ХИМИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ. ЧАСТЬ 2. СТРАТЕГИЯ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

ДЯДЧЕНКО
ВИКТОР ПРОХОРОВИЧ

ХИМФАК МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ. РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ. СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU.

ЕСЛИ ВЫ ОБНАРУЖИЛИ ОШИБКИ ИЛИ ОПЕЧАТКИ, ТО СООБЩИТЕ ОБ ЭТОМ, НАПИСАВ СООБЩЕСТВУ VK.COM/TEACHINMSU.

БЛАГОДАРИМ ЗА ПОДГОТОВКУ КОНСПЕКТА
СТУДЕНТА ГЕОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА МГУ
ПОСТНИКОВА АЛЕКСАНДРА ВЛАДИМИРОВИЧА

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Содержание

Лекция 1. Основы ретросинтетического анализа. 6
1.1. Влияние выхода на стратегию синтеза. 6
1.2. Формализм И. Кори. 7
1.3. Синтоны. 10
1.4. Дополнительные правила. 15
Лекция 2. Ретронный подход к ретросинтетическому анализу. 17
2.1. Дополнительные рекомендации к анализу. 17
2.2. Ретроны. 18
2.3. Монофункциональные ретроны. 21
Лекция 3. Варинты расчленения ретронов. 28
3.1. Бифункциональные ретроны. 28
3.2. 1,1-ретрон. 28
3.3. 1,2-ретрон. Варианты внешнего расчленения 1,2-ретрона. 29
3.4. Внутреннее и внешнее расчленение 1,3-ретрона. 32
3.5. Истоки медицинской химии (дополнительная информация). 33
Лекция 4. Варианты расчленения 1,3 ретронов. 37
4.1. Реагент Бюхи в синтезе 1,3-ретронов. 37
4.2. Внутреннее расчленение 1,3-ретронов. 38
Лекция 5. Варианты расчленения 1,3- и 1,5- ретронов. 47
5.1. Анализ симметричных кетонов. 48
5.2. 1,5-ретрон. 51
5.3. Ананлиз концинилина. 53
5.4. Анализ полициклических систем. 53
Лекция 6. Анализ 1,2-ретрона. 58
6.1. Другие подходы к анализу 1,5-ретронов. 58
6.2. Внутреннее расчленение 1,2- Ретронов. Реализация нелогичных синтонов. 58
6.3. Тактика Umpolung в синтезе 1,2 ретронов. 62
Лекция 7. Анализ полициклических соединений. 68
7.1. Реакция конденсации в анализе. 68
7.2. Анализ стаурона 72
Лекция 8. Расчленение 1,4 ретрона. 77
8.1. Три пути реализации нелогичного синтона, образующегося при 2,3- расчленении 1,4- ретрона. 77
8.2. 1,2 расщепление 1,4-ретрона. 82

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Лекция 9. Перециклические реакции. 85
9.1. Химия жасмина. 85
9.2. Обратная реакция Пааля-Кнора в анализе 1,4-дикетона: 86
9.3. Ретрон Дильса-Альдера. 90
9.4. Перициклические реакции. 90
9.5. Теория возмущения граничных орбиталей. 92
9.6. Электронные требования в реакции Дильса-Альдера 94
Лекция 10. Реакция Дильса-Альдера. 95
10.1. Стереоселективность в реакции Дильса-Альдера. 96
10.2. Эндо-правило Альдера 97
10.3. Региоселективности реакции Дильса-Альдера. 98
10.4. Катализ в реакции Дильса-Альдера. 101
10.5. Гетеро-реакция Дильса-Альдера. 103
Лекция 11. Использование реакции Дильса-Альдера в синтезе. 106
11.1. Ретро-реакция Дильса-Альдера. 106
11.2. Орто-хинодиметаны. 108
11.3. Анализ первых стадий Витамин B12. 113
Лекция 12. Стереохимический аспект создания циклов. 115
12.1. Синтез энантиомеров-исходников для синтеза Витамина B12. 115
12.2. Анализ исходника для синтеза противораковых препаратов. 118
12.3. Комплексы с переносом заряда. 120
12.4. Построение циклических структур. 121
Лекция 13. Общий метод создания 4-,5-,6- и 7- членных циклов. Дополнение к теме “Ароматичность”. 125
13.1. Реакции циклоприсоединения. 128
13.2. Топологический подход к описанию реакций циклоприсоединения. 131
13.3. Гомоароматичность. 132
Лекция 14. Фотохимическоее циклоприсоединение. 136
14.1. Использование кетенов в реакциях циклоприсоединения. 136
14.2. Фотохимически индуцированные реакции циклоприсоединения. 139
14.3. Синтезы на основе сигматропных перегруппировок. 141
Лекция 15. Использование перегруппировок в ретроанализе. 146
15.1. Вывод ретронов, соответствующих [3,3] сигматропным перегруппировкам. 146
15.2. [1,3] и [1,5] сигматропные перегруппировки. 150
Лекция 16. Электроциклические реакции. Перегруппировка Назарова. 155

16.1. Электроциклические реакция. 155
16.2. Перегруппировка Назарова. 157

«Кто не понимает ничего кроме химии, тот и её понимает недостаточно»

©Г. Лихтенберг.

Лекция 1. Основы ретросинтетического анализа.

Данный курс лекций будет посвящён планированию многостадийных синтезов. Или, говоря другими словами, ретросинтетическому анализу – алгоритмам, помогающим по структуре целевого соединения определить метод синтеза.

На практике одностадийные синтезы встречаются редко. Обычно, синтез сложной молекулы предполагает много стадий. Вопрос, на который отвечает это курс, заключается в том, как их спланировать:

Пример 1. Синтез терпенеола. Представленная молекула относительно простая, поэтому в данном случае интуитивно предположить метод её синтеза достаточно несложно.

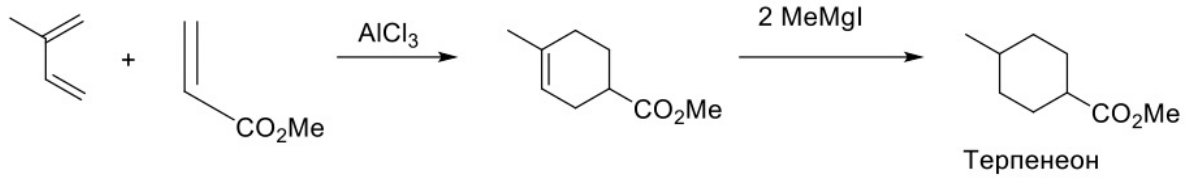


Рисунок 1.1. Синтез терпенеола.

Пример 2. Синтез цедрола (используется в парфюмерии). Синтез такого соединения с ходу предположить сложно. Таким образом, нужны какие-то приёмы, которые позволят это сделать.

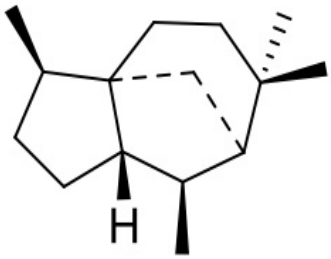


Рисунок 1.2. Цедрол.

1.1. Влияние выхода на стратегию синтеза.

Определение 1. Молекула вещества, которое надо синтезировать, называется – целевой молекулой (ТМ, target molecule).

Поскольку синтез обычно не одностадийный, возникают вопросы, связанные с выходом на некоторых стадиях. Допустим, мы имеем дело с десятистадийным синтезом некой молекулы ТМ Выход на каждой из стадий равен 60% (относительно приемлемое значения выхода для органического практикума).

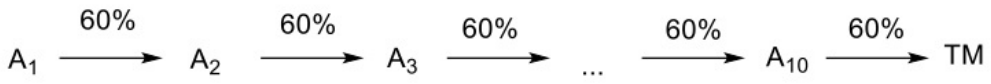


Рисунок 1.3. Линейная схема синтеза.

Перед нами линейная схема синтеза.

Суммарный выход в расчете на A_1: $0{,}6^{10}=6\ 10^{-3} = 0{,}6\%$. Из этого логично следует, что 99% наших усилий были потрачены в пустую. Образно, такая ситуация называется «действие арифметического демона», который съедает все наши усилия.

Решения: 1) Повысить выход на каждой стадии. Например, увеличивая выход каждой из стадий до 90%, имеем: 0,910 = 0,349 = 35%.

2) Изменить схему синтеза.

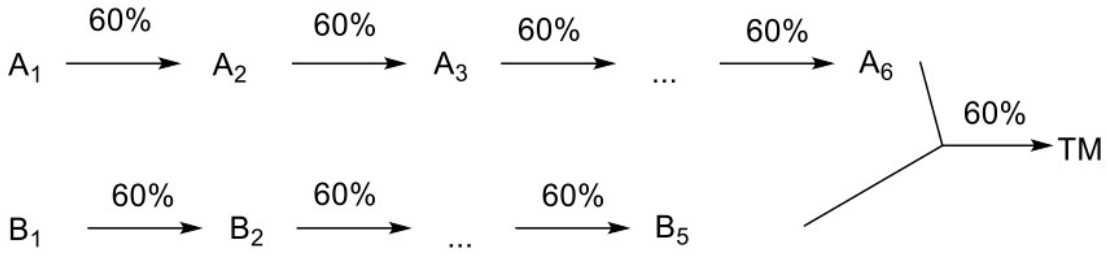


Рисунок 1.4. Сходящаяся (конвергентная) схема синтеза.

Перед нами сходящаяся (конвергентная) схема синтеза. Общее число стадий не изменилось. Однако суммарный выход ТМ в расчете на А1 теперь составляет

60%: 0,66 = 5%

90%:0,96 = 53 %

Правило 1: Многостадийный синтез лучше делать конвергентным.

1.2. Формализм И[1]. Кори.

До начала шестидесятых годов прошлого века многостадийные синтезы планировались по наитию, зачастую исходя из каких-то аналогий. Ситуация кардинально изменилась, когда американский химик И. Кори (Нобелевская премия по химии 1990г.) разработал свой специфический подход. Он планировал создать компьютерную программу, планирующую многостадийные синтезы, основанную на некоторых придуманных им формализмах. На сегодняшний день, подобные программы уже существуют, например, LHASA (1976), SYNGEN (1986), MARSEL/SOS (1988). Однако, химику-органику нужно уметь синтезировать простые молекулы самостоятельно.

[1] Имя Elias James Corey традиционно транскрипируют на русский как Элайас, однако сам Кори считает себя теской библейского персонажа с именем Elijah, извесного в русском каноне, как Пророк Илия.

Рассмотрим реакцию альдольной конденсации пропаналя. И гипотетический процесс, обратный ей.

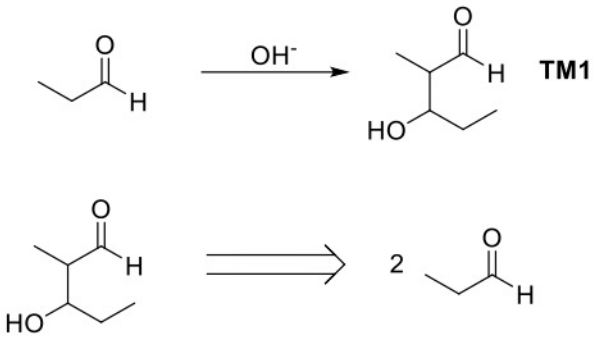


Рисунок 1.5. Реакцмя альдольной конденсации пропаналя.

Мы мысленно провели реакцию, обратную реакции синтеза, она обозначается стрелочкой вида $\Longrightarrow$

Определение 2. Трансформ (Tf) – мысленно проводимые реакции, обратные реакциям синтеза.

Трансформ имеет двойное наименование

→ В направлении анализа «D» – disconnection – расчленение.

← В направлении синтеза «Tf» – transform – изменение.

Подписывать «D» или «Tf» необходимо, чтобы быть уверенным в том, что существует какая-либо реакция, отвечающая этому расчленению.

Пример 4.

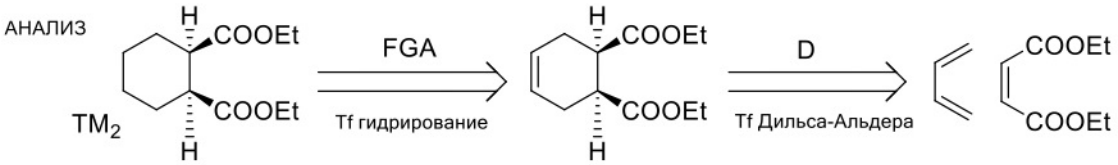


Рисунок 1.6. Анализ.

→ В направлении анализа была добавлена некоторая функциональная группа (FGA – functional group addition), затем было проведено расчленение.

← В направлении синтеза – был проведен трансформ Дильса-Альдера, а затем – гидрирования.

∗анализ останавливается в тот момент, когда мы пришли к доступным соединениям.

Такой анализ, шаг за шагом, изменяющий молекулу в сторону исходных соединений, называется ретросинтетическим анализом.

На основании анализа следует писать синтез. В данном случае:

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

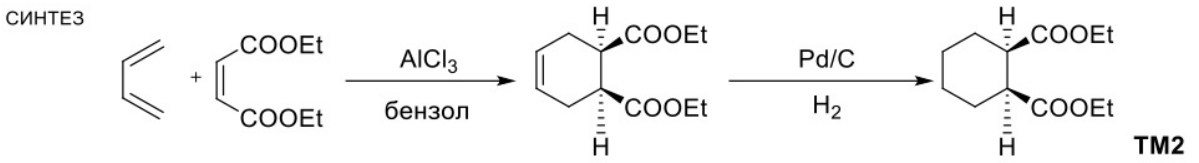


Рисунок 1.7. Синтез.

Перечислим самые важные виды трансформа (в направлении анализа)

D – расчленение

R – сочленение

FGA – добавление функциональной группы

FGI – замена одной функциональной группы на другую

Rt – перегруппировка

В ретросинтетическом анализе существует несколько стратегий. Одна из них базируется на трансформах. Переберем все возможные превращения для **TM1.**

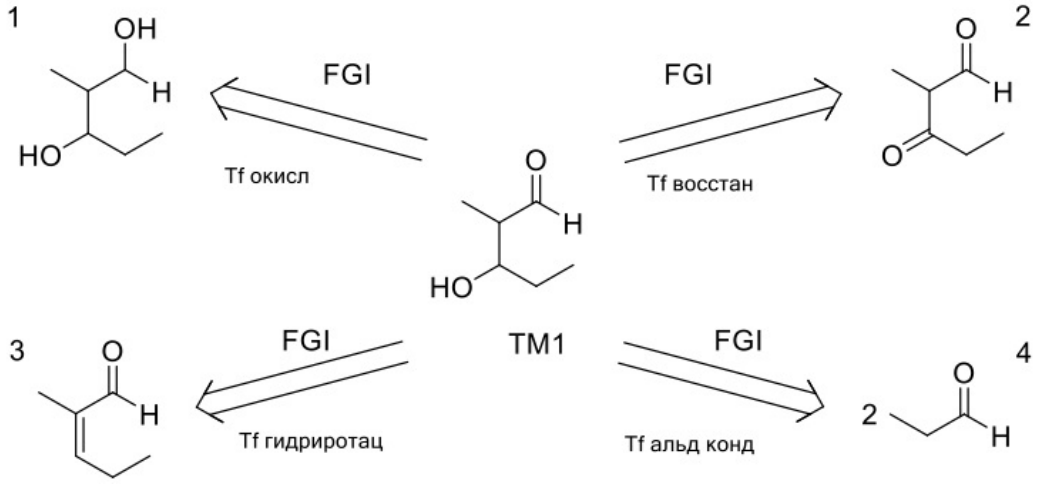


Рисунок 1.8. Превращения для TM1.

Из представленных трансформов наиболее эффективен четвёртый. Так как он резко упрощает структуру молекулы. Согласно терминологии Уорена такой трансформ называется малым укусом (SB – small bite).

Правило 2. В ретросинтетическом анализе следует стремиться малым укусом добиться максимального упрощения структуры.

Иногда, однако, имеет смысл в начале прибегать к использованию трансформа, который вначале не упрощает, а усложняет структуру, чтобы потом резко ее упростить.

Пример 5.

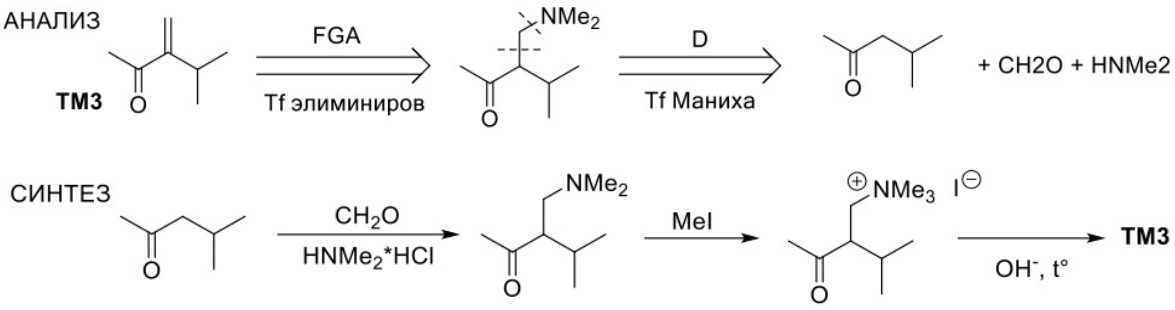


Рисунок 1.9. Анализ ТМ 3.

1.3. Синтоны.

Предположим, что ТМ можно расчленить несколькими способами. Получаем несколько продуктов расчленения, которые в свою очередь, так же можно расчленить и так далее. Получаем дерево синтеза или дерево синтетических интермедиатов. В общем случае, синтез неоднозначен, его можно провести различными путями.

Задача ретросинтетического анализа может быть поставлена в двух разных вариантах. Синтез ТМ из известного, заданного соединения или же синтез ТМ при неопределенных исходных соединениях. Причем, на практике, чаще приходится решать вторую задачу, но понять принцип ретросинтетического анализа проще на первой.

Пример 6. Синтезируем указанный кетон (**ТМ4**) из изобутилена. Из структуры **ТМ4** видно, что четырёхуглеродный фрагмент изобутилена присутствует в двух местах молекулы А, В.

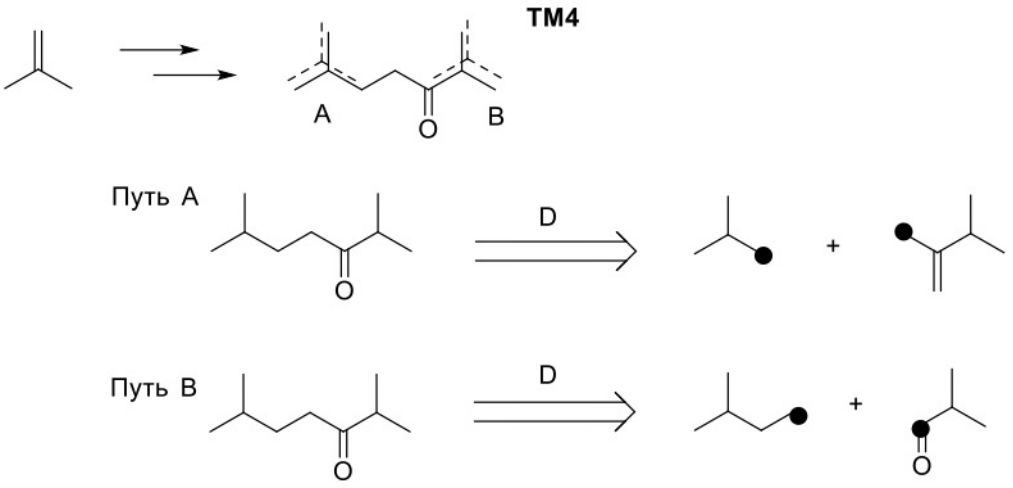


Рисунок 1.10. Синтез ТМ4 из изобутилена.

*) в данном случае

Из кусков, на которые мы разорвали молекулу не очевидно, какие именно реагенты мы должны использовать для создания соответствующей связи. Для решения этой проблемы, примем два основных для ретросинтетического анализа допущения:

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

1. Ключевые связи в ходе синтеза должны создаваться малой последовательностью реакций, а лучше – всего одной реакцией.
2. В ходе синтеза, связи будут создаваться реакциями, включающими ионные интермедиаты.

Тогда припишем осколкам заряды.

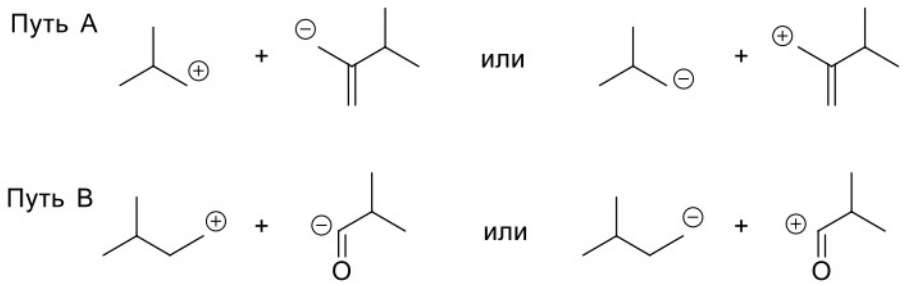


Рисунок 1.11. Ход синтеза.

Получившиеся ионные интермедиаты называются синтонами.

Определение 3. Синтон – идеализированный фрагмент (катион, анион), возникающий в результате трансформа «расчленение (D)».

- Синтон может быть, как реально образующейся частицей, так и виртуальной (то есть существующей только на бумаге).
- После публикации формализма Кори, кроме изначального значения, под термином синтон стали также понимать– полезный для синтеза реагент, однако это было неверно и усложняло коммуникацию.

Синтоны делятся на логичные (естественные) и нелогичные (не естественные). Эти термины применимы только к синтонам, содержащим функциональную группу. В случае рассматриваемых частиц:

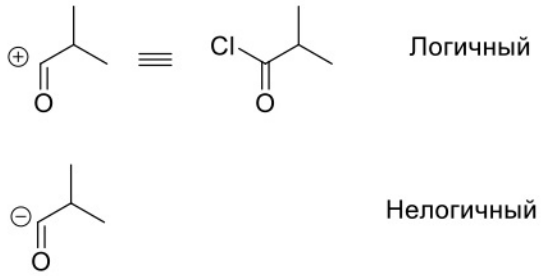


Рисунок 1.12. Логичный и нелогичный синтоны.

Неестественность нижнего синтона интуитивно понятна, формально указанный знак минус не соответствует известной полярности связи углерод-кислород в карбонильной группе. (Плюс на углероде, минус на кислороде). Более строгое обоснование терминов будет дано ниже. Остановимся на пути А. Полный анализ по ветви, представлен ниже.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

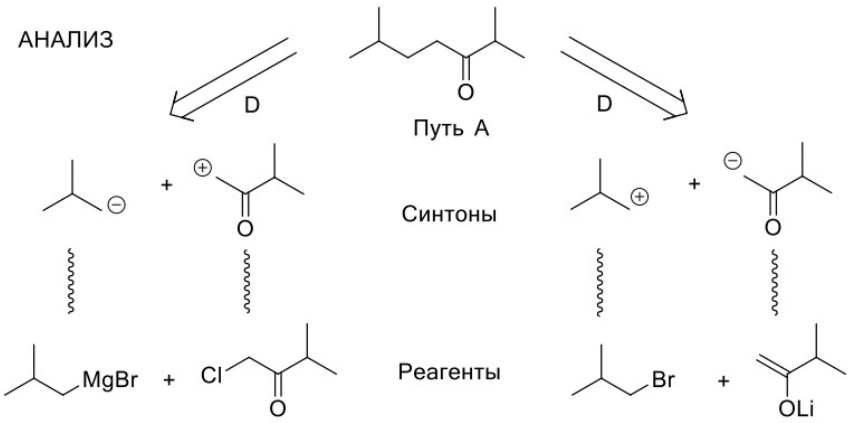


Рисунок 1.13. Полный анализ.

На основании анализы напишем синтез по А.

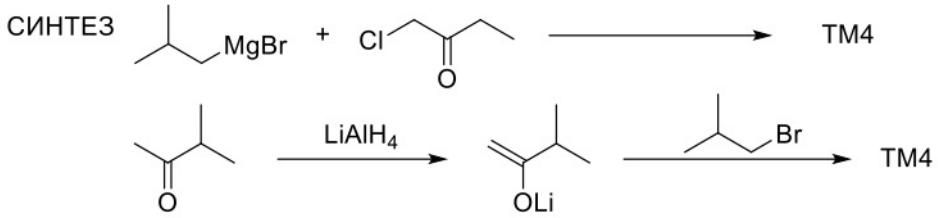


Рисунок 1.14. Синтез по А.

Для объяснения терминологии логичный/не логичный рассмотрим две различные модели распределения зарядов в молекуле 2,4-ен-пенталя.

1. Модель Ингрида – основана на химической реакционности, используется сегодня для описания того, как распределён заряд в молекуле.

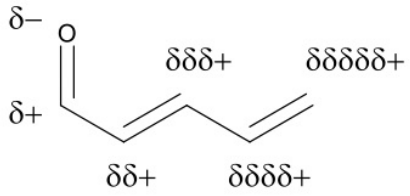


Рисунок 1.15. Модель Ингрида.

2. Модель Лэпворда – основана на принципе альтернировании заряда в молекуле, то есть предположении о том, что один диполь (CO группа) наводит за собой другой и так далее.

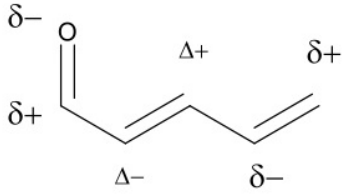


Рисунок 1.16. Модель Лэпворда.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Измерить реальное распределение заряда сложно как минимум из-за того, что данные значения будут близки к значению приборной погрешности. Поэтому обе схемы во многом формальны. Для целей ретросинтетического анализа мы будем пользоваться моделью Лэпворда.

Пример 7. Рассмотрим различные расчленения производного ацетилацетона с целью того, чтобы распланировать синтез. В случае расчленения D1 минус и плюс поставим так, как указано на рисунке, так как этот выбор зарядов для синтонов, сразу же приводит нас к реагентам: еноляну для частицы с минусом и хлорангидриду для синтона со знаком плюс. Очевидно, что в случае D2 так же не составляет труда подобрать реагенты.

Анализируя распределение зарядов на рассматриваемых синтонах, видно, что в случае обоих расщеплений на центральном углероде находится отрицательный заряд, а на карбонильных положительный. Тогда, чисто формально можно написать схему исходной молекулы с распределением зарядов, которая будет обозначать то, какие синтоны будут образовываться при расчленении. Несложно заметить, что эта формальная схема согласуется с концепцией альтернирования зарядов.

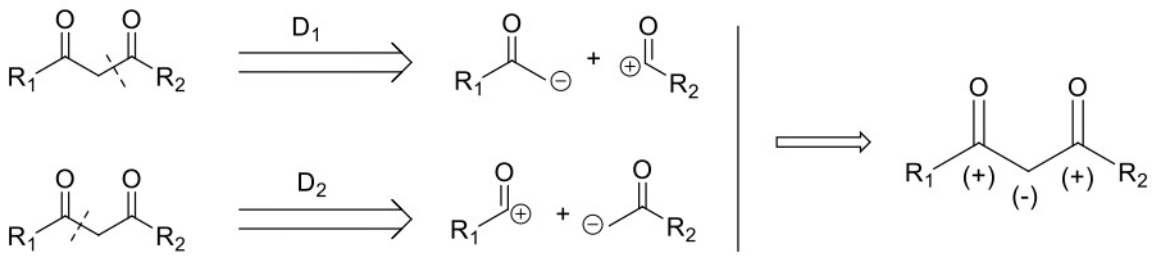


Рисунок 1.17. Схема исходной молекулы с распределением зарядов.

Пример 8. Проведём расчленения в молекуле производного бутаналя, и расставим заряды в образовавшихся синтонах согласно модели альтернирования. Тогда при каждом из расчленений мы получаем синтоны, соответствующие доступным реагентам.

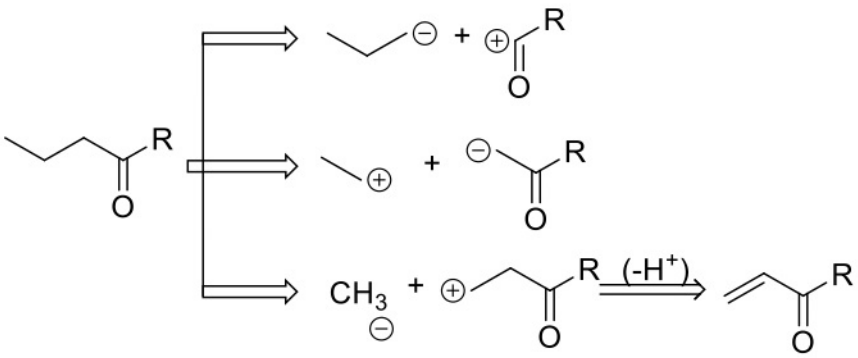


Рисунок 1.18. Синтоны при расчленении.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Таким образом, проводя расчленение согласно принципу альтернирования зарядов, мы получаем синтоны, которые легко реализовать на реальных реагентах.

Альтернирование зарядов – это формальная процедура, призванная выявить соответствие формальных зарядов в молекуле и синтонов, образующихся при её расчленении.

Определение 4. Если заряд в синтоне соответствует альтернированию зарядов в исходной молекуле – то такой синтон называется логичным. Если такого соответствия не наблюдается, то синтон называют **нелогичным.**

Пример 9. Чтобы проиллюстрировать сказанное выше, расчленим симметричный диэтил кетон двумя способами. Назовем образующиеся синтоны, согласно тому, соответствует ли заряд на углероде в синтоне заряду определяемым альтернированием зарядов в исходной молекуле.

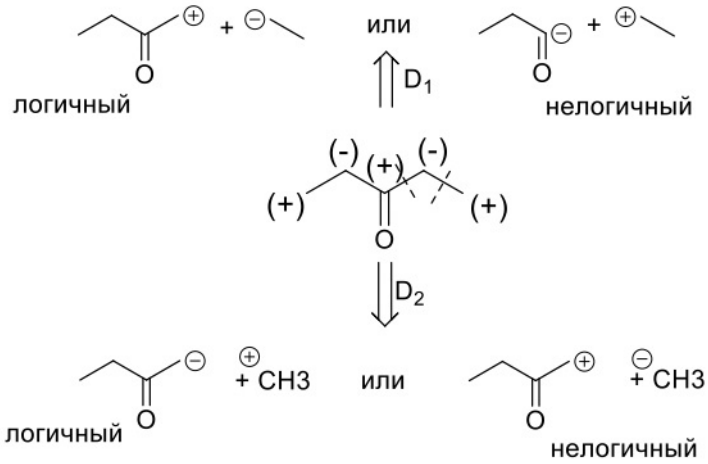


Рисунок 1.19. Синтоны при расчленении диэтил кетона.

Пример 10. В случае если в молекуле присутствует больше одной функциональной группы, могут наблюдаться разногласия между требованиями альтернирования зарядов и полярностью связей.

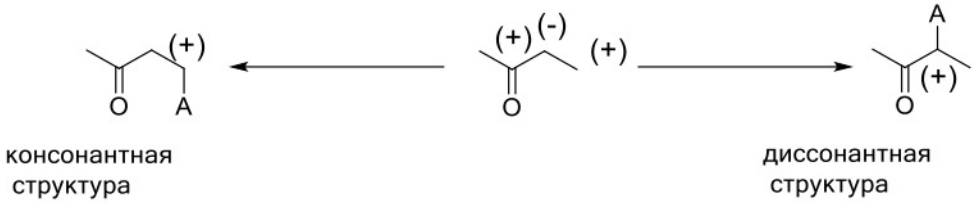


Рисунок 1.20. Консонантная и диссонантная структуры.

Если при альтернировании зарядов от акцепторной группы (А) заряды на промежуточных атомах углерода совпадают с зарядами от альтернирования заряда карбоксильной группы, то такая структура называется консонантной. Если же разные группы требуют разных зарядов, то такая структура будет называться диссонантной.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Правило: если структура консонантна, то расчленяя молекулу по связи, находящейся между функциональными группами, всегда можно получить логичные синтоны. Если же структура диссонантна, то один из синтонов будет нелогичен.

1.4. Дополнительные правила.

Правила Смита – сложная система правил, согласно которым каждой из связей в молекуле присваивается некоторое числовое значение. Первичное расчленение производится по связи с наибольшим из значений.

Мощные реакции – это такие реакции, которые в одну стадию сильно усложняют строение молекулы. Следовательно, расчленение следует проводить в соответствии с этими реакциями, например: *Реакция Дильса-Альдера (карбоциклическая, с хинонами, гетеро реакция); Аннелирование по Робинсону; Парциальное восстановление по Бёрчу; Внутримолекулярная π-циклизация; Альдольная, ацилоиновая конденсация; Катионные, сигматропные перегруппировки; Конденсация Манниха; Олефинирование по Виттигу.*

Определение 5. Стратегические связи – связи, расчленение по которым приводит к значительному упрощению структуры. Стратегические связи можно выявить в соответствии с мощными реакциями. Помимо этого, не анализируя структуру на соответствие мощным реакциям, стратегическими зачастую являются:

1. Связи, расположенные в середине молекулы.

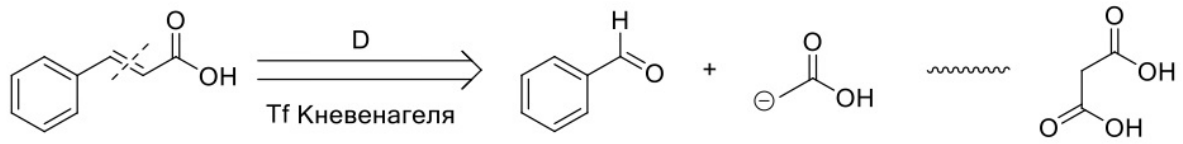


Рисунок 1.21. Связи, расположенные в середине молекулы.

2. Связи, идущие из точки ветвления.

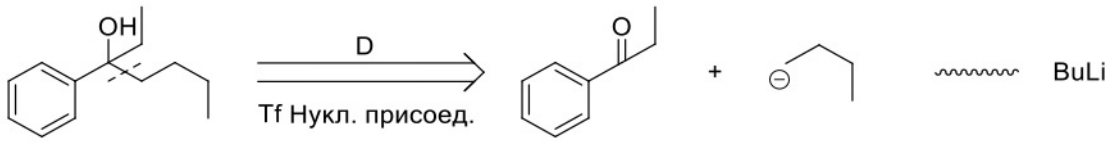


Рисунок 1.22. Связи, идущие из точки ветвления.

3. Связи, непосредственно присоединённые к циклу.

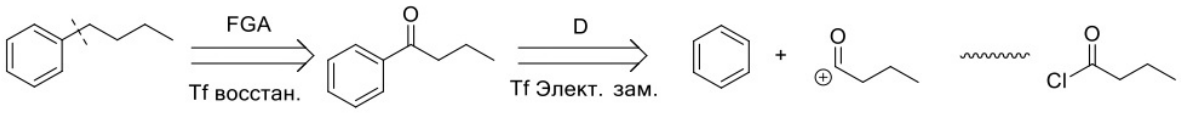


Рисунок 1.23. Связи, непосредственно присоединённые к циклу.

Дополнительные рекомендации для ретросинтетического анализа:

1. Вначале следует расчленить связи, которые легко создаются.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

2. Лучше всего в начале удалить лабильные группы, чтобы ввести их в синтезе в последнюю очередь.

Пример 11. Проиллюстрируем оба утверждения анализом структуры фронталина (феромон). Легче всего начать с раскрытия лабильной ацетальной группы.

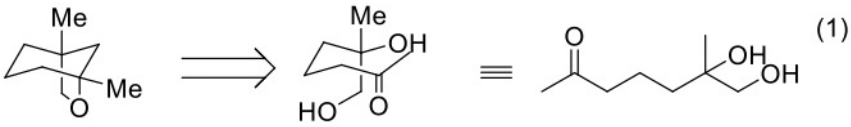


Рисунок 1.24. Анализ структуры фронталина.

Замыкание ацеталя произойдёт сразу же, как только будет синтезировано вещество (1). Для этого достаточно вспомнить то, что глюкоза существует преимущественно в ацетальной форме.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Лекция 2. Ретронный подход к ретросинтетическому анализу.

2.1. Дополнительные рекомендации к анализу.

Для успешного анализа молекул в некоторых случаях бывает полезно в начале анализа ответить на ряд вопросов:

1. Какие функциональные группы уже присутствуют в целевой молекуле? Есть аналогия с проблемами, уже решенными для других синтезов?
2. Какие фрагменты целевой молекулы легко создать?
3. Какие фрагменты целевой молекулы уже присутствуют в доступных соединениях.

Остановимся на первом вопросе. Так если в целевой молекуле присутствуют трудно удаляемые, а, следовательно, трудно создаваемые фрагменты, то возможно нет необходимости создавать их с нуля. В большинстве случаев разумнее будет найти доступные соединения, в которых этот фрагмент уже присутствует.

Пример 1. Кетопрофен (**ТМ1**) — обладает обезболивающим действием. Основной компонент многих болеутоляющих препаратов. Проведем анализ молекулы с целью синтезировать кетопрофен из доступных соединений.

Первая трудность, с которой мы сталкиваемся, это — мето-положение заместителей у бензольного кольца. Очевидно, что такое расположение заместителей— трудно создаваемое.

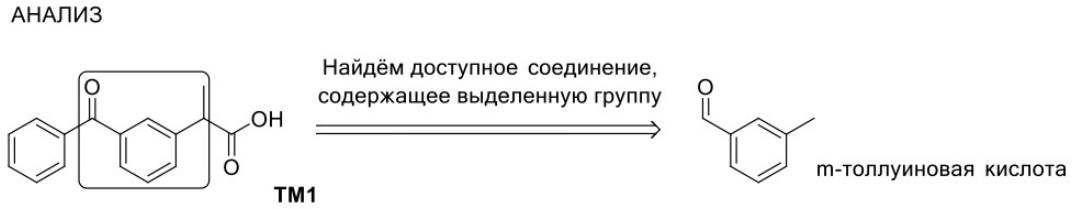


Рисунок 2.1. Анализ молекулы кетопрофена.

Теперь можно сразу написать синтез.

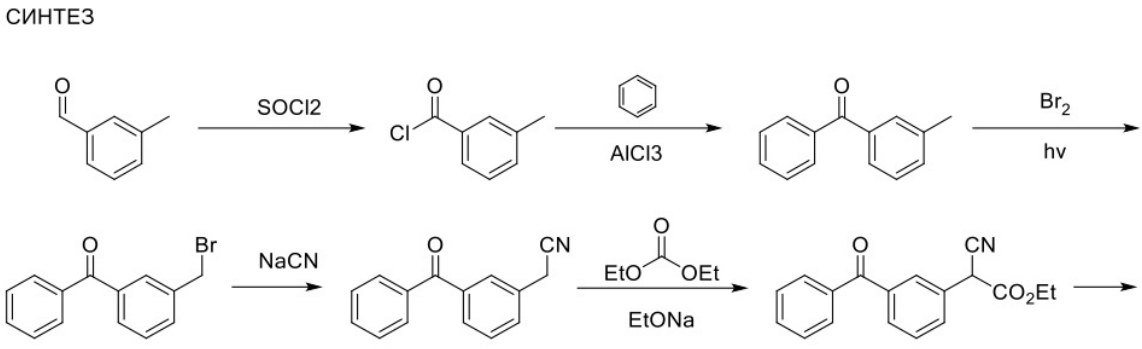


Рисунок 2.2.1. Синтез кетопрофена.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

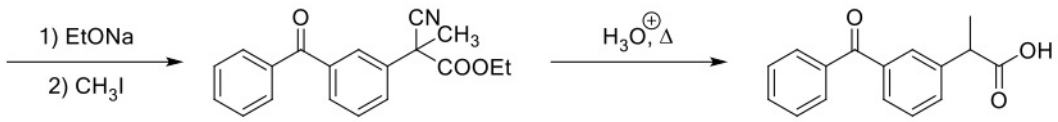


Рисунок 2.2.2. Синтез кетопрофена.

Продукт реакции Фриделя-Крафтса алкилируется в боковую цепь. Для этого необходимо предварительно ввести в нее электроноакцепторную группу — в данном случае циано-группу.

В моноцианопроизводном кислотность СН водорода уже высока, но еще не достаточна для метилирования. Именно поэтому вводится еще одна электроноакцепторная — сложноэфирная-группа. На последней стадии кислотного гидролиза обе группы сначала превращаются в –COOH, а затем происходит декарбоксилирование.

Теперь прокомментируем второй вопрос. Так если целевая молекула содержит какую-то группу, которая затрудняет введение других групп (например $–NO_2$ в ароматических соединениях), то ее необходимо удалить в первую очередь (соответственно синтезировать – в последнюю).

Пример 2. Мускус амбровый — ароматный компонент дешевых одеколонов.

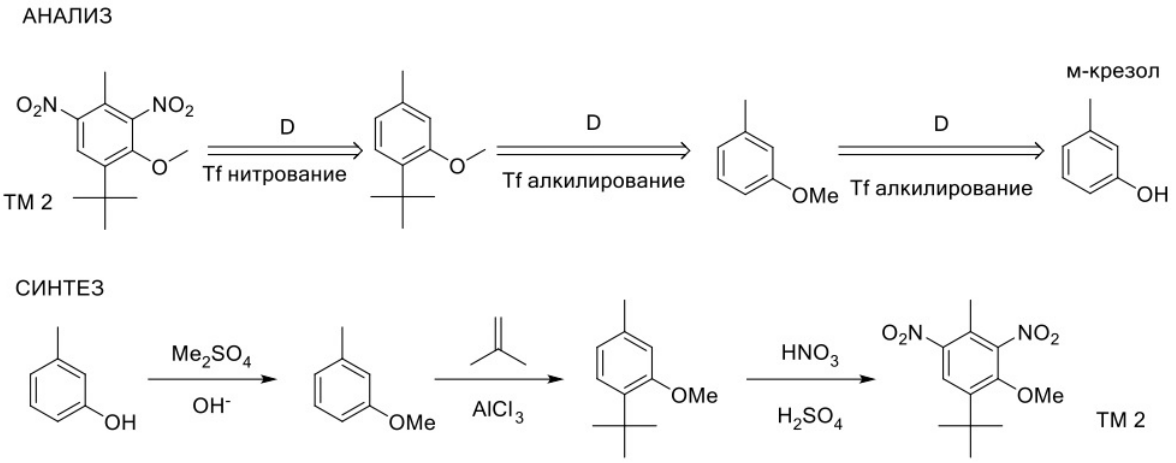


Рисунок 2.3. Анализ и синтез

Следует подчеркнуть, что перечисленные правила не носят ультимативный характер. К ним следует подходить творчески.

2.2. Ретроны.

Ретросинтетический анализ — это эвристический подход. В данном случае, это обозначает то, что исходная задача разбивается на ряд подзадач, последовательное решение которых приводит к решению задачи в целом.

«Эвристика — это существительное, обозначающее эвристический принцип — грубый расчёт, который может привести коротким путём к решению проблемы либо же

завести в тёмный переулок.»

И. Кори.

Для того, чтобы не попасть в тёмный переулок мы будем пользоваться ретронным подходом.

Ретронный подход — заключается в том, чтобы выделить из структуры ключевой фрагмент, который будет считаться главным. Этот фрагмент и называется ретроном.

Рассмотрим вначале примеры.

Пример 3. Луцидулин — алкалоид.

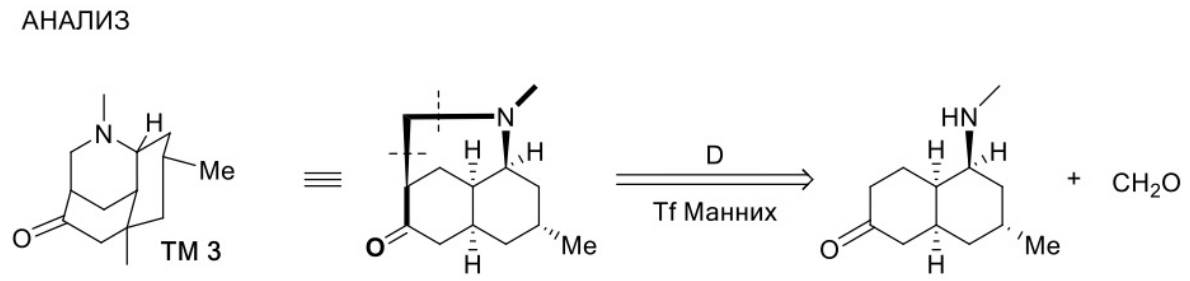


Рисунок 2.4. Анализ луцидулина.

В начале перерисуем молекулу так, чтобы вместо одного цикла в плоскости листа оказалось два. В поисках ключевого фрагмента остановимся на выделенной цепочке.

Переписав ее как

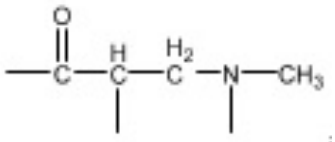


Рисунок 2.5. Цепочка.

становится очевидно, что перед нами продукт реакции Манниха. Тогда начнём анализ с расчленения этого фрагмента. В ходе этого расчленения в структуре стало на один цикл меньше — тем самым мы принципиально упростили структуру, за одно действие перейдя от трёхциклической молекулы к бициклической. Дальнейший анализ здесь не принципиален, он приведён на странице 139.

Пример 4.

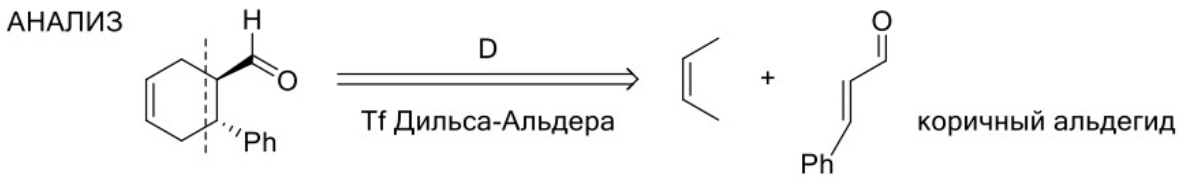


Рисунок 2.6. Реакция Дильса-Альдера.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Сразу можно понять, что центральный цикл в молекуле является образуется в ходе реакции Дильса-Альдера. Ключевой фрагмент, который позволил провести нам это расчленение — шестичленный цикл с двойной связью.

Пример 5.

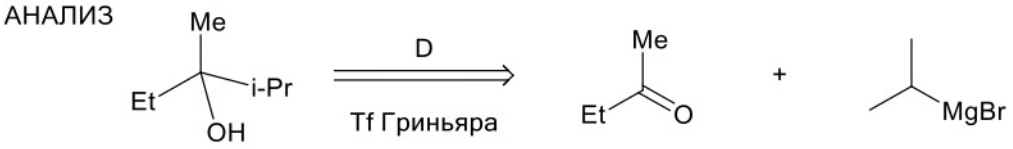


Рисунок 2.7. Реакция Гриньяра.

Перед нами продукт реакции Гриньяра. Фрагмент, подсказавший нам это расчленение — атом углерода с гидроксильной группой.

Эти ключевые фрагменты называются ретронами.

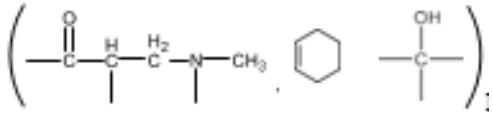


Рисунок 2.8. Ретроны.

Ретрон — это совокупность необходимых и достаточных элементов в структуре молекулы, позволяющая провести определённый трансформ.

Понятия трансформ, синтон, ретрон являются фундаментальными для ретросинтетического анализа. Мы будем проводить анализ базируясь на ретронах. Наша главная задача на ближайшие лекции — научиться видеть ретроны.

Ретроны именуются по названиям трансформа, то есть в соответствии с той синтетической реакцией, которая используется для перехода к соединению, содержащему ретрон. (В примерах 3-5 мы имели дело с ретроном Манниха, Ретроном Дильса-Альдера и Ретроном Гриньяра, соответственно).

В некоторых случаях молекула содержит не полный, а частичный ретрон. Это происходит тогда, когда выполняется условие необходимости, но не достаточности. В таких случаях неполный синтон следует дополнить до полного.

Пример 6.

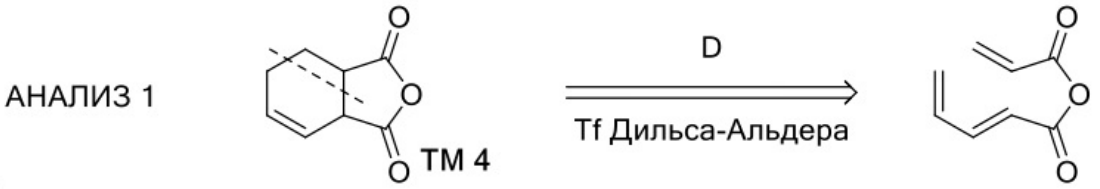


Рисунок 2.9. Реакция Дильса-Альдера.

К сожалению, даже имея такое соединение, с ним будет невозможно провести

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

реакцию Дильса-Альдера так, как и диен и диенофил содержат электроноакцепторную группу. Поэтому, можно заключить, что **ТМ4** содержит ретрон Дильса-Альдера, но частичный. Для осуществления трансформа проведём модификацию **ТМ4.**

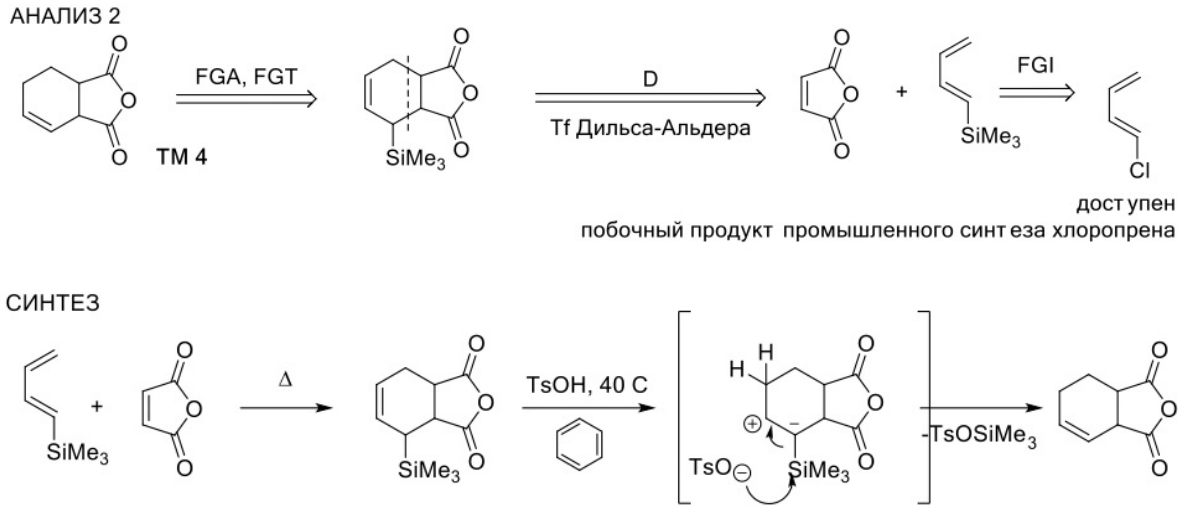


Рисунок 2.10. Модификация ТМ4.

2.3. Монофункциональные ретроны.

Ретроны делятся на два типа.

1. Монофункциональные ретроны — содержат только одну функциональную группу. Обозначаются по числу атомов углерода, входящих в ретрон: С1, С2, С3 (более длинные не имеют смысла так как могут сводится к более простым).
2. Бифункциональные — содержат две функциональные группы. Обозначаются в соответствие с тем, как соотносятся между собой атомы углерода в цепи молекулы при которых стоят функциональные группы: 1,1-С, 1,2-С, 1,3-С, 1,4-С, 1,5-С, 1,6-С (далее не имеет смысла).

В ходе анализа в молекуле могут встречаться разнообразные группы, но наиболее перспективны для преобразования молекул — это нитрильная и группы на основе кислорода. Поэтому, встречая ту или иную группу в ходе анализа следует стараться привести ее к одной из следующих:

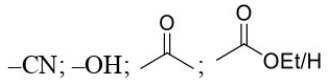


Рисунок 2.11. Нитрильная и ксилородная группы.

Разберём несколько простых примеров для того, чтобы научится находить С1, С2, С3-ретроны.

Рисунок 2.12. Нахождение С1, С2, С3-ретронов.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Штриховыми линиями обозначены варианты расчленения спиртов. Расчленяя по 1, 2, 3 мы получаем фрагменты с одним, двумя или тремя атомами углерода. Проводить дальнейшее расчленение (оставляя четыре, пять или более атомов углерода) не имеет смысла, так как для соответствующих синтонов сложно подобрать хорошо известные реакции.

С другой стороны, нет надобности делить такую большую углеродную цепь (хвост) так как для любого количества углеродов найдётся либо соответствующий спирт, либо реактив Гриньяра (положительно заряжённый и отрицательно заряженный синтон, соответственно). Проведем расчленение по штриховой линии номер 1.

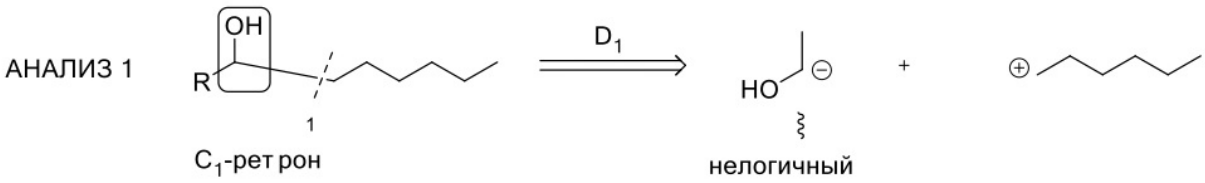


Рисунок 2.13. Расчленение по штриховой линии 1.

Так как реализовать нелогичный синтон не получится, то данный анализ оказывается безрезультатным.

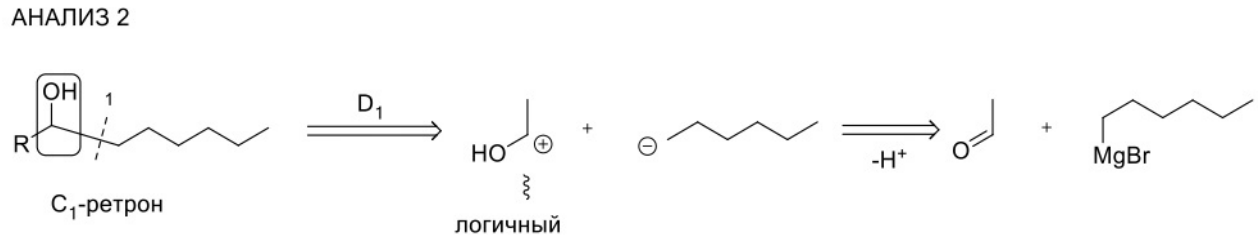


Рисунок 2.14. С1-ретрон Гриньяра.

В данном случае в состав ретрона (выделен) входит один атом углерода. Перед нами С1-ретрон Гриньяра. Проведем расчленение по штриховой линии номер 2.

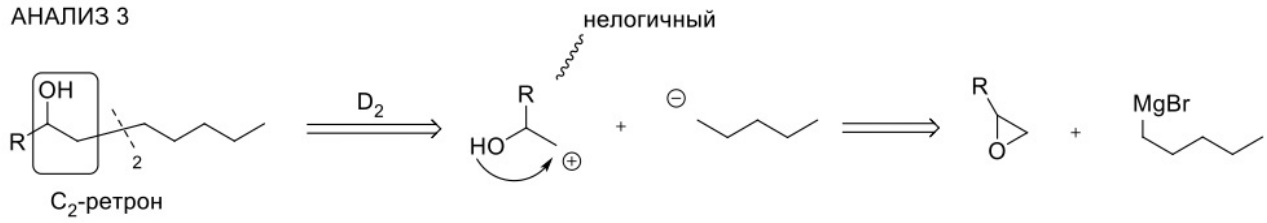


Рисунок 2.15. Расчленение по штриховой линии 2.

Данное расчленение уместно, так как образующийся нелогичный синтон возможно реализовать на практике. В состав ретрона входят два атома углерода, поэтому перед нами С2-ретрон. В соответствии с трансформом он будет называться С2-ретрон Гриньяра. Проведём расчленение по штриховой линии номер 3.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

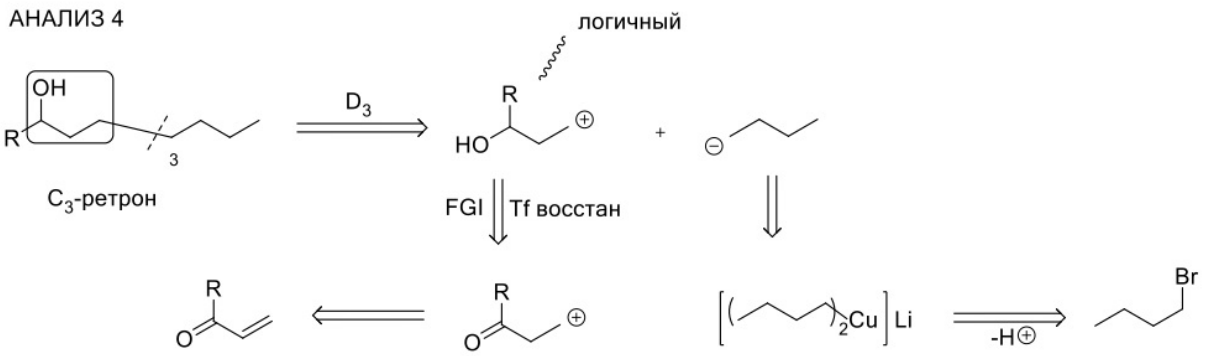


Рисунок 2.16. Расчленение по штриховой линии 3.

В составе ретрона присутствуют три атома углерода. Перед нами С3-ретрон Михаэля (ретрон 1,4 сопряженного присоединения).

Перейдём от анализа спиртов к менее очевидным молекулам. На первый взгляд синтез алкана не кажется очевидным.

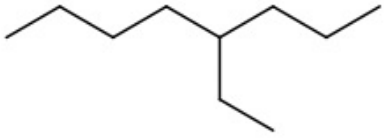


Рисунок 2.17. Синтез алкана.

Помня о том, что первое расчленение лучше проводить в точке ветвления остановимся на третичном атоме углерода. Все три заместителя при нём разные, следовательно, последовательность их ввода не имеет значения. Для упрощения задачи введём спиртовую группу.

Рисунок 2.18. Спиртовая группа.

Дальнейшие варианты расчленения описаны выше. Таким образом, имея соединения не содержащие функциональные группы, необходимо ввести их в направлении анализа (убрать в ходе синтеза).

Пример 7. Лиственный спирт (**ТМ 5**) — используется в парфюмерии.

Очевидно, что расчленять двойную связь бессмысленно. Тогда, выбирая между 1,2- и 2,3- путём расчленения, обратим внимание на то, что цис-двойная связь создаётся гидрированием ацетиленов.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

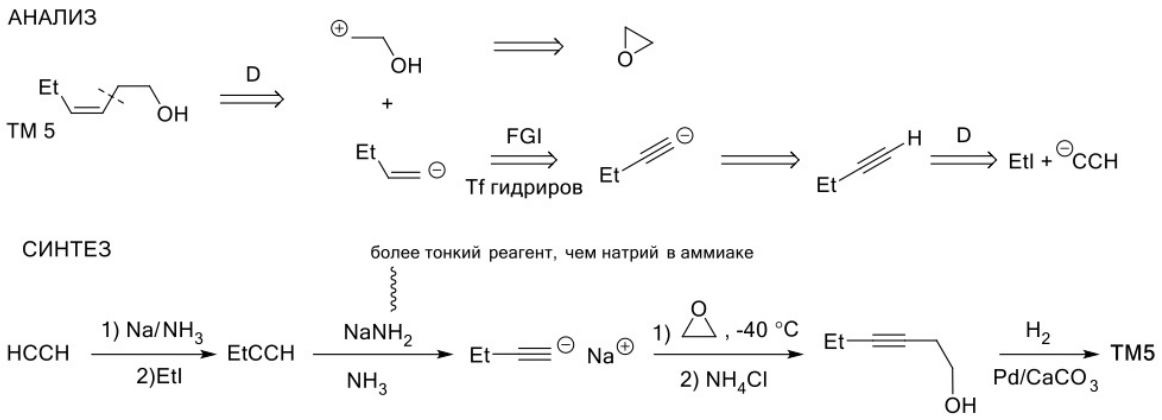


Рисунок 2.19. Расчленение ТМ 5.

Рассмотрим анализ С1, С2, С3-ретронов в случае кетонов.

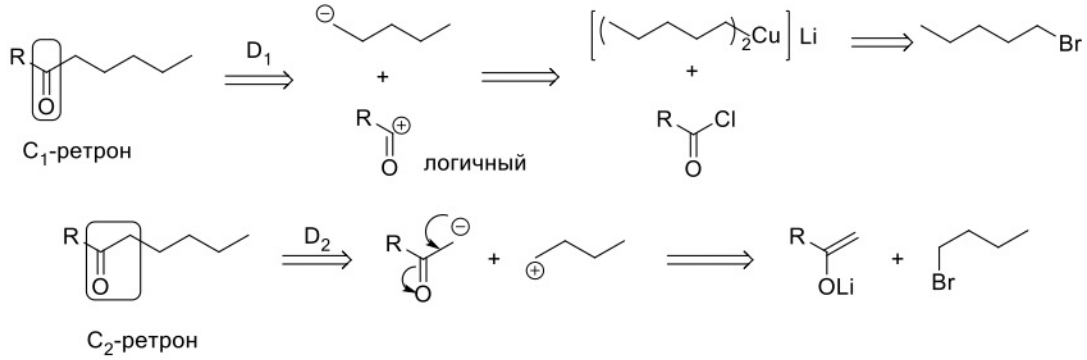


Рисунок 2.20. Анализ С1, С2, С3-ретронов в случае кетонов.

Целью ретросинтетического анализа является не просто планирование синтеза. Синтез необходимо спланировать максимально рационально, в том числе — максимально дешево. Поэтому данный анализ не является оптимальным. Вопрос о том, возможно ли оптимизировать данное расчленение, сводится к вопросу получения анионного синтона. Существует ли другой вариант его реализации кроме енолята (в абсолютном ТГФ, при -78)? Этот вопрос сводится к вопросу о стабилизации анионного синтона. Способ стабилизации анионного синтона — это введение донорного фрагмента. Рассмотрим варианты такой стабилизации на примере бутан-1-аниона.

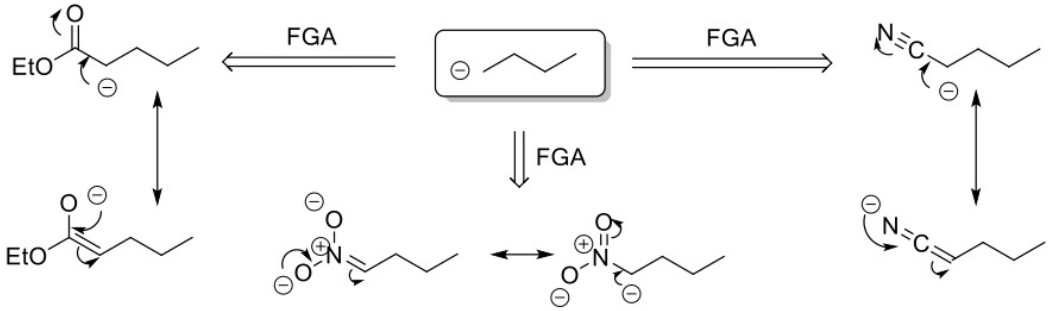


Рисунок 2.21. Варианты стабилизации на примере бутан-1-аниона.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Учитывая экономическую нецелесообразность приведённого выше анализа, проведём альтернативное расчленение.

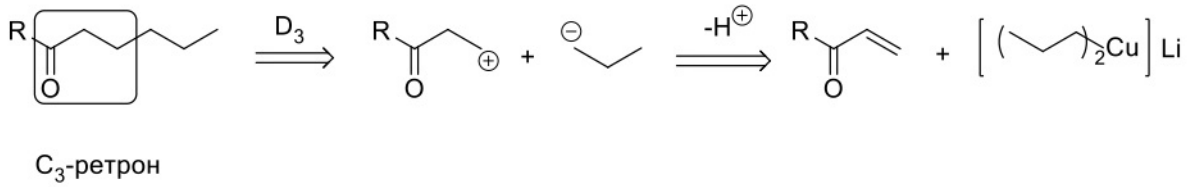


Рисунок 2.22. Альтернативное расчленение.

Пример 7.

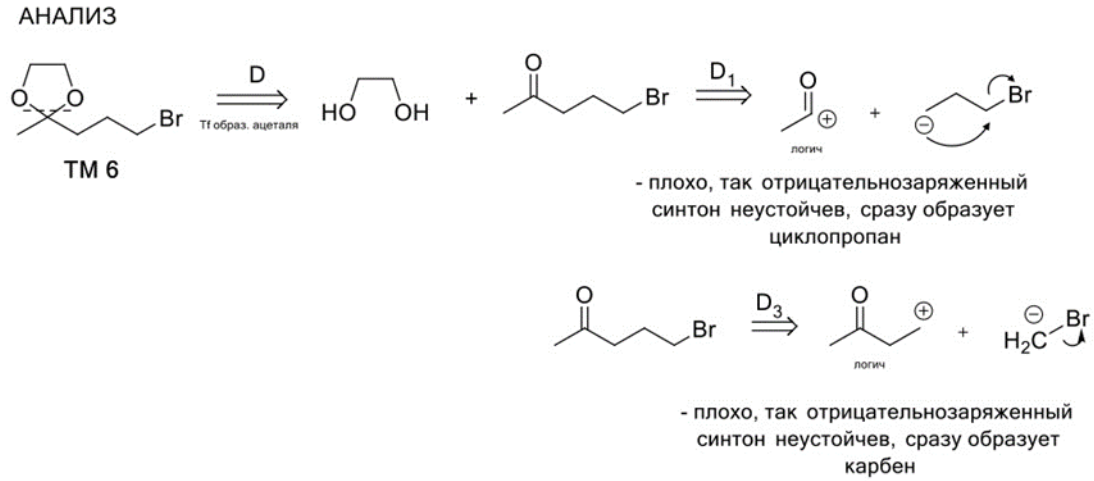


Рисунок 2.23.1. Анализ и синтез ТМ 6.

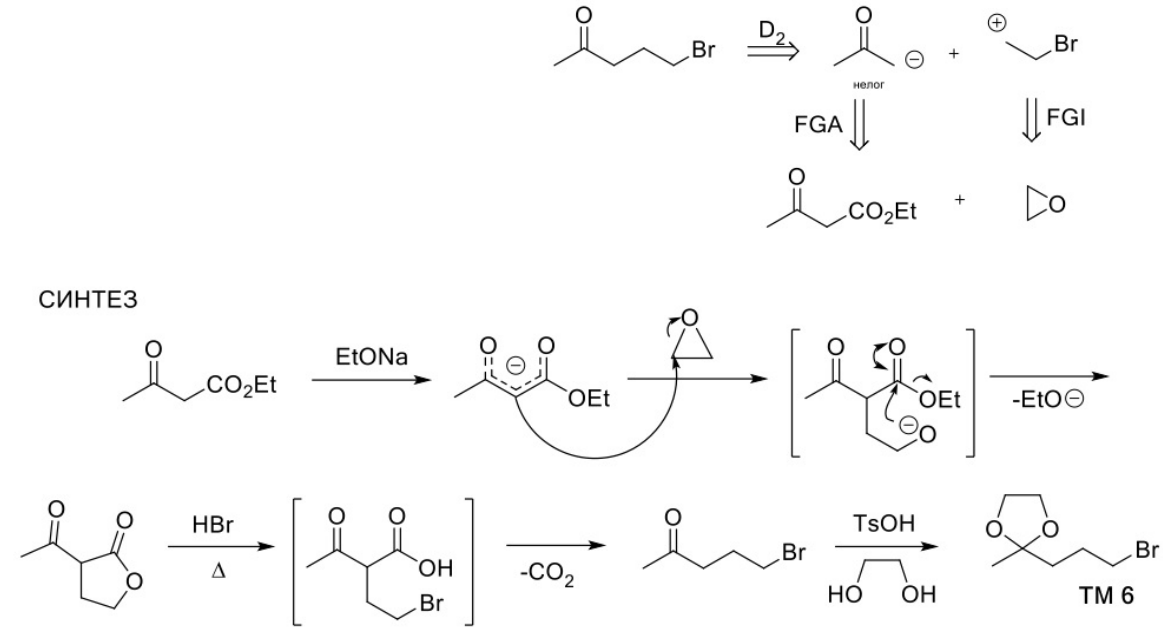


Рисунок 2.23.2. Анализ и синтез ТМ 6.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Пример 8.

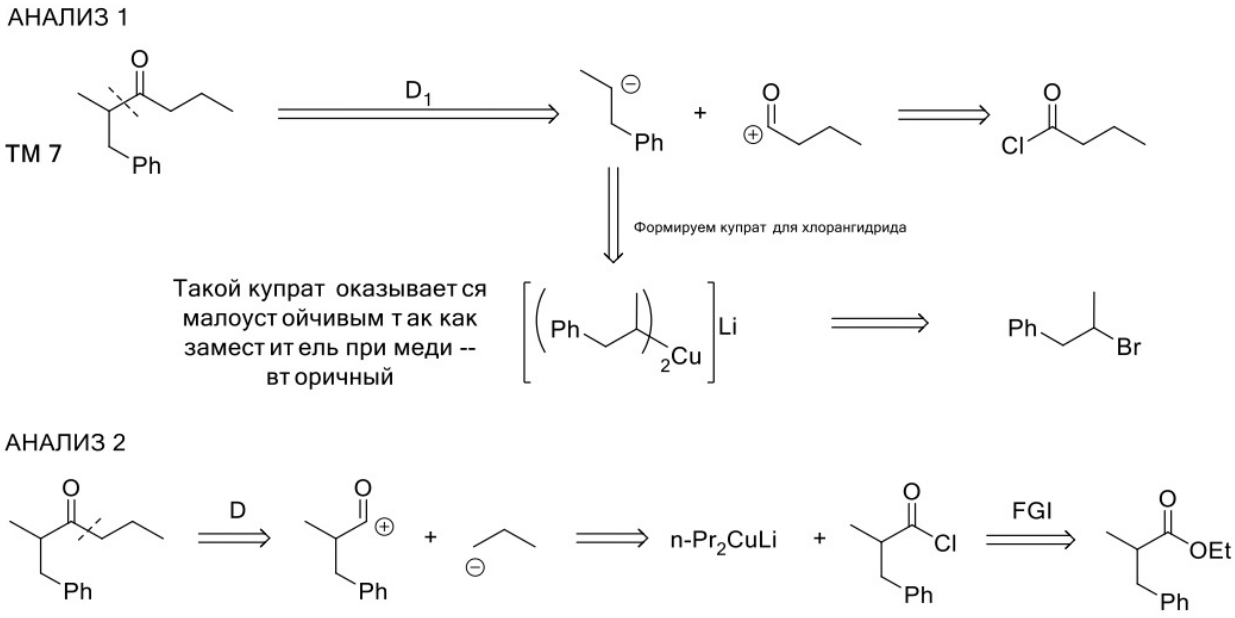


Рисунок 2.24. Анализ ТМ 7.

