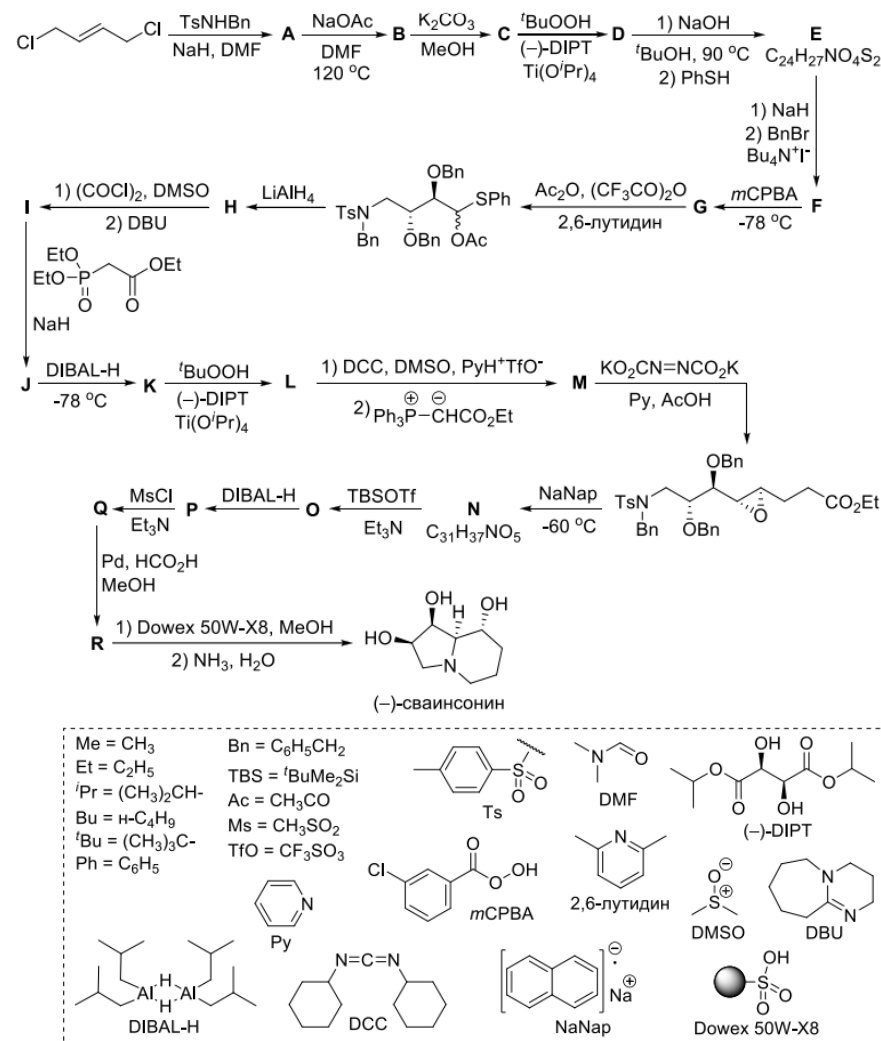


Задача 11-3

В 2022 году Карл Барри Шарплесс во второй раз стал лауреатом Нобелевской премии по химии «за развитие клик-химии и биоортогональной химии». Концепция клик-химии заключается в использовании быстрых, эффективных и селективных реакций для построения молекул из отдельных модульных фрагментов меньшего размера. Клик-химия особенно важна для разработки новых лекарств, поскольку позволяет значительно ускорить процесс синтеза большого количества однотипных химических соединений – потенциальных фармацевтических препаратов. Шарплесс впервые предложил концепцию клик-химии, а также сыграл ключевую роль в разработке наиболее известной реакции данного класса, в которой участвуют органический азид и алкин.

1. Напишите структуру продукта реакции клик-химии между органическим азидом RN_3 и алкином $R'C\equiv CH$. Катализаторы на основе какого из металлов обычно применяются в этой реакции?

Свою первую Нобелевскую премию Шарплесс получил в 2001 году «за работу по хирально катализируемым реакциям окисления». Он разработал энантиоселективные реакции эпоксицирования, дигидроксилирования и аминогидроксилирования алкенов, которые активно используются в синтезах природных и биологически активных соединений. Например, в 1985 году сам Шарплесс использовал открытую им реакцию эпоксицирования в энантиоселективном синтезе (–)-сваинсонина – токсичного алкалоида индолизидинового ряда. Сваинсонин содержится в растениях родов *Oxytropis* и *Astragalus*, распространённых в Северной Америке, а также в растениях рода *Swainsona*, эндемичных для Австралии. Хроническое употребление в пищу этих растений приводит к неврологическим заболеваниям и снижению веса у скота. В то же время сваинсонин является перспективным средством для терапии некоторых онкологических заболеваний. Схема синтеза (–)-сваинсонина группой Шарплесса приведена ниже.

