

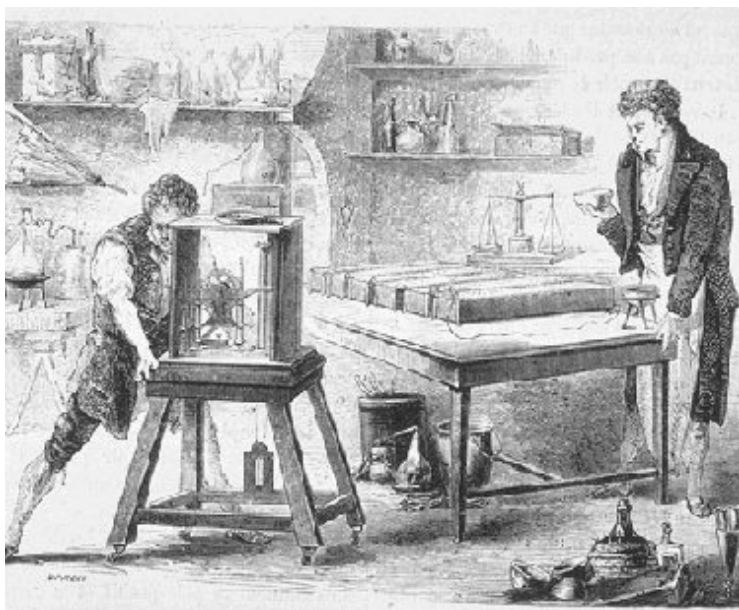
Рациональное планирование сложного органического синтеза

О. С. Чижов, А. О. Чижов

ОТ СЛУЧАЙНЫХ УДАЧ К СОЗНАТЕЛЬНОМУ ПЛАНИРОВАНИЮ

О том, что синтез должен всегда проводиться по плану и пределы возможностей его осуществления определяются лишь реальным планированием, писал еще в 1956 г. Нобелевский лауреат Р. Вудворд, подчеркивая роль сознательного планирования в этой области органической химии.

История развития органической химии подтверждает закономерность такого подхода, хотя первый синтез природного соединения — мочевины (1828) — был осуществлен Ф. Велером задолго до того, как была создана структурная теория органической химии и тем самым заложена твердая основа для реального планирования органических синтезов. Однако синтез этого



ucm.es

соединения, да еще синтез уксусной кислоты, выполненный А. Кольбе (1845), почти исчерпывают список успехов получения синтетических веществ в первой половине прошлого века: это были счастливые случайности, вероятно, таких и не должно было быть больше двух-трех на полустолетие.

Зато после создания А. М. Бутлеровым структурной теории, дополненной Я. Вант-Гоффом и Ж. Ле Белем, успехи неизмеримо возросли: назовем в качестве примеров синтеза ализарина К. Гребе и Р. Либерманом (1869), индиго А. Байером (1883), кофеина Э. Фишером (1883), тропина Р. Вильштеттером (1902) и никотина А. Пикте (1904).

Блестящим завершением этого периода в развитии органического синтеза и в то же время переходом к новому периоду послужили исследования Фишера по синтезу Сахаров, пептидов, пуринов и дубильных веществ, отмеченные в 1902 г. одной из первых Нобелевских премий по химии.



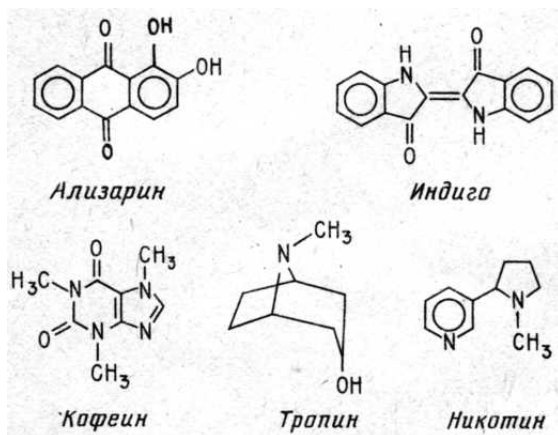
Наиболее интересный период в развитии синтеза природных соединений и органического синтеза в целом связан с введением в органическую химию биогенетических представлений. Исходя из них, например, Р. Робинсон (1917) осуществил изящный одностадийный синтез тропина из янтарного альдегида, метиламина и ацетондикарбоновой кислоты, надолго ставший образцом для подражаний.

Здесь нам трудно удержаться от небольшого комментария. Немаловажным свойством целенаправленного синтеза является его эстетическая привлекательность, отчетливо воспринимаемая специалистами в этой области. Выражение «изящный синтез» — не только комплимент, но и адекватное описание существенного свойства этого своеобразного искусства. Это замечание потребовалось нам, чтобы оттенить одну не очень ясную и потому трудно передаваемую словами тенденцию. В XIX в. реакции получения органических веществ даже отдаленно не напоминали то, что может происходить в живом организме. Сплавление со щелочью или металлическим натрием, кипячение с



Г.Э. Фишер (tonnel.ru)

концентрированными кислотами подсознательно рассматривались не только как рациональный способ вызвать желаемое превращение, но и как эстетически привлекательная демонстрация человеческой мощи и способности одержать верх над слабосильной и ограниченной в своих возможностях живой природой. Введение биогенетических представлений в органическую химию не только дало в руки исследователей



тонкий инструмент изучения природных соединений, но и повлияло на эстетические представления химиков, возродив у них сочувственный интерес к живой природе.

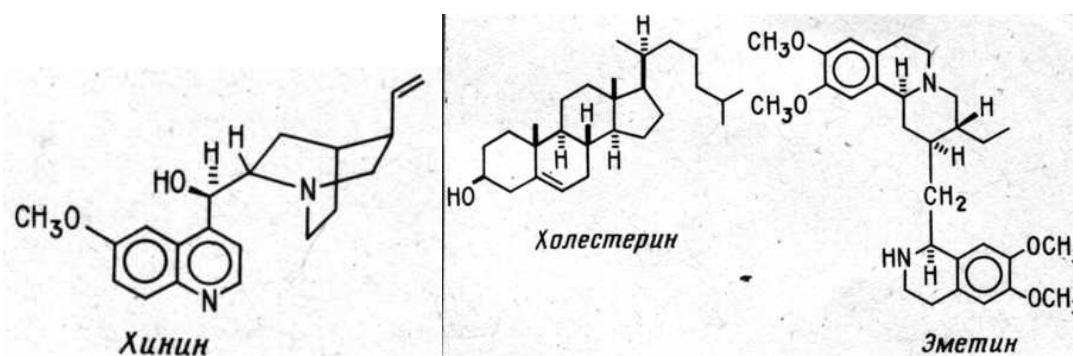
Новый подъем в органическом синтезе, начавшийся с середины 40-х годов XX в., был подготовлен в первую очередь успехами теоретической органической химии в учении о механизмах реакций, открытием нестабильных интермедиатов (карбокатионов, карбанионов, радикалов, карбенов, аринов), созданием



n-t.ru

конформационного анализа, становлением квантовой химии. Эти достижения позволили вести планирование синтезов самых сложных молекул на более высоком уровне с более тонким пониманием структурных и стерических взаимодействий отдельных частей сложной молекулы.

Выдающиеся успехи синтетической органической химии этого времени связаны с именами таких замечательных ученых, как Р. Вудворд, Ж. Сторк, Э. Венкерт, Г. Бюхи, А. Эшенмозер, Р. Рэйфел, Н. А. Преображенский... Блестящие синтезы хинина (1944), холестерина (1951), эметина (1950) красноречиво свидетельствуют о том высоком уровне, которого достигло искусство получения синтетических органических веществ в 40—60-е годы.



Еще более важным явилось то обстоятельство, что тогда же, если уместно так выразиться, это искусство стало массовым. Неизмеримо выросло число публикации по полному синтезу природных соединений, число лабораторий и отдельных исследователей, пытавшихся осуществить подобные реакции. Огромный опыт, накопленный при решении различных синтетических задач, планировании синтезов и выборе методов для осуществления этих планов, нуждался в систематизации и обобщении. Эта потребность нашла выход в разработке концепции

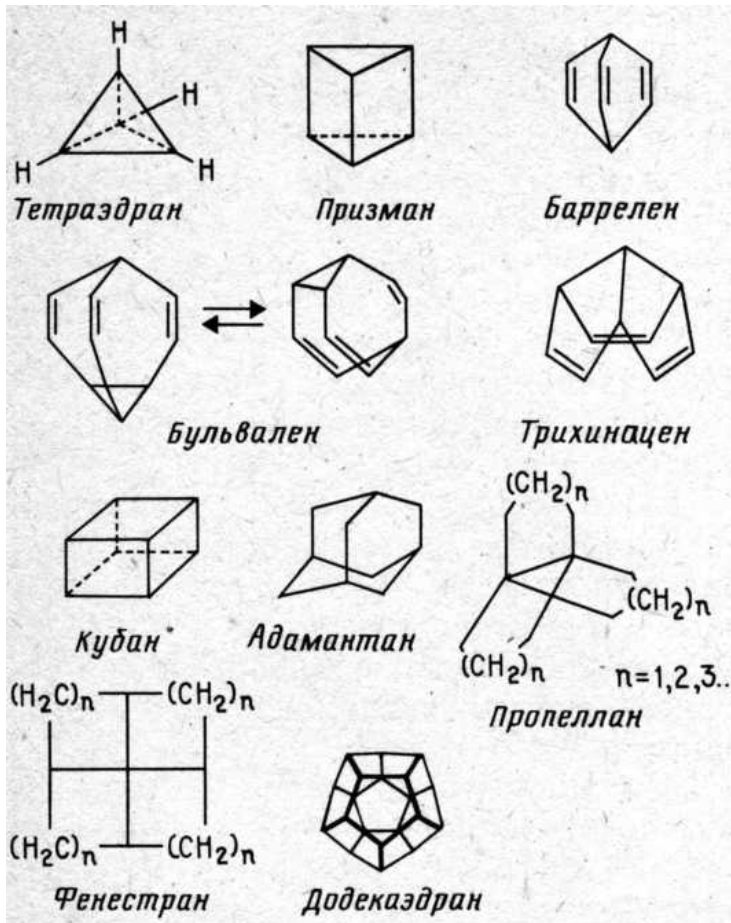


ретросинтетического анализа и синтонного подхода к планированию многостадийных сложных синтезов в работах Ю. Кори и его школы; их идеи были затем подхвачены и развиты далее С. Тернером, С. Уорреном и др. Рассмотрению того, что было сделано в этом направлении от его зарождения в конце 60-х годов до настоящего времени, и посвящена наша статья.

СТРАТЕГИЯ СИНТЕЗА

Цели органического синтеза. Наиболее очевидной целью органического синтеза является получение конечного продукта. Этот конечный продукт может иметь какое-либо практическое применение (в качестве лекарственных веществ, пестицидов, красителей, пластификаторов, ингибиторов коррозии, консервантов, ароматических добавок и т. д.) или служить исходным материалом для дальнейших исследований (физических, химических или биологических).

Интересным примером применения органического синтеза может служить получение таких странных и причудливых молекул, отличающихся высокой степенью симметрии, стерической напряженностью или необычной топологией, как тетраэдран, призма, баррелен, бульвален, трихинацен, кубан, адамантан, пропелланы, фенестраны, додекаэдран.



Синтез такого рода молекул, требующий большого искусства, привел к ряду открытий в теоретической органической химии, в частности явления валентной таутомерии (на примере бульвалена). Главным требованием к синтезам, цель которых — получение конечного продукта, является их эффективность, т. е. получение максимальных выходов с минимальными затратами времени и труда, а если речь идет о промышленном получении практически важного вещества — экономичность.



Другой целью органического синтеза может служить доказательство правильности структуры и конфигурации природных или искусственно полученных веществ, что особенно важно в тех случаях, когда применение спектроскопических методов не дает однозначного ответа. Для синтезов такого рода главное — это надежность результата, хотя бы и достигаемая ценой больших затрат времени на осуществление многостадийного процесса/Примером может служить выполненная недавно работа по получению в 16 стадий так называемого (+) - каштаноспермина (алкалоида из плодов каштана) из D-глюкозы, предпринятая для доказательства его абсолютной конфигурации.

Наконец, достаточно часто синтез предпринимается, чтобы показать эффективность новых методов получения тех или иных соединений. Такие работы, кажущиеся на первый взгляд чисто академическими упражнениями, иногда приводят к созданию принципиально новых путей в химической технологии.



newchemistry.ru

Идеальный синтез. В предыдущем разделе, где шла речь о различных целях органического синтеза, уже отмечалось, что в зависимости от того, какую цель преследует экспериментатор, требования, которым должен удовлетворять органический синтез, могут изменяться. Тем не менее попытаемся сформулировать понятие идеального синтеза, т. е. такого синтеза, который был бы наилучшим при всех условиях, а затем посмотрим, как такие идеальные требования трансформируются в зависимости от реальных обстоятельств.

Синтез — это превращение исходного (или исходных) соединения в конечный продукт, выражаемое реакцией $A \rightarrow B$ (или $A+B \rightarrow C$ и т. д.):

Во-первых, наиболее очевидное требование к идеальному синтезу — коли-



чественный выход продукта. Во-вторых, также очевидное требование состоит в том, чтобы превращение происходило практически в одну стадию, т. е. чтобы этот процесс, или был действительно одностадийным или, если превращение достигается в результате нескольких последовательных реакций, не требовал выделения промежуточных продуктов. В-третьих, исходное соединение должно быть легко доступным в любых необходимых количествах как в настоящее время, так и в обозримом будущем (следует помнить, что не все природные ресурсы восполнимы, а идеальный процесс должен всегда оставаться таковым, на то он и идеальный). В-четвертых, превращение должно протекать в легко достижимых условиях, например в водной среде при комнатной температуре, и не требовать особых предосторожностей, в частности защиты от дневного света, влаги, кислорода или углекислого газа и т. п. В-пятых, выделение продукта синтеза из реакционной смеси должно быть простым и легким, например, продукт может кристаллизоваться из реакционной смеси по мере образования в чистом виде и по окончании процесса отделяться фильтрованием.

В случае если речь идет о промышленном процессе, к перечисленному выше нужно добавить следующие требования:

- 1) экономичность (т. е. максимальную прибыль при минимальных затратах);
- 2) осуществимость в технически необходимых масштабах (здесь следует обратить особое внимание на такие вопросы, как возможность эффективного перемешивания больших объемов и исключения локальных отклонений от оптимальных условий);
- 3) сохранение экологической чистоты; 4) безопасность.



