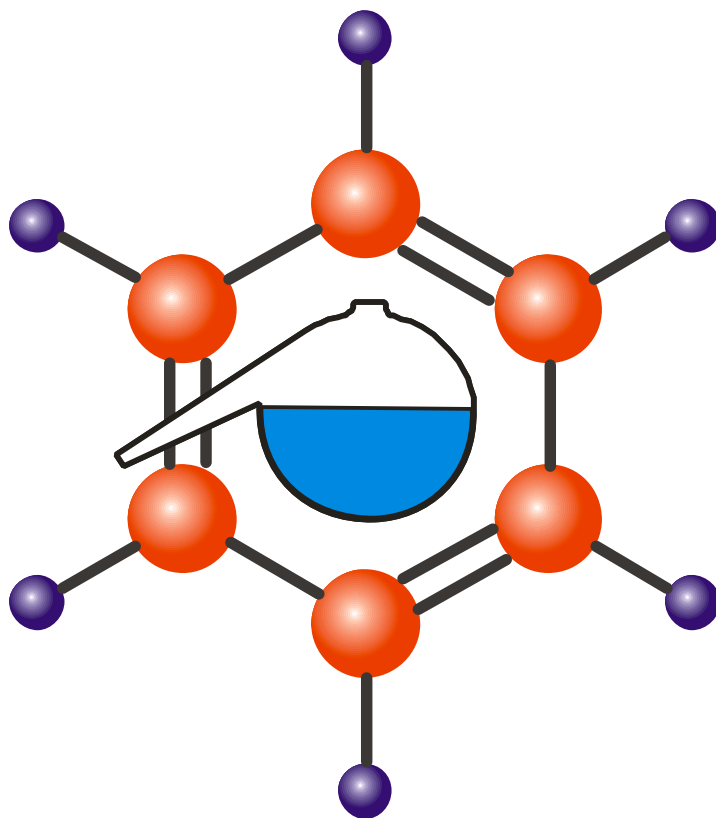




**А. Л. Перкель С. Г. Воронина Г. Г. Боркина**

# **СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА**

**Учебное пособие**



Кемерово 2018

Министерство науки и высшего образования  
Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Кузбасский государственный технический университет  
имени Т. Ф. Горбачева»

**А. Л. Перкель С. Г. Воронина Г. Г. Боркина**

**СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА  
ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА**

**Учебное пособие**

Кемерово 2018

УДК 547.05(075.8)

Рецензенты:

Профессор кафедры аналитической и неорганической химии Института фундаментальных наук Кемеровского государственного университета, доктор химических наук, профессор В. Я. Денисов

Профессор научно-образовательного центра Н. М. Кижнера федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», доктор химических наук, профессор А. И. Хлебников

**Перкель А. Л.** Стратегия и тактика органического синтеза: учеб. пособие / **А. Л. Перкель, С. Г. Воронина, Г. Г. Боркина**; КузГТУ. – Кемерово, 2018. – 94 с.

ISBN 978-5-00137-019-2

В пособии рассматриваются современные подходы к планированию и реализации синтеза сложных органических соединений, обсуждаются основные понятия стратегии и тактики органического синтеза, возможности использования в планировании органического синтеза искусственного интеллекта. Приведены основные источники по препаративным методам синтеза органических соединений.

Пособие подготовлено по дисциплине «Стратегия органического синтеза» для бакалавров направления подготовки 18.03.01 «Химическая технология».

Ил. 4. Табл. 2. Библиогр. 40 назв.

Печатается по решению редакционно-издательского совета КузГТУ.

УДК 547.05(075.8)

© КузГТУ, 2018

© Перкель А. Л., Воронина С. Г.,  
Боркина Г. Г., 2018

ISBN 978-5-00137-019-2

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Всё чаще в учебной и научной литературе по органической химии и органическому синтезу встречаются термины «ретросинтетический анализ», «синтоны», «компьютерный синтез» и другие, относящиеся к сравнительно новой дисциплине – «Стратегия органического синтеза». В отечественной литературе основные понятия и подходы стратегии органического синтеза были рассмотрены и классифицированы в монографии Смита и Бочкова [1] и затем более полно развиты в последующих книгах и (или) обзорах этих же [2, 3] и других авторов [4–8].

Дисциплину «Стратегия органического синтеза» всё шире стали вводить в учебные планы химических специальностей. В Кузбасском государственном техническом университете дисциплина «Стратегия органического синтеза» преподаётся с 2004 г. для специальности «Химическая технология органических веществ». При разработке курса материал, рассматриваемый в классическом органическом синтезе, был адаптирован применительно к более приземлённым задачам химической технологии.

Учебное пособие «Стратегия и тактика органического синтеза» предназначено для помощи в изучении дисциплины «Стратегия органического синтеза» бакалаврам направления «Химическая технология» профиля «Химическая технология органических веществ». При этом предполагается, что стратегия и тактика неразрывно связаны. Например, основной стратегический принцип, разработанный в твёрдофазном синтезе полипептидов, Р. Меррифилда связан с промежуточной очисткой полипептидов, обычно рутинной (тактической) процедурой во многих органических синтезах.

При составлении пособия предполагалось, что студенты изучили дисциплины «Общая и неорганическая химия», «Органическая химия» и «Физическая химия».

## Глава 1. Современный органический синтез: цели, задачи, основные черты и направления развития [1, 2]

Органический синтез – это одна из основных, динамически развивающихся областей органической химии. Его основная цель – построение органических соединений из более простых молекул. Под «более простыми» часто понимают «более доступные» вещества. Их получают из природных источников органических соединений (нефти, газа, угля) и живых организмов. Состав сырья и продуктов его первичной переработки во многом определяет тот спектр соединений, которые могут быть синтезированы.

Выделяют [1, 2] четыре основные задачи органического синтеза:

- синтез ценных природных соединений с целью получения продуктов, имеющих непосредственную практическую значимость;
- синтез природных соединений, не имеющих в данный момент непосредственной практической значимости;
- синтез как поиск полезных органических соединений;
- встречный синтез как инструмент для установления строения органических соединений.

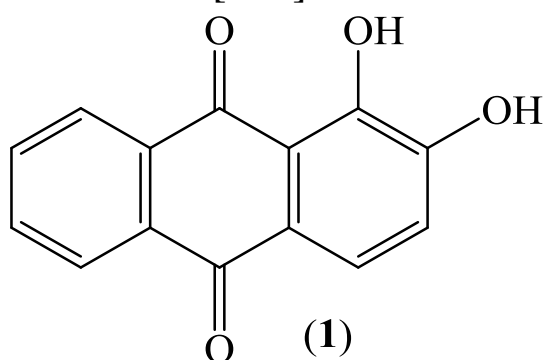
Сравнительно небольшой ассортимент соединений, которые могут быть использованы исследователями для получения новых сложных органических молекул, приводит к тому, что современный органический синтез является многостадийным (часто несколько десятков стадий). Последнее обстоятельство значительно усложняет задачи и увеличивает круг проблем, стоящих перед исследователями, работающими в области синтеза.

Рекордные по сложности синтезы 50–60-х годов прошлого века были для того времени уникальными и потребовали многолетних усилий больших коллективов учёных. За выдающиеся достижения в области органического синтеза Р. Б. Вудворду (1965), Р. Б. Меррифилду (1984) и Э. Дж. Кори (1990) присуждены Нобелевские премии по химии. Многостадийные синтезы таких сложных природных соединений, как холестерин, хлорофилл, ДНК, полипептиды потребовали разработки как принципиально новых **синтетических методов** (тактики органического синтеза), так и вопросов пла-

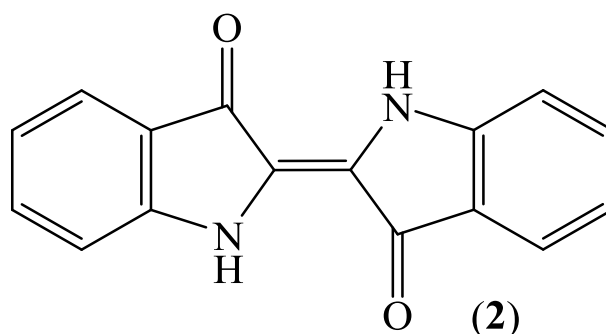
нирования органического синтеза, т. е. его стратегии. Успехи в стратегии и тактике органического синтеза позволяют получать сложные органические молекулы в существенно меньшее число стадий, в ряде случаев автоматизировать процесс синтеза, все шире использовать для разработки синтетических схем компьютерные технологии. Поэтому характерной чертой современного органического синтеза является возможность проведения синтезов сложных веществ с существенно меньшими трудовыми затратами, чем 50–60 лет назад, а также возможность их промышленной реализации.

### 1.1. Синтез ценных природных соединений с целью получения продуктов, имеющих непосредственную практическую значимость [1, 2]

Одними из первых соединений, полученных путём многостадийного синтеза и имеющих на сегодняшний день практическую значимость, были красители. Так, ализарин и индиго добывали трудоёмкой переработкой сырья растительного и животного происхождения. При этом выход конечного продукта был невелик, а стоимость красителей была высока. Разработанные в XIX в. подходы в области органического синтеза позволили получить данные красители в лабораторном и в промышленном масштабе. В 1868 г. К. Гребе и К. Либерман синтезировали ализарин (1), а в 1878 г. А. Байер – индиго (2) из доступных исходных веществ, что снизило их стоимость [1–3].



Гребе и Либерман,  
1868 г.

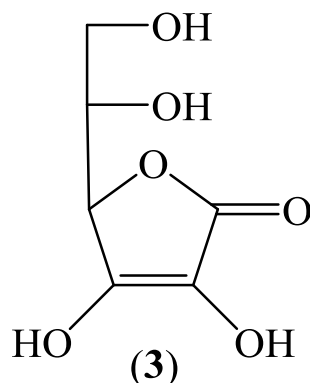


Байер, 1878 г.

Важным этапом стал синтез биологически активного гена – фрагмента ДНК, кодирующего биосинтез тирозиновой транспортной РНК, осуществленный группой ученых под руководством Х. Корана и завершившийся в 1968 г. Это послужило одним из под-

тверждений фундаментальных принципов молекулярной генетики и явилось мощным толчком к развитию генной инженерии.

Витамин С, аскорбиновая кислота (3), относится к числу важнейших биологически активных веществ, отсутствие которого в пище приводит к цинге. Установление строения аскорбиновой кислоты (1928 г.), ее лабораторный (Рейхштейн, 1934 г.) и промышленный синтез из D-глюкозы сделали это вещество дешевым товарным продуктом, тем самым навсегда ликвидировав угрозу цинги [2].



## 1.2. Синтез природных соединений, не имеющих в данный момент непосредственной практической значимости [1, 2]

История органической химии показывает, что химики стремились синтезировать любые соединения, выделяемые из природных объектов. Мотивацией к таким синтезам служит убеждение в том, что живая природа ничего не делает зря и все, что она синтезирует, так или иначе важно для жизни и человека.

Например, среди множества природных соединений существует обширный класс – изопреноиды (или терпеноиды), биологические функции которых длительное время оставались совершенно непонятными. Хотя ряд таких соединений имеют несомненную практическую значимость (камфора, природный каучук, ментол) и некоторые соединения (витамины А и D) незаменимы для нормального функционирования организмов млекопитающих, в целом к 50-м годам прошлого века складывалось впечатление, что большинство изопреноидов лишены и практической значимости, и физиологической активности.

Однако уже в 60-х годах было установлено, что многие из изопреноидов служат гормональными регуляторами жизнедеятельности растений и являются важнейшими регуляторами метаморфоза

насекомых, т. е. превращения личинки во взрослую особь. Ещё большее число соединений этого типа выполняют роль химических сигналов, переносчиков информации от одного организма к другому. Для соединений такого рода был предложен термин экзогормоны или феромоны [2].

Для человека один из наиболее эффективных способов сознательного воздействия на мир насекомых, и в частности борьбы с насекомыми-вредителями, состоит в овладении этим «языком» молекулярных структур. Подобная перспектива является лучшим обоснованием исследований в области химии и синтеза изопреноидов. Выяснение роли изопреноидов в природе позволяет утверждать, что сам факт выделения соединения из живых организмов должен рассматриваться как указание на функциональную значимость этого вещества (или его производных) и дело лишь в том, чтобы выяснить в чём состоит эта функция [2].

### **1.3. Синтез как поиск полезных органических соединений, отсутствующих в природе [1, 2]**

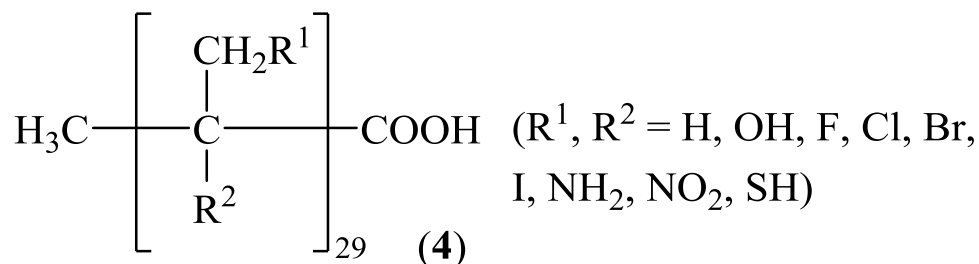
Синтез природных веществ, в том числе обладающих полезными свойствами, не единственная задача органического синтеза. Важнейшим направлением органического синтеза является получение соединений, отсутствующих в природе.

Атом углерода обладает двумя важными свойствами: он проявляет валентность четыре и способен образовывать прочные связи с атомами углерода и многих других элементов. Эти две особенности обуславливают всё разнообразие структурных фрагментов, которые могут встречаться в органических молекулах. Число известных органических соединений непрерывно растёт. По оценочным данным в настоящее время оно, вероятно, близко к 60 миллионам и увеличивается за каждый год на 1 миллион. При этом большая часть синтезируемых новых соединений отсутствует в природе. Число же возможных органических соединений трудно даже представить.

В монографии [1] рассмотрен пример соединений состава всего лишь  $C_{60}$ , относящихся к одному узкому структурному классу – насыщенным алифатическим кислотам общей формулы (4), в кото-



рых заместителями  $R^1$  и  $R^2$  в любом возможном положении могут быть любые из десяти перечисленных ниже атомов или групп:

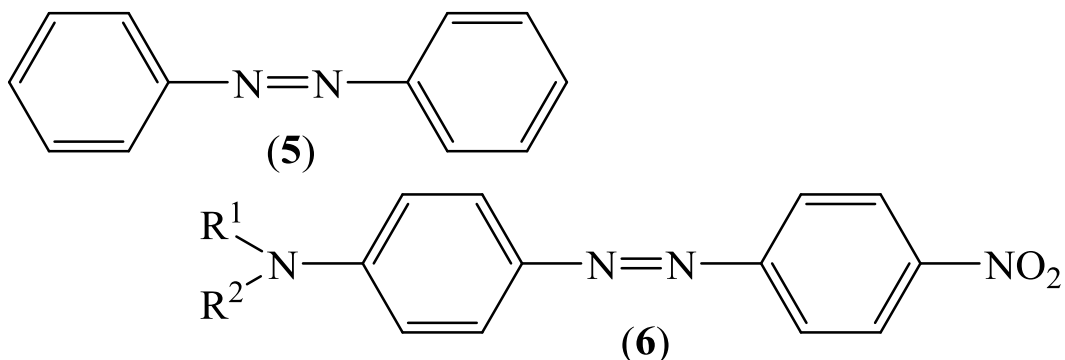


Число таких структур, возникающих при варьировании только  $R^1$  (или только  $R^2$ ), составит  $10^{26}$ , а общее число возможных структур будет равно  $10^{29} \cdot 10^{29} = 10^{58}$ , т. е. примерно в  $10^7$  раз превысит число всех атомов Земли. Для того чтобы получить каждое из этих соединений хотя бы в миллиграммовых количествах, не хватит всего углерода, имеющегося в нашей Галактике. Каждый из третичных атомов углерода в соединениях (4) является асимметрическим центром, поэтому любое из этих соединений должно быть представлено  $2^{29} \approx 5,4 \cdot 10^8$  стереоизомерами, что увеличивает общее число структур для соединений (4) приблизительно до  $5,4 \cdot 10^{66}$ . На их синтез (по 1 мг) не хватит уже всех нуклонов во всей наблюдаемой Вселенной. Это свидетельствует о неисчерпаемости многообразия возможных органических соединений.

Свойства веществ могут быть предсказаны заранее после анализа его структурной формулы. Например, существует некий минимальный набор структурных элементов, которые должны присутствовать в молекуле вещества, для того чтобы оно обладало свойствами красителя, душистого или взрывчатого вещества, инсектицида, клея или лекарственного вещества определенного спектра действия. Прогнозы могут быть сделаны как на основании аналогии с имеющимися данными, так и на основе теоретического анализа. Однако рекомендации, полученные в результате такого анализа, как правило, являются неоднозначными.

Первой областью органической химии, которая пошла по пути целенаправленного создания веществ, отсутствующих в природе, с заранее заданными свойствами, была химия органических красителей. Здесь были сформулированы эмпирические правила, связывающие структуру молекул с цветом вещества. В основе этих представлений лежит хромофорная теория Витта, вводящая понятие о хромофоре — группировке атомов, ответственной за характерное для вещества поглощение света определенной длины волны. Одним

из таких распространенных хромофоров синтетических красителей является диарилазогруппа – остаток азобензола (5).

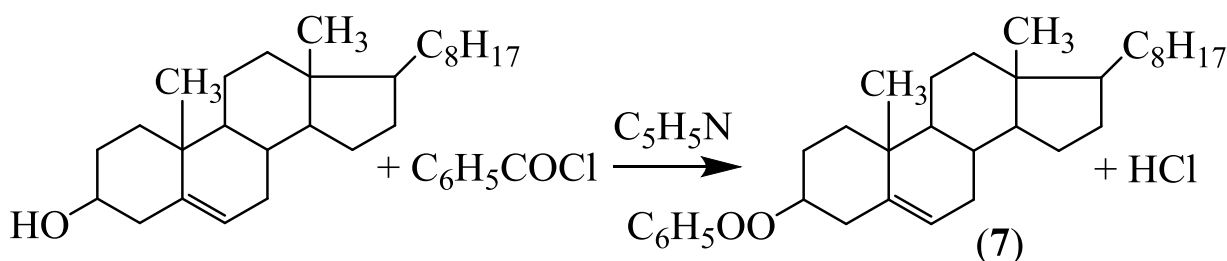


Подробно изучено влияние других группировок, связанных с хромофором, на спектральные характеристики вещества и на его цвет. Так, азобензол имеет сравнительно слабый оранжевый цвет, а соединения с диалкиламино- и нитрогруппами в *пара*-положениях (6) – интенсивный ярко-красный цвет. Для всех соединений этого ряда, отличающихся лишь вариацией алкильных остатков R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, можно уверенно предсказать, что для них общими будут красный цвет и слабоосновные свойства (из-за наличия аминогруппы), а также способность изменять цвет в зависимости от pH среды [1].

Поэтому, если необходимо синтезировать ярко-красный азокраситель типа (6), то имеющиеся теоретические представления ничего не скажут о природе алкильных групп. Исследователь столкнётся с необходимостью выбора из большого числа родственных, но различных соединений. При этом ему придется учесть, что от структуры алкильных групп будут зависеть такие характеристики веществ, как основность, растворимость в воде и органических растворителях, температура плавления, способность к связыванию с поверхностью той или иной ткани, а также термо- и светостойкость. Всё это не может быть заранее предсказано сколько-нибудь точно. Поэтому после тщательного анализа остаётся несколько почти равноценных структур, которые химику придётся синтезировать и лишь после изучения их свойств окончательно выбрать отвечающие заданным практическим требованиям.

Предполагается, что необходимо синтезировать не только потенциально полезные, но и соединения, которые могут в ближайшем будущем не найти практического применения. Дело в том, что органическая химия исследует неизвестное, и поэтому не представляется возможным предсказать открытия в той или иной её области

(или их невозможность) и тем более практическую значимость будущих открытий. Если остановить развитие органической химии вширь, то не будет открытий как новых областей исследования, так и новых возможностей применения получаемых веществ. В ряде случаев потребность в синтезированном соединении возникает спустя длительный период времени. Классический пример приведен в монографии [2]. Когда более 100 лет назад получили бензоат холестерина (7) – типично рутинный (даже для того времени) синтез нового производного хорошо известного соединения, то не подозревали, что открывают путь к созданию невероятного разнообразия устройств, в которых применяются жидкие кристаллы – новое состояние вещества, которое неожиданно было открыто на примере бензоата холестерина.



Примерно из 2000 вновь синтезированных органических соединений в среднем только одно находит практическое применение!

#### 1.4. Встречный синтез как инструмент для установления строения органических соединений [1, 2]

В обсуждавшихся выше примерах органический синтез выполняет препаративную функцию, т. е.ставляет нужные вещества. При решении таких задач часто не имеет значения, каким именно путём было получено данное вещество.

Однако в ряде случаев синтез используется не просто в качестве удобного «подручного средства», а составляет самую суть задачи. Речь идет о **встречном синтезе** природных соединений или соединений, впервые полученных в результате неизвестных ранее химических превращений. В таких случаях наиболее надёжным и бесспорным доказательством справедливости структуры, выведенной на основании обычных методов анализа, является его независимый химический синтез и установление полной идентичности по-

лученного вещества заведомого строения с исследуемым веществом.

Даже мощные современные методы структурного анализа (спектроскопия в ультрафиолетовой, видимой и инфракрасной областях, ядерный магнитный резонанс, масс-спектрометрия высокого разрешения) не всегда приводят к однозначным результатам. Это связано с тем, что трактовка результатов, получаемых любым из этих физических методов, базируется на аналогиях с известными соединениями и более надёжна в тех случаях, когда структура изучаемого соединения близка к уже изученным. В случае новых типов структур интерпретация спектров в структурных терминах может стать далеко не простой задачей. Хотя рентгеноструктурный анализ свободен от этих ограничений и справедливо считается абсолютным методом установления структуры, ему присущи недостатки технического характера – он применим лишь в тех случаях, когда можно получить монокристалл исследуемого вещества, что не всегда достижимо.

Другой, классический подход к установлению структуры вещества основан на его деструкции и логической реконструкции исходной структуры на основе информации о строении этих составных частей. Этот путь очень трудоёмок и предполагает наличие значительных количеств анализируемого вещества. К тому же в ходе подобной деструкции почти неизбежна потеря части информации относительно строения тех участков молекулы, по которым производится её деструкция.

Встречный синтез свободен от упомянутых выше ограничений. Если структура исследуемого вещества подтверждена его встречным синтезом, то она может считаться полностью доказанной, и этот «вердикт» не подлежит пересмотру. Нередки ситуации, когда встречный синтез оказывается единственным средством выбора между несколькими альтернативными структурами изучаемого вещества. Например, в тех случаях, когда вещество доступно в ничтожно малых количествах, которых явно мало для использования деструктивных методов анализа и даже для применения современных спектральных методов. В то же время этих количеств может хватить для идентификации вещества, т. е. установления тождественности двух его образцов, например синтетического и природного [1, 2].

## Глава 2. Физико-химические основы органического синтеза

### 2.1. Кинетические и термодинамические аспекты органического синтеза [1]

Ископаемое сырьё, служащее основным исходным материалом для органического синтеза, сформировалось в результате биохимических процессов чрезвычайной длительности. За это время оно или пришло в состояние равновесия, или значительно к нему приблизилось. Это означает, что отдельные вещества, выделяемые из ископаемого сырья, близки к состоянию с минимумом свободной энергии, по крайней мере, в анаэробных условиях. Поскольку целью органического синтеза, как правило, является получение соединений с запасом свободной энергии по сравнению с исходными продуктами, то требуемая для осуществления превращения энергия должна быть привнесена извне в форме электрической, тепловой или химической энергии. Источником химической энергии служат высокоактивные реагенты, которые в свою очередь были получены с использованием других видов энергии. Схематически энергетический профиль многостадийного превращения исходного соединения А в целевой продукт Р представлен на рис. 2.1.

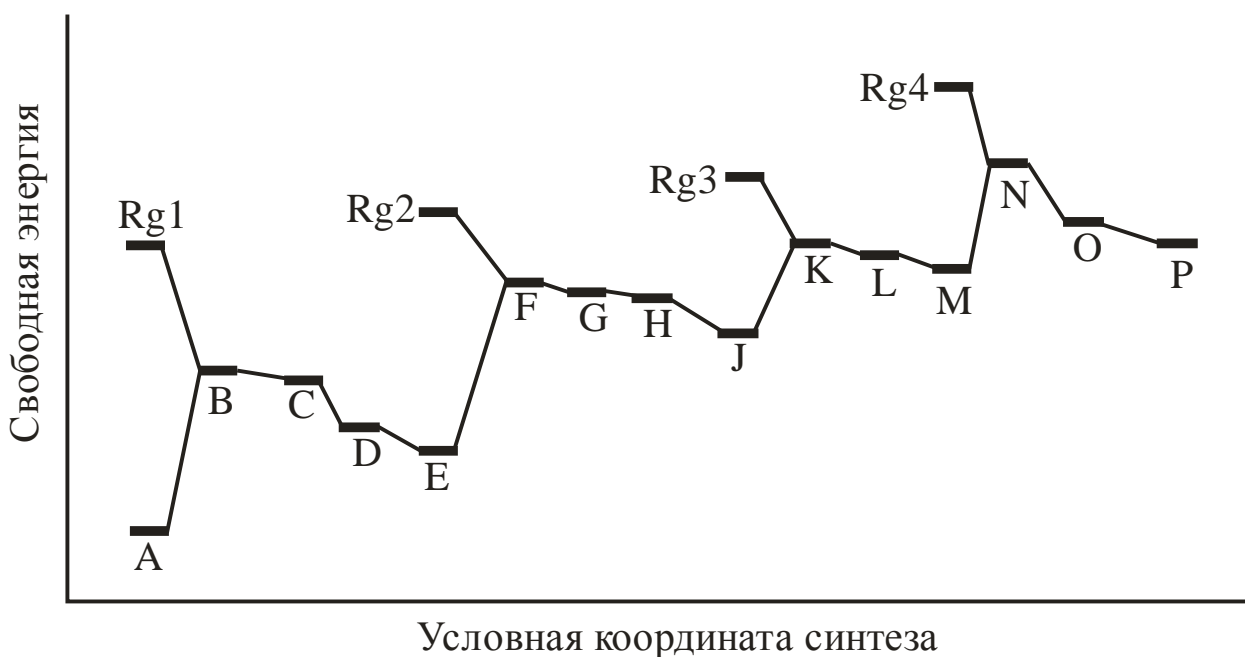


Рис. 2.1. Энергетический профиль многостадийного синтеза по схеме  $A \longrightarrow B \longrightarrow C \dots \longrightarrow P$  (Rg1–Rg4 – реагенты)





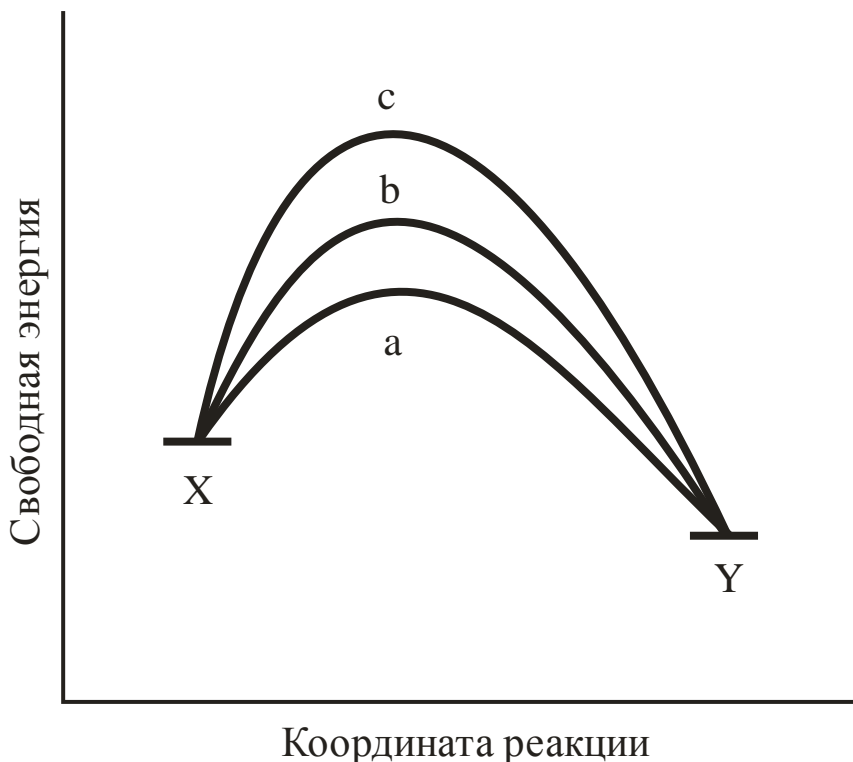


Рис. 2.2. Потенциальные барьеры реакции:

а – барьер мал, реакция почти мгновенна; b – барьер средней высоты, реакция идёт с измеримой скоростью; с – барьер велик, реакция практически не идёт

Энергетический барьер целевой реакции существенно ниже, чем побочной, поэтому скорость целевой реакции значительно выше, чем побочной и практически всё исходное соединение превращается в Y. Продукт реакции Y может и сам превращаться в более стабильный нежелательный продукт  $Z^2$ , однако для этого необходимо преодолеть значительный барьер. В результате реакция  $X \rightarrow Z^2$  протекает с низкой скоростью, соединение Y оказывается стабильным и его синтез из X – осуществимым. Неблагоприятные варианты синтеза Y из X представлены кривыми (b) и (c) (рис. 2.3). В первом случае преобладает побочная реакция  $X \rightarrow Z^1$  и соединение Y не успевает образоваться. Во втором, желательная реакция осуществляется, но продукт Y оказывается нестабильным не только термодинамически, но и кинетически. Из-за малого барьера между Y и  $Z^2$  быстро происходит реакция  $X \rightarrow Z^2$  и целевой продукт получить не удаётся.

