

В. П. Дядченко, Г. В. Латышев

## Топные отношения и стереоселективность восстановления комплексными гидридами.

На основе комплексных гидридов алюминия и бора разработаны реагенты, позволяющие проводить стереоселективное восстановление кетонов. Возможны два варианта такого процесса: энантиоселективное и диастереоселективное восстановление.

В энантиоселективной реакции из ахирального субстрата преимущественно образуется один из двух возможных энантиомеров. В диастереоселективной реакции преимущественно образуется один из двух диастереомеров. Для понимания происходящих при этом процессов важны так называемые *топные отношения* атомов или групп атомов, входящих в состав молекулы.

### 1. Концепция топных отношений.

Рассмотрим молекулу этилового спирта. Два выделенных атома водорода в этой молекуле кажутся совершенно одинаковыми (схема 1а).

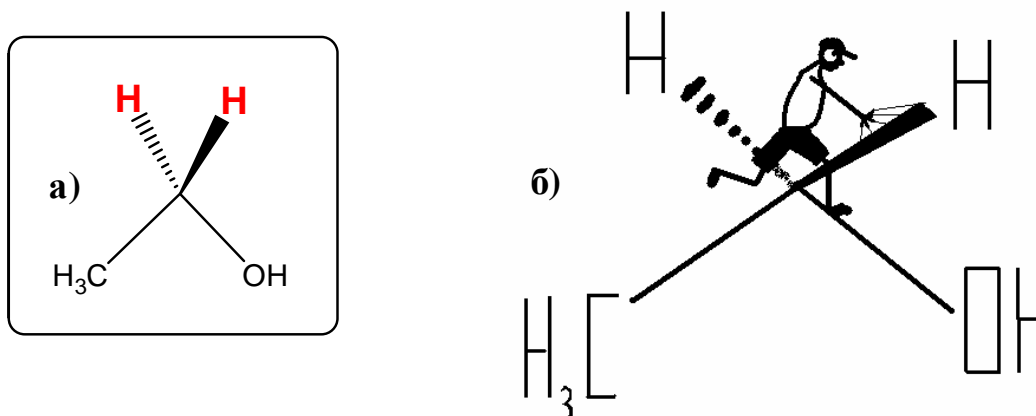


Схема 1. Молекула этанола и однорукий молекулярный дизайнер.

Зададимся целью удалить один из этих атомов водорода. Для этого прибегнем к помощи «молекулярного дизайнера», у которого есть только правая рука (схема 1б). Поручим ему «прогуляться» по углеродному остову молекулы *в определенном направлении*: от метильной группы до гидроксильной - и по пути удалить тот атом водорода группы CH<sub>2</sub>, который оторвать удобнее. Естественно, наш молекулярный дизайнер удалит из молекулы атом водорода, который находится от него справа.

Главным в описанной ситуации является то, что молекулярный дизайнер различает “левое” и “правое”, поэтому атомы водорода группы  $\text{CH}_2$  оказываются для него неодинаковыми. Несмотря на фантастичность описанной ситуации, она может быть реализована в действительности. В качестве “молекулярного дизайнера” при этом выступает фермент. Поскольку фермент хирален, он тоже способен различать “левое” и “правое”. Так, фермент дегидрогеназа в присутствии  $\text{NAD}^+$  удаляет из молекулы этанола только “правый” атом водорода, что было показано в специальных экспериментах (схема 2).