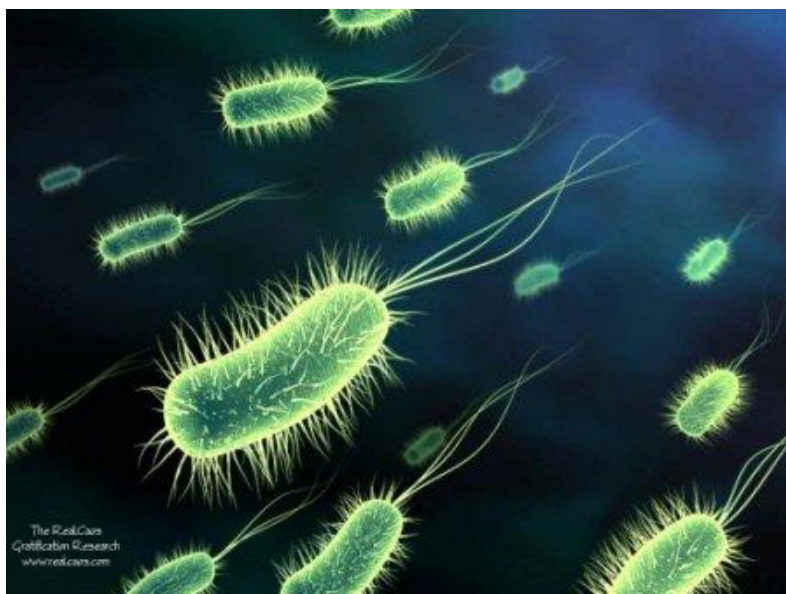
ucm.es



Четыре последние требования часто приходят в противоречие с предшествующими. Ясно, что опытный руководитель предприятия предпочтет надежно воспроизводимый и легко контролируемый в больших масштабах, безопасный и экологически чистый процесс с большим числом стадий, но низкими количественными показателями более короткому и эффективному в лабораторных условиях процессу, однако связанному, например, с риском для жизни и здоровья персонала и угрозой загрязнения окружающей среды.

Здесь следует заметить, что приведенная выше характеристика идеального синтеза не может считаться исчерпывающей и окончательной. Развитие органической химии и химической промышленности внесет сюда свои коррективы, но в то же время необходимо подчеркнуть важность этого понятия. Хорошо известно, какой мощный стимул в любой человеческой деятельности — создание идеального образа, или конечной цели, может быть, и не достижимой в данный момент, но к которой надо неуклонно стремиться. Тем, кто посвятил себя органической химии, образ идеального синтеза может служить эталоном совершенству в профессиональной деятельности, хотя нельзя не признать, что в большинстве случаев самые блестящие современные синтезы весьма далеки от идеала.

Если же говорить о реальных процессах, лучше всего удовлетворяющих перечисленным выше идеальным требованиям, то в первую очередь следует вспомнить о синтетической деятельности живых клеток, которые в мягких условиях с необычайной эффективностью осуществляют синтезы разнообразных органических веществ — от самых простых до наисложнейших. Нам при всех наших успехах пока



biojobblog.com

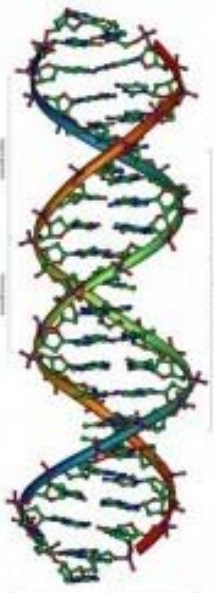
трудно конкурировать с живой природой, хотя у нее есть свои проблемы, и не в последнюю очередь те, которые ставит перед ней активная, но, увы, не всегда продуманная деятельность человека.

Впрочем, конкурировать с живой клеткой вовсе не обязательно. Ведь можно использовать синтетические способности живых организмов.



Эта необычайно плодотворная идея легла в основу новой и быстро развивающейся отрасли промышленности — биотехнологии.

Основные типы синтезов. С точки зрения планирования схемы синтеза условно можно разделить на очевидные, стандартные и сложные.



3dnews.ru

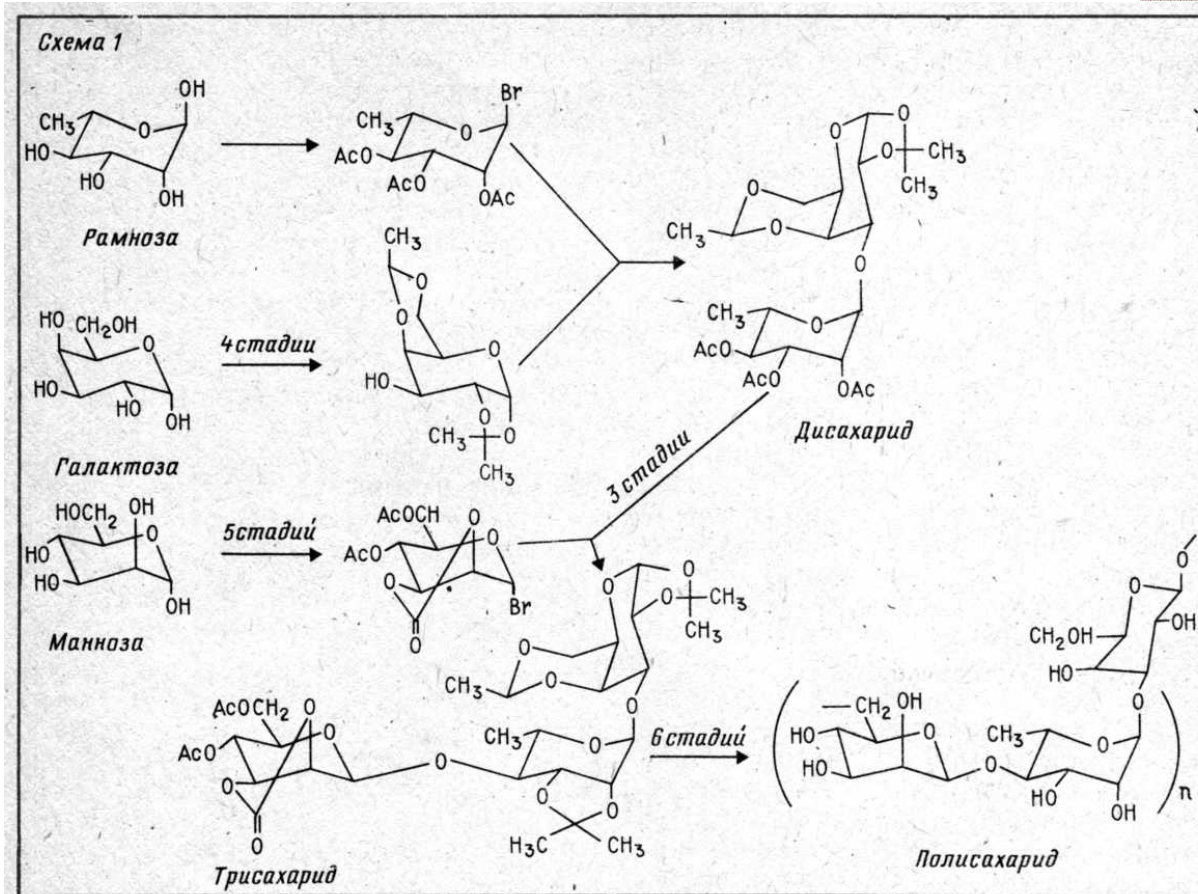
К очевидным синтезам относятся, например, реакции получения биополимеров и их фрагментов — полипептидов, полинуклеотидов и полисахаридов, веществ, которые состоят из однотипных единиц, связанных между собой однотипными связями.

Как показывает само название, выбор исходных соединений и запись пути синтеза на бумаге здесь не вызывает особых затруднений, хотя осуществление очевидного плана на практике может потребовать от экспериментатора и огромного труда, и большого искусства. Достаточно очевидно, что исходными соединениями будут служить в данном случае мономеры — аминокислоты, нуклеотиды или моносахариды, — соответствующим образом защищенные, чтобы предотвратить нежелательные процессы, и активированные, чтобы инициировать образование

межмономерных связей. Главная трудность планирования этой категории синтезов как раз и состоит в выборе защитных и активирующих групп, что требует и личного опыта, и глубокого знания соответствующей литературы, и интуиции.

Примером может служить выполненный в лаборатории Н. К. Кочеткова синтез О-специфического полисахарида одного из видов бактерии Сальмонелла, состоящего из остатков β -D-маннопиранозы, α -L-рамнопиранозы и β -D-галактопиранозы. Такой полисахарид можно получить из D-маннозы, L-рамнозы и D-галактозы. Не столь очевидно (особенно для неспециалистов в весьма своеобразной области химии углеводов), как направить образование гликозидных связей в положение 3 остатка галактозы, положение 4 остатка рамнозы и положение 6 остатка маннозы и как придать им необходимую конфигурацию (схема 1).

Три указанных моносахарида известными из литературы способами были превращены в соответствующие промежуточные соединения. Взаимодействие производного рамнозы, в котором все гидроксильные группы превращены в ацетоксильные во избежание самоконденсации, а гликозидный центр активирован превращением в бромид, с производным галактозы, имеющим всего одну свободную гидроксильную группу, и притом именно в нужном положении 3, дает дисахарид.

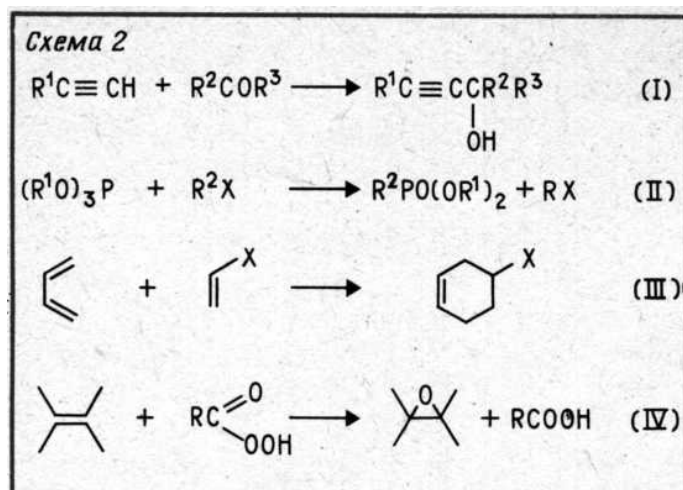


Последний превратили в производное, которое опять-таки имеет всего одну свободную гидроксильную группу в необходимом месте рамнозного остатка. Реакция этого дисахарида с производным маннозы ведет к трисахаридному производному. Это последнее соединение аналогичными приемами с заменой одних защитных и (или) активирующих групп другими было в конце концов превращено в О-антигенный полисахарид. Повторяем: очевидный синтез вовсе не означает простой; он является очевидным только с точки зрения выбора исходных соединений.

Следующая большая группа — так называемые стандартные синтезы. За полтора века было найдено и описано множество общих методов получения различных групп и классов органических соединений: алифатических, ароматических, алициклических, гетероциклических. Поэтому в тех случаях когда целевое соединение можно отнести к одному из > хорошо известных классов органических веществ, всегда есть надежда, что в литературе найдутся и сведения об общих путях синтеза такого рода структур.

Например (схема 2), общим методом синтеза ацетиленовых спиртов служит реакция Фаворского (I), эфиров фосфоновых кислот — перегруппировка Арбузова (II), замещенных циклогексенов — реакция диенового синтеза Дильса-Альдера (III), эпоксидов — реакция Прилежаева (IV) и т. д.

Планирование такого рода синтезов требует не столько творческого подхода,



сколько хорошего знания литературы и умения ею пользоваться. Неоценимые услуги в таких случаях могут оказать синтетику такие справочные руководства, как «Органические реакции», «Гетероциклические соединения», «Современная органическая химия». И в этом случае нужно подчеркнуть, что стандартный вовсе не значит простой в осуществлении. Любой химик знает по своему горькому опыту, как иной раз самые общие, надежные и проверенные на многих примерах методы вдруг отказывают, казалось бы, в тривиальном случае. И недаром описание любого синтетического метода обязательно включает раздел, касающийся области его применения.

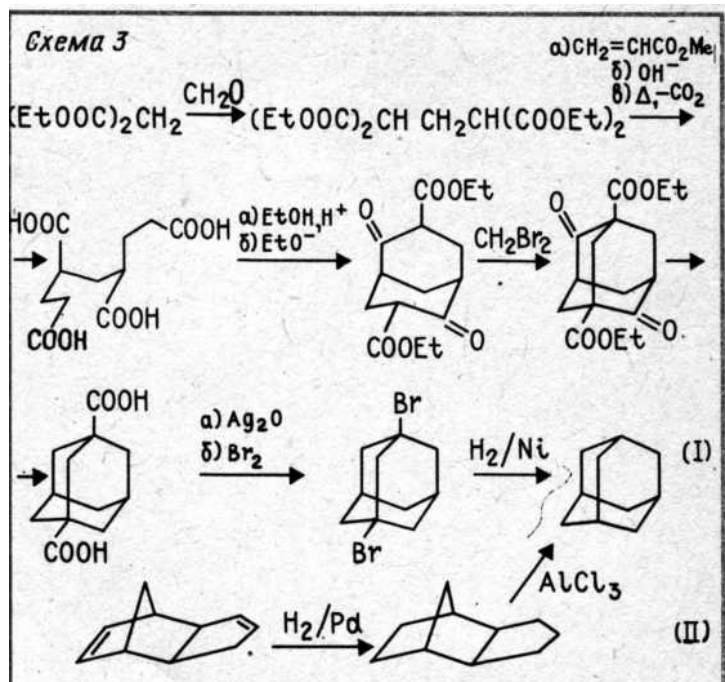
Наконец, третью группу синтезов, где исходные соединения не очевидны, а отнесение к известному классу затруднительно, составляют сложные синтезы, рациональное планирование которых мы и будем рассматривать в дальнейшем. Оговоримся сразу, что отнесение синтеза к этой категории зависит от того, где в данный момент пролегают границы наших познаний. Ясно, что по мере того как эти границы раздвигаются, синтезы, казавшиеся сложными, становятся стандартными.

Из совокупности уже осуществленных сложных синтезов можно выделить два крайних случая — синтезы рациональные и иррациональные. К первой подгруппе относятся синтезы, в которых структура целевого соединения строится последовательно путем стандартных операций наращивания скелета, введения, превращения и удаления функциональных групп.