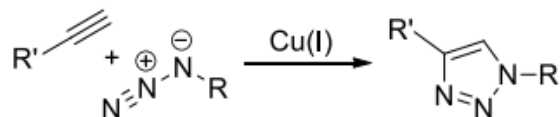


2. Напишите структурные формулы веществ **A** – **R** (конфигурацию хиральных центров указывать не обязательно). Известно, что в ИК-спектре вещества **P** присутствует полоса при 3415 см^{–1}, а в области от 1500 до 2800 см^{–1} полос поглощения нет. Соединение **Q** – ионное и содержит 5.966% хлора по массе. Dowex 50W-X8 – ионообменная смола с группами –SO₃H.

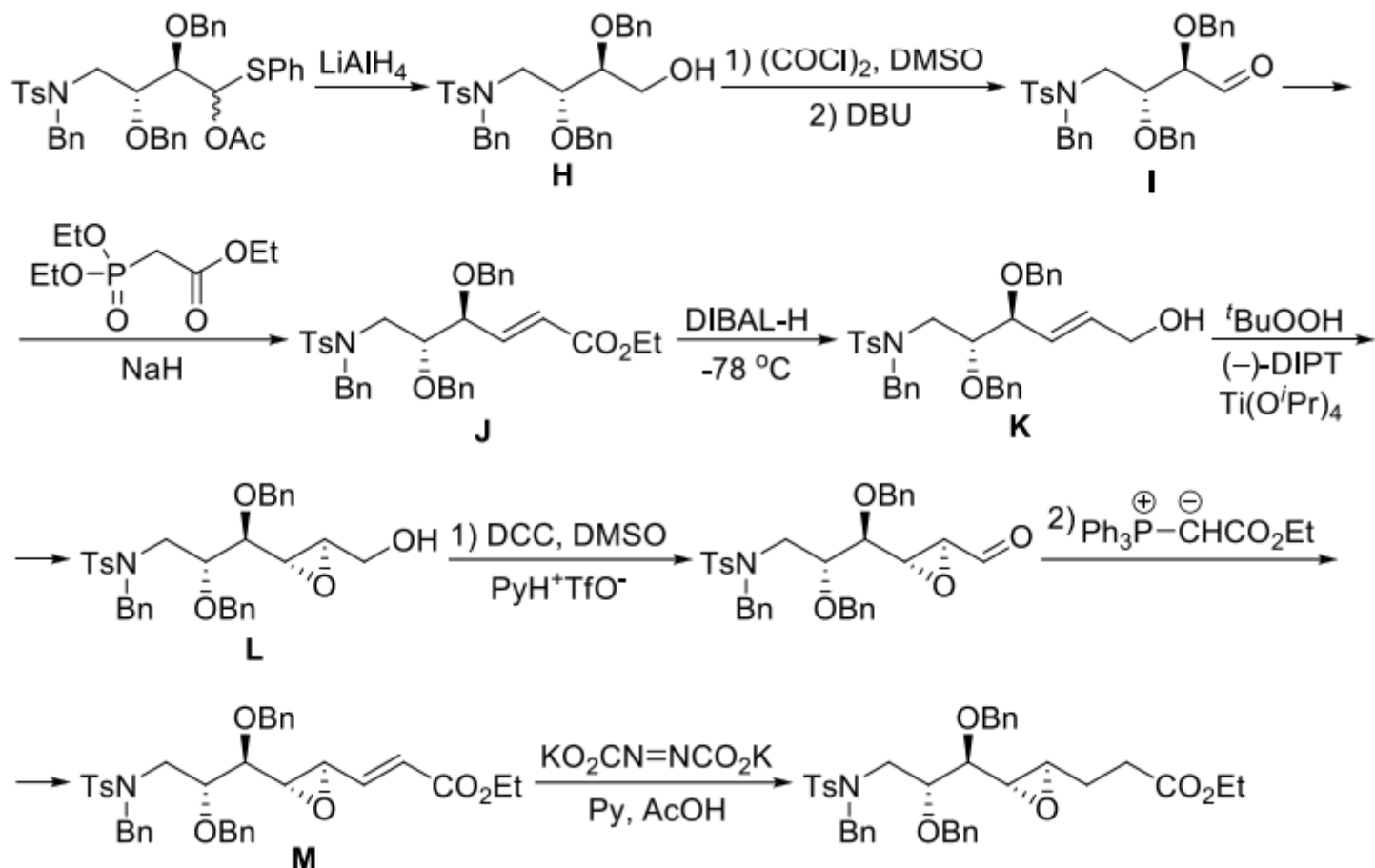
3. Определите конфигурацию всех хиральных центров в структуре (–)-сваинсонина по *R,S*-номенклатуре.

Решение задачи 11-3 (автор: Денисов В.С.)

1. Реакция клик-химии между азидом и алкином приводит к образованию 1,2,3-триазола (в результате реакции циклоприсоединения). В каталитическом варианте этой реакции используются катализаторы на основе меди(I), которые обычно получают *in situ* восстановлением солей меди(II). Такая реакция идёт региоселективно с образованием 1,4-диалкил-1,2,3-триазола.

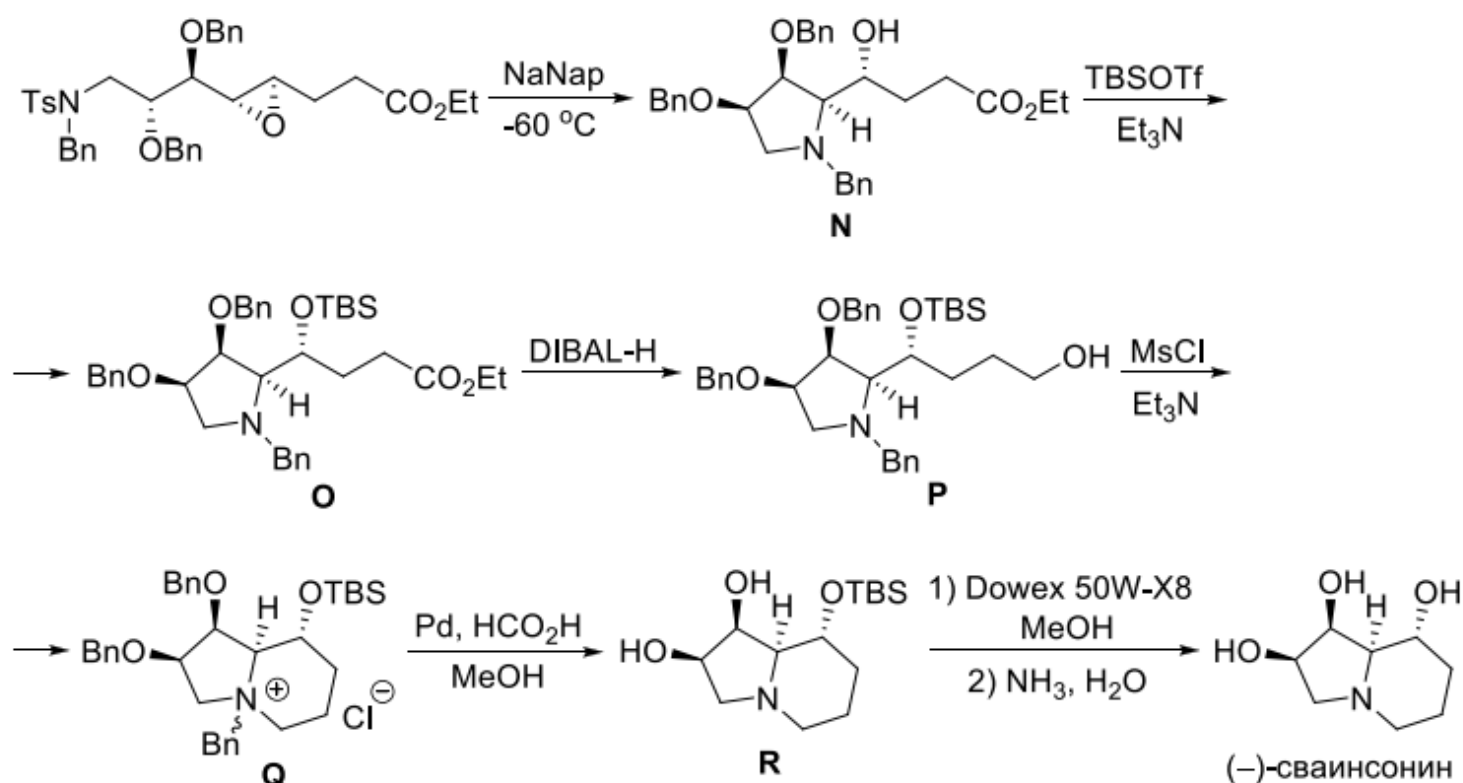


2. На первой стадии происходит алкилирование *N*-бензил-*para*-толуолсульфонамида *транс*-1,4-дихлорбут-2-еном с образованием вещества **A**. При этом замещается только один атом хлора, поскольку условия следующей стадии также соответствуют S_N2-замещению с ацетат-ионом в качестве нуклеофила. Другим аргументом является то, что в структуре открытого в условии промежуточного соединения (между веществами **G** и **H**) присутствует только один фрагмент TsN–Bn. В результате замещения атома хлора в **A** образуется соединение **B**, при обработке которого метанолом в присутствии карбоната калия происходит переэтерификация, что позволяет получить спирт **C**. Следующая стадия представляет собой энантиоселективное эпоксидирование по Шарплессу, о чём можно догадаться даже не зная этой реакции, поскольку стадии **C** → **D** и **J** → **K** с аналогичными условиями – единственные, в которых используется хиральный реагент (а в условии сказано, что в данном синтезе из открытых Шарплессом реакций он использовал именно эпоксидирование). Таким образом, получается хиральный эпоксид **D**. Следующая стадия довольно нетривиальна: вначале под действием гидроксид-иона депротонируется спиртовая группа, после чего образующийся алколюлят-ион внутримолекулярно атакует ближайший к нему эпоксидный атом углерода. В результате этой последовательности процессов (перегруппировки Пэйна) образуется гидроксиэпоксид, изомерный предшественнику **D**. При добавлении тиофенола этот эпоксид раскрывается с образованием продукта **E**. Однако установить структуру **E** можно и из иных соображений. Его брутто-формула C₂₄H₂₇NO₄S₂ соответствует формальному раскрытию эпоксида тиофенолом. Однако в открытой в условии структуре промежуточного соединения (между веществами **G** и **H**) группа PhS

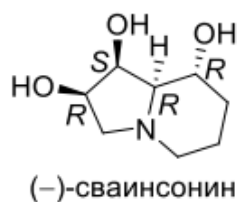


Открытое на схеме соединение имеет брутто-формулу $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{S}$. Таким образом, обработка его нафталидом натрия приводит к удалению фрагмента $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$, что формально соответствует замене тозильной группы на атом Н. Однако реакция не ограничивается снятием тозильной защиты с атома азота, поскольку образовавшийся амин сразу же внутримолекулярно раскрывает эпоксид с образованием пятичленного цикла. На такое направление протекания реакции указывает структура $(-)$ -сваинсонина, содержащая бициклическую систему из пяти- и шестичленных циклов с общей связью C-N ; при этом OH -группа в продукте циклизации **N** оказывается у того же атома углерода, что и OH -группа в структуре $(-)$ -сваинсонина. На следующей стадии проводят постановку *трет*-бутилдиметилсилильной защиты на гидроксильную группу. Затем в полученном веществе **O** восстанавливают сложноэфирную группу в спиртовую при помощи DIBAL-H. Продуктом реакции является именно спирт, а не альдегид, поскольку в ИК-спектре **P** присутствует полоса при 3415 см^{-1} , характерная для валентных колебаний связей O-H или N-H , а область, в которой должны проявляться валентные колебания связи C=O (около $1600\text{--}1800\text{ см}^{-1}$), напротив, никаких полос не содержит. Также на образование

спирта косвенно указывает использование на следующей стадии мезилхлорида. В то же время эта реакция менее очевидна, чем можно было бы ожидать: взаимодействие спирта с MsCl должно давать мезилатное производное, однако по условию продукт **Q** содержит хлор. Вероятно, **Q** содержит один атом хлора, тогда его молярная масса $M(\text{Q}) = 35.45/0.05966 = 594.2$ г/моль, что на 18.4 г/моль больше, чем молекулярная масса **P** (575.8 г/моль). Это соответствует формальной замене группы OH на атом Cl . С учётом ионного строения **Q** единственный возможный вариант – мезилирование гидроксильной группы с последующим замещением мезилата в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки атомом азота. Таким образом, **Q** представляет собой четвертичную аммониевую соль с бициклическим фрагментом. При действии на **Q** муравьиной кислоты в присутствии палладиевого катализатора происходит удаление всех бензильных групп. На последней стадии происходит десилилирование **R** с помощью сильнокислой ионообменной смолы Dowex 50W-X8; последующая обработка водным раствором аммиака даёт (–)-сваинсонин.



3. Структура (–)-сваинсонина с отмеченными конфигурациями хиральных центров приведена ниже.



Литература:

C. E. Adams, F. J. Walker, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 420–422.

Система оценивания:

1.	Структура продукта – 0.5 балла <i>В качестве верного ответа засчитывается как 1,4-, так и 1,5-изомер</i> Указание металла – 0.5 балла	1 балл
2.	Структурные формулы A – R – по 1 баллу	18 баллов
3.	Конфигурации хиральных центров – по 0.25 балла	1 балл
ИТОГО:		20 баллов