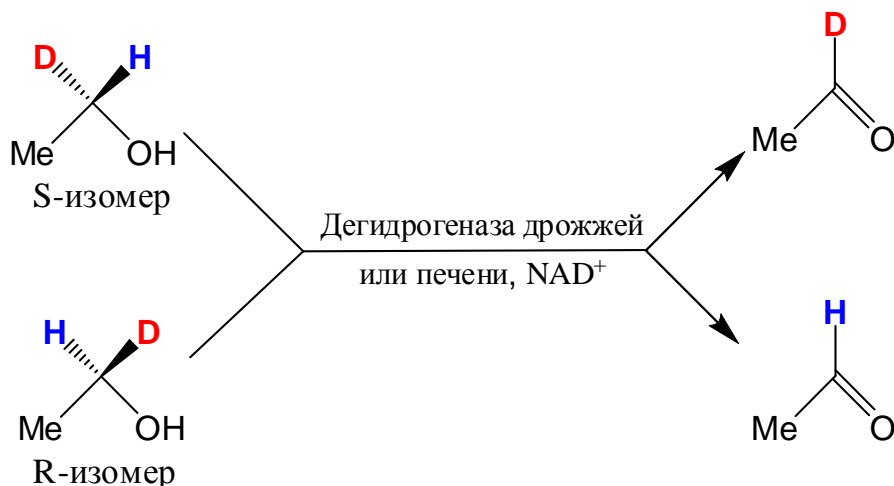


Схема 2. Действие дегидрогеназы на энантиомерные 1-дейтероэтанола.

Таким образом, атомы водорода в  $\text{CH}_2$ -группе этанола оказываются неодинаковыми по отношению к хиральному объекту. При замещении этих атомов другими атомами или группами возникают два энантиомера (схема 3). Поэтому эти атомы водорода называют *энантиотопными*. Атом углерода  $\text{CH}_2$ -группы этанола называется *прохиральным*<sup>1</sup>, то есть предполагающим возможность возникновения хиральности.

<sup>1</sup> Греческая приставка “про” означает “предварять”, “подготавливать”. Например, **программа** (греч. *γράφω* – запись) – предварительное описание предстоящих событий или действий; **проректор** (*ректор* – (лат. *rector*) – правитель, руководитель) – предваряющий ректора, заместитель ректора.

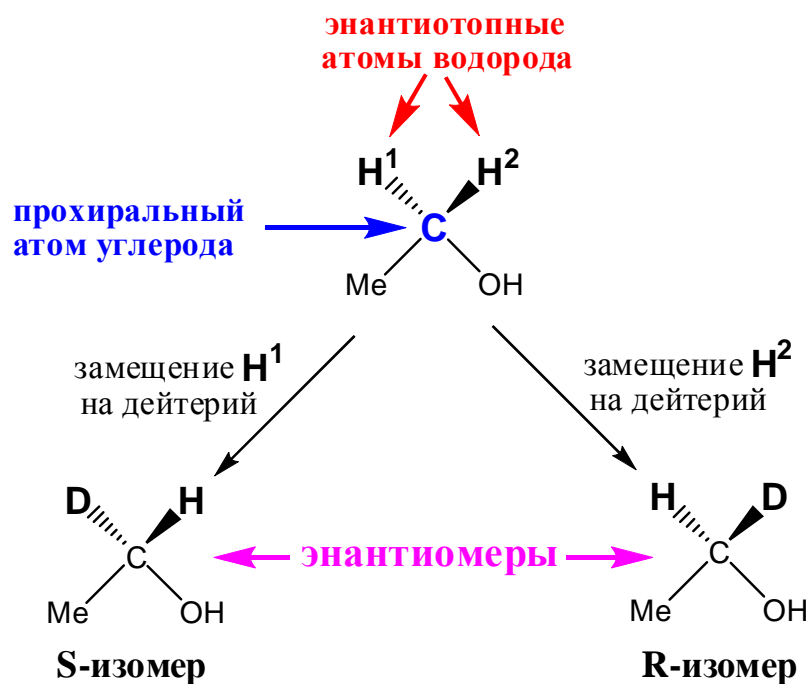


Схема 3. Замещение энантиотопных атомов водорода на дейтерий.

Термин “энантиотопный” употребляется в концепции топных отношений, или топизма. Название этой концепции происходит от греческого слова “тоπος”, что означает “место”. Не следует путать термины “топные отношения” и “топизм” со словом “топология”. В отличие от топологии, которая является разделом геометрии, концепция топных отношений (топизм) относится к теории графов, изучающей связность частей целого.

В концепции топных отношений выделяют гомотопные и гетеротопные атомы или группы атомов в молекуле.

Гомотопными называются атомы или группы атомов в молекуле, одинаковые по своей природе, которые переводятся друг в друга операцией симметрии группы простых поворотных осей.