Такие синтезы часто используют для доказательства структуры. Напротив, в иррациональных синтезах используются превращения, результат которых трудно предсказать, исходя из обычных соображений, и потому он кажется неожиданным.



Часто иррациональные синтезы являются результатом случайных наблюдений, но есть примеры, когда иррациональные превращения были сознательно сконструированы благодаря фантазии и парадоксальному стилю мышления их открывателей. Обычно иррациональные синтезы короче и эффективнее рациональных и, будучи осуществлены, быстро переходят в разряд стандартных. Синтезы адамантана (схема 3) хорошо иллюстрируют эти положения.



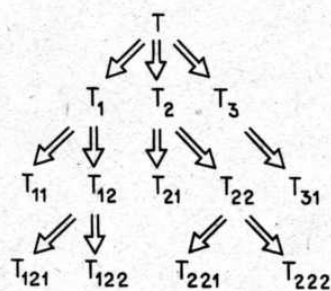
В первом синтезе, опубликованном в 1941 г. В. Прелогом, использована достаточно длинная цепь стандартных превращений (I). В 1957 г. П. фон Шляйер получил адамантан из доступного димера циклопентадиена в две стадии (II), и теперь этот синтез стал стандартным методом получения адамантана.

Общие принципы планирования. Составление плана сложного синтеза начинается с анализа структуры молекулы соединения, которое должно быть синтезировано, т. е. так называемой целевой молекулы. Рассматриваются все мыслимые пути получения этой молекулы в одну стадию. Вещества, из которых могут быть получены целевая (Т) и промежуточные целевые молекулы (Т₁, Т₂, Т₃ и т. д.), в свою очередь анализируются таким же способом. Этот процесс, идущий в направлении, противоположном обычным реакциям (отсюда и название «ретросинтетический анализ»), приводит к созданию «древа» синтетических путей, изображаемого для большей наглядности корнем вверх (схема 4), и продолжается до тех пор, пока в структурах очередного ряда промежуточных целей опытный глаз исследователя не увидит уже известных, достаточно легко доступных соединений. Для того чтобы избежать путаницы, предложено называть мысленные ретросинтетические операции превращениями и обозначать двойной стрелкой, а за синтетическими сохранить привычный термин «реакция» и обозначать их простыми стрелками. Далее мы по возможности будем придерживаться этих рекомендаций.



aplysia.miami.edu

Схема 4



Рассмотрим теперь, во-первых, каким образом найти оптимальные предшественники данной целевой молекулы и, во-вторых, какие пути синтеза из многих возможных следует предпочесть.

Все синтетические операции можно разделить на два основных типа: 1) введение, превращение и удаление функциональных групп; 2) наращивание,

упрощение или перегруппировки углеродного скелета путем образования и расщепления углерод-углеродных связей.

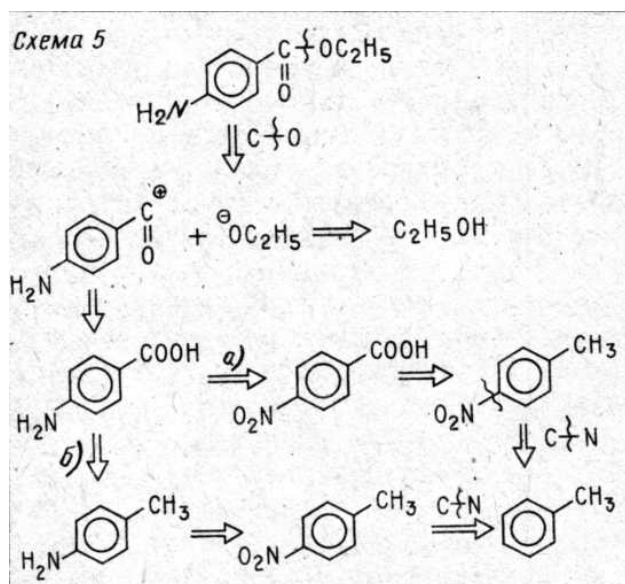
Лишь немногие реакции второго типа можно осуществить без участия функциональных групп. Поэтому первым делом следует найти в целевой молекуле все функциональные группы. Затем следует рассмотреть, что даст разрыв имеющихся в молекуле связей. Это превращение, называемое разъединением (disconnection) связей, является основным приемом ретросинтетического анализа. Ясно, что, разъединяя связь, следует отдавать себе отчет, как снова ее соединить. Поэтому нужно начинать с таких ретросинтетических превращений, которым в синтетическом плане соответствуют надежные и хорошо известные реакции.

Однако же оговоримся сразу, что если разъединение связи и не имеет простого синтетического эквивалента, но дает перспективную промежуточную цель, такой путь не обязательно отбрасывать, а лучше постараться поискать новую реакцию. Легко предвидеть, что этот совет будет встречен весьма скептически многими нашими



читателями. И напрасно: накопившиеся к настоящему времени сведения о механизмах органических реакций и основанные на этом новые схемы их классификации сильно облегчают поиск новых синтетических путей. Во многих случаях осуществление сложных синтезов стало возможным именно благодаря тому, что их авторы не отступили перед необходимостью поиска новых реакций. Их успех может служить хорошим уроком для скептиков. Ниже мы еще вернемся к этому вопросу.

Фрагменты, образующиеся при разьединении связей, называют синтонами. Синтоны, естественно, будут иметь свободные валентности, и потому их можно представить как катионы, анионы или радикалы, которые действительно могут участвовать (но могут и не участвовать) в соответствующих реакциях. Реальные соединения, используемые для связывания синтонов между собой, называются реагентами.

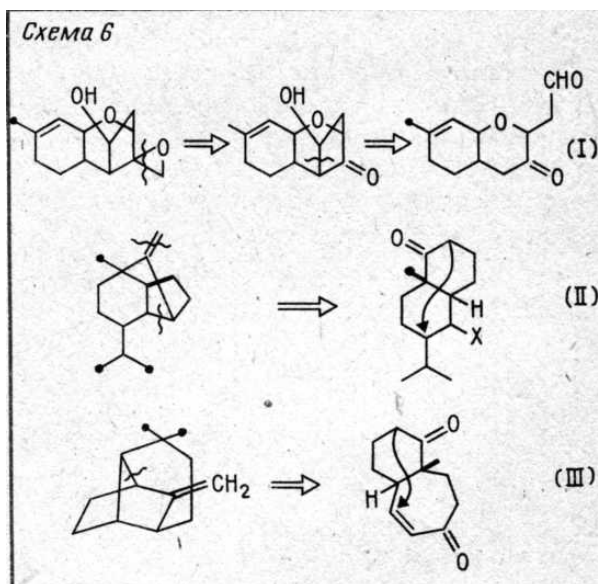


Например (схема 5), в случае синтеза анестетика — бензокаина разьединение связи между углеродом и кислородом в карбэтоксигруппе (обычно соответствующее реакции этерификации) дает нам в качестве синтонов п-аминобензил-катион и этоксид-анион. Нетрудно догадаться, что соответствующими им реагентами — предшественниками бензокаина будут п-аминобензойная кислота и этанол. Поскольку нет прямых способов введения в

ароматическое кольцо амино- и карбоксильных групп, приходится прибегнуть к превращению функциональных групп. Предшественником п-аминобензойной кислоты оказывается п-нитробензойная кислота: восстановление ароматических нитросо-единений в соответствующие амины описано еще в работах Н. Н. Зинина. Однако п-нитробензойная кислота не может быть получена прямым нитрованием бензойной кислоты: карбоксильная группа является мета-ориентантом. Поэтому приходится снова прибегнуть к превращению функциональных групп. Хорошо известно, что карбоксильная группа может быть получена окислением метильной; таким образом, это превращение дает м-нитротолуол, разьединение азот-углеродной связи в котором ведет к доступному толуолу в качестве главного исходного вещества для синтеза бензокаина.



Отметим, что в отличие от указанного (а) альтернативный порядок превращения (б) плох (см; схему 5), так как предполагает окисление *p*-толуидина в *p*-аминобензойную кислоту — явно ненадежный процесс, поскольку хорошо известно, что электроно-донорная аминогруппа уменьшает стабильность ароматического кольца к окислителям и надеяться на хороший выход здесь вряд ли придется.



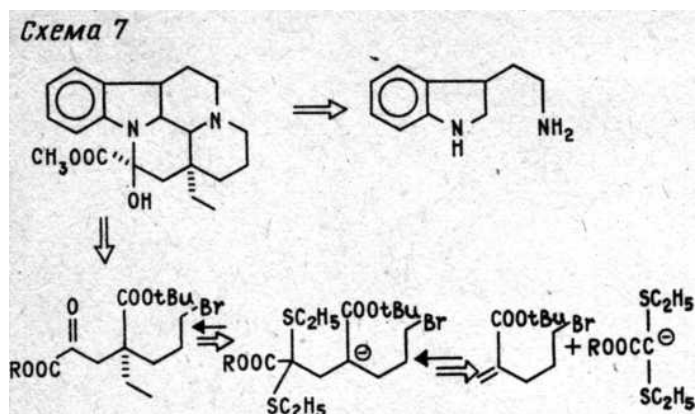
Рассмотрим несколько более сложных примеров разъединения связей при составлении плана синтеза (схема 6). В триходермине (метаболите патогенных дрожжей из рода триходерма, поражающих кожу и слизистые оболочки) эпоксидное кольцо нетрудно получить из соответствующего кетона (например, реакцией с илидом $\text{CH}_2^+\text{S}(\text{CH}_3)_2$), который представляет собой продукт внутримолекулярной альдольной

конденсации. Разъединение соответствующей связи дает бициклический кетоальдегид в качестве ключевой промежуточной цели синтеза (I). В растительных сесквитерпенах сативене (II) и лонгифолене (III) разъединение логично начать с семициклических двойных связей, что ведет к соответствующим кетонам. В синтетическом плане это превращение соответствует реакции Виттига.

Дальнейшее разъединение по наиболее замещенным связям (синтетическими эквивалентами этих трансформаций являются реакция внутримолекулярного алкилирования и внутримолекулярная конденсация Михаэля соответственно) ведет к бициклическим кетонам, получение которых стандартными методами синтеза циклических систем не представляет больших затруднений.

Из приведенных примеров следует, что наиболее перспективные промежуточные цели дает разъединение кратных связей, сочленений колец, связей с гетероатомами и связей, соседних с функциональными группами.

Иногда разъединение связей дает синтоны с «противоестественной» поляр-

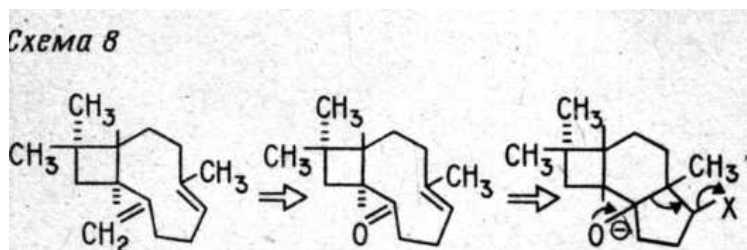




ностью. Примером может служить ретросинтетический анализ, индольного алкалоида — винкамина (схема 7).

Один из синтонов очевиден — его эквивалентом является триптамин. Эквивалент другого синтона можно было бы получить, комбинируя реакцию Михаэля с этилированием промежуточно образующегося карбаниона, но для этого надо было бы генерировать сильно дестабилизированный и потому «противоестественный» карбанион $ROOCC^{\ominus}O$. Замена карбаниона эквивалентным ему стабильным и легко доступным $ROOCC^{\ominus}S(C_2H_5)_2$ решает проблему.

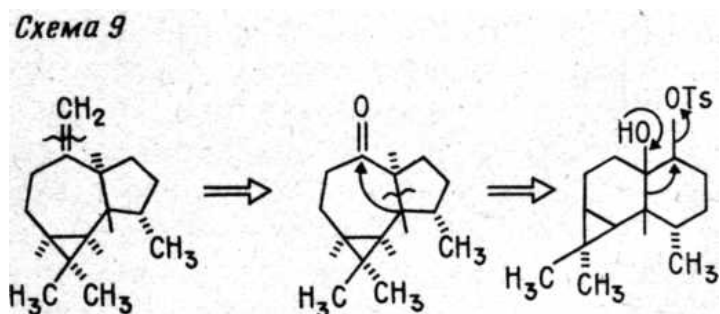
Иногда оказывается полезным в ходе ретросинтетического анализа использовать так называемое пересвязывание (reconnection), т. е. мысленное образование новых связей, отсутствующих в целевой молекуле. Синтетическим эквивалентом этой трансформации является разрыв углеродной связи. Примером может служить ретросинтетический анализ кариофиллена (схема 8).



Разъединение по метиленовой группе дает промежуточный кетон, который может быть получен из гидринденового производного путем реакции фрагментации. Такая

процедура бывает особенно полезной при наличии в целевой молекуле больших колец или нескольких боковых цепей.

Наконец, следует рассмотреть возможность одновременного разъединения и пересвязывания. Такая трансформация является ретросинтетическим эквивалентом перегруппировок и часто помогает найти особенно эффективные пути решения синтетических задач, хотя такого рода операции требуют развитого химического воображения. Ниже приведены примеры использования пинаколиновой перегруппировки и перегруппировок Вагнера — Мейервейна и Коупа при планировании и осуществлении синтезов двух сесквитерпенов — аромадендрена и α -кариофилленового спирта и феромона — фронталина.