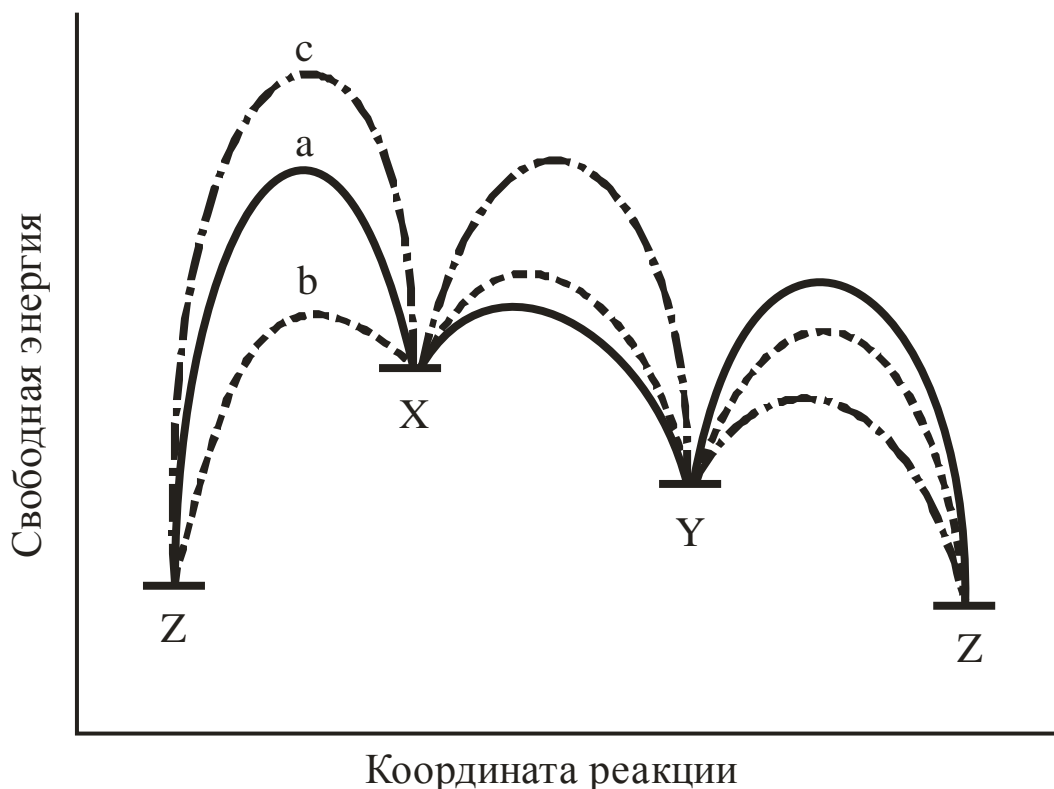


Рис. 2.3. Энергетические профили сложных реакций:

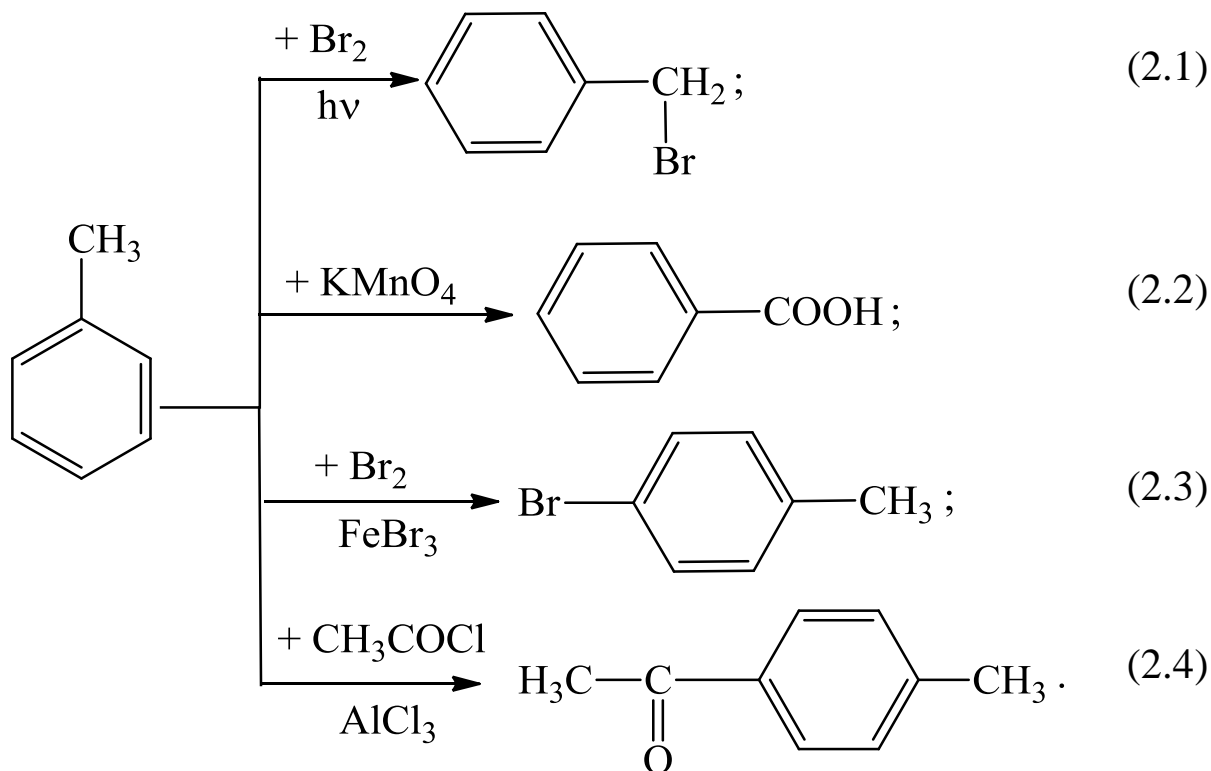
a – реакция  $X \rightarrow Y$  доминирует; b – доминирует побочная реакция  $X \rightarrow Z^1$ ; c – доминирует реакция  $X \rightarrow Y$ , но Y кинетически неустойчив и быстро превращается в  $Z^2$

Энергетические профили реакций типа изображённых на рисунках 2.2. и 2.3 не есть нечто абсолютное, заданное только структурой рассматриваемых соединений. Огромную роль в реализации той или иной энергетической картины играют внешние условия, в которых находятся вещества и протекают их реакции. Это, прежде всего, температура, природа растворителя, наличие и природа катализатора, темновые условия или облучение и множество других, обычно менее существенных факторов. Их влияние на возможность реализации того или иного переходного состояния, а следовательно, той или иной химической реакции поддаётся рациональной трактовке. При правильном выборе параметров процесса в очень многих случаях удаётся обеспечить желаемое направление реакции.

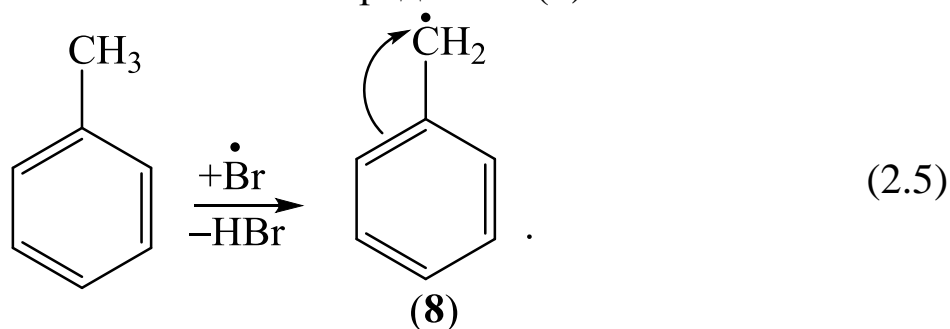
Возможности управления направленностью органических превращений можно продемонстрировать на примере некоторых реакций толуола. Известно, что в зависимости от условий и реагентов



толуол способен подвергаться избирательным превращениям как по метильной группе, так и с участием ароматического ядра:



Это связано с тем, что метильная группа легко вступает в радикальные превращения (реакции (2.1) и (2.2)), включающие образование устойчивого бензильного радикала (8):



В то же время для ароматического ядра более характерны реакции электрофильного замещения (реакции (2.3) и (2.4)), сопровождающиеся образованием соответствующих  $\sigma$ -комплексов. Поскольку и в том и в другом случае в превращениях участвуют высокоактивные промежуточные частицы – интермедиаты, свойства которых определяют и направление основной реакции, и саму возможность её протекания, то целесообразно рассмотреть энергетический профиль подобных превращений (рис. 2.4).

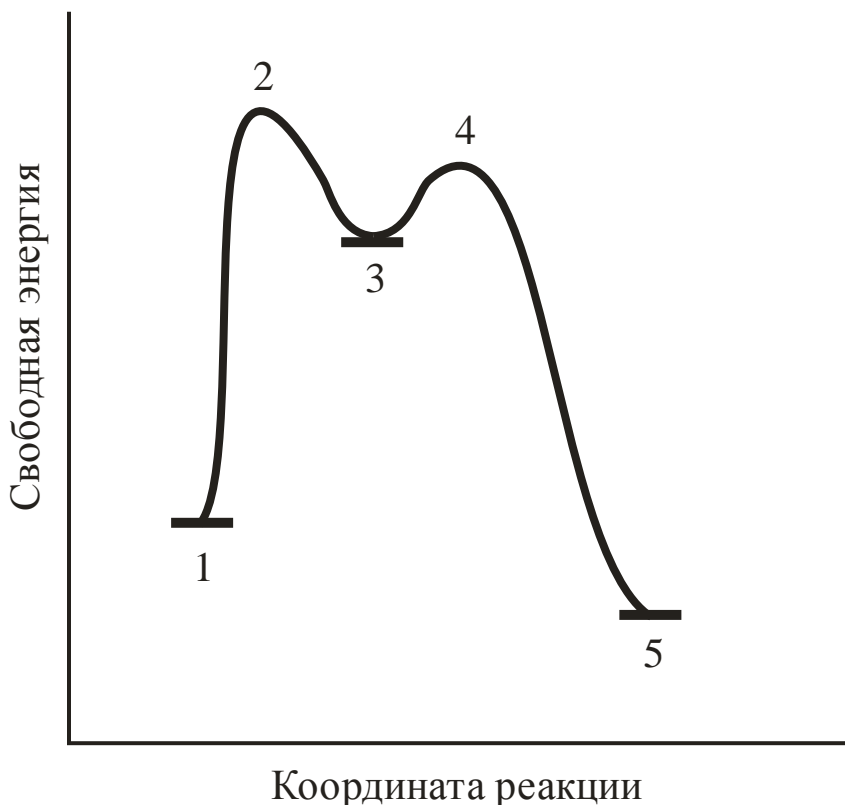


Рис. 2.4. Энергетический профиль реакции, происходящей через высокоактивный интермедиат:

1 – исходная система; 2, 4 – переходные состояния; 3 – интермедиат; 5 – конечные продукты

Из рис. 2.4 видно, что интермедиату (3) предшествует образование переходного состояния (2). Если интермедиат – вполне определённое химическое соединение, которое в принципе может быть выделено в индивидуальном состоянии, то переходное состояние – нечто совсем иное. Это именно мгновенное состояние реагирующей системы в динамике, которое принципиально не может существовать в статике. Отсутствие потенциальных энергетических барьеров делает невозможным даже кратковременное статическое существование переходного состояния – после его достижения система должна немедленно скатиться вниз до состояния с более низким энергетическим уровнем, где она может закрепиться благодаря потенциальным барьерам. Для превращения интермедиата в конечный продукт системе необходимо вновь преодолеть потенциальный барьер, который существенно ниже, чем между исходным соединением и интермедиатом (рис. 2.4).

Это означает, что образование интермедиата – медленная реакция, скорость которой определяет суммарную скорость процесса. А реакция самого интермедиата – быстрая. Её барьер низок потому, что значительная энергия уже запасена в интермедиате и система поднята почти до высоты барьера. Из сказанного следует два вывода. Во-первых, интермедиаты могут существовать в типичной реакционной системе лишь в очень низких концентрациях, и выделить как вещества и даже зарегистрировать их присутствие аналитическими методами оказывается весьма трудно. Во-вторых, если интермедиат удаётся тем или иным путём получить именно как индивидуальное вещество (и тогда, строго говоря, нельзя называть его интермедиатом), то его реакция с субстратом должна быть не только чрезвычайно быстрой, но и более селективной. Дело в том, что для образования интермедиата с приемлемой скоростью приходится прибегать к различным методам форсирования реакции. Это могут быть высокие температуры, облучение, использование высокоактивных реагентов, либо и то и другое сразу.

Однако воздействие таких «силовых приёмов» обычно оказывается недостаточно избирательным: помимо ускорения образования необходимых интермедиатов, они способны форсировать и многие побочные реакции, как исходных соединений, так и продуктов реакции. Разделение реакции на две независимые стадии – стадию синтеза интермедиата как индивидуального вещества и стадию основной реакции этого интермедиата – сулит значительные преимущества, обусловленные возможностью проводить каждую из этих реакций в оптимальных для неё условиях и возможностью точного дозирования интермедиата как реагента.

Действительно, значительное число методов синтетической органической химии развивается в этом направлении. Это позволяет создать на основе многих органических реакций полноценные синтетические методы.

## 2.2. Органическая реакция [1]

Органическая реакция – некоторый тип превращения, характерный для определённого типа субстратов под действием определённых реагентов в определённых условиях.

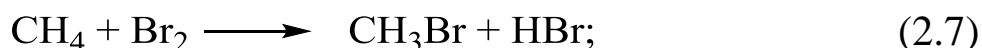
Рассмотрим классический пример – синтез карбоновых кислот и, в частности, уксусной кислоты. Наиболее привлекательный, но нереальный путь синтеза этого соединения из метана и углекислого газа:



Первая причина невозможности осуществить реакцию (2.6) определяется термодинамическим фактором. Уксусная кислота богаче энергией, чем смесь метана и углекислого газа. В определённых условиях уксусная кислота распадается на  $\text{CH}_4$  и  $\text{CO}_2$ , обратный процесс самопроизвольно не идёт, для этого над системой необходимо совершить работу.

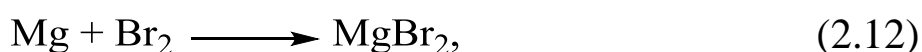
Вторая причина состоит в том, что необходим подходящий «канал» (кинетический фактор) для осуществления превращения, т. е. реальный механизм, по которому процесс мог бы протекать.

Такие препятствия нельзя преодолеть, но их можно обойти. В данном случае возможен следующий обходной путь (реакции (2.7)–(2.10)):



Такой четырёхстадийный синтез выглядит громоздким, но он имеет существенное преимущество перед предыдущим – он реален. Все четыре стадии представляют собой хорошо идущие, несложные по выполнению реакции. Естественно, возникает вопрос, в чём здесь состоит секрет решения такого обходного пути – ведь конечный результат свёлся к тому же, к чему привёл бы и простой путь присоединения метана к  $\text{CO}_2$ .

Если просуммировать все четыре реакции и свести их к двум:



то становится понятно, что энергетический эффект второй экзотермической реакции с избытком компенсирует энергетические затраты на протекание первой реакции. Однако сама по себе подача

энергии ещё не решает проблему: бесполезно сжигать магний в броме и использовать тепло для нагрева смеси метана и  $\text{CO}_2$ . Во-первых, можно найти более удобные и дешёвые источники тепла, а во-вторых, нагревание такой смеси не приведёт к желаемому результату. Суть заключается в том, что разделив суммарные реакции на отдельные этапы, мы заставили энергию второй, донорной в энергетическом отношении реакции, выделяться не сразу, а порциями, причём в таких реакциях, в которых участвуют компоненты главного, интересующего нас процесса. Поэтому некоторая часть этой энергии не рассеивается, а совершает химическую работу образования новых связей.

Кроме двух названных, существует ещё одно существенное осложнение, затрудняющее проведение желаемого превращения органических соединений – возможность участия в нескольких различных реакциях. В этой множественности возможных путей превращения и заключается главная общая трудность органического синтеза.

### 2.3. Синтетический метод [1]

В основе синтетического метода лежат органические реакции. Синтетический метод – некоторая стандартизированная последовательность операций, результатом которой является определённое, стандартизированное преобразование структуры исходных соединений. Внутри этого «чёрного ящика» обязательно присутствует одна или несколько реакций, конкретные реагенты, катализаторы, растворители, те или иные процедуры выделения продукта. Главный критерий ценности синтетического метода – это характер достигаемого с его помощью превращения.

Для того чтобы органическая реакция служила основой хорошего синтетического метода, она должна быть общей. Общность реакции означает, что в неё должно вступать не одно конкретное соединение и даже не группа родственных соединений, а большинство или в идеале все возможные соединения, содержащие определённый элемент структуры – функциональную группу.

Важнейшее требование к хорошей синтетической реакции – изученность её механизма. Понимание механизма реакции, включающее надёжное знание природы активных интермедиатов про-

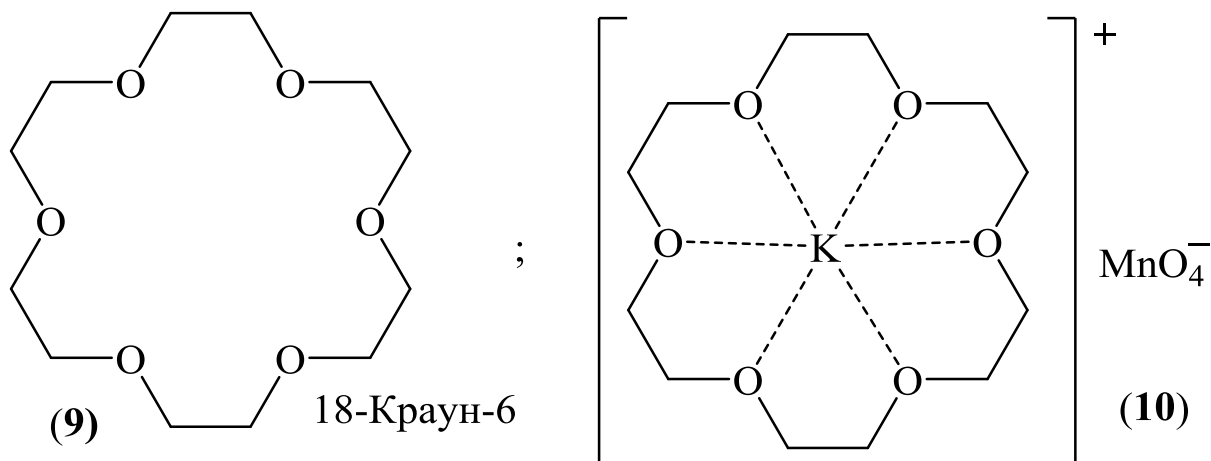
цесса, создаёт теоретическую основу для добытых эмпирическим путём сведений об общности и селективности реакции, позволяет достаточно надёжно прогнозировать её результат. Для реакций с хорошо изученным механизмом исследователь может уверенно изменять условия их проведения в пределах, которые допускает механизм, если того требуют особенности структуры, реакционной способности и физических свойств конкретных соединений. Наконец, возможность непосредственного использования высокоактивных интермедиатов как стабильных, заранее приготовленных реагентов немыслима без понимания механизма реакции.

Классическим примером хорошего общего синтетического метода является синтез карбоновых кислот из алкилгалогенидов через реактивы Гриньяра (реакции типа (2.8–2.10)). После установления А. Норманом возможности получения реактивов Гриньяра винильных производных



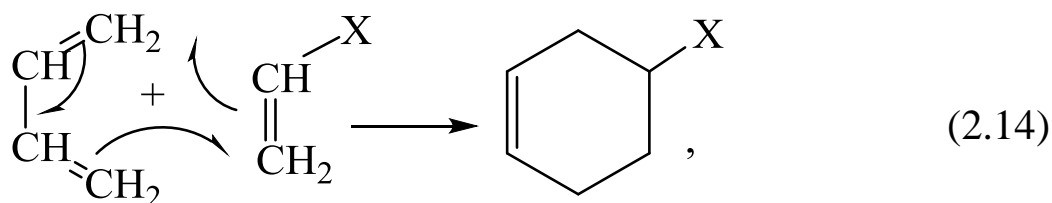
существенно расширилась область применения данного метода.

Достаточно универсальным и эффективным является синтетический метод, основанный на окислении органических соединений перманганатом калия (реакция типа (2.2)). Существенный недостаток этого метода, связанный с плохой растворимостью реагента в органических средах, удалось преодолеть при использовании краун-эфиров (**9**) – эффективных катализаторов межфазного переноса, комплексы которых с перманганатом калия (**10**) достаточно хорошо растворимы в органических средах.



За открытием перспективной реакции, которая происходит на примере конкретного соединения, появились исследования, направленные на распространение этой реакции на другие соединения.

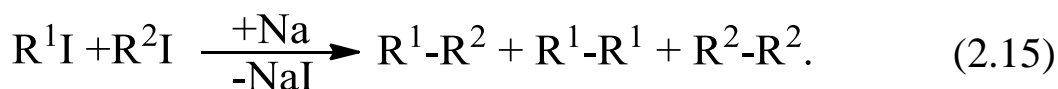
Одним из лучших синтетических методов оказался метод, основанный на реакции Дильса–Альдера (диеновый синтез):



(X – электроноакцепторная группа)

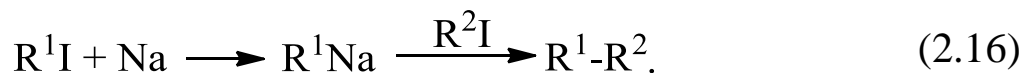
позволяющий получать многочисленные шестичленные карбоциклические и гетероциклические соединения в мягких условиях и с высокой селективностью.

Прежде чем органическая реакция станет основой хорошего синтетического метода, часто требуется провести значительный объём дополнительных исследований. Примером может служить классическая реакция Вюрца:



Принципиальные синтетические достоинства реакции (2.15) несомненны, поскольку она позволяет создавать С–С-связь между двумя остатками алкилгалогенидов. Однако на практике она длительное время имела ограниченное применение (только при  $R^1 = R^2$ ), так как в общем случае приводит к трём продуктам. Кроме того, металлический натрий настолько активен, что реакцию (2.15) практически невозможно использовать, когда  $R^1$  или  $R^2$  содержит функциональные группы.

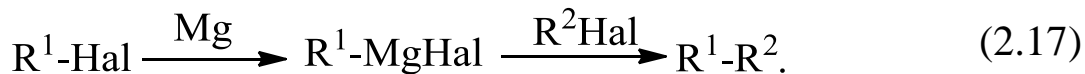
Первые попытки преодоления указанных недостатков реакции Вюрца основывались на расчленении реакции (2.15) на две стадии:



Однако натрийорганические соединения оказались недостаточно устойчивыми и, кроме того, в ходе своего образования взаимодействовали с  $R^1I$ , что сразу же приводило к нежелательному продукту  $R^1-R^1$ .



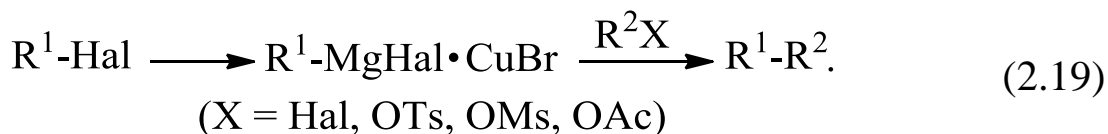
Существенное улучшение метода было достигнуто при замене в двухстадийной схеме (2.16) натрийорганического соединения на его магнийорганический аналог – реактив Гриньяра:



У схемы (2.17), к сожалению, также оказались недостатки. Она не исключала возможность переметаллирования магнийорганического соединения алкилгалогенидом:

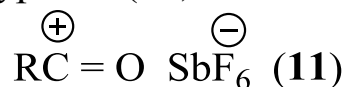


Превратить реакцию Вюрца в работоспособный синтетический метод удалось лишь после использования купратных реагентов – реактивов Гриньяра и других металлоорганических соединений, модифицированных солями меди или их комплексами. У этих реагентов способность к переметаллированию существенно снижена, в результате чего достигается однозначность взаимодействия с алкилгалогенидами:



Более того, купратные реагенты способны алкилироваться не только алкилгалогенидами, но и алкилсульфатами (OTs и OMs – остатки *n*-толуол- и метансульфокислоты соответственно), и ацетатами, что значительно расширяет синтетические возможности такой реакции.

Благодаря синтезу устойчивых комплексов катионов ацилия с анионом гексафторида сурьмы (11)

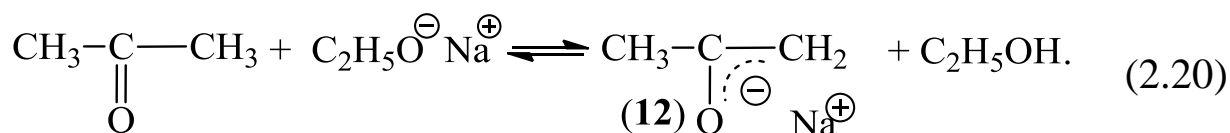


удалось создать универсальный синтетический метод на основе реакции типа (2.4), позволяющий вводить ацильные группы в ароматическое ядро даже при наличии в нём сильных электроноакцепторных заместителей, например, в дигалогенбензолы, нитробензол и др.

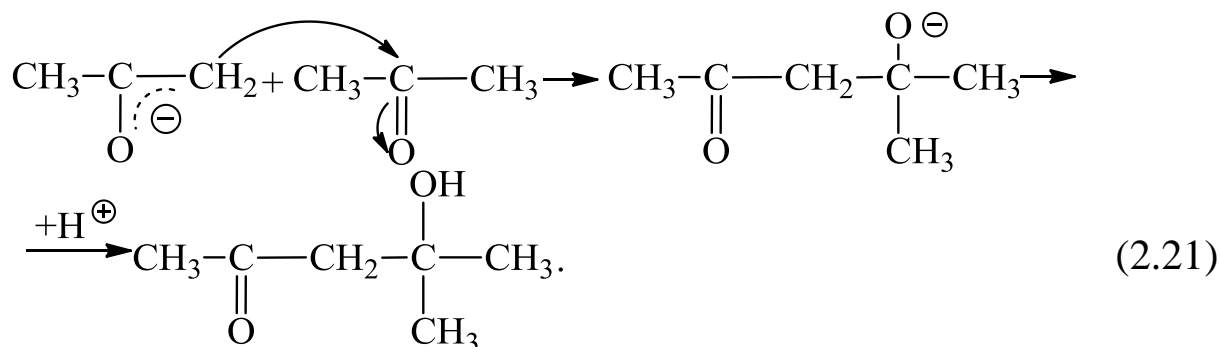
Широко в органическом синтезе для построения C–C-связи применяются реакции, использующие алкилирование енолятов C-электрофилами, такие как альдольно-кетоновая конденсация, сложноэфирная конденсация Кляйзена и многие другие. Хотя аль-



дольно-кетоновая конденсация лежит в основе промышленного органического синтеза *n*-бутанола (из ацетальдегида) и 2-этилгексанола (из бутанала), она и родственные ей реакции как синтетические методы длительное время имели ограниченное применение. Дело в том, что в случае монофункциональных карбонилсодержащих соединений (альдегидов, кетонов и сложных эфиров) равновесие реакции генерации енолята (12) сдвинуто сильно влево:

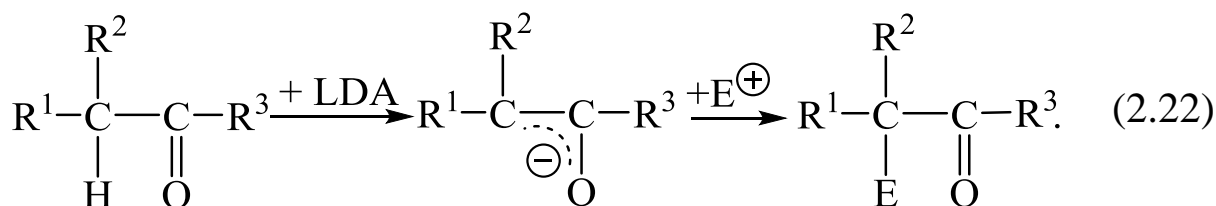


Это приводит к тому, что (12) вступает во взаимодействие с исходным карбонилсодержащим соединением как с электрофилом:



Поэтому результатом реакций (2.20) и (2.21) является альдольно-кетоновая конденсация ацетона, а ввести енолят с желаемым электрофилом однозначно не удаётся. Вследствие этого ранее в синтезах по схеме алкилирования енолятов использовались особенно стабильные еноляты, получаемые из β-дикарбонильных соединений, таких как малоновый и ацетоуксусный эфир, ацетилацетон и др.

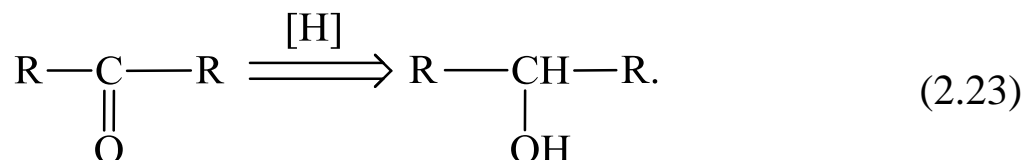
Ситуация решительным образом изменилась, когда были разработаны реагенты-супероснования, например диизопропиламид лития (LDA), которые позволяют генерировать енолят-анионы из практически любых карбонильных производных, содержащих хотя бы один атом водорода в α-положении, с полным смещением равновесия енолизации вправо и практически полным отсутствием в системе неионизированного исходного реагента. Это позволило снять проблему самоконденсации и получить универсальный синтетический метод построения С–С-связи, в котором нуклеофильные фрагменты самой различной и сложной структуры можно вводить в однотипные реакции по общей схеме:



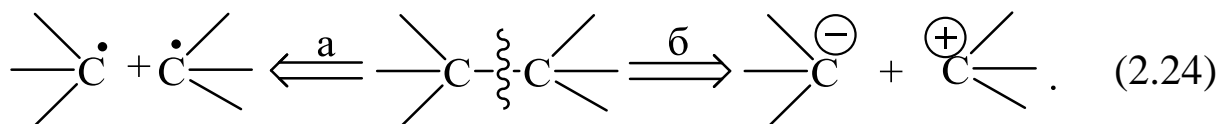
Приведённые выше примеры отражают лишь небольшую часть подходов в разработке современных синтетических методов, находящихся в непрерывном развитии. Это обусловлено тем, что ни один из них не может быть абсолютным методом для решения новой синтетической задачи. Любой метод ограничен по своей применимости ещё и потому, что необходимые для его использования воздействия на реакционную систему (растворители, катализаторы, нагревание, облучение и т. п.) сами по себе, независимо от химизма основной реакции, могут вызывать нежелательные превращения исходных соединений и (или) продуктов. Всё это следует учитывать при прогнозе возможностей данного метода, и именно в силу этого обстоятельства требуется нескончаемая работа по модификации даже хорошо отточенных синтетических методов.

## 2.4. Ретросинтетический метод [1]

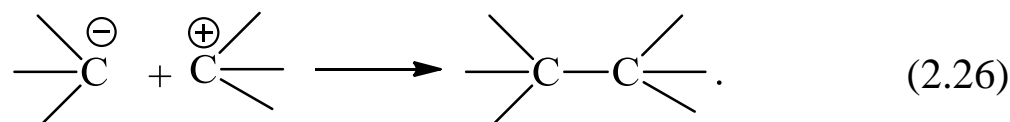
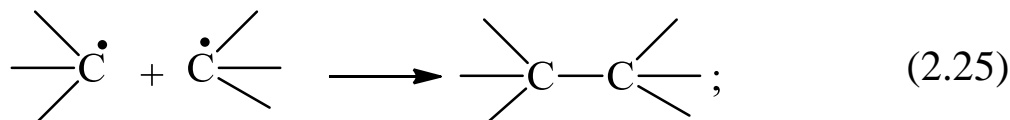
При планировании синтезов сложных органических соединений и разработке синтетических схем чрезвычайно плодотворной оказалась концепция ретросинтетического анализа. Элементом ретросинтетического анализа является мысленная операция, обратная осуществляемой в ходе синтеза. Так, если при синтезе использовалась операция окисления (например вторичного спирта в кетон), то при ретросинтетическом анализе (обозначается двойной стрелкой) ей будет соответствовать операция восстановления кетона в спирт:



Естественно, что операции создания С–С-связи органического соединения (сборки) соответствует ретросинтетическая операция разборки. Для простой С–С-связи возможны два варианта разборки: гомолитический (а) и гетеролитический (б):



Из уравнения (2.24) следует, что для сборки С–С-связи также возможны два пути:

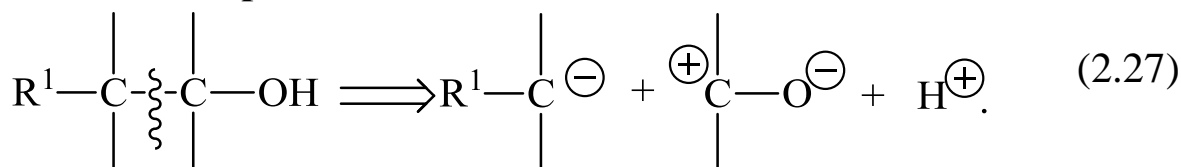


Хотя реакции, протекающие по гомолитическому пути (2.25), широко используются в промышленности, в лабораторных условиях их применяют относительно редко из-за высокой реакционной способности радикалов и вследствие этого невысокой селективности реакций с их участием. Некоторые примеры использования гомолитических трансформаций приведены в монографии [3].

Реакции, основанные на гетеролитическом варианте сборки С–С-связи, обычно более селективны и поэтому чаще применяются.