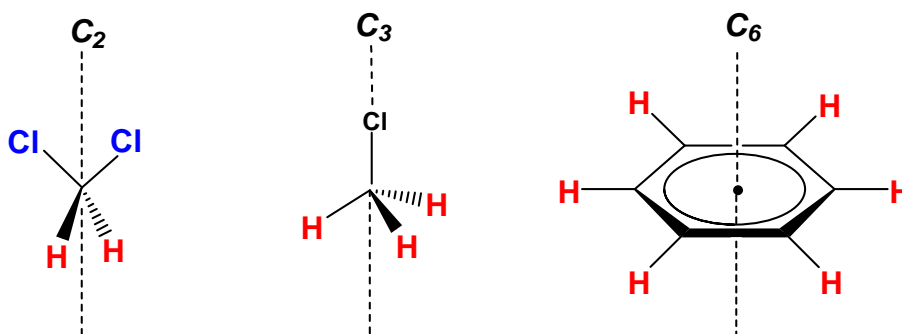


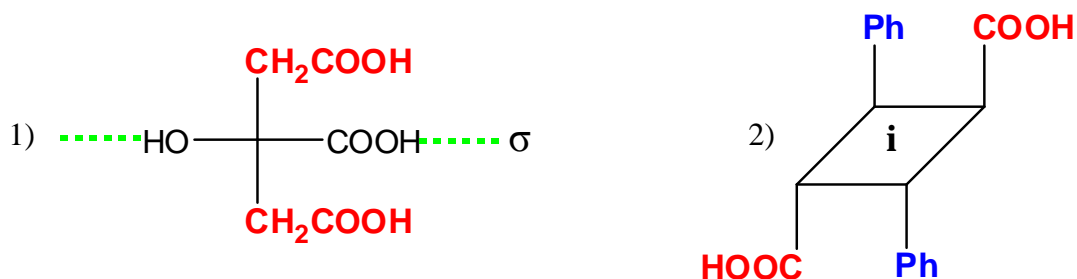
Схема 4. Молекулы с гомотопными атомами: простые поворотные оси симметрии.

Гомотопные атомы окрашены в одинаковый цвет.

Гетеротопные атомы или группы атомов подразделяются на энантиотопные и диастереотопные.

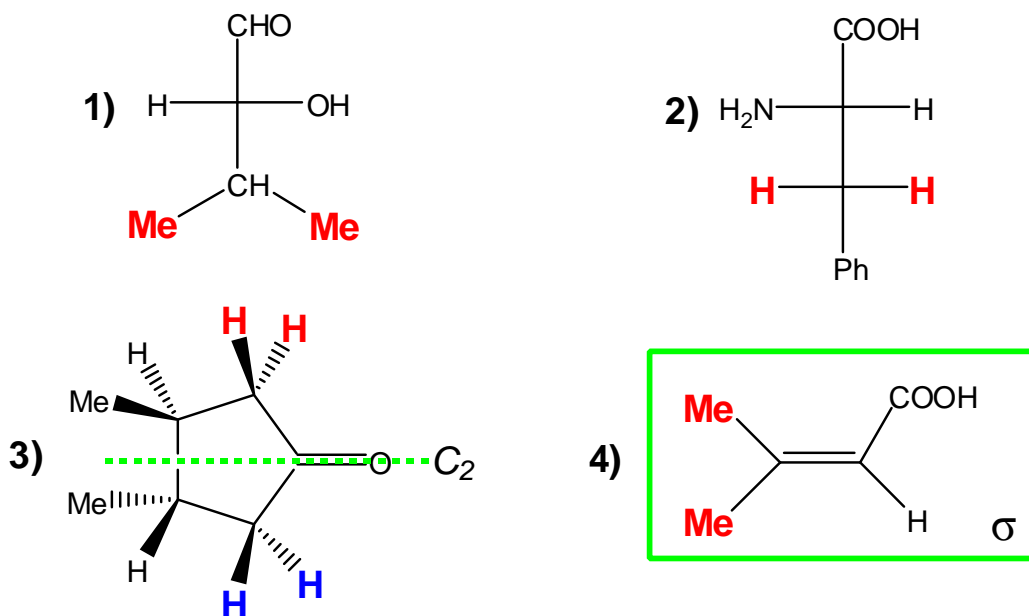
|| **Энантиотопными** называются атомы или группы атомов в молекуле, одинаковые по своей природе, которые переводятся друг в друга операцией симметрии группы зеркально-поворотных осей (плоскостью или центром симметрии).