Постараемся свести это соединение к уксусной кислоте. Вместо самой кислоты будем работать с её эфиром, так как ввести что-либо в кислоту — сложнее, чем в эфир.

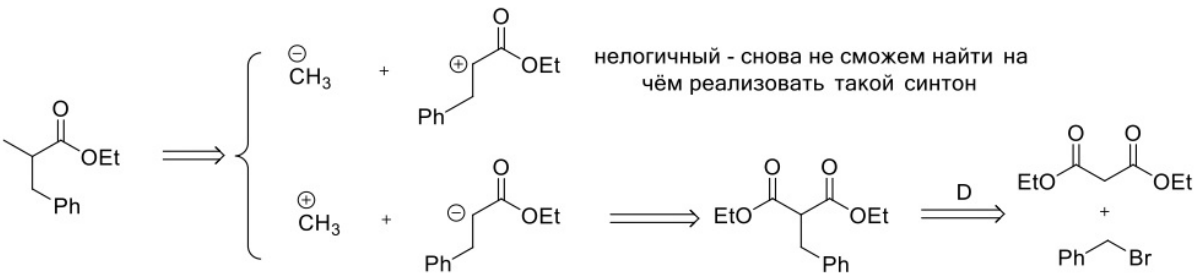


Рисунок 2.25. Стабилизация отрицательного заряда сложноэфирной группой.

Конечно, реализовать анионный синтон возможно не только с помощью стабилизации отрицательного заряда сложноэфирной группой. Так же возможен синтетический путь через енолят, однако данная реакция проходит в невыгодных с экономической точки зрения условиях (-70°C, абсолютный ТГФ).

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

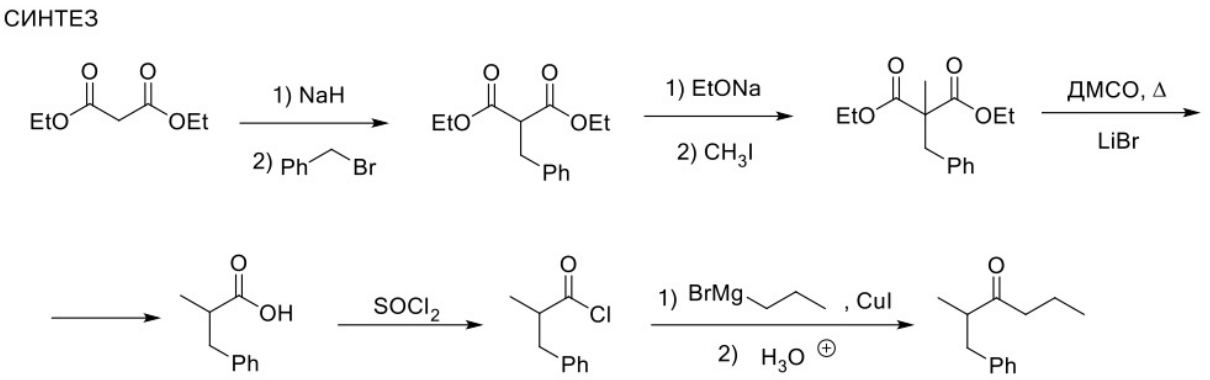


Рисунок 2.26. Синтетический путь через енолят.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Лекция 3. Варинты расчленения ретронов.

3.1. Бифункциональные ретроны.

Бифункциональные ретроны имеют большее значение по сравнению с монофункциональными ретронами. Ниже приведены некоторые примеры 1,n-ретронов.

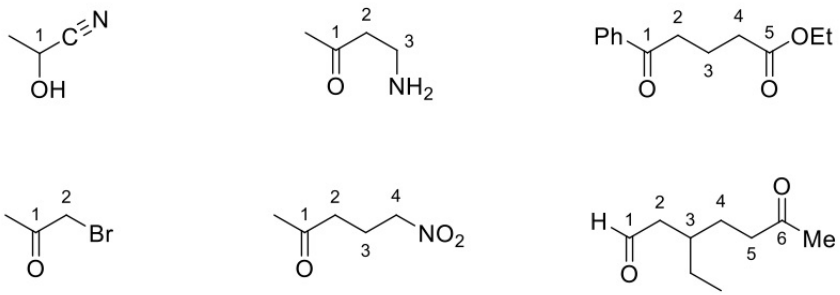


Рисунок 3.1. Примеры ретронов.

Ретроны большего размера не существуют, так как специфических реакций, приводящих к их образованию — нет. К тому же, как говорилось выше, все бифункциональные ретроны старше -1,6 сводятся к более простым.

В случае расчленения молекул, содержащих монофункциональные ретроны, проводилось отщепление какого-то внешнего фрагмента, при этом рвалась связь, не входившая в ретрон. Однако в случае бифункциональных ретронов возможно два пути расщепления: внутреннее и внешнее.

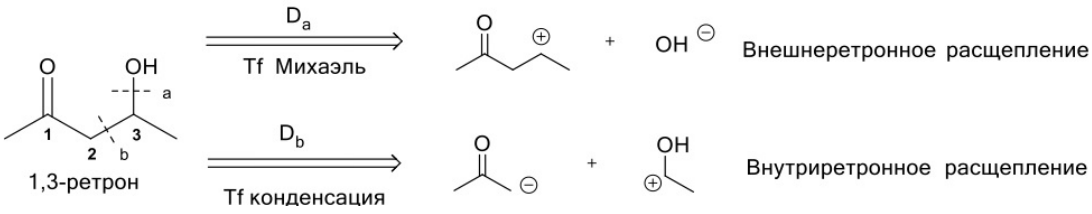


Рисунок 3.2. Пути расщепления бифункциональных ретронов.

Внутреннее расчленение — возможно для всех типов бифункциональных ретронов. В то же время внешнее расчленение подходит только для 1,1-, 1,2- и 1,3-ретронов.

3.2. 1,1-ретрон.

Начнём с расчленения 1,1-ретрона.

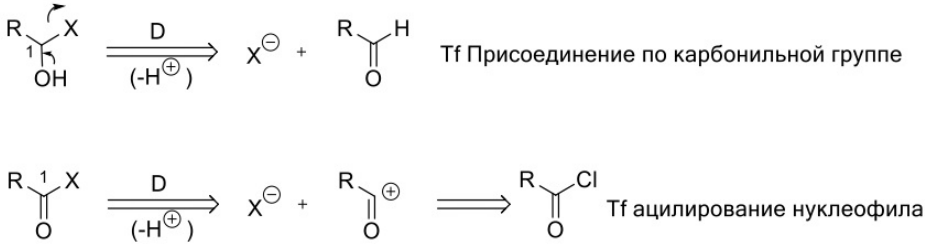


Рисунок 3.3. Расчленение 1,1-ретрона.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Пример 1. Рассмотрим в качестве примера анализа 1,1- ретронов — одну из защитных групп для спиртов. MOM — метоксиметил (1,1 ретрон), MEM — Метоксиэтил (1,2-ретрон).

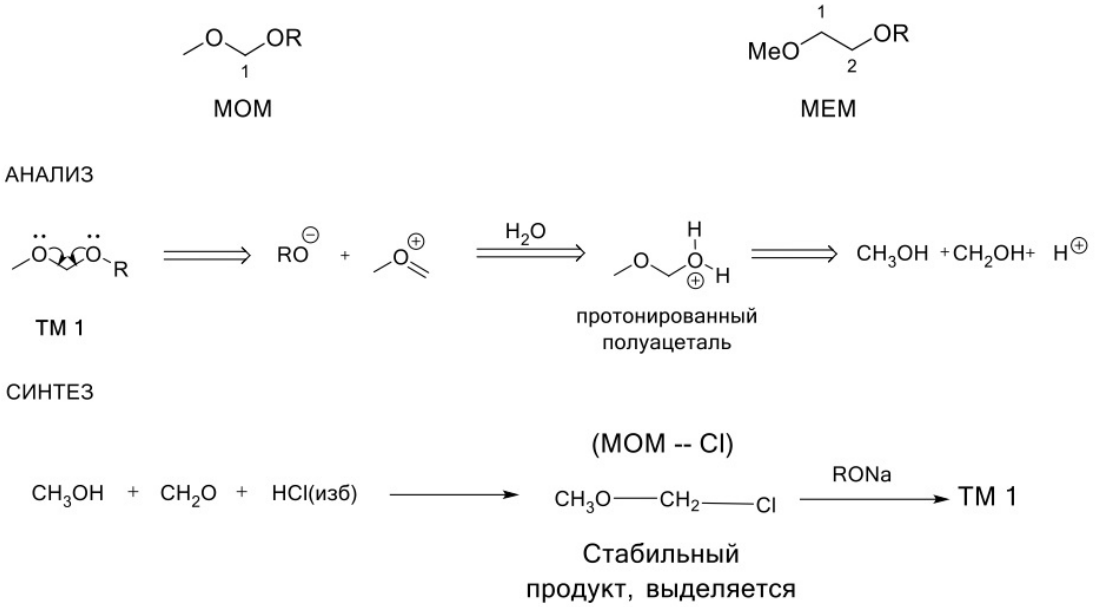


Рисунок 3.4. Анализ 1,1-ретронов.

3.3. 1,2-ретрон. Варианты внешнего расчленения 1,2-ретрона.

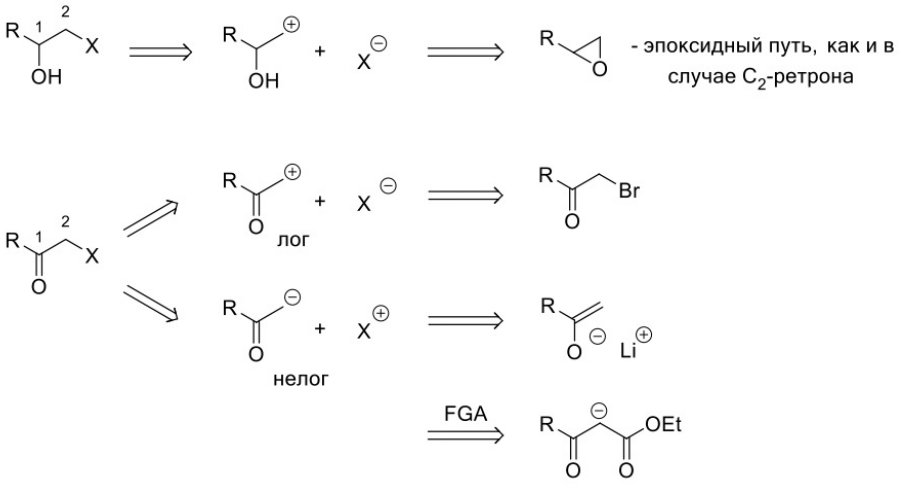


Рисунок 3.5. Варианты внешнего расчленения 1,2-ретрона.

Пример 2. Кокаин — анестезирующее действие (название переводится с греческого как «без чувств»). Использовался как анестетик для первых глазных операций. Как известно обладает сильными нежелательными побочными эффектами. Чтобы избавиться от последних, был синтезирован ряд производных, наиболее известные из которых: новакаин, лидопоин, тримекаин, пиромекаин). Рассмотрим синтез одного из аналогов — пропракоина (**ТМ 2**).

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

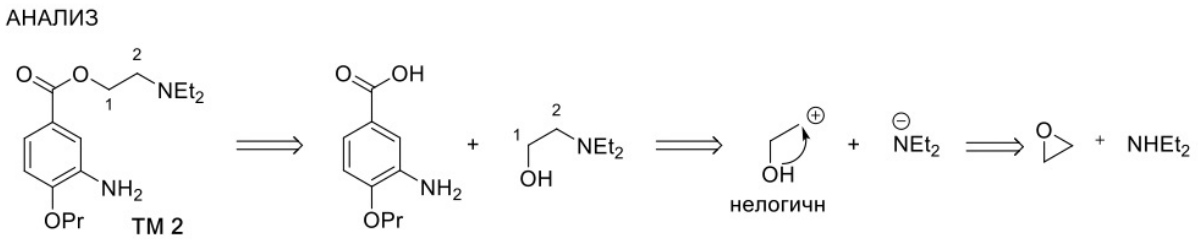


Рисунок 3.6. Анализ пропракоина.

Анализируя группы в исходной молекуле, находим, что самой лабильной из них является сложноэфирная. Логично начать анализ именно с реакции этерификации в направлении синтеза. При этом не будем трогать карбонильную группу, так как у как у неё согласованное положение относительно аминогруппы. Касательно самой аминогруппы, очевидно, что она получена из нитрогруппы.

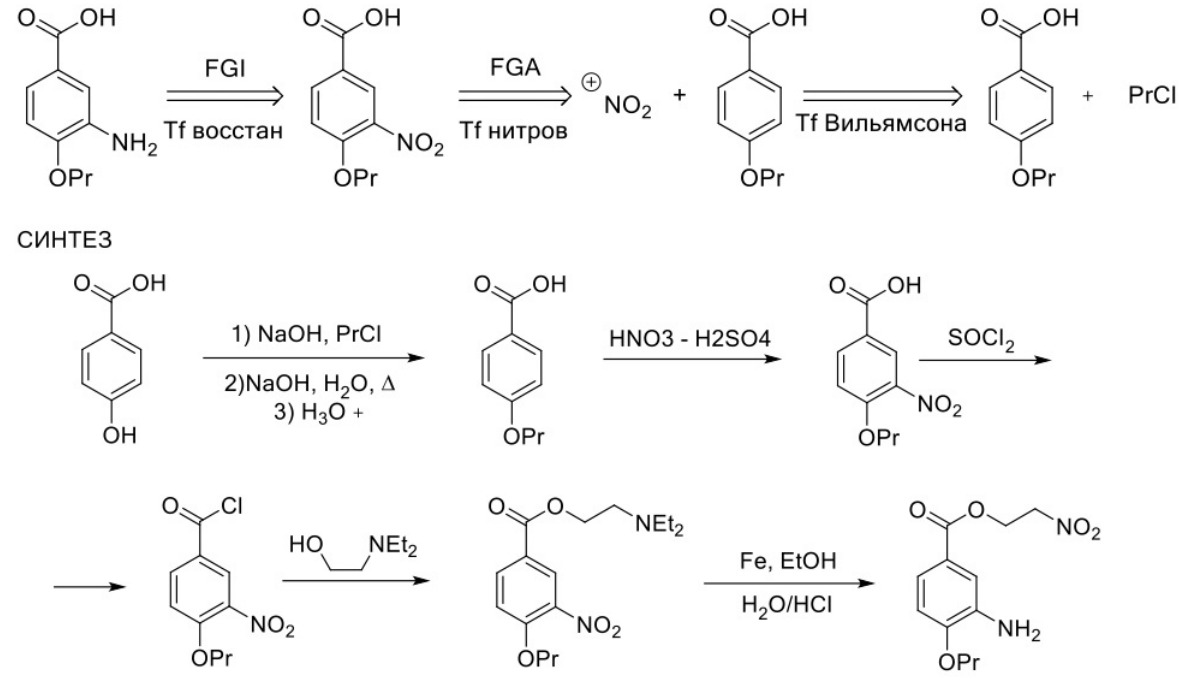


Рисунок 3.7. Анализ реакции этерификации.

Рассмотрим формулу 1,2-ретрона, допустим X — это гидроксильная или карбонильная группа, в то время как Y — может быть любой. Бывают такие случаи, когда Y вместе с атомом углерода можно превратить в направлении анализа в некоторую группу Z, такую, что Z- — будет существовать в виде аниона.

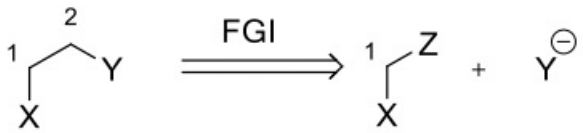


Рисунок 3.8. Формула 1,2-ретрона X.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Таким образом 1,2-ретрон был сведен к 1,1-ретрону. Теперь, благодаря этому, в синтезе возможно использовать приёмы, характерные для 1,1-ретрона, например:

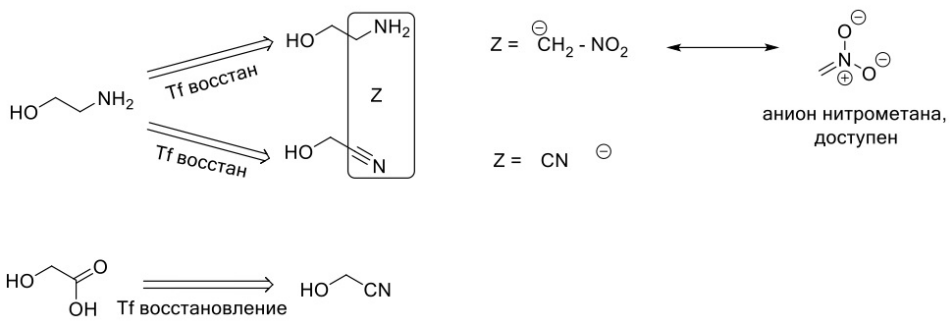
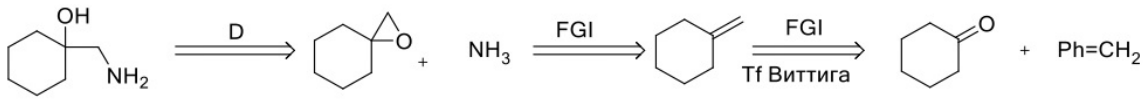


Рисунок 3.9. Приемы, характерные для 1,1-ретрона.

Пример 3. Проведем анализ соединения **ТМ3**

АНАЛИЗ 1 — эпоксидный путь для 1,2-ретрона



АНАЛИЗ 2, 3 — свёдём 1,2 ретрон к 1,1-ретрону.

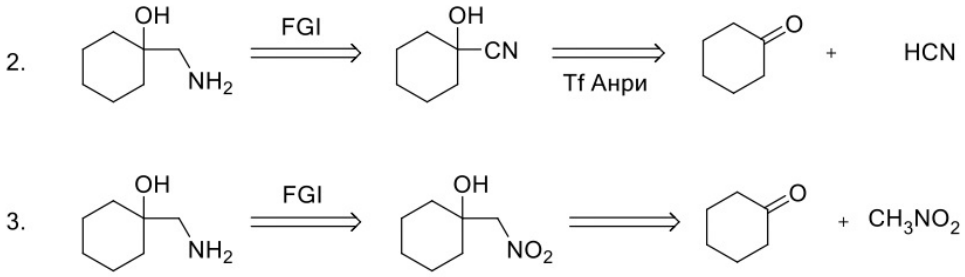
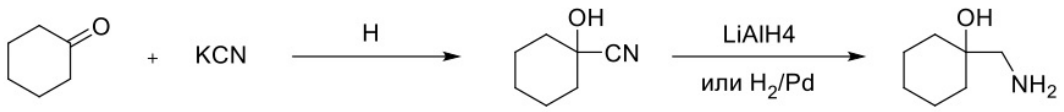


Рисунок 3.10. Анализ соединения ТМ3.

Сравнивая три варианта анализа, очевидно, что синтез, сопряжённый анализу 1 является самым длинным, дорогим и трудоёмким. Исключим его и запишем синтезы 2, 3.

СИНТЕЗ 2



СИНТЕЗ 3

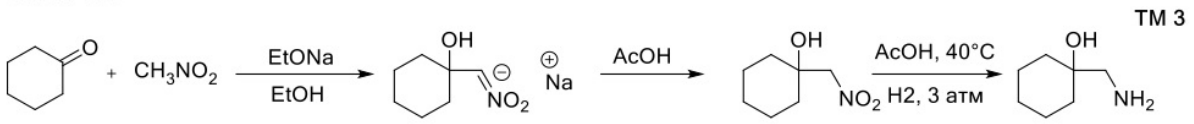


Рисунок 3.11. Синтезы 2, 3.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Пример 4. α-аланин (**ТМ 4**). Проведём анализ молекулы так, чтобы 1,2-ретрон свелся к 1,1-ретрону.

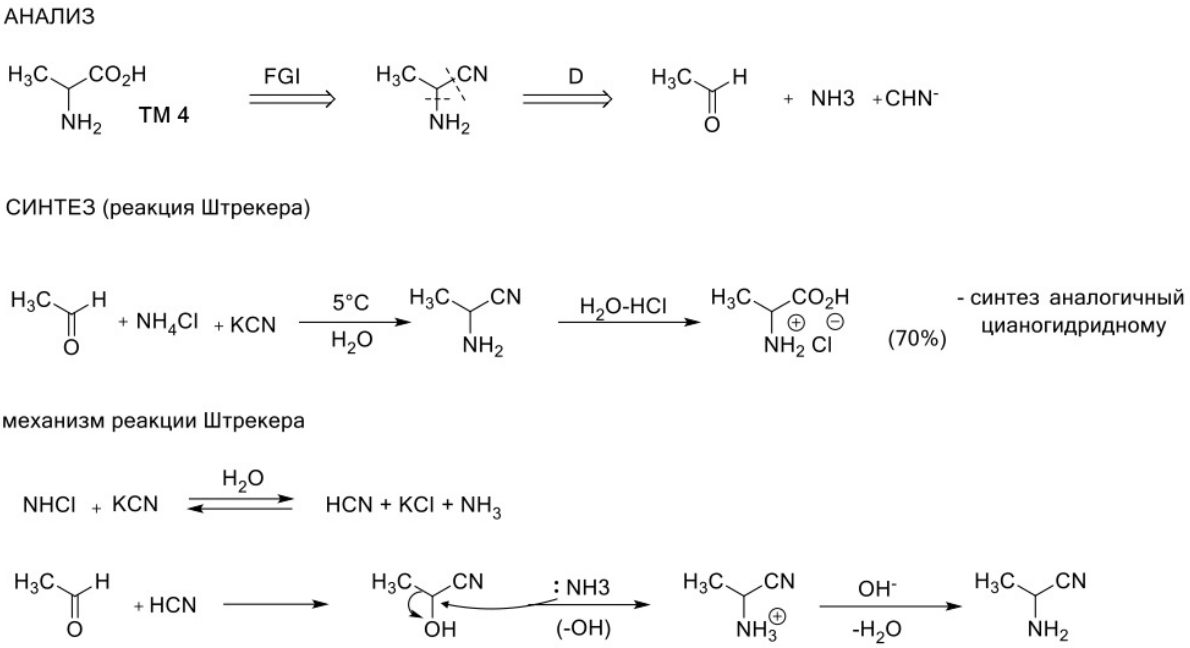


Рисунок. 3.12. Анализ ТМ 4.

Внутреннее расчленение 1,2-ретрона.

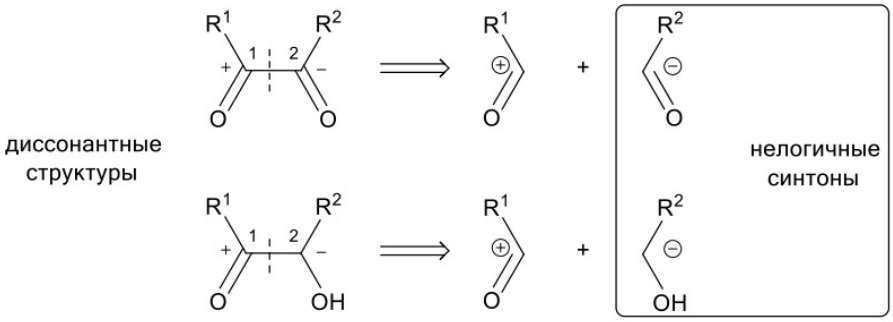


Рисунок 3.13. Внутреннее расчленение 1,2-ретрона.

3.4. Внутреннее и внешнее расчленение 1,3-ретрона.

Рисунок 3.14. Внутреннее и внешнее расчленение 1,3-ретрона.

Удобное правило для запоминания приведённых выше расчленений, помогающее

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

запомнить полезные трансформы **«1,3 ретрон — 2М».** Где «два эм» расшифровывается как Манних&Михаэль.

3.5. Истоки медицинской химии (дополнительная информация).

Рассмотрим фрагмент трагедии Иоганна Вольфганга фон Гёте (1749-1832) «Фауст». Согласно контексту, доктор Фауст — вместе со своим учеником проходит рядом с городскими воротами. Народ ликуют и воздаёт похвалу Фаусту и его умершему отцу — алхимику за спасение от чумы. На это Фауст грустнеет, на вопрос ученика из-за чего, Фауст произносит нижеизложенные стихи. Слева перевод, выполненный Пастернаком (1912), который, хотя и считается каноничным на русский язык, часто критикуется за потерю смыслов, искажение предложений, фактологические неточности и вольный перевод в угоду благозвучию и красоте финального текста — сильный отход от оригинала. Чтобы контролировать исходные лексемы справа помещён тот же фрагмент в оригинале.

Der Menge Beifall tönt mir nun wie Hohn.
O könntest du in meinem Innern lesen,
Wie wenig Vater und Sohn

Solch eines Ruhmes wert gewesen!

Mein Vater war ein dunkler Ehrenmann,
Der über die Natur und ihre heil'gen Kreise
In Redlichkeit, jedoch auf seine Weise,
Mit grillenhafter Mühe sann;

Der, in Gesellschaft von Adepten,
Sich in die schwarze Küche schloß,
Und, nach unendlichen Rezepten,
Das Widrige zusammengoß.

Da ward ein **roter Leu**, ein kühner Freier,

Im lauen **Bad der Lilie (ванна с лилиевой водой)**

vermählt,

Und beide dann mit offnem Flammenfeuer
Aus einem Brautgemach ins andere gequält.

Erschien darauf mit **bunten Farben (красочные цвета)**

Die **junge Königin** im Glas,

Hier war die Arzenei, die Patienten starben,
Und niemand fragte: wer genas?

So haben wir mit höllischen Latwergen
In diesen Tälern, diesen Bergen

Weit schlimmer als die Pest getobt.

Ich habe selbst den Gift an Tausende gegeben:
Sie welkten hin, ich muß erleben,

Daß man die frechen Mörder lobt.

Слова толпы звучат насмешкой злою
В ушах моих, и знаю я один,

Как мало мы, отец и сын,
Гордиться можем этой похвалою.

Отец мой, темный труженик, в тиши
Над тайнами природы тщетно бился;
В ее круги святые он стремился
Проникнуть всеми силами души -
По-своему, но честно. Меж адептов,
Сидел он в чёрной кухне взаперти

И силился бальзам целительный найти,
Мешая разных множество рецептов.

Являлся **красный лев** – и был он женихом,
И в теплой **жидкости** они его венчали

С **прекрасной лилией**, и грели их огнем,
И из сосуда их в сосуд перемещали.

И вслед – блиставшую **лучами всех цветов**
Царицу юную в стекле мы получали:
Целительный напиток был готов.

И стали мы лечить. Удвоились мученья:
Больные гибли все без исключенья,

А выздоравливал ли кто,
Спросить не думали про то.
Вот наши подвиги леченья!
Средь этих гор губили мы
Страшней губительной чумы!
Я сам дал тысячам отраву:
Их нет – а я живу… И вот -

В моём лице воздал народ
Своим убийцам честь и славу!

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Постараемся разгадать состав «Целительного напитка». Начнем с «прекрасной лилии». В средневековой Европе лилия являлась знаком королевской власти. Популярность этого геральдического знака была сравнима только с крестом, орлом и львом. Как мы узнаём из оригинала, лилиевой была вода, жидкость. Загадка разрешается, как только мы вспомним наименование царской водки на латыни — aqua regia — королевская вода.

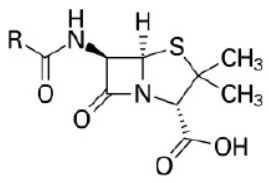
Перейдём ко льву. Какое-то вещество красного цвета растворяли в царской водке (то есть венчали), продукт растворения блистает лучами всех цветов. Это можно интерпретировать так, что продукт растворения сильно преломляет свет. Последний факт помогает нам отсечь неподходящие неорганические соединения — например HgS – киноварь, так как продукт ее растворения — сулема Hg_2Cl_2, как известно, не преломляет.

Под указанное условие идеально подходит Pb_3O_4 — красный лев, который «венчаясь с прекрасной лилией даёт юную царицу» $PbCl_2$, показатель преломления которого приближается к алмазу. Как известно это соединение входит в состав хрусталя, который ценится как раз за радужные переливы цвета.

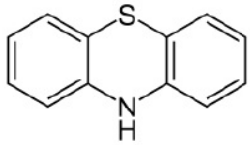
Очевидно, что соединения свинца крайне токсичны для человека и такой «целебный напиток» будет уносить не меньше жизней, чем чума, от которой им пытаются вылечить людей.

Данный фрагмент из классики отлично иллюстрирует, то как за прошедшее время изменился путь, который проходят лекарственные соединения от момента их первого получения до внедрения в клиническую практику. Так, в средние века скорость прохождения этого пути равнялась скорости алхимика со склянкой очередной «юной царицы» от своей кухни до ближайшей бедствующей деревни. Сегодня на это тратится до пятнадцати лет.

Одним из немногих исключений из этого правила является пенициллин, полезные свойства которого были настолько высоко перспективны, что его сразу же внедрили в лечебную практику. Похожий искючительный путь был и у производных фенотиазина, хотя сам фенотиазин никакими лекарственными свойствами не обладает.



Пенициллин



Фенотиазин

Рисунок 3.15. Пенициллин и Фенотиазин.

Пример 5. Аминазин (1950) — был синтезирован в ходе поиска веществ с антигистаминными свойствами. Однако у вещества обнаружился сильный успокаивающий эффект, тогда им сразу же начали лечить психические болезни. Это был

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

прорыв, так как до этого момента психические болезни лечить медикаментозно — не получалось. Например, в том же средневековье психически больных истребляли, так как считалось, что в них вселился демон. Сегодня разработаны и другие производные фенотиазина, они называются нейролептики, например:

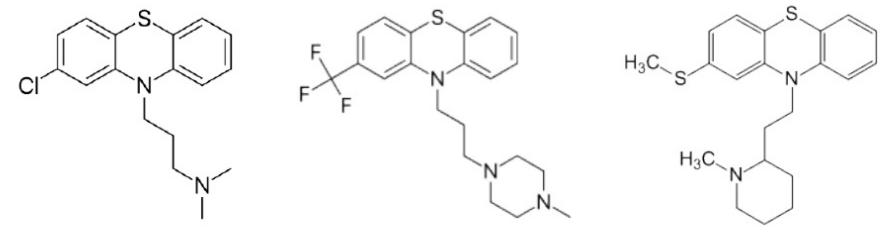


Рисунок 3.16. Нейролептики.

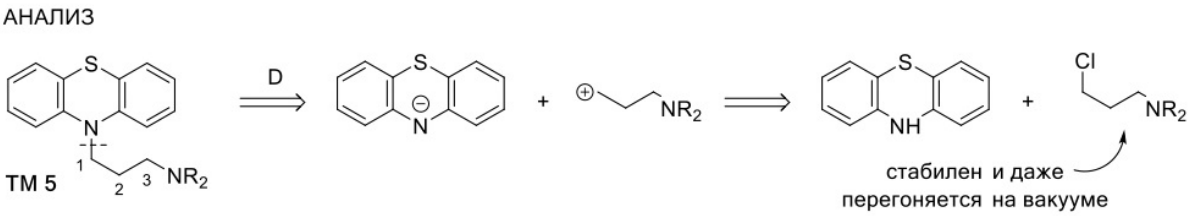


Рисунок 3.17. Анализ ТМ 5.

Таким образом группа лекарственных препаратов свелась к синтезу фенотиазина и аминохлорида.

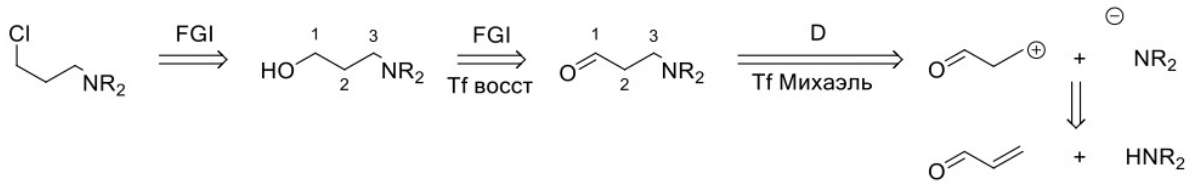


Рисунок 3.18. Синтез фенотиазина и аминхлорида.

Акролеин — сильнейший акцептор Михаэля.

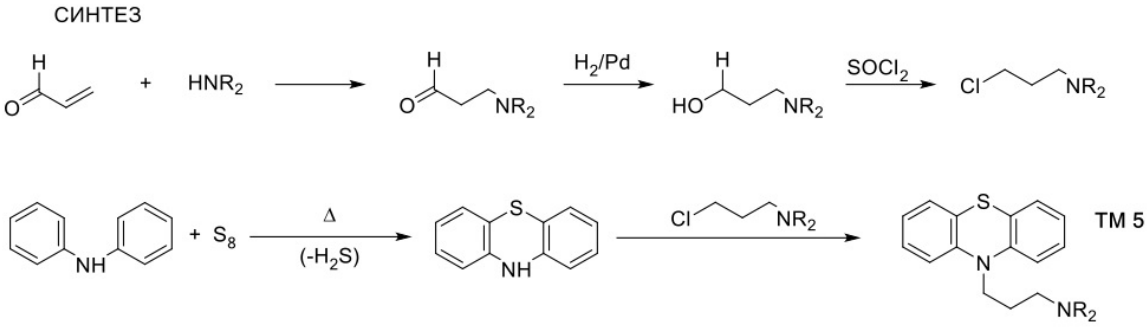


Рисунок 3.19. Синтез акролеина.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Пример 6. (**ТМ 6**) — ранее сильный анальгетик. Найдем в молекуле 1,3 ретрон.

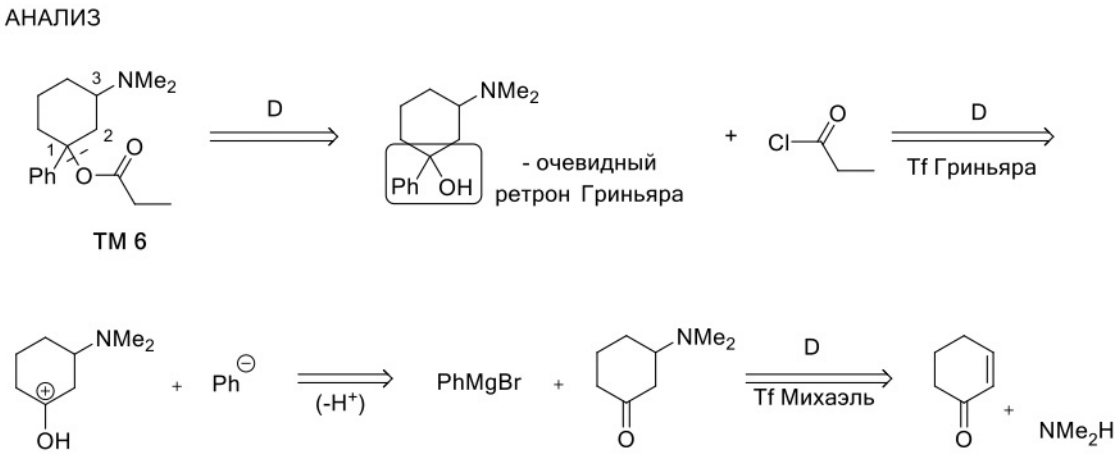


Рисунок 3.20. Анализ ТМ 6.

Методы получения циклогексенона описаны, его получают либо из резорцина, либо из циклогексанона.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Лекция 4. Варианты расчленения 1,3 ретронов.

В предыдущей лекции рассматривался синтез соединений типа 1. Синтез проводился по Михаэля через акролеин. Рассмотрим синтез схожих структур: 2, 3.

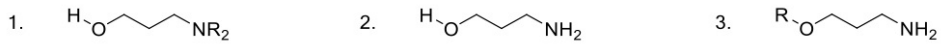


Рисунок 4.1. Синтез структур 2, 3.

Возможно ли так же провести их синтез с помощью реакции Михаэля? Нельзя:

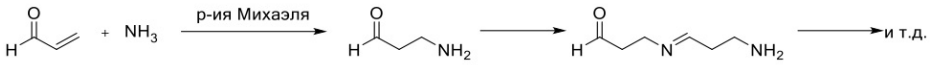


Рисунок 4.2. Синтез с помощью реакции Михаэля.

Из-за того, что на атоме азота в продукте реакции Михаэля присутствуют атомы водорода (а это значит, что это вещество в свою очередь тоже может присоединяться к акролеину с образованием основания Шиффа) — в конечном счете будет получен полимер.

Тем не менее для синтеза соединений 2, 3 можно использовать тот же самый подход, но только с другого конца молекулы.

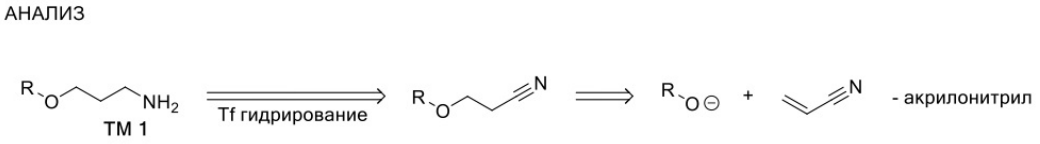


Рисунок 4.3. Синтез соединений 2,3.

Акрилонитрил схож акролеином, только сборка целевой молекулы проходит с противоположного конца.

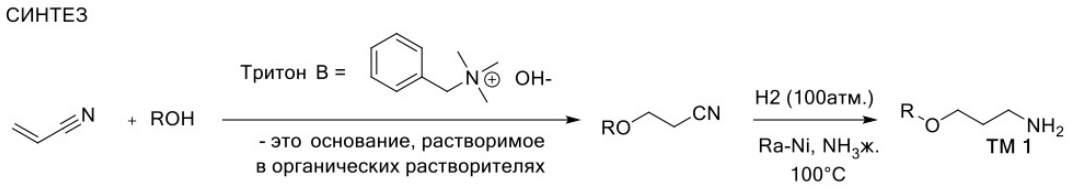


Рисунок 4.4. Синтез акрилонитрила.

4.1. Реагент Бюхи в синтезе 1,3-ретронов.

Иногда возникает необходимость провести реакцию с гомоенолятом вместо обычных енолятов. При этом очевидно, что такой гипотетический фрагмент, как гомоенолят на практике перегруппируется в обычный енолят. Например:

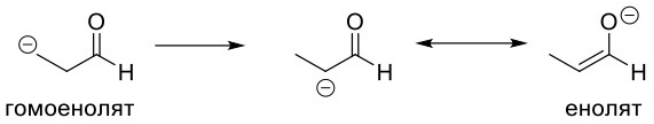


Рисунок 4.5. Гомоенолят.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Замену такой частице предложил американский химик Бюхи. Он предложил использовать вместо гомоенолята следующий защищённый анион.

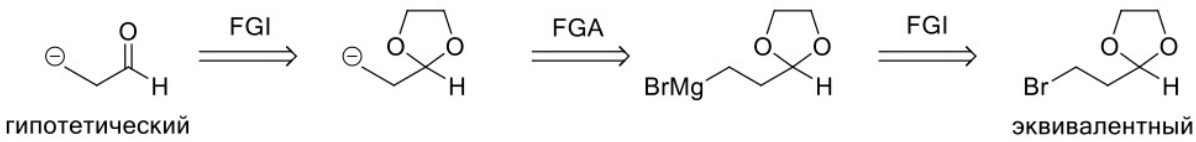


Рисунок 4.6. Замена частицы.

Зададимся вопросом о получении соответствующего, крайне полезного в синтезе, бромида.

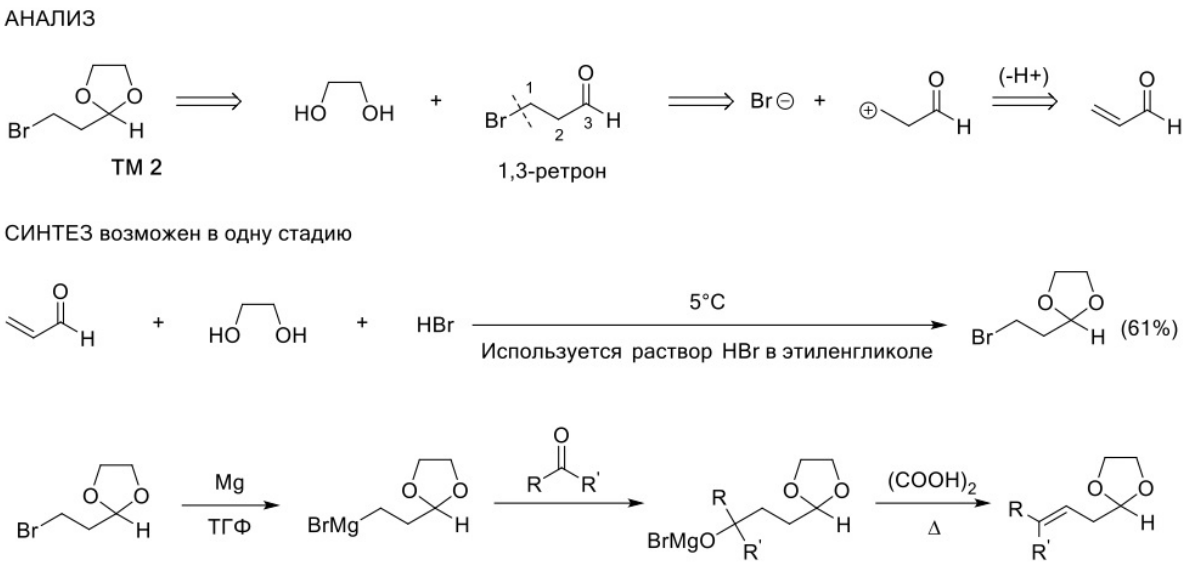


Рисунок 4.7. Синтез бромида.

4.2. Внутреннее расчленение 1,3-ретронов.

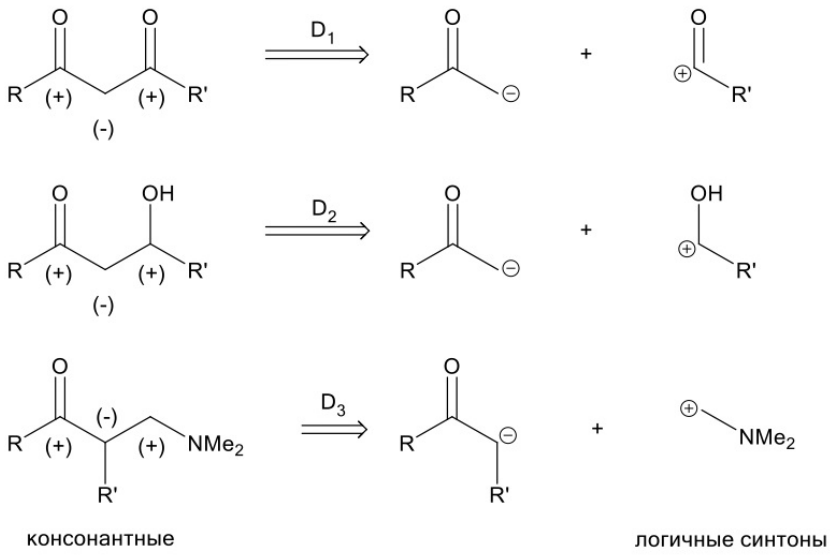


Рисунок 4.8. Логичные синтоны.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Так как синтоны логичны, то мы можем использовать стандартные приёмы синтеза. Такие как, конденсация Кляйзена, алдольная конденсация иреакциия Манниха, соответственно.

Отдельно проговорим, что OH- и NR_2-группы являются выраженными акцепторами из-за полярности связи. Донорные свойства этим группам характерны только в том случае, если они сопряжены с двойной связью, например, в ароматике.

Пример 1. Нуцифераль (**ТМ 3**)— содержится в коре Торреи ореховой, обладает апельсиновым запахом.

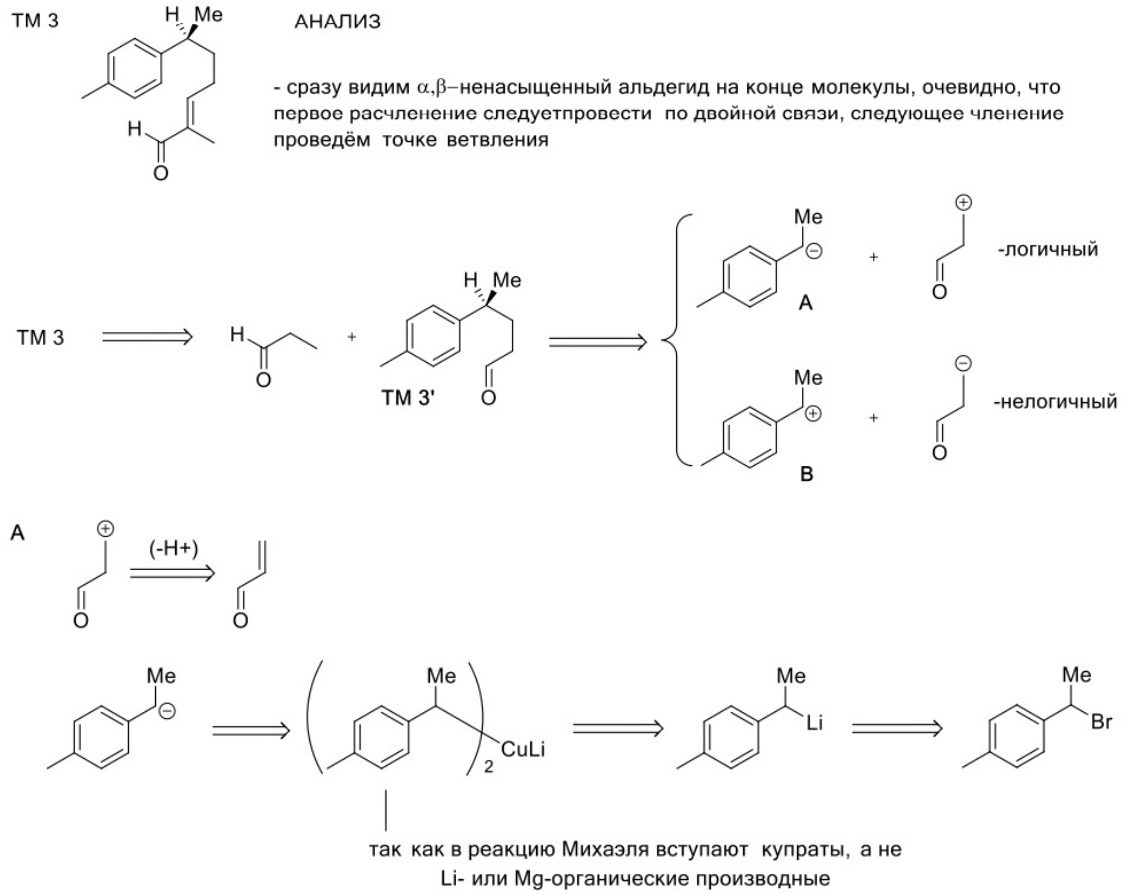


Рисунок 4.9. Анализ ТМ 3.

На практике оказывается, что приготовить литийорганическое соединение такого типа классическим способом невозможно. В следствии высокой реакционной способности молекулы литйорганического производного активно реагируют с молекулами исходника:

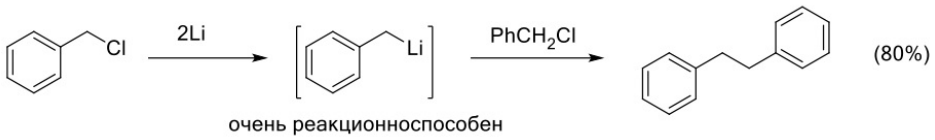


Рисунок 4.10. Реакция с молекулами исходника.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

В таком случае приготовим литийорганическое производное через станат.

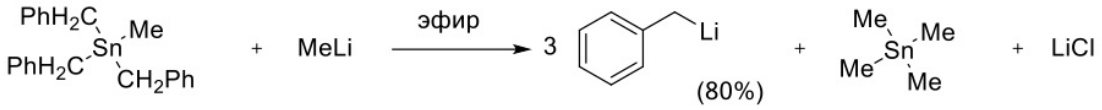


Рисунок 4.11. Литийорганическое производное.

Однако этот вариант является неудобным. Как минимум из-за того, что полученный таким способом искусственный нуцифераль будет не пригоден для как пищевая добавка по причине того, что на одной из стадий синтеза было использовано высокотоксичное производное олова. Попробуем осуществить синтез в соответствии с анализом **B**.

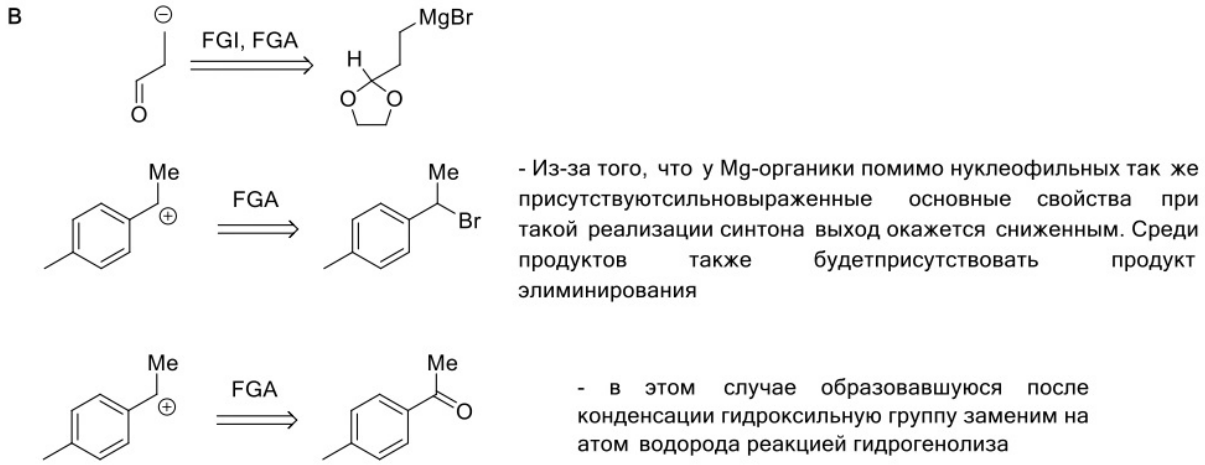


Рисунок 4.12. Синтез в соответствии с анализом B.

Получается, что большинство стандартных подходов в данном случае оказываются не продуктивными. Проведём анализ с использованием реагента Бюхи.

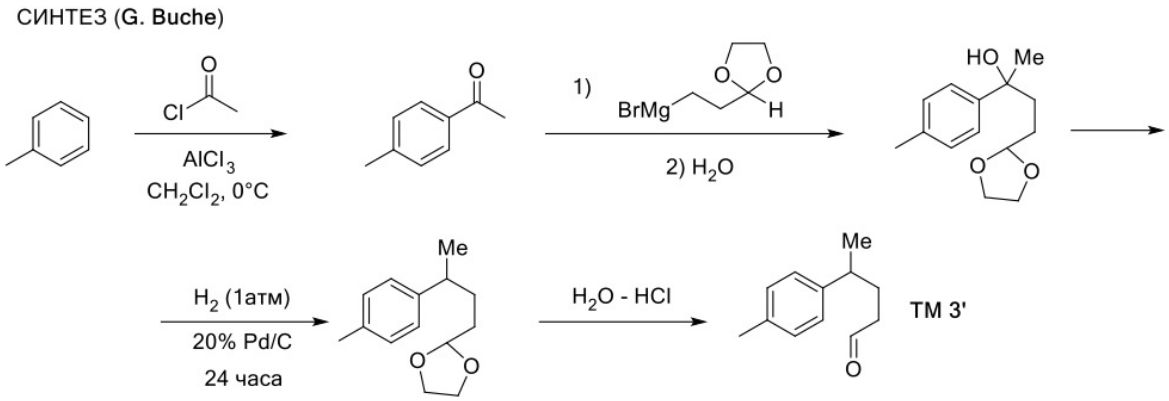


Рисунок 4.13.1. Анализ с использованием реагента Бюхи.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

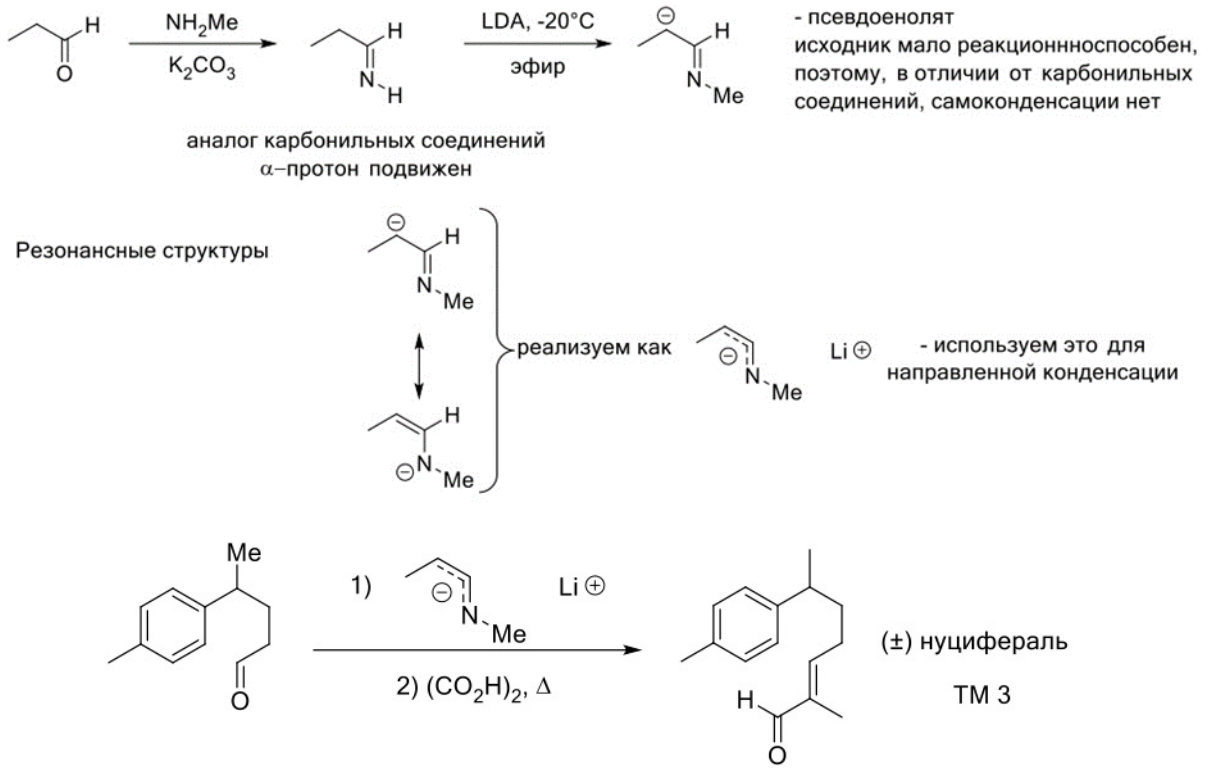


Рисунок 4.13.2. Анализ с использованием реагента Бюхи.

Резюмируем пути расчленения 1,3-ретрона.

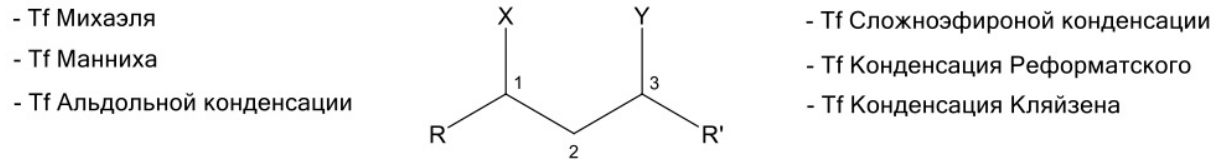


Рисунок 4.14. Пути расчленения 1,3-ретрона.

Пример 2. Стероиды — производные гипотетической молекулы, стерата. Этот полициклоалкан называется гипотетическим из-за того, что он до сих пор не был получен. Однако синтез не был проведён не из-за нестабильности стерата или невозможности его получения, а исключительно потому, что никакой пользы стерат сам по себе не несёт.

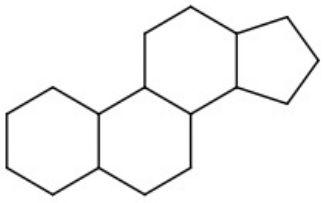


Рисунок 4.15. Стерат.

Рассмотрим соединение (**ТМ 4**) — исходник для синтеза аналогов стероидного скелета. Поставим задачу получить рацемат единственного диастереомера. То есть

указанное соединение (ТМ 4) и его зеркальное отображение. Такая задача называется получением относительной конфигурации.

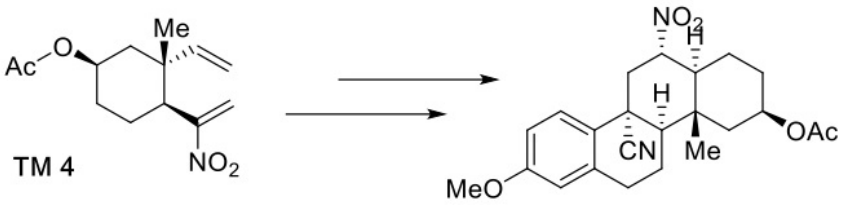


Рисунок 4.16. Получение относительной конфигурации.

Пользуясь предписаниями к анализу из первой лекции, проведём первое расчленение по самой лабильной связи.

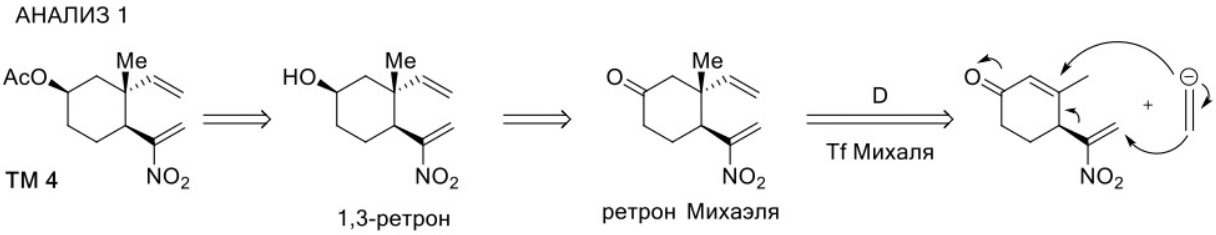


Рисунок 4.17. Расчленение по самой лабильной связи.

Неоднозначный выбор двойной связи для присоединения винильного аниона.

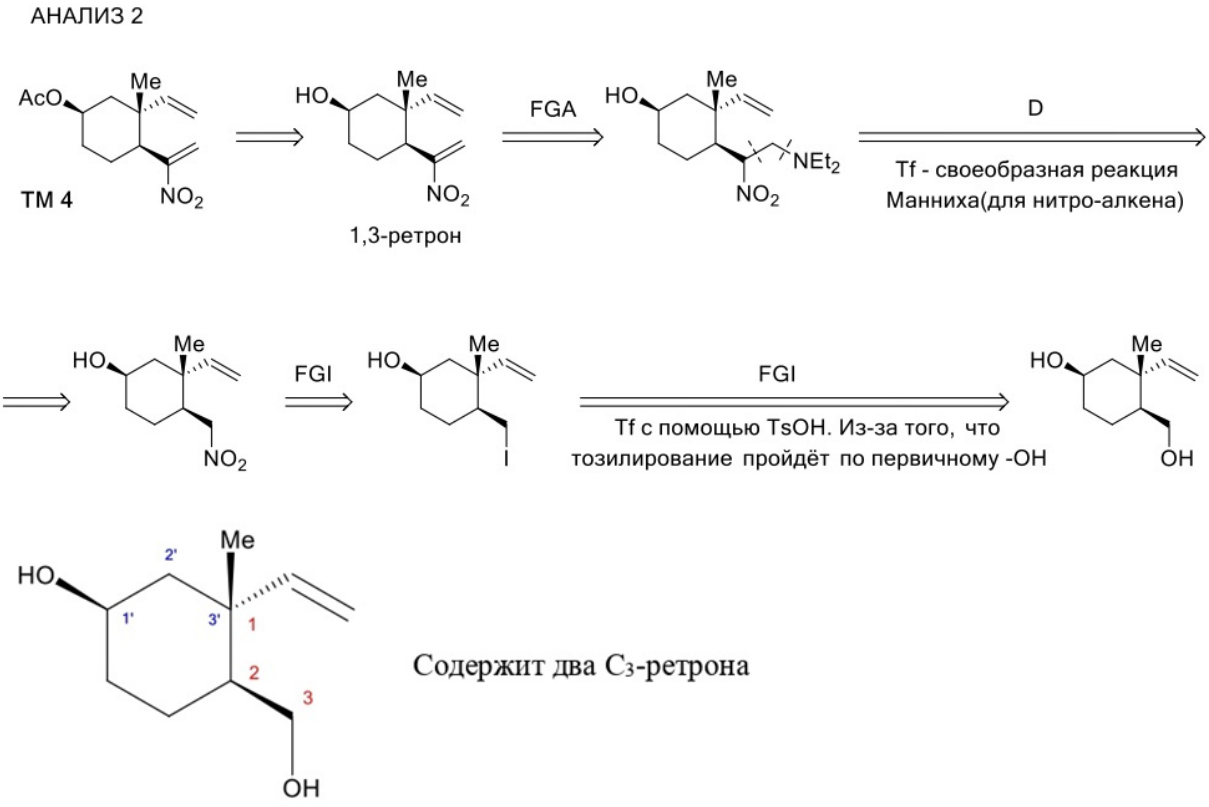


Рисунок 4.18. Выбор двойной связи.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

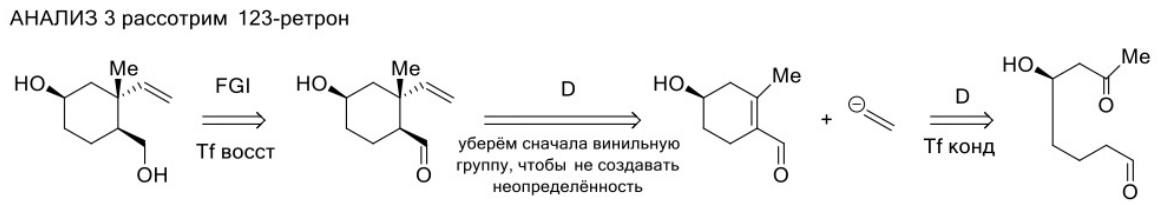


Рисунок 4.19. 123-ретрон.

Снова зашли в тупик. Так как при таком расчленении непонятно, каким образом следует осуществить синтез дикарбонильного соединения.

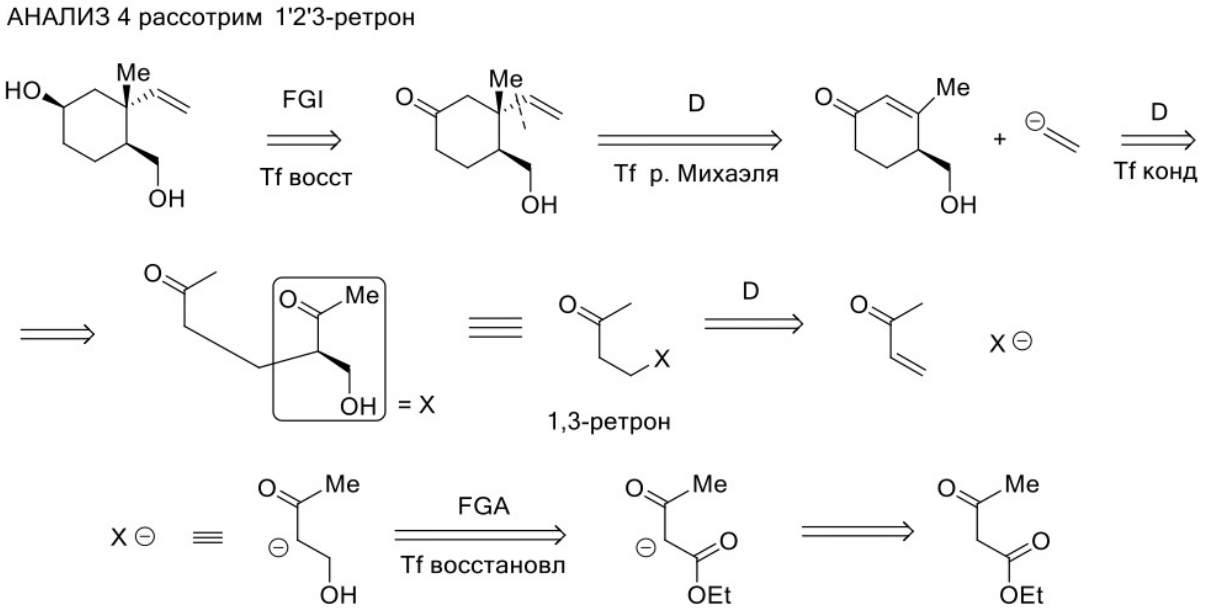


Рисунок 4.20. 1’2’3-ретрон.

Основываясь на анализе 4 предложим стратегию синтеза.

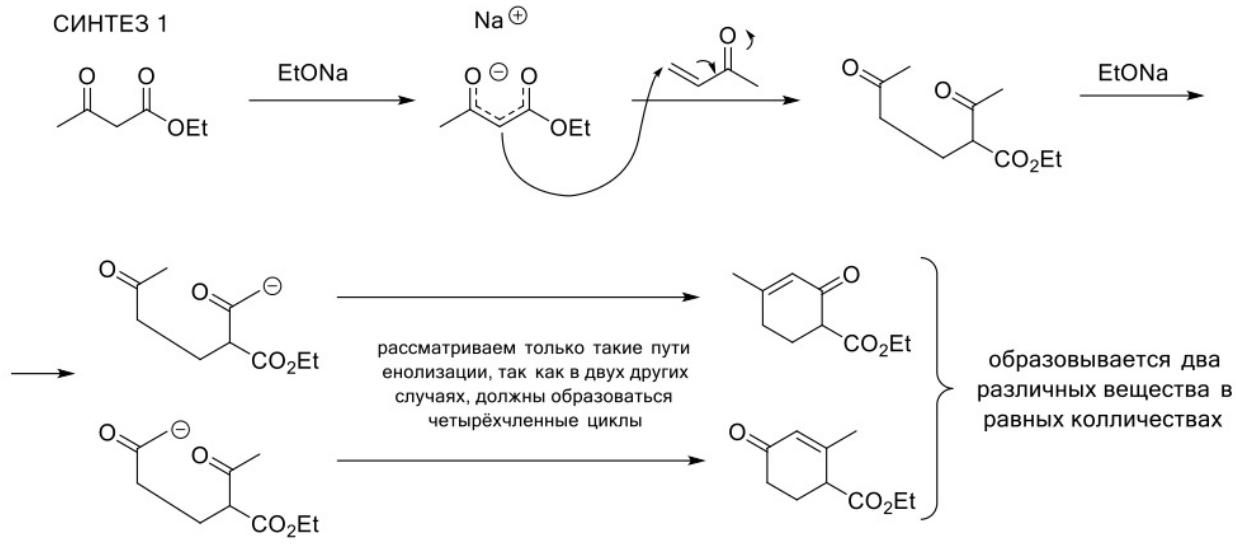


Рисунок 4.21. Стратегия синтеза.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Чтобы устранить образовавшуюся неопределённость в реакции внутримолекулярной конденсации, симметризуем молекулу, чтобы получить в обоих случаях один и тот же продукт.

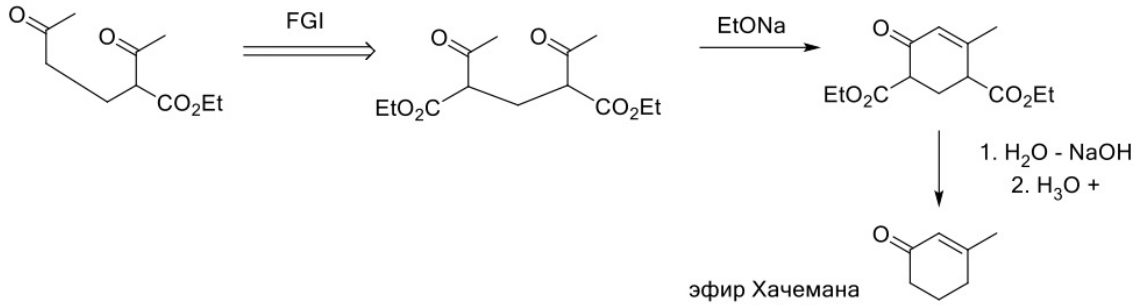


Рисунок 4.22. Симметризация молекулы.

Таким образом, вместо исходников — метилвинил кетона и ацетоуксусного эфира, перед нами стоит задача синтезировать эфир Хоффмана через стадию симметричного кетона.

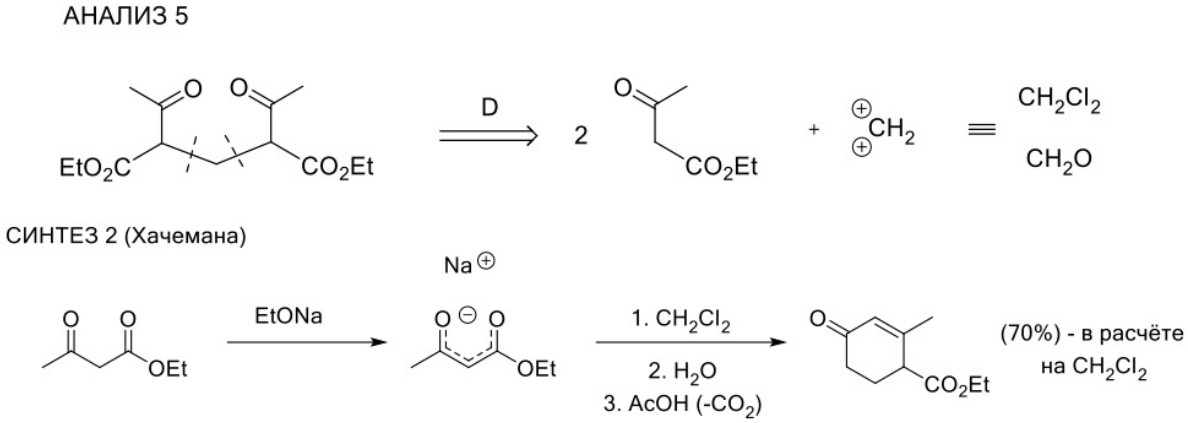


Рисунок 4.23. Синтез эфира Хоффмана.

