



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ

СТРАТЕГИЯ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

А. С. Панькова
М. М. Ефремова
Н. В. Ростовский

Академическая гимназия
имени Д. К. Фаддеева СПбГУ

2-е издание

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

А. С. Панькова, М. М. Ефремова,
Н. В. Ростовский

СТРАТЕГИЯ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Учебно-методическое пособие

2-е издание



ИЗДАТЕЛЬСТВО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

УДК 547
ББК 24.2
П16

Авторы:

канд. хим. наук, доц. А. С. Панькова (предисловие, введение, гл. 2, 3, заключение);
канд. хим. наук, ст. преп. М. М. Ефремова (гл. 1);
канд. хим. наук, доц. Н. В. Ростовский (гл. 4)

Рецензенты:

д-р хим. наук, проф. А. А. Карцова (С.-Петерб. гос. ун-т);
д-р хим. наук, проф. З. П. Белоусова (Тольяттинский ун-т)

*Рекомендовано к публикации Методическим советом
Академической гимназии им. Д. К. Фаддеева
Санкт-Петербургского государственного университета*

Панькова А. С., Ефремова М. М., Ростовский Н. В.

П16 Стратегия органического синтеза: учебно-методическое пособие.
2-е изд. — СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2022. — 94 с.
ISBN 978-5-288-06245-2

Учебно-методическое пособие знакомит с понятием ретросинтетического анализа и рассматривает его применение на примерах — задачах по планированию синтеза органических соединений заданного строения. В каждом разделе даются краткие сведения о ключевых терминах, реакциях и основных реагентах, используемых на практике. В конце разделов приведены контрольные вопросы и задачи для самостоятельной работы и лучшего усвоения материала.

В отличие от классического учебника по органической химии, основной целью пособия является не описание свойств и способов получения определённых классов органических соединений, а демонстрация принципов анализа целевой структуры и поиска рационального пути синтеза.

Предназначено для учащихся Академической гимназии им. Д. К. Фаддеева СПбГУ, а также может быть полезно всем школьникам и студентам младших курсов, интересующимся органической химией.

УДК 547
ББК 24.2

ISBN 978-5-288-06245-2

© Санкт-Петербургский
государственный университет, 2021
© А. С. Панькова, М. М. Ефремова,
Н. В. Ростовский, 2021

Оглавление

Предисловие	5
Введение.....	6
Глава 1. Стратегии перехода между основными классами органических соединений.....	8
1.1. Генетическая связь органических соединений	8
1.2. Взаимопревращения ациклических углеводородов: алканов, алкенов, алкинов и их галогенпроизводных	9
1.2.1. Получение насыщенных углеводородов из ненасыщенных	9
1.2.2. Получение ненасыщенных углеводородов из насыщенных	10
1.2.3. Получение моногалогеналканов из углеводородов	11
1.2.3.1. Получение галогеналканов из алканов.....	11
1.2.3.2. Получение галогеналканов из алкенов.....	12
1.3. Реакции нуклеофильного замещения в галогеналканах и спиртах как способ синтеза широкого круга функциональных производных	16
1.4. Взаимные превращения основных классов кислородсодержащих органических соединений	20
1.4.1. Окисление спиртов	20
1.4.2. Окисление карбонильных соединений	22
1.4.3. Восстановление альдегидов, кетонов и карбоновых кислот до спиртов.....	23
1.5. Карбоновые кислоты и их производные в органическом синтезе .	25
1.6. Взаимные превращения основных классов азотсодержащих органических соединений	27
1.6.1. Амины.....	28

1.6.2. Соли диазония	30
1.7. Реакции нуклеофильного присоединения к карбонильной группе в органическом синтезе	32
Глава 2. Введение заместителей в ароматическое кольцо.....	36
2.1. Примеры функционализации аренов	36
2.2. Наиболее часто используемые реагенты электрофильного замещения в аренах.....	46
2.3. Особенности нуклеофильного замещения в аренах.....	48
Глава 3. Конструктивные реакции. Формирование новых углерод-углеродных связей в реакциях конденсации	50
3.1. Альдольно-кетоновая конденсация	50
3.2. Реакция Кневенагеля	54
3.3. Реакции гидрокс- и аминометилирования.....	58
3.4. Сложноэфирная конденсация.....	60
Глава 4. Стереоселективный синтез.....	66
4.1. Основы стереохимии	66
4.2. Стереоселективные реакции.....	72
4.2.1. Реакции алкенов	72
4.2.2. Реакции нуклеофильного замещения S_N2	75
4.2.3. Реакции элиминирования	75
4.2.4. Реакции восстановления	76
4.2.5. Реакция Виттига	78
4.2.6. Реакция Дильса — Альдера (диеновый синтез).....	79
Заключение.....	88
Ответы к заданиям для самостоятельного решения.....	89
Рекомендуемая литература.....	93

Предисловие

Целью написания учебно-методического пособия стало желание познакомить читателя с основами планирования органического синтеза, показать способ взглянуть на сложную молекулу как на конечный результат сборки конструктора, элементами которого являются простые вещества и реагенты. Поэтому логика изложения материала отличается от стандартных классических учебников по органической химии: авторы не ставили перед собой задачу последовательно описать методы синтеза и свойства определённых классов органических соединений и не претендуют на полноту охвата всех областей органической химии. Наоборот, по умолчанию предполагается, что читатель знаком с основами предмета и готов оперировать своими знаниями органической химии применительно к решению конкретных синтетических задач, а пособие стремится помочь в этом непростом, но весьма увлекательном занятии.

Книга состоит из нескольких глав, содержащих небольшой объём теоретической информации и задачи по планированию синтеза органических соединений с подробным описанием пути их решения. В конце каждой главы приведены контрольные вопросы для лучшего усвоения прочитанного материала и задания для самостоятельной работы, схематичные ответы на которые даны в конце пособия.

Авторы пособия — молодые преподаватели кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного университета, ведущие активную педагогическую и научную работу.

Введение

Органический синтез — это область практической химии, позволяющая химику буквально взять вещество в руки, изменить его своими действиями и создать то новое, что, возможно, ещё не существовало в природе. Химик-синтетик по праву может считать себя творцом, однако его успешная деятельность зависит не только от экспериментальных навыков, мастерства и умения «чувствовать вещество», но и в большой (или бóльшей) степени от понимания сути происходящих реакций, способности предсказывать их результат и обоснованно фантазировать в рамках теоретически возможного. Построение органической молекулы представляет собой задачу по сборке сложного каркаса из простых деталей, где важны как отдельные элементы, так и порядок их соединения друг с другом. Продуманный план рационального синтеза конкретного органического соединения и можно назвать *стратегией органического синтеза*. Иногда достаточно одного взгляда на молекулу, чтобы понять, какую реакцию с какими доступными веществами нужно провести для её получения. Но чаще, и особенно по мере усложнения строения соединения, выбор не совсем очевиден и требует размышления и сравнения возможных вариантов синтеза. Путь «от обратного», последовательная умозрительная разборка молекулы на составляющие её части, представляет собой *ретросинтетический анализ* — основу успешного стратегического планирования. Весь синтетический путь разбивается на стадии, каждая из которых создаёт новые связи между фрагментами, а иногда — просто подходящие условия для желаемой модификации молекулы. И таким образом можно постепенно прийти до простейших исходных соединений. Теоретически ретросинтетический анализ можно начать с мысленного разрыва любой связи целевой структуры, однако при этом необходимо быть уверенным, что образующиеся «куски» молекулы будут действительно взаимодействовать таким образом, как задумано. Также стоит оценить общее количество стадий (и не всегда меньше — значит лучше), топологию общей схемы (разветвлённая схема может обеспечить меньшую цену ошибки на последних стадиях, чем линейная), ожидаемые выходы реакций, возможность образования изомерных соединений, доступность исходных веществ, сложность проведения реакции и выделения продуктов

и многое другое. Поэтому, приступая к планированию органического синтеза, нужно уметь ориентироваться в свойствах отдельных классов органических соединений, их сравнительной реакционной способности, понимать механизмы и закономерности протекания органических реакций, знать основные методы органического синтеза. Как и в любой другой области деятельности человека, в органической химии стратегия неразрывно связана с тактикой, и мастерство, и «дар предвидения» имеют прочный фундамент широких и глубоких познаний.

В данном пособии мы даём краткие сведения о реакциях и свойствах органических соединений, но в большей степени стремимся показать, как использовать знания о механизмах и реакционной способности для решения конкретных задач по синтезу органических молекул, как правильно взглянуть на структуру и увидеть те её «слабые места», которые помогут выбрать верных предшественников и удачную реакцию.

И хотя, по сути, мало что изменилось с 1838 г., когда известный немецкий химик Ф. Вёлер написал: «Органическая химия в настоящее время может кого угодно свести с ума. Она представляется мне дремучим лесом, полным чудесных вещей, огромной чащей без выхода, без конца, куда не осмеливаешься проникнуть» (из письма к Й. Берцелиусу), — мы верим, что, вооружившись знаниями, умениями и долей авантюризма, можно смело работать с органической химией и ощутить всю красоту и силу искусства органического синтеза.

Примечание. Для правильного восприятия материала обращаем внимание читателя на разницу в используемых на схемах стрелках: слева приведена ретросинтетическая стрелка, показывающая, что соединение В каким-то образом можно сделать из А, справа — обычная стрелка, показывающая определённый способ превращения соединения А в В:



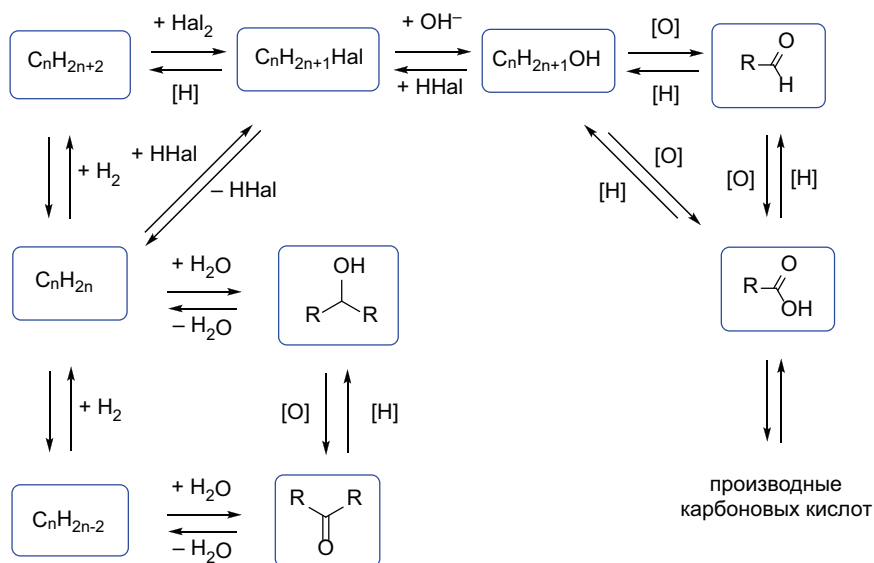
Глава 1

Стратегии перехода между основными классами органических соединений

1.1. Генетическая связь органических соединений

Генетическая связь — это связь между веществами различных классов, основанная на их взаимопревращениях. Зная характерные свойства функциональных групп, а также реагенты и условия, необходимые для осуществления реакций, можно планировать органический синтез, переходя от простейших исходных веществ к более сложным соединениям. Например, в 1972 г. был впервые осуществлён синтез витамина B_{12} (цианокобаламина) из простых органических соединений. Схема синтеза, включающего 95 стадий, была разработана и реализована двумя научными группами под руководством Р. Вудворда (Гарвард) и А. Эшенмозера (Швейцарская высшая техническая школа Цюриха).

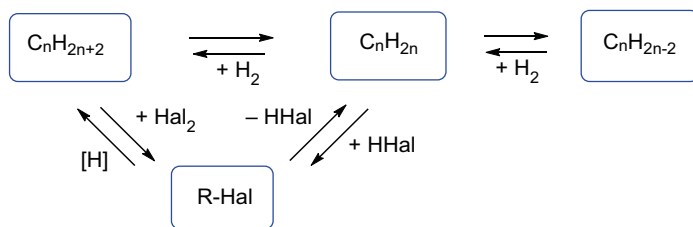
Генетическую связь между ациклическими углеводородами и их функциональными производными можно представить в виде упрощённой схемы:



В данном разделе будут рассмотрены наиболее распространённые способы перехода от одних основных классов органических соединений к другим.

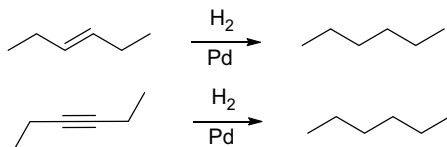
1.2. Взаимопревращения ациклических углеводородов: алканов, алкенов, алкинов и их галогенпроизводных

В разделе будут рассмотрены реакции, позволяющие осуществить переход между указанными классами соединений по следующей схеме:

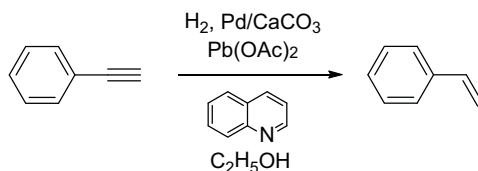


1.2.1. Получение насыщенных углеводородов из ненасыщенных

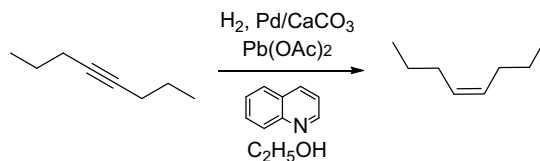
Такое превращение возможно осуществить путём реакции гидрирования, или гидрогенизации, то есть присоединения молекулы водорода. Реакция идёт в присутствии металлических катализаторов (Pd, Pt, Ni). При помощи гидрирования можно получить алканы как из алкенов, так и из алкинов:



Неполное гидрирование алкинов до алкенов также возможно, однако требует специфических катализаторов. Например, с этой целью часто используется катализатор Линдлара — палладий, нанесённый на карбонат кальция и дезактивированный обработкой ацетатом свинца:

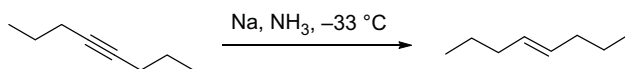


Данная реакция стереоселективна, и преимущественно наблюдается образование *цис*-алкенов:



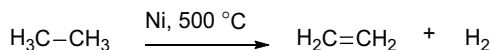
Ещё один катализатор гетерогенного гидрирования — P-2-Ni — коллоидный никель, получаемый в результате восстановления ацетата никеля боргидридом натрия в присутствии этан-1,2-диамина в спирте. Этилендиамин препятствует дальнейшему гидрированию алкена до алкана.

транс-Изомеры алкенов могут быть селективно получены при восстановлении алкинов действием натрия или лития в жидком аммиаке при охлаждении:

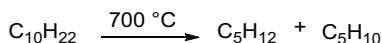


1.2.2. Получение ненасыщенных углеводородов из насыщенных

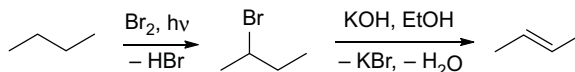
Из алканов можно получить менее насыщенные углеводороды с помощью каталитического дегидрирования. Однако следует помнить, что дегидрирование является промышленным методом и применимо лишь для достаточно простых углеводородов:



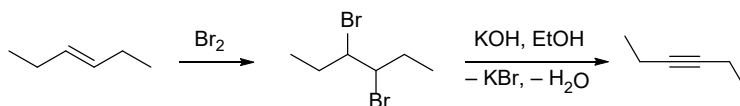
Термический или каталитический крекинг алканов также позволяет получать алкены, но при этом происходит распад молекулы на две меньшие, одна из которых может быть алкином:



Более общий способ увеличения степени ненасыщенности углеводородов — галогенирование с последующим дегидрогалогенированием. Для правильного планирования синтеза, включающего трансформацию алкан → алкен, важно помнить о селективности радикального галогенирования алканов (разд. 1.2.3.1), а также о селективности дегидрогалогенирования. Эмпирическое правило Зайцева гласит о том, что атом водорода отщепляется преимущественно от наименее гидрированного атома углерода и предсказывает образование более стабильного алкена с более замещённой двойной связью:



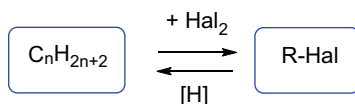
Данный подход применим и для получения алкинов из алкенов, при этом на первой стадии будет происходить электрофильное присоединение галогена к двойной связи, а на второй — двукратное дегидрогалогенирование:



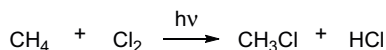
1.2.3. Получение моногалогеналканов из углеводородов

Галогеналканы представляют собой простейший класс функциональных производных углеводородов, при этом их значение в органическом синтезе очень велико. С одной стороны, благодаря их способности вступать в реакции нуклеофильного замещения галогена, данные соединения могут быть использованы для получения широкого ряда других функциональных производных, среди которых спирты, простые и сложные эфиры и т. д. С другой — галогеналканы могут участвовать в реакциях построения связи C–C, например алкилирования ароматических соединений, енолятов и терминальных ацетиленов. Кроме того, представителями галогеналканов являются растворители, широко применяемые в органическом синтезе: хлористый метилен, хлороформ, четырёххлористый углерод, 1,2-дихлорэтан. Простейшими исходными соединениями для получения галогеналканов являются углеводороды. Далее будут рассмотрены способы получения моногалогенпроизводных из углеводородов различных классов, а также обратные превращения.

1.2.3.1. Получение галогеналканов из алканов

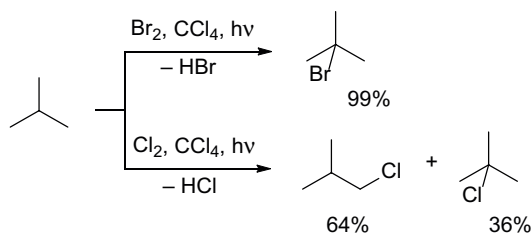


Галогенирование алканов при облучении относится к реакциям радикального замещения S_R . Практическое применение имеют только реакции хлорирования и бромирования:

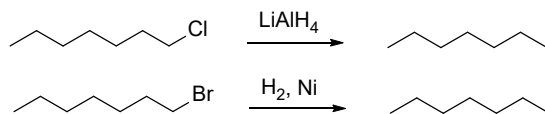


Прямое фторирование алканов даже при низких температурах происходит с выделением большого количества тепла и разрушением углеродной цепи, поэтому фторалканы получают другими способами. Иодирование, наоборот, является сильноэндотермическим процессом и потому невозможным.

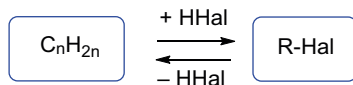
Реакция бромирования более медленная и селективная, чем хлорирования, а учитывая различную активность связей C–H субстрата (возрастает в ряду $\text{R}_3\text{C-H}$, $\text{R}_2\text{CH-H}$, $\text{RCH}_2\text{-H}$), наибольшая региоселективность наблюдается при бромировании алканов, содержащих третичный атом углерода (региоселективность — предпочтительное образование новой связи и разрыв старой связи по одному направлению из нескольких возможных). Например, при бромировании 2-метилпропана основным продуктом является 2-бром-2-метилпропан. Изомерный продукт бромирования — 1-бром-2-метилпропан — образуется лишь в следовых количествах. При хлорировании того же самого углеводорода уже при комнатной температуре образуется смесь двух продуктов, причем преобладать будет 1-хлорпроизводное:



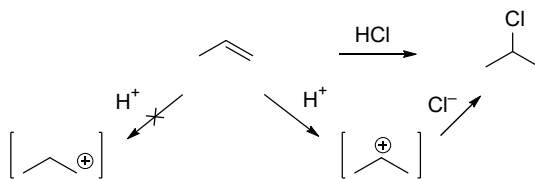
Алканы, в свою очередь, могут быть получены из галогеналканов под действием различных восстановителей: комплексных гидридов, например алюмогидрида лития (LiAlH_4 , для которого обычно используется обозначение LAH), или водорода с применением катализаторов гидрирования:



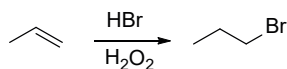
1.2.3.2. Получение галогеналканов из алкенов



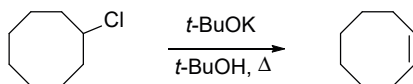
Получить галогеналканы из алкенов можно при помощи реакции гидрогалогенирования, которая протекает по механизму электрофильного присоединения Ad_E . Присоединение галогеноводородов к несимметричным алкенам подчиняется правилу Марковникова: атом водорода присоединяется к наиболее гидрогенизированному атому углерода, а галоген — к наименее. Хотя точнее будет сказать, что реакция проходит через образование наиболее стабильного катионного интермедиата (сравните устойчивость первичного и вторичного катионов):



Однако существует способ ввести галоген в первое положение алкана — в присутствии каталитических количеств перекиси водорода реакция несимметричных алкенов с бромоводородом идет против правила Марковникова. Это объясняется сменой механизма реакции — вместо электрофильного присоединения Ad_E происходит радикальное Ad_R :

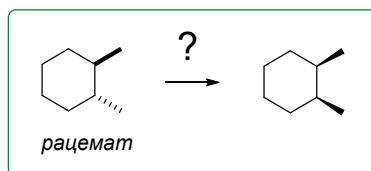


Обратная реакция, позволяющая получить алкены из галогеналканов, называется дегидрогалогенирование. Отщепление галогеноводорода можно проводить под действием спиртового раствора щёлочи при нагревании (см. примеры в разд. 1.2.2) или с помощью алколюатов щелочных металлов:

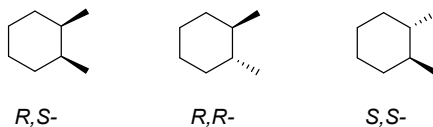


Рассмотренные выше реакции могут быть использованы для перехода между представителями одного класса углеводородов, например между изомерными алканами или между непредельными соединениями, отличающимися положением кратной связи.

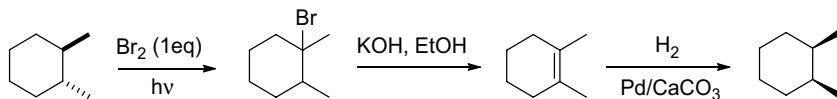
Задача 1.1. Предложите способ получения (1*R*,2*S*)-1,2-диметилциклогексана из *rac*-(1*R*,2*R*)-1,2-диметилциклогексана:



1,2-Диметилциклогексан может существовать в виде трех стереоизомеров:

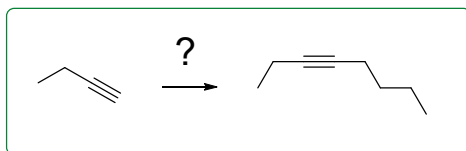


Таким образом, задача заключается в получении *цис*-изомера из рацемической смеси *транс*-изомеров (рацемат — эквимольная смесь двух энантиомеров). Очевидно, что какая-либо селективная изомеризация углеродного скелета в данном случае невозможна. В то же время известно, что *цис*-изомер циклоалкана может быть получен в результате гетерогенного каталитического гидрирования соответствующего замещённого циклоалкена. Как было рассмотрено выше, основным способом получения алкенов из алканов является галогенирование с последующим дегидрогалогенированием:

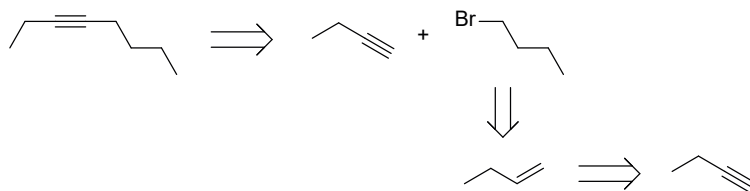


На первой стадии целесообразно использовать реакцию бромирования, основным продуктом которой должен быть третичный алкилгалогенид. Затем при помощи элиминирования под действием основания из алкилгалогенида может быть получен алкен. Селективность элиминирования — преимущественное образование наиболее замещённого алкена — определяется правилом Зайцева. На последней стадии в качестве катализатора предлагается использовать палладий, нанесённый на поверхность мела. Селективное образование *цис*-изомера объясняется тем, что в условиях гетерогенного гидрирования присоединение водорода происходит по одну сторону от двойной связи, то есть реакция протекает как *син*-присоединение.