Как следует из определения, энантиотопные атомы (группы атомов) могут содержаться только в ахиральных молекулах.



**Схема 5.** Примеры молекул с энантиотопными группами атомов (окрашены в одинаковый цвет). Плоскость симметрии  $\sigma$ , перпендикулярная плоскости чертежа (1), и центр инверсии  $i$  (2) переводят выделенные группы атомов друг в друга.

|| **Диастереотопными** называются атомы или группы атомов в молекуле, одинаковые по своей природе, которые не могут быть переведены друг в друга никакой операцией симметрии.

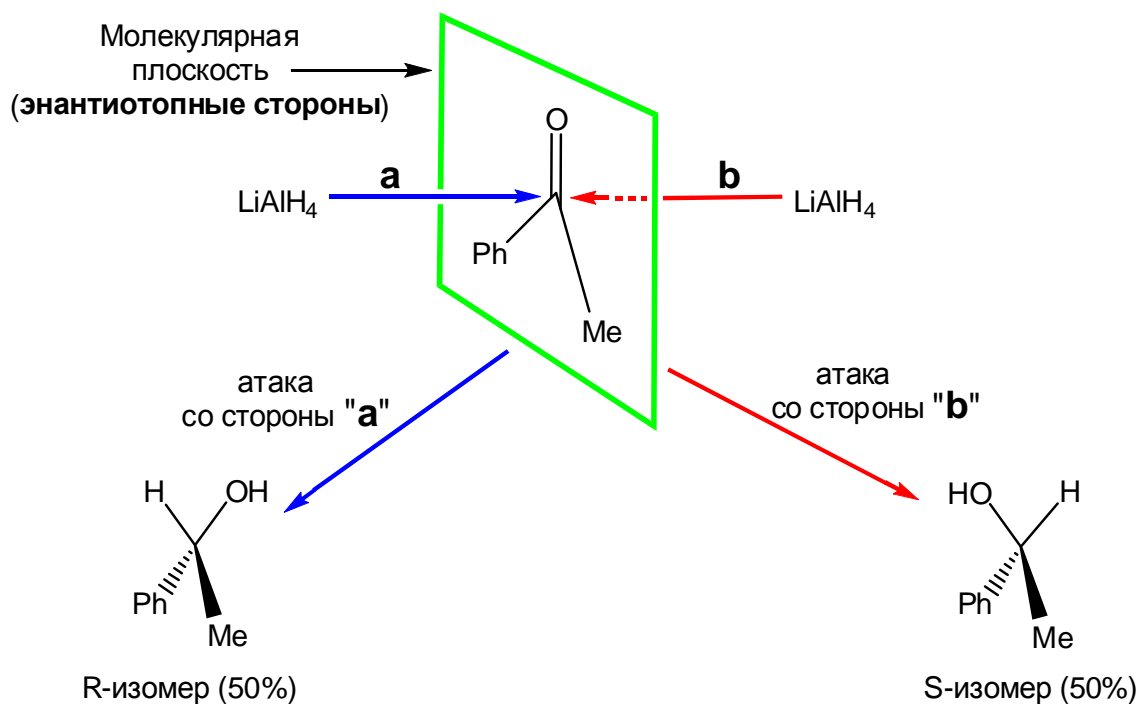


**Схема 6.** Примеры молекул с диастереотопными группами (окрашены в одинаковый цвет). В молекулах (1) и (2) нет элементов симметрии, отличных от тривиального. Ось  $C_2$  в молекуле (3) не переводит красные атомы один в другой. То же касается двух синих атомов. Плоскость симметрии  $\sigma$  (плоскость чертежа) в молекуле (4) не переводит метильные группы друг в друга.

Различие между энантиотопными атомами (группами атомов) проявляется только по отношению к хиральному объекту. Диастереотопные атомы (группы атомов) различаются своим окружением, поэтому для обнаружения различия между ними хиральный объект не нужен. Так, сигналы протонов двух диастереотопных атомов (групп атомов) в молекулах 1-4 (схема 6) в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  имеют различные химические сдвиги.