Как в промышленности получают CH_2I_2? Конечно, сначала йодоформной реакцией синтезируют йодоформ. Затем его восстанавливают специфическим реагентом.

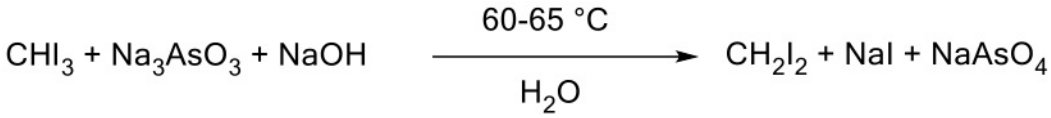


Рисунок 4.24. Получение CH_2I_2.

Очевидно, что использование йодсодержащих реагентов в синтезе — делает производство целевого соединения ещё дороже. Поэтому в данном случае используют формальдегид. Выход при этом ниже, но из-за экономических соображений в промышленности используют именно эту реакцию.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

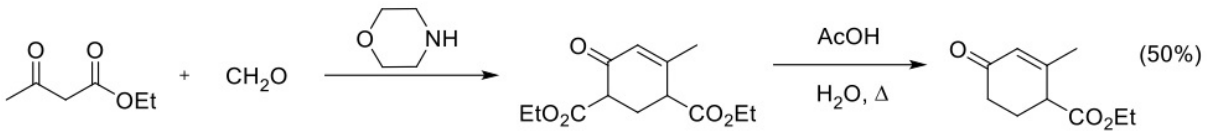


Рисунок 4.25. Использование формальдегида.

Объясним стереохимию следующей реакции.

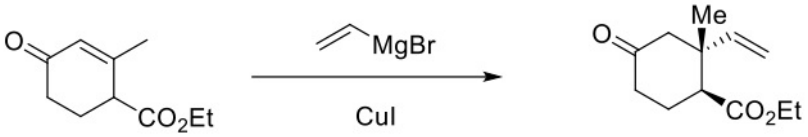


Рисунок 4.26. Реакция.

В ходе реакции в качестве реагента выступает (CH_2=CHCu MgBr). В реальности он представляет собой объёмный агломерат. Поэтому, крайне важно найти оптимальную сторону молекулы, чтобы приблизиться к двойной связи:

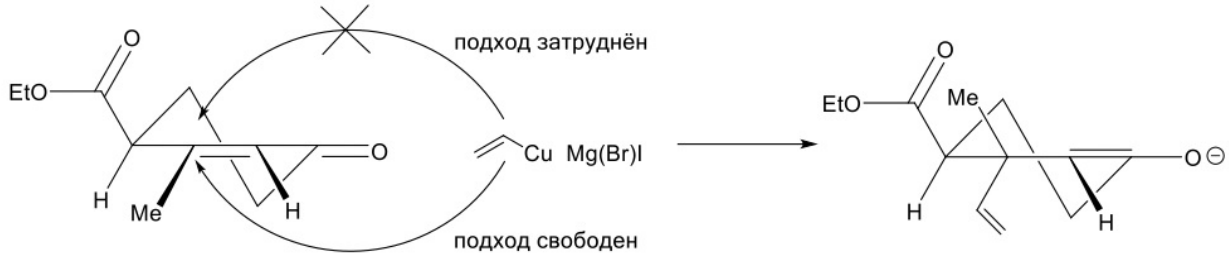


Рисунок 4.27. Оптимальный путь.

Таким образом Me и COOEt оказываются по одну сторону цикла. Объясним конфигурацию следующей реакции.

Рисунок 4.28. Реакция.

В аксиальном положении вынужден находиться именно метил, а не два других заместителя (каждый из которых, сам по себе, уже объёмнее одной метильной группы).

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

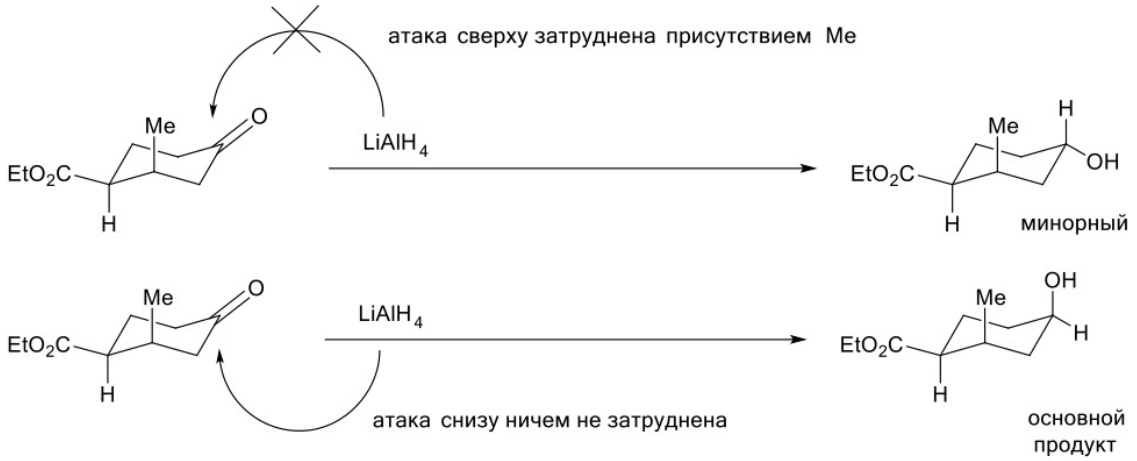


Рисунок 4.29. Конфигурация реакции.

Заметим, что мы пришли к соединению, анализ до которого уже был доведён нами выше.

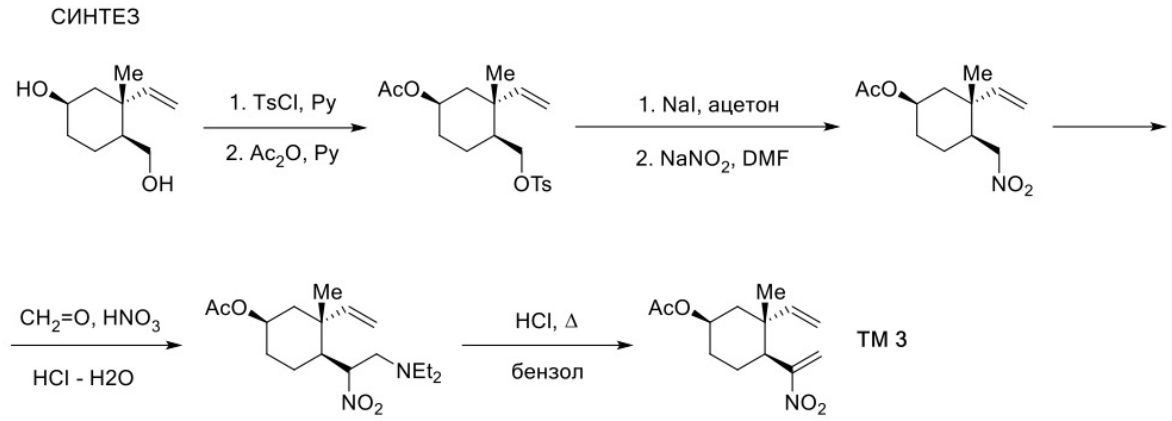


Рисунок 4.30. Синтез.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Лекция 5. Варианты расчленения 1,3- и 1,5- ретронов.

Вернёмся к обсуждению 1,3-ретрона.

Известно, что 1,3-дигалогениды получают:

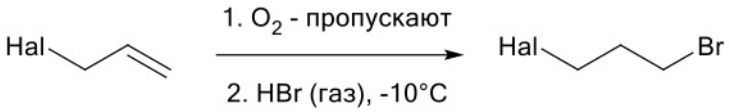


Рисунок 5.1. Получение 1,3-дигалогенидов.

Зададимся вопросом, как синтезировать 1,3-диспирт. Проведём стандартную реакцию восстановления малонового эфира.

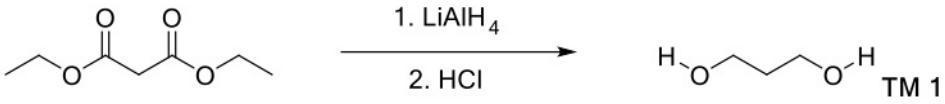


Рисунок 5.2. Реакция восстановления малонового эфира.

Однако получить таким способом 1,3-диспирт не получится из-за того, что диспирт хорошо растворим в воде. Учитывая то, что вторая стадия проводится в водной среде, его не получится выделить.

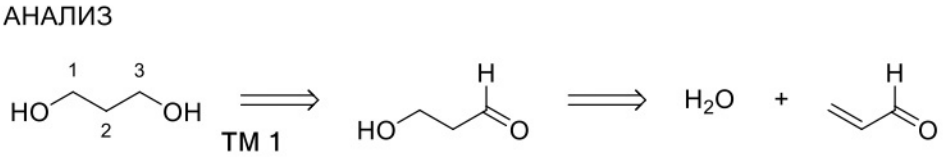


Рисунок 5.3. Анализ ТМ 1.

К сожалению, вода очень плохо присоединяется по Михаэлю. Поэтому данный анализ — неудачный. Однако при специфических условиях удаётся провести эту реакцию.

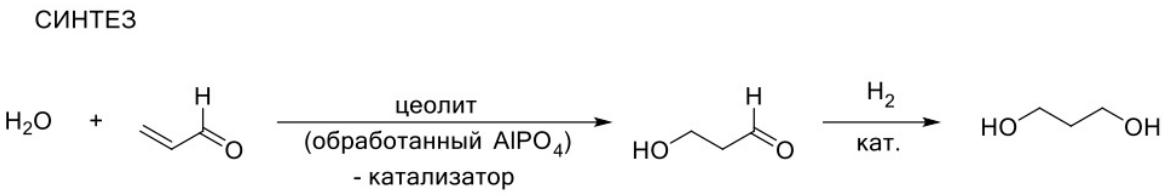


Рисунок 5.4. Проведение реакции.

В промышленности данное вещество получают из окиси этилена. Реакция похожа на гидроформилирование алкенов.

Ранее нами были рассмотрены внешние расчленения 1,3-ретрона. Сфокусируемся теперь на внутренних расчленениях.

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

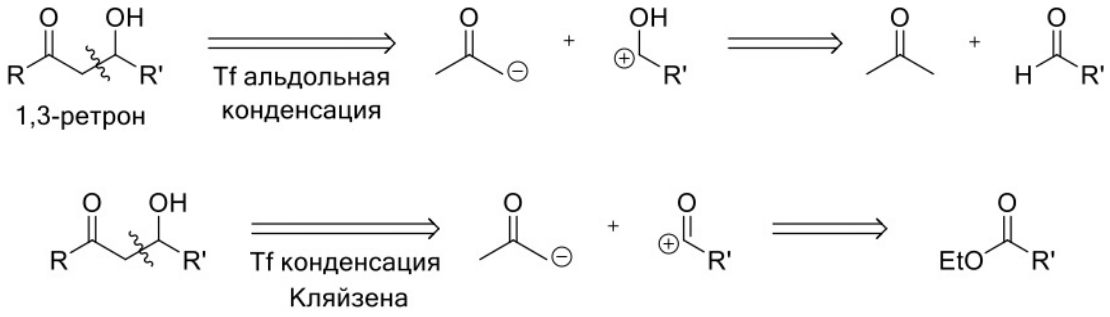


Рисунок 5.5. Внутренние расчленения 1,3-ретрона.

Дополнение. Рассмотрим следующую реакцию[2]:

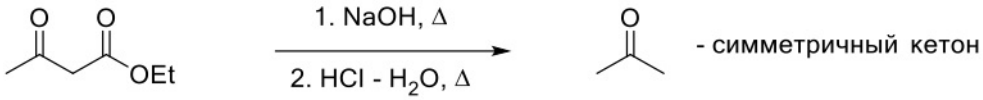


Рисунок 5.6. Реакция.

5.1. Анализ симметричных кетонов.

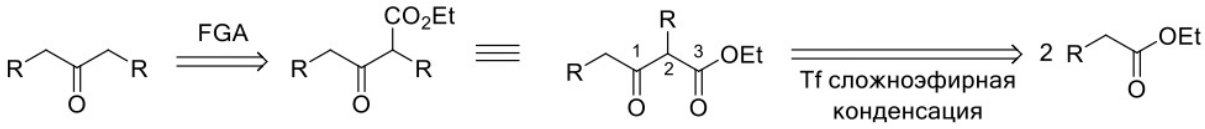


Рисунок 5.7. Анализ симметричных кетонов.

Вывод: если мы работаем с анализом симметричного кетона, то в синтезе очень сильно может помочь сложноэфирная конденсация.

Пример 1. Анализ группы анальгетиков.

Рисунок 5.8. Анализ группы анальгетиков.

Задача свелась к вопросу о получении дивенилкетона. Впервые это сделал русский химик И.Н. Назаров.

[2] Заметим, что ацетоуксусный эфир получают из двух молекул ацетона.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

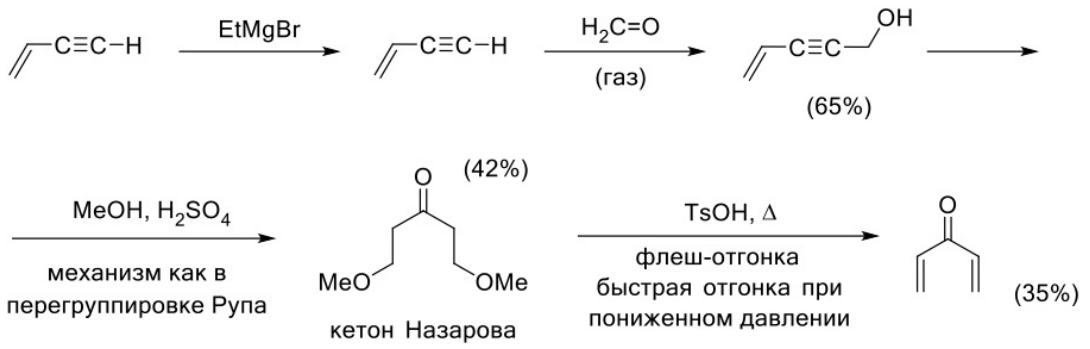


Рисунок 5.9. Получение дивенилкетона.

Современный синтез дивенилкетона.

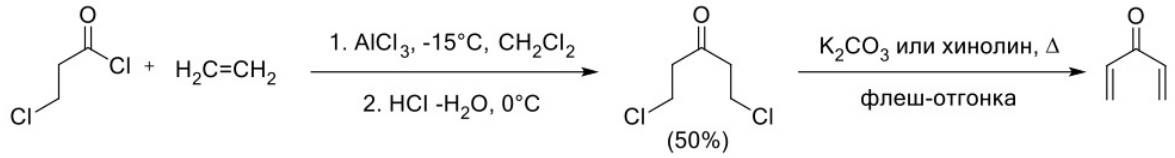


Рисунок 5.10. Современный синтез дивенилкетона.

Дивенилкетон — крайне неустойчив, так как очень быстро полимеризуется в стекловидный кусок после получения. Именно поэтому его необходимо использовать сразу же после синтеза

Это неудобно, поэтому проведём АНАЛИЗ 2. Рассмотрим молекулу (**ТМ 2'**), заметим, что перед нами симметричный кетон.

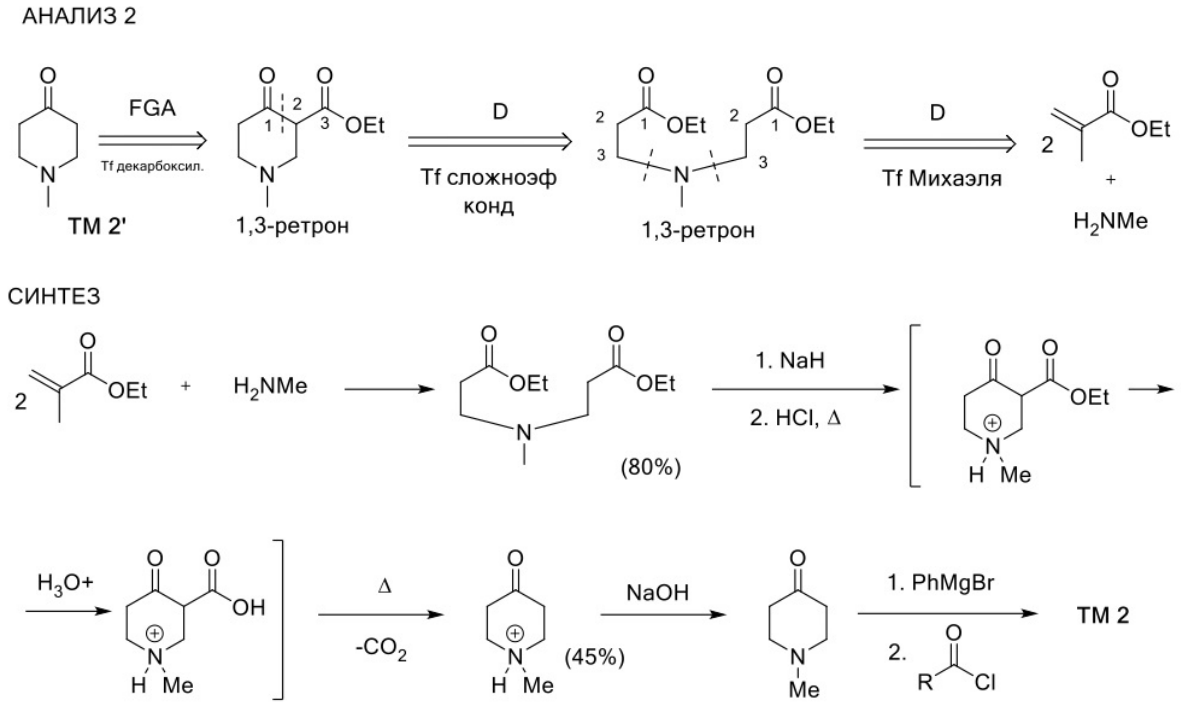


Рисунок 5.11. Анализ ТМ 2'.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Рассмотрим альтернативный способ внутреннего расчленения 1,3-ретрона, которой может быть полезен в синтезе.

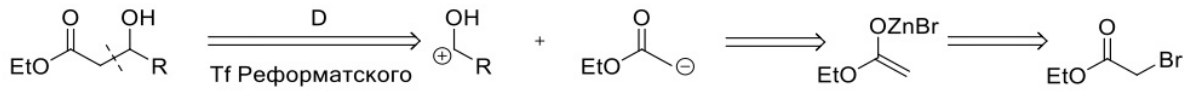


Рисунок 5.12. Альтернативный способ внутреннего расчленение 1,3-ретрона.

Пример 2. Абсцизовая кислота — гормон растений, который замедляет процессы метаболизма. Его биосинтез начинается еще весной так, чтобы он накопился к осени. Данный гормон способствует опаданию листьев и созреванию плодов. В растениях он синтезируется из малоновой (**ТМ 3**) кислоты.

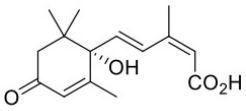


Рисунок 5.13. Абсцизовая кислота.

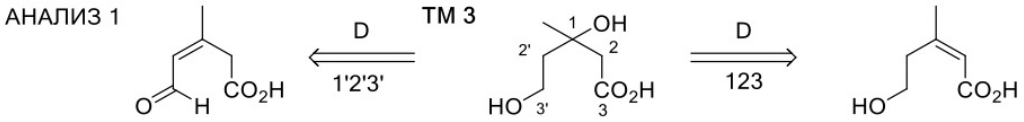


Рисунок 5.14. Анализ ТМ 3.

Внешние расчленения 1,3-ретронов привели к трудносинтезируемым соединениям.

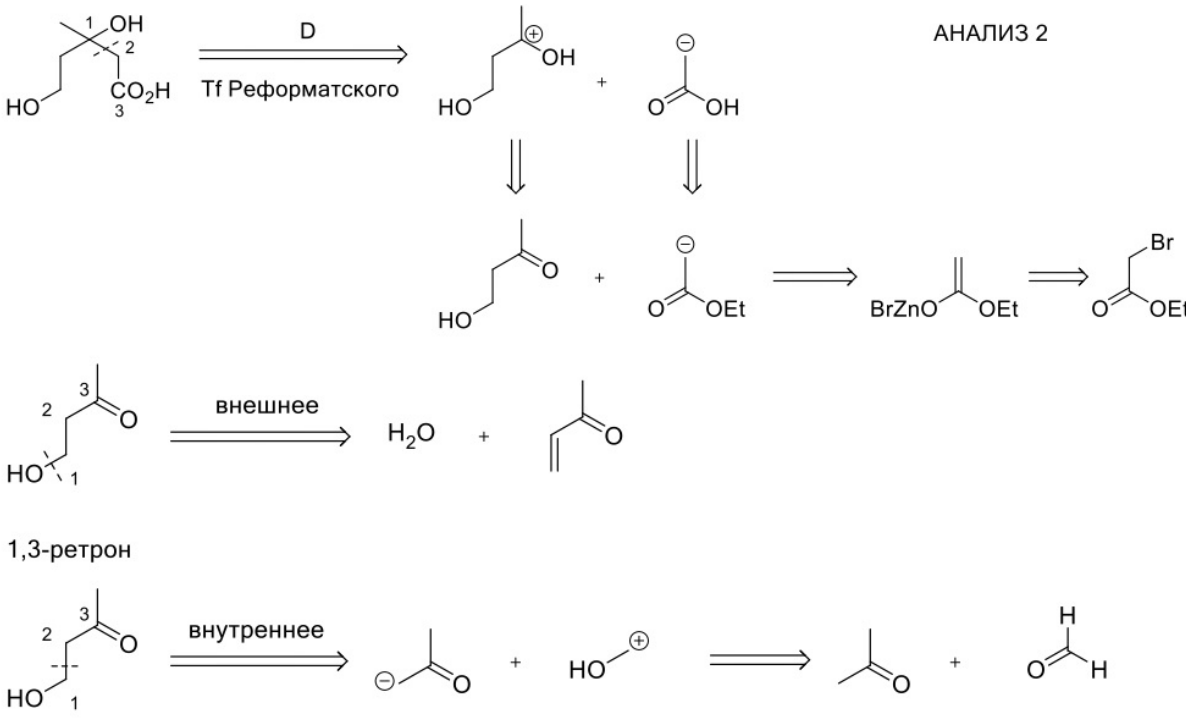


Рисунок 5.15. Внешние расчленения 1,3-ретронов.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Реагент Реформатского реагирует с альдегидом, игнорируя сложноэфирные группы. Поэтому защитим OH-группу ацилированием. На первой стадии синтеза используется парафомальдегид — полимер.

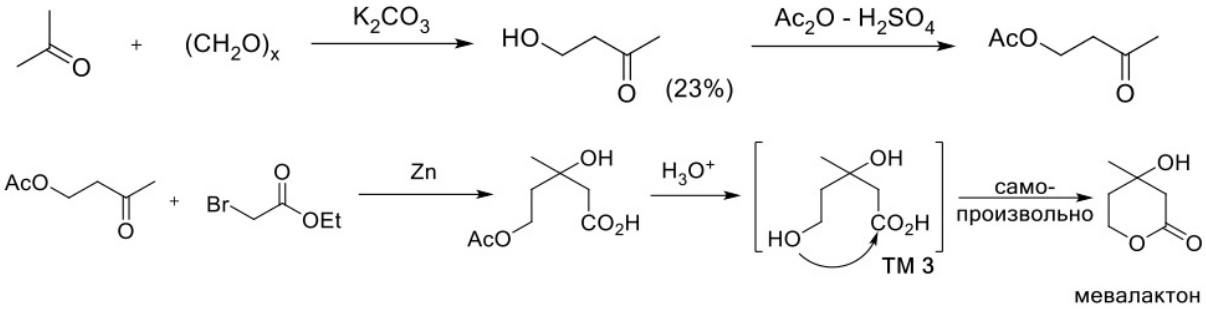


Рисунок 5.16. Первая стадия синтеза.

5.2. 1,5-ретрон.

Наиболее перспективные расчленения будут на основе карбонильных групп, то есть первое, что необходимо сделать, это превратить X-, Y,-группы в карбонильные.

Единственным продуктивным расчленением в случае 1,5-ретрона оказывается — внутреннее расчленение. Обозначим хвост молекулы как Z. В таком случае 1,5-ретрон свёлся к 1,3-ретрону.

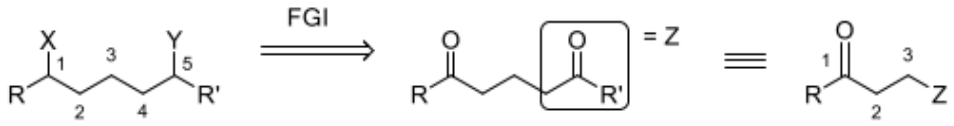


Рисунок 5.17. Внутреннее расчленение.

Тогда проведём расчленение 1,3-ретрона.

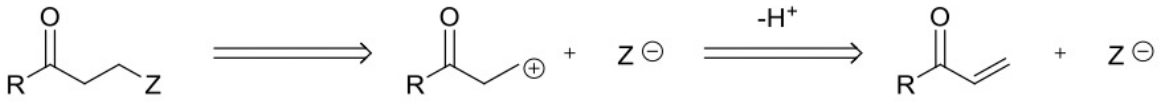


Рисунок 5.18. Расчленение 1,3-ретрона.

Другие варианты расчленения.

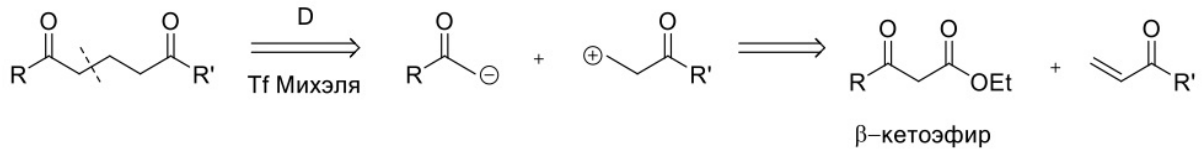


Рисунок 5.19. Другие варианты расчленения.

При этом возникает новая трудность: как синтезировать β-кетоэфир? Очевидно, что стандартная самоконденсация не может привести к желаемому продукту.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

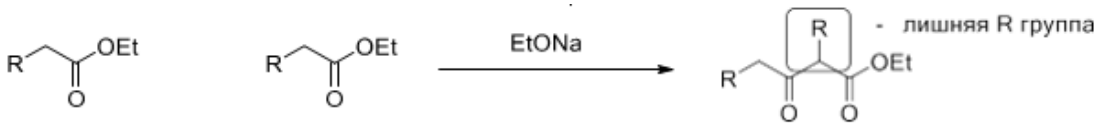


Рисунок 5.20. Самоиндексация.

Два варианта синтеза β-кетоэфира:

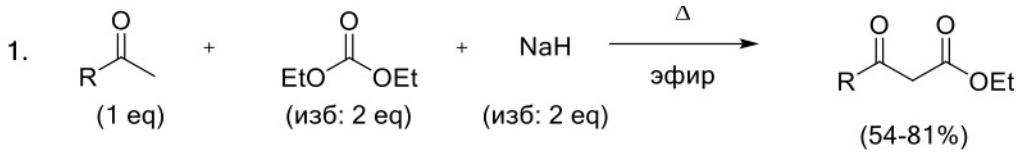


Рисунок 5.21. 1 вариант синтеза β-кетоэфира.

Реагентом выступает диэтилкарботант. Кетон прикапывают в кипящую суспензию карбоната и гидрида натрия в эфире.

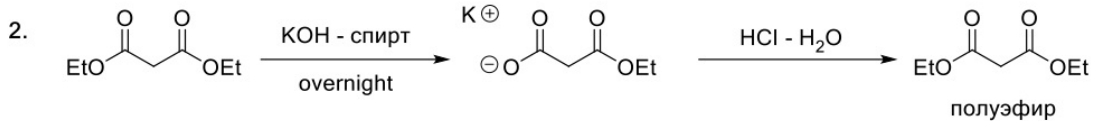


Рисунок 5.22. 2 вариант синтеза β-кетоэфира.

Гидролиз одной из сложноэфирных групп на первой стадии проходит легко. Это возможно так как другая группа обладает выраженными акцепторными свойствами и стабилизирует минус на месте гидролизовавшейся группы.

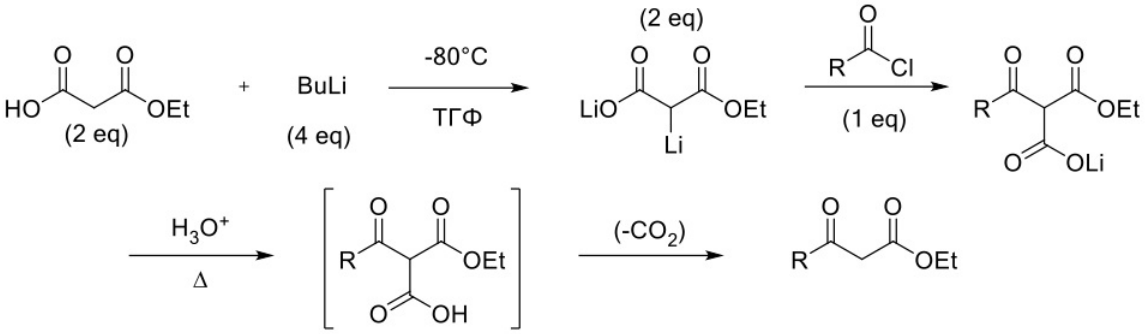


Рисунок 5.23. Гидролиз.

Соотношение хлорангидрида и нуклефофильного дикарбонильного соединения 1:2 выбрано чтобы электрофил точно прореагировал по наиболее нуклеофильной группе. Нагрев на последней стадии проводят аккуратно, в разумных пределах. Так, чтобы сложноэфирная группа не гидролизовалась.

Заметим, что стадия приготовления полуэфира необходима. Так как если ввести в реакцию с BuLi диэтиловый эфир малоновой кислоты (вместо полуэфира), то на последней стадии декарбоксилирования будут потеряны обе карбокси-группы вместо одной.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

5.3. Ананлиз концинилина.

Пример 3. У божьих коровок в природе нет естественных врагов. Помогает им в этом специальный отпугивающий секрет. Для того, чтобы выделить действующее вещество из этого секрета было измельчено и проэкстрагировано 1600 божьих коровок. Таким образом было получено 135 мг кристаллического вещества с брутто-формулой $C_{13}H_{23}NO$. Вещество назвали концинилином (**ТМ 4**) — от родового названия божьих коровок.

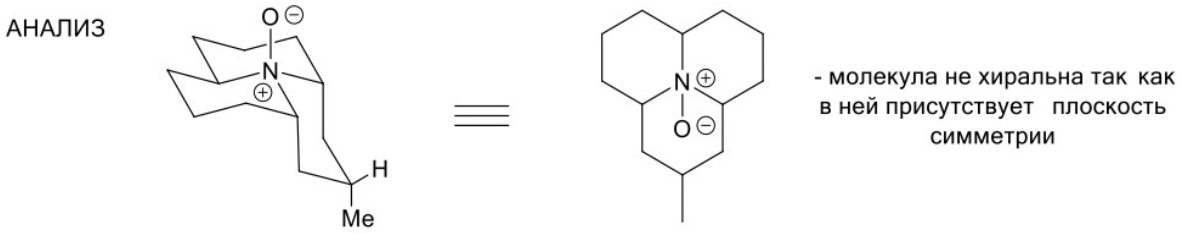


Рисунок 5.24. Анализ концинилина.

Перед нами N-оксид третичного амина. Как известно, такие соединения легко получаются действием перекиси на третичный амин. Очевидно, что это первый шаг анализа. В получившейся в направлении анализа молекуле почти нет функциональных групп. Расположение N и Me напоминает 1,3-ретрон. Тогда введём в молекулу карбнильную группу. Таким образом, создав 1,3-ретрон воспользуемся внешним расчленением по реакции Михаэля.

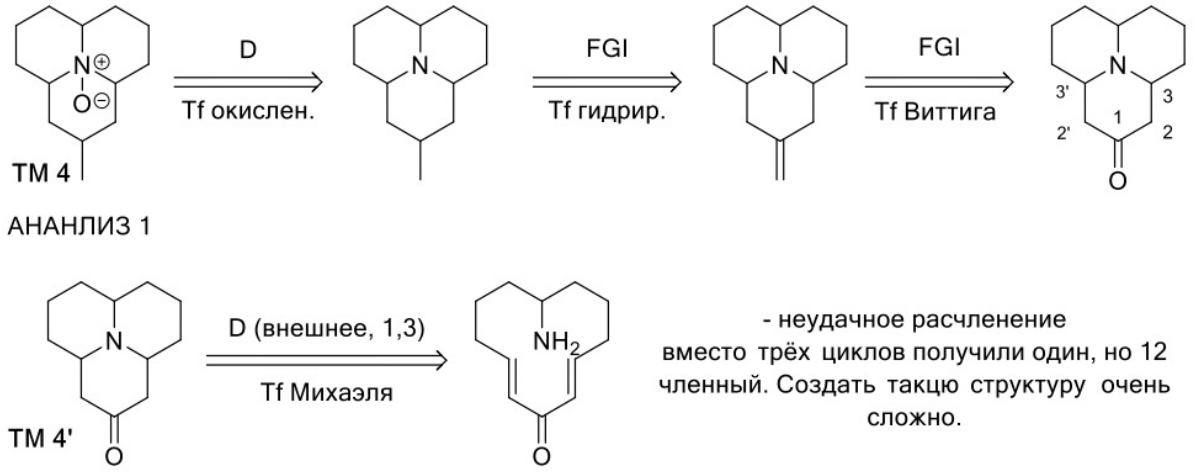


Рисунок 5.25. Внешнее расчленение по реакции Михаэля.

5.4. Анализ полициклических систем.

Для того, чтобы определиться с тем, расчленение каких же именно связей в (**ТМ 4'**) наиболее перспективно, рассмотрим в общем случае, полициклические системы. Они традиционно делятся на два типа:

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

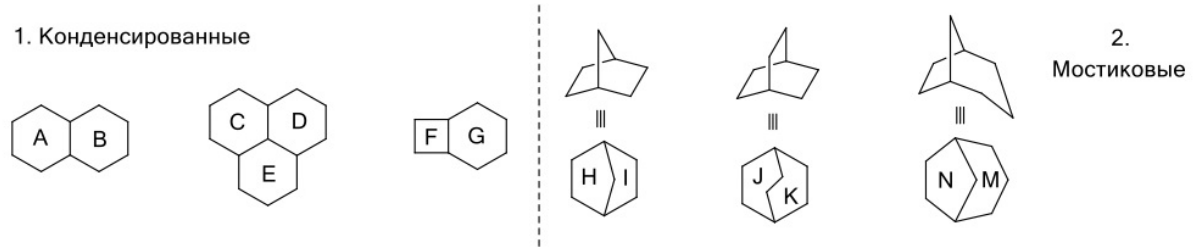


Рисунок 5.26. Полициклические системы.

В чём между ними принципиальное различие?

- Конденсированные системы — имеют не более одной общей стороны между циклами.
- Мостиковые системы — имеют две или больше соседних сторон.

В некоторых случая бывает сложно определить, сколько всего циклов в молекуле. Очевидно, что если начать их пересчитывать, то в случае сложных структур (особенно мостиковых) можно легко запутаться, поэтому:

Правило: Число циклов в молекуле равно минимальному числу связей, которые необходимо разорвать, чтобы циклов не осталось вовсе. Например:

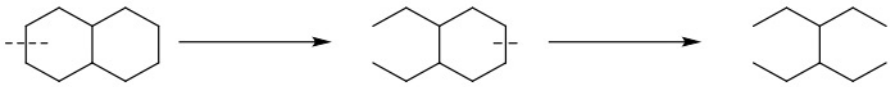


Рисунок 5.27. Циклы в молекуле.

Первичным циклом в полициклической молекуле называется цикл, который не является «конвертом», огибающим другие циклы, соединённые мостиками или же приконденсированные друг к другу.

Поясним термин «конверт» на уже рассмотренном примере.

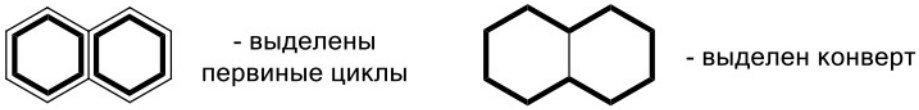


Рисунок 5.28. «Конверт».

Стратегические связи:

1. В полициклической системе, стратегическими являются те связи, которые составляют конверт, огибающий все первичные циклы.
2. Связи, общие для двух циклов — стратегическими не являются, расчленять их нельзя.

Проиллюстрируем это.

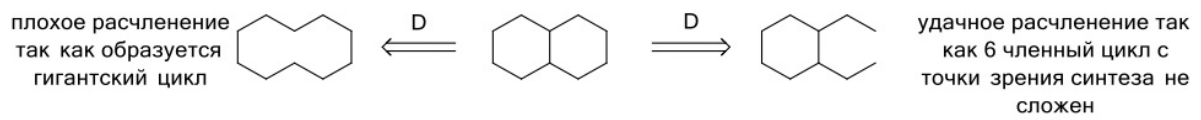


Рисунок 5.29. Стратегические связи.

Теперь очевидно, что в случае анализа 1 мы провели расчленение не стратегической связи и тем самым усложнили себе задачу. Это значит, что теперь надо искать стратегические связи в конверте. Сделаем внутреннее расчленение 1,3-ретрона по трансформу Манниха.

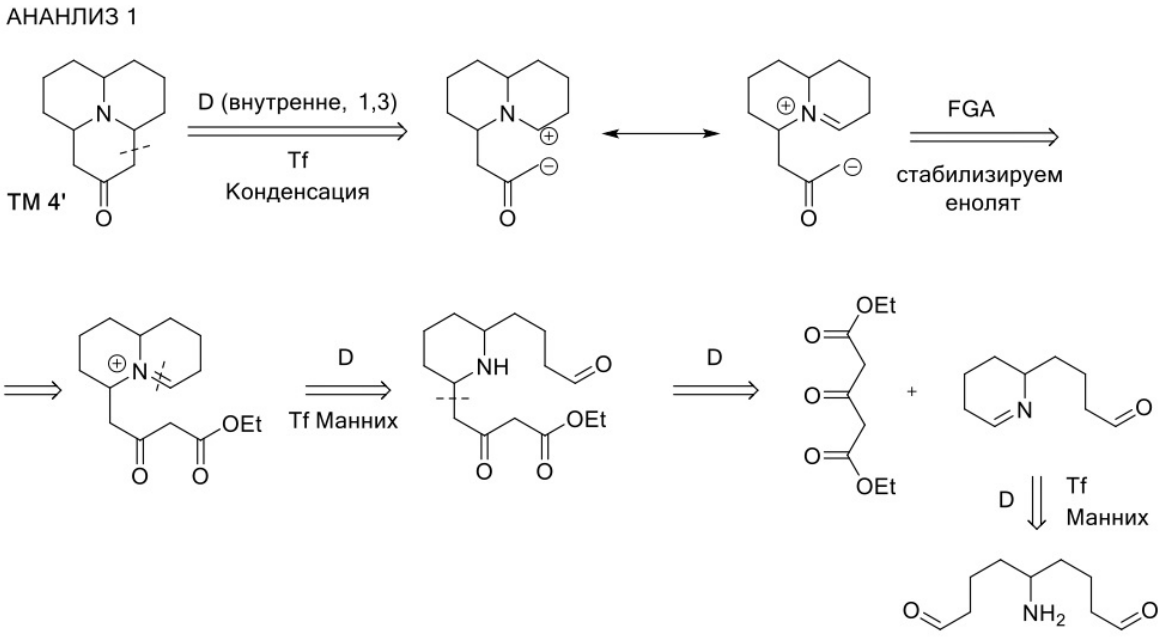


Рисунок 5.30. Внутреннее расчленение 1,3-ретрона по трансформу Манниха.

С точки зрения синтеза такое сочетание амино-альдегид, неудачно. Поэтому защитим альдегидную группу — ацетальной защитой. После этого, становится очевидно, что амино группа уже не столь необходима в молекуле, поэтому имеет смысл, заменить её на более перспективную кетогруппу. В таком случае перед нами оказывается симетричный кетон, анализ которых мы подробно разбирали ранее.

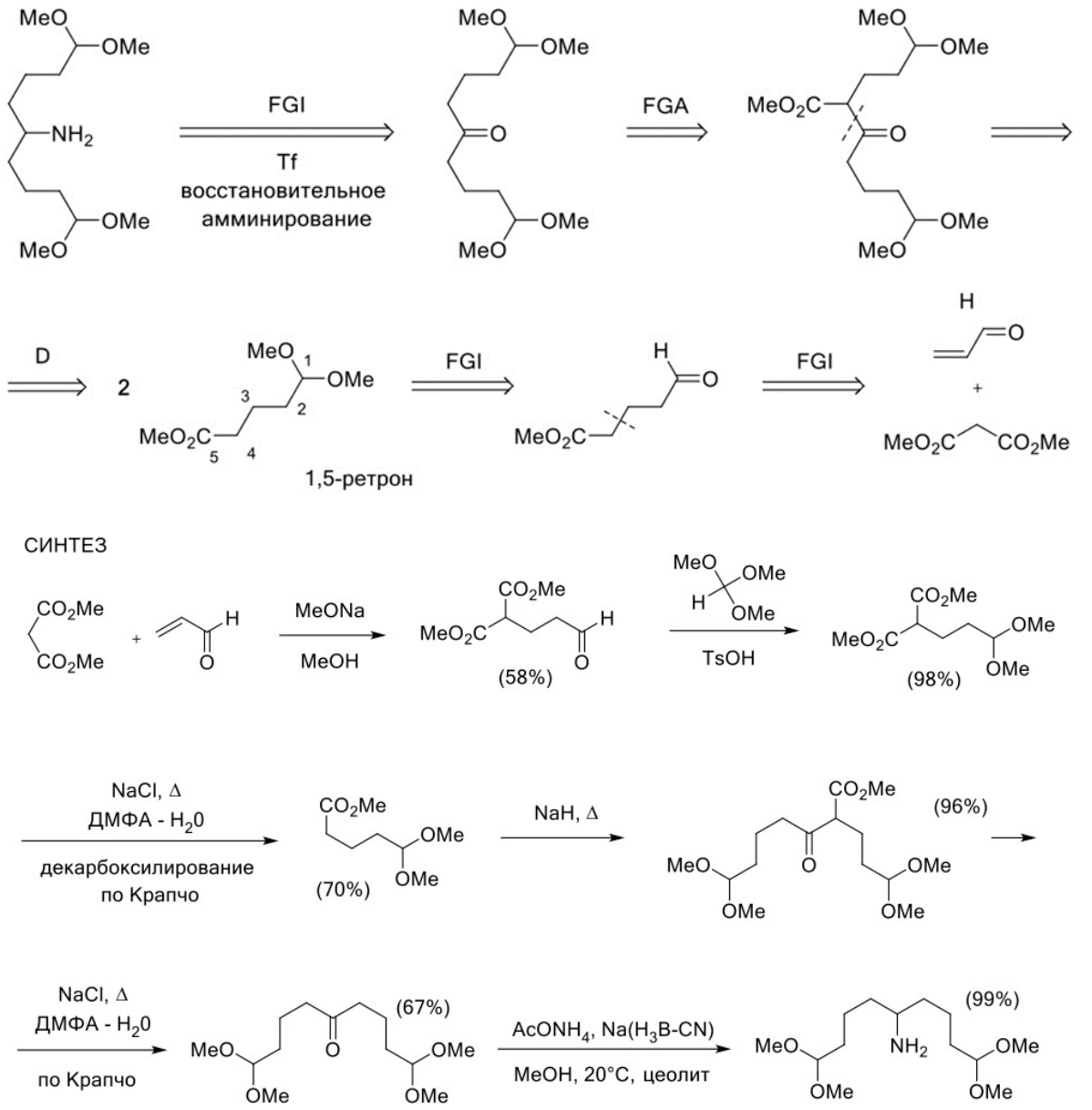


Рисунок 5.31. Анализ симметричного кетона

Суммарный выход в конце 9%. Предложенный синтез — линейный, а не конвергентный.

Ключевая стадия синтеза — создание всех циклов.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

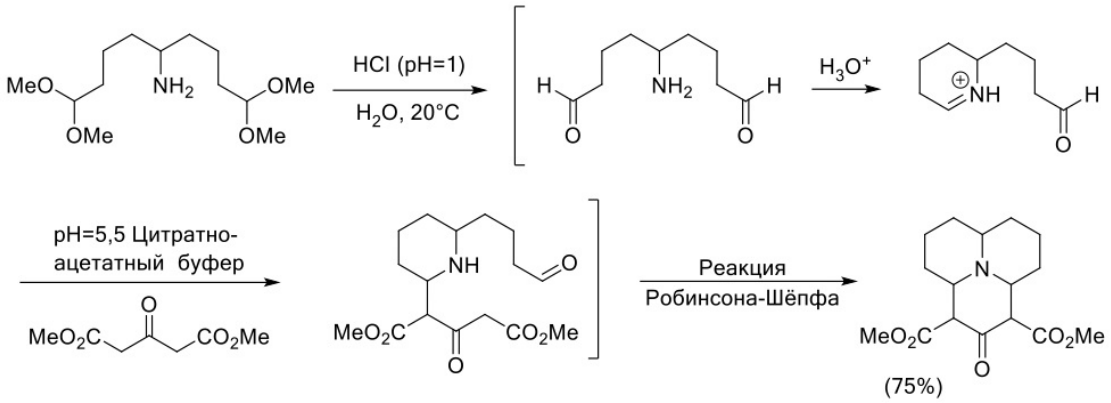


Рисунок 5.32. Создание всех циклов.

Тропинон был впервые получен Робинсоном схожим образом.

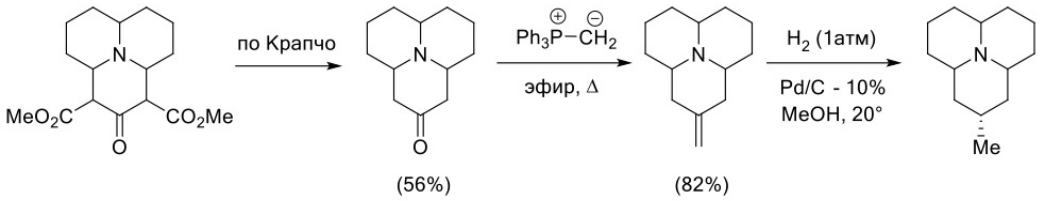


Рисунок 5.33. Получение тропинона.

Разберём стереохимию -Me группы.

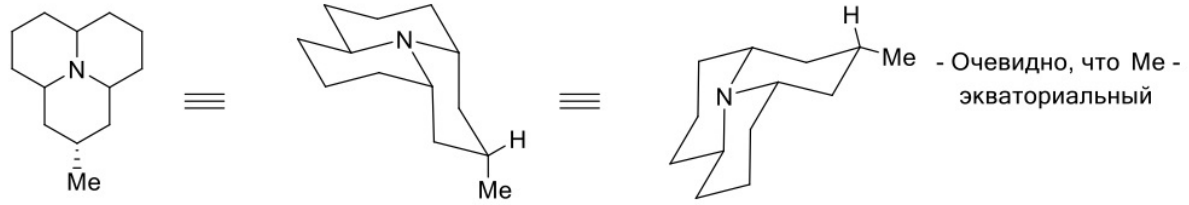


Рисунок 5.34. Стереохимия -Me группы.

Последняя стадия синтеза это оксисление надкислотой атома азота.

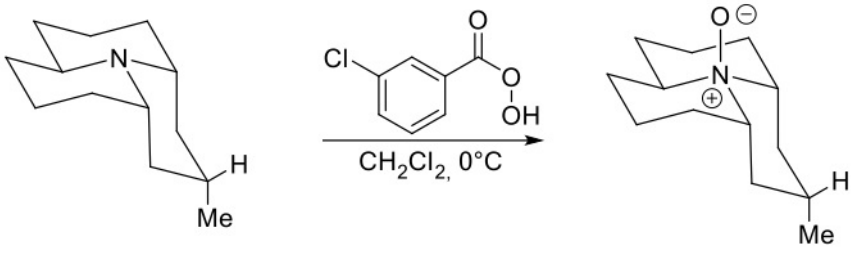


Рисунок 5.35. Окисление надкислотой атома азота.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Лекция 6. Анализ 1,2-ретрона.

6.1. Другие подходы к анализу 1,5-ретронов.

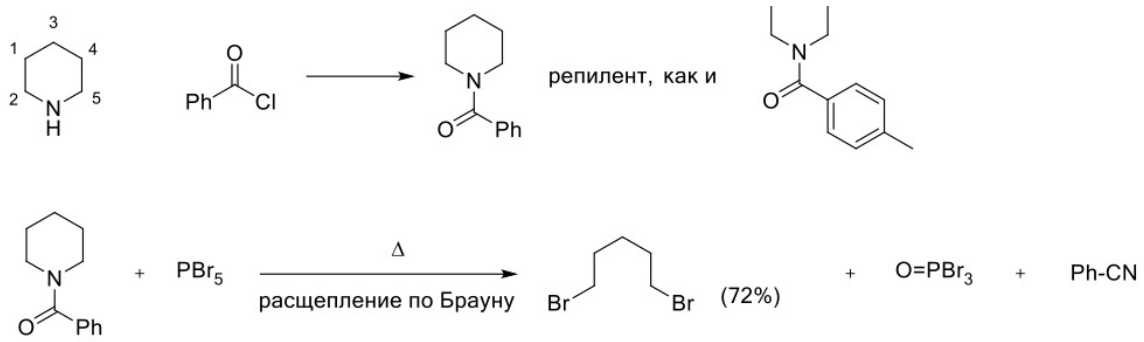


Рисунок 6.1. Анализ 1,5-ретронов.

Реакция идёт так же и с PCl_3, но хуже. Рассмотрим механизм расщепления. Очевидно, что стадия (*) зависит от силы нуклеофила. Так как бромид ион нуклеофильнее хлорида, предпочтительно использовать именно петнобромид фосфора.

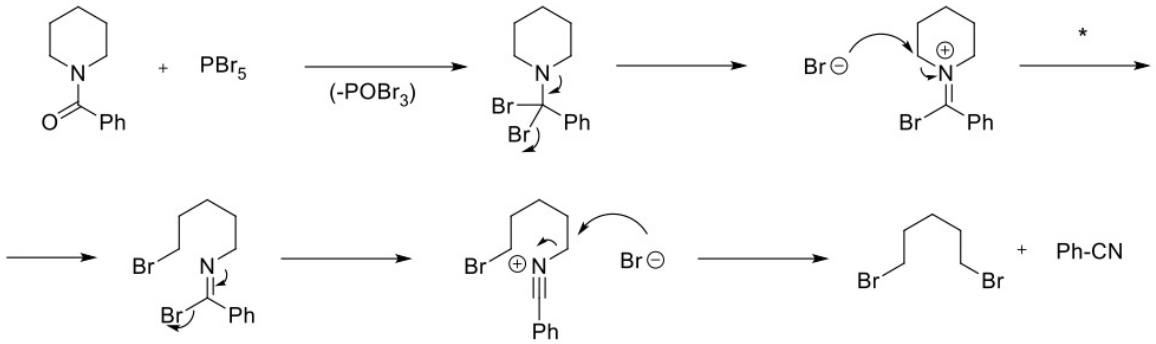


Рисунок 6.2. Механизм расщепления.

Подходы к анализу 1,3- и 1,5-ретронов схожи, так как в итоге получаем одни и те же синтоны.

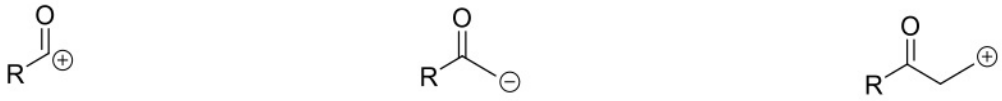


Рисунок 6.3. Синтоны.

6.2. Внутреннее расчленение 1,2- Ретронов. Реализация нелогичных синтонов.

Вернёмся к обсуждению внутреннего расчленения 1,2- Ретронов:

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

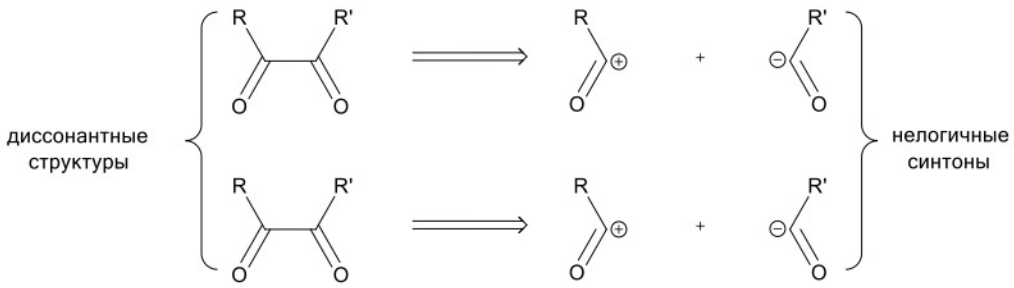


Рисунок 6.4. Нелогичные синтоны.

Наша задача сводится к тому, чтобы найти реагенты, эквивалентные нелогичным синтонам. Попытаемся реализовать их.

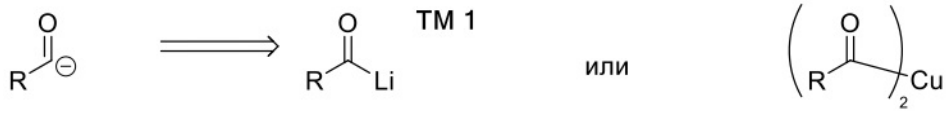


Рисунок 6.5. Эквивалентные реагенты.

Предложенные выше соединения кажутся, на первый взгляд, экзотичными. Могут ли они существовать? Начнём отрывать протоны от альдегида, с целью заместить альдегидный водород на литий. Очевидно, что в первую очередь будут замещены α-протоны. Образовавшееся соединение таутомеризуется в енольную форму.

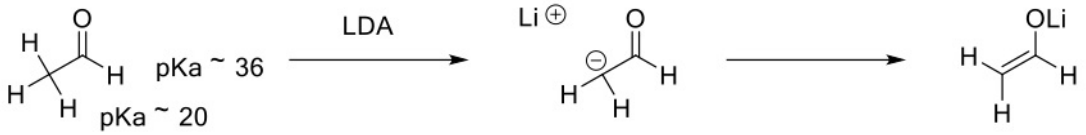


Рисунок 6.6. Енольная форма.

Таким образом, устранению желаемого протона, в первую очередь, мешает высокая кислотность α-протона. В таком случае уберём все α-протоны.

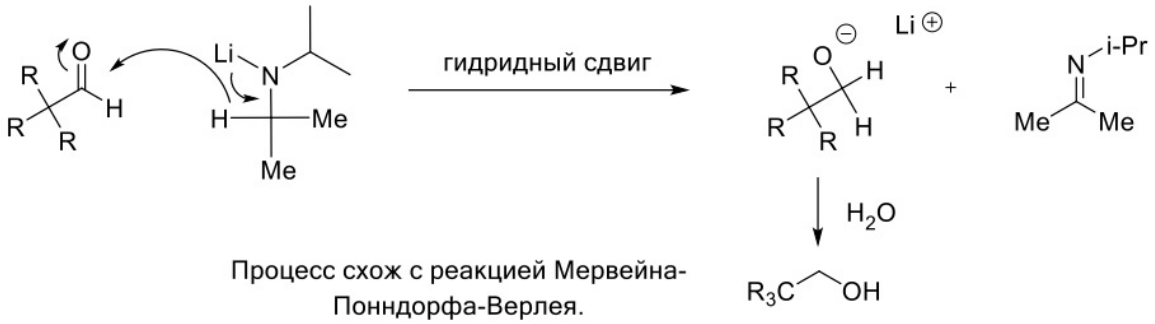


Рисунок 6.7. Удаление α-протонов.

В этот раз нам помешал α-водород по отношению к азоту. Уберём и его тоже. Вместо LDA используем аналог с четвертичными углеродами в α-положении.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

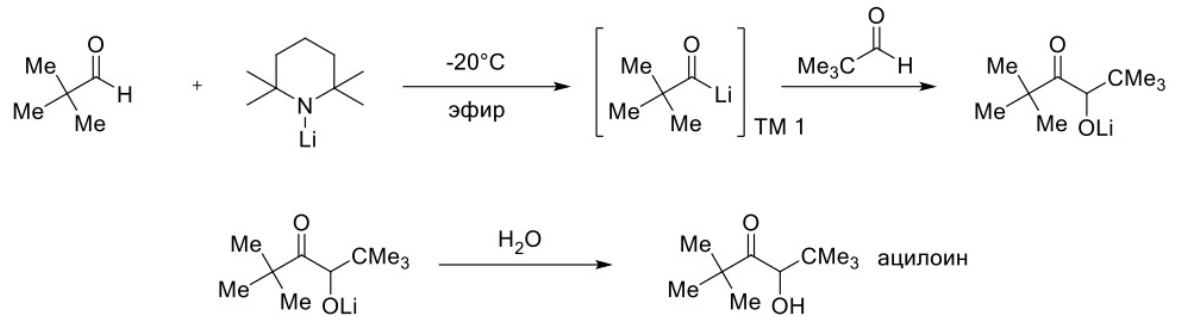


Рисунок 6.8. Удаление α-водорода.

Образование ацилоина доказывает промежуточное образование целевого ТМ 1. Можно ли его выделить или стабилизировать для участия в других реакциях? Например, похожее соединение может образовываться при комнатной температуре, однако оно количественно реагирует как с самим собой, так и с исходником.

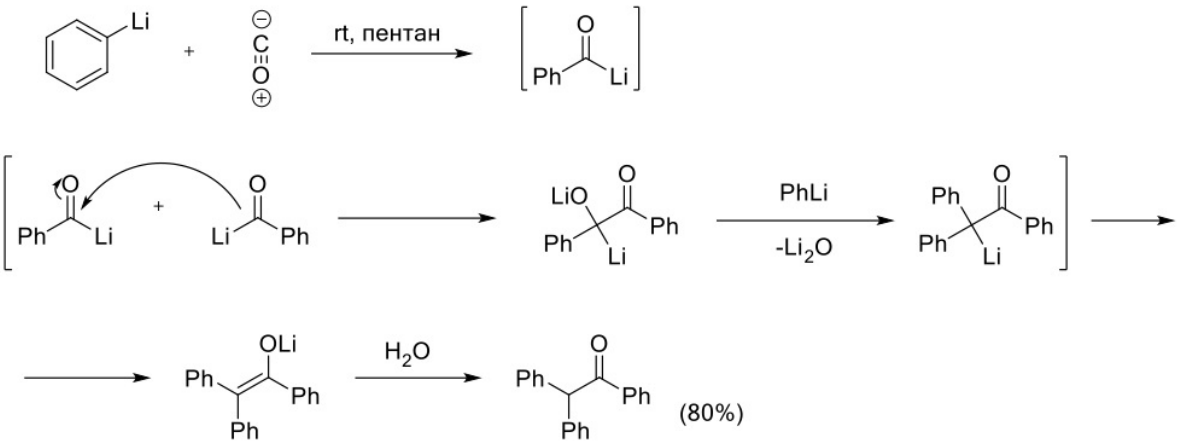


Рисунок 6.9.Пример реакции, протекающей при комнатной температуре.

Изучением данных соединений активно занимался Дейтмар Сайферд (род. 1929). Проведение таких реакций потребовало крайне низких температур. Ниже представлены температуры плавления растворителей.

Растворитель	Температура плавления
Me–O–Me	-138,5°C
	-129,7°C
Et–O–Et	-116,3°C
EtOH	-114,5°C
- ТГФ	-108,4°C
MeOH	-97,5°C

Рисунок 6.10. Температуры плавления растворителей.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Отметим, что при стандартных условиях, диметиловый эфир представляет собой очень токсичный газ. Из-за этого обстоятельства диметиловый эфир крайне нежелателен в работе. Ниже приведены эксперименты Сайферда.

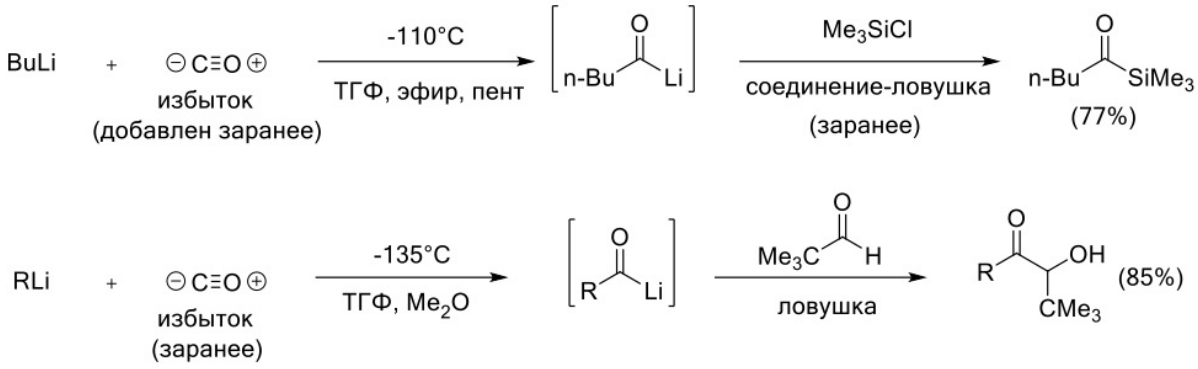


Рисунок 6.11. Эксперименты Сайферда.

Таким образом, было показано, что соединения типа TM1 образуются и существуют, но при этом они невероятно реакционноспособны. Сайферд продвинулся ещё дальше в своих исследованиях, синтезировав соответствующие купраты.

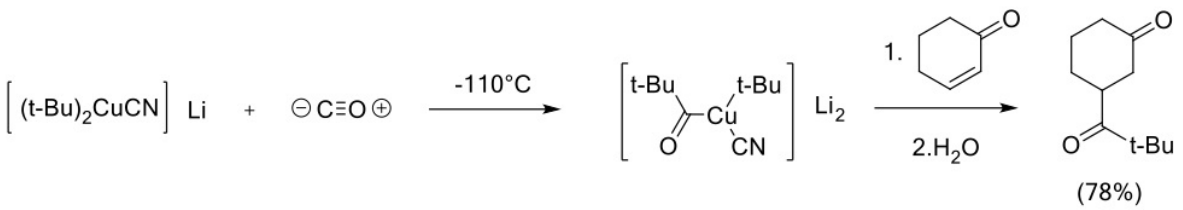


Рисунок 6.12. Синтез купратов.

Учитывая все недостатки этого подхода, лучше работать с карбомаильными производными лития: R2N-C(O)-Li — стабильны при -78°C. Ещё один подход к реализации данного класса нелогичных синтонов — производные селена и теллура.

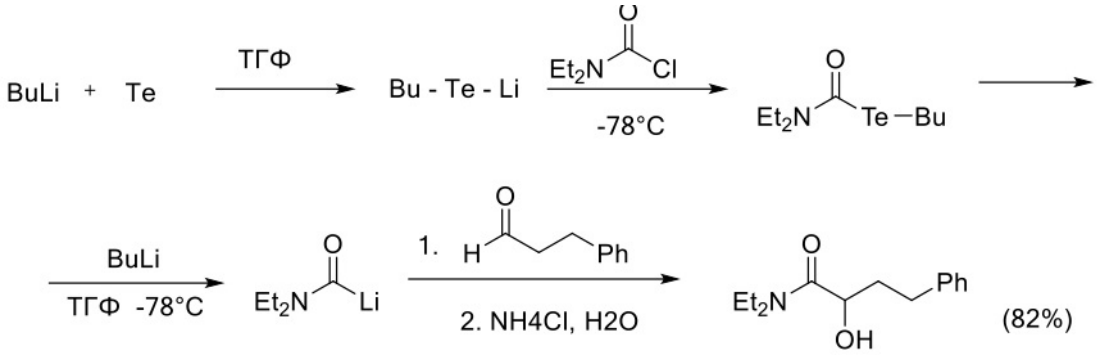


Рисунок 6.13. Производные селена и теллура.

Теллуровые производные крайне неприятны для работы. Во-первых, они дурно пахнут, а, во-вторых, данные соединения крайне ядовиты. Теллур накапливается в организме человека в малых количествах. Они начинают пахнуть после того, как человек выпьет алкоголь.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Очевидно, что представленные выше пути анализа, интересны с теоретической точки зрения, при этом они трудоёмки и сложны на практике. Дойти до более практичных реагентов возможно с помощью тактики Umpolung.

6.3. Тактика Umpolung в синтезе 1,2 ретронов.

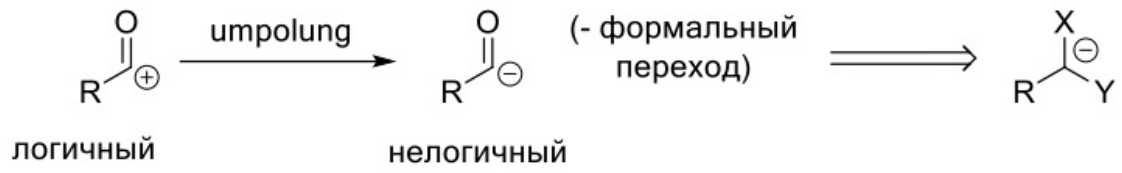


Рисунок 6.14. Тактика Umpolung.

1. X, Y — должны стабилизировать отрицательный заряд.

2. После реакции X, Y должны быть легко переведены в C=O

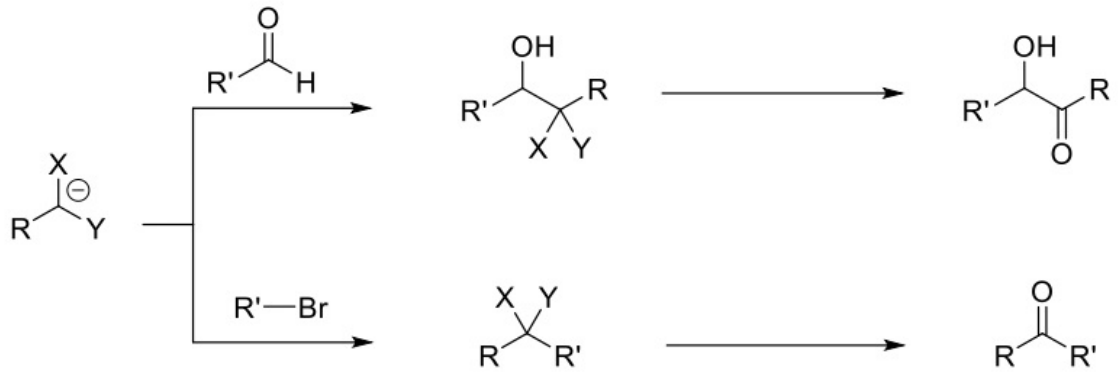


Рисунок 6.15. X, Y.

Два пути реализации тактики Umpolung:

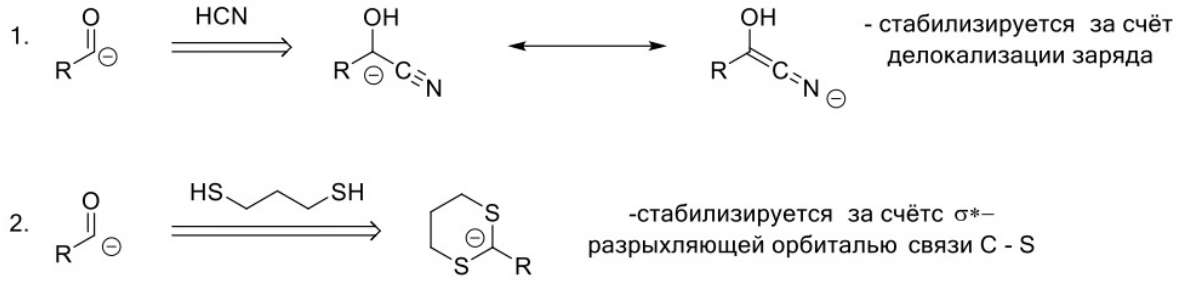


Рисунок 6.16. Два пути реализации тактики Umpolung.

1. Проиллюстрируем первый случай использования такой, скрытой CO-группы, примерами

A. Бензоиновая конденсация — первая органическая реакция, для которой был установлен механизм.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

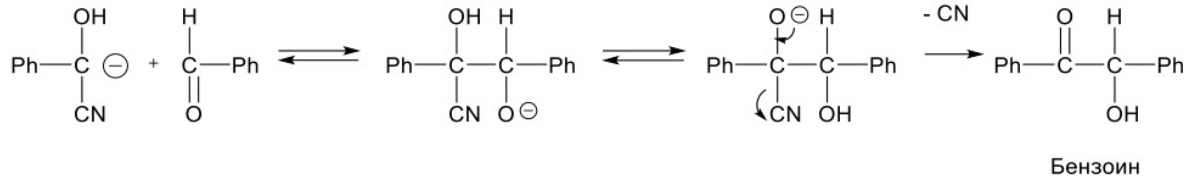


Рисунок 6.17. Бензоиновая конденсация.

Б. Реакция Штеттера.

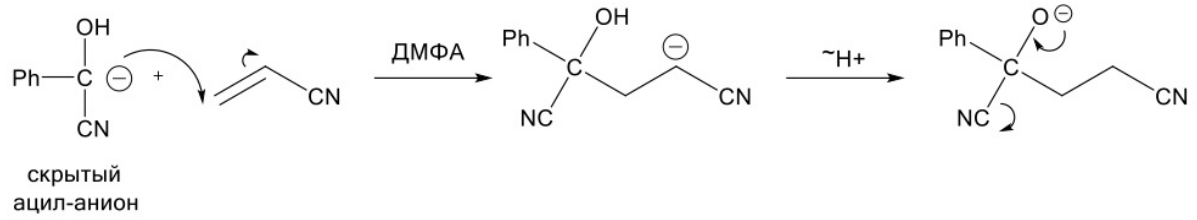


Рисунок 6.18. Б. Реакция Штеттера.

2. Проиллюстрируем второй случай с использованием дитианов.