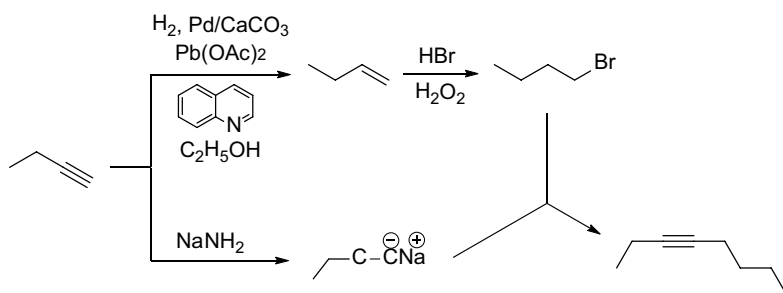
Задача 1.2. Предложите способ получения окт-3-ина из бут-1-ина и любых неорганических реагентов:



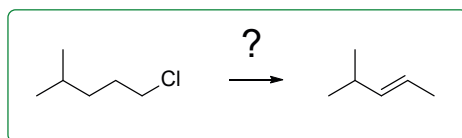
Целевое соединение может быть получено в одну стадию из бут-1-ина путём алкилирования соответствующего ацетиленида галогеналканом, в данном случае 1-бромбутаном. Следовательно, для решения задачи необходимо дополнительно предложить способ получения 1-бромбутана из бут-1-ина:



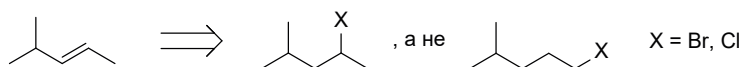
1-Бромалкан может быть получен из монозамещённого алкена в результате радикального гидрогалогенирования. Алкен из алкина можно получить в результате каталитического гидрирования с применением подходящего катализатора. Соответствующий ацетиленид натрия может быть получен при действии амидом натрия на бут-1-ин. Таким образом, из бут-1-ина можно получить оба партнёра финальной стадии нуклеофильного замещения брома, приводящей к образованию окт-3-ина:



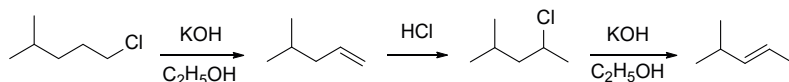
Задача 1.3. Предложите способ получения 4-метилпент-2-ена из 4-метил-1-хлорпентана:



Алкены могут быть получены из галогеналканов при помощи реакций элиминирования под действием оснований. Однако при непосредственном дегидрогалогенировании 4-метил-1-хлорпентана получится 4-метилпент-1-ен, а не целевое соединение. Значит, для дегидрогалогенирования нужно взять изомерный галогеналкан: 2-метил-4-хлорпентан или 2-бром-4-метилпентан, которые в свою очередь могут быть легко получены из 4-метилпент-1-ена при помощи реакции гидрогалогенирования:

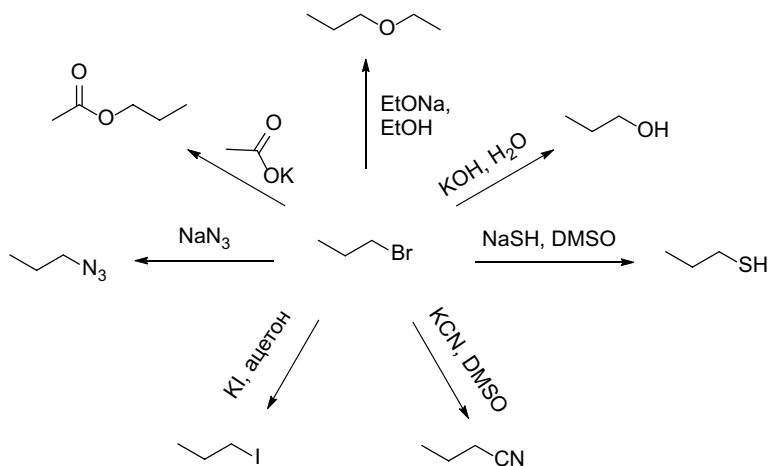


Таким образом, для получения целевого соединения можно предложить трёхстадийную последовательность:



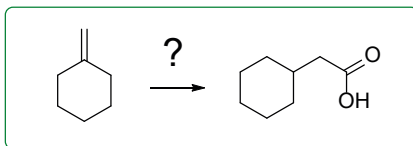
1.3. Реакции нуклеофильного замещения в галогеналканах и спиртах как способ синтеза широкого круга функциональных производных

Благодаря способности вступать в реакции нуклеофильного замещения атома галогена алкилгалогениды могут быть использованы в качестве субстратов для получения широкого круга органических соединений различных классов: простых и сложных эфиров, спиртов, нитрилов, азидов, аминов и многих других. Алкилиодиды, алкилбромиды и алкилхлориды являются подходящими субстратами для реакций замещения, в то время как алкилфториды в данных реакциях, как правило, инертны. Алкилгалогениды используются для алкилирования енолат-анионов по атому углерода. Кроме того, легкодоступные алкилбромиды используются для получения соответствующих алкилиодидов и фторидов:

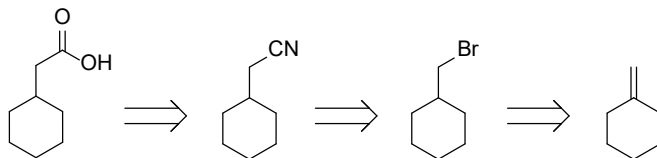


В зависимости от строения исходного алкилгалогенида и условий реакции замещение атома галогена может протекать как мономолекулярное или бимолекулярное нуклеофильное замещение — S_N1 или S_N2 соответственно. Для первичных и вторичных алкилгалогенидов наиболее характерным является бимолекулярный механизм, в то время как мономолекулярный характерен для третичных. Это следует учитывать при выборе условий проведения реакций; например, оптимальными растворителями для проведения замещения по механизму S_N1 являются протонные полярные растворители, в то время как для S_N2 , как правило, лучше всего подходят апротонные биполярные растворители, например диметилсульфоксид (ДМСО, DMSO) или диметилформамид (ДМФА, DMF).

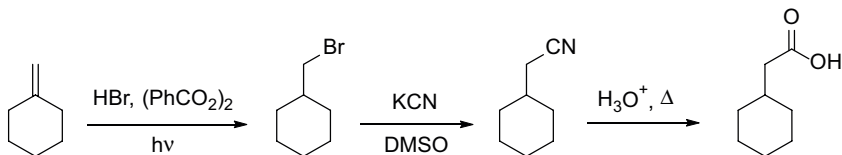
Задача 1.4. Предложите способ синтеза циклогексилуксусной кислоты из метилиденциклогексана и любых необходимых реагентов:



Очевидно, что по сравнению с исходным соединением в структуре кислоты появляется дополнительный атом углерода. Удлинение углеродной цепи на один атом возможно реакцией нуклеофильного замещения галогена на цианогруппу. Образующийся при этом нитрил является производным соответствующей карбоновой кислоты, которая может быть получена из него с помощью реакции гидролиза:

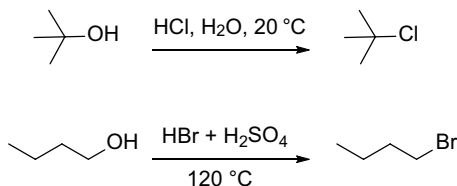


Таким образом, сначала необходимо провести реакцию гидробромирования метилиденциклогексана по Харащу (присоединение бромоводорода по радикальному механизму в присутствии перекисей, в данном случае перекиси бензоила, было впервые описано М.Харашем), а затем осуществить замену брома на цианогруппу и гидролиз нитрила:

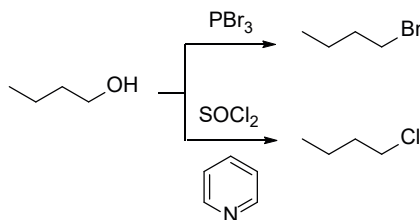


Спирты, как и алкилгалогениды, способны вступать в реакции нуклеофильного замещения, однако следует помнить, что гидроксильная группа является более плохой уходящей группой по сравнению с иодом, бромом или хлором. Поэтому для успешной реализации нуклеофильного замещения в спиртах, как правило, сначала замещают группу OH на галоген либо превращают в сульфонатную OSO_2R . В общем случае для групп, связанных с молекулой через один и тот же атом, способность выступать в качестве уходящей группы (нуклеофугность) можно оценить, сопоставив стабильность образующихся анионов, которая коррелирует с силой сопряжённых кислот: чем сильнее сопряжённая кислота, тем больше нуклеофугность группы. Для OH-группы сопряжённой кислотой является вода, которая, очевидно, более слабая кислота по сравнению с сульфокислотами.

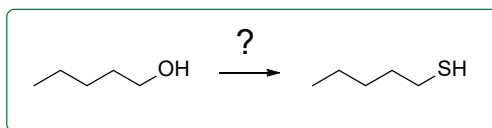
Механизм замещения, так же как и для алкилгалогенидов, зависит от строения исходного соединения. Легче всего в реакцию вступают третичные спирты, замещение при этом протекает по механизму S_N1 . Для первичных и вторичных спиртов, реагирующих по механизму S_N2 , требуются более жёсткие условия либо использование специальных реагентов:



Для получения алкилгалогенидов из первичных и вторичных спиртов могут быть использованы галогениды и оксигалогениды фосфора и серы, комплексы трифенилфосфина с галогенами (например, $\text{PPh}_3 + \text{Br}_2$) или тетрагалогенметанами (например, $\text{PPh}_3 + \text{CBr}_4$). Использование данных реагентов позволяет получать галогенпроизводные в мягких условиях и с высокими выходами. Реакции при этом протекают по механизму S_N2 :

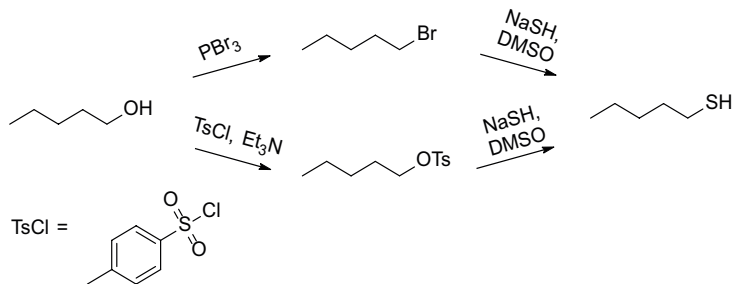


Задача 1.5. Предложите способ получения пентан-1-тиола из пентан-1-ола:



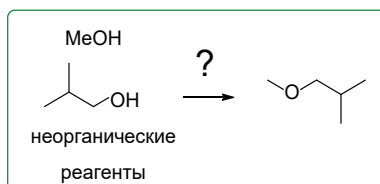
Как уже отмечалось выше, первичные спирты малоактивны в реакциях нуклеофильного замещения, соответственно, для осуществления такого синтеза целесообразно предварительно перевести спирт в более реакционноспособное производное: алкилгалогенид или алкилсульфонат. Можно предложить два пути решения поставленной задачи: в первом случае из спирта при действии трибромида фосфора получают 1-бромпентан, во втором — пентил-4-метилбензолсульфонат (пентилтозилат) при действии на спирт тозилхлорида в при-

сутствии основания. Вторая стадия в обоих случаях одинаковая — замещение уходящей группы на сульфанильную под действием гидросульфида натрия:



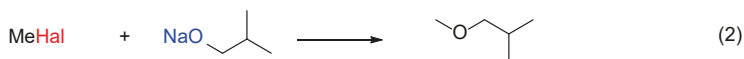
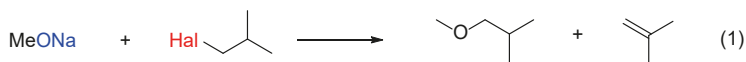
При планировании синтеза следует принимать во внимание возможность конкуренции реакций нуклеофильного замещения и элиминирования. Такая конкуренция обусловлена тем, что зачастую нуклеофил способен выступать в качестве основания, отрывая протон от субстрата вместо замещения уходящей группы.

Задача 1.6. Предложите рациональный способ синтеза изобутилметилового эфира, имея в своём распоряжении метанол, изобутанол и любые неорганические реагенты:



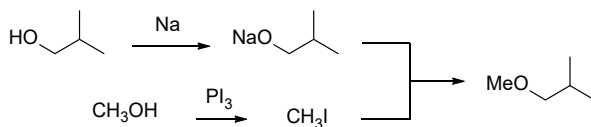
Очевидно, что для получения несимметричного простого эфира не подходит реакция межмолекулярной дегидратации, так как в общем случае при введении в эту реакцию двух различных спиртов получится смесь трёх эфиров. Исключением является получение несимметричного эфира из первичного и третичного спиртов по причине резкого различия в их реакционной способности. Однако в данном случае в качестве исходных соединений предложены первичные спирты.

Наиболее универсальным способом синтеза простых эфиров является реакция Вильямсона — нуклеофильное замещение атома галогена алколюлятом щелочного металла. Очевидно, что и из метанола, и из изобутанола можно синтезировать галогенид, но следует определить: в каком галогеналкане будет легче идти замещение и алколюлят какого спирта будет более активным нуклеофилом. Для этого нужно сравнить два варианта реакции Вильямсона:



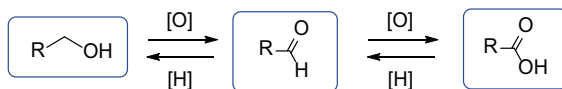
Алкоголяты первичных спиртов обладают схожей нуклеофильностью, но могут выступать ещё и в роли оснований. Полученные из таких спиртов галогенпроизводные склонны вступать в реакцию элиминирования, которая более вероятна для субстрата с разветвлением углеродной цепи, поэтому в реакции (1) будет образовываться побочный продукт элиминирования — алкен. В то же время очевидно, что такая побочная реакция невозможна при использовании метилгалогенида; таким образом, предпочтительнее будет путь реакции (2).

Изобутират натрия можно легко получить по реакции спирта с металлическим натрием, а иодметан — из метанола и иодида фосфора:



1.4. Взаимные превращения основных классов кислородсодержащих органических соединений

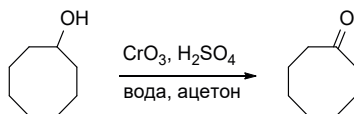
В разделе будут рассмотрены взаимные превращения спиртов, альдегидов (и кетонов), а также карбоновых кислот, которые можно осуществить посредством окислительно-восстановительных реакций:



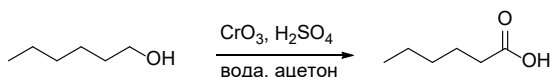
1.4.1. Окисление спиртов

При окислении первичных спиртов в зависимости от условий проведения процесса могут быть получены как альдегиды, так и карбоновые кислоты, при окислении вторичных — кетоны. В жёстких условиях возможно деструктивное окисление вторичных и третичных спиртов до карбоновых кислот. Рассмотрим наиболее распространённые окислители.

Реагент Джонса — раствор хромового ангидрида в водной серной кислоте. Окисляет вторичные спирты до кетонов:

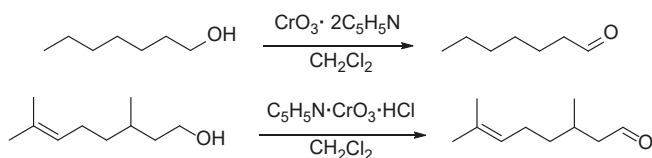


При использовании реагента Джонса для первичных спиртов окисление протекает до карбоновых кислот:



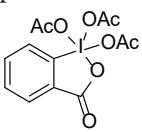
Для окисления первичных спиртов до карбоновых кислот также могут быть использованы перманганат калия или 70 %-ная азотная кислота.

Для мягкого окисления первичного спирта до альдегида целесообразно использовать другие реагенты, например реагент Саррета — Коллинза — комплекс хромового ангидрида с двумя молекулами пиридина, и реагент Кори — хлорхромат пиридиния:

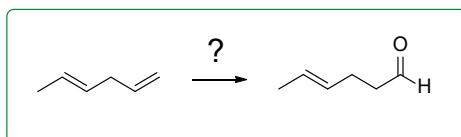


Другие реагенты для селективного окисления первичных спиртов до альдегидов:

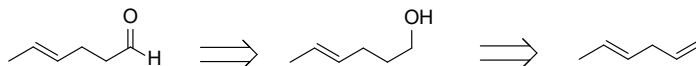
- активированный оксид марганца (IV);
- ДМСО, оксалилхлорид, триэтиламин (окисление по Сверну);

- реагент Десс — Мартина  ;
- $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$, ацетон (окисление по Оппенауэру).

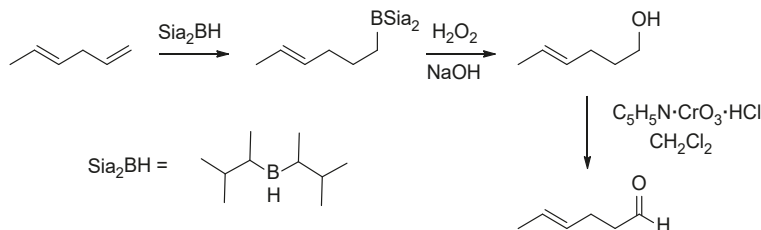
Задача 1.7. Предложите способ получения гекс-4-енала из гекса-1,4-диена:



Очевидно, что осуществить подобное превращение напрямую не удастся, однако альдегид можно получить окислением соответствующего спирта. Необходимый для такой реакции спирт формально можно рассматривать как продукт присоединения воды против правила Марковникова, соответственно, он не может быть получен прямой гидратацией алкена:



Для получения «антимарковниковского» спирта подходит реакция гидроборирования с последующим окислением образующегося борана. При выборе подходящего реагента для гидроборирования следует принимать во внимание наличие в субстрате двух двойных связей, одна из которых является концевой. Существует ряд стерически загруженных борорганических реагентов, позволяющих селективно провести реакцию только по более свободной концевой двойной связи, например дисиамилборан (Sia_2BH). Использование на последней стадии реагента Кори позволяет оставить двойную связь незатронутой в процессе окисления:



1.4.2. Окисление карбонильных соединений

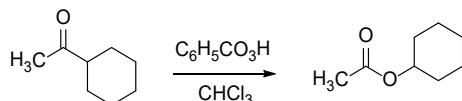
Альдегиды легко окисляются до карбоновых кислот, наиболее распространенными окислителями являются реагент Джонса и перманганат калия. Для более мягкого и селективного окисления альдегидной группы используют водно-аммиачный раствор оксида серебра — реагент Толленса.

Интересный факт. В водном растворе аммиака Ag_2O образует комплексное соединение — гидроксид диамминсеребра(I) $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$. В результате окислительно-восстановительной реакции с альдегидной группой образуется металлическое серебро, и если реакция проводится в чистой посуде с достаточно гладкими стенками, то серебро осаждается на них в виде тонкой зеркальной плёнки. Благодаря этому реакция получила название — реакция серебряного зеркала, и она может использоваться как качественная реакция на альдегидную группу.

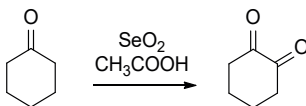
Помимо перечисленных выше реагентов, альдегиды могут окисляться до карбоновых кислот кислородом воздуха. Данная реакция на практике не при-

меняется, однако это необходимо учитывать при длительном хранении альдегидов.

Кетоны при действии жёстких окислителей, таких как перманганат калия или азотная кислота, претерпевают окисление с деструкцией углеродного скелета. Недеструктивная реакция с образованием сложных эфиров возможна при использовании надкислот в качестве окислителей в реакции Байера — Виллигера. Следует обратить внимание на то, что реакция идёт с разрывом связи с более разветвлённым заместителем:



Кроме того, метиленовая группа в α -положении к карбонильной группе альдегидов и кетонов может легко окисляться двуокисью селена:



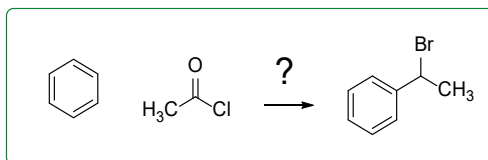
1.4.3. Восстановление альдегидов, кетонов и карбоновых кислот до спиртов

К наиболее распространённым реагентам для восстановления альдегидов и кетонов до первичных и вторичных спиртов, соответственно, относятся комплексные гидриды, а именно:

- алюмогидрид лития ($\text{LiAlH}_4 = \text{LAH}$);
- боргидриды натрия или лития (NaBH_4 , LiBH_4).

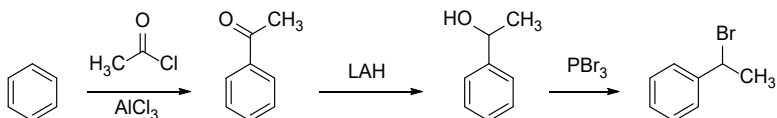
Восстановление карбоновых кислот алюмогидридом лития приводит к соответствующим первичным спиртам.

Задача 1.8. Предложите способ получения (1-бромэтил)бензола из бензола, ацетилхлорида и любых неорганических реагентов:

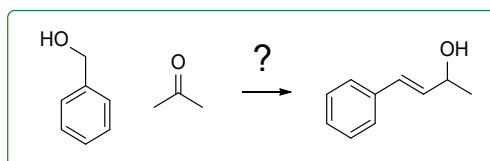


Очевидно, что из бензола и ацетилхлорида с помощью реакции ацилирования по Фриделю — Крафтсу можно легко синтезировать ацетофенон,

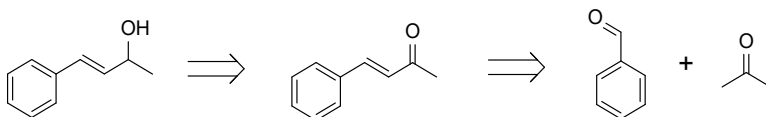
но из него затем не удастся напрямую получить указанный бромид. Зато из соответствующего спирта — продукта восстановления ацетофенона — очень просто синтезировать бромид с помощью бромида фосфора:



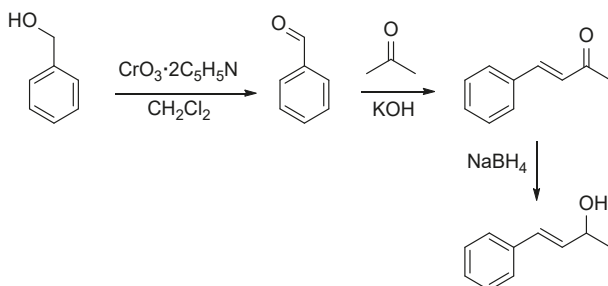
Задача 1.9. Предложите способ получения 4-фенилбут-3-ен-2-ола из фенилметанола (бензильового спирта), ацетона и любых неорганических реагентов:



Строение целевого соединения соответствует продукту конденсации Кляйзена — Шмидта бензальдегида и ацетона (разд. 3.1) с восстановленной карбонильной группой:



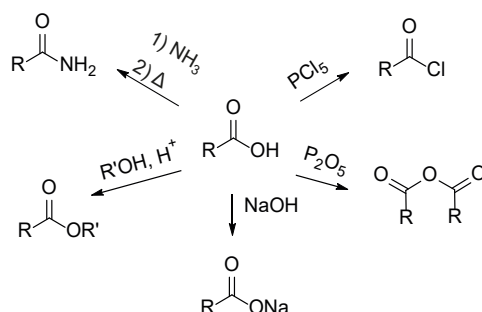
Следовательно, сначала нужно получить бензальдегид из бензильового спирта. Это можно реализовать, используя подходящий окислитель, например реагент Саррета — Коллинза. Затем под действием щёлочи провести кротоновую конденсацию и восстановить бензилиденацетон комплексным гидридом, например боргидридом натрия, до целевого непредельного спирта:



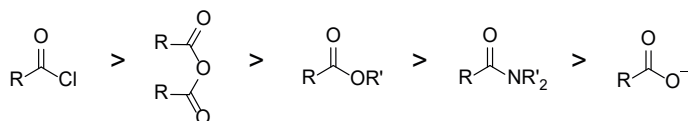
В этом случае определённо не следует использовать в качестве восстановителя водород. Гидрирование с применением переходных металлов в качестве катализаторов приведёт к восстановлению карбонильной группы до гидроксильной, но данная реакция неселективна, и гидрированию будет подвергаться также двойная связь с образованием 4-фенилбутан-2-ола. В то же время ароматическая система бензола благодаря высокой стабилизации бензольного кольца за счёт делокализации π -электронов гидрируется в гораздо более жёстких условиях, чем кратные связи алкенов и алкинов. Таким образом, ароматическую систему бензола легко сохранить в продукте.

1.5. Карбоновые кислоты и их производные в органическом синтезе

Как правило, под функциональными производными карбоновых кислот подразумевают классы соединений, которые при гидролизе дают карбоновые кислоты. К ним относятся соли, сложные эфиры, ангидриды и галогенангидриды, амиды, нитрилы:

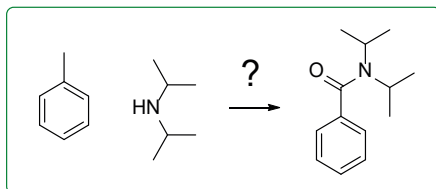


Наиболее характерны для карбоновых кислот и их производных реакции формального нуклеофильного замещения при карбоксильном атоме углерода (на самом деле механизм реакции заключается в нуклеофильном присоединении и последующем отщеплении). При планировании синтеза следует учитывать различия в реакционной способности группы $\text{C}(\text{O})\text{X}$ производных карбоновых кислот, которая уменьшается в ряду:

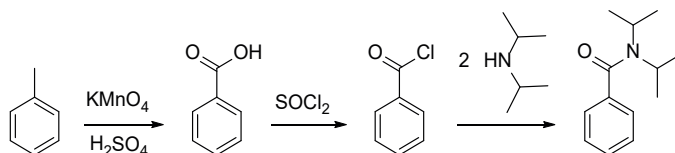


Уменьшение реакционной способности связано со снижением электрофильности карбонильного атома углерода, обусловленным увеличением электронодонорных свойств заместителя X.

Задача 1.10. Предложите способ синтеза *N,N*-диизопропилбензида из толуола и диизопропиламина с использованием любых необходимых органических реагентов:

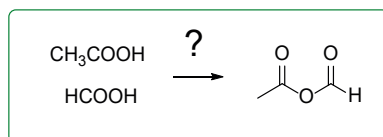


N,N-Диизопропилбензамид является производным бензойной кислоты, которую можно получить из толуола окислением кислым раствором перманганата калия. Вторичный диизопропиламин, имеющий разветвлённые заместители и потому обладающий пониженной нуклеофильностью, не будет взаимодействовать непосредственно с бензойной кислотой, поэтому для синтеза амида целесообразно предварительно получить из бензойной кислоты более реакционноспособное производное — хлорангидрид:



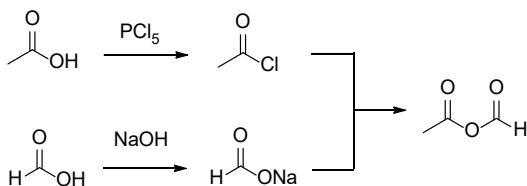
Для получения бензоилхлорида можно использовать тионилхлорид (SOCl_2). На последней стадии используется два эквивалента амина, для того чтобы связать образующийся в реакции хлороводород.

Задача 1.11. Предложите способ синтеза формулацетата из уксусной и муравьиной кислот, а также любых неорганических реагентов:

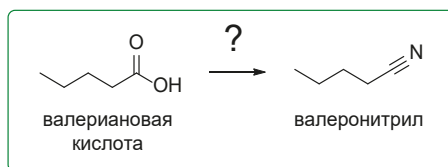


Очевидно, что формулацетат не следует получать из двух карбоновых кислот напрямую. Действие на смесь двух кислот водоотнимающего агента неизбежно приведёт к получению смеси трёх ангидридов. Стандартным способом получения смешанных ангидридов является взаимодействие соли карбоновой кислоты с галогенангидридом. Известно, что формилхлорид — крайне неустойчивое соединение и работать с ним в обычных условиях не получается.

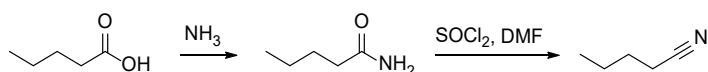
Таким образом, хлорангидрид целесообразно получать из уксусной кислоты, а соль — из муравьиной:



Задача 1.12. Предложите способ синтеза валеронитрила из валериановой кислоты:



Нитрилы дают карбоновые кислоты при гидролизе (и потому тоже являются их производными, хотя и не содержат карбонильную группу, как хлорангидриды, эфиры, амиды), но обратное превращение невозможно осуществить за одну стадию. Нитрилы обычно синтезируют из первичных амидов, которые могут быть получены при взаимодействии карбоновых кислот с аммиаком. Таким образом, синтез целевого продукта можно осуществить в две стадии — аминолиз карбоновой кислоты и дегидратация амида с помощью тионилхлорида:

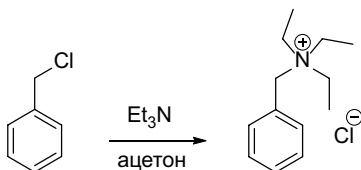


1.6. Взаимные превращения основных классов азотсодержащих органических соединений

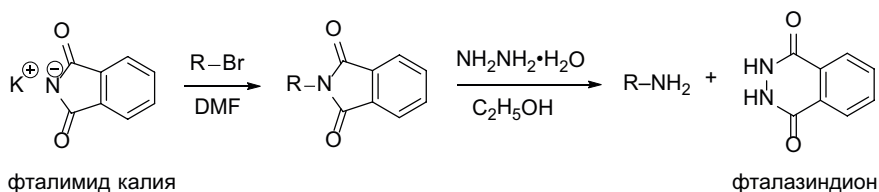
В разделе будут рассмотрены некоторые способы получения и свойства аминов, нитросоединений и солей арендиазония. При планировании синтеза амина важно учитывать его строение: первичный, вторичный, третичный амин либо четвертичная аммониевая соль, поскольку известные методы синтеза не обладают универсальностью.

