

ДОМИНО-РЕАКЦИИ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

В. И. ВЫСОЦКИЙ

*Дальневосточный государственный университет, Владивосток*DOMINO-REACTIONS
IN ORGANIC SYNTHESIS

V. I. VYSOTSKII

*Domino-reactions, a processes in which two or more chemical bonds form. The subsequent reactions are the result of the consequence of the functionality formed in the previous step.**Дано представление о домино-реакциях – процессах, в которых образуются две или более химические связи, а последующие процессы являются результатом взаимодействия реакционных центров, образовавшихся на предыдущих стадиях.*

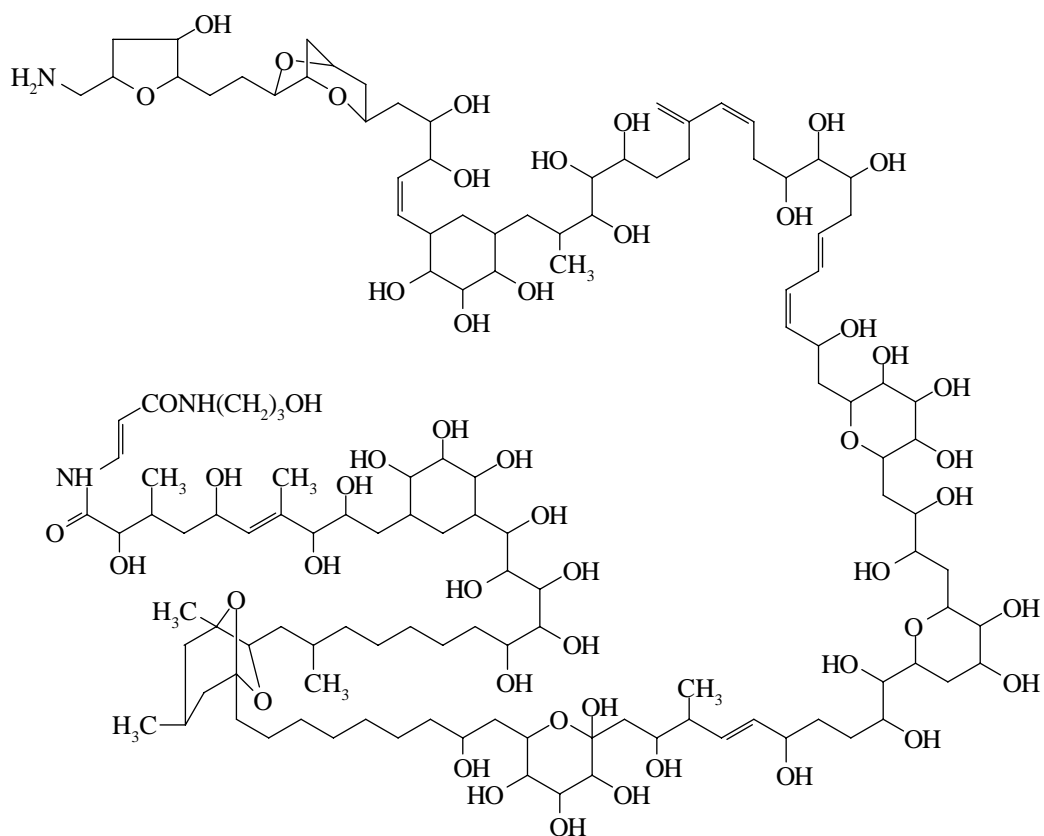
ВВЕДЕНИЕ

Успехи органического синтеза в XX веке не могут не впечатлять. Если общее число органических соединений в начале века не составляло и 1 млн, то ныне оно превышает 18 млн; большинство соединений получено синтетическим путем. Если в начале века каждый новый синтез был событием, то теперь можно утверждать, что любая органическая структура лишь ограниченное время может сопротивляться усилиям синтетиков. Достаточно упомянуть палитоксин и [1, 1, 1]-пропеллан, синтезы которых стали уже достоянием истории, чтобы ощутить мощь современных синтетических методов органической химии.

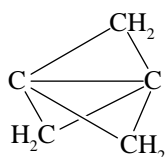
Парадоксальным следствием этих успехов явилось мнение, что золотой век органического синтеза закончился. Верно ли это? Вряд ли. Изменился лишь характер задач, стоящих перед синтетиками. В свое время Р. Вудворд поразил специалистов синтезом стрихнина. Этот блистательный синтез привел тем не менее всего лишь к 5 мг целевого продукта. В более позднем синтезе витамина В₁₂ оперировали уже с гаммовыми количествами веществ. Почему? (схема 1).