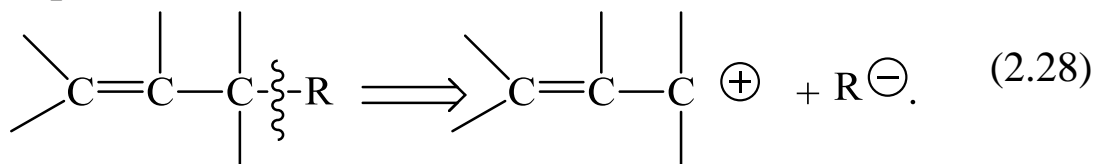
При наличии в молекуле органического соединения близко расположенных функциональных групп рекомендуются следующие варианты разборки С–С-связи:

**1. Простая С–С-связь, в которой один из атомов углерода связан с кислородным заместителем:**



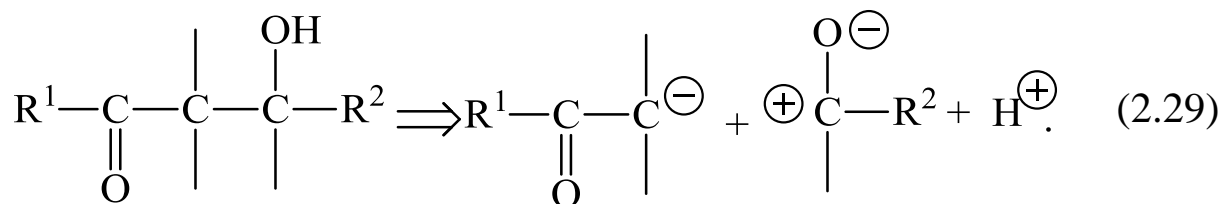
Эквивалентом карбаниона в этом случае могут служить реактивы Гриньяра или литийорганические соединения, а карбокатионов – альдегиды, кетоны и  $\text{CO}_2$ .

**2. Простая С–С-связь в аллильном положении:**



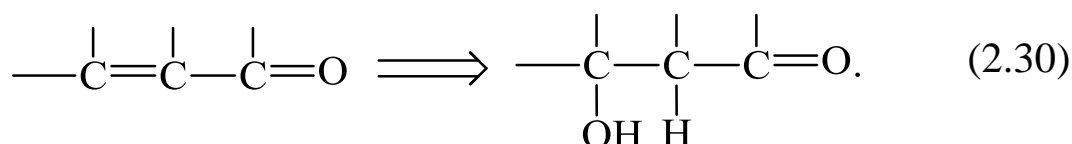
Такая разборка допускает широкие вариации реагентов, эквивалентных указанным ионам.

### 3. Простая С–С-связь в системе, содержащей два кислородных заместителя в положениях 1, 3:



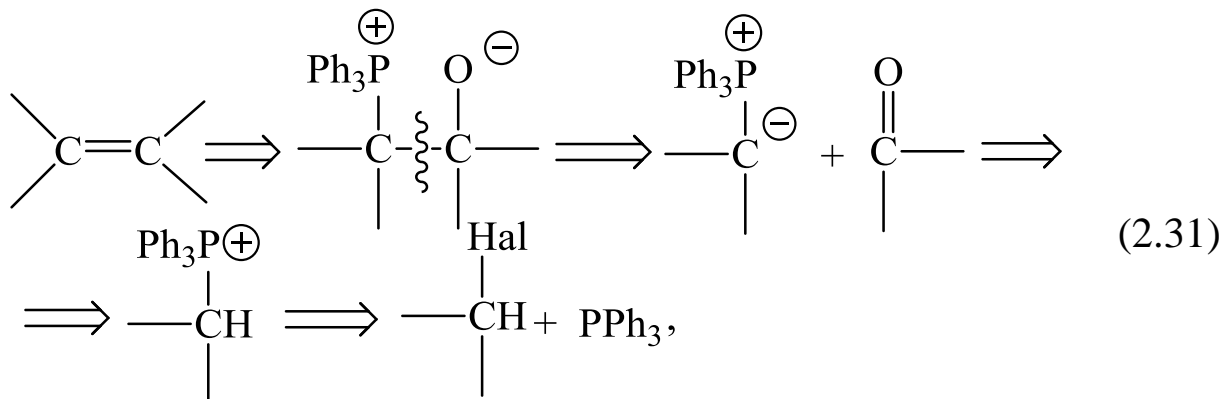
В этом случае эквивалентом карбаниона служит енолят, а карбокатиона – карбонильный электрофил.

### 4. Двойная С–С-связь в $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединениях:



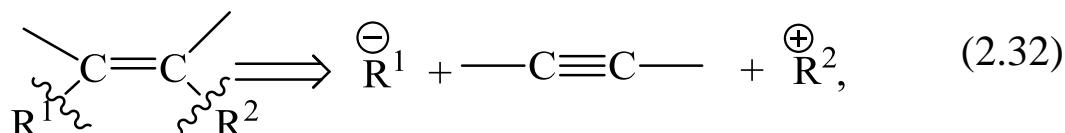
После показанной на схеме (2.30) ретросинтетической гидратации двойной связи приходим к случаю, разобранный в п. 3.

### 5. Двойная С–С-связь без расположенных поблизости функциональных групп:

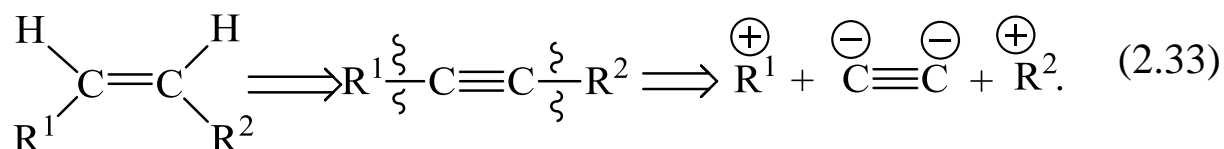


где  $\text{PPh}_3$  – трифенилфосфин.

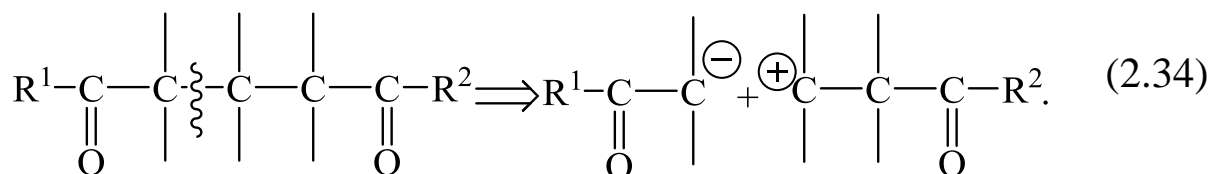
Альтернативные варианты – разборка винильных связей, отвечающая карбометаллированию:



и ретросинтетическое дегидрирование с последующей разборкой до ацетиленидов и обычных электрофилов:



**6. Простая С–С-связь в системе, содержащей два кислородных заместителя в положениях 1, 5:**



Эквивалентом карбаниона здесь может служить енолят, а карбкатиона – акцептор Михаэля (α,β-непредельное карбонильное соединение).

## Глава 3. Тактика органического синтеза

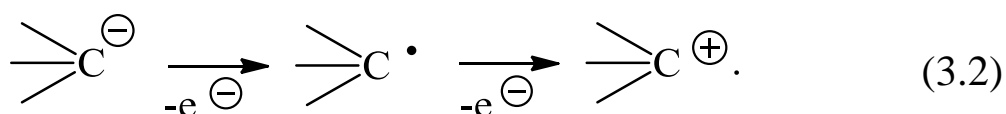
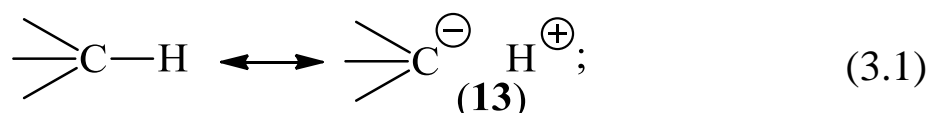
### 3.1. Трансформация функциональных групп и синтетическая эквивалентность [1, 2]

Одним из важных вопросов, решаемых органическим синтезом, является трансформация функциональных групп. Она может потребоваться как на стадии подготовки исходных соединений к проведению основной реакции с целью создания необходимой функциональной группы в будущем участнике конструктивной реакции, так и на стадии заключительных превращений продукта этой реакции. В последнем случае роль трансформации функциональных групп заключается либо в окончательной «отделке» структуры на пути к конечному продукту синтеза, либо в подготовке некоторого промежуточного продукта для введения его в следующую стадию.

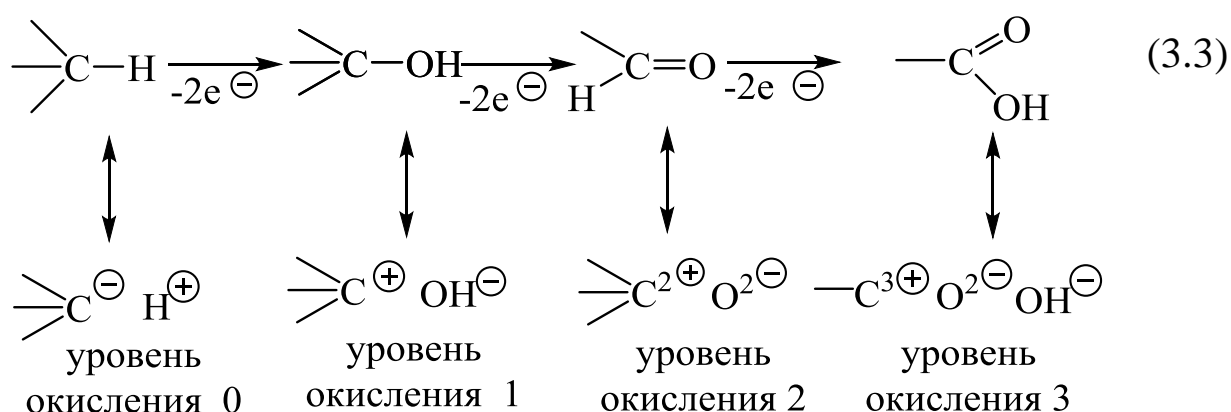
Именно разнообразие и надёжность таких трансформаций и обеспечивает возможность почти универсального применения относительно ограниченного набора типовых методов создания С–С-связей для синтеза бесконечного разнообразия органических соединений. Одна из наиболее распространённых классификаций трансформаций основана на разделении реакций на изогипсические и неизогипсические. Изогипсические реакции – это превращения, не изменяющие уровень окисления углеродных атомов. В свою очередь в неизогипсических реакциях уровень окисления может либо

повышаться (окислительные превращения), либо понижаться (восстановительные превращения).

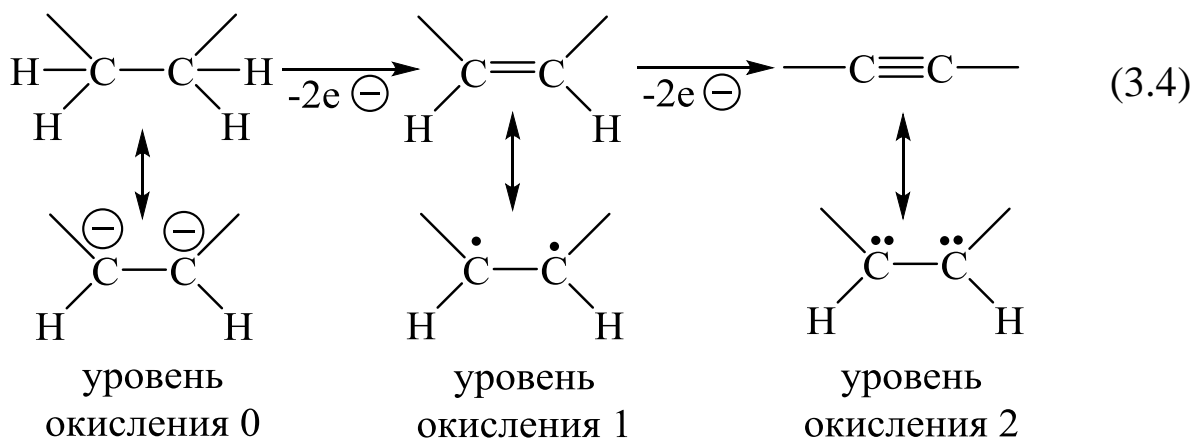
В одном из подходов при определении уровня окисления органических соединений принимают, что в углеводородах, которые можно представить утрированной предельной структурой (13), он равен 0 и его переход к карбкатиону сопровождается потерей двух электронов:



При такой трактовке переход от алканов к спиртам, альдегидам и карбоновым кислотам сопровождается потерей 2, 4 и 6 электронов соответственно и приводит к уровням окисления 1, 2 и 3:



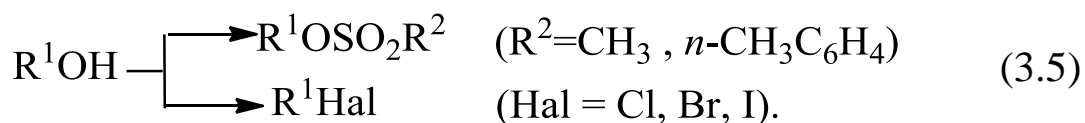
Аналогично интерпретируют переход от алканов к этиленовым, а затем и к ацетиленовым углеводородам:



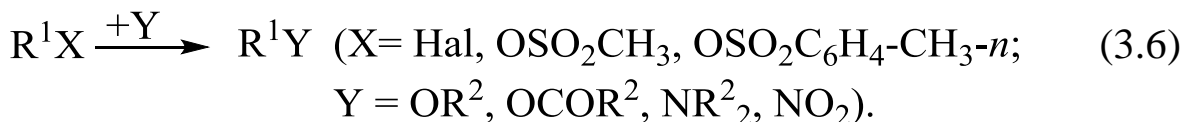
### 3.1.1. Изогипсические трансформации [1]

Наиболее часто при сборке С–С-связей образуются спиртовая (реакции Гриньяра, альдольная конденсация) и олефиновая (реакция Виттига, кротоновая конденсация) функциональные группы. Поэтому в ряду изогипсических трансформаций уровня окисления 1 ключевое место занимают превращения спиртов и олефинов.

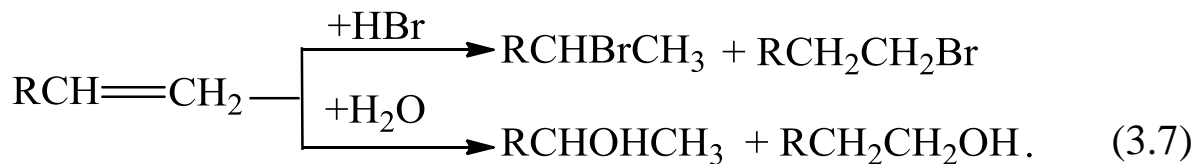
Важнейшие, с точки зрения органического синтеза, изогипсические трансформации спиртов – превращения в сульфонаты и галогениды:



Сульфонаты и галогениды – электрофилы, т. е. синтетические аналоги карбокатионов  $\text{R}^+$ . В этом качестве они широко используются в реакциях с С-нуклеофилами для образования С–С-связей. В рамках трансформационных превращений эти производные позволяют изогипсически получать почти любые производные уровня окисления 1 по реакциям нуклеофильного замещения по общей схеме:

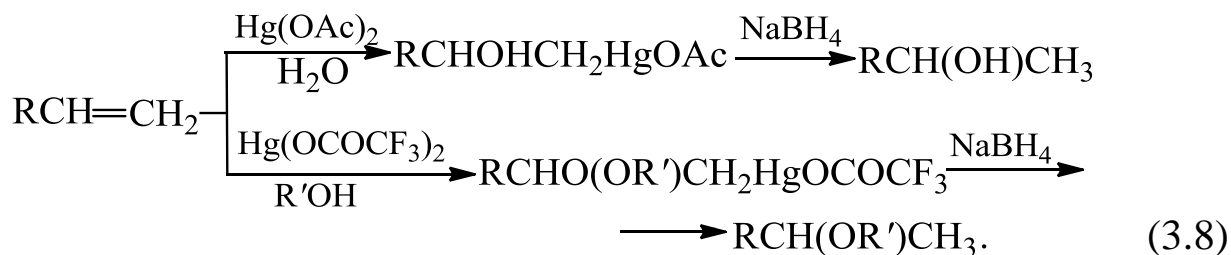


При изогипсических превращениях несимметричных олефинов возникают как дополнительные трудности, так и дополнительные возможности трансформационных переходов. Известно, что присоединение галогенводородов или воды к несимметричным олефинам обычно приводит к двум продуктам присоединения по правилу Марковникова и против него:

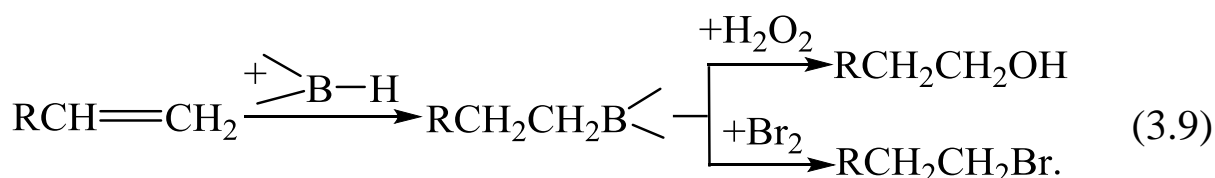


Для синтеза крайне важно уметь сознательно направить эти реакции, чтобы обеспечить получение производных требуемого строения. Современный селективный синтетический метод присо-

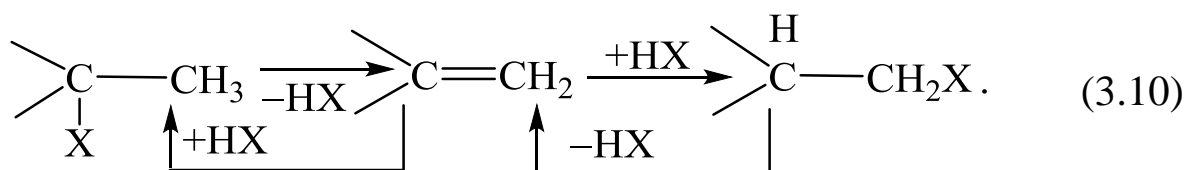
единения к олефинам по правилу Марковникова для получения спиртов, алкокси- или ацилоксипроизводных включает реакцию меркурирования:



Столь же селективно можно получить продукт присоединения против правила Марковникова. Для этой цели часто используется гидроборирование, приводящее к алкилборанам, окисление которых пероксидом водорода (или бромом) приводит к спиртам (или алкилбромидам):



Сочетание двух селективно проведенных превращений: элиминирование + присоединение – позволяет производить перестановку функции к соседнему углеродному атому, например:



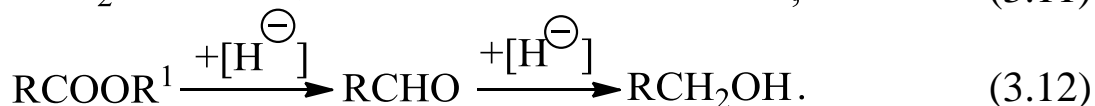
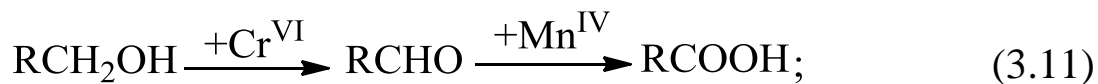
Показанные возможности взаимопревращений позволяют считать практически все функции уровня окисления 1 синтетически эквивалентными.

### 3.1.2. Неизогипсические трансформации [1]

В этой группе наиболее значимыми для синтеза являются превращения кислородсодержащих соединений: окисление спиртов до карбонильных соединений и до карбоновых кислот, а также обратные им реакции восстановления. Поэтому синтетики уделяли и уде-



ляют особое внимание разработке безотказных методов реализации этих переходов и достигли значительных успехов. Наиболее избирательные реагенты для окислительных переходов – хромовый ангидрид и его комплексы, соединения марганца, а для восстановительных превращений – комплексные гидриды ( $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$  и др.):



Надёжность методов осуществления указанных трансформаций позволяет считать кислородсодержащие функции разных уровней окисления синтетически эквивалентными. Если, например, целевая молекула должна содержать кетогруппу, то адекватным решением задачи может служить синтез соответствующего вторичного спирта (и наоборот), а с учётом изогипсических трансформаций уровня 1 и любая другая функция, трансформируемая в спирт.

### 3.2. Реагенты, эквиваленты, синтоны [1, 2]

Современные тенденции развития органического синтеза ведут к тому, что химик-синтетик будет располагать широким набором выпускаемых промышленностью стандартных молекулярных блоков-заготовок, соединяемых с помощью стандартизированных синтетических методов, позволяющих «встроить» в собираемую молекулу любой требуемый фрагмент. Конечно, до такого идеального состояния органическому синтезу ещё далеко, но определённые подвижки в этом направлении связаны с синтонным подходом к синтезу.

Если рассматривать синтетический метод как некий «чёрный ящик», с помощью которого можно осуществлять определённые преобразования структуры исходного соединения, то реагенты во многих случаях можно уподобить строительным блокам, которые можно «встроить» в конструируемую молекулу с помощью того или иного метода. Характерной особенностью реагентов является то, что они обычно входят в собираемую молекулу не как целое, а в виде некоторого своего фрагмента. Это приводит к тому, что для

введения определённой структурной единицы могут быть использованы различные реагенты. Так, для введения в молекулу электрофила метильной группы может быть использован как  $\text{CH}_3\text{MgI}$ , так и  $\text{CH}_3\text{Li}$ , а для введения ацетильной группы ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ) могут применяться такие реагенты, как ацетилхлорид, уксусный ангидрид, уксусная кислота и др. Поэтому первые два реагента являются синтетическими эквивалентами карбаниона  $\text{CH}_3^-$ , а производные уксусной кислоты синтетическим эквивалентом катиона ацилия  $\text{CH}_3\overset{\oplus}{\text{C}}=\text{O}$ .

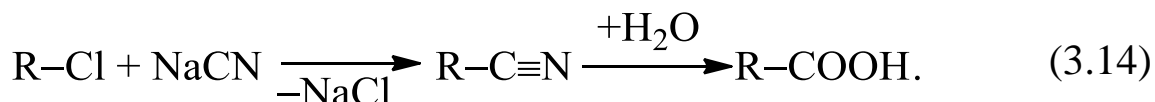
Ещё более высокий уровень обобщения достигается при учёте возможностей трансформации вводимого фрагмента. Действительно,  $\text{CH}_3\text{COCl}$  может считаться синтетическим эквивалентом фрагмента  $\text{CH}_3\overset{\oplus}{\text{C}}\text{HOH}$  и  $\text{CH}_3\overset{\oplus}{\text{C}}\text{H}_2$ , поскольку могут быть легко получены восстановлением фрагмента  $\text{CH}_3\overset{\oplus}{\text{C}}=\text{O}$ .

Такое максимально обобщённое описание чрезвычайно полезно с сугубо прагматических позиций планирования органического синтеза, поскольку при этом резко расширяется поле выбора реагентов, пригодных для осуществления требуемого превращения. Следующий шаг в этом же направлении связан с понятием «синтон». Под синтоном понимают виртуальную частицу – некоторый химический символ, означающий, что соответствующий ему структурный фрагмент может быть введён в строящуюся молекулу с помощью той или иной стандартной химической процедуры. Содержание, вкладываемое в понятие «синтон», часто носит абстрактный, идеализированный характер, поскольку этим словом приходится обозначать и фиктивные, реально не существующие частицы, такие как  $^+\text{COOH}$  или  $^2-\text{CO}$ . Поэтому каждому синтону должны быть поставлены в соответствие определённые реагенты – реально существующие доступные соединения, обеспечивающие возможность введения в синтезируемую молекулу данного фрагмента. Некоторые из наиболее известных синтонов приведены ниже.

**Синтон  $^-\text{COOH}$ .** С помощью такого синтона можно осуществить присоединение карбоксигруппы к электрофилам по реакции типа

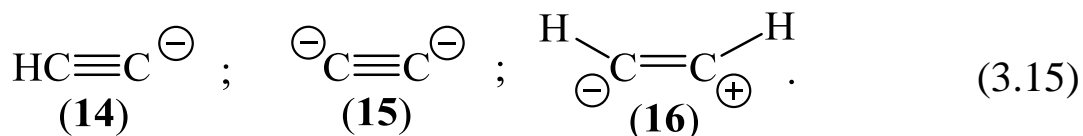


Частица  ${}^{\ominus}\text{COOH}$  в свободном виде не существует, но соответствующий ей цианид-ион широко используется в органическом синтезе:

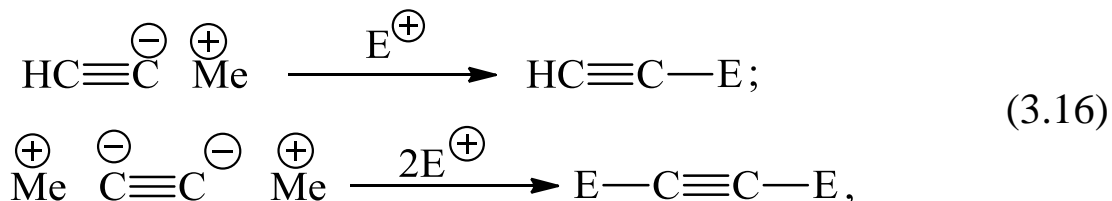


**Синтон  ${}^+\text{COOH}$ .** Этой также несуществующей частице соответствует  $\text{CO}_2$ , использование которого в качестве электрофила в реакциях с металлоорганическими нуклеофилами приводит к солям карбоновых кислот.

**$\text{C}_2$ -синтоны на основе ацетилена.** На основе ацетилена известны три синтона:

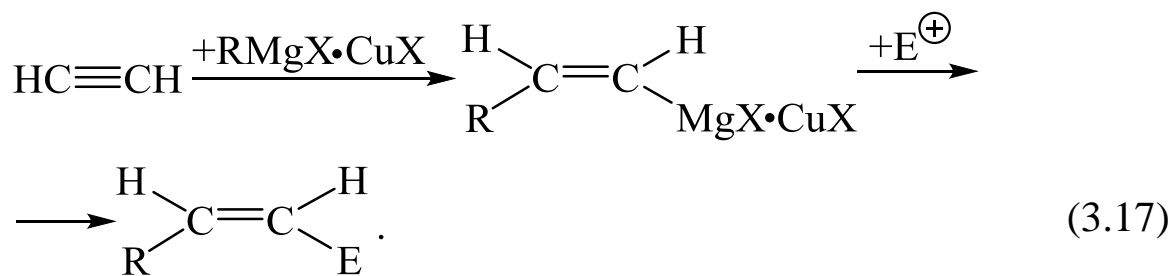


Кислотный характер C–H-связей ацетилена обуславливает возможность замещения одного или двух протонов на ионы металлов. Последующее взаимодействие продуктов замещения с электрофилами будет приводить к двум соединениям:

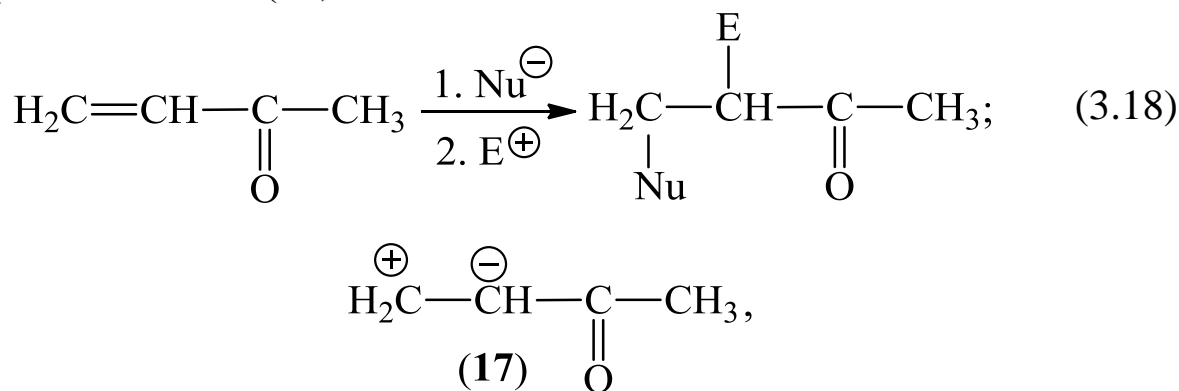


при синтезе, которых ацетилен проявляет себя как синтон (14) или (15) соответственно.

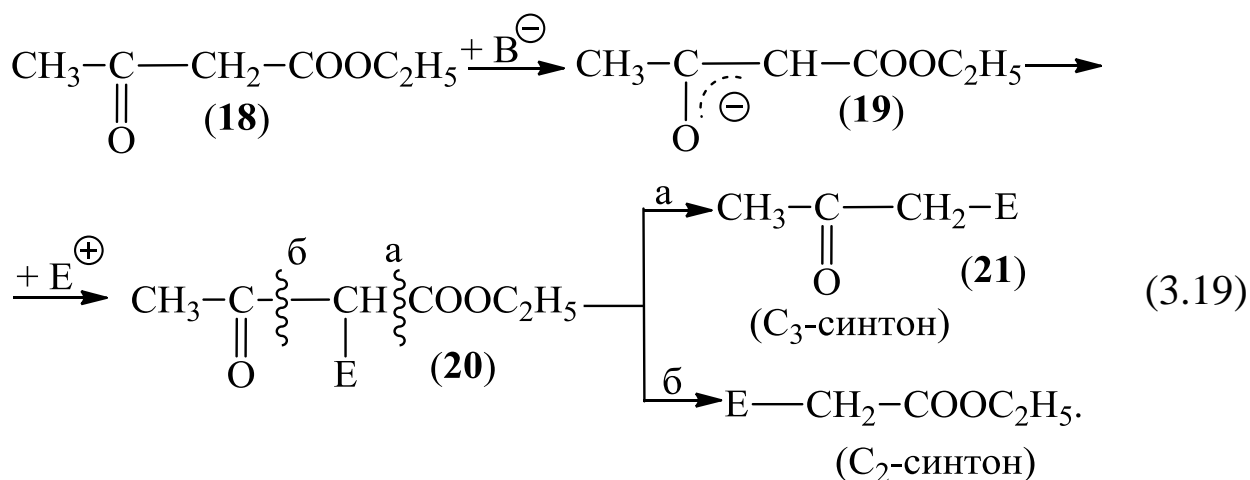
Новый аспект синтонного использования ацетилена (синтон (16)) появился в результате разработки методов карбометаллирования тройной связи по общей схеме:



**C<sub>4</sub>-синтоны на основе метилвинилкетона.** Разработка синтетического метода, основанного на взаимодействии метилвинилкетона с нуклеофилами в апротонных средах с «перехватом» промежуточно образующегося карбаниона каким-либо внешним электрофилом, позволила использовать этот реагент как эквивалент биполярного синтона (17).