1.6.1. Амины

Алкилирование по Гофману — это реакция прямого замещения галогена в галогеналканах при взаимодействии с аммиаком или аминами. Лучше всего подходит для получения четвертичных аммониевых солей. Попытка получения менее замещённого амина неизбежно приведёт к образованию смеси продуктов. Это связано с тем, что при введении в амин каждого последующего алкильного заместителя, обладающего $+I$ -эффектом, нуклеофильность амина возрастает, то есть он становится более активным по отношению к алкилгалогениду, чем менее замещённый предшественник:



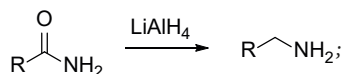
Синтез Габриэля подходит для получения первичных аминов. На первой стадии также происходит нуклеофильное замещение при участии фталимида калия в качестве нуклеофила:



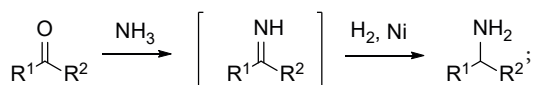
При последующем раскрытии имидного цикла гидразингидратом образуется целевой амин. В некоторых случаях вместо гидразингидрата используют щёлочь.

Восстановительные методы широко применяются в настоящее время для получения первичных, вторичных и третичных аминов. В качестве исходных соединений могут быть использованы амиды, нитрилы, имины, оксимы и нитросоединения. В качестве восстановителей — комплексные гидриды или водород в присутствии катализаторов на основе переходных металлов. Например:

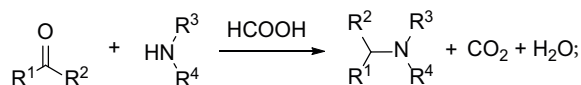
— восстановление амида:



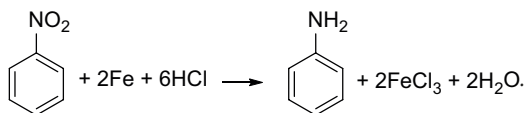
— восстановительное аминирование:



- реакция Лейкарта — Валлаха:

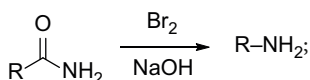


- восстановление нитросоединений:

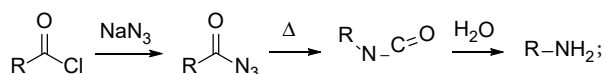


Методы на основе перегруппировок позволяют получать первичные амины. Например:

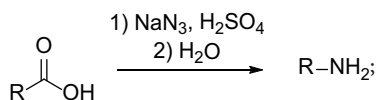
- перегруппировка Гофмана:



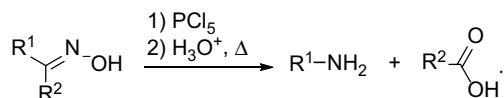
- перегруппировка Курциуса:



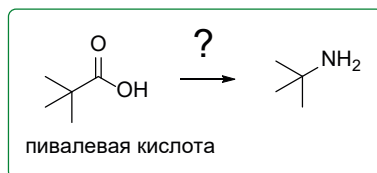
- реакция Шмидта:



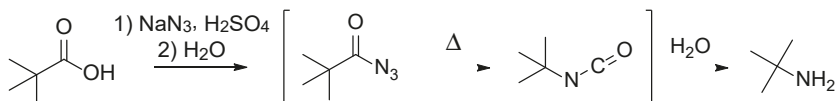
- перегруппировка Бекмана:



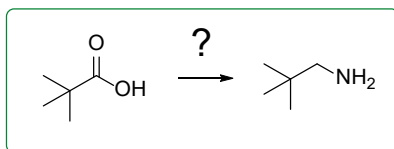
Задача 1.13. Предложите способ синтеза *трет*-бутиламина из 2,2-диметилпропановой (пивалевой) кислоты с применением любых неорганических реагентов:



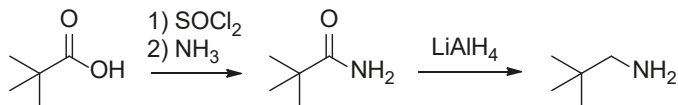
Из условия видно, что целевой амин содержит на один атом углерода меньше по сравнению с исходным соединением, соответственно, для синтеза можно использовать один из методов, основанный на перегруппировках карбоновых кислот и их производных. Например, можно использовать реакцию Шмидта, основанную на перегруппировке ацилазида, образующегося при действии на карбоновую кислоту азидата натрия в присутствии минеральной кислоты. Промежуточно образующийся в результате перегруппировки изоцианат подвергается гидролизу с образованием целевого амина:



Задача 1.14. Предложите способ синтеза неопентиламина из пивалевой кислоты с применением любых неорганических реагентов:

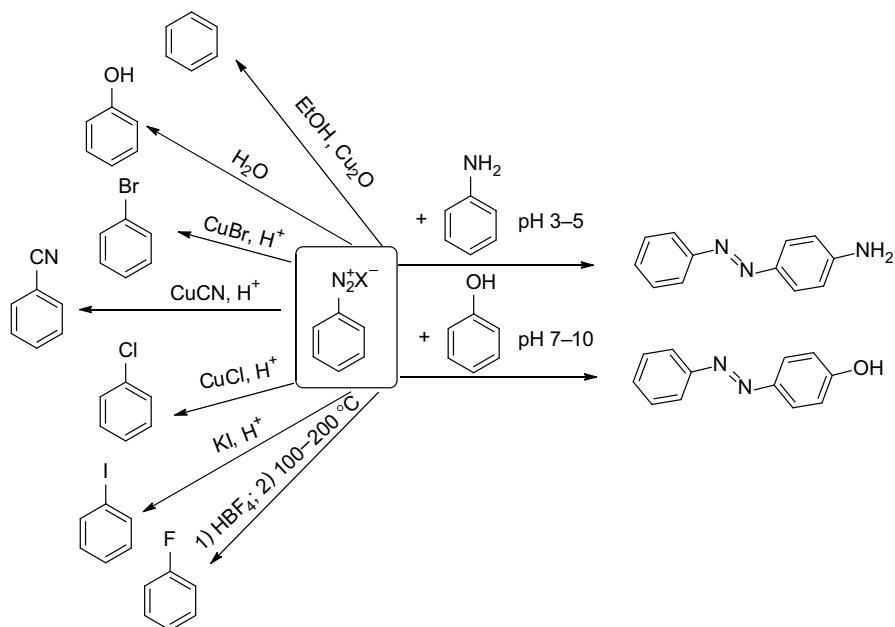


В данном случае в продукте содержится столько же атомов углерода, сколько и в исходном соединении, соответственно, проще всего будет использовать для синтеза реакцию восстановления амида, который можно получить аминлизом соответствующего хлорангидрида:

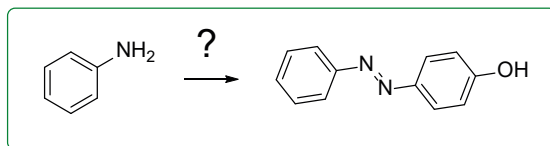


1.6.2. Соли диазония

Исключительно важной для органического синтеза реакцией является диазотирование первичных ароматических аминов, приводящее к образованию солей арендиазония — удобных субстратов для синтеза широкого круга ароматических соединений. Реакции солей диазония условно можно разделить на две группы: с выделением и без выделения азота (в первую очередь, реакции азосочетания):



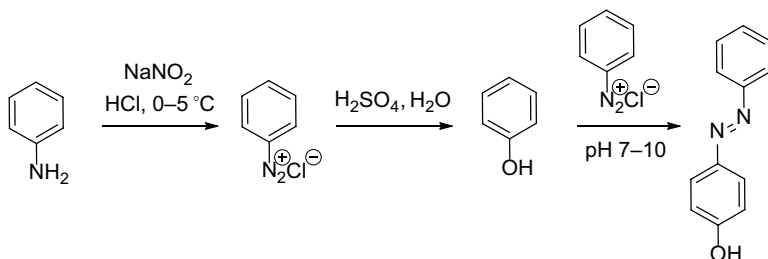
Задача 1.15. Предложите способ синтеза азосоединения из анилина и любых неорганических реагентов:



Логично предположить, что для синтеза азосоединения рационально будет использование реакции азосочетания. При решении задачи следует в первую очередь определить, что будет азо-, а что — диазосоставляющей. В качестве азосоставляющей должно выступать соединение, содержащее в *para*-положении заместитель, обладающий сильным +M-эффектом, в данном случае очевидно, что это фенол. В то же самое время диазосоставляющей может выступать незамещенная соль арендiazония. Оба соединения можно получить из анилина.

Стандартным способом замены аминогруппы на гидроксильную в ароматических соединениях является гидролиз соответствующей соли арендiazония. Таким образом из анилина легко можно получить фенол. Следует обратить внимание, что реакцию азосочетания при участии фенолов проводят в слабощелочной среде. Это связано с тем, что щелочная среда способствует диссоциации гидроксильной группы с образованием фенолят-аниона. Ани-

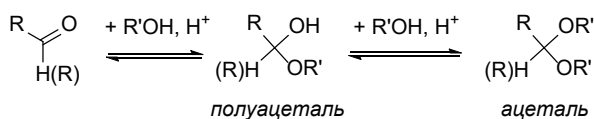
онный центр O^- обладает очень сильным $+M$ -эффектом и за счёт этого активирует ароматическое кольцо в реакции электрофильного замещения с солью диазония. В то же время в сильнощелочной среде диазосоединение переходит в неактивную форму:



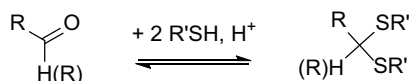
1.7. Реакции нуклеофильного присоединения к карбонильной группе в органическом синтезе

Вследствие существенной разницы в величинах электроотрицательности атомов кислорода и углерода двойная связь в карбонильной группе сильно поляризована, при этом на атоме углерода создаётся частичный положительный заряд, что обеспечивает его высокую электрофильность. Нуклеофилы, с которыми взаимодействуют карбонильные соединения, можно классифицировать в зависимости от природы нуклеофильного центра.

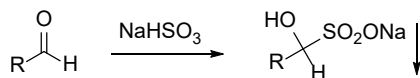
В качестве O -нуклеофилов обычно выступают вода и спирты. Гидратация альдегидов и кетонов не имеет применения в синтезе, в то время как реакция со спиртами может использоваться для защиты карбонильной группы. В результате присоединения одной молекулы спирта образуется полуацеталь, в результате реакции со второй — ацеталь. Важной особенностью реакции является её обратимость:



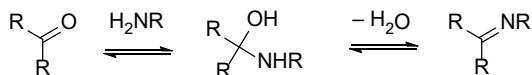
К наиболее важным реакциям с S -нуклеофилами относится, во-первых, присоединение тиолов с образованием дитиоацеталей:



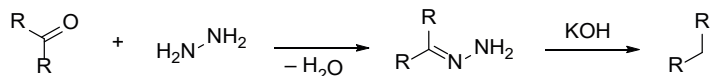
Во-вторых, присоединение гидросульфита натрия, которое благодаря образованию кристаллических продуктов может применяться как способ выделения альдегида из смеси:



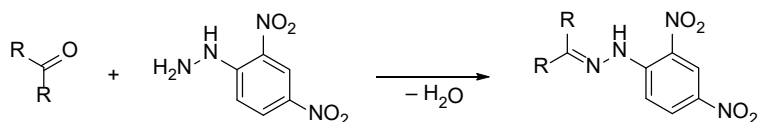
К *N*-нуклеофилам относятся аммиак, амины, гидразин и его производные, гидросиламины и т. д. В результате реакции с аминами образуются имины:



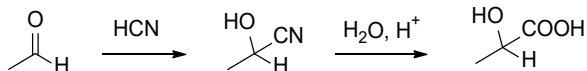
Реакция с гидразином является первым этапом восстановления по Кижнеру — Вольфу — метода исчерпывающего восстановления карбонильных соединений:



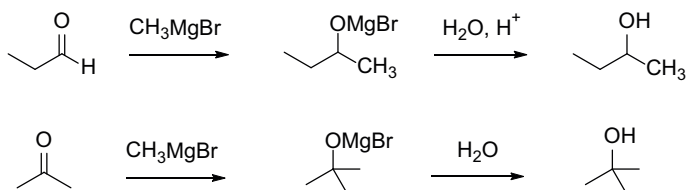
Интересный факт. Реакция карбонильных соединений с 2,4-динитрофенилгидразином используется для получения ярко окрашенных кристаллических гидразонов, которые удобно использовать для идентификации исходных карбонильных соединений — с помощью тонкослойной хроматографии и по температуре плавления гидразона:



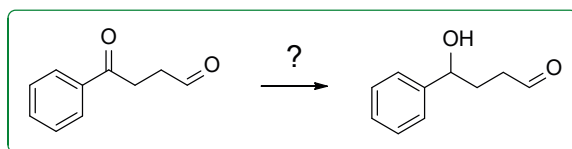
Присоединение *C*-нуклеофилов лежит в основе широкой группы конструктивных органических реакций, в частности реакций конденсации, часть из которых рассматривается подробнее в гл. 3. Примером такого превращения может служить присоединение циановодорода с образованием циангидринов, гидролизом которых можно получать α -гидроксикислоты:



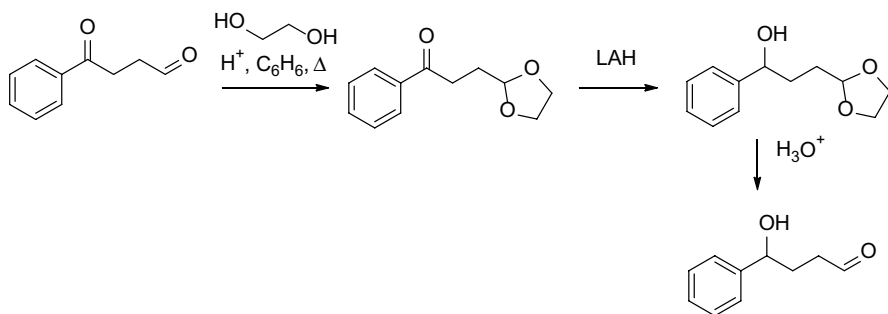
Важной конструктивной реакцией является присоединение магнийорганических соединений — реактивов Гриньяра. Реакции с альдегидами и кетонами позволяют получать вторичные и третичные спирты соответственно:



Задача 1.16. Предложите способ получения 4-гидрокси-4-фенилбутаналь из 4-оксо-4-фенилбутаналь:



Альдегидная группа более активна в реакциях с нуклеофилами (в том числе с восстанавливающими реагентами) по сравнению с кетогруппой. Это связано как со стерическими факторами (электрофильный атом углерода с одним заместителем пространственно более доступен), так и с электронными: алкильные группы обладают $+I$ -эффектом и понижают частичный положительный заряд на атоме углерода карбонильной группы. Вследствие этого невозможно подобрать условия, в которых кетогруппа восстановится, а альдегидная останется незатронутой. В таком случае целесообразно защитить альдегидную группу перед восстановлением, например ацетальной защитой. Причём благодаря различию в реакционной способности карбонильных групп можно селективно получить моноацеталь, не затронув при этом кетогруппу:



Рассмотренный вид защитной группы называется 1,3-диоксолановая защита. Вследствие обратимости реакции получения ацеталей для её постановки требуется отгонка воды в процессе реакции, поэтому в качестве растворителя используют бензол, образующий азеотропную смесь с водой. Снятие защитной группы после проведения восстановления можно осуществить с помощью гидролиза.

Контрольные вопросы

1. Назовите наиболее общий способ получения алкинов из алкенов.
2. Предложите условия, в которых гидробромирование бут-1-ена протекает против правила Марковникова.
3. Предложите подходящий растворитель для замещения иода в 1-иодпентане на цианогруппу.
4. Предложите не менее трёх реагентов для получения 1-бромпентана из пентан-1-ола.
5. Предложите не менее трёх реагентов для окисления пентан-1-ола до пентаналь.
6. Предложите не менее трёх реагентов для получения пентан-1-ола из пентаналь.
7. Какое исходное соединение лучше использовать для получения амида уксусной кислоты: ацетилхлорид или этилацетат?
8. Назовите не менее пяти реакций для получения бензиламина в одну стадию из любых исходных соединений.

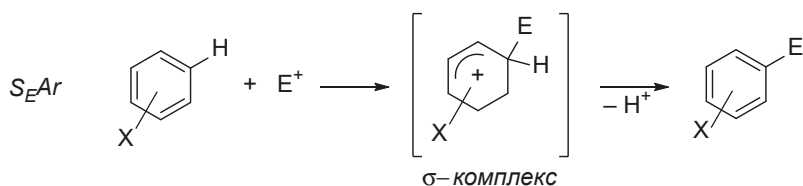
Задания для самостоятельной работы

1. Предложите способ получения циклогексилуксусной кислоты из этинилциклогексана и любых неорганических реагентов.
2. Предложите способ получения пентан-1-амина из 1-бромбутана и любых неорганических реагентов.
3. Предложите способ получения *трет*-бутилметилового эфира.
4. Предложите способ получения *пара*-фтортолуола из толуола и любых неорганических реагентов.

Глава 2

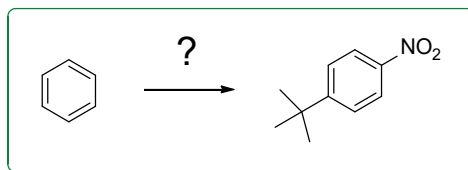
Введение заместителей в ароматическое кольцо

2.1. Примеры функционализации аренов

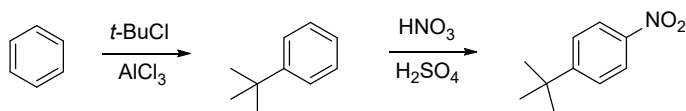


Основным способом прямой функционализации ароматических соединений, прежде всего производных бензола, является электрофильное замещение атома водорода (механизм S_EAr). Эта реакция широко используется для введения различных групп как в лабораторной, так и в промышленной практике. Однако при планировании синтеза ди-, три- и более замещённого арена необходимо выбрать последовательность введения заместителей в бензольное кольцо. Определяющими факторами являются лёгкость протекания реакции, то есть активность субстрата по отношению к электрофилам, и её селективность, зависящая от ориентирующего влияния заместителей, уже присутствующих в бензольном кольце. Как правило, электронодефицитные арены с трудом вступают в реакции электрофильного замещения, потому что доступность и подвижность π -электронной плотности ароматической системы понижены за счёт акцепторного действия соответствующих заместителей. Поэтому такие группы удобнее вводить в кольцо в последнюю очередь в отличие от донорных заместителей, которые подают электронную плотность в кольцо и тем самым облегчают реакцию электрофильного замещения.

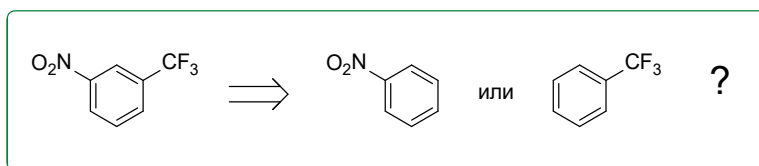
Задача 2.1. Рассмотрим простой пример: как получить 1-*трет*-бутил-4-нитробензол из бензола? В какой последовательности следует вводить заместители: сначала нитрогруппу (реакция нитрования) или *трет*-бутильную путём алкилирования по Фриделю — Крафту?



Ответ в данном случае однозначный и определяется электронными эффектами этих групп. Алкильные заместители обладают положительным индуктивным эффектом и способствуют электрофильному замещению в бензольном кольце, ориентируя новый заместитель в *орто*- и *пара*-положения. Нитрогруппа является сильным индуктивным и мезомерным акцептором, дезактивирует кольцо, особенно по отношению к электрофилам средней силы, каким является алкильный катион (в реакции Фриделя — Крафта под действием кислоты Льюиса из алкилгалогенида образуется алкильный катион — электрофильная частица), и обладает *мета*-ориентирующим влиянием. Таким образом, для получения искомого соединения из бензола нужно сначала провести алкилирование, а затем нитрование *tert*-бутилбензола:

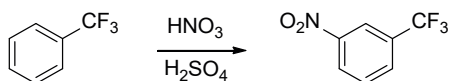


Задача 2.2. Как быть, если необходимо получить соединение с двумя электроноакцепторными группами в бензольном кольце? Например, если требуется получить 1-нитро-3-(трифторметил)бензол, какое исходное соединение стоит взять: нитробензол или трифторметилбензол?

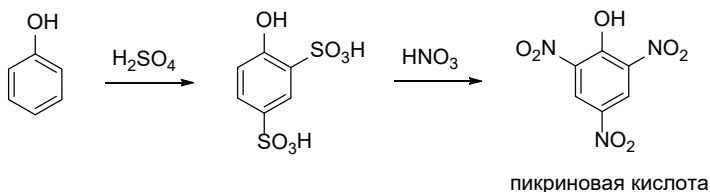


Относительное расположение заместителей отвечает их обоюдному *мета*-ориентирующему влиянию, поэтому выбор должен быть основан на сравнении их электронных свойств и, что немаловажно, на оценке доступности методов введения данных групп. Нитрогруппа, как было сказано выше, является одним из самых сильных акцепторов ($-I$ и $-M$ -эффекты), в то время как трифторметильная группа обладает лишь отрицательным индуктивным эффектом, пусть и значительным. С другой стороны, реакция нитрования возможна практически для любых аренов, так как легко генерируемый катион ни-

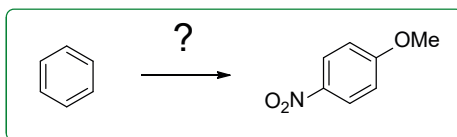
трония (например, в смеси концентрированных азотной и серной кислот) — один из самых сильных электрофилов при замещении водорода в бензольном кольце. Прямое введение группы CF_3 в бензольное кольцо осуществить гораздо сложнее, поскольку генерация нестабильного трифторметильного катиона весьма затруднительна, и здесь необходимо использовать косвенные методы. В результате выбор исходного соединения однозначен — трифторметилбензол:



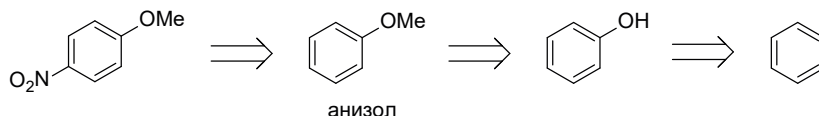
Интересный факт. 2,4,6-Тринитрофенол, известный ещё как пикриновая кислота, вследствие высокой кислотности ($pK_a = 0.42$), очевидно, стоит получать путём нитрования фенола, так как гидроксильная группа обладает сильным положительным мезомерным эффектом (хотя и отрицательным индуктивным) и значительно облегчает присоединение электрофилов. Действительно, во время Первой мировой войны пикриновую кислоту (для применения в качестве взрывчатого вещества под названием «мелинит») получали прямым нитрованием фенола, смешивая реагенты в керамических горшках. Правда, выходы были низкими из-за сильного разогревания, осмоления и окисления под действием концентрированной азотной кислоты (а уж опасность такого производства сложно переоценить!). Поэтому позднее был разработан способ, включающий первоначальное сульфирование фенола с последующим нитрованием фенол-2,4-дисульфокислоты, при котором происходит ипсо-замещение сульфогрупп и одновременное введение третьей нитрогруппы в шестое положение кольца (ипсо-замещение — вариант электрофильного замещения в ароматическом кольце, при котором происходит замена уже присутствующего заместителя на новую группу):



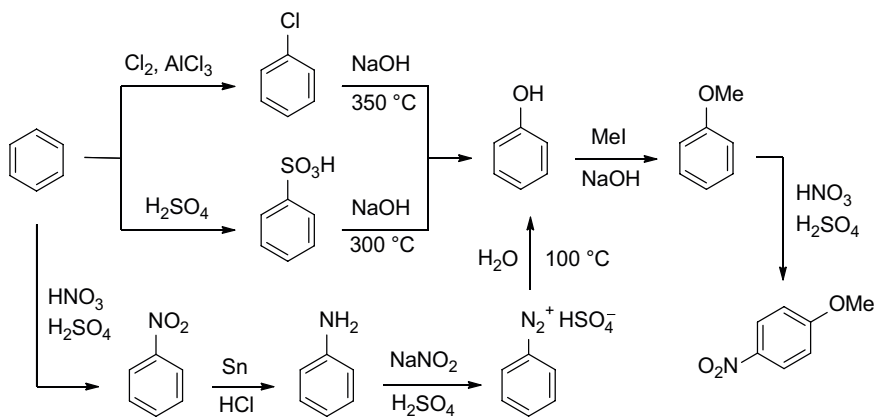
Задача 2.3. Рассмотрим не столь очевидный пример. Допустим, нужно получить 1-метокси-4-нитробензол из бензола.