Замещение энантиотопных атомов на другие лиганды приводит к образованию энантиомеров. Соответственно, при замещении диастереотопных атомов возникают диастереомеры.

Аналогичные отношения существуют между сторонами молекулярных плоскостей. Так, атака карбонильной группы гидридом с двух сторон молекулярной плоскости ацетофенона (схема 7) приводит к образованию энантиомеров.



**Схема 7.** Действие ахирального реагента на молекулу с энантиотопными сторонами молекулярной плоскости.

Две стороны молекулярной плоскости, изображенной на схеме 7, являются прохиральными, а точнее, энантиотопными.

||| **Энантиотопными** являются две стороны любой молекулярной плоскости, которая одновременно служит плоскостью симметрии молекулы и не содержит копланарной оси симметрии

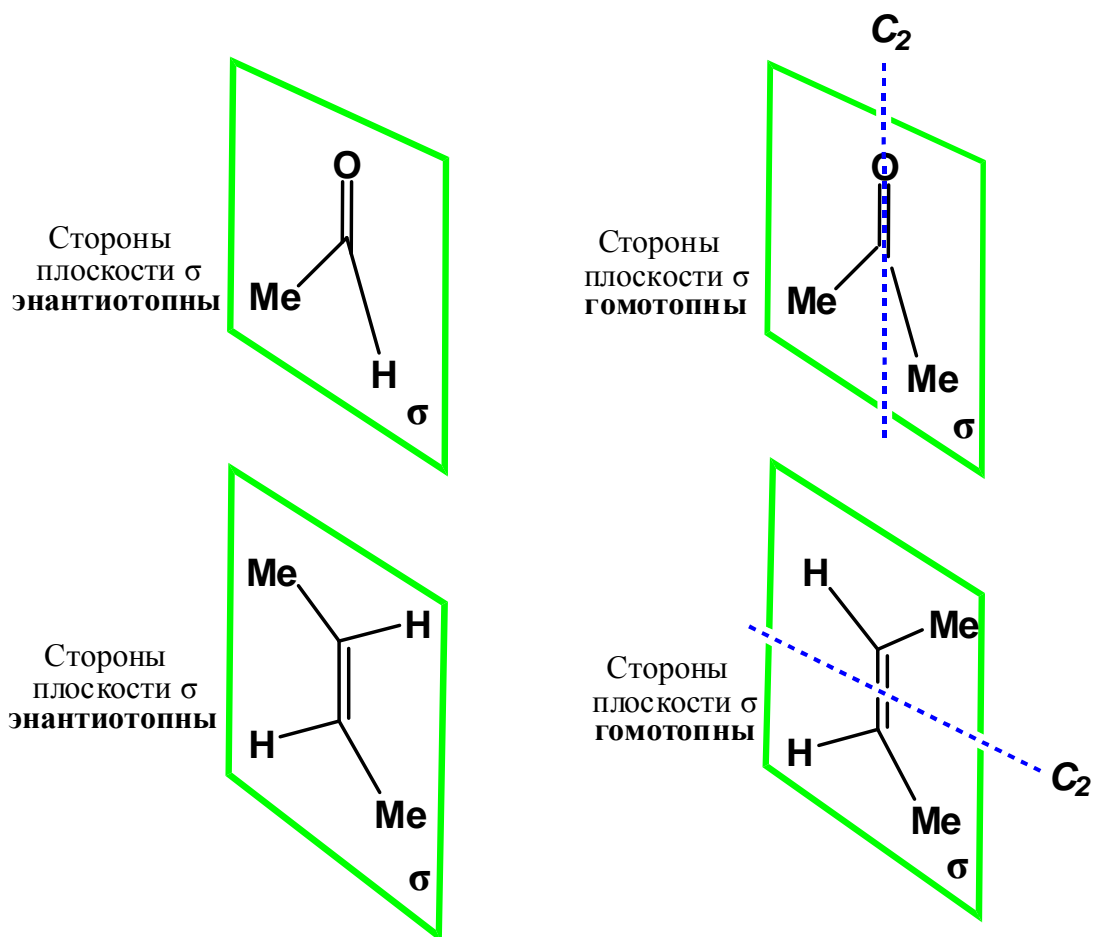


Схема 8. Примеры молекулярных плоскостей с энантиотопными и гомотопными сторонами.

