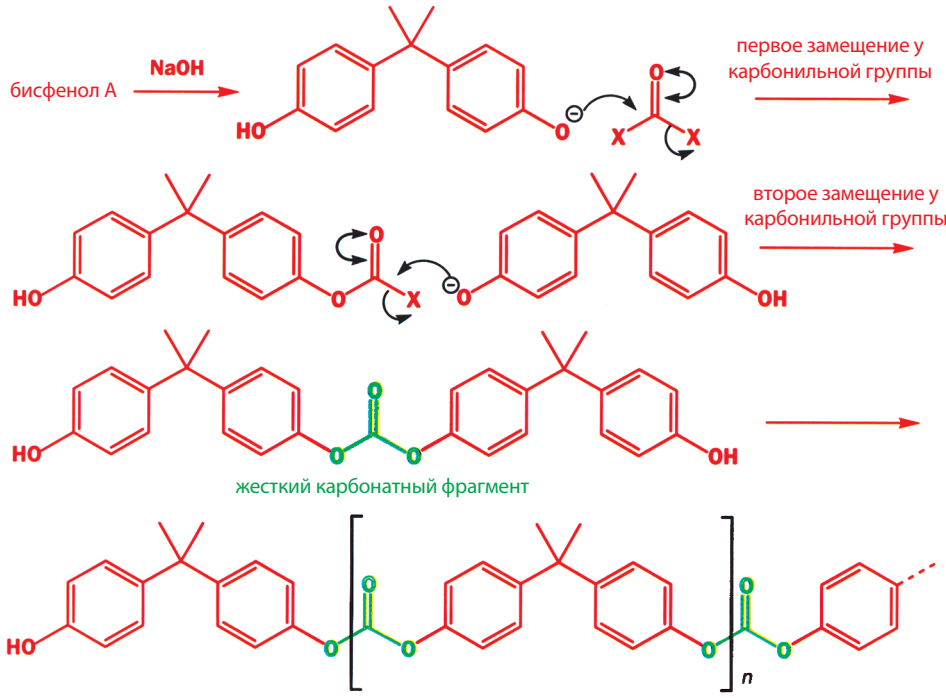
Поликарбонаты

Эти соединения также получают реакциями замещения у карбонильной группы, но в данном случае нуклеофил представляет собой ароматическое соединение, а электрофил – алифатическое производное карбоновой кислоты, например фосген ($COCl_2$) или диэфиры угольной кислоты ($CO(OR)_2$). Ароматическим нуклеофилом является дифенол, две OH-группы которого находятся в различных циклах. Эти циклы соединяются вместе в результате реакции нуклеофильного ароматического замещения. Получающееся соединение называется бисфенол А; оно находит разнообразные применения.



► Убедитесь, что вы можете изобразить механизм этой реакции, включающей два последовательных электрофильных ароматических замещения (гл. 22, т. 2). Советуем рассмотреть также синтез бакелита, описанный на следующей странице.

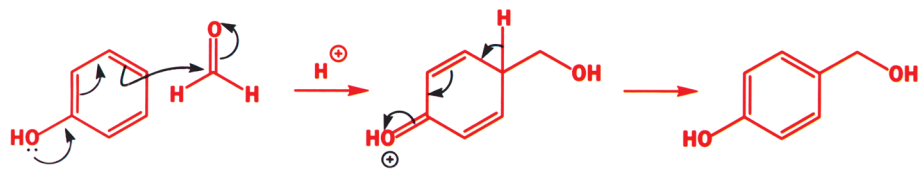
Дифенол реагирует с производным карбоновой кислоты, причем две последовательные реакции протекают по одному и тому же электрофильному атому углерода.



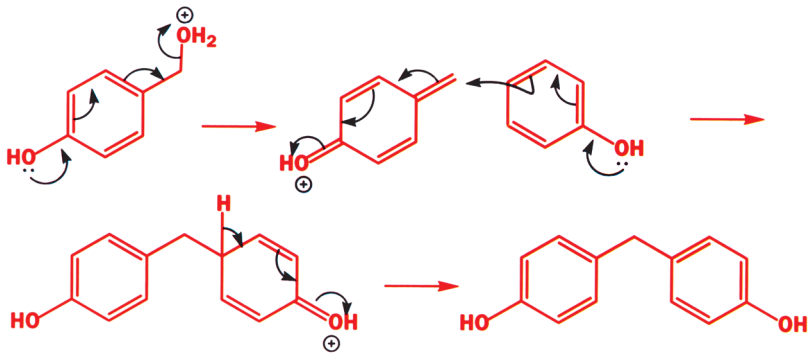
В результате второй реакции замещения у карбонильной группы образуется жесткий карбонатный фрагмент. Этот полимер не так эластичен, как линейные полимеры из предыдущих примеров. Карбонатный фрагмент сопряжен с бензольными циклами, и в результате аномерного эффекта (гл. 42) он жестко фиксирован в показанной на схеме конформации. Единственные гибкие фрагменты молекулы – это группы CMe_2, связывающие два бензольных кольца. Такой полимер прозрачен, легок и прочен, но все еще достаточно эластичен и не хрупок. Из поликарбоната обычно делают защитные стекла.

Полимеризация в результате электрофильного ароматического замещения

Первыми синтетическими полимерами, нашедшими практическое применение, были феноло-формальдегидные смолы. Наиболее известная из этих смол, бакелит, была открыта Бакландом в конце XIX века. Он смешал фенол с формальдегидом в растворе кислоты. Протекающий при этом процесс начинается аналогично синтезу бисфенола А.

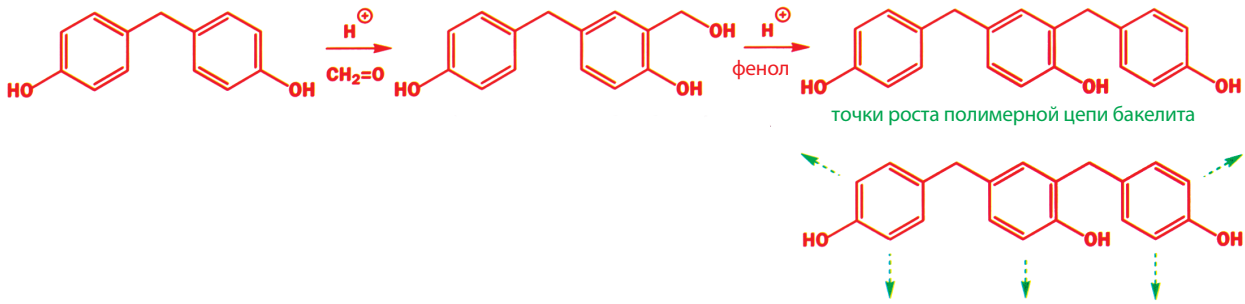


Вторая реакция электрофильного ароматического замещения связывает второй фенольный фрагмент с первым. Интермедиатом является достаточно устойчивый бензильный катион.



■ Если, как мы вам предлагали, вы пробовали несколько минут назад написать механизм образования бисфенола А, вам следовало изобразить его именно так (но, конечно, с участием ацетона вместо формальдегида).

Формальдегид достаточно реакционноспособен, чтобы реакция протекала дальше. Он вступает в качестве еще одного заместителя в *орто*-положение по отношению к ОН-группе одного из циклов. Механизм этой реакции такой же, как мы только что изобразили.

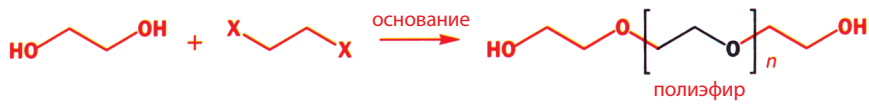


Углеродные цепи располагаются в *мета*-положениях центрального цикла, так что с самого начала образуется **разветвленный полимер**. Число разветвлений затем быстро увеличивается, поскольку большое число молекул фенола связывается большим числом молекул формальдегида сразу по нескольким положениям бензольного цикла. Каждое из бензольных колец теоретически может образовывать три новые связи С–С.

Полезным свойством таких полимеров является их способность к **отверждению**. Они получаются из жидких смесей, которые полимеризуются при нагревании с образованием твердого полимера. Следовательно, изделиям из таких полимеров легко можно придать нужную форму.

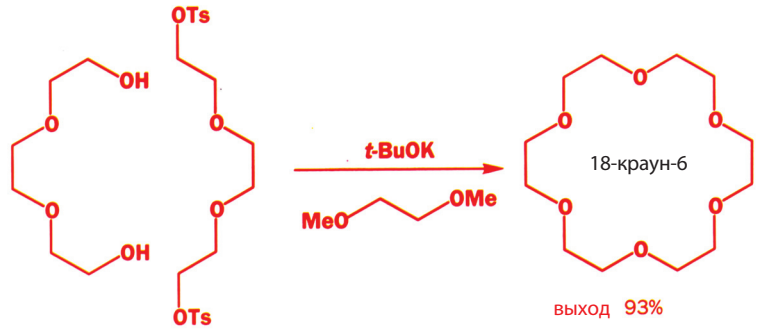
Полимеризация в результате S_N2-реакции

В принципе сополимеризация 1,2-диола и 1,2-дигалогенида могла бы приводить к полиэфиру.

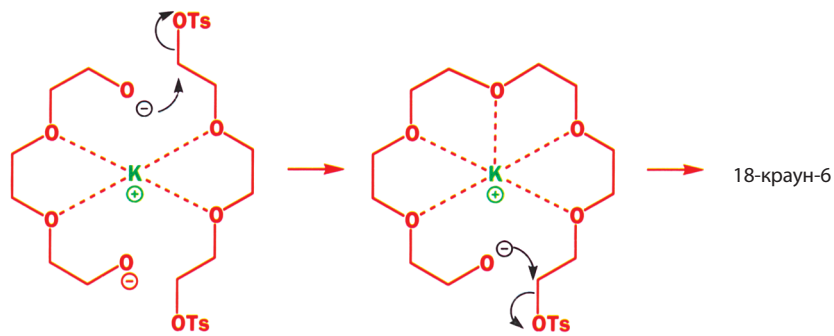


■ На с. 94 мы упоминали, первооткрывателя краун-эфиров Чарльза Педерсена.

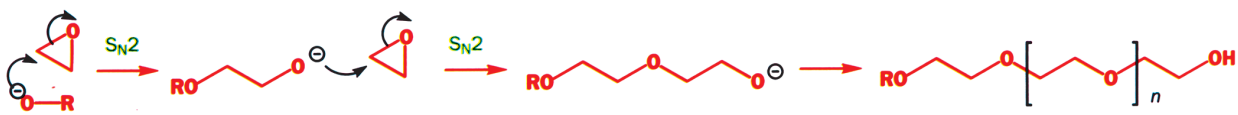
На практике, однако, этот способ не используется, так как он требует добавления большого количества основания. Поскольку на создание каждой связи С–О затрачивается молекула основания, такие реакции быстро обрываются, не приводя к образованию длинных цепей. Подобные реакции чаще используют для получения циклических олигомеров, называемых краун-эфирами. 18-Краун-6 представляет собой 18-членный цикл с шестью кислородными атомами, разделенными двухуглеродными фрагментами.



Молекулы краун-эфиров содержат полости, идеальные для комплексообразования с ионами металлов. Они могут даже переносить ионы металлов в раствор органических растворителей. Приведенный выше краун-эфир 18-краун-6 имеет размер полости, подходящий для ионов калия, поэтому раствор $KMnO_4$ и 18-краун-6 в бензоле, так называемый «пурпурный бензол», часто используют в качестве окислителя. Протекающая с высоким выходом олигомеризация представляет собой темплатную реакцию, в которой ион калия удерживает две реагирующие молекулы вместе. Если в той же реакции использовать основание типа $Bu_4N^+OH^-$ (которое не может образовывать комплексы), то получается линейный полимер.

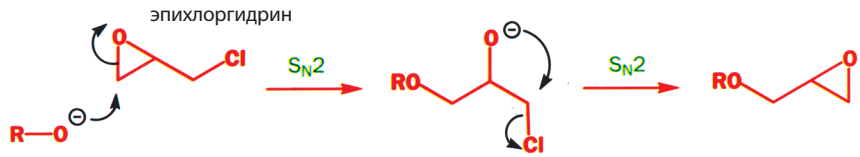


Целесообразнее получать линейные полимеры полимеризацией эпоксидов. Каждая реакция раскрытия молекулы эпоксида нуклеофилом вновь приводит к образованию нуклеофильного окси-аниона, который может атаковать другую молекулу эпоксида, и т. д. Процесс можно инициировать, добавляя лишь каталитическое количество нуклеофила, например алкоголята или амина.

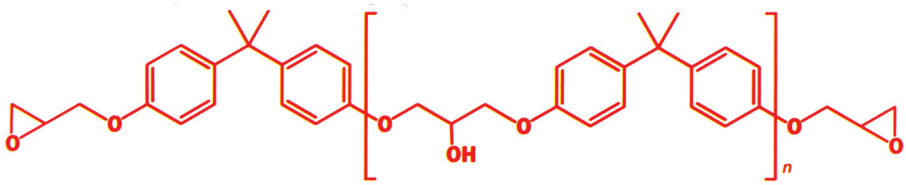


Эту реакцию невозможно контролировать: однажды инициированная, она протекает до конца. Но обработка этиленоксида рассчитанным количеством воды приводит к важной смазочно-охлаждающей жидкости этиленгликолю (в случае избытка воды) или олигомерным ди-, три- и тетраэтиленгликолям. Последние представляют собой важные растворители для полярных соединений. Триэтиленгликоль также служит исходным соединением в описанном выше синтезе 18-краун-6.

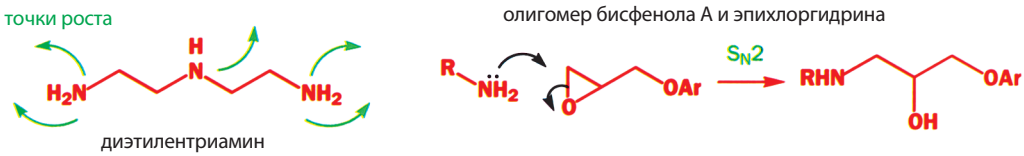
Хитроумный метод контроля реакции, позволяющий провести ее в соответствии с показанной ниже схемой, – использование бисфенола А в качестве диола и эпихлоргидрина в качестве эпоксида. Эпихлоргидрин реагирует с нуклеофилами по эпоксидному фрагменту, но образующийся при этом алкоголят немедленно циклизуется по другому концу, образуя новый эпоксид.



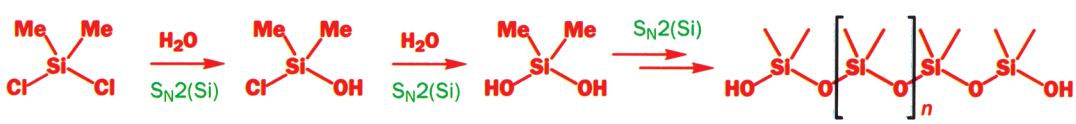
При использовании щелочного раствора бисфенола А реакция протекает дважды и образуется бис-аддукт. Последующая реакция с другими молекулами бисфенола А приводит к олигомерам, содержащим примерно 8–10 молекул бисфенола А и эпоксидный фрагмент на каждом конце. Это достаточно стабильное нейтральное соединение с двумя терминальными эпоксидными фрагментами можно затем инициировать для дальнейшей полимеризации.



Клей «аралдит» (CIBA-Geigy), прочность которого достаточна для приклеивания крыльев самолетов к фюзеляжу, представляет собой смесь раствора этого олигомера с раствором полифункционального амина, диэтилентриамина. Полимер, образующийся в результате двукратной реакции каждой из NH_2-групп и однократной – каждой из NH-групп с эпоксидными фрагментами, имеет высокосшитую структуру и очень прочен. Эта реакция также является простым S_N2-процессом.



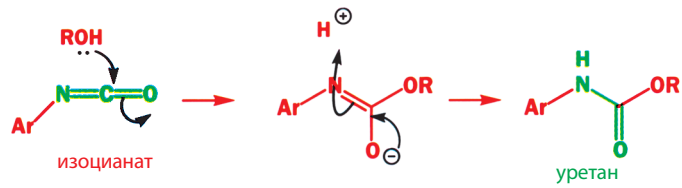
Полимера совершенно другого типа – полисилиловый эфир. Диметилсилилдихлорид легко полимеризуется при обработке гидроксидами. Реакции S_N2-замещения у атома кремния протекают легче, чем у атома углерода, и длинные цепи быстро растут.



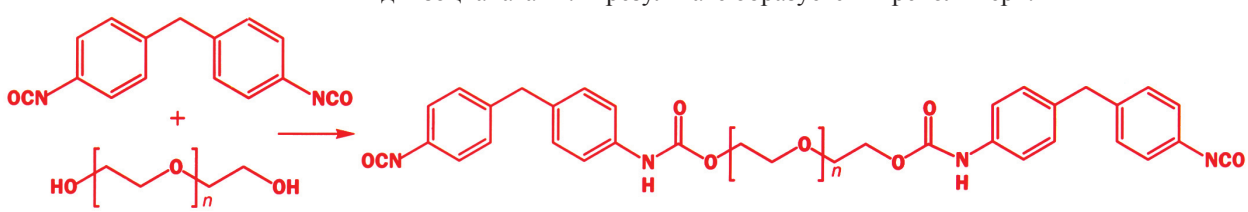
Такой линейный полидиметилсилоксан, представляющий собой масло, используется в лабораторных масляных банях. Он более устойчив при высоких температурах и не так сильно пахнет, как обычно применяемые парафиновые бани.

Полимеризация в результате нуклеофильной атаки на изоцианаты

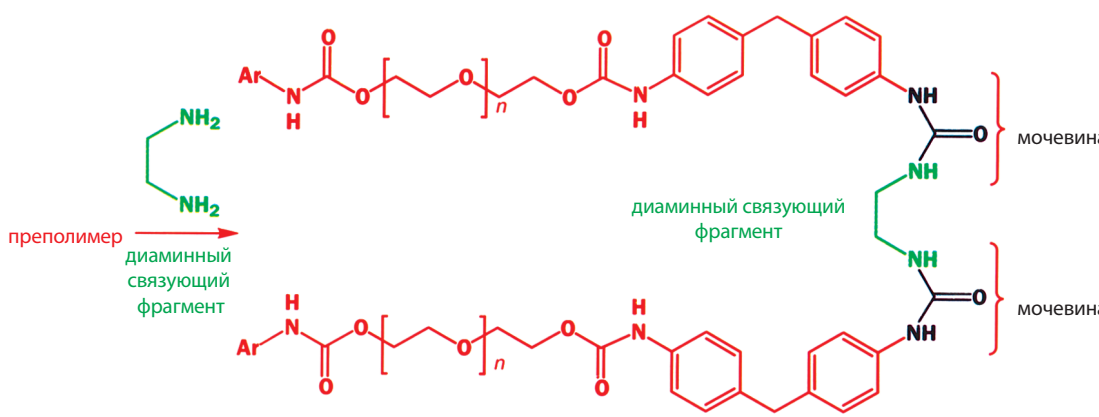
Изоцианаты реагируют со OH-содержащими нуклеофилами, образуя **уретаны** – полуэфиры-полуамиды карбоновых кислот (нечто среднее между карбонатами и мочевинами). Нуклеофильная атака протекает по более реакционноспособному линейному (*sp*-гибридному) углеродному атому в центре изоцианатной группы.



Чтобы получить полимер, необходимо осуществить реакцию арилизоцианатов с диолами. Важный класс полимеров, относящихся к этому типу, называют **эластанами**. Их получают из длинноцепочечных алифатических диолов, образующихся при частичной полимеризации эпоксидов, которая обсуждалась в предыдущем разделе. Эти диолы вводят в реакцию с диарилдиизоцианатами. В результате образуется «преполимер».



Следующая стадия – инициирование экзотермической реакции связывания оставшихся терминальных изоцианатных групп простыми диаминами. Реакция вновь представляет собой нуклеофильную атаку на изоцианат, но теперь продуктом является мочевина, вернее уретан. Покажем только реакцию по одному из концов растущего полимера:



Этот полимер содержит короткие жесткие фрагменты (ароматические циклы и фрагменты мочевины), соединенные короткими гибкими «шарнирами» (диаминные фрагменты и CH_2-группы между ароматическими кольцами) и очень гибкие длинные полиэфирные фрагменты, длину которых можно регулировать. Этот полимер очень легко растягивается и вновь приобретает свою форму при снятии нагрузки: он является **эластомером**.

Почему важно отметить, что вторая реакция полимеризации экзотермична? Дело в том, что если добавлять диамин в виде раствора в летучем углеводороде, например гептане, выделяющаяся при полимеризации теплота заставляет гептан кипеть, и полимер получается вспененным. Более того, длина полимерных цепей определяет тип образующейся пены. Более короткие (~500 фрагментов $–OCH_2CH_2–O–$) цепи дают жесткие пены, а более длинные цепи (>1000 фрагментов $–OCH_2CH_2–O–$) – мягкие пены. Это лишь одна иллюстрация искусства химиков-полимерщиков, синтезирующих материалы, которые в настоящее время широко используются для дизайна. Огромное число предметов вокруг нас является результатом их работы.

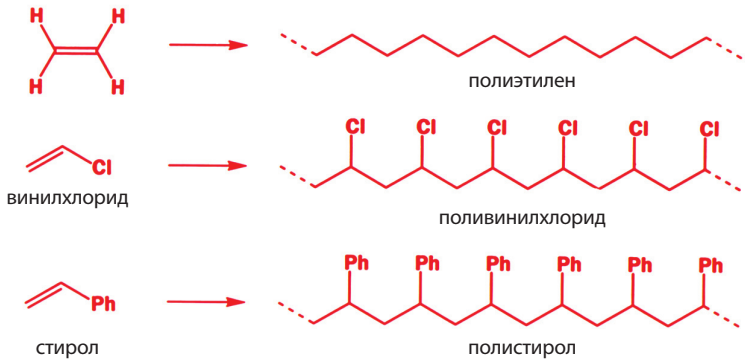
Все обсуждаемые до сих пор реакции полимеризации относились в основном к одному виду: бифункциональные молекулы соединялись вместе в процессе обычных ионных реакций. Эти реакции хорошо знакомы из общего курса органической химии: в их ходе нуклеофильная функциональная группа атакует электрофильную функциональную группу. При этом обычно образуются связи C–O или C–N. Теперь необходимо рассмотреть реакции полимеризации алкенов. В ходе этих реакций образуются связи C–C, и многие из них будут для вас новыми.

Полимеризация алкенов

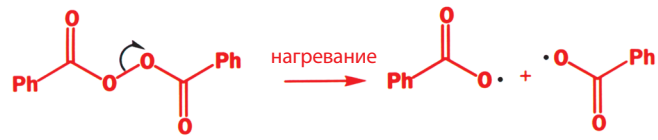
Формальдегид полимеризуется, поскольку, хотя две образующиеся σ-связи C–O лишь немного устойчивее, чем π-связь C=O, равновесие все же сдвинуто в сторону полимеризации. В отличие от этого две σ-связи C–C всегда значительно более устойчивы, чем двойная связь C=C, так что полимеризации алкенов термодинамические факторы благоприятствуют очень сильно. Однако проблема заключается в кинетике. Формальдегид полимеризуется без нашего вмешательства, а алкены нет. Мы обсудим четыре различных способа, которыми можно инициировать полимеризацию алкенов: два ионных, один радикальный и один с использованием металлоорганических соединений.

Радикальная полимеризация алкенов – наиболее важная полимеризация

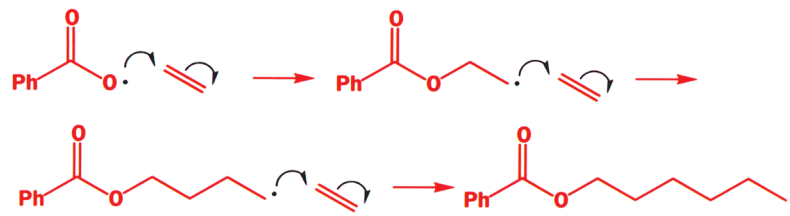
Мы начнем с радикального механизма, потому что он наиболее важен. Таким методом производят бóльшие количества полимеров, чем какими-либо другими. И к их числу относятся три наиболее известных полимера: полиэтилен, поливинилхлорид (ПВХ) и полистирол.



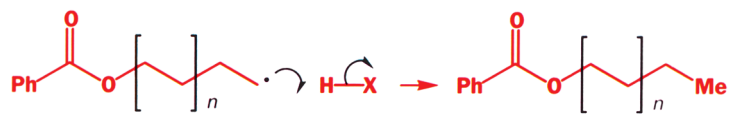
Полиэтилен получить трудно. Он был открыт только тогда, когда химики концерна ICI попытались провести реакцию этилена с другими соединениями при повышенном давлении. Даже при добавлении подходящего для инициирования радикальных реакций реагентов типа AIBN или пероксидов (гл. 39) для протекания реакции требуются высокое давление и температура. При 75 °C и давлении 1700 атм полимеризация этилена, инициируемая дибензоилпероксидом, представляет собой радикальную цепную реакцию. Прежде всего пероксид распадается гомолитически с образованием двух бензоатных радикалов.



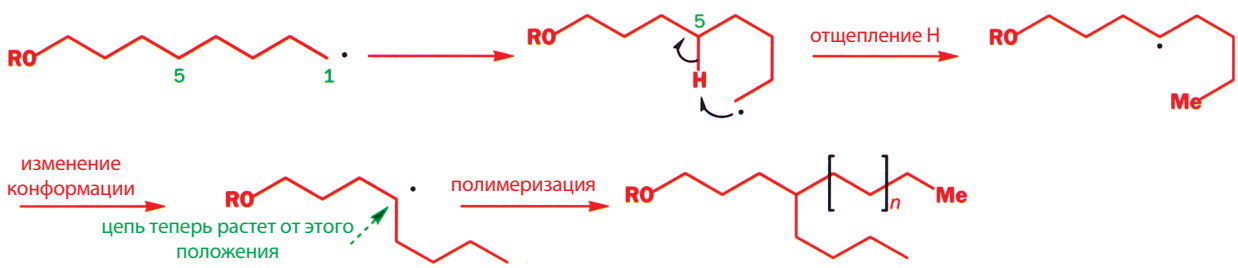
Эти окси-радикалы присоединяются к алкену, давая неустойчивый первичный углеродный радикал, который присоединяется к другой молекуле алкена, и т. д.



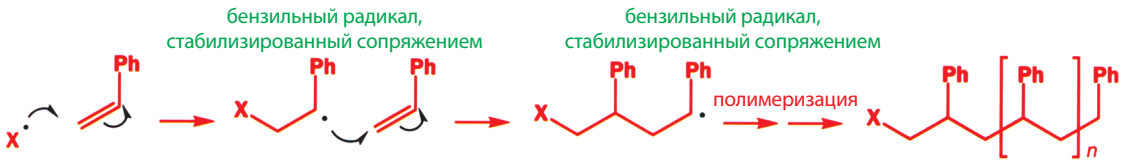
В конце концов цепь обрывается либо при комбинации двух радикалов (что маловероятно), либо в результате отщепления атома водорода от другой молекулы полимера. При таком методе синтеза полиэтилена, использующем этилен, сжиженный под давлением и небольшие (<0,005 мас. %) количества пероксида, образуется полимер с относительно низкой молекулярной массой в виде белого порошка.



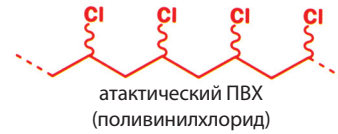
Радикальная полимеризация может приводить к разветвленным полимерам в результате внутримолекулярного переноса атома водорода – процесс, иногда называемый **внутримолекулярным переносом цепи**. В результате отщепления водорода через шестичленное переходное состояние точка роста цепи – радикальный атом углерода – перемещается в глубину цепи. Это приводит к образованию боковых бутильных цепей. Образуется более устойчивый вторичный радикал, и цепь затем продолжает расти от этой точки.



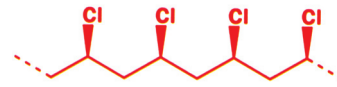
Радикальная полимеризация винилхлорида и стирола протекает намного легче, чем в случае этилена, поскольку промежуточно образующиеся радикалы более устойчивы. Вы видели в гл. 39, что любые заместители стабилизируют радикалы, но Cl и Ph делают это особенно хорошо благодаря сопряжению неспаренного электрона с неподеленной парой электронов атома хлора или π-связями бензольного кольца.



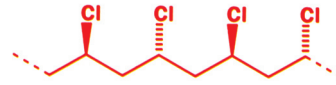
Ни поливинилхлорид, ни полистирол не являются высоко кристаллическими, а полистирол часто механически непрочен. Оба этих недостатка могут быть результатом беспорядочной стереохимической природы процесса полимеризации. Заместители (Cl или Ph) располагаются в произвольном порядке с одной или с другой стороны полимерной цепи, и таким образом полимер представляет собой смесь большого числа диастереомеров. Кроме того, он состоит из молекул с различной длиной цепи. Такие полимеры называются **атактическими**. В некоторых реакциях полимеризации можно контролировать стереохимию, и тогда вместо атактических полимеров образуются **изотактические** (в которых все заместители находятся с одной и той же стороны зигзагообразной цепи) или **синдиотактические** (где эти группы чередуются) полимеры.



атактический ПВХ (поливинилхлорид)

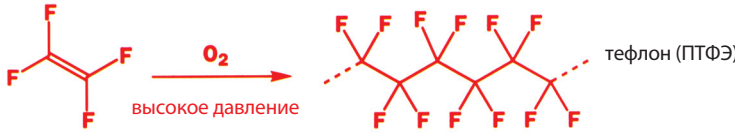


изотактический ПВХ



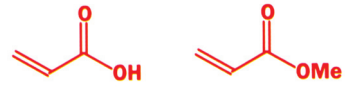
синдиотактический ПВХ

Уникальный полимер образуется при радикальной полимеризации тетрафторэтилена. Он называется политетрафторэтилен (ПТФЭ) или тефлон. Наружная сторона такого полимера представляет собой слой атомов фтора, который отталкивает все другие молекулы. Это свойство используется при изготовлении антипригарных покрытий для посуды и деталей механизмов, работающих в условиях, исключающих возможность смазки. Две тефлоновых пластины скользят одна вдоль другой практически без трения.



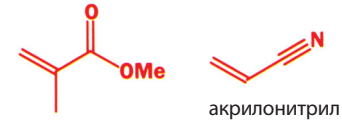
тефлон (ПТФЭ)

Особенность этой полимеризации заключается в том, что она проводится в растворе. Обычно никакой растворитель при полимеризации не используется, поскольку бывает трудно отделить его от образовавшегося полимера. Однако тефлон не взаимодействует ни с какими молекулами. Он выпадает в осадок из всех известных растворителей и легко может быть отделен фильтрованием.



акриловая кислота

метилакрилат

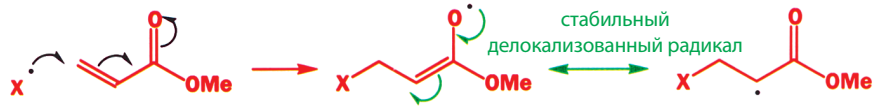


метилметакрилат

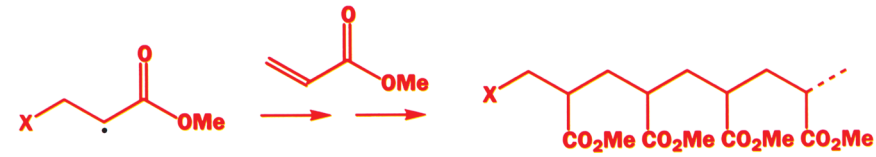
акрилонитрил

Полиакрилаты – легко получаемые полимеры эфиров акриловой кислоты

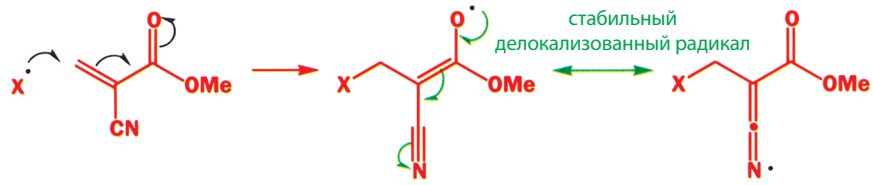
Алкены, двойные связи которых сопряжены с карбонильными группами, например акрилаты (производные акриловой кислоты), легко полимеризуются по различным механизмам. Действительно, эти соединения часто трудно хранить, поскольку они полимеризуются спонтанно в присутствии следов слабых нуклеофилов (даже воды) или радикалов (даже кислорода). Радикальная полимеризация протекает очень легко, потому что промежуточный углеродный радикал стабилизирован сопряжением с карбонильной группой.



Полимеризация протекает по механизму, который вы уже несколько раз видели. Каждый образующийся радикал дополнительно стабилизирован карбонильной группой.



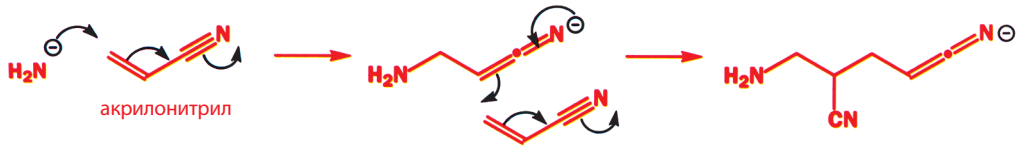
Если при углеродном радикальном центре располагаются две стабилизирующие группы, то полимеризация протекает еще легче. В качестве примера приведем «суперклей», представляющий собой 2-цианоакрилат. Мономер, находящийся в тюбике, полимеризуется на любой поверхности (шерсть, металл, пластик, пальцы, веки, губы…). Реакцию катализируют следы влаги или воздуха, и образовавшиеся связи очень трудно разрушить. Промежуточно образующийся в ходе этой полимеризации радикал стабилизирован двумя группами: CN и CO_2Me.



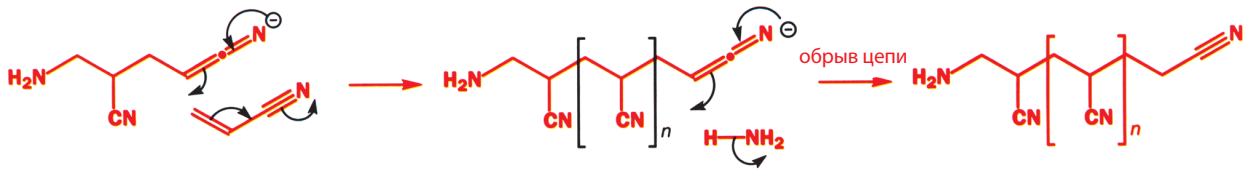
По радикальному пути образуются и многие другие полимеры, теперь однако мы рассмотрим два ионных механизма: анионную и катионную полимеризацию.

Анионная полимеризация: многократное сопряженное присоединение.

В гл. 23 (т. 2) было показано, что алкены, содержащие сопряженные с электроноакцептроными группами двойные связи, вступают в реакции сопряженного присоединения, образуя в качестве интермедиатов енолят-анионы. Такие енолят-анионы сами являются нуклеофилами и могут атаковать другую молекулу сопряженного алкена. Акрилонитрил полимеризуется в жидком аммиаке при низкой температуре по этому механизму. Небольшие количества щелочного металла добавляют, чтобы генерировать NH_2^-, инициирующий полимеризацию.

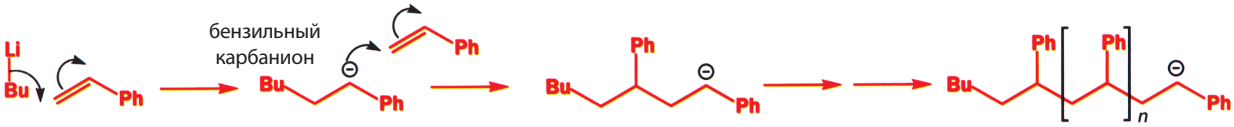


Цепь растет в результате многократного повторения последней стадии. Каждая новая реакция образования связи C–C дает новый анион, стабилизированный циано-группой. Обрыв цепи, вероятно, чаще всего происходит при отщеплении протона от молекулы растворителя. В результате образуется полиакрилонитрил.

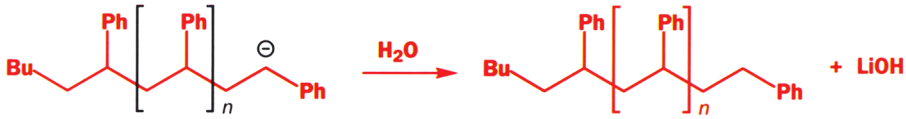


«Живущие полимеры»: анионная полимеризация стирола

Нуклеофильное присоединение к стиролу возможно только потому, что промежуточно образующийся карбанион стабилизирован сопряжением с бензольным кольцом. Для инициирования такой полимеризации требуется более реакционноспособный карбанион, чем бензил-анион. Обычно для этого используют нестабилизированные несопряженные литийорганические соединения, например бутиллитий.

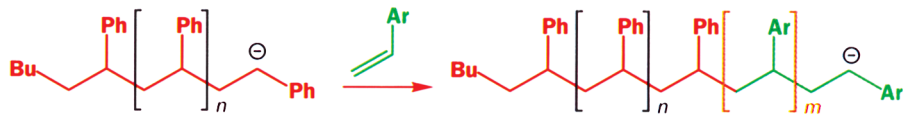


Ясно, как происходит рост цепи, но как она обрывается? Можно было бы ожидать завершения реакции в результате протонирования, однако в этой реакционной смеси не может присутствовать никаких кислот (даже слабых) – они должны сразу разрушиться бутиллитием. Чтобы остановить полимеризацию, необходимо добавить слабую кислоту (например, воду). Это отдельная стадия реакции.



При анализе полученного таким способом образца полистирола было обнаружено, что он содержит полимерные цепи, длина которых находится в очень узком диапазоне – практически все цепи имеют одну и ту же длину. Такие полимеры называются **монодисперсными**. Подобный результат должен означать, что все молекулы BuLi одновременно присоединяются к молекуле стирола, и все цепи затем растут с одной и той же скоростью до тех пор, пока не израсходуется весь стирол.

Эта особенность может быть очень полезна. В условиях полимеризации (до добавления воды) все эти практически идентичные цепи имеют на конце карбанионный центр. Если вместо воды добавить другой мономер (скажем, 4-хлорстирол), то он тоже будет присоединяться к концу цепи и полимеризация будет происходить до его полного использования, давая новые цепи одинаковой или почти одинаковой длины. Такова будет ситуация после второй полимеризации.

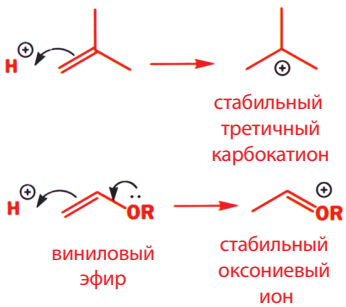


И полимер все еще активен для последующей полимеризации. Такие полимеры называют «живущими полимерами», поскольку они действительно могут начать расти при добавлении нового мономера. В конце концов, после

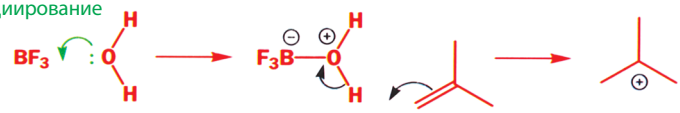
того как добавлено требуемое количество мономеров и анионные центры живущего полимера протонированы, получается полимер, состоящий из блоков, составленных из молекул одного мономера, за которым следует блок, составленный из молекул другого мономера. Такие полимеры называются **блок-сополимерами** по понятным причинам.

Катионная полимеризация: необходимо образование стабилизированных карбокатионов

Катионная полимеризация используется только для алкенов, которые при протонировании могут образовывать третичные катионы, или для виниловых эфиров, образующих оксониевые ионы. Другими словами, катионный интермедиат должен быть очень устойчив. Если это не так, то цепь обрывается очень быстро в результате отщепления протона.



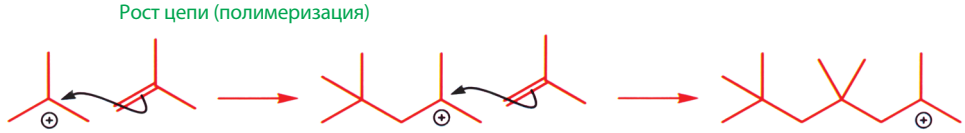
Инициирование



Инициаторами полимеризации изобутена (2-метилпропена) обычно являются кислоты Льюиса в комбинации с источником протона. В нашем примере катализатором полимеризации изобутена (кислотой Льюиса) служит BF_3, а источником протона – вода.

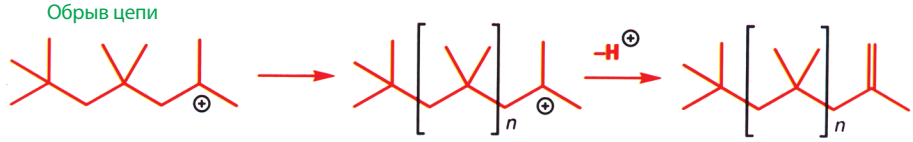
Третичный карбокатион может теперь действовать как электрофил и атаковать алкен, образуя другой третичный карбокатион с практически такой же устойчивостью и реакционной способностью, как и первый. Таким образом полимеризация продолжается.

Рост цепи (полимеризация)

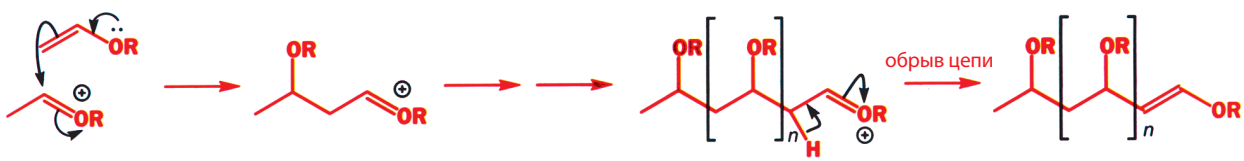


Обрыв цепи будет происходить при отрыве протона с образованием алкена (E1-реакция). Поскольку третичный катион достаточно стабилен, эта реакция протекает медленнее, чем рост цепи, особенно в условиях отсутствия сильных оснований, и в результате могут получаться длинные полимерные цепи.

Обрыв цепи



Полимеризация виниловых эфиров протекает почти по такому же механизму. В качестве интермедиата образуется не третичный карбокатион, а оксониевый ион. Обрыв цепи в этом случае также может происходить в результате отщепления протона или присоединения к оксониевому иону нуклеофила.

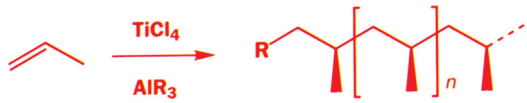


Один из лучших полимеров для изготовления прочных жестких устойчивых к нагреванию предметов – полипропилен. Но его нельзя получить ни одним из обсуждавшихся до сих пор методом. Мы должны рассмотреть теперь полимеризацию алкенов в координационной сфере переходного металла.

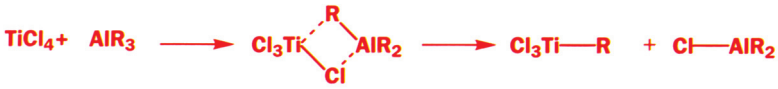
■ Основные представления металлоорганической химии, необходимые для понимания этого раздела, изложены в гл. 48.

Полимеризация Циглера-Натта: получение изотактических полимеров

Полипропилен полимеризуется под действием предложенного Циглером и Наттой титан-алюминиевого катализатора. Замечательно, что такая полимеризация происходит стереорегулярно. Образуется изотактический полимер. Ниже показан суммарный процесс.



Металлсодержащие соединения при смешивании реагируют между собой. При этом образуется действительный катализатор полимеризации – σ-комплекс титана. Алкильная группа перемещается от алюминия к титану, замещая хлор.

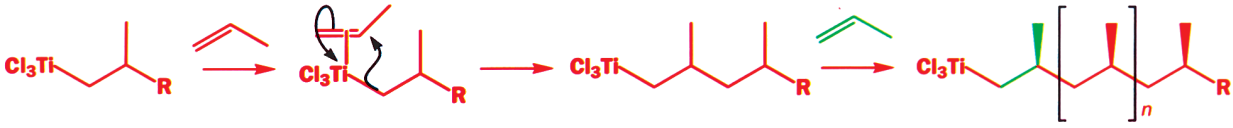


Алкильный σ-комплекс титана может образовывать π-комплекс с первой молекулой пропена, а затем происходит «карботитанирование» по атому углерода π-связи (т. е. ее присоединение к атому Ti с одной стороны и к атому C– с другой). Таким образом мономер «встраивается» между атомом Ti и ближайшим к нему атомом C. В результате образуется первая связь C–C.

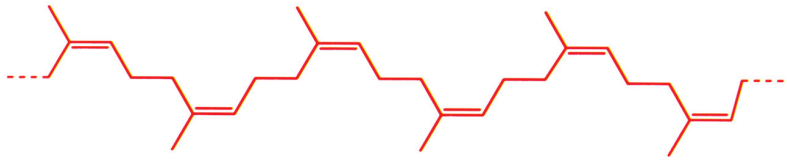
Полимеризация продолжается: внедряется следующая молекула пропена, аналогично предыдущей. Каждая новая связь C– C образуется в координационной сфере Ti при превращении π-комплекса в σ-комплекс. Полимеризация заключается в повторении этого процесса. Мы показали вам полимеризацию, ведущую к изотактическому полимеру. Такой стереохимический контроль является результатом тесного сближения новой молекулы пропена и растущего полимера.

► Здесь приведена упрощенная схема. В твердом катализаторе активным центром почти наверняка является Ti(III), а не Ti(IV). Третий атом Cl в кристаллической структуре на самом деле общий для двух атомов Ti. Координация активного атома Ti(III) в действительности такова, что каждый σ-комплекс представляет собой 16-электронную частицу, а π-комплексы – 18-электронные.

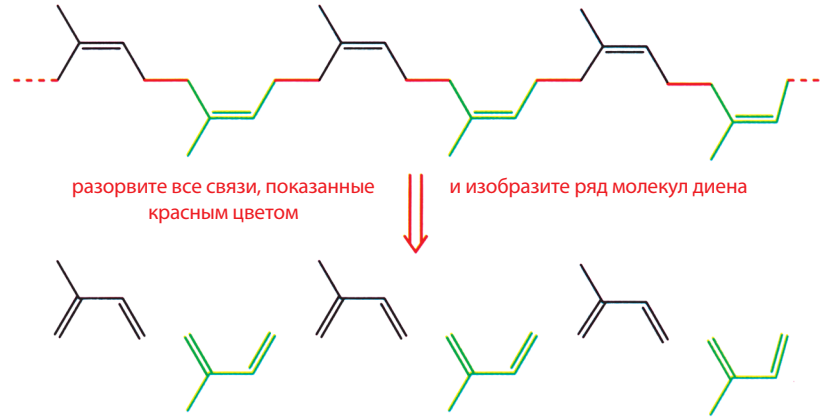
► В действительности такая реакция может приводить как к изо-, так и к синдиотактическому полимеру в зависимости от структуры катализатора.



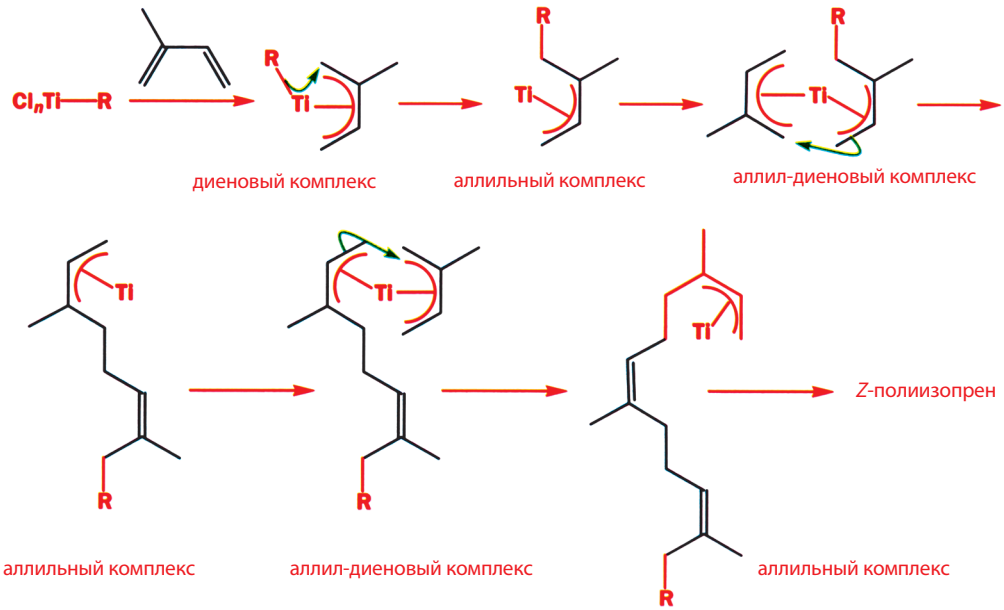
Один из важных эластановых полимеров, который можно получить полимеризацией по типу Циглера–Натты, – каучук. Природный каучук представляет собой полимерный терпен (гл. 51). Он образуется из мевалоновой кислоты и имеет разветвленную структуру, в которой все расположенные через определенные промежутки тризамещенные двойные связи имеют *Z*-конфигурацию.



Если рассматривать каучук как полимер, то он состоит из фрагментов C_5, соединенных связями C–C. Мы, конечно, планируем получать углеводородный полимер из алкена. Если разделить полимер на C_5-фрагменты, то обнаружится, что мономер должен быть диеном, а не простым алкеном. Из гл. 5 (т. 1) вам должен быть знаком этот диен. Это изопрен, из фрагментов которого обычно составлены терпены.



Полностью *цис*-структура природного каучука очень важна для его эластичности. Аналогичный полностью *транс*-замещенный полимер также известен, но он жесткий и хрупкий. Хотя изопрен и подобные ему диены легко полимеризуются в условиях катионной полимеризации, образующийся в результате «каучук» не является полностью *цис*-замещенным соединением и имеет низкую эластичность и износоустойчивость. Однако полимеризация изопрена на катализаторе Циглера–Натты дает полностью *цис*-замещенный (как минимум, на 90–95 %) полиизопрен, очень похожий на природный каучук.



Одно из возможных объяснений состоит в том, что каждая молекула изопрена присоединяется к титану (в данный момент мы не будем обсуждать остальные лиганды у атома Ti), образуя η^4-диеновый комплекс. В этом комплексе диен однозначно должен иметь *s-цис*-конформацию. Присоединение R по одному из концов этого комплекса дает η^3-аллильный комплекс, также имеющий *цис*-конфигурацию. Затем присоединяется следующая молекула диена, образуя новый η^4-диеновый комплекс, превращающийся в аллильный комплекс и т. д. В процессе роста цепи каждая новая молекула диена присоединяется с образованием η^4-комплекса, и в результате образуется полностью *цис*-замещенный полимер.

Сополимеризация

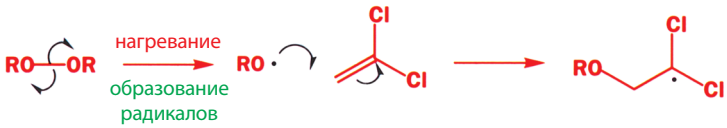
Если два или большее число мономеров полимеризуются с образованием полимера, содержащего различные мономерные звенья, то продукт называется **сополимером, а** процесс – **сополимеризацией**. Примером может служить синтез белков: аминокислоты в природе полимеризуются постадийно в строго определенной последовательности, образуя белковые молекулы строго определенной длины. То же самое можно делать химически, если обеспечить постадийность протекания полимеризации. Мы обсудим это позже. В большинстве случаев химическую сополимеризацию нельзя провести в строго определенном порядке, но тем не менее она дает полезные результаты.

При чтении информации на упаковках вас может удивить, что некоторые сильно различающиеся по свойствам материалы сделаны из одного и того же полимера. Например, повинилхлорид широко используется при изготовлении одежды, виниловых напольных покрытий и обшивок сидений, трубопроводов, набоек на обувь и лабораторных кранов. Некоторые из этих материалов должны быть прочными и жесткими, а другие – гибкими. Возможно ли это в случае одного полимера? Некоторого различия в свойствах можно достигнуть добавлением **пластификаторов** – добавок, которые не связываются химически с полимером. Другой подход – использование сополимера с небольшим количеством отличающегося (но часто подобного) мономера, встраивающегося в произвольном порядке в растущую полимерную цепь. Это совсем не то, что сополимеры с чередующимися мономерными звеньями, которые мы видели при полимеризации в результате нуклеофильного замещения у карбонильной группы (например, при получении найлона-6,6), или блок-сополимеры, обсуждавшиеся выше.

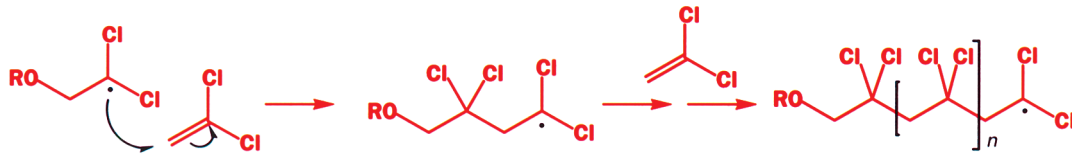
Выберем в качестве примера эластановую пленку для упаковки продуктов. Ее можно получить сополимеризацией поливинилидендихлорида (поли-1,1-дихлорэтилена) с небольшим количеством винилхлорида. Полимеризацию проводят радикально, а инициатором обычно является пероксид в водной суспензии.

▸ Полимером называют химическое соединение, а пластмасса представляет собой смесь полимера и других веществ (пластификаторов, красителей, волокон и т. д.), позволяющих использовать его определенным способом.

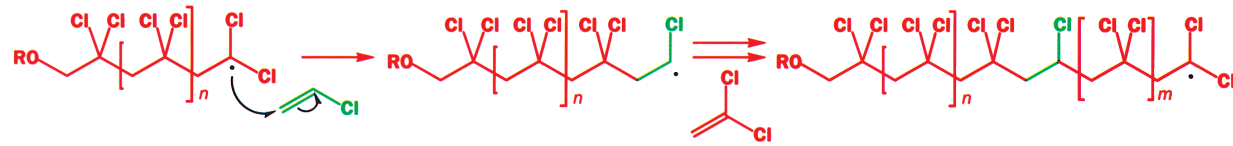
винилидендихлорид (1,1-дихлорэтилен) винилхлорид



При продолжении полимеризации молекулы винилхлорида и винилиденхлорида присоединяются в более или менее случайном порядке. Чаще всего будут присоединяться несколько молекул дихлоралкена подряд просто потому, что их в реакционной смеси больше всего.



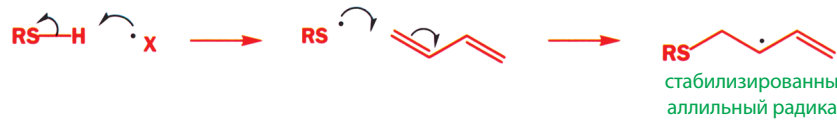
Время от времени вслед за множеством молекул дихлоралкена присоединяются молекулы винилхлорида: образуется сополимер.



В конце концов полимеризация оборвется обычным образом. Конечный сополимер будет представлять собой случайную смесь дихлоралкеновых фрагментов (в основном) и монохлоралкена приблизительно в том соотношении, в котором они находились в реакционной смеси. Свойства образовавшегося в результате полимера будут зависеть от соотношения двух мономеров.

Синтетические каучуки: сополимеризация алкенов и диенов

При радикальной сополимеризации стирола и бутадиена образуется материал, очень похожий на природный каучук. Инициатором процесса служит одноэлектронный окислитель; в данном случае для начала процесса полимеризации использован тиол (RSH). Исходная смесь содержит бутадиен и стирол в соотношении приблизительно 3:1, и поэтому в продукте нет больших участков, составленных из одного мономера. При записи реакции полимеризации исходим из бутадиена как стартового звена.



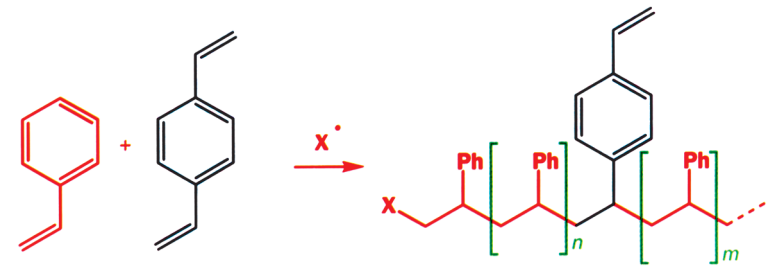
Первый образующийся радикал – аллильный, стабилизированный сопряжением с оставшейся двойной связью исходной молекулы бутадиена. Затем происходит присоединение к другой молекуле бутадиена или стирола.

Продукт представляет собой стабилизированный бензильный радикал с более устойчивой двойной связью *транс*-конфигурации. Алильная и бензильная группы примерно одинаково стабилизируют радикальный центр, и поэтому два мономера будут реагировать примерно в пропорции, соответствующей их относительным концентрациям. Конечным продуктом будет беспорядочный сополимер бутадиена и стирола с соотношением мономерных фрагментов примерно 3:1, в котором большинство двойных связей имеют *E*-конфигурацию. Этот эластомер используется для изготовления покрышек и других изделий, в которых требуется упругость и эластичность каучука.

Сшивание полимеров

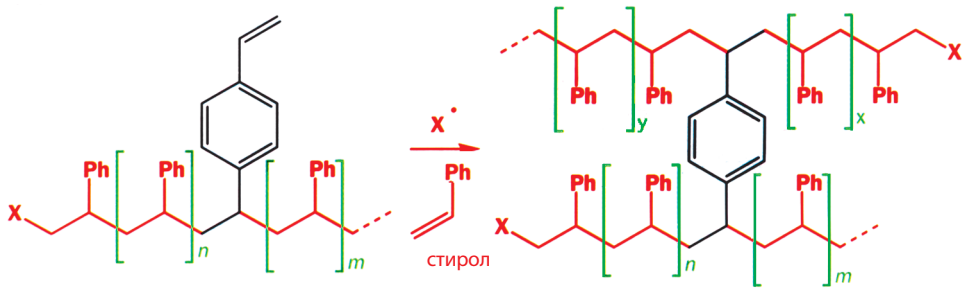
Многие линейные полимеры слишком гибкие для использования в производстве повседневно используемых предметов, поскольку они постепенно теряют необходимые прочность, жесткость или эластичность. Линейные полимеры можно сделать более жесткими и прочными, связав их цепи между собой. Этот процесс называется «**сшиванием**», и мы рассмотрим, каким образом можно его осуществить.

В действительности необходим только сополимер с небольшим количеством соединения, похожего на основной мономер, но имеющего как минимум на одну функциональную группу больше, чем это требуется для образования линейного полимера. Например, в результате сополимеризации небольшого количества 1,4-дивинилбензола со стиролом образуется линейный полимер, в котором некоторые из фенильных групп содержат в положении 4 винильную группу.



стирол 1,4-дивинилбензол

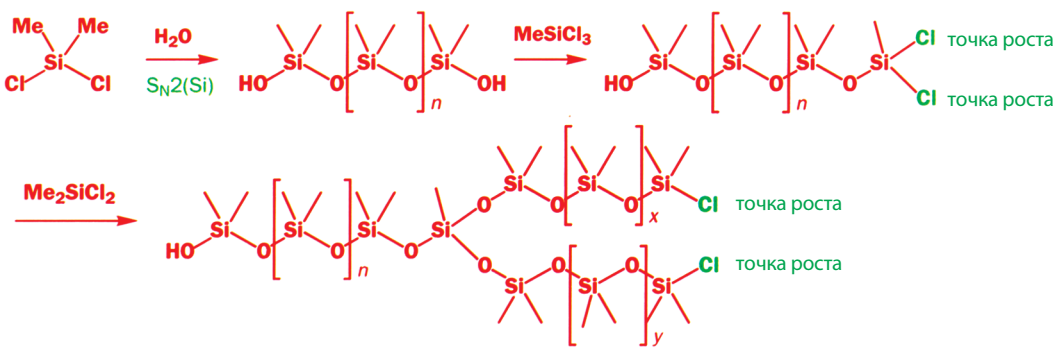
Если по соседству находится другая полимерная цепь, то «резервная» винильная группа первой цепи может включаться в новую полистирольную цепь.



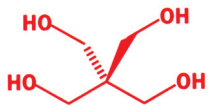
сшитый полистирол

Не все дополнительные винильные группы будут входить в состав новой цепи полимеризующегося стирола, но это неважно. Достаточно, если это сделают некоторые из них. Чтобы достичь необходимой степени сшивания, нужно просто добавить достаточное количество 1,4-дивинилбензола. Такие сшитые стиролы часто получают в виде небольших крупинок и используют для получения закрепленных на поверхности полимера реагентов, как будет описано далее.

Дивинилбензол имеет две идентичные «ветви», которые становятся точками роста в процессе полимеризации. При полимеризации Me_2SiCl_2 в каждом мономере имеются две точки роста (два атома хлора). Для проведения сшивки необходим третий атом хлора. Поэтому в реакционную смесь добавляют (небольшое количество) $MeSiCl_3$.



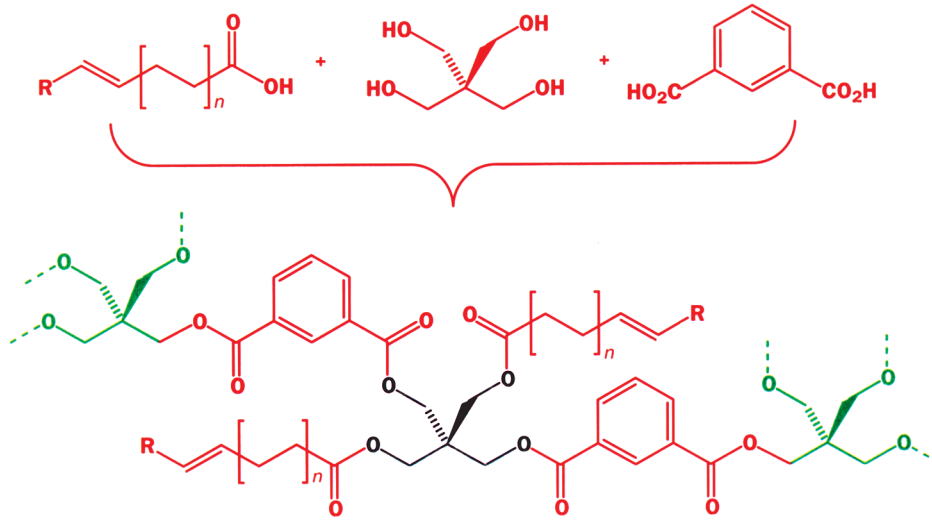
Сшивающий агент, называемый петнаэритритом, имеет четыре функциональные группы. Его получают из ацетальдегида и формальдегида в водном растворе основания. Четыре функциональные группы располагаются тетраэдрически вокруг четвертичного атома углерода.



пентаэритрит

▪ Пентаэритрит получают по реакции Канниццаро (гл. 27, т. 2, с. 337).

Сополимеризация пентаэритрита и двух других мономеров, ненасыщенной карбоновой кислоты и бензол-1,3-дикарбоновой кислоты, дает сеть полимерных цепей, ветвящихся от четвертичного углеродного атома в центре пентаэритрита. Реакция заключается в образовании сложного эфира при замещении у карбонильной группы при повышенной температуре (>200 °C). Образование эфира из кислоты и спирта – равновесная реакция, но при высокой температуре вода удаляется в виде пара, и равновесие смещается вправо.



Показанный черным цветом фрагмент пентаэритрита в центре молекулы полимера изображен с двумя сложноэфирными цепями с каждой стороны, хотя, конечно, это не обязательно так в каждом случае. Показанные зеленым цветом молекулы пентаэритрита являются точками роста сети полимерных цепей. Понятно, что бензолдикарбоновая кислота необходима для соединения точек роста, но в чем состоит роль длинноцепочечной ненасыщенной кислоты? Такие природные кислоты описаны в гл. 51. Их двойные связи используются для последующего сшивания полимерных цепей в окислительных условиях, как это описано в следующем разделе. Такие полимеры называются «алкидными смолами» и используются при окрашивании. Они образуют эмульсии в воде («эмульсионные краски»). Их сложноэфирные группы не гидролизуются в этих условиях, так как вода не может пронкнуть в полимерную сеть. «Высыхание» таких красок заключается в их «сшивании» молекулами кислорода воздуха.

Чтобы получить сеть полимерных цепей, не обязательно использовать такой высокоразветвленный сшивающий агент. Соединение с тремя реакционноспособными группами является основой одного из наиболее прочных известных полимеров, который у нас всегда перед глазами на кухне. Его получают очень простой реакцией.

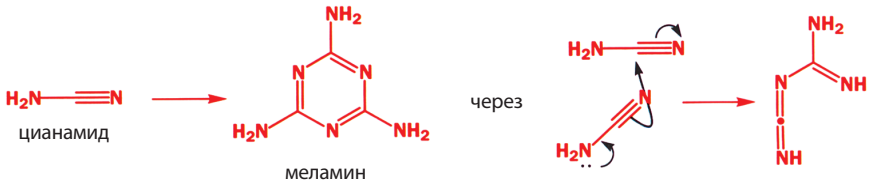
Меламин

▪ Эта реакция также представляет собой перву ю стадию реакции Манниха (гл. 27, т. 2, с. 336).

В начале данной главы мы рассмотрели образование полимера в результате реакции присоединения по карбонильной группе: полимеризацию формальдегида. Если к формальдегиду добавить амин, то в результате конденсации образуется имин, а затем иминиевая соль. Этот интермедиат сам является электрофилом и может вступать в **ионную полимеризацию**, поскольку в смеси одновременно присутствуют электрофильные и нуклеофильные молекулы. Реакция со второй молекулой амина дает **аминаль** – азотный эквивалент ацеталя.

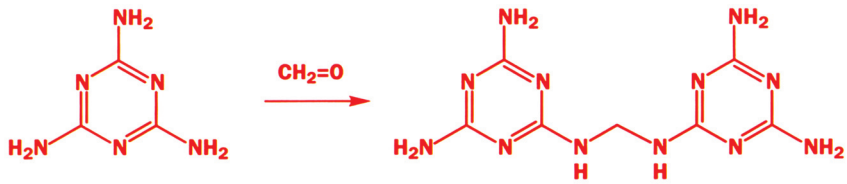
Теперь молекула имеет два нуклеофильных атома. Каждый из них может реагировать с формальдегидом. При этом образуются две новые связи C–N и две новые точки роста полимерной цепи.

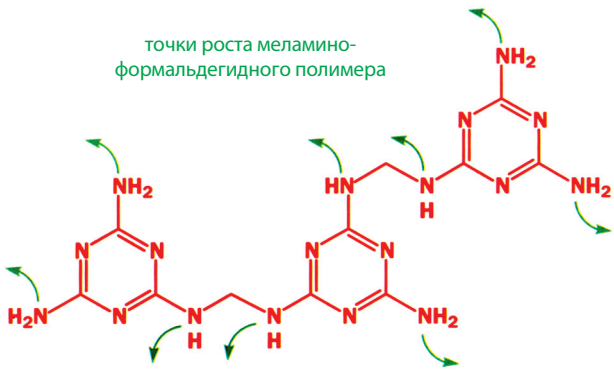
Лучше, чтобы в молекуле было две или даже три нуклеофильные группы. При этом в случае трех аминогрупп получится очень прочный разветвленный полимер. Наиболее важный из таких аминов – меламин. Это соединение само получают тримеризацией простого соединения, цианамида ($H_2N–CN$). Оно дало название группе пластмасс.



меламин
(2,4,6-триамино-1,3,5-триазин)

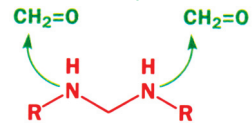
При взаимодействии триамина с формальдегидом образуется разветвленный полимер по такому же механизму, какой мы изображали для простых аминов. Последующие реакции конденсации с формальдегидом протекают по аминогруппам в различных положениях; при этом присоединение каждого нового аминного фрагмента добавляет много новых точек роста цепи. В результате образуется исключительно прочный полимер.





Такие смолы используются для получения «небьющихся» пластмассовых пластин и жаропрочных кухонных принадлежностей. Частично полимеризованные меламино-формальдегидные смеси укладывают слоями, чередуя их со слоями других полимеров, например целлюлозы (гл. 49) и фенолоформальдегидных смол, и проводят завершающую стадию полимеризации под давлением при нагревании. В результате образуется хорошо знакомая, плотная, устойчивая к нагреванию поверхность.

точки роста амин-формальдегидного полимера



■ Убедитесь, что вы можете изобразить полный механизм образования меламина, первая стадия которого показана здесь.

Реакции полимеров

До сих пор создавалось впечатление, что все полимеры образуются, так сказать, «полностью вооруженными», из мономеров, уже содержащих необходимые функциональные группы. Это действительно часто бывает так, поскольку полимер очень трудно ввести в какие-либо реакции: реагенты не проникают внутрь их. Полиэфирные ткани можно стирать в стиральной машине, не опасаясь гидролиза сложноэфирных связей, поскольку вода не может проникнуть в волокна. Однако некоторые полезные реакции, например гидролиз сложноэфирных связей, возможны и для готового полимера.

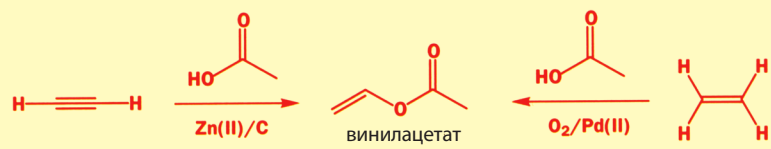
ПВС – поливиниловый спирт

Важный пример – поливиниловый спирт (ПВС). Это типичный полимер алкена, но мономером должен был бы быть виниловый спирт – неустойчивый енол ацетальдегида. Способ получения такого полимера заключается в том, что начинают с полимеризации какого-нибудь другого соединения, а затем превращают полимерный продукт в поливиниловый спирт. Наиболее общий метод состоит в проведении радикальной полимеризации винилацетата (эфира енола ацетальдегида) и последующем гидролизе сложного эфира.

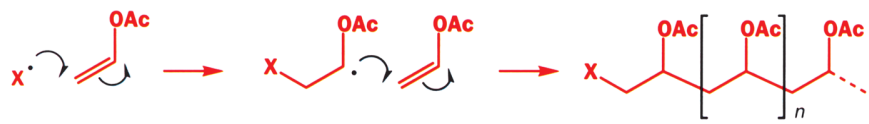
Винилацетат

Винилацетат получают в больших количествах двумя способами:

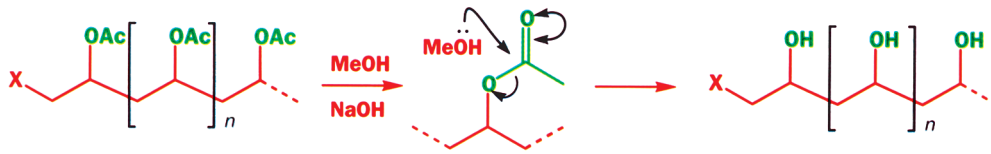
Убедитесь, что вы понимаете происходящие здесь процессы. Если у вас вызывает затруднение Pd(II)-катализируемая реакция, вернитесь к изучению гл. 48 (оксипалладирование и Вакер-процесс).



Полимеризация енолацетата протекает по обычному пути.



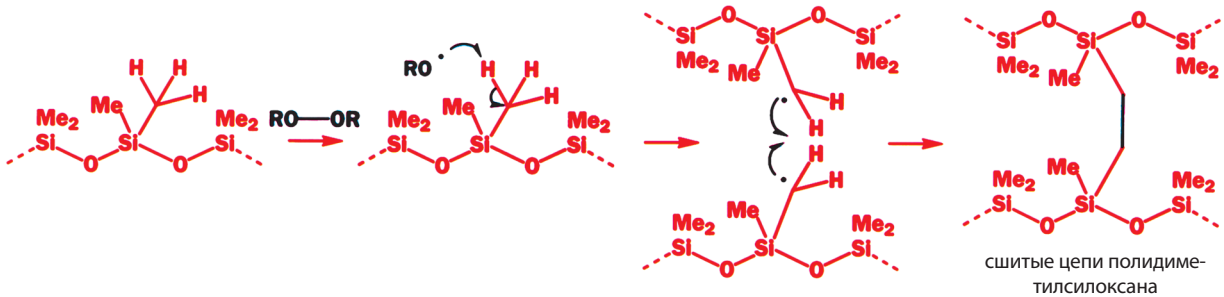
Готовый полимер затем обрабатывают реагентом, расщепляющим сложноэфирные группы. Можно использовать воду, но метанол лучше проникает в полимер. Гидролиз сложноэфирных групп в щелочном растворе дает поливиниловый спирт.



В отличие от большинства других полимеров, поливиниловый спирт растворим в воде, что позволяет использовать его в составе клеев и даже как растворитель в синтезах других полимеров. Поливинилацетат входит в состав красок.

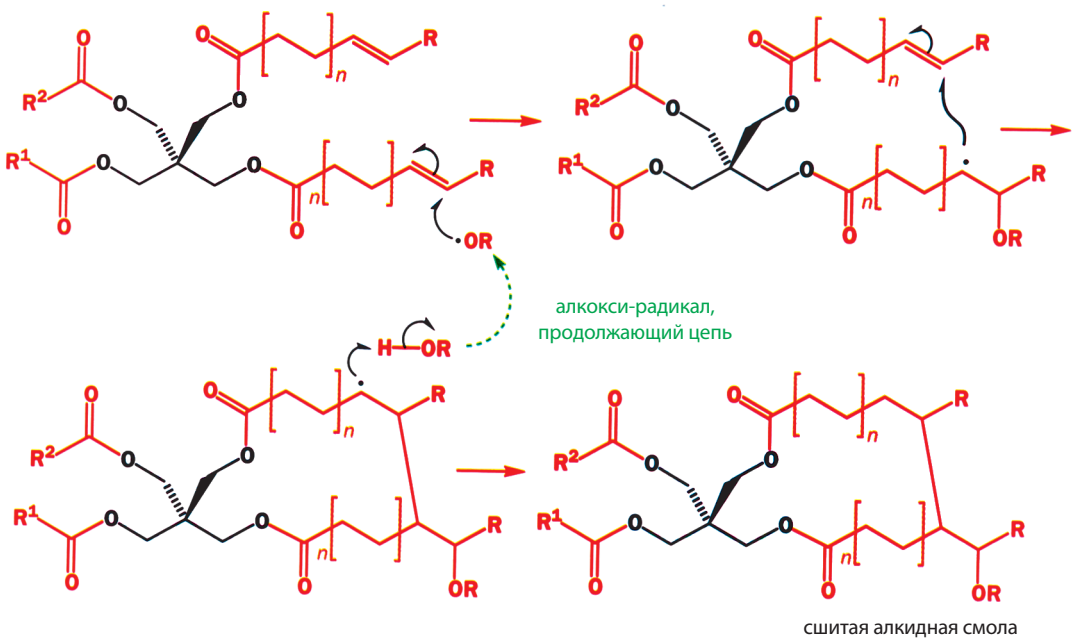
Сшивание готовых полимеров

Мы уже обсудили сшивание в ходе полимеризации, но сшивание часто проводят после того, как исходный полимер уже синтезирован. Вы уже видели, как можно «сшить» полидиметилсилоксан, проводя сополимеризацию с $MeSiCl_3$. Альтернативный путь сшивания линейных полимеров – использование радикальных реакций, превращающих силиконовое масло в силиконовую замазку. Для инициирования процесса используют пероксиды.

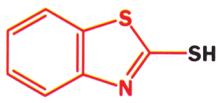


Реакции подобного типа происходят и при сшивании алкидных смол, входящих в состав красок. Напомним, что в состав полимерных цепей этих смол введены двойные связи по причинам, которые пока не были ясны. Теперь эти двойные связи реагируют одна с другой. Реагентом является кислород, а механизм реакции состоит в радикальной димеризации цепи.

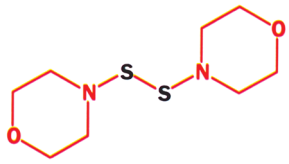
Наиболее важная из всех реакций этого типа – вулканизация каучука. При нагревании сырого каучука с серой (S_8) происходит сшивание полиизопреновых цепей короткими цепями атомов серы. Это придает каучуку дополнительную прочность без потери эластичности. В настоящее время при проведении вулканизации в смесь добавляют также инициатор, обычно тиол или простой дисульфид. Некоторые используемые инициаторы показаны на полях следующей страницы. Тиолы образуют радикалы (на атоме S) под действием кислорода, а дисульфиды легко расщепляются по слабой (около 140 кДж/моль) связи S–S. Мы будем изображать образующиеся в обоих случаях частицы как $RS^{\cdot}$. Инициатор атакует или напрямую молекулу каучука, или молекулу серы, вызывая раскрытие цикла S_8.



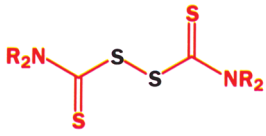
Инициаторы вулканизации



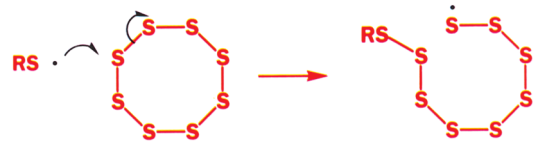
бензотиазол-2-тиол



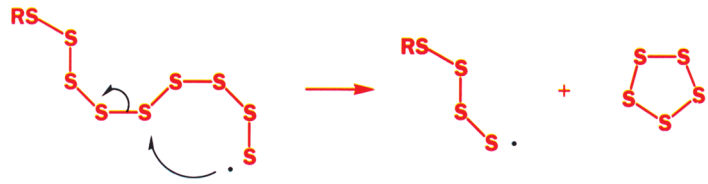
дитиобисморфолин



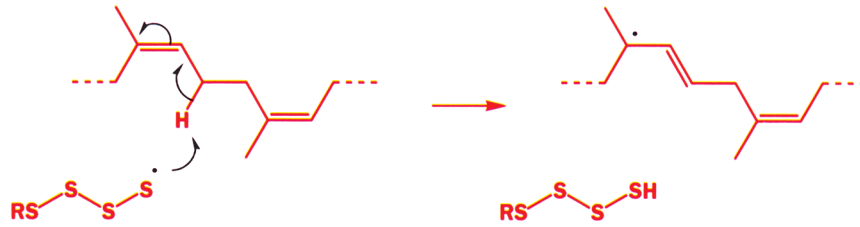
тетраалкилтиурамдисульфид



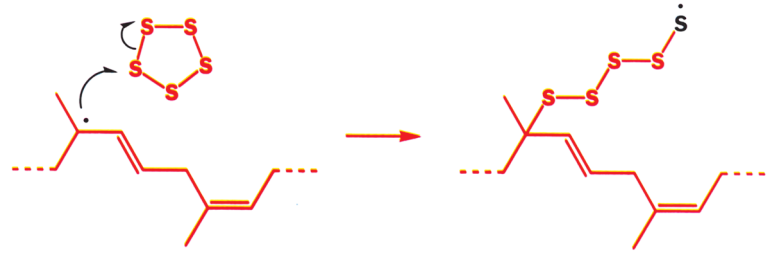
Образовавшийся радикал на атоме серы может вновь атаковать один из атомов серы в цепи. При этом замыкается цикл из 5–7 атомов серы, и высвобождается короткая цепь из атомов серы, которая присоединена к инициатору и заканчивается радикальным центром, локализованным на атоме серы.



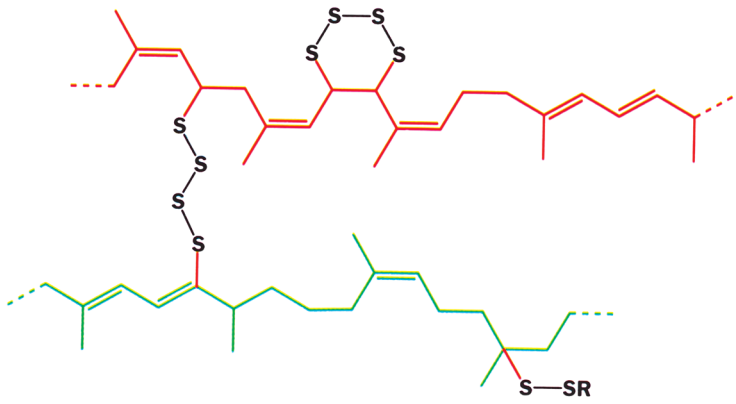
Теперь начинается атака на молекулу каучука. Известно, что вулканизированный каучук содержит множество *E*-двойных связей, тогда как невулканизированный каучук – только *Z*-двойные связи. Это означает, что радикал серы не присоединяется по двойной связи, а отщепляет аллильный атом водорода. Изобразив только небольшую часть молекул каучука, получим следующую схему.



Новый аллильный радикал может вступать в различные реакции. Например, атаковать один из имеющихся циклов из атомов серы (S_5–S_8). На схеме мы будем изображать цикл S_5.



Этот радикал серы может атаковать другую цепь, что приведет к образованию сшитого полимера. Он может также прореагировать с углеродным атомом той же самой цепи. Образуется множество различных связей с атомами серы. На следующей схеме показан фрагмент структуры вулканизированного каучука. Эта схема не вполне точна: в реальности связи не могут быть расположены так часто. Кроме того, могут быть сшиты более чем две цепи. Обратите внимание на две цепи, соединенные сшивкой; внутреннюю сшивку в цепи красного цвета; присоединенный фрагмент инициатора (RS) в цепи зеленого цвета и (*E*,*E*)-диеновые фрагменты в обеих цепях.



Мы не приводим в данной главе составы готовых пластмасс, но, возможно, вам полезно знать типичный состав автомобильных покрышек. Заметим, что соотношение сера:каучук составляет примерно 1:40. Это позволяет оценить число сшивок. Отметим также, что каучук содержит большое количество углерода, что уменьшает износ каучука. Роль других материалов объяснена в табл. 52.1.

Таблица 52.1. Типичный состав каучука автомобильных покрышек

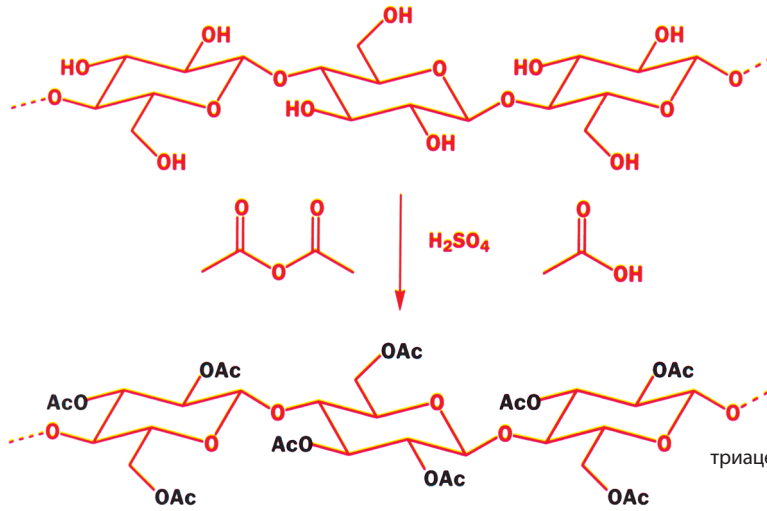
Компонент	Содержание, мас. %	Функция
Каучук	61	Основная структура
Сажа (технический углерод)	27	Упрочение
Масла и воски	4,9	Облегчают обработку
Сера	1,5	Вулканизатор
Органический дисульфид	0,4	Ускоряет вулканизацию
Оксид цинка (ZnO)	3	Активирует вулканизацию
Стеариновая кислота	0,6	То же

Это составляет в сумме только 98,4 %. В состав каучука входят также некоторые количества других соединений, например антиоксидантов, продлевающих время службы каучука.

Хотя в настоящее время синтетические полимеры диенов заменили природный каучук во многих его применениях, их молекулы также необходимо сшивать в процессе вулканизации. Для этого используют аналогичные реакции, хотя детали процесса различаются в зависимости от конкретного продукта и компании-производителя.

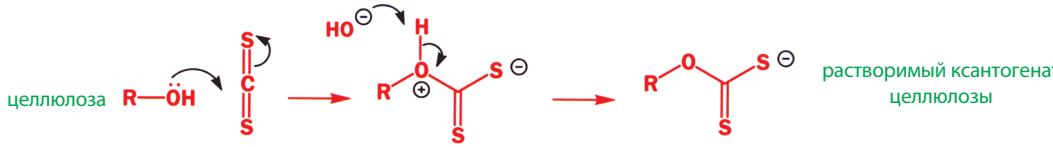
Химические реакции целлюлозы

Мы обсуждали целлюлозу, основной полисахарид древесины, в гл. 49. Это прочный и гибкий полимер, но он не используется для получения тканей и волокон, так как его невозможно обрабатывать. Решение проблемы состоит в проведении химических реакций, которые изменяют его свойства. Катализируемое кислотой ацетилирование действием уксусного ангидрида дает триацетат, при этом большинство свободных OH-групп превращается в сложноэфирные.



Исходным материалом для этого процесса служат древесная масса и хлопчатые или бумажные отходы. Сначала добавляют уксусную кислоту, чтобы масса набухла и лучше впитала в себя реагенты. В случае полимеров для этого часто используют органический растворитель. Затем проводят кислотно-катализируемое ацетилирование ангидридом. В отличие от целлюлозы ацетат целлюлозы растворяется в реакционной смеси. Образующийся полимер часто называют просто «ацетатом».

Другой продукт, получаемый из целлюлозы, – искусственный шелк (вискоза). Это в действительности сама целлюлоза, временно модифицированная таким образом, что ее становится возможным растворить и обработать для получения пленки или волокна. Исходный материал (древесина, хлопчатобумажная ткань или бумага) пропитывают концентрированным раствором NaOH. При добавлении CS_2 некоторые из OH-групп реагируют с ним, образуя растворимые в воде ксантогенаты.

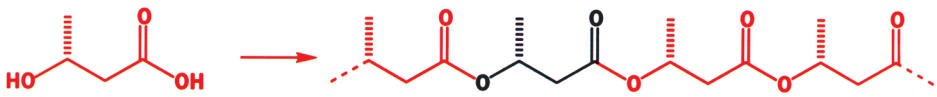


При впрыскивании вязкого раствора ксантогентата целлюлозы в кислотную (H_2SO_4) ванну по обратной реакции регенерируется целлюлоза в виде пленки или волокна в зависимости от процесса. Получается целлофан (если это пленка) или вискозный шелк (если это волокно).

Биоразлагаемые полимеры и пластмассы

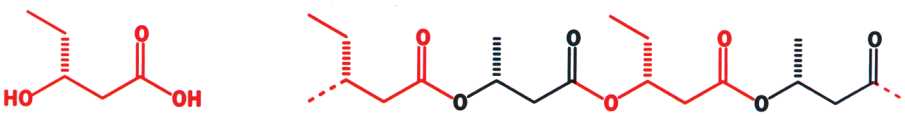
Короткой прогулки по большинству городов достаточно, чтобы увидеть, что пластмассы не очень легко разлагаются биологически. Поэтому разработка пластмасс, восприимчивых к действию бактерий или грибов, хотя бы для производства упаковочных материалов, становится все более важной. Природные полимеры на основе белков или полисахаридов обладают этим достоинством. Один из подходов к решению данной проблемы состоит в использовании близкого к натуральным полимера полигидроксибутирата (P(3-HB)). Это соединение было обнаружено в некоторых микроорганизмах в виде крупных (по стандартам микроорганизмов!) беловатых гранул, занимающих значитель-

ную часть клетки – до 80 % ее сухой массы. Очевидно, они используются для хранения избытка углеводов, поступающего в микроорганизмы при питании (как крахмал или жир в других случаях).



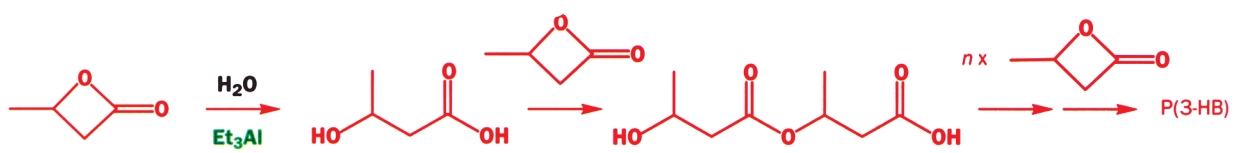
3-гидроксибутановая кислота — полигидроксибутират (P(3-HB))

Сополимер полигидроксибутирата и полигидроксивалерата (P(3-HV)) также обнаружен в некоторых микроорганизмах и обладает таким же свойством. Этот полиэфир служит основой для получения прочных, но гибких пластмасс для изготовления контейнеров, например туалетов, и производится концерном ICI под названием BIOPOL. Микроорганизмы способны разрушать как P(3-HB), так и BIOPOL, поскольку они сами используют их для запасания энергии.



3-гидроксивалериановая кислота (3-гидроксипентановая кислота) — BIOPOL P(3-HB/3-HV)

BIOPOL и два простых полимера P(3-HB) и P(3-HV) производят, используя процессы ферментации. Их можно получать также химически полимеризацией четырехчленного лактона. Полимеризацию инициирует молекула воды, раскрывающая первый лактонный цикл. Реакция катализируется Et_3Al и продолжается при повторении процесса этерификации под действием образовавшейся OH-группы.



β-бутиролактон

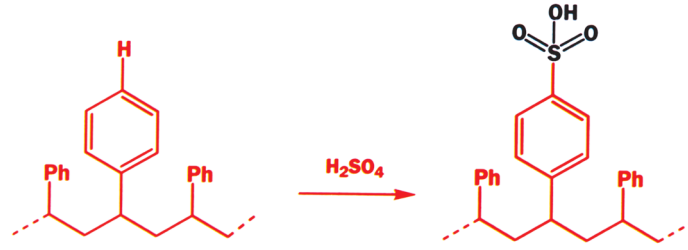
Для протекания биологической деградации необходимо, чтобы ферменты грибов или микроорганизмов могли атаковать полимер. Это возможно лишь для очень небольшого числа полимеров (поскольку такие ферменты не существуют) и является, конечно, одной из причин широкого использования полимеров: люди терпят безобразные пластиковые оконные рамы, поскольку они не гниют. Один из путей разрушения большинства полимеров состоит в действии кислорода воздуха и света. Вспомните, что одни полимеры со временем желтеют, а другие становятся хрупкими. Особенно хорошо абсорбируют свет и вступают в реакции с участием кислорода окрашенные пластмассы. Полимер становится «слишком сшитым» и теряет гибкость. Остроумное использование этого природного процесса помогает разрушить полиэтиленовые кольца, которые скрепляют упаковки банок с пивом. Они разлагаются очень быстро, поскольку в полиэтилен, из которого они сделаны, внедрено некоторое количество монооксида углерода. Это делает полимер более чувствительным к фотолизу.

Химические реагенты можно связывать с полимерами

Мы поместили этот раздел в конец главы, поскольку здесь будут использоваться рассмотренные ранее основные положения полимерной химии. Данный раздел требует знания методов радикальной полимеризации, сополимеризации, сшивания, функционализации готовых полимеров и т. д. Это очень быстро развивающаяся область, и мы только коснемся ее в общих чертах.

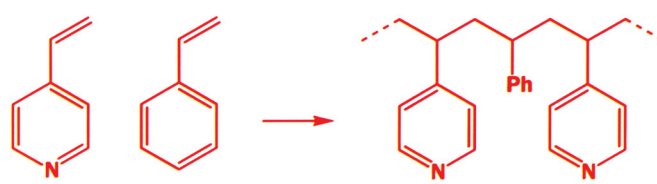
Если у вас вызывает недоумение, зачем кому-нибудь может понадобиться присоединять реагенты к полимерам, подумайте о проблемах, возникающих в лаборатории при отделении необходимого вам продукта от других продуктов реакции, среди которых часто оказываются исходные соединения и неорганических побочные вещества. Если реагент присоединен к полимеру, то обработка упрощается, так как использованный реагент остается присоединенным к полимерному носителю, и его можно просто отфильтровать. Реагенты на полимерной основе часто можно использовать повторно, и реакции с их участием можно даже автоматизировать.

Возможно, вы уже слышали об ионнообменных смолах, и мы начнем с них. Эти соединения обычно создаются на основе сополимера стирола и 1,4-дивинилбензола, обсуждавшегося выше. Полимеризация протекает в водной эмульсии, где органические молекулы находятся в виде очень маленьких капелек. Образующийся в результате полимер представляет собой более или менее сферические крупинки диаметром меньше миллиметра каждая. Их можно пропустить через серию сит, чтобы обеспечить точно требуемый размер. Поверхность каждой крупинки изобилует бензольными кольцами (присоединенныи к полимерному основанию), которые можно просульфировать в *пара*-положение, как толуол.

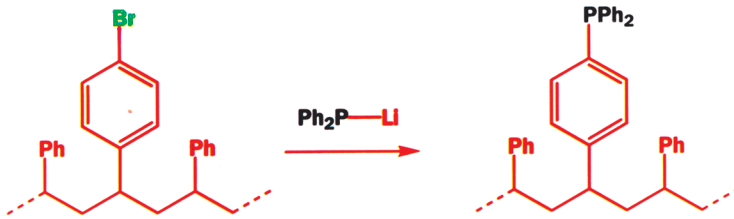


Значительное число бензольных кольц теперь сульфировано, и внешняя сторона каждой крупинки покрыта сильнокислыми сульфогруппами. Такой полимер представляет собой кислотный реагент, не растворимый в большинстве обычных растворителей. Его можно поместить в колонку или просто использовать в виде гетерогенного реагента. В любом случае какую бы реакцию вы ни проводили, не существует трудности отделения органического продукта от кислоты.

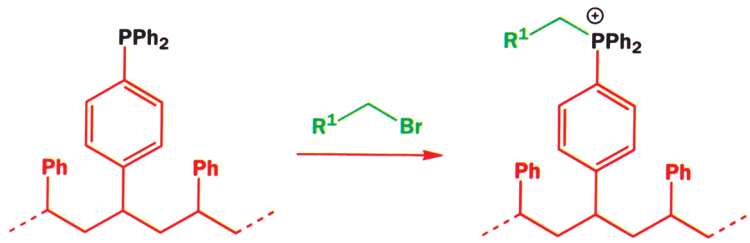
Удобный *основный* полимер получают сополимеризацией 4-винилпиридина и стирола.



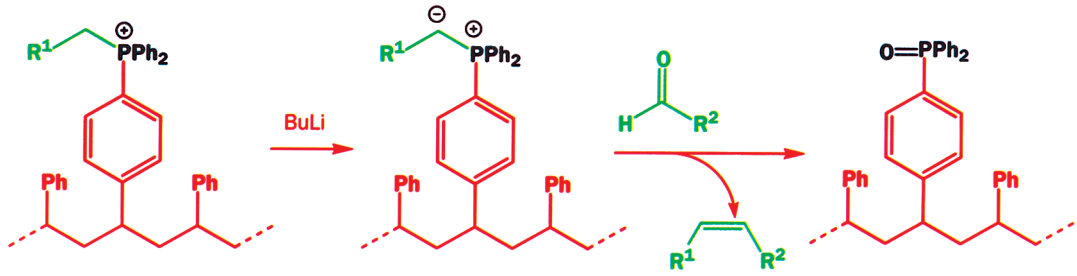
Эти полимеры являются реагентами сами по себе, однако новые химические возможности дает идея о реагентах, присоединенных к полимеру. Поли-4-бромстирол (или сополимер 4-бромстирола и стирола) может присоединять различные группировки при замещении атома брома. Один из примеров – связанный с полимером реагент Виттига. Фосфиновый фрагмент можно ввести реакцией нуклеофильного замещения под действием сильного нуклеофила Ph_2P–Li, реагирующего по механизму присоединения – элиминирования (гл. 23, т. 2).



Хотя мы показали только один атом брома, и, следовательно, только одну PPh_2-группу полимера, можно функционализовать практически все бензольные кольца полистирола, если использовать для получения бромсодержащего полимера реакцию бромирования полистирола в присутствии кислоты Льюиса. Затем можно проалкилировать фосфин выбранным алкилгалогенидом и получить фосфониевую соль, по-прежнему в составе полимера.



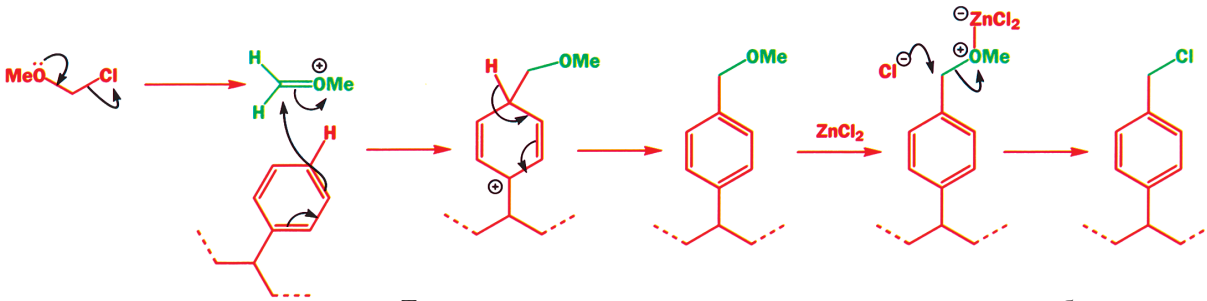
При обработке полимера BuLi и затем альдегидом происходит реакция Виттига (гл. 31, т. 2), приводящая к алкену и связанному с полимером фосфиноксиду.



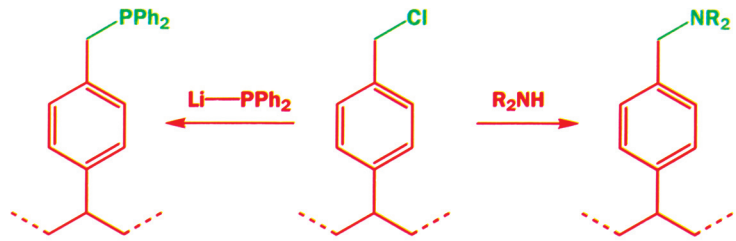
Фосфиноксид восстанавливают обратно до фосфина (например, действием Cl_3SiH); при этом фосфин по-прежнему оказывается связанным с полимером, и его можно использовать повторно. Отделение Ph_3PO от алкена после проведения реакции Виттига может быть очень неприятной процедурой, так что облегчение обработки делает описанный выше процесс очень привлекательным.

Нет необходимости присоединять функциональную группу непосредственно к бензольному циклу. Некоторые преимущества имеют реагенты, в которых реакционный центр и полимерную цепь разделяет мостик (спейсер), обычно

это цепь алифатических атомов углерода. К таким реакционным центрам легче приблизиться реагентам. Это позволяет получить реагент с большим числом функциональных групп в расчете на одну крупинку полимера. Введение в качестве спейсера даже CH_2-группы делает S_N2-реакцию в бензильном положении не только возможной, но и предпочтительной. Наиболее важный метод введения этого спейсера – хлорметилирование. Реакция сшивания полистирола под действием $MeOCH_2Cl$ и кислоты Льюиса приводит к бензилхлориду через промежуточное образование простого эфира.



Такая хлорметилированная смола может реагировать с большинством известных нуклеофилов. Реакция с аминами приводит к основной ионнообменной смоле, а обработка Ph_2P–Li – к фосфину, пригодному для комплексообразования с переходными металлами.



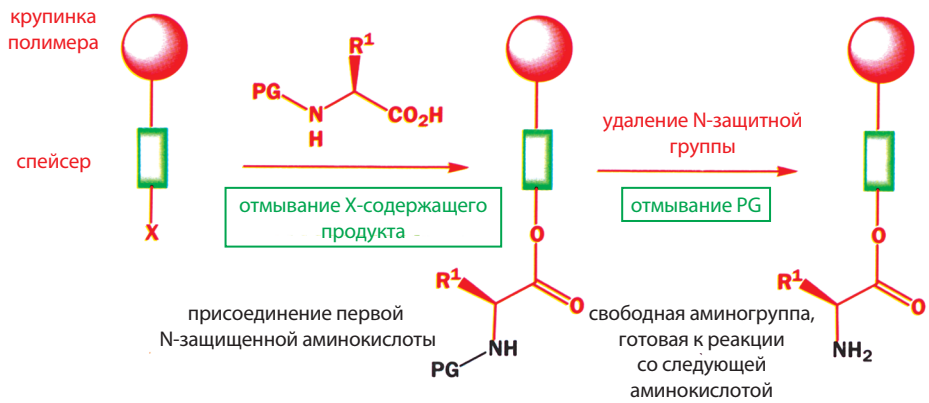
Автоматизированный синтез пептидов с использованием связанных с полимером реагентов

Автоматизированный синтез белков, основанный на использовании полимеров, начинается с постадийной полимеризации. Основное требование к этой полимеризации – строгий контроль за присоединениям отдельных мономеров в определенной последовательности. Это почти точное определение пептидного синтеза. Природа присоединяет каждую аминокислоту к какому-то «полимеру» (транспортная РНК) и использует «компьютерную программу» (генетический код), чтобы собрать полимеры в правильном порядке; прореагировавшие таким образом аминокислоты привязаны к другому полимеру (рибосоме). Этот процесс не требует какой-либо защиты функциональных групп.

Для химического синтеза белков используется похожий подход, но наша более примитивная химия еще не избавилась от необходимости полной защиты не участвующих в реакции функциональных групп. Идея заключается в присоединении первой аминокислоты к полимеру, содержащему карбоксильные группы (и спейсер), и в последующем поочередном присоединении других N-защищенных аминокислот. После каждой стадии присоединения необходимо удалить N-защиту перед добавлением следующей аминокислоты. Растущая белковая цепь присоединена к полимеру, поэтому побочные продукты, удаляемые защитные группы, избыточные количества реагентов и неорганические загрязнения можно отмывать после каждой операции.

▪ Эти реакции обсуждались в гл. 25 (т. 2). Мы не будем повторять здесь все детали введения и удаления защитных группировок. Пожалуйста, вернитесь к этой главе, если вам необходимо более подробное объяснение данных реакций. Здесь мы сконцентрируем внимание на роли, которую играет полимер.

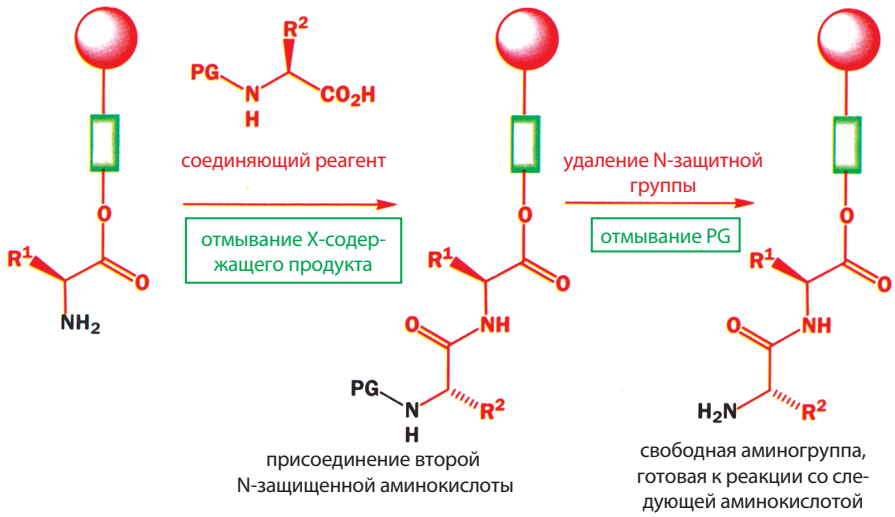
Стадия 1: присоединение первой (N-концевой) аминокислоты



Стадия 1 состоит из двух химических реакций: связывания первой аминокислоты с полимером и удаления N-защитной группы, а также двух операций промывки. Эти четыре стадии могли бы занять много времени, если проводить реакции в растворе. Однако в случае, когда соединения прикреплены к полистирольным шарикам, реакции можно провести, просто поместив крупинки полимера в хроматографическую колонку и пропуская через колонку реагенты и растворители.

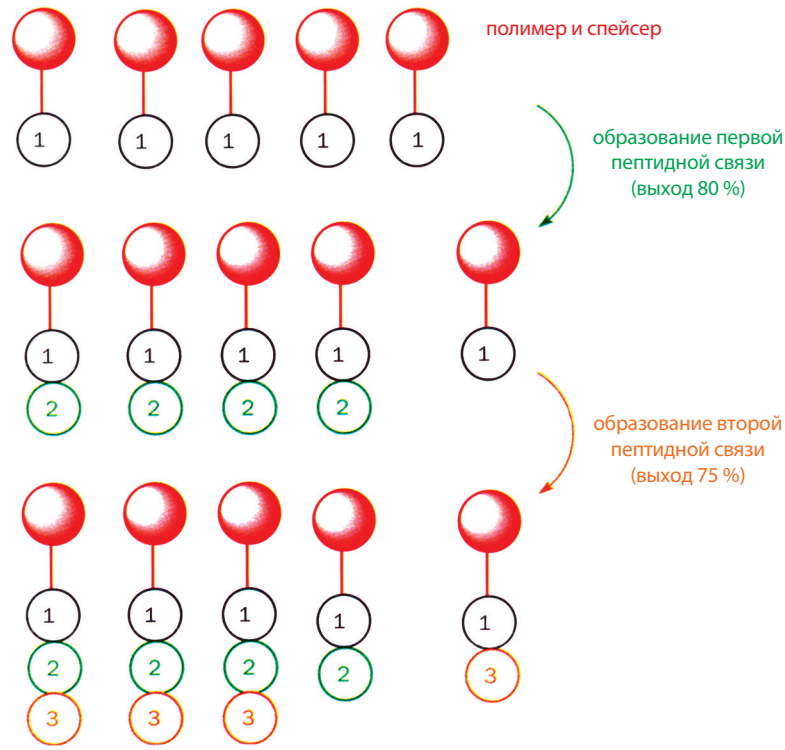
Стадия 2 состоит из присоединения второй N-защищенной аминокислоты в присутствии реагента, связывающего ее со свободной аминогруппой уже находящейся на месте аминокислоты. Как и на стадии 1, необходимо провести отщепление защитной группы от новой аминокислоты и последующую промывку.

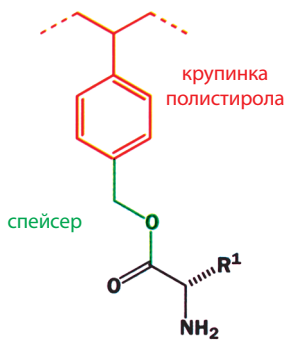
Стадия 2: образование первой пептидной связи



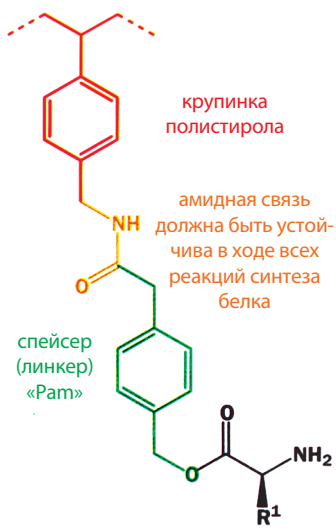
Этот процесс следует повторять до тех пор, пока не будут присоединены все аминокислоты. На заключительной стадии необходимо удалить все боковые защитные группы и расщепить связь, присоединявшую пептидную цепь к полимеру. При этом образуется свободная молекула полипептида. Таковы основы этого процесса, но теперь необходимо рассмотреть подробнее некоторые использованные химические реакции.

Крайне важно, чтобы все реакции протекали очень эффективно. Предположим, что стадия образования пептидной связи при присоединении второй аминокислоты к первой протекает с выходом 80 %. Для химической реакции это неплохой результат. Но это должно означать, что 20 % цепей будут содержать только первую аминокислоту, а 80 % будут, как и требуется, содержать и первую аминокислоту, и вторую. Что произойдет теперь при добавлении третьей аминокислоты?





первая аминокислота



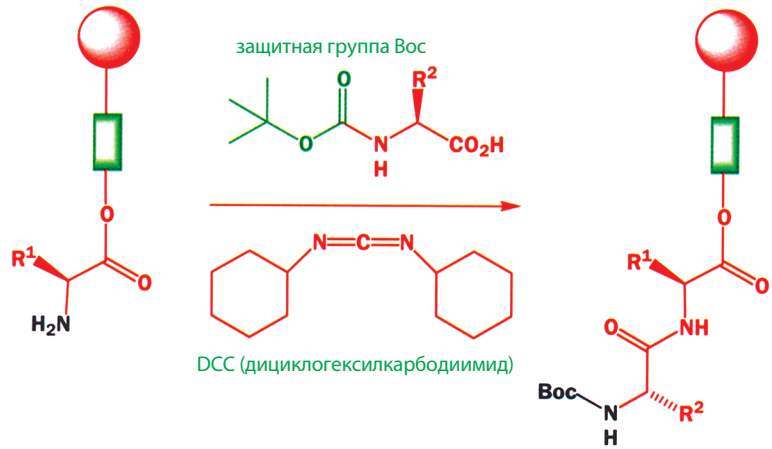
первая аминокислота

Согласно схеме, четыре из пяти растущих цепей после привязывания первого аминокислотного фрагмента будут иметь правильный состав (1–2). Но после проведения второй стадии (мы примем, что она протекает на 75 %) правильный состав уже имеют только три цепи из пяти (1–2–3). Одна из оставшихся цепей имеет последовательность 1–2, а другая – 1–3. Ситуация будет быстро ухудшаться, и конечный белок будет представлять собой смесь сотен различных белков. Поэтому прежде всего необходимо обеспечить протекание каждой реакции практически со 100 %-ным выходом. Этого можно добиться, используя или очень эффективные реакции, или избыток реагентов (что не является проблемой для реакций, протекающих на поверхности полимера, так как избыток затем отмывается).

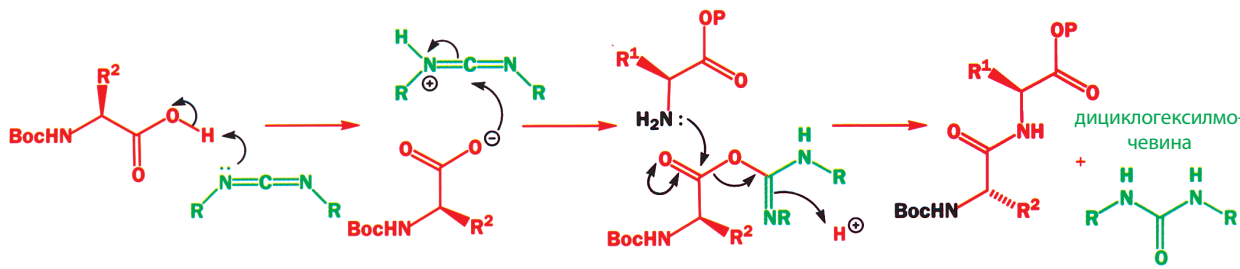
Отметим некоторые детали процесса и обсудим пептидный синтез в варианте Меррифилда. В этом варианте используются сферические крупинки сшитого полистирола диаметром около 50 мкм, к которым присоединены различные спейсеры; простейшим из них является CH_2-группа уже обсуждавшегося хлорметилированного полистирола. Для замещения хлора использовалась цезиевая (Cs) соль аминокислоты, так как она является лучшим нуклеофилом, чем соли Na или K. Еще более предпочтительно использование «Pam» (показан на полях). Это соединение используется в качестве нуклеофила для замещения первого хлорид-иона. Затем после очистки добавляют аминокислоту. При

использовании этого спейсера на поверхности полимера не может остаться хлорметильных групп.

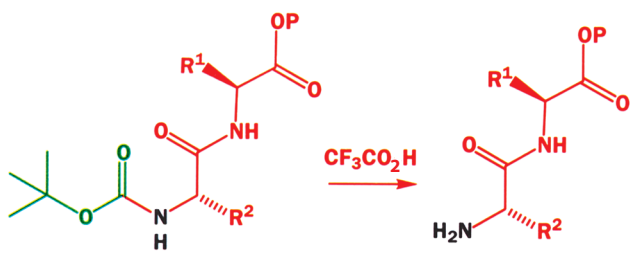
Следующая стадия – образование связи аминогруппы первой аминокислоты с карбоксильной группой второй аминокислоты. Для защиты аминогруппы в методе Меррифилда обычно используется Boc (*трет*-бутил-оксикарбонил) (гл. 24, т. 2), а для активации новой аминокислоты применяют DCC (дициклогексилкарбодиимид). Ниже показана эта стадия; для обозначения полимера и спейсера используются те же символы, что и на предыдущей схеме.



Подробный механизм реакции в присутствии DCC приведен в гл. 43, с. 340, а здесь мы покажем его в упрощенном виде, обозначив полимер и спейсер буквой P, а циклогексильную группу буквой R. DCC протонируется свободной карбоксильной группой, после чего атакуется карбоксилат-анионом. Интермедиат очень похож на ангидрид, в котором одна из карбонильных групп заменена на группу C=NR. Он атакуется аминогруппой связанной с полимером аминокислоты. Побочный продукт представляет собой дициклогексилмочевину, которую смывают с заполненной полимером колонки.



Теперь необходимо удалить Boc-группу действием кислоты (например, CF_3CO_2H в CH_2Cl_2) и промыть колонку. Оставшаяся свободная NH_2-группа аминокислоты номер два готова для следующей реакционной стадии.



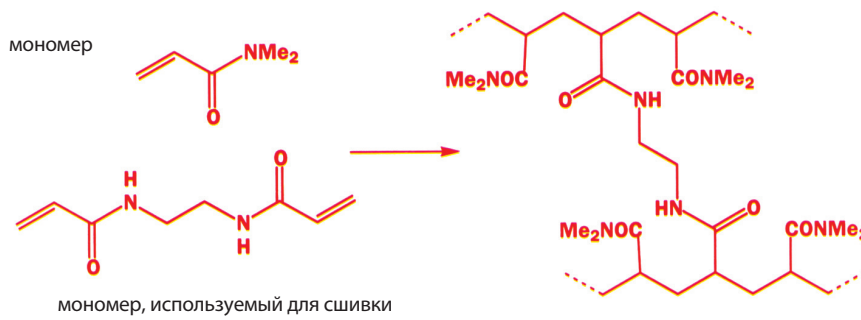
■ Механизм этой реакции обсуждался в гл. 25 (т. 2).

Дальнейший синтез представляет собой повторение этих двух стадий до тех пор, пока пептидная цепь не будет готова. Пептид освобождают от полимера, обычно обработкой HF в пиридине или CF_3SO_2H в CF_3CO_2H, и проводят заключительную хроматографическую очистку от небольших количеств белка с неправильной аминокислотной последовательностью. Обычно используется метод жидкостной хроматографии высокого разрешения.

Этот процесс в промышленности обычно автоматизируют. Растворы всех требуемых защищенных аминокислот хранятся в отдельных емкостях. Последовательность соединения аминокислот и удаления защитных групп можно запрограммировать. Этот процесс позволяет получить готовый пептид в течение нескольких дней, а не лет, как это потребовалось бы в химии растворов. Наиболее яркой иллюстрацией этого является сравнение героического традиционного синтеза рибонуклеазы А бычьей поджелудочной железы (фермента, состоящего из 124 аминокислот), проведенного Хиршманном, с тем же самым синтезом по Меррифилду с использованием функционализованного полистирола так, как было описано выше. Традиционный метод потребовал участия 22 сотрудников, тогда как по методу Меррифилда необходим только один.

Синтез пептидов на полиакриламидном геле

Другой метод синтеза белков на полимерном носителе был предложен Шеппардом. Этот подход значительно отличается от рассмотренного выше. Метод Шеппарда более приспособлен для использования полярных растворителей и автоматизации операций. Полимерным носителем служит полиакриламид, сшитый бис-акриламидными мостиками, которые соединены между собой группой $–NCH_2CH_2N–$



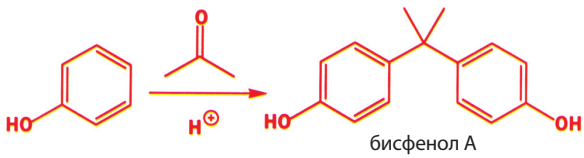
Полярные растворители, например вода или ДМФА, проникают в крупинки полимера, вызывая намного более сильное его набухание, чем в случае полистирольной смолы. Этот полимер содержит более реакционноспособные группы, и число получаемых белковых цепей в расчете на каждую крупинку увеличивается. Первая аминокислота присоединяется своей карбоксильной группой к аминогруппе полимера, введенной либо в процессе, либо после полимеризации добавлением дополнительных фрагментов 1,2-диаминоэтана. Предпочтительной защитной группой для аминокислоты в этом случае является Fmoc (9*H*-флуорен-9-илметоксикарбонил) (гл. 24, т. 2). Ее можно удалить в основных условиях (действием пиперидина), который не влияет на чувствительные к кислотам защитные группы боковых цепей.

Методы, подобные этим, делают синтезы на полимерной основе такими удобными, что теперь они используются для осуществления многих как известных ранее, так и новых реакций. В одном из номеров журнала *Perkin Transaction I* за 1999 г. описаны два синтеза природных соединений, в которых каждая стадия проводилась с использованием реагентов на полимерной основе.

Полимеры очень важны для нас в повседневной жизни, и все время появляются новые полимеры. Мы лишь бегло описали положение в этой области, но при желании вы можете обратиться к специальным изданиям.

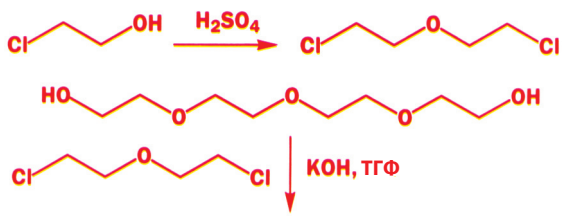
Задачи

1. Мономерный бисфенол А получают следующей реакцией. Предложите подробный механизм.



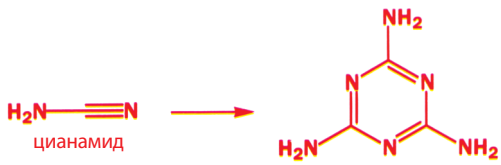
бисфенол А

2. Ниже показан синтез 18-краун-6, альтернативный изложенному в данной главе. Как описать продукт в полимерных терминах? Что является мономером? Как бы вы получали 15-краун-5?

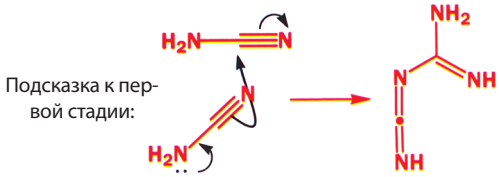


18-краун-6 (выход 30 %)

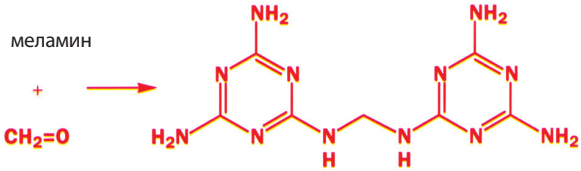
3. Меламин образуется при тримеризации цианамида. В данной главе мы не рассматривали полный механизм этого процесса. Изобразите подробный механизм.



меламин

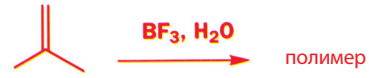


Меламин полимеризуется при добавлении формальдегида, образуя жаропрочную пластмассу. Изобразите механизм первой стадии этого процесса.



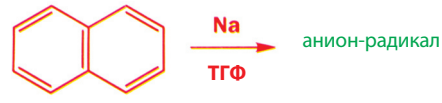
4. Кислотную смолу можно получить полимеризацией 4-винилпиридина, инициированной AIBN и нагреванием, и последующей обработкой полимера бромацетатом. Объясните, что происходит, и изобразите фрагмент структуры кислотной смолы.

5. Искусственный каучук можно получить катионной полимеризацией изобутена, используя для инициирования BF_3 и воду. Каков механизм полимеризации и какова структура полимера?



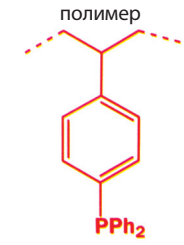
Этот каучук слишком непрочен для промышленного использования, и в полимеризующуюся смесь добавляют 5–10 % изопрена для получения другого полимера, который сшивают, нагревая его с серой (или другим источником радикалов). Изобразите фрагмент структуры этого нового полимера и покажите, как происходит сшивание под действием серы.

6. При растворении металлического натрия в растворе нафталина в ТГФ образуется зеленый раствор анион-радикала. Какова его структура?

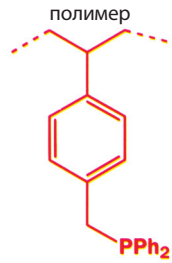


Этот зеленый раствор инициирует полимеризацию бутадиена, приводящую к живущему полимеру. Какова структура этого полимера и почему его называют живущим?

7. В данной главе мы рассказали о спейсере между бензольным кольцом (в составе полистирольной смолы) и функциональной группой. Почему, если полимер получен по реакции Виттига, предпочтительно, чтобы группа PPh_2 была присоединена непосредственно к бензольному циклу, а не к спейсеру CH_2 между ними?



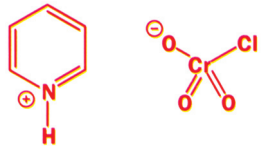
пригоден для реакции Виттига



непригоден для реакции Виттига

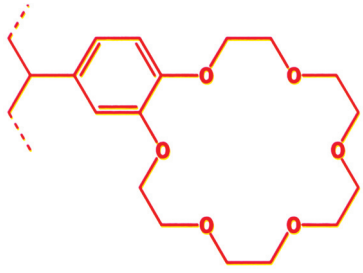
Изобразите реагенты, которые необходимо добавить к полимеру для проведения реакции Виттига, и подумайте о том, что вы получите в каждом случае.

8. Удобным реагентом для окисления спиртов является PCC (хлорохромат пиридиния). Предложите полимерный (или хотя бы привязанный к полимеру) реагент, обладающий такой же реакционной способностью. Каковы были бы преимущества реагента на полимерной основе по сравнению с обычным PCC?



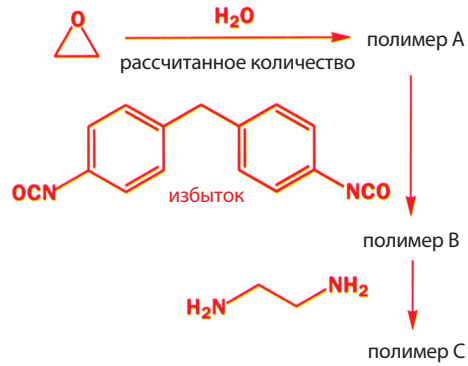
PCC
(хлорохромат пиридиния)

9. Полимер, способный специфично связывать ионы металлов и экстрагировать их из раствора, можно создать на основе краун-эфира. Как бы вы получали такой полимер?



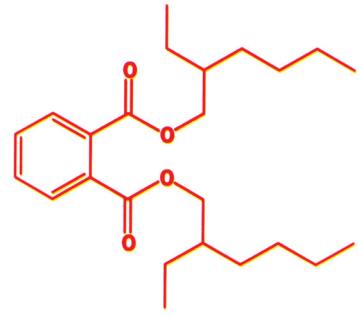
полимерная цепь

10. Что такое блок-сополимер? Какой полимер образуется в приведенной ниже последовательности реакций? Какими особыми физическими свойствами он может обладать?



11. Почему полимеризация протекает только при относительно низкой температуре, обычно ниже 200 °C? Что происходит при более высокой температуре? Формальдегид полимеризуется только при температуре ниже ~100 °C, но этилен все еще полимеризуется при температуре ~500 °C. В чем причина такого различия?

12. Поливинилхлорид (ПВХ) с небольшим количеством добавок (скажем, красителей) используется для производства жестких изделий, например оконных рам и водосточных желобов. Если ПВХ планируется использовать для производства гибких предметов, например пластиковых баллонов, в полимеризующуюся смесь добавляют 20–30 % диалкилфталатов, например таких, как показанное ниже соединение. Почему?



диалкилфталат

Органическая химия сегодня

53

Возвращаясь к прочитанному

- **Все предыдущие разделы книги (гл. 1–52)**

Обсуждаемые проблемы

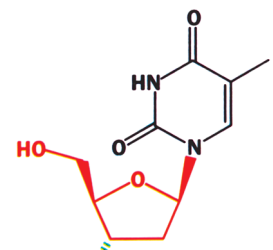
- **Живая природа как химик**

Современная наука основана на междисциплинарном взаимодействии

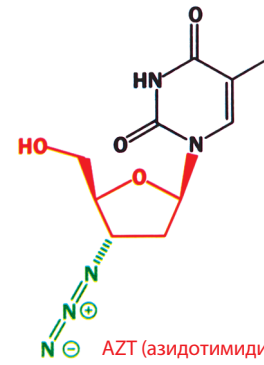
В гл. 52 мы показали, что органическая химия значительно изменила материалы, используемые в повседневной жизни. Но это был только мимолетный взгляд на будущее органических материалов. Уже созданы светящиеся полимеры, полимеры, проводящие ток, самовоспроизводящиеся органические соединения, молекулярные устройства (наноинженерия) и даже соединения, которые могут изменить наш мир так, как трудно пока представлить. Эти достижения – результат совместной деятельности химиков-органиков и физиков, инженеров, материаловедов, специалистов по компьютерам и многих других специалистов.

Наиболее ярким достижением начала XXI в. явилось создание новых методов в медицине в результате сотрудничества химиков-органиков и биологов. (Основы биохимии кратко изложены в гл. 49–51.) Хорошо известные из средств массовой информации «методы лечения рака» часто в действительности представляют собой не просто «*один* метод лечения», а сотни успешных методов лечения болезней, совместно называемых «раком». Газетные заголовки в 1999 г. сообщали, что имелись *некоторые* шансы выживания при всех известных типах рака у детей. Мы собираемся обсудить только одно действительно яркое достижение медицины: лечение СПИДа. Как и лечение рака, эта история еще только начинается, но достижения в этой области внушают надежду.

Когда в 1980-х гг. в прессе впервые появились сообщения о СПИДе (Синдроме Приобретенного ИммуноДефицита), они описывали таинственную смерть от обычно безобидных болезней, вызываемую ослаблением и в конечном итоге разрушением иммунной системы пациента. Причиной этого, как определили биологи, был новый вирус – ВИЧ (Вирус Иммунодефицита Человека). Для борьбы с ним с некоторым успехом были использованы антивирусные препараты, в частности AZT (гл. 49). Такие лекарства имитируют природные нуклеозиды (так, AZT имитирует дезокситимидин) и препятствуют происходящему внутри клеток копированию РНК вируса в ДНК человека, ингибируя фермент «обратная транскриптаза».



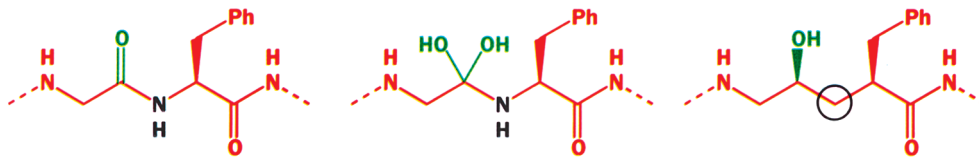
дезокситимидин – нуклеозид, входящий в состав ДНК



AZT (азидотимидин) – лекарство против СПИДа

Эти лекарства ингибируют также и ферменты человека, а потому очень токсичны. Затем биологи нашли альтернативный путь борьбы. Уникальный фермент, входящий в состав вируса, расчленяет длинную молекулу белка на маленькие кусочки, необходимые для образования новых частиц вируса ВИЧ. Если бы удалось ингибировать этот фермент, то новые вирусы не могли бы образоваться, а сам ингибитор не представлял бы опасности для человека. Некоторые компании предложили использовать ингибиторы ВИЧ-протеазы, похожие на небольшие фрагменты молекул белков, в которых слабая амидная связь заменена на более прочную связь С–С.

Реальные белки обычно обладают более слабым лекарственным действием, поскольку для них самих существуют пептидазы, быстро расщепляющие вводимые в организм белки на составляющие их аминокислоты путем гидролиза амидных связей. Лекарственные препараты, имитирующие белки, могут избежать этой участи, если амидную связь в них заменить на другую, более устойчивую к гидролизу. В качестве иллюстрации ниже показана структура одного из ингибиторов ВИЧ-протеазы.

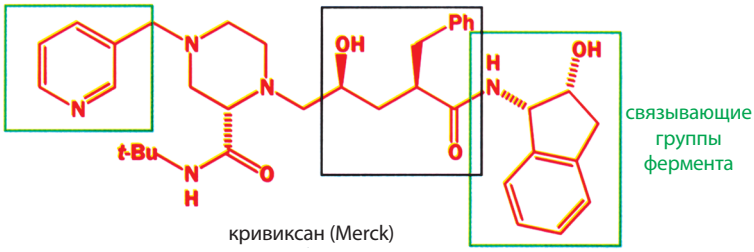


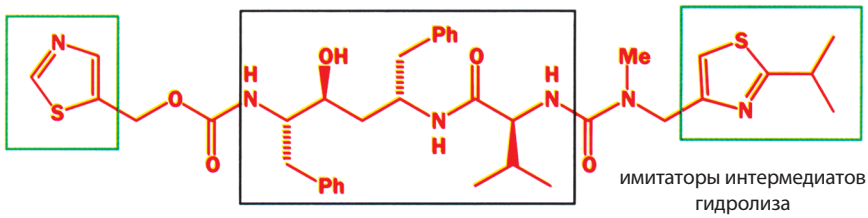
фрагмент молекулы белка | интермедиат гидролиза амида | фрагмент молекулы ингибитора

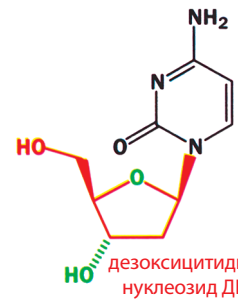
Слева на схеме показан фрагмент обычной молекулы белка, состоящий из остатков глицина и фенилаланина (гл. 49). В центре изображен интермедиат, образующийся при атаке молекулы воды на амидную карбонильную группу. Справа нарисован фрагмент молекулы ингибитора ВИЧ-протеазы. Амидный атом азота в нем заменен на CH_2-группу (обведена черным кругом), и поэтому никакого «гидролиза» связи С–С не может происходить. Ингибитор может связываться, но не реагировать.

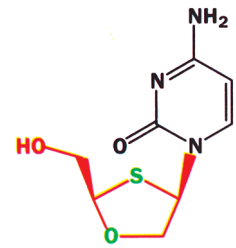
Ферменты в идеале прочно связываются со своими субстратами, и намного слабее – с продуктами реакции. Чтобы ускорить реакцию, необходимо уменьшить энергию переходного состояния (гл. 13, т. 1 и 41), а этого можно достигнуть в том случае, если фермент связывается с переходным состоянием сильнее всего. Мы не можем синтезировать точный аналог переходного состояния, поскольку переходное состояние по определению нестабильно, но можно синтезировать аналог интермедиата. Упомянутый выше ингибитор содержит одну ОН-группу, а истинный интермедиат – две, но это оказалось принципиально важно. Способ, которым фермент связывает субстрат, установлен на основании данных рентгеноструктурного анализа. Ингибитор прочно связывается с ферментом, но не вступает в реакции. Таким образом, он будет блокировать активный центр.

В реальности такие соединения имеют более сложное строение, чем предполагает этот простой анализ. Например, ВИЧ-протеаза – димерный фермент. На основании экспериментов с протеазами этого класса было установлено, что соответствующим образом расположенные гетероциклические фрагменты (гл. 42–44) должны значительно улучшать связывание. На схеме показаны молекулы двух таких ингибиторов. Фрагмент, связывающийся с активным центром, обведен рамкой черного цвета, а гетероциклические связывающие фрагменты – рамками зеленого цвета.





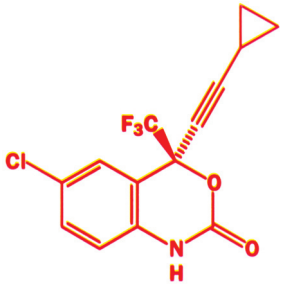




Эти рассуждения выглядели столь многообещающими, что фирма Merck даже основала новую исследовательскую лабораторию в Вест-Пойнте (шт. Пенсильвания) для работы над получением таких соединений. Ответственный за биохимическую часть исследований д-р Ирвинг Сегал стал одной из жертв взрыва самолета над Локерби в 1988 г., но его труд не пропал даром. В настоящее время криксиван (индинавир) – один из трех компонентов смеси лекарственных препаратов (два другие – это AZT и 3-TC, формула которого вместе с формулой имитируемого им нуклеозида показана на полях), которые произвели революцию в лечении СПИДа. До этого большинство жертв СПИДа умирали в течение двух лет. Теперь никто не знает, как долго будет продолжаться их жизнь, поскольку комбинация трех упомянутых выше лекарственных препаратов уменьшает количество вируса в их организмах ниже определяемого уровня.

Криксиван был не первым соединением, предложенным фирмой Merck. Многие другие были отвергнуты, поскольку они были либо недостаточно активны, но слишком токсичны, либо не были достаточно устойчивы в организме, либо по другим причинам. Криксиван был изобретен в результате сотрудничества биохимиков, вирусологов, специалистов по рентгеноструктурному анализу и молекулярному моделированию и химиков-органиков. Когда из различных лекарств-кандидатов был выбран криксиван, встала исключительно срочная задача получения этого вещества в количестве, достаточном для испытаний и последующего использования. Для поддержания жизни и здоровья каждого пациента в течение года был необходим килограмм этого соединения. Фирма Merck построила специализированный завод для производства криксивана в Элктоне (шт. Виргиния) в 1995 г. В течение года было начато полномасштабное производство, что позволило сохранить жизнь тысячам людей.

Кризис, вызванный появлением СПИДа, привел к кооперации между фармацевтическими компаниями, беспримерной с момента открытия пенициллина во время Второй мировой войны. Пятнадцать компаний учредили программу сотрудничества в поиске лекарств против СПИДа, к которой присоединились правительственные органы и университеты. Сражение, конечно, еще не выиграно. Однако вслед за ингибиторами ВИЧ-протеазы уже появилось новое поколение ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, которые, вероятно, будут менее токсичными для людей. Примером может служить разработанное фирмами DuPont и Merck соединение DMP-266, полученное в виде чистого энантиомера и проходящее в настоящее время клинические испытания. Это соединение, хотя

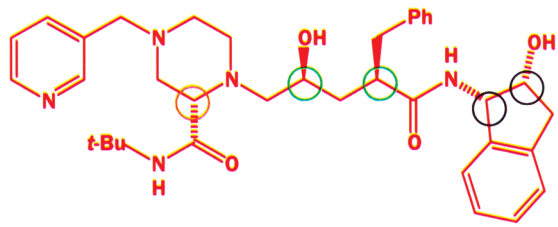


DMP-266

и содержит более необычную комбинацию циклопропанового и алкинового фрагментов, тем не менее намного проще по строению, чем криксиван. Мы посвятим большую часть этой последней главы синтезу вошедшего в клиническую практику и химически более интересного лекарственного препарата криксивана.

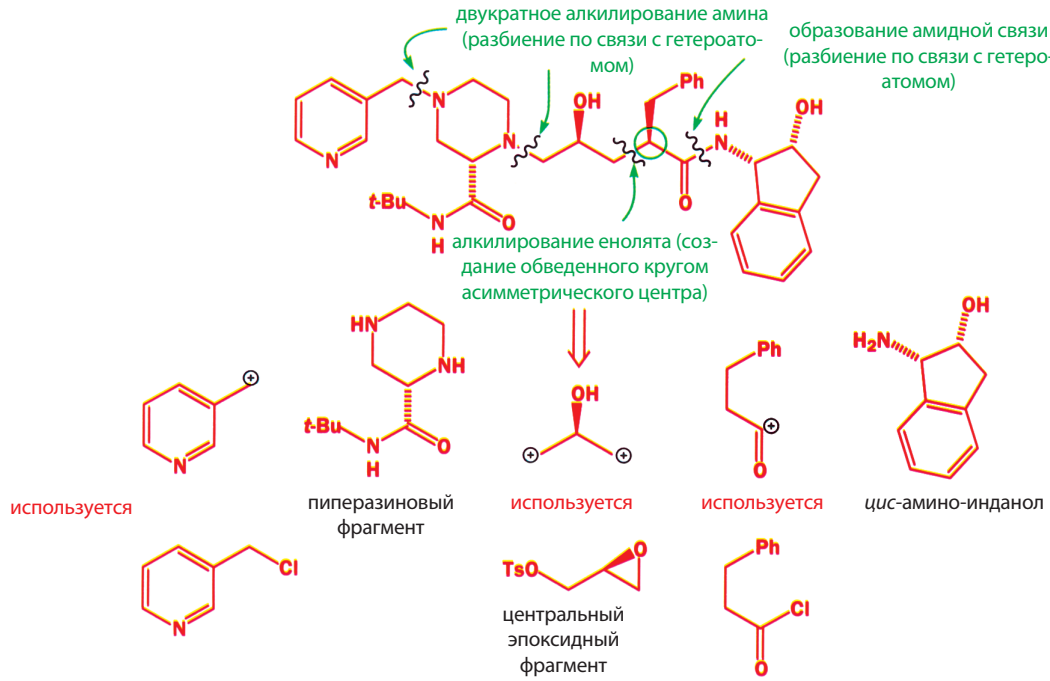
Синтез криксивана

Получение криксивана стало грандиозной синтетической задачей. Это, вероятно, наиболее сложное соединение, когда-либо полученное в органическим синтезом в таких количествах. Необходимо синтезировать очень большое его количество, поскольку в год одному пациенту необходим один килограмм этого лекарства. Сложность молекулы в значительной степени определяется стереохимией. В молекуле имеется пять асимметрических центров, обозначенных на схеме цветными кругами. Их взаимное расположение показывает, что требуется провести три отдельные стадии асимметрического синтеза. Помимо этого, конечно, молекула содержит много функциональных групп и четыре различных циклических фрагмента.



криксиван (Merck), асимметрические центры обозначены кругами

Два асимметрических центра, обведенные кругами черного цвета, находятся в соседних положениях. Мы уже обсуждали такую ситуацию в одном из заключительных разделов гл. 41. Центры, обозначенные кругами зеленого цвета, находятся в 1,3-положении. Создание подобных центров мы обсуждали в гл. 45. Стереохимический контроль реакций при этом возможен, хотя и сложен. Асимметрический центр, обозначенный кругом оранжевого цвета, находится в 1,4-положении относительно ближайшего зеленого центра, и его следует создавать отдельно.

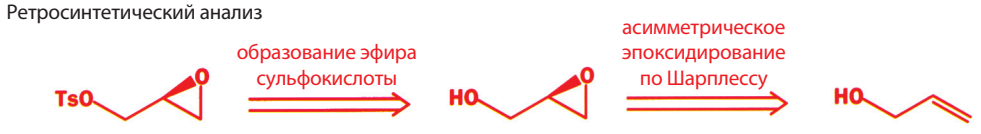


При получении кривиксана, как и любых других лекарственных препаратов, требуется провести синтез эффективно, т. е. с высоким выходом и за небольшое число стадий. В молекуле имеется пять асимметрических центров, поэтому химикам, разрабатывавшим этот синтез, необходимо было решить вопрос диастереоселективности. Кроме того, необходимо синтезировать чистый энантиомер. Мы начнем с рассмотрения некоторых вероятных разбиений, суммированных на схеме на с. 730. Все эти типы разбиений мы обсуждали в гл. 30 (т. 2) и все они соответствуют надежным реакциям.

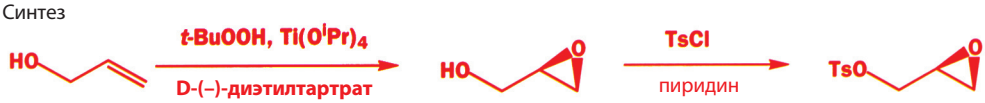
Показанные разбиения делят молекулу на пять доступных фрагментов (синтонов), три из которых содержат асимметрические центры и могут использоваться в виде чистых энантиомеров. Последний асимметрический центр (обведен кругом на схеме разбиения) можно было бы создать на стадии алкилирования енолята, если бы удалось провести эту стадию диастереоселективно.

Рассмотрим по очереди эти три хиральных синтона. Первый, простейший – центральный эпоксид. Нам необходим реагент, содержащий хорошую уходящую группу, например тозилатную. Его легко получить из эпоксиспирта. Для последнего есть очень хороший способ получения в виде чистого энантиомера: асимметрическое эпоксидирование аллилового спирта по Шарплессу.

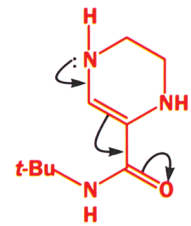
Ретросинтетический анализ

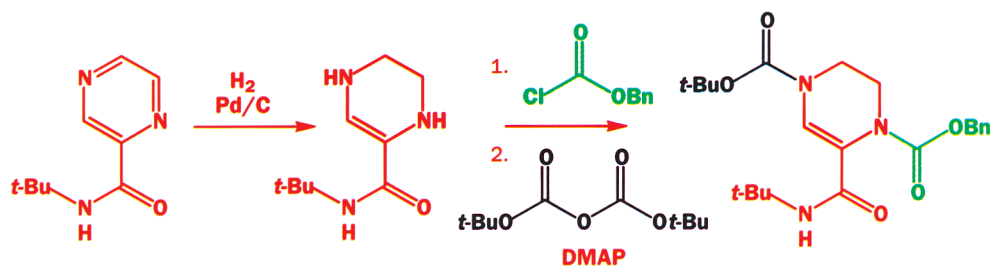


Синтез



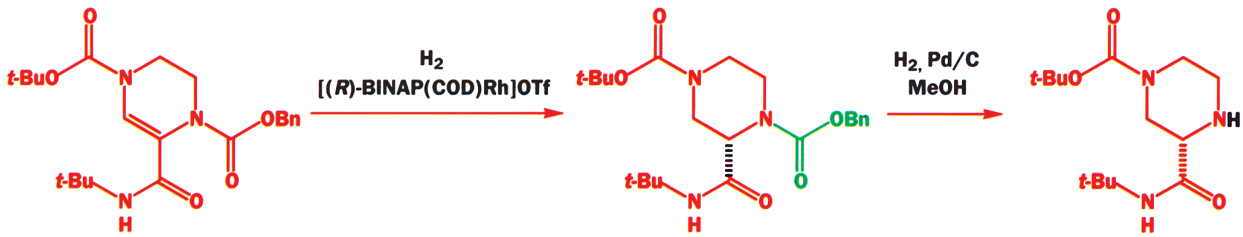
Следующая стадия – образование пиперазинового фрагмента. Он имеет два нуклеофильных атома азота. Эти атомы необходимо защитить различными защитными группами, чтобы иметь возможность высвободить для реакции только один из них. Кроме того, необходимо будет получить чистый энантиомер. В ранних синтезах кривиксана для этого использовалось разделение, но лучше применять энантиоселективное гидрирование. При применении в качестве исходного соединения производного пиридина процесс его гидрирования над палладием на угле можно остановить на стадии образования тетрагидропиразина. Два атома азота в этом соединении очень сильно различаются, поскольку один сопряжен с амидной группой, а другой – нет (это показывают изогнутые стрелки на схеме на полях). Более нуклеофильный атом азота (тот, который *не* сопряжен с амидной группой) был защищен действием бензилхлорформиата с образованием Cbz-производного. После этого менее реакционноспособный азотный атом защитили Boc-группой, используя в качестве нуклеофильного катализатора DMAP.





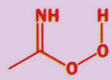
■ COD = циклооктадиен.

В гл. 45 мы описывали асимметрическое гидрирование с использованием комплексов металлов с лигандом BINAP как метод синтеза аминокислот. Здесь субстрат и катализатор немного отличаются, но в принципе механизм реакции тот же самый. Направление, по которому происходит присоединение водорода к двойной связи, определяет хиральный лиганд BINAP. Реакция протекает практически с абсолютной энантиоселективностью и очень высоким выходом. В гл. 45 мы описывали такую реакцию как присоединение с одной из энантиотопных сторон двойной связи. На последующей стадии гидрирования селективно отщепляется Cbz-группа, делая возможным дальнейшее алкилирование одного из атомов азота.



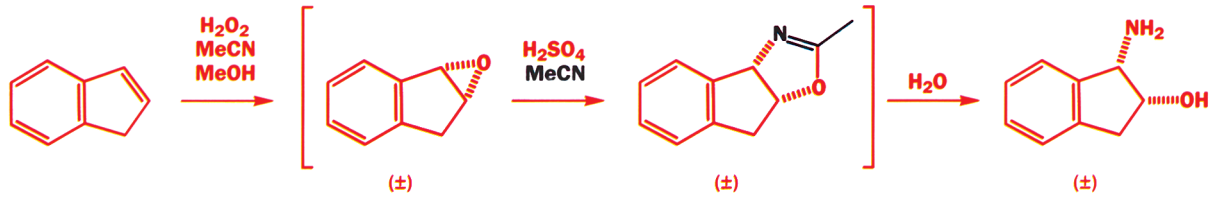
выход 96 %; *ee* 99 %

► H_2O_2 и MeCN реагируют между собой, образуя «пероксиимидокислоту», содержащую связь C=N, аналог пероксикислоты. Она и является истинным эпоксидирующим агентом.



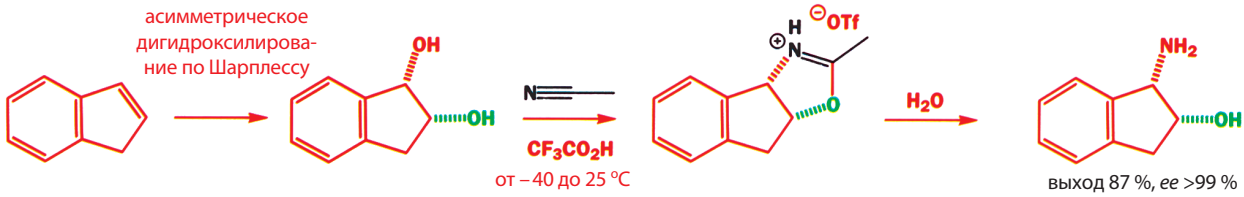
пероксиимидокислота

Оставшийся хиральный фрагмент – соединение, синтез которого обсуждался в гл. 41. Вы можете вернуться на с. 271 для более подробного рассмотрения деталей механизма и реакционной последовательности. Его можно получить в достаточно большом количестве (600 кг) в одном реакционном сосуде, используя в качестве исходного соединения индол. Прежде всего эпоксидируют двойную связь, но не пероксикислотой, а более дешевым пероксидом водорода в смеси ацетонитрила и метанола. Катализируемое кислотой раскрытие эпоксидного цикла приводит к катиону, который вступает в обратимую реакцию Риттера с используемым в качестве растворителя ацетонитрилом. При этом образуется единственный диастереомер гетероциклического интермедиата, который гидролизуют до аминоспирта.

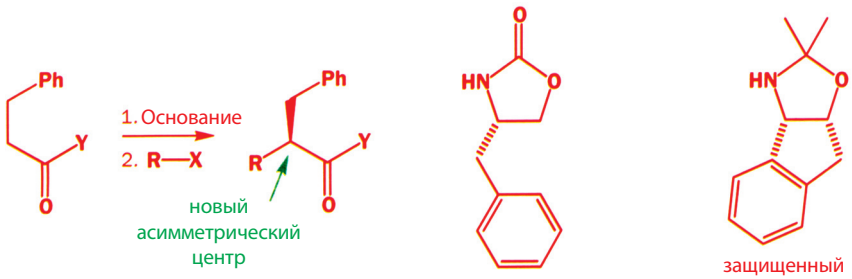


■ Реакция Риттера была описана в гл. 17, (т. 1, с. 593). Причина образования *цис*-диастереомера в этом примере обсуждалась в гл. 41, с. 271.

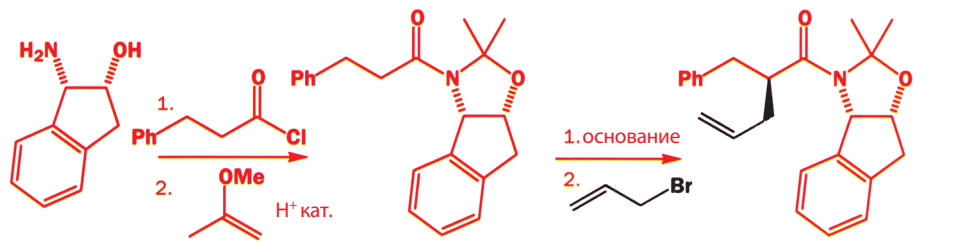
Продукт, конечно, является рацемическим, но, поскольку это амин, рацемат легко разделить при помощи кислоты. Например, необходимый чистый энантиомер (*ee* 99,9) можно получить кристаллизацией соли амина с винной кислотой. В случае такого дешевого исходного соединения метод разделения приемлем, хотя в отходы идет половина вещества. Было бы лучше провести энантиоселективное окисление индена и сохранить энантиомерную чистоту в дальнейшей последовательности реакций. На самом деле это возможно, если использовать очень селективное асимметрическое дигидроксилирование индола по Шарплессу (гл. 45). Образовавшийся диол служит столь же хорошим исходным соединением для реакции Риттера. Асимметрический центр, несущий показанную на схеме зеленым цветом гидроксильную группу, сохраняет свою конфигурацию во всех дальнейших реакциях и определяет абсолютную конфигурацию конечного продукта.



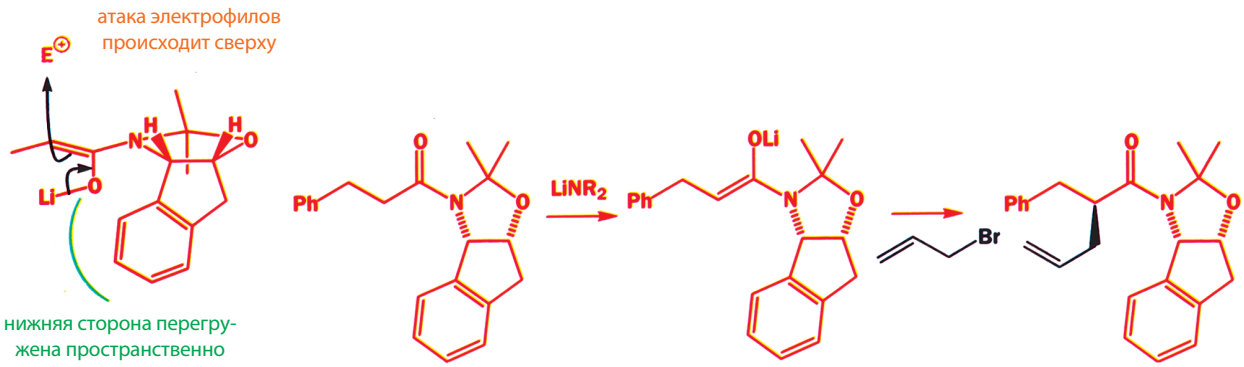
И разделение, и асимметрическое дигидроксилирование по Шарплессу были успешно использованы в синтезе криксивана. Однако наилучший метод мы рассмотрим немного позднее. Остается только один асимметрический центр, и его стереоселективное образование оказалось самой замечательной частью во всем синтезе. Этот центр создается на запланированной стадии алкилирования енолята.



Очевидный путь для создания этого центра – ввести сначала в качестве Y хиральный вспомогательный фрагмент. Для этого нужным ацилхлоридом можно проацилировать этот вспомогательный фрагмент. Он будет направлять диастереоселективное алкилирование, а затем будет удален и заменен на аминоспиртовый фрагмент. Но сам аминоспирт (конечно, защищенный) очень похож на оксазолидиноновый вспомогательный реагент Эванса (гл.45). Оказывается, что этот аминоспирт очень хорошо подходит в качестве хирального вспомогательного реагента. Его нет необходимости удалять, что сокращает число стадий и уменьшает потери. Аминоспирт был проацилирован ацилхлоридом, и затем амидную группу защитили образованием азотного аналога ацетонида, обработав амид 2-метоксипропеном (метиловый эфир енола ацетона) в условиях кислотного катализа. Енолят этого амида с высокой диастереоселективностью реагирует с алкилирующими агентами, например с аллилбромидом.

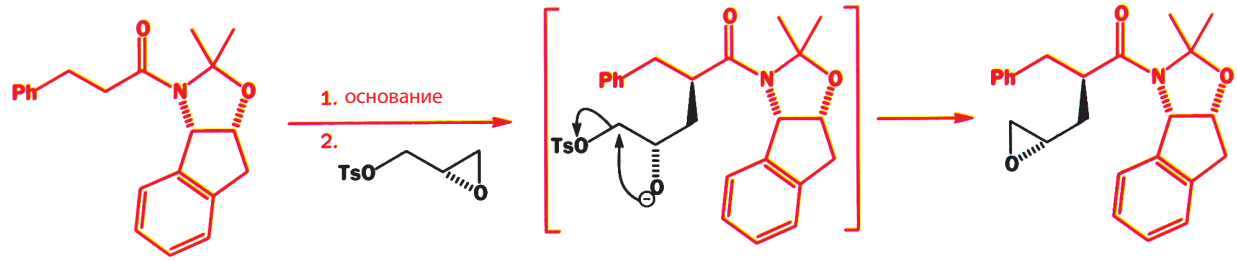


Причина такой стереоселективности не вполне ясна. Можно предположить, что объемистый азотсодержащий заместитель способствует образованию *цис*-енолята. Если амино-спиртовой фрагмент расположен так, как показано на схеме, верхняя сторона более открыта для атаки электрофила.

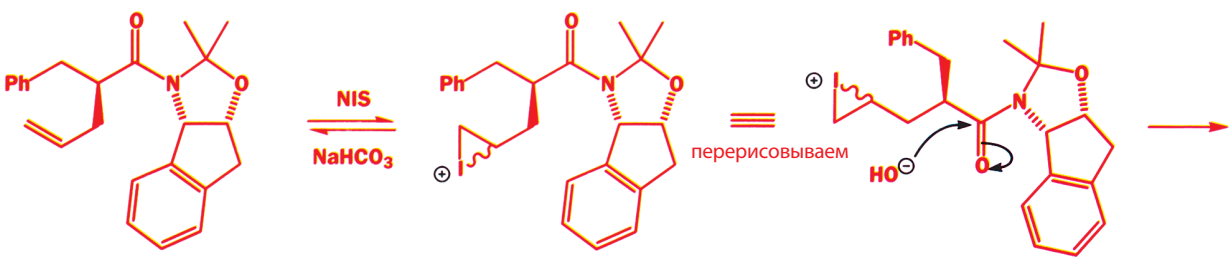


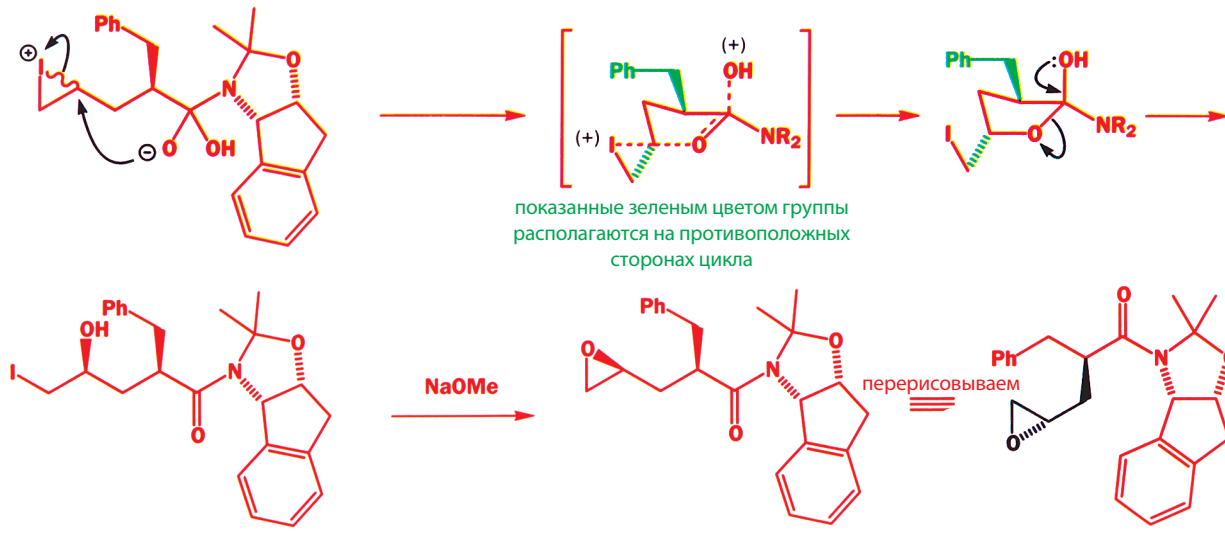
▪ Как определить, что это действительно происходит, а реакция не идет как простое замещение тозилатной группы?

Енолят также диастереоселективно реагирует с эпокситозилатом, полученным ранее. Эпоксид более электрофилен, чем тозилат, и именно эпоксидный фрагмент раскрывается первым, образуя алкоголят, который вновь циклизуется с образованием нового эпоксида.

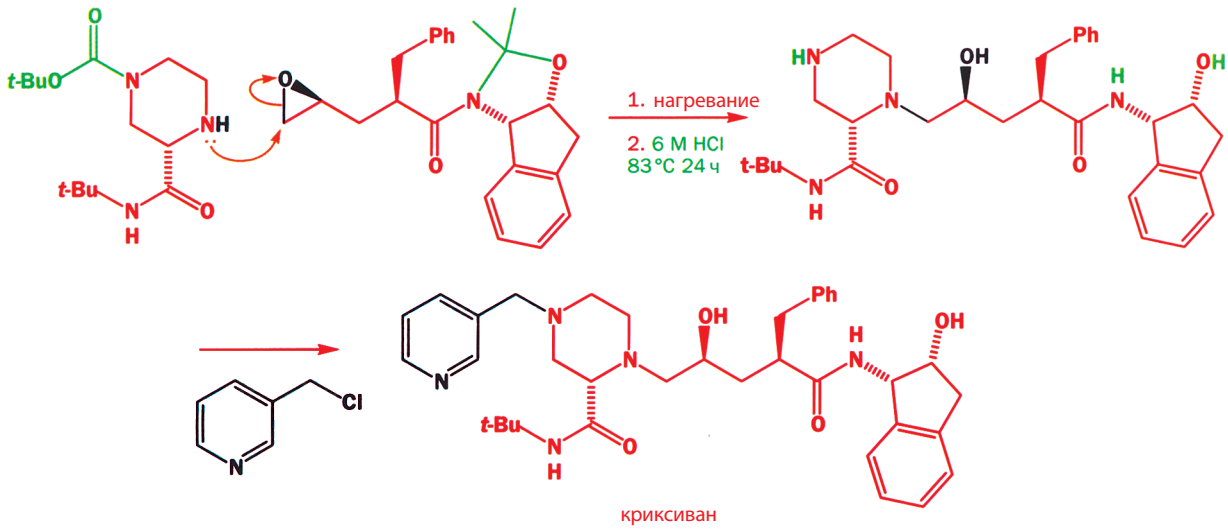


Абсолютная конфигурация асимметрического центра в эпоксиде была, конечно, уже зафиксирована (на более ранней стадии *энантиоселективного* эпоксидирования по Шарплессу). Однако это соединение можно получить также другим путем, используя *диастереоселективную* реакцию продукта алкилирования аллилбромидом. Направление реакции вновь определяется вспомогательной группой – производным аминоспирта. Используемые реагенты придают реакции сходство с иодлактонизацией, в частности с диастереоселективной иодлактонизацией, рассмотренной в гл. 33 (т. 2). NIS (N-иодсукцинимид, иодный аналог NBS) является источником I^+, реагирующего с алкеном обратимо и нестереоселективно. Один из двух диастереомерных иодониевых ионов быстро циклизуется в результате внутримолекулярной атаки карбонильной группы амида. Циклизация другого диастереомера не идет из-за пространственных препятствий, создаваемых частями молекулы, показанными на схеме зеленым цветом. Раскрытие пятичленного цикла дает единственный диастереомер иодзамещенного спирта, который превращают в эпоксид обработкой основанием.





Три из пяти фрагментов уже соединены, и остается провести только алкилирование двух аминогрупп. Первое алкилирование проводят, используя эпоксид. Это позволяет получить требуемое 1,2-расположение аминной и спиртовой функциональных групп. Защищенный энантиомерно чистый пиперазин реагирует с эпоксидом, после чего продукт обрабатывают кислотой. При этом и снимается защита со второго пиперазинового атома азота, и отщепляется «ацетонидная» группа от хирального вспомогательного фрагмента. Освобожденную вторичную аминогруппу алкилируют реакционноспособным электрофилом – 3-хлорметилпиридином, и конечный продукт кристаллизуют в виде сернокислой соли.

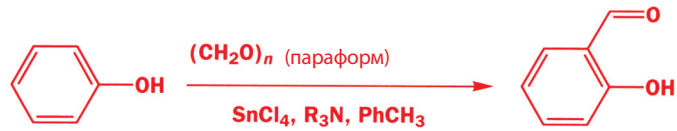


Будущее органической химии

Не все химики-органики участвуют в таких увлекательных проектах, как создание новых препаратов против СПИДа. Но химические реакции, использованные в таких проектах, были изобретены в других институтах, которые не предполагали, что со временем их изобретения будут применяться для получения криксивана. Асимметрическое эпоксидирование по Шарплессу,

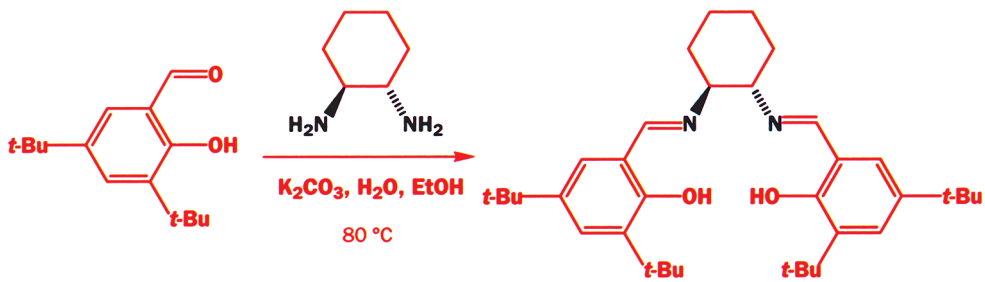
каталитическое асимметрическое восстановление, стереоселективное алкилирование енолятов и различные методы получения энантиомерно чистого аминоинданола (разделение, ферментативное кинетическое разделение) были открыты химиками-органиками в исследовательских лабораториях. Одни из этих известных химиков, подобно Шарплессу, ввели в синтетическую практику новые методы, другие получили новые соединения, третьи изучили новые типы молекул, но все, что они сделали, основывалось на работах других химиков. В 1980 г. Джованни Касираги, малоизвестный химик из университета Пармы, опубликовал в *Journal of Chemical Society* статью о селективных реакциях фенолов с формальдегидом. Он и его коллеги сделали скромное открытие, показав, что, если проводить реакцию в толуоле в присутствии $SnCl_4$ как катализатора, можно получать салициловые альдегиды. Реакция приводит к региоселективному образованию *орто*-изомера, и в статье довольно точно описаны условия, необходимые для достижения хорошего выхода.

▪ В гл. 52 описан бакелит – первый синтетический полимер, который получается в результате неселективных реакций между этими двумя соединениями.

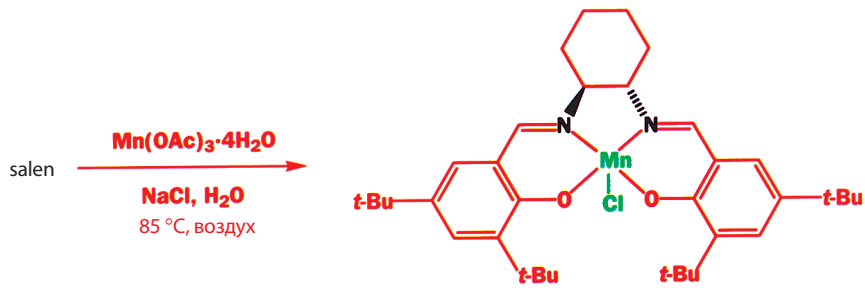


фенол — салициловый альдегид

Реакция успешно протекает и для замещенных салицилальдегидов. Когда Якобсен начал разрабатывать свой метод асимметрического эпоксидирования, который в отличие от асимметрического эпоксидирования по Шарплессу пригоден для простых алкенов, а не только для аллильных спиртов, он выбрал в качестве его катализаторов комплексы с лигадами salen. Одной из причин такого выбора была легкость получения последних из салициловых альдегидов. Например:

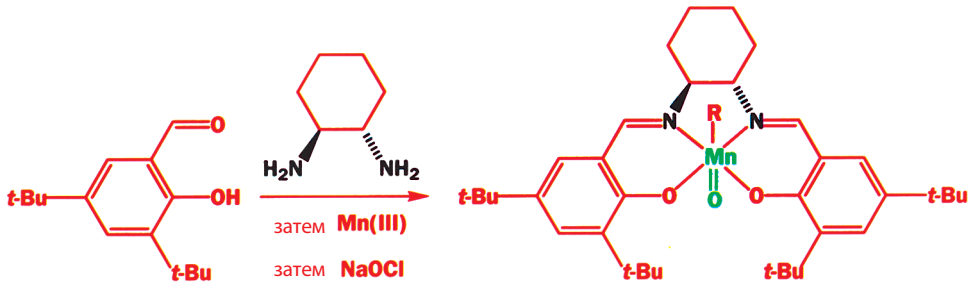


Комплекс данного лиганда salen с марганецем служит катализатором асимметрического эпоксидирования. Стабильный коричневый комплекс Mn(III) можно с великолепным выходом получить из $Mn(OAc)_3$, и затем окислить в активный комплекс, используя хлорную известь (NaOCl).

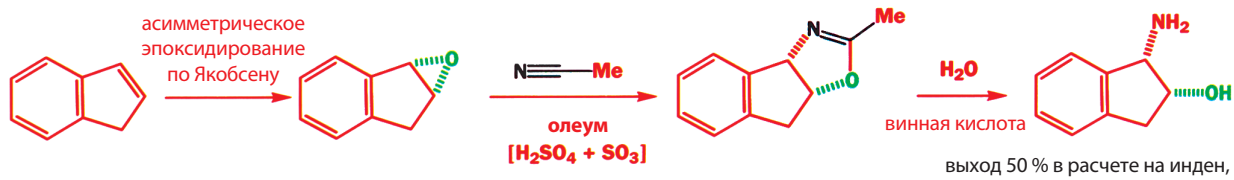


стабильный комплекс Mn(III)

Эпоксидирование по Якобсену оказалось лучшим крупномасштабным методом получения *цис*-аминоинданола для синтеза криксивана. Этот процесс – краеугольный камень всего синтеза. В ходе модифицирования первой лабораторной методики синтеза в крупномасштабное производство было испробовано много методов и в конце концов выбран этот относительно новый тип асимметрического эпоксидирования. Асимметрическое эпоксидирование по Шарплессу пригодно только для аллильных спиртов (гл. 45), и поэтому оно здесь неприемлемо. Асимметрическое дигидроксилирование по Шарплессу дает для *цис*-алкенов значительно худшие результаты, чем для *транс*-алкенов. Эпоксидирование по Якобсену дает лучшие выходы для *цис*-алкенов. Катализатором служит комплекс Mn(III), легко получаемый из хирального диамина и ароматического салицилового альдегида (2-гидроксибензальдегида).



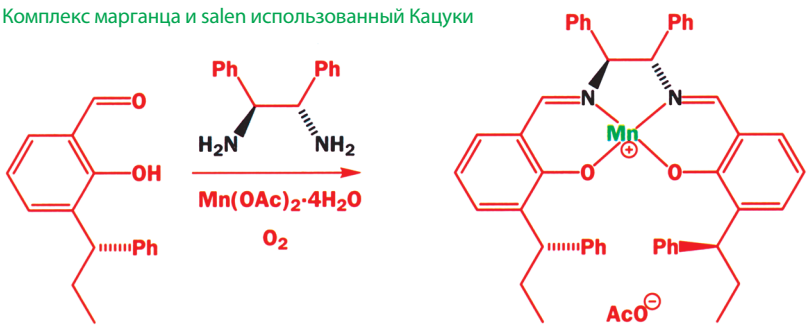
Источником хиральности является диамин. При окислении под действием хлорной извести (NaOCl) постоянно вновь образуются связи Mn=O, необходимые для эпоксидирования. Для эффективного протекания цикла требуется добавить всего 0,7 % катализатора. Эпоксид, как и диол, вступает в реакцию Риттера. Суммарно процесс дает энантиомерно чистый *цис*-аминоинданол с 50 %-ным выходом для очень больших загрузок.



выход 50 % в расчете на инден,
ee >99 %

В том же 1990 г., когда Якобсен опубликовал описание своего асимметрического эпоксидирования, группа Цутому Кацуки из университета Кюсю (Япония) описала очень похожее асимметрическое эпоксидирование. Хиральным катализатором также был комплекс марганца с лигандом salen. В качестве окислителя был использован иодозобензол (PhIO), но этот метод работал лучше для *E*-алкенов. Это не случайно, что и Кацуки, и Якобсен стремились провести эпоксидирование Шарплесса. Нередко похожие открытия делаются независимо в различных частях мира.

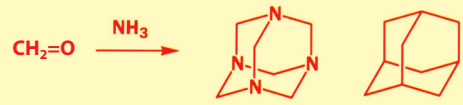
Комплекс марганца и salen использованный Кацуки



Касираги не мог и мечтать о том, что его работа когда-нибудь будет полезна в решении вопроса о жизни и смерти. Ни он с его четырьмя сотрудниками, ни более многочисленная группа Якобсена не видели ясно будущее применение их работы. В принципе невозможно предсказать последствия или применение результатов исследований. Но можно быть совершенно уверенным в одном: тогда проводятся хорошие исследования и делаются важные открытия, когда химики детально понимают основные принципы органической химии и работают в команде. Работа итальянцев является образцом тщательного проведения эксперимента и детального изучения условий реакции, а также разумного объяснения открытых реакций с использованием тех же изогнутых стрелок, которые использовали мы. Гарвардские ученые, вероятно, более ясно представляли важность решаемой задачи и работали с таким же старанием и точностью. Имя Якобсена было знакомо обоим коллективам, и обеим группам из университетов Пармы и Гарварда было необходимо сделать работу, приемлемую для фирмы Merck.

Гексаметилентетрамин

Гексаметилентетрамин (уротропин) – сополимер (олигомер, похожий на те, которые описаны в гл. 52) формальдегида и аммиака, содержащий шесть формальдегидных молекул и четыре молекулы аммиака. Он имеет красивую симметричную каркасную структуру и относится к ряду адамантанов.



гексаметилентатрамин адамантан

Гексаметилентетрамин – кристаллическое соединение и используется как удобный источник формальдегида. Помимо всего прочего, его используют как источник формальдегида в реакциях полимеризации. Он имеет тетраэдрическую симметрию, как и адамантан, который можно рассматривать как базовую структурную единицу (не мономер!) алмаза. Алмаз, конечно, – полимер атомов углерода.

Когда в 1998–1999 г. было описано эпоксидирование по Якобсену, метод Касираги был забыт, как и более старый метод, открытый в 1930-х гг. Даффом. В замечательной реакции Даффа для введения дополнительного атома углерода использовался гексаметилентетрамин – олигомер формальдегида и аммиака. В других отношениях неизвестный Дафф работал в Бирмингемском техническом университете. После 1973 г. Уильям Е. Смит, работавший в химических лабораториях GEC в Шенектади (шт. Нью-Йорк), предложил новое, более общее и дающее лучший выход использование реакции Даффа, применив в качестве катализатора CF_3CO_2H. Даже модифицированный, этот метод давал более низкий выход, чем метод Касираги, но в нем использовались не представляющие опасности реагенты (не было олова), и поэтому он был более пригоден для работ в большом масштабе. Когда Дафф изобретал свою реакцию или Смит модифицировал ее условия, исследования в области асимметрического синтеза еще даже не были начаты. Даже первооткрыватель не мог бы предсказать, будет открытие важным или нет.

Реакция Даффа

гексаметилентетрамин

Асимметрическое дигидроксилирование по Шарплессу более эффективно протекает в случае *транс*-дизамещенных алкенов, тогда как эпоксидирование по Якобсену – в случае *цис*-дизамещенных алкенов. Даже в этой небольшой области существует необходимость создания лучшего, более общего метода. Химикам-органикам предстоит еще пройти длинный путь.

Если, прочитав эту книгу, вы захотите продолжить изучение органической химии, вам следует изучить современные, более специализированные работы. В вашей университетской библиотеке наверняка имеются книги, посвященные орбиталям и химическим реакциям, спектроскопии ЯМР, механизмам действия ферментов, металлоорганической химия, биосинтезу, асимметрическому синтезу, комбинаторной химии, молекулярному моделированию. Наша книга должна вооружить вас знанием фундамента органической химии, которые позволят вам изучать другие более сложные книги, понимать их, получать от этого удовольствие и, возможно, понять, чем вы хотите заниматься в жизни. Все химики, упоминавшиеся в данной книге, начинали свою карьеру в качестве студентов-химиков в какой-нибудь университетской лаборатории мира. Вам повезло изучать химию в то время, когда о ее предмете известно больше, чем когда-нибудь раньше, когда информацию найти легче, чем когда-либо до этого, и когда органическая химия более взаимосвязана с другими дисциплинами, чем когда-нибудь раньше. Дафф, Смит и Касираги чувствовали себя частью интернационального сообщества химиков-органиков, работавших в промышленности и в университетах, но это сообщество никогда не было так хорошо снабжено всем необходимым, как в наши дни. Поездка в зарубежные лаборатории стала теперь для студентов-органиков обычным делом, и даже дома вы можете путешествовать по Интернету и видеть, что делают химики в других странах. Вы можете для начала посетить web-сайты наших университетов: http://www.ch.cam.ac.uk/ (Кембриджский университет), http://www.liv.ac.uk (Ливерпульский университет), http://www.ch.man.ac.uk/(Манчестерский университет). Адрес всемирного химического сайта: http://www.ch.cam.ac.uk/ChemSitesIndex.html.

Если вы хотите узнать больше об этом открытии, мы предлагаем вам обратиться к следующим источникам: Davies I.W., Reider P.J., *Chemistry and Industry (London),* 1996, 412–415; ссылка на работу ученых из Пармы: Casiraghi G., Casnati G., Puglia G., Terenghi G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 1862–1865. Эти журналы наверняка есть в вашей факультетской или университетской библиотеке.

Благодарности за иллюстрации

Издательство Oxford University Press благодарит за предоставление разрешения воспроизвести следующие рисунки.

Том 1

с. 12	Скунс (Tom Ulrich/Oxford Scientific Films)
с. 35	Мона Лиза (Bridgenam Art Library). Карикатура (Jeremy Dennis)
с. 43	Геодезический купол (Martin Jones/Arcaid)
с. 82	Сканирующее устройство мозга (Science Photo Library)
с. 521	Этюд ноги (бумага, пастель) (Evelyn de Morgan (1855–1919). The De Morgan Foundation, London, UK/Bridgenam Art Library))
с. 521	Нефертити, царица Египта. Жертвоприношение. Стенная роспись, XIV век до н. э. Долина Царей, Фивы, Египет (Giraudon/Bridgenam Art Library).

Том 2

с. 7	Конформация и конфигурация (David Beeby)

Том 3

с. 644	Растение *Atropa Belladonna* (Garden Matter).

Содержание

35. Перициклические реакции 1. Циклоприсоединение 5

Новый тип реакций 5
Общее описание реакции Дильса–Альдера 7
Описание циклоприсоединения в терминах граничных орбиталей 17
Более подробное рассмотрение реакции Дильса–Альдера 19
Региоселективность реакций Дильса–Альдера 23
Правила Вудворда–Хоффмана для описания реакции Дильса–Альдера 27
Фиксирование реакционноспособных интермедиатов в реакциях Дильса–Альдера 28
Другие реакции термического циклоприсоединения 30
Фотохимическое [2+2]-циклоприсоединение 34
Термическое [2+2]-циклоприсоединение 36
Получение пятичленных циклов – 1,3-диполярное циклоприсоединение 40
Две очень важные синтетические реакции: циклоприсоединение к алкенам тетраоксида осмия и озона. 47
Выводы: реакции циклоприсоединения 51
Задачи 51

36. Перициклические реакции 2. Сигматропные перегруппировки и электроциклические реакции 54

Сигматропные перегруппировки 54
Орбитальное описание [3,3]-сигматропных перегруппировок 58
Направление реакции [3,3]-сигматропной перегруппировки 59
[2,3]-Сигматропные перегруппировки 64
[1,5]-Сигматропные сдвиги атомов водорода 67
Электроциклические реакции 71
Задачи 84

37. Перегруппировки 87

Соседние группировки могут ускорять реакции замещения 87
Перегруппировки происходят, когда участвующая группа оказывается связана с другим атомом 95
Расширение цикла означает перегруппировку 104
Карбокатионные перегруппировки: благо или бедствие? 106
Пинаколиновая перегруппировка 106
Диенон-фенольная перегруппировка. 112
Бензиловая перегруппировка 113
Перегруппировка Фаворского 113
Миграция кислорода: реакция Байера–Виллигера 116
Перегруппировка Бекмана 123
Задачи 126

38. Фрагментация 129

Поляризация связи C–C облегчает фрагментацию 129
Фрагментация контролируется стереохимией 133
Второй синтез лонгифолена 139
Синтез нуткатона 140
Переосмысленные примеры: перегруппировки и фрагментация 143
Задачи 147

39. Радикальные реакции 149

Радикалы содержат неспаренные электроны 149
Большинство радикалов крайне реакционноспособно. 155
Изучение структуры радикалов: электронный парамагнитный резонанс 156
Радикалы имеют однократно занятые молекулярные орбитали 157
Стабильность радикалов 158
Как реагируют радикалы? 161
Титан способствует пинаконовому сдваиванию и дезоксигенирует продукт: реакция Мак-Марри 164
Радикальные цепные реакции 167
Селективность цепных радикальных реакций 169
Селективное радикальное бромирование: аллильное замещение H на Br 174
Контроль радикальной цепи 177
Реакционная способность радикалов полярных реагентов совершенно различна 184
Альтернативный способ получения алкильных радикалов: ртутный метод 186
Внутримолекулярные радикальные реакции более эффективны, чем межмолекулярные 187
Задачи 189

40. Синтез и реакции карбенов 192

Диазометан превращает карбоновые кислоты в их метиловые эфиры 192
Фотолиз диазометана приводит к карбену 194
Как образуются карбены? 195
Карбены можно разделить на два типа 200
Как реагируют карбены? 204
Метатезис алкенов (олефинов) 219

Заключение 221
Задачи 221

41. Установление механизмов реакций 224
Существуют механизмы и механизмы 224
Установление механизмов реакций – реакция Канниццаро 226
Убедитесь в том, что структура продукта определена правильно 231
Систематическое изменение структуры 236
Соотношение Гаммета 238
Другие кинетические доказательства 250
Кислотный и основной катализ 253
Обнаружение интермедиатов 262
Стереохимия и механизм 267
Обобщение методов исследования механизмов 271
Задачи 273

42. Насыщенные гетероциклы и стереоэлектронные эффекты 276
Введение 276
Реакции гетероциклов 278
Конформации насыщенных гетероциклов: аномерный эффект 285
Получение гетероциклов: реакции замыкания циклов 294
Задачи 307

43. Ароматические гетероциклы. 1. Строение и реакции 309
Введение 309
При замене части бензольного кольца на атомы азота ароматичность сохраняется 310
Пиродин – очень неактивный ароматический имин 312
Шестичленные ароматические гетероциклы могут содержать в кольце атом кислорода 321
Пятичленные гетероциклы – хорошие нуклеофилы 321
Фуран и тиофен – кислород- и серосодержащие аналоги пиррола 324
Некоторые другие реакции пятичленных гетероциклов 328
Пятичленные гетероциклы с двумя и более атомами азота 331
Бензоконденсированные гетероциклы 337
Добавление атомов азота в шестичленный цикл 341
Присоединение цикла к пиридину – хинолины и изохинолины 343
Гетероциклы могут содержать много атомов азота, но только один атом серы или кислорода в одном кольце 346
Существуют тысячи других гетероциклов 348
Какие гетероциклические структуры вы должны знать? 351
Задачи 353

44. Ароматические гетероциклы. 2. Синтез 355
Термодинамика на нашей стороне 356
Сначала разбиение по связи углерод-гетероатом 357
Синтез пирролов, тиофенов и фуранов из 1,4-дикарбонильных соединений 359
Получение пиридинов: синтез пиридинов по Ганчу 363
Синтез пиразолов и пиридазинов из гидразина и дикарбонильных соединений 368
Синтез пиримидинов из 1,3-дикарбонильных соединений и амидинов 372
При использовании несимметричных нуклеофилов возникает проблема селективности 373
Синтез изоксазолов из гидроксиламина или по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 374
Тетразолы также получают 1,3-диполярным циклоприсоединением 376
Синтез индолов по Фишеру 378
Хинолины и изохинолины 384
Чем больше в кольце гетероатомов, тем больше вариантов синтеза 389
Заключение: три главных подхода к синтезу ароматических гетероциклов 390
Задачи 394

45. Асимметрический синтез 396
Природа асимметрична – природа в зеркале 396
Для разделения энантиомеров можно применять расщепление 399
Хиральный пул – готовые природные хиральные центры 400
Асимметрический синтез 403
Хиральные реагенты и хиральные катализаторы 413
Задачи 427

46. Органическая химия элементов главных групп. 1. Сера 430
Сера – противоречивый элемент 430
Анионы, стабилизированные серой 435
Сульфониевые соли 443
Сульфониевые илиды 445
Катионы, стабилизированные серой 448
Тиокарбонильные соединения 452
Сульфоксиды 453
Другие реакции окисления с серой и селеном 460

Заключение: химия серы в луке и чесноке 462
Задачи 464

47. Органическая химия элементов главных групп. 2. Бор, кремний и олово 467
Химики-органики интенсивно используют периодическую таблицу 467
Бор 468
Сравнение кремния и углерода 479
Оловоорганические соединения 502
Задачи 507

48. Металлоорганическая химия 510
Переходные металлы расширяют диапазон органических реакций 510
Комплексы переходных металлов демонстрируют необычный тип связывания 515
Алкены, координированные атомом палладия(II), атакуются нуклеофилами 542
Катализ палладием в полном синтезе природного алкалоида 545
Другие переходные металлы: кобальт 546
Задачи 549

49. Химия живого 552
Первичный метаболизм 552
Жизнь начинается с нуклеиновых кислот 554
Белки состоят из аминокислот 562
Сахара – просто источники энергии? 571
Гликозиды находятся в природе повсеместно 581
Производные сахаров 583
Большинство моносахаридов входит в состав более сложных углеводов 587
Липиды 590
Бактерии и человек имееют несколько различающуюся химию 595
Задачи 597

50. Механизмы биологических реакций 600
Природные аналоги $NaBH_4$ являются нуклеотидами: НАДН или НАДФН 600
Восстановительное аминирование в природе 604
Природные енолы – енамины лизина и кофермент А 609
Тиаминдифосфат – природный эквивалент ацил-аниона (d^1-синтона) 614
Перегруппировки в биосинтезе валина и изолейцина 619
Диоксид углерода переносится биотином 621
Биосинтез ароматических аминокислот через шикимовую кислоту 623
Гемоглобин переносит кислород в виде комплекса железа(II) 631
Задачи 637

51. Природные соединения 640
Введение 640
Природные соединения образуются как продукты вторичного метаболизма 641
Алкалоиды – основные продукты метаболизма аминокислот 642
Жирные кислоты и другие поликетиды образуются из ацетил-CoA 655
Существует огромное разнообразие ароматических поликетидов 665
Терпены – летучие компоненты растительных смол и эфирных масел 670
Стероиды – метаболиты, образующиеся из терпенов 676
Биомиметические синтезы – учимся у Природы 682
Задачи 684

52. Полимеризация 688
Мономеры, димеры и олигомеры 688
Полимеризация в результате замещения у карбонильной группы 691
Полимеризация в результате электрофильного ароматического замещения 694
Полимеризация в результате S_N2-реакции 695
Полимеризация в результате нуклеофильной атаки на изоцианаты 698
Полимеризация алкенов 699
Сополимеризация 707
Сшивание полимеров 708
Реакции полимеров 712
Биоразлагаемые полимеры и пластмассы 716
Химические реагенты можно связывать с полимерами 718
Задачи 725

53. Органическая химия сегодня 727
Современная наука основана на междисциплинарном взаимодействии 727
Синтез криксивана 730
Будущее органической химии 735
Благодарности за иллюстрации 739