На первый взгляд кажется, что сначала необходимо ввести метоксигруппу, поскольку она, как донорный заместитель, будет облегчать электрофильное замещение, да и *пара*-положение нитрогруппы в конечном соединении полностью соответствует региоселективности нитрования анизола:

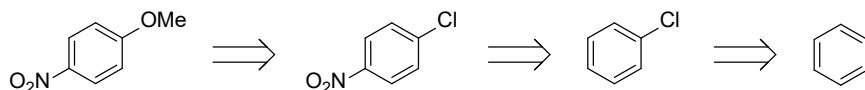


Однако как это сделать? Простейший способ получения алкилфениловых эфиров — алкилирование фенола, точнее фенолят-аниона, по реакции Вильямсона с помощью алкилгалогенидов. Значит, сначала из бензола нужно получить фенол, но ввести гидроксильную группу в бензольное кольцо напрямую невозможно. Основными способами синтеза фенола являются нагревание до 300–350 °С бензолсульфокислоты или хлорбензола со щёлочью (по сути, сплавление, так как температура плавления NaOH составляет 323 °С) либо гидролиз соли бензолдиазония, которую в свою очередь нужно получить по реакции диазотирования анилина. В любом случае для этого нужно провести предварительную модификацию бензола: сульфирование, хлорирование или нитрование (с последующим восстановлением нитробензола до анилина). В результате данная стратегия синтеза 1-метокси-4-нитробензола из бензола включает, как минимум, четыре стадии:

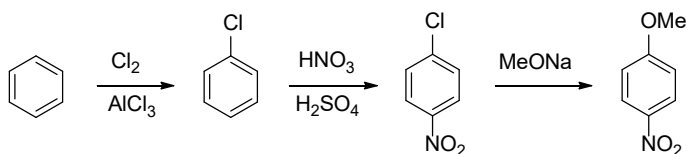


Есть ли альтернативный путь? Пожалуй, да, если помнить, что акцепторнозамещённые арены могут вступать в реакции нуклеофильного замещения атома галогена, и алкоксигруппа может быть введена таким образом с помощью алкоголята щелочного металла (краткую информацию об особенностях нуклеофильного замещения в аренах можно найти в конце данной главы). *пара*-Расположение нитро- и метоксигруппы в целевом соединении создаёт

благоприятные условия для осуществления данного превращения: реакция *пара*-нитрохлорбензола с метилатом натрия будет протекать достаточно легко, потому что именно в таком субстрате реализуется эффективная делокализация избыточной электронной плотности в промежуточно образующемся σ -комплексе (или комплексе Мейзенгеймера — интермедиате нуклеофильного замещения атома галогена в аренях):

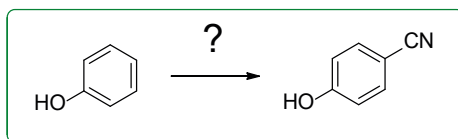


Но, может быть, стоит тогда взять *пара*-нитрофторбензол, ведь индуктивный эффект атома фтора больше, чем хлора? Если есть такой реагент под рукой, конечно, да. Но если вспомнить условия задачи, то ввести атом хлора в бензол проще, чем атом фтора. Фторирование аренов даёт продукты замещения всех свободных атомов водорода, а при хлорировании бензола хлором в присутствии кислоты Льюиса можно получить продукт монозамещения. Таким образом, общая схема синтеза выглядит следующим образом: хлорирование бензола, нитрование хлорбензола и замещение атома хлора на метокси-группу — всего 3 стадии:



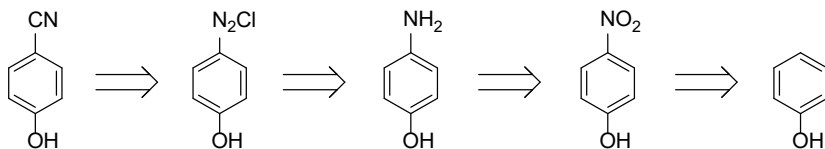
При практической реализации синтеза 4-нитроанизола эта стратегия выглядит ещё более выигрышной, так как начать можно с коммерчески доступного хлорбензола и не нужно проводить замену хлора на группу OH в жёстких условиях, как на предыдущей схеме.

Задача 2.4. Требуется получить 4-гидроксифенилнитрил из фенола:

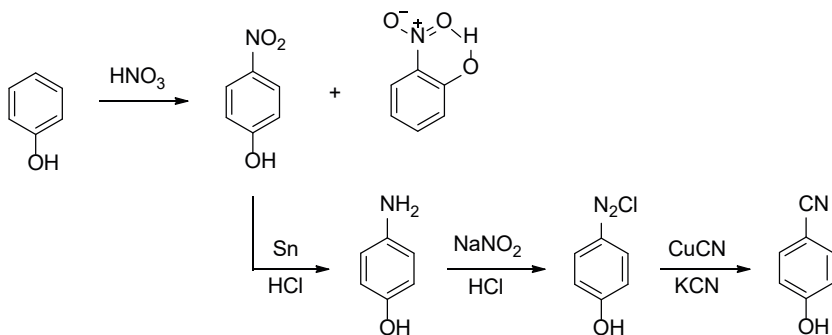


Цианогруппу нельзя напрямую ввести в бензольное кольцо, но видно, что её расположение в целевом соединении соответствует региоселективности электрофильного замещения в феноле. Вероятно, можно сначала ввести какой-то другой заместитель в *пара*-положение фенола по реакции электрофильного замещения, а потом заменить его на цианогруппу?

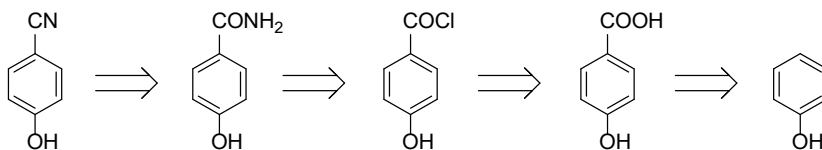
Действительно, по реакции Зандмейера можно осуществить «замещение» диазогруппы на группу CN, используя цианид одновалентной меди, а соль диазония, в свою очередь, может быть получена по реакции диазотирования анилина:



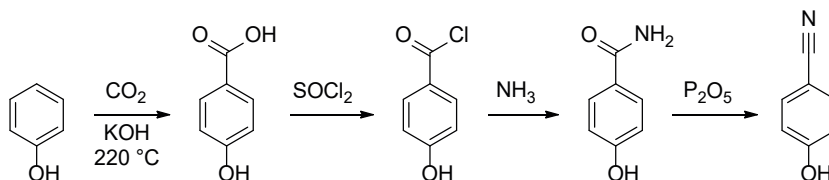
Это означает, что в ретросинтетическом направлении задача сократилась до получения 4-аминофенола из фенола, а это легко сделать путём нитрования с последующим восстановлением. При осуществлении этой последовательности превращений последние три реакции (первые три — на ретросинтетической схеме) будут протекать вполне однозначно, и лишь на первой стадии встанёт вопрос региоселективности нитрования фенола. Сильный положительный мезомерный эффект гидроксильной группы значительно активирует бензольное кольцо по отношению к электрофилам и благоприятствует замещению водорода в *орто*- и *пара*-положениях, поэтому нитрование фенола протекает даже в разбавленной азотной кислоте с образованием смеси 2- и 4-нитрофенолов. Их достаточно легко разделить с помощью перегонки с водяным паром, так как летучим оказывается лишь *орто*-изомер вследствие наличия внутримолекулярной водородной связи между близко расположенными группами OH и NO₂:



Альтернативная стратегия синтеза 4-гидроксibenзонитрила из фенола основана на понимании того, что нитрилы являются производными карбоновых кислот и, учитывая лёгкость модификации карбоксильной группы, стоит попробовать сначала получить 4-гидроксibenзойную кислоту. Имея *пара*-гидроксibenзойную кислоту, легко синтезировать целевое соединение путём осуществления цепочки превращений: карбоновая кислота → хлорангидрид → амид → нитрил:

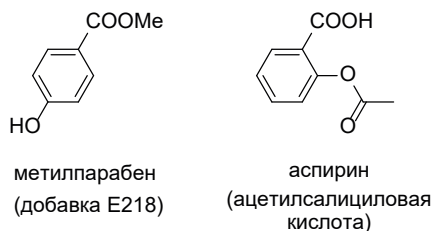


Карбоксилирование фенолят-аниона углекислым газом в жёстких условиях известно как реакция Кольбе — Шмитта, и примечательно, что, варьируя противоион (катион щелочного металла) и температуру синтеза, можно получить 2- или 4-гидроксibenзойную кислоту (*орто*-изомер: Na^+ , 125 °C, *пара*-изомер: K^+ , 220 °C) [Lindsey, Jeskey, 1957; Ritzer, Sundermann, 2012]. Синтез хлорангидрида из кислоты обычно выполняют, используя тионилхлорид (SOCl_2), пентахлорид фосфора (PCl_5), оксалилхлорид (дихлорангидрид щавелевой кислоты (COCl_2)), а затем в избытке аммиака проводят его конверсию в амид. Дегидратация амида до нитрила может быть достигнута нагреванием с водоотнимающим реагентом, например пентаоксидом фосфора (P_2O_5):



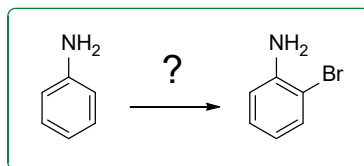
Таким образом, можно реализовать две принципиально различные стратегии синтеза 4-гидроксibenзонитрила из фенола, хотя при этом обе включают по четыре стадии и основаны на первичной функционализации *пара*-положения фенола с последующей трансформацией введённого заместителя.

Интересный факт. Сложные эфиры *пара*-гидроксibenзойной кислоты известны как парабены — вещества, широко используемые в качестве консервантов в косметической, фармацевтической и пищевой промышленности благодаря антисептическим и фунгицидным свойствам (например, добавки с кодами E214–219). Самое известное производное 2-гидроксibenзойной (салициловой) кислоты — аспирин (ацетилсалициловая кислота) — популярное лекарственное средство, оказывающее обезболивающее, жаропонижающее и противовоспалительное действие:

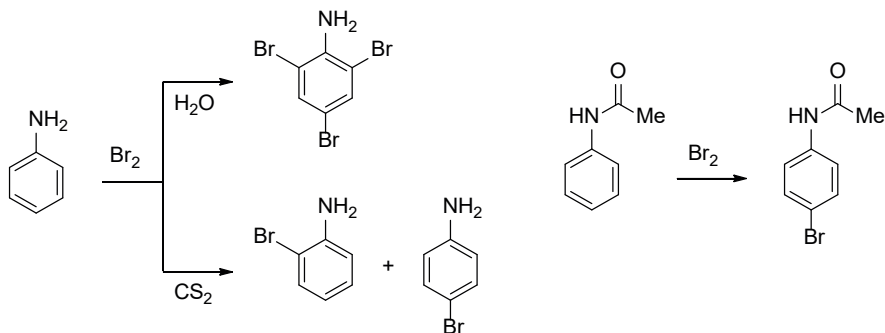


Выбор конкретного пути синтеза всегда зависит от химика и от условий и возможностей, которыми он обладает. Конечно, при прочих равных вариант с меньшим числом последовательных стадий предпочтительнее, но иногда дополнительные трансформации, удлиняющие общую схему синтеза, могут способствовать улучшению селективности, упрощению выделения и очистки продукта и повышать эффективность стратегии.

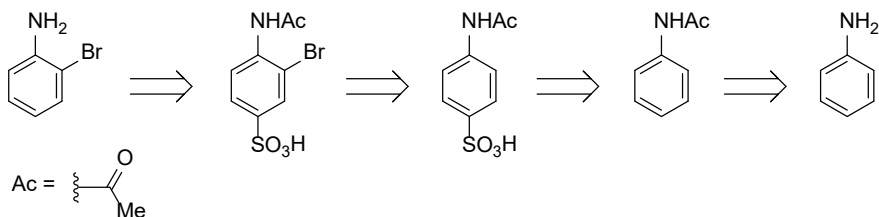
Задача 2.5. Нужно получить *орто*-броманилин из анилина:



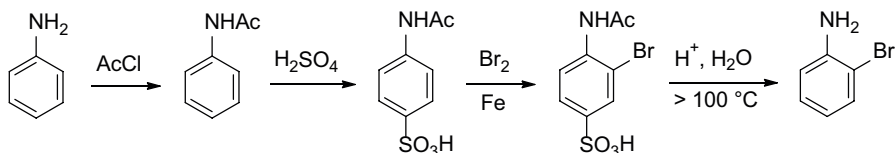
Анилин очень активен в реакциях электрофильного замещения благодаря сильному положительному мезомерному эффекту аминогруппы и в результате бромится даже бромом в водной среде (не нужно добавлять кислоту Льюиса, как для малоактивных аренов), давая в основном 2,4,6-tribromoaniline, а в неполярном растворителе, например сероуглероде, образуется трудноразделимая смесь 2- и 4-броманилинов. Понизить активность субстрата и, как следствие, повысить селективность замещения удастся с помощью модификации аминогруппы — превращения её в амид путём ацилирования ацетилхлоридом. Ацилированная аминогруппа сохраняет такие же знаки электронных эффектов ($-I$, $+M$), но мезомерный эффект становится слабее, так как неподелённая электронная пара атома азота теперь находится в сопряжении не только с бензольным кольцом, но и с карбонильной группой. В результате электрофильное замещение в *N*-ацетиланилине (анилиде уксусной кислоты), как правило, протекает только в *пара*-положении:



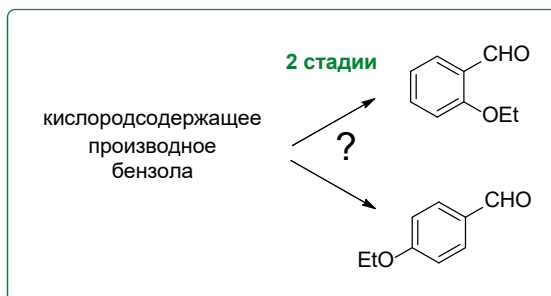
Однако требуется получить именно *орто*-броманилин, как быть? На помощь может прийти в своём роде уникальная группа SO_3H , поскольку особенностью реакции сульфирования является её обратимость. Ароматические сульфокислоты расщепляются перегретым водяным паром в кислой среде при температуре $>100^\circ\text{C}$ (протодесульфирование аренов представляет собой реакцию электрофильного *ипсо*-замещения сульфогруппы на атом водорода). Поэтому можно использовать сульфирование, например, как защиту *пара*-положения анилина при бромировании:



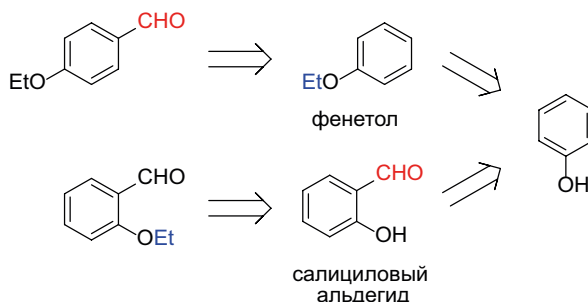
Ацилирование аминогруппы в таком случае тем более актуально, так как в кислой среде реакции сульфирования (серная кислота, олеум) аминогруппа протонируется почти нацело, а группа NH_3^+ обладает сильным отрицательным индуктивным эффектом (и не обладает мезомерным), замедляет реакцию электрофильного замещения и направляет входящую группу в *мета*-положение (при этом образуется метаниловая кислота (3-аминобензолсульфокислота)). Поэтому первой стадией синтеза должно стать именно ацилирование анилина, затем — сульфирование. Бромирование 4-(ацетиламино)бензолсульфокислоты будет идти строго в третье положение, поскольку ориентирующее влияние обоих заместителей согласованное (ацетиламиногруппа направляет в *орто*-положение, сульфогруппа — в *мета*-положение). Финальная стадия заключается в одновременном снятии защитных групп, так как в условиях десульфирования возможен и гидролиз амида. Таким образом, в общей сложности 4-стадийный синтез имеет явное преимущество перед непосредственным бромированием анилина благодаря высокой селективности и отсутствию необходимости разделять смеси изомеров:



Задача 2.6. Как получить в две стадии из одного и того же кислородсодержащего производного бензола селективно *орто*- и *пара*-этоксibenзальдегиды?

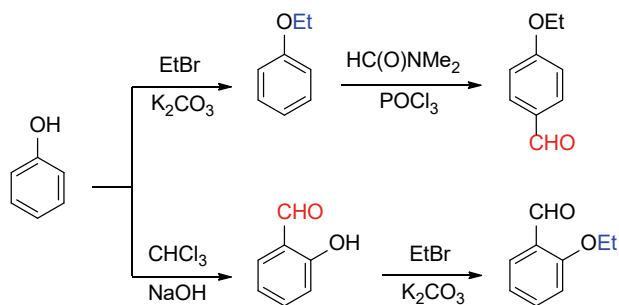


При решении этой задачи полезно помнить, что последовательность стадий может быть очень важна для общего успеха синтеза. Сначала нужно определиться с выбором исходного соединения, которое, вероятно, может быть либо фенолом, либо бензальдегидом, либо фенолом (этоксibenзолом). Относительное расположение заместителей в продуктах не соответствует ориентирующему влиянию формильной группы в реакциях электрофильного замещения, следовательно, бензальдегид не подходит. Из фенола легко получить 4-этоксibenзальдегид прямым формилированием, однако для получения *орто*-изомера придётся придумывать схему «в обход», которая будет включать явно больше двух стадий. Таким образом, исходным соединением может быть фенол, и, очевидно, с ним нужно провести два превращения: О-алкилирование («О» означает алкилирование по атому кислорода с образованием простых эфиров вида PhOAlk в отличие от С-алкилирования — по атомам углерода бензольного кольца фенола) и формилирование. И последовательность этих стадий имеет принципиальное значение для решения данной задачи:



Как уже было сказано, обычное формилирование фенола, например по реакции Вильсмейера — Хаака с помощью диметилформамида (HC(O)NMe_2) и хлорокси фосфора (POCl_3), протекает в *пара*-положении, то есть 4-эток-

сбензальдегид может быть получен путём первоначального алкилирования фенола этилбромидом с последующим формилированием. В то же время для свободного фенола, способного дать фенолят-анион, можно провести реакцию Реймера — Тимана (взаимодействие фенола с дихлоркарбеном, генерируемым из хлороформа в сильнощелочной среде), в результате которой образуется только 2-гидроксibenзальдегид (салициловый альдегид). Последующее O-алкилирование даст целевой 2-этоксibenзальдегид:



Уверенное решение описанных выше задач и в целом эффективное планирование синтеза по функционализации ароматических соединений базируется на знании того, какие группы и каким образом можно ввести в бензольное кольцо. Ниже приведены основные реагенты, позволяющие осуществить замену атома водорода бензольного кольца на другую группу по реакции электрофильного замещения, и кратко описаны особенности нуклеофильного замещения в аренах.

2.2. Наиболее часто используемые реагенты электрофильного замещения в аренах

Реагенты различаются не только по типу вводимой группы, но и по относительной силе генерируемой электрофильной частицы, то есть её способности взаимодействовать с электронодефицитными ароматическими соединениями. *Сильные* электрофилы (NO_2^+ , SO_3 или HSO_3^+ , Hal^+) реагируют практически со всеми аренами, электрофилы *средней силы* (R^+ , $RC(O)^+$) плохо или совсем не реагируют с акцепторнозамещёнными аренами, *слабые* электрофилы (ArN_2^+ , NO^+ , формилирующие реагенты) реагируют только с донорнозамещёнными ароматическими соединениями, преимущественно с фенолами и анилинами.

Нитрование (электрофил — NO_2^+):

— концентрированная азотная кислота (HNO_3);

- смесь концентрированных азотной и серной кислот в соотношении 1 : 2 — «нитрующая смесь» ($\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$ 1:2);
- смесь нитрата калия и концентрированной серной кислоты ($\text{KNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$);
- тетрафторборат нитрония (NO_2BF_4);
- ацетилнитрат ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{ONO}_2 = \text{AcONO}_2$).

Сульфирование (электрофил — SO_3 или HSO_3^+):

- концентрированная серная кислота (H_2SO_4);
- олеум ($\text{SO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$);
- растворы серного ангидрида (SO_3 в дихлорметане, диоксане, пиридине).

Галогенирование (электрофил — Hal^+ , $\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$):

- свободные галогены (Cl_2, Br_2);
- свободный галоген (Cl_2, Br_2) в присутствии кислоты Льюиса ($\text{AlCl}_3, \text{FeCl}_3, \text{TiCl}_4, \text{SnCl}_2, \text{ZnCl}_2, \text{AlBr}_3, \text{FeBr}_3$ (*in situ* из $\text{Fe} + \text{Br}_2$), BF_3);
- монохлорид йода (ICl) для иодирования;
- свободный йод (I_2) в присутствии окислителя ($\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{O}_2, \text{HgO}, m\text{-CPBA}$ (мета-хлорпербензойная кислота)).

Алкилирование по Фриделю — Крафтсу (электрофил — R^+ , $\text{R} = \text{Alk}$):

- спирт (ROH) в присутствии минеральной кислоты;
- галогеналкан (RHal) в присутствии кислоты Льюиса;
- алкен в присутствии минеральной кислоты.

Ацилирование по Фриделю — Крафтсу (электрофил — $\text{RC}(\text{O})^+$):

- хлорангидрид карбоновой кислоты ($\text{RC}(\text{O})\text{Cl}$) в присутствии кислоты Льюиса (чаще всего AlCl_3);
- ангидрид карбоновой кислоты ($(\text{RCO})_2\text{O}$) в присутствии кислоты Льюиса (чаще всего AlCl_3).

Нитрозирование (электрофил — NO^+):

- нитрозилхлорид (NOCl);
- азотистая кислота (*in situ* из NaNO_2 и HCl);
- алкилнитриты (RONO , $\text{R} = \text{Alk}$).

Азосочетание (электрофил — ArN_2^+):

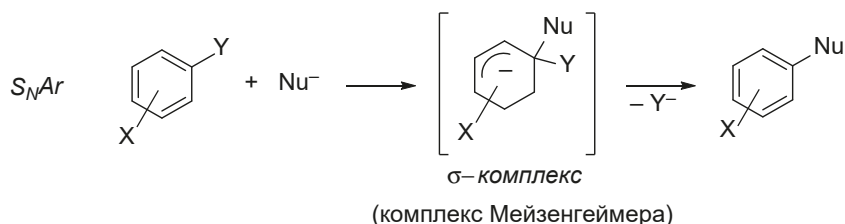
- соли арендиазония (ArN_2^+X^- , $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{HSO}_4$).

Формилирование:

- Гаттермана — Коха ($\text{CO} + \text{HCl} + \text{AlCl}_3 + \text{CuCl}$);
- Гаттермана ($\text{HCN} + \text{HCl} + \text{ZnCl}_2$);

- Гаттермана — Адамса ($\text{Zn}(\text{CN})_2 + \text{HCl}$);
- Вильсмейера — Хаака ($\text{HC}(\text{O})\text{NMe}_2$ (ДМФ) + POCl_3);
- Реймера — Тимана ($\text{CHCl}_3 + \text{NaOH}$, только для фенолов).

2.3. Особенности нуклеофильного замещения в аренах



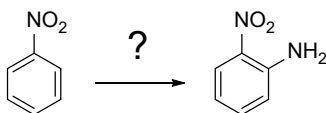
В отличие от электрофильного замещения, реакции нуклеофильного замещения в производных бензола менее разнообразны и, как правило, протекают труднее. Это связано с меньшей способностью π -системы бензольного кольца к делокализации избыточной электронной плотности, подаваемой нуклеофилом, чем к стабилизации положительного заряда в σ -комплексе при электрофильном замещении. Нуклеофильное замещение протекает значительно легче, если в субстрате присутствует достаточно сильный электроноакцепторный заместитель, особенно в *пара*- и/или *орто*-положениях к уходящей группе. В нуклеофильных реакциях замещению подлежит не атом водорода, а чаще всего атом галогена ($\text{F} > \text{Cl} \approx \text{Br} > \text{I}$), реже — алкоксигруппы и нитрогруппа. Основные реагенты — соединения, способные предоставлять пару электронов и, соответственно, выступать в роли сильных нуклеофилов: аммиак (NH_3), амид натрия (NaNH_2), амины (RNH_2 , R_2NH), гидроксиды, алкоголяты и тиоляты щелочных металлов (NaOH , RONa , RSNa), CH -кислые соединения вида XCH_2Y ($\text{X}, \text{Y} = \text{COOR}$, CN , NO_2 , SO_3R).

Контрольные вопросы

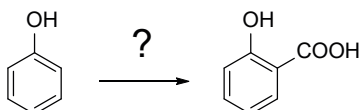
1. Какие заместители в бензольном кольце способствуют реакции электрофильного замещения, а какие — нуклеофильного?
2. Почему необходимо защищать аминогруппу анилина при проведении реакций электрофильного замещения в кислой среде?
3. Введение какого заместителя в ароматическое кольцо может быть обратимо?
4. Приведите три примера формилирования анизола.
5. Какую реакцию называют *инсо*-замещением? Приведите примеры.

Задания для самостоятельной работы

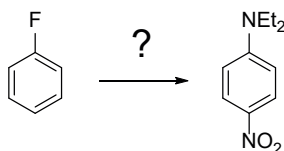
1. Предложите путь синтеза 2-нитроанилина из нитробензола:



2. Предложите два способа синтеза салициловой кислоты из фенола:



3. Предложите способ синтеза *N,N*-диэтил-4-нитроанилина из фторбензола:

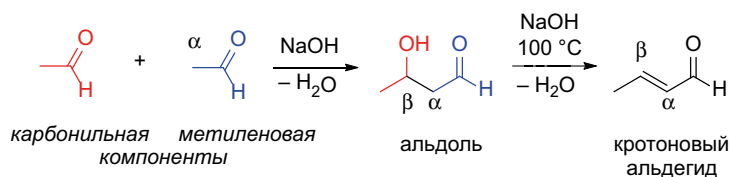


Глава 3

Конструктивные реакции. Формирование новых углерод- углеродных связей в реакциях конденсации

Понятие реакции конденсации объединяет чрезвычайно большую группу превращений с различными механизмами, реагентами, условиями. В некоторых случаях, действительно, происходит отщепление молекулы воды, что, вероятно, исторически послужило поводом дать химическому процессу название физического явления перехода вещества из газообразного состояния в жидкое. Однако объединяющим признаком реакций конденсации служит образование новых С–С-связей, построение более сложной молекулы, чем исходные. Поэтому термин «конструктивные реакции» лучше отражает суть данных превращений.

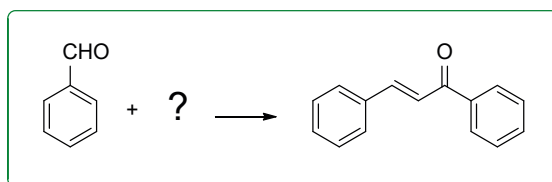
3.1. Альдольно-кратоновая конденсация



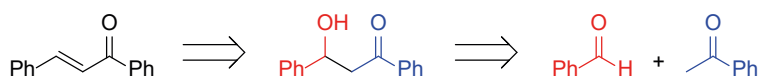
Классический пример — альдольно-кратоновая конденсация — реакция между двумя молекулами альдегида (кетона) при основном (реже — кислот) катализе, приводящая к образованию β-гидроксиальдегида (кетона) или продукта его дегидратации — α,β-непредельного альдегида (кетона). Названия реакции получили в честь тривиальных названий продуктов конденсации ацетальдегида: β-гидроксипутаналь — альдоль, бут-2,3-еналь — кратоновый альдегид. Суть процесса заключается в нуклеофильном присоединении α-атома углерода одной молекулы к атому углерода карбонильной группы другой молекулы. Первая традиционно называется метиленовой компонентой

конденсации (показана синим цветом на схеме), вторая — карбонильной (показана красным цветом). Несмотря на разнообразие субстратов и продуктов различных реакций конденсации, во всех них можно выделить подобные взаимодействующие элементы. Очевидно, что при сопоставимой активности двух сходных, но чем-то немного различных исходных соединений возникает проблема селективности, потому что каждое может выступать в роли и карбонильной, и метиленовой компоненты, и в итоге может получиться 4 различных продукта: два продукта самоконденсации, два продукта перекрёстной конденсации. Поэтому оптимальна ситуация, когда партнёры по конденсации не похожи и их роль в реакции предсказуема.

Задача 3.1. Как получить бензилиденацетофенон из бензальдегида?

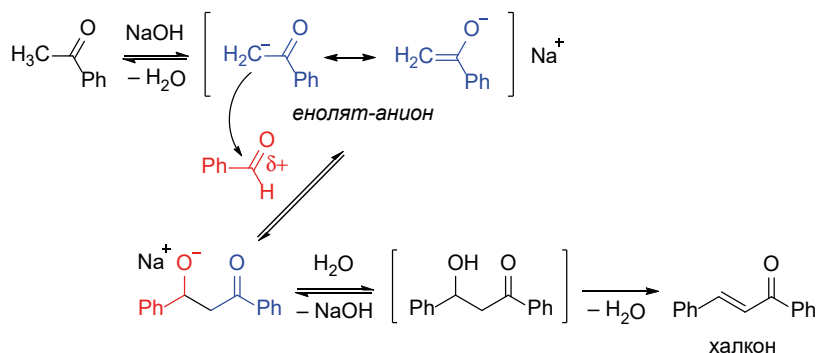


В конечной структуре есть фрагмент α,β -ненасыщенного карбонильного соединения, то есть связь $C=C$ по соседству с группой $C=O$. Такого рода двойные связи легко образуются в реакциях отщепления HX (воды ($X = OH$), галогеноводородов ($X = Hal$)), то есть в ретросинтетическом направлении можно предположить, что конечный продукт образовался при дегидратации β -гидроксикетона. А эта структура вполне соответствует результату нуклеофильного присоединения ацетофенона по карбонильной группе бензальдегида:



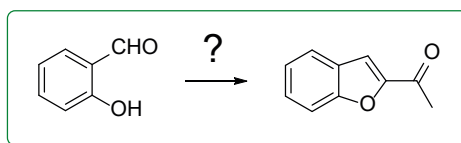
Нуклеофильные свойства α -атома углерода ацетофенона обусловлены подвижностью атомов водорода и их способностью отщепляться под действием оснований; образующийся при этом енолят-анион стабилизирован отрицательным мезомерным эффектом карбонильной группы. Как частица с избытком электронной плотности — нуклеофил, енолят-анион присоединяется к электронодефицитному атому углерода карбонильной группы бензальдегида, который является более сильным электрофилом, чем аналогичный атом ацетофенона, имеющий дополнительный метильный заместитель с положительным индуктивным эффектом, понижающим дефицит электронной плотности. Ввиду высокой активности бензальдегида самоконденсация ацетофенона в данных условиях не происходит, а реализуется именно перекрёстный

вариант. Подобная самоконденсация бензальдегида невозможна, поскольку при карбонильной группе нет α -атомов водорода — это не енолизирующийся альдегид. В результате образуется только один β -гидроксикетон, который претерпевает быструю дегидратацию, движимую формированием стабильной сопряженной системы бензилиденацетофенона, или (как иначе называют это и аналогичные ему соединения) халкона. Данный путь синтеза халкона является классическим примером конденсации Кляйзена — Шмидта, частного случая альдольно-кетоновой конденсации:



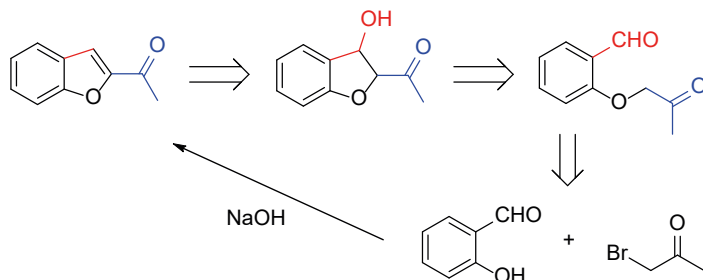
В целом наличие двойной связи между ароматическим заместителем и электроноакцепторной группой является подсказкой к возможности получения такой структуры путём конденсации ароматического альдегида с СН-кислым соединением, то есть соединением, имеющим метиленовую группу в соседнем положении к электроноакцепторной группе: кетоном, нитрилом, сложным эфиром, нитроалканом и т. п. Подвижность протонов в α -положении к акцепторной группе даёт возможность лёгкой генерации С-нуклеофильной частицы, стабилизированной сопряжением по аналогии с енолят-анионом.

Задача 3.2. Как можно получить 2-ацетилбензо[*b*]фуран из салицилового альдегида?



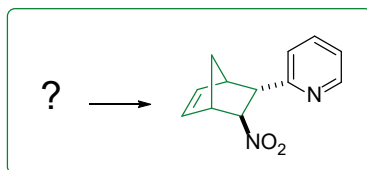
При сравнении исходной и конечной структур виден фрагмент α,β -непредельного кетона, который, вероятно, можно построить описанным выше путём кетоновой конденсации, и, если «разрезать» молекулу по двойной связи соответствующим образом, получается алкилированный по фенольному кислороду салициловый альдегид. Учитывая лёгкость О-алкилирования фенола (см.

задачу 2.6), становится понятно, что в качестве второго исходного соединения нужно взять α -бромацетон (осторожно, лакриматор!).

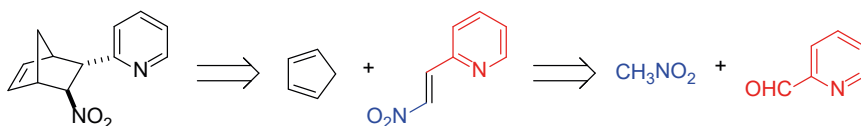


Интересно, что две предлагаемые стадии требуют сходных условий (присутствие основания), а поэтому могут быть реализованы последовательно без выделения промежуточного продукта, или, по-другому, «в одном горшке» (зачастую такие реакции называют английским выражением «one-pot» даже в русскоязычной литературе).

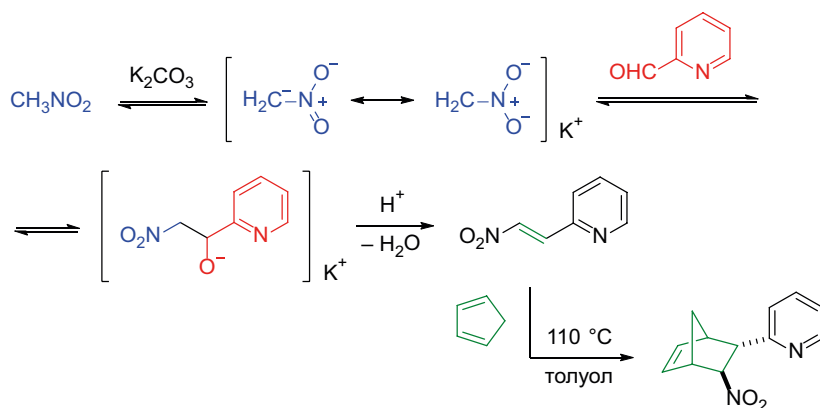
Задача 3.3. Предложите путь синтеза замещённого норборнена:



Первая подсказка кроется в углеводородном скелете молекулы — бицикло[2.2.1]гепт-2-ен (норборнен, выделенный зелёным цветом на схеме) может быть получен по хорошо известной реакции Дильса — Альдера из цикlopentadiена и этилена (реакция Дильса — Альдера — это реакция [4+2]-циклоприсоединения сопряжённых диенов и диенофилов (алкенов, алкинов) с образованием шестичленного цикла; как согласованный процесс, обычно протекает при нагревании (более подробно см. в разд. 4.2.6)). Такое ретросинтетическое «разложение» молекулы даёт 2-(2-нитровинил)пиридин, в котором видна двойная углерод-углеродная связь, сопряжённая с электроноакцепторной нитрогруппой и ароматическим пиридиновым кольцом, значит, её можно построить по реакции конденсации между нитрометаном и пиридин-2-карбальдегидом:



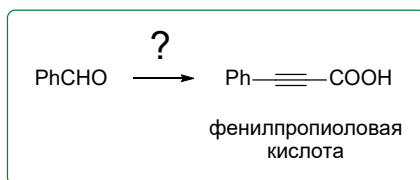
Действительно, альдольного типа конденсация альдегидов и нитрометана в присутствии основания известна как реакция Анри (нитроальдольная реакция), которая при использовании ароматических альдегидов сопровождается дегидратацией, так как при этом образуется сопряжённая система, охватывающая всю молекулу. Финальная реакция циклоприсоединения цикlopentadiена и 2-(2-нитровинил)пиридина протекает при кипячении в толуоле [Bourguignon et al., 1985]:



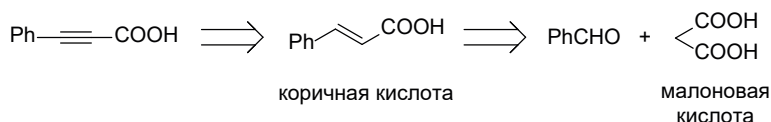
3.2. Реакция Кневенагеля

Если в структуре желаемого соединения фрагмент арил — двойная связь — акцептор имеет на конце карбоксильную группу, то отличным партнёром для ароматического альдегида в конденсации будет малоновая (пропандиовая) кислота, поскольку две электроноакцепторные группы COOH обуславливают особенно большую кислотность центральной метиленовой группы. Эта конденсация известна как реакция Кневенагеля, она примечательна тем, что одновременно с дегидратацией происходит декарбоксилирование и в продукте остаётся только одна карбоксильная группа. Таким образом можно легко получить арилиденуксусные кислоты, или тривиально называемые коричные.

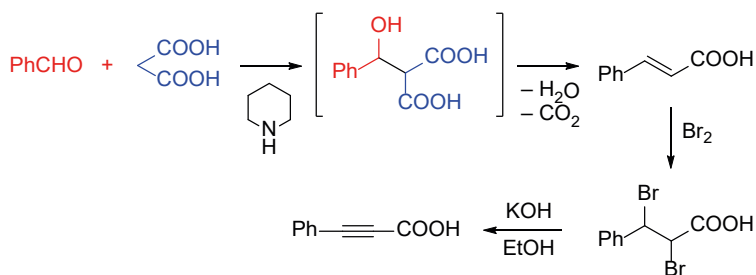
Задача 3.4. Как получить фенилпропиоловую кислоту из бензальдегида, используя реакцию Кневенагеля?



Коричная и фенилпропиоловая кислоты имеют разную степень ненасыщенности центральной углерод-углеродной связи, но при этом одинаковый углеродный скелет молекулы, который можно построить по реакции Кневенагеля из бензальдегида и малоновой кислоты:

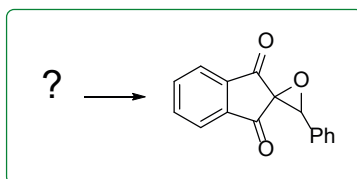


Конденсация Кневенагеля проходит в присутствии каталитических количеств слабых оснований или их солей, например, для получения коричных кислот часто используют пиперидин в качестве основания. Трансформацию кратной связи $\text{C}=\text{C} \rightarrow \text{C}\equiv\text{C}$ можно реализовать в две стадии: сначала электрофильное бромирование двойной связи с образованием 2,3-дибромкоричной кислоты, а затем — двойное дегидробромирование под действием гидроксида калия в этаноле:

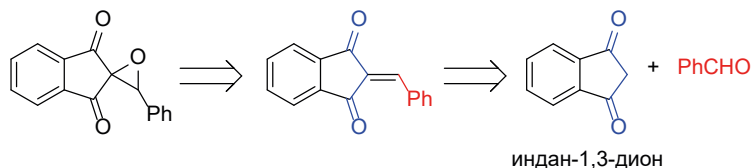


В широком смысле под реакцией Кневенагеля подразумевают конденсации альдегидов и кетонов с метиленовыми компонентами особенно большой кислотности. К таким соединениям относятся вещества, в которых метиленовая группа активирована двумя необязательно одинаковыми электроноакцепторными группами, вида XCH_2Y ($\text{X}, \text{Y} = \text{COOH}, \text{COOR}, \text{COR}, \text{CN}, \text{NO}_2$ и т. п.). Эти реакции почти всегда сопровождаются дегидратацией, обусловленной возможностью сопряжения образующейся двойной связи с π -системами акцепторных заместителей.

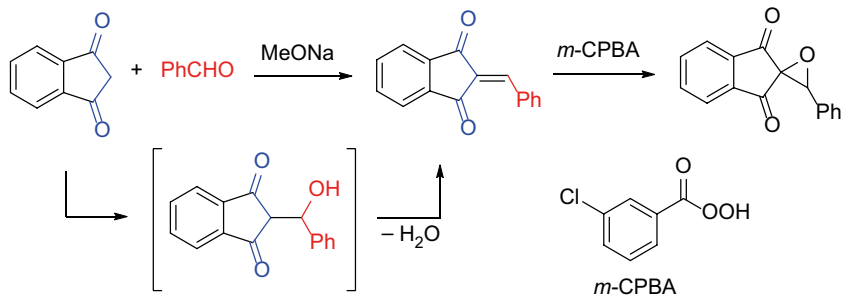
Задача 3.5. Предложите способ синтеза спироциклического оксирана (спироциклический фрагмент включает в себя два цикла с одним общим атомом):



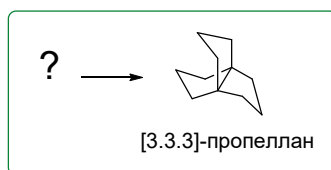
В ретросинтетическом направлении наиболее легко «отрезается» атом кислорода трёхчленного цикла: оксираны можно получить по реакции эпексидирования алкенов. В свою очередь, в этом алкене двойная связь находится между бензольным кольцом и двумя кетогруппами, то есть её легко построить по реакции Кневенагеля между бензальдегидом и индан-1,3-дионом:



Реализовать первую стадию можно с помощью метилата натрия, и уже при комнатной температуре будет происходить дегидратация промежуточного β -гидроксидикетона. Окисление двойной связи до оксирана можно осуществить, например, с помощью *мета*-хлорпербензойной кислоты (*m*-CPBA):



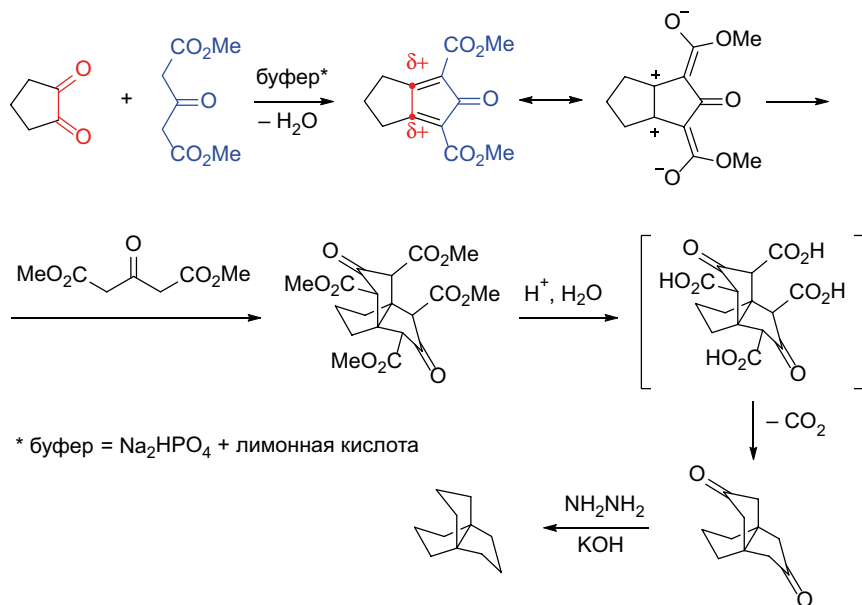
Задача 3.6. Каким образом можно синтезировать [3.3.3]-пропеллан?



Эlegantное использование нашла реакция Кневенагеля в синтезе этого соединения. На первый взгляд, совсем непонятно, как подступиться к такой структуре, где нет ни одной функциональной группы и полностью симметричный скелет, но тем более желанной целью она была для особенно азартных химиков-синтетиков. И это как раз тот случай, когда введение «лишних» групп оказалось совсем не лишним.

Исходными соединениями в этом синтезе являются цикlopентан-1,2-дион и диметилловый эфир ацетондикарбоновой (3-оксоглутаровой) кислоты. Оба соединения очень активны: первое — как электрофил, второе — как нукле-

офил — и легко взаимодействуют по реакции Кневенагеля с образованием бициклического диена. В нём электронная плотность на двойных связях смещена в сторону электроноакцепторных сложноэфирных групп, поэтому на β -атомах углерода (узловые атомы бицикла) возникает частично положительный заряд, вследствие чего возможно присоединение второй молекулы диметилового эфира ацетондикарбоновой кислоты в тех же условиях (так называемое присоединение по Михаэлю — присоединение нуклеофилов к β -атому углерода связи $C=C$, сопряжённой с электроноакцепторной группой). И на этой стадии уже формируется каркас целевой молекулы. Теперь нужно просто удалить вспомогательные группы: кислый гидролиз сложноэфирных заместителей приводит к тетракарбоновой кислоте, которая легко декарбоксилируется, а кетогруппы можно восстановить до метиленовых с помощью гидразина по способу Кижнера — Вольфа. В целом этот синтез являет собой прекрасный пример продуманной, эффективной стратегии, за три стадии приводящей от простых исходных соединений к весьма нетривиальному продукту [Weber, Cook, 1978]:



Интересный факт. Пропелланы привлекательны прежде всего с теоретической стороны как весьма напряжённые соединения, структурные параметры которых заметно отличаются от стандартных значений для алканов. Своё название они получили в честь пропеллера, внешнее сходство с которым очевидно. Цифры в квадратных скобках обозначают число атомов углерода в каждой «лопасти». Стерическое напряжение пропелланов обуславливает их низкую стабильность, поэтому синтез таких соединений бросает вызов мастерству химика-синтетика, требует хороших экспериментальных навыков и терпения. Примеча-

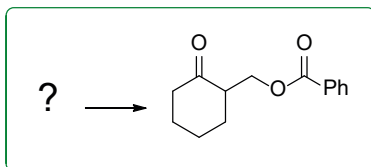
тельно, что самый маленький [1.1.1]-пропеллан оказался устойчивее больших по размеру гомологов: [2.1.1]- и [2.2.1]-пропелланов. Если первый был выделен при температуре ниже -30°C [Wiberg, Walker, 1982], то два других были лишь зафиксированы в матрице при 30 K, а при температуре $>50\text{ K}$ они полимеризуются [Wiberg et al., 1983; Walker et al., 1982]:



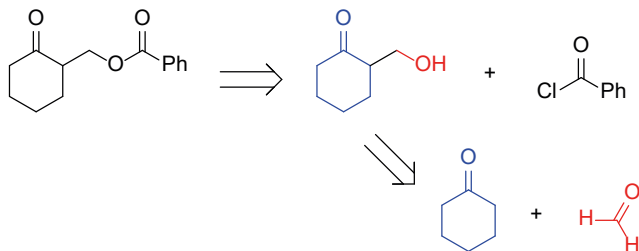
3.3. Реакции гидроксими- и аминометилирования

Реакции конденсации не всегда сопровождаются дегидратацией, как уже было сказано в начале данной главы. Например, гидроксиметиленовая группа может быть введена в α -положение к кетогруппе субстрата по реакции альдольной конденсации с формальдегидом. Формальдегид представляет собой не енолизирующийся альдегид, следовательно, выступающий только в роли карбонильной компоненты, причём очень активной.

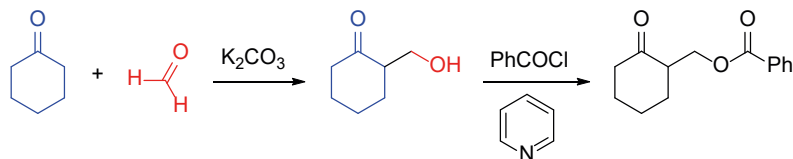
Задача 3.7. Как синтезировать (2-оксоциклогексил)метилбензоат из доступных исходных соединений?



Во-первых, сразу виден фрагмент сложного эфира, который легко получить путём ацилирования соответствующего спирта бензоилхлоридом. В структуре (2-оксоциклогексил)метанола виден фрагмент β -гидроксикетона, и поэтому он представляет собой не что иное, как продукт альдольной конденсации циклогексанона с формальдегидом:

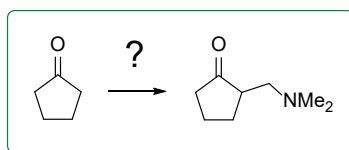


Самоконденсация циклогексанона в данных условиях тоже возможна, но в присутствии более активного электрофила — формальдегида — почти полностью подавляется. А целевая реакция протекает настолько легко, что возможна даже в присутствии карбоната калия. Последующая реакция ацилирования спирта хлорангидридом, как правило, требует присутствия основания для связывания выделяющегося хлороводорода, например пиридина:

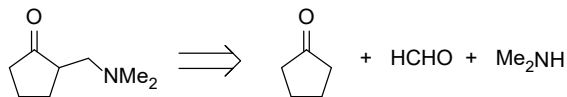


Сходным образом можно ввести в молекулу аминометиленовую группу по реакции Манниха. Рассмотрим на примере следующей задачи.

Задача 3.8. Предложите способ синтеза 2-((диметиламино)метил)-циклопентанона из циклопентанона:

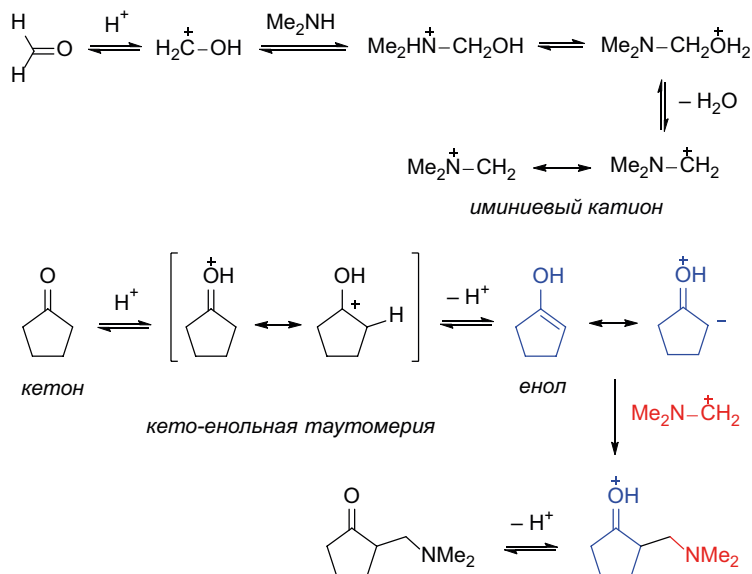


На первый взгляд кажется, что нужно провести альдольную конденсацию циклопентанона с формальдегидом, как и в предыдущем примере, а затем — заменить группу OH на NMe₂. Однако осуществить такое «замещение» за одну стадию не удастся. С другой стороны, можно использовать условия реакции Манниха (вторичный амин, формальдегид, енолизирующийся кетон, кислый катализ) для получения целевого продукта за один синтетический шаг:



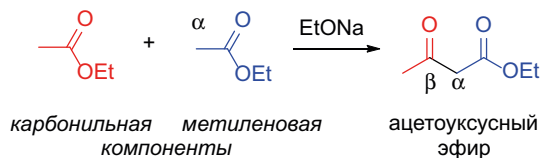
Формальдегид и диметиламин взаимодействуют между собой с образованием иминиевого катиона — частицы, обладающей явными электрофильными свойствами. В то же время при катализе кислотой происходит енолизация исходного кетона и установление равновесия между двумя таутомерами: кетоном и енолом (таутомерия — равновесие между двумя структурными изомерами соединения, которое устанавливается за счёт миграции определённой группы, в данном случае — протона (прототропная таутомерия)). Электро-

фильный иминиевый катион присоединяется к двойной связи енола, точнее к нуклеофильному α -атому углерода, и последующее депротонирование даёт целевой продукт:

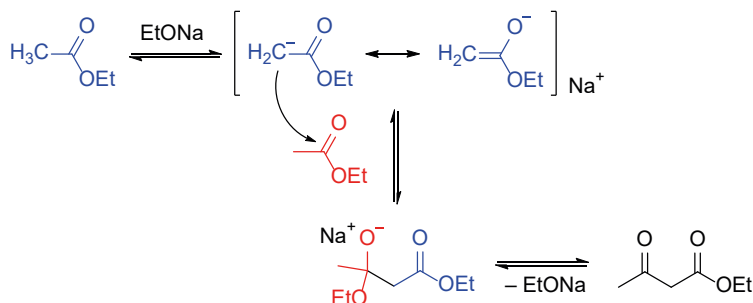


3.4. Сложноэфирная конденсация

Ещё один вариант конденсации, часто используемый в органическом синтезе, — сложноэфирная конденсация, или конденсация Кляйзена. В классическом виде она представляет собой взаимодействие двух молекул сложного эфира в присутствии основания с образованием эфира β -кетокислоты, например, так можно получить ацетоуксусный эфир из этилацетата:



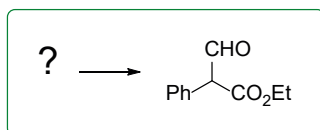
Как и в альдольно-кетоновой конденсации, и в этом процессе есть карбонильная и метиленовая компоненты, и очевидно, что общие закономерности активности субстратов и селективности их взаимодействия такие же, как в описанных выше примерах:



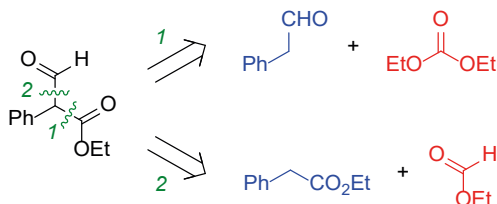
Механизм реакции вначале очень похож на альдольную конденсацию: основание отрывает протон от α -атома углерода одной молекулы этилацетата, в результате чего образуется нуклеофильный енолят-анион, атакующий электрофильный атом углерода карбонильной группы другой молекулы. Далее, уже в отличие от альдольной конденсации, от тетраэдрического атома углерода интермедиата отщепляется этилат-анион, что позволяет восстановить двойную связь $C=O$.

Конденсация Кляйзена может быть проведена между двумя различными сложными эфирами, и при этом возможно образование четырёх продуктов: два продукта самоконденсации, два продукта перекрёстной конденсации. Избежать такой проблемы можно, если один сложный эфир не способен к енолизации, то есть в его молекуле нет α -атомов водорода.

