


УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

В. А. Смит, А. Д. Дильман

ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОГО ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА



ИЗДАТЕЛЬСТВО

БИНОМ

УДК 547
ББК 24.2
С50

Смит В. А.

С50 Основы современного органического синтеза : учебное пособие / В. А. Смит, А. Д. Дильман. — 3-е изд. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. — 750 с. : ил.

ISBN 978-5-9963-1613-7

В учебном издании дается обобщение и анализ современных методов синтеза сложных органических соединений. Рассмотрены основы стратегии органического синтеза, включая как классические, так и перспективные подходы, которые появились благодаря разработке принципиально новых реакций и методов. Показаны возможности использования органического синтеза для получения природных соединений различных классов. Обсуждается ключевая роль полного синтеза в дизайне лекарственных препаратов. Приводится обширная библиография по всем затрагиваемым вопросам, в основном по публикациям последних десяти лет.

Для студентов старших курсов и аспирантов, интересующихся современным органическим синтезом, а также химиков-органиков и научных сотрудников.

УДК 547
ББК 24.2

Учебное издание

Смит Вильям Артурович
Дильман Александр Давидович

ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОГО ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Учебное пособие

Ведущий редактор канд. хим. наук *Т. И. Почкаева*

Редактор д-р хим. наук *Л. В. Бакиновский*

Художники *Н. В. Зотова, Н. А. Новак*

Технический редактор *Е. В. Денюкова*

Компьютерная верстка: *А. В. Гейдерих*

Подписано в печать 09.01.14. Формат 70×100/16.

Усл. печ. л. 61,10. Тираж 500 экз. Заказ К-93

Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272, e-mail: binom@Lbz.ru, <http://www.Lbz.ru>

Отпечатано при участии

ООО Агентство печати «Столица»,

e-mail: apstolica@bk.ru; <http://www.apstolica.ru/>

в ГУП Чувашской Республики

ИПК «Чувашия» Мининформполитики Чувашии,

428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, 13.

Содержание

Предисловие	3
Сокращения	5
1. Общие принципы органического синтеза	7
1.1. Основные тенденции развития органического синтеза. Практическая направленность и фундаментальное значение	7
1.2. Стратегия синтеза	22
1.2.1. Линейный и конвергентный подходы	22
1.2.2. Каскадные последовательности реакций в коротких схемах полного синтеза	25
1.3. Органические реакции и синтетические методы	29
1.4. Оптимизация классических и разработка новых синтетических методов	30
1.5. Ретросинтетический анализ	37
1.6. Органический синтез второй половины XX века. Некоторые итоги	42
1.7. Литература	46
2. Литий- и магнийорганические соединения как C-нуклеофилы и как предшественники других металлоорганических реагентов	49
2.1. Введение	49
2.2. Литийорганические реагенты	50
2.3. Реагенты Гриньяра	61
2.4. Металлоорганические реагенты других классов	65
2.5. Литература	69
3. Купратные реагенты в реакциях C—C-сочетания	71
3.1. Классический вариант реакции Вюрца и проблема хемоселективности.	71
3.2. Общая характеристика купратных реагентов	73
3.3. Особенности реакционной способности органокупратов как C-нуклеофилов	74
3.4. Купратный вариант сочетания по Вюрцу	75
3.4.1. Реакции с алкильными электрофилами	75
3.4.2. Реакции образования sp^2 — sp^3 -связи C—C	79
3.4.3. Реакции с аллильными электрофилами	82
3.4.4. Эпоксиды и лактоны как электрофилы	87
3.5. Литература	89
4. Использование ацетиленов в синтезе ациклических соединений	91
4.1. Терминальные ацетилены как эквиваленты ацетиленид-анионов	91
4.2. Реакции карбометаллирования алкинов	97