Синтезы сложных органических веществ, как правило, многостадийны. Каждая стадия (из-за особенностей органических реакций) включает в себя образование не только целевого вещества, но и побочных продуктов. Кроме того, каждая стадия заканчивается выделением продукта. На этой операции также происходят потери вещества. В результате выход в 60% от теоретического оценивается как хороший, а 80% – как очень хороший. Допустим теперь, что необходимо осуществить пятнадцатистадийный синтез, на каждой стадии которого выход составит 70%. Оказывается, что после пятнадцатой стадии синтетик будет иметь всего лишь 0,5% от теоретического выхода вещества. А ведь 70% бывает далеко не всегда, да и 15 стадий не предел. При 50%-ном выходе на каждой стадии 25 стадий приведут к 0,000 0025%-ному суммарному выходу [1]. Синтез, приводящий к такому итогу, вряд ли имеет практическое значение.

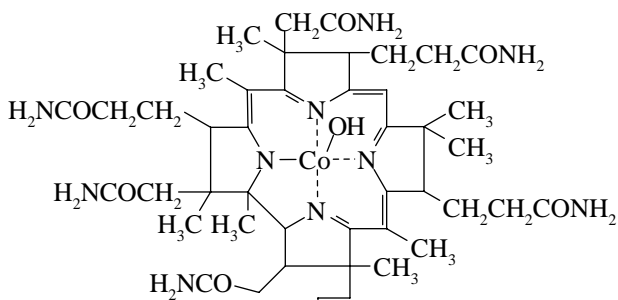
Поэтому усилия синтетиков направлены сейчас, с одной стороны, на поиск таких условий реакций, при которых выход на каждой стадии стремился бы к



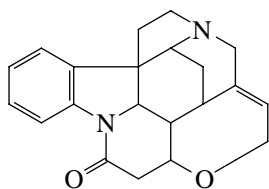
Палитоксин



[1.1.1]-Пропеллан



Витамин В₁₂



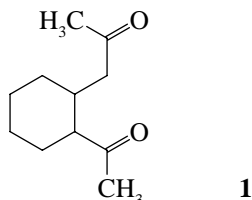
Стрихнин

Схема 1

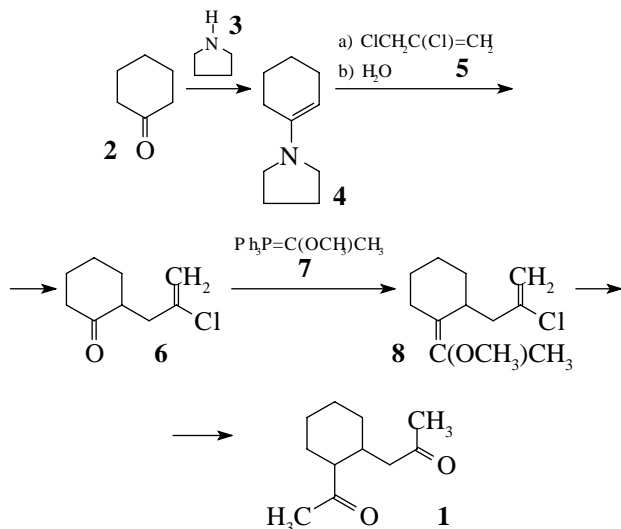
количественному, с другой — к минимизации числа отдельных стадий. Было бы прекрасно, если бы в колбу были помещены сразу все необходимые реактивы так, чтобы они прореагировали друг с другом в нужной последовательности и сразу образовали нужное соединение. Конечно, такая схема идеализирована. Но попытки приблизиться к идеалу предпринимаются, и одной из них является проведение реакций по принципу домино [2].

ЧТО ТАКОЕ ДОМИНО-РЕАКЦИИ?

Обычно в многостадийном синтезе целевую молекулу строили постепенно, создавая связь за связью и выделяя и характеризуя образующиеся в ходе синтеза вещества. В качестве иллюстрации можно рассмотреть один из возможных планов синтеза соединения **1**.



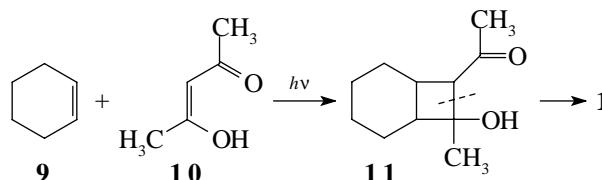
В этой молекуле к шестичленному кольцу присоединены два радикала: ацетил CH_3CO и ацетонил CH_3COCH_2 . Логично использовать в качестве исходного вещества соединение, уже содержащее шестичленное кольцо, например доступный циклогексанон **2**, и попытаться последовательно ввести в его молекулу два необходимых заместителя.



Это можно сделать, например, так: взаимодействием циклогексанона **2** и пирролидина **3** получить енамин **4**. Для того чтобы ввести в молекулу енамина трехуглеродный фрагмент, воспользуемся дихлоридом **5**, в мо-

лекуле которого один атом хлора легко замещается, а второй малоподвижен. После взаимодействия соединений **4** и **5** и последующего гидролиза мы можем получить хлоркетон **6**. Далее реакцией с реактивом Виттига **7** можно перевести хлоркетон в соединение **8**. И наконец, после аккуратного кислотного гидролиза последнего можно получить целевой дикетон **1**. Получился план четырехстадийного синтеза, на каждой стадии вряд ли будет достигнут количественный выход, и на каждой стадии неизбежны потери при выделении.

Однако есть возможность получить дикетон **1** в одну стадию, используя каскад реакций, автоматически следующих одна за другой в одном сосуде без добавления дополнительных реактивов. В этом случае исходными веществами становятся циклогексен **9** и ацетилацетон $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$ **10**, который, как известно, на 80% представлен своей енольной формой $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})=\text{CHCOCH}_3$:



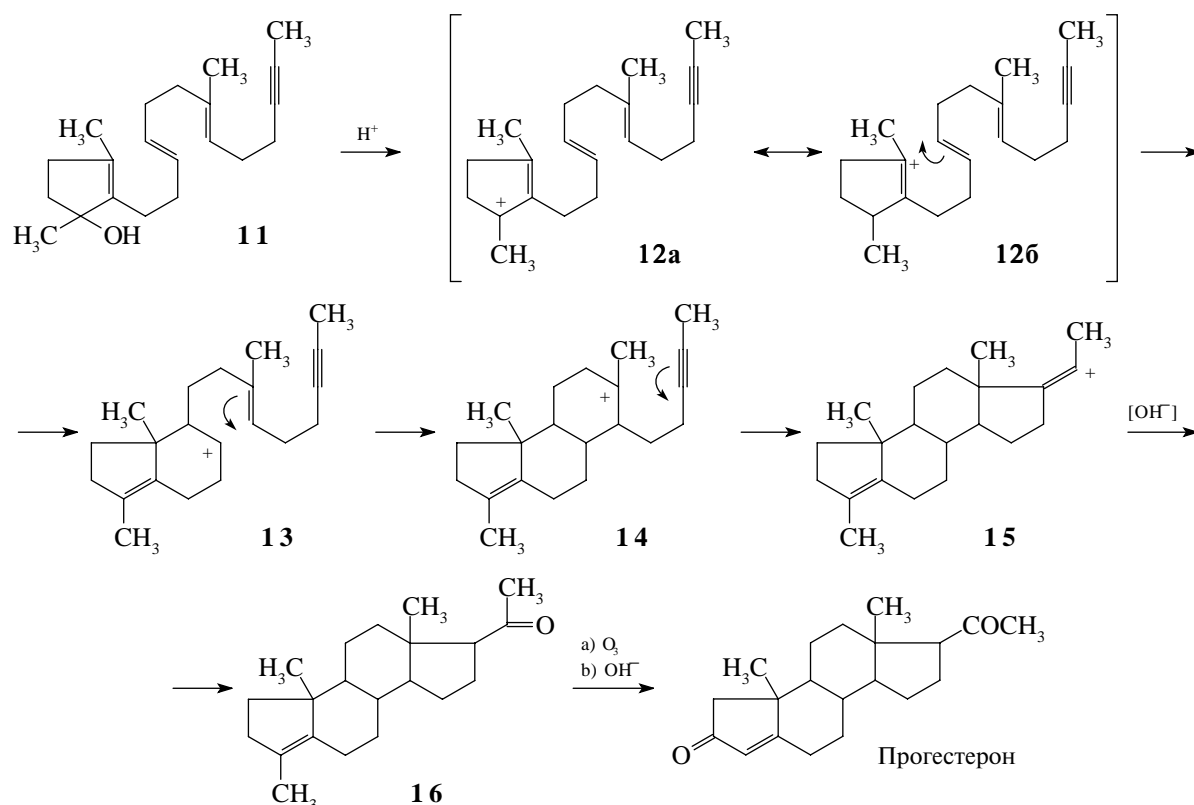
При освещении смеси ацетилацетона и циклогексена ультрафиолетовым светом происходит фотохимическая реакция и образуется (промежуточно) соединение **11**, в молекуле которого имеется напряженный четырехчленный цикл. Этот цикл включен в лабильную систему, в которой в положениях *1* и *3* находятся гидроксил и карбонильная группа. В результате цикл размыкается (показано пунктиром) и получается целевое соединение **1**. Обратите внимание на то, что стимулировалась только первая (фотохимическая) реакция, вторая шла как бы сама собой. Вот такая последовательность стадий и называется домино-реакцией. Заметим, что стимуляция первой стадии должна быть достаточной для того, чтобы обеспечить прохождение всех последующих стадий синтеза.