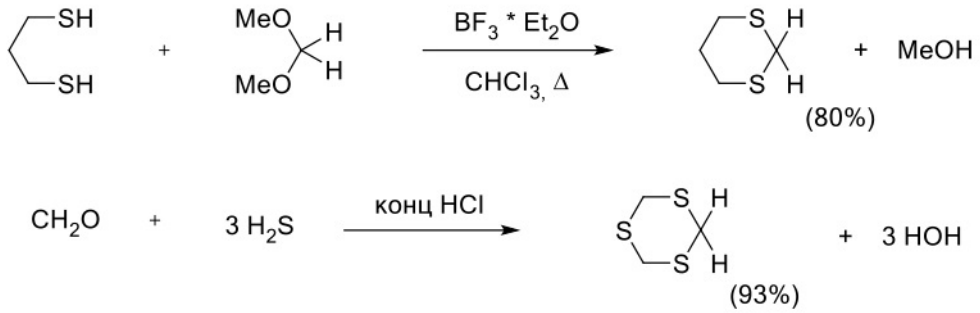


Рисунок 6.19. Использование дитианов

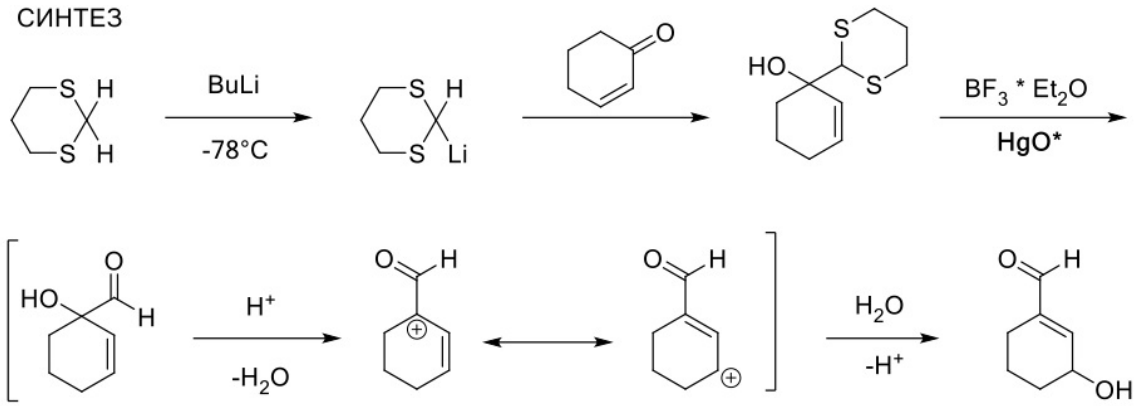


Рисунок 6.20. Синтез.

*неудобство данного подхода заключается в больших количествах используемых ртутьсодержащих препаратов для снятия тионильного кольца. В данном случае на 4 грамма конечного продукта было затрачено 44 грамма оксида ртути.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Из-за чрезмерного использования ртути данный способ синтеза уместен только на малых загрузках, для синтеза труднодоступных, редких веществ.

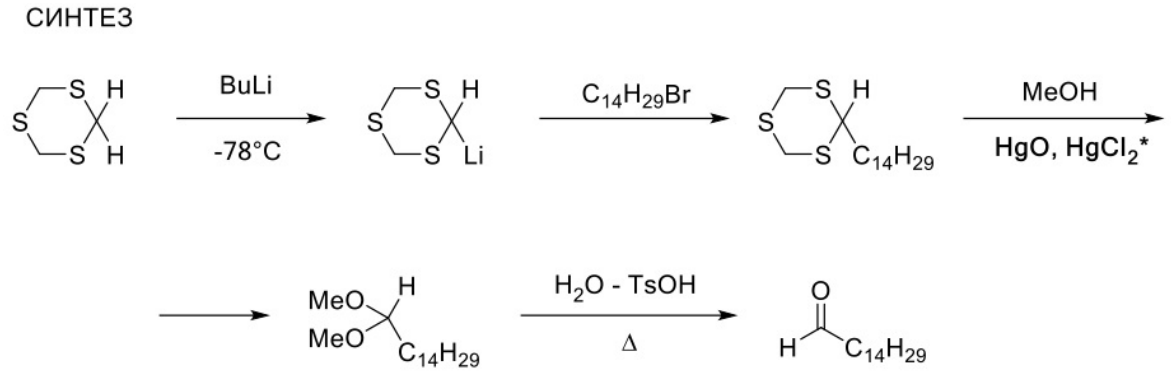


Рисунок 6.21. Синтез.

*в данном случае на 22.5 грамм конечного альдегида на выделенной стадии было использовано 1000 мл MeOH, 40 грамм оксида и 100 грамм хлорида ртути.

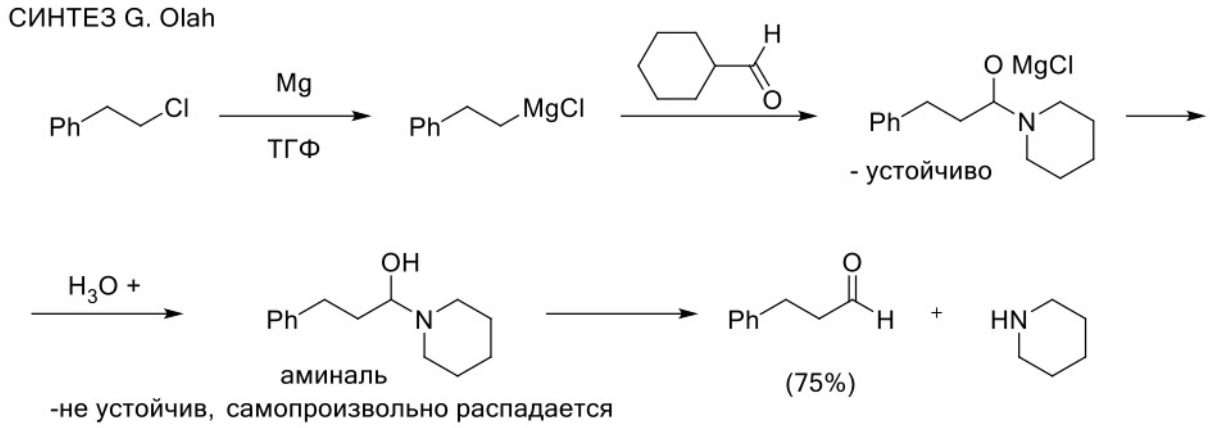


Рисунок 6.22. Синтез G. Olah.

Общеизвестно, что этилацетон стабилен и существует. При этом соответствующий альдегид так же существует, но отличается меньшей стабильностью чем этилацетон. В индивидуальном состоянии, он не выделен так как существует только в растворах. При попытках убрать растворитель из системы, молекулы данного альдегида тримеризуются в ароматическую структуру.

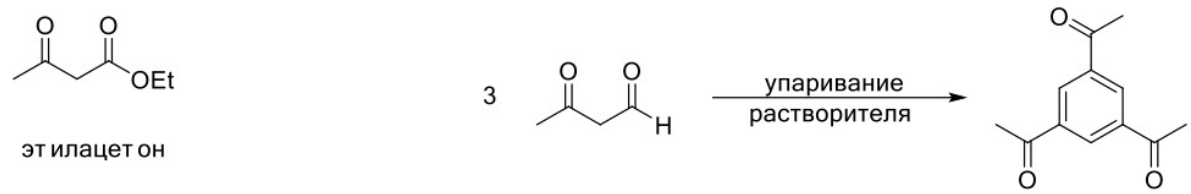


Рисунок 6.23. Этилацетон.

Рассмотрим некоторые пути синтеза данного альдегида.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

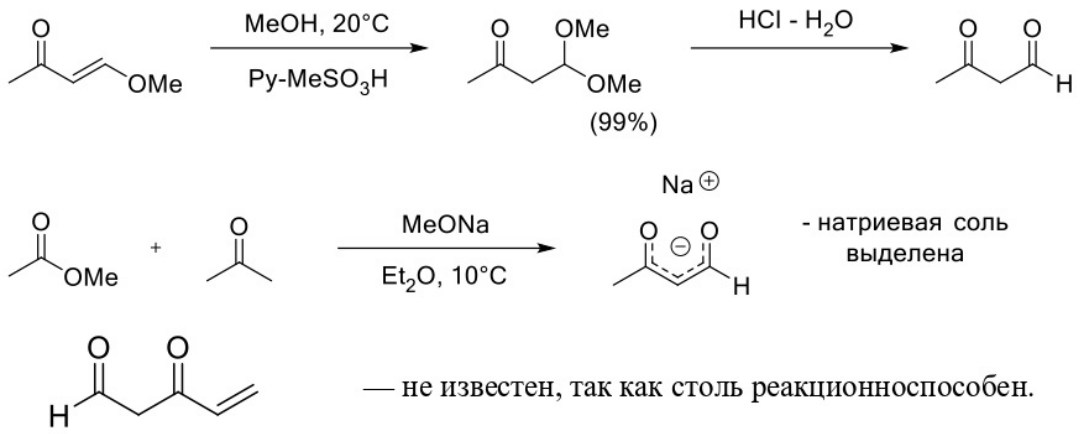


Рисунок 6.24. Пути синтеза.

Поэтому оправданно использовать вместо него производное дитиана, как синтетический эквивалент.

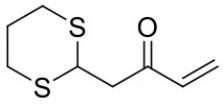


Рисунок 6.25. Производное дитиана.

Ниже приведён синтез обсуждаемого эквивалента.

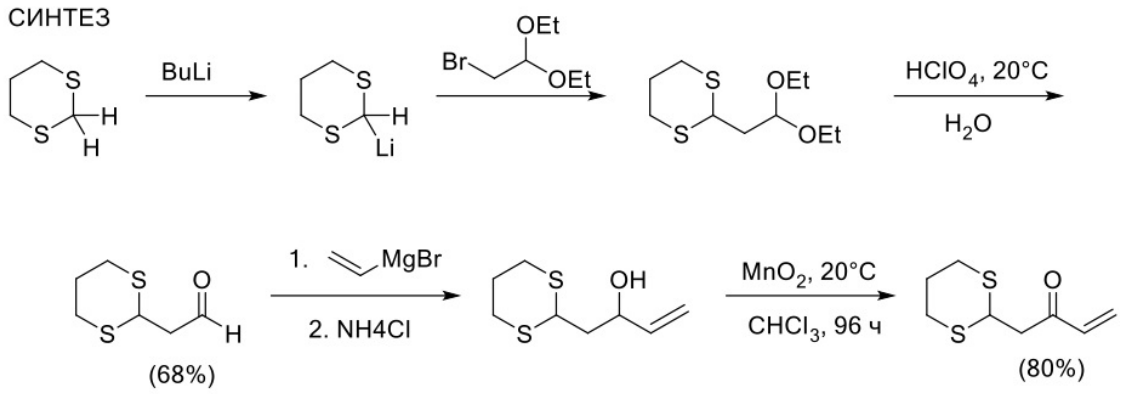


Рисунок 6.26. Синтез производного дитиана.

Вернёмся к обсуждению 1,2-ретронов и образующихся в результате их внутреннего расчленения нелогичных синтонов. Проанализируем ситуацию, когда в качестве радикала у нелогичного синтона, оказалась метильная группа.

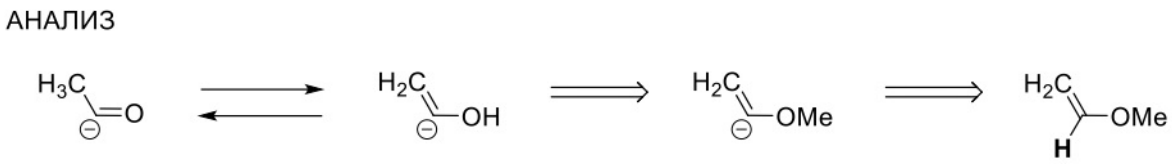


Рисунок 6.27. Анализ 1,2-ретронов.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Выделенный протон достаточно кислый. Он легко заменяется на литий за счёт винильного положения и кислорода-акцептора.

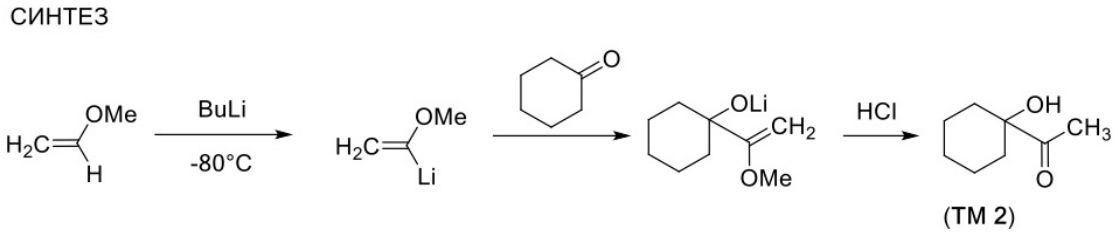


Рисунок 6.28. Синтез.

Протон будет ещё более кислым в случае замены кислорода на серу. Рассмотрим один из способов синтеза винилсульфидов.

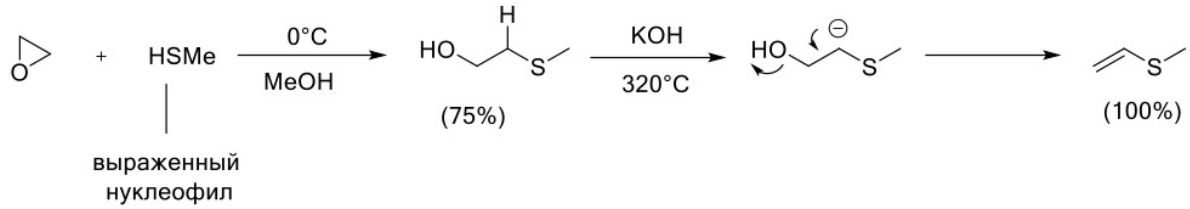


Рисунок 6.29. Синтез винилсульфидов.

Элиминирование происходит от действия не температуры, а щёлочи. Отрицательный заряд в интермедиате стабилизирован гиперконьюгацией.

Пример 1. Создадим 1,2-ретрон методом Umpolung.

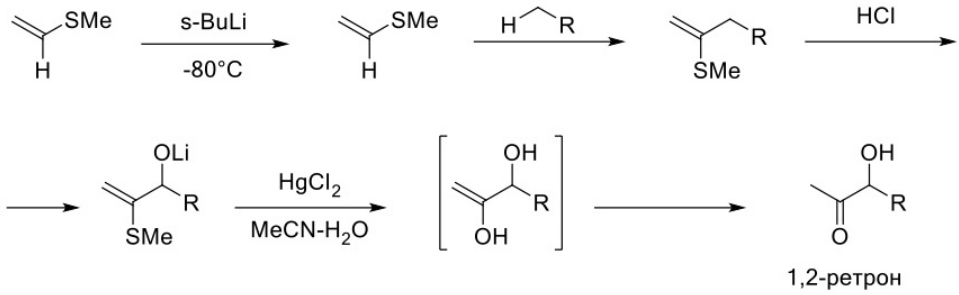


Рисунок 6.30. Создание 1,2-ретрона методом Umpolung.

Рассмотрим альтернативные подходы к анализу 1,2 ретрона.

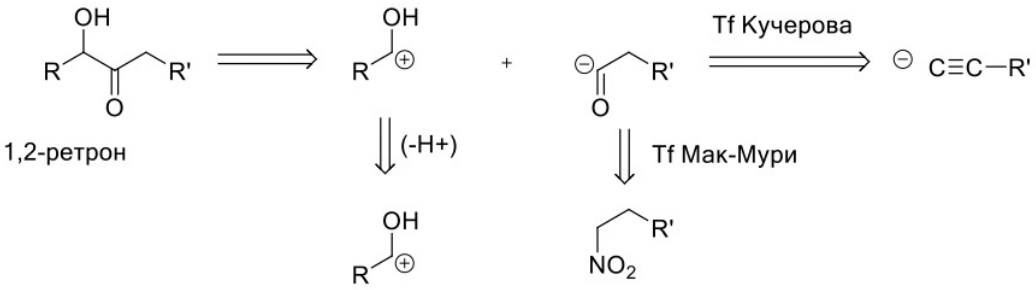


Рисунок 6.31. Подходы к анализу 1,2 ретрона.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Пример 2. Проведём анализ (**ТМ 2**) и предложим ещё один метод синтеза.

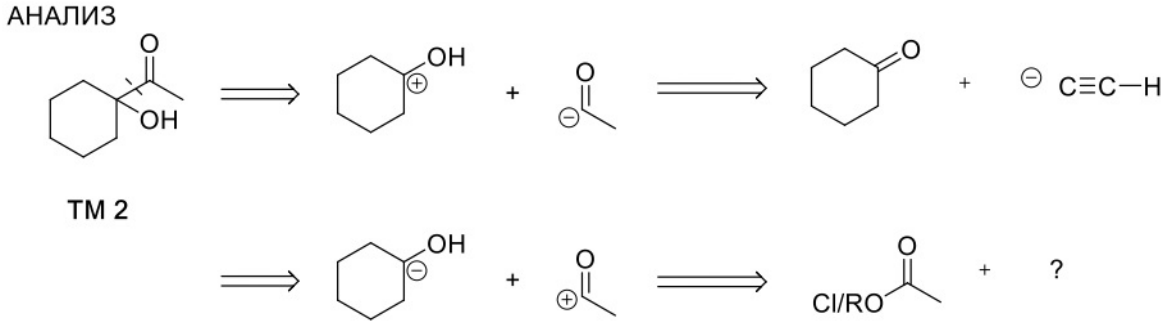


Рисунок 6.32. Анализ ТМ 2.

Реализации катионных синтонов очевидны, это либо протонированный циклогексанон, либо хлорангидрид или сложный эфир. В таком случае осталось только реализовать анионый синтон.

Очевидно, что нижняя стратегия синтеза нам не подходит, так как сложно подобрать какой-либо эквивалент к анионному синтону. Остановимся на верхней стратегии синтеза.

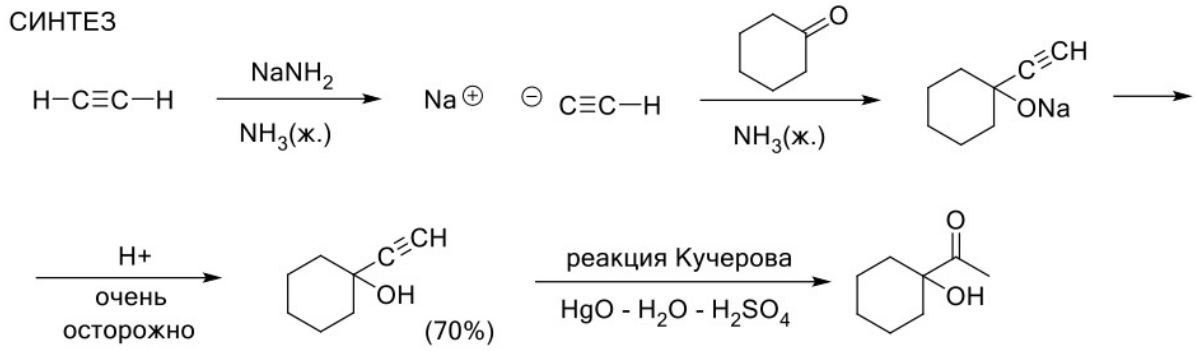


Рисунок 6.33. Стратегия синтеза.

В этом случае 1,2-ретрон был реализован ацетиленом. Ещё один вариант:

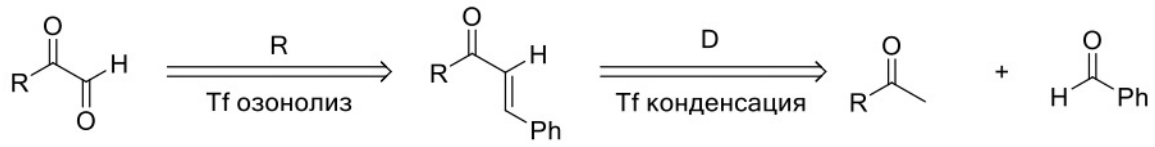


Рисунок 6.34. Вариант синтеза.

Этот приём вообще не основан на тактике Umpolung.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Лекция 7. Анализ полициклических соединений.

7.1. Реакция конденсации в анализе.

Традиционно считается, что кротоновая конденсация может проходить только в кислой среде. Однако на самом деле реакция проходит и в щелочной среде тоже. Реакция возможна в таких условиях из-за обмена протоном между α-углеродом и кислородом. Ниже представлен механизм кротоновой конденсации в щелочной среде.

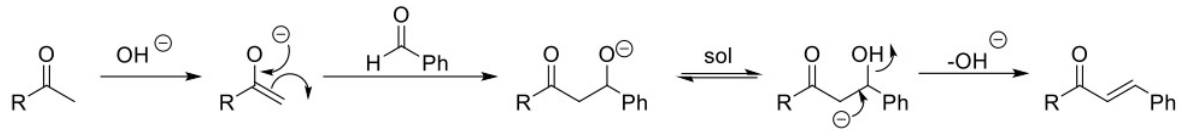


Рисунок 7.1. Механизм кротоновой конденсации в щелочной среде.

Перечислим три случая однозначного протекания конденсации

1. Самоконденсация.
2. Один из компонентов перекрёстной конденсации не енолизуется (например – бензальдегид).
3. Внутримолекулярная конденсация – выгодна, так как приводит к образованию цикла. В данном случае — работает энтропийный фактор: энтропия системы возрастает, когда из одной частицы образуются две новых.

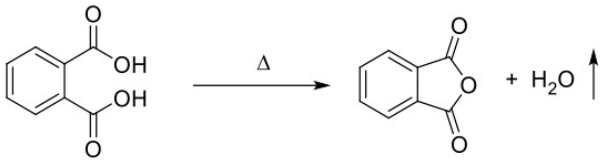


Рисунок 7.2. Конденсация.

В общем случае сложноэфирная и альдольно-кротоновая конденсации — это обратимые процессы. Они легко проходят внутримолекулярно, если при этом:

- Образуются пяти-, шести- или семичленные циклы.
- Не образуются мостиковые структуры.

Пример 1.

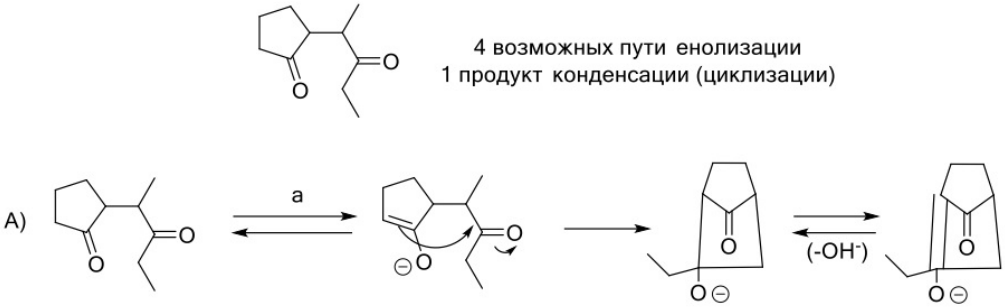


Рисунок 7.3. Пути енолизации.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Чтобы сдвинуть ход реакции вправо, должно произойти образование двойной связи (из-за отщепления молекулы воды). В ходе реакции конденсации у нас получилась бициклическая структура. В данном случае она **мостиковая**.

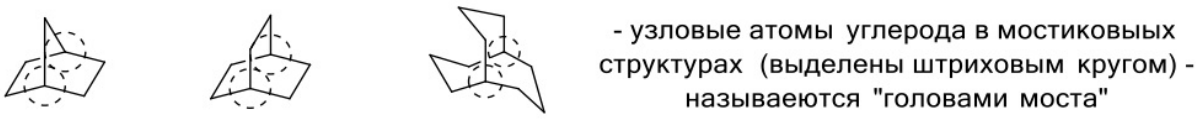


Рисунок 7.4. Мостиковая структура.

Узловые атомы углерода в мостиковых структурах называются головой моста.

Правило 1 (Запрет Бретта). Двойная связь не может существовать в голове моста мостиковой бициклической системы.

Это объясняется тем, что образующаяся структура чересчур напряжена.

Так, в нашем случае двойная связь образовалась именно в голове моста. Следуя указанному выше закону Бретта — данная структура не может существовать. Это означает, что равновесие в данной реакции будет сильно смещено влево.

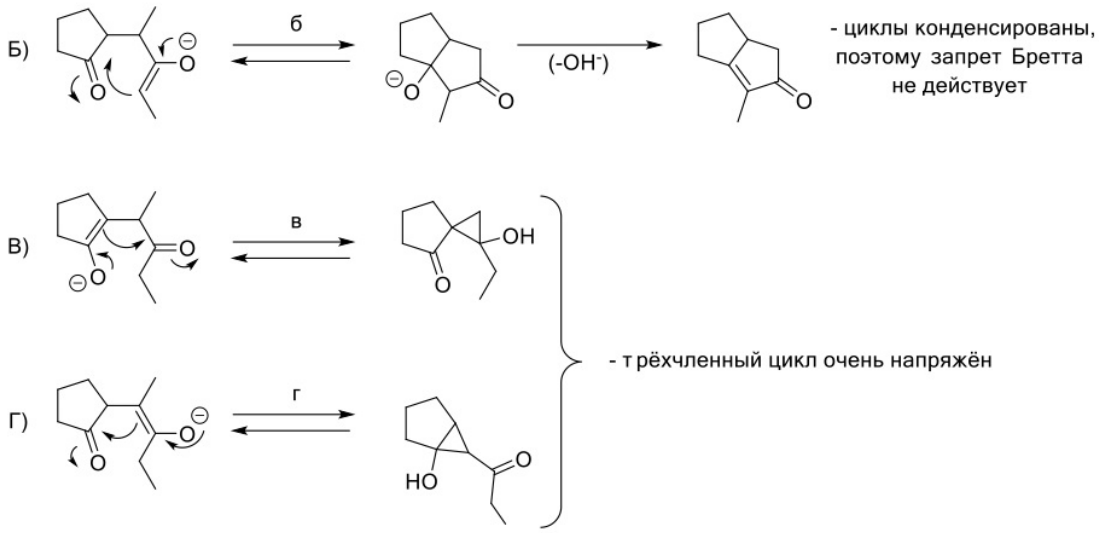


Рисунок 7.5. Циклы конденсации.

Пример 2. В котором рассматриваются 1,2-, 1,3- и 1,5-ретроны. Сначала, ответим на вопрос какое из соединений **А** и **Б** сложнее синтезировать*?*

Рисунок 7.6. Соединения А и Б.

На самом деле это одно и тоже вещество **(ТМ 1)**. Он не является хиральным, именно потому вопрос, поставленный выше не имеет смысла. Доказать ахиральность

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

данной молекулы можно, рассмотрев заместители при четвертичном атоме углерода. Очевидно, что при нём нет четырёх различных заместителей (только два).

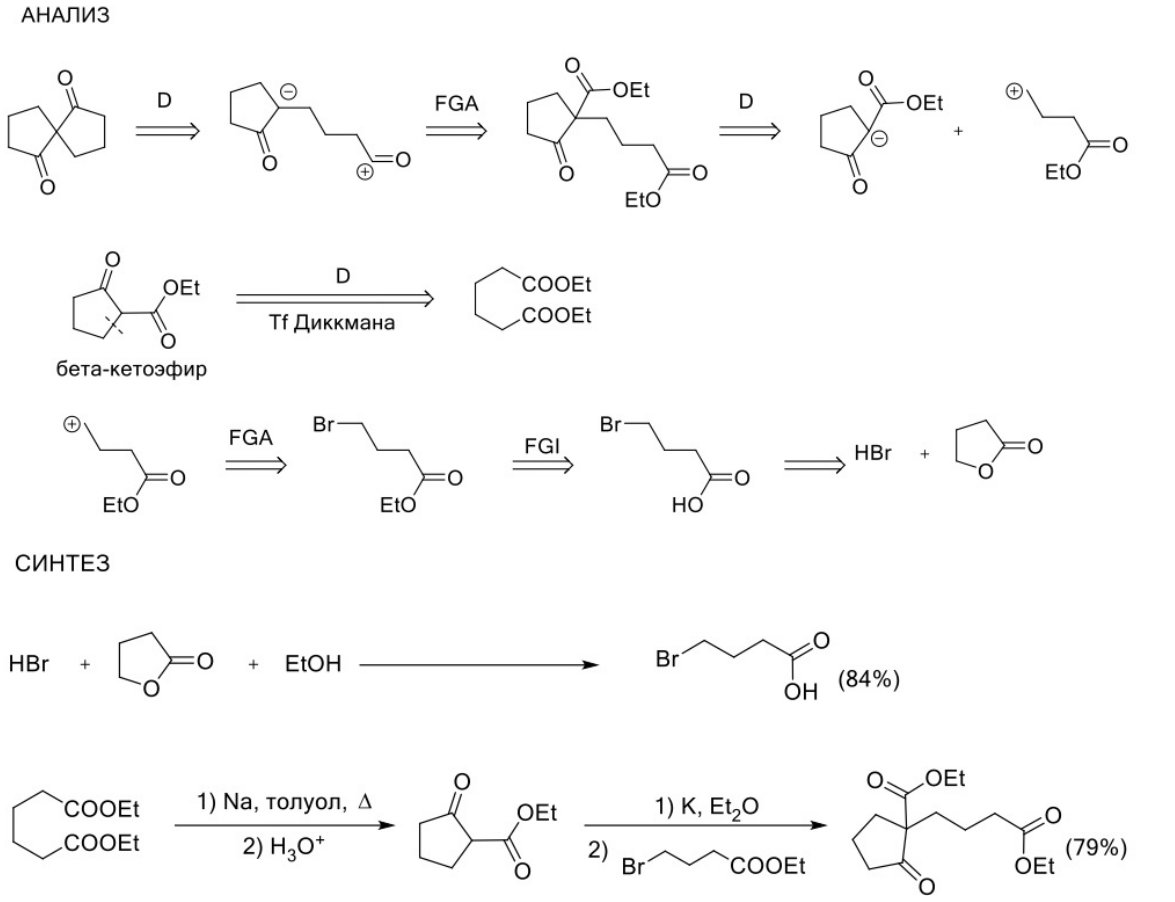


Рисунок 7.7. Синтез ТМ 1.

Перед нами стоит задача убрать выделенную группу в направлении синтеза. Очевидно, что, воспользовавшись методом кислотного гидролиза с последующим декарбоксилированием, мы также превратим вторую сложноэфирную группу в карбоксильную. Но, помня о том, что метод Крапчо работает плохо для столь замещённых систем — прогидролизуем:

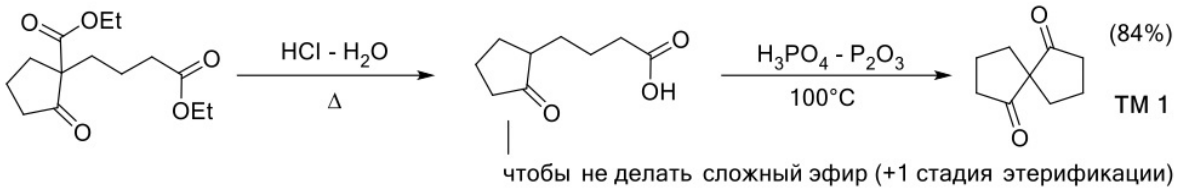


Рисунок 7.8. Гидролиз.

Сложноэфирная конденсация и конденсация Кляйзена необязательно проходят в щелочных условиях (при основном катализе). Чтобы объяснить механизм последней стадии сначала рассмотрим стандартную конденсацию Кляйзена под действием этилата натрия.

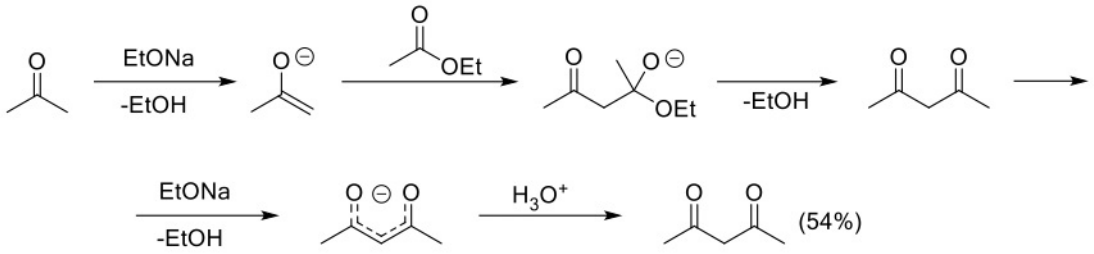


Рисунок 7.9. Конденсация Кляйзена.

Так, конденсация Кляйзена проходящая под действием енолята — это ацилирование енолята.

Приведённый выше способ получения этилацетона является историческим. Сегодня в промышленности это соединение получают ацилирование ацетона уксусным ангидридом. В этом случае реакция характеризуется большим выходом.

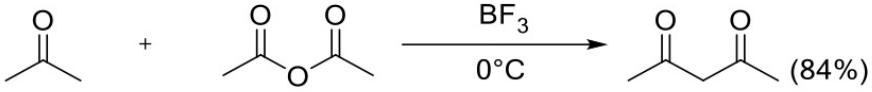


Рисунок 7.10. Ацилирование енола.

В этом случае реакция представляет собой ацилирование енола. Вернёмся к последней стадии.

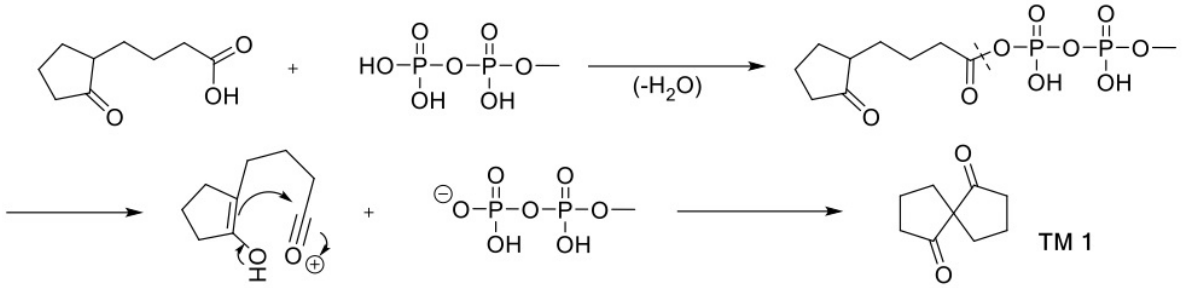


Рисунок 7.11. Последняя стадия синтеза ТМ 1.

В оригинальной статье в механизме присутствует ацилиевый катион.

Возможно, на самом деле, этот интермидиат не образуется, однако хвост метафосфорного эфира представляет собой хорошую уходящую группу. Рассмотрим другой вариант этой реакции.

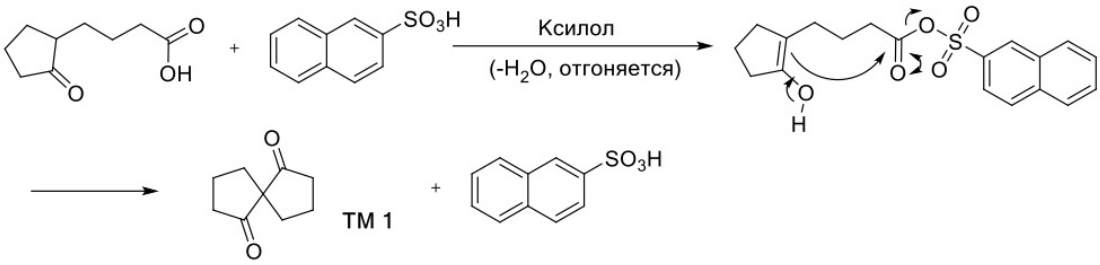


Рисунок 7.12. Другой вариант реакции.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

7.2. Анализ стаурона

Циклопентаноиды – содержат в своём составе несколько циклопентановых колец. Родоначальником этого ряда является Стаура**а**н – от греческого σταυρός – крест. Например, сравните: Ставрополь (город), Ставрогин (главный герой романа Бесы). Представителем этого класса сединений является пенталеполактон – антибиотик широкого действия.

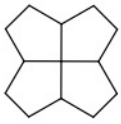


Рисунок 7.13. Стаурон.

Пример 3. Проанализируем молекулу Стауро**о**на.

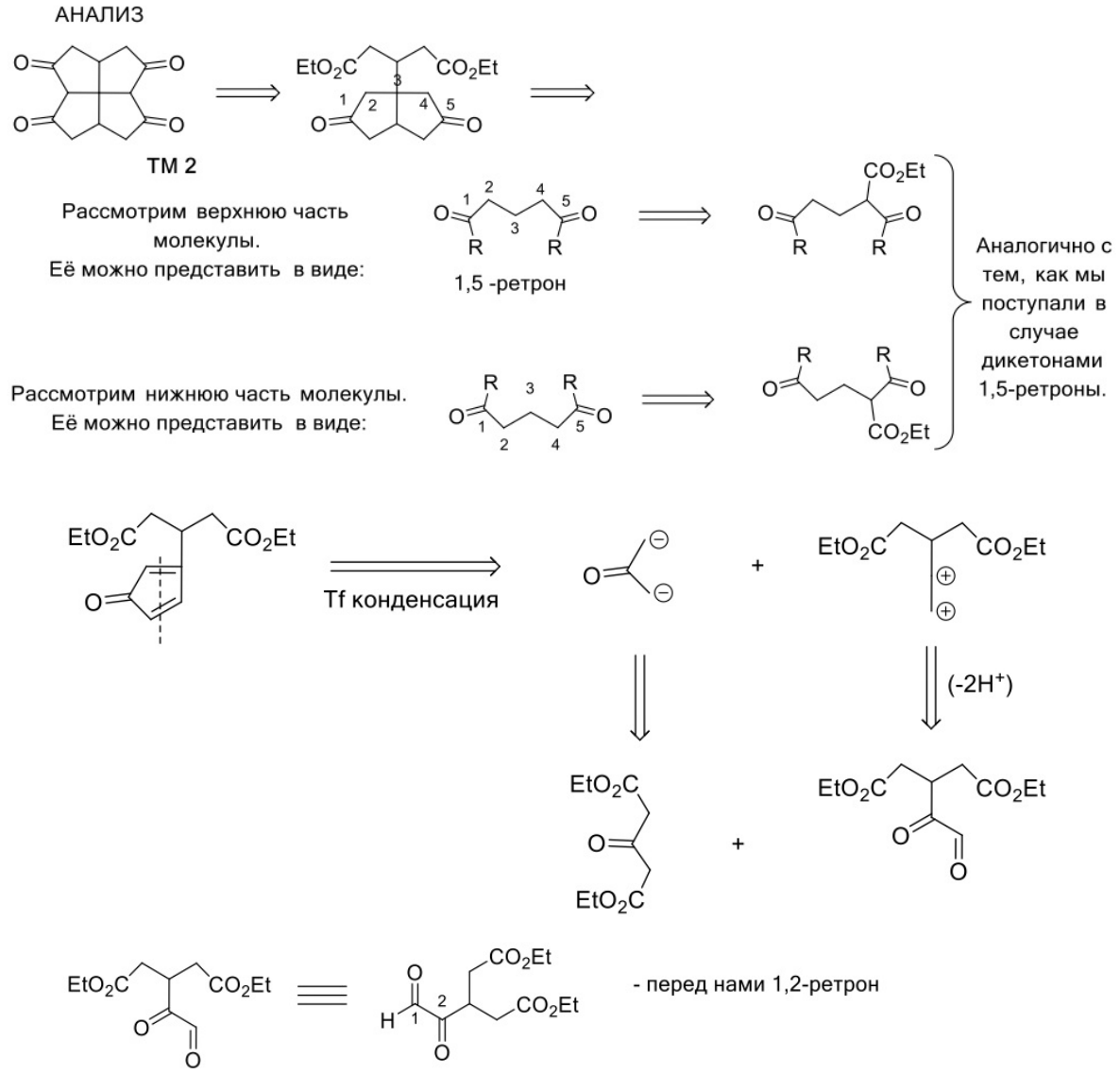


*Рисунок 7.14.1. Анализ молекулы Стауро**о**на.*

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

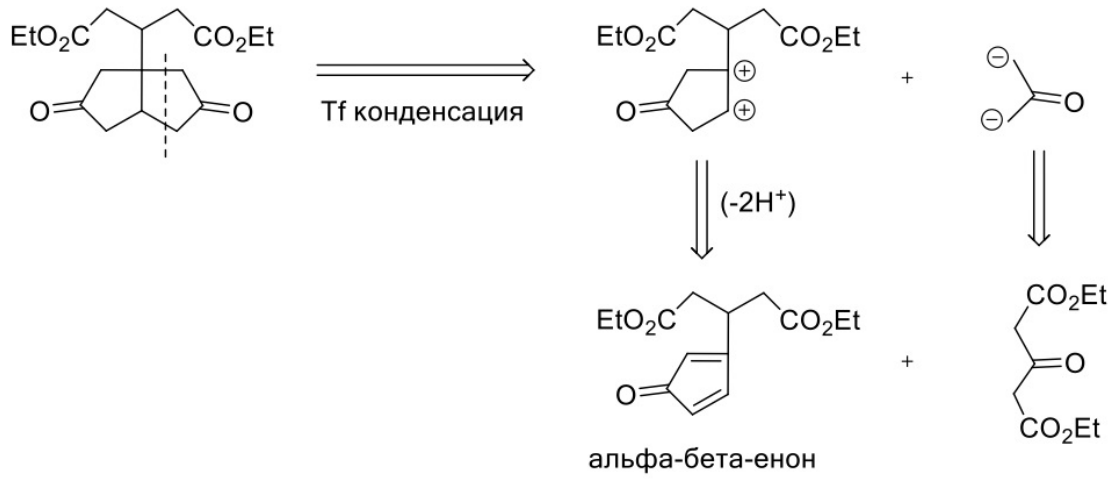


Рисунок 7.14.2. Анализ молекулы Стаурона.

Применим трансформ сочленения 1,2-ретрона.

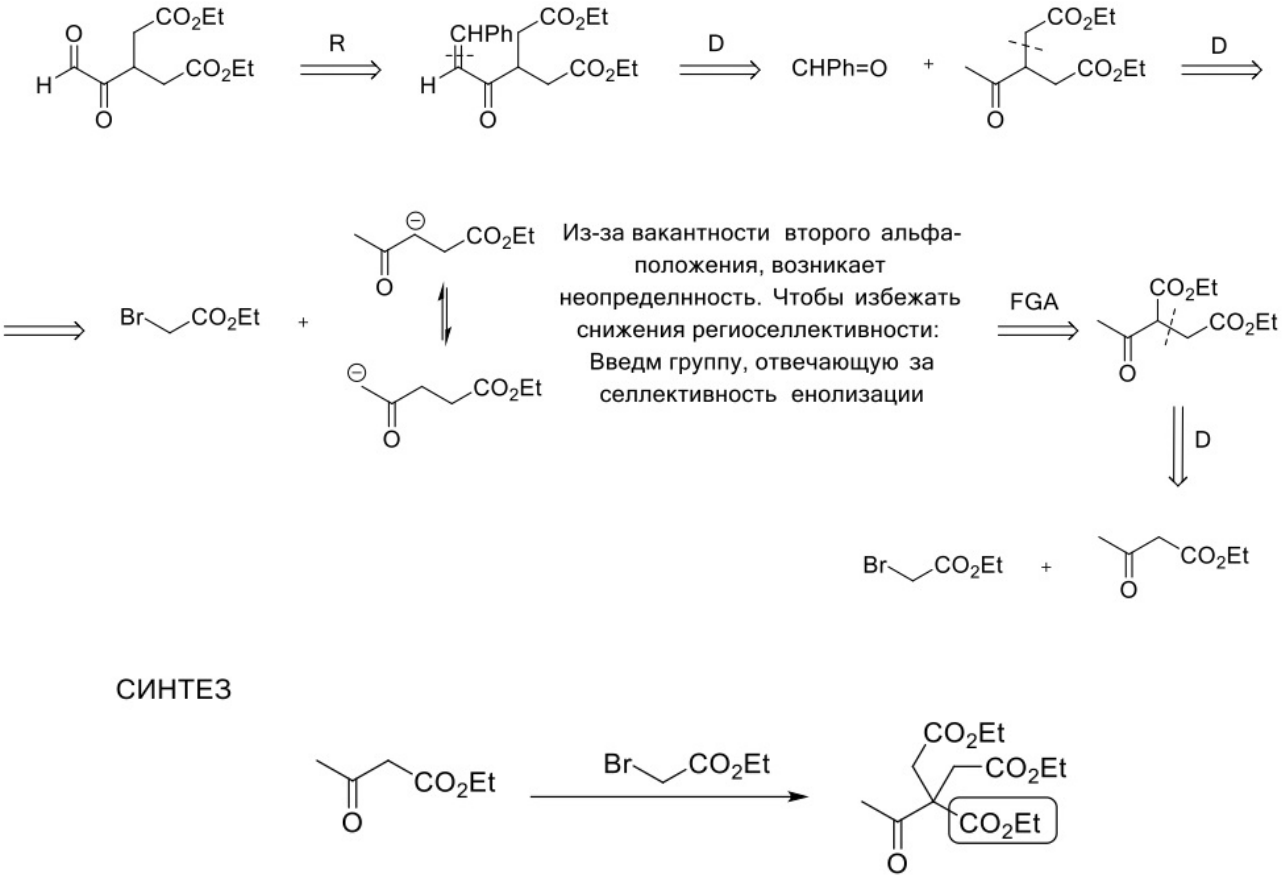


Рисунок 7.15. Трансформ сочленения 1,2-ретрона.

На первой же стадии синтеза снова сталкиваемся с проблемой селективного удаления выделенной группы. Для того, чтобы избежать дополнительной стадии этерификации, изначально возьмём бензиловый спирт.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

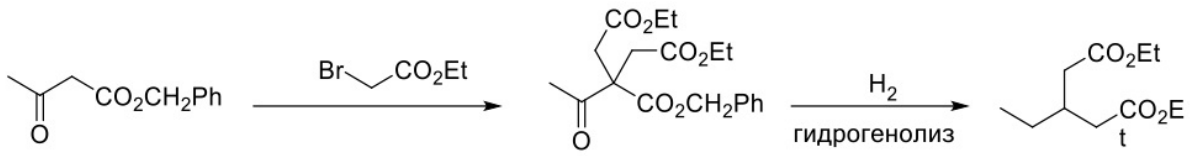
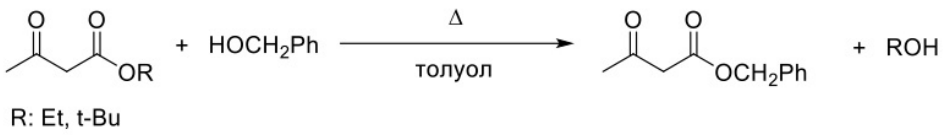


Рисунок 7.16. Бензиловый спирт.

Таким образом, мы пришли к вопросу синтеза бензилового эфира ацетоуксусной кислоты. Для этого проведём специфическую переэтерификацию.



механизм

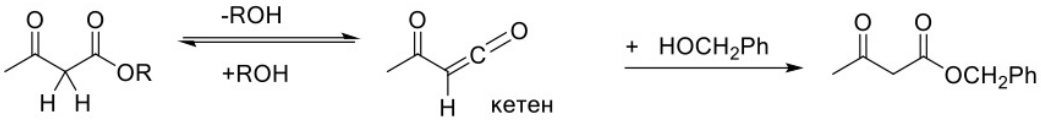


Рисунок 7.17. Специфическая переэтерификация.

Синтез (начало).

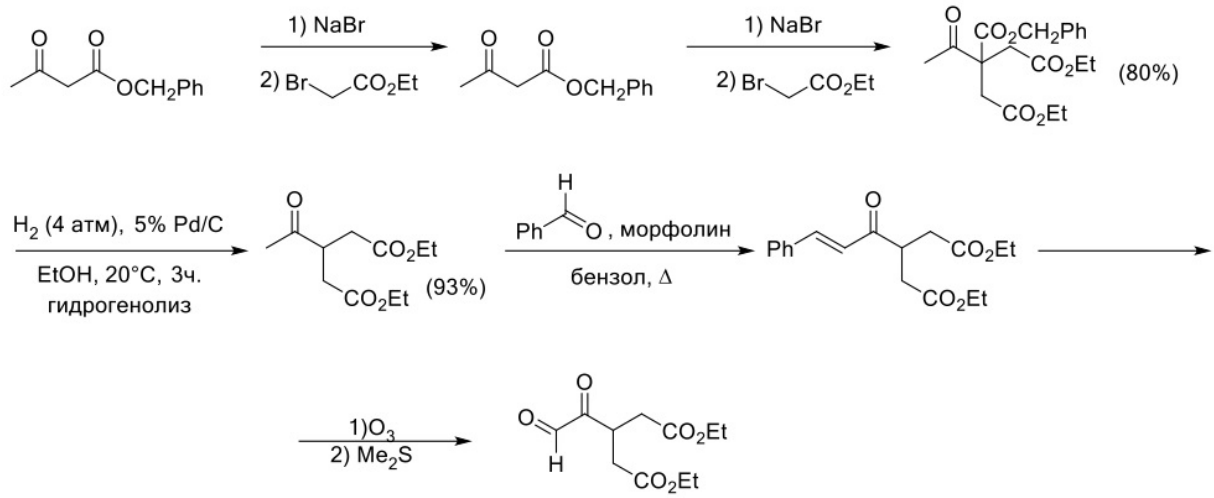


Рисунок 7.18. Синтез (начало).

Синтез (создание пятичленных колец).

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

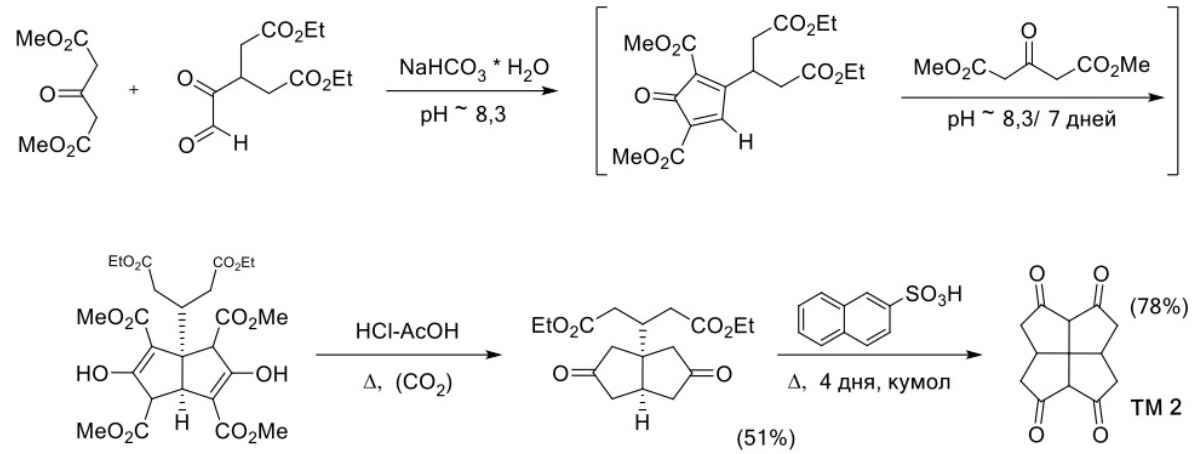


Рисунок 7.19. Синтез (создание пятичленных колец).

В процессе анализа было затронуто производное диен-циклопента**о**на. Прокомментируем вопрос стабильности такого соединения.

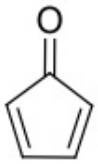


Рисунок 7.20. Производное диен-циклопентаона.

— существует, но время жизни очень мало, так как сразу же происходит реакция Дильса-Альдера с самим собой.

Стабилизируем за счёт сопряжения с электроноакцепторными заместителями, например:

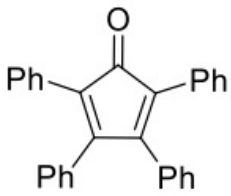


Рисунок 7.21. Стабилизация.

И хотя в молекуле абсолютного сопряжения нет (объёмные Ph повёрнуты относительно плоскости пятичленного ядра как лопасти пропеллера), даже относительное сопряжение делает молекулу устойчивой.

На этом мы заканчиваем наш разговор о 1,3-, 1,5-, 1,2-ретронах. Перейдём к обсуждению анализа — 1,4 ретронов.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

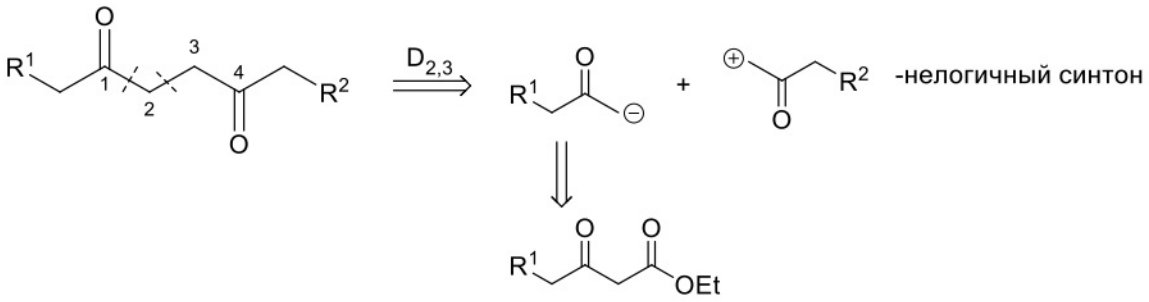


Рисунок 7.22. Анализ 1,4 ретронов.

Пути реализации нелогичного синтона:

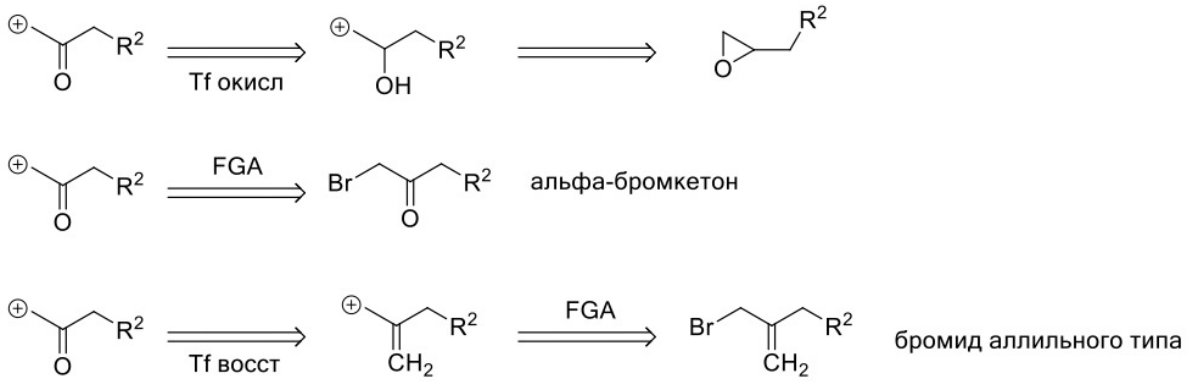


Рисунок 7.23. Пути реализации нелогичного синтона.

Каждый из указанных путей реализации будет подробно рассмотрен в следующей лекции.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Лекция 8. Расчленение 1,4 ретрона.

8.1. Три пути реализации нелогичного синтона, образующегося при 2,3-расчленении 1,4- ретрона.

1. Рассмотрим синтез по эпоксидному пути реализации.

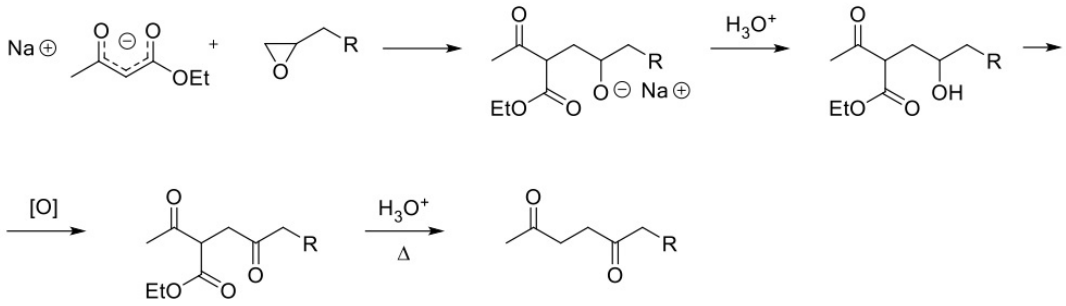


Рисунок 8.1. Синтез по эпоксидному пути реализации.

2. Рассмотрим синтез по пути бромида аллильного типа при реализации нелогичного синтона, образующегося при 2,3- расчленении 1,4- ретрона.

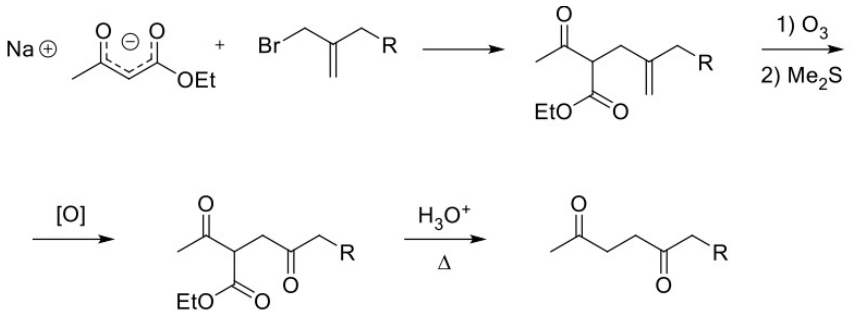


Рисунок 8.2. Синтез по пути бромида аллильного типа.

3. Рассмотрим синтез по пути α – бромкетона при реализации нелогичного синтона, образующегося при 2,3- расчленении 1,4- ретрона.

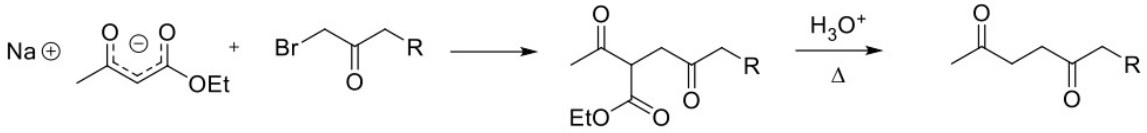


Рисунок 8.3. Синтез по пути α – бромкетона.

Остановим своё внимание на получении α-бромкетонов. Очевидно, что в случае ацетона, α-бромированное положение — легкодоступно. Однако менее симметричные кетоны — не столь легкодоступны. Рассмотрим бромирование в воде этил-метил-кетона.

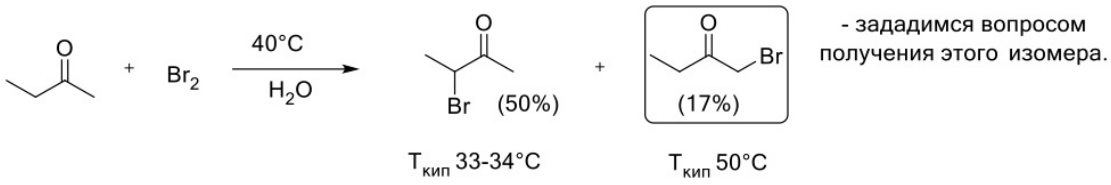
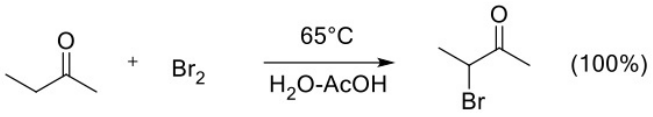


Рисунок 8.4. Бромирование в воде этил-метил-кетона.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

В ходе реакции получается смесь двух региоизомеров. Зададимся получением выделенного изомера. Под каждым из образующихся веществ указана соответствующая температура кипения при 12 мм. рт. ст. Значения очень близки, это значит, что образующуюся смесь продуктов невозможно успешно разделить перегонкой с дефлегматором. Рассмотрим другие условия реакции, для достижения указанной цели.



OXONE - это $2KHSO_5 * KHSO_4 * K_2SO_4$

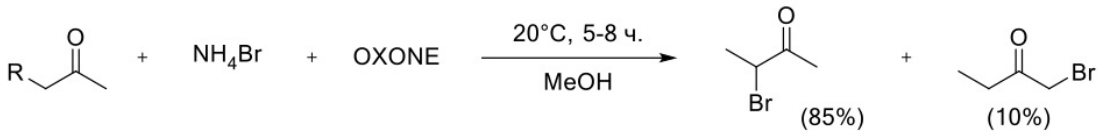


Рисунок 8.5. Условия реакции.

При этом смесь всё равно придётся разделять либо препаративной ВЭЖХ, либо препаративной жидкостной хроматографией, либо же препаративным фракционированием.

Вспомним реакцию Арнта-Айстерта (2 эквивалента CH2N2. Второй эквивалент выполняет роль основания).

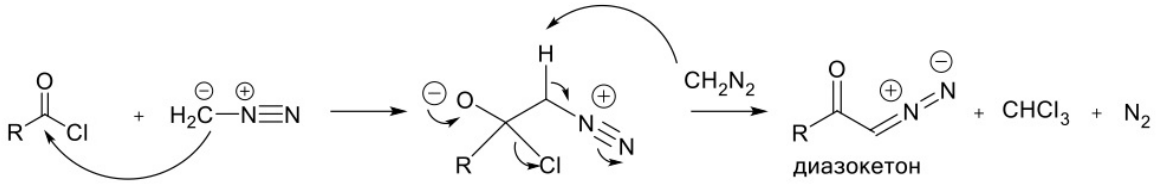


Рисунок 8.6. Реакция Арнта-Айстерта.

Теперь вернёмся к синтезу α-бромкетонов.

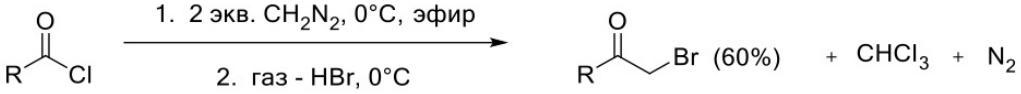


Рисунок 8.7. Синтез α-бромкетонов.

Используя газообразный хлороводород, получаем большие выходы α-хлоркетонов. (около 80%).

В том случае, если вместо двух эквивалентов диазометана взять один, то будет реализовываться реакция Клибенсона-Рибенштайма.

Таким образом, имея подход к синтезу бром- и хлор-метилкетонов, возможен выход на синтез 1,4-ретронов.

Пример 1. Анализ Метиленомицин А (**ТМ 1**) — выделен в 1974 году. С тех пор было установлено, что он обладает противораковой активностью. Молекула включает в себя

три асимметрических атома углерода. Получим не относительную, а абсолютную конфигурацию.

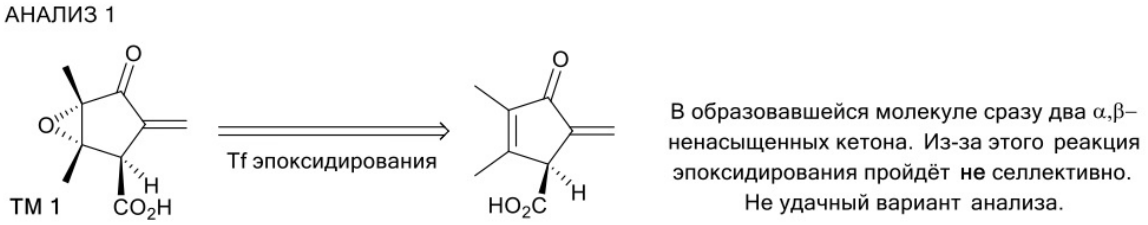


Рисунок 8.8. Анализ ТМ 1.

Воспользуемся тем, что перед нами эпоксикетон.

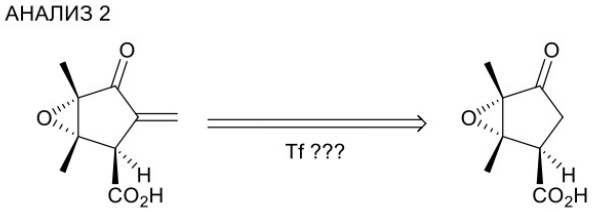


Рисунок 8.9. Эпоксикетон.

Ввод $=CH_2$ группы необходим, однако, при этом, данная реакция не должна затронуть эпоксидный фрагмент. Исходя из этого был предложен очень тонкий трансформ (modern problems require modern solutions):

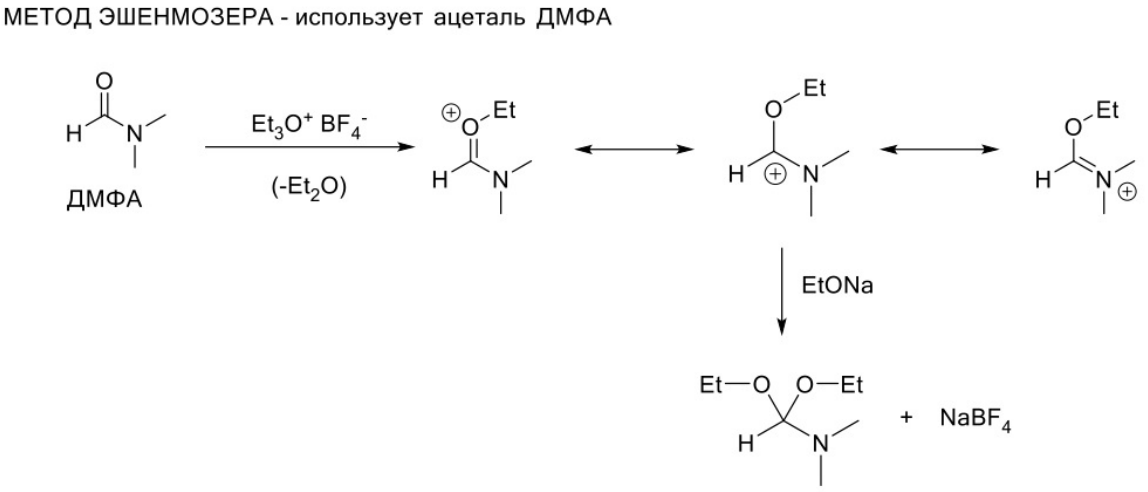


Рисунок 8.10. Метод Эшенмозера.

В оригинальном методе вместо этанола используется более сложный спирт — неопентиловый. Такой ацеталь получают обменом из синтезированного выше. Это необходимо из соображений о том, что неопентаноловая группа выступает лучше в качестве уходящей, чем этаноловая.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

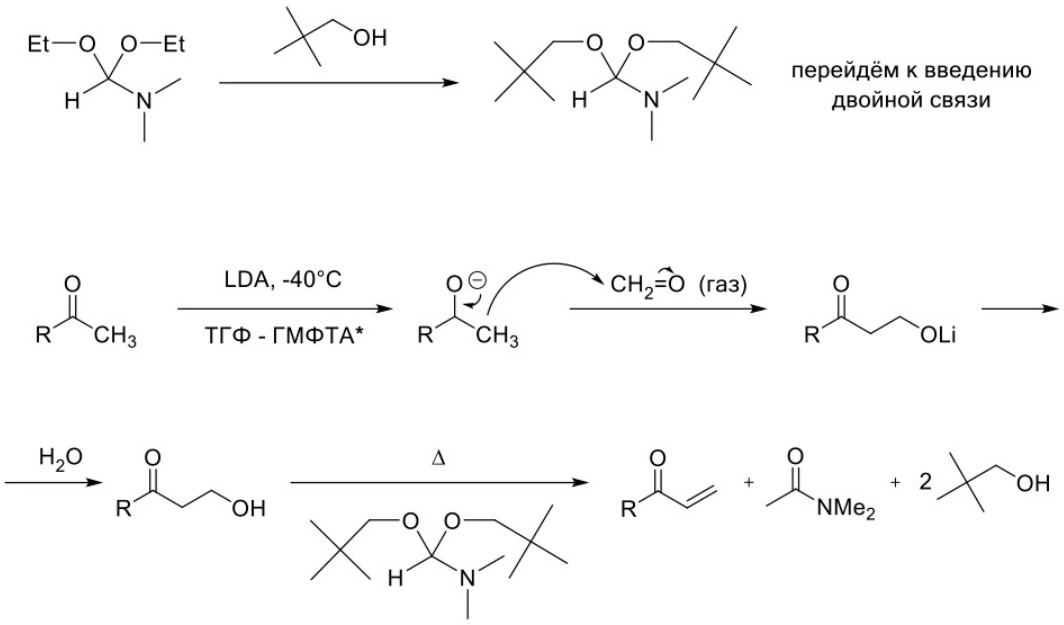


Рисунок 8.11. Метод Эшенмозера.

***ГМФТА —** Гексаметилфосфортриамид $[(CH_3)_2N]_3PO$

Обсудим последнюю стадию. При нагревании ацеталь гидролизуется за счет молекул воды, которые отщепились от β-гидроксикетона. Равновесие в данном процессе сдвинуто вправо как раз из-за того, что неопентильные группы — очень хорошие уходящие группы.

Познакомившись с методом Эшенмозера вернёмся к анализу Метиленомицина А.