4.2.1. Присоединение купратных реагентов	97
4.2.2. Карбоалюминирование	102
4.3. Реакции гидрометаллирования тройной связи	103
4.4. Литература	107
5. Методы образования углерод-углеродной связи с использованием катализа комплексами палладия	109
5.1. Введение	109
5.2. Общая характеристика палладиевых катализаторов	110
5.3. Реакция Хека	111
5.4. Сочетания с использованием металлоорганических соединений	117
5.4.1. Реакция Стилле	118
5.4.2. Реакция Сузуки	121
5.4.3. Реакция Соногаширы	126
5.5. Реакции аллилирования	129
5.6. Литература	134
6. Карбонильная группа как электрофил в реакциях образования углерод-углеродной связи. Реакция Гриньяра и родственные превращения	137
6.1. Введение	137
6.2. Общая характеристика реакции Гриньяра как синтетического метода	139
6.3. Цериевые реагенты и возможности расширения области применения метода	140
6.4. Карбоновые кислоты и их производные как субстраты в реакции с карбанионными реагентами	143
6.5. Некоторые простейшие функционально замещенные карбанионные реагенты	146
6.6. Стереохимия нуклеофильного присоединения по карбонильной группе	148
6.6.1. Правило Крама	148
6.6.2. Правило Фелкина—Ана	149
6.6.3. Модель хелатирования	151
6.6.4. Стереохимические особенности присоединения к циклоалканонам	154
6.7. Реакции цинкорганических реагентов	156
6.7.1. Общая характеристика препаративных возможностей реакции Реформатского	156
6.7.2. Цинковые производные как эквиваленты гомоенолятных синтонов	157
6.7.3. Функционально замещенные цинкорганические реагенты	157
6.7.4. Каталитическое энантиоселективное присоединение	159
6.8. Аллильные производные кремния как C-нуклеофилы	160
6.9. Аллилбораны как реагенты для синтеза гомоаллильных спиртов	164
6.10. Литература	168
7. Алкилирование енолятов как один из универсальных путей создания sp^3—sp^3-углерод-углеродной связи	171
7.1. Введение: C—H-кислотность карбонильных соединений и кето-енольная таутомерия	171
7.2. Амбидентность ионных енолятов в реакциях с электрофилами. Особенности реакций циклических 1,3-дикетонов	172
7.3. Проблема образования продуктов полиалкилирования и самоконденсации	175

7.4.	Химия ацетоуксусного и малонового эфиров	176
7.5.	Региоселективность алкилирования циклоалканонов	180
7.6.	Методы генерации енолят-анионов в условиях кинетического и термодинамического контроля	183
7.7.	Использование азотсодержащих производных альдегидов и кетонов для обеспечения хемо-, регио- и стереоселективности реакций α -алкилирования	185
7.8.	Ионные еноляты карбоновых кислот и их производных	187
	7.8.1. Литиевые еноляты из кислот и сложных эфиров	187
	7.8.2. Литиевые еноляты N-ацилксазолидонов. Асимметрический синтез α -замещенных карбоновых кислот	189
	7.8.3. Еноляты на основе производных α - и β -гидроксикислот	190
7.9	Ковалентные еноляты и их реакции с электрофилами	192
	7.9.1. Синтез силиленолятов	192
	7.9.2. Силиленоляты в реакциях с катионоидными электрофилами	195
	7.9.3. Электрофилы S_N2 -типа в реакциях с ковалентными енолятами	197
	7.9.4. Енамины как эквиваленты енолят-анионов	199
7.10.	Литература	201
8.	Альдольная реакция	203
8.1.	Введение	203
8.2.	Основной и кислотный катализ	203
8.3.	Литиевые еноляты	205
8.4.	Силиленоляты	205
	8.4.1. Реакция Мукаймы	205
	8.4.2. Ацетали как электрофилы в реакции с силиленолятами	208
	8.4.3. Силиленоляты как предшественники енолят-анионов	210
8.5.	Диастереоселективность	212
	8.5.1. Реакции альдегидов, содержащих асимметрический центр	212
	8.5.2. Диастереоселективность в реакции прохиральных альдегидов с прохиральными енолятами	214
	8.5.3. Реакции енолятов, содержащих асимметрический центр	217
	8.5.4. Вспомогательные реагенты Эванса	219
	8.5.5. Еноляты, содержащие хиральные заместители при атоме металла	221
	8.5.6. Асимметрический катализ	222
	8.5.7. Органокатализ	224
8.6.	Использование альдольной реакции в синтезе природных соединений	226
8.7.	Литература	230
9.	Реакция Михаэля	233
9.1.	Введение	233
9.2.	Реакции акцепторов Михаэля с гетероатомными нуклеофилами	234
9.3.	Реакции акцепторов Михаэля с C-нуклеофилами	236
	9.3.1. Цианид- и нитронат-анионы как нуклеофилы	236
	9.3.2. Анионы 1,3-дикарбонильных соединений как нуклеофилы	239
	9.3.3. Енамины как нуклеофилы	241
	9.3.4. Силиленоляты как нуклеофилы	243
	9.3.5. Аллилсиланы как нуклеофилы	245
9.4.	Нитроалкены как акцепторы Михаэля в синтезе 1,4-бифункциональных соединений	246

9.5.	Селективность присоединения карбанионных реагентов к α,β -непредельным карбонильным соединениям	249
9.6.	Купраты как нуклеофилы	250
9.6.1.	Силилирующие реагенты как активаторы присоединения купратов	257
9.7.	Каталитическая асимметрическая реакция Михаэля	259
9.8.	Литература	261
10.	Реакция Михаэля как стратегическая реакция в полном синтезе	263
10.1.	Введение	263
10.2.	Последовательное присоединение—алкилирование	264
10.3.	Присоединение—алкилирование как ключевая стадия в синтезе природных соединений	271
10.4.	Некоторые новые подходы к реализации 1,4-присоединения C-нуклеофилов к сопряженным карбонильным соединениям	278
10.5.	Реакция Бейлиса—Хиллмана	282
10.6.	Литература	287
11.	Олефинирование карбонильной группы. Реакции Виттига и Хорнера—Уодсворта—Эммонса	289
11.1.	Реакция Виттига	289
11.1.1.	Общая характеристика реакции. Механизм и область синтетического применения	289
11.1.2.	Нестабилизированные фосфониевые илиды в стереоконтролируемом синтезе алкенов	292
11.1.3.	Стабилизированные фосфониевые илиды в синтезе α,β -непредельных карбонильных производных	296
11.1.4.	Дополнительные синтетические возможности реакций функционализированных фосфониевых илидов	298
11.1.5.	Реакция Виттига в синтезе природных соединений	300
11.1.6.	Последовательность «присоединение по Михаэлю—реакция Виттига» в синтезе непредельных соединений	303
11.2.	Реакция Хорнера—Уодсворта—Эммонса	305
11.2.1.	Общая схема реакции	305
11.2.2.	Возможности контролируемого создания <i>E</i> - и <i>Z</i> -алкеновых фрагментов	306
11.2.3.	Олефинирование по Хорнеру—Уодсворту—Эммонсу в синтезе природных соединений	308
11.3.	Литература	313
12.	α-Гетероатомные карбанионы в реакциях с карбонильными соединениями	315
12.1.	Введение	315
12.2.	Реакция Петерсона	315
12.3.	α -Сульфонилзамещенные карбанионы как реагенты олефинирования	319
12.4.	Метиленирование карбонильных соединений карбеновыми комплексами титана	322
12.5.	Илиды серы в реакциях с альдегидами и кетонами	326
12.6.	Литература	333
13.	Эквиваленты ацил-анионов в реакциях образования углерод-углеродной связи	335
13.1.	Введение	335
13.2.	1,3-Дитианы	335

13.2.1.	Реакции алкилирования и ацилирования литиевых производных дитианов	337
13.2.2.	Дитианиллитий в реакции Михаэля	340
13.2.3.	Дитианиллитий как бидентантный реагент в синтезах природных соединений	341
13.2.4.	Реакции 2-силлил-1,3-дитиан-2-иллития с эпоксидами. Перегруппировка Брука	343
13.3.	Ациклические тиоацетали	346
13.4.	Моноксиды тиоацеталей кетена	348
13.5.	Трис(арилтио)ортомуравьиный эфир	349
13.6.	Защищенные циангидрины альдегидов	350
13.7.	Реакции альдегидов в условиях катализа цианид-ионом или солями тиазолия	353
13.8.	Литература	357
14.	Перегруппировка Кляйзена	359
14.1.	Введение	359
14.2.	[3,3]-Сигматронная перегруппировка аллилвиниловых эфиров	360
14.2.1	Общая характеристика реакции	360
14.2.2	Применение в синтезе природных соединений.	361
14.3.	Реакция Кэррола	365
14.4.	Катализ кислотами Льюиса	367
14.5.	Перегруппировки ацеталей кетенов	369
14.5.1	Использование ортоэфиров для генерации ацеталей кетенов	370
14.5.2	Силацетали кетенов в перегруппировках Кляйзена	371
14.6.	Некоторые особенности реакций циклических виниловых эфиров и ацеталей кетенов	377
14.7.	Синтез аллилвиниловых эфиров по реакциям Виттига и Теббе	379
14.8.	Перегруппировка Кляйзена в биохимических процессах.	380
14.9.	Перегруппировки тиа- и аза-Кляйзена	381
14.10.	Литература	384
15.	Перегруппировка Коупа	387
15.1.	Введение	387
15.2.	Стереохимия и структурные эффекты в перегруппировке Коупа	388
15.3.	Перегруппировка Коупа как путь трансформации карбоциклических структур.	390
15.4.	Перегруппировка окси-Коупа и ее алкоксидный вариант	393
15.4.1.	Общая характеристика реакции	393
15.4.2.	Возможности синтетического использования	394
15.4.3.	Перегруппировка окси-Коупа как ключевая стадия формирования полициклических структур	399
15.5.	Каскадные превращения с использованием перегруппировки окси-Коупа.	401
15.5.1.	Комбинация перегруппировки окси-Коупа и внутримолекулярной атаки по карбонильной группе.	401
15.5.2.	Последовательности сигматронных перегруппировок	405
15.5.3.	Комбинация перегруппировки окси-Коупа и реакции Манниха	408

15.6. Литература	412
16. Синтез энантимерно чистых соединений	415
16.1. Введение	415
16.2. Общие подходы к синтезу энантимерно чистых соединений	416
16.3. Восстановление карбонильной группы	419
16.3.1. Стехиометрические реагенты	419
16.3.2. Восстановление по Кори–Бакши–Шибата	420
16.3.3. Восстановление, катализируемое комплексами рутения	423
16.4. Гидрирование двойной углерод-углеродной связи	427
16.5. Реакции эпоксицирования	431
16.5.1. Эпоксицирование по Шарплессу	431
16.5.2. Эпоксицирование по Джекобсену	434
16.5.3. Эпоксицирование по Ши	436
16.6. Асимметрическое дигидроксилирование алкенов	438
16.7. Нелинейный эффект	440
16.8. Литература	443
17. Методы образования трехчленного цикла	447
17.1. Введение	447
17.2. Внутримолекулярные реакции Вюрца и алкилирования енолятов в синтезах циклопропанов	448
17.3. Илиды серы как реагенты циклопропанирования	451
17.4. [2+1]-Циклоприсоединение как общий метод синтеза циклопропанов	453
17.4.1. Карбены: особенности строения и реакционной способности	454
17.4.2. Генерация карбенов из ди- и тригалогеналканов	455
17.4.3. Методы генерации карбенов и карбеноидов из diazosоединений	456
17.4.4. Внутримолекулярное циклопропанирование в синтезе природных соединений	460
17.4.5. Синтез напряженных структур	463
17.4.6. Реакция Симмонса–Смита	466
17.5. Реакция Кулинковича	469
17.6. Литература	475
18. Методы образования четырехчленного цикла	477
18.1. Введение	477
18.2. Циклизация 1,4-бифункциональных производных	477
18.3. Реакции расширения трехчленного цикла в синтезе циклобутанов	481
18.4. Термическое [2+2]-циклоприсоединение. Возможности использования катализа кислотами Льюиса	483
18.5. Кетены в реакциях [2+2]-циклоприсоединения	485
18.6. Фотохимическое [2+2]-циклоприсоединение алкен–енон Межмолекулярный вариант реакции	492
18.7. Внутримолекулярный вариант фотохимического присоединения алкен–енон	495
18.8. [2+2]-Фотоциклоприсоединение олефинов, катализируемое трифлатом меди	499
18.9. Литература	503
19. Методы построения циклопентановых систем	507
19.1. Введение	507
19.2. Методы, основанные на реакциях карбанионного типа	508