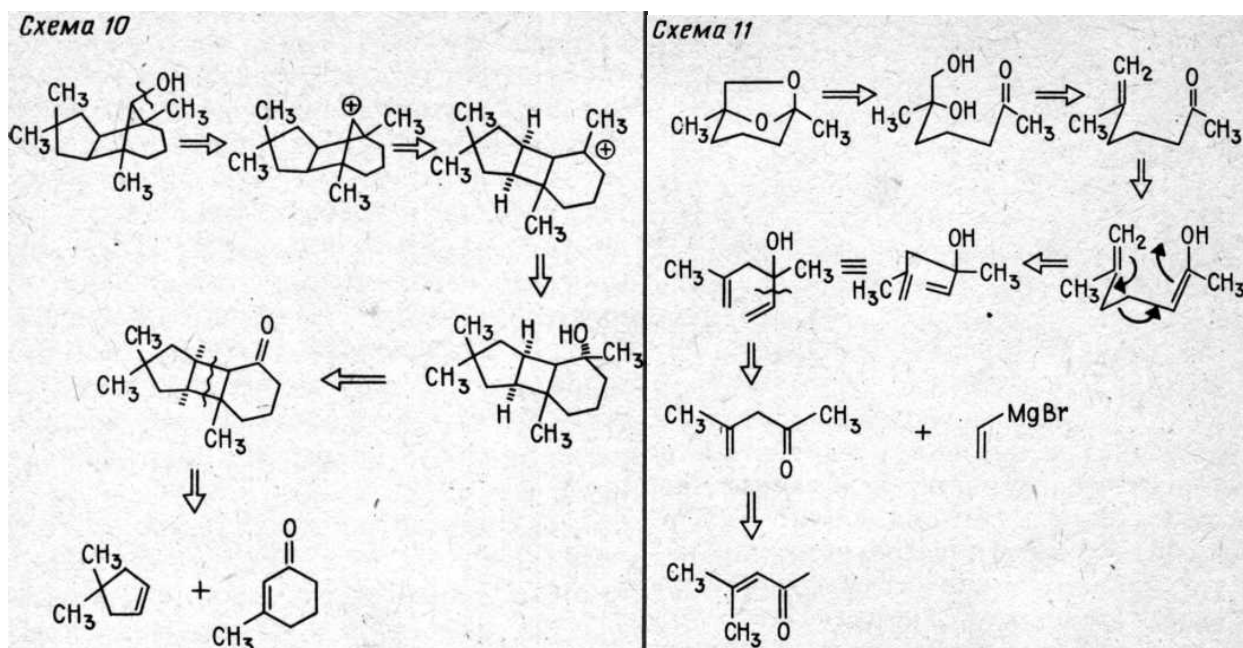
Очевидным предшественником аромадендрена (схема 9) может служить промежуточный кетон, получаемый из него при разъединении по метиленовой группе. Этот кетон содержит систему сочлененных пяти-



и семичленного колец. Методы синтеза такого рода систем в 1966 г., когда планировался и осуществлялся этот синтез, были мало разработаны, тогда как изомерные декалиновые системы с двумя сочлененными шестичленными кольцами уже были доступными. Это и навело автора синтеза на мысль использовать изомеризацию декалина в соответствующий [5.3.0] бициклодекан.

Известно, что кетоны могут быть получены из вицинальных гликолей в результате пинаколиновой перегруппировки, в частности, указанный кетон будет образовываться при сольволизе монотолуолсульфоната декалинового гликоля.

Разъединение единственной связи в молекуле α -кариофилленового спирта (схема 10) дает такой катион, который может получиться в результате перегруппировки Вагнера — Мейервейна из более стерически напряженного катиона. Последний может быть генерирован из третичного спирта, который нетрудно получить по реакции



Гриньяра из соответствующего кетона. Этот кетон можно синтезировать, используя фотохимическое присоединение 4,4-диметилциклопентена к 3-метилциклогексенону.

Таким образом, умелое применение скелетной перегруппировки при планировании синтеза кариофилленового спирта позволило получить это достаточно сложное соединение из простых и доступных исходных веществ всего в три стадии.

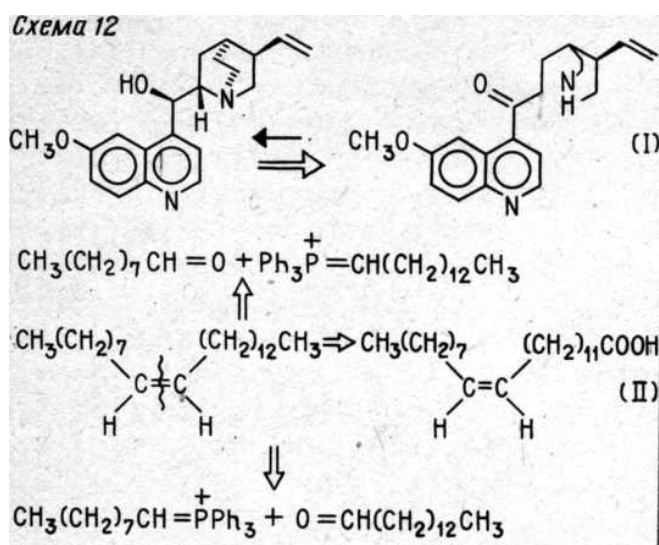
Феромон жука короеда — фронталин (схема 11), представляющий собой бициклический внутримолекулярный кеталь, можно получить из соответствующего



кетодиола. Стандартным методом получения гликолей является окисление олефинов. Поэтому предшественником данного гликоля может послужить непредельный кетон. Енольная форма последнего представляет собой 1,5-диеновую систему, а для молекул такого рода характерна (3,3) -сигматропная перегруппировка Коупа.

Кетодиол можно получить из диенола, который для большей наглядности справа изображен так, чтобы подчеркнуть его родство с енольной формой, а слева обычным способом. Как и любой третичный винилкарбинол, указанный диенол можно приготовить из винилмагнийбромида и соответствующего кетона по реакции Нормдана. Необходимый для этого кетон получают изомеризацией доступной окиси мезитила в присутствии кислот.

Кроме общих приемов разъединения связей, пересвязывания и их комбинации, существуют частные, но тем не менее весьма полезные упрощенные приемы, позволяющие наметить путь синтеза. Так, если речь идет о синтезе известного соединения, выделенного ранее из природных источников или синтетического продукта, путь получения которого нуждается в усовершенствованиях по тем или иным причинам, то прежде чем начинать планирование синтеза, полезно тщательно ознакомиться с литературой о целевом соединении, обращая особое внимание на продукты частичной деградации целевой молекулы, из которых она может быть получена путем частичного синтеза. Такие более простые соединения могут послужить предварительными целями синтеза.



Например, хинин в ходе изучения его структуры был превращен в хинотоксин, из которого хинин был получен снова. Поэтому в новом синтезе хинина (I) другие исследователи направили свои усилия на получение хинотоксина (схема 12).

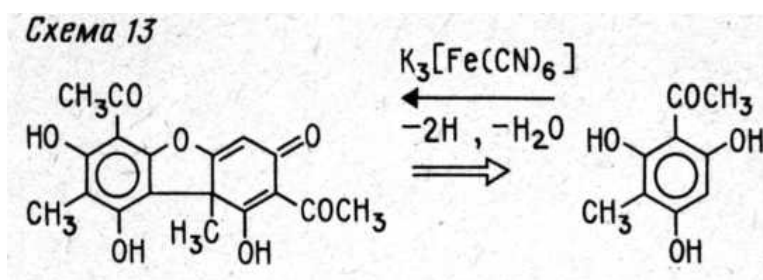
Полезно также попытаться найти соединения со структурой, близкой к структуре целевого соединения: они могут послужить удобными исходными

соединениями. Так, систематический анализ структуры полового аттрактанта домашней мухи — мускалюра (II) — однозначно приводит к разъединению молекулы по



двойной связи на C₉ и C₁₄-фрагменты, из которых мускалюр может быть получен по реакции Виттига. Однако этот путь на практике привел к трудноразделимой смеси *цис*- и *траис*-изомеров. Более удачным оказался синтез из природной эруковой кислоты, которая уже содержит *цис*-двойную связь в нужном положении. Эруковая кислота, которую вряд ли можно было предложить в качестве исходного путем систематического ретросинтетического анализа, была превращена в мускалюр в две стадии с вполне удовлетворительным выходом.

Важным источником вдохновения при составлении плана синтеза могут послужить биогенетические представления. Так, рассматривая структуру усниновой кислоты, Д. Бартон заметил, что ее можно разделить на две части с одинаковым расположением углеродных и кислородных заместителей: эквивалентом полученных таким образом в обоих случаях синтонов будет 3-метил-2,4,6-триоксиацетофенон. Далее Бартон предположил, что в природных условиях усниновая кислота образуется из этого

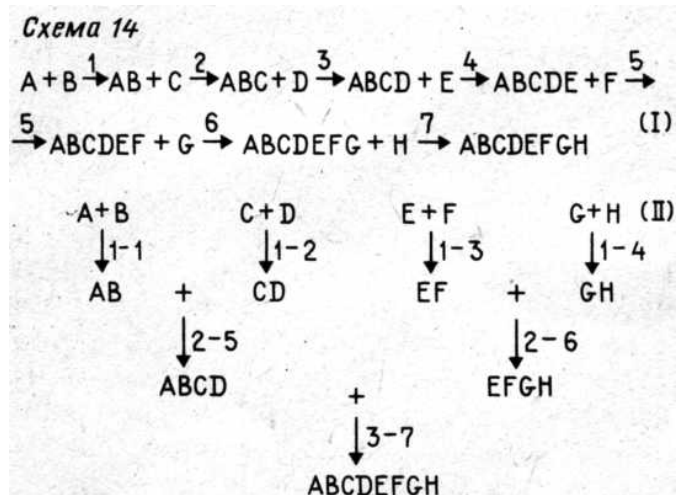


фенольного соединения при его окислительной радикальной димеризации, а сделав такое предположение, попытался воспроизвести такой процесс в лабораторных условиях (схема 13).

Результатом явился короткий и эффективный синтез усниновой кислоты, подтвердивший к тому же общие соображения о путях биогенеза природных фенольных соединений.

Общие критерии оценки плана синтеза. Выше мы рассмотрели некоторые приемы построения схемы сложного органического синтеза и отметили, что сама природа этих приемов ведет к тому, что одновременно генерируется несколько схем. «Древо» синтетических путей получается ветвистым. Постараемся выяснить теперь, каким путем выбрать из многочисленных его ветвей наиболее надежные и перспективные.

Иными словами, посмотрим, как отобрать наиболее перспективные планы синтеза. Начнем с наиболее общих критериев.





Схемы синтезов с топологической точки зрения можно свести к двум крайним случаям: они могут быть линейными и конвергентными (схема 14). По линейной схеме (I) молекулу, состоящую из фрагментов А, В, С начинают собирать с единицы А, к которой затем присоединяют В, а к получившемуся фрагменту затем привязывают фрагмент С и т. д. При конвергентном подходе (II) из мелких фрагментов собирают более крупные, затем крупные фрагменты объединяют в блоки, из которых в конце концов собирают целевую структуру.

Таблица 1
Суммарные выходы конечного продукта при разных схемах его получения, %

Число стадий	Линейная схема			Конвергентная схема		
1 (среднее)	90	80	50	90	80	50
7	48	21	0,8	73	51	12,5
15	21	3,5	0,003	59	33	3,1



uma.es

Простой расчет, результаты которого приведены в табл. 1, позволяет оценить преимущества конвергентной схемы перед линейной. Для простоты допустим, что выходы на всех стадиях одинаковы и в трех случаях составляют 90, 80 или 50 % соответственно. В 7-стадийном синтезе по линейной схеме можно надеяться получить



удовлетворительный результат лишь при высоких выходах на каждой стадии: исход предприятия даже при 50 %-ном выходе на каждой стадии представляется сомнительным, тогда как при работе по конвергентной схеме можно надеяться на благоприятный исход даже при относительно низких выходах. В случае более длинного 15-стадийного синтеза по линейной схеме работу вряд ли стоит начинать, если нет уверенности, что выходы на каждой стадии будут не менее 80 %, тогда как по конвергентной схеме риск оправдан даже при 50 %-ных выходах.

Таким образом, конвергентный подход позволяет избежать операций со слишком большими нагрузками на начальных стадиях и в то же время получить конечный продукт с достаточно хорошим выходом. К тому же при конвергентной схеме неудача на одной из стадий (кроме, разумеется, последней) гораздо легче восполнима, тогда как потеря продукта при работе по линейной схеме даже в середине пути может обернуться несколькими лишними неделями, а то и месяцами работы. Поэтому относительно короткие синтезы можно проводить и по линейной схеме, но для многостадийных синтезов нужно решительно отдавать предпочтение конвергентным схемам.

Преыдушие рассуждения справедливы, если, выбирая между несколькими схемами, мы можем заранее оценить выход на каждой стадии. Сделать это далеко не всегда возможно. В конечном счете в распоряжении исследователя, когда он планирует синтез, находятся только формулы, написанные на бумаге.

Попытку оценить относительные преимущества той или иной схемы синтеза, не прибегая к прикидочным данным о выходах, а лишь на основании структурных формул исходных и промежуточных соединений и конечного продукта, предпринял американский исследователь С. Берц, используя для этой цели теорию графов. Он рассматривает структурные формулы как графы, состоящие из точек, символизирующих атомы, и линий, изображающих связи. При этом принимаются во внимание все атомы, кроме атомов водорода. Для углеводородов сложность такого «молекулярного графа» определяется как число пар соседних линий, причем в кратных связях каждая из линий, их изображающих, учитывается отдельно. Так, для этана сложность равна 0, для пропана — 1, для бутана — 2, для изобутана — 3, для неопентана — 6, для этилена — 1, для бутена-1 — 4, для ацетилена — 3 и т. д.

Предложены правила, учитывающие элементный состав и симметрию моле-



кулярных графов. Для оценки схем синтезов вводится понятие об избыточной сложности, которую можно определить как суммарную сложность всех промежуточных продуктов, подсчитываемую в соответствии с упомянутыми выше правилами. Шансы на успех обратно пропорциональны избыточной сложности. Правомерность такого подхода продемонстрирована на примере семи различных синтезов сесквитерпенового углеводорода модхифина, которые были опубликованы в 1981 —1982 гг. различными американскими и швейцарскими химиками. Данные, которые мы позаимствовали из работы Берца (табл. 2), достаточно убедительно демонстрируют неуклонное падение выхода с ростом избыточной сложности.

Следует упомянуть, что отклонение от указанной закономерности (низкий выход при небольшом значении избыточной сложности) свидетельствует, по мнению Берца, о том, что выходы на некоторых стадиях не были доведены до оптимальных возможных значений. Будущее покажет, насколько правомерен и полезен такой подход, однако уже сейчас ясно, что лучше потратить несколько часов на подсчет избыточной сложности, чем наугад выбрать наилучшую схему многостадийного синтеза.

ТАКТИКА СИНТЕЗА



apoferm.com

Органическая реакция и синтетический метод. Начнем с одного существенного пояснения. В отличие от военного дела, откуда заимствованы термины «стратегия» и «тактика» и где решение стратегических и тактических вопросов обычно разделено во времени и территориально между членами военной иерархии, в планировании органического синтеза обе категории задач рассматриваются параллельно и часто одним и тем же лицом. Здесь искусство органического синтеза, которое моложе искусства военного на много тысячелетий, сильно отстает

от него по части разделения труда. При планировании органического синтеза



построение его схемы в целом и рассмотрение того, как осуществить каждую стадию в этой схеме, идут одновременно. Поэтому мы разделили обсуждение этих двух тесно связанных сторон единого процесса планирования лишь для удобства изложения.