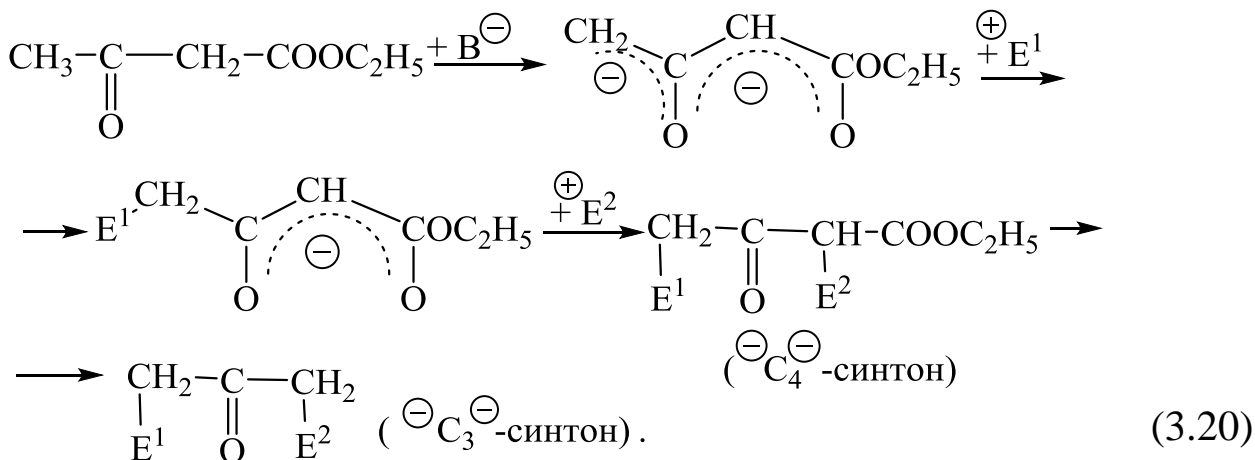


**C<sub>2</sub>-, C<sub>3</sub>- и C<sub>4</sub>-синтоны на основе ацетоуксусного эфира.** Ацетоуксусный эфир более ста лет используется в разнообразных синтезах в качестве реагента, эквивалентного, в современных терминах, нуклеофильным C<sub>2</sub>- и C<sub>3</sub>-синтонам:



Это классическое синтонное направление использования ацетоуксусного эфира удалось существенно дополнить благодаря раз-

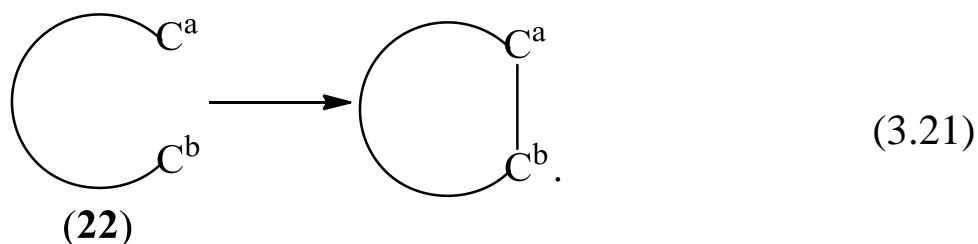
работке путей генерации *бис*-аниона этого соединения. При этом ацетоуксусный эфир может служить эквивалентом двухзарядных  $C_4$ - и  $C_3$ -синтонов:



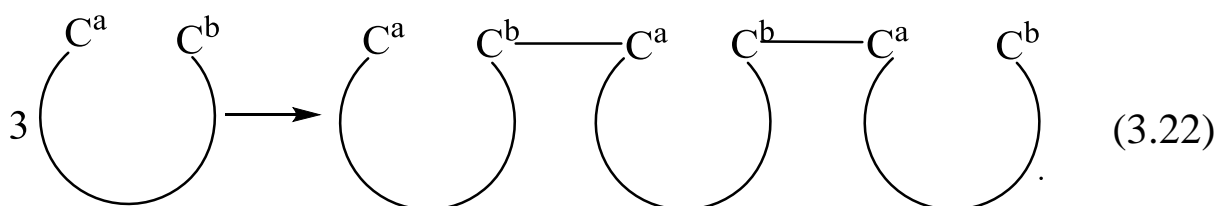
### 3.3. Построение циклических структур [1, 2]

Построение молекул, в состав которых входит замкнутая цепь углеродных атомов (цикл), требует в принципе решения тех же задач, что и при построении алифатической цепи.

В простейшем случае цикл образуется из бифункционального ациклического предшественника типа (22), где  $C^a$  и  $C^b$  несут функциональные группы, взаимодействие которых друг с другом может привести к образованию новой  $C-C$ -связи.



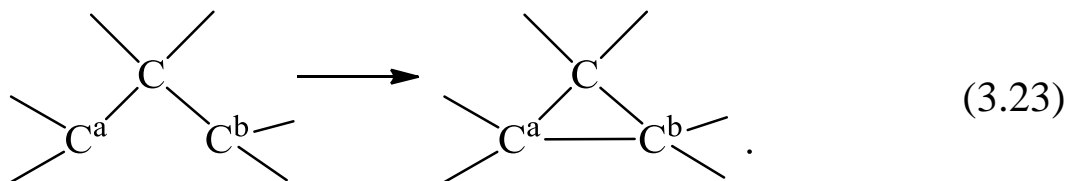
Реакция (3.21), однако, может осложняться протеканием межмолекулярного взаимодействия, приводящего к линейным олигомерам, например



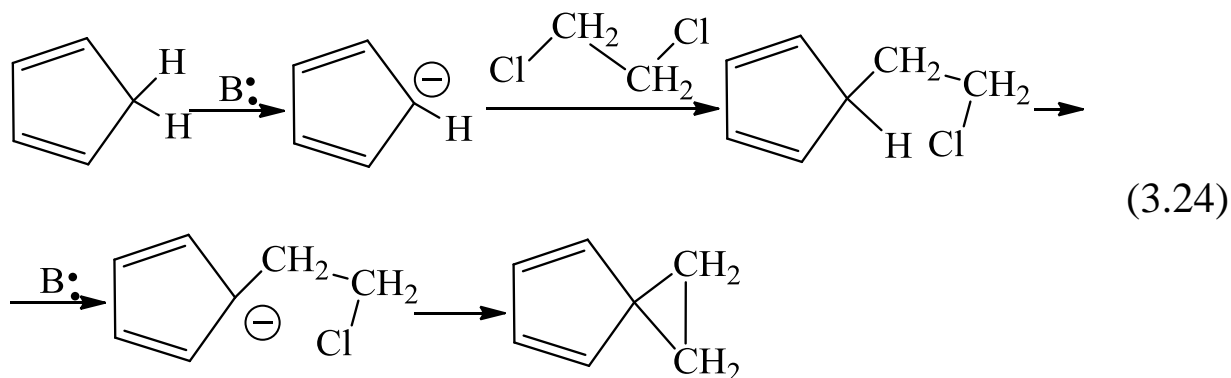
Реализация того или иного направления определяется относительной вероятностью сближения реакционных центров, принадлежащих одной и той же молекуле или находящихся в разных молекулах. Вероятность межмолекулярной реакции более всего зависит от внешних факторов и прежде всего от концентрации субстрата в реакционной смеси. Напротив, возможность внутримолекулярного сближения реакционных центров в значительной степени независима от внешних условий и определяется в первую очередь геометрическими особенностями молекулы субстрата, важнейшей из которых является длина цепи между центрами  $C^a$  и  $C^b$ . Поэтому эффективность обычных методов создания  $C-C$ -связей применительно к задаче построения циклических структур зависит от размеров цикла. Ниже рассматриваются типичные ситуации, возникающие при построении циклов различного размера.

### 3.3.1. Малые циклы: производные циклопропана и циклобутана

В циклопропане валентные углы в цикле равны  $60^\circ$ , т. е. очень сильно отличаются от нормального валентного угла тетраэдрического атома углерода ( $109,5^\circ$ ). Это означает, что для перехода от ациклического предшественника типа (22) к циклопропану над системой необходимо произвести достаточно значительную работу, затрачиваемую на искажение валентных углов. В то же время чисто геометрически центры  $C^a$  и  $C^b$  в таком предшественнике достаточно сближены, что облегчает протекание реакции. Этот благоприятный вероятностный фактор оказывается настолько существенным, что, несмотря на достаточно высокий энергетический барьер циклизации, в трёхчленных системах осуществляется довольно легко самыми различными методами по схеме:



Примерами синтеза по такой схеме могут быть синтез производного циклопропана из 1,2-дихлорэтана и циклопентандиена



и внутримолекулярный вариант реакции Вюрца, в которой субстратом служат 1,3-дибромпроизводные. При обработке последних металлами (лучше всего – цинковой пылью) легко протекает 1,3-элиминирование (реакция Густавсона) и образуется трёхчленный цикл.

В случае циклобутана образование цикла требует существенно меньших энергетических затрат из-за меньших искажений валентных углов. Однако реагирующие группы  $C^a$  и  $C^b$  в четырёхзвенном ациклическом предшественнике находятся дальше друг от друга и вероятность их внутримолекулярной встречи меньше, чем в случае образования циклопропанов. Поэтому синтез циклобутанов по схемам, подобным (3.23) и (3.24), хотя и осуществим, но гораздо менее селективен, чем синтез циклопропанов (возрастает доля продуктов межмолекулярных реакций).

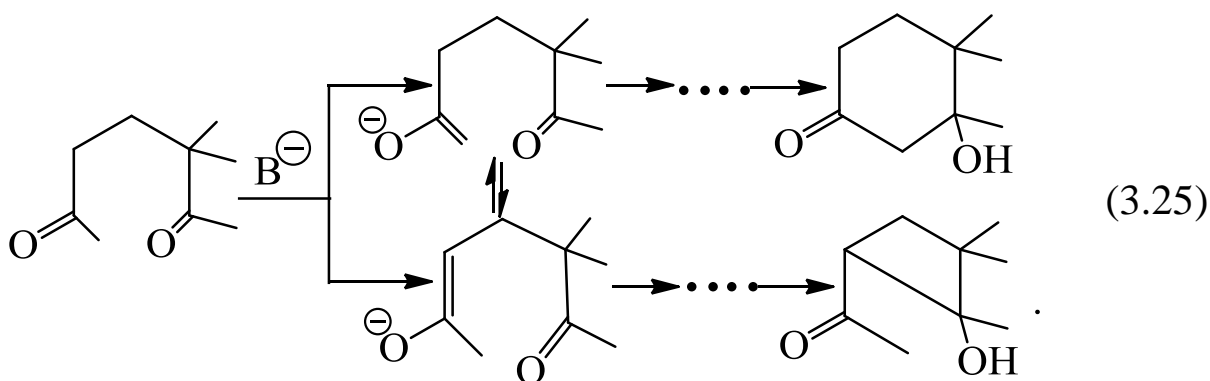
### 3.3.2. Пяти- и шестичленные циклы [1, 2]

Благодаря минимальным искажениям валентных углов и минимальному напряжению, обусловленному взаимодействием несвязанных групп, пяти- и шестичленные циклы (и ведущие к ним переходные состояния) оказываются энергетически наиболее выгодными среди всех циклических систем, поэтому циклы этого размера образуются почти самопроизвольно, если к этому есть хоть малейшая возможность. В этих случаях практически полностью исключаются конкурентные межмолекулярные реакции, и почти все обычные методы создания С–С-связи оказываются не только принципиально пригодными, но и реально применимыми для решения такой задачи.

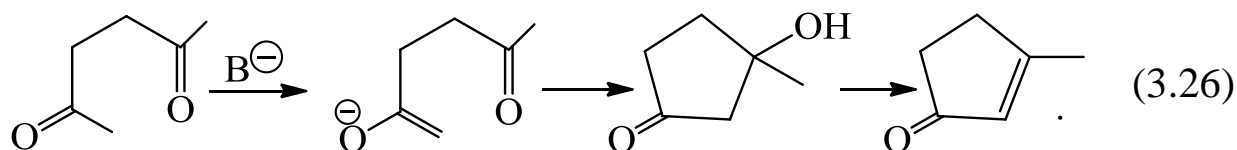
Среди них одним из лучших и универсальных является так называемое аннелирование по Робинсону, заключительная стадия которого – образование шестичленного цикла за счёт взаимодействия



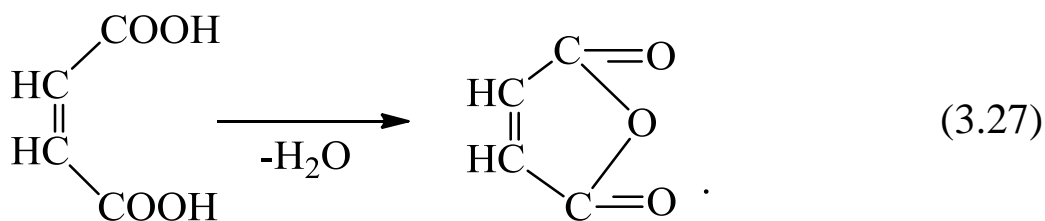
енолята с карбонильным электрофилом. Эта реакция (как и другие циклизации 1,5-дикарбонильных соединений) протекает селективно с образованием шестичленного цикла. При этом альтернативные возможности – образование четырёхчленного цикла или межмолекулярные конденсации – практически вообще не реализуются.



Аналогичным образом из 1,4-дикарбонильных соединений получают пятичленные циклы; трёхчленные циклы при этом не образуются. Поэтому реакция (3.26) служит одним из самых безотказных методов синтеза циклопентеновых производных.



Особая лёгкость образования пяти- и шестичленных циклов сохраняется и для тех случаев, когда цикл образуется за счёт связи углерод – гетероатом, например, при циклизации малеиновой кислоты в ангидрид:

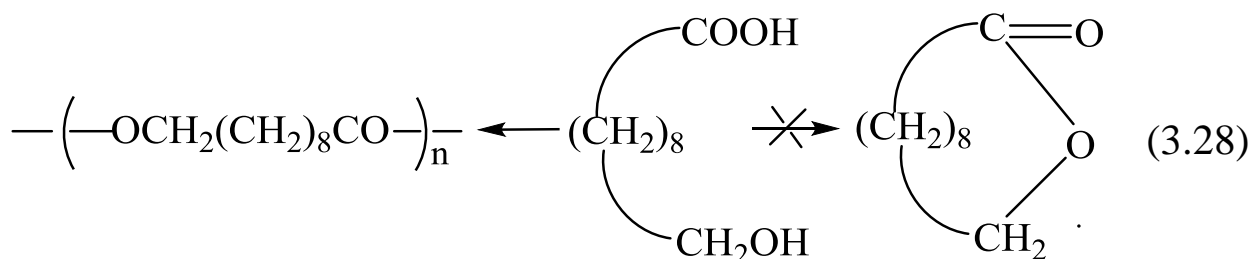


### 3.3.3. Циклы большого размера [1, 2]

Для реакций циклизации ациклических бифункциональных предшественников, направленных на получение циклов большого размера, по мере возрастания числа звеньев всё большую отрицательную роль начинают играть факторы, связанные с удалённостью реагирующих функциональных групп на концах молекулы. Вслед-



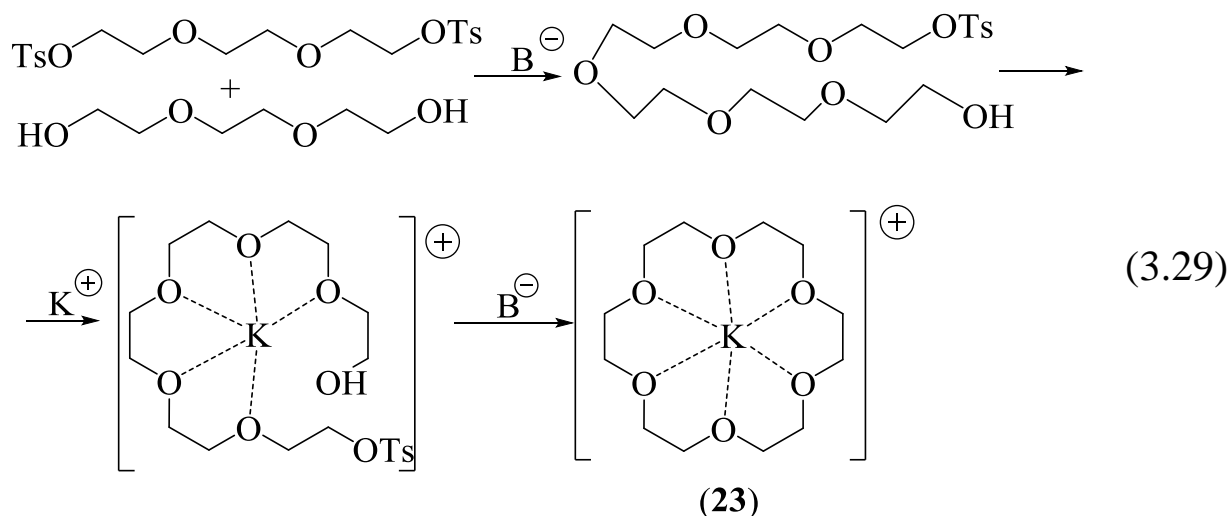
ствие этого преобладающими становятся реакции межмолекулярной сшивки молекул. Все попытки получить одиннадцатичленный лактон из  $\omega$ -гидроксидекановой кислоты неизменно приводят к преимущественному образованию олигомерных продуктов межмолекулярной конденсации:



Для изменения направленности превращения (3.28) необходимо либо селективно подавить межмолекулярную реакцию, либо форсировать внутримолекулярную. Сложность задачи состоит в том, что по химизму обе реакции тождественны, поэтому обычные принципы управления селективностью в этом случае не могут быть эффективными. Тем не менее эта задача оказалась разрешимой.

Классическим приёмом подавления межмолекулярной реакции является высокое разбавление реакционной смеси. В этих условиях значительно снижается вероятность межмолекулярных столкновений реагирующих групп и соответственно подавляется образование олигомеров. В то же время концентрация не влияет на вероятность встречи двух концов одной молекулы. Метод высокого разбавления достаточно универсален, и с его помощью в 30–50-х годах прошлого века были выполнены многочисленные синтезы соединений, содержащих циклы большого размера. Вместе с тем технические неудобства этого метода (малые количества вещества при большом количестве растворителя, сравнительно жёсткие условия реакции) привели к настоящей необходимости разработки альтернативного пути, основанного на избирательном форсировании внутримолекулярной реакции. Были разработаны методы, обеспечивающие принудительное внутримолекулярное сближение удалённых реакционных центров молекулы. Наглядный пример, иллюстрирующий действенность такого подхода – синтез макроциклического полиэфира 18-краун-6 конденсацией триэтиленгликоля с бис-тозилатом триэтиленгликоля (тозилаты – сложные эфиры *n*-толуолсульфокислоты; обычно обозначают Ts) в присутствии основания. При ис-

пользовании в качестве основания *трет*-бутилата калия в диметилсульфоксиде целевой продукт образуется с хорошим выходом:



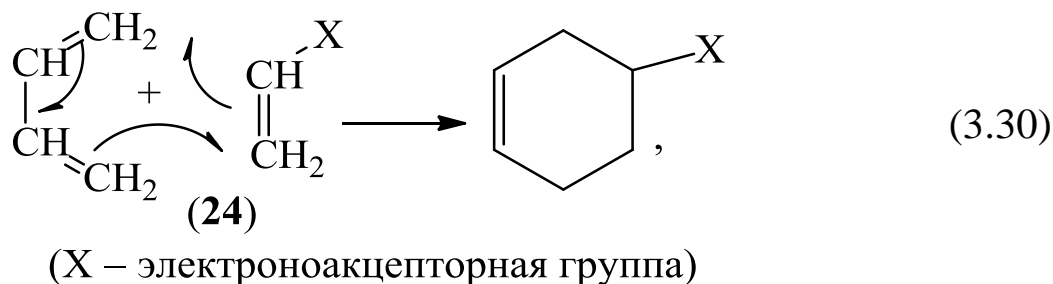
Попытки провести тот же процесс в присутствии натриевых или аммонийных оснований приводили преимущественно к образованию линейных олигомеров. Предполагается, что исходный субстрат образует псевдоциклический комплекс с ионом калия, координируясь вокруг него так, что концевые реакционные группы оказываются сближенными. Происходит, таким образом, «подгонка» конформации субстрата к требуемой геометрии переходного состояния, а конечным продуктом является комплекс (23).

### 3.3.4. Реакции циклоприсоединения [1, 2]

Рассмотренные выше методы циклообразования имеют одну общую особенность: циклизация осуществляется как внутримолекулярная реакция замыкания одной единственной связи, недостающей до циклической структуры.

Разработан, однако, обширный класс синтетических методов, основанных на ином топологическом принципе. В этих методах образование цикла может происходить как за счёт внутримолекулярной реакции, так и межмолекулярным путём, но во всех случаях образуется не менее двух связей будущего цикла в пределах одного реакционного акта. Это реакции циклоприсоединения. Их примечательной особенностью является высокая селективность циклообразования, обусловленная самим химизмом взаимодействия, по своей природе исключающим возможность альтернативных путей, таких как олигомеризация или образование циклов иного размера.

Из реакций циклоприсоединения наиболее известна реакция Дильса–Альдера (диеновый синтез):

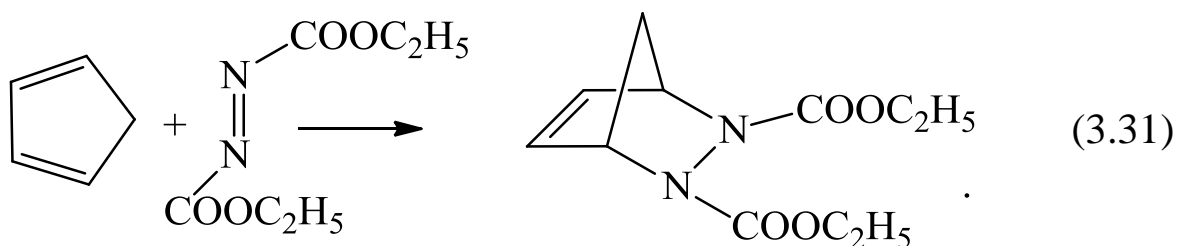


позволяющая получать многочисленные шестичленные карбоциклические и гетероциклические соединения в мягких условиях и с высокой селективностью.

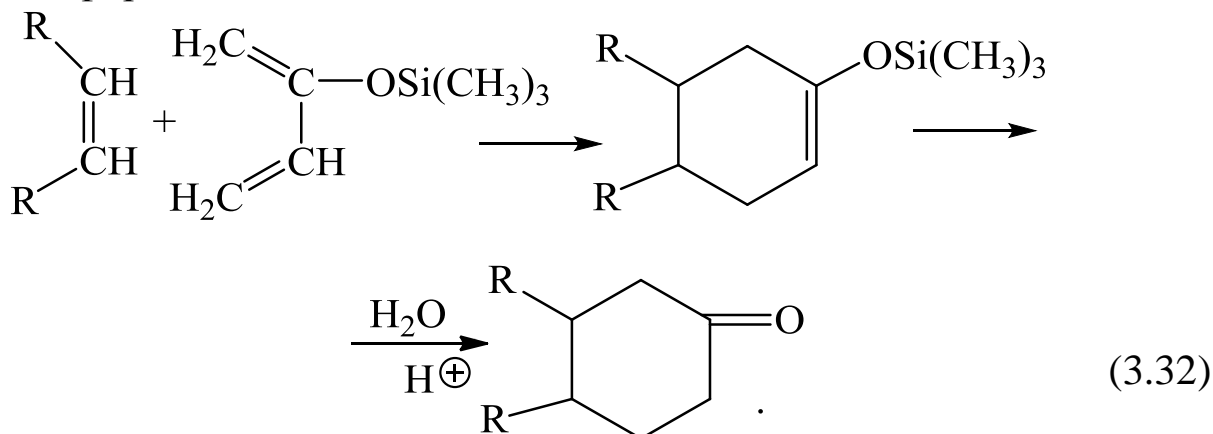
Эта реакция обычно не требует катализаторов или иных иницирующих воздействий и, как правило, легко протекает уже на холоде или при умеренном нагревании. Образование шестичленного цикла из двух фрагментов ( $C^4$  и  $C^2$ ) происходит через высокоупорядоченное циклическое переходное состояние (24), в котором шесть  $\pi$ -электронов исходных соединений образуют единое электронное облако в поле шести ядер, сходное с  $6\pi$ -электронным облаком ароматических соединений (квазиароматическое переходное состояние). Такое переходное состояние оказывается достаточно энергетически выгодно, и вследствие этого потенциальный барьер реакции низкий. Важно, что максимальный выигрыш энергии достигается лишь при определённой взаимной ориентации реагирующих молекул. Благодаря этому результатом диенового синтеза обычно является исключительное или преимущественное образование одного из возможных изомеров (по положению или взаимной ориентации заместителей).

В классическом варианте реакции Дильса–Альдера в качестве диена ( $4\pi$ -компоненты) использовались 1,3-диены, а в качестве диенофила ( $2\pi$ -компоненты) алкены или алкины, содержащие электроноакцепторные группы (например, непредельные альдегиды, кетоны или кислоты).

С помощью диенового синтеза могут быть получены не только карбо-, но и гетероциклические соединения, например

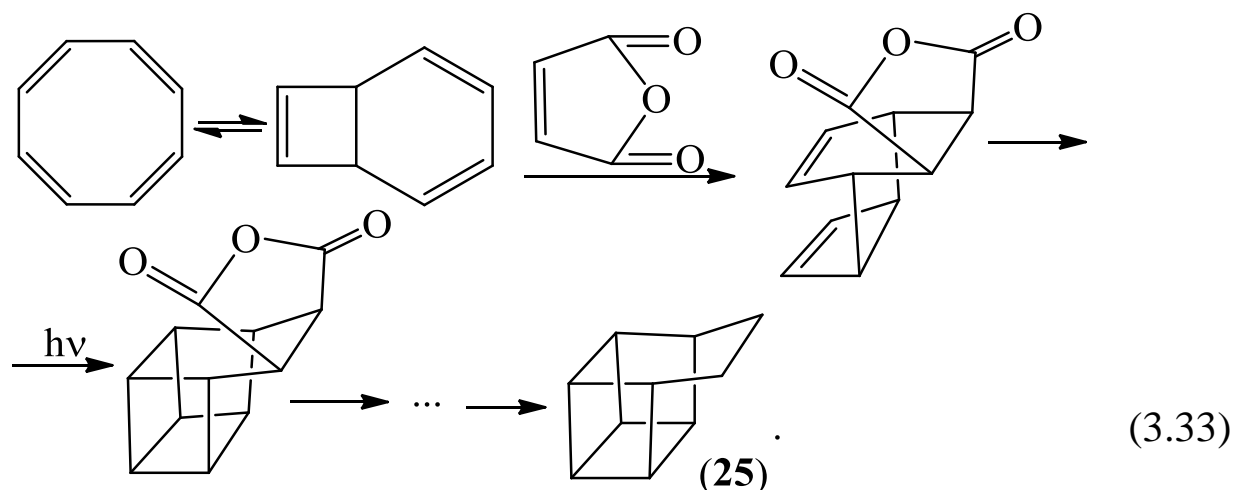


Новые возможности реакции Дильса–Альдера раскрылись в результате использования в качестве диеновой компоненты силиловых эфиров енолов:



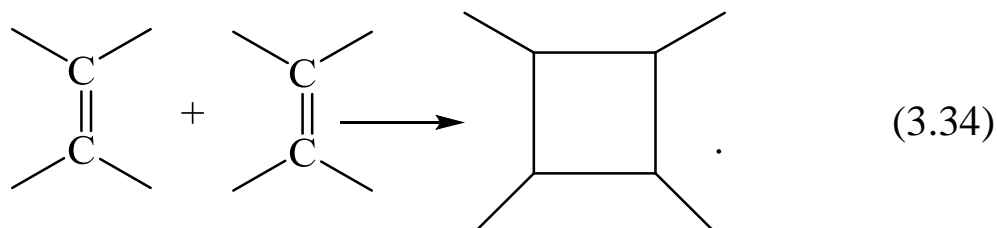
Такой подход обеспечивает введение самых различных функций в любое положение образующегося шестичленного цикла.

Особое место занимает реакция диенового синтеза в синтезах полициклических структур каркасного типа. Например, она используется на первой стадии синтеза баскетена (25):



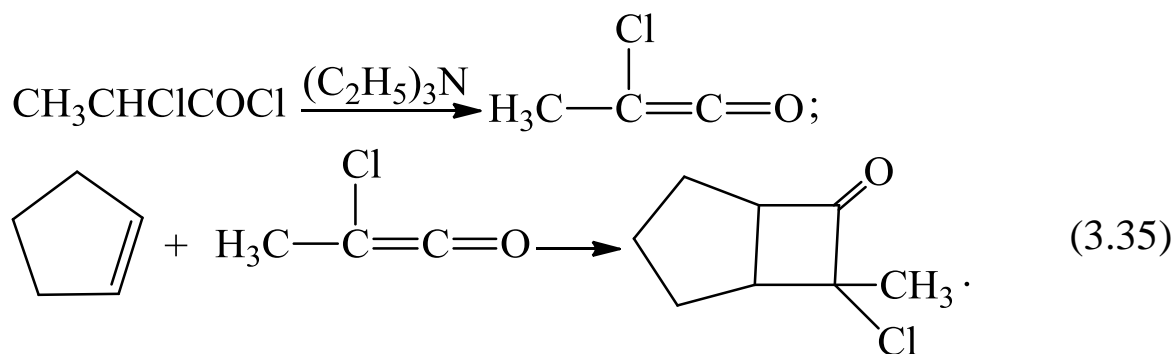
Помимо реакций [4+2]-циклоприсоединения для органического синтеза имеет большое значение реакция [2+2]-циклоприсое-

динения, приводящая к циклобутановым структурам в соответствии со схемой:



Для этого процесса возможны как согласованные механизмы, включающие образование циклического переходного состояния (четыре электрона в поле четырёх ядер), так и не согласованные – с участием нециклических интермедиатов типа бирадикалов или биполярных ионов.

Согласованный механизм реализуется в реакциях алкенов, которые обычно генерируются при обработке хлорангидридов кислот триэтиламино:

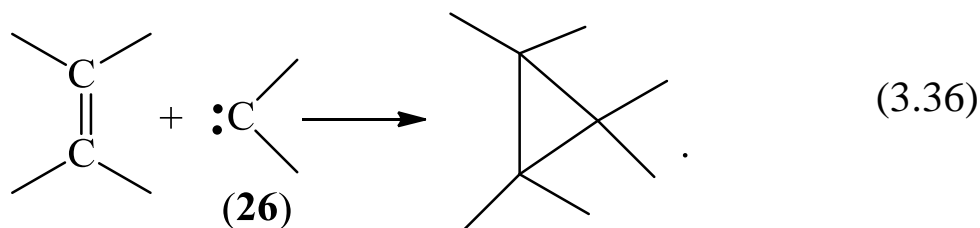


Реакция типа (3.35) является достаточно общей, и она широко используется в синтезе как надёжный метод «достройки» имеющейся двойной связи до циклобутанового фрагмента. Поэтому замещённые кетены могут рассматриваться в таких реакциях как эквиваленты бирадикального синтона общей формулы:

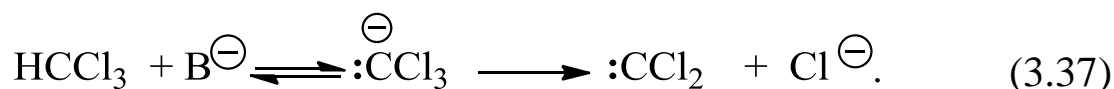


Для органического синтеза также очень важно фотохимическое [2+2]-циклоприсоединение. Его часто используют для внутримолекулярного образования циклобутанового фрагмента, например, как на второй стадии синтеза баскетена (реакция (3.33)).

Циклоприсоединение играет важную роль как метод синтеза циклопропанов. В этом случае имеет место [2+1]-циклоприсоединение, описываемое формальной схемой:

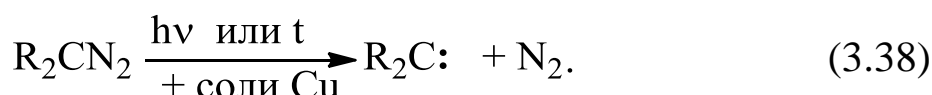


В зависимости от метода проведения реакции реальная природа интермедиатов может быть различна, но во всех случаях они могут рассматриваться как синтетические эквиваленты карбена (26) – крайне реакционноспособной частицы, производного двухвалентного углерода. Карбены обычно генерируют из подходящих предшественников непосредственно в реакционной смеси в присутствии субстратов. Простейшая реакция, ведущая к генерации карбенов,  $\alpha$ -элиминирование, например:



Реакция (3.37) приобрела широкое применение после разработки методов межфазного катализа, что позволило упростить её экспериментальное оформление. В этом случае хлороформенный раствор субстрата обрабатывают водной щёлочью в присутствии катализаторов межфазного переноса, например солей тетрабутиламмония. При этом генерация дихлоркарбена происходит в хлороформенном слое, т. е. именно в той фазе, в которой находится органический субстрат, и процесс в целом оказывается очень эффективным.