Существуют также диастереотопные стороны молекулярных плоскостей (схема 9).

|| *Диастереотопными* являются две стороны любой молекулярной плоскости, которая не является плоскостью симметрии молекулы и не содержит копланарной оси симметрии

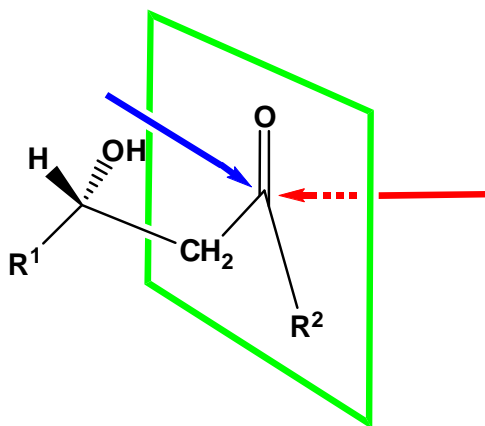


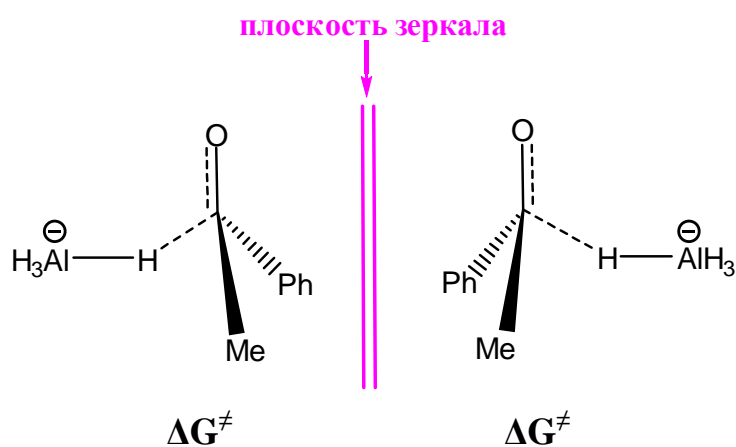
Схема 9. Молекулярная плоскость с диастереотопными сторонами.

Атака реагентом с двух энантиотопных сторон молекулярной плоскости приводит к образованию энантиомеров. В случае молекулярной плоскости с диастереотопными сторонами образуются диастереомеры.

## 2. Стереохимия восстановления комплексными гидридами.

Две стороны молекулярной плоскости ацетофенона являются энантиотопными, и атака карбонильной группы ахиральным реагентом - алюмогидридом лития - приводит к рацемическому продукту (схема 10).

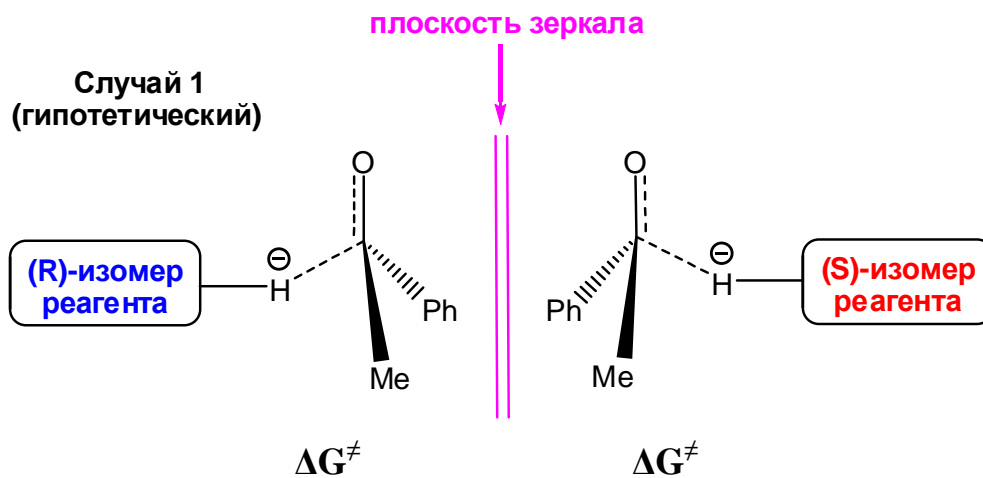
В данном случае рацемат получается вследствие того, что переходные состояния, ведущие к R-изомеру и S-изомеру, относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение, то есть являются *энантиомерными*. Для энантиомеров все физические характеристики (за исключением угла вращения плоскости поляризованного света) одинаковы, поэтому и свободная энергия активации для изображенных на схеме 10 переходных состояний будет одинакова. Вследствие этого продукты (R- и S-изомер) образуются с одинаковой скоростью (схема 10).