Таблица 2

Зависимость выхода модифина от избыточной сложности его синтезов, опубликованных в работах разных авторов

Избыточная сложность	Выход, %
187	26,4
235	8,2
265	6,3
296	6,1
350	4,7
482	0,7
508	3,8



Теперь перейдем непосредственно к предмету данного раздела. Выше уже говорилось, что реальные синтезы сложных органических соединений состоят из многих стадий, каждую из которых, прежде чем внести ее в схему планируемого синтеза, оценивают по меркам, применяемым для оценки синтеза в целом. Но не только по ним. Часть целого должна отвечать некоторым дополнительным требованиям, чтобы целое могло существовать. Поэтому далеко не каждая органическая реакция, даже достаточно хорошо отвечающая

перечисленным ранее требованиям, заслуживает названия синтетического метода и может быть включена в схему синтеза как возможный путь осуществления той или иной его стадии. Первым дополнительным требованием, которому должна отвечать органическая реакция, претендующая на место в синтетической схеме, является ее общность. Мы уже касались вскользь этого важного вопроса, когда обсуждали так называемые стандартные синтезы.

Построение схемы органического синтеза, как и любое другое проектирование или планирование, включает элементы риска. Общность, широкая область приложения синтетического метода, который предполагается использовать для прохождения той или иной стадии, в какой-то степени служат залогом успеха, хотя и не могут спасти от неудачи. Наоборот, если о реакции известно, что в одних случаях ее течение осложняется образованием побочных продуктов, а в других не удалось добиться образования целевых соединений вообще, хотя есть отдельные примеры ее успешного



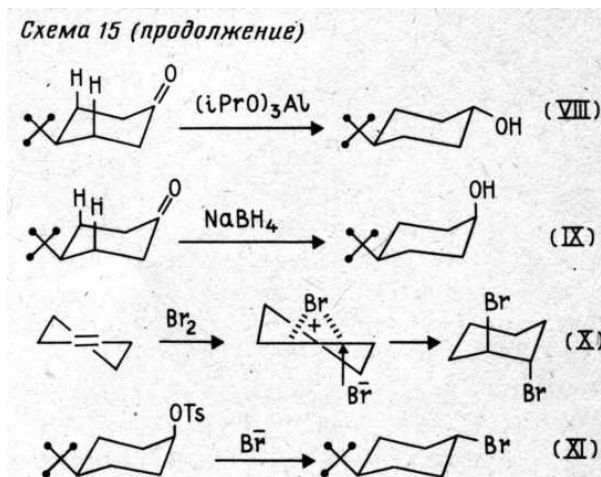
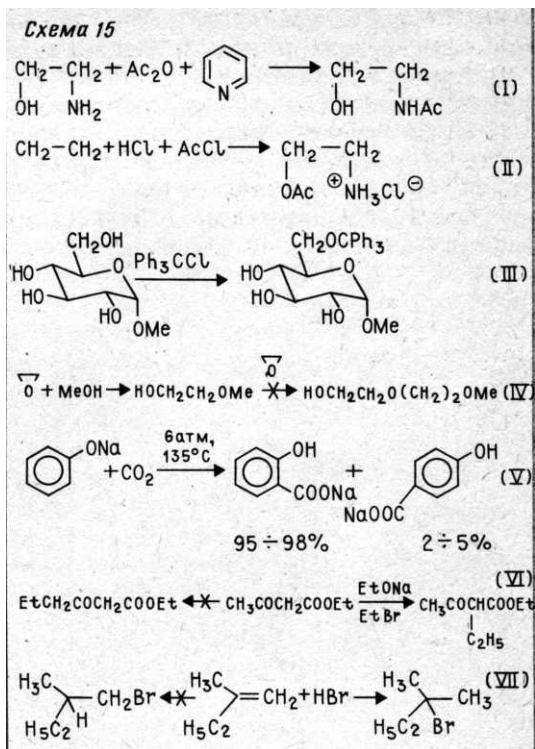
использования, включение такого превращения в схему синтеза, особенно на достаточно далеких от начала стадиях, вряд ли можно считать разумным и оправданным риском.

Наконец, в ходе планирования синтеза может возникнуть соблазн использовать новую реакцию, область применения которой еще не изучена. В этом случае мы по понятным причинам воздержимся от общих рекомендаций, напомним только то, что в игре размер выигрыша прямо пропорционален степени риска, но то же самое справедливо и для вероятности проигрыша. Так что в сомнительных случаях каждый сам должен решить, последовать ли известному совету «избавиться от соблазна, поддавшись ему», или пойти более длинным и скучным, но более проверенным путем.

Наградой за смелость может оказаться особенно эффективное решение проблемы, но наказанием за ту же самую смелость будет напрасно потраченное время и бесплодный труд, не говоря уже о критических отзывах коллег. Кстати, вероятность последующей несправедливой критики — это лишь одна из граней риска, и это тоже не следует упускать из виду. Избравшие же более длинный и, казалось бы, верный путь могут узнать об успешном осуществлении своей рискованной идеи, которую они ранее забраковали именно за ее излишне смелый характер. Вероятно, сказанного достаточно, чтобы оценить значение общности метода для принятия решения: о его использовании или не использовании при составлении схемы синтеза.

Другой важной характеристикой синтетических реакций является ширина интервала оптимальных условий. С этой точки зрения все реакции могут быть поделены на «плосковершинные» и «пиковые». Для первого типа характерна независимость выхода от условий в достаточно широком интервале их изменения, именно о таких реакциях сложена лабораторная поговорка: «Если реакция идет, так она идет». Для второго типа реакций строгий контроль условий их протекания имеет решающее значение, и порой незначительное отклонение может вести к нежелательным или непредсказуемым последствиям. Естественно, реакции первого типа следует предпочитать реакциям второго везде, где это возможно, в особенности если предполагается промышленная реализация процесса. Если для пиковой реакции не удастся найти подходящей альтернативы, это означает необходимость применения аппаратуры для автоматического поддержания нужных условий, что всегда удорожает продукцию.

Наконец, важными требованиями к синтетической реакции являются требования хемо-, регио- и стереоселективности (схема 15).



Реакции, в которых участвует лишь одна функциональная группа из нескольких одинаковых или различных групп, имеющих в исходном соединении, или такие реакции, чьи первичные продукты

могут снова вступить, но не вступают в то же самое превращение, называют хемоселективными (I—IV). Примерами хемоселективных процессов могут служить ацилирование аминспиртов только по аминогруппе (I) или только по гидроксильной группе (II), тритилирование метил- α -D-глюкопиранозиды по первичной спиртовой группе (III) и получение монометилового эфира этиленгликоля из окиси этилена и метанола (IV).

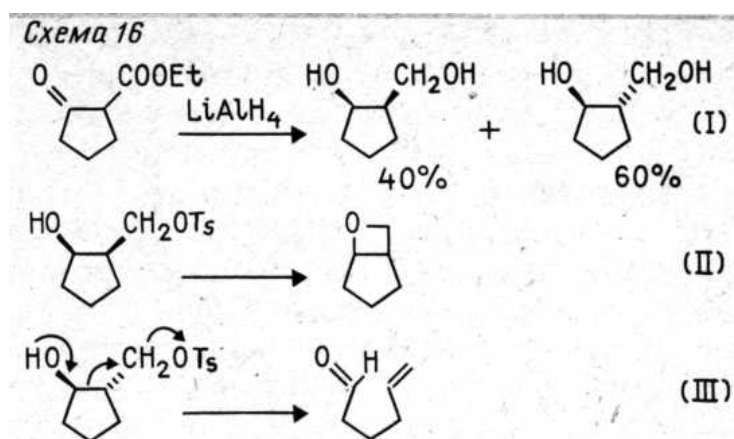
Реакции, в которых реагент атакует преимущественно одно из нескольких реакционноспособных положений молекулы исходного соединения, называются региоселективными (V—VII). Примерами региоселективных процессов могут служить преимущественное образование салициловой кислоты из фенолята натрия и двуокиси углерода (V), алкилирование ацетоуксусного эфира по метиленовой группе (VI) или присоединение протонных кислот или других несимметричных электрофилов к несимметричным олефинам в соответствии с правилом Марковникова (VII).

Наконец, реакции, в которых образуется главным образом один из нескольких возможных стереоизомеров, называются стерерселективными (VIII—IX). Примерами таких процессов, результат которых может определяться как большей стабильностью одного из продуктов (термодинамический контроль), так и большей доступностью одной из сторон молекулы исходного соединения для атаки реагента (кинетический



контроль), может служить восстановление циклических кетонов по реакции Мейервейна — Пондорфа (VIII) или комплексными гидридами металлов (IX).

Если механизм реакции допускает образование лишь одного из регио- или стереоизомеров, который и является единственным продуктом, говорят о регио- или стереоспецифичности реакции (X—XI). Примером стереоспецифического процесса является присоединение брома к циклогексену, дающее только трансизомер (X). Другим классическим примером стереоспецифического процесса может служить реакция нуклеофильного замещения S_{N2} , протекающая со 100 %-ным обращением конфигурации (XI).



Как правило, чем выше хемо-, регио- и стереоселективность процесса, тем он полезнее в синтетической практике, поскольку высокая избирательность метода делает ненужным трудоемкое разделение смесей изомеров и повышает выход целевого продукта. Конечно,

встречаются и исключения, когда оба возможных продукта являются целевыми. Например, восстановление 2-карбэтокси-циклопентанона алюмогидридом лития (схема 16), характеризующееся низкой стереоселективностью, позволило получить сразу оба изомера 2-оксиметилциклопентанола (I). Усилия по их разделению были полностью вознаграждены, когда удалось показать, что монотозилаты этих диолов по первичному гидроксилу дают при сольволизе заранее предсказанные, но абсолютно непохожие продукты (II, III).

Таким образом, с синтетической точки зрения исключительное значение имеет умение управлять селективностью реакции.

Методы повышения селективности реакций. Анализ приведенных примеров (см. схему 15) показывает, что селективность реакции зависит в первую очередь от выбора условий ее проведения: концентрации реагентов, кислотности или основности среды, природы растворителя, наличия катализатора, порядка смешения реагентов, температуры и т. д. В некоторых случаях выбор условий довольно очевиден. Например, следует ожидать, что в кислой среде реакции аминогруппы с



apoferm.com

электрофильными реагентами будут в значительной мере подавляться вследствие превращения аминогруппы в аммонийный ион, тогда как изменение кислотности среды должно влиять на реакционную способность менее основных гидроксильных групп в гораздо меньшей степени. Из общих соображений уменьшение концентрации реагента и понижение температуры должны способствовать повышению селективности процесса.

Однако в каждом конкретном случае оптимальные условия приходится искать

методом проб и ошибок, причем за каждую ошибку (кроме затрат труда и времени) приходится расплачиваться еще и потерей промежуточных продуктов синтеза, тем более драгоценных, чем дальше продвинулся синтез. И все-таки даже выдающиеся мастера органического синтеза вынуждены прибегать к этому малопродуктивному тактическому приему, который можно сравнить разве что с лобовой атакой на укрепленные позиции противника. Так, сотрудникам Вудворда пришлось повторить одну из ключевых стадий в синтезе холестерина 130 раз, прежде чем они добились удовлетворительных результатов!

Следует отметить, что различные части молекулы субстрата имеют неодинаковое значение для селективности химического процесса: одни играют решающую роль, тогда как другие менее существенны. Так, алкилирование ацетоуксусного эфира по метиленовому звену диктуется присутствием карбэтоксигруппы, а селективность восстановления 4-*трет*-бутилциклогексанона определяется наличием объемистой «якорной» *трет*-бутильной группы, стабилизирующей одну из возможных конформаций. Замена этих групп другими может привести к изменению селективности процессов вплоть до полной ее потери.

Группы, имеющие решающее значение для селективности процесса, носят название контрольных элементов. При любом ретросинтетическом превращении, получив промежуточную цель, следует оценить прежде всего хемо-, регио- и стереоселективность соответствующей синтетической реакции. Для этого в структуре



промежуточной цели нужно найти контрольные элементы и посмотреть, будут ли они способствовать протеканию желаемой реакции или, наоборот, будут вызывать побочные процессы. При отсутствии контрольных элементов или при наличии контрольных элементов, способных сыграть отрицательную роль, не следует сразу отбрасывать промежуточную цель как бесперспективную, а нужно рассмотреть превращения функциональных групп, способные исправить такое положение.

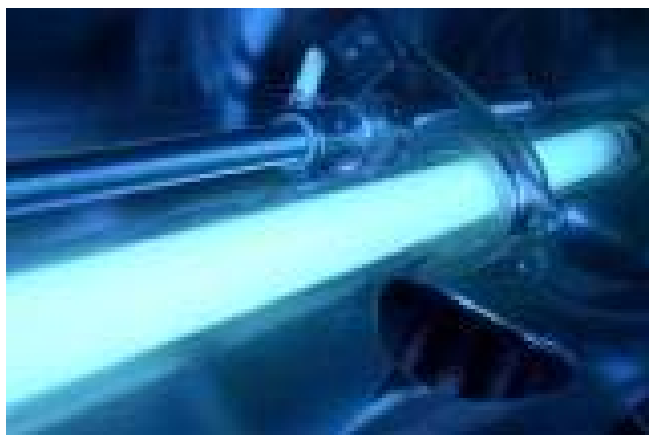
В принципе возможны два пути повышения селективности реакции: подавление побочных процессов и ускорение целевой реакции. Последнее может достигаться как снижением энергии активации, так и увеличением вероятности достижения необходимого переходного состояния, т. е. изменением энтропийного фактора. Соответственно различают три основные группы контрольных элементов: защитные (подавляющие побочные процессы путем увеличения их энергии активации), активирующие (снижающие энергию активации целевых превращений) и мостиковые (уменьшающие энтропийный барьер). Далее мы кратко рассмотрим три типа контрольных элементов и требования, предъявляемые к ним.

Защитные группы. Суть применения защитных групп в органическом синтезе удобно пояснить на конкретном примере (см. схему 1). При наличии в молекуле субстрата нескольких реакционноспособных положений (например, нескольких гидроксильных групп в молекуле галактозы), прежде чем осуществить ключевую реакцию (введение остатка рамнозы по положению 3 в рассматриваемом примере), проводят одну или несколько вспомогательных высокоселективных реакций (получение циклических ацеталей в данном случае), в результате которых доступным для атаки реагента на ключевой стадии остается только одно желаемое положение (гидроксильная группа в положении 3). По завершении синтеза защитные группы (циклические ацетали в данном примере) удаляют.

К настоящему времени в органической химии известно несколько сотен защитных групп, применяемых для временной защиты самых различных функциональных групп и их окружения: гидроксильных, карбонильных, карбоксильных, аминогрупп, двойных и тройных связей, активных метилов, метиленов и метинов, ароматических колец и т. д. Введение и удаление этих групп осуществляется селективно в весьма широком диапазоне условий самыми различными путями, что обеспечивает достаточное разнообразие защитных групп и возможность надежного их применения даже в тех случаях, когда специфика проводимых реакций накладывает очень жесткие ограничения на их выбор.



Сейчас предложены реагенты для высокоселективного введения защитных групп в кислой, нейтральной и слабоосновной среде с учетом минимальных различий в электронной плотности или стерическом окружении, выдерживающих воздействие самых различных кислот и оснований, окислителей, восстановителей и удаляемых такими специфическими реагентами, как соединения ртути, фосфора, фтора, или УФ-облучением. По этому вопросу имеется специальная монография, которую мы можем рекомендовать всем нуждающимся в более подробной информации.



halmapr.com

Сформулируем основные требования, которым должны удовлетворять защитные группы. Во-первых, введение защитной группы должно протекать строго избирательно; во-вторых, защитная группа должна выдерживать условия всех последующих реакций; в-третьих, удаление защитной группы также должно быть

высокоселективным процессом. Эти требования очевидны и не нуждаются в дальнейших комментариях.

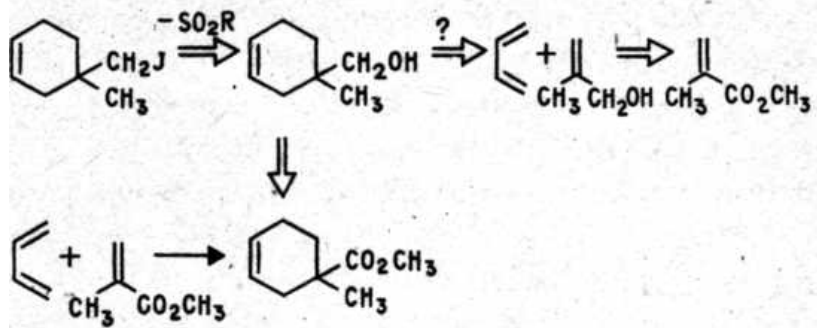
Наконец, для хиральных, т. е. не совпадающих со своим зеркальным изображением, молекул введение защитных групп по возможности не должно создавать новых хиральных центров. Образование дополнительного хирального центра ведет к образованию двух диастереомеров, что вызывает трудности как при проведении последующих реакций, так и при интерпретации спектральных данных, получаемых в ходе анализа и доказательства строения продуктов. С этой точки зрения такие широко применяемые для защиты гидроксильных группы, как 2-тетрагидропиранильная и 1-этоксиэтильная, оставляют желать лучшего.

Активирующие группы. Активация определенных положений или связей в органической молекуле путем предварительной модификации их окружения настолько хорошо известна и так давно применяется в органическом синтезе, что химики-органики часто используют этот прием, даже не отдавая себе в том отчета. Поэтому приводимые ниже примеры использования активирующих групп, вероятно, покажутся многим нашим читателям слишком тривиальными. Тем не менее их полезно рассмотреть, чтобы впредь использовать аналогичные приемы более сознательно.



4-метил-4-иодметилциклогексен (схема 17) проще всего получить из соответствующего спирта. Однако гидроксил является плохой уходящей группой в

Схема 17



реакциях нуклеофильного замещения и не способен замещаться на иод при действии иодид-иона. Иодистоводородная кислота, будучи сильным восстановителем, может вызвать превращение первоначально

образующегося иодида в соответствующий углеводород, а также присоединиться по двойной связи с последующим восстановлением образующегося иодида или вызвать скелетные перегруппировки типа перегруппировки Вагнера—Мейервейна. Поэтому целесообразно превратить предварительно спирт в какой-либо сульфонат, например бензолсульфонат, толуолсульфонат, метансульфонат или трифторметансульфонат, действием хлорангидрида соответствующей сульфокислоты в пиридине. Сульфонаты, будучи хорошими уходящими группами, легко подвергаются замещению на иод при действии иодид-иона в таких растворителях, как ацетон, ацетонилацетон или диметилформамид.

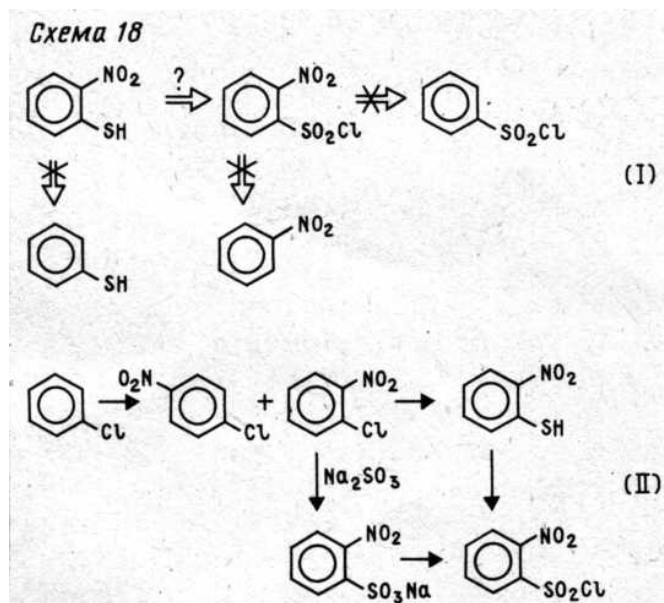
Таким образом, превращением спирта в сульфонат достигается активация связи между углеродом и кислородом в реакции нуклеофильного замещения. Рассмотрим теперь получение указанного спирта. Расположение двойной связи в его молекуле подсказывает, что он может быть получен из бутадиена и метакрилового спирта по реакции диенового синтеза. Однако двойная связь в метакриловом спирте недостаточно активна в реакциях циклоприсоединения. Поэтому целесообразно заменить метакриловый спирт метакролеином или метилметакрилатом. Особенно легко доступен последний, являющийся многотоннажным промышленным полупродуктом в производстве оргстекла. Замена оксиметильной группы более электроно-акцепторной карбометоксигруппой активирует сопряженную двойную связь в реакции диенового синтеза и позволяет осуществить ее в более мягких условиях и с лучшим выходом, а затем восстановить полученный сложный эфир в спирт. В этом простом синтезе прием введения активирующей группы повторяется дважды: для проведения реакции Дильса — Альдера и для замены гидроксильной группы на иод.



encarta.msn.com

Стандартным методом получения тиофенолов является восстановление аренсульфохлоридов цинком в присутствии минеральных кислот (схема 18). Этот способ не годится для получения *o*-нитротииофенола (I): во-первых, нужный для этой реакции сульфохлорид является соединением труднодоступным, поскольку не может быть получен ни нитрованием бензолсульфохлорида, ни сульфохлорированием нитробензола из-за того, что и нитро- и хлорсульфогруппы являются мета-ориентантами; во-вторых, даже если бы это соединение и было получено каким-либо простым способом, то в указанных выше условиях подверглась бы восстановлению и нитрогруппа. Нельзя получить

это соединение и по аналогии с получением *o*-нитрофенола прямым нитрованием тиофенола: чувствительная к окислителям сульфгидрильная группа будет в условиях нитрования вступать в побочные реакции.



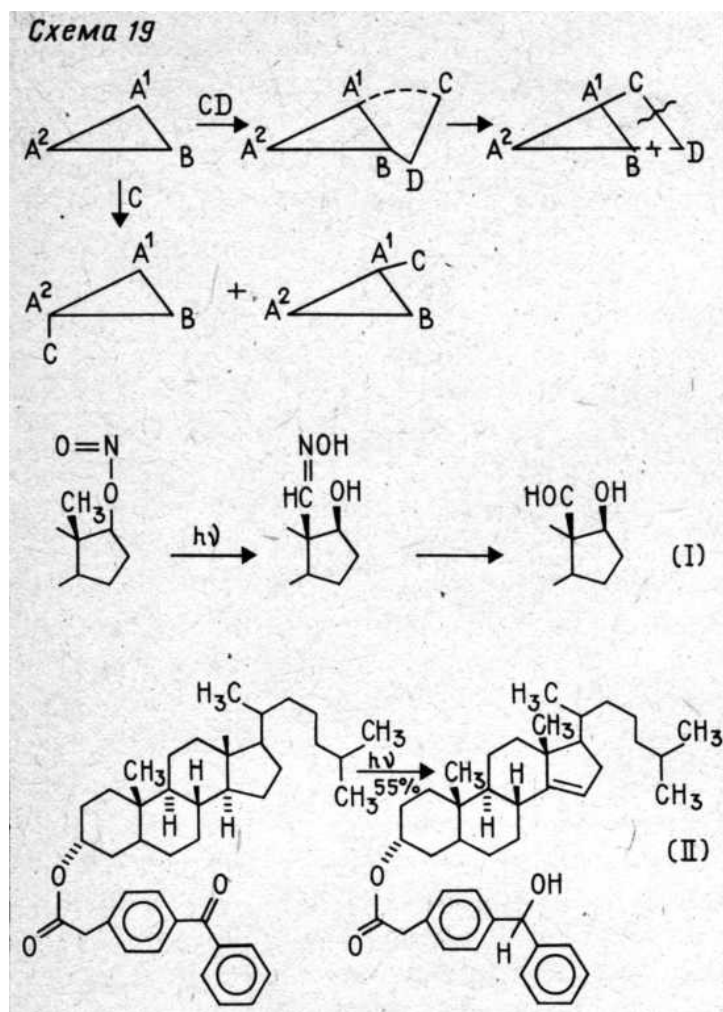
На помощь приходит активирующее влияние нитрогруппы на способность галогена в арилгалогенидах вступать в реакции нуклеофильного замещения (II): *o*-нитротииофенол получают из доступного *o*-нитрохлорбензола (который в смеси с *p*-хлорнитробензолом образуется при нитровании хлорбензола) и монозамещенного сульфида натрия. Заметим, что получение тиофенолов из арилгалогенидов, не содержащих

активирующих групп, не находит использования в лабораторной практике из-за низких выходов и необходимости создания жестких условий. Что же касается упомянутого выше *o*-нитробензолсульфохлорида, то его можно приготовить либо окислительным хлорированием *o*-нитротииофенола, либо из соответствующей *o*-нитробензолсульфо кислоты. Последнюю получают из *o*-нитрохлорбензола и сульфита натрия, также используя активирующее действие нитрогруппы в ароматическом кольце на



подвижность галогена в орто- и параположениях по отношению к ней.

Мостиковые группы. Хорошо известно, что некоторые внутримолекулярные реакции протекают гораздо легче по сравнению с аналогичными бимолекулярными. Например, пяти- и шестичленные лактоны образуются намного быстрее и в более мягких условиях по сравнению со своими аналогами с открытой цепью — сложными эфирами. Это объясняется повышением вероятности встречи двух реагирующих групп с образованием переходного состояния в тех случаях, когда они находятся в одной и той же молекуле и их сближение не вызывает сильной деформации связей и валентных углов. Наоборот, если для образования переходного состояния внутримолекулярной реакции требуется сильное искажение нормальных валентных углов и (или) длин связей, такая реакция вряд ли будет осуществимой. Эти простые соображения лежат в основе использования так называемых мостиковых групп для повышения избирательности синтетических реакций. В самом общем виде этот прием можно проиллюстрировать обобщенной моделью (схема 19).

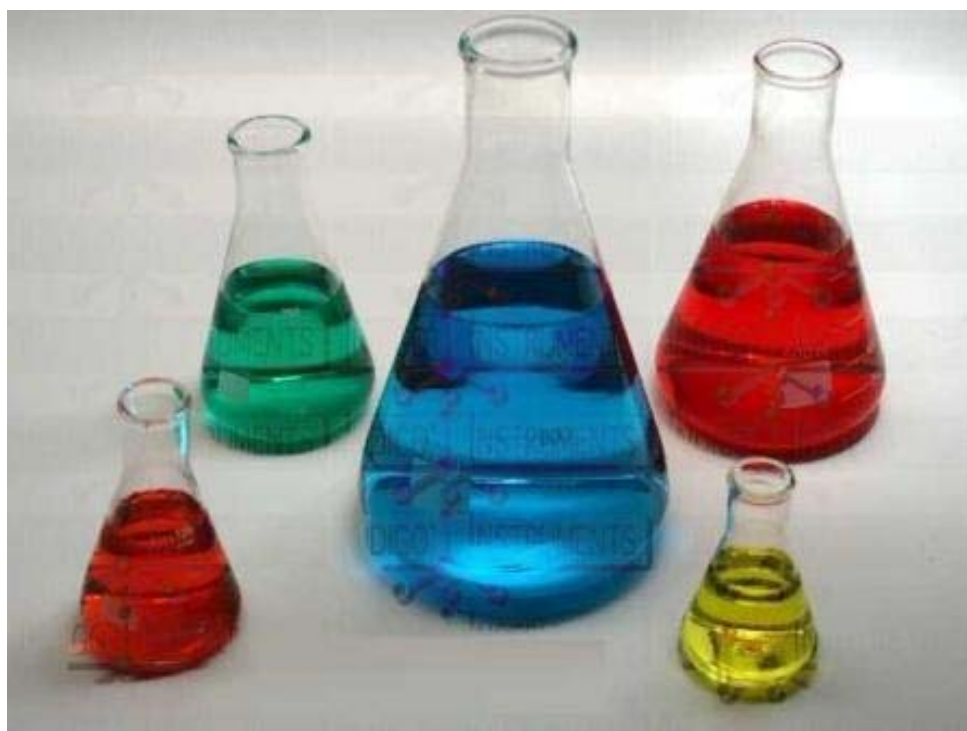


Пусть у нас имеется жесткая молекула с двумя одинаковыми функциональными группами A^1 , A^2 и какой-нибудь третьей функциональной группой B , расположенной несколько ближе к A^1 , которую требуется связать с некоторым остатком C . Мы можем решить эту задачу, используя относительную пространственную близость A^1 к B следующим образом. Присоединим остаток C к цепочке, несущей на другом конце группу O , способную реагировать с B много быстрее, чем C с A^1 или A^2 . Длину цепочки выберем таким образом, чтобы она была несколько больше расстояния A^1-B , но меньше расстояния A^2-B . Привяжем



вспомогательную молекулу группой D к группе B. Тогда внутримолекулярная реакция C с A¹ будет протекать намного быстрее, чем межмолекулярная реакция C с группой A² из другой молекулы, а внутримолекулярная реакция A² с C будет и вовсе невозможна. Порвав затем вспомогательные связи, мы достигнем поставленной цели.

Две фотохимические реакции (I, II) могут служить хорошей иллюстрацией практического воплощения этих общих принципов. Некоторые стероиды, обладающие высокой биологической активностью, например сердечный гликозид — строфантин, гормон надпочечников — альдостерон, вместо одной из ангулярных метильных групп содержат альдегидную. Поэтому найти способ превращения более доступных стероидов с ангулярными метилами в соответствующие альдегиды кажется весьма заманчивым и в то же время очень непростым делом. Решение этой задачи, найденное Бартоном, состоит в получении нитритов стероидных спиртов и их превращении в соответствующие оксимы при УФ-облучении (I). Нетрудно видеть, что роль группы A в этом случае играет соседний ангулярный метил, группы B — гидроксил, группы C — нитрозогруппа, а азот-кислородная связь выполняет роль вспомогательной цепочки. Высокая селективность превращения достигается тем, что все остальные атомы водорода стероидной молекулы оказываются либо слишком далеко, либо слишком близко к активированной облучением нитрозо-группе.



shschem.pbwiki.com

Еще более сложной и на первый взгляд прямо-таки безнадежной задачей представляется превращение 3 α -холестанола в 3 α -холест-14-енол. В самом деле: из



47 С—Н-связей, имеющих в этой молекуле, нужно избирательно порвать две в положениях 14-α и 15. Применение мостиковой группы позволяет решить эту задачу всего в три стадии: сначала стерол превращают в эфир бензофенонуксусной кислоты, который затем подвергают действию УФ-излучения (II). Длина мостика подобрана таким образом, что в зоне действия фотовозбужденной карбонильной группы оказываются именно нужные водородные атомы. Удаление сыгравшего свою роль мостика завершает синтез.

До сих пор мы говорили о применении в качестве мостиков только молекул или их фрагментов и об их соединении ковалентными связями. Это не значит, что роль мостика не могут играть другие частицы, прикрепленные другими типами связей. Известны многочисленные примеры успешного применения в органическом синтезе в роли мостиковых элементов атомов и ионов металлов (металлокомплексный катализ) или фрагментов кристаллической решетки неорганических соединений (на этом основан гетерогенный катализ); мостик может быть присоединен к молекуле субстрата ионными или водородными связями и т. д.

Таким образом, применение защитных, активирующих и мостиковых групп позволяет многократно увеличить селективность органических реакций и превратить их в синтетические методы. Кроме того, рассмотрение контрольных элементов, обсуждавшихся выше, подводит нас к двум важным принципам тактики органического синтеза. Во-первых, вводя контрольный элемент, мы, по сути дела, заменяли одну группу другой, эквивалентной ей с точки зрения синтеза. В органической химии известны сотни различных способов превращения одних функциональных групп в другие, которые могут быть использованы в синтетических целях. Поэтому, если в получившейся по ходу ретросинтетического анализа промежуточной цели имеющийся набор функциональных групп нас по тем или иным причинам не устраивает, это не может быть поводом для отчаяния: следует рассмотреть возможные способы введения, превращения и удаления функциональных групп, и почти наверняка решение найдется.

Иными словами, планируя органический синтез, следует помнить о принципе *эквивалентности* функциональных групп, который и состоит в том, что имеющийся арсенал синтетических методов позволяет избирательно превратить в разумное число стадий одну функциональную группу практически в любую другую.

Однако следует держать в уме и другой принцип: принцип максимальной

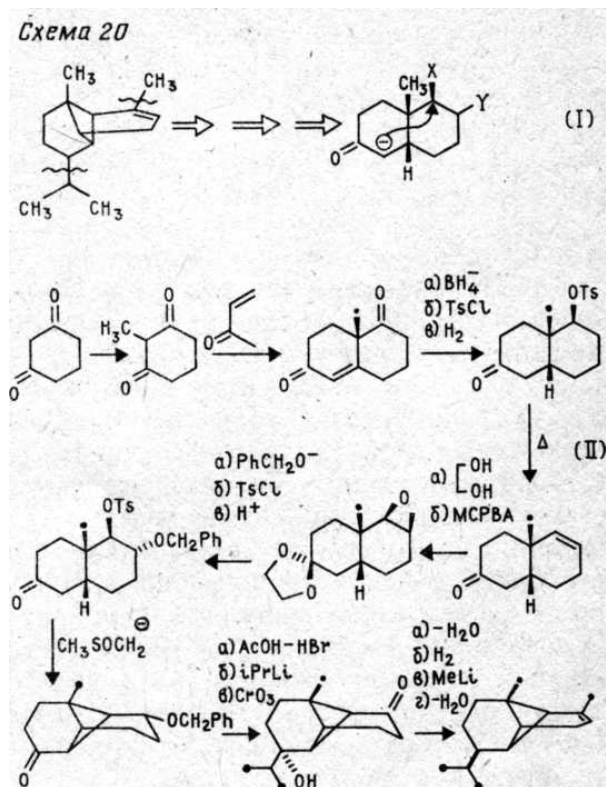


экономии функциональных групп и контрольных элементов. Необходимо помнить, что любая, самая несложная стадия синтеза требует для своего осуществления некоторых затрат труда, времени, реагентов и других материальных ресурсов. Поэтому наилучшей из нескольких промежуточных целей будет такая, для превращения которой в целевой продукт не требуется введения дополнительных функциональных групп или контрольных элементов: они уже присутствуют в ее структуре. Промежуточную цель, требующую введения дополнительного контрольного элемента, следует рассматривать как менее удачную.

Если же без введения дополнительного контрольного элемента обойтись не удастся, его нужно постараться выбрать так, чтобы затем превратить в часть целевой структуры, тем самым экономится стадия удаления контрольного элемента. Самой худшей тактикой будет такая, при которой после достижения очередной промежуточной цели введенные ранее контрольные элементы приходится заменять новыми.

Иллюстрацией этих положений может служить синтез сесквитерпена — копаена (схема 20). Ретросинтетический анализ структуры копаена, в подробности которого мы вдаваться не будем, привел автора к мысли применить в качестве ключевой стадии построения углеродного скелета копаена внутримолекулярную реакцию

нуклеофильного замещения в *цис*-декалиновом производном (I), а в качестве исходного для получения ключевого промежуточного соединения использовать доступный дигидрорезорцин (II).



Сначала наличие 1,3-дикарбонильной системы было использовано для введения метила в положение 2, а затем для проведения наращивания шестичленного кольца по методу Робинсона, которое вследствие симметрии предшествующей структуры может дать только один продукт. Кислородные функциональные группы в этом соединении уже расположены таким же



образом, как и в гипотетическом ключевом промежуточном соединении, но пока отсутствует группа Y, необходимая для введения метильной группы и двойной связи в целевую структуру.

Решение этой задачи начинается с использования большей реакционной способности несопряженной карбонильной группы по сравнению с сопряженной, что позволяет осуществить ее восстановление хемоселективно. Гидрирование также протекает селективно с менее пространственно затрудненной стороны и дает необходимое *цис*-сочленение колец. Отщепление тозилльной группы позволяет функционализировать соседний атом углерода. Однако следующую стадию — эпоксидование — нельзя провести без предварительной защиты карбонильной группы, также чувствительной к действию надкислот. Здесь единственный раз на протяжении всего 17-стадийного синтеза автор был вынужден ввести и затем удалить этиленкетальную группу с одной лишь целью защитить карбонил. Эпоксидование и раскрытие эпоксида бензилоксианионом идут стерео- и региоселективно.

Тозилирование с последующим кислотным гидролизом завершает получение ключевого производного, скелет и расположение функциональных групп в котором соответствуют гипотетической структуре. Дальнейшие превращения не требуют особых комментариев. Они протекают однозначно, причем кислородные функции используются для введения в нужные положения изопропильной и метильной групп и двойной связи, а последовательность реакций выбрана так, что автору нигде больше не приходится прибегать к введению дополнительных контрольных элементов.

Заметим, что осуществить замыкание четырехчленного кольца на стадии эпоксида, структура которого также эквивалентна гипотетической, нельзя по двум причинам: во-первых, в присутствии чувствительной к кислотам эпоксидной функции весьма затруднительно удалить этиленкетальную группировку для освобождения карбонильной функции, которая необходима для генерации соответствующего карбаниона; во-вторых, если бы даже это и удалось реализовать, атака карбаниона при C₁ направлялась бы главным образом по C₇ с образованием менее напряженной трициклической структуры, а не по C₆, как это необходимо.

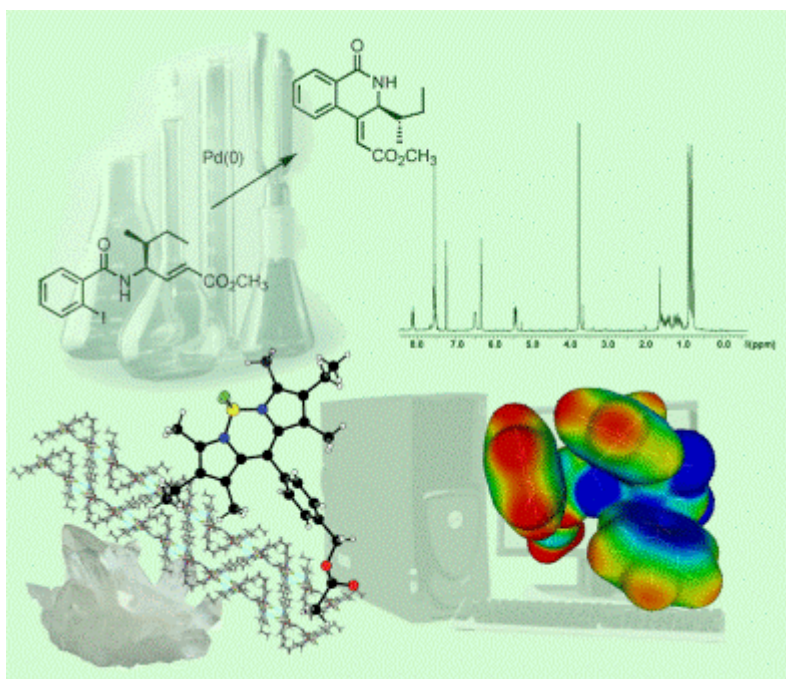
Таким образом, каждая из функциональных групп используется многократно для построения скелета, а в конце служит для введения боковых цепей. Моществом органической химии автор синтеза пользуется целесообразно и умеренно, как,



впрочем, поступают все настоящие мастера независимо от профессии: в каждое движение они вкладывают ровно столько силы, сколько нужно, чтобы достичь цели, и не более того.

Синтез хиральных соединений. Особые проблемы возникают перед исследователем, если требуется синтезировать хиральное соединение в оптически активной форме, т. е. получить один из двух возможных антиподов с заранее заданной абсолютной конфигурацией. Самое простое, но отнюдь не самое эффективное решение — синтез рацемата с последующим разделением антиподов одним из известных способов: кристаллизацией производных, полученных взаимодействием со специально выбранным хиральным реагентом (солей природных хиральных оснований и кислот, сложных эфиров и т. д.); обработкой ферментными препаратами, разрушающими только один из антиподов; экстракцией хиральными растворителями; хроматографическим разделением на хиральных носителях и т. д.

Такой подход имеет множество очевидных недостатков. Во-первых, даже теоретически выход не может превышать 50 %, на практике же разделение антиподов сопровождается всегда значительными потерями и накоплением больших количеств отходов, что особенно нежелательно для крупномасштабных промышленных синтезов. Во-вторых, разделение антиподов требует серьезных затрат труда, времени и



iqog.csic.es

материалов (растворителей, реагентов и т. п.). В-третьих, даже если разделение удастся осуществить, часто приходится определять абсолютную конфигурацию выделенного продукта, что является сложной и трудоемкой задачей. Поэтому при планировании синтеза хирального органического соединения следует всеми силами избегать разделения рацематов, особенно на конечных стадиях, когда полученные с величайшим



трудом крохи драгоценного вещества могут просто исчезнуть в результате низкой эффективности процесса разделения и неизбежных потерь.

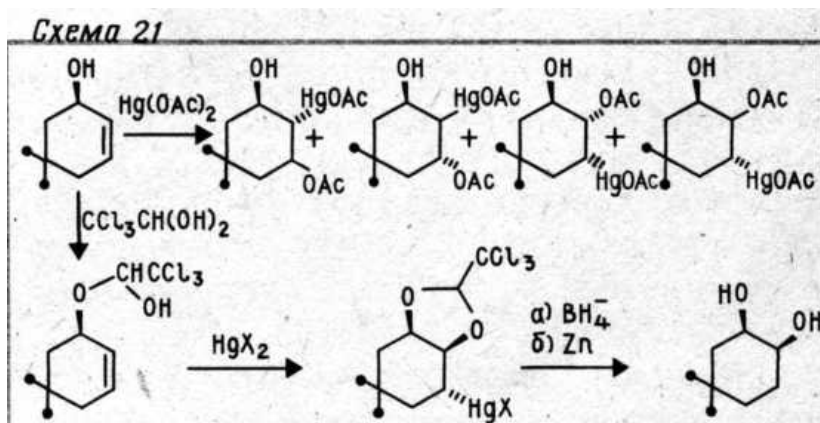
Использование исходных хиральных соединений позволяет избежать разделения оптических антиподов. Достаточно широкий круг природных соединений может служить в качестве исходных веществ для таких синтезов: аминокислоты, оксикислоты (винная, яблочная), моносахариды и их производные, алкалоиды (никотин, цинхонин), терпены, стероиды (холестерин, сапогенины). Особенно широкое распространение получил синтез хиральных природных соединений из Сахаров, что определяется относительной дешевизной и доступностью, высокой концентрацией хиральных центров в молекуле, разнообразием комбинаций центров с разными абсолютными и относительными конфигурациями и общими успехами химии углеводов в разработке методов специфических превращений скелета и функциональных групп.