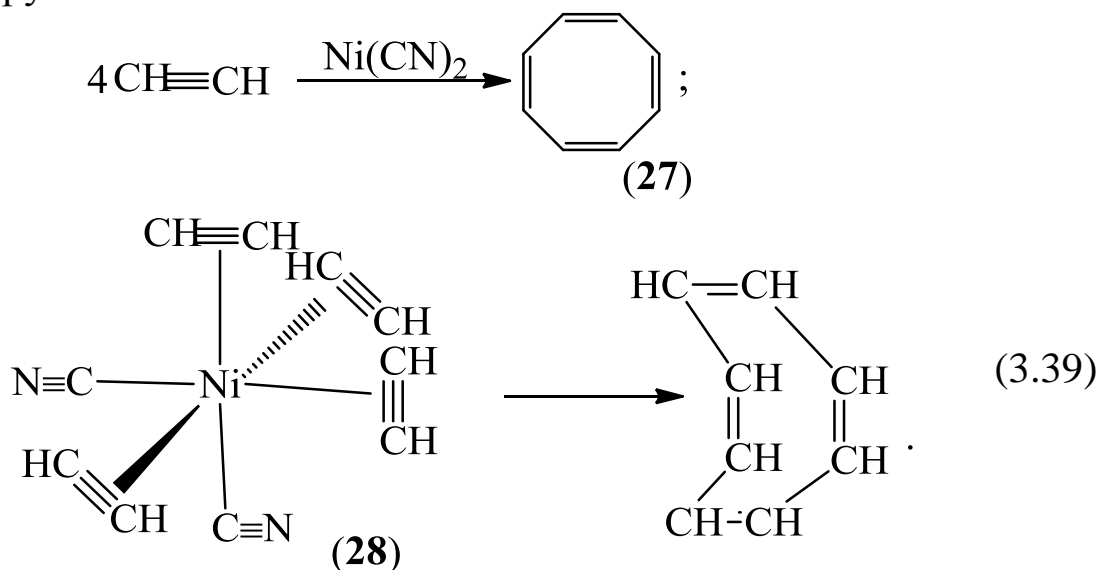
Другой общий метод генерации карбенов – фотолиз диазоалканов или их термолиз в присутствии солей меди.



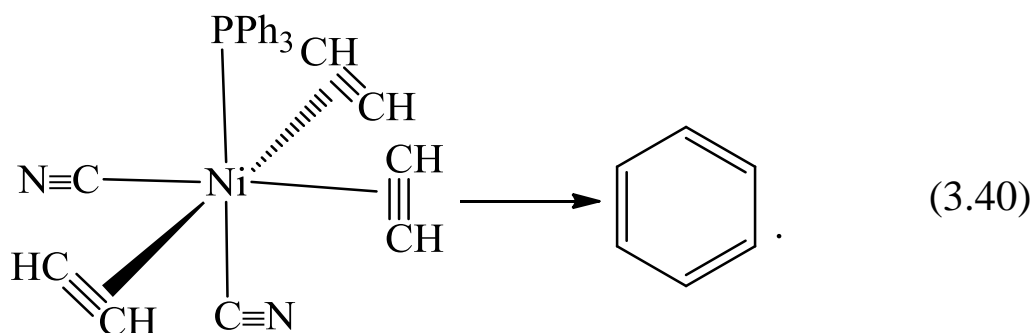
### 3.4.5. Циклизация с предварительной координацией субстратов в комплексах с переходными металлами [1, 2]

Значительным продвижением в области синтеза циклических соединений стала разработка синтетических методов, основанных на использовании катализа комплексами переходных металлов. Ес-

ли циклооктатетраен (27) был впервые получен десятистадийным синтезом (общий выход 0,75 %) и длительное время являлся экзотическим продуктом, то благодаря работам В. Реппе (1948 г.) его стали получать в промышленных масштабах в одну стадию из доступного сырья – ацетилен под действием цианида никеля. Циклоприсоединению в этом случае предшествует образование октаэдрического комплекса цианида никеля с четырьмя молекулами ацетилен (28), в котором формируется «заготовка», близкая по геометрии к переходному состоянию, селективно ведущему к циклическому тетрамеру:



Использование трифенилфосфинового комплекса цианида никеля приводит к образованию бензола, а не циклооктатетраена (реакция (3.40)).

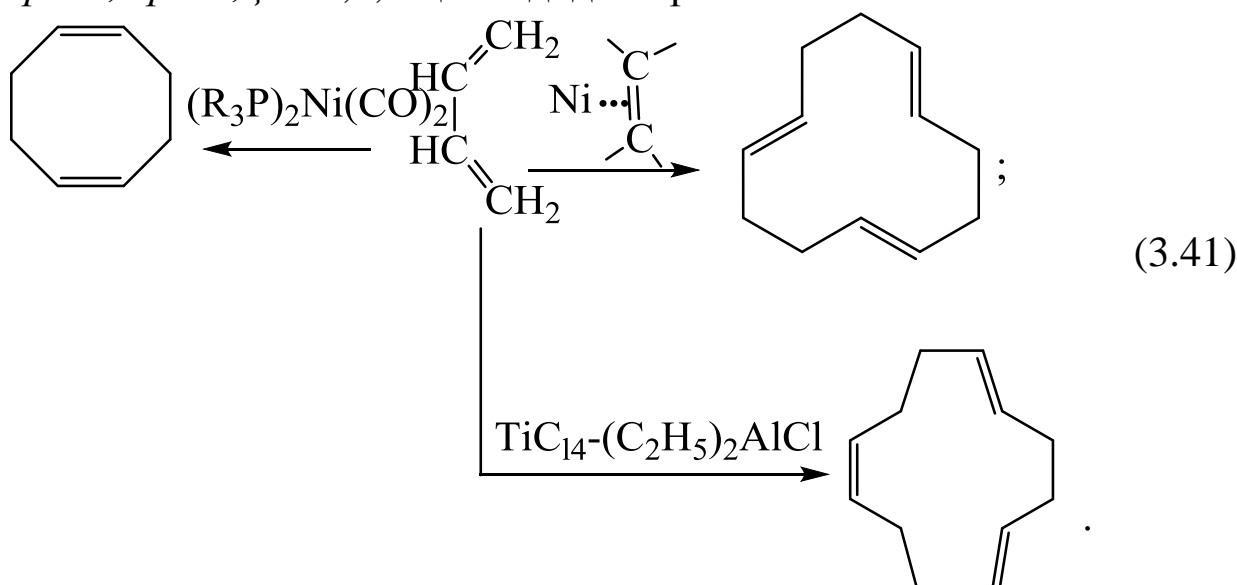


В этом случае место четвёртой молекулы ацетилен в координационной сфере никеля оказывается занятым трифенилфосфиновым лигандом ( $\text{PPh}_3$ ) и результатом может быть только образование циклотримера, а не циклотетрамера. На этих же принципах основаны многие реакции циклоолигомеризации различных непредельных соединений, в том числе и реализованные в промышленности. Так,



например, из бутадиена или изопрена достаточно легко могут быть получены восьми- или двенадцатичленные циклические полиолефины. Селективность соответствующих реакций (размер цикла, стереохимия связей) определяется природой используемого металла – комплексообразователя и модифицирующих лигандов.

Так, 1,3-бутадиен под действием комплекса никеля  $(R_3P)_2Ni(CO)_2$  образует димер *цис,цис*-1,5-циклооктадиен, в присутствии  $\pi$ -комплексов олефинов с нуль-валентным никелем даёт тример – *транс,транс,транс*-1,5,9-циклододекатриен, а при использовании в качестве катализатора системы  $TiCl_4-(C_2H_5)_2AlCl$  – *транс,транс,цис*-1,5,9-циклододекатриен:



## Глава 4. Селективность органических реакций [1, 2]

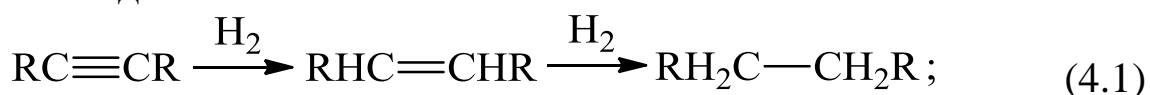
Вопросы селективности органических реакций являются ключевыми для органического синтеза и заслуживают детального обсуждения.

### 4.1. Связь селективности с типом и последовательностью химического превращения [1, 2]

Понятие «надёжность синтетического метода» предполагает, что он может использоваться для эффективного осуществления требуемого превращения и что в избранных условиях между данной функциональной группой и реагентом протекает только одна реакция. Однако в большинстве случаев этим проблемы селективности

не исчерпываются. Реальный субстрат может содержать несколько одинаковых или близких по свойствам функциональных групп, способных реагировать с одним и тем же реагентом, а по условиям задачи требуется провести превращение с одной из них. Даже при наличии всего лишь одной функциональной группы её превращение с использованием надёжной реакции может приводить к образованию нескольких изомерных продуктов. С точки зрения кинетики можно выделить три общих случая (см. раздел (2.1)), в каждом из которых возможно образование более чем одного продукта.

**Последовательные реакции.** На схемах (4.1) и (4.2) приведены два примера последовательностей реакций, в ходе которых продукт, образующийся в результате первой реакции, способен подвергаться дальнейшему превращению в той же реакционной системе. В этом случае для достижения селективности требуемого превращения необходимо иметь возможность остановить процесс на какой-либо из стадий.



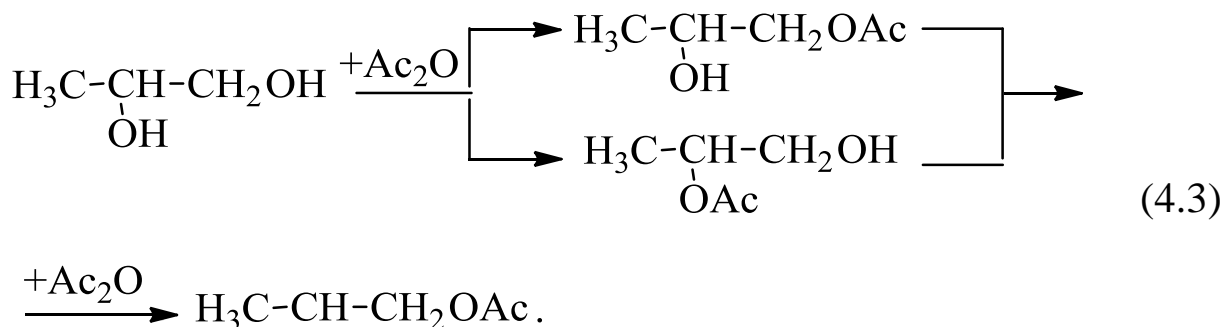
Этого можно добиться разными способами. Например, обе реакции в превращении (4.1) принадлежат к одному и тому же типу гидрирования в присутствии гетерогенного катализатора. Поэтому для обеспечения селективного гидрирования ацетиленовых углеводородов в олефины необходимо модифицировать катализатор так, чтобы восстановление двойной связи на этом катализаторе проходило существенно медленнее, чем восстановление тройной. Этому требованию отвечает, например, катализатор Линдлара – палладий, осажденный на карбонате кальция и дезактивированный добавками оксида свинца ( $\text{Pd}-\text{CaCO}_3-\text{PbO}$ ).

Напротив, стадии окисления первичных спиртов в альдегиды, а последних в кислоты (последовательность (4.2)) резко различаются по своему механизму, что позволяет осуществить первую из этих реакций селективно за счёт использования специфических реакций и реагентов. Для этой цели, например, эффективна система диметилсульфоксид – кислота Льюиса, не способная окислять альдегиды.

**Параллельные реакции.** Примеры параллельных превращений субстрата приведены на схемах (2.1)–(2.4), а также (3.7). В пер-

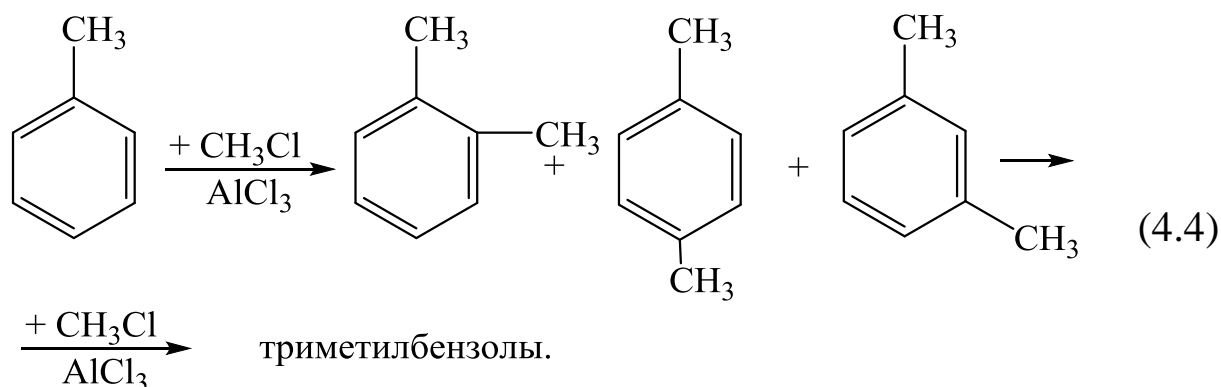
вом случае преимущественное замещение атома водорода в боковой цепи или ядре может быть достигнуто изменением условий реакции, приводящих к изменению механизма (радикально-цепное или электрофильное замещение). Во втором случае, для того чтобы получить продукты присоединения по правилу Марковникова или против него (схема (3.7)), необходимо применить различные последовательности превращений (схемы (3.8) и (3.9)).

**Последовательно-параллельные реакции.** Примером таких реакций может быть ацилирование пропиленгликоля уксусным ангидридом:



Задача обеспечения селективности реакции в таких превращениях существенно сложнее, чем в рассмотренных выше случаях. Действительно, для избирательного получения одного из продуктов первой стадии необходимо не только добиться селективного протекания этой реакции по одной из имеющихся групп, но и заблокировать следующие стадии, т. е. обеспечить инертность первичного продукта в условиях реакции. Здесь могут использоваться самые различные приёмы. Так, например, при ацетилировании глицерина задача селективного получения моно- или бисацетилированных производных по первичной гидроксильной группе (группам) сравнительно легко решается при использовании такого мягкого реагента, как уксусный ангидрид, в требуемых стехиометрических количествах. В то же время моноацетилирование вторичного гидроксила достижимо лишь при условии, что оба первичных гидроксила защищены какой-либо легко удаляемой впоследствии группой (подробнее о принципах использования защитных групп см. выше). Дополнительные трудности возникают, когда продукт, получаемый на первой стадии, оказывается более реакционноспособным, чем исходный субстрат. Так, например, при алкилировании толуола по Фриделю–Крафтсу (реакция (4.4)) присоединение первой алкильной группы резко повышает нуклеофильность ароматического ядра, так

что повторное алкилирование с образованием триметилбензолов протекает быстрее, чем первая стадия. Взаимное влияние функциональных групп является отнюдь не исключением, а правилом, особенно в тех случаях, когда функциональные группы сближены или разделены системой кратных связей.



Однако подобное влияние может иметь результатом не только ускорение, но и замедление реакций. Именно этим приёмом можно воспользоваться для того, чтобы добиться моноалкилирования толуола. С этой целью вместо алкилирования используют ацилирование (реакция (2.4)), при котором входящая ацильная группа пассивирует ароматическое ядро по отношению к электрофильной атаке. Благодаря этому реакция протекает почти исключительно как монозамещение. Последующее восстановление кетогруппы в полученном продукте и даст требуемое моноалкилпроизводное толуола.

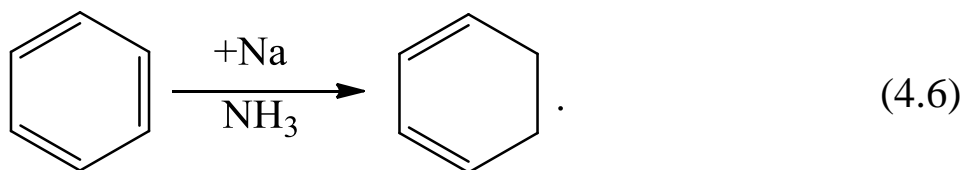
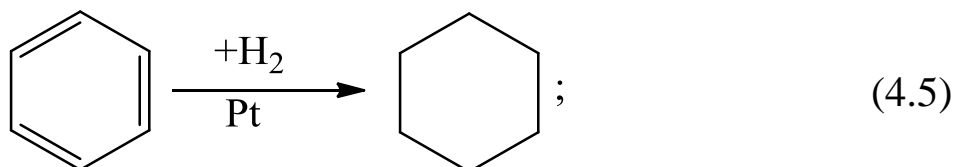
Рассмотренные типы ситуаций ясно показывают, сколь многогранна и сложна проблема селективности в целом. Любое органическое соединение полифункционально (даже простейшее из них – метан – образует при хлорировании набор продуктов от  $\text{CH}_3\text{Cl}$  до  $\text{CCl}_4$ ). Поэтому неудивительно, что проблема селективности реакций является в действительности ключевой при планировании синтеза.

Возможность решения задач на селективность, связанных с протеканием параллельных реакций, в значительной степени обусловлена чистотой и избирательностью синтетического метода. Такие задачи в определённой степени могут быть решены и путём вариации природы реагента, структуры субстрата и химизма основной реакции. Существенную пользу могут принести и чисто физические приёмы, такие как удаление целевого продукта из равновесной смеси или управление ходом реакции, основанное на понимании кинетических закономерностей конкурирующих процессов.

Предпочтительное протекание реакций по одной из нескольких родственных, но химически различных функциональных групп субстрата называют хемоселективностью, а по отношению к определённому положению в молекуле – региоселективностью. Если же имеется в виду предпочтительное образование одного из пространственных изомеров, то пользуются термином «стереоселективность». Наконец, если удастся добиться полной селективности, то такой результат характеризуют термином «специфичность» (соответственно хемо-, регио- или стерео-).

#### 4.2. Селективность обеспечивается выбором подходящей реакции [1, 2]

Наиболее простой пример такого подхода – бромирование толуола. При ионном бромировании замещение происходит в ядре (реакция (2.3)), а при радикальном – в боковой цепи (реакция (2.1)). Другим примером является селективное присоединение водорода по двойным связям ароматической системы толуола. При каталитическом гидрировании (4.5) происходит насыщение всех трёх двойных связей, а при восстановлении по Берчу (4.6) – селективное восстановление одной из них.

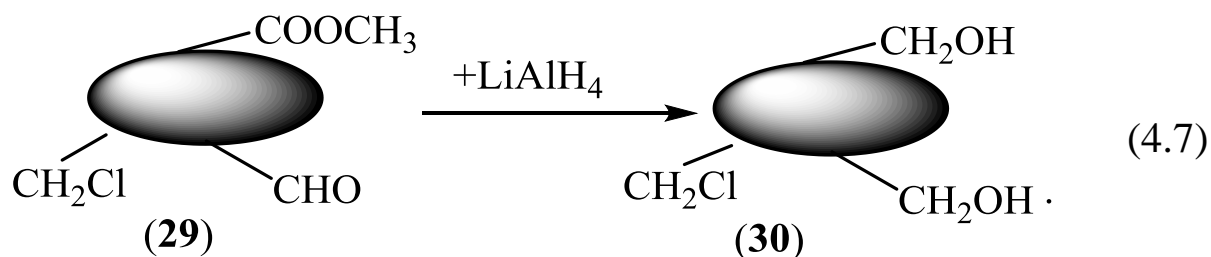


#### 4.3. Варьирование природы реагентов как способ управления селективностью реакции [1, 2]

В пределах одной и той же реакции относительная реакционная способность родственных функций может ощутимо зависеть от конкретных особенностей используемого реагента. Поэтому правильный выбор реагента из уже имеющегося набора (или рациональный дизайн нового реагента) может оказаться наиболее эффек-

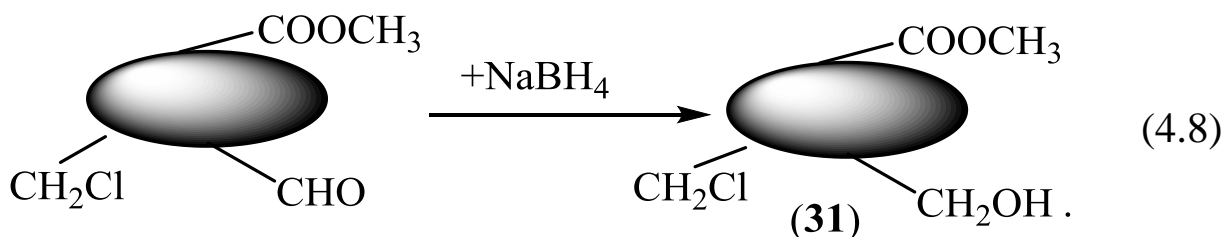
тивным путём обеспечения требуемой селективности данного превращения.

В конце 40-х годов прошлого века в практику органической химии был внедрён принципиально новый и мощный восстановитель – алюмогидрид лития ( $\text{LiAlH}_4$ ). Суть его действия на субстрат состоит в нуклеофильной атаке гидрид-иона  $\text{H}^-$  на электрофил. Поэтому любые соединения, содержащие электрофильные группы, должны восстанавливаться  $\text{LiAlH}_4$ . Так, все три функциональные группы схематической модели полифункционального субстрата (29) (схема (4.7)) восстанавливаются этим реагентом.



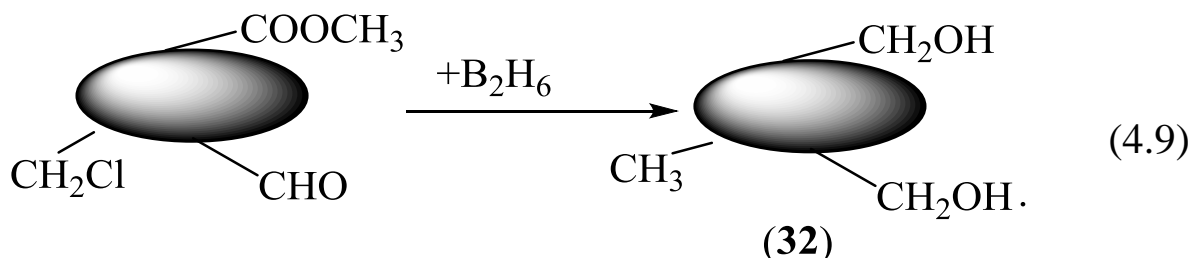
Однако они заметно отличаются по реакционной способности и могут быть расположены в следующий ряд по мере уменьшения электрофильности:  $\text{CHO} > \text{COOCH}_3 > \text{CH}_2\text{Cl}$ . Поэтому получение хлордиола (30) – достаточно простая задача.

В то же время селективно восстановить альдегидную группу с помощью  $\text{LiAlH}_4$  не удаётся, так как одновременно протекает восстановление сложноэфирной группы (скорости этих двух реакций сопоставимы). Решить эту задачу можно с помощью другого восстановителя – боргидрида натрия ( $\text{NaBH}_4$ ). Связь  $\text{B-H}$  в этом соединении несколько прочнее связи  $\text{Al-H}$ , и этот реагент является более слабым нуклеофилом по сравнению с  $\text{LiAlH}_4$ . Поэтому различия в скоростях реакций  $\text{NaBH}_4$  с альдегидной и сложноэфирной группами являются существенными. И с помощью  $\text{NaBH}_4$  восстановление альдегидной группы в полифункциональной системе типа (29) может быть осуществлено хемоспецифично с исключительным образованием продукта (31).





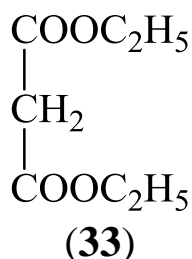
Если же задача состоит в исчерпывающем восстановлении субстрата типа (29), то можно воспользоваться более мощным донором гидрид-иона – дибораном  $B_2H_6$ . Диборан успешно атакует (в несколько более жёстких условиях) даже относительно слабые электрофилы типа хлорметильной группы в (29), и с его помощью этот субстрат может быть превращен в диол (32).



Методы восстановления комплексными гидридами с использованием самых разнообразных реагентов разработаны сейчас настолько хорошо, что задачу хемоселективного восстановления лишь одной из групп возможно решить при почти любой комбинации восстанавливаемых функций в субстрате.

#### 4.4. Селективная активация альтернативных реакционных центров субстрата [1, 2]

Классические примеры такого подхода к решению проблемы – ацетоуксусный (18) и малоновый (33) эфиры.



Обычной реакционноспособной формой ацетоуксусного эфира является енолят (19) (см. раздел 3.2), реакции которого с разнообразными С-нуклеофилами протекают по центральному атому углерода. Последующий гидролиз продукта (20) и декарбоксилирование приводят к образованию кетона (21). Видно, что структура последнего соответствует продукту взаимодействия того же электрофила с енолятом ацетона (12) (см. раздел 2.3) и, следовательно, енолят ацетоуксусного эфира (19) на самом деле используется в роли эквива-



лента енолята ацетона. А зачем, собственно, нужна замена простого на более сложное? Ведь енолят (**12**) может быть получен из ацетона при действии оснований. Однако следует учитывать, что ацетон сам является достаточно активным электрофилом, и поэтому трудно избежать приведенной в разделе 2.3 его реакции с енолятом (**12**) (альдольная конденсация). Кроме того, в получающихся продуктах алкилирования ацетона содержится функциональная группа  $\text{CO}-\text{CH}_3$ , мало отличающаяся по своим свойствам от подобной функциональной группы исходного ацетона.

Отсюда следует, что прямой путь получения (**21**) непосредственно из ацетона в общем случае малопригоден из-за низкой селективности образования целевого продукта.

#### 4.5. Защита функциональных групп [1,2,9–11]

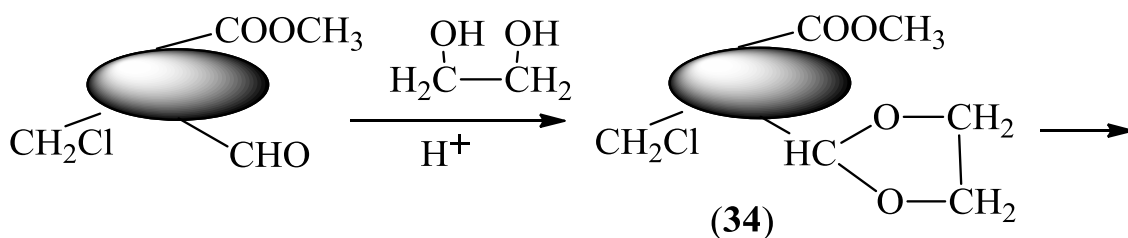
В упомянутых выше подходах к проблеме селективности рассматривали пути, непосредственно затрагивающие участников основного процесса: изменяли механизм реакции, её условия или же модифицировали природу субстрата и (или) реагента. Хотя в каждом из случаев удавалось обеспечить селективность целевой реакции, однако этот успех был достаточно затратным, поскольку требовалось «подогнать» к решению частной задачи какой-либо из основных методов синтеза. На практике во многих случаях оказывается более продуктивным использование подхода к проблеме селективности, связанного с защитой функциональных групп.

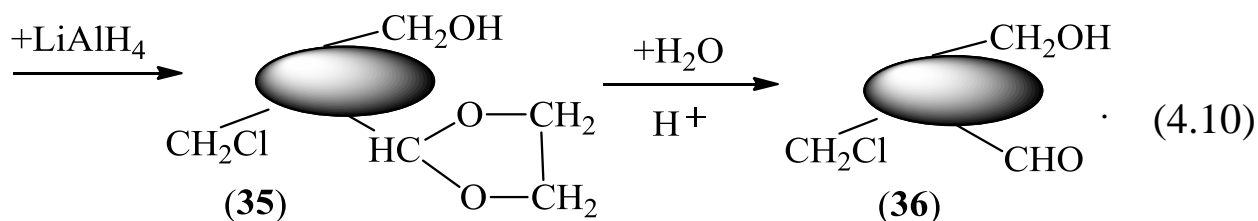
Если имеется субстрат  $\text{A}-\text{X}$ , для которого хорошо отработан метод его превращения в продукт  $\text{A}-\text{Y}$ , то конкретная задача состоит в селективном превращении субстрата  $\text{Z}-\text{A}-\text{X}$ , где  $\text{Z}$  – группа, близкая по свойствам группе  $\text{X}$ , в продукт  $\text{Z}-\text{A}-\text{Y}$ . Можно, конечно, попытаться модифицировать основную реакцию так, чтобы она затрагивала только  $\text{X}$  и не затрагивала  $\text{Z}$ . Однако такой подход может оказаться трудоёмким, поскольку в этом случае необходимо модифицировать хорошо отработанный и, возможно, достаточно сложный метод. При этом для каждого нового  $\text{Z}^i$  в аналогичных системах типа  $\text{Z}^i-\text{A}-\text{X}$  всю эту работу придется повторять заново. Существует альтернативный принцип решения таких задач. Суть его состоит в том, чтобы временно «вывести из игры» группу  $\text{Z}$  и тем самым превратить исходное бифункциональное соединение в моно-

функциональное. К такому соединению применим обычный метод превращения  $X$  в  $Y$  в его канонической форме. Этого можно добиться использованием простейших трансформирующих реакций, превращающих функцию  $Z$  в группу, инертную в условиях основной реакции и допускающую безболезненный возврат от неё к исходной функции  $Z$  на более поздних стадиях синтеза.

Такая маскировка, или защита функций, чрезвычайно широко используется в практике органического синтеза. При этом снимается вопрос о селективности основной реакции, но появляется вопрос о селективности введения и снятия защитной группы. Найти решение этой задачи в общем случае проще, поскольку методы введения защит хорошо изучены и отработаны. Кроме того, структуру защитной группы можно варьировать в очень широких пределах, поскольку на последующих стадиях она будет удалена, и её характер не может повлиять на структуру конечного продукта. В связи с этим диапазон реакций, которые могут быть использованы для защиты данной функциональной группы, необычайно широк, что допускает гибкое управление селективностью введения защитной группы.

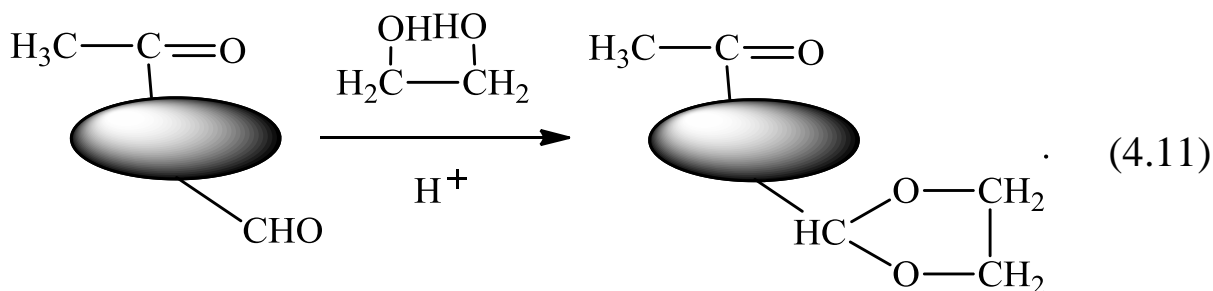
Рассмотреть применение «защитного подхода» к проблеме селективности можно на примере восстановления приведённой выше трифункциональной модельной системы (29). Пусть необходимо восстановить в ней карбометокси-группу и сохранить альдегидную. Возможное решение, не требующее подбора каких-либо специфичных восстанавливающих реагентов, включает кислотно-катализируемую реакцию (29) с этиленгликолем с образованием циклического ацетала (34). Ацетали устойчивы к действию комплексных гидридов. Следовательно, обработка продукта (34) даже таким активным реагентом, как алюмогидрид лития, приведёт к восстановлению лишь карбометоксильной группы. Последующее удаление из продукта (35) ацетальной защиты кислотным сольволизом даст искомый оксиальдегид (36).