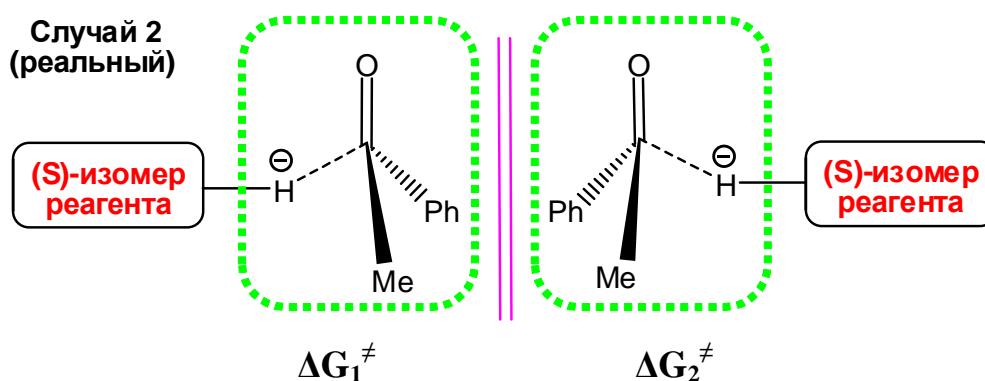
**Схема 10.** Действие ахирального реагента на ацетофенон. Энантиомерные переходные состояния: энергия активации  $\Delta G^\ddagger$  одинакова.

Если реагент *хирален*, то переходные состояния будут энантиомерными только тогда, когда на субстрат “слева” и “справа” будут действовать, соответственно, R-изомер и S-изомер реагента (схема 11, случай 1). В этом случае “левое” и “правое” переходные состояния будут относиться друг к другу как предмет и его зеркальное отображение, то есть будут энантиомерными. Поэтому и свободная энергия активации для изображенных

на схеме 11 переходных состояний в случае (1) будет одинакова. Однако этот случай является чисто умозрительным даже при действии рацемического реагента.



Энантиомерные переходные состояния: энергия активации  $\Delta G^{\ddagger}$  одинакова