19.2.1.	Алкилирование и ацилирование енолятов	508
19.2.2.	Алкилирование енолятов и реакция Виттига	509
19.2.3.	Внутримолекулярная альдольная конденсация	510
19.2.4.	Сопряженные еноны в реакциях циклопентааннелирования	514
19.2.5.	Тандемная последовательность альдольной конденсации и реакции Михаэля	516
19.2.6.	Циклизация алкениллитиевых или алкенилмагниевых производных	517
19.3.	Внутримолекулярное внедрение карбенов по С–Н-связи	520
19.4.	Реакции [2+3]-циклоприсоединения	523
19.4.1.	Катализируемая комплексами железа реакция α, α' -дибромкетонов с алкенами.	523
19.4.2.	Циклопентааннелирование, катализируемое комплексами палладия	524
19.5.	Реакция Посона–Кханда	525
19.6.	Реакция Назарова	528
19.7.	Литература	533
20.	Анионные и катионные циклизации в синтезе циклогексановых систем.	537
20.1.	Введение	537
20.2.	Анионная циклизация 1,5-дикарбонильных соединений	537
20.2.1.	Реакция Робинсона	538
20.2.2.	Проблемы хемо- и региоселективности реакции	539
20.2.3.	Эквиваленты метилвинилкетона	542
20.2.4.	Циклические 1,3-дикетоны как субстраты реакции аннелирования Энантиоселективный вариант циклизации.	544
20.2.5.	Силиловые эфиры енолов в синтезе субстратов для циклизации	546
20.3.	Катионные циклизации 1,5-полиеновых систем	548
20.3.1.	Биогенез полициклических терпеноидов и стероидов	549
20.3.2.	Катионная циклизация в синтезе полициклических соединений	551
20.3.3.	Протонные кислоты и соли ртути(II) как инициаторы циклизации	553
20.3.4.	Терминальные эпоксиды как субстраты в реакциях циклизации 1,5-полиеновых соединений	556
20.3.5.	Каскадная последовательность реакции Назарова и катионоидной циклизации	558
20.4.	Литература	559
21.	Радикальные реакции образования углерод-углеродной связи	561
21.1.	Введение	561
21.2.	Димеризация радикальных интермедиатов как синтетический метод	562
21.3.	Гомолитическое присоединение по кратным углерод-углеродным связям	564
21.3.1.	Общие закономерности реакции и методы ее иницирования	564
21.3.2.	Межмолекулярные реакции гомолитического присоединения	568
	в синтезе полифункциональных производных	
21.3.3.	Внутримолекулярные циклизации с участием алкильных радикалов	575
21.3.4.	Ацил-радикалы: использование во внутримолекулярных реакциях циклизации	583
21.3.5.	α -Ацилзамещенные радикалы в синтезе карбоциклических систем	586
21.4.	Синтетические методы, основанные на генерации кетильных радикалов	590
21.4.1.	Пинаконовая и ацилоиноновая конденсации. Реакция МакМурри	590
21.4.2.	Циклизации, инициируемые иодидом самария(II)	593
21.5.	Литература	601

22. Реакция Дильса–Альдера. Часть I	605
22.1. Введение	605
22.2. Основные закономерности реакции	607
22.2.1. Общая характеристика [4+2]-циклоприсоединения	607
22.2.2. Реакционная способность диенов и диенофилов	609
22.2.3. Стереохимия и региоселективность	612
22.2.4. Кислоты Льюиса как катализаторы диенового синтеза	618
22.2.5. Асимметрический диеновый синтез	621
22.3. Дополнительные синтетические возможности диенового синтеза	631
22.4. Литература	640
23. Реакция Дильса–Альдера. Часть II. Внутримолекулярные варианты циклоприсоединения	643
23.1. Введение	643
23.2. Типы реакций и особенности их протекания	643
23.3. Субстратная селективность, регио- и стереонаправленность реакции	645
23.4. Основные направления синтетического использования	648
23.4.1. Внутримолекулярная реакция 1-го типа	649
23.4.2. Внутримолекулярная реакция 2-го типа	660
23.4.3. Внутримолекулярные реакции субстратов, содержащих удаляемые мостиковые группы	665
23.4.4. Трансаннулярные реакции циклоприсоединения	672
23.5. Литература	679
24. Метатезис олефинов и ацетиленов	683
24.1. Введение	683
24.2. Открытие реакции и некоторые аспекты ее практического использования	684
24.3. Механизм реакции и оптимизация металлокомплексных катализаторов	685
24.4. Метатезис с образованием цикла (RCM-реакция)	690
24.4.1. Общая характеристика реакции	690
24.4.2. RCM-реакция в синтезе природных соединений	692
24.5. Кросс-метатезис олефинов	697
24.6. Алкен-алкиновый метатезис	701
24.7. Метатезис алкинов	706
24.8. Литература	712
25. Еще раз о значении исследований по полному синтезу природных соединений	715
25.1. Введение	715
25.2. О роли низкомолекулярных природных веществ в дизайне новых лекарств	716
25.3. Модификация структуры биоактивного природного соединения как путь оптимизации свойств лекарственных препаратов	718
25.4. Роль полного синтеза природных соединений в дизайне новых лекарственных препаратов	721
25.5. Что же из этого следует?	732
25.6. Литература	733
Преметный указатель	735