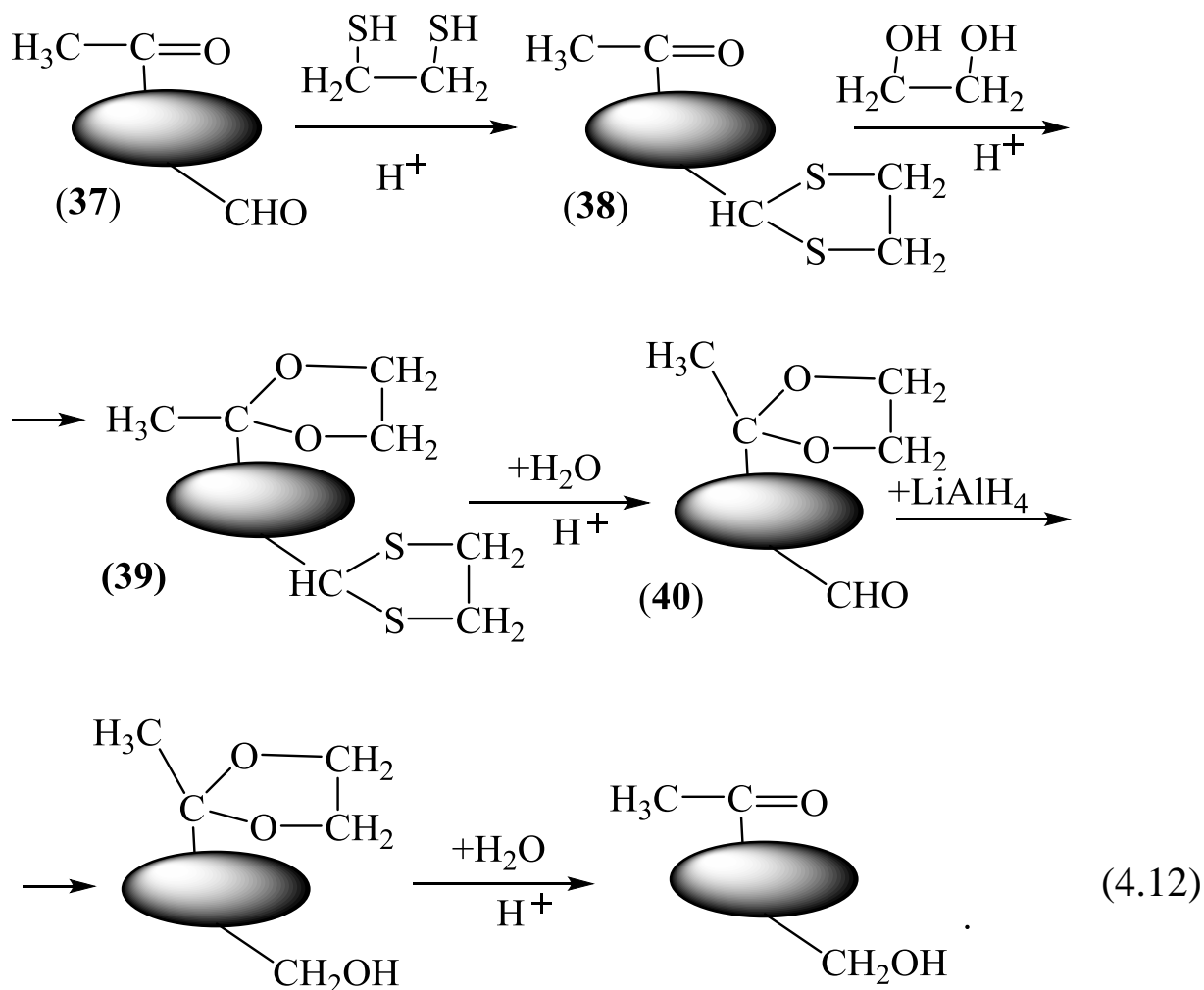
Таким образом, можно провести реакцию селективно, и эта селективность будет обратной по отношению к естественной последовательности реакционной способности этих групп в условиях гидридного восстановления. Удалось это потому, что альдегидная группа была защищена от атаки восстановителя.

Ацетальная защита может быть введена в любое карбонильное соединение с использованием самых различных спиртов, но скорость этой реакции может различаться на несколько порядков в зависимости от структуры субстрата. Это позволяет, например, дифференцировать альдегидную и кетонную функции, т. е. ввести защиту селективно по альдегидной группе, не затронув кетонную:

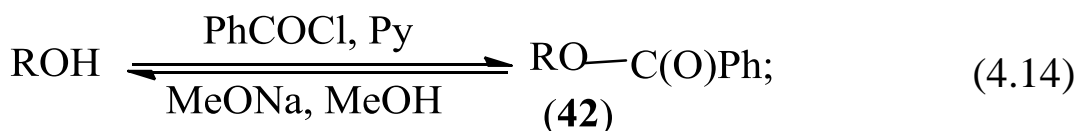
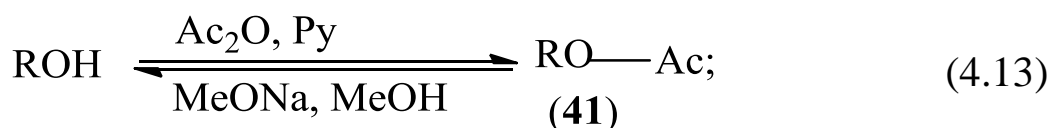


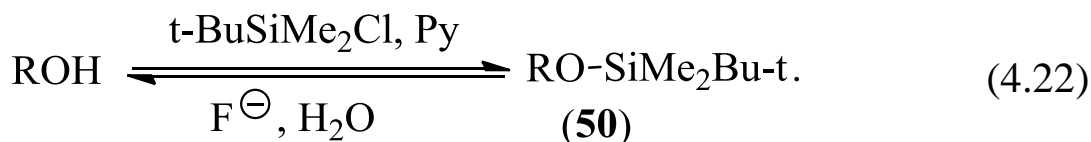
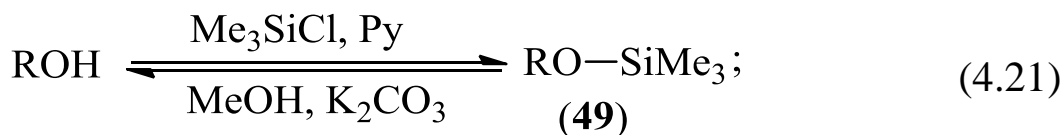
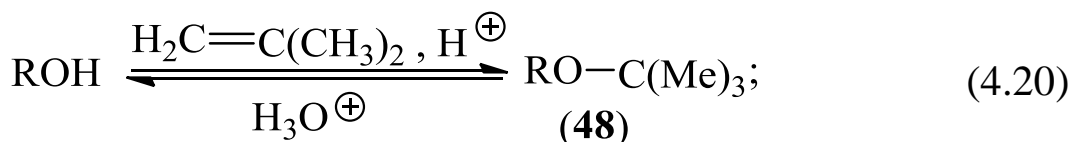
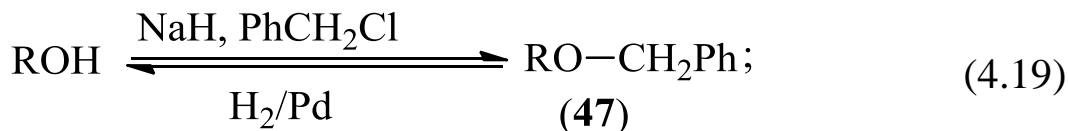
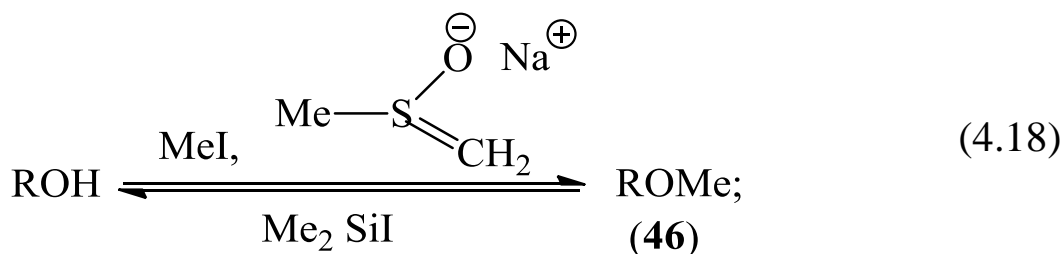
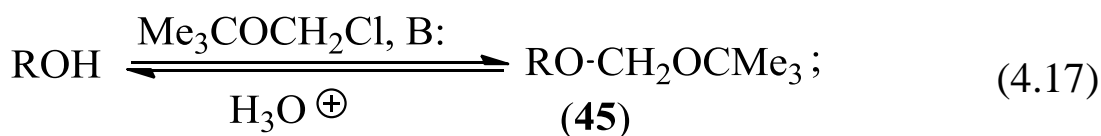
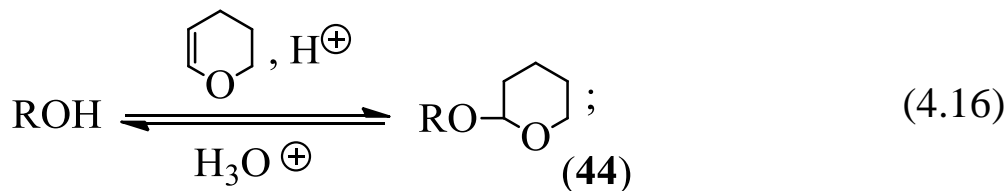
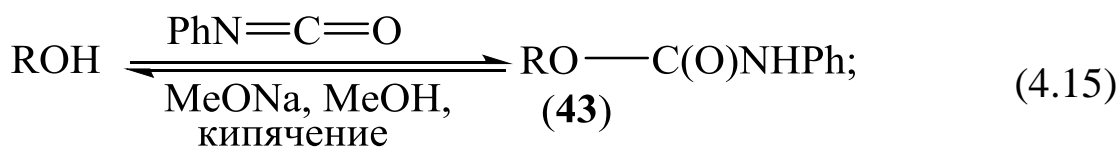
Можно достичь и обратной селективности реакций этих же карбонильных групп с нуклеофилами, если на первом этапе применить сернистый аналог ацетальной защиты, а именно, тиацеталь. Обработка (37) этандитиолом в кислой среде также с высокой степенью селективности приведет к циклическому дитиацеталю (38). После этого кетогруппа может быть защищена путём образования кеталя с этиленгликолем (это оказывается возможным благодаря более высокой устойчивости дитиацеталей к кислотным реагентам). Из полученного полностью защищённого производного (39) можно селективно удалить тиацетальную защиту, воспользовавшись её специфическим свойством: такие группы легко гидролизуются в присутствии солей ртути или кадмия. Этим путём можно перейти к производному (40) с защищённой кетогруппой и свободной альдегидной и далее проводить реакции любых нуклеофилов по

альдегидному карбонилу селективно (в том числе гидридное восстановление).



Одними из важнейших являются задачи селективной защиты гидроксильных групп. Они возникают чрезвычайно часто в разнообразных синтезах. Поэтому для спиртовой функции создана весьма изощренная система защит буквально «на все случаи жизни». Все производные относятся к числу вполне обычных продуктов трансформации гидроксильной группы. Это сложные эфиры ((41) – (43)), ацетали ((44) и (45)), простые эфиры ((46) – (48)) или кремнийорганические эфиры (49, 50).





Хотя все методы введения этих защит основаны на электрофильном замещении атома водорода в гидроксильной группе, условия введения конкретных защит сильно различаются и охватывают

и кислую, и нейтральную, и щелочную области. Реакционная способность спиртов по отношению к таким реакциям в значительной степени зависит от конкретной структуры спирта. Используя различия в реакционной способности спиртовых функций, можно достаточно тонко дифференцировать эти группы путём селективного введения необходимых защит. Диапазон условий, в которых устойчивы защиты спиртовых гидроксильных групп, охватывает практически всю область, в которой могут проводиться основные реакции, применяемые в органическом синтезе (кроме суперкислых сред). В целом для простых эфиров, ацеталей и кеталей характерна высокая устойчивость к основаниям и нуклеофилам, к окислителям и восстановителям; для сложных эфиров – к электрофилам, окислителям и – в довольно широком диапазоне – к кислотам; для силиловых эфиров – устойчивость к окислителям и восстановителям. Поэтому для обеспечения неизменности спиртовой группы в условиях практически любой реакции по другим функциональным группам удаётся подобрать подходящие защиты из числа известных и хорошо освоенных.

Условия снятия указанных защит также весьма разнообразны: это и кислый и щелочной сольволиз, и каталитический гидрогенолиз, и расщепление под влиянием специфических агентов, как, например, индуцируемый фторид-ионом сольволиз силиловых эфиров, а также расщепление очень устойчивых в остальных отношениях метиловых эфиров триметилиодсиланом. В пределах каждого типа защит существуют тонкие градации устойчивости по отношению к условиям удаления. В группе простых эфиров резко различны условия удаления метильной, бензильной, аллильной и тритильной групп.

Большое разнообразие методов введения и удаления защитных групп и их свойств, а также использование различий в реакционной способности гидроксильных групп в одной молекуле позволяют не только добиваться любой селективности введения и удаления нужных защит заданных гидроксильных групп, но и точно настроить систему защит на устойчивость к необходимой последовательности синтетических реакций.

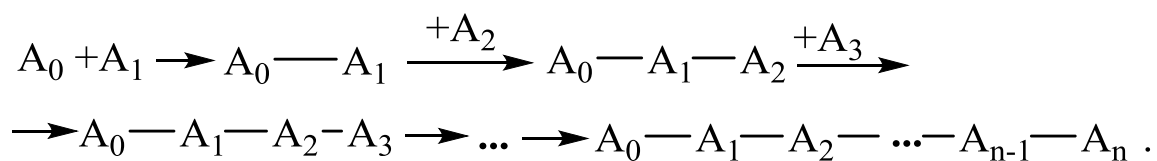
Из рассмотренных примеров следует, что селективность конечного результата в этой последовательности достигается как селективностью введения защит (обусловленной её свойствами и

свойствами защищаемой функции), так и селективностью удаления одной из защит, обусловленной уже только различиями в свойствах этих групп как таковых. Поскольку селективность введения защиты и селективность её удаления основаны на совершенно различных принципах, то они составляют два мощных и независимых метода управления селективностью всего синтеза. Это существенно расширяет возможности эффективного применения принципа защитных групп.

## Глава 5. Основные стратегические принципы

### 5.1. Организация синтетических схем [1, 2]

Простейшая и наиболее очевидная композиция схемы органического синтеза состоит в последовательном усложнении одной исходной молекулы. Для  $n$ -стадий она может быть выражена следующим образом:



Существенным недостатком такой конструкции является то, что в литературе по органическому синтезу обычно называют «арифметическим демоном», иначе говоря, проблема общего выхода. В последовательности реакций выход конечного продукта, считая на исходное соединение, есть произведение выходов на всех промежуточных стадиях. Если средний выход на отдельной стадии обозначить через  $Y$ , то общий выход  $Y_n$  синтеза из  $n$  стадий составит

$$Y_n = Y^n .$$

Если  $Y = 80\%$  (это очень хороший выход типичной синтетической реакции, к сожалению, не всегда достижимый), то общий выход очень быстро снижается при увеличении числа стадий (табл. 1).

Как бороться с таким катастрофическим падением выхода? Неужели синтезы сложных соединений, неизбежно многостадийные, должны начинаться с больших загрузок? Ведь, чтобы получить 2 г целевого продукта при восьмидесятистадийном синтезе, необхо-



димо ввести на первую стадию 1 т исходного соединения. Очевидно, необходимо максимально повышать выходы на отдельных стадиях и по возможности снижать количество стадий.

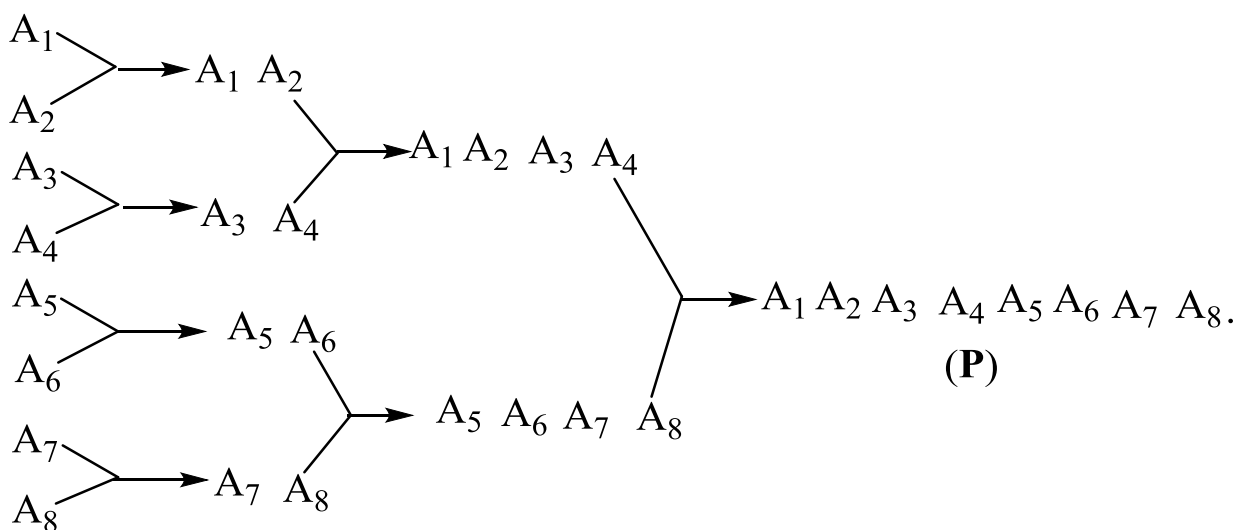
Таблица 1

Зависимость общего выхода от числа стадий  
при линейной схеме синтеза

n	5	10	20	30	50	80
Y <sub>n</sub> , %	33	11	1,2	0,12	0,0014	0,000002

Первая задача решается на этапе разработки синтетических методов, и при планировании конкретных синтезов приходится исходить из достижимых выходов на стадиях, как заранее заданных. Поэтому единственным управляемым фактором на этапе планирования оказывается число стадий n. Ясно, что это число можно уменьшить путём выбора оптимальных последовательностей с минимальным числом необходимых трансформаций. Такой путь, несомненно, эффективен, но его возможности далеко не беспредельны в рамках рассмотренной линейной композиции синтетической схемы.

Существует, однако, другой путь, основанный на принципиально другой организации схемы синтеза. Это так называемые конвергентные схемы синтеза, существо которых можно рассмотреть на абстрактном примере синтеза продукта Р. Идеальная конвергентная схема его синтеза должна выглядеть следующим образом:



Для конвергентной схемы зависимость общего выхода продукта от числа стадий имеет более благоприятный вид:

$$Y_n = Y^{\lg_2 n}$$

Принимая средний выход на стадию 80 %, сравним эффективность линейной и конвергентной схем (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что если при линейном синтезе сборка 65 фрагментов типа  $A_1$  в единую структуру, требующая создания 64 связей, мало реальна, то при конвергентном синтезе она обещает вполне приемлемый результат.

Таблица 2

Зависимость общего выхода от числа стадий  
при линейном и конвергентном синтезе

n	8	16	32	64	80
$Y_n$ , %, линейный синтез	16,8	2,8	0,08	$6 \cdot 10^{-5}$	$2 \cdot 10^{-6}$
$Y_n$ , %, конвергентный синтез	51,2	41	32,8	26	24,4

Помимо явной победы над «арифметическим демоном», конвергентная композиция схемы имеет ещё целый ряд преимуществ чисто стратегического, «химического», а не «арифметического» свойства. Прежде всего, конвергентные схемы гораздо более надёжны, поскольку неудача на одной из стадий конвергентной схемы не зачёркивает принятое значение как целое; она означает необходимость преодоления трудности или нахождения обходного пути лишь в одной её локальной области. Напротив, неудача на одной из стадий линейной схемы (особенно на заключительных этапах) может опровергнуть весь замысел. Кроме того, в линейных синтезах вопросы селективности реакций и совместимости функциональных групп приобретают решающее значение, поскольку все химические события должны «разыгрываться» на одном и том же постепенно усложняющемся субстрате. Напротив, конвергентные схемы являются в этом отношении гораздо менее строгими, поскольку необходимые на разных этапах функции могут быть разнесены по разным ветвям схемы, т. е. по разным субстратам. Именно поэтому конвергентные схемы оказываются, как правило, более

общими, пригодными для синтеза не только одного конкретного соединения, но и серии его структурных аналогов. Наконец, конвергентность обеспечивает и возможность более гибкой организации работы в коллективе; разные ветви схемы могут прорабатываться одновременно и независимо разными исследователями.

Показанные принципы организации синтетических схем являются, конечно, идеализированной абстракцией, поскольку ни один из реальных синтезов не построен целиком по чисто линейному или чисто конвергентному принципу. Однако весь опыт синтетической химии однозначно свидетельствует о том, что даже схемы синтеза, не отвечающие полностью разбору целевой молекулы на два фрагмента (как того требует идеальная конвергентность), обеспечивают важнейшие преимущества, характерные для высококонвергентных схем: значительное повышение общего выхода, субстратную разобщённость трудно совместимых функций, организационную гибкость при выполнении синтеза и т. п. Во многих случаях даже включение только одного разветвления – конвергентного узла – в схему позволяет принципиальным образом упростить получение целевого продукта.

## **5.2. Планирование «от исходных» [1, 2]**

При разработке плана конкретного органического синтеза различают два основных варианта.

- Задано исходное соединение. Необходимо найти пути его превращения в целевой продукт.
- Задана лишь конечная структура. Необходимо решить, из каких исходных соединений и какими путями можно её построить.

В реальных условиях обычно необходимо комбинировать оба подхода.

С планированием органических синтезов «от исходных» обычно сталкиваются при разработке промышленных синтетических схем, когда доступность того или иного соединения (дешёвого промышленного продукта, а иногда и побочного продукта другого производства) стимулирует постановку синтетического исследования. В лабораторных синтезах планирование «от исходных» целесообразно в тех случаях, когда в структуре целевого продукта явно просматриваются фрагменты, указывающие на те или иные исход-

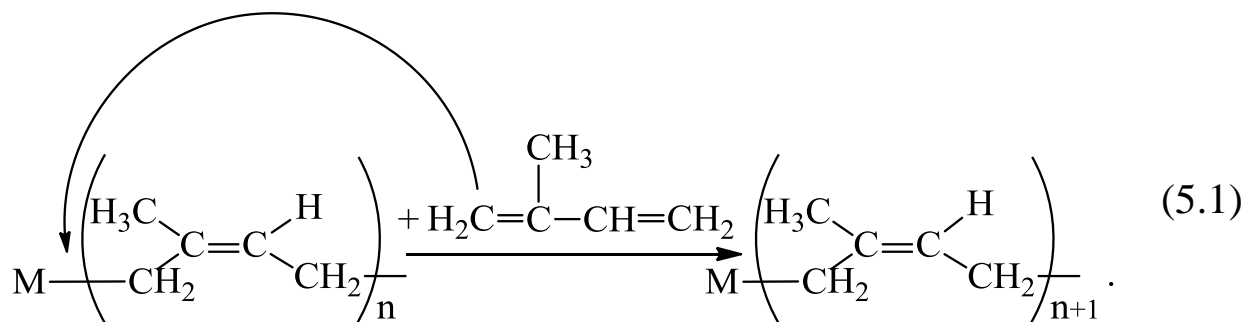
ные соединения. Наиболее наглядно это проявляется при синтезе биополимеров.

Действительно, такие важнейшие типы биополимеров, как белки, полисахариды и политерпены (каучук) построены из небольших мономерных блоков. В белках и полипептидах – это остатки аминокислот, соединённые амидной связью, в полисахаридах – остатки моносахаридов, соединённые гликозидной связью, а в природном каучуке – структурные элементы изопрена. Поскольку в полипептидах и полисахаридах связь осуществляется через гетероатом, то именно эти связи легко разбираются при ферментативном или химическом гидролизе и относительно легко собираются химическими методами и биохимически при биосинтезе этих полимеров. Поэтому разборка таких биополимеров при ретросинтетическом анализе наиболее естественно идёт по межмономерным связям, а синтез из природных мономеров (аминокислот и моносахаридов) путём создания межмономерных связей – пептидной или гликозидной. Необходимые для синтеза мономерные остатки могут быть сравнительно легко получены из природных материалов и поэтому доступны.

Таким образом, природа биополимера непосредственно указывает на структуру наиболее подходящих исходных веществ для синтезов, и планирование таких синтезов ведут по принципу «от исходных». Однако «автоматизм» решения вопроса об оптимальных исходных соединениях не означает столь же автоматического решения проблем стратегии и тактики конкретных синтезов. Здесь возникают свои специфические проблемы, некоторые из них рассмотрены ниже.

Более 100 лет потребовалось химикам, чтобы установить строение природного каучука и синтезировать его структурный аналог. Структуру натурального каучука как *цис*-полиизопрена окончательно установил немецкий химик Г. Штаудингер (1924). Первый промышленный метод производства полибутадиенового каучука был разработан в нашей стране С. В. Лебедевым в 1927 г., а затем и в других странах. Но лишь в 1955 г. Гудьиром и Файрстоном был получен *цис*-полиизопреновый каучук, по свойствам не уступающий натуральному. Основной стратегической задачей, которую довелось решать синтетикам при разработке синтеза *цис*-полиизопрена, было построение стереорегулярной полимерной

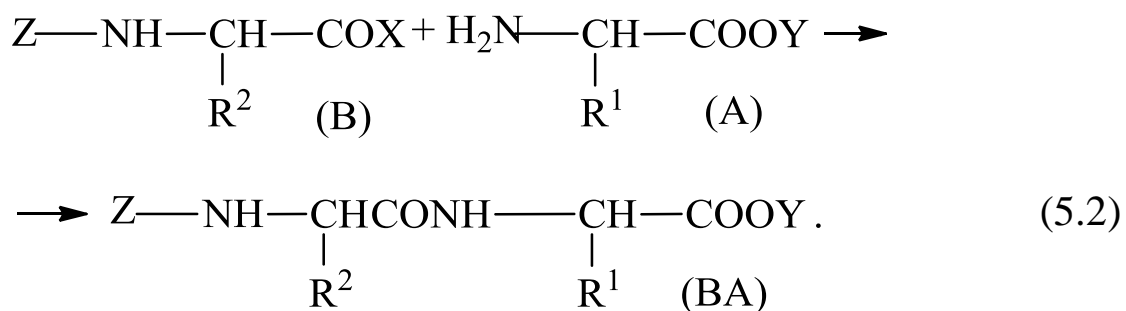
цепи. Впервые стереорегулярную полимеризацию изопрена в присутствии лития наблюдал А. А. Коротков, но промышленная реализация процесса оказалась возможной только на основе катализаторов Циглера–Натта, в частности, комплекса триэтилалюминия с хлоридом титана ( $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{TiCl}_4$ ). Катализаторы Циглера–Натта позволяют осуществлять внедрение молекулы изопрена по связи между катализатором и растущей полимерной цепью, причём создаётся требуемая пространственная конфигурация:



В области синтеза полипептидов основной стратегической задачей является проблема создания заданных последовательностей мономеров (аминокислот) в синтезируемом полимере. Дело в том, что именно последовательность звеньев является главной особенностью структуры, определяющей химические и физические свойства и, следовательно, биологическую роль конкретных полипептидов. На фоне этой основной проблемы задачи построения межмономерных амидных (пептидных) связей обычно рассматриваются как тактические.

Существует принципиальное различие в стратегии построения периодической и аperiodической мономерной последовательности. В первом случае все реакции по сборке цепи можно проводить одновременно, т. е. использовать реакции типа полимеризации или поликонденсации. Напротив, при построении аperiodической цепи образование каждой связи представляет собой индивидуальную операцию, требующую своих реагентов и условий. Такой синтез разбивается на множество стадий, число которых обычно больше, чем число звеньев в полимерной цепи.

Элементарная стадия синтеза полипептидов включает образование амидной связи между двумя аминокислотами, причём в одной из них должна быть защищена аминогруппа (В), а в другой – карбоксил (А):



Для того чтобы получить далее трипептид СВА, необходимо в дипептиде ВА снять защиту Z и провести точно такую же реакцию ацилирования защищённым производным аминокислоты (С)  $ZNHCH(R^3)COX$ . Проведение подобных операций с производным четвёртой аминокислоты должно привести к производному тетрапептида. Казалось бы, всё обстоит хорошо и просто: операции наращивания цепи стандартны и «цена» одного введённого аминокислотного остатка – две стадии. Были бы исходные производные и терпение – можно синтезировать сколь угодно длинный полипептид с заданной последовательностью аминокислот. Однако в этой идеальной схеме отсутствует одна важнейшая операция – выделение промежуточного производного пептида из реакционной смеси. Эта операция наименее стандартизуемая, поскольку любое выделение органического соединения из смеси основано на использовании тех или иных его индивидуальных характеристик. Поэтому выделение оказывается наиболее кропотливой и трудоёмкой стадией. Более того, именно выделение и очистка промежуточных пептидов является стадией, определяющей успех сборки заданной мономерной последовательности. Если предположить, что в шестой цикл введено производное пентапептида EDCBA, содержащего небольшую примесь тетрапептида DCBA, то на этом этапе будет получен гексапептид FEDCBA с примесью аномального пентапептида FDCBA, образующегося по реакции тетрамера с производным шестой аминокислоты. На следующих стадиях пептид с ошибочной последовательностью аминокислот будет включён в синтез как правильный. В результате даже при незначительном несовершенстве операций выделения ошибки будут на каждом этапе накапливаться, что неизбежно приведёт к отрицательному результату в конце синтеза. При этом необходимо учесть, что с каждым следующим шагом трудности выделения только усугубляются. Очевидно, что отделить трипептид от примеси дипептида несравненно легче, чем двадцатичленный от де-

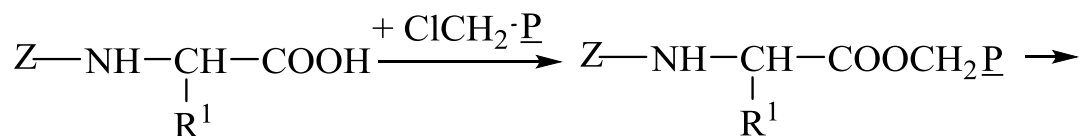


вятнадцатичленного. Ясно, что свойства полимера из  $n$  звеньев мало отличаются от свойств его полимера-гомолога из  $n+1$  звеньев, если  $n$  велико. Отсюда следует, что нельзя рассчитывать на заключительную очистку полипептида от накопившихся примесей и что накопление ошибок на всех стадиях может полностью «опровергнуть» многотрудный синтез полипептида со строго заданной последовательностью аминокислот.

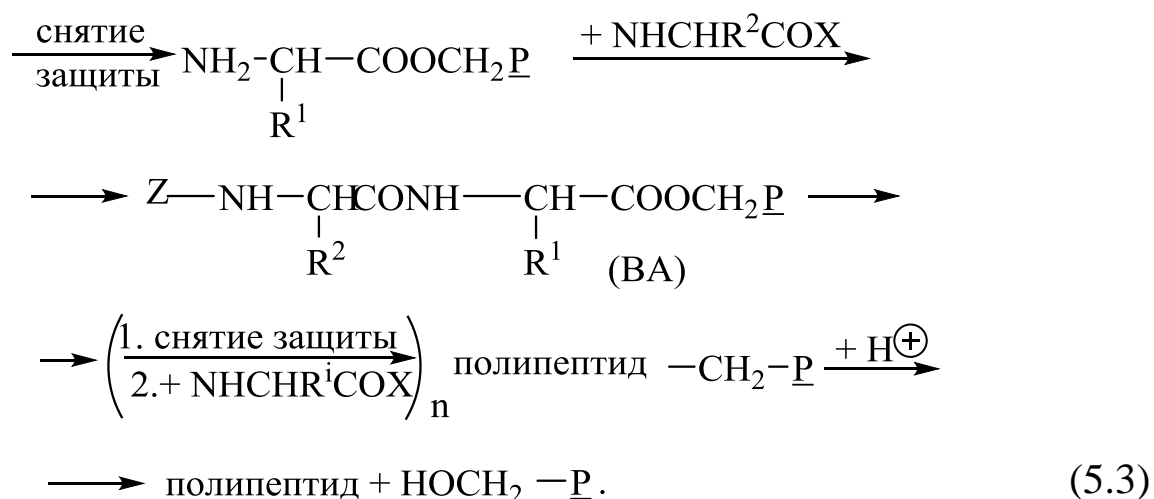
Отмеченные затруднения теоретически могут быть решены двумя путями: достижением количественных выходов на стадиях конденсации и снятия защиты или 100 %-ной чистотой выделения, причём любое из решений должно быть общим, работающим для пептидов любой структуры. Первый путь – путь безошибочного синтеза на нынешнем уровне развития органической химии представляется нереальным, поскольку пока не известно ни одной химической реакции, гарантирующей 100 %-ный выход продукта. Реальным оказался второй путь, техническое решение которого разработано Р. Меррифилдом в 60-е годы прошлого века. Метод твёрдофазного синтеза Р. Меррифилда оказался достаточно общим; его можно применять не только при синтезе полипептидов, но и других апериодических полимеров.