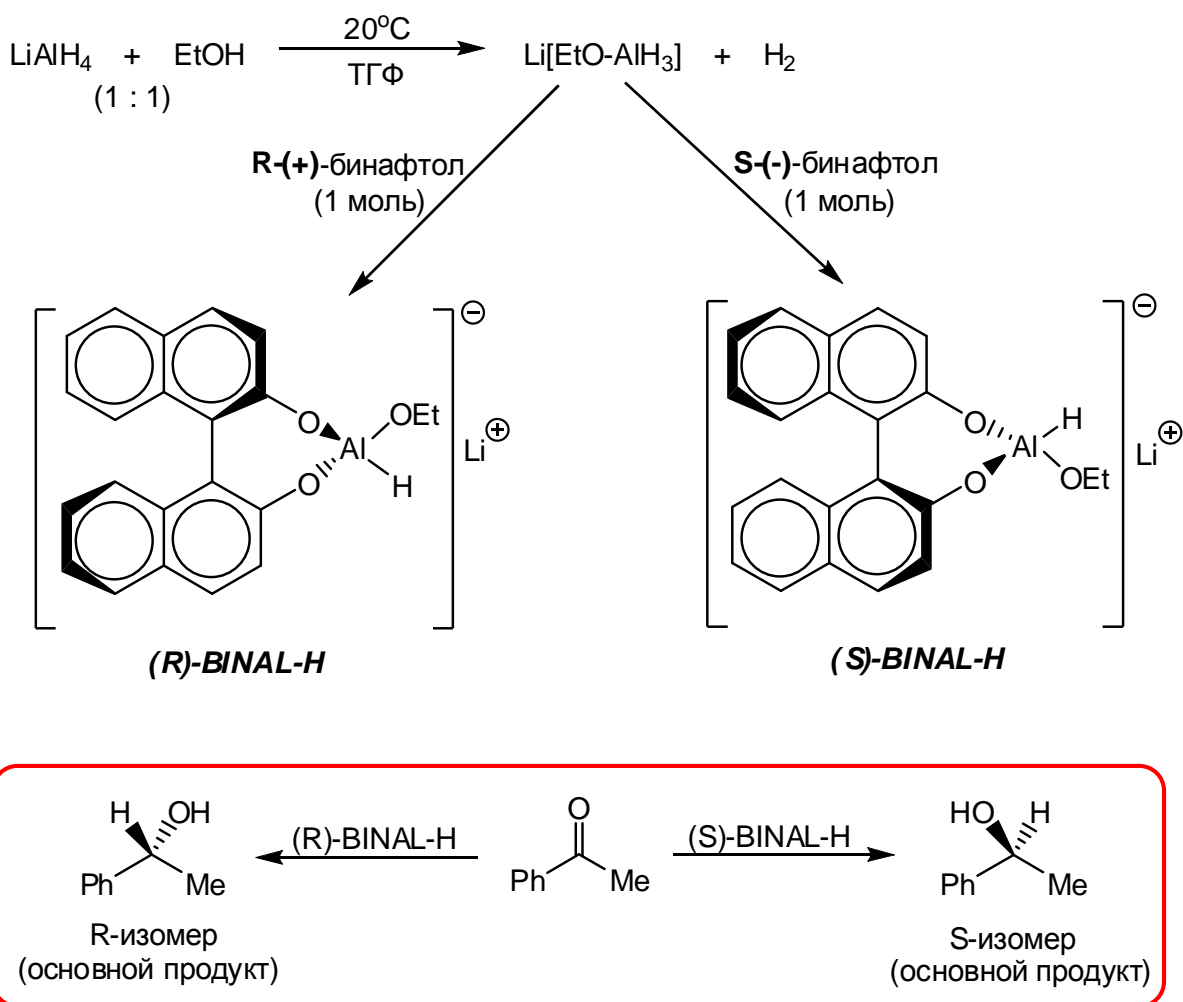
Диастереомерные переходные состояния:  $\Delta G_1^{\ddagger} \neq \Delta G_2^{\ddagger}$

**Схема 11.** Два случая действия хирального реагента на энантиотопные стороны молекулярной плоскости субстрата.

Если же на данный субстрат действовать либо R-изомером, либо S-изомером реагента, стереоизомерные “левое” и “правое” переходные состояния не будут относиться друг к другу как предмет к его зеркальному отображению (схема 11, случай 2). Действительно, выделенные зеленым цветом части реакционного комплекса слева и справа на схеме относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение. В то же время, S-изомер реагента при отражении в зеркале должен переходить в R-изомер, но в случае 2 (схема 11) это не так. Поэтому реакционные комплексы *в целом*, изображенные

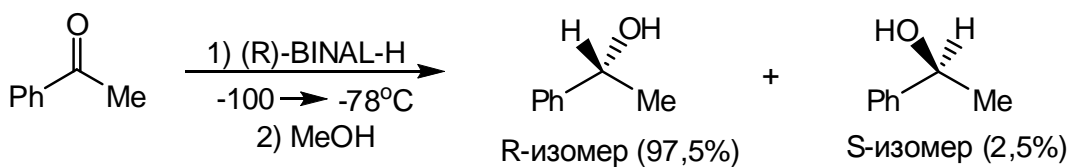


слева и справа на схеме 11 в случае 2, являются *диастереомерами* по отношению друг к другу. Диастереомеры отличаются друг от друга обычными физическими свойствами. Поэтому изображенным в случае 2 на схеме 11 переходным состояниям соответствует разная свободная энергия активации. Соответственно, продукты атаