

УДК 547.1+547:7

## КАРБЕНОВІ ВАРІАЦІЇ ДЕЯКИХ КЛАСИЧНИХ РЕАКЦІЙ

О.П.Швайка, М.І.Короткіх

Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України  
83114, м. Донецьк, вул. Люксембург, 70. E-mail: shvaika@ukr.net**Ключові слова:** карбени; реакції; каталіз

В огляді вперше систематизовані та проаналізовані карбенові варіації ряду фундаментальних іменних реакцій, розглянуті особливості їх перебігу порівняно з класичними аналогами. Ряд карбенових перетворень, описаних у літературі, відповідає класичним іменним реакціям, будучи по суті їх карбеновими варіаціями та набуваючи характерних рис за участю карбенів, що і викликає великий інтерес. Крім карбенового механізму вони відрізняються від класичних варіантів реакцій тим, що найчастіше перебігають у лагідніших, а іноді й значно лагідніших умовах, завжди приводять до специфічних продуктів, будова яких зумовлюється природою карбенів як амбіфільних реагентів, що позначається на певних етапах реакції і в остаточному підсумку спричиняє відповідний результат. У зазначеному вище плані такі реакції розглянуті як у випадках, коли карбени є стехіометричною складовою (карбенові варіації реакцій Боджера, Міхаеліса-Арбузова, конденсації Кляйзена, Лейкарта-Валлаха, розщеплення за Гофманом), так і у випадках, коли вони виступають каталітичною компонентою (реакції трансестерифікації, бензоїнової конденсації, конденсації Штеттера, нуклеофільного ароматичного заміщення). У теперішній час карбенові варіації класичних реакцій вже стають перспективними в синтезі деяких фармацевтичних субстанцій, а також в одержанні дизельного палива з рослинних олій. Огляд покликаний ініціювати подальші пошуки й поглиблення таких аналогій.

### CARBENE VARIATIONS OF SOME CLASSICAL REACTIONS

O.P.Shvaika, M.I.Korotkikh

**Key words:** carbenes; reactions; catalysis

Carbene variations of a series of fundamental reactions, the features of their course in comparison with classical analogues have been first summarized and analyzed in the review. A number of carbene transformations described in the literature relates to classical name reactions being substantially their carbene variations acquiring the characteristics with the participation of carbenes. The attention in the review is drawn to such important analogies. Besides the carbene mechanism, they differ from the classical versions of the reactions because they mostly proceed under milder, sometimes considerably milder conditions. They always lead to specific products, the structure of which is conditioned by the nature of carbenes as ambiphilic reagents, and it affects certain stages and the final result of the reaction. In the above terms, such reactions are considered for the cases when carbenes are stoichiometrical components (carbene variations of Bodger, Michaelis-Arbuzov, Leuckart-Wallach reactions, Claisen condensation, Hoffman elimination), as well as for the cases when they are catalytic components (transesterification, Stetter reactions, benzoin condensation, nucleophilic aromatic substitution). At the present stage carbene variations of the classical reactions have become promising in the synthesis of some pharmaceutical substances, as well as in diesel fuel obtaining from vegetable oils. The review is intended to initiate further searches and deepening of such analogies.

### КАРБЕНОВЫЕ ВАРИАЦИИ НЕКОТОРЫХ КЛАССИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

О.П.Швайка, Н.И.Коротких

**Ключевые слова:** карбены; реакции; катализ

В обзоре впервые систематизированы и проанализированы карбеновые вариации ряда фундаментальных именных реакций, рассмотрены особенности их протекания по сравнению с классическими аналогами. Ряд карбеновых превращений, описанных в литературе, соответствует классическим именным реакциям, будучи по существу их карбеновыми вариациями, приобретаая характерные черты с участием карбенов, и на таких важных аналогиях сделан акцент в обзоре. Кроме карбенового механизма они отличаются от классических вариантов реакций тем, что чаще всего протекают в более мягких, а иногда в значительно более мягких условиях, всегда приводят к специфическим продуктам, строение которых обуславливается природой карбенов как амбифильных реагентов, что сказывается на определенных этапах реакции и в конечном итоге приводит к соответствующему результату. В указанном выше плане такие реакции рассмотрены как в случаях, когда карбены выступают стехиометрической составляющей (карбеновые вариации реакций Боджера, Михаеліса-Арбузова, конденсації Кляйзена, Лейкарта-Валлаха, расщепления по Гофману), так и в тех случаях, когда они являются каталитической компонентой (реакции трансэтерификации, бензоиновой конденсації, конденсації Штеттера, нуклеофильного ароматического замещения). На современном этапе карбеновые вариации классических реакций уже становятся перспективными в синтезе некоторых фармацевтических субстанций, а также в получении дизельного топлива из растительных масел. Обзор призван инициировать дальнейшие поиски и углубление таких аналогий.

Унікальність карбенів як фундаментальних хімічних частинок серед інших, зокрема карбаніонів, карбокатионів, органічних радикалів полягає в тому, що в них поєднуються властивості як карбаніонів (нуклеофільність), так і карбокатионів (електрофільність). Вони здатні виступати як амбіфільні реагенти, де амбіфільність зосереджена на одному (карбеновому) атомі. Крім того, при певних обставинах карбени можуть проявляти й властивості бірадикалів (триpletні карбени звичайно електрофільні), парамагнітні властивості яких стосуються переважно одного карбенового атома. Карбени утворюються звичайно як синглетні частинки, але синглетний стан не обов'язково є основним (він здебільшого характерний для гетерозаміщених карбенів, зокрема гетероциклічних). Важливою характеристикою карбенів є величина енергетичної щільності між синглетним і триpletним станами, чим у значній мірі визначається напрямок реагування карбену як синглетної чи триpletної частинки [1].

Амбіфільність визначає особливості хімічної поведінки карбенів, надаючи своєрідності перебігу класичних реакцій за їх участю та формуванню кінцевих продуктів перетворень. За даних умов у залежності від структури на першому етапі перетворення превалює нуклеофільний або електрофільний характер карбену, або ж карбенова взаємодія з  $\pi$ -зв'язком/ $\pi$ -системою може відбуватися й синхронно як циклоприєднання. Слід зазначити, що багато формально карбенових реакцій можуть бути інтерпретовані як такі, що перебігають не з кінетично незалежною частинкою карбену, а з її координаційним комплексом з розчинником або ж з карбеноїдним прекурсором – прекарбеном (precarbene) (наприклад, гетероаренієвою сіллю чи діазосполукою [2]).

Найбільш характерною особливістю реагування карбенів (як синглетних, так і триpletних, хоча за різними механізмами) у порівнянні зі звичайними електрофільними і нуклеофільними реагентами, або навіть із амбіфільними дицентровими, є реакції вклинення по одинарних зв'язках C–H, X–H, C–X (наприклад,  $>C: + R_3C-H \rightarrow R_3C-(>C-H)$ )

та реакції  $[1+n]$  циклоприєднання по кратних зв'язках (зазвичай  $n = 2, 4$ , наприклад, шлях *a*; для триpletних карбенів таке циклоприєднання неспецифічне, для синглетних – *цис*-приєднання). Подвійні зв'язки в даній молекулі з карбенами реагують швидше, ніж потрійні [3]. Слід відзначити характерну для алкінів реакцію транскарбенування (схема 1, шлях *b*) з термінальним переносом карбенового центра в інтермедіаті та наступною його стабілізацією шляхом внутрішньомолекулярної циклізації або ж вторинного приєднання до відповідного (звичайно електрофільного) реагента в реакційному середовищі.

Типовий приклад реакції (схема 2) [4], яка супроводжується транскарбенуванням.

Інші характерні приклади з області хімії гетероциклів див. [5-9].

Механізми реакцій вклинення карбенів і циклоприєднань до кратних зв'язків, як і реакцій прямого приєднання до гетероатомів з вільною електронною парою з утворенням ілідів ( $>C: + >C=X / R-XR \rightarrow >C=X^+-C^- / R-X^+-C^-$ ) розглядалися в літературі, зокрема в роботах [1, 10, 11].

Серед різних хімічних реакцій завжди привертають увагу іменні, що звичайно становить нову послідовність процесів приєднання, заміщення, відщеплення, зсувів або внутрішньомолекулярних міграцій. Ряд карбенових перетворень, описаних у літературі, відповідає класичним іменним реакціям, будучи по суті їх карбеновими варіаціями та набуваючи характерних рис за участю карбенів, і на такі цікаві аналогії доцільно звернути увагу. Крім карбенового механізму, вони відрізняються від класичних варіантів реакцій тим, що найчастіше перебігають у лагідніших, а іноді в значно лагідніших умовах, завжди приводять до специфічних продуктів, будова яких зумовлюється природою карбенів як амбіфільних реагентів, що позначається на певних етапах реакції і в остаточному підсумку приводить до відповідного результату.

Запропонований матеріал, в основному, стосується гетероциклічних систем, де вперше були отримані стабільні кристалічні карбени і пода-

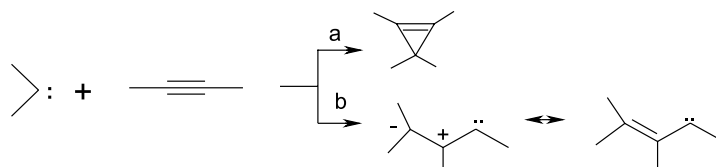


Схема 1

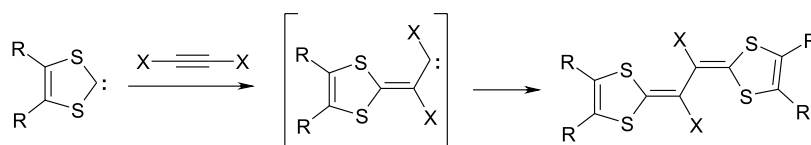


Схема 2

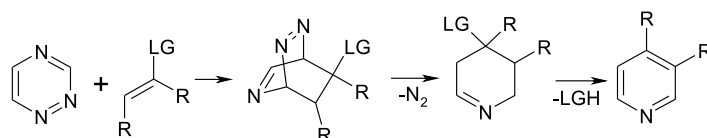


Схема 3

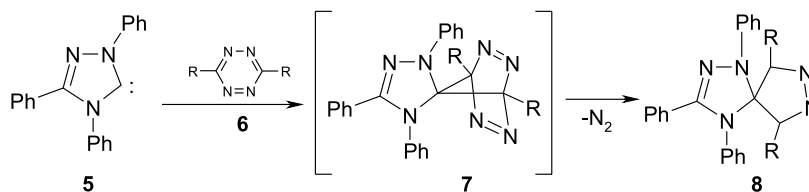


Схема 4

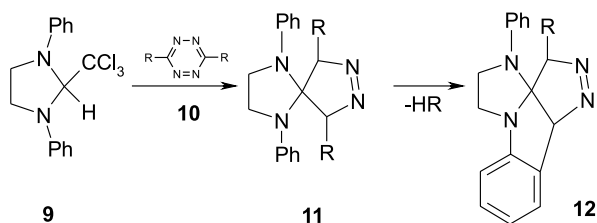


Схема 5

лі добре розвинена їх хімія, а значить виникла можливість порівняльного аналізу і зіставлення ряду класичних іменних реакцій з описаними на сьогодні їх карбеновими варіаціями. Карбени нині можуть практично використовуватися в індивідуальному вигляді (є вже комерційні пропозиції) або генеруватися *in situ* з доступних прекарбенів (із четвертинних солей, тіонів, діазосполук тощо). На теперішній час карбенові методи синтезу вже набули актуальності в синтезі фармацевтичних субстанцій, про що буде мова при подальшому викладенні матеріалу. Відтак у зазначеному вище плані такі реакції будуть розглянуті як у випадках, коли карбени є стехіометричною складовою, так і у випадках, коли вони виступають каталітичною складовою.

**Реакція Боджера** – це реакція [12], що полягає у взаємодії етиленів із три- і тетразінами і приводить до утворення відповідних азинів з виділенням азоту (схема 3).

Відомості про реакції стабільних карбенів по азометинових зв'язках (C=N) гетероциклів у літературі відсутні. Однак є дані про реакції гетероциклічних карбенів з імінівими солями *in situ*, а також з тетразінами аналогічно реакції Бодже-

ра. Але на відміну від класичної реакції Боджера, що представляє собою [2+4] циклоприєднання етиленів до тетразинів і триазинів з карбенами внаслідок їх амбіфільної природи, здійснюється [1+4] циклоприєднання з утворенням спіросполук або продуктів їх подальших перетворень, зазвичай перегрупувального типу.

Так, взаємодія триазолідену **5** з азадієновою системою 3,6-діарил-1,2,4,5-тетразинів [13] **6** дає продукт [1+4] циклоприєднання **7** (схема 4), що розпадається з виділенням азоту до триазолоспіропіразолу **8**.

Ця ж реакція вивчена в експерименті *in situ* з прекарбеном Ванцліка, 2-трихлорометилімідазолідином **9**, з метилтіо- і трифлуорометилзаміщеними тетразіну **10** (R = Me, CF<sub>3</sub>) [14] (схема 5). У реакції спочатку утворюються, схоже, аддукти **11**, подібні до описаних Ендерсом [13], здатні втрачати HR і перебудовуватися в конденсовані чотириядерні спіропіразолоімідазолідини **12**.

Реакція циклоприєднання бензтіазол-2-ілідену **14** (генерованого *in situ* з 2-піперидино- **13a** або 2-ціанобензотіазолінів **13b**) до тетразинів **15** також перебігає через спіросполуки **16** (схема 6), що зазнають 1,5-сигматропного перегрупування в піразолобензотіазини **17** (R = CF<sub>3</sub>) [15].

2-Ціанобензотіазолін **13b** у якості прекарбену з 3,6-дифенілтетразіном **15** реагує аналогічно [15], хоча проміжний спіропродукт **18** трансформується по-іншому з утворенням аміну **19** та продуктів більш глибокого перетворення (схема 7).

Але при дії на дипіразолілтетразин **20** імідазолієвою сіллю **21** в якості карбеноїду в присутності карбонату калію замість вищеописаного кар-

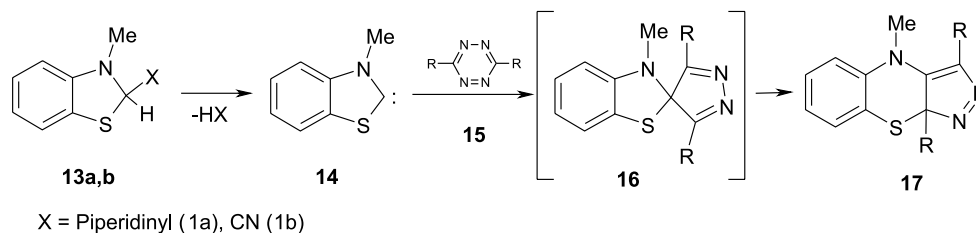


Схема 6

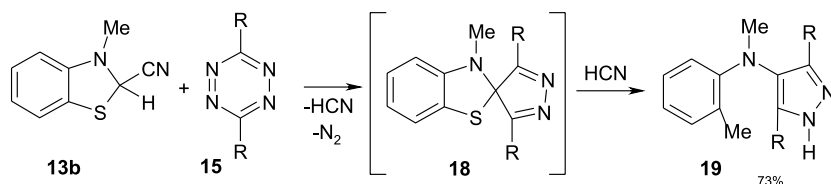


Схема 7

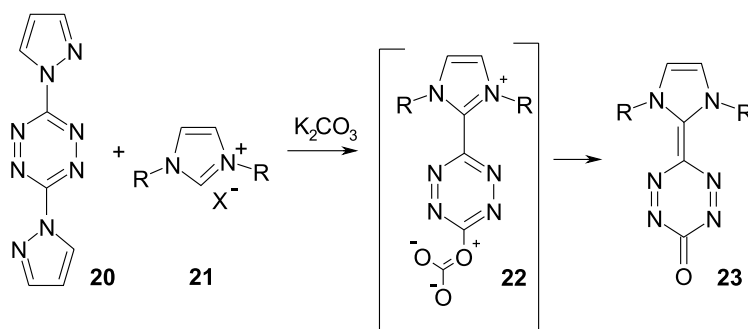


Схема 8

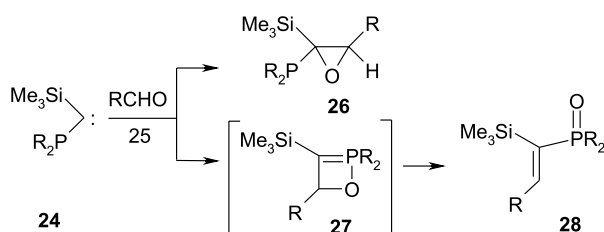
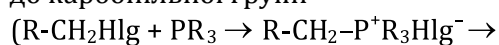


Схема 9

бенового варіанту реакції Боджера спостерігається карбенове заміщення по сильно поляризованому екзоциклічному C-N зв'язку з утворенням тетразинону **23** (схема 8) [16]. Виходи продуктів – 40-96%. Аналогічно з виходами 8-99% перебігає реакція з карбеноїдними бензімідазолієвими солями. Автори вважають, що реакція починається із заміщення піразолільного залишку карбеновим фрагментом (сполука **22**) з наступною заміною другого піразолільного радикалу на карбонатний аніон та розкладанням карбонату **22** на CO<sub>2</sub> і тетразинон **23**.

Найкраще реакція перебігає в толуені, ТГФ, ацетонітрилі в присутності карбонату калію. У присутності гідриду натрію реакція не спостерігається, з третинними амінами і гідрокарбонатом натрію виходи знижуються.

**Реакція Віттіга.** У класичному варіанті реакції [12] одержують етиленові сполуки, що є продуктами [2+2]-циклоприєднання фосфонійїліду до карбонільної групи



У роботі [17] показано, що фосфанілсилілкарбени **24** (R = NMe<sub>2</sub>) реагують з аліфатичними альдегідами **25** (на відміну від кетонів), даючи продукти [1+2] і [2+2] циклоприєднання (в остан-

ньому випадку за участю прикарбенового атома фосфору) – оксирани **26** і похідні олефінів **28** (схема 9).

Реакції утворення олефінів **28** представляють карбеновий варіант реакції Віттіга, що здійснюється через проміжні оксафосфетени **27**, які розпадаються з утворенням олефінів при внутрішньомолекулярному «напіввідщепленні» фосфіноксидної групи, оскільки на відміну від класичного варіанту вона повністю не відходить, а залишається зв'язаною екс-карбеновим атомом у продукті реакції. Карбенова складова реакції тут імітує ілідну компоненту класичної реакції Віттіга: на одному амбіфільному карбеновому атомі зосереджується ілідний вузол фосфінметилену. Стереоселективність реакції зумовлена кінетичним контролем реакції.

Інша модифікація карбенової варіації реакції Віттіга полягає в тому, що карбен як амбіфільний реагент, діючи на фосфонійїлід, імітує її карбонільну компоненту. Фосфін, на відміну від класичного варіанту, вивільняється в незв'язаному вигляді [18] і може бути використаний повторно.

$$R_2C-P^+R_3 + :CHlg_2 \rightarrow R_2C=CHlg_2 + PR_3$$

У ряді робіт показана можливість утворення реактивів Віттіга на основі карбенів (генерація *in situ*), оскільки вони легко приєднуються до атома фосфору у фосфінах з утворенням ілідів [19-21].

$$KOCMe_3 + HCHlg_3 \rightarrow KCl + :C Hlg_2 + HOCMe_3$$

$$R_3P + :CHlg_2 \rightarrow R_3P=CHlg_2 \leftrightarrow R_3P^+ -C Hlg_2^- (Hlg = Cl, Br)$$

**Перегрупування Міхаеліса-Арбузова.** У класичному варіанті здійснюється при нагріванні алкілфосфітів з алкілгалогенідами, де одержуються алкілфосфонати [12].

Уже в ранніх роботах відзначалося, що фосфіни слугують пастками карбенів. 4,5-Бензо-1,3-діоксол-2-іліден, генерований при нагріванні 2-етокси-

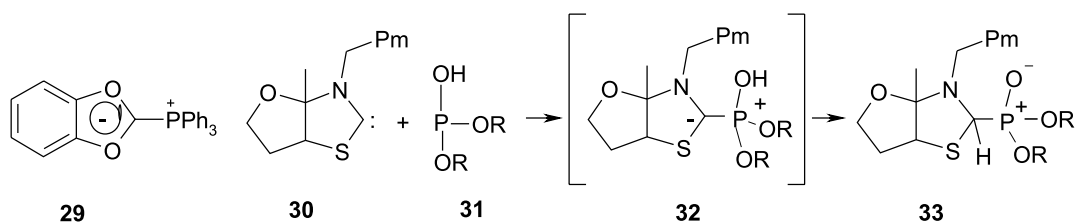


Схема 10

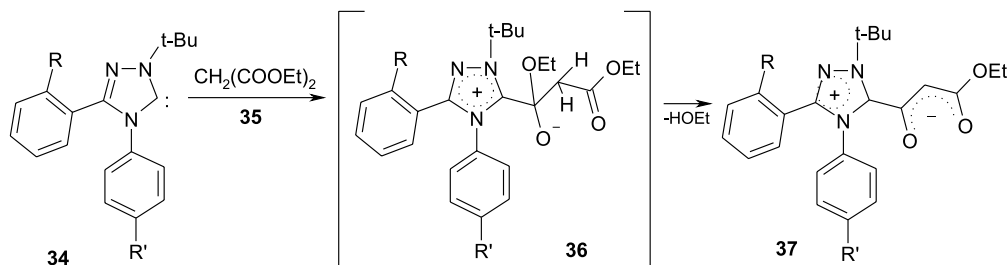


Схема 11

4,5-бензо-1,3-діоксолану в атмосфері аргону з трифенілфосфіном, утворює аддукт **29** (схема 10) [22].

При взаємодії тіазолінілідену **30** з фосфітами **31** отримано фосфонат **33** [23]. Реакція представляє карбенову варіацію перегрупування Міхаеліса-Арбузова, перебігаючи через попереднє приєднання фосфіту до карбену (інтермедіат **32**) і наступну 1/0→3/C Н-міграцію протона в аддукті **32**  $\text{Crb}^- \text{P}^+(\text{OR})_2\text{OH}$  з утворенням зв'язку C-H у гетероциклі (сполука **33**). У класичному варіанті виникає аналогічний проміжний аддукт  $\text{Alk-P}(\text{OR})_3\text{Br}$ , який розщеплюється при нагріванні ( $\sim 150^\circ\text{C}$ ) на  $\text{RBr}$  і  $\text{AlkPO}(\text{OR})_2$ . На відміну від класичного перегрупування карбенова варіація здійснюється в лагідних умовах. Однак, реакція не характерна для високоосновних гетероароматичних карбенів (імідазол-2-іліденів, 1,2,4-триазол-5-іліденів).

**Реакція конденсації Кляйзена.** Класична реакція Кляйзена [12] – одна з низки альдольних конденсацій, що здійснюється між двома молекулами естерів (одна з яких виступає метиленою (С-нуклеофільною) компонентою, а інша – карбонільною) під дією лужних агентів при нагріванні (звичайно  $>100^\circ\text{C}$ ) і завершується відщепленням алкогольної частини з утворенням кетоестерів

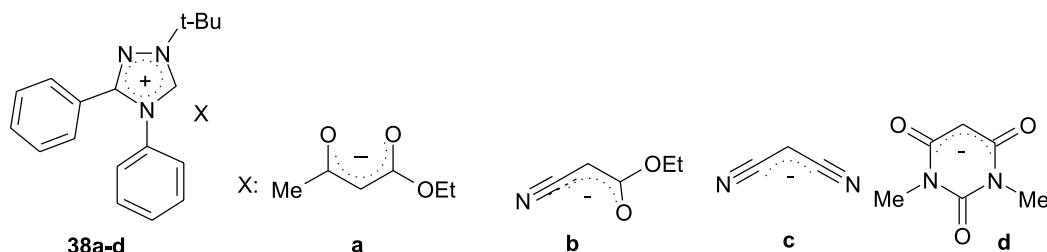
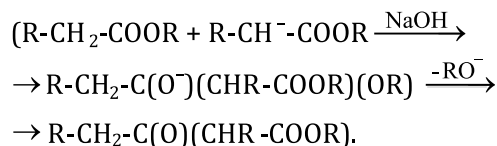


Схема 12

її карбенова варіація [24, 25] приводить до одержання цвіттеріонних (мезоіонних) сполук. Вона вивчена на прикладі взаємодії 1-*tert*-бутил-3,4-дифеніл-1,2,4-триазол-5-іліденів **34** (що виступають в якості С-нуклеофільної компоненти) з малоновим естером **35** як карбонільної компоненти (схема 11). Спочатку утворюється аддукт **36**, який зазнає деалкоголізації в цвіттеріон **37**.

Реакція перебігає при нагріванні в толуені в умовах поступового видалення етанолу (наприклад, продувкою струмом азоту).

Межі застосування карбенової варіації конденсації Кляйзена обмежені з одного боку певним діапазоном значень  $pK_a$  карбонільної компоненти: такі споріднені естери, як ціанацетатний і ацетоацетатний, подібно до малонітрилу і 1,3-диметилбарбітурової кислоти при взаємодії з карбеном **1** ( $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$ ), зазнають лише депротонування з утворенням солей **38a-d** [25] (схема 12).

Інша межа застосування цієї реакції виявляється в специфічній зміні напрямку взаємодії карбену з естерним угрупованням карбонільної компоненти: карбен **34** ( $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Br}$ ) при багатогодинному нагріванні з метилбензоатом **39** у толуені утворює бензоат триазолію **41**, який є результатом відщеплення протона від метильної групи в інтермедіаті **40** та екструзії метилену, що в ході реакції спарюється в етилен (схема 13).

При цьому діетилоксалат реагує дуже легко (при кімнатній температурі протягом 15 хв) з ви-

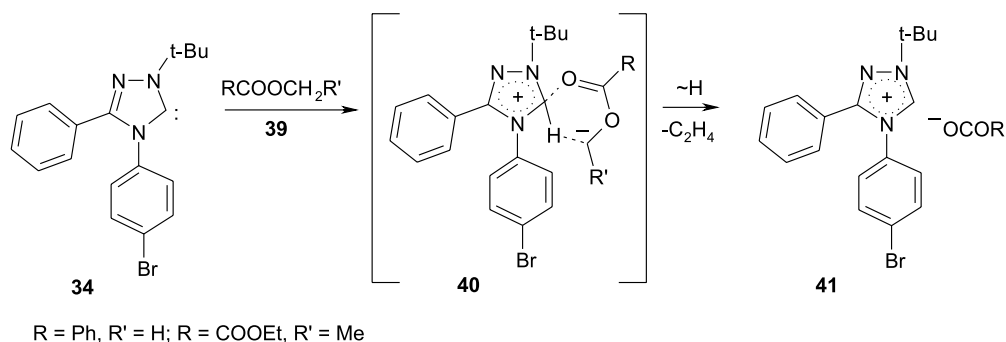


Схема 13

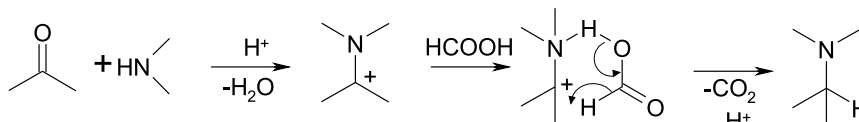


Схема 14

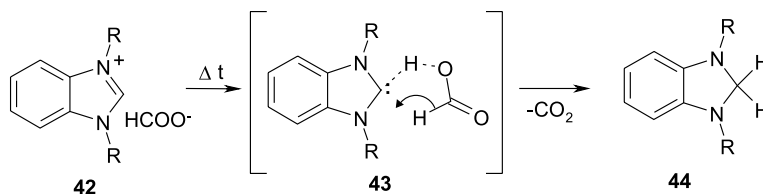


Схема 15

соким виходом відповідної солі **41** (R = COOEt) [25]. У такий спосіб заміною аніона в перхлоратах (які зазвичай легко одержуються) можна добувати гетероароматичні солі органічних кислот, що малодоступні іншими відомими шляхами

(перхлорат азолію  $\rightarrow$  карбен  $\xrightarrow{\text{естер}}$   $\rightarrow$  органічна сіль азолію).

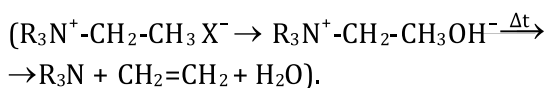
**Реакція Лейкарта-Валлаха.** Класичне відновлення амінування карбонільних сполук за Лейкартом-Валлахом (схема 14) здійснюється при нагріванні альдегідів або кетонів з первинними або вторинними амінами у форміатній кислоті і перебігає через гібридне перенесення на азометиневий зв'язок [3].

При нагріванні форміатів азолію **42** [26-28], які також містять азометиневий фрагмент, але в ароматичній системі через особливості їх будови, що дозволяють стабілізувати карбеновий стан, відновлення може здійснюватися за карбеноїдним механізмом через інтермедіат **43** з утворенням 2*H*-азолінів **44** (R = Me, Bu), циклічних аналогів продуктів відновного амінування (схема 15).

Реакція чутлива до вологи, присутність якої знижує вихід азоліну **44**, що й можна пояснити карбеновим механізмом перетворення.

**Розщеплення за Гофманом.** Класичне розщеплення за Гофманом [12] полягає в термічному

(при 100-200°C) розпаді солей амонію під дією лугів на амін і спирт або етиленовий вуглеводень



У карбенових або карбеноїдних варіаціях (де передбачається проміжне карбеноутворення) подібне розщеплення відбувається звичайно в досить лагідних\* температурних умовах (часто вже при кімнатній температурі або нижче) без виділення води. Під дією сильних основ на *N*-алкілазометиневі солі утворюється відповідний іліден, надосновний карбеновий атом якого виконує роль гідроксид-іону класичного варіанту реакції, відщеплюючи протон від алкільного замісника через *H*-зсув зі звільненням етиленового вуглеводню.

Аліфатичні амінокарбени **46a** (генеровані з імінієвих солей **45**) вже при кімнатній температурі протягом 72 год зазнають розщеплення типу Гофмана (схема 16) з утворенням *трет*-бутилметилениміну **47** і ненасиченого вуглеводню R<sub>2</sub> [29]. Перетворення можна представити з використанням резонансної структури карбену **46b**, що імітує кватернізовану по аміногрупі форму молекули, де відбувається міграція протона від R до карбенового/карбаніонного центру з відщепленням алкену R<sub>2</sub> та звільненням третинного аміну – азометину **47**.

\* Примітка. Англійське *soft* за інтерпретацією акад. В.П.Кухаря як *лагідний* (стосовно реагента, температури, умов тощо) вважаємо в хімічній термінології вдалішим, ніж кальку з російського *м'який*.



Схема 16

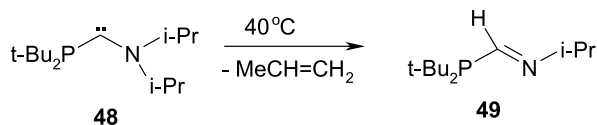


Схема 17

Формально в карбеновому субстраті (в резонансній формі **46b**) азометиновий зв'язок відповідає двом зв'язкам із замісниками при четвертинному атомі азоту в класичному варіанті, але негативний заряд основної компоненти (у класичному варіанті  $\text{HO}^-$ ) зосереджений на карбеновому/карбаніонному атомі, і тому процес здійснюється аналогічно (відщеплення протона від вуглецевого радикалу основною компонентою з видаленням етиленового залишку від атома азоту), але в значно лагідніших умовах, а в якості третаміну (у класичному варіанті триалкіламіну) тут, звісно, утворюється імін **47**.

Розщеплення типу Гофмана досить характерне для амінокарбенів у різних структурних ситуаціях.

Такого перетворення зазнають вже при  $40^\circ\text{C}$  і амінофосфанілкарбени **48** в азометини **49** (схема 17), а алкілфосфанілкарбени у фосфанілолефіни або алкіліденфосфіни [30, 31].

Відносно стабільний (час напіврозпаду – кілька днів) при  $0^\circ\text{C}$  аміносилілкарбен **50** (схема 18) при кімнатній температурі перетворюється на силілімін **51** протягом 5 хв [32].

Такі розщеплення, очевидно, не обов'язково мусять супроводжуватися вивільненням карбенової частинки (схема 19), а можуть відбуватися через карбеноїдну форму, що впливає з наявністю не повністю дейтерованого продукту **53** в схожому розщепленні формамідинієвих солей **52** [33].

У випадку гетероциклічних субстратів увесь процес може відбуватись інтрамолекулярно. У ге-

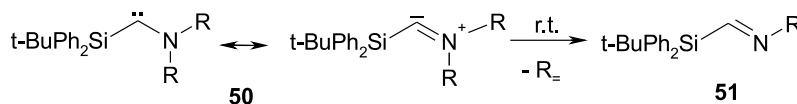


Схема 18

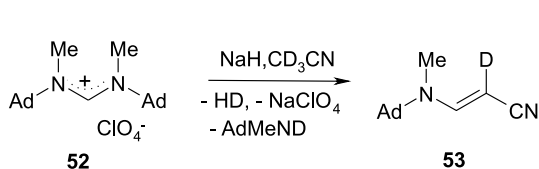


Схема 19

тероциклічних системах, зокрема в п'ятичленному імідазолінієвому циклі **54** (схема 20) під дією літій 2,2,6,6-тетраметилпіперидиду (LiTMP) або літій діізопропіламіду (LDA) внаслідок депротонування метиленової групи відбувається карбенизація (інтермедіат **55**), що супроводжується внутрішньоциклічним  $1/\text{C} \rightarrow 3/\text{C}$ : Н-зсувом на карбеновий атом з відщепленням етиленового залишку та утворенням розкритого продукту **56** [34]. Оскільки реакція не спостерігається в шестичленному циклі або в ациклічних формамідинієвих іонах, то очевидно є наслідком підвищення кислотності метиленових протонів у дигідроімідазолієвих іонах завдяки їх близькості до обох частково позитивно заряджених атомів азоту, що й полегшує Н-міграцію.

Аналогічно депротонування солі **57** етоксидом натрію в карбен **58** далі веде до утворення вініламідину **59** (30%) (схема 21, шлях *a*). Проте паралельно розщепленню в інтермедіаті **58** відбувається й конкурентний процес (*b*) – міграція амінільного радикалу в положення 4 (сполука **60**, вихід – 52%) [35].

#### Карбенові варіації деяких каталітичних реакцій

Ми розглянемо лише ті каталітичні реакції, які в класичному варіанті каталізуються звичайно сильними основами і знаходять аналогії в карбенових варіаціях при каталізі індивідуальними карбенами або *in situ*. Окрему велику область представляють реакції, каталізовані карбеновими комплексами [36].

**Реакції трансестерифікації.** Це реакція пералкоксидування естерів, яка здійснюється при їх нагріванні в надлишку спирту в присутності лугів (KOH, NaOH, алкоголятів лужних металів), іноді кислот як каталізаторів. Набула промислового значення у виробництві деяких фармпрепа-

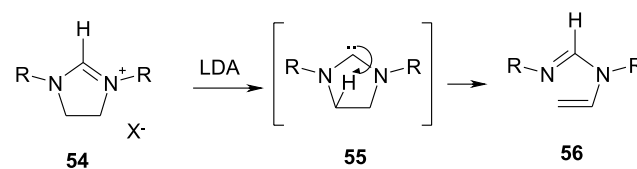


Схема 20

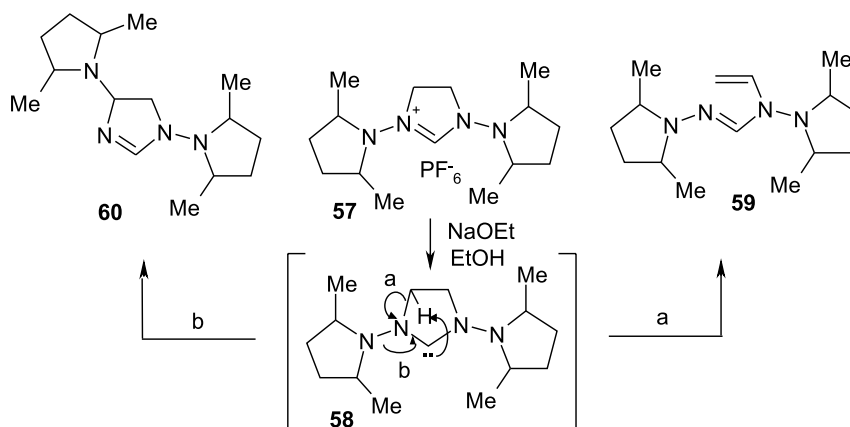


Схема 21

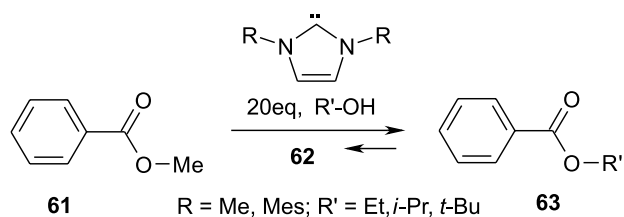


Схема 22

ратів (наприклад, анестетика прокаїну), але самперед для одержання біопалива з рослинних олій [37].

Гетероциклічні карбени здатні досить ефективно каталізувати реакцію трансестерифікації [38-42] (схема 22).

Як показано у низці робіт [43, 44, 45], ефективність карбенового каталізу в трансестерифікаціях із застосуванням гетероциклічних карбенів ряду імідазолу і бензімідазолу набагато перевищує ефективність лужного каталізу і перебігає в лагідніших умовах. У лабораторному режимі з майже 90% виходом здійснені перетворення соняшникової олії на відповідні метилові естери (в основному лінолевої і олеїнової кислот), які є біопаливом [44-47].

Якщо ефективність каталізаторів оцінювати за показниками активності TON (число циклів каталітичного перетворення як відношення кількості молей продукту реакції на моль каталізатора) і продуктивності каталізатора TOF (число циклів каталітичного перетворення за одиницю часу, звичайно за годину), що часто зустрічається в літературі [42], то й метоксид натрію (TON = 7-17, TOF = 8-22 год<sup>-1</sup>) і сильніші основи – амонієві і фосфонієві алкоксида, генеровані з відповідних солей (показники TON 1150, 1575 і TOF = 288, 394 год<sup>-1</sup>, відповідно), суттєво поступаються гетероциклічним монокарбенам і полікарбенам, зокрема імідазольного і бензімідазольного рядів (TON 1600-2300 і TOF 400-600) [45], хоча карбени триазольного ряду помітно слабкіші за останні [36, 43].

Механізм каталізу трансестерифікації карбенами ще не достатньо вивчений. Вони можуть діяти за механізмом нуклеофільного каталізу через перехідний тетраедричний комплекс Crb<sup>+</sup>-(RC-O<sup>-</sup>)-OR) [39, 40] або ж за механізмом загального основного каталізу через утворення іонізованого Н-комплексу зі спиртом Crb<sup>+</sup>...H...OR – для ряду імідазол-2-іліденів є дані про виділення й PCA таких стабільних Н-комплексів [41], хоча немає цілковитої впевненості, що такими вони перебувають і в розчинах.

Карбенкаталізовані трансестерифікації чутливі до стеричних ефектів. Первинні спирти досить активні в реакції, тоді як вторинні пасивніші, а третинні діють дуже повільно [36]. У першому випадку алкоксидний обмін тим успішніший, чим більша різниця в рK<sub>a</sub> спиртів – заміщувального і відхідного.

Низька ефективність метоксиду натрію в реакції вказує на те, що роль карбенового каталізатора не зводиться до генерації алкоксид іонів, що діють на естер. Значне зростання ефективності гетероциклічних карбенових каталізаторів у порівнянні з онієвими вказує на важливу роль у каталізі карбенових центрів, які можуть виконувати функцію переносників протонів у формуванні проміжної моногідроксильованої форми ортоестеру **D**, що легко розпадається з утворенням метилового естеру кислоти, переважно етанолу, як менш дисоційованого, ніж метанол. При цьому карбен у клітці зв'язується з етанолом або метанолом, що знаходиться у великому надлишку, і включається в подальший каталітичний цикл [36]. Залежно від природи гетероциклічного карбену енергетично вигіднішим може виявлятися перенесення протона через Н-зв'язаний карбено-спиртовий асоціат **B**, як у випадку імідазоліліденів [43], або ж через азолін **C**, як у випадку триазоліліденів (схема 23).

Аналогічно здійснюється карбеновий каталіз амідотворення з естерів, при цьому кількісно, оскільки реакція необоротна [38, 41].



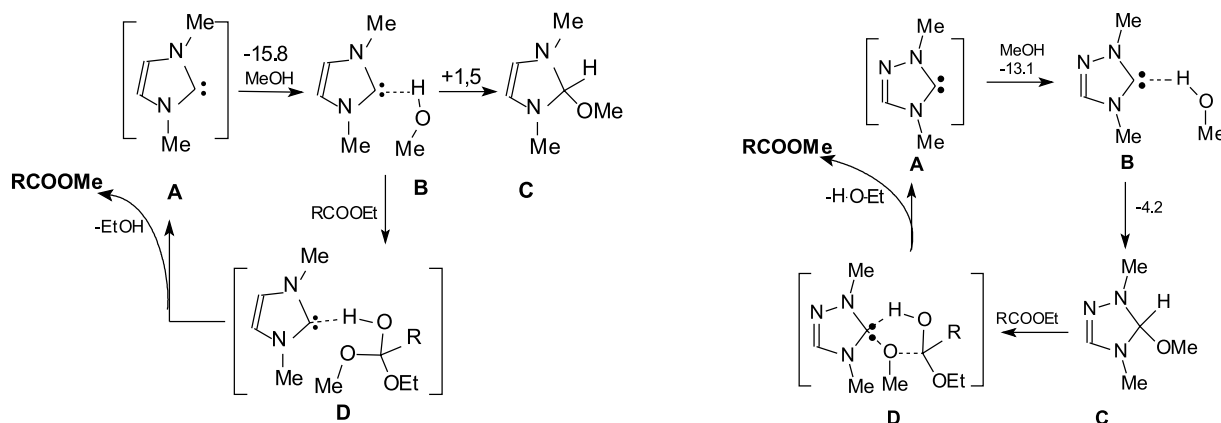
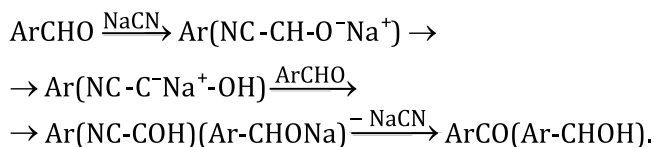


Схема 23

**Бензоїнова конденсація.** Карбени каталізують також інші реакції, зокрема бензоїнову конденсацію, внутрішньомолекулярні циклізації, наприклад, за участю СН-кислот і естерів, зазвичай каталізовані основами (типу реакції Дікмана, використовуваної у фармацевтичній хімії, зокрема у виробництві таких лікарських субстанцій, як антиастматик і антиалерген азеластин, анестетик і протизапальний локсопрофен та ін.). Перші роботи Бреслау [48, 49] з карбенового каталізу бензоїнової конденсації солями тіазолію (у вигляді карбеноїдів) дали згодом потужний поштовх хімії гетероциклічних карбенів, і література з карбенового каталізу бензоїнових конденсацій (інтер- і інтрамолекулярних) досить велика [36, 50], відтак у аспекті даного огляду будуть акцентовані передовсім їх відмітні риси в порівнянні з класичними варіаціями.

Ароматичні альдегіди при каталізі ціанід-іоном завдяки виникненню активного інтермедіату (CN(ArC<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>-OH) зазнають димеризації з утворенням продуктів бензоїнової конденсації  $\alpha$ -гідрокси кетонів [3]:



Аналогічно ціанідам каталізують бензоїнову конденсацію карбени [50]. Каталітичний цикл карбенової бензоїнової конденсації за Бреслау виражається схемою 24 [49].

Приєднуючись до альдегіду, вони здатні генерувати завдяки умполунгу (переполаризації альдегіду, внаслідок 1/C $\rightarrow$ 2/O Н-зсуву) ацильований аніон-еквівалент (інтермедіат Бреслау Crb<sup>+</sup>(Ar-C-OH) [49]), який взаємодіючи з другою молекулою альдегіду і далі звільняючи карбен, дає бензоїн. Як і в класичному варіанті, реакція рівноважна і, звісно, може бути оборотною [38].

У бензоїнових конденсаціях використовувалися індивідуальні карбени [51, 52], а також кар-

беноїди (азолієві солі) з генерацією карбенів *in situ* [48]. Виявлені внутрішньомолекулярні карбенові бензоїнові конденсації [53, 54].

Карбенові катализатори [55, 56] можуть бути хіральними, що дозволяє добитися високих значень енантіомерного надлишку бензоїнів (значення *ee* (enantiomeric excess) досягає 90-99%), особливо з 1,2,4-триазоліліденами [36, 57], що і є особливістю таких конденсацій у порівнянні з класичними. Досягнуті показники ефективності TON і TOF карбенових катализаторів у бензоїнових конденсаціях коливаються в межах 10-120 і <1-150 год<sup>-1</sup>, відповідно [58], для індивідуальних карбенів вони зазвичай перебувають на вищих межах.

Формоїнова конденсація, як і бензоїнова, каталізується гетероциклічними карбенами за аналогічним механізмом [59, 60]. Продуктом формоїнової конденсації є глікольальдегід, найпростіший моносахарид, важливий у промисловому біосинтезі, який, однак, будучи альдегідом, здатен далі конкурувати з вихідним формальдегідом, відтак утворюється суміш C2 і вищих сахаридів. Серед продуктів формоїнової конденсації: HC(O)CH<sub>2</sub>OH, OHCH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>OH, HC(O)CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, OHCH<sub>2</sub>C(O)

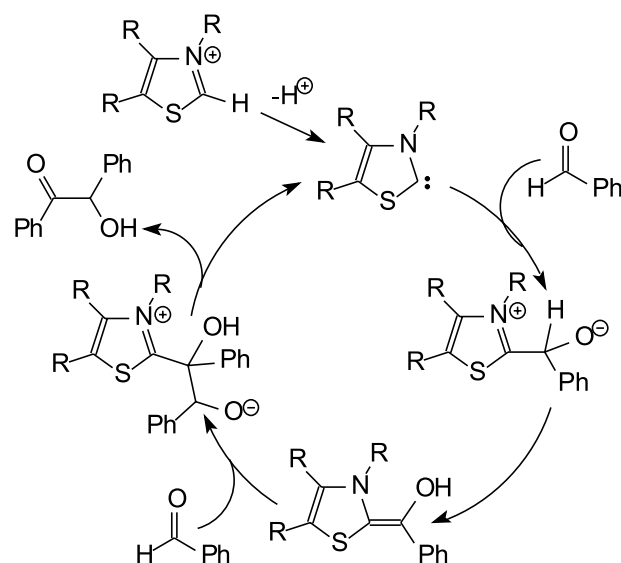


Схема 24

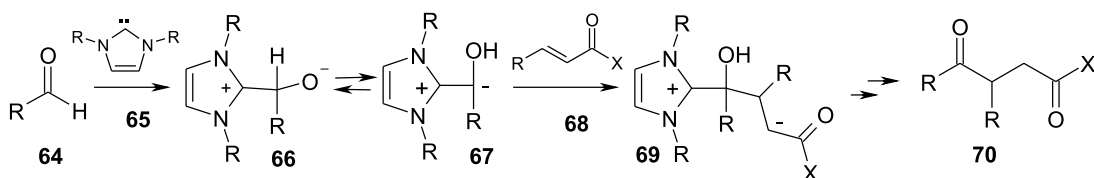
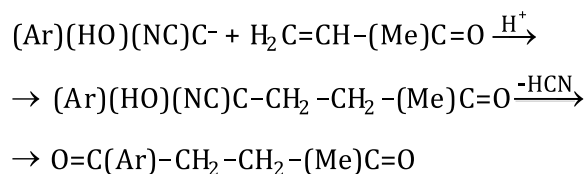


Схема 25

$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$  у тіазоліденовому каталізі переважно одержують триозу [60]. В каталізі триазоліденами, генерованими з триазолієвих солей *in situ*, можна [38] добитися 60% конверсії формальдегіду в глікольальдегід з 85% виходом, причому замісники в триазольному циклі здатні впливати на реактивність каталізатора, але не на селективність, хоча вона вища щодо глікольальдегіду, ніж у тіазоліденовому і навіть імідазоліденовому каталізах.

**Реакція Штеттера.** Класичний варіант реакції [3] – 1,4-приєднання альдегідів, каталізоване ціанідами лужних металів, до  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів, естерів, нітрilів з утворенням відповідних кето-продуктів, де ціангідрин-карбаніон є інтермедіатом приєднання, наприклад:



Карбеновий каталіз реакції Штеттера [61] може здійснюватися азолієвими солями в присутності основ, де *in situ* утворюється карбен, який подібно до ціанід-іону приєднується до альдегіду, індуюючи перегрупування в активний гідроксієнаміновий інтермедіат, як і в бензоїновій конденсації. Спряжене приєднання такого карбеноїдного ациланіонного еквівалента до  $\alpha,\beta$ -ненасиченої карбонільної сполуки з наступним переносом протона та елімінуванням карбену від тетраедричного інтермедіату дає 1,4-дикетон (схема 25).

Продукт штеттерівської конденсації утворюється з високим виходом, оскільки спряжене приєднання-елімінування до ненасичених карбонільних сполук, на відміну від бензоїнової конденсації, відбувається по етиленовому зв'язку і є необоротним.

З тіазолієвими солями, зокрема *N*-(3-ментил) заміщеними [62], досягнута індуквана хіральність продуктів енантіоселективної реакції Штеттера, але особливо ефективні 1,2,4-триазолієві солі з хіральними замісниками [63, 64, 65, 66], які також дозволяють досягти добрих виходів і в інтрамолекулярній реакції Штеттера (20-70%) з *ee* до 74% [67].

Слід підкреслити, що вищі виходи і краща діастереоселективність звичайно досягаються з індивідуальними карбенами, ніж з генерованими *in situ* азолієвими солями в присутності лугів.

Відомі як інтер-, так і інтрамолекулярні карбенові штеттерівські конденсації [66, 68, 69] – останні дозволяють одержувати заміщені хромони і проводити асиметричний синтез з високими показниками *ee* (досягаючи 99%).

**Карбеновий каталіз нуклеофільного ароматичного заміщення.** Гетероциклічні карбени здатні каталізувати реакції нуклеофільного ароматичного заміщення [70-73], наприклад, копуляцію ароматичних альдегідів з активованими ароматичними електрофілами з утворенням відповідних бензофенонів (схема 26), де передбачається *in situ* заміщення дією на фторидний субстрат активованого гідроксієнамінового інтермедіату (заміщення флуору в 4-флуоронітробензені) [73]. Ре-

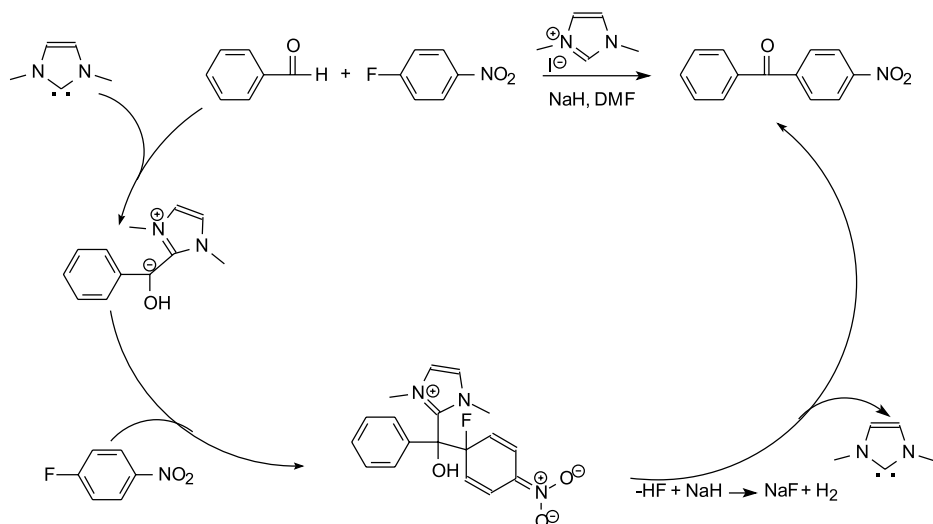


Схема 26

акція чутлива до природи замісників і їх положення в альдегіді [72, 73]. Як і в традиційному нуклеофільному ароматичному заміщенні, ріст полярності розчинника сприяє реакції, збільшує швидкість перетворення і вихід продукту, а серед галогенозаміщених гетероциклічних сполук спостерігається ряд реактивності: триазолопіридин > піразолопіримідин > пурин > піролопіримідин [72, 38]. Значну роль відіграє й структура карбену в реактивності нуклеофілу і субстрату. Так, імідазолієві солі каталізують нуклеофільне замісне ацилювання галідів усієї вищезгаданої серії гетероциклів, тоді як бензозолієві солі неефективні що-

до менш реактивних електрофілів ряду пурину і піролопіримідину [72].

Як впливає з викладеного матеріалу, в карбенових варіаціях класичних реакцій зберігаються принципові схеми реагування, котрі в порівнянні з класичними, однак, модифікуються на тих чи інших стадіях у відповідності до амбифільного характеру карбенового реакційного центру, що й визначає структуру кінцевих продуктів. Звісно, згодом кількість таких аналогій буде збагачуватися новими прикладами, значно розширюючи і поглиблюючи сутність відомих фундаментальних органічних реакцій.

## Література

1. Нефедов О.М., Иоффе А.И., Менчиков Л.Г. Химия карбенов. – М.: Химия, 1990. – С. 42-83.
2. Roth H.D., Hutton R.S. // *Tetrahedron*. – 1985. – Vol. 41, №8. – P. 1567-1578.
3. Дьяконов И.А., Данилкина Л.П. // *ЖОрХ*. – 1966. – Т. 2, №1. – С. 3-11.
4. Hartzler H.D. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. – Vol. 95, №13. – P. 4379-4387.
5. Coffen D.L. // *Tetrahedron Lett.* – 1970. – №30. – P. 2633-2636.
6. Kassam K., Warkentin J. // *Can. J. Chem.* – 1997. – Vol. 75. – P. 120-128.
7. Couture P., Warkentin J. // *Can. J. Chem.* – 1997. – Vol. 75. – P. 1281-1294.
8. Cheng Y., Zhu Q., Li Q.S., Meth-Cohn O. // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, №12. – P. 4840-4846.
9. Nair V., Bindu S., Sreekumar V., Rath N.P. // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5, №5. – P. 665-667.
10. Bertrand G. (Ed.). *Carbene Chemistry. From Fleeting Intermediates to Powerful Reagents*. – New York: Foutis Media, Lausanne, 2002. – P. 153-199.
11. Bourissou D., Guerret O., Gabbai F.P., Bertrand G. // *Chem. Rev.* – 2000. – Vol. 100, №1. – P. 39-91.
12. Лу Дж. Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 456 с.
13. Enders D., Breuer K., Runsink J., Teles J.H. // *Lieb. Ann. Chem.* – 1996. – №12. – P. 2019-2028.
14. Frenzen G., Kummel A., Meyer-Dutheuer C., Seitz G. // *Chem. Ber.* – 1994. – Vol. 127. – P. 1803-1806.
15. Imming P., Kummel A., Seitz G. // *Heterocycles*. – 1993. – Vol. 35, №2. – P. 299-306.
16. Bostai B., Novak Z., Benyei A.C., Kotschi A. // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, №17. – P. 3437-3439.
17. Illa O., Gornitzka H., Baceiredo A. et al. // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, №20. – P. 7707-7710.
18. Oda R., Ito Y., Okano M. // *Tetrahedron Lett.* – 1964. – №1. – P. 7-9.
19. Seyferth D., Grim S.O., Read N.O. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1960. – Vol. 82, №6. – P. 1510.
20. Speziale A.J., Ratts K.W. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1962. – Vol. 84, №5. – P. 854-859.
21. Speziale A.J., Marco G.J., Ratts K.W. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1960. – Vol. 82, №5. – P. 1260.
22. Сафиев О.Г., Назаров Д.В., Зорин В.В., Рахманкулов Д.Л. // *ХГС*. – 1988. – №6. – С. 852.
23. Takamizawa A., Hirai K., Hamashima Y. // *Tetrahedron Lett.* – 1967. – №50. – P. 5081-5084.
24. Korotkikh N.I., Cowley A.H., Moore J.A. et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – Vol. 1, №1. – P. 195-199.
25. Korotkikh N.I., Glinyanaya N.V., Cowley A.H. et al. // *ARKIVOC*. – 2007. – №16. – P. 156-172.
26. Коротких М.И., Раенко Г.Ф., Швайка О.П. // *Доп. НАН України*. – 2001. – №11. – С. 130-133.
27. Korotkikh N.I., Rayenko G.F., Kiselyov A.V. et al. // *In: Selected Methods of Synthesis and Modifications of Heterocycles*. – Moscow: Irridium-Press, 2002. – Vol. 1. – P. 220-240.
28. Korotkikh N.I., Shvaika O.P., Rayenko G.F. et al. // *ARKIVOC*. – 2005. – №8. – P. 10-43.
29. Lavallo V., Mafhouz J., Canac Y. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126, №28. – P. 8670-8671.
30. Menu M.J., Dartiguenave Y., Dartiguenave M. et al. // *Phosphorus Sulfur & Silicon*. – 1990. – Vol. 47, №3-4. – P. 327-334.
31. Despagnet E., Gornitzka H., Rozhenko A.B. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2002. – Vol. 41, №15. – P. 2835-2837.
32. Canac Y., Conejero S., Donnadiou B. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127, №20. – P. 7312-7313.

33. Knishevitsky A.V., Korotkikh N.I., Cowley A.H. et al. // *ARKIVOC*. – 2012. – №2. – P. 60-73.
34. Alder R.W. / In: *Carbene Chemistry. From Fleeting Intermediates to Powerful Reagents*. G. Bertrand (Ed.). – New York: Fontis Media, 2002. – P. 157.
35. Alcarazo M., Roseblade S.J., Alonso E. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126, №41. – P. 13242-13243.
36. Коротких М.І., Швайка О.П. Карбеновий та карбенокомплексний катализ органічних реакцій. – Донецьк: ДонНУ, 2013. – 372 с.
37. Варфоломеев С.Д., Ефременко Е.Н., Крылова Л.П. // *Усп. химии*. – 2010. – Т. 79, №6. – С. 544-564.
38. Dove A.P., Pratt R.C., Lohmeijer B.G.G. et al. // In: *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Nolan S.P. (Ed.). – Weinheim; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, KGaA, 2006. – P. 275.
39. Nyce G.W., Lamboy J.A., Connor E.F. et al. // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, №21. – P. 3587-3590.
40. Connor E.F., Nyce G.W., Myers M. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124, №6. – P. 914-915.
41. Movassaghi M., Schmidt M.A. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, №12. – P. 2453-2456.
42. Kühn O. *Functionalized N-Heterocyclic Carbene Complexes*. – Weinheim: Wiley-VCH, 2010. – P. 13.
43. Маричев К.О., Коротких М.І., Кисельов А.В. та ін. // *Доп. НАН України*. – 2011. – №7. – С. 133-137.
44. Коротких М.І., Маричев К.О., Кнішевицький А.В. та ін. – Пат. 68789 Україна МПК С 07 D, С 07 C. – 2012. – Бюл. №7.
45. Marichev K.A., Korotkikh N.I., Kiselyov A.V. et al. // *International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds*. – Kazan, Russia, 2011. – P. 209.
46. Ma Y., Wei S., Lan J. et al. // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, №21. – P. 8256-8264.
47. Kano T., Sasaki K., Maruoka K. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, №7. – P. 1347-1349.
48. Breslow R. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1957 – Vol. 79, №7. – P. 1762-1763.
49. Breslow R. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1958. – Vol. 80, №14. – P. 3719-3726.
50. Enders D., Niemeier O., Henseler A. // *Chem. Rev.* – 2007. – Vol. 107, №12. – P. 5606-5655.
51. Hashmi A.S.K., Wolfe M., Teles J.H., Frey W. // *Synlett*. – 2007. – №11. – P. 1747-1752.
52. Маричев К.А., Коротких Н.И., Киселев А.В. и др. // *Вторая Всерос. науч. конф. с междунар. участием «Успехи синтеза и комплексообразования»*. – М.: РУДН, 2012, 23-27 апреля. – С. 136.
53. Cookson R., Lane R.M. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1976. – №127. – P. 804.
54. Takikawa H., Hachisu H., Bode J.W., Suzuki K. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2006. – Vol. 45, №21. – P. 3492-3494.
55. Teles J.H., Breuer K., Enders D., Gielen H. // *Synth. Commun.* – 1999. – Vol. 29, №1. – P. 1-9.
56. Enders D., Grossmann A., Fronert J., Raabe G. // *Chem. Commun.* – 2010. – №46. – P. 6282-6284.
57. Sheehan J.C., Hara T. // *J. Org. Chem.* – 1974. – Vol. 39, №9. – P. 1196-1199.
58. Коротких М.И., Саберов В.Ш., Глиняная Н.В. и др. // *ХГС*. – 2013. – №1. – С. 25-46.
59. Teles J.H., Melder J.-P., Ebel K. et al. // *Helv. Chim. Acta.* – 1996. – Vol. 79, №1. – P. 61-83.
60. Matsumoto T., Yamamoto H., Inoue S. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – Vol. 106, №17. – P. 4829-4832.
61. Stetter H. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1976. – Vol. 15, №11. – P. 639-647.
62. Pesch J., Harms K., Bach T. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – №9. – P. 2025-2035.
63. Kerr M.S., de Alaniz J.R., Rovis T. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124, №35. – P. 10298-10299.
64. Kerr M.S., Rovis T. // *Synlett*. – 2003. – №12. – P. 1934-1936.
65. Kerr M.S., Rovis T. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126, №29. – P. 8876-8877.
66. Read de Alaniz J., Rovis T. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127, №17. – P. 6284-6289.
67. Enders D., Breuer K., Teles J.H. // *Helv. Chim. Acta.* – 1996. – Vol. 79. – P. 1217-1221.
68. Nakamura T., Hara O., Tamura T. et al. // *Synlett*. – 2005. – №1. – P. 155-157.
69. Ciganek E. // *Synthesis*. – 1995. – №10. – P. 1311-1314.
70. Song J.J., Tan Z., Reeves J.T. et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, №11. – P. 2193-2196.
71. Miyashita A., Suzuki Y., Iwamoto K. et al. // *Heterocycles*. – 1998. – Vol. 49, №3. – P. 405-407.
72. Miyashita A., Obae K., Suzuki Y. et al. // *Heterocycles*. – 1997. – Vol. 45, №11. – P. 2159-2173.
73. Suzuki Y., Toyota T., Imada F. et al. // *Chem. Commun.* – 2003. – №12. – P. 1314-1315.

Надійшла до редакції 02.09.2013 р.