Природа активного центра, обеспечивающего цепочку реакций, может быть различной. Здесь будут приведены примеры, когда реакцию осуществляют катион, радикал и анион.

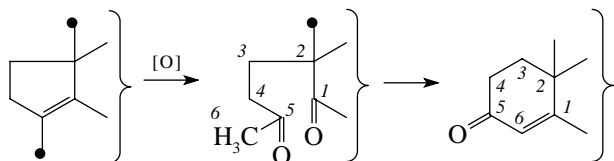
КАТИОННЫЕ ДОМИНО-РЕАКЦИИ

В качестве примера катионного процесса приведен синтез гормона прогестерона по Джонсону (схема 2).

В этом синтезе в качестве заготовки используется полинепредельный третичный спирт **11**. При действии кислоты от его молекулы отщепляется гидроксил и возникает катион **12**, представленный резонансным гибридом **12a** \longleftrightarrow **12b**. Далее происходит электрофильное



присоединение катионных частиц с образованием вначале одного **13**, а затем второго шестичленного цикла **14**, и, наконец, замыкается пятичленный цикл с образованием катиона **15**. Нейтрализация положительного заряда аниоидной частицей, которая здесь условно обозначена как гидроксил-ион, приводит к соединению **16**. В результате домино-реакции за один ее прогон синтезирована молекула, содержащая четыре цикла. Переход от нее к прогестерону потребовал дополнительных усилий, впрочем вполне стандартных:



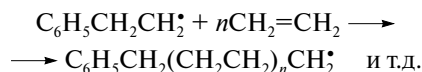
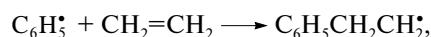
В циклопентене окислением разрывают двойную связь. В молекуле образовавшегося 1,5-дикетона в положении **6** к карбонильной группе находится метил, способный вступать в реакцию кротоновой конденсации. Финальной стадией процесса является замыкание циклогексеновой системы.

В сущности синтез прогестерона из соединения **11** оказался двухстадийным: домино-реакция и окисление

с последующей циклизацией. Посмотрите на структуру молекулы прогестерона. Трудно представить себе, чтобы синтез этой структуры оказался столь коротким.

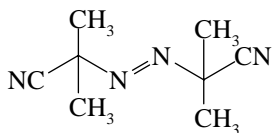
РАДИКАЛЬНЫЕ ДОМИНО-РЕАКЦИИ

Радикальные реакции полимеризации представлены в школьных учебниках по химии. Обычно такие реакции записываются следующим образом. В качестве инициатора указывают перекись бензоила $(C_6H_5COO)_2$, которая гомолитически распадается на два радикала $C_6H_5COO\cdot$, легко теряющих CO_2 . Остающийся радикал $C_6H_5\cdot$ и запускает радикальную полимеризацию:

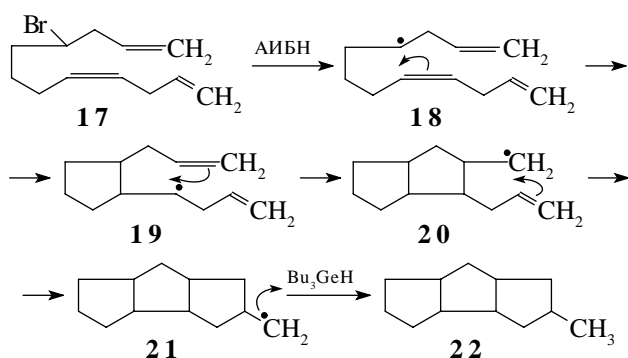


Для того чтобы остановить полимеризацию, необходимо каким-то образом удалить из растущей молекулы полимера неспаренный электрон. Это может произойти при встрече с другим радикалом (рекомбинация), при отщеплении атома водорода от соседней метиленовой группы или иным образом.

Если несколько двойных связей находятся в одной молекуле полиена, то возникает возможность домино-реакции, которая может быть проведена по радикальному механизму. В приводимом ниже примере в качестве источника свободных радикалов используют азбис-изобутиронитрил, АИБН:



В качестве гасителя радикалов способен выступить трибутилгерманийгидрид, Bu_3GeH , легко отдающий атом водорода растущей цепи:



Непредельное бромпроизводное додекатриена **17** при действии АИБН дает радикал **18**. Наиболее вероятной является атака этого радикала по связи $\text{CH}=\text{CH}$, в результате которой получается устойчивый пятичленный цикл. В образующемся при этом новом радикале **19** снова имеется возможность замыкания пятичленного цикла **20**, следующая циклизация приводит к радикалу **21**. Больше двойных связей нет, и очень активный первичный радикал отрывает от трибутилгерманийгидрида водород и превращается в метильную группу. В результате за один пробег домино-реакции из ациклического соединения **17** может быть получен трициклический углеводород **22**.

АНИОННЫЕ ДОМИНО-РЕАКЦИИ

Разработанная Крамером [3] zip-реакция (от англ. zipper) позволяет получить макрогетероциклы. В качестве примера приведем процесс, в котором карбонил передвигается по цепи, создавая впечатление молекулярной застежки-молнии (схема 3).

В этом синтезе заготовку **23** подвергают действию очень сильного основания — 3-аминопропиламида калия (КАРА). При этом значительная часть водородных атомов иминогрупп замещается на металл. В металлическом производном происходит цепочка следующих реакций: амид-анион присоединяется по карбонильной

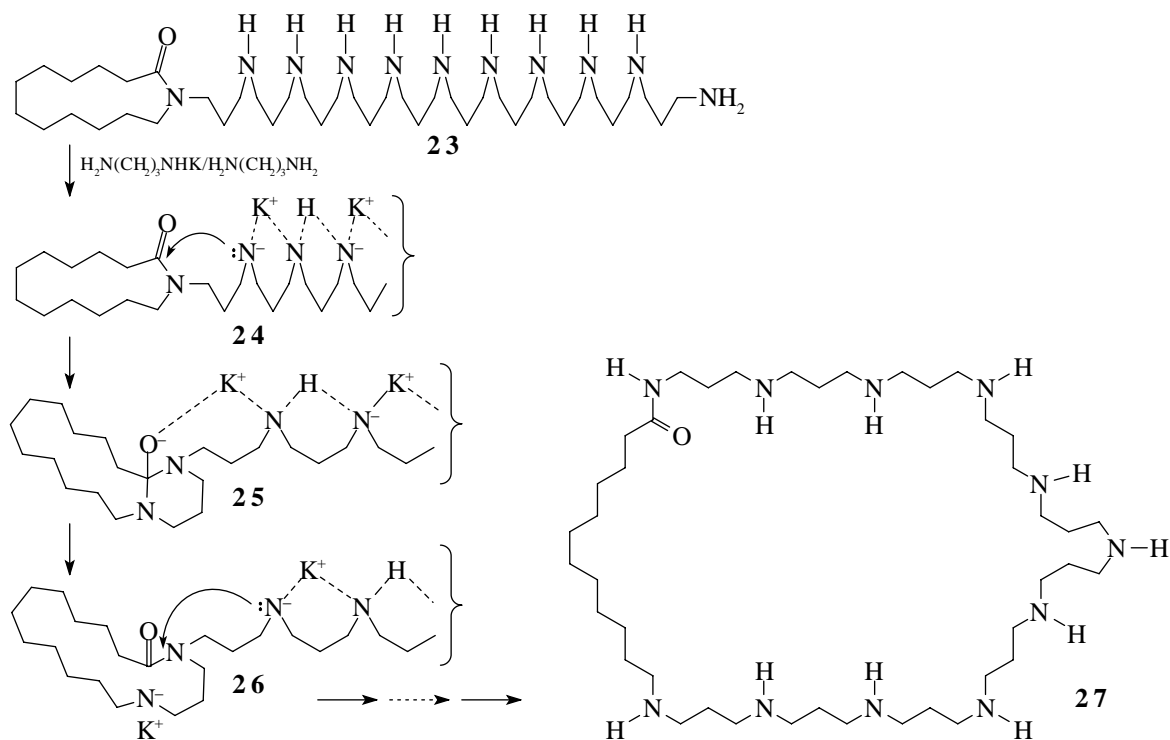
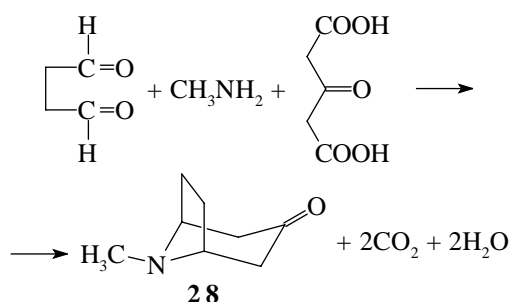