«Фокус» метода состоит в том, что наращиваемую полипептидную цепь химически присоединяют к нерастворимому инертному полимеру. Это позволяет свести процедуру очистки продукта реакции к простому фильтрованию и промывке осадка. Такие механические операции могут быть выполнены количественно и легко стандартизируются и автоматизируются.

Полимерным носителем в методе Меррифилда служит гранулированный сшитый полистирол ( $\underline{P}$ ), содержащий хлорметильные группы в бензольных ядрах. Он является полимерным аналогом бензилхлорида, легко бензилирующего разнообразные нуклеофилы, в том числе и карбоксилаты. Поэтому конденсация этой смолы с N-замещённым производным первой аминокислоты приводит к привязке к смоле аминокислоты в защищённой форме:







После снятия N-защиты осуществляют ацилирование производным второй аминокислоты, получая дипептид, «привязанный» к смоле. Этот цикл (снятие защиты, ацилирование) повторяют до тех пор, пока не будет сформирована требуемая цепочка остатков аминокислот. После каждой химической стадии синтеза проводят отделение смолы и её промывку для удаления всех растворимых примесей. На заключительном этапе обработкой HBr в трифторуксусной кислоте расщепляют сложноэфирную связь карбоксила с бензильной группой смолы и выделяют синтезированный полипептид.

Необходимо отметить, что применение полимерного носителя в качестве C-конца синтезируемого пептида ещё не решает проблемы очистки n-го пептида от (n-1)-го, поскольку последний также пришит к смоле. Однако возможность простой очистки привязанных к полимеру пептидов от всех растворимых компонентов реакционных смесей позволяет применять на стадиях ацилирования и снятия защиты большие избытки реагентов, т. е. практически избавиться от примесей продуктов неполных реакций.

Особой ценностью твёрдофазного синтеза является то, что все операции для его реализации стандартизированы и в рамках серий стандартизованных процедур синтетику остаётся только вводить в очередные циклы производные аминокислот в необходимой последовательности. Такие синтезы можно автоматизировать и контроль над их проведением поручить компьютеру.

Первый автоматизированный синтезатор полипептидов (примитивный по современным меркам) был создан под руководством Р. Меррифилда ещё в 60-е годы прошлого века. С его помощью были синтезированы два полипептида, содержащие 21 и 30 аминокис-

лот соответственно. Из них затем были собраны молекулы белка инсулина с полным спектром биологической активности. Благодаря методу твёрдофазного синтеза и развитию современной техники синтез полипептидных цепей с заданной последовательностью аминокислот превратился в хорошо разработанную, рутинную операцию. Поэтому может показаться, что разработка подобных методов имеет узкое, второстепенное значение. Вместе с тем именно Р. Меррифилду удалось решить эту важнейшую стратегическую задачу, которая была узким местом всей синтетической проблемы.

### **5.3. Планирование от целевой структуры [1, 2]**

Использовать потенциальные выгоды планирования «от исходных» удаётся далеко не всегда, так как необходимые для этого «подсказки» содержатся в структуре рассматриваемого соединения достаточно редко, поэтому более универсальным является принцип разработки планов синтезов путём движения от конца к началу, от продукта к исходным соединениям, которые приходится не угадывать, а находить путём логического анализа. Для этого производят мысленную разборку (упрощение) молекулы, отдельные стадии которой обратны соответствующим синтетическим реакциям (ретросинтетический анализ). Очевидно, что такая разборка сколь угодно сложной молекулы должна привести к простейшим органическим молекулам или даже к атомам. Если такую разборку проводить бессистемно, с произвольными разрывами случайно выбранных связей, то можно получить необозримое число вариантов, которые вряд ли будут полезны при планировании реального синтеза. Напротив, если ретросинтетический анализ проводить осмысленно, подчиняя его химической и стратегической логике, то он может оказать незаменимую помощь в разработке дееспособных планов синтезов. В идеале результатом ретросинтетического анализа должна быть написанная «наоборот» конструктивная схема синтеза, ведущая кратчайшим путём от целевой структуры к доступным исходным соединениям.

Прежде чем заниматься разборкой молекулы, целесообразно расчленив общую синтетическую задачу на несколько подзадач и расставить последние по степени сложности в оптимальной последовательности. Поскольку трансформация функциональных

групп и введение алкильного заместителя по функционализированному атому углерода обычно не представляет трудностей, то общей начальной идеей ретросинтетического анализа является отсечение всех «привесков» (алкильных, арильных заместителей и т. п.) и удаление тех функций, введение которых на заключительных стадиях не представляет специальных трудностей.

Исходя из тех же принципов лёгкости осуществления обратных превращений на заключительных стадиях, рекомендуется в начало разборки заложить разрывы связей углерод – гетероатом (не входящих в состав гетероароматических систем), разборки трёхчленных циклопропановых и оксирановых циклов. Такими стандартными являются разборки фрагментов: простых эфиров на спирт и галогеналкил, сложных эфиров на спирт и хлорангидрид, лактонов до оксикислот, амидов до аминов и кислот и т. п. Циклопропановые и оксирановые циклы легко собираются путём циклоприсоединения к олефинам карбенов или кислорода соответственно.

При таком упрощении целевой молекулы на заключительные этапы синтетической схемы переносятся наиболее надёжные безотказные реакции, а потенциально рискованные переносятся на начало схемы. При этом отпадает необходимость «протаскивать» через все стадии высоко реакционноспособные, подчас очень лабильные группировки, имеющиеся в целевой молекуле. Это не только безопаснее, но, кроме того, снимает или упрощает многие вопросы селективности отдельных стадий. В этом состоит глубокий стратегический смысл начального этапа разборки.

После отсечения боковых цепей, удаления и (или) трансформации функциональных групп ретросинтетический анализ приводит к ядру целевой молекулы, сборка которого является основной проблемой (стратегическим ядром) планируемого синтеза.

### **5.3.1. Разборка стратегического ядра молекулы [1, 2]**

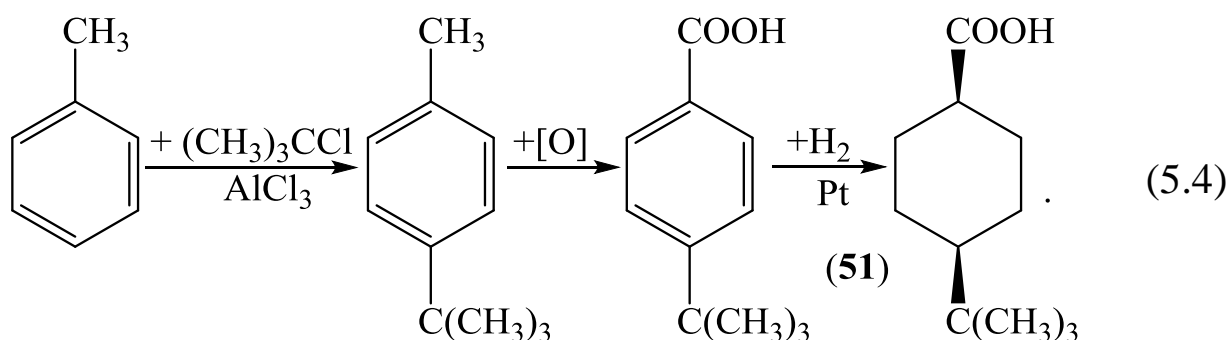
Сложность разборки стратегического ядра молекулы зависит от типа его структур, среди которых выделяют ациклические, моноциклические и полициклические.

Разборка ациклических систем обычно не требует привлечения сложных стратегических идей и основывается на учёте расположения функций и простых «привесков» в алифатической цепи.

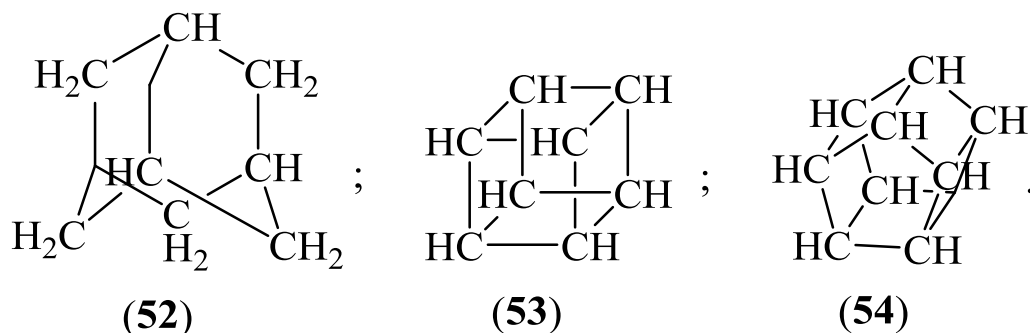
Поскольку разборка С–С-связи может быть произведена в любом месте, то в этом случае можно предложить большой спектр синтетических схем. Для рационального выбора среди них целесообразно учитывать такие простые факторы, как минимальное число синтетических шагов, ведущих к цели, и доступность возможных предшественников.

Важную роль при оценке альтернативных вариантов играют соображения, вытекающие из характера задачи, решаемой планируемым синтезом (встречный синтез, синтез меченых соединений, получение широкого круга соединений однотипной структуры или разработка метода, пригодного для промышленного воплощения).

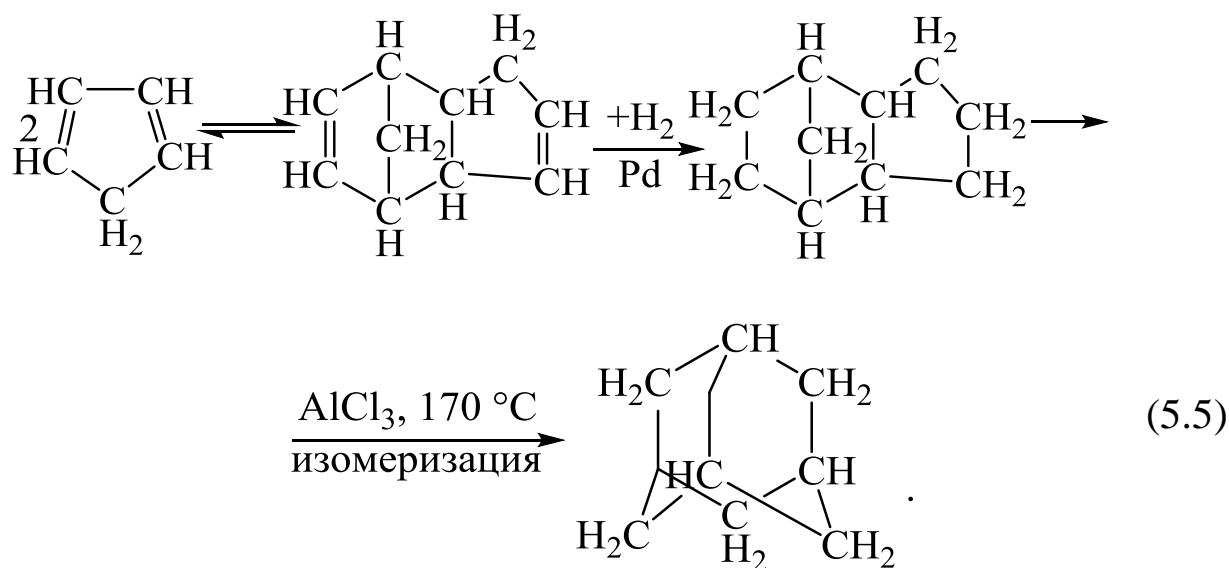
При разборке простых моноциклических схем основные пути ретросинтетического анализа вытекают из существующих методов создания циклов. При получении циклогексановых фрагментов помимо «канонического» пути к этим циклам с применением реакции Дильса–Альдера чаще всего используется альтернативный подход – восстановление производных бензола (исчерпывающее каталитическое гидрирование или восстановление по Бёрчу). Последний подход имеет два стратегических достоинства: освобождает от необходимости заново создавать скелет шестичленного цикла и, что особенно ценно, позволяет относительно легко решать задачи введения заместителей и функций в цикл, поскольку в ароматических соединениях можно достаточно легко «расставить» самые разнообразные группы в почти произвольных положениях молекулы. Естественно, что учитывать последовательность такого рода ходов необходимо с самого начала ретросинтетического анализа, поскольку она в значительной мере отрицает общие рекомендации по отсечению боковых цепей и функциональных групп на начальных стадиях анализа структур с циклогексановым остовом. Часто оказывается проще ввести все эти группы на стадии ароматического предшественника, а затем превратить последний в производное циклогексана, чем вводить их в насыщенный цикл после его образования. Поэтому при разборке структур, включающих циклогексановый фрагмент, всегда полезно рассмотреть вариант ретросинтетического дегидрирования до ароматического соединения. Модельным примером рассмотренного выше подхода может служить синтез *цис*-4-*трет*-бутилциклогексанкарбоновой кислоты (51):



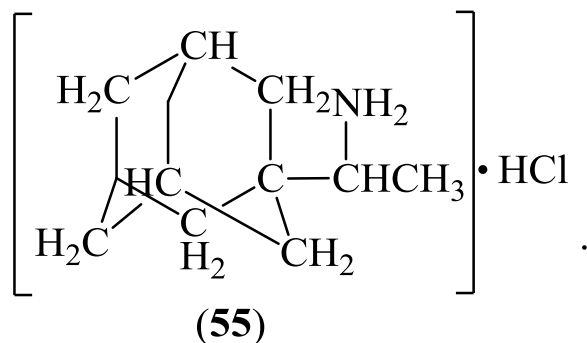
Наиболее сложные стратегические задачи приходится решать при планировании синтезов полициклических систем (придуманных химиками или созданных природой), например, таких как адамантан (**52**), кубан (**53**), пентапризман (**54**) и др.



В большинстве случаев строгой системы алгоритмов для ретросинтетического анализа таких систем, по-видимому, не существует. Вместе с тем синтез всех перечисленных и многих аналогичных соединений достаточно успешно осуществляется в настоящее время. Наиболее простым из указанных выше соединений оказался синтез адамантана из доступного циклопентандиена:



Поэтому производные адамантана доступны и находят практическое применение. В частности, рамантадин (гидрохлорид  $\alpha$ -метил-1-адамантилметиламина (**55**)) находит широкое применение в качестве антивирусного средства.



### 5.3.2. Вычленение «стратегической связи» в целевой структуре и анализ структуры как целого [1, 2]

Несмотря на отсутствие общего алгоритма ретросинтетического анализа сложных полициклических систем, существуют некоторые правила, позволяющие несколько упростить подобные задачи.

Из общих соображений ясно, что при ретросинтетическом анализе стратегического ядра можно идти двумя путями: либо использовать разборку одной связи на каждом из шагов, либо разбирать одновременно более одной связи (т. е. с помощью шага, обратного, например, реакции циклоприсоединения). Оба подхода вполне правомерны и широко используются в современном органическом синтезе; они логически равноценны.

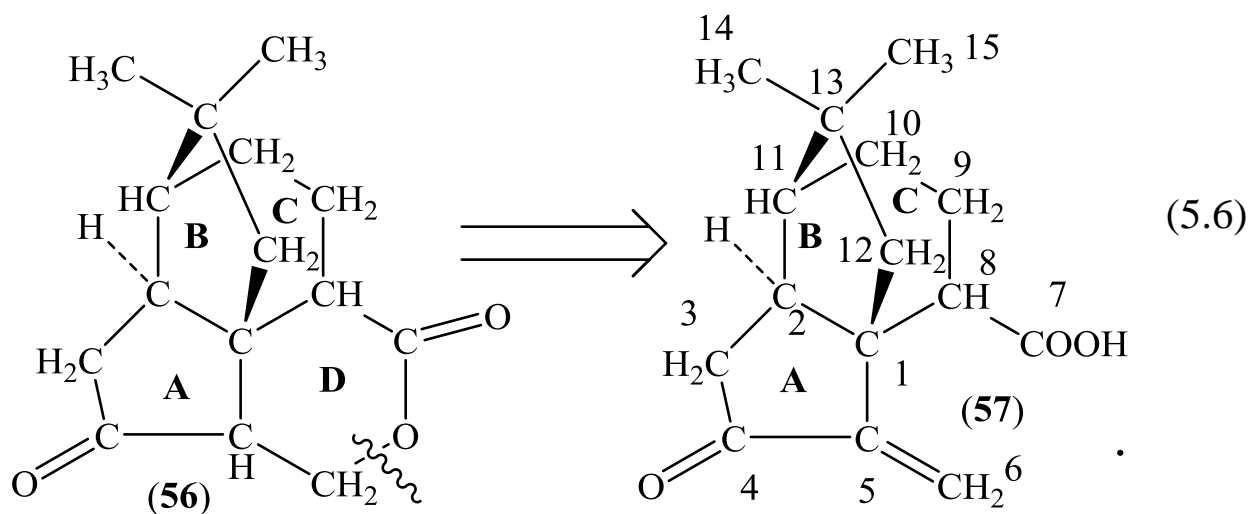
Очень важны начальные шаги. Действительно, именно они определяют характер всей синтетической схемы и способы её конкретного воплощения, поэтому обычно говорят, что разрыв по первой связи является стратегическим. Что же касается дальнейшего продвижения по ретросинтетической схеме от целевого продукта к простейшим предшественникам, то на каждом этапе требуется решение аналогичной задачи нахождения стратегических связей в каждом из промежуточных продуктов, которые рассматриваются как целевые структуры («подзадачи», «субцели»). По мере спуска по ретросинтетической лесенке проблемы стратегии резко упрощаются и на первый план выходят тактические задачи, т. е. разработка наиболее эффективных и коротких путей выхода к доступным



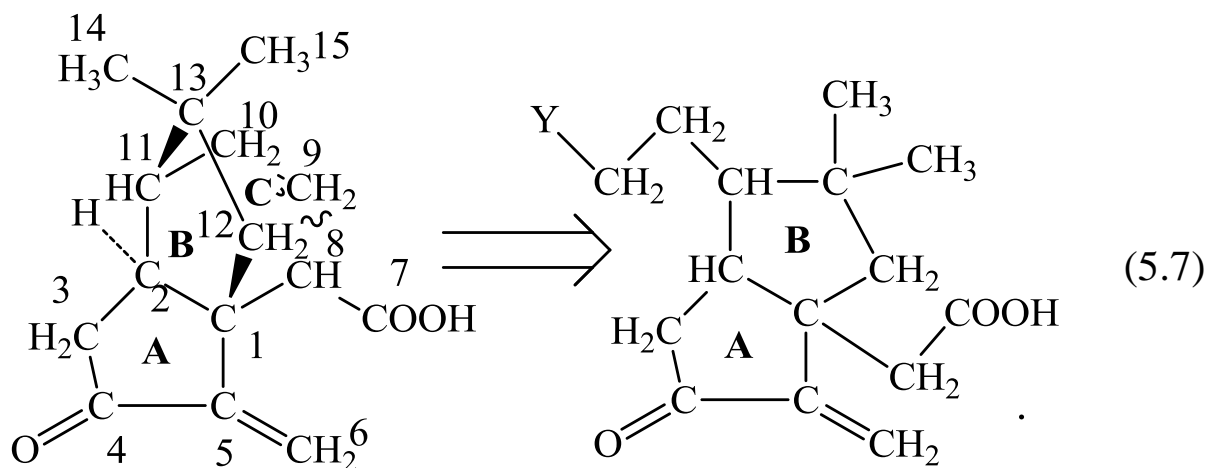
исходным соединениям, структура которых уже в значительной мере predetermined на начальных стадиях анализа.

В 1978 г. была установлена структура квадрона (**56**), одного из метаболитов гриба *Aspergillus terreus*, обладающего ярко выраженной ингибирующей активностью по отношению к некоторым видам лейкемии и карцином. Поэтому немедленно последовал всплеск работ по полному синтезу этого соединения (более десятка синтезов).

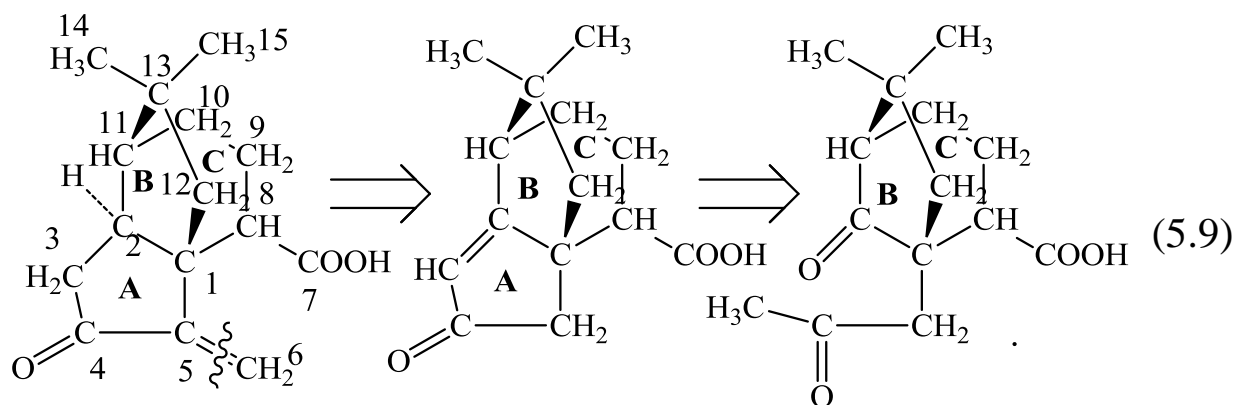
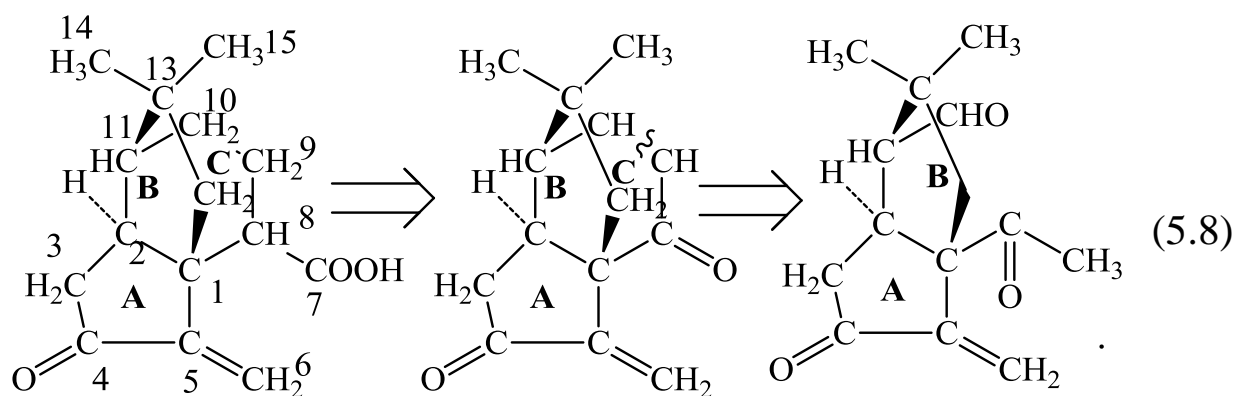
Во всех схемах ретросинтетического анализа квадрона первым шагом следовала разборка лактонного цикла **D** (реакция (5.6)), сборка которого на заключительной стадии синтеза не представляет сложности.



В работах С. Данишевского [12] (19 стадий исходя из 4,4-диметил-2-циклопентенона; общий выход 3,1 %) и П. Хелквиста [13] на следующем этапе разборке подвергалась связь 8,9 цикла **C** (реакция (5.7)), в работе С. Берке и сотрудников [14] (19 стадий, выход 6,2 %) – связь 9,10 цикла **C** (реакция (5.8)), а в работах японских авторов [15] (12 стадий исходя из 2-цикло-гексенона, выход 2,6 %) – связь 2,3 в цикле **A** (реакция (5.9)).







Из приведённых выше схем видно, что, несмотря на различие в подходах, их авторы придерживались определённых принципов. Авторы данной схемы синтеза не осуществляли разборку у двух четвертичных атомов углерода (C-1 и C-13) и не размыкали цикл **B**. Первое обстоятельство обусловлено тем, что создание четвертичного углеродного центра в органических молекулах составляет свою достаточно сложную синтетическую проблему, и эту операцию лучше перенести на начало синтеза.

Что же касается цикла **B**, то четыре из его пяти связей примыкают к четвертичным атомам углерода, и их не стоит затрагивать именно по этой причине. При разборке связи 2–11 в цикле **B** неизбежна утрата двух ключевых асимметрических центров, что влечёт за собой необходимость стереоспецифической сборки связей на заключительной стадии, а это не менее трудно и рискованно, чем создание четвертичных центров [1, 2].

На основании высказанных соображений можно прийти к выводу, что в трициклической структуре (**57**) возможными кандидатами на первичную разборку являются связи 8,9 и 9,10 в цикле **C** и связи 2,3, 3,4 и 4,5 в цикле **A**. Из числа последних трёх вариантов

разборка связи 2,3 явно предпочтительна из-за наличия соседней карбонильной группы при C-4 (вспомним лёгкость создания C–C-связи у  $\alpha$ -углеродного атома кетонов путём алкилирования енолятов). Итак, при анализе путей упрощения структуры (57) целесообразно рассматривать разборку лишь трёх C–C-связей, что было использовано в упомянутых синтезах квадрона.

В разобранных примерах синтеза квадрона рассматривались только начальные шаги. Действительно, именно они определяют характер всей синтетической схемы и способы её конкретного воплощения. Поэтому обычно говорят, что разрыв по первой связи является стратегическим. Что же касается дальнейшего продвижения по ретросинтетической схеме от целевого продукта к простейшим предшественникам, то на каждом этапе требуется решение аналогичной задачи нахождения стратегических связей в каждом из промежуточных продуктов, которые рассматриваются как целевые структуры («подзадачи», «субцели»). По мере спуска по ретросинтетической лесенке проблемы стратегии резко упрощаются и на первый план выходят тактические задачи, т. е. разработка наиболее эффективных и коротких путей выхода к доступным исходным соединениям, структура которых уже в значительной мере predetermined на начальных стадиях анализа.

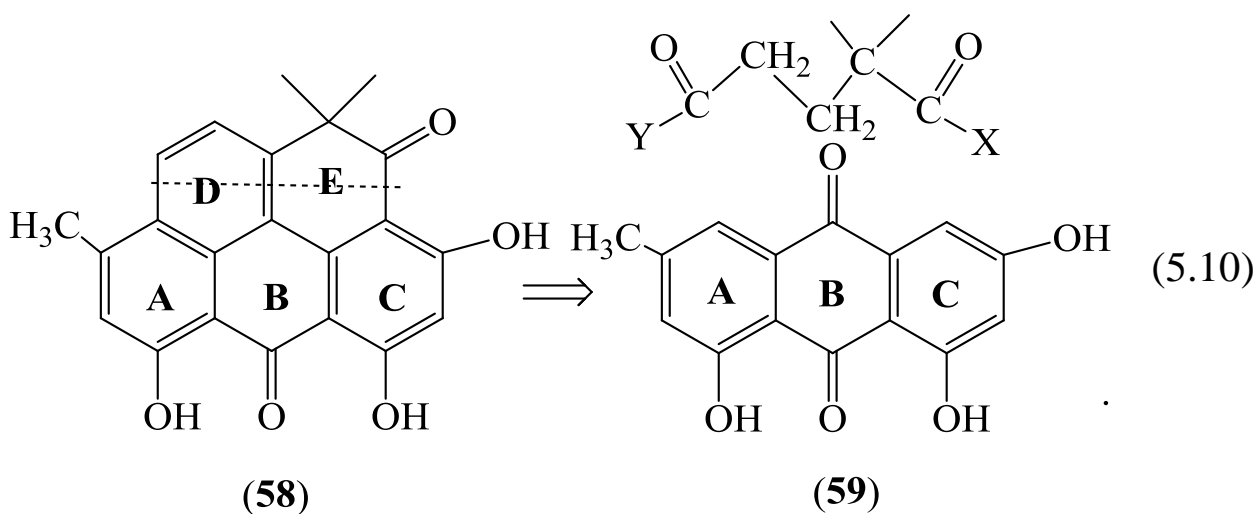
Таким образом, при ретросинтетическом анализе стратегического ядра молекулы и промежуточных продуктов синтеза нет необходимости уделять внимание всем формально допустимым вариантам дебюта разборки. В этом отношении не все имеющиеся в целевых молекулах связи равноценны. Лишь некоторые из них можно рассматривать как стратегические, т. е. ведущие к рациональной стратегии синтеза.

Рассмотренные выше принципы ретросинтетической разборки основаны на последовательной разборке стратегического ядра по отдельным C–C-связям, начиная с первой стратегической. При этом молекула рассматривается как некоторая сумма элементарных кирпичиков, последовательная разборка (сборка) которых автоматически приводит к цели. Такой принцип хорош именно тем, что даёт решение неотвратно, независимо от частных особенностей конкретной структуры. Однако именно в формальной логичности подобного подхода и заключается определённая его слабость. Нередко специфические особенности целевой молекулы, рассматрива-

емой как целое (а не как сумма отдельных связей), позволяют усмотреть эвристические, гораздо более экономные пути её сборки. Такое целостное рассмотрение можно назвать «стратегическим подходом» к созданию синтетических схем в отличие от пути последовательной сборки, количественного накопления отдельных связей, при котором стратегическая задача синтеза по существу сводится к поиску суммы тактических решений.

Некоторые особенности такого эвристического подхода целесообразно рассмотреть на примере синтеза резистомицина (**58**) – природного пентациклического соединения, выполненного Т. Р. Кэйлли и М. Грошал в 1985 г. [1, 16].

При рассмотрении структуры (**58**) как единого целого авторам работы удалось увидеть, что три нижних цикла почти соответствуют структуре антрахинона (**59**), широко распространённого в природе и получаемого синтетически. Это соответствие позволило авторам разработать ретросинтетическую схему, основанную на отсечении верхней части структуры:

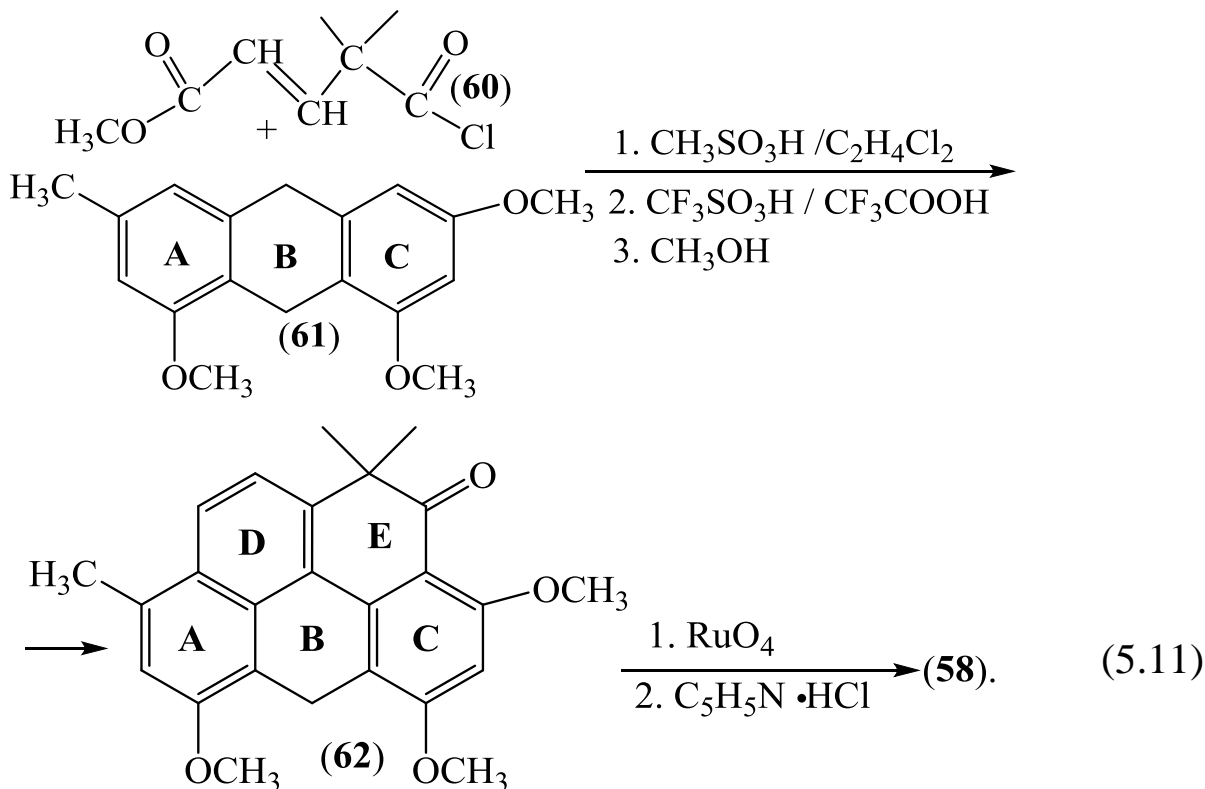


Стратегический выигрыш от такого подхода настолько очевиден, что авторы синтеза не пожалели усилий на подбор подходящего бифункционального реагента типа (**60**) и условий его сочетания с субстратом типа (**61**). Был реализован синтез (**58**) по схеме (5.11).

Использованный в качестве предшественника (**61**) был получен из (**59**) в две стадии с общим выходом 90 %. Конденсация (**61**) с (**60**) – это последовательность реакций Фриделя–Крафтса, присоединения по Михаэлю и окисления, которую удалось осуществить без выделения промежуточных продуктов за счёт

очень тщательного подбора условий. Последующая трансформация (62) в (58) потребовала применения уже хорошо отработанных методов окисления и деметилирования [1, 16].

Рассмотренный пример наглядно иллюстрирует плодотворность одной из главных рекомендаций целостного ретросинтетического анализа – попытаться увидеть в целевой структуре уже известный предшественник или его ближайшие аналоги.



#### 5.4. Перспективы применения компьютерных технологий при планировании и реализации органических синтезов [7, 8]

Начавшееся во второй половине 20-го века интенсивное развитие компьютерных технологий не обошло вниманием и органическую химию и, в частности, органический синтез. Число работ по использованию средств искусственного интеллекта для анализа информации по химическим реакциям и созданию предсказательных инструментов, позволяющих получить ответ на актуальные для химиков-синтетиков вопросы непрерывно возрастает [7, 8]. Всё чаще в химической литературе встречаются термины «хемоинформатика», «компьютерный синтез», «моделирование химических реак-

ций» и др. С помощью искусственного интеллекта исследователи надеются получить ответы на важные для них вопросы.

К числу таких вопросов относятся: как синтезировать заданное соединение; какие условия (катализатор, растворитель, реагенты, температура и т. д.) требуются для того, чтобы данная реакция протекала наиболее регио- (хемо-, стерео-) селективно и с максимальным выходом; каковы будут скорость, выход, время проведения данной реакции; образование какого основного (побочного) продукта можно ожидать при проведении рассматриваемой реакции в заданных условиях; как найти в коммерческой либо в свободно-доступной базе данных реакцию, похожую на требуемую, с целью получить представления о методике синтеза необходимого соединения; какие типы реакций собраны в базе данных; имеется ли в ней достаточно примеров реакций интересующего типа [8].

Впервые использование компьютерных технологий для ретросинтетического анализа сложных органических молекул было обосновано в 1969 г. группой ученых под руководством Э. Кори [17]. Разработанная программа, получившая название LHASA (Logic and Heuristic Applied to Synthetic Analysis), пошагово анализировала заданную целевую молекулу по стратегическим связям с учётом структурных особенностей и функциональных групп. При этом пользователь имел возможность с самого начала выбирать направление ретросинтетического поиска и тем самым направлять процесс в наиболее перспективное русло [1, 2]. В программе содержались сведения об условиях протекания реакций для каждой трансформации (температура, катализатор и т. д.) [7].

В 1979 г. Дж. Хендриксоном была разработана программа SYNGEN (SYNthesis GENeration) [18]. Данная система реализовала конвергентную схему разборки целевой структуры без участия пользователя до соединений, имеющих в каталоге. Программа подвергала заданную молекулу анализу с целью выявления нескольких стратегических связей, пригодных как минимум для двух последовательных разборок и сравнивала скелет полученных прекурсоров с данными каталога [2]. Более поздние программы MARSHIL/SOS (Simulated Organic Synthesis) и REKEST (Research for the Key Step), разработанные Р. Бароном также базируются на принципах ретросинтетического анализа [6, 8].

На основе подобных подходов были разработаны многочисленные компьютерные программы для проведения ретросинтетического анализа, для предсказания продуктов реакций, для поиска новых типов химических превращений и анализа механизмов реакций. Но эти программы так и не стали широко востребованными инструментами для химиков-синтетиков. Причинами почти 20-летней стагнации в области компьютерного синтеза, по мнению Баскина и соавторов [8], являются:

- малый объём закодированных знаний по сравнению с огромным материалом органической химии;
- низкая производительность компьютеров того времени и малый объём обрабатываемых ими данных;
- ограниченность возможностей постановки и решения компьютерных задач по сравнению с повседневными потребностями химиков-синтетиков.

Однако сформированная в процессе создания многочисленных программ компьютерного синтеза методология работы с информацией и полученный при этом опыт не пропали даром, а легли в основу активно создаваемых в последние годы программных систем нового поколения [8].

По мнению авторов обзора [8], среди современных подходов к планированию органического синтеза на компьютере можно выделить шесть типов: ретросинтез, планировщики синтеза, генерирование, прямой синтез механизмов, прямой синтез для заданного свойства и прогнозирование реакций при помощи графа знаний.

Первый тип представляют методы ретросинтетического анализа, основанные на использовании наборов правил, описывающих возможные трансформации структур органических соединений. В этих методах реализована концепция экспертных систем, принимающих решение путём имитации рассуждений экспертов в предметной области. Экспертная система включает базу знаний и механизм логического вывода. В случае ретросинтетического анализа базами знаний являются правила, описывающие химические трансформации (превращения, обратные химическим реакциям, переводящие продукты реакций в исходные реагенты), а логическим выводом — деревья ретросинтетического анализа. На вход программы подаётся структура химического соединения, а на выходе выдаётся дерево ретросинтетического анализа. Корнем такого дерева является син-



тезируемое соединение, листьями – возможные исходные соединения, а разные ветви представляют альтернативные пути синтеза. Число стадий можно либо задавать вручную, либо, при наличии базы данных доступных реагентов, определять автоматически. Как правило, программы включают тот или иной способ приоритизации различных путей синтеза. Механизмы химических реакций при ретросинтетическом анализе обычно не рассматривают [8].

Центральное место в ретросинтетическом анализе с помощью компьютера (в компьютерном синтезе) занимают правила химической трансформации. Принято различать эмпирический подход, в котором каждое из правил описывает узкий класс превращений, и неэмпирический подход, в котором правила описывают общие принципы реагирования, применимые к большому числу химических реакций. Наиболее часто используют эмпирический подход. Традиционный подход к формированию правил заключается в ручном кодировании химиками-экспертами возможных типов трансформаций химических соединений. Начиная с 90-х годов прошлого столетия преобладающим стало положение о необходимости автоматического извлечения правил из баз данных по химическим реакциям. В этом случае каждое правило рассматривается как модель, которая предсказывает осуществимость соответствующей химической трансформации для рассматриваемого соединения, а автоматическое построение таких моделей на компьютере путём обобщения информации, имеющейся в базах данных, является видом машинного обучения [8].

Развитие баз данных по реакциям стимулировало разработку планировщиков синтеза, которые подобно программам ретросинтетического анализа осуществляют для заданного химического соединения построение ретросинтетического дерева – от синтезируемого соединения (корня) до возможных исходных реагентов (листьев). Ретросинтетический анализ принципиально отличается от планировщиков синтеза тем, что вместо закодированных правил используются уравнения реакций из базы данных. Применение планировщиков синтеза не связано с построением моделей с помощью методов машинного обучения [8].

Разработаны подходы, нацеленные на выяснение механизмов сложных процессов, например многостадийных перегруппировок. В качестве исходных данных используются спецификации реагентов



и продуктов, а результатом является механизм реакции в виде пути в графе (молекулярный граф является моделью молекулы), описывающем переходы между промежуточными соединениями. В подходах такого рода применяется набор правил, которые описывают возможные элементарные стадии химических процессов и обычно используются простейшие физико-химические расчёты для приоритизации. Программ для этой группы подходов немного и в настоящее время они практически не развиваются [8].

Программы для прямого синтеза предсказывают продукты реакций для заданных исходных реагентов и специфицированных условий. На вход программы поступают структуры исходных соединений и спецификация условий, на выходе получают возможные продукты реакций. Классическим примером работающей таким образом экспертной системы является САМБО, которая основана на использовании большого числа сформулированных химиками-экспертами правил, описывающих реакционную способность органических соединений. Набор правил может включать спецификацию наличия как определённых подструктур, так и определённых вычисляемых физико-химических параметров молекул. Успешное применение таких подходов в значительной степени определяется качеством используемого метода приоритизации, позволяющего из набора альтернативных направлений реакции выделить наиболее вероятный. Начиная с 90-х годов прошлого столетия для приоритизации используют модели, полученные методами машинного обучения, которые основаны на применении искусственных нейронных сетей. Считается, что они реализуют так называемый субсимбиотический (коннекционистский) подход к искусственному интеллекту, под которым обычно понимают имитацию мыслительных процессов путем моделирования работы нейронов головного мозга. В последние годы программы для прямого синтеза применяются при формировании виртуальных библиотек синтетически легко доступных соединений. Такие библиотеки могут быть использованы при поиске новых биологически активных веществ и разработке новых лекарственных препаратов с помощью процедуры виртуального скрининга. Для каждой из ~105 тысяч уникальных химических трансформаций, выделенных таким образом из базы данных, насчитывающей 10,8 миллионов реакций, проведён статистический анализ, позволивший определить степень их полезности (по числу

представителей в базе данных), а также возможные вариации условий и сопутствующих функциональных групп. Всю эту информацию используют в ходе ретросинтетического анализа.

Преимущество автоматически формируемых правил перед правилами, формируемыми вручную, заключается в значительно большем охвате материала органической химии. В данном подходе не привлекаются дополнительные сведения о механизмах реакций и принципах электронного строения молекул [8]. Предполагают, что по мере совершенствования программных систем, пополнения баз данных и внедрения средств искусственного интеллекта для их анализа этот недостаток будет преодолен [8].

Несмотря на быстрое развитие, методы искусственного интеллекта в органической химии все еще не достигли необходимого уровня совершенства и не стали повседневным инструментом химика-синтетика. По мнению авторов [8], это может быть объяснено как недостаточно развитой методологией моделирования и анализа химических реакций, так и проблемой доступности надёжных экспериментальных данных. Реакции являются гораздо более сложным объектом моделирования, чем индивидуальные соединения. Применение новых методов машинного обучения с вовлечением параметров, получаемых в квантово-химических расчётах, может существенно повысить надёжность предсказаний новых реакций и их характеристик. В настоящее время в базах данных CAS и Reaxys накоплена информация о более 100 миллионах химических реакций. Однако большая её часть не может быть использована для моделирования вследствие неполноты реакционных уравнений, недостаточно полной аннотации экспериментальных условий, а также из-за отсутствия информации о выходе реакции, её термодинамических и кинетических параметрах. В связи с этим возрастает важность разработки процедур автоматического дополнения недостающих данных и исправления имеющихся погрешностей.

Развитие хемоинформатики тормозит присутствие в свободном доступе лишь небольшого числа баз данных по химическим реакциям (см., например, OrgSyn ([www.orgsyn.org](http://www.orgsyn.org))), покрывающих незначительную часть реакций. Практически все современные базы являются коммерческими, а следовательно, доступными только по подписке [8].

Авторы [8] считают, что развитие компьютерного анализа химических реакций и его приложение к «большим данным» позволит не только создать инструменты, предсказывающие характеристики и условия проведения любых реакций, но и соперничать с человеком в умении выбирать оптимальный путь синтеза соединений. Объединение этих подходов позволит создать в конечном итоге «интеллектуального партнёра» человека, который сможет предоставлять химику интересующую его информацию и самостоятельно принимать решения, какие соединения следует синтезировать и каким образом. Экспериментальная техника, используемая в химии, уже сейчас имеет развитые электронные интерфейсы, которые позволяют полностью управлять процессами с компьютера. Вполне логично, что методы искусственного интеллекта и дизайна эксперимента будут объединены с приборами. Так, опубликованы работы, в которых описаны системы автоматической оптимизации условий проведения процессов, основанных на проточном синтезе. Предполагается [8], что использование в качестве управляющей системы методов искусственного интеллекта позволит создать новый тип таких систем интеллектуального «робохимика», способного автоматизировать те или иные процедуры поиска веществ с интересующими свойствами, провести оптимизацию и масштабирование синтеза и даже получить требуемое соединение. В отличие от существующих систем «робохимик» на основании анализа «больших данных» сможет построить интеллектуальные гипотезы, провести эксперимент, на основании его результатов улучшить модели и принять новые, более обоснованные и точные решения. Несмотря на то, что эту цель можно отнести и к области научной фантастики, работы в данном направлении проводятся и уже появились первые инструменты [8]. Возможно, наступит время, когда развитие технологий дизайна синтеза, сопряжённых с предсказанием условий реакций, позволит создать системы автоматизированного синтеза, которые смогут заменить человека при синтезе химических веществ.

## **Глава 6. Литература по препаративным методам синтеза органических соединений [19–22]**

Реализация тех или иных этапов многостадийных синтезов требует наличия надёжных препаративных методик. Такие методи-

ки присутствуют в многочисленных книгах (практикумах) по органическому синтезу и в оригинальных работах.

Значительная часть препаративных методик, содержащихся в книгах по синтезу на русском языке, систематизирована в указателях препаративных синтезов органических соединений И. М. Лернера с соавторами [19, 20]. Первое издание [19] составлено на основе исчерпывающей обработки более 200 монографий, обзоров, практикумов, изданных в нашей стране до конца 1970 г. и частично в 1971 г. Значительно дополненное второе издание [20] охватывает более 300 литературных источников, изданных до конца 1978 г. и частично в 1979 г.

Справочник состоит из двух частей: формульного указателя и указателя литературы. Главной частью является формульный указатель, в котором органические соединения расположены по брутто-формулам, независимо от их сложности. В брутто-формулах за атомами углерода и водорода все последующие элементы размещены строго в порядке латинского алфавита. Вслед за брутто-формулой приводятся названия соединений, при этом все изомеры перечислены в алфавитном порядке. После названия препарата перечислены в алфавитном порядке ссылки на литературные источники (так называемые сиглы: буква и арабская цифра – первая буква фамилии автора и условный номер, как они даны в указателе литературы; затем арабские цифры – номера страниц). Брутто-формула – единственный ключ для пользования «Указателем». Это вызвано тем, что в большинстве случаев использованы названия соединений, принятые в первоисточниках. «Указатель» охватывает ссылки на синтез около 20 000 органических соединений.

Среди литературных источников «Указателя» И. М. Лернера необходимо отметить многотомное издание Л. Физера и М. Физер «Реагенты для органического синтеза» (в 7-ми томах [23]). Оно построено как алфавитный указатель по названиям важнейших реагентов, используемых в органическом синтезе, с кратким описанием методик их получения, которые в большинстве случаев можно воспроизвести по приведенному описанию. Тут же приведены ссылки на проверенные источники, что позволяет быстро найти подробную методику. Оригинальное издание на английском языке «Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis» (Wiley, New York) [24] выпускается с 1967 г. В настоящее время опубликовано 29 томов

(по состоянию на 2018 г.). Сводные указатели для томов 1–12 опубликованы в 1990 г. и для томов 1–22 в 2005 г. Тома серии с 1 по 18 выпускались при участии М. Физер, после её смерти серия была возобновлена и были еще выпущены тома 19–29.

Ежегодное издание «Organic Syntheses» (Wiley, New York) [25] представляют собой собрание изложения методов получения органических препаратов. Оно выходит с 1921 г. и в настоящее время насчитывает 95 выпусков. Особенность публикуемых в этом издании методов заключается в их надёжности; каждый из них был проверен в какой-либо лаборатории помимо лаборатории автора, предложившего данный метод. В англоязычном издании первые 59 выпусков объединены в сборники, охватывающие периоды 9–10 лет; начиная с 60 выпуска сборники охватывают 5-летние периоды, некоторые сборники переиздавались. С 1949 г. по 1964 г. издание публиковалось на русском языке (выпуски 1–41) под названием «Синтезы органических препаратов» (12 сборников) [26]. Описания синтезов расположены, как в английском оригинале, так и в русском переводе по алфавиту. Потому порядок расположения синтезируемых соединений в переводной версии отличается по сравнению с их расположением в оригинале. В сборниках есть ряд указателей: по типам реакций, по типам соединений, по формулам, указатель рисунков и общий предметный указатель. Кроме того, в издании на русском языке добавлен указатель авторов методик. В настоящее время доступна онлайн версия: <http://www.orgsyn.org/>

Почти все результаты новых работ в органической химии (кроме тех, которые запатентованы) публикуются в журналах. Работы по «чистой» органической химии (в отличие от «прикладной») публикуются в относительно небольшом числе журналов (около 50), большая часть которых издается на английском языке [21]. Значительное число оригинальных статей по органической химии на других языках доступны в полнотекстовом английском переводе либо имеют резюме. Подробнее со списком важных журналов, публикующих оригинальные статьи по органической химии, можно ознакомиться в монографии [21].

Наряду с печатными изданиями в настоящее время существует большое число ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», с помощью которых можно получить доступ к литературе по органическому синтезу.



Так, поисковая система по полным текстам научных публикаций всех форматов и дисциплин Google Scholar, включает данные из большинства рецензируемых онлайн журналов крупнейших научных издательств Европы и Америки [27]. Поиск осуществляется по ключевым словам, по авторам, по изданию, по дате издания. Найти можно публикации, доступные онлайн (цифровая копия) и доступные только в библиотеках (физическая копия); в периодических изданиях, в хранилищах депонированных статей, в хранилищах университетов.

В результатах поиска Google Scholar выводит ссылки, которые ведут на страницы, содержащие краткую информацию о статье. Если имеется бесплатная цифровая копия документа, то рядом с основной ссылкой дается ссылка для скачивания документа. Из блока «Цитируется в» можно узнать список статей, в которых цитируется рассматриваемая публикация. В блоке «Статьи по теме» выводится список статей, похожих по содержанию с рассматриваемой публикацией. Списки упорядочены по степени сходства с рассматриваемой статьёй и по своей значимости. Алгоритм поиска Google Scholar учитывает полный текст каждой статьи, рейтинг автора и издания, в котором статья опубликована, количество цитат из публикации, опубликованных в другой научной литературе. Google Scholar придаёт особенно большой вес количеству цитирований и как следствие, первые ссылки в результатах поиска зачастую ведут на более цитируемые статьи.

eLIBRARY.ru – крупнейшая в России электронная библиотека научных публикаций, обладающая возможностями поиска и получения информации. Библиотека интегрирована с Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) – бесплатным общедоступным инструментом измерения и анализа публикационной активности ученых и организаций. По состоянию на середину 2018 г. в базе данных eLIBRARY.ru насчитывается более 30,7 млн статей. Помимо платного доступа и доступа по подписке для организаций, на портале бесплатно доступны статьи из более 3000 журналов с открытым доступом [28]. Поиск того или иного словосочетания можно осуществлять в названии публикации, в аннотации, в ключевых словах, в полном тексте публикации, в списках цитируемой литературы. Обязательным для заполнения является поле «Тип публикации» (следует отметить, что самым продуктивным является поиск

по пункту «статьи в журналах», так как библиотека содержит в основном статьи). Из имеющихся в библиотеке списков можно добавить такие критерии поиска, как «Тематика», «Авторы», «Журналы». Расширенный поиск позволяет искать публикации за определённый период.

Результаты поиска отображаются в форме списка статей, где фигурирует запрашиваемое словосочетание в соответствии с введёнными параметрами поиска. При этом указывается не только название статьи, но и название журнала, номер и год выпуска, а каждая статья помечена маркером режима просмотра материала. Существуют четыре режима просмотра материалов библиотеки: статьи, которые можно полностью открыть, прочитать, сохранить в pdf-формате; статьи, которые можно найти на сайте издательства, где есть возможность их также открыть, прочитать, сохранить; статьи, которые необходимо заказывать у администратора сайта за обозначенную тут же плату; статьи, которые нельзя посмотреть (на сайте доступно только оглавление или аннотация). В настоящее время, кроме упомянутых [27, 28], существует большое число интернет-ресурсов, с помощью которых можно получить доступ к литературе по органическому синтезу. Некоторые из них указаны в списке литературы [29–40].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочков, А. Ф. Органический синтез / А. Ф. Бочков, В. А. Смит; отв. ред. И. В. Торгов. – Москва : Наука, 1987. – 304 с.
2. Смит, В. А. Органический синтез. Наука и искусство / В. А. Смит, А. Ф. Бочков, Р. Кейпл. – Москва : Мир, 2001. – 573 с.
3. Смит, В. А. Основы современного органического синтеза: учебное пособие / В. А. Смит, А. Д. Дильман. – Москва : Бинوم. Лаборатория знаний, 2009. – 750 с.
4. Kürti, L. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis / L. Kürti, B. Czako. – Elsevier Inc., 2005. – 810 p.
5. Strategies and Tactics in Organic Synthesis : in 10 Vol. / T. Lindberg (ed. Vol. 1–3), M. Harmata (ed. Vol. 4–10). – Elsevier, 1984–2014.
6. Великородов, А. В. Стратегия органического синтеза : учебно-методическое пособие / А. В. Великородов. – Москва : КНОРУС; Астрахань : АГУ, ИД «Астраханский университет», 2016. – 92 с.



7. Зефиров, Н. С. Компьютерный синтез / Н. С. Зефиров, Е. В. Гордеева. – Москва : Знание, 1989. – 30 с.
8. Баскин, И. И. Искусственный интеллект в синтетической химии: достижения и перспективы / И. И. Баскин, Т. И. Маджинов, И. С. Антипин, А. А. Varnek // Успехи химии. – 2017. – Т. 86. № 11. – С. 1127–1156.
9. Защитные группы в органической химии / Д. Р. М. Уолтон, Дж. У. Бартон, К. Б. Рис [и др.] ; ред. Дж. МакОми ; пер. с англ. д-ра хим. наук В. Г. Яшунского. – Москва : Мир, 1976. – 392 с.
10. Green, T. W. Protective Groups in Organic Synthesis / T. W. Green, P. G. M. Wuts. – 2 nd ed. – New York : Wiley, 1991. – 473 p.
11. Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis / P. G. M. Wuts, T. W. Green. – 3 rd ed. – New York : Wiley, 1999. – 779 p.
12. Danishefsky, S. Total synthesis of dl-quadrone // S. Danishefsky, K. Vaughan, R. Gadwood, K. Tsuizuki // J. Amer. Chem. Soc. – 1981. – Vol. 103. № 14. – P. 4136–4141.
13. Preparation of lactone systems. Total synthesis of ( $\pm$ )-quadrone / W. K. Bornack, S. S. Bhagwat, J. Ponton, P. Helquist // J. Amer. Chem. Soc. – 1981. – Vol. 103. № 15. – P. 4647–4648.
14. Total synthesis of ( $\pm$ )-quadrone / S. D. Burke, C. W. Murtiashaw, J. O. Saunders, J. A. Oplinger, M. S. Dike // J. Amer. Chem. Soc. – 1984. – Vol. 106. № 16. – P. 4558–4566.
15. Takeda, K. A short-step entry to ( $\pm$ )-quadrone / K. Takeda, Y. Schimono, E. Yoshii // J. Amer. Chem. Soc. – 1983. – Vol. 105. № 3. – P. 563–568.
16. Kelly, T. R. An Expeditious synthesis of resistomycin / T. R. Kelly, M. Groshal // J. Amer. Chem. Soc. – 1985. – Vol. 107. № 13. – P. 3879–3884.
17. Corey, E. J. Computer assisted Design of Complex Organic Syntheses / E. J. Corey, W. T. Wipke // Science. – 1969. – Vol. 166. – P. 178–192.
18. Hendrickson, J. B. A General Protocol for Systematic Design / J. B. Hendrickson. // Synthetic and Mechanistic Organic Chemistry. Topics in Current Chemistry. – 1976. – Vol. 62. – P. 49–172.
19. Лернер, И. М. Указатель препаративных синтезов органических соединений / И. М. Лернер, А. И. Берлин, Н. М. Славачевская. – Ленинград : Химия, 1973. – 344 с.

20. Указатель препаративных синтезов органических соединений / И. М. Лернер, А. А. Гонор, Н. М. Славачевская, А. И. Берлин. – 2-е изд., перераб. и доп. – Ленинград : Химия, 1982. – 280 с.
21. Smith, M. B. *March's Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure* / M. B. Smith. – 7th ed. – New York : Wiley, 2013. – 2047 p.
22. Марч, Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура: углубл. курс для ун-тов и хим. вузов : в 4 т. / Дж. Марч; пер. с англ. З. Е. Самойловой; под. ред. И. П. Белецкой. – Москва : Мир, 1987–1988.
23. Реагенты для органического синтеза : в 7 т. / Л. Физер, М. Физер; пер. с англ. д-ра хим. наук Н. С. Зефирова [и др.] ; под ред. акад. И. Л. Кнунянца и д-ра хим. наук Р. Г. Костяновского. – Москва : Мир, 1970–1978.
24. Fieser, L. F. *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* / L. F. Fieser, M. Fieser. – New York : Wiley, cop. 1967–2018. – 28 vol.
25. *Organic Syntheses : peer-reviewed scientific journal* / published by Organic Syntheses, Inc. – New York : Wiley, 1921–2018. – 95 vol.
26. Синтезы органических препаратов : в 12 т. / пер. с англ. д-ра хим. наук А. Ф. Платэ ; под ред. акад. Б. А. Казанского. – Москва : Гос. изд-во иностр. лит., 1949–1964.
27. Google Scholar [Электронный ресурс] : бесплатная поисковая система по полным текстам научных публикаций всех форматов и дисциплин. – Режим доступа: <https://scholar.google.ru/>, свободный (дата обращения: 20.08.2018).
28. eLIBRARY.RU [Электронный ресурс] : научная электронная библиотека. – Доступ зарегистрированным пользователям по паролю. – Режим доступа: <http://elibrary.ru/defaultx.asp> (дата обращения: 15.08.2018).
29. Лань [Электронный ресурс] : электронная библиотека. – Доступ к полным текстам по паролю. – Режим доступа: <https://e.lanbook.com> (дата обращения: 14.09.2018).
30. Научная библиотека РГУ имени С. А. Есенина [Электронный ресурс] : сайт. – Режим доступа: <http://library.rsu.edu.ru>, свободный (дата обращения: 15.08.2018).
31. Университетская библиотека ONLINE [Электронный ресурс] : электронная библиотека. – Доступ к полным текстам по паролю.

- Режим доступа: [http://biblioclub.ru/index.php?page=main\\_ub\\_red](http://biblioclub.ru/index.php?page=main_ub_red) (дата обращения: 15.08.2018).
32. Юрайт [Электронный ресурс] : электронная библиотека. – Доступ к полным текстам по паролю. – Режим доступа: <https://www.biblio-online.ru> (дата обращения: 14.09.2018).
33. Springer (платформа SpringerLink) SpringerLink [Электронный ресурс]: полнотекстовая база данных научных журналов, Режим доступа: <http://www.springerlink.com> (дата обращения: 19.10.2018).
34. Royal Society of Chemistry (RSC) [Электронный ресурс] : открытый доступ к архивам всех журналов, изданных Royal Society of Chemistry с 1841 по 2007 годы. – Режим доступа: <http://pubs.rsc.org/en/journals?key=title&value=archive> (дата обращения: 19.10.2018).
35. ChemNet. Россия [Электронный ресурс] : химическая информационная сеть. – Режим доступа: [www.chemnet.ru](http://www.chemnet.ru), свободный (дата обращения: 15.08.2018).
36. ChemPort.Ru [Электронный ресурс] : портал. – Режим доступа: [www.chemport.ru](http://www.chemport.ru), свободный (дата обращения: 15.08.2018).
37. <http://www.ximuk.ru/> [Электронный ресурс] : портал. – Режим доступа: [www.ximuk.ru](http://www.ximuk.ru), свободный (дата обращения: 15.08.2018).
38. Аналитическая химия и химический анализ [Электронный ресурс] : портал химиков аналитиков – Режим доступа: [ANCHEM.RU](http://ANCHEM.RU), свободный (дата обращения: 15.08.2018).
39. ABC Chemistry [Электронный ресурс] : бесплатный полнотекстовый каталог журналов по химии. – Режим доступа: <http://abc-chemistry.org/index.html>, свободный (дата обращения: 15.08.2018).
40. ChemSpider [Электронный ресурс] : база данных химических соединений и смесей, принадлежащая королевскому химическому обществу Великобритании. – Режим доступа: <http://www.chemspider.com/>, свободный (дата обращения: 15.08.2018).

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	3
<b>Глава 1.</b> Современный органический синтез: цели, задачи, основные черты и направления развития.....	4
1.1. Синтез ценных природных соединений с целью получения продуктов, имеющих непосредственную практическую значимость.....	5
1.2. Синтез природных соединений, не имеющих в данный момент непосредственной практической значимости.....	6
1.3. Синтез как поиск полезных органических соединений, отсутствующих в природе.....	7
1.4. Встречный синтез как инструмент для установления строения органических соединений.....	10
<b>Глава 2.</b> Физико-химические основы органического синтеза.....	12
2.1. Кинетические и термодинамические аспекты органического синтеза.....	12
2.2. Органическая реакция.....	18
2.3. Синтетический метод.....	20
2.4. Ретросинтетический метод.....	25
<b>Глава 3.</b> Тактика органического синтеза.....	28
3.1. Трансформация функциональных групп и синтетическая эквивалентность.....	28
3.1.1. Изогипсические трансформации.....	30
3.1.2. Неизогипсические трансформации.....	31
3.2. Реагенты, эквиваленты, синтоны.....	32
3.3. Построение циклических структур.....	36
3.3.1. Малые циклы: производные циклопропана и циклобутана.....	37
3.3.2. Пяти- и шестичленные циклы.....	38
3.3.3. Циклы большого размера.....	39
3.3.4. Реакции циклоприсоединения .....	41

3.4.5. Циклизация с предварительной координацией субстратов в комплексах с переходными металлами.....	45
<b>Глава 4. Селективность органических реакций.....</b>	<b>47</b>
4.1. Связь селективности с типом и последовательностью химического превращения.....	47
4.2. Селективность обеспечивается выбором подходящей реакции.....	51
4.3. Варьирование природы реагентов как способ управления селективностью реакции.....	51
4.4. Селективная активация альтернативных реакционных центров субстрата.....	53
4.5. Защита функциональных групп.....	54
<b>Глава 5. Основные стратегические принципы.....</b>	<b>60</b>
5.1. Организация синтетических схем.....	60
5.2. Планирование «от исходных» .....	63
5.3. Планирование от целевой структуры.....	69
5.3.1. Разборка стратегического ядра молекулы.....	70
5.3.2. Вычленение «стратегической связи» в целевой структуре и анализ структуры как целого.....	73
5.4. Перспективы применения компьютерных технологий при планировании и реализации органических синтезов.....	78
<b>Глава 6. Литература по препаративным методам синтеза органических соединений.....</b>	<b>84</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>88</b>

Перкель Александр Львович  
Воронина Светлана Геннадьевна  
Боркина Галина Глебовна

## **СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА**

**Учебное пособие**

Печатается в авторской редакции

Подписано в печать 22.10.2018. Формат 60×84/16

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе

Уч.-изд. л. 5,8. Тираж 50 экз. Заказ

КузГТУ. 650000, Кемерово, ул. Весенняя, 28

Издательский центр УИП КузГТУ. 650000, Кемерово, ул. Д. Бедного, 4а