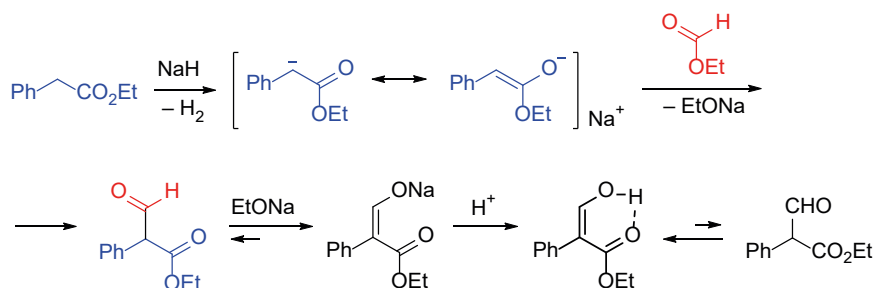
Задача 3.9. Требуется синтезировать этиловый эфир 3-оксо-2-фенилпропановой кислоты:



β -Оксоэфир можно «разрезать» двумя способами, если посмотреть на молекулу, как на продукт конденсации, и помнить, что карбонильная группа может сохраниться в продукте, если изначально входила в состав сложноэфирной группы. В первом варианте исходными соединениями могут быть бензилуксусный альдегид и диэтилкарбонат, во втором — этиловый эфир бензилуксусной кислоты и этилформиат:

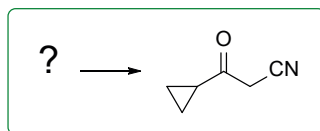


Что предпочесть? Фенилацетальдегид может выступать в роли активной карбонильной компоненты и также в роли метиленовой, потому что имеет подвижные α -атомы водорода. Диэтилкарбонат может быть только электрофилом, но менее активным, чем фенилацетальдегид, вследствие двойного положительного мезомерного эффекта этоксигрупп на карбонильный атом углерода. Поэтому для данной пары перекрёстная конденсация возможна, но будет подавляться самоконденсацией (и полимеризацией) фенилацетальдегида. Во втором случае есть два сложных эфира, различных по свойствам, — не енолизирующийся этилформиат с активным электрофильным центром и фенилацетат, способный к енолизации, но в то же время менее активный как электрофил за счёт положительного индуктивного эффекта бензильной группы на карбонильный атом углерода. Таким образом, вторая пара явно предпочтительнее, и реакция между ними протекает легко под действием гидрида натрия. Стоит заметить, что после подкисления реакционной смеси конечное соединение выделяется не в том виде, как указано в задаче, а именно в виде изомера — енола, стабилизированного внутримолекулярной водородной связью между гидроксильным протоном и соседней карбонильной группой и кросс-сопряжением между бензольным кольцом, связью $C=C$ и сложноэфирной группой:

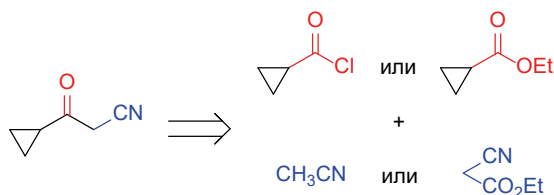


Конструктивные реакции, похожие на сложноэфирную конденсацию, возможны для различных производных карбоновых кислот, ведь необходимым условием является лишь наличие электрофильного центра в одной молекуле и нуклеофильного — в другой.

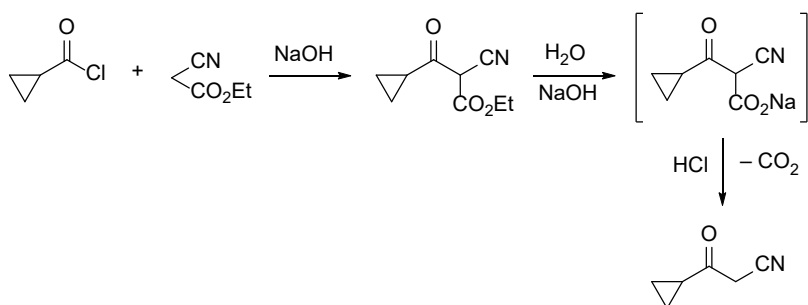
Задача 3.10. Предложите способ синтеза 3-оксо-3-(циклопропил)пропанитрила:



Здесь можно предложить несколько стратегий синтеза, общим является присутствие электроноакцепторной цианогруппы в метиленовой компоненте, а кетогруппы — в карбонильной компоненте конденсации:

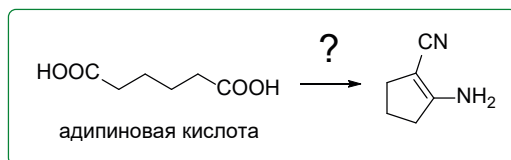


Хлорангидрид циклопропанкарбоновой кислоты более активен как электрофил, чем соответствующий сложный эфир, из-за большего отрицательного индуктивного эффекта атома хлора, повышающего частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода (по знаку индуктивный и мезомерный эффекты хлора и кислорода совпадают, но по модулю отличаются: для атома Cl — $|-I| > |+M|$, для атома O — $|-I| < |+M|$). Цианоуксусный эфир (этиловый эфир цианоуксусной кислоты) обладает большей СН-кислотностью, чем ацетонитрил, вследствие наличия двух акцепторных групп, поэтому отдавать протон и вступать в реакцию как нуклеофил будет значительно легче. В итоге оптимальный вариант — ацилирование цианоуксусного эфира хлорангидридом циклопропанкарбоновой кислоты в присутствии основания, например гидроксида натрия. «Лишнюю» сложноэфирную группу в продукте первой стадии можно удалить, предварительно проведя щелочной гидролиз, но не в очень жёстких условиях, чтобы не допустить одновременный гидролиз цианогруппы. Декарбоксилирование полученной α,α -диакцепторно-замещённой кислоты будет происходить самопроизвольно при подкислении реакционной смеси:

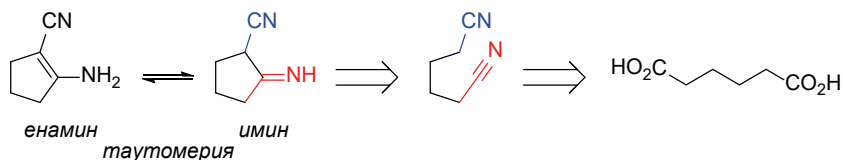


Как и в только что рассмотренном примере, цианогруппа остаётся незатронутой и выступает лишь в роли акцепторного заместителя в случаях, когда в молекулах есть менее прочные и потому более активные полярные связи. Однако в отсутствие «конкурентов» возможно присоединение нуклеофила и по электронодефицитному атому углерода тройной связи нитрила.

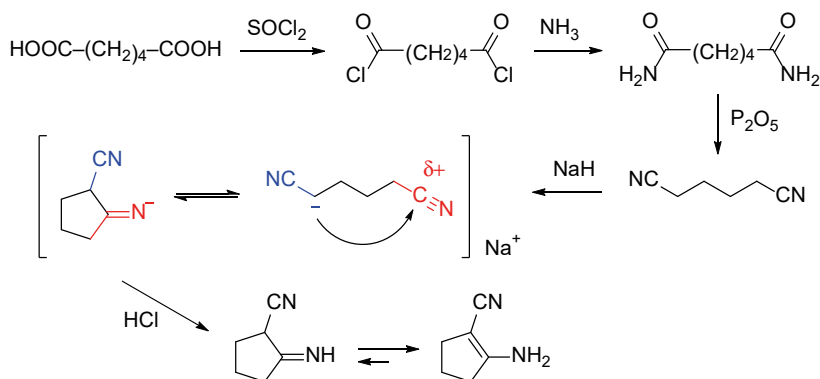
Задача 3.11. Как получить 2-аминоциклопент-1-енкарбонитрил из адипиновой (гександиовой) кислоты?



Ретросинтетический анализ в данном случае упрощается, если увидеть, что конечная структура имеет фрагмент енамина $C=C-NH_2$, для которого возможен таутомерный переход в имин $CH-C=NH$ по аналогии с равновесием енол — кетон:



β -Иминонитрил — это аналог β -оксокарбоксилата, следовательно, может быть получен из соответствующего динитрила по реакции аналогичной сложноэфирной конденсации (внутримолекулярный вариант сложноэфирной конденсации, когда обе сложноэфирные группы находятся на концах одной молекулы, известен как конденсация Дикмана):



Динитрил адипиновой кислоты можно синтезировать из диамида путём дегидратации с помощью пентаоксида фосфора, амид — из хлорангидрида с аммиаком, хлорангидрид — из исходной кислоты с помощью тионилхлорида. Данная стратегия синтеза выглядит легко реализуемой, но, приступая к практической работе, всегда необходимо оценить коммерческую доступность исходного соединения и его производных, планируемых к получению,

а также расход реагентов на всех этапах и рабочее время химика-синтетика. А время — это ресурс, который сложно переоценить!

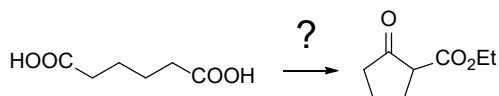
Интересный факт. Одно из самых сложных по структуре веществ природного происхождения — митотоксин. Это токсин небелковой природы, имеющий летальную дозу для мышей в 130 нг/кг массы тела ($1 \text{ нг} = 10^{-9} \text{ г}$) и поэтому являющийся одним из самых токсичных веществ, обнаруженных в живой природе. В его молекуле 32 цикла, 98 стереоцентров, брутто-формула $\text{C}_{164}\text{H}_{256}\text{O}_{68}\text{S}_2\text{Na}_2$, молекулярная масса 3422 г/моль. Синтез этого соединения представляет задачу исключительной сложности и до сих пор не был реализован до конца, хотя работа в этом направлении была начата в 1996 г. и продолжается в настоящее время (уже 26 лет!) в группе профессора К. Николау.

Контрольные вопросы

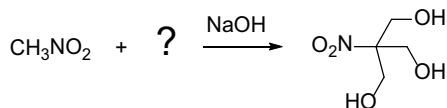
1. Что общего и какие отличия между альдольно-кетоновой и сложноэфирной конденсациями?
2. Какие соединения могут выступать только в роли карбонильной компоненты конденсации? Приведите примеры.
3. Дайте определение таутомерии и предложите примеры соединений, для которых она возможна.
4. Какие соединения называют СН-кислыми?
5. Какие заместители способствуют лёгкой или даже самопроизвольной дегидратации в процессе конденсации?

Задания для самостоятельной работы

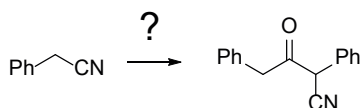
1. Предложите путь синтеза этилового эфира 2-оксоциклопентанкарбоновой кислоты из адипиновой кислоты:



2. Каким образом можно получить указанный триол из нитрометана?



3. Предложите способ синтеза 3-оксо-2,4-дифенилбутаннитрила из бензилцианида:



Глава 4

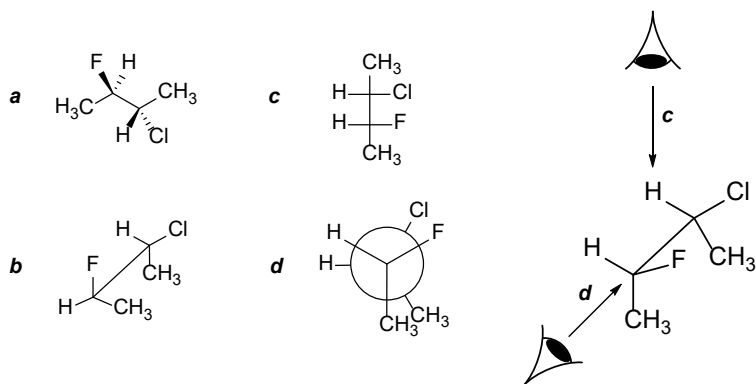
Стереоселективный синтез

В ходе разработки лекарственных препаратов и синтеза природных соединений перед химиками часто встает задача стереоселективного синтеза, то есть получения определённых стереоизомеров молекул. Сtereoизомеры — это изомеры, имеющие идентичную последовательность связывания атомов, но различающиеся расположением атомов в пространстве. Стереохимия очень важна в химии и особенно в биохимии, так как практически все молекулы, находящиеся в живых организмах, в том числе в организме человека, имеют строго определённое пространственное строение. Перед тем как перейти непосредственно к стереоселективным реакциям, рассмотрим для начала основные понятия стереохимии.

4.1. Основы стереохимии

Какие же способы изображения стереоизомеров существуют? Как на листе бумаги изобразить трёхмерное тетраэдрическое окружение атома углерода?

При пространственном изображении молекулы с помощью клиновидных проекций (*a*) закрашенный клин обозначает, что заместитель направлен к наблюдателю, а штрихованный клин — от наблюдателя. Обычные одинарные связи лежат в плоскости листа:



Для изображения молекул, состоящих из двух и более атомов углерода, может быть использован способ, называемый «лесопильные козлы» (*b*). При этом атомы изображаются в перспективе, а связи — обычными линиями.

Существуют и другие способы изображения стереоизомеров, например проекции Фишера (*c*), используемые главным образом для изображения углеводов, и проекции Ньюмена (*d*), используемые в конформационном анализе для изображения конформеров. Как следует из названия, это отображения трёхмерной молекулы на некоторую плоскость. Чтобы «увидеть» проекции Фишера и Ньюмена, необходимо посмотреть на молекулу: в первом случае сверху на центральную связь между заместителей, а во втором случае — сбоку на атом углерода вдоль оси связи. Как проекций Фишера, так и Ньюмена для одной молекулы может быть несколько.

Хиральность (др.-греч. χεῖρ — рука) — это геометрическое свойство жёсткого объекта не накладываться на своё зеркальное отображение; если объект накладывается на своё зеркальное отображение, объект называется ахиральным. Хорошо знакомым вам примером хиральных объектов являются кисти правой и левой руки человека. Хиральность молекул в большинстве случаев возникает вследствие наличия атома углерода, имеющего четыре различных заместителя (так называемого асимметрического атома углерода), в более широком смысле — асимметрического центра.

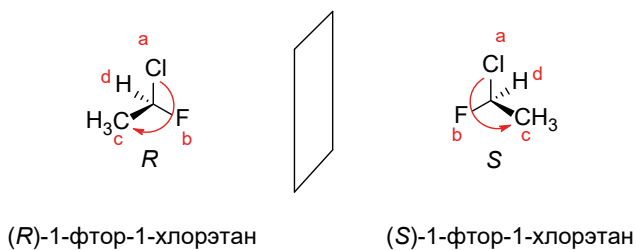
Энанτιомеры (др.-греч. ἐναντίος — противоположный + μέρος — мера, часть) — это пара молекулярных объектов, которые являются зеркальным отображением друг друга и не могут быть совмещены в пространстве.

Оптическая активность — это свойство образца вещества вращать плоскость поляризации проходящего через образец плоскополяризованного света. Такие вещества называют оптически активными. Энанτιомеры имеют идентичные физико-химические свойства, за исключением знака угла оптического вращения. Энантиомер, вызывающий вращение луча по часовой стрелке (если смотреть в направлении встречного светового луча), называется правовращающим и обозначается префиксом (+); а энантиомер, вызывающий вращение луча против часовой стрелки, — левовращающим и обозначается префиксом (–).

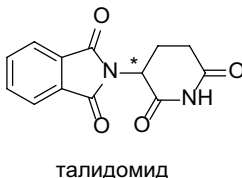
Рацемическая смесь (рацемат) — это эквимолярная смесь пары энантиомеров. Такая смесь не проявляет оптической активности и обозначается префиксом (\pm) или *rac*. Название рацемат происходит от лат. *racemus* — виноград, так как первым объектом, для которого было установлено существование рацемата, являлась виноградная кислота.

Для обозначения абсолютной конфигурации асимметрического атома (и в некоторых случаях энантиомеров в целом) используется *R,S*-номенклатура. Чтобы определить конфигурацию, необходимо в первую очередь определить старшинство заместителей при асимметрическом центре. Вначале рассматри-

ваются атомы, непосредственно связанные с асимметрическим центром (так называемая первая сфера). В соответствии с правилами Кана — Ингольда — Прелога атом с большим атомным номером старше атома с меньшим атомным номером (то есть атом азота старше атома углерода и младше атома кислорода), а более тяжелый изотоп старше более легкого. Если в первой сфере имеются одинаковые атомы, то далее рассматривают, с какими атомами связаны они, то есть вторую сферу, и т. д. Далее молекулу располагают так, чтобы самый младший заместитель (d) был направлен от наблюдателя. От самого старшего заместителя (a) проводится воображаемая кривая линия ко второму по старшинству (b) и затем к третьему по старшинству заместителю (c). Если движение при изображении кривой происходит по часовой стрелке, то такая конфигурация асимметрического центра обозначается символом *R*, а если против часовой стрелки — *S*. Если в молекуле один асимметрический центр, то такое же обозначение может быть использовано и для энантиомера целиком:



Интересный факт. Энантиомеры могут обладать различной биологической активностью. Наиболее известна в этом отношении трагическая история талидомида. Талидомид — это седативное снотворное лекарственное средство, активно принимавшееся в 1956–1962 годах беременными и кормящими женщинами. Молекула талидомида состоит из связанных фрагментов фталимида и глутаримида и содержит один асимметрический атом углерода, что обуславливает возможность существования двух энантиомеров. Выяснилось, что один из энантиомеров оказывает терапевтический эффект, а другой — является причиной тератогенности (способности вызывать уродства плода). Поскольку в организме энантиомеры талидомида способны переходить друг в друга, то препарат, состоящий из одного очищенного энантиомера, не решает проблему тератогенного действия. История талидомида заставила фармацевтические компании тщательно исследовать действие обоих энантиомеров лекарственных препаратов и ужесточить требования к их оптической чистоте:

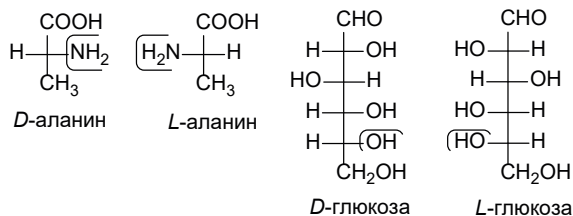


Для обозначения стереохимии природных соединений, таких как α-аминокислоты, α-гидроксикислоты и углеводы, часто используется *D,L*-номенклатура. Обозначение стереоизомера основано на определённом расположении реперной группы в проекции Фишера. При построении проекции Фишера рекомендуется располагать сверху наиболее окисленный атом углерода, если такой имеется (то есть группу COOH в amino- и гидроксикислотах и группу CH=O в углеводах).

В α-аминокислотах и α-гидроксикислотах реперной группой являются соответственно аминогруппа и гидроксильная группа при асимметрическом атоме углерода C2. В углеводах реперной группой является гидроксильная группа при самом нижнем асимметрическом атоме углерода в проекции Фишера. *L*-конфигурацию (от лат. *laevus* — левый) имеет стереоизомер, у которого в проекции Фишера реперная группа находится слева от вертикальной линии. Если реперная группа расположена в проекции Фишера справа, стереоизомер имеет *D*-конфигурацию (от лат. *dexter* — правый).

Если в молекуле имеется один асимметрический атом, то как *D,L*-номенклатура, так и *R,S*-номенклатура однозначно говорят об абсолютной конфигурации хирального центра. Если хиральных центров в молекуле несколько, то для идентификации конфигурации всех центров необходима дополнительная информация. Например, если мы говорим о глюкозе, то уже само название подразумевает относительное расположение гидроксильных групп в молекуле, а стереодескриптор *D* или *L* показывает лишь, какой это энантиомер.

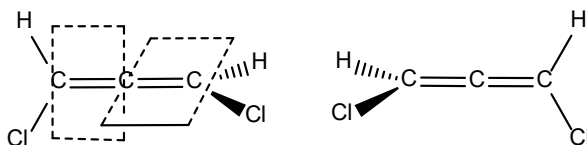
Отметим, что как в случае *R,S*-, так и *D,L*-номенклатуры корреляция между буквенным обозначением энантиомера и знаком его оптического вращения отсутствует:



Интересный факт. В живых организмах встречаются преимущественно альфа-аминокислоты *L*-ряда (конфигурация реперного атома углерода *S*) и углеводы *D*-ряда (конфигурация реперного атома углерода *R*). До сих пор учёным не удалось выяснить причины такого природного феномена.

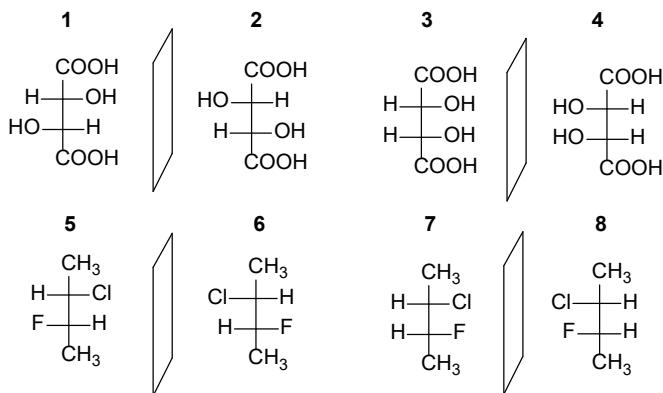
А может ли соединение быть хиральным, если оно не содержит асимметрического атома углерода? Да, такие соединения встречаются. Хорошо известными представителями таких молекул являются аллены, или пропадиены.

Вследствие особенностей строения в молекуле аллена заместители на одном конце системы находятся в одной плоскости, а заместители на другом конце — в перпендикулярной плоскости по отношению к первой. Но, чтобы аллен был хиральным, заместители на каждом конце алленовой системы должны быть различными. Аллены — это представители молекул с так называемой осевой хиральностью:



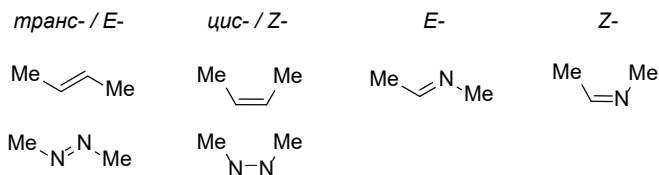
Диастереомеры (от греч. *diá* — через, *stereós* — пространственный) — это стереоизомеры, не относящиеся к зеркальным отображениям, то есть не являющиеся энантиомерами. Диастереомеры характеризуются разными физическими свойствами и некоторыми различиями в химическом поведении как по отношению к ахиральным, так и к хиральным реагентам. Если в молекуле имеется *n* асимметрических центров, то максимально возможное число стереоизомеров можно посчитать по формуле 2^n . Если в молекуле имеется такой элемент симметрии, как плоскость отражения, то число стереоизомеров будет меньше.

Рассмотрим, что же такое диастереомеры на примере 2,3-дигидроксипандиовой (винной) кислоты и 2-фтор-3-хлорбутана. Для удобства изобразим стереоизомеры в виде проекций Фишера. Также отметим, что проекции Фишера можно поворачивать на 180° в плоскости листа, стереохимия молекулы при этом сохраняется. Как видно, соединения **1** и **2** являются зеркальными отражениями, они не совмещаются в пространстве (рацемическая смесь этих кислот называется виноградной кислотой). Чтобы разобраться, чем же являются соединения **3** и **4**, повернем одно из них, например **4**, в плоскости листа на 180° . Получаем соединение **3**, и, следовательно, **3** и **4** — это один и тот же стереоизомер, называемый *мезо*-винной кислотой. В этом стереоизомере имеется элемент симметрии — плоскость отражения, в которой одна половина молекулы отражается как в зеркале и даёт вторую половину. *Мезо*-соединение — это стереоизомер, имеющий несколько хиральных центров, но при этом в целом ахиральный и не обладающий оптической активностью. Таким образом, общее число стереоизомеров винной кислоты — три, а не четыре, что является следствием симметричности молекулы. Соединения **1** и **2** — энантиомеры, а пары **1, 3** и **2, 3** — диастереомеры (они стереоизомеры, но не являются зеркальными отражениями):



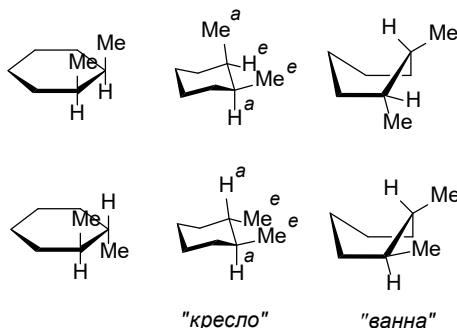
2-Фтор-3-хлорбутан — молекула несимметричная, ни в одном из изображенных стереоизомеров нет плоскости отражения, поэтому он имеет четыре стереоизомера. Пары **5, 6** и **7, 8** — энантиомеры, а пары **5, 7**; **5, 8**; **6, 7** и **6, 8** — диастереомеры.

Ещё один вид стереоизомерии — изомерия положения заместителей относительно двойной связи (геометрическая изомерия). Такой вид изомерии характерен не только для связи $C=C$, но и для связей $C=N$ и $N=N$. Стереизомеры этого типа, называемые также π -диастереомерами, отличаются по физическим и химическим свойствам и в большинстве случаев не превращаются друг в друга при обычных условиях, так как это потребовало бы разрыва довольно прочной двойной связи (исключение составляют некоторые имины). Для обозначения таких стереоизомеров в простейших случаях можно использовать стереодескрипторы *цис*- и *транс*-, однако для более сложных случаев более предпочтительно и однозначно обозначение *Z* (от нем. *zusammen* — вместе) и *E* (от нем. *entgegen* — против) соответственно. Для соединений со связью $C=N$ (иминов, оксимов и гидразонов) используется только *Z,E*-номенклатура. Для определения конфигурации необходимо найти старшинство заместителей по правилам Кана — Ингольда — Прелога при одном атоме двойной связи, затем — при другом. Неподелённая пара считается младше любого атома. Если старшие заместители находятся по одну сторону двойной связи, то это *цис*- (или *Z*-) изомер, если по разные — то *транс*- (или *E*-) изомер:



Также стереодескрипторы *цис*- и *транс*- используются для обозначения относительного положения заместителей в циклических молекулах. В качестве

примера можно привести стереоизомеры 1,2-диметилциклогексана. Здесь же показаны варианты трёхмерного изображения циклогексанового цикла — формула Хеуорса, пришедшая из химии углеводов, и трёхмерные конформации «кресло» и «ванна». Конформация «кресло» является более выгодной, заместители в ней могут занимать два типа положений: экваториальное (*e*) и аксиальное (*a*). Объёмные заместители предпочитают занимать экваториальное положение:



4.2. Стереоселективные реакции

Что же такое стереоселективность и какие органические реакции являются стереоселективными? Стереоселективность — это преимущественное образование в химической реакции одного стереоизомера по сравнению с другим. Если стереоизомеры являются энантиомерами, то говорят о энантиоселективности, количественной характеристикой которой является энантиомерный избыток; если стереоизомеры являются диастереомерами, то говорят о диастереоселективности, которая количественно выражается диастереомерным избытком. Стереоселективность бывает низкая (одного стереоизомера немного больше, чем второго) и высокая (одного стереоизомера много больше, чем второго).

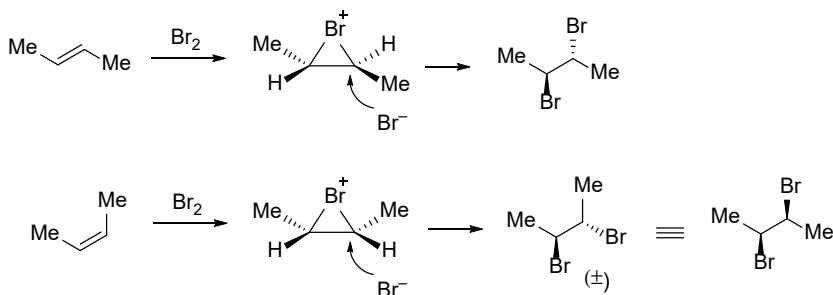
В данном пособии далее будут рассматриваться только диастереоселективные реакции. Отметим лишь, что необходимым условием достижения энантиоселективности химической реакции является участие в ней хирального субстрата, реагента или катализатора.

4.2.1. Реакции алкенов

Рассмотрим реакции присоединения электрофилов к 1,2-дизамещённым алкенам. (Подумайте, возможна ли диастереоселективность в реакциях моно- и 1,1-дизамещённых алкенов?) Присоединение молекулярного брома к (*E*)-бут-

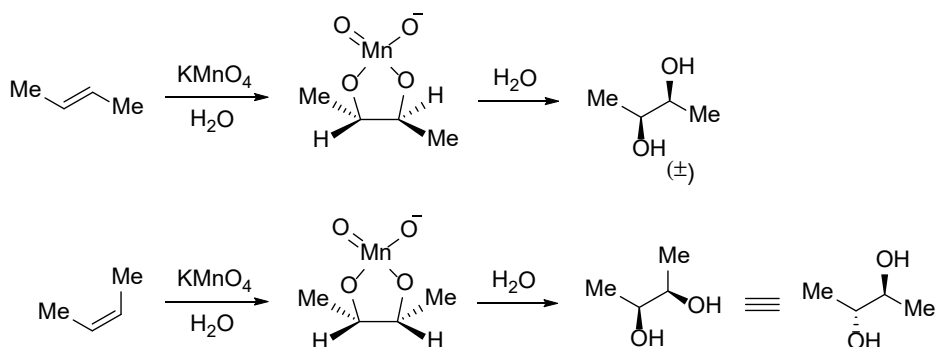
2-ену приводит к образованию лишь одного диастереомера — *мезо*-. Напротив, в реакции (*Z*)-бут-2-ена образуется исключительно диастереомер (в виде рацемической смеси), который не образовывался в первом случае. Такие реакции, в которых исходные соединения, отличающиеся только своей конфигурацией, превращаются в стереоизомерные продукты, называются стереоспецифичными. Стереоспецифичный процесс обязательно стереоселективен, но не все стереоселективные процессы стереоспецифичны. Этот термин также применяется в ситуациях, когда реакция может быть проведена только с одним стереоизомером. Например, образование исключительно *транс*-1,2-дибромциклогексана при бромировании циклогексена является стереоспецифичным процессом, хотя аналогичная реакция с (*E*)-циклогексеном не проводилась, так как его не существует.

В чём же заключается причина такой стереоспецифичности? Для ответа на этот вопрос рассмотрим механизм реакции бромирования. При взаимодействии с алкеном нейтральная молекула брома поляризуется — и положительно заряженная (электрофильная) часть присоединяется к алкену. Образуется трёхчленный катион, содержащий атом брома, — бромониевый катион. Далее происходит раскрытие этого катиона оставшимся бромид-анионом, при этом наиболее благоприятным является подход аниона со стороны, противоположной уже имеющемуся объёмному атому брома. Таким образом происходит *анти*-присоединение брома, то есть два атома брома присоединяются к алкену с противоположных сторон. В отличие от бромирования, при хлорировании невозможно образование циклического хлорониевого катиона вследствие меньшего размера и большей электроотрицательности атома хлора. Поэтому хлорирование не является стереоспецифичной реакцией:

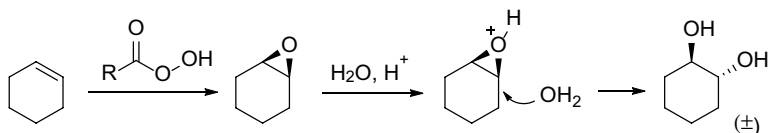


Стереоспецифичной реакцией является окисление алкенов перманганатом калия в нейтральной или слабощелочной среде: *цис*- и *транс*-бут-2-ен образуют различные диастереомерные 1,2-дио́лы. Как следует из результата, в этом случае происходит *син*-присоединение гидроксильных групп. Рассмотрим, почему же так происходит в этом случае. Дело в том, что на первой стадии образуется продукт циклоприсоединения аниона MnO_4^- к алкену. Есте-

ственно, что чисто геометрически такое присоединение возможно только при подходе аниона с одной стороны двойной связи. Дальнейший гидролиз образующегося интермедиата (то есть промежуточного вещества в реакции) приводит к 1,2-диолам, в которых положение атомов кислорода такое же, как и в интермедиате. Аналогичный стереохимический результат гидроксирования по тем же причинам может быть достигнут при использовании тетраоксида осмия (OsO_4) вместо перманганата калия:

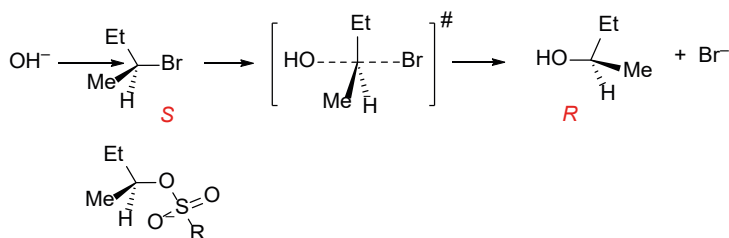


А существует ли реакция, позволяющая осуществить *анти*-присоединение гидроксильных групп? Необходимость такой реакции становится очевидной, если требуется синтезировать *транс*-циклогексан-1,2-диол — с помощью перманганата калия или тетраоксида осмия его получить не удастся. Для *анти*-гидроксирования алкенов может быть использован подход, сходный по своей сути с механизмом бромирования алкенов. На первом этапе необходимо получить соединение с трёхчленным циклом, в котором есть атом кислорода. Такие гетероциклические соединения называются оксиранами, или эпоксидами. А на втором — раскрыть цикл с помощью нуклеофила — гидроксид-аниона или воды, при этом его атака будет происходить со стороны, противоположной имеющемуся в трёхчленном цикле атому кислорода. Для получения простейшего оксирана — этиленоксида — используется окисление этилена кислородом при катализе оксидом серебра, однако для более сложных соединений такой метод не подходит. Хорошо себя зарекомендовал метод окисления алкенов пероксипроизводными карбоновых кислот (реакция Прилежаева). Таким образом, общая схема двухстадийного синтеза *транс*-циклогексан-1,2-диола будет выглядеть так:



4.2.2. Реакции нуклеофильного замещения S_N2

К числу важных стереоселективных реакций относится нуклеофильное замещение, протекающее по бимолекулярному механизму S_N2 . В ходе замещения нуклеофил (нейтральная или анионная молекула) подходит к реакционному центру (атому углерода) со стороны, противоположной уходящей группе. В результате происходит согласованная реакция: связь между нуклеофилом и атомом углерода начинает образовываться, а связь уходящей группы с атомом углерода начинает разрываться. В квадратных скобках схематично приведена промежуточная структура между исходными веществами и продуктами реакции (так называемое переходное состояние). В итоге происходит замещение, а с точки зрения стереохимии — обращение конфигурации хирального центра (вальденовское обращение). В качестве примера можно привести реакцию замещения брома в (*S*)-2-бромбутане на гидроксид-анион с помощью разбавленной водной щёлочи. Образующийся бутан-2-ол имеет *R*-конфигурацию асимметрического центра:

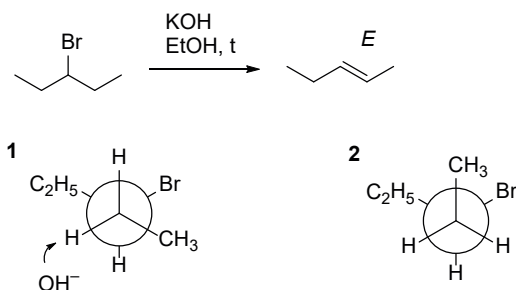


Заметим, что в основном такие реакции протекают успешно со вторичными галогенидами или вторичными сульфонатами (RSO_3 вместо галогена). При попытке провести замещение в третичных галогенидах возникают трудности с подходом нуклеофила к реакционному центру, поэтому основным направлением реакции становится элиминирование (отщепление) галогеноводорода с образованием алкена.

4.2.3. Реакции элиминирования

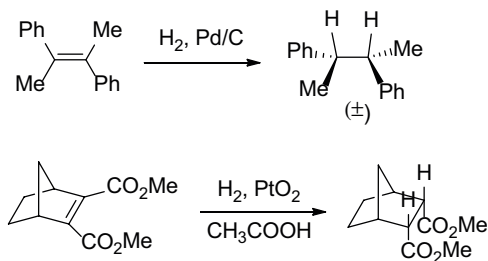
Ещё один пример стереоселективной реакции — реакция элиминирования в алкилгалогенидах. Хотя условия реакции похожи на условия описанной выше реакции нуклеофильного замещения, в данном случае из-за жёстких условий реакции и повышенной основности этилата калия даже со вторичным галогенидом будет преобладать реакция элиминирования. Основным продуктом реакции будет являться *транс*-алкен. Описанная реакция должна происходить по согласованному бимолекулярному механизму $E2$, то есть одновременно реализуется отрыв протона основанием, отрыв уxo-

дящей группы (бромид-анион) и образование двойной связи. Особенностью этого механизма является то, что уходящая группа и отрываемый основанием атом водорода должны находиться напротив друг друга, в так называемом антиперипланарном положении. Чтобы разобраться в причинах стереоселективности, рассмотрим проекции Ньюмена исходной молекулы, ведущие к *транс*- и *цис*-продукту. Отметим, что конформации могут переходить друг в друга путем поворота относительно одинарной связи. Конформация **1**, изображенная слева, является более выгодной, так как в ней объёмные метильная и этильная группы удалены друг от друга. В правой же проекции все три объёмные группы: две алкильные и атом брома — сближены, вследствие чего возникает отталкивание между ними. В результате доля конформации **2** будет очень мала, и реакция элиминирования будет в основном происходить из более выгодной и присутствующей в большем количестве конформации **1**:



4.2.4. Реакции восстановления

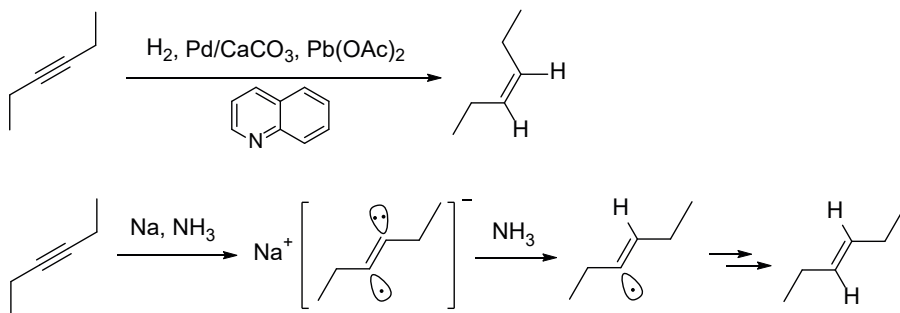
Стереоселективной может быть не только реакция окисления, но и восстановления. Каталитическое гидрирование водородом обычно происходит как *син*-присоединение, то есть оба атома водорода присоединяются к алкену с одной стороны двойной связи:



Стереохимический результат реакции может зависеть от применяемого катализатора: с платиновыми катализаторами в основном образуются *цис*-продукты, а с палладиевыми — продукты *анти*-присоединения (но не всегда). Если алкен достаточно прочно связывается с поверхностью катализатора, то

присоединение обоих атомов водорода осуществляется одновременно с одной стороны двойной связи, свободной для подхода водорода, и продуктом реакции является *цис*-изомер. Если же алкен связывается с катализатором менее прочно, то присоединение водорода может происходить ступенчато: после присоединения одного атома водорода возможен отрыв молекулы субстрата от поверхности катализатора, и присоединение второго атома водорода произойдет уже со стороны, противоположной первому присоединившемуся атому водорода. В результате основным направлением реакции может стать *анти*-присоединение.

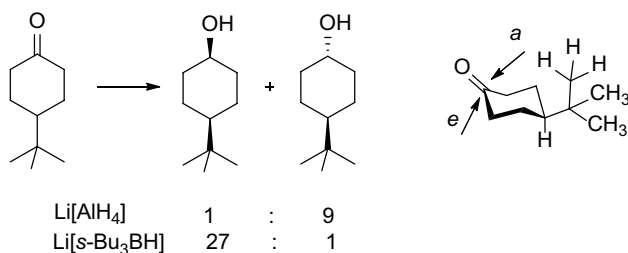
При неполном гидрировании алкинов до алкенов также возникает проблема стереоселективности, которая успешно решается с помощью подходящих условий реакции. Для получения *цис*-алкена разумно было бы каталитическое гидрирование, так как оно обычно протекает как *син*-присоединение. Однако, чтобы реакция восстановления протекала частично, а не до алкана, необходимо сделать катализатор менее активным («отравить»). Для восстановления алкинов до *цис*-алкенов используется катализатор Линдлара: палладий, нанесенный на карбонат кальция или сульфат бария и «отравленный» ацетатом свинца(II). (Подумайте, почему используется катализатор, нанесенный на носитель, а не чистый катализатор?) Также дополнительной добавкой иногда служит гетероциклическое соединение хинолин. В качестве примера приведем восстановление гекс-3-ина до *цис*-гекс-3-ена:



Для получения *транс*-алкена из алкина используются совершенно иные условия — восстановление натрием в жидком аммиаке, как растворителе, при -33°C (температура кипения чистого аммиака). Рассмотрим эту реакцию также на примере гекс-3-ина. Реакция начинается с переноса электрона от натрия к алкину (одноэлектронный перенос), в результате чего образуется анион-радикал (частица, несущая одновременно отрицательный заряд и радикальный центр). При этом вследствие электронного отталкивания анионный и радикальный центр стремятся находиться как можно дальше друг от друга, то есть в *транс*-положении. Как раз этот этап и определяет стереоселективность восстановления алкина. Дальнейшее протонирование анионного

центра, ещё один одноэлектронный перенос и протонирование приводят к конечному продукту.

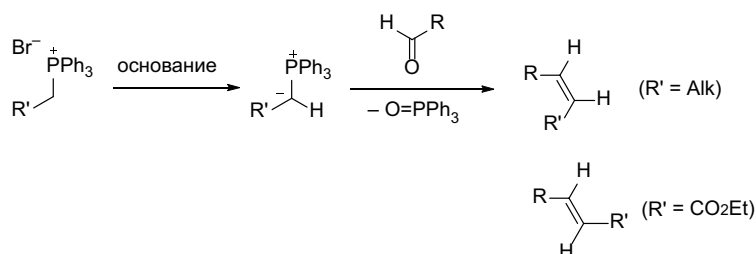
В заключение рассмотрим диастереоселективную реакцию восстановления *трет*-бутилциклогексанона комплексными гидридами лития. И здесь ещё раз будет повторён тезис о том, что очень важно представлять себе реагирующую молекулу в трёхмерном виде, размер заместителей и их возможное влияние на подход реагента. Хотя объёмный *трет*-бутильный заместитель, казалось бы, находится довольно далеко от реакционного центра — карбонильной группы, при пространственном рассмотрении молекулы очевидно, что он может оказывать влияние на ход реакции. Объёмные заместители имеют тенденцию занимать экваториальное положение в конформации «кресло» циклогексана (в этом случае меньше невыгодное отталкивание заместителя от атомов водорода циклогексана). Возможно два подхода нуклеофила (в нашем случае гидрид-аниона) к карбонильной группе: аксиальная атака (на схеме сверху) и экваториальная атака (на схеме снизу). В целом аксиальная атака является более выгодной, так как в этом случае получается циклогексан с двумя экваториальными заместителями. Она и реализуется в случае нуклеофила небольшого размера — алюмогидрида лития, при этом образуется *транс*-диастереомер спирта. Но если реагент объёмный, содержащий *трет*-бутильные группы, то начинает преобладать атака с более доступной экваториальной стороны. И с высокой стереоселективностью образуется *цис*-диастереомер спирта. (Являются ли полученные спирты оптически активными?)



4.2.5. Реакция Виттига

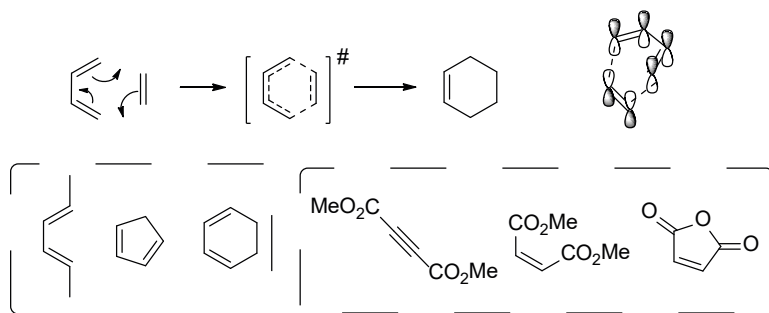
В большинстве случаев стереоселективной является реакция Виттига, используемая для получения алкенов. Это сложная реакция, в которой исходными веществами являются фосфониевая соль (подумайте, как её можно синтезировать), альдегид или кетон и основание. Основание отрывает протон от атома углерода фосфониевой соли, и образуется ирид фосфора (или фосфоран), являющийся нуклеофилом за счёт отрицательного заряда на атоме углерода. Механизм реакции довольно сложный, поэтому в данном пособии

он подробно рассматриваться не будет. Интересно, что стереоселективность реакции может обращаться в зависимости от заместителей в илиде (илид — органическая молекула, в которой положительный заряд находится на гетероатоме, а отрицательный — на соседнем с гетероатомом атоме углерода). При наличии алкильного заместителя в основном образуется *цис*-изомер, а если в илиде присутствует акцепторный заместитель, то основным становится *транс*-изомер:



4.2.6. Реакция Дильса — Альдера (диеновый синтез)

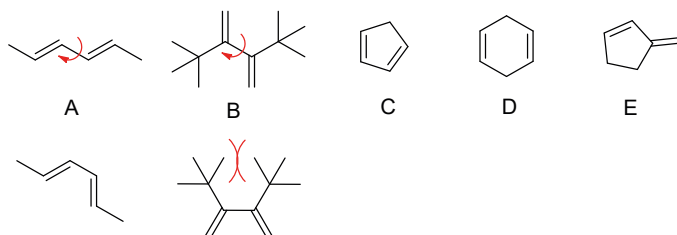
Одним из важнейших методов синтеза циклических структур является реакция Дильса — Альдера (диеновый синтез), поэтому в пособии мы уделим ему значительное внимание. В эту реакцию вступают сопряжённые диены, а вторым компонентом чаще всего являются алкены или алкины. Соединение, которое предоставляет для реакции диеновый фрагмент, называется диеном, а соединение, предоставляющее двойную или тройную связь, — диенофилом. В результате реакции происходит одновременное перераспределение электронной плотности трёх двойных связей углерод — углерод, при этом согласованно образуются две связи между концами диеновой системы и атомами углерода алкена. В квадратных скобках на схеме приведена структура переходного состояния реакции. Продукт реакции (иногда называемый циклоаддуктом) представляет собой производное циклогексена, он может быть би- или трициклическим. Однако не любой диен взаимодействует с любым диенофилом. Чтобы реакция протекала с высокой скоростью, необходимо наличие определённых заместителей в этих компонентах. Так, реакциями с прямой полярностью называются такие реакции, в которых в диене находятся донорные заместители, а в диенофиле — акцепторные. Это обусловлено более эффективным перекрыванием *p*-орбиталей кратных связей реагентов во время реакции. Реакцией с обратной полярностью называются реакции, в которых донорные и акцепторные заместители расположены наоборот, то есть в диенофиле присутствуют донорные заместители, а в диене — акцепторные. В этом случае реакция обычно также происходит с высокой скоростью. Общая схема реакции Дильса — Альдера, а также некоторые диены и диенофилы:



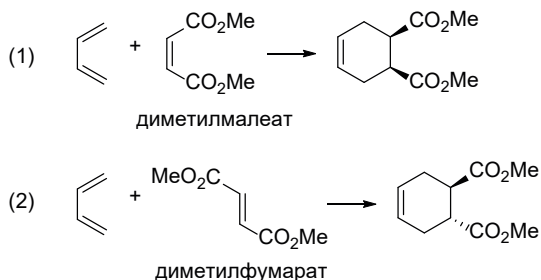
Интересный факт. Реакция [4+2]-циклоприсоединения была открыта не с первого раза. Впервые реакции 1,3-диенов с сопряженными непредельными кетонами были проведены в 1902 г. в лаборатории проф. И. Тиле, что было отражено в диссертационной работе аспиранта В. Альбрехта «О циклопентадиенхинонах». Из-за очевидного несовершенства имеющегося на тот момент оборудования авторы приписали продуктам неправильные структуры — не циклоприсоединения. Последующие «рождения» [4+2]-циклоприсоединения происходили в 1910 г. (циклодимеризация изопрена, наблюдавшаяся С. В. Лебедевым) и 1920 г. (образование циклоаддукта при взаимодействии изопрена с бензохиноном, описанное Г. фон-Эйлером и К. Джозефсоном). Однако авторы не уделили должного внимания этим результатам. Окончательное рождение реакции [4+2]-циклоприсоединения произошло в 1928 г. в работе Отто Дильса и его ученика Курта Альдера, в которой было проведено систематическое исследование реакции 1,3-диенов с сопряженными кетонами. В 1950 г. О. Дильс и К. Альдер получили Нобелевскую премию по химии за свои исследования.

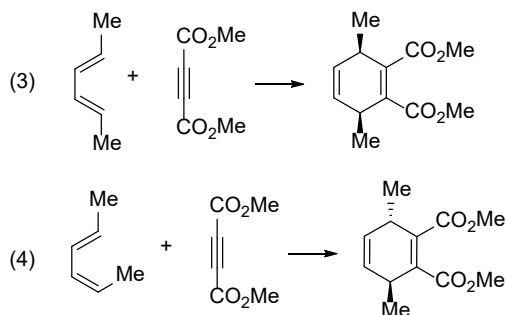
Важной особенностью является то, что для эффективного перекрывания *p*-орбиталей во время реакции диен должен находиться в определённой конформации — такой, чтобы концы диеновой системы были достаточно сближены. Такая конформация называется *s*-*цис*-конформацией, в ней диеновый фрагмент является практически плоским. В реакции Дильса — Альдера, как и в органической химии в целом, важную роль играют пространственные факторы. Важно понимать, что группы атомов занимают определённый объём в пространстве и эти группы должны находиться на определённом расстоянии друг от друга. Трудность принятия *s*-*цис*-конформации по стерическим причинам сильно замедляет реакцию циклоприсоединения, а принципиальная невозможность *s*-*цис*-конформации диена делает его полностью неактивным. Рассмотрим структуры нескольких диенов для пояснения. (*E,E*)-Гекса-2,4-диен (А) может существовать в виде двух конформеров, термодинамическая стабильность которых близка. (Подумайте, может ли вступать в реакцию Дильса — Альдера (*Z,Z*)-гекса-2,4-диен?) Напротив, 2,3-ди(*трет*-бутил)бута-1,3-диен (В) не может принять необходимую для реакции конформацию из-за отталкивания *трет*-бутильных групп. Диеновый фрагмент может вхо-

дить в состав циклической системы. Причём вследствие фиксированного положения двойных связей в *s-цис*-конформации такие диены очень активны в реакции Дильса — Альдера. Например, в реакцию в качестве диена легко вступает цикlopента-1,3-диен (C). В реакцию диенового синтеза вступают только сопряжённые диены, то есть такие, в которых двойные связи разделены одной одинарной, так как только в этом случае во время реакции возможна делокализация электронной плотности по шестичленному циклу. Таким образом, циклогекса-1,4-диен (D) не вступает в реакцию. В соединении E *s-цис*-конформация невозможна, а в существующей конформации концы диеновой системы слишком удалены друг от друга и *p*-орбитали диена чисто геометрически не могут перекрываться *p*-орбиталями диенофила:



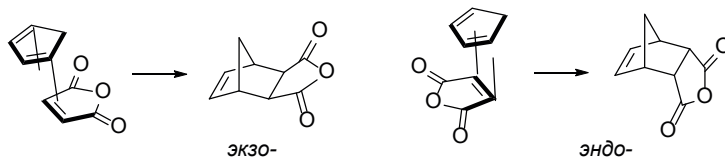
Так как реакция циклоприсоединения происходит согласованно (две связи между реагирующими молекулами образуются одновременно), то взаимное пространственное расположение заместителей в исходных молекулах сохраняется и в продукте реакции. Поэтому в реакции бута-1,3-диена с диметилмалеатом, который является *цис*-изомером, образуется продукт, в котором сложноэфирные группы также находятся по одну сторону цикла (реакция 1, см. ниже схему). И напротив — в аналогичной реакции диметилфумарата образуется *транс*-изомер продукта (реакция 2). То же наблюдается по отношению к заместителям в диеновой компоненте: в реакции с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД) (*E,E*)-гекса-2,4-диен образует продукт, в котором метильные группы находятся по одну сторону цикла (реакция 3), а (*Z,E*)-гекса-2,4-диен — продукт с *транс*-расположением метильных групп (реакция 4). Таким образом, можно заключить, что реакция Дильса — Альдера является стереоспецифичной:



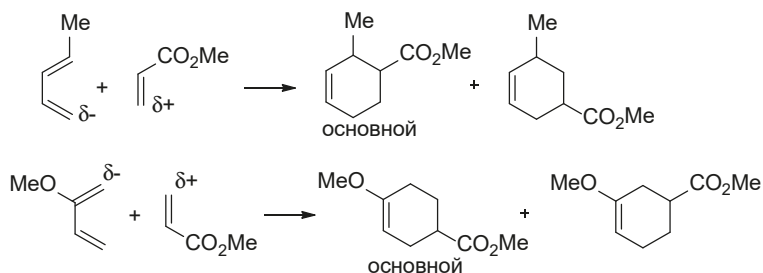


Интересный факт. После открытия реакций циклоприсоединения их механизм долгое время был неясен, и их называли реакциями «без механизма». Лишь в 1965 г. Роберт Вудворд и Роалд Хоффман предложили теорию, описывающую эти реакции, и назвали их перициклическими (от греч. *peri* — вокруг и *kúklos* — круг). Перициклическая реакция — это реакция, при которой согласованная реорганизация связей происходит через циклическую последовательность непрерывно связанных атомов. Эти реакции протекают через полностью сопряжённое циклическое переходное состояние.

Фрагмент диенофила может входить в состав циклической системы, например, в реакции Дильса — Альдера в качестве диенофила часто используется малеиновый ангидрид. Рассмотрим на примере реакции малеинового ангидрида с цикlopента-1,3-диеном ещё одну стереохимическую особенность реакции. Возможны две взаимные ориентации реагирующих молекул: в одной CH_2 группа цикlopентадиена сближена с кислородом ангидрида (*экзо*-подход), в другой — напротив, удалена (*эндо*-подход). При этом реагирующие молекулы как бы висят друг над другом. В первом случае образуется *экзо*-изомер продукта (кислородсодержащий заместитель удалён от наиболее длинного двухатомного мостика $\text{C}=\text{C}$), а во втором — *эндо*-изомер (кислородсодержащий заместитель сближен с наиболее длинным двухатомным мостиком $\text{C}=\text{C}$). Как правило, *эндо*-изомер образуется в большем количестве вследствие имеющегося дополнительного орбитального взаимодействия при подходе реагирующих молекул:

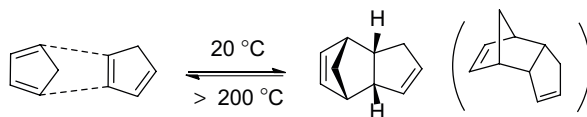


В реакции несимметричных диенов и диенофилов возникает проблема региоселективности их циклоприсоединения, то есть, иначе говоря, какие концы диена и диенофила будут соединяться. Оказывается, что в некоторых



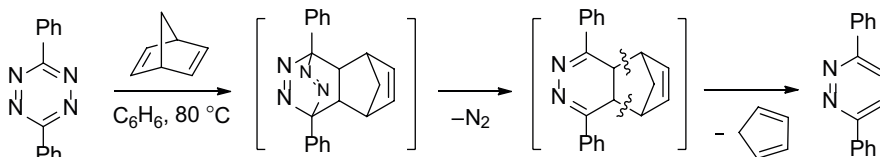
Рассмотрим, как с помощью реакции Дильса — Альдера можно получить некоторые сложные органические молекулы.

Задача 4.1. В некоторых случаях реакция Дильса — Альдера протекает крайне легко. Например, уже упоминавшийся цикlopента-1,3-диен при обычных условиях существует в виде димера, который образуется путем циклоприсоединения, при этом одна молекула цикlopента-1,3-диена выступает в роли диена, а другая — диенофила. Возникает вопрос: как же провести какую-либо реакцию именно с мономерным цикlopента-1,3-диеном? Здесь на помощь приходит то обстоятельство, что реакция циклоприсоединения может быть обратимой. При нагревании димер цикlopентадиена распадается на две молекулы цикlopентадиена, который отгоняется в охлаждаемую ёмкость и при низкой температуре может существовать определённое время и не димеризоваться. Это так называемая ретрореакция Дильса — Альдера (ретродиеновый распад), или, в противоположность циклоприсоединению, циклораспад. Циклораспад возможен, если в результате реакции образуется газообразное или легколетучее вещество, которое удаляется из сферы реакции, и тем самым равновесие реакции сдвигается в сторону циклораспада:

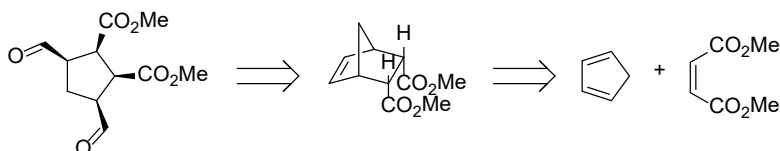


Задача 4.2. Интересным примером, демонстрирующим подход, основанный на реакциях циклоприсоединения и циклораспада, является синтез гетероциклического соединения — 3,6-дифенилпиридазина. В качестве исходного вещества было использовано другое гетероциклическое соединение — 3,6-дифенил-1,2,4,5-тетразин, вещество фиолетового цвета (подумайте, с чем связана такая окраска). Вследствие своего электроноакцепторного характера и пониженной ароматичности он является активным диеном. Реакция его

[4+2]-циклоприсоединения к норборнадиену приводит к образованию тетрациклического интермедиата. Далее следует ретродиеновый распад, в результате которого отщепляется молекула азота (в данном случае диенофил) и образуется трициклический интермедиат. Завершает реакцию ещё один ретродиеновый распад, в результате которого отщепляется уже не диенофил, а диен (циклопентадиен). Необходимо также обратить внимание на первую стадию синтеза — это пример реакции Дильса — Альдера с обращённой полярностью (акцепторный диен и донорный диенофил). Все стадии происходят довольно легко — при кипячении в бензоле:



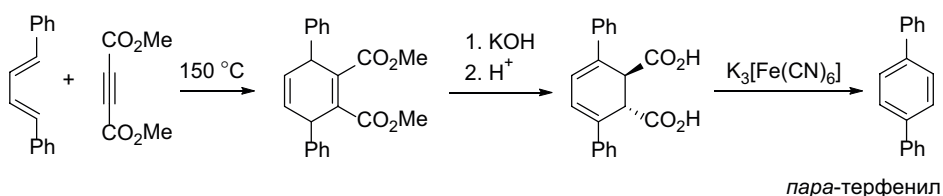
Задача 4.3. Иногда реакция диенового синтеза является промежуточной стадией в получении более сложной молекулы, и порой по структуре продукта трудно догадаться, что для его получения была использована реакция Дильса — Альдера. Например, казалось бы, что общего между изображённой на схеме молекулой и реакцией диенового синтеза? На самом деле на реакцию Дильса — Альдера указывает пространственное расположение заместителей при циклопентановом кольце — все они находятся по одну сторону цикла (в *цис*-положении друг к другу):



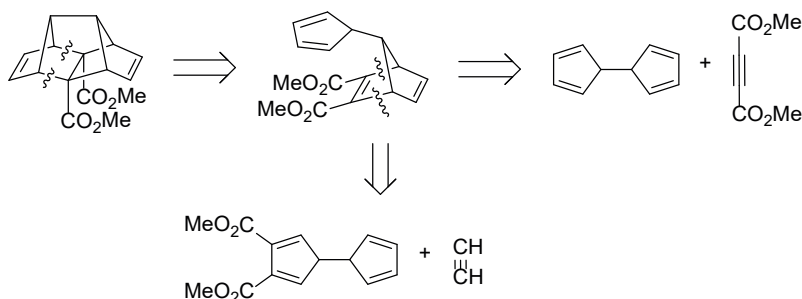
Если вспомнить, что окисление алкенов в определённых условиях приводит к разрыву двойной связи, то становится понятно, что атомы углерода альдегидных групп на предыдущем этапе были связаны друг с другом двойной связью. В свою очередь, бициклический алкен образуется в одну стадию по реакции Дильса — Альдера, при этом, как было сказано ранее, основным стереоизомером является именно *эндо*-изомер, в котором сложноэфирные группы направлены в сторону двухатомного мостика. Исходными веществами для синтеза служат циклопентадиен и диметилмалеат, а для окисления подойдёт использование, например, озонирования.

Задача 4.4. Помимо окисления с разрывом двойной связи, шестичленный цикл, образующийся в реакции Дильса — Альдера, может быть окислен до бензольного кольца. Такой поход был реализован для образования центрального кольца *пара*-терфенила — соединения, содержащего три последовательно

связанных бензольных кольца. На первом этапе при нагревании происходит реакция циклоприсоединения 1,4-дифенилбута-1,3-диена к ДМАД. Далее для удаления сложноэфирных групп был проведён гидролиз, при этом также произошла миграция двойных связей с образованием сопряжённой и, соответственно, энергетически более выгодной системы. Окисление циклогексадиеновой системы, сопровождающееся одновременным декарбоксилированием, проводили при помощи гексацианоферрата(III) калия (красной кровяной соли):

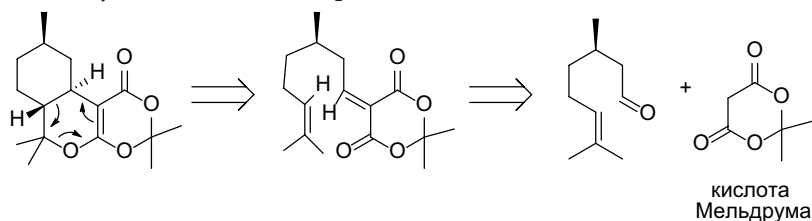


Задача 4.5. Особенно сложные и головоломные превращения наблюдаются, когда диен и диенофил находятся в одной молекуле, то есть, иными словами, происходит внутримолекулярная реакция Дильса — Альдера. Например, пентациклическое соединение, являющееся исходным веществом для синтеза каркасного углеводорода додекаэдра, было получено в результате каскада двух реакций циклоприсоединения. Чтобы понять, какие исходные соединения были использованы для синтеза, необходимо найти в структуре продукта циклогексеновый фрагмент и двойную связь в нём. Далее, помня, что на месте двойной связи в продукте в исходном диене находилась одинарная связь, производим разрыв связей. Для получения промежуточного соединения теоретически в качестве диенофила может быть использован ДМАД (правая часть схемы) или незамещённый ацетилен (нижняя часть схемы). Более предпочтительным с точки зрения электронных требований и доступности исходных соединений на практике является первое направление:

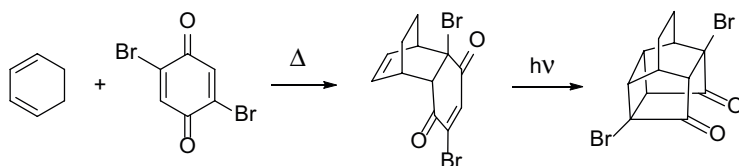


Задача 4.6. Не менее интересным является следующий пример трициклического соединения, которое также было получено с помощью внутримолекулярной реакции Дильса — Альдера. Привлекает внимание то, что мы имеем

дело с определённым стереоизомером молекулы. Чтобы правильно определить исходное соединение, найдём шестичленный цикл с двойной связью. Далее мысленно проведём ретродиеновый распад, который можно изобразить с помощью изогнутых стрелочек (см. ниже схему), показывающих смещение пары электронов. Порядок связи, от которой выходит стрелка, уменьшается на единицу, а порядок связи, к которой приходит стрелка, увеличивается на единицу. Таким образом приходим к исходному соединению, которое вступило в реакцию циклоприсоединения. Эта циклизация является примером гетерореакции Дильса — Альдера, так как в состав диена входит атом кислорода. Кроме того, это реакция с обращённой полярностью, она происходит крайне быстро (всего за несколько минут), чему способствует фиксированная *s-цис*-конформация диеновой системы, и диастереоселективно, то есть с образованием одного из четырёх возможных стереоизомеров продукта. Как видно, в триене атомы водорода при двойных связях направлены в противоположные стороны, что в силу согласованного характера реакции и определяет их *транс*-положение в финальном продукте реакции. Триен, в свою очередь, можно получить с помощью реакции конденсации альдегида с кислотой Мельдрума. (Почему это соединение проявляет кислотные свойства?)



Задача 4.7. Не менее впечатляющий пример, демонстрирующий синтетическую мощь реакций циклоприсоединения, — это синтез пентациклической каркасной структуры всего в две стадии. На первой стадии происходит реакция Дильса — Альдера *para*-бензохинона с эквимолярным количеством циклогекса-1,3-диена. (Какой продукт получится, если взять двукратный избыток циклогекса-1,3-диена?) В полученном трициклическом продукте сближенными оказываются двойные связи C=C, и для их соединения на следующей стадии была использована реакция внутримолекулярного [2+2]-циклоприсоединения. Важно отметить, что в отличие от [4+2]-циклоприсоединения согласованное [2+2]-циклоприсоединение не может реализоваться при нагревании, а происходит только при ультрафиолетовом облучении:

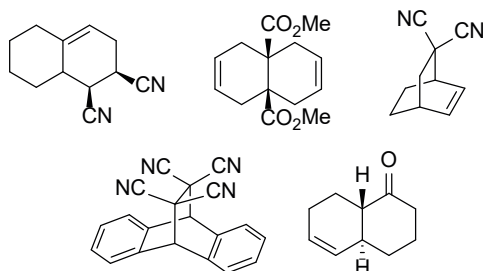


Контрольные вопросы

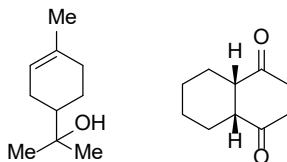
1. Дайте определение следующим терминам: энантиомер, хиральность, диастереомер, оптическая активность, стереоселективность, стереоспецифичность.
2. Какие виды номенклатуры используются для обозначения стереоизомеров?
3. В чём причина стереоспецифичности реакции бромирования алкенов?
4. Как можно осуществить *син*- и *анти*-гидроксилирование алкенов?
5. В каких условиях можно восстановить алкин до *цис*-алкена и *транс*-алкена?
6. Каковы стереохимические особенности реакции нуклеофильного замещения по механизму S_N2 ?
7. Для чего в органическом синтезе используется реакция Виттига?
8. Какие продукты образуются при восстановлении кетонов комплексными гидридами?
9. Какие соединения вступают в реакцию Дильса — Альдера? Каков механизм этой реакции?
10. Чем отличаются реакции Дильса — Альдера с прямой и обратной полярностью?

Задания для самостоятельного решения

1. Предложите два метода получения (2*R*,3*S*)-пентан-2,3-диола из пент-2-ина.
2. (2*R*,3*R*)-2-Бром-3-дейтеробутан нагрели со спиртовым раствором щёлочи. Останется ли дейтерий в продукте реакции?
3. Изобразите структуры исходных соединений для получения следующих молекул в одну стадию по реакции диенового синтеза:



4. Предложите методы синтеза приведенных ниже соединений с использованием реакции Дильса — Альдера на одной из стадий:



Заключение

Мы надеемся, что данное учебно-методическое пособие позволило читателю взглянуть на органический синтез как на единое целое, поскольку, несмотря на огромное разнообразие классов органических соединений и реакций с их участием, можно увидеть общие закономерности и концепции (электронные эффекты, пространственные факторы, стабильность, равновесные переходы, взаимодействие нуклеофилов с электрофилами, селективность и т.п.), которые помогают успешно провести ретросинтетический анализ практически любой молекулы и найти оптимальный путь её синтеза.

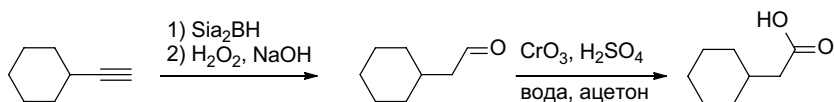
Конечно, лёгкость «разложения» структуры и умение быстро увидеть её синтетических предшественников не может сформироваться у читателя сразу по прочтении изложенного материала. Для этого необходимо приобрести большой запас знаний о реакциях и их механизмах, об особенностях отдельных соединений и, что даже более важно, постоянно тренироваться и накапливать опыт планирования синтеза: сначала на бумаге, а при желании — и в лаборатории.

Органическая химия открывает широчайший простор для фундаментальной и практической деятельности, и созидательный потенциал основного её инструмента — органического синтеза — поистине огромен. Поэтому читайте, думайте, фантазируйте и при этом не бойтесь ошибаться — помните, что многие великие открытия совершились случайно, но удача приходит к тем, кто готов её увидеть.

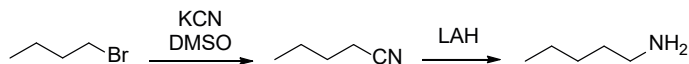
Ответы к заданиям для самостоятельного решения

Глава 1

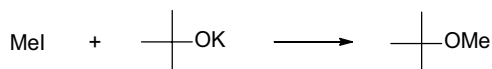
1. Сначала следует получить из алкина альдегид по реакции гидроборирования с последующим окислением, затем окислить альдегид до карбоновой кислоты:



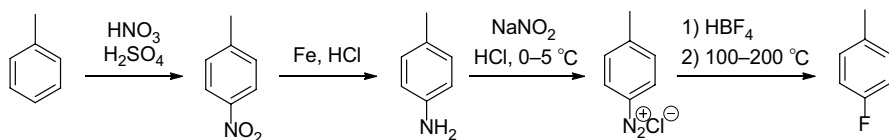
2. На первой стадии можно заместить бром на цианогруппу, затем восстановить её:



3. Чтобы избежать конкуренции замещения с элиминированием, следует использовать *трет*-бутилат и метилгалогенид:

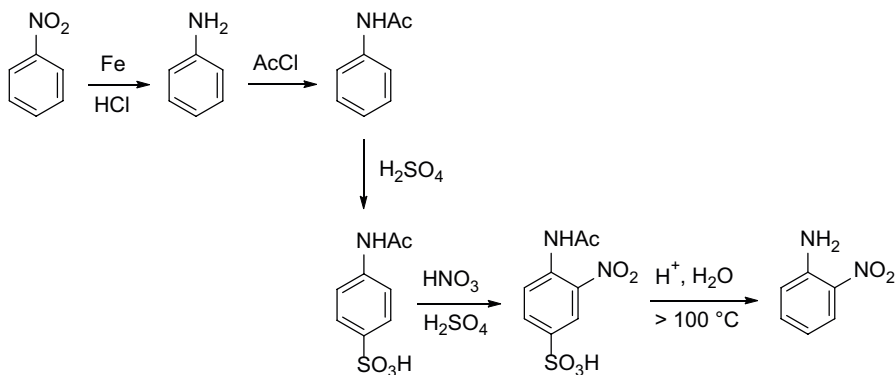


4. На первой стадии в *пара*-положение вводится нитрогруппа, которую затем можно восстановить и ввести образующийся *пара*-толуидин в реакцию диазотирования. Фторид можно получить из соли арендиазония по реакции Шимана:

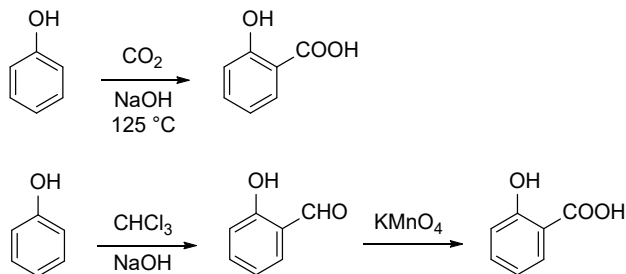


Глава 2

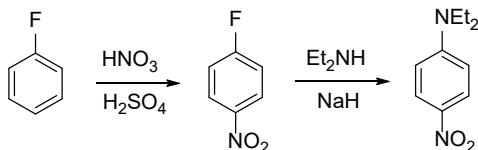
- Первой стадией должно стать восстановление нитрогруппы до аминогруппы, а затем уже проводится нитрование с предварительным ацилированием аминогруппы и обратимым сульфированием:



- Первый способ — карбоксилирование по реакции Кольбе — Шмитта с гидроксидом натрия, второй — формилирование фенола по реакции Реймера — Тимана и последующее окисление:

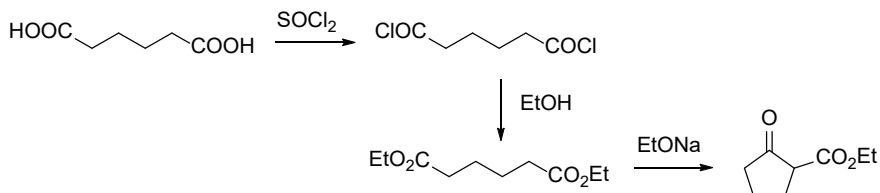


- Ключевая стадия — нуклеофильное замещение фтора диэтиламином:

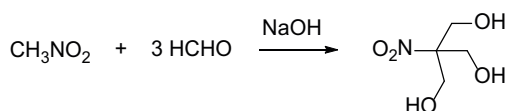


Глава 3

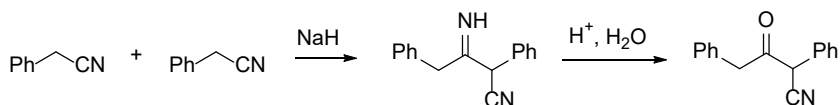
1. Сначала необходимо получить сложноэфирные группы из карбоксильных, а на заключительной стадии провести конденсацию Дикмана:



2. По реакции Анри между нитрометаном и тремя эквивалентами формальдегида:

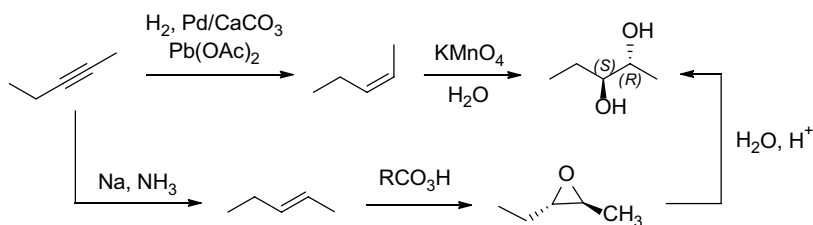


3. Конденсация двух молекул бензилцианида даёт иминонитрил, который легко гидролизуется в кислой среде до целевого соединения:

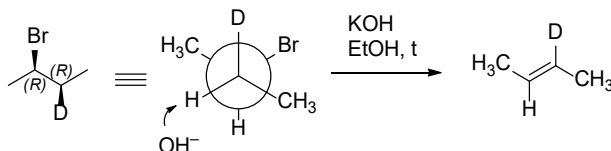


Глава 4

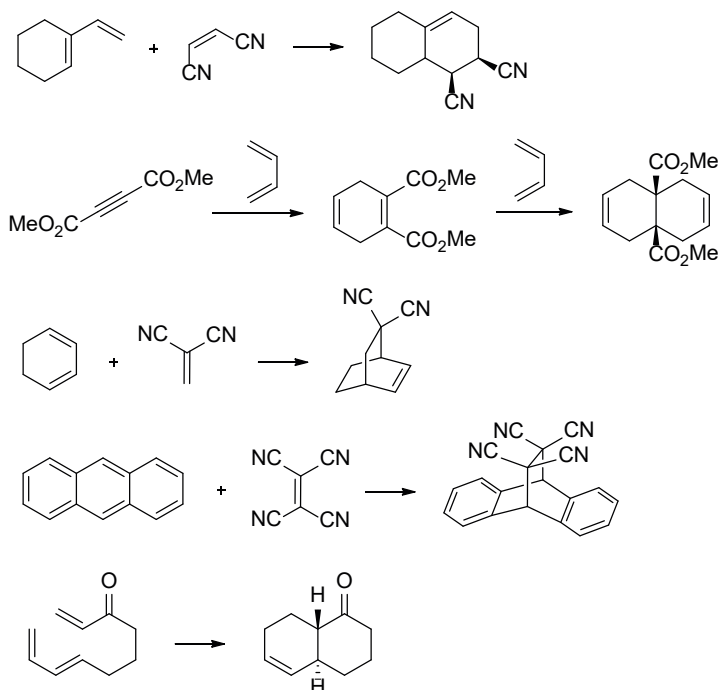
1. При окислении перманганатом калия и раскрытии оксиранового цикла образуется рацемическая смесь диолов:



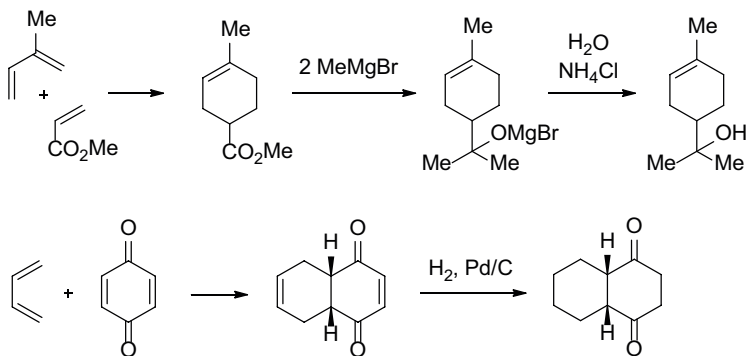
2. Необходимо рассмотреть проекцию Ньюмена наиболее выгодной конформации. Отщепляются группы, находящиеся в антиперипланарном положении. Дейтерий останется в продукте:



3. Схемы получения продуктов реакции Дильса — Альдера:



4. Схемы синтезов:



Рекомендуемая литература

- Карцова А. А. Избранные главы органической химии. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского университета педагогического мастерства, 1995.
- Смит В., Бочков Л., Кейпл Р. Органический синтез. Наука и искусство / пер. с англ. М.: Мир, 2001.
- Тутце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории / пер. с нем. М.: Мир, 1999.
- Харичева Э. М., Корнилова Т. А. Избранные главы органической химии: пособие по курсу органической химии / ред. Р. Р. Костиков. СПб.: ЛЕМА, 2013.
- Bourguignon J., Le Nard G., Queguiner G. Synthèse d'aryl nitronorbornènes par cycloaddition de Diels–Alder entre les aryl-nitroéthylènes et le cyclopentadiène. Justification de la stéréochimie et de la réactivité relative observées par la méthode CNDO/II. Obtention d'aryl aminonorbornenes // Canadian Journal of Chemistry. 1985. Vol. 63, iss. 9. P. 2354–2361.
- Lindsey A. S., Jeskey H. The Kolbe—Schmitt Reaction // Chemical Reviews. 1957. Vol. 57, iss. 4. P. 583–620.
- Ritzler E., Sundermann R. Chapter in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2012.
- Walker F. H., Wiberg K. B., Michl J. [2.2.1]Propellane // J. Am. Chem. Soc. 1982. Vol. 104, iss. 7. P. 2056–2057.
- Weber R. W., Cook J. M. General method for the synthesis of [n.3.3]propellanes, $n \geq 3$ // Canadian Journal of Chemistry. 1978. Vol. 56, iss. 2. P. 189–192.
- Wiberg K. B., Walker F. H. [1.1.1]Propellane // J. Am. Chem. Soc. 1982. Vol. 104, iss. 19. P. 5239–5240.
- Wiberg K. B., Walker F. H., Pratt W. E., Michl J. [2.1.1]Propellane. Reaction of 1,4-diiodobicyclo[2.1.1]hexane with *tert*-butyllithium and with potassium atoms // J. Am. Chem. Soc. 1983. Vol. 105, iss. 11. P. 3638–3641.

Книги и журналы СПбГУ можно приобрести
по издательской цене
в интернет-магазине: **publishing.spbu.ru**
и
в сети магазинов **«Дом университетской книги»**,
Санкт-Петербург: Менделеевская линия, д. 5
6-я линия, д. 15
Университетская наб., д. 11
Наб. Макарова, д. 6
Петергоф, ул. Ульяновская, д. 3
Петергоф, кампус «Михайловская дача»,
Санкт-Петербургское шоссе, д. 109.
Справки: +7(812)328-44-22, publishing.spbu.ru

Книги СПбГУ продаются в центральных книжных магазинах РФ,
интернет-магазинах **amazon.com**, **ozon.ru**, **bookvoed.ru**,
biblio-globus.ru, **books.ru**, **URSS.ru**
В электронном формате: **litres.ru**

Учебное издание

*ПАНЬКОВА Алёна Сергеевна, ЕФРЕМОВА Мария Михайловна,
РОСТОВСКИЙ Николай Витальевич*

СТРАТЕГИЯ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Учебно-методическое пособие

Второе издание

Редактор *Н. И. Сочивко*
Корректоры *И. П. Журова, Н. Э. Тимофеева*
Компьютерная верстка *Ю. Ю. Тауриной*
Обложка *Е. Р. Куныгина*

Подписано в печать 13.05.2022. Формат 70×100 ¹/₁₆.
Усл. печ. л. 7,65. Тираж 500 экз. Print-on-Demand. Заказ №

Издательство Санкт-Петербургского университета.
199004, С.-Петербург, В. О., 6-я линия, 11.
Тел./факс +7(812)328-44-22
publishing@spbu.ru



publishing.spbu.ru

Типография Издательства СПбГУ. 199034, С.-Петербург, Менделеевская линия, д. 5.