Схема 3

группе (структуры **24** и **25**), затем образовавшийся шестичленный цикл размыкается с образованием лактама **26**, далее происходит присоединение следующего амид-аниона и т.д., пока карбонил не доберется до первичной аминогруппы. После разложения реакционной смеси получается макроцикл **27**.

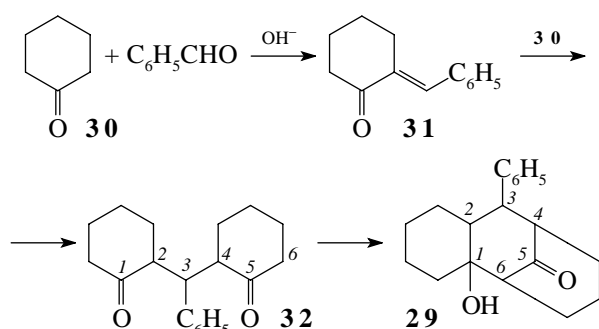
НЕМНОГО ИСТОРИИ

Термин “домино-реакции” относительно нов. Однако процессы, ему соответствующие, были известны давно. В 1917 году Робинсон осуществил изящный синтез тропинона (**28**) взаимодействием янтарного альдегида, метиламина и ацетондихлоруксусной кислоты:



Этот процесс включает в себя две одновременно идущие конденсации Манниха, так что с полным основанием его можно отнести к домино-реакциям.

В 50-х годах М.Н. Тиличенко (Саратовский университет) осуществил эффектный синтез соединения **29**. Трудно представить, что эту сложную структуру удалось получить смешав в колбе циклогексанон **30** с бензальдегидом в присутствии щелочи в среде этилового спирта. Домино-реакция протекала в этом случае так: на первом этапе прошла обычная кротоновая конденсация и образовался бензилиден-циклогексанон **31**. Затем прошла реакция Михаэля соединения **31** и второй молекулы циклогексанона, при этом получился 1,5-дикетон **32**. Нетрудно заметить, что в последней молекуле в положении *б* к карбонильной группе находится метиленовая группа, способная к альдольной конденсации. Эта последняя реакция и приводит к конечному продукту **29**, который, на радость экспериментатора, выкристаллизовывается из реакционной смеси:



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конечно, придумать и осуществить домино-реакцию – искусство. Впрочем, более пятидесяти лет тому назад Р. Вудворд заметил: “Органический синтез увлекателен, полон приключений и опасностей, он часто требует высокого искусства” [4]. Домино-реакции лишь одна из страниц современного органического синтеза, страница увлекательная, но не единственная. Следить за тем, как синтетики решают стоящие перед ними задачи, чрезвычайно интересно. Читатель сам убедится в этом, прочитав книгу А.Ф. Бочкова и В.А. Смита [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Hudlicky T. // Chem. Rev. 1996. Vol. 96, № 1. P. 3–30.
2. Tietze L.F. // Ibid. P. 115–136.
3. Fuhrhop J., Penzlin G. Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials. Chemie, 1983. 225 p.
4. Перспективы развития органической химии / Под ред. А. Тодда. М.: Изд-во иностр. лит., 1959. 121 с.
5. Бочков А. Ф., Смит В.А. Органический синтез: Цели, методы, тактика, стратегия. М.: Наука, 1987. 304 с.

Рецензент статьи В.А. Островский

* * *

Владимир Иванович Высоцкий, доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Дальневосточного государственного университета, академик РАЕН. Область научных интересов – тонкий органический синтез, химия фосфорорганических соединений. Автор более 150 научных работ и изобретений.