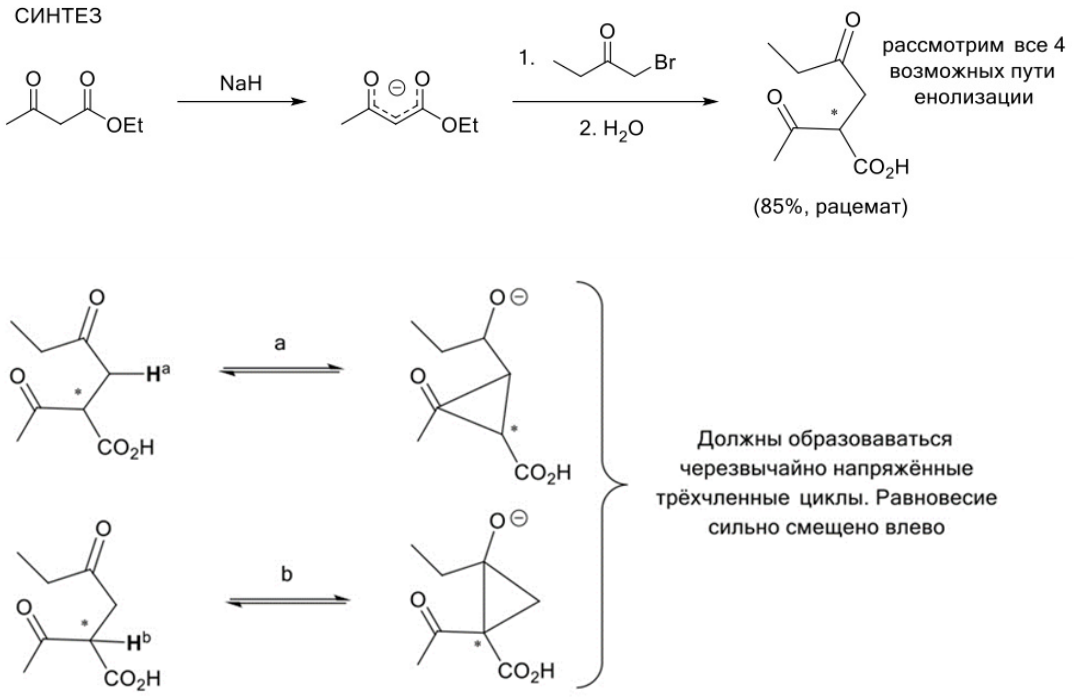


Рисунок 8.12.1. Анализ Метиленомицина А.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

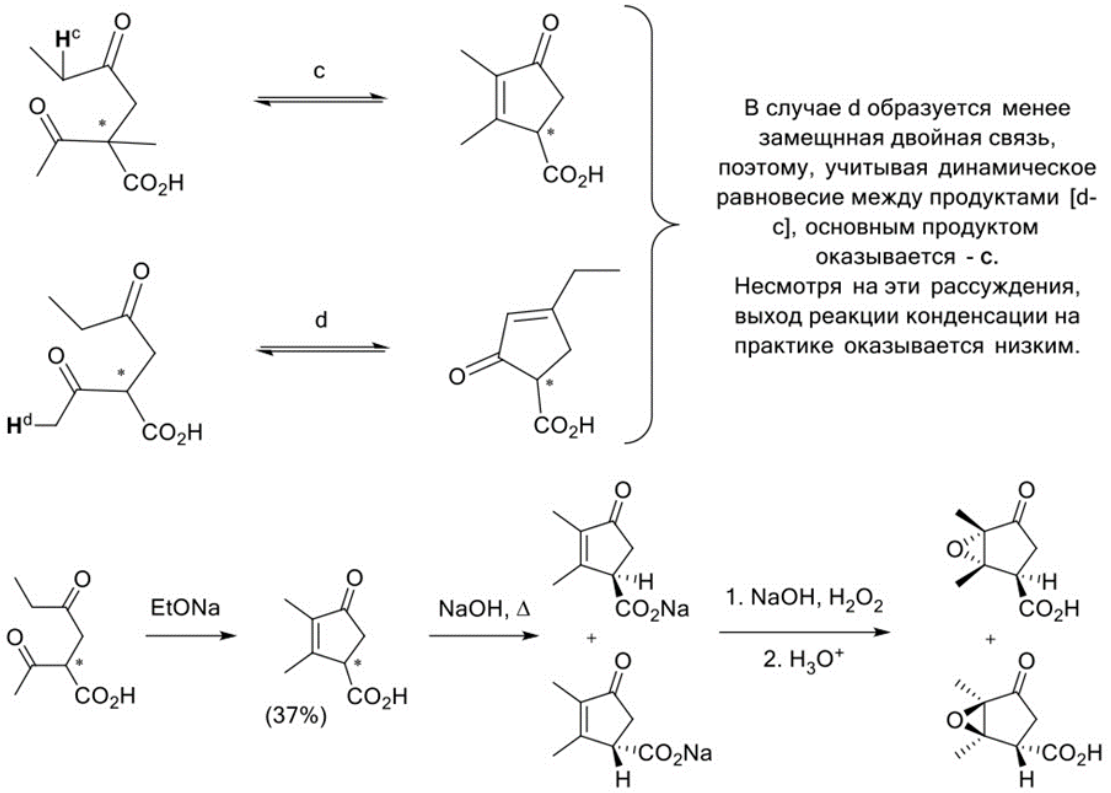


Рисунок 8.12.2. Анализ Метиленомицина А.

Гидропероксид ион атакует двойную связь с той стороны молекулы, которая противоположна отрицательно заряженной карбоксигруппе из-за банального отталкивания одноименных зарядов. Реакция проводится в щелочной среде.

Таким образом вместо возможных восьми стреоизомеров (комбинируя различные положения трёх стереоцентров получаем восемь комбинаций) мы получили только два, притом это энантиомеры. Разделим их.

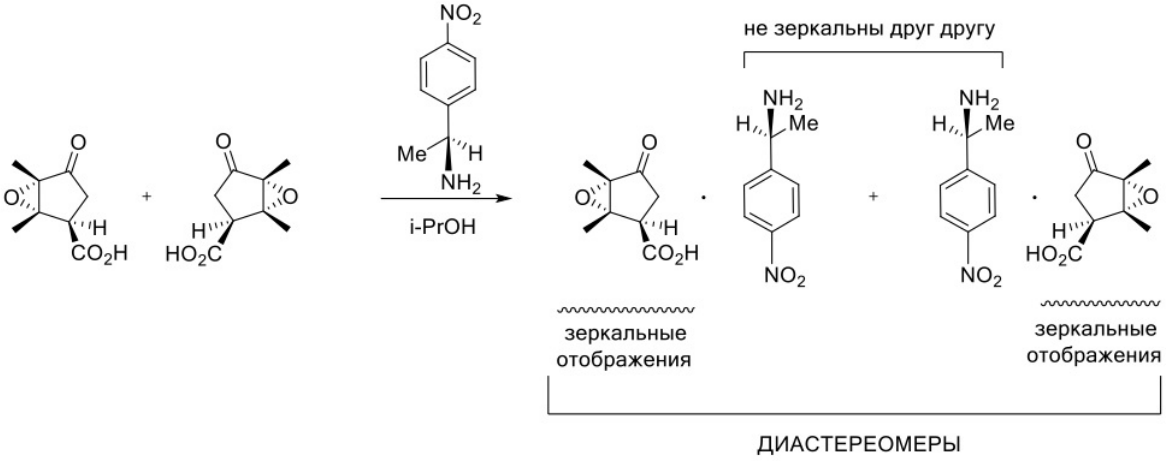


Рисунок 8.13. Разделение.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Как известно, диастереоизомеры — характеризуются различными физическими свойствами: растворимостью, температурой кипения, температурой плавления. Этим фундаментальным свойством пользуются в данном случае, для решения проблемы разделения двух энантиомеров (нет такого различия в физических свойствах). Правая соль хорошо растворима в изопропаноле, в то время как левая соль — выпадает в осадок.

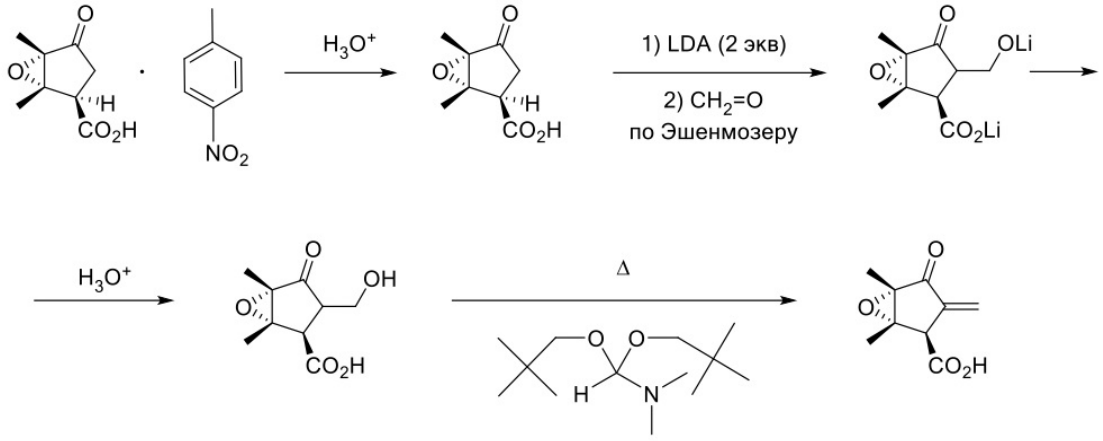


Рисунок 8.14. Микробиологический синтез.

Альтернативный способ получения **ТМ 1** — микробиологический синтез — выделение из культурной жидкости бактерий.

Как определить, какой именно из стереоизомеров мы получили? В этом нам не поможет метод рентгеноструктурного анализа (РСА), так как в исследуемых молекулах присутствуют только атомы первого и второго периодов. А рентгеноструктурный анализ позволяет определить абсолютную конфигурацию только в том случае, если в молекуле присутствует хотя бы один атом третьего или последующих периодов.

Проведём хитрую реакцию:

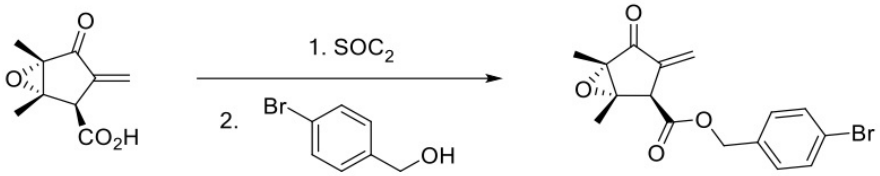


Рисунок 8.15. Реакция для определения абсолютной конфигурации.

8.2. 1,2 расщепление 1,4-ретрона.

Теперь вернёмся к обсуждению 1,4-ретрона. До этого мы говорили только о расчленении по 2-3-связи. Теперь сфокусируемся на 1,2-расчленении.

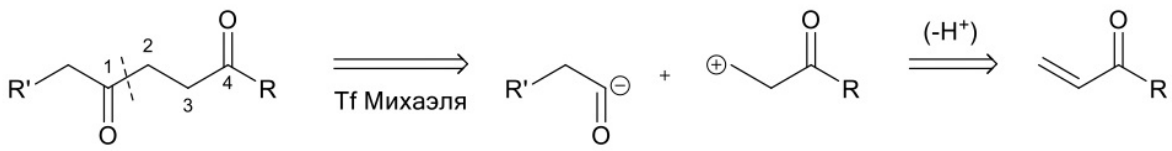


Рисунок 8.16. Расчленение 1,2-ретрона.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Мы смогли легко реализовать положительно заряженный синтон. Пытаясь найти эквивалент для отрицательно заряженного синтона, можно вспомнить про – производные дитианов (рассмотренные ранее в лекции 6). Однако эти соединения будут атаковать енон по 1,2-положению (за исключением специфических условий).

Для решения проблемы реализации отрицательно заряженного синтона воспользуемся тактикой Umpolung (переход к нитроалкану*)*.

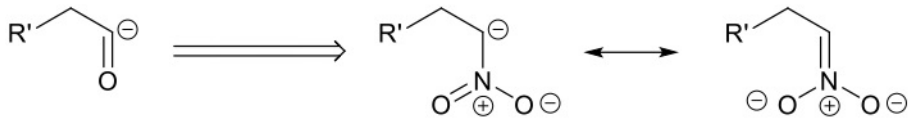


Рисунок 8.17. Тактика Umpolung.

1. Реакция Нефа. (Позволяет перейти от нитросоединений к карбонильным).

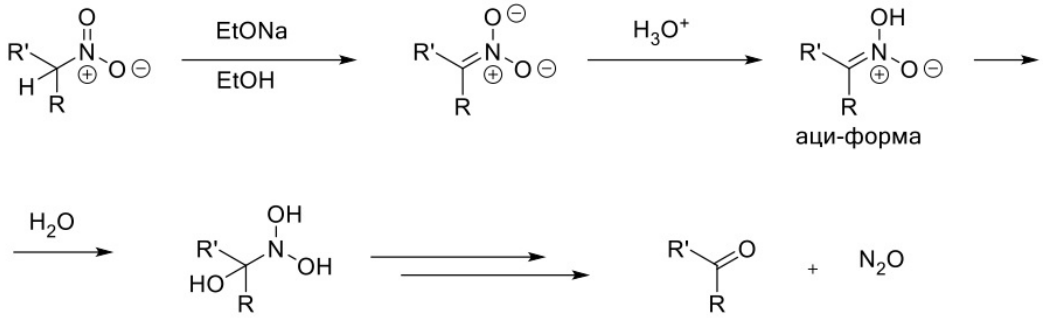


Рисунок 8.18. Реакция Нефа.

2. Вторая реакция Макмури. (Переход от нитроалканов к кетонам).

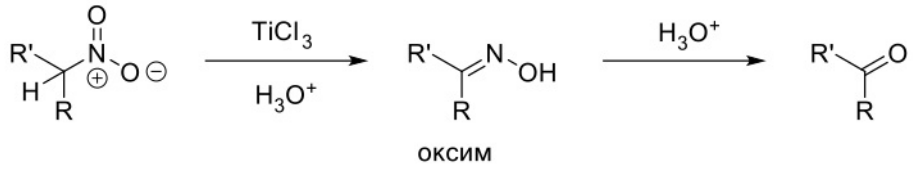


Рисунок 8.19. Реакция Макмури.

3. Современный способ — обработка нитратом натрия.

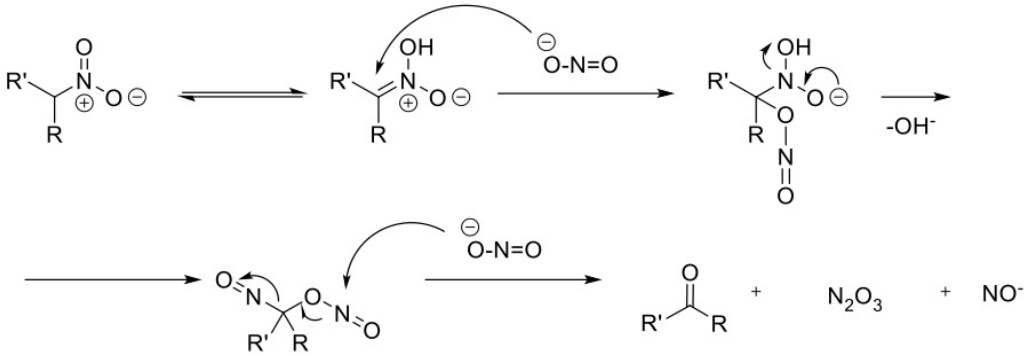


Рисунок 8.20. Обработка нитратом натрия.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Пример 2.

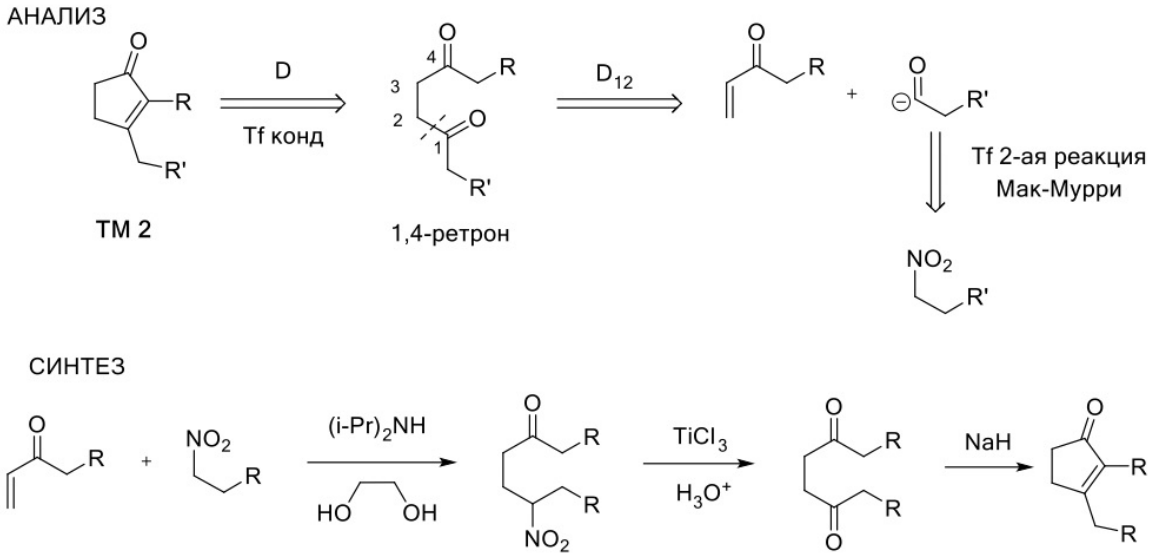


Рисунок 8.21. Синтез 4-аминокетонов.

Описанный выше подход очень удачен в случае синтеза 4-аминокетонов. Это удобно в силу того, что присоединённый нитроалкан можно легко восстановить до NH_2-группы.

Говоря об устойчивости подобного соединения, необходимо отметить, что, конечно, долго оно не существует из-за образования внутримолекулярного основания Шиффа. Однако при подкислении его можно выделить в качестве хлоргидрата (аддукт с соляной кислотой).

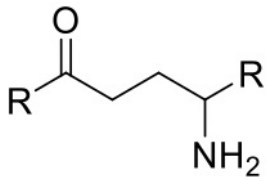


Рисунок 8.22. 4-аминокетон.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Лекция 9. Перециклические реакции.

9.1. Химия жасмина.

Жасмин — это теплолюбивое растение, распространенное в Китае, Индии Марокко. В России жасмин, к сожалению, не растёт. Однако за него у нас ошибочно принимают Чубушник венечный. С древности и до наших дней из жасмина получают ароматное эфирное масло. Какими способами это можно сделать?

1. Перегонка с водяным паром – не пригодна в данном случае, так вещества, содержащиеся в жасмине, разлагаются при такой температуре.

2. Анфлераж (Исторический способ) – на ткань, пропитанную говяжьим жиром, не имеющим запаха, кладут цветы и снова накрывают тканью. Через некоторое время, когда аромат цветов передастся подложке, цветы снимают и на их место кладут новую порцию. Эту операцию повторят много раз.

Для получения 1 литра жасминового масла таким способом необходимо переработать 1000 кг собранных вручную лепестков.

1. Сегодня эфирное масло извлекают при помощи сверкритического CO_2.

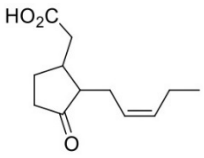


Рисунок 9.1. Жасминовая кислота.

Пожалуй, самым важным компонентом жасминового масла является жасминовая кислота (названа так из-за того, что была впервые выделена из жасмина). Это соединение является гормоном растений, его действие эквивалентно действию простагландинов в случае человека. Интересно, что сама кислота запахом не обладает, в то время как ее метиловый эфир, так же содержащийся в жасминовом масле приятно пахнет. Так же в эфирном масле содержится обладающий фекальным запахом индол. Однако, в малых концентрациях, индол обладает цветочным запахом.

Основной вклад в запах эфирного масла жасмина вносит цис-жасмол (**ТМ1**). Так как само масло стоит очень дорого, логично получить это полезное для парфюмерии соединение синтетическим путём.

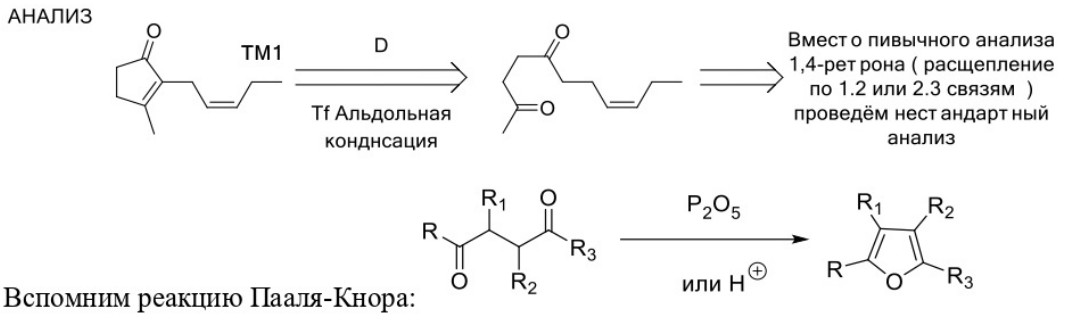


Рисунок 9.2. Анализ ТМ 1.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

9.2. Обратная реакция Пааля-Кнора в анализе 1,4-дикетона:

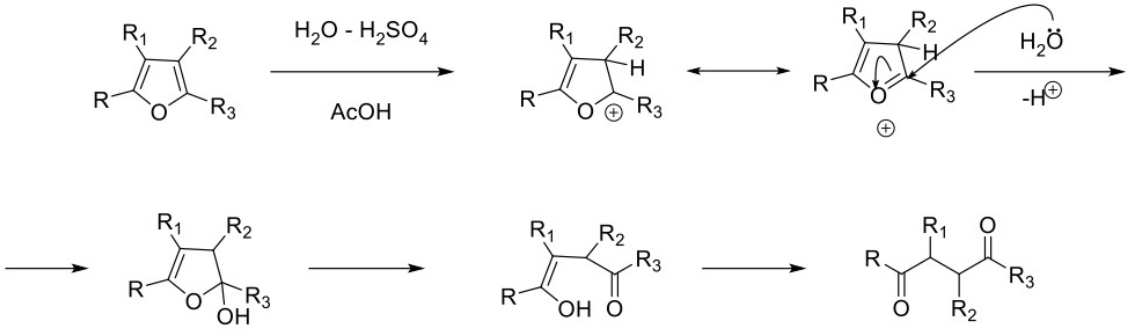


Рисунок 9.3. Обратная реакция Пааля-Кнора.

Замкнём в фуран образовавшийся 1,4-дикетон.

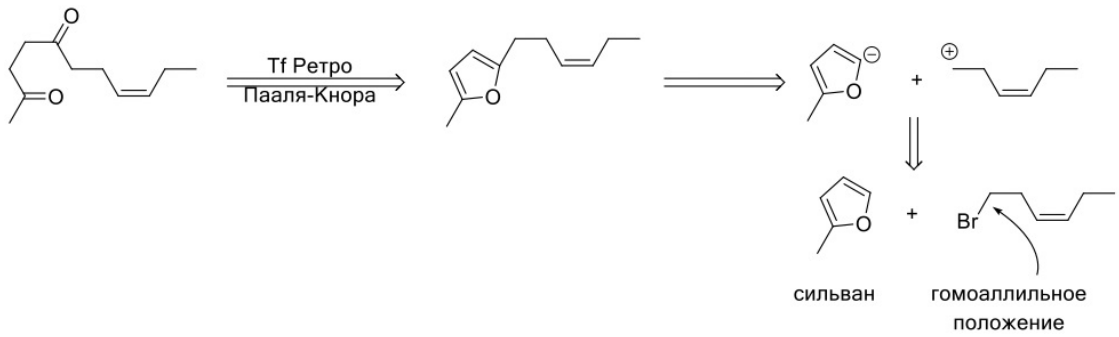


Рисунок 9.4. Замыкание 1,4-дикетона.

Название гомоаллильного катиона обусловлено тем, что катион в этом положении настолько же стабилен, как и аллильный.

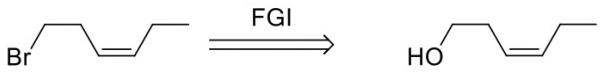


Рисунок 9.5.Образование молекулы лиственного спирта.

В ходе нашего анализа мы дошли до молекулы лиственного спирта. Его синтез рассмотрен в лекции 2 пример 7 (**ТМ 5**). Сильван является доступным реактивом, поэтому его его молекула не анализируется. Перейдем к синтезу цис-жасмола.

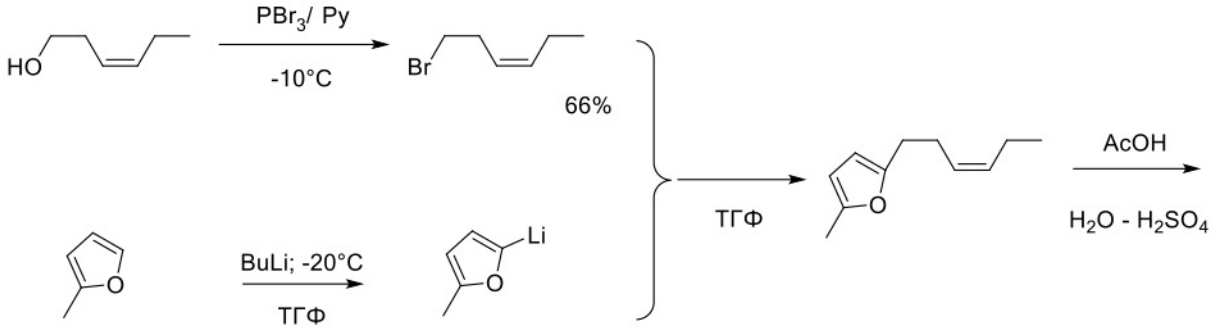


Рисунок 9.6.1. Синтез цис-жамола.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

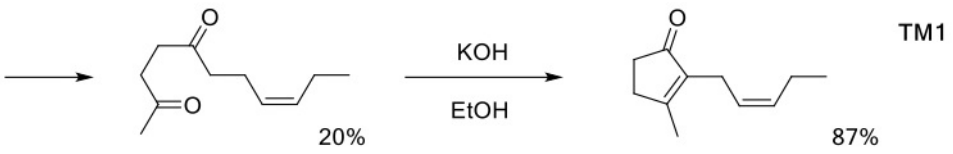


Рисунок 9.6.2. Синтез цис-жамола.

Рассмотрев некоторые молекулы, содержащихся в растениях, перейдём к обсуждению веществ, которые выделяют из грибов. В грибах Денежка кориевая содержится соединение Удененон (TM2) обладающее гипотензивным эффектом. Проведем его анализ, но выделять отдельный энантиомер – не будем.

Рисунок 9.7. Анализ TM 2.

И хотя, расчленение и проведено правильно, по чётко читаемому фрагленту α-β-непредельного кетона, такая реакция с γ-бутиролактоном проходить не будет.

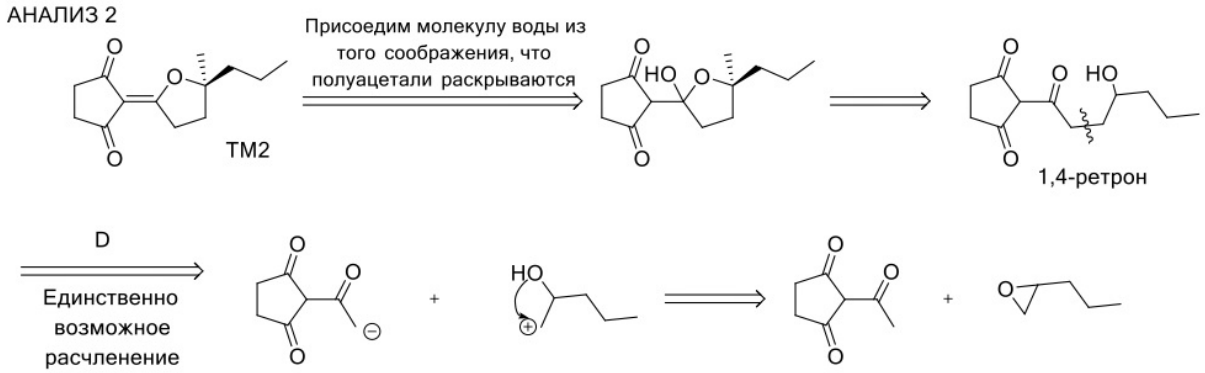


Рисунок 9.8. Анализ TM 2.

Казалось бы, логичная реализация указанного катиона – эпоксид. Однако это тоже тупиковая ветвь анализа, так как в ходе енолизации будет происходить отщепление не того протона, который нам нужен для образования С-С связи.

Пойдем по другому пути реализации катионного синтона. Добавим альдегидную группу к положительно заряженному атому.

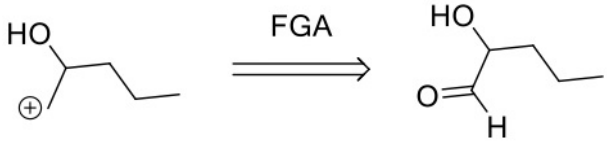


Рисунок 9.9. Добавление альдегидной группы.

Такой альдегид будет конденсироваться по обоим положениям трикетона, но

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

двойную связь он сможет образовать только в одном случае. Таким образом равновесие будет сильно сдвинуто в сторону продукта альдольно-кротоновой, а не альдолной конденсации. Проведем анализ альдегида, гипотетически превратив его в производное фурана. На первый взгляд это не очевидно, так как возможность таких трансформов кажется сомнительной.

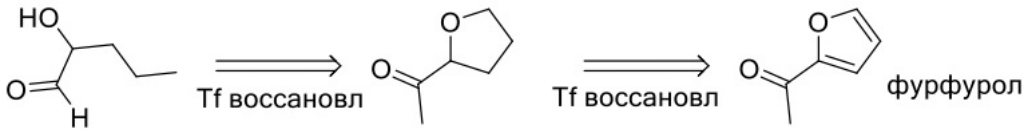


Рисунок 9.10. Анализ альдегида.

Обратимся к химии фуранов. Фураны можно гидрировать в различных условиях и на различных катализаторах. В литературе описаны различные варианты возможных восстановлений, однако, как правило, гидрирование идёт в 1,4-положение.

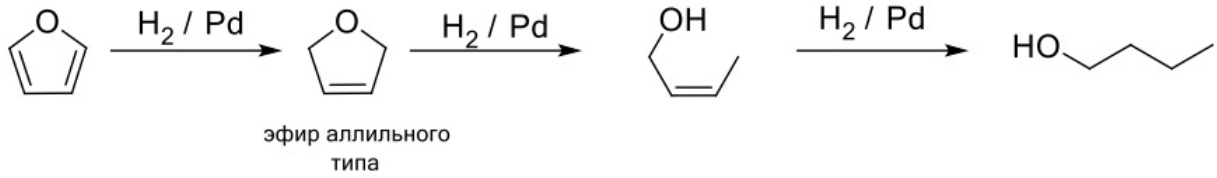


Рисунок 9.11. Гидрирование.

Как известно эфиры аллильного типа – подвергаются гидролизу. Этим объясняется раскрытие цикла выше. Теперь вернёмся к трикетону.

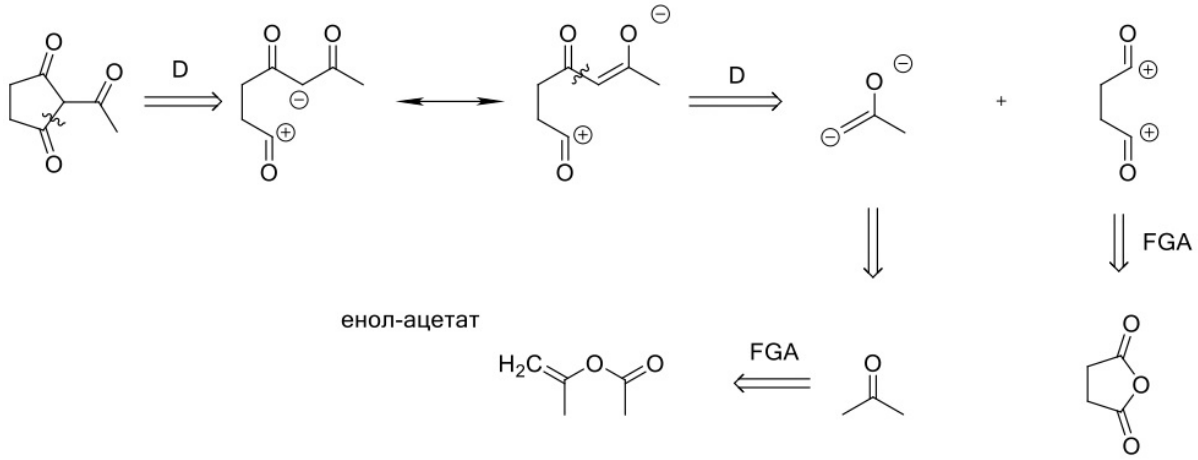


Рисунок 9.12. Трикетон.

Конечно, реакция конденсации пройдет и с ацетоном, но в данном случае лучше воспользоваться приведённым выше енол-ацетатом. Преимущество данного реагента над ацетоном будет показано далее в тексте. С енол-ацетата и начнём наш синтез Уденона.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

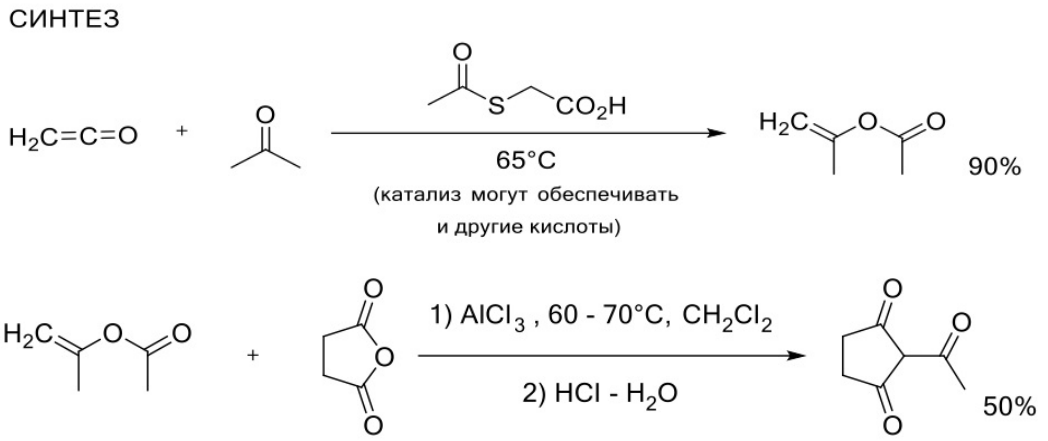


Рисунок 9.13. Синтез Уденона.

Рассмотрим отдельно механизм этой реакции.

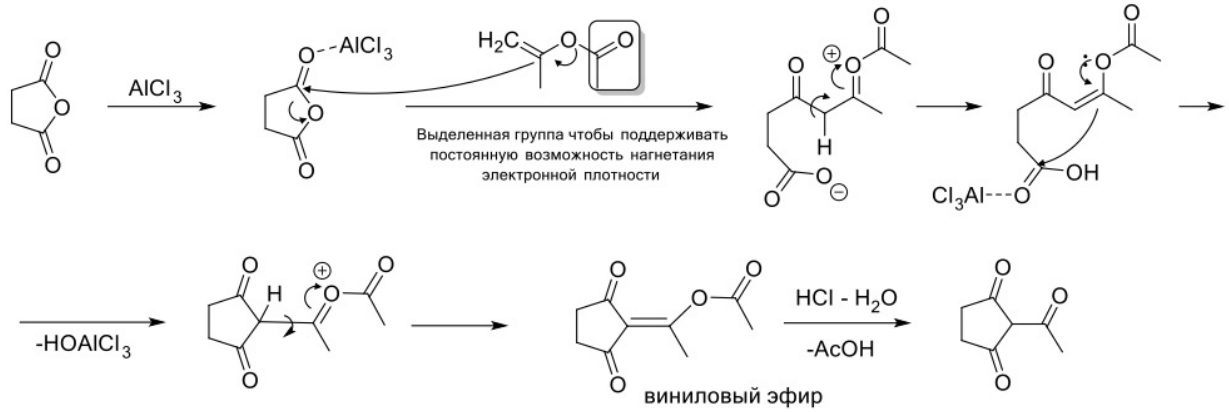


Рисунок 9.14. Механизм реакции.

Теперь вернёмся обратно к синтезу.

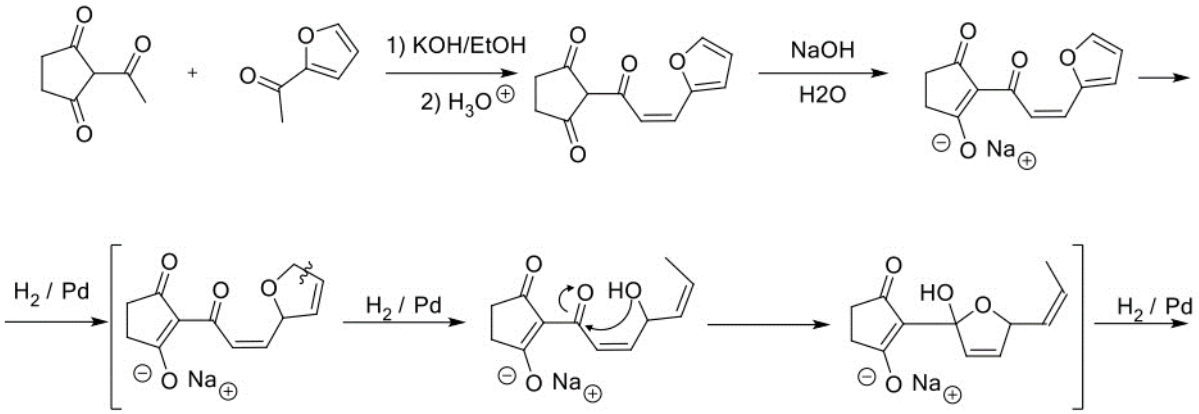


Рисунок 9.15.1. Синтез Уденона.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

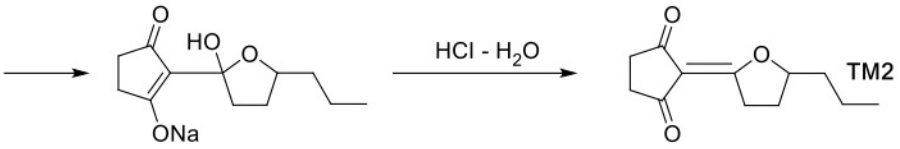


Рисунок 9.15.2. Синтез Уденона.

Как было показано выше, синтетическое родство 1,4-кетона и фурана – ещё один полезный способ анализа 1,4 ретронов. На этом мы заканчиваем анализ традиционных 1,n – ретронов.

9.3. Ретрон Дильса-Альдера.

Помимо уже рассмотренных ретронов типа Cn или -1,n, также существует специфический ретрон, который не классифицируют по 1,n – номенклатуре.

В 1906г. Альбрехт провел реакцию, в ходе корой получил неожиданный продукт. И хотя он опубликовал свой результат, реакцию Альбрехт исследовать не стал. Закономерно, что публикация не вызвала не больший интерес у научного сообщества, чем у её автора.

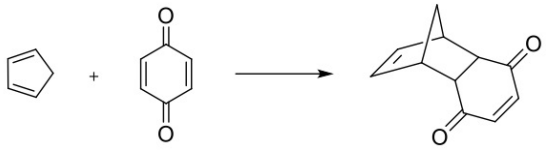


Рисунок 9.16. Реакция Альбрехта.

В 1928 году Отто Дильс и Курт Альдер публикуют статью на эту тему. Ниже приведена рассматриваемая авторами реакция. В 1950 году им присуждают Нобелевскую премию.

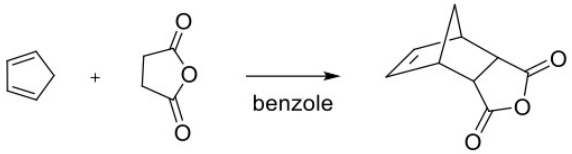


Рисунок 9.17. Реакция Дильса-Альдера.

Долгое время эту реакцию называли «реакцией без механизма» Впервые попытался дать объяснение этому процессу – М. Эванс. Его вычисления базировались на методе валентных связей, позже Поллинг переработал его идеи в метод резонанса. Эванс был первым, кто сказал, что реакция Дильса-Альдера – это синхронный процесс. Сегодня реакции такого типа называются – перициклическими.

9.4. Перициклические реакции.

Определение. Перициклические (περί – вокруг, около; κίκλος – круг) реакции – это процессы, при которых реорганизация связей происходит согласованно по периметру многоугольника, образованного атомами, участвующими в формировании переходного состояния.

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

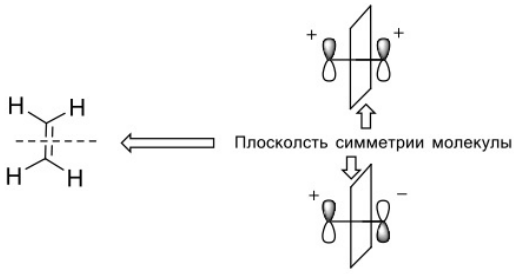
В приведённых выше реакциях Альбрехт и Дильс с Альдером имели дело с [4+2] циклоприсоединением.

Рисунок 9.18. [4+2] циклоприсоединение.

Сегодня существуют три различных подхода к описанию перициклических реакций.

1. Построение корреляционных диаграмм (Р. Вудворд, Р.Хоффман). Этот метод не сложный, но трудоёмкий и кропотливый, описан в книге «Сохранение орбитальной симметрии». Он в данном курсе затронут не будет.
2. Метод возмущения граничных орбиталей (И.Флеминг).
3. Анализ топологии базисного набора (М.Дьюар Р.Догерти) – будет рассмотрен позже.

Пока остановимся на методе возмущения граничных орбиталей. Для начала определимся с тем, что такое граничные орбитали. Для этого рассмотрим π-молекулярные орбитали этилена.



Симметричная (S) – переходя от плюса (фазы) через *плоскость симметрии молекулы* – попадаем в плюс (фазу).

Антисимметричная (A) – переходя от плюса (фазы) через *плоскость симметрии молекулы* – попадаем в минус (противофазу).

Рисунок 9.19. Орбитали этилена.

Таким образом, орбиталь должна оказаться либо симметричной, либо антисимметричной относительно выбранного *элемента симметрии молекулы*. Орбиталь не может остаться нейтральной (никакой).

Расположим орбитали этилена в соответствии с их энергией. За ноль считается энергия электрона, удалённого на бесконечно большое расстояние от системы.

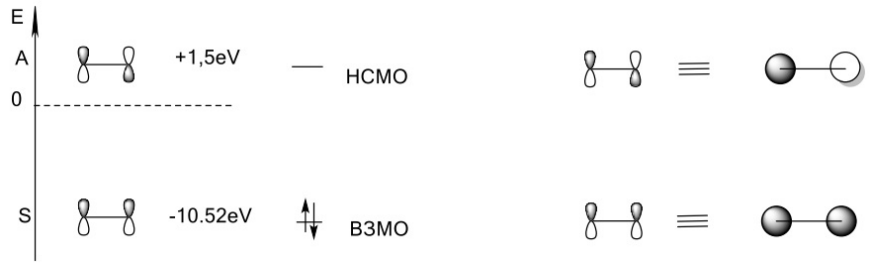


Рисунок 9.20. Орбитали.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Где НСМО – низшая свободная орбиталь, ВЗМО – высшая занятая орбиталь. На каждой из p-обиталей sp2-атомов углерода, было по 1 электрону. Из двух атомных орбиталей образовались две молекулярные орбитали (при том одна из них симметрична, а другая антисимметрична относительно плоскости симметрии молекулы). Оба имевшихся у атомов углерода электрона заселят новую орбиталь с наименьшей энергией. Этот процесс энергетически выгоден, так как суммарная энергия системы – понижается.

Часто вместо привычного изображения орбиталей «сбоку» прибегают к изображению «сверху» — показано слева. Теперь перейдем к рассмотрению π-молекулярных орбиталей бутадиена.

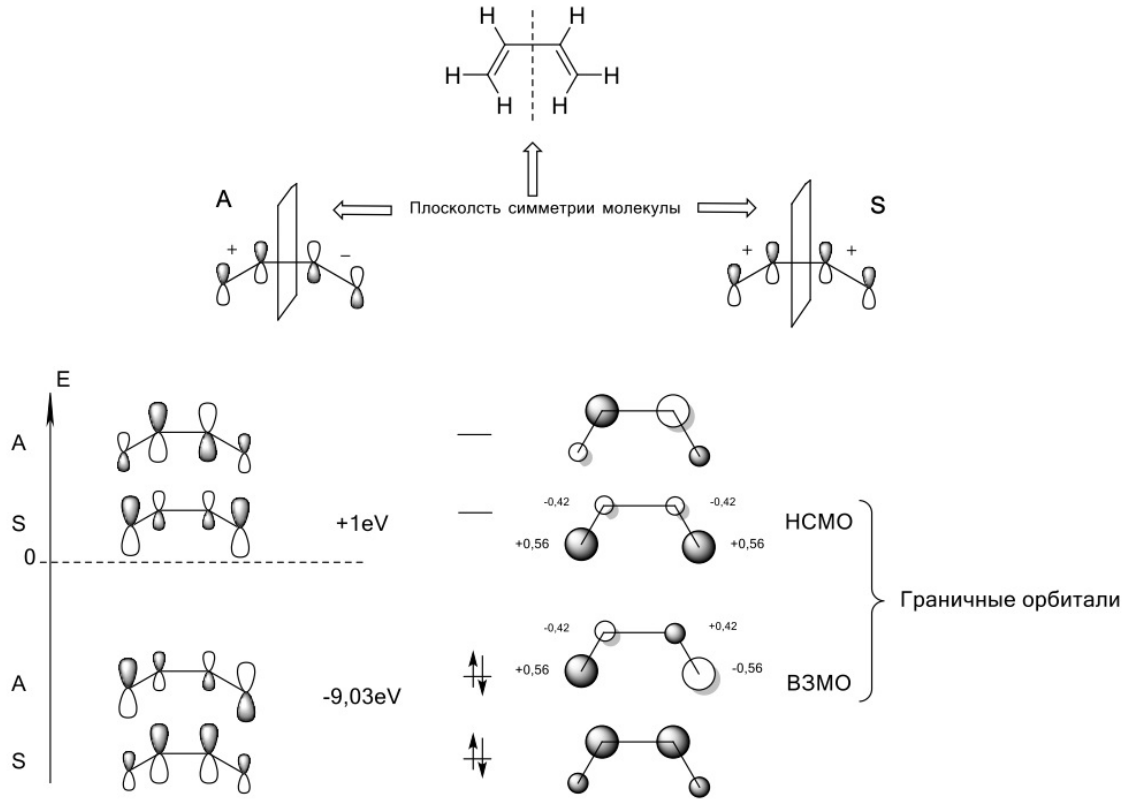


Рисунок 9.21. π- молекулярные орбитали бутадиена.

Разный размер орбиталей отображает различные коэффициенты распределения электронной плотности по молекулярной орбитали.

9.5. Теория возмущения граничных орбиталей.

Уравнение Клопмана-Салема – описывает изменение энергии системы при «математическом[3] взаимодействии» орбиталей.

[3] Имеется в виду то, что рассматривается как взаимодействие заполненных орбиталей (то есть электронов, имеющих определённую энергию), так и пустых орбиталей. Строго говоря, физического смысла у такого понятия как пустая орбиталь --нет). Но под пустой орбиталью можно понимать такую энергию, которую имел бы электрон, если бы он здесь находился.

$$\Delta E = \underbrace{\pm\sum (q_a + q_b)\beta_{ab}S_{ab}}_{\text{первый терм}} + \underbrace{\sum_{k<l}\frac{Q_k Q_l}{\varepsilon R_{kl}}}_{\text{второй терм}} + \underbrace{\sum_{r}^{\text{зан.}}\sum_{s}^{\text{своб.}} \pm \sum_{s}^{\text{зан.}}\sum_{r}^{\text{своб.}} \frac{2(\Sigma_{ab}c_{ra}c_{sb}\beta_{ab})^2}{E_r \pm E_s}}_{\text{третий терм}}$$

Рисунок 9.22. Математическое взаимодействие орбиталей.

Где $\beta_{ab} = \int_\tau \varphi_a \hat{H} \varphi_b d\tau$ – резонансный интеграл.

Из всего уравнения нас больше всего интересует третий терм. В нем β_{ab} присутствует в квадрате. По этой причине возмущение, вызываемое орбиталями a и b, называется возмущением второго порядка.

Если имеются две атомные орбитали с 1 электроном на каждой, то при их математическом взаимодействии образуются две новые молекулярные орбитали: одна из них выше по энергии, чем исходные, другая ниже. Естественно оба электрона займут нижнюю орбиталь.

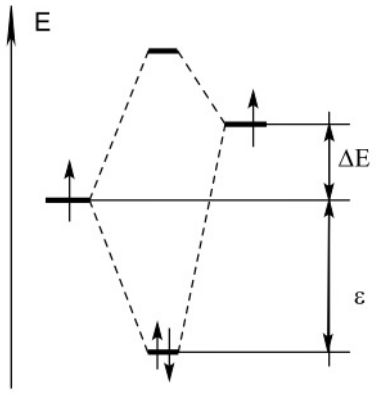


Рисунок 9.23. Взаимодействие орбиталей.

Где ΔE – это разница в энергии исходных орбиталей, а ε – это выигрыш в энергии, который получается при их смешении.

Исходя из уравнения Клопмана-Салема, если всё упростить и оставить только член второго порядка, то $\varepsilon \sim \beta^2/\Delta E$. Так же напомним, что $\lim_{\Delta E \to 0} \varepsilon = \beta$.

Таким образом мы получили, что чем меньше значение ΔE, тем больше ε. То есть чем меньше разница в энергиях взаимодействующих орбиталей, тем больше будет выигрыш в энергии суммарной системы. Отметим теперь еще три важных момента:

1. Энергия орбитали позволяет предсказывать химическую реакционную способность молекулы.
2. Орбитальные коэффициенты позволяют предсказывать региоселективность процесса.
3. Стабилизировать переходное состояние могут лишь комбинации граничных орбиталей, соответствующие друг другу по симметрии.

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Вернёмся к реакции Дильса-Альдера. Рассмотрим возможные комбинации орбиталей одинаковой симметрии.

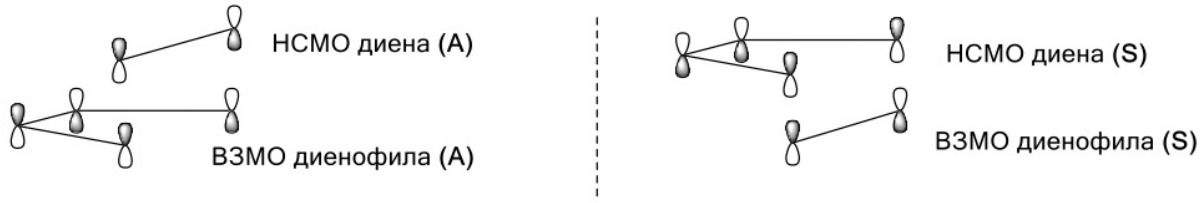


Рисунок 9.24. Возможные комбинации орбиталей.

В обоих случаях орбиталь с парой электронов смешивается с вакантной орбиталью. В результате энергия системы понижается, переходное состояние при этом стабилизируется.

Разберёмся в том, как именно проходит реакция Дильса-Альдера между диеном и диенофилом. Как происходит движение электронов? Для этого рассмотрим две приведенные выше комбинации граничных орбиталей одинаковой симметрии. Из рисунков видно, что электроны могут подаваться как с ВЗМО диенофила на НСМО диена(слева), так и наоборот – с ВЗМО диена на НСМО диенофила (справа). Точно определиться с тем, какая из молекул отдаёт электроны, а какая принимает, возможно только с помощью расчетного метода.

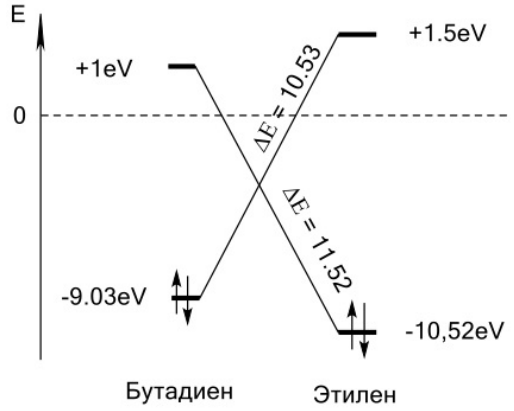


Рисунок 9.25. Реакция Дильса-Альдера между диеном и диенофилом.

В данном случае разница между двумя вариантами составила около 1eV – это 23ккал/моль. Это достаточно высокий барьер, чтобы однозначно выбрать менее энергозатратный механизм реакции (реализуется левый).

9.6. Электронные требования в реакции Дильса-Альдера

Бывают двух типов:

1. Нормальные электронные требования – электроны перемещаются с ВЗМО диена на НСМО диенофила.
2. Обращённые электронные требования – электроны перемещаются с ВЗМО диенофила на НСМО диена.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Лекция 10. Реакция Дильса-Альдера.

Нормальные электронные требования к реакции Дильса-Альдера встречаются регулярно. Обращённые требования — редко.

Рассмотрим энергии граничных молекулярных орбиталей циклопентадина в роли диена и различных диенофилов.

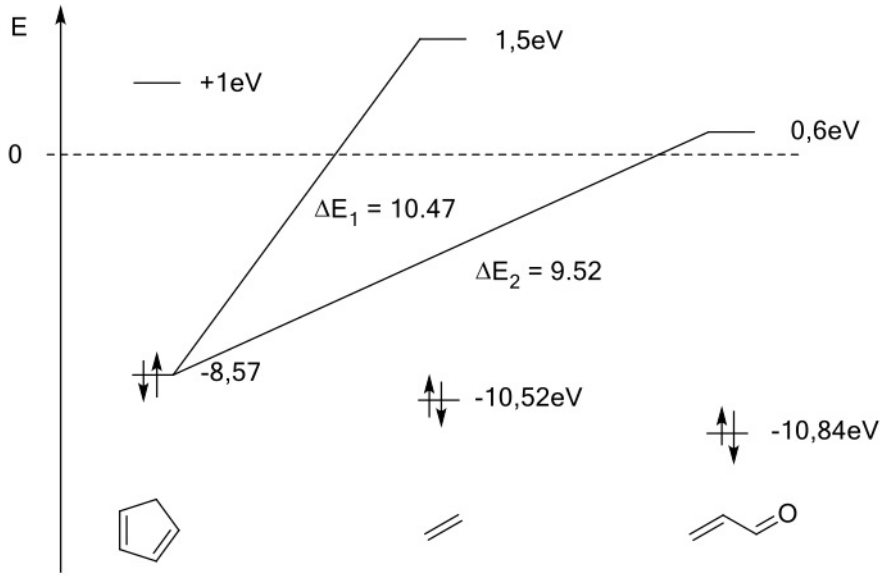


Рисунок 10.1. Энергии граничных молекулярных орбиталей циклопентадина.

E_1 и E_2 различаются на 1eV = 23ккал/моль — это большая разница. Посмотрим, как это отражается на условиях проведения реакций.

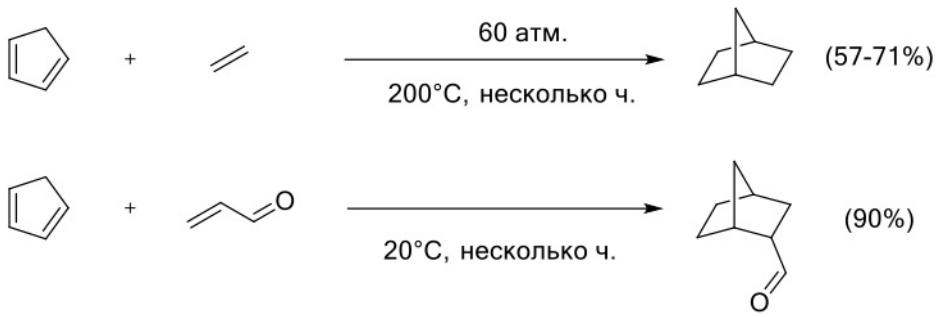


Рисунок 10.2. Условия проведения реакций.

Вывод: (для реакций с нормальными электронными требованиями): Реакцию облегчают донорные заместители в диене и акцепторные заместители в диенофиле.

Обращённые электронные требования работают тогда, когда диен содержит акцепторы электронной плотности, а диенофил — ярко выраженные донорные фрагменты.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

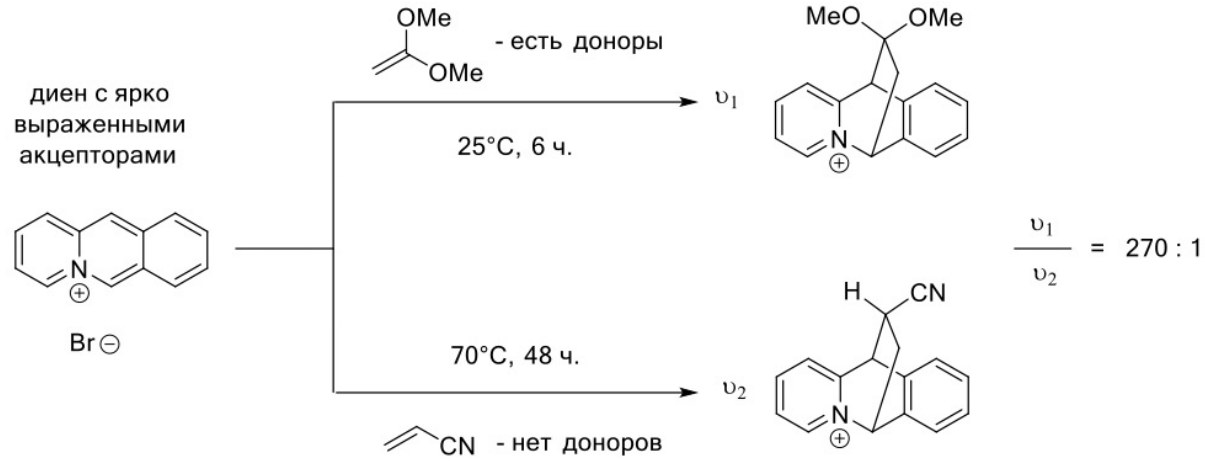


Рисунок 10.3. Реакции Дильса-Альдера.

В реакциях Дильса-Альдера, приведённых выше, работают обращённые электронные требования, но такие реакции встречаются редко.

10.1. Стереоселективность в реакции Дильса-Альдера.

Сразу отметим, что реакция Дильса-Альдера — это процесс высоко стереоселективный.[4] Так, конфигурация диена полностью сохраняется в аддукте.

Пример 1.

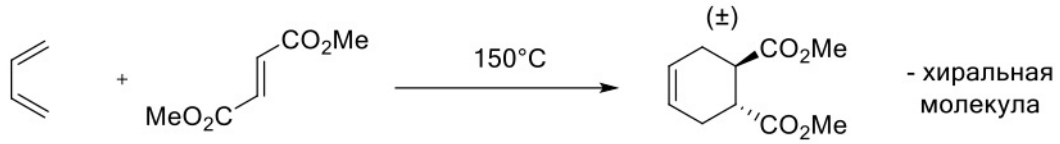


Рисунок 10.4. Реакция Дильса-Альдера.

Сложнее бывает предсказать стереохимию реакции, если диен замещённый.

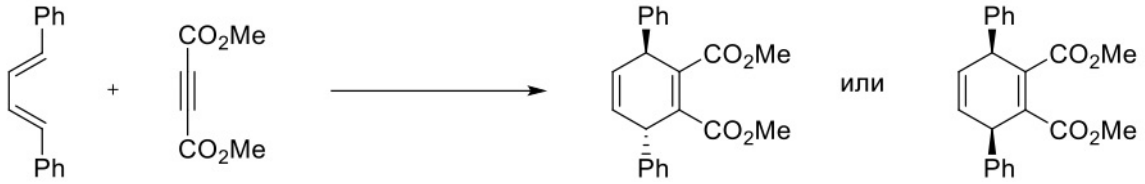


Рисунок 10.5. Стереохимия реакции с замещенным диеном.

Выясним, какой из двух продуктов образуется. Заметим, что обе образующиеся молекулы не хиральны, поэтому абсолютная конфигурация фенильных групп не имеет значения. Изобразим подход диена к диенофилу:

[4] Имеется в виду, конечно же, диастереоселективность.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

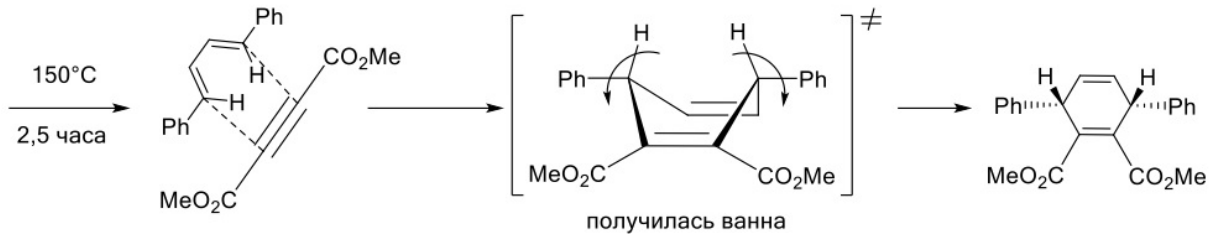


Рисунок 10.6. Подход диена к диенофилу.

*стрелочками показано, как происходит движение связей.

В данном случае движение проходит в разные стороны, такое явление называется — дисротацией.

Запомнив, что образуется ванна, которая затем выворачивается в кресло, можно легко предсказать стереохимию продукта. В реакции Дильса-Альдера действует эндо-правило.

10.2. Эндо-правило Альдера

Эндо-правило Альдера: В переходном состоянии реакции Дильса-Альдера молекулы реагентов располагаются относительно друг друга так, чтобы дополнительные π-структуры диенофила (связи C=C, C=O, C≡N) находились «внутри» диеновой системы диена.

Пример 2.

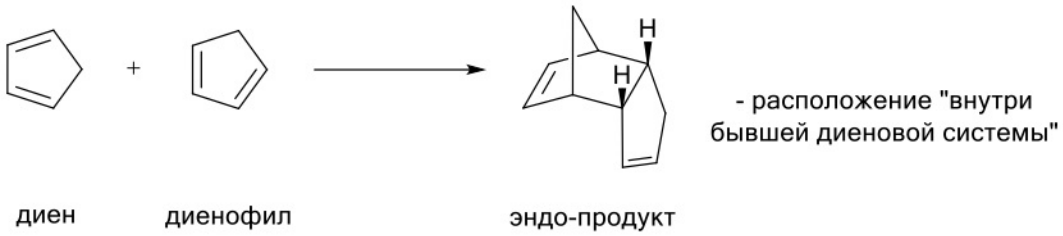


Рисунок 10.7. Диеновая система.

Чтобы ответить на вопрос, чем обусловлено эндо-правило Альдера, рассмотрим димеризацию бутадиена-1,3.

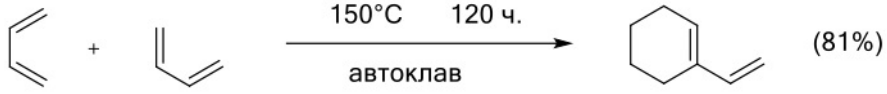


Рисунок 10.8. Димеризация бутадиена-1,3.

Вудворд и Хофман объяснили это правило вторичными орбитальными взаимодействиями. Рассмотрим расположение молекулярных орбиталей в случае двух вариантов подхода взаимодействующих молекул. Видно, что этиленовый хвост диенофила можно направить либо внутрь, либо наружу системы:

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

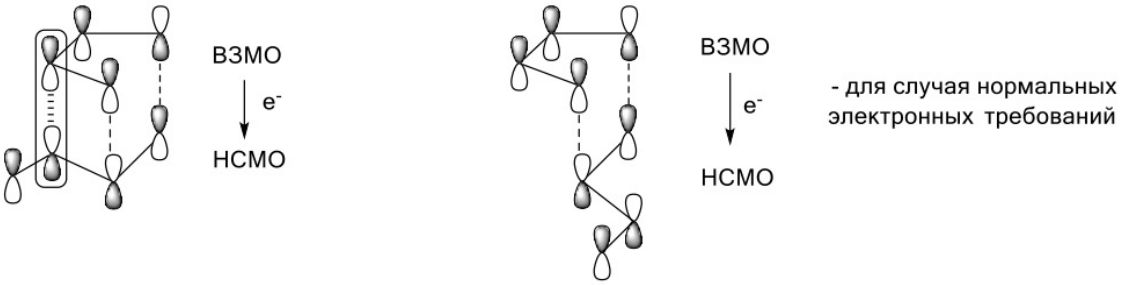


Рисунок 10.9. Расположение молекулярных орбиталей в случае двух вариантов подхода взаимодействующих молекул.

Большая стабилизация будет соответствовать правой структуре, так как при таком расположении выделенные орбитали направлены друг к другу, наблюдается некоторое перекрывание. Это явление и называется вторичным орбитальным взаимодействием. Оно стабилизирует переходное состояние, обеспечивает дополнительное связывание.

В случае обращённых электронных требований может происходить тоже самое.

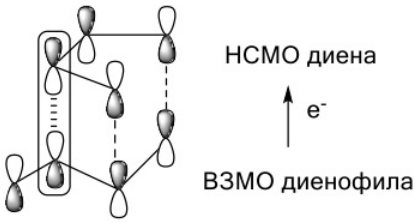


Рисунок 10.10. Расположение молекулярных орбиталей в случае обращённых электронных требований.

Эти соображения работают не всегда, однако в большинстве случаев эндо-продукт является основным. В последнее время роль вторичных орбитальных взаимодействий в стереоселективности реакций Дильса-Альдера оспаривается.

10.3. Региоселективности реакции Дильса-Альдера.

Рассмотрим два варианта циклообразования.

Рисунок 10.11. Циклообразование.

Для определённости используют простой приём:

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

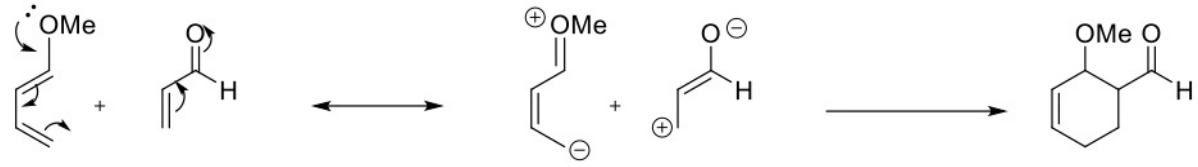


Рисунок 10.12. Прием «плюс к минусу, минус к плюсу».

Приём заключается в том, что положительно заряженный центр диена стыкуется с отрицательно заряженным центром диенофила: “Плюс к минусу, минус к плюсу*”.*

Однако такое упрощение работает не всегда. Его стоит использовать только в тех случаях, когда перед нами один явный донор (как –OMe, например) в диенофиле и один явный акцептор в диене.

Случай, не вписывающийся в предложенную модель:

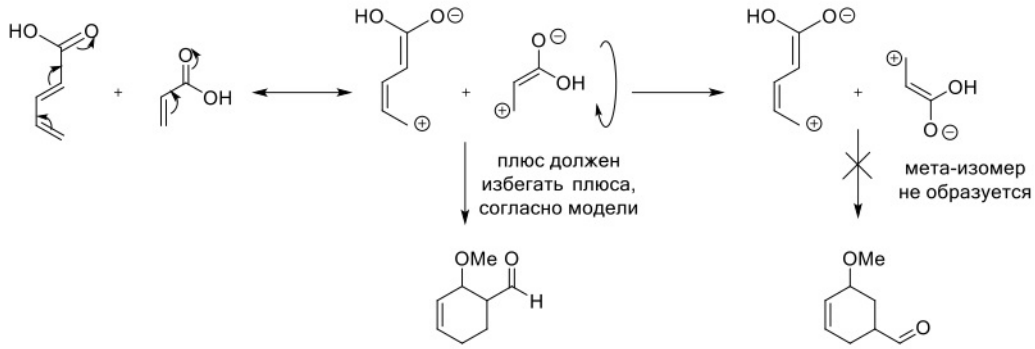


Рисунок 10.13. Случай, не вписывающийся в предложенную модель.

На самом деле в данной реакции образуется орто-изомер.

Наибольшие проблемы данный подход к объяснению региоселлективности вызвает в случае гетеро-репкций Дильса-Альдера.

Более точные предсказания касательно образующегося региоизомера можно дать на основе анализа граничных орбиталей. Работает правило «большой-большой».

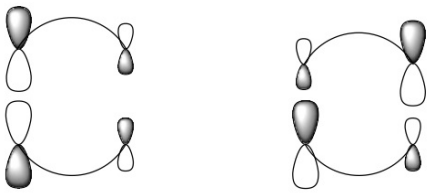


Рисунок 10.14. Граничные орбитали.

Теорема. В переходном состоянии реакции Дильса-Альдера предпочтительно перекрывание участков граничных орбиталей с большими орбитальными коэффициентами с обеих сторон.

Доказательство — основывается на уравнении Клопмана-Салема. Здесь не необходимо и не приводится.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Основываясь на данной теореме, рассмотрим реакцию и коэффициенты на граничных орбиталях.

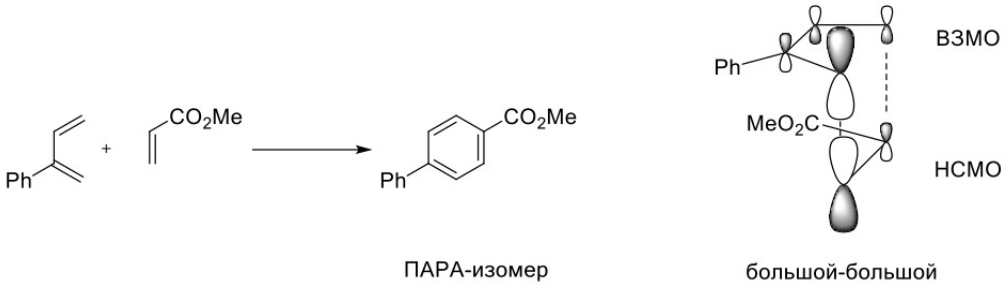


Рисунок 10.15. Реакция и коэффициенты на граничных орбиталях.

Правило. В реакции Дильса-Альдера, приводящей к карбоциклам, преимущественно образуются орто- и пара-изомеры.

Правила для определения региоселективности перициклической реакции:

1. Изобразить граничные орбитали реагентов. Определить их симметрию и энергию.

2. Выбрать такую комбинацию подходящих по симметрии ВЗМО одного реагента и НСМО другого реагента, при реализации которой, эти орбитали окажутся ближе по энергии друг к другу.

3. Определить коэффициенты при атомных орбиталях (АО), выбранных граничных орбиталей. (Эти значения получаются расчётным методом, поэтому не необходимо каждый раз проводить расчёт самостоятельно. Можно взять необходимые коэффициенты из литературы.)

4. Расположить молекулы так, чтобы самый большой коэффициент одной граничной орбитали сочетался с самым большим коэффициентом другой граничной орбитали.

Конечно, помимо этих факторов, на региоселективность реакции Дильса-Альдера влияют и другие, например, водородная связь.

Пример 3.

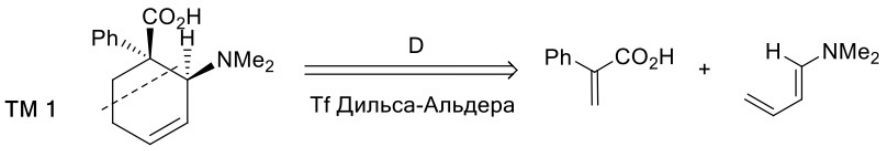


Рисунок 10.16. Ретрон Дильса-Альдера.

Очевиден ретрон Дильса-Альдера. Проведём расчленение по соответствующему трансформу. Чтобы проверить, образуется ли из указанных реагентов именно **ТМ 1** перерисуем их так, чтобы молекула-диенофила была наложена на диен.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

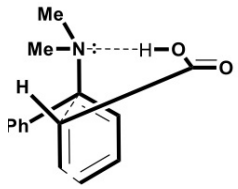


Рисунок 10.17. Молекула диенофила как диен.

Указанная на рисунке водородная связь, помимо всех перечисленных выше требований, диктует образование продукта с цис-расположением $–NMe_2$ и COOH-групп.

Убедившись в том, что такой вариант расчленения нас устраивает, проведём дальнейший анализ диена и диенофила.

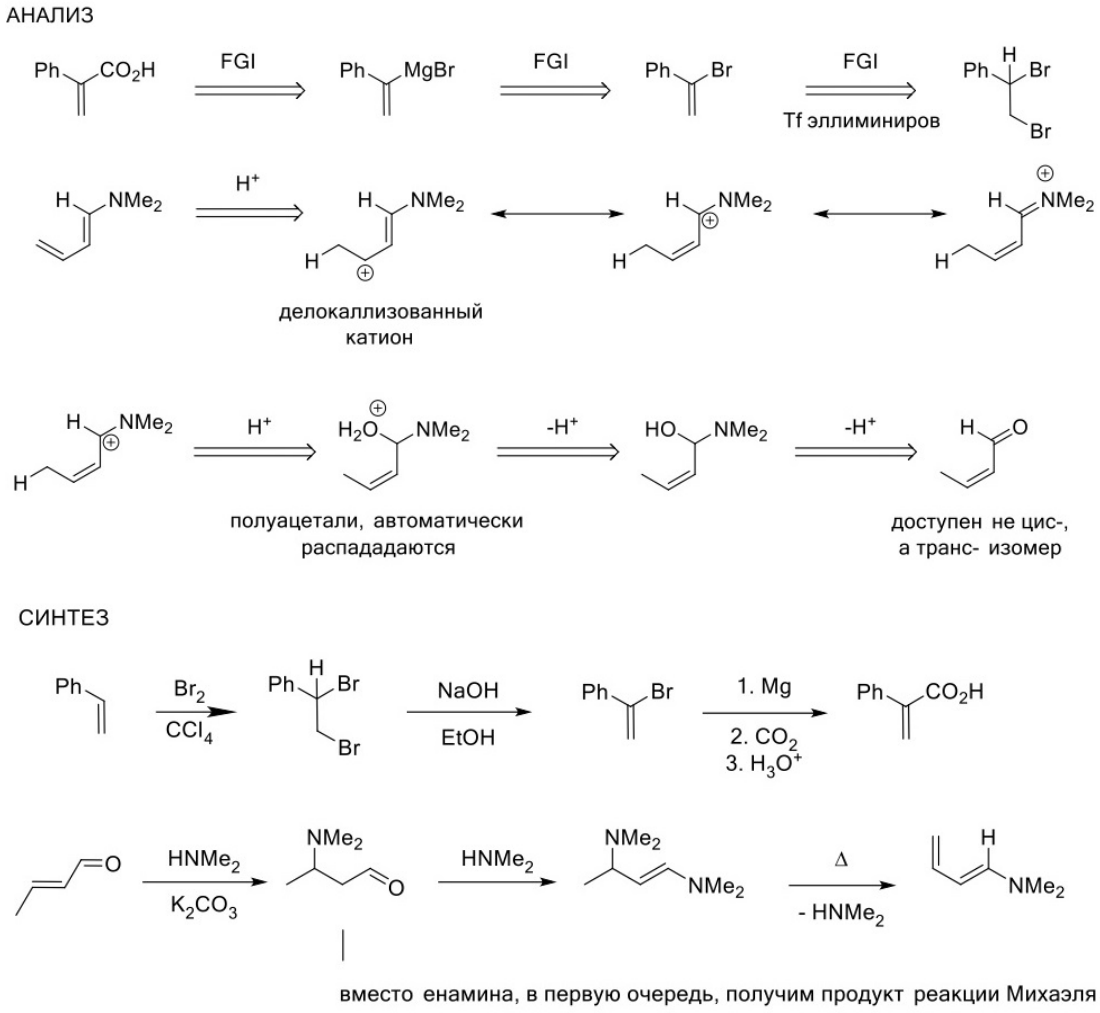


Рисунок 10.18. Анализ диена и диенофила.

10.4. Катализ в реакции Дильса-Альдера.

За исключением некоторых случаев, реакция Дильса-Альдера катализатора не требует. Однако, катализаторы способны ускорять реакцию. Кроме того, катализатор — кислота Льюиса, способна влиять на региоселективность циклоприсоединения.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Рассмотрим реакцию:

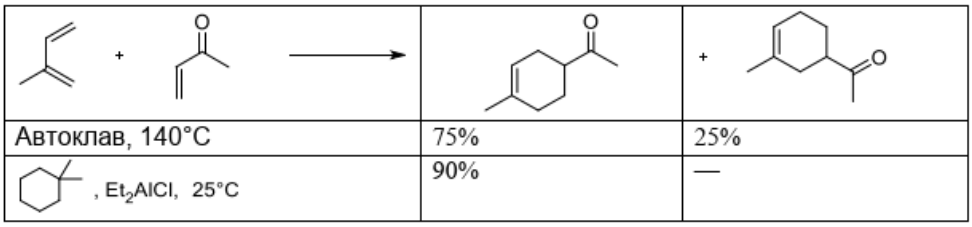


Рисунок 10.19. Реакция.

Реакция облегчилась: 25°C вместо 140°C, без автоклава. При этом, так же, возросла её региоселективность.

Такое же влияние на реакцию оказывают и протонные кислоты (протон, как известно — это кислота Льюиса).

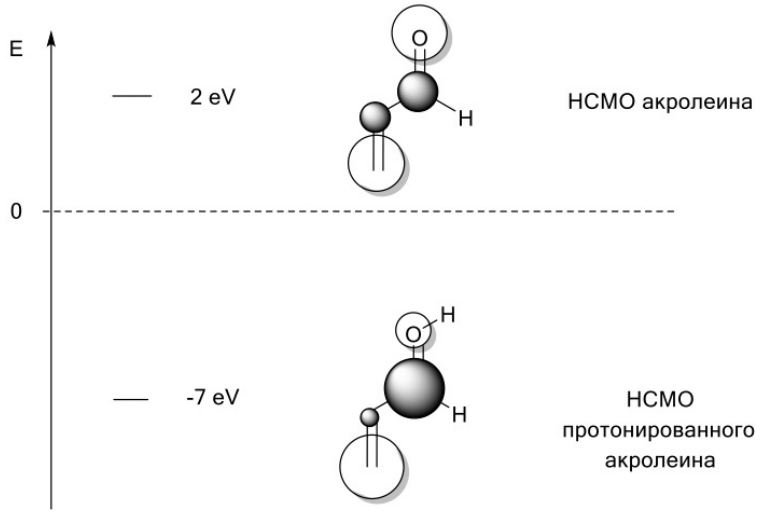


Рисунок 10.20. График НСМО.

Из графика видно, что НСМО понизилась в энергии и приблизилась по энергии к ВЗМО диена, а, следовательно, реакция облегчилась.

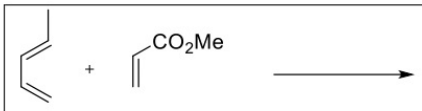
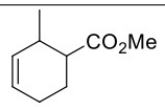
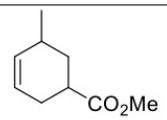
Региоселективность, увеличилась из-за того, что взаимодействие маленький-маленький увеличилось из-за снижения коэффициента в НСМО протонированного акролеина (взаимодействие большой-большой, почти не изменилось). Произошло уменьшение энергетической щели.

Посмотрим на взаимодействие циклопентадиена и акролеина. Диаграмма граничных орбиталей была приведена в начале главы. ВЗМО циклопентадиена (-8,6eV) будет лучше перекрываться с НСМО протонированного акролеина (-7eV), чем с НСМО непротонированного (2,5eV) из-за близости в энергиях. Так, в первом случае ΔE составляет 1,6 eV, а во втором 11,1eV.

Рассмотрим ещё один пример влияния катализатора на реакцию Дильса-Альдера.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

		
Без катализатора	90%	10%
С катализатором	98%	2%

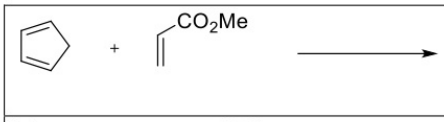
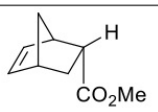
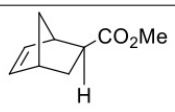
		
Без катализатора, 0°C	88%	12%
$AlCl_3$, 0°C	96%	4%
$AlCl_3$, -80°C	99%	1%

Рисунок 10.21. Влияние катализатора на реакцию Дильса-Альдера.

10.5. Гетеро[5]-реакция Дильса-Альдера.

В случае гетеро-реакции Дильса-Альдера роль диенофила может выполнять -C=O группа. Что бы объяснить это рассмотрим π-молекулярные орбитали карбонильной группы.

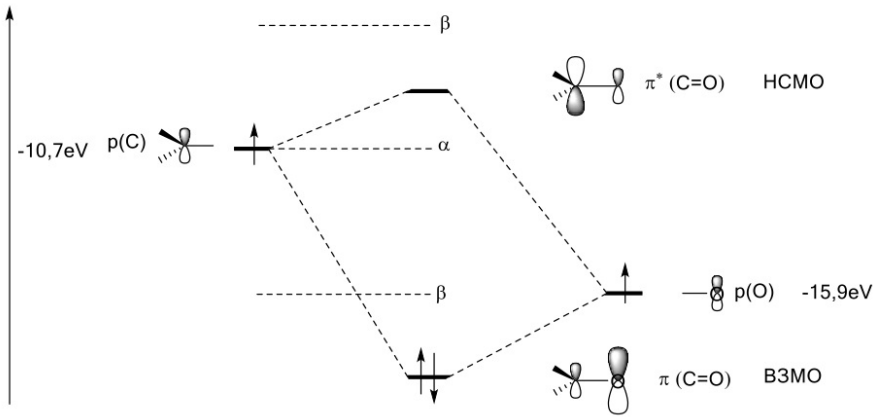


Рисунок 10.22. π-молекулярные орбитали карбонильной группы.

Важно то, что π*-МО (CO) по энергии лежит достаточно низко, поэтому для нее возможно вступить в реакцию с диеном. Уровни α и β – это кулоновский и резонансные интегралы, они выступают в качестве реперных точек, в наших рассуждениях не важны.

Примеры:

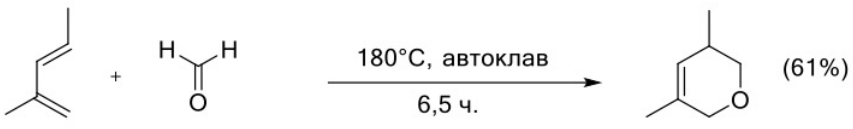


Рисунок 10.23.Пример 1.

[5] Как и в случае карбо-реакции, гетеро-реакция называется так из-за того, что она приводит к образованию гетероциклов.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

В данном случае положение атома кислорода так же предсказывается правилом большой-большой, если рассмотреть соответствующие орбитали.

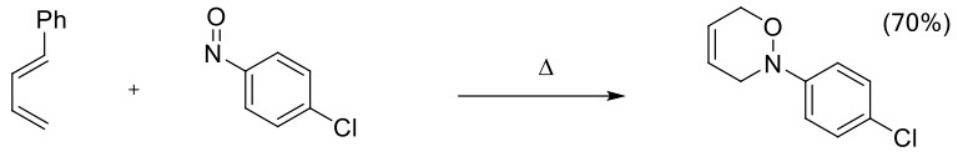


Рисунок 10.24. Пример 2.

Рассмотрим региоселективность на примере акролеина.

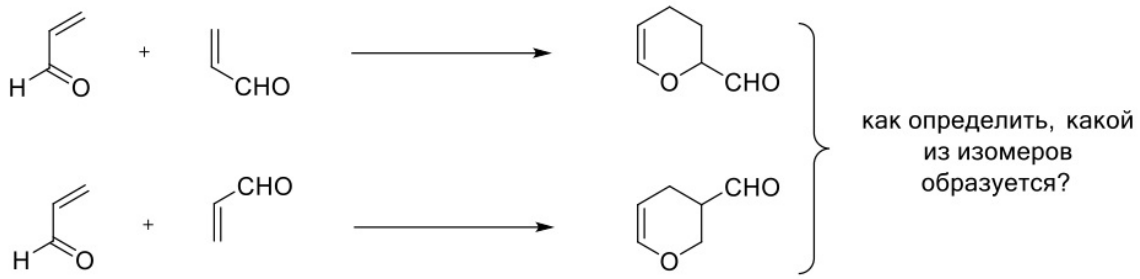


Рисунок 10.25. Региоселективность на примере акролеина.

Правило: В реакции Дильса-Альдера, приводящей к гетероциклам, преимущественно образуется тот региоизомер, в котором гетероатомы максимально сближены. (Мнемоническое правило: максимальная «плотность кислорода».)

Как следствие из этого правила: образование мета-изомеров в гетеро реакции Дильса-Альдера.

Рисунок 10.26. Образование мета-изомеров в гетеро реакции Дильса-Альдера.

Стереохимический аспект реакции гетеро-реакции Дильса-Альдера.

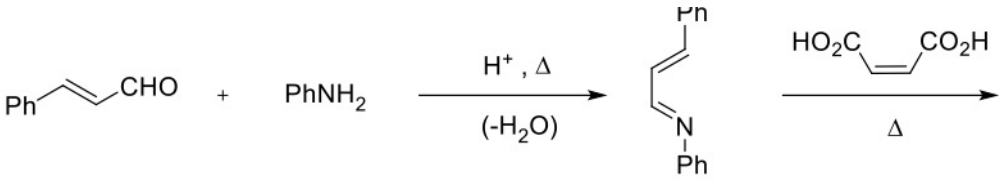


Рисунок 10.27. Стереохимический аспект реакции гетеро-реакции Дильса-Альдера.

Очевидно, что две COOH-группы останутся в цис положении друг к другу. Нарисуем переходное состояние гетеро-реакции. В соответствии с эндо-правилом Альдера, две COOH-группы в переходном состоянии следует повернуть внутрь диеновой системы. Затем распрямим и перерисуем образовавшуюся ванну.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

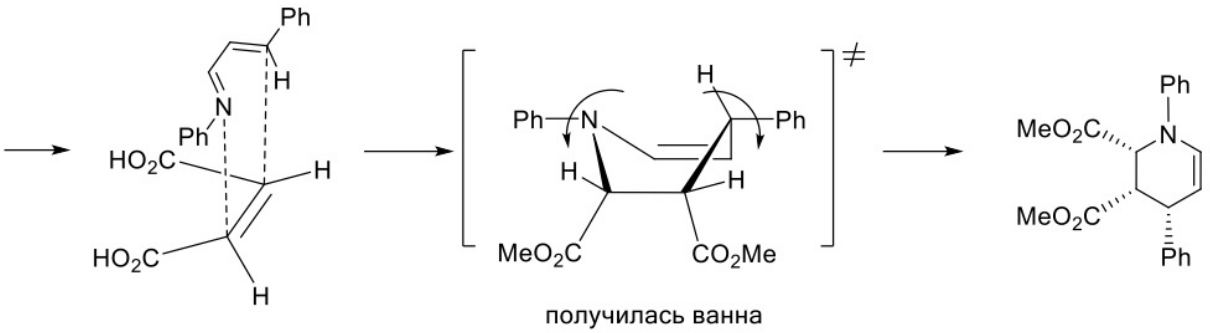


Рисунок 10.28. Ванна.

В свете гетеро-реакции Дильса-Альдера вспомним одно полезное соединение — диен Данишевского — это электронобогощённый диен, легко вступающий в реакцию Дильса-Альдера.

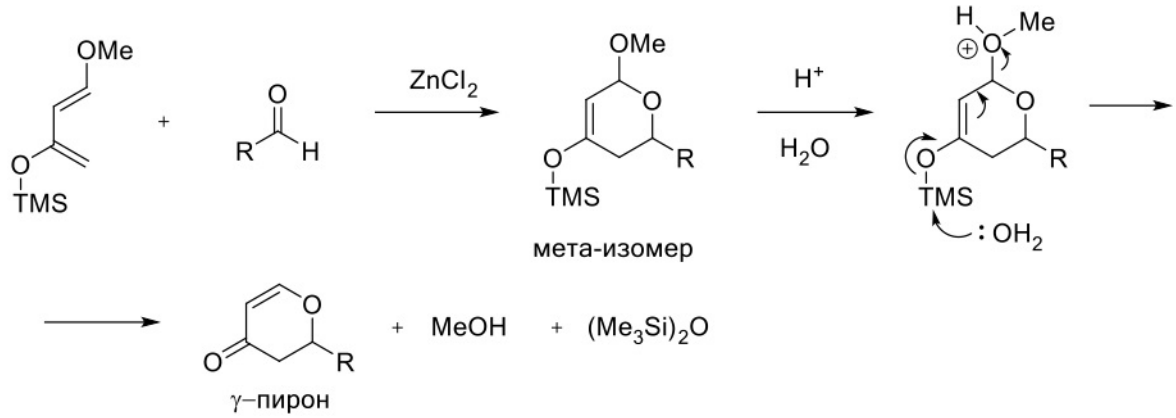


Рисунок 10.29. диен Данишевского.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Лекция 11. Использование реакции Дильса-Альдера в синтезе.

11.1. Ретро-реакция Дильса-Альдера.

Правило. Все перициклические реакции (в том числе и реакции Дильса-Альдера) — обратимы.

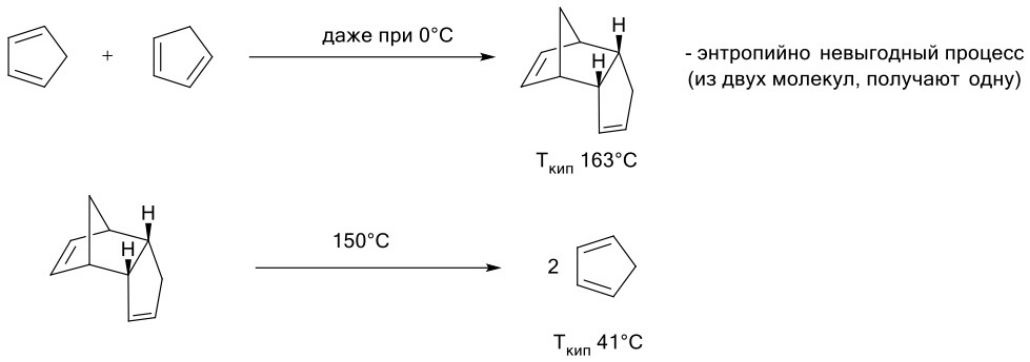


Рисунок 11.1. Ретро-реакция Дильса-Альдера.

$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ — повышая температуру, мы делаем реакцию всё более и более невыгодной.

Именно таким образом в промышленности получают мономерный циклопентадиен. Однако, хранят циклопентадиен в качестве димера.

Рассмотрим антиароматичный циклобутадиен стабилизированный в комплексе с железом.

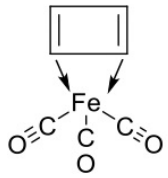


Рисунок 11.2. Рассмотрим антиароматичный циклобутадиен.

8 электронов в валентном слое железа +4 π-электрона от циклобутадиена

18-(8+4)=6 электронов, не хватает до конфигурации ближайшего благородного газа[6] — криптона. Добавим три двухэлектронных лиганда — CO.

Логично предположить схему синтеза, такой:

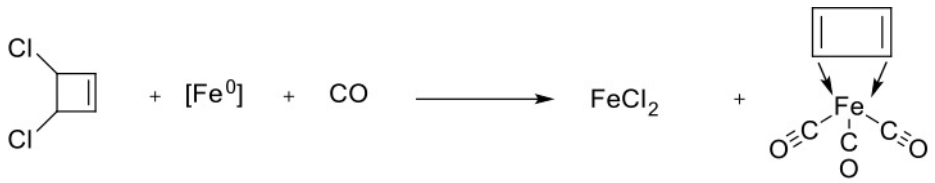


Рисунок 11.3. Схема синтеза.

$[Fe^0]$ можно взять, например, в форме карбонилов $Fe_2(CO)_5$ или $Fe_2(CO)_9$. Лучший

[6] Правило 18 электронов – аналог правила октета для d-элементов.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

способ получения данного соединения на данный момент, предложен Неницесску.

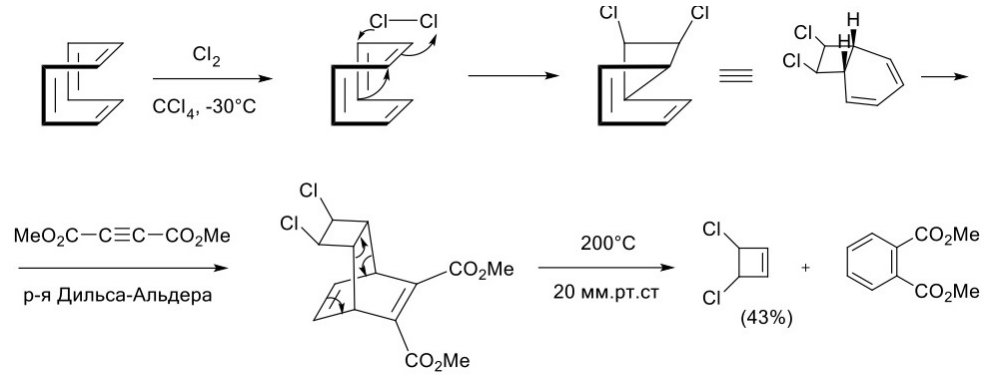


Рисунок 11.4. Способ Неницесску.

Произошла ретро-реакция Дильса-Альдера, но по механизму отличному от механизма образования данного вещества. Так происходит из-за того, что у одной из отщепляющихся частей образуется ароматическая система.

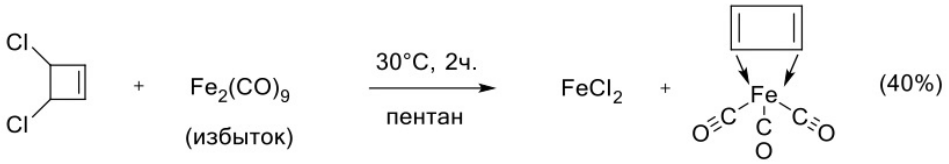


Рисунок 11.5. Образование ароматической системы.

Интересно, что обсуждаемый комплекс (18 электронов по отношению к железу) — ароматический. Так, с ним можно провести реакции электрофильного замещения.

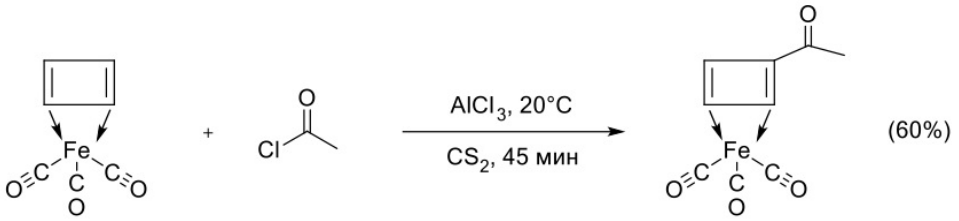


Рисунок 11.6. Реакция электрофильного замещения.

Пример 1.

Рисунок 11.7.1. Анализ ТМ 1.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

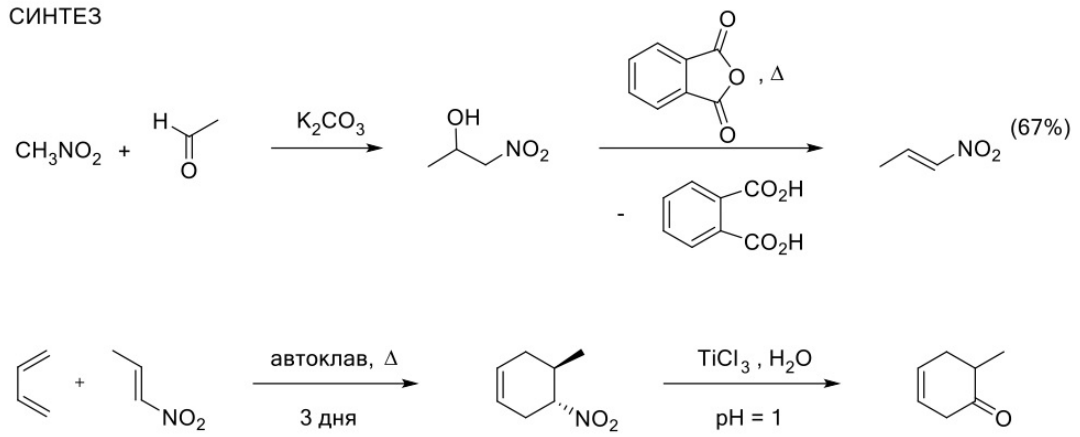


Рисунок 11.7.2. Анализ ТМ 1.

Таким образом вместо кетенов в реакции Дильса-Альдера могут быть использованы нитроалкены.

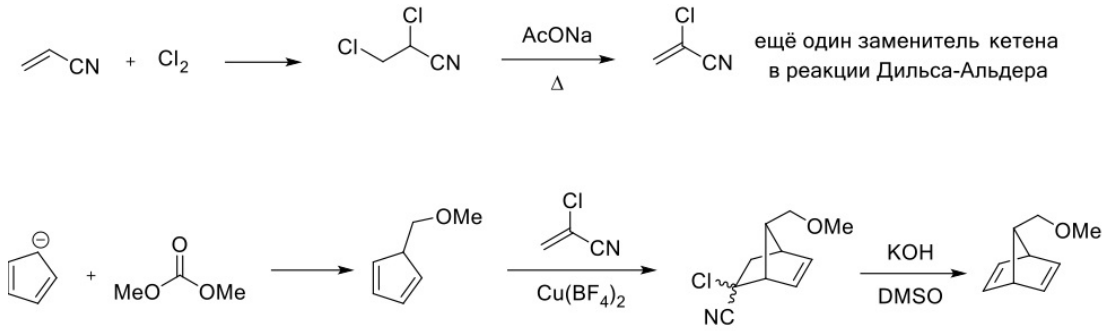


Рисунок 11.8. Использование нитроалкенов.

Рассмотрим специфические диены.

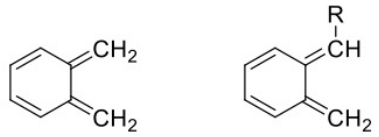


Рисунок 11.9. Специфические диены.

11.2. Орто-хинодиметаны.

Орто-хинодиметаны — очень близки к ароматическим системам. Нестабильны, легко переходят в ароматические аналоги. Обычно, существуют доли секунды. Рассмотрим способ их генерации.

Рисунок 11.10. Способ генерации орто-хинодиметонов.

Образование было зафиксировано в аргоновой матрице. Вернёмся к обсуждению

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

ретро-реакции Дильса-Альдера. Рассмотрим несколько примеров.

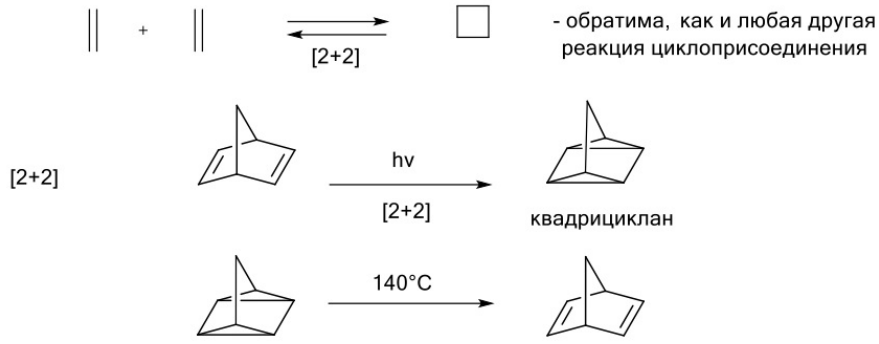


Рисунок 11.11. Примеры ретро-реакции Дильса-Альдера.

Последняя реакция более подробно разобрана в лекции 14.

Именно ретро-реакцию Дильса-Альдера используют для генерирования орто-хинодиметанов.

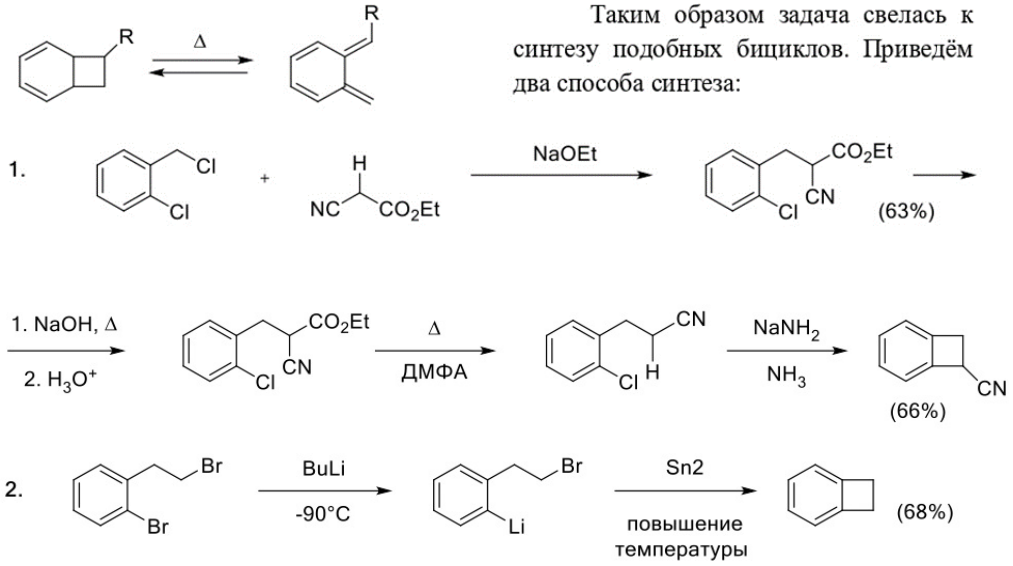


Рисунок 11.12. Генерирование орто-хинодиметанов.

Пример использования производного бензоциклобутена в реакции Дильса-Альдера:

Рисунок 11.13. Пример использования производного бензоциклобутена.

Объясним стереохимию в ретро-реакции [2+2] циклоприсоединения, приводящей к производному орто-хинодиметана. (Выделенные стрелочки показывают вращение связей).

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

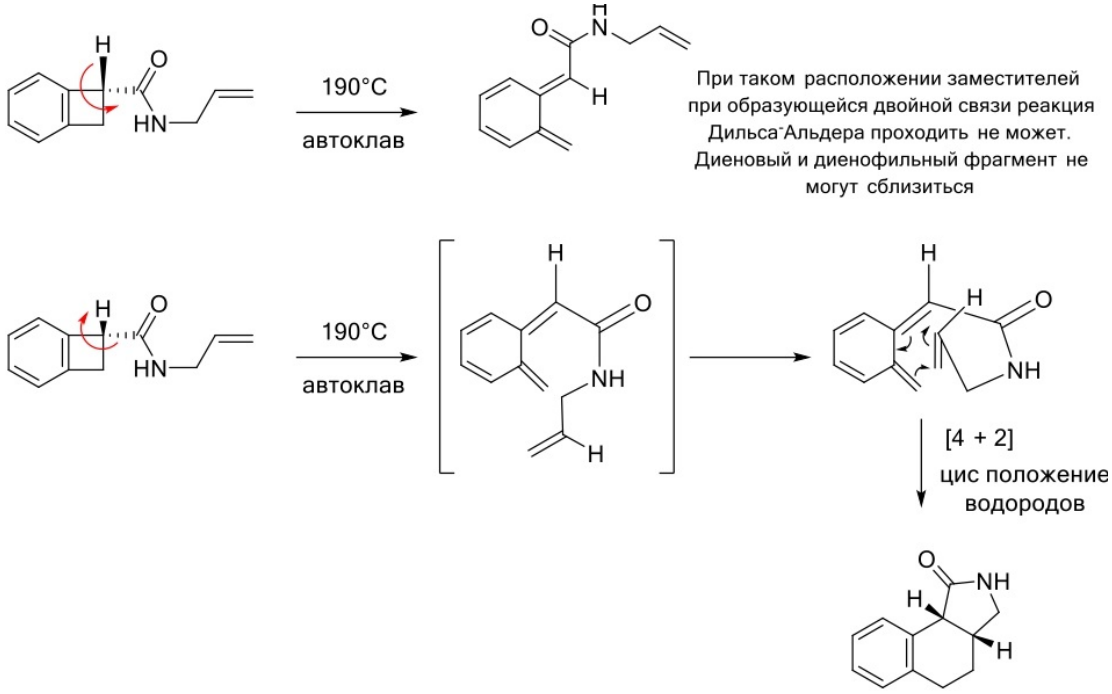


Рисунок 11.14. Стереохимия ретро-реакции [2+2] циклоприсоединения.

Ещё один пример реакции Дильса-Альдера с орто-хинодиметанами.

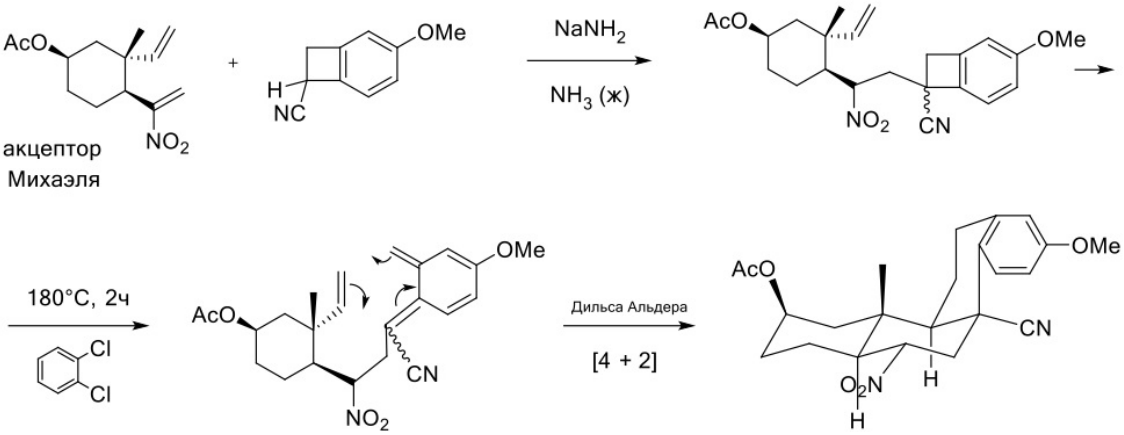
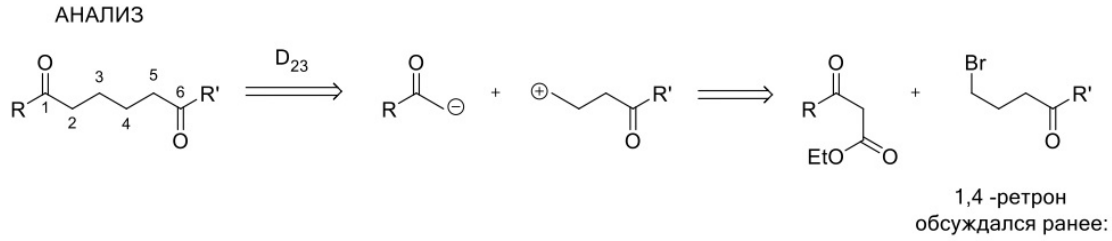


Рисунок 11.15. Пример реакции Дильса-Альдера с орто-хинодиметанами

Тщательно обсудив реакцию Дильса-Альдера и соответствующий трансформ, перейдём к рассмотрению 1,6 ретрона.



ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Рисунок 11.16. Анализ 1,6 ретрона.

Получившийся в ходе анализа бромид уже обсуждался ранее, ниже приведен разработанный для него синтез.

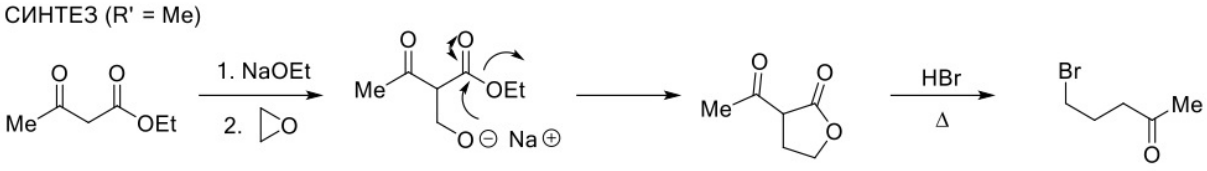


Рисунок 11.17. Синтез бромида.

Очевидно, что для синтеза соединений, приведённых на рисунке 11.18, должен быть другой подход.

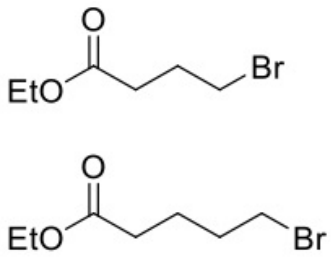


Рисунок 11.18. Соединения.

Традиционный способ получения бром-эфиров, описанный в органических практикумах:

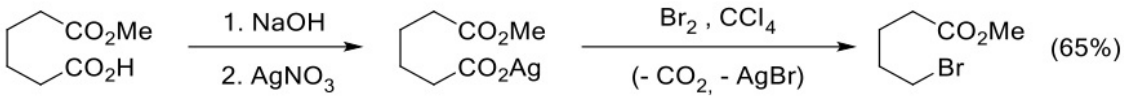


Рисунок 11.19. Традиционный способ получения бром-эфиров.

Очень неудобный в препаративной практике из-за того, что реакционная смесь с промежуточным веществом представляет собой карамельную массу, которую, согласно предписаниям, необходимо растереть в ступке.

Реакция Хунсдиккера — оптимизированный подход, более удобен.

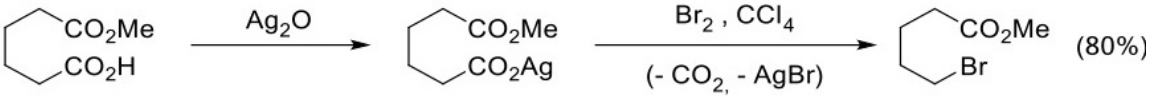


Рисунок 11.20. Реакция Хунсдиккера.

Таким образом, нам доступны бромиды подобного типа с любой длинной углеродной цепи. Рассмотрим ещё два перспективных варианта анализа 1,6-ретрона:

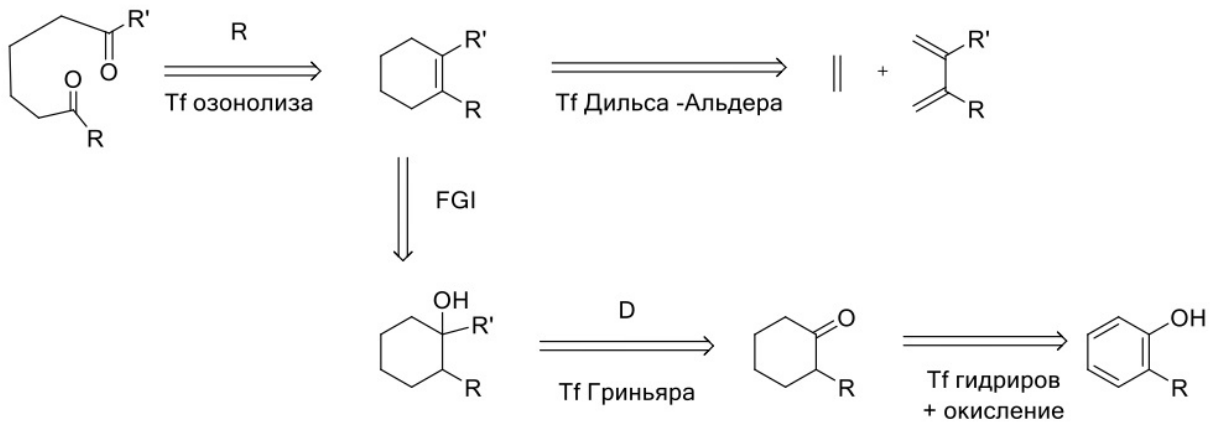


Рисунок 11.21. Варианты анализа 1,6-ретрона.

Пример 2. Г.О. Хаус — ввёл в органическую практику LDA, как енолизирующий агент. Он синтезировал из **ТМ 1** соединения, содержащие семичленный цикл для изучения пространственных эффектов в таких молекулах.

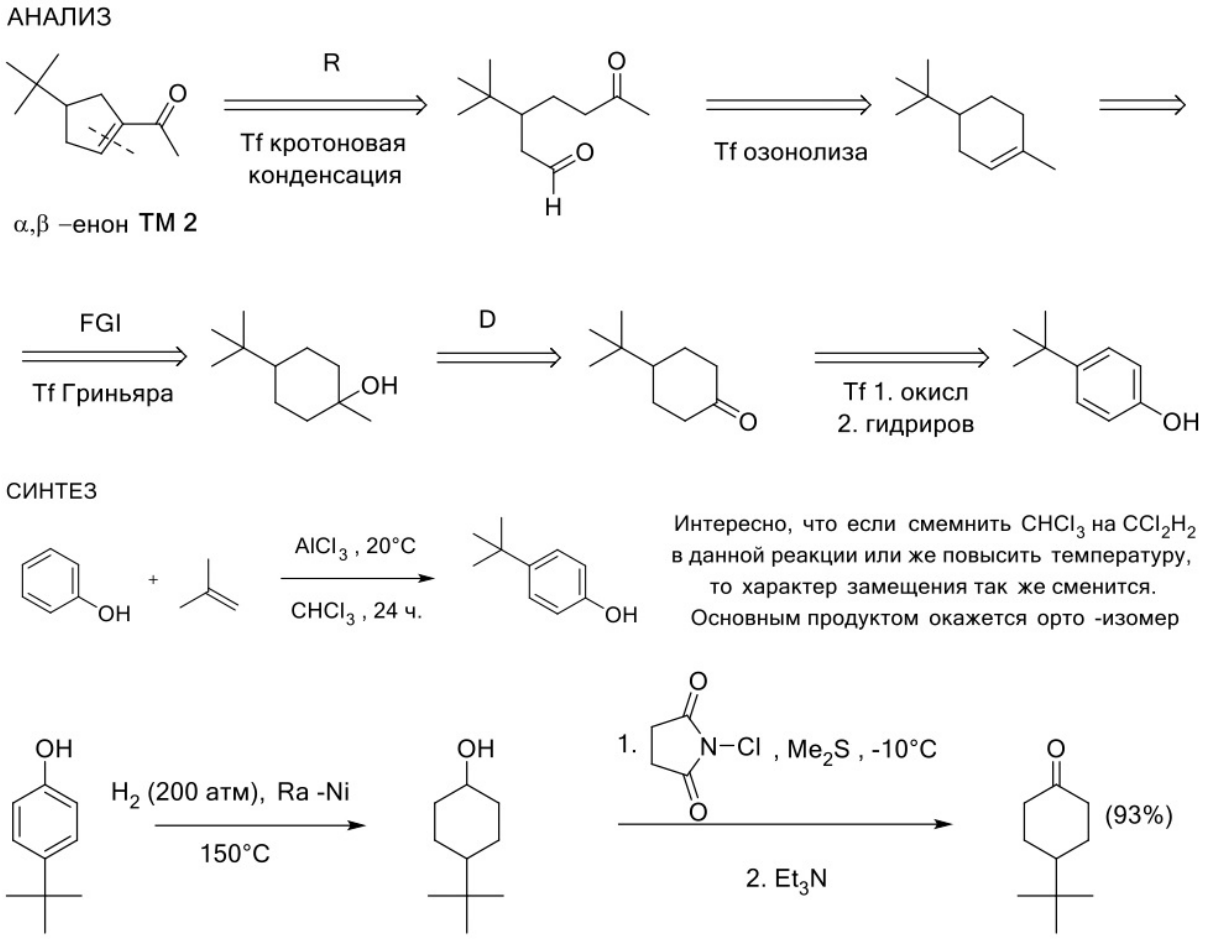


Рисунок 11.22. Синтез ТМ 1.

Перед нами аналог реакции Сверна. Рассмотрим его механизм:

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

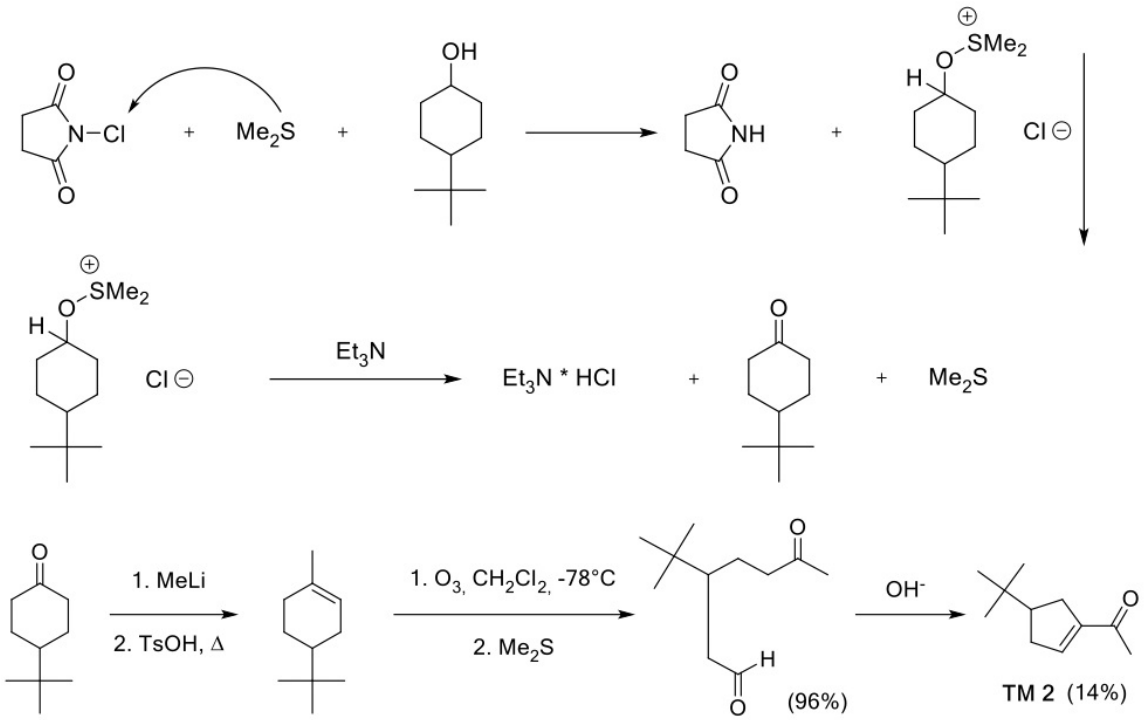


Рисунок 11.23. Аналог реакции Сверна.

Значение выхода для последней стадии реакции снимает все вопросы, касательно региоселективности.

11.3. Анализ первых стадий Витамин B12.

Пример 3. Витамин B12. Структура была установлена в 1956 Дороти Ходжкин — известна тем, что принимала активное участие в установлении структуры ДНК. Синтез витамина B12 провёл сначала Вудворд, а затем Эшенмозер. Сами авторы характеризуют объём проделанной работы над синтезом следующей цитатой

«A team of almost one hundred students and postdoctoral workers»

На ранних этапах в синтезе фигурируют два энантиомера (**ТМ 2**). Предложим анализ и синтез обоих изомеров. В виду симметрии молекул, для удобства, проанализируем только второй изомер.

Рисунок 11.24. Энантиомеры.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

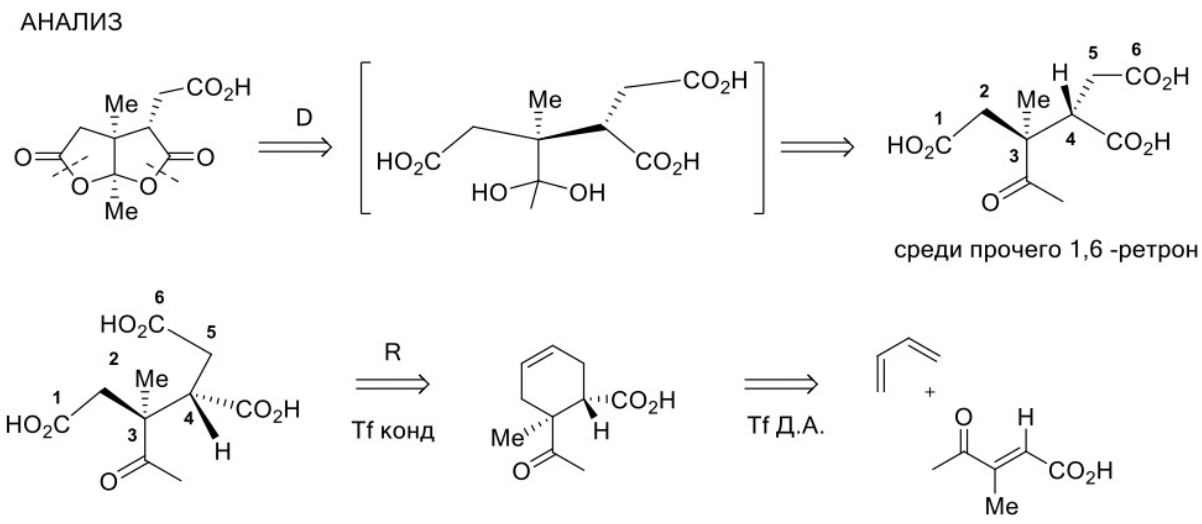


Рисунок 11.25. Анализ ТМ 2.

Задача свелась к синтезу указанной кислоты.

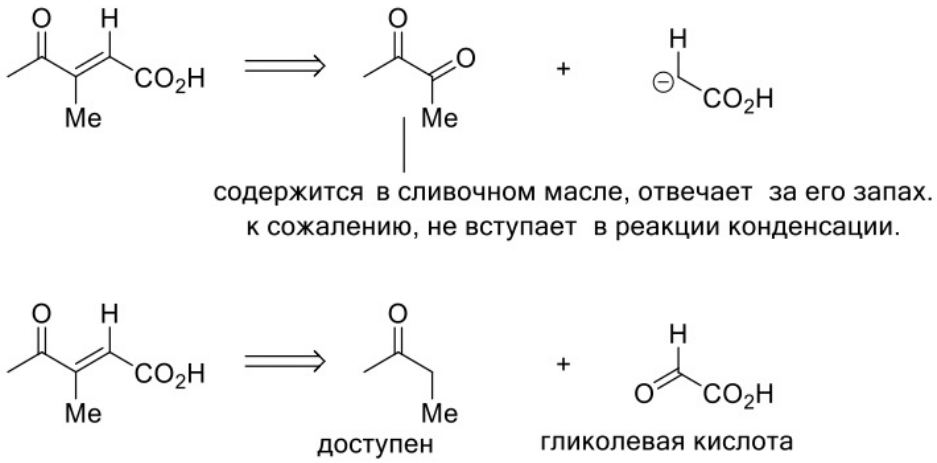


Рисунок 11.26. Синтез гликолевой кислоты.

Гликолевую кислоту получают расщеплением винной кислоты:

Рисунок 11.27. Расщепление винной кислоты.

Очень сложно выделение. В конце, полученный сироп высушивают над P_2O_5 в эксикаторе в течении нескольких месяцев.

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Лекция 12. Стереохимический аспект создания циклов.

12.1. Синтез энантиомеров-исходников для синтеза Витамина B12.

СИНТЕЗ (Эшенмозер)

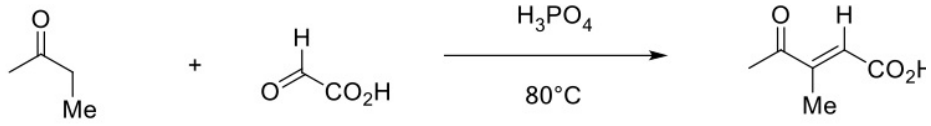


Рисунок 12.1. Синтез энантиомеров-исходников.

Мажорным является транс-продукт, потому что, во-первых, образуется кросс-сопряжённая система. Во-вторых, именно в транс-продукте дипольные моменты кислород содержащих групп направленны так, что суммарный дипольный момент — минимизирован.

Альтернативный синтез этой кислоты в 6 стадий, спустя 40 лет предложили японские химики. Дело в том, что Эшенмозер указал условия реакций и выходы продуктов, но не привёл методик. В оригинальной статье даны ссылки на методики в диссертациях аспирантов Эшенмозера, однако, они до сих пор не опубликованы.

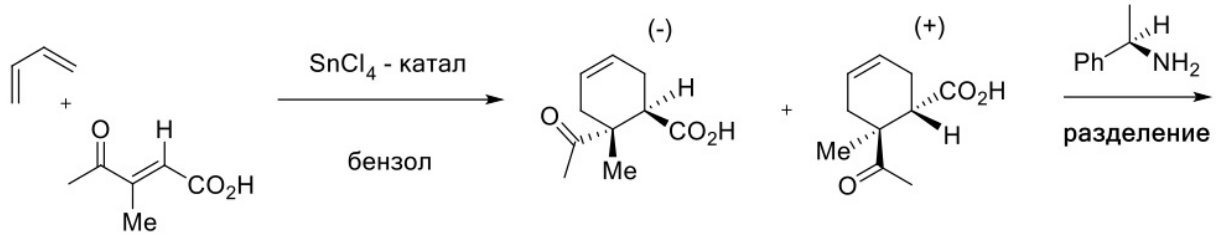


Рисунок 12.2. Альтернативный синтез.

Энантиомер, маркирующийся (-) вращает плоскость поляризованного света влево, а (+) — вправо. Для последующего синтеза нужны оба энантиомера, поэтому образующуюся рацемическую смесь необходимо разделить. Разделение проводят с помощью хиральной молекулы, образующей с энантиомерами диастереомерные соли с различными физическими свойствами.

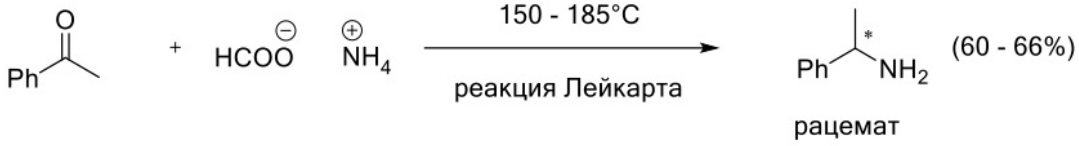


Рисунок 12.3.1. Синтез хирального агента.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

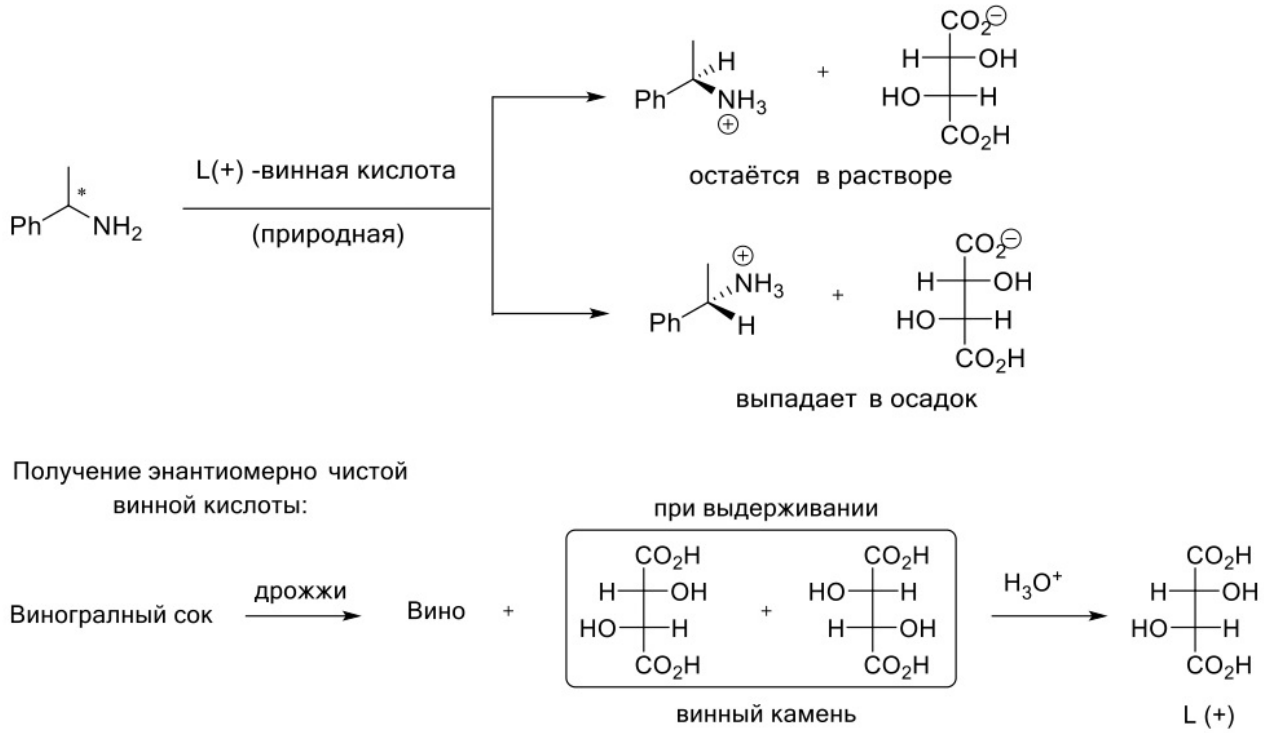


Рисунок 12.3.2. Синтез хирального агента.

Вывод: Источником энантиомерной чистоты служит природа. Так, оба, рассмотренных нами ранее катализатора (винная кислота и L-пролин) были получены из природных соединений. До сих пор человек не научился получать определённые энантиомеры без хирального воздействия. А таковое полностью заложено в природе.

Вернёмся к синтезу Эшенмозера. Расщепим двойную связь в обоих энантиомерах.

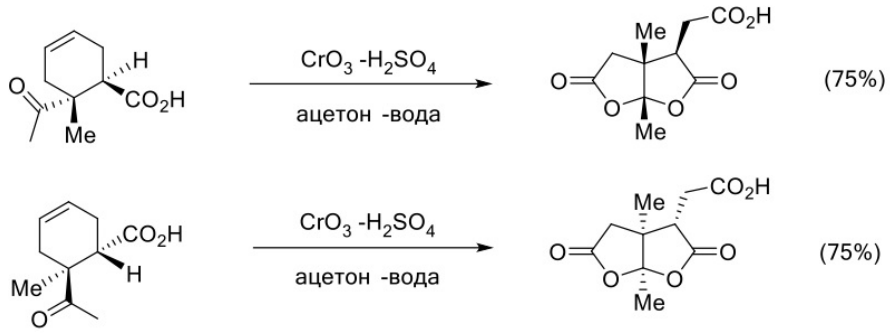


Рисунок 12.4. Расщепление двойной связи.

Рассмотрим механизм процесса на примере нижней реакции.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

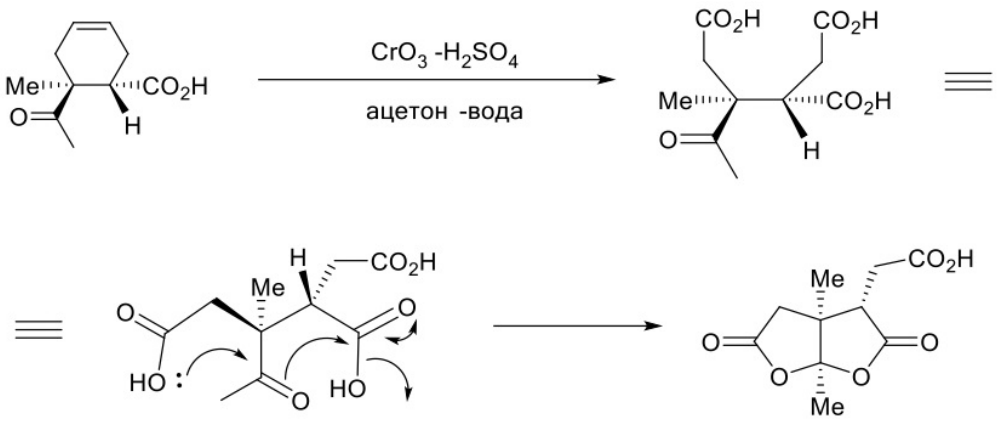


Рисунок 12.5. механизм процесса расщепления.

Почему атака прошла по указанной карбокси-группе, а не по альтернативной? Дело в том, что в этом случае образуется пятичленный цикл, в отличие от шестичленного в альтернативном. Это обстоятельство объясняется одним кинетическим фактором, который мы разберём позже.

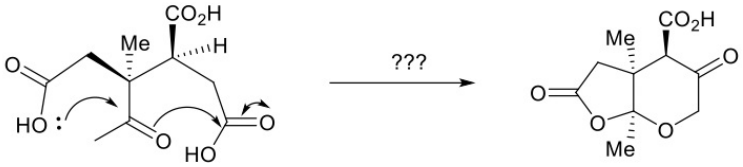


Рисунок 12.6. Метильные группы.

Сфокусируемся на вопросе, почему метильные группы встают в цис-положение друг к другу? Дело в том, что молекула циклопентана может изгибаться, постоянно меняя то, какой именно атом углерода выкинут из плоскости четырёх остальных. Это явление называется псевдовращением.

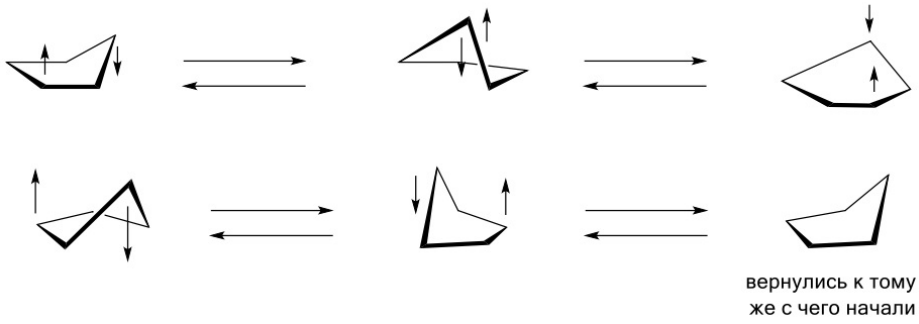


Рисунок 12.7. Псевдовращение.

В отличие от циклопентана в γ-лактонном цикле пседовращения не происходит. Так как четыре конкретных атома жёстко закреплены в плоскости.

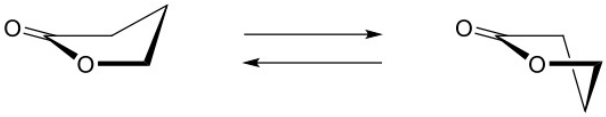


Рисунок 12.8. γ-лактонный цикл.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Рассмотрим подробнее нуклеофильную атаку в молекуле.

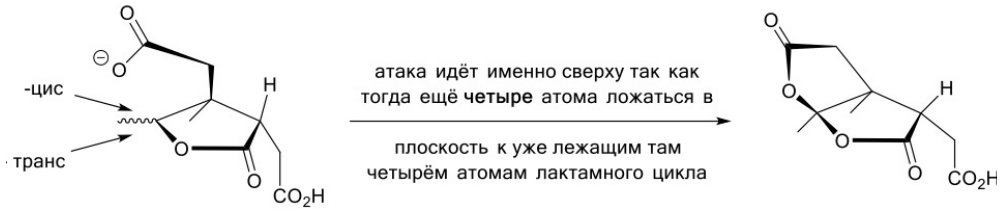


Рисунок 12.9. Нуклеофильная атака в молекуле.

12.2. Анализ исходника для синтеза противораковых препаратов.

Пример 1. (**ТМ 1**) — исходник для синтеза одного из представителей класса неморизовых кислот. Неморензовые кислоты нужны для синтеза алкалоидов сложного строения (содержат 6 различных стереоцентров), обладающих противоопухолевым действием.

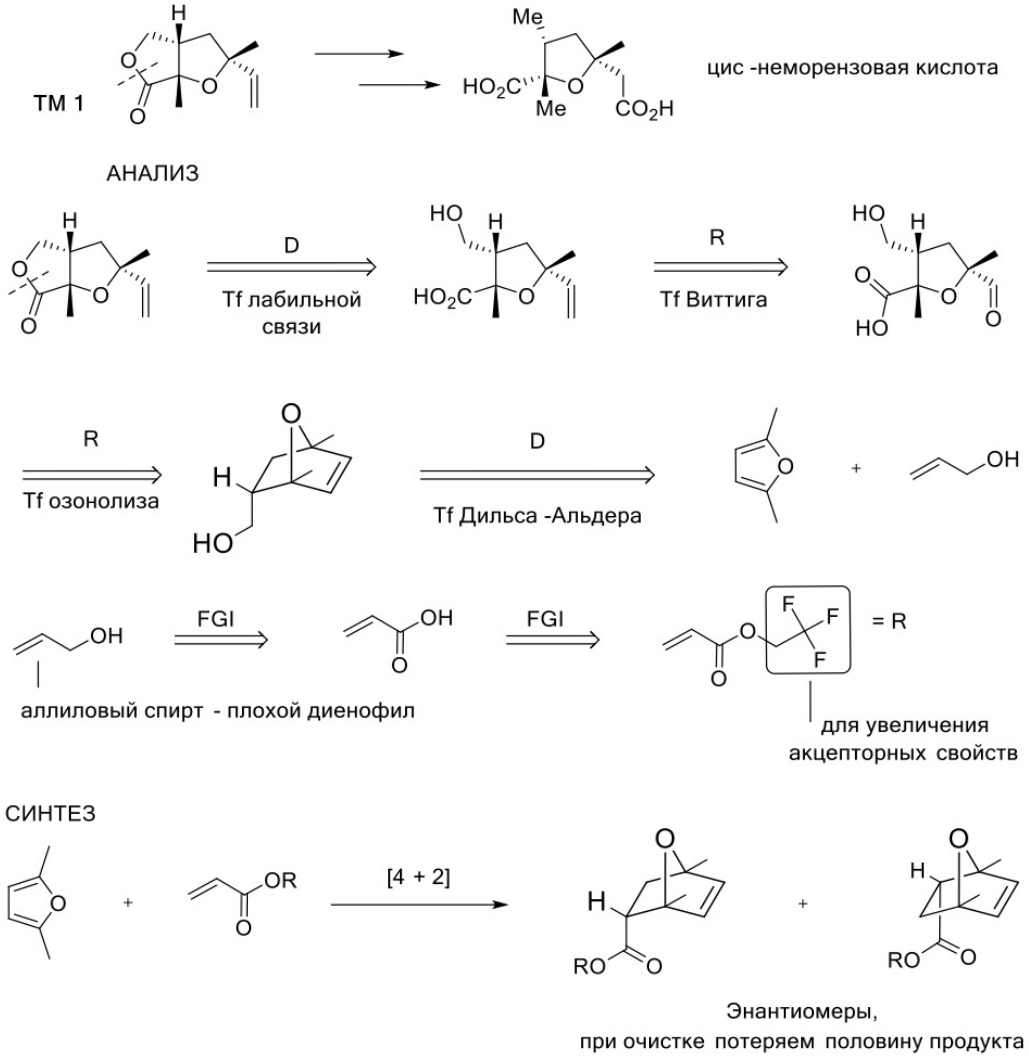


Рисунок 12.10. Синтез ТМ 1.

Определение. Энантиотопными — называются две стороны любой

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

молекулярной плоскости, которая одновременно служит плоскостью симметрии молекулы и не содержит копланарной оси симметрии.

Примеры:

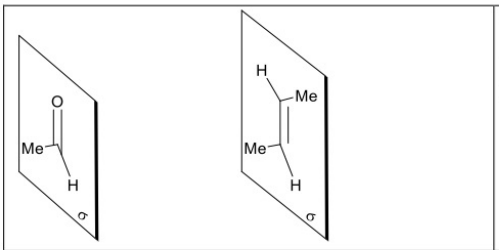
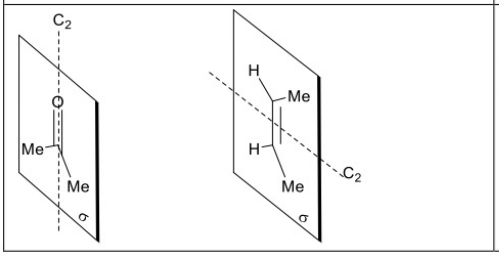
	Стороны не гомотпны, так как плоскость зеркального отражения не содержит поворотной оси.
	Стороны гомотопны. Так как есть ось симметрии C_2 копланарная к плоскости зеркалльного отражения.

Рисунок 12.11. Стороны молекулярной плоскости.

Атака одного и то же реагента с каждой из энантиотопных сторон приведёт к образованию энантиомера.

В случае мостикового винил-эфира, стороны молекулярной плоскости симметрии, которая проходит через двойную связь — энантиотопны.

Катализатор Кори-Банши-Шибата (**CBS**).

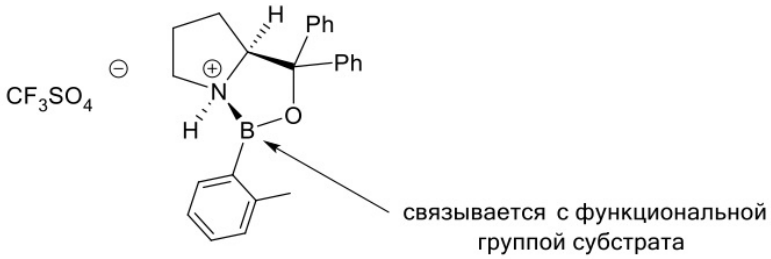


Рисунок 12.12. Катализатор Кори-Банши-Шибата.

Аддукт с CBS — это хиральное образование, которое позволяет провести вариант реакции Дильса-Альдера с высокой стереоселективностью и получить определённый энантиомер. Это объясняется тем, что CBS в аддукте селективно заслоняет одну из энантиотопных сторон диенофила, затрудняя тем самым подход реагента с этой стороны.

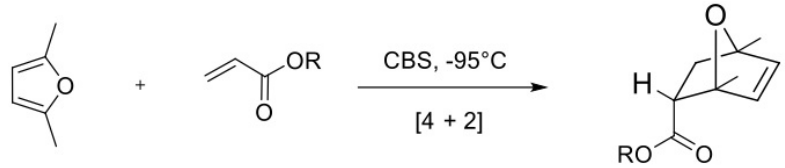


Рисунок 12.13. Синтез.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Помимо катализатора CBS фторзамещённый акцепторный радикал в акролеиновом эфире и пониженная температура увеличивают энантиоселективность процесса.

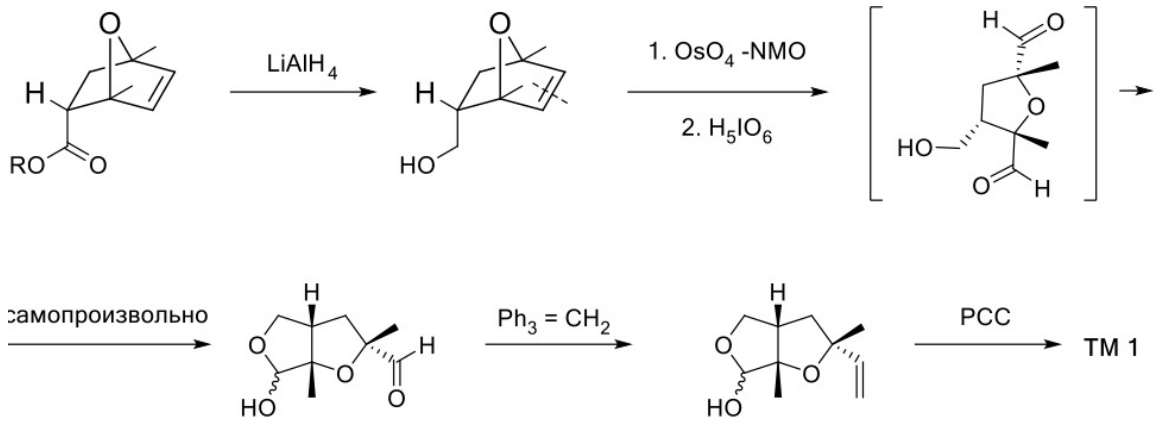


Рисунок 12.14. Реакция циклизации.

В реакцию циклизации в интермедиате вступает именно указанная группа, а не альтернативная, потому что в противном случае образовавалась бы мостиковая структура, а не конденсированная. Как уже говорилось раннее, мостиковые бициклы, энергетически менее выгодны, чем конденсированные.

12.3. Комплексы с переносом заряда.

Рассмотрим реакцию из синтеза тестостерона:

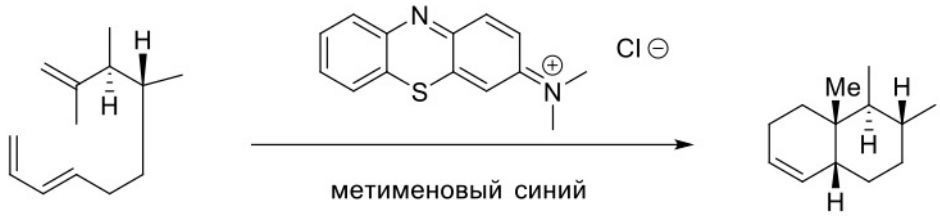


Рисунок 12.15. Реакция из синтеза тестостерона.

В ней происходит катализ за счёт образования КПЗ[7] (комплекса с переносом заряда).

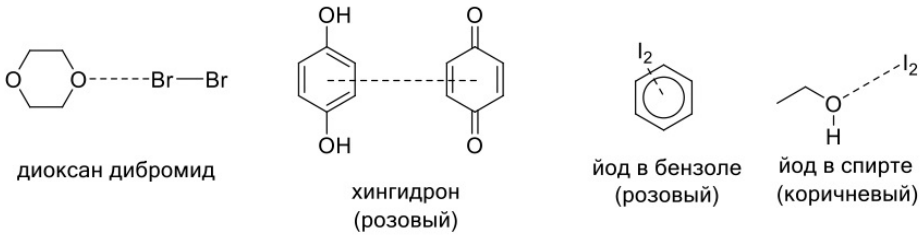


Рисунок 12.16. Примеры КПЗ.

[7] Согласно современной терминологии, сегодня называются – донорно-акцепторными комплексами или молекулярными комплексами.

Природу таких комплексов объяснил Р.С. Маликен (1896 - 1986). Именно он ввёл термин «молекулярная орбиталь», разработал теорию молекулярных орбиталей. Получил за это Нобелевскую премию в 1966г.

Рассмотрим комплекс мезитилен-тринитробензол:

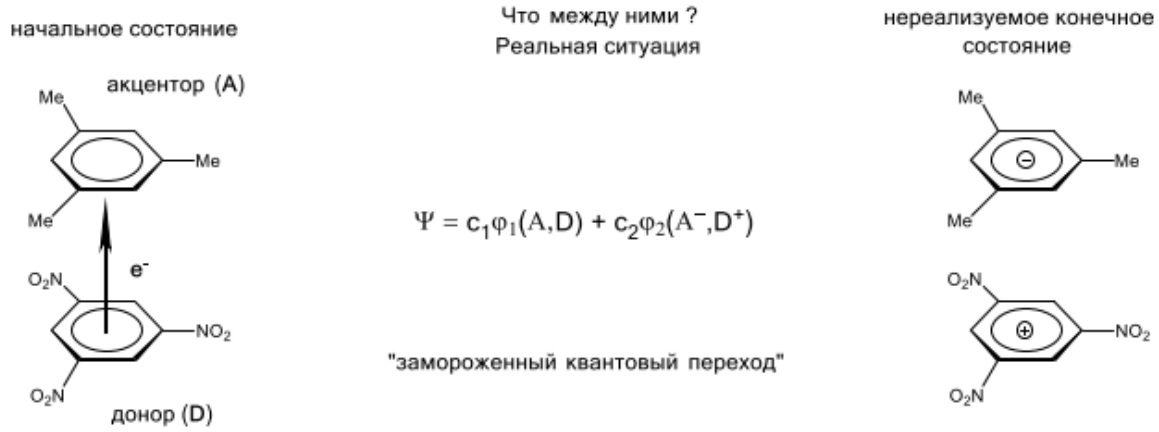


Рисунок 12.17. Мезитилен-тринитробензол.

Образно КПЗ можно назвать — «замороженным квантовым переходом», который не может дойти до конца. То есть c1 не может стать нулём, в то время как c2 не может стать 1. Но так как процесс начался и сблизившиеся молекулы нельзя рассматривать по отдельности, то система — общая — не может разойтись. По Маликену это и есть природа КПЗ.

12.4. Построение циклических структур.

Циклизация может быть либо внутримолекулярной, либо межмолекулярной. Второй вариант чаще всего реализуется какими-либо реакциями циклоприсоединения. Например:

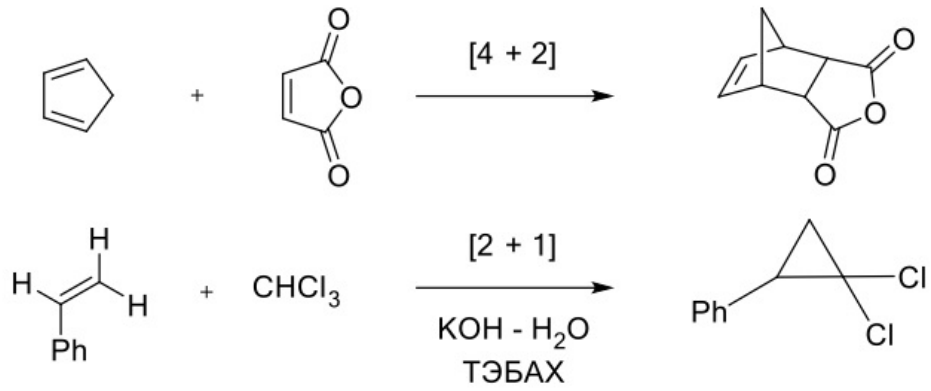


Рисунок 12.18. Циклизация.

Внутримолекулярной циклизации благоприятствуют:

1. Термодинамический фактор (энтропийный).

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

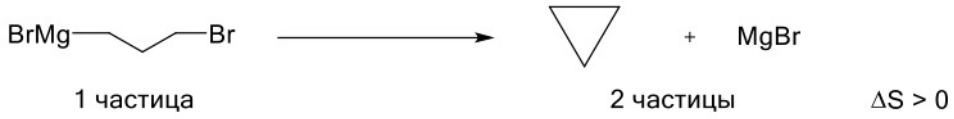


Рисунок 12.19. Термодинамический фактор (энтропийный).

2. Кинетический – изначальная сближенность взаимодействующих фрагментов.

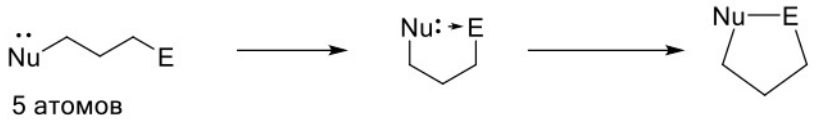


Рисунок 12.20. Кинетический фактор.

Пятичленные циклы замыкаются очень легко. Трёхчленные циклы замыкаются ещё легче, но и распадаются, тоже, намного легче. Шестичленные — замыкаются несколько труднее пятичленных из-за некоторого стерического напряжения, обусловленного сложным изгибом:

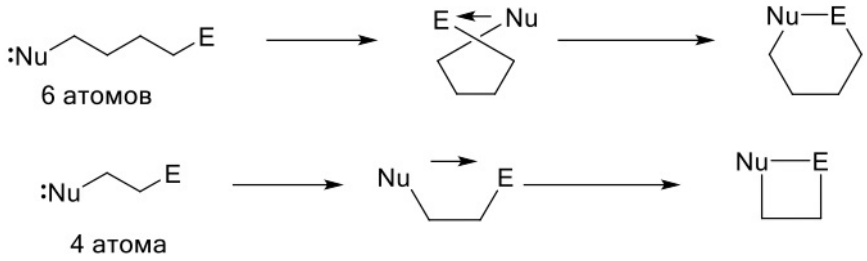


Рисунок 12.21. Замыкание циклов.

В виду указанной сложности, четырёхчленные циклы — замыкаются плохо.

Вывод: за счёт внутримолекулярной циклизации легко замыкаются пяти-, шести- и семичленные циклы.

Именно поэтому в реакции циклообразования в начале главы (страница 113) быстро образуется пятичленный цикл, а не альтернативный ему — шестичленный (из-за некоторого напряжения в переходном состоянии).

Внутримолекулярное образование циклов регламентируют, так называемые, правила Болдуина.

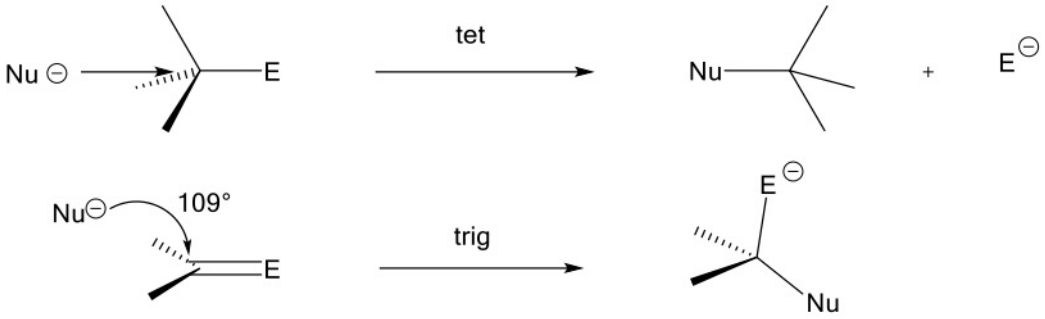


Рисунок 12.22. Правила Болдуина.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Третий вариант (dig) — атака на sp-углерод — сегодня подвергается критике в научном сообществе, поэтому он не приведён.

Правила Болдуина регламентируют ход циклизации в зависимости от конформационных возможностей всей системы.

Рассмотрим два примера внутримолекулярной циклизации.

Пример 2. (**ТМ 2**) — производное азотистого иприта, рассматривался как одно из перспективных лекарств от рака.

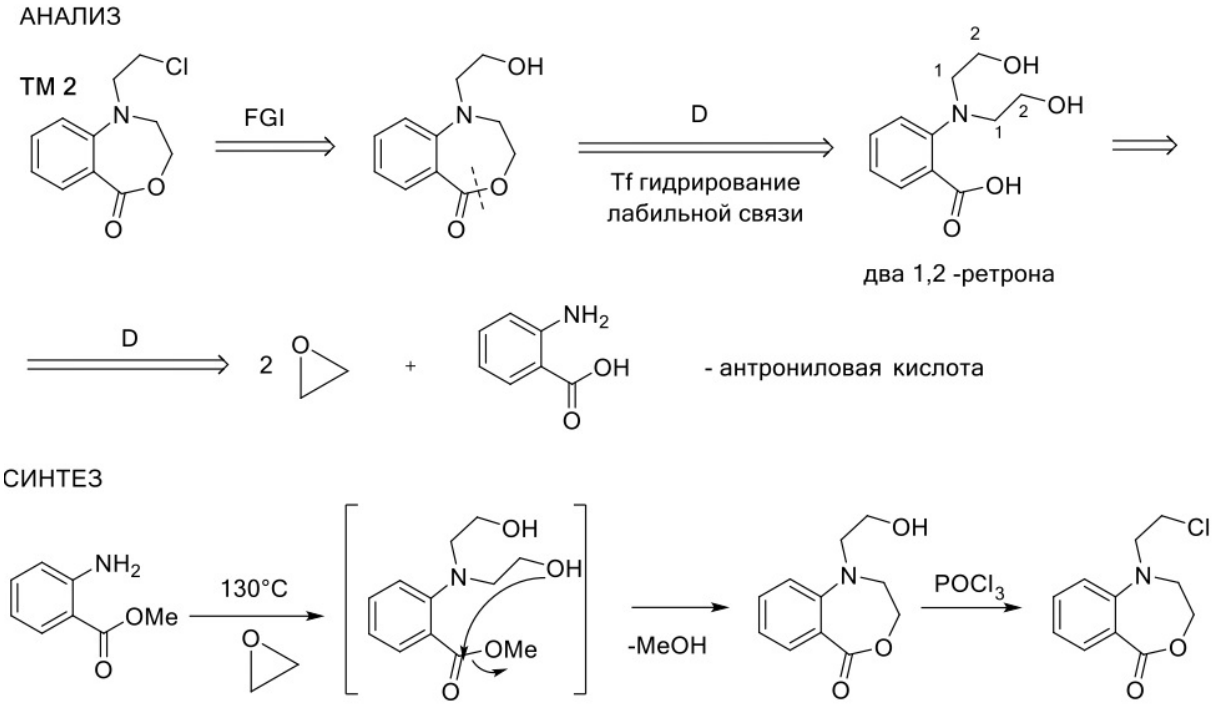


Рисунок 12.23. Синтез ТМ 2.

Пример 3. (**ТМ 3**) — Томбидон.

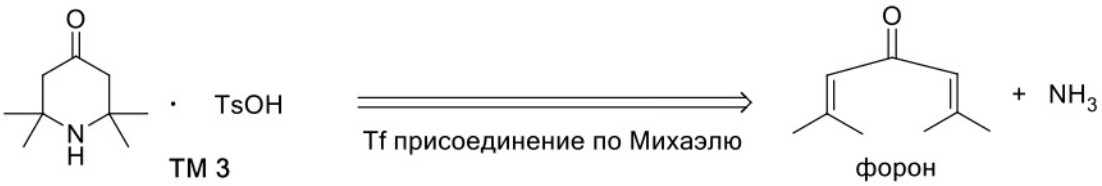


Рисунок 12.24. Синтез ТМ 3.

Разумно было бы предложить синтез форона двойной конденсацией ацетона. Ниже приведены различные варианты конденсации ацетона:

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

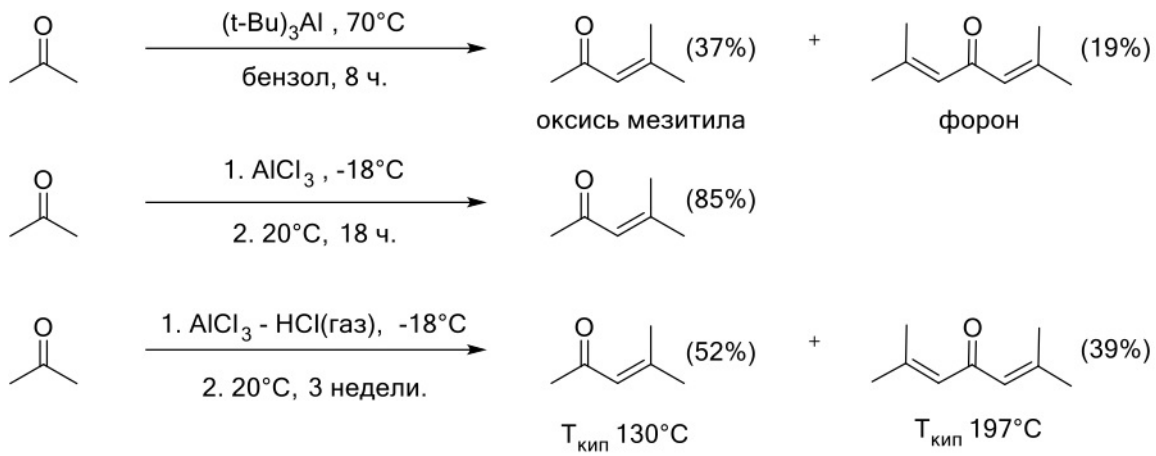


Рисунок 12.25. Варианты конденсации ацетона.

Учитывая, что NH_3 сам способен вызывать конденсацию ацетона и вступать с ним в реакцию Михаэля, то нет необходимости отдельно получать форон.

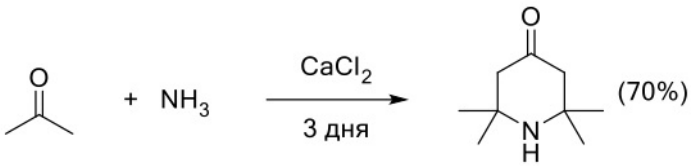


Рисунок 12.26. NH_3.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Лекция 13. Общий метод создания 4-,5-,6- и 7- членных циклов. Дополнение к теме “Ароматичность”.

Продолжим обсуждение реакций циклизации. Рассмотрим синтез производных циклопропана и циклобутана. В этом отношении очень полезным реагентом является ДМСО. Из-за наличия неподелённой пары электронов на атоме серы диметилсульфоксид может выступать в качестве нуклеофила.

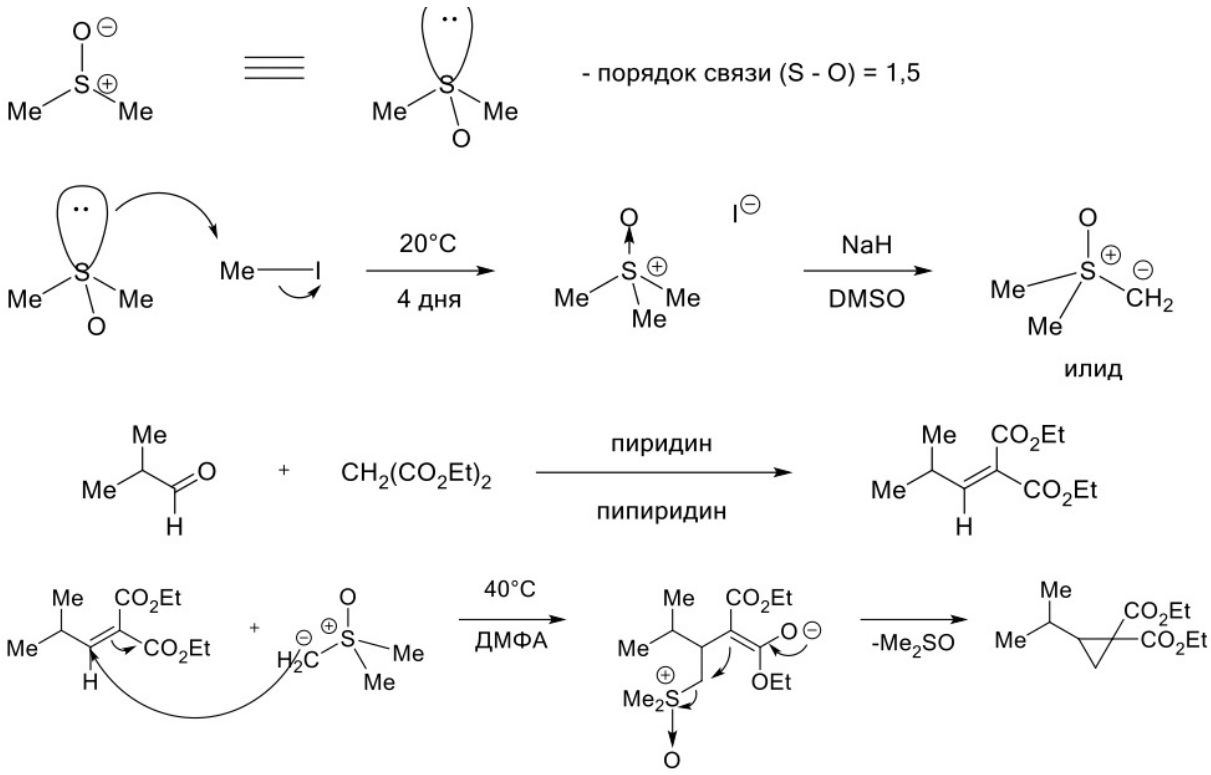


Рисунок 13.1. Синтез производных циклопропана и циклобутана.

Подход Троста к созданию четырёхчленных циклов.

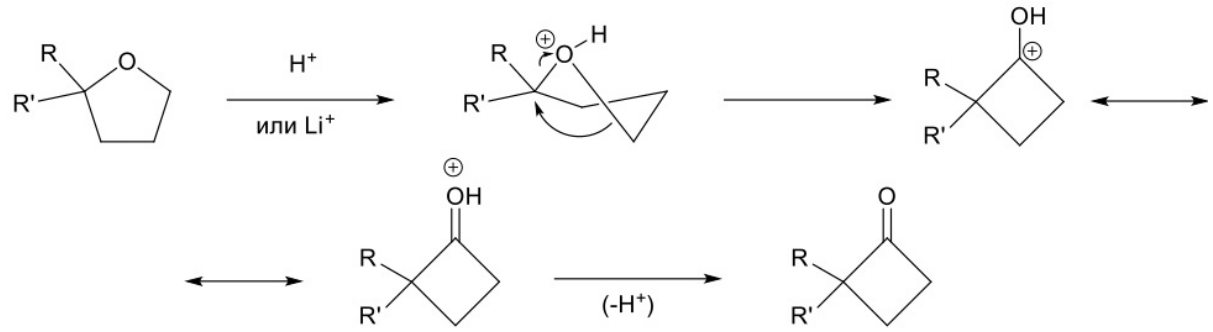


Рисунок 13.2. Подход Троста к созданию четырёхчленных циклов.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Пример 1.

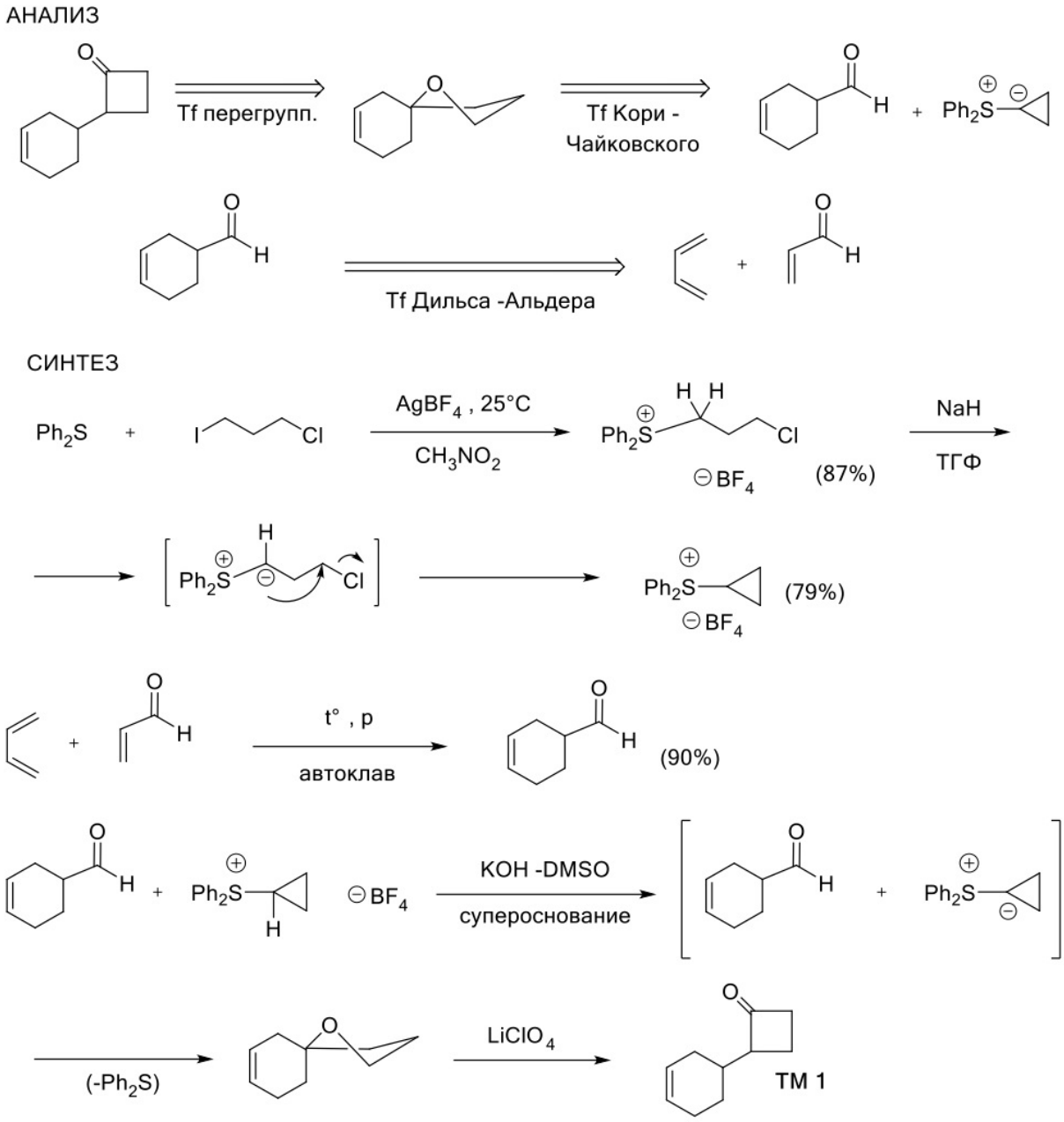


Рисунок 13.3.Пример синтеза ТМ 1.

Малоновый синтез для создания четырёхчленных циклов.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

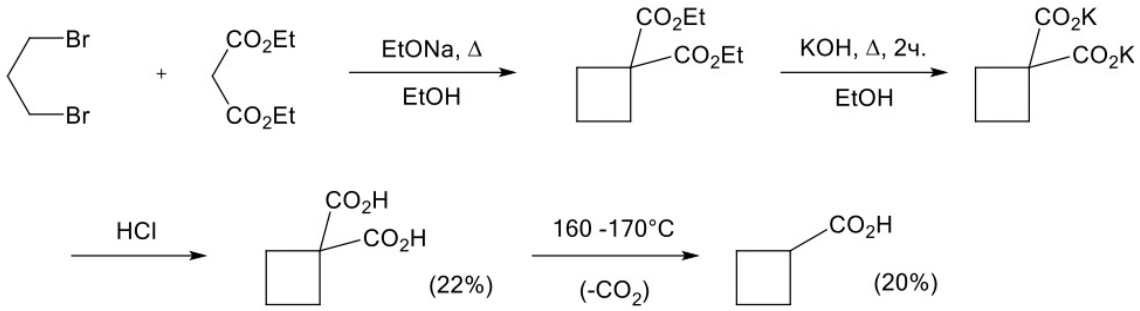


Рисунок 13.4. Малоновый синтез для создания четырёхчленных циклов.

Из-за низких выходов на последних стадиях, суммарный выход составляет около 5% — низкий.

Создание четырёхчленных циклов ацилоиновой конденсацией.

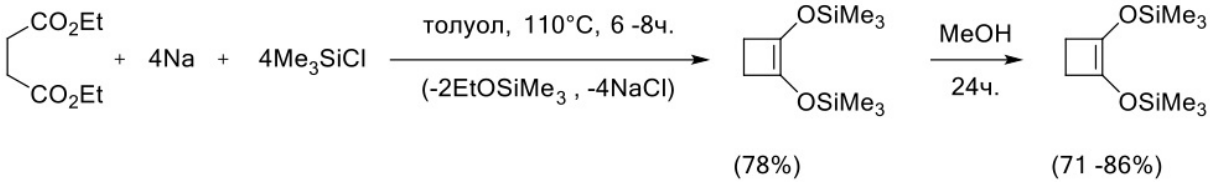


Рисунок 13.5. Создание четырёхчленных циклов ацилоиновой конденсацией.

Избыток TMS-Cl, в данном случае, является ловушкой для этаксид иона, поэтому сложноэфирная конденсация не идёт.

Общий метод для создания четырёх-, пяти-, шести- и семичленных циклов:

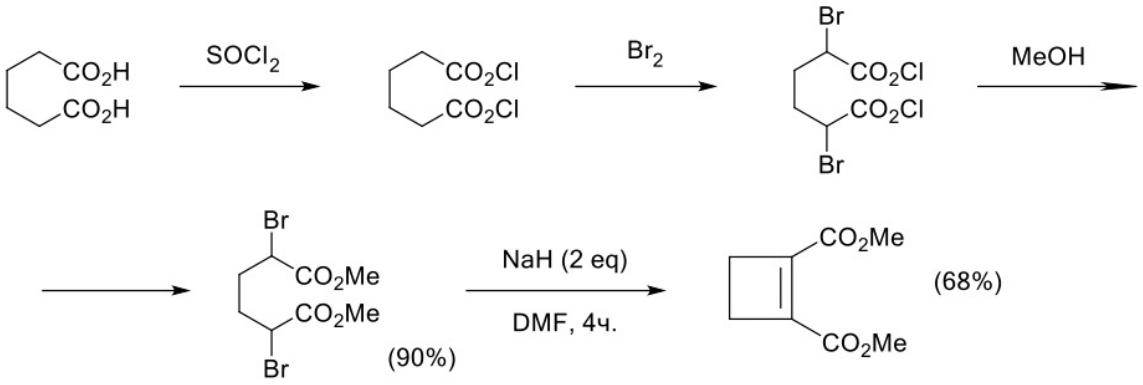


Рисунок 13.6. Общий метод для создания четырёх-, пяти-, шести- и семичленных циклов.

Несмотря на разнообразие приведённых выше подходов, основные методы создания трёх- и четырёхчленных циклов, это методы, основанные на перициклических реакциях.

Выделяют три типа перициклических реакций в зависимости от участвующих частиц:

1. Реакции циклоприсоединения.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

2. Сигматропные перегруппировки.

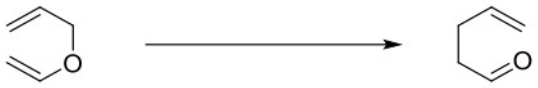


Рисунок 13.7. Сигматропные перегруппировки.

3. Электроциклические реакции.

Рисунок 13.8. Электроциклические реакции.

Обычно, все эти реакции идут с высокой стереоселективностью. При этом, все перциклические реакции обратимы! Начнём с реакций циклоприсоединения.

13.1. Реакции циклоприсоединения.

Реакции обозначаются как [m+k], где m>k и:

1. m и k — число π-электронов каждого из реагентов, участвующих в процессе, ЛИБО
2. m и k — число атомов каждого из реагентов, участвующих в процессе.

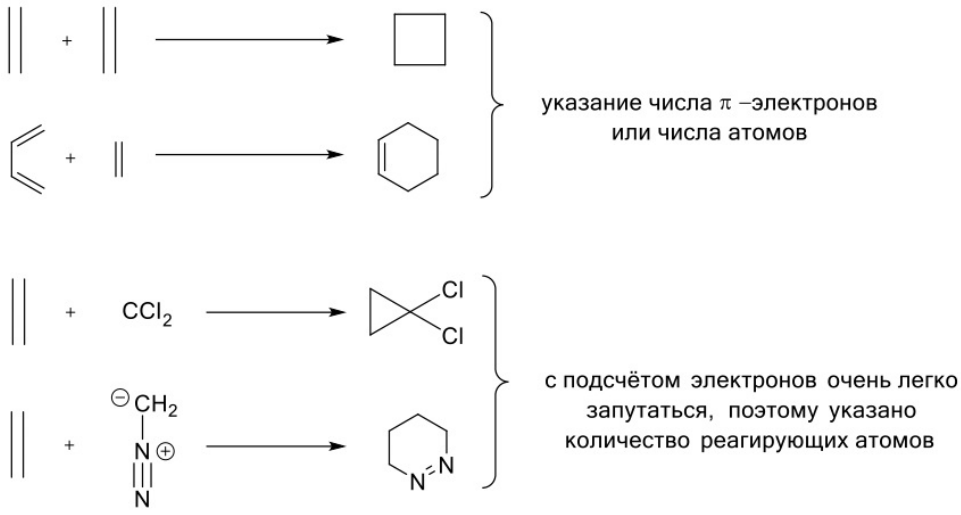


Рисунок 13.9. Реакции циклоприсоединения.

Фторбезол в промышленности получают двумя способами:

Первый способ:

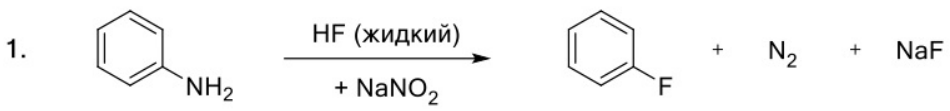


Рисунок 13.10. Получение фторбезола.

Второй способ:

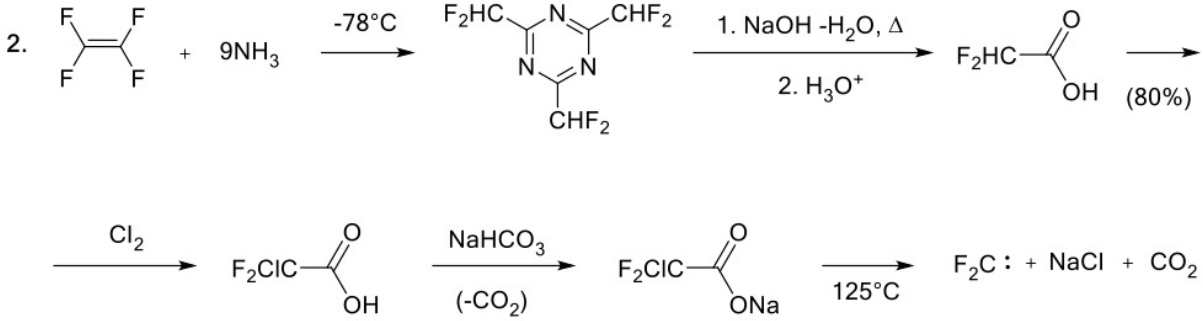


Рисунок 13.11. Получение фторбезола.

Если проводить это нагревание в присутствие циклопентадиена, то карбен присоединится по двойной связи. Селективное присоединение только одного эквивалента карбена достигается за счёт избытка циклопентадиена в реакционной смеси.

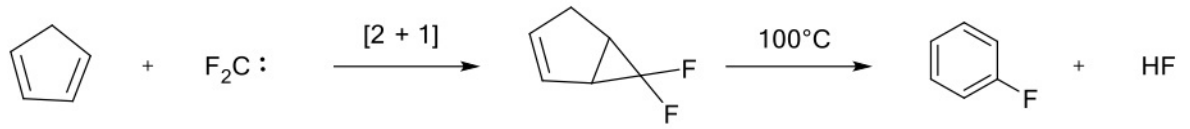


Рисунок 13.12. Присоединение карбена.

Установлено, что механизм реакции проходит через стадию бирадикала.

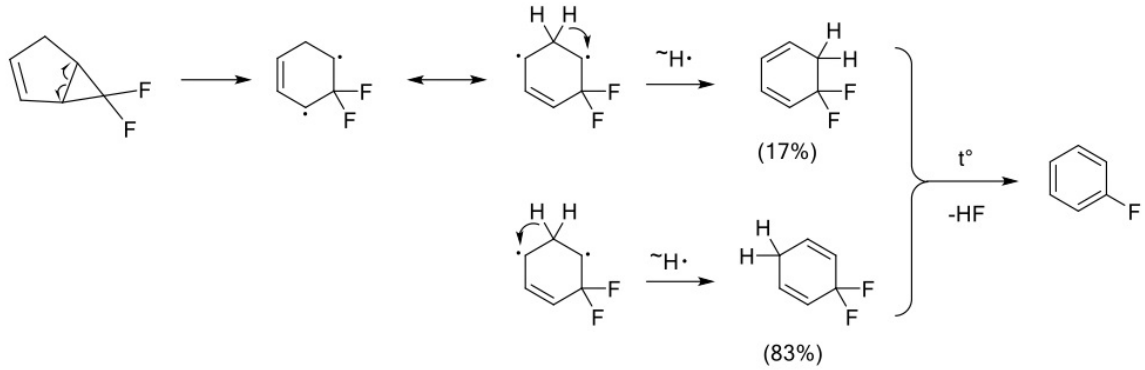


Рисунок 13.13. Стадия барадикала.

Вернёмся к обсуждению стратегий синтеза малых циклов. Трёхчленный цикл может так же образоваться и за счёт использования диазосоединений.

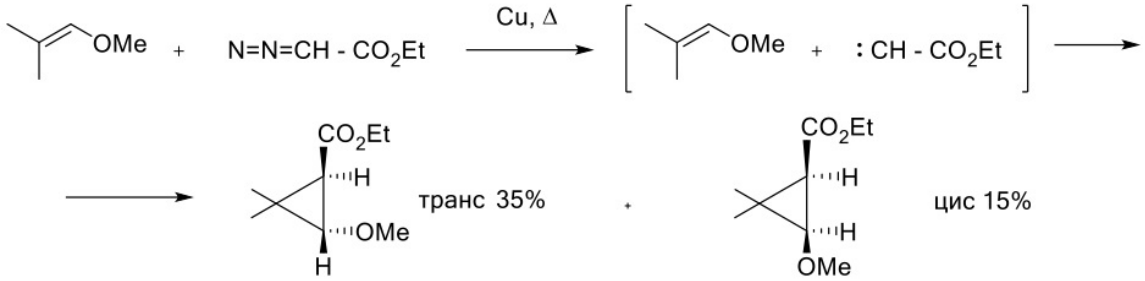


Рисунок 13.14. Синтез малых циклов.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Судя по тому, что образуется смесь реагентов, можно предположить, что скорее всего последняя реакция не идёт как синхронный процесс. Её механизм скорее всего ступенчатый. Из-за этого её сложно классифицировать, как перициклическую.

Синтез трёхчленных циклов с помощью карбеноидов.

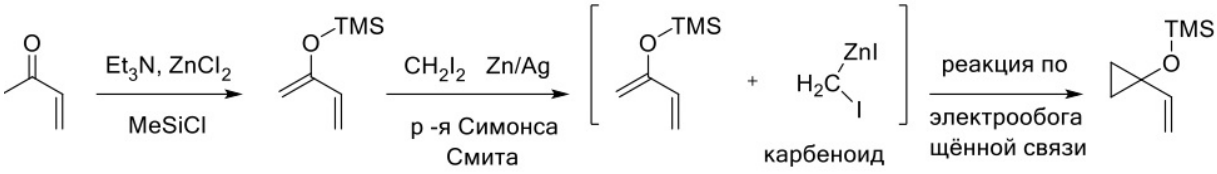


Рисунок 13.15. Синтез трёхчленных циклов с помощью карбеноидов.

Теперь рассмотрим создание четырёхчленных циклов с помощью реакций циклообразования.

Рисунок 13.16. создание четырёхчленных циклов с помощью реакций циклообразования.

Для объяснения процессов, будем использовать метод возмущения граничных орбиталей (Кэнъити Фукуи). Напомним, что именно взаимодействие между граничными орбиталями вносит основной вклад в стабилизацию переходного состояния. (Речь идет только об орбиталях, подходящих друг другу по симметрии). Введём новые термины.

Супраповерхностный процесс (**S**) — происходит с одной стороны поверхности.

Антараповерхностный процесс (**A**) — происходит с противоположных сторон некоторой поверхности.

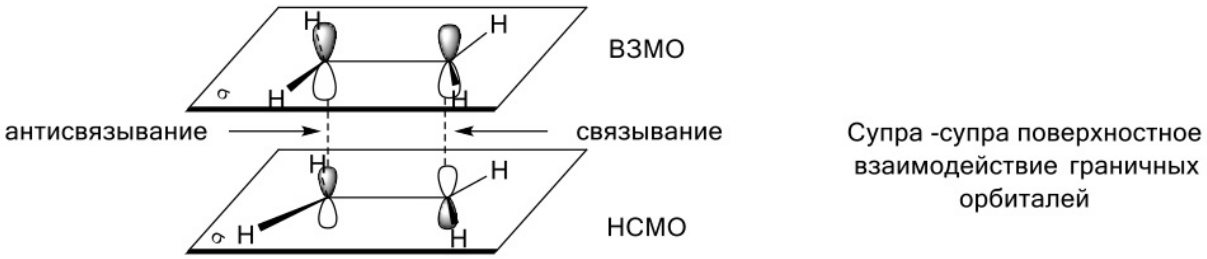


Рисунок 13.17. Взаимодействие между граничными орбиталями.

Вывод: Супра-супраповерхностные реакции циклоприсоединения [2s+2s] — не могут проходить, как термически индуцированные процессы. Выберем другое расположение реагирующих молекул:

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

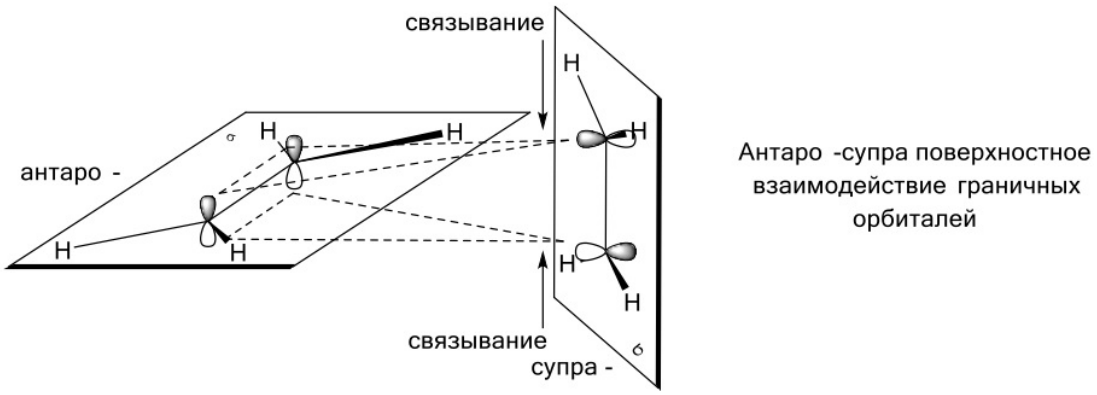


Рисунок 13.18. Расположение молекул.

Вывод: Супра-антароповерхностные реакции циклоприсоединения [2s+2a] — могут проходить, как термически индуцированные процессы.

13.2. Топологический подход к описанию реакций циклоприсоединения.

Рассмотрим [2+2] циклоприсоединение с точки зрения топологического подхода. В этом подходе, ключевым моментом является оценка арматичности переходного состояния.

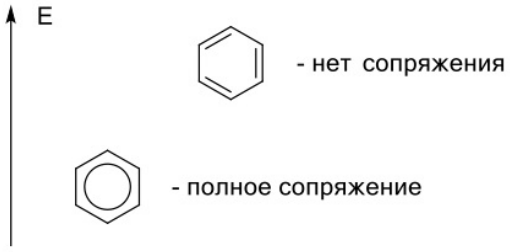


Рисунок 13.19. [2+2] циклоприсоединение с точки зрения топологического подхода.

Топология — это раздел математики, изучающий в самом общем виде явление непрерывности, (в частности, свойства пространств, которые остаются неизменными при непрерывных деформациях). В топологии изучаются непрерывные преобразования, то есть те, которые происходят без разрывов или склеиваний.

В отличии от геометрии, в топологии не рассматриваются метрические свойства объектов. Например, расстояние между двумя точками.

Рассмотрим следующие орбитальные сочетания:

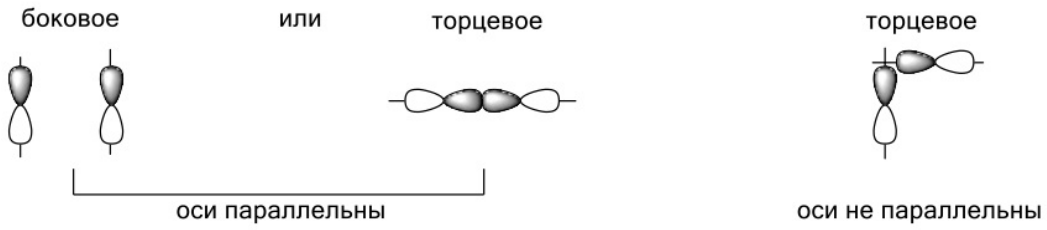


Рисунок 13.20. Орбитальные сочетания.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Топологически, это одинаковые системы.

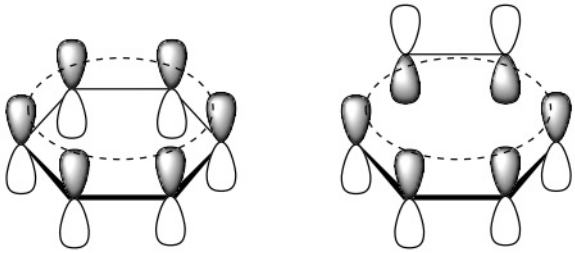


Рисунок 13.21. Системы.

Таким образом, как бензол возможно рассматривать, как ароматическую систему, так и переходное состояние возможно рассматривать с точки зрения ароматичности/антиароматичности. Важно отметить, что в топологическом подходе рассматривается базисный набор p-орбиталей, а не молекулярные орбитали. Топология орбитальной системы бывает двух видов:

1. Топология Хюккеля.
2. Топология Мёбиуса.

Число узлов в системе постоянно и не зависит от поворотов орбиталей.

Если орбитальная система имеет чётное число узлов (нуль – чётное число), то говорят, что она имеет **топологию Хюккеля**.

Рассмотрим молекулярные орбитали бензола. При топологии Хюккеля система является ароматической, если число электронов в ней равно 4n+2.

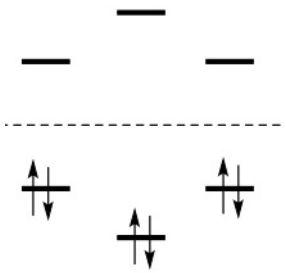


Рисунок 13.22. Молекулярные орбитали бензола.

13.3. Гомоароматичность.

Топологически, требования к ароматической системе по Хюккелю выполняются, даже если орбитали не параллельны друг другу. Ниже приведён ряд гомоароматичных молекул. Во всех случаях число электронов равно 4n+2.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

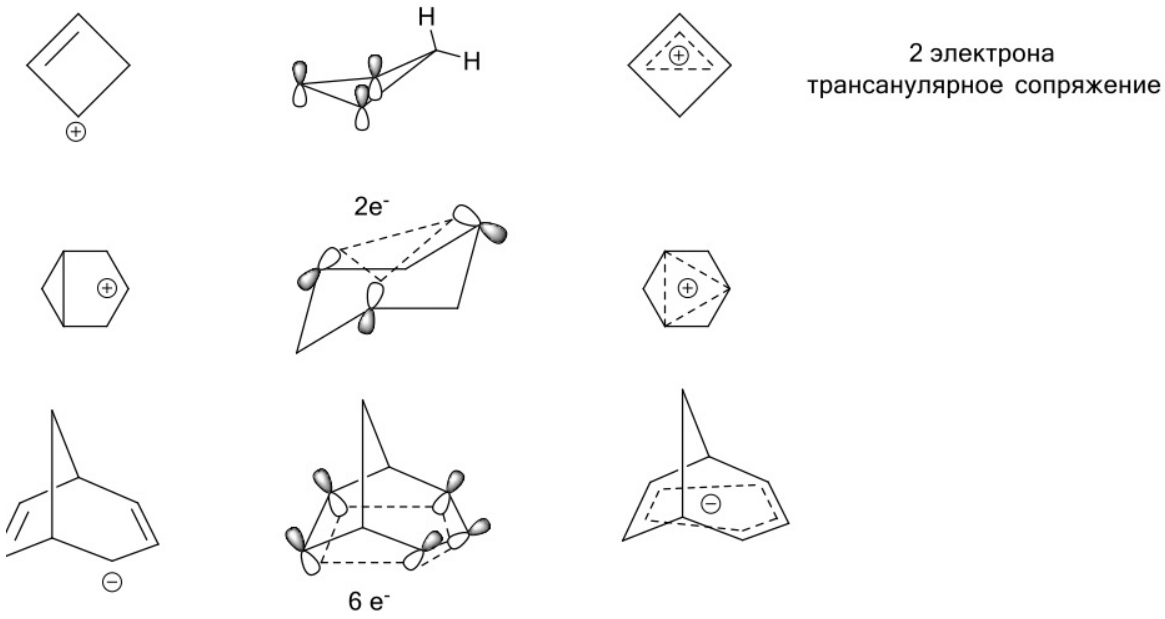


Рисунок 13.23. Ряд гомоароматичных молекул.

Аннулены — полностью сопряжённые моноциклические углеводороды, постороенные из фрагментов (–CH=CH–), например:

Рисунок 13.24. Аннулены.

Рассмотрим базисный набор гипотетической молекулы «скрученного» аннулена $(CH)_{2к}$. Под скрученность понимается, что каждый следующий атом в углеродном кольце, повёрнут относительного другого на небольшой угол ω. На этот же угол будут поворачиваться оси p-орбиталей.

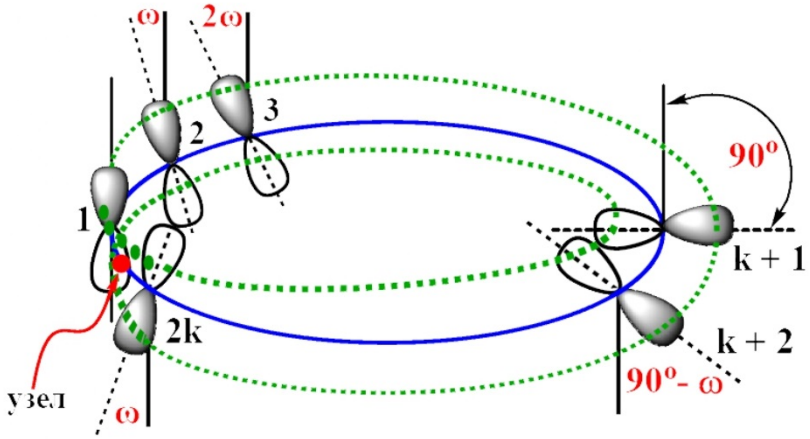


Рисунок 13.25. Базисный набор гипотетической молекулы «скрученного» аннулена $(CH)_{2к}$.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Угол между осями двух соседних p-орбиталей ω = 90°/k. Относительно первой орбитали, противоположная ей (k +1) повёрнута на 90 градусов, а последней (2k) не хватает одного поворота на ω° для того, что быть перевёрнутой на 180. Таким образом, первая орбиталь и последняя находятся в противофазе, между ними образуется угол. Из рисунка видно, что перекрывание есть везде, кроме одной узловой точки. Таким образом, в анализируемой системе нечетное количество (один) узлов.

Орбитальная система с нечётным количеством узлов имеет **топологию Мёбиуса**.

Рассмотрим диаграммы молекулярных орбиталей для циклооктатетраена и плоского [8] аннулена. От последнего ожидается, что он будет антиароматичен по Хюккелю (8 электронов).

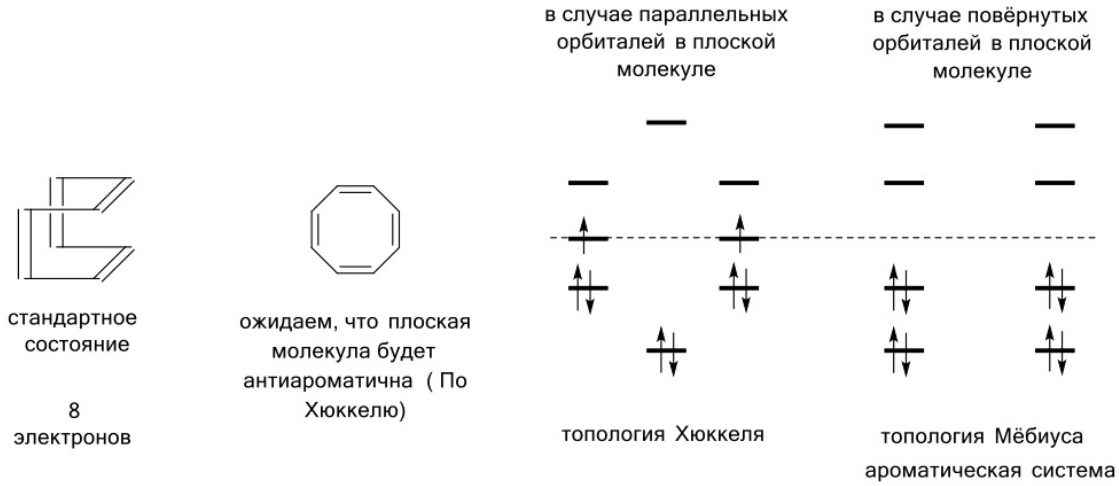


Рисунок 13.26. Рассмотрим диаграммы молекулярных орбиталей для циклооктатетраена и плоского аннулена.

Вывод: при топологии Мёбиуса ароматичность характеризуется 4n π-электронами.

Резюмируем наш анализ базисных орбиталей. Ароматичность циклических систем с сопряжёнными двойными связями определяется:

Число узлов — определяет выбор топологии	Топология системы p-орбиталей	Ароматичность	Антиароматичность
Четное	Хюккеля	4n+2	4n
Нечетное	Мёбиуса	4n	4n+2

Рисунок 13.27. Анализ базисных орбиталей.

Проиллюстрируем это на примере [2s+2s] циклоприсоединения. Будем рассматривать базисный набор p-орбиталей.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

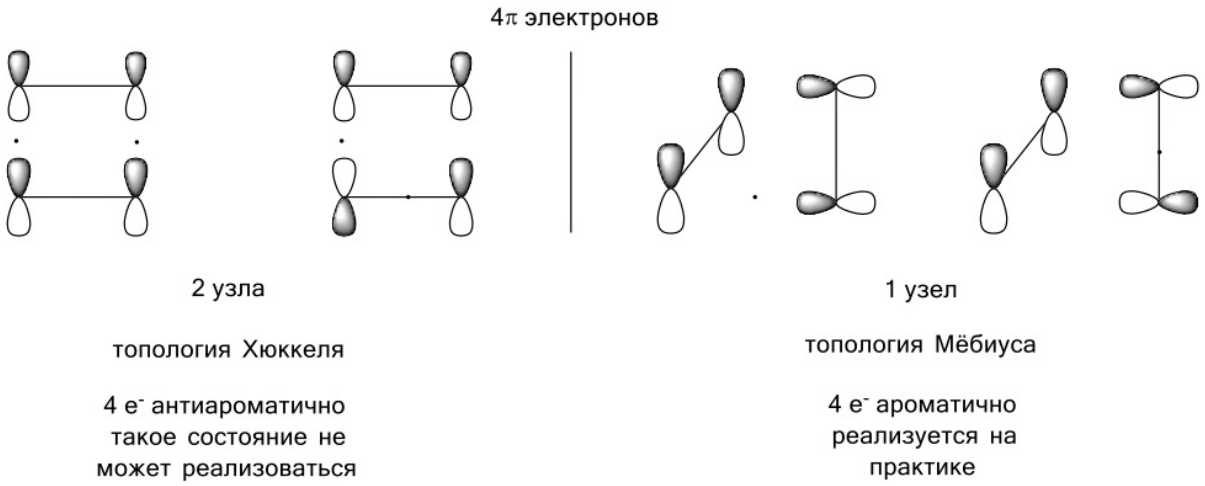


Рисунок 13.28. [2s+2s] циклоприсоединение.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Лекция 14. Фотохимическоее циклоприсоединение.

14.1. Использование кетенов в реакциях циклоприсоединения.

В предыдущей лекции были представлены два подхода для анализа переходного состояния: анализ граничных орбиталей (оценивает перекрывание орбиталей в фазе) и анализ базисного набора р-орбиталей (оценивает число узлов и π-электронов).

Перициклические реакции делят на два типа в зависимости от условий проведения:

1. Термически индуцированные.
2. Фотохомически индуцированные.

Подход (Фукуи) анализа граничных орбиталей можно использовать для описания как термически, так и фотохимически индуцированных реакций.

Подход (Дьюара) анализа топологии базисного набора р-орбиталей нельзя использовать для описания фотохимических процессов.

Кетены наиболее к термическим реакциям [2+2] циклоприсоединения.

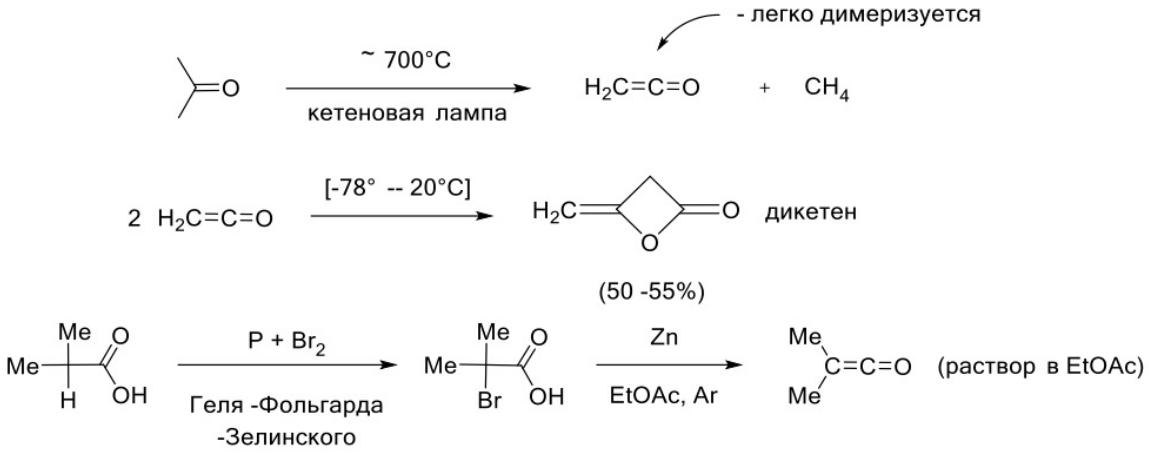


Рисунок 14.1. Циклоприсоединение.

*диметилкетен образует при взаимодействии с кислородом перекись. Поэтому капли такого раствора дикетена в этилацетате могут взрываться при высыхании, работать с ним необходимо очень аккуратно.

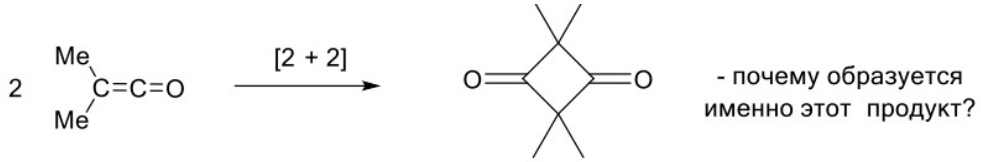


Рисунок 14.2. Образование продукта.

Определим нуклеофильный и электрофильный конец двойной связи C=C в молекуле кетена.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

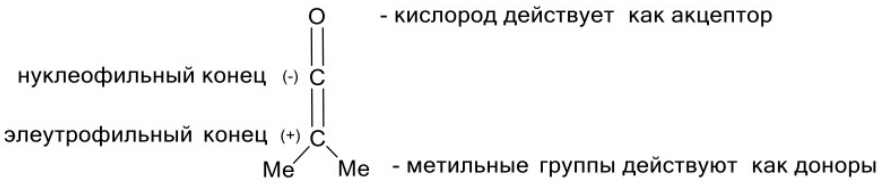


Рисунок 14.3. Определение конца в молекуле кетена.

Димеризация проходит в соответствии с правилом «минус идёт к плюсу, а плюс к минусу».

Рисунок 14.4. Димеризация.

Региоселективность термического [2s+2a] циклоприсоединения регулируется следующим мнемоническим **правилом**: при термическом [2+2] циклоприсоединении продут образуется в результате состыкования электрофильного и нуклеофильного концов C=C связей.

Рассмотрим другой пример:

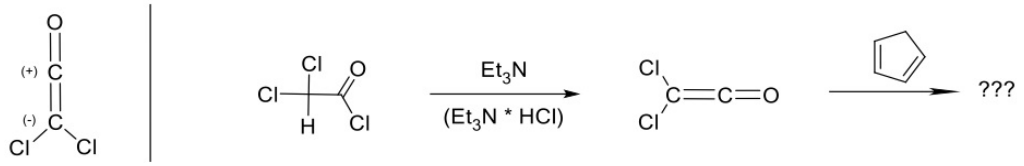


Рисунок 14.5. Пример реакции.

Каким образом можно определить какой из концов C=C связи является нуклеофильным, а какой электрофилом? Рассмотрим продукты протонирования в обоих случаях:

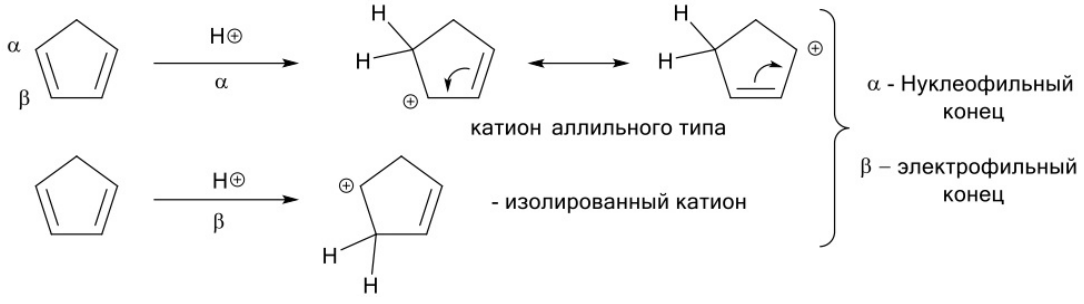


Рисунок 14.6. Продукты протонирования.

Таким образом мы можем предсказать региоселективность реакции с дихлоркетеном.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

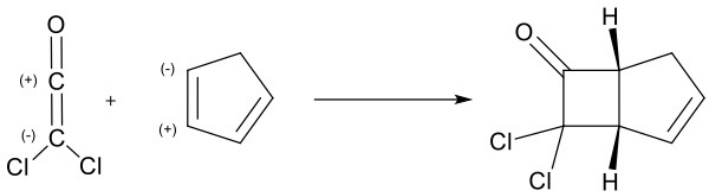


Рисунок 14.7. Реакция с дихлоркетеном.

1. Стереохимические особенности реагентов в ходе [2+2] циклоприсоединения остаются неизменными.
2. В отличии от реакции Дильса-Альдера — отсутствует эндо-правило Альдера.

Пример 1.

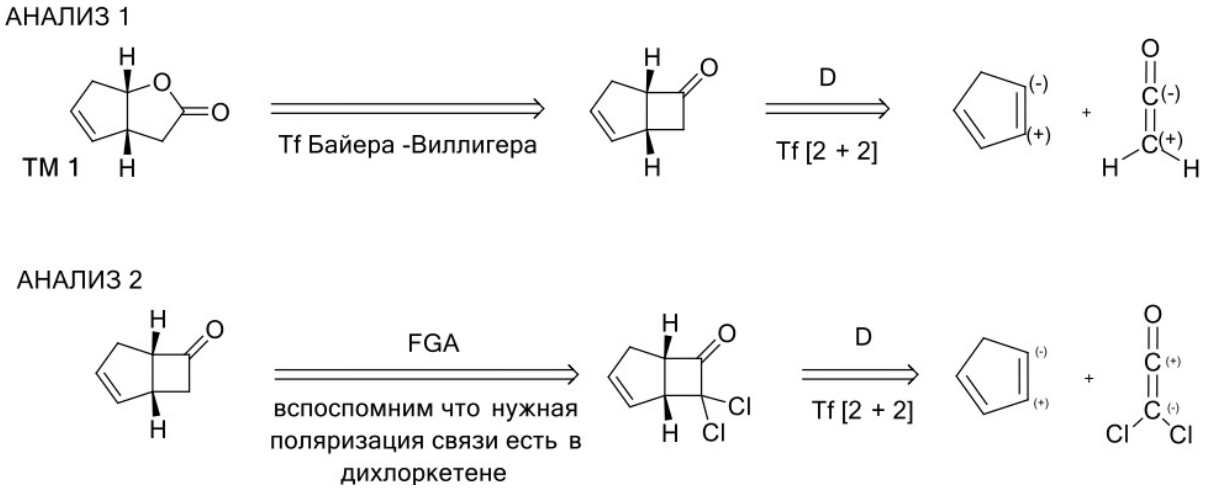


Рисунок 14.8. Анализ ТМ 1.

Такой вариант анализа —неудачный, так как региоселективность предложенной реакции будет обратной к ожидаемой.

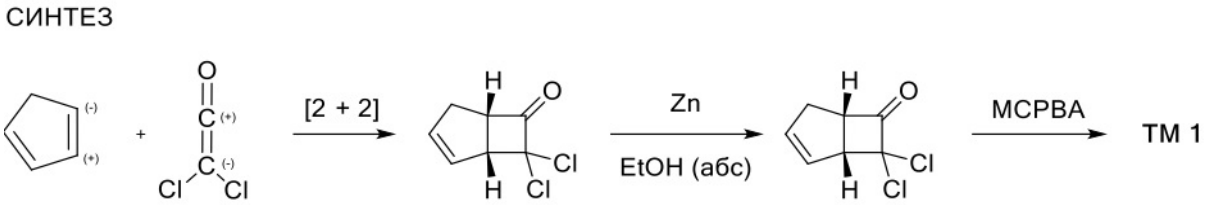


Рисунок 14.9. Синтез.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Пример 2.

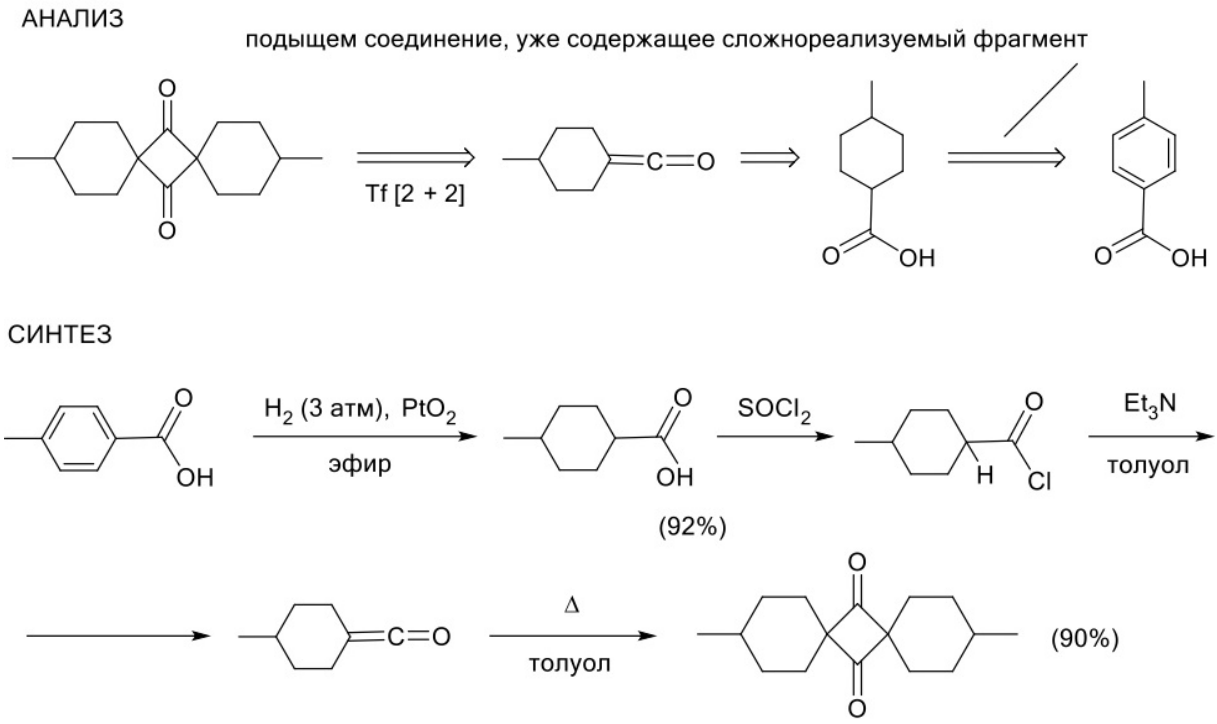


Рисунок 14.10. Термические реакции [2s+2a] циклоприсоединения.

Рассмотренные термические реакции [2s+2a] циклоприсоединения встречаются редко. К ним склонны только кетены и аллены.

Термическое [2+2] циклоприсоединение к аллену.

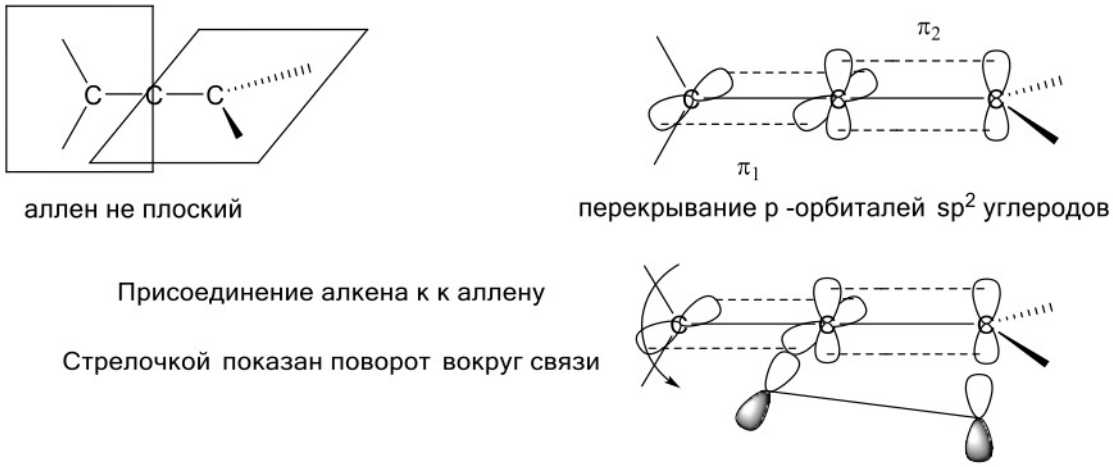


Рисунок 14.11. Термическое [2+2] циклоприсоединение к аллену.

Термические реакции [2+2] циклоприсоединения не всегда идут как согласованные процессы, наоборот, зачастую они проходят ступенчато.

14.2. Фотохимически индуцированные реакции циклоприсоединения.

В большинстве случает на практике реализуется фотохимическое [2s+2s]

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

циклоприсоединение под действием УФ-облучения. Как говорилось выше, для описания фотохимических процессов нельзя использовать подход Дьюара. В этом случае следует анализировать взаимодействие граничных орбиталей (подход Фукуи). Рассмотрим диаграмму граничных молекулярных орбиталей этилена при возбуждении молекулы.

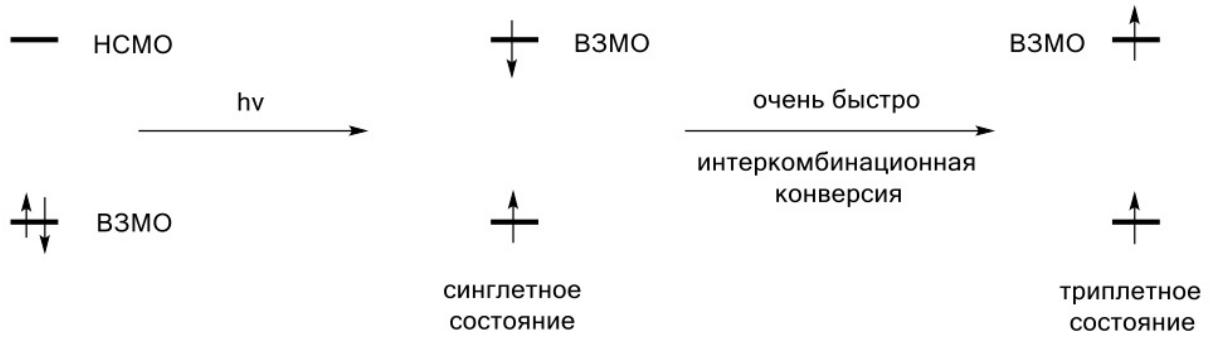


Рисунок 14.12. Диаграмма граничных молекулярных орбиталей этилена при возбуждении молекулы.

Так как возбуждённых молекул мало по сравнению с общим колличеством этилена, то происходит реакция «с самим собой». Орбитально этот процесс разрешён:

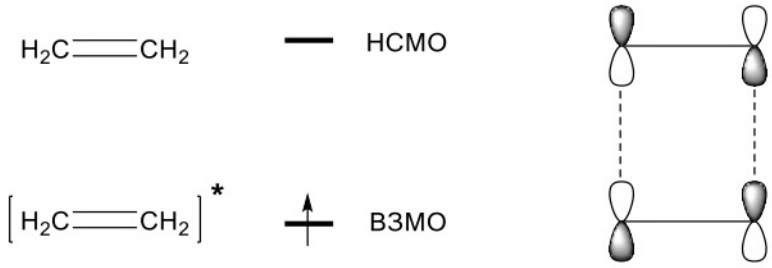


Рисунок 14.13. Орбитали.

Примеры:

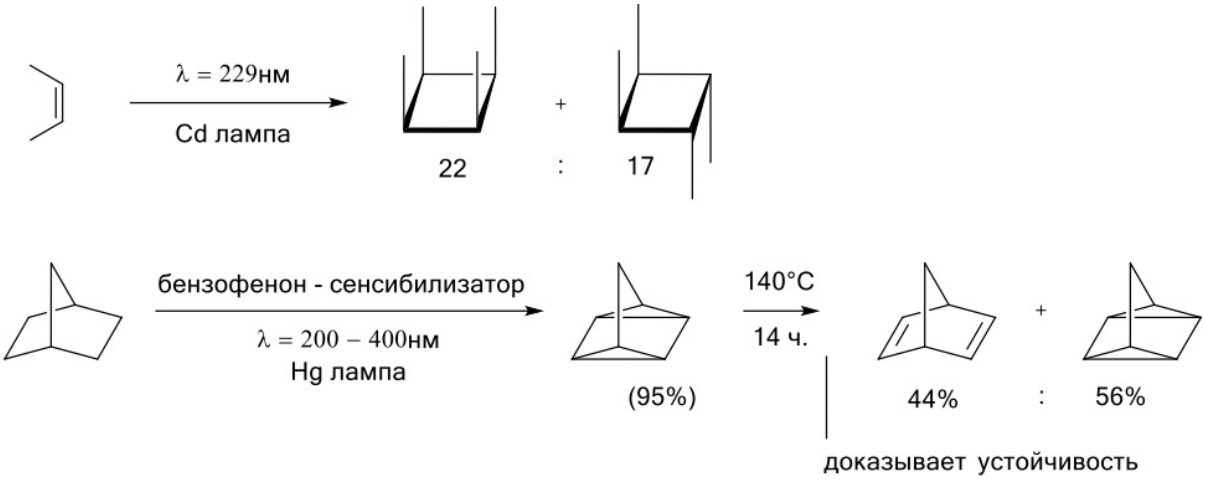


Рисунок 14.14.1. Синтез дикарбоновой кислоты.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

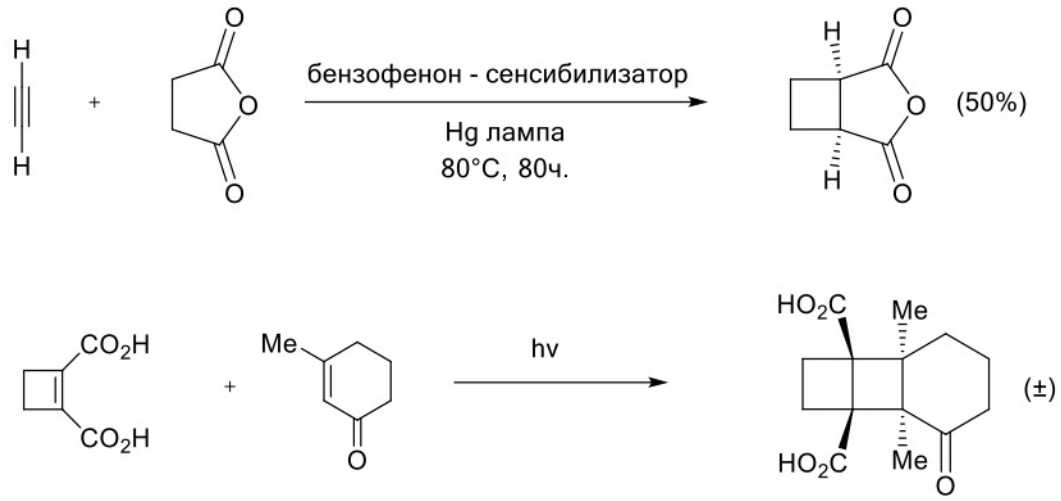


Рисунок 14.14.2. Синтез дикарбоновой кислоты.

Синтез подобной дикарбоновой кислоты обсуждался в Лекции 13.

Циклобутановое кольцо не может быть приконденсировано по тран-типу к четырёх- или пятичленному циклу и, лишь с трудом — к шестичленному.

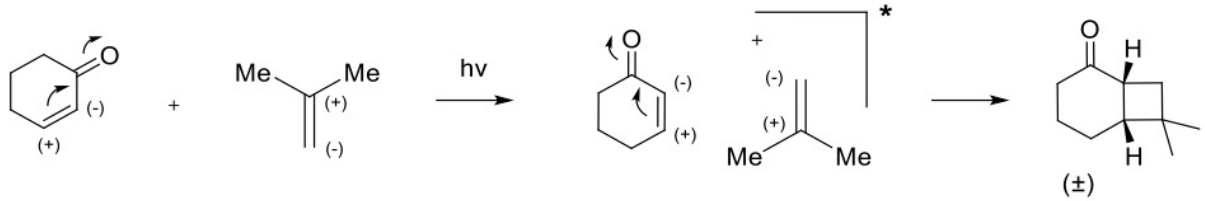


Рисунок 14.15. Конденсация.

Формально получается, что при фотохимических процессах «минус стыкуется с минусом, а плюс с плюсом».

Региоселективность фотохимического [2s+2s] циклоприсоединения.

При фотохимическом [2+2] циклоприсоединении продукт образуется в результате состыкования двух электрофильных (двух нуклеофильных) концов π-связей невозбуждённых молекул.

14.3. Синтезы на основе сигматропных перегруппировок.

1. Перемещение С–С связи. (Перегруппировка Коупа)

Рисунок 14.16. Перемещение С–С связи.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

2. Перемещение связи C–H.

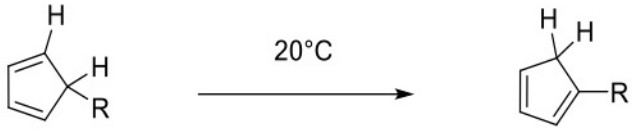


Рисунок 14.17. Перемещение связи C–H.

Название данного класса реакций — сигматропный— происходит от «сигма-связь» и «τροπος (место)». Эти реакции относятся к перициклическим, то есть это синхронные процессы.

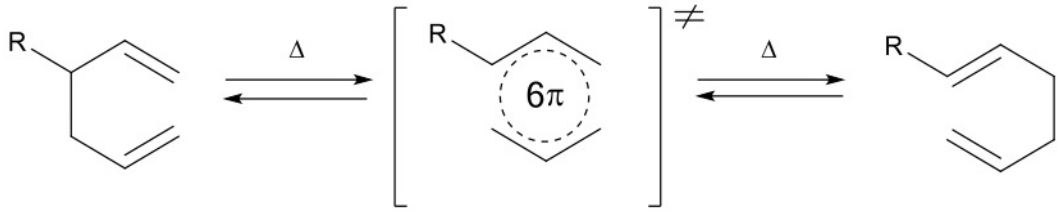


Рисунок 14.18. Сигматотропная перегруппировка.

Вудворд и Хофман дали чёткое, полноценное определение того, что такое сигматропная перегруппировка:

Определение: Сигматропная перегруппировка порядка [i +j] — это некатализируемое внутримолекулярное перемещение σ-связи, к которой присоединены одна или несколько π-электронных систем, в новое положение, где концевые атомы отделены от своего первоначального положения соответственно (i - 1) и (j - 1) атомами.

Более простое определение, подходящее для нашего курса: сигматропная перегруппировка — это некатализируемое внутримолекулярное перемещение σ-связи.

Сигматропным перегруппировкам, как и реакциям циклоприсоединения присваивают порядок. Для этого нумеруют атомы начиная от места расположения старой сигма-связи. Отдельную нумерацию проводят для обоих окончаний сигма-связи.

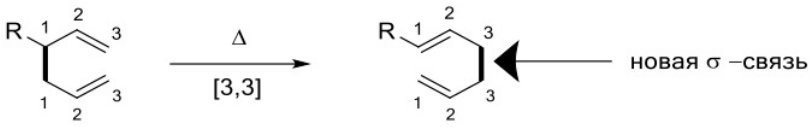


Рисунок 14.19. Нумерация атомов.

В квадратных скобках указываются номера тех атомов, между которыми образовалась новая сигма-связь. Наиболее распространены [3,3] сигматропные перегруппировки.

Примеры [3,3] сигматропной перегруппировки:

1) перегруппировка Кляйзена;

2) перегруппировка Коупа;

3) перегруппировка Кляйзена-Коупа;

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

4) окси-перегруппировка Коупа;

5) аза-перегруппировка Коупа;

6) перегруппировка Кэрролла;

7) перегруппировка Айреленда-Кляйзена

Плоское переходное состояние перегруппировки не реализуется. Переходное состояние имеет кресловидную форму.

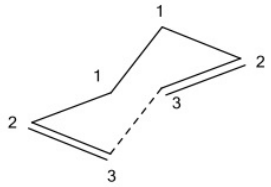


Рисунок 14.20. Переходное состояние.

Это явление объясняется σ-π сопряжением. Рассмотрим в качестве примера молекулу бутена-1.

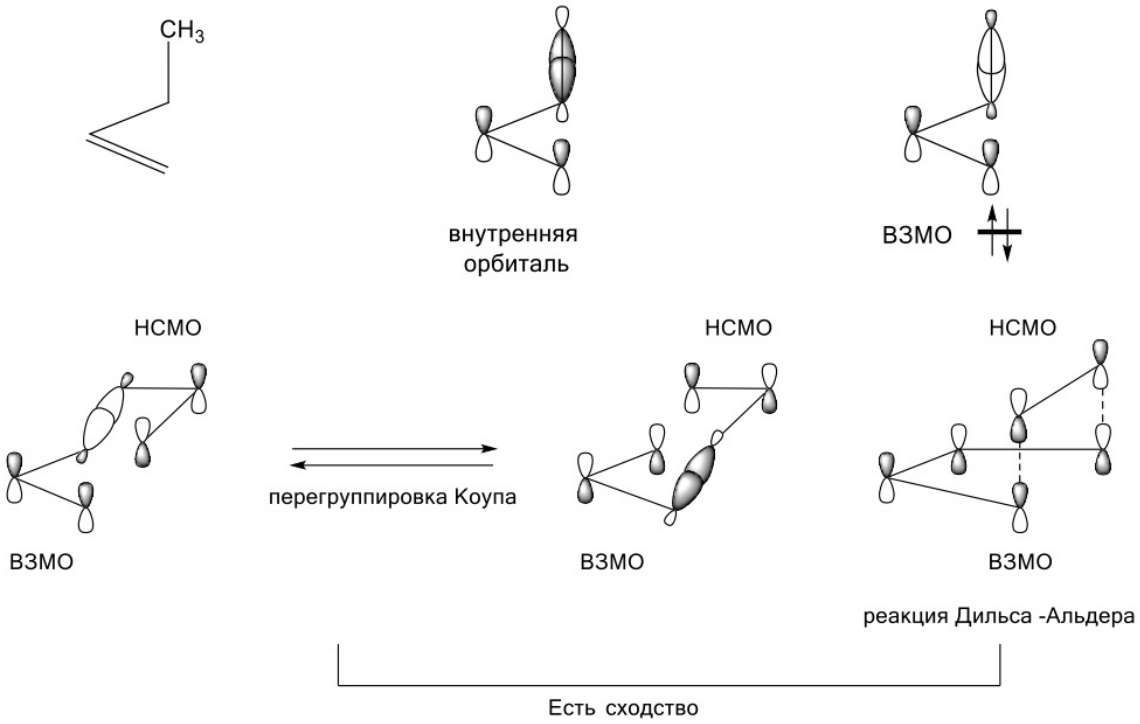


Рисунок 14.21. Молекула бутена-1.

Таким образом, новая σ-связь образуется в том месте, где ВЗМО и НСМО перекрываются в фазе. Рассмотрим следующую реакцию.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

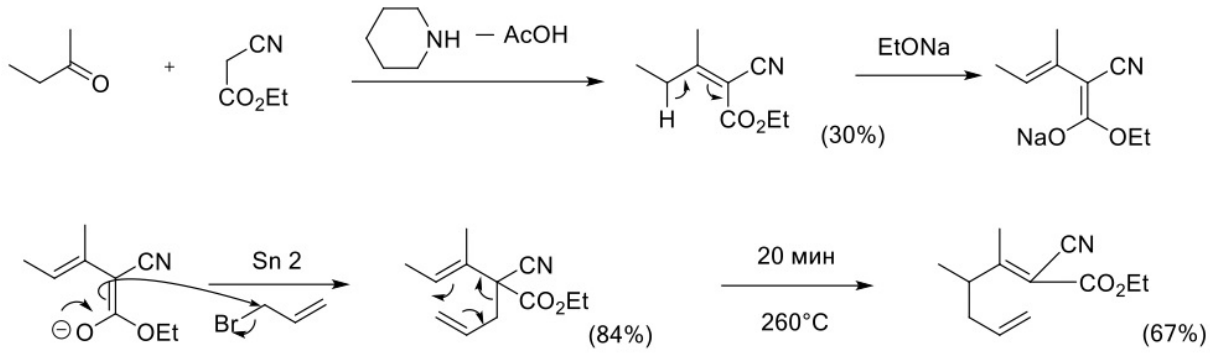


Рисунок 14.22. Реакция.

В данном случае сигматропная перегруппировка не обратима, так как в случае исходного соединения нет сопряжённой системы, а в случае продукта есть сопряжение между образовавшейся двойной связью и –COOEt группой.

Чем более напряжена диеновая система, тем легче происходит перегруппировка Коупа. Ниже приведены энергии (ккал/моль) активации перегруппировки Коупа для некоторых соединений. Так же продемонстрированы условия перегруппировок.

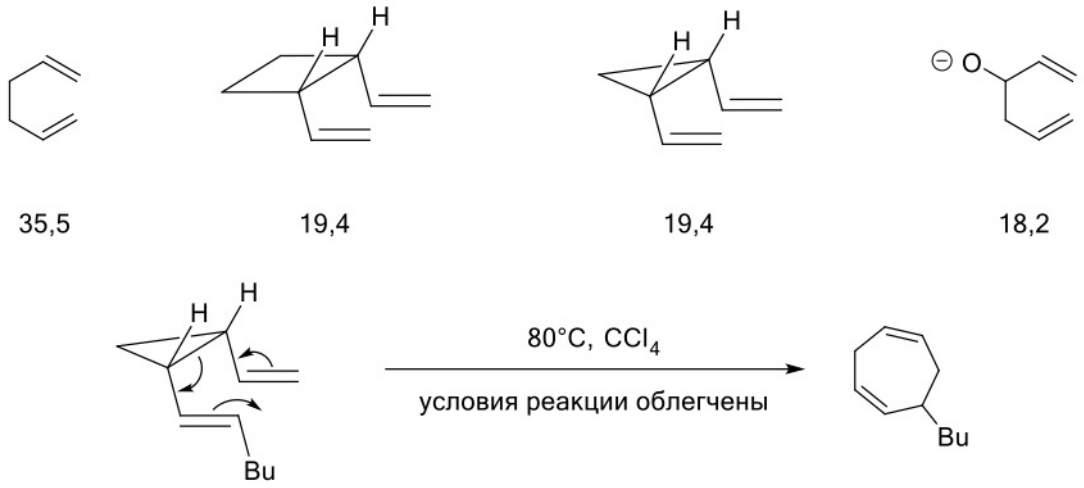


Рисунок 14.23. Энергии активации перегруппировки Коупа.

Самая низкая энергия активации соответствует последней в списке структуре. Такие реакции традиционно называют енолят ускоренными перегруппировками Коупа.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

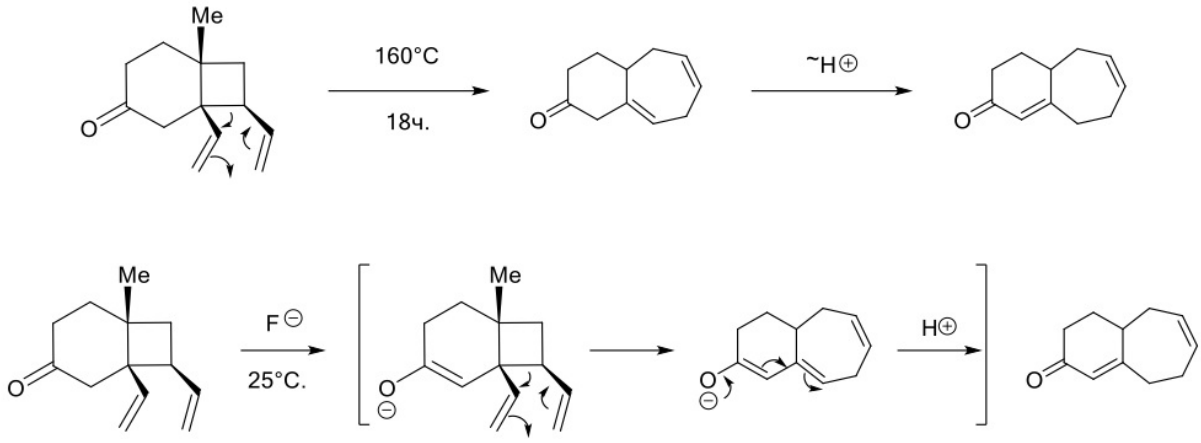


Рисунок 14.24. Образование гекса-гепта-бицикла.

Образующиеся в обоих реакциях гекса-гепта-бицикл выходит из равновесия с обратной реакцией [3.3] перегруппировки только после миграции двойной связи. В случае первой структуры это требует миграции протона, в то время как для второй структуры достаточно перекачки электронной плотности с кислорода по сопряжённой системе на углерод.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Лекция 15. Использование перегруппировок в ретроанализе.

15.1. Вывод ретронов, соответствующих [3,3] сигматропным перегруппировкам.

После подробного теоретического экскурса, посвящённого перициклическим реакциям, вернёмся к проблемам ретросинтетического анализа. Трудность в анализе молекул, синтез которых включает стадию сигматропной перегруппировки заключается в том, чтобы увидеть нужный ретрон в целевой молекуле.

Окси-перегруппировка Коупа, подробно рассмотренная в предыдущей лекции часто используется в синтетической практике.

Пример 1. Луцидулин (**ТМ 3**) — алкалоид, встречающийся в плаунах.

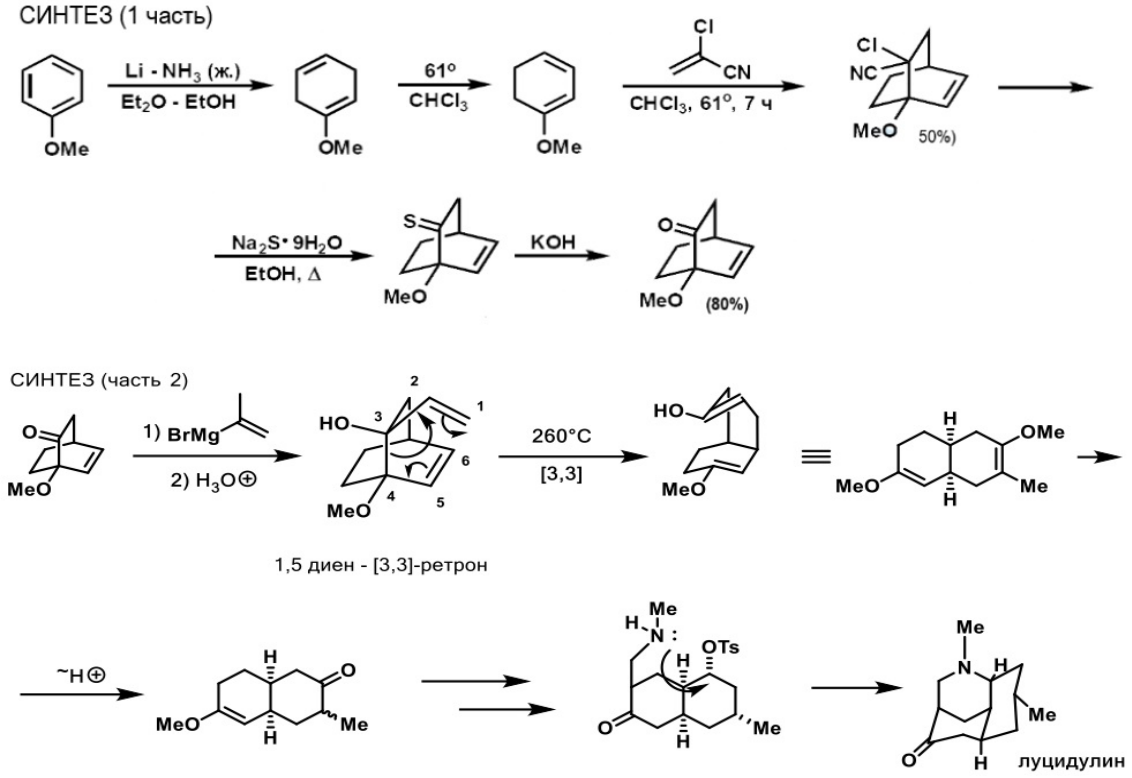


Рисунок 15.1. Синтез ТМ 3.

Атака реактива Гриньяра идёт селективно с правой стороны, так как она менее замещена (два водорода вместо четырёх с левой).

Существует другой вариант обсуждающийся перегруппировки — азо-перегруппировка Коупа. Как правило ей подвергаются имминиевые соли.

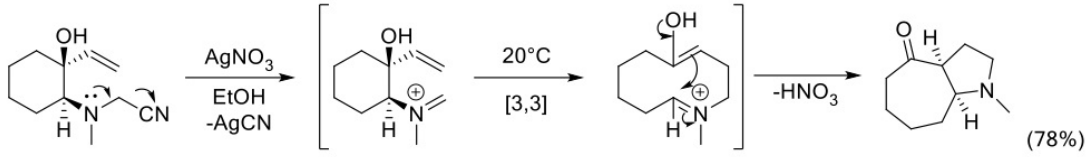


Рисунок 15.2. Азо-перегруппировка Коупа.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Впервые сигматропные перегруппировки обнаружил Л. Кляйзен (1851-1930). Речь идёт о [3+3] сигматропной перегруппировке Кляйзена.

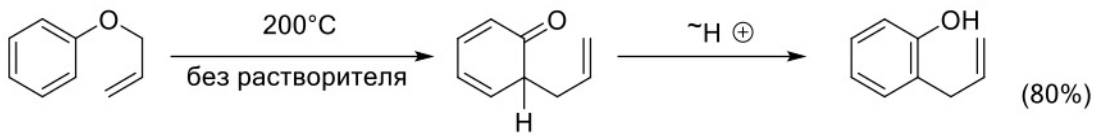


Рисунок 15.3. [3+3] сигматропна перегруппировка Кляйзена.

Сегодня ее классифицируют как частный случай из класса перегруппировок Кляйзена-Коупа:

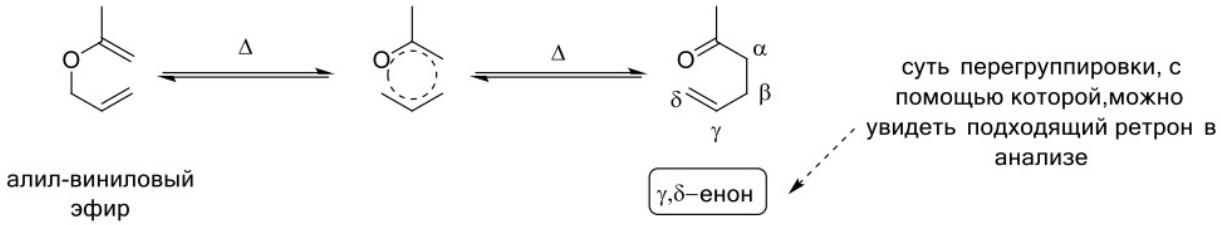


Рисунок 15.4. Перегруппировки Кляйзена-Коупа.

Что является движущей силой перегруппировки?

Связь	C–O	C=O (альдегиды)	C=O (кетоны)
Энергия, ккал/моль	88,5	176	179

Рисунок 15.5. Движущая сила перегруппировки.

При разрыве двух C–O связей, происходит потеря 171 ккал/моль. При образовании C=O группы выигрыш в энергии достигает (179 – 171 =) 8 ккал/моль. Это двигает реакцию вправо. Обсудим стереохимию представленной перегруппировки:

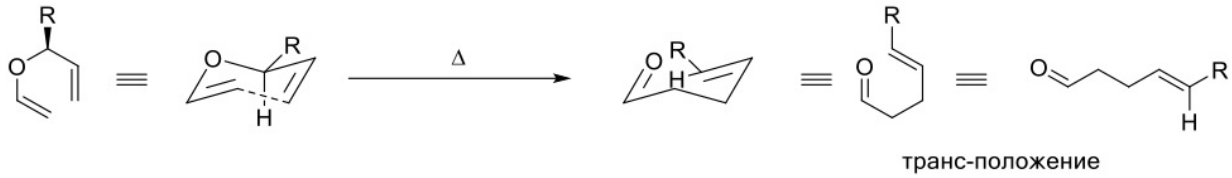


Рисунок 15.6. Стереохимия перегруппировки.

Существует два основных подхода к синтезу исходных эфиров.

1. Синтез, исходя из простых виниловых эфиров.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

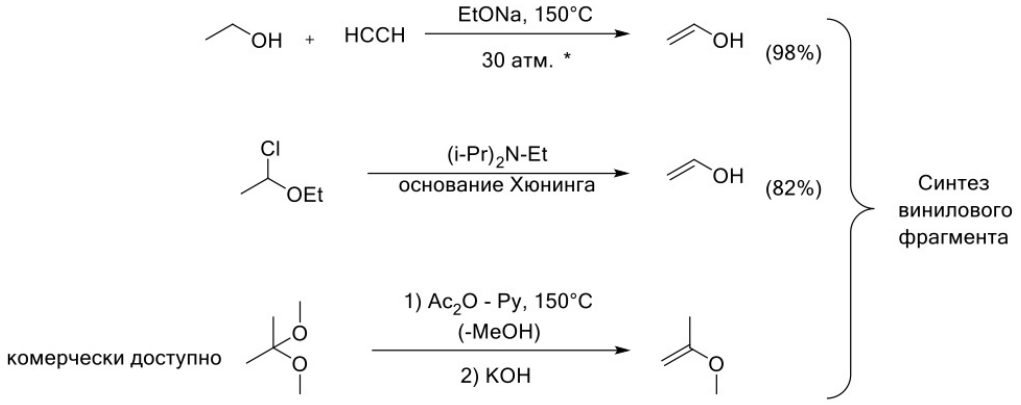


Рисунок 15.7. Синтез винилового фрагмента.

*ацетилен — эндотермическое соединение, склонен распадаться на углерод и водород, например, жидкий водород взрывается. Максимально допустимое, с точки зрения безопасности давление, под которым может находится ацетилен — около 20 атм. Поэтому, проведение данной реакции требует повышенной осторожности от экспериментатора.

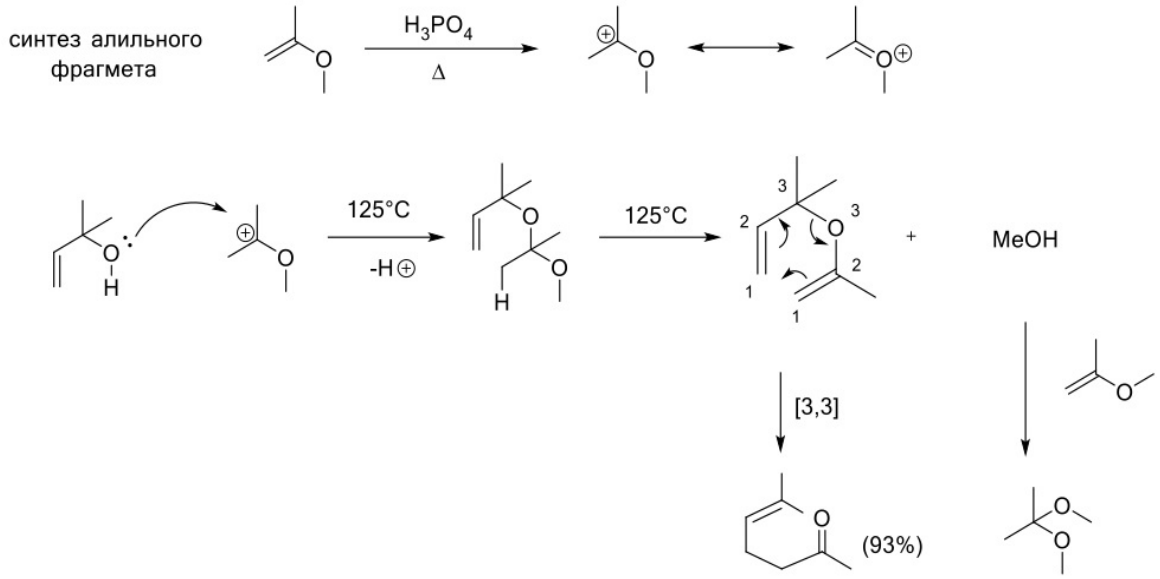


Рисунок 15.8. Синтез алильного фрагмента.

2. Синтез из эфиров орто-карбоновых кислот.

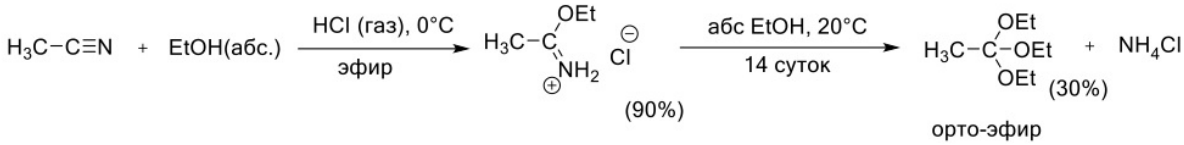


Рисунок 15.9. Синтез из эфиров орто-карбоновых кислот.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Пример 3.

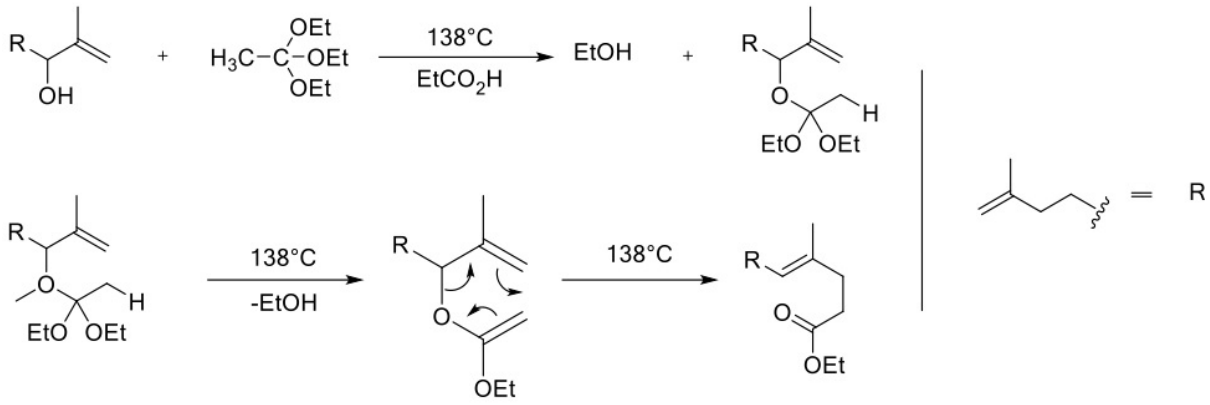


Рисунок 15.10.Пример 3.

Убедимся в верности выбранной стерохимии для последней стадии:

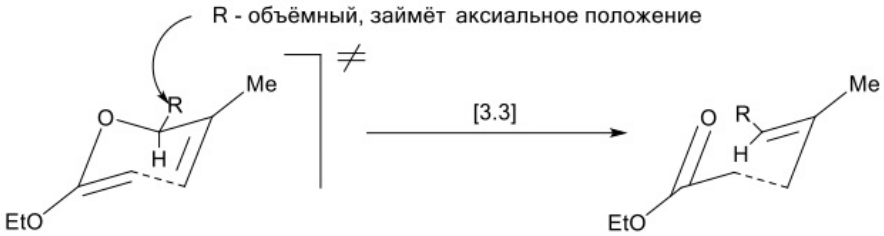


Рисунок 15.11. Стереохимия.

Перегруппировка Айрленда-Кляйзена [3,3] — приводит к карбоновым кислотам.

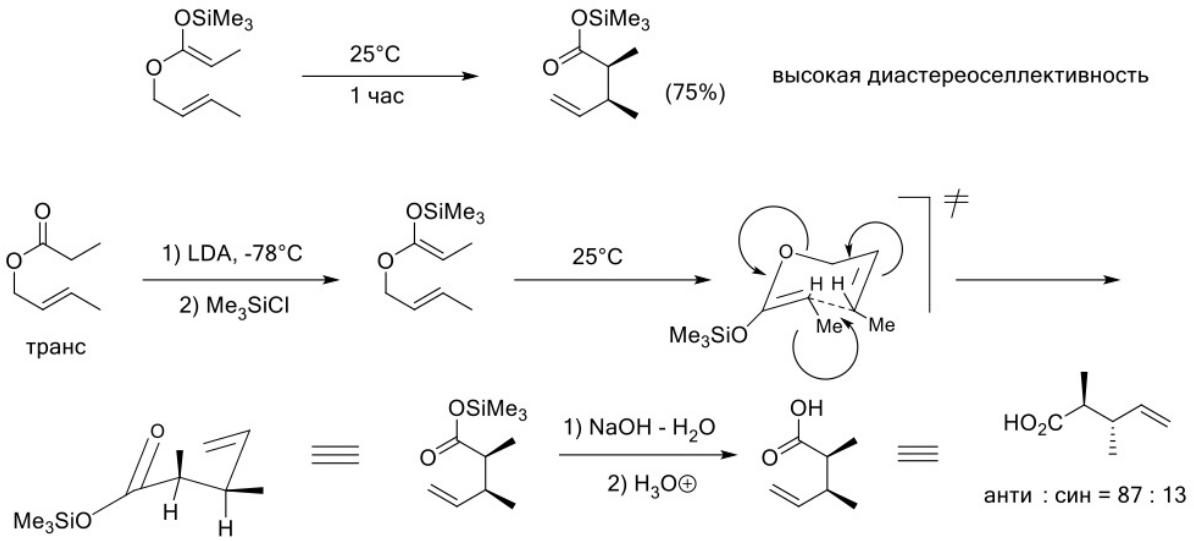


Рисунок 15.12. Перегруппировка Айрленда-Кляйзена.

Перегруппировка Кэррола — [3,3] перегруппировка эфиров β-кетокислот.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

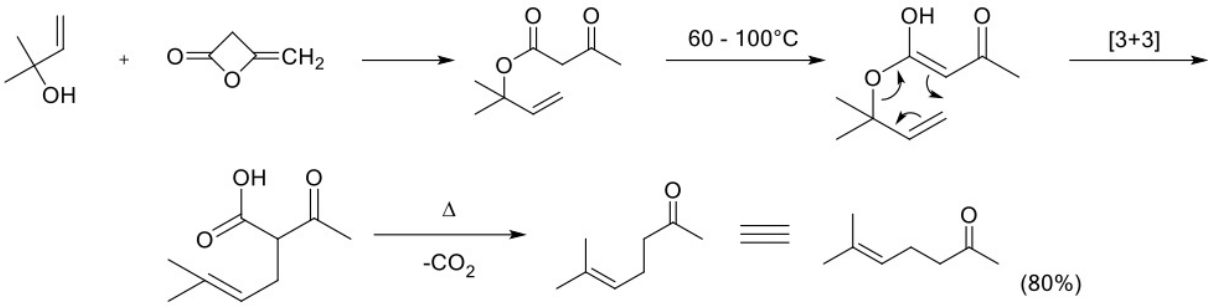


Рисунок 15.13. Перегруппировка Кэррола.

Полученный продукт в промышленности используется как исходное вещество для синтеза ретинола (витамина А):

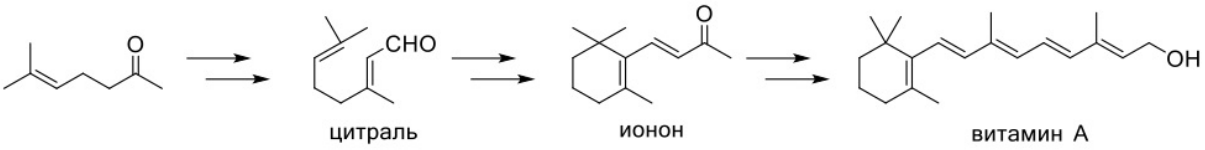


Рисунок 15.14. Исходное вещество для синтеза ритинола

Резюмируем приведённые [3,3] сигматропные перегруппировки, приведя их ретроны.

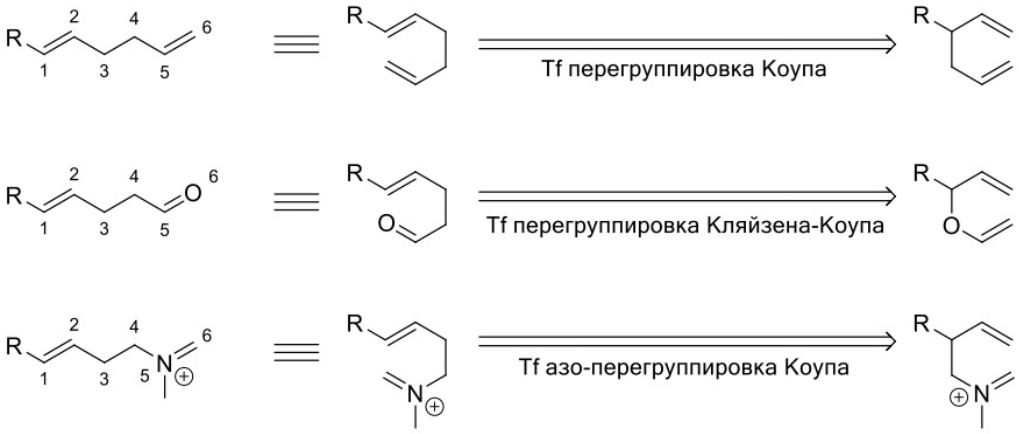


Рисунок 15.15. [3,3] сигматропные перегруппировки.

15.2. [1,3] и [1,5] сигматропные перегруппировки.

Конечно, кроме [3,3] перегруппировок, существуют и другие сигматропные перегруппировки, приводящие к реорганизации сигма-связей в молекуле. Например, такая [1,3] перегруппировка:

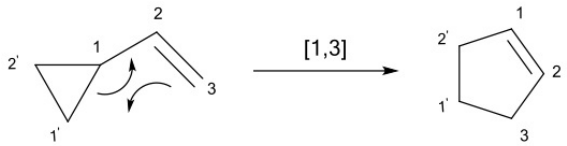


Рисунок 15.16. [1,3] перегруппировка.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Перегруппировки такого рода чисто формально рассматриваются, как перегруппировки некоторых радикальных частиц. На бумаге, гетеролитически разорвём старую сигма-связь. Первый из неспаренных электронов оказывается локализованным на p-орбитале атома углерода трёхчленного цикла. Второй электрон будет находится на системе молекулярных орбиталей аллильного радикала в боковой цепи. Рассмотрим их сочетания.

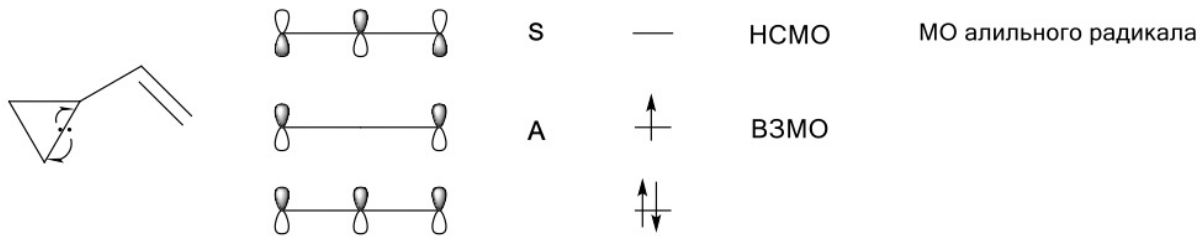


Рисунок 15.17. Сочетания орбиталей.

Повторно отметим, что в ходе согласованной перициклической реакции свободные радикалы образовываться не могут.

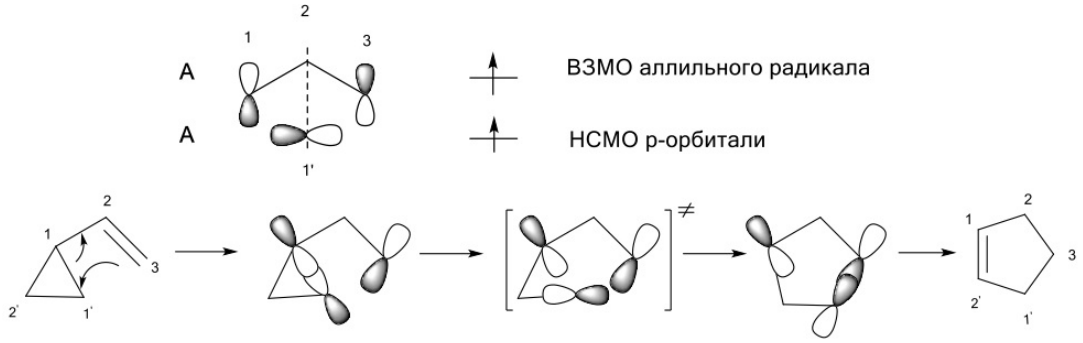


Рисунок 15.18. Согласованная перициклическая реакции.

Другой подход объяснения механизма — анализ базисного набора p-орбиталей.

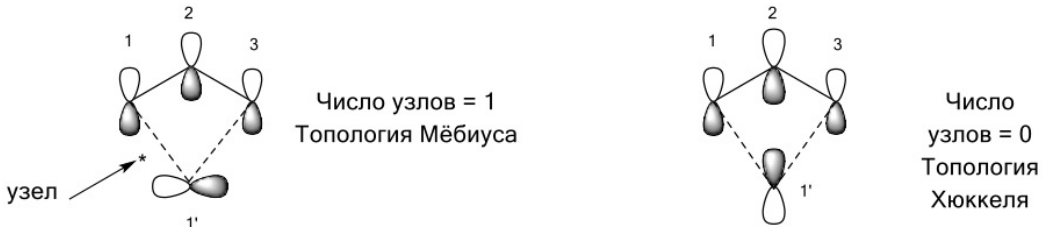


Рисунок 15.19. Анализ базисного набора p-орбиталей.

Так как число электронов в системе равно четырём, то, очевидно, первое расположение нам не подходит. Так как в этом случае реализуется топология Хюккеля, а в ней обсуждаемая система оказывается антиароматична. Согласно второму расположению реакционных центров — реализуется топология Мёбиуса (так в этом случае в системе нечётное число узлов). В этой топологии обсуждаемая система оказывается ароматичной. С этой точки зрения реакция оказывается разрешена.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Рассмотрим ещё две перегруппировки:

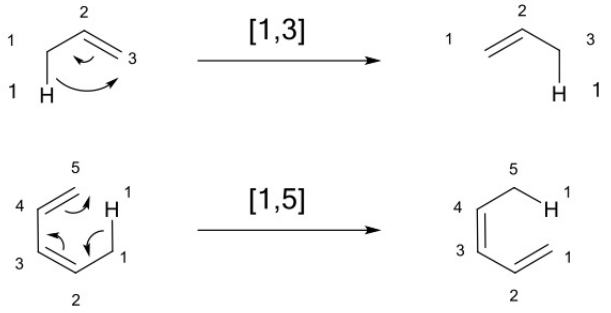


Рисунок 15.20. Водородные сдвиги.

Такие процессы называются водородными сдвигами. Посмотрим на граничные орбитали в случае [1,3] водородного сдвига. В углеродной системе показанна ВЗМО аллильного радикала, шаром изображена орбиталь водород радикала. Стрелочка показывает гипотетическое движение “сдвиг”.

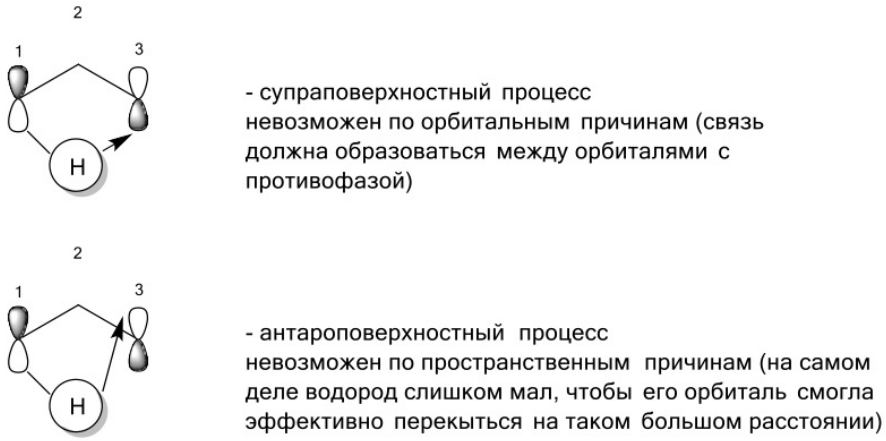


Рисунок 15.21. Супраповерхностный и антаповерхностный процессы.

Вывод: [1,3] сигматропный сдвиг водорода не возможен как термически индуцированный процесс. В таком случае рассмотрим случай фотохимической активации сдвига:

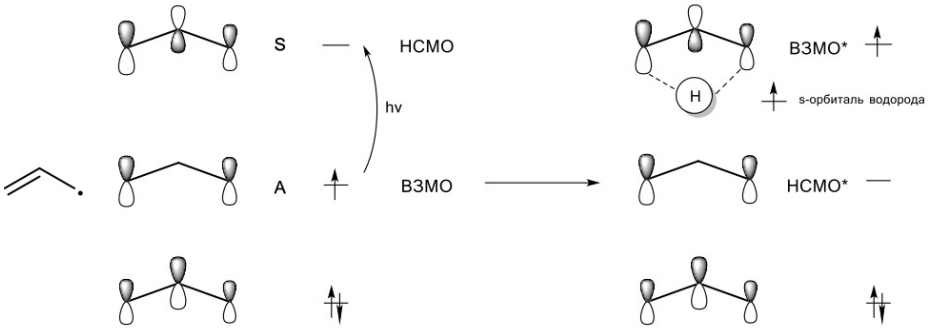


Рисунок 15.22. Фотохимическая активация сдвига.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

На орбитали, ставшей под действием возбуждения ВЗМО*, показано взаимодействие с орбиталью водород радикала. Это супраповерхностный процесс, разрешённый орбитально и пространственно.

Аналогично рассмотрим [1,5] водородный сдвиг. Ниже представлено взаимодействие граничных орбиталей циклопентадиенильного радикала с s-орбиталью водорода.

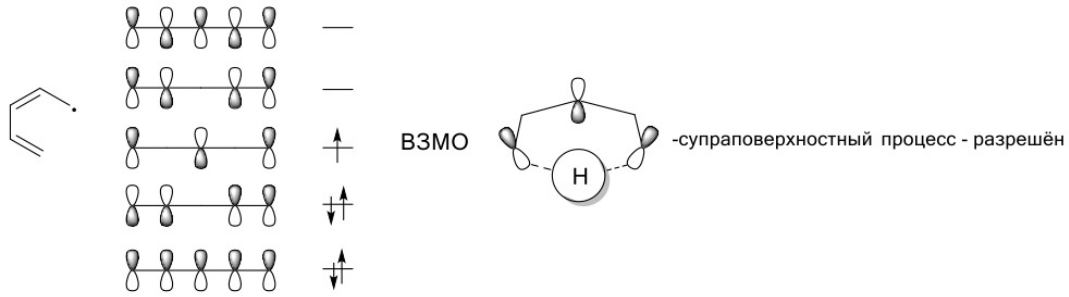


Рисунок 15.23. [1,5] водородный сдвиг.

Вывод: [1,5] сигматропный сдвиг водорода возможен как термически индуцированный процесс. Чаще всего он наблюдается в случае производных циклооктапентадиена.

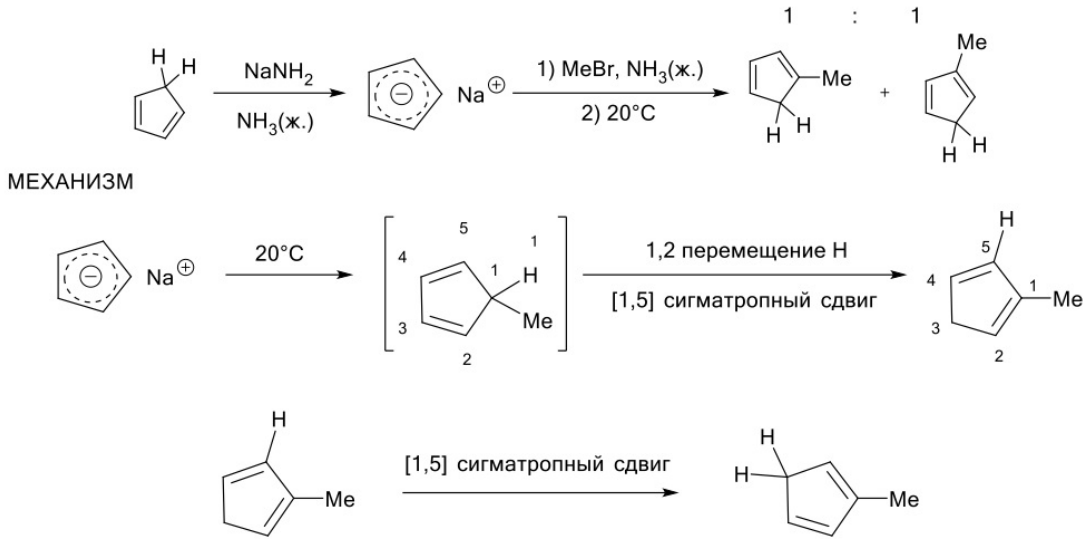


Рисунок 15.24. [1,5] сигматропный сдвиг.

Очевидно, что в силу симметрии исходной молекулы дальнейшие 1,2 перемещения водорода приводят к уже рассмотренным продуктам.

Особенно легко [1,5] сигматропный сдвиг водорода происходит в том случае, если движется не атом водорода, а тяжёлого металла. Этот факт легко объяснить, сравнив размеры некоторых атомов и связей.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

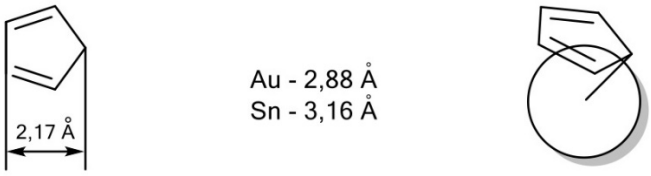


Рисунок 15.25. Сравнение размеров атомов.

На первый взгляд, кажется, странно, что массивный атом золота или серебра перемещается по циклопентадиенильному кольцу быстрее водорода. Однако, проиллюстрировав приведённые размеры рисунком справа, становится очевидно, что это неметалл бегает по кольцу, это кольцо качается вокруг шара.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Лекция 16. Электроциклические реакции. Перегруппировка Назарова.

16.1. Электроциклические реакция.

Электроциклические реакция — это внутримолекулярный синхронный процесс, который проходит через делокализованное состояние. В ходе данного процесса происходит раскрытие или замыкание цикла, сопровождающееся изменением числа сопряжённых, сигма- и пи-связей.

При этом возможно два различных процесса:

1. Замыкание цикла — число сигма-связей в системе увеличивается на одну, число пи-связей уменьшается на одну.

2. Раскрытие цикла — число пи-связей в системе увеличивается на одну, число сигма-связей уменьшается на одну.

Электроциклическим реакциям свойственна высокая стереоселективность.

Пример 1. Синтез октатриенов

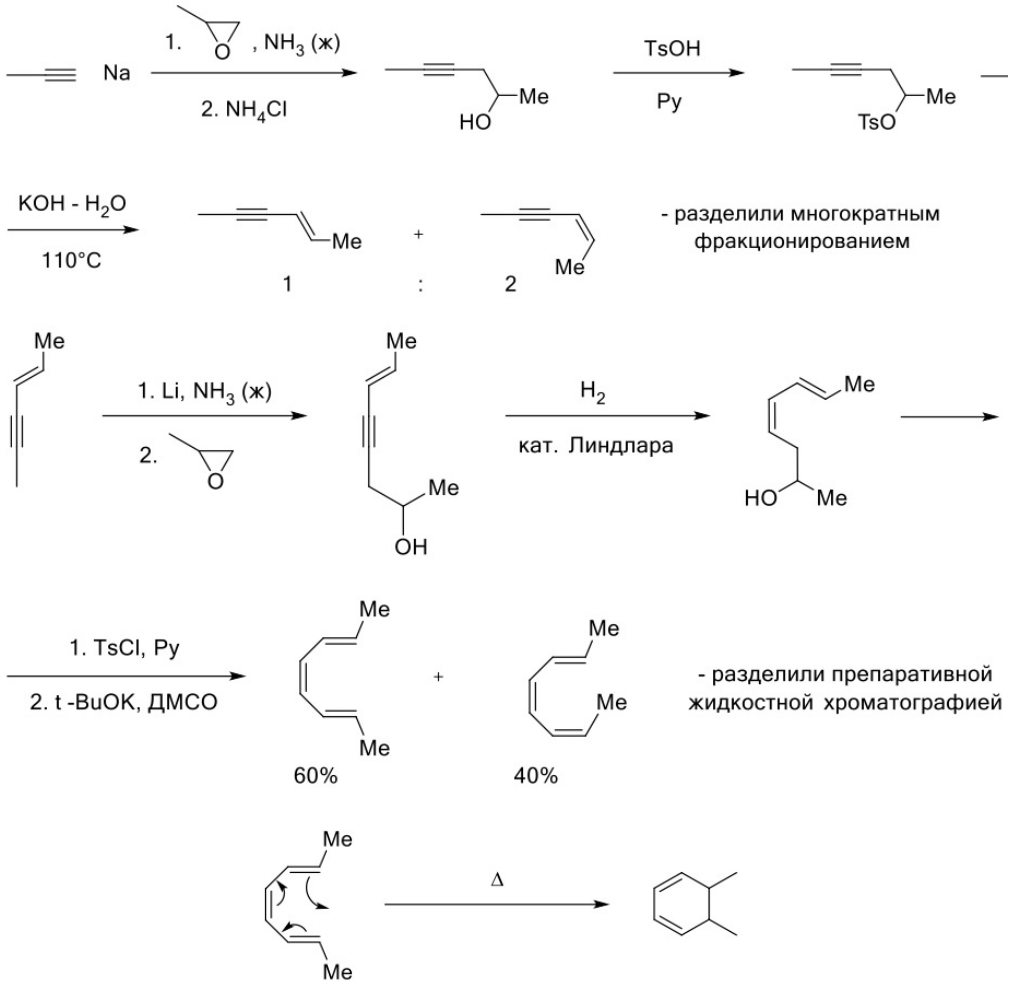


Рисунок 16.1. Синтез октатриенов.

Энергетически π-связь менее выгодна по сравнению с σ-связью. Поэтому,

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

приведённая выше реакция выгодна так как взамен одной старой π-связи образуется одна новая σ-связь. Это и есть движущая сила процесса. Обратная реакция не проходит.

Объясним стереохимию процесса с помощью анализа базисного набора орбиталей. Возможна реализация двух процессов:

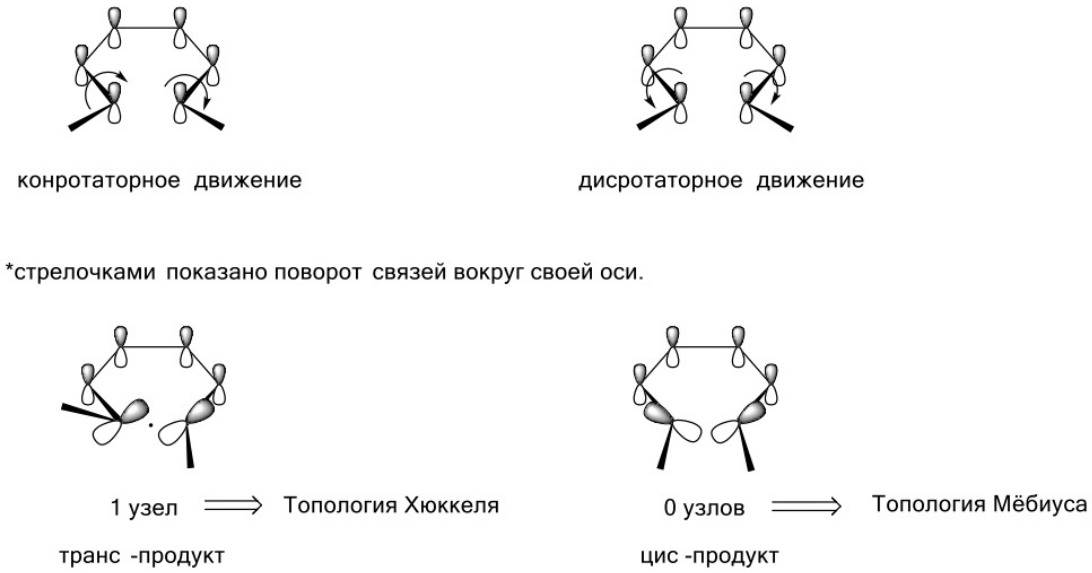


Рисунок 16.2. Анализ базисного набора орбиталей.

Так как число электронов в системе равно 6 (= 4n + 2), то реализуется топология Хюккеля (в которой переходное состояние ароматично), а не Мёбиуса (в ней переходное состояние антиароматично).

Итого, процесс дисротаторный, положение метильных групп в продукте — цис.

В случае второго изомера всё сказанное выше тоже верно. Но, с учётом иной конфигурации двойной связи в исходной молекуле, образуется транс-продукт.

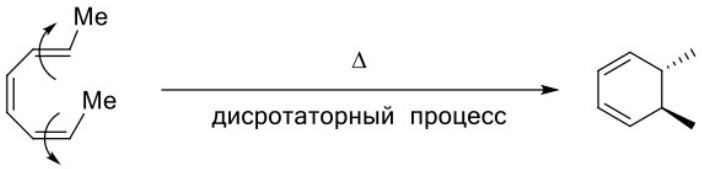


Рисунок 16.3. Дисротаторный процесс.

Пример 2.

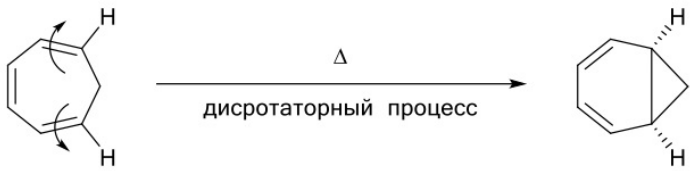


Рисунок 16.4. Дисротаторный процесс.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Процесс проходит дисротаторно, так как система сигма- и пи-связей точно такая же, как и в прошлом примере.

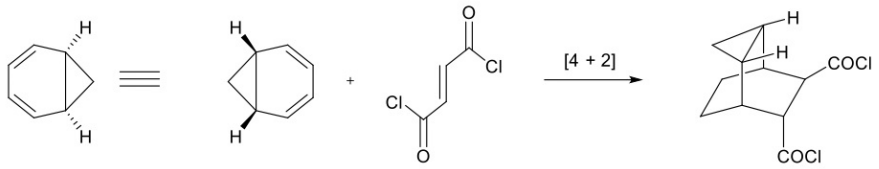


Рисунок 16.5. система сигма- и пи-связей.

В ходе двух реакций было создано сразу четыре стереоцентра, что подтверждает перспективность класса электроциклических реакций.

Пример 3.

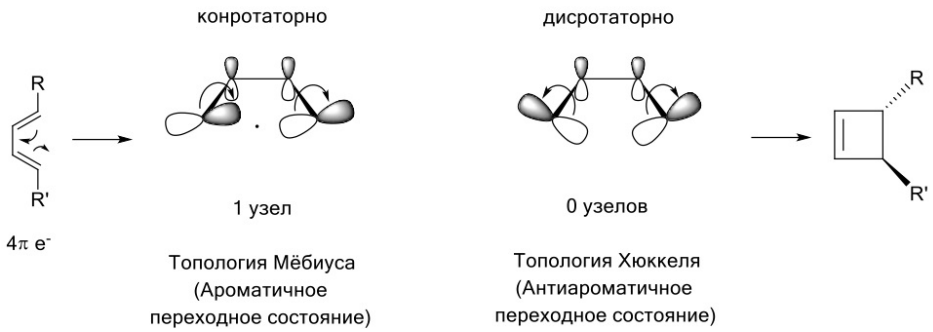


Рисунок 16.6. стереохимии электроциклической реакции.

Таким образом для предсказания стереохимии электроциклической реакции достаточно посчитать количество узлов и электронов в системе.

На самом деле, реакция из **примера 3** проходит в обратном направлении. Так как напряжённый четырёхчленный цикл энергетически менее выгоден, чем две двойные связи.

16.2. Перегруппировка Назарова.

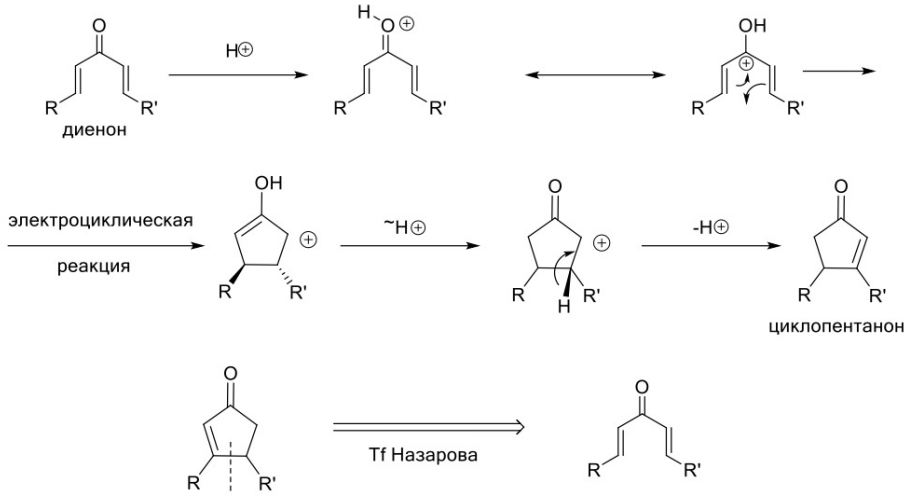


Рисунок 16.7. Перегруппировка Назарова.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Большинство случаев использования перегруппировки Назарова относится к ароматическим соединениям.

Пример 4.

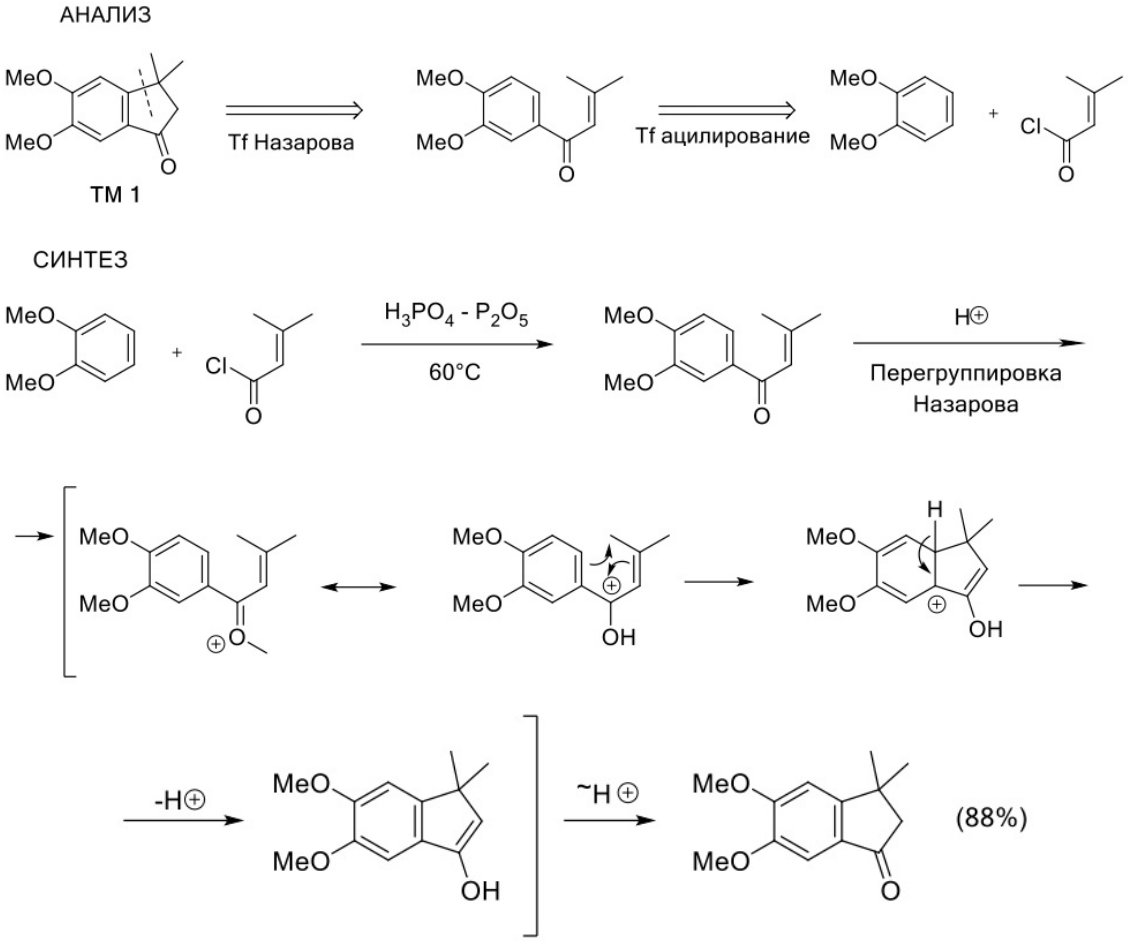


Рисунок 16.8. Анализ ТМ 1.

Стереохимия в данном случае неважна так как мы имеем дело с ароматической структурой. Рассмотрим случай, когда невозможно не учитывать стереохимию.

Пример 5.

Рисунок 16.9.1. Пути перемещения связей.

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

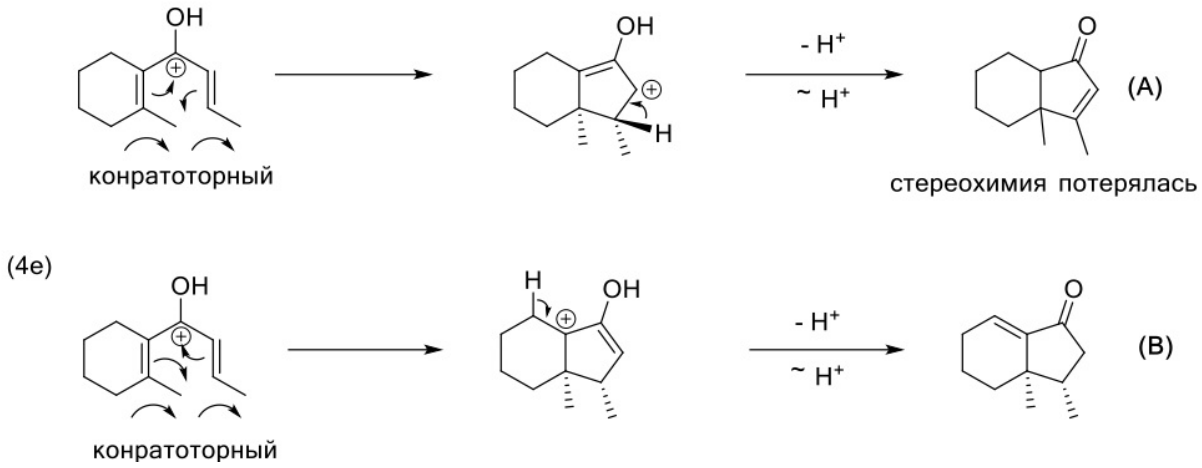


Рисунок 16.9.2. Пути перемещения связей.

Соотношение продуктов перегруппировки Назарова **A : B = 67 : 10.**

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

ХИМИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