При планировании синтеза хирального соединения из соответствующего предшественника следует выбирать его таким образом, чтобы наибольшее число хиральных центров целевого соединения уже присутствовало в исходном (в идеальном случае — все центры с правильной абсолютной конфигурацией); тогда синтез будет сводиться в основном к достройке ахиральных частей молекулы. Случай, когда удастся подобрать дешевое и доступное исходное соединение, содержащее большее число хиральных центров, чем целевая структура, также следует рассматривать как благоприятный: превращение избыточных хиральных центров в ахиральные группы, например вторично-спиртовой в метиленовую, обычно не встречает больших затруднений.

Несовпадение конфигурации одного или даже нескольких хиральных центров, несущих функциональные группы, также не является серьезным препятствием: известно множество способов полного обращения конфигурации при углеродных атомах. Большие трудности возникают в тех случаях, когда не удается достичь перекрывания конечной и исходной структур и приходится достраивать недостающие хиральные центры. Обычно для этого применяют так называемую асимметрическую индукцию. Суть этого явления состоит в том, что возникающие при взаимодействии прохирального центра в хиральном соединении с ахиральным реагентом или прохирального центра в ахиральном соединении с хиральным реагентом переходные состояния представляют собой диастереомеры, имеют различную энтальпию и энтропию образования, и потому один из диастереомеров образуется пре-



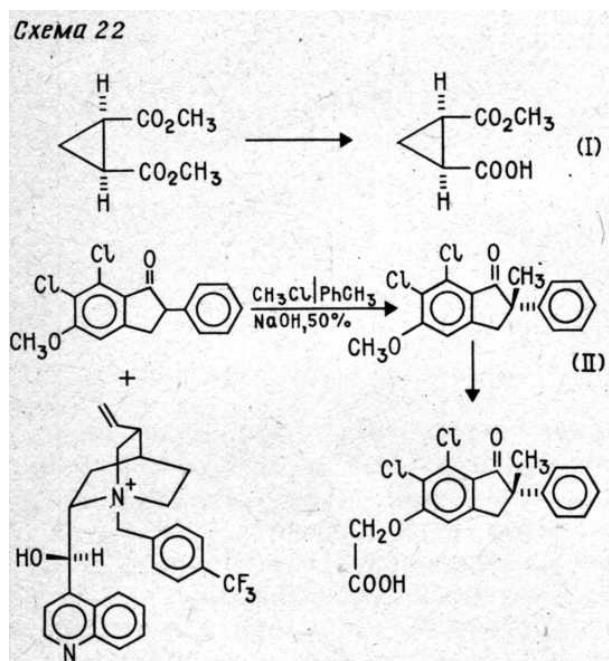
имущественно. Излюбленным приемом для усиления асимметрической индукции является использование вспомогательной мостиковой группы.



Например (схема 21), оксимеркурирование циклических аллиловых спиртов ведет к образованию смеси четырех возможных регио- и стереоизомеров. Добавка хлораля, легко образующего со спиртами полуацетали,

ведет к регио- и стереоспецифическому образованию только одного изомера вследствие преимущества внутримолекулярной атаки нуклеофильной гидроксильной группы полуацетала перед атакой внешнего нуклеофила. По стерическим причинам такая атака возможна только по положению, соседнему с гидроксильной группой, и только с той же стороны, что ведет к одинаковой абсолютной конфигурации обеих вторичноспиртовых групп.

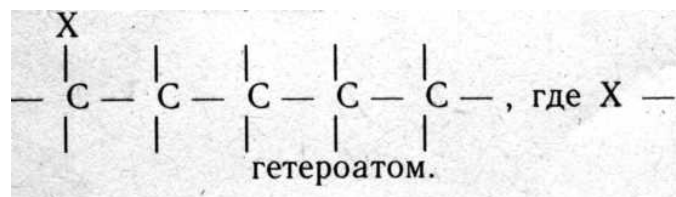
Наконец, возможен энантиоселективный синтез хиральных соединений из ахиральных предшественников при помощи ферментных препаратов, живых клеток или хиральных катализаторов. Например (схема 22), гидролиз диэфиров циклических дикарбоновых кислот эстеразой из печени свиньи позволяет получать хиральные моноэфиры (I), а алкилирование производного инданона хлористым метилом в условиях межфазного катализа в присутствии хирального *n*-трифторметилбензилцинхонинийбромида в качестве катализатора фазового переноса дает возможность получить хиральный индакринон с оптической чистотой выше 90 % (II).



Полученные таким образом хиральные соединения сами могут служить исходными для дальнейших синтезов.



Простейшие синтоны и их синтетические эквиваленты. Большинство синтетических реакций, в которых образуются углерод-углеродные связи, представляют собой взаимодействие отрицательно поляризованного углеродного атома одного реагента (донора электронов) с положительно поляризованным углеродным атомом (акцептором электронов) другого реагента. Синтоны классифицируют по относительному положению функциональной группы и реагирующего углеродного атома:



Если первый атом углерода функциональной группы сам является реагирующим, мы имеем донорный (d^1) или акцепторный (a^1) синтон. Если реакционный центр расположен на соседнем с функциональной группой атоме углерода, соответствующий синтон будет, донорным (d^2) или акцепторным (a^2) и т. д. Алкильные синтоны без функциональных групп называются алкилирующими синтонами. Электроотрицательный гетероатом функциональной группы может образовывать ковалентные связи с акцепторными синтонами. В этом случае говорят о донорных (d^0) синтонах.

Схема 23

d^0	$\text{CH}_3\text{O}^\ominus$	CH_3OH
d^1	$^\ominus\text{CN}$	KCN
d^2	$\text{H}_2\text{C}^\ominus\text{CH}=\text{O}$	CH_3CHO
d^3	$^\ominus\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$	$\text{Li}-\triangle-\text{OMe}$
(алкил) d	$^\ominus\text{CH}_3$	CH_3Li
a^0	$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^\oplus$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCL}$
a^1	$\text{CH}_3\overset{\oplus}{\text{C}}\text{CH}_3$ OH	CH_3COCH_3
a^2	$^\oplus\text{CH}_2\text{CHO}$	$\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OR})_2$
a^3	$^\oplus\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$

На схеме 23 приведены примеры некоторых простейших синтонов и реагентов, из которых их можно генерировать (их синтетических эквивалентов). Реагенты карбонильного типа обладают свойствами a^1 -синтонов, а сопряженные ненасыщенные карбонильные соединения — a^3 -синтонов. При кислотном или основном катализе они могут проявлять себя как d^2 или d^4 -синтоны.

С этой точки зрения альдольная конденсация будет a^1+d^2 -реакцией, а реакция Михаэля a^3+d^2 -реакцией. Такая реакционная способность рассматривается как нормальная.

Однако характер полярности и связанной с ним реакционной способности углеродного атома может быть изменен на противоположный (например, d^1 на a^1 или наоборот) или перенесен от одного атома к другому (например, a^1 - a^3) путем введения или замены гетероатомов в функциональной группе или путем присоединения к ней



углеродных фрагментов (например, $\text{—C}\equiv\text{C—}$, $\text{—C}\equiv\text{N}$). Такого рода процессы, ведущие к изменению типа синтона, Г. Виттиг назвал переполяризацией (*umprolung*). В ретросинтетическом анализе часто бывает полезным применить переполяризацию, особенно если целевая молекула содержит функциональные группы в положениях 1,2 или 1,4. На схеме 24 приведены некоторые примеры переполяризации. С одним, из них мы уже встречались в предыдущей главе.

Схема 24

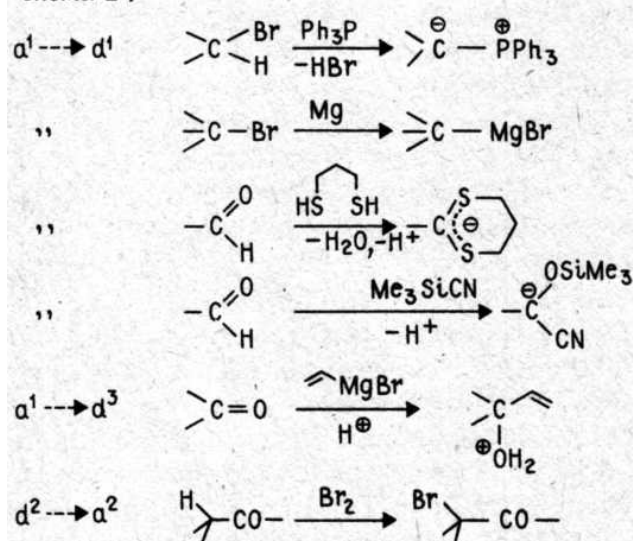
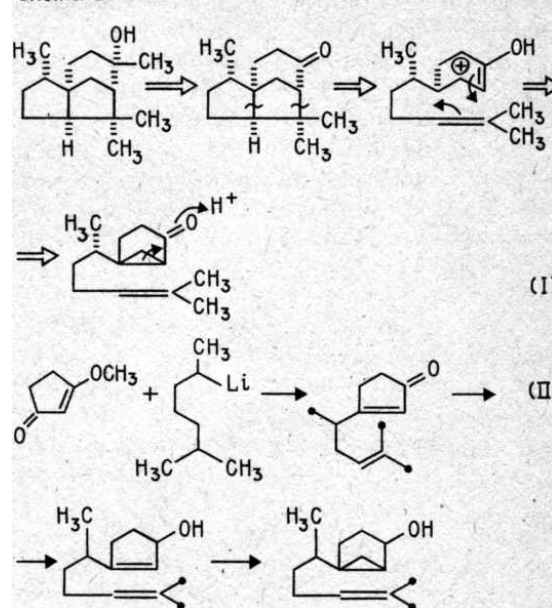


Схема 25



Классификация реагентов и реакций, подобная описанной выше и основанная на наиболее существенных их особенностях, помогает конструировать новые реакции в тех случаях, когда ретросинтетический анализ приводит к перспективным промежуточным целям, обратное превращение которых в структуры, из которых они были выведены путем тех или иных логических операций, не может быть достигнуто при помощи известных реакций.

Ограничимся одним примером (схема 25), который иллюстрирует применяемые в таких случаях приемы. Анализируя структуру сесквитерпена — цедрол, Ю. Кори нашел, что этот третичный спирт легко может быть получен из соответствующего кетона (например, по реакции с метил магниййодидом). Разрыв кольца сразу по двум связям привел к перспективному моноциклическому синтону, который можно было бы генерировать действием кислоты из кетона, содержащего циклопропановое кольцо, сопряженное с карбонильной группой (I). Кетон можно получить из доступного метилгептенона и монометилового эфира циклопентандиона-1,3.



Оставался главный вопрос: пойдет ли изомеризация? Кори обратил внимание на то, что эта реакция не что иное, как внутримолекулярное электрофильное присоединение к двойной связи, причем роль электрофила будет играть карбокатион, а роль нуклеофила — енол. Хотя присоединение циклопропановых кетонов к олефинам в кислой среде в литературе описано не было, экспериментатор пошел на риск, который блестяще оправдался: изомеризация была осуществлена с высоким выходом (II).

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ПУТЕЙ СИНТЕЗА



nobel.scas.bcit.ca

Итак, ретросинтетический анализ с помощью компьютера или просто с карандашом и бумагой проведен. Перед нами «дерево» синтетических путей, многие ветви которого были отсечены еще в процессе его создания на основании тех критериев, о которых говорилось выше. Но «дерево» все еще остается слишком ветвистым. Как же отобрать среди его ветвей те, которые отвечают наилучшим синтетическим планам (для соединения средней сложности должно быть пять-шесть схем)?

Во втором разделе говорилось о том, что требования к синтезу меняются в зависимости от преследуемой цели. Говорилось и о некоторых общих критериях идеального синтеза, касавшихся чисто научной стороны дела. Но хороший план должен быть безупречным не только с теоретической точки зрения, но и реально осуществимым в данной конкретной лаборатории с теми ресурсами, которые имеются в распоряжении ее руководителя.

Для окончательного выбора оптимальных путей синтеза нужно шаг за шагом снова пересмотреть все схемы, обращая особое внимание на чисто практические вопросы: 1) имеются ли в лаборатории необходимые реагенты, растворители, адсорбенты и другие материалы нужного качества; где, как и насколько трудно получить недостающие; можно ли их приготовить своими силами и каковы будут



затраты времени и труда; 2) хватит ли имеющегося в лаборатории оборудования или придется приобретать такое специализированное оборудование, как электрохимические или фотохимические реакторы, автоклавы, трубчатые печи; годятся ли доступные спектральные приборы по своим характеристикам для доказательства строения и стереохимии промежуточных и конечных продуктов; 3) достаточна ли квалификация сотрудников для осуществления задуманного и кому из них какую работу целесообразнее поручить, учитывая их знания, опыт и склонности.

Если на стадии планирования химик был подобен сценаристу или драматургу, то теперь ему приходится смотреть на свое творение глазами режиссера-постановщика и со вздохом сожаления откладывать на неопределенный срок, а то и навсегда некоторые оригинальные идеи по причине их, так сказать, нескеничности, т. е. из-за отсутствия материальных возможностей для их реализации. Особенно строгим должен быть отбор идей, если синтез предназначается для практического осуществления в промышленности: тогда нужно принимать во внимание не только возможности исследовательской лаборатории, но и тех предприятий, где потом будет проводиться синтез. Следует самым серьезным образом отнестись к вопросам безопасности и экологической чистоты каждой стадии промышленного синтеза.

Наконец, каждую стадию синтетического плана следует оценить с точки зрения возможности неудачи при ее осуществлении. Гибкие схемы, допускающие перестановку стадий и (или) реализацию каждой из стадий несколькими путями, заслуживают предпочтения перед теми, где неудача на одной из стадий означает провал всего синтеза.

При помощи такого рода критериев отбирают наиболее реальные и надежные пути, после чего приступают к их литературной проработке. Обычно работа в библиотеке позволяет сократить число отобранных планов до трех-четыре-х. Если позволяют лабораторные условия, а цель того заслуживает, работу начинают сразу по всем выбранным направлениям. При быстром продвижении к цели по тому или иному из них целесообразно перераспределить ресурсы в пользу группы, добившейся наибольших успехов. Когда один из путей приводит к целевому соединению, начинается следующий этап — оптимизация каждой стадии для окончательной корректировки и успешного завершения разработанного плана на практике.

(журнал Химия)



Органический синтез

(al-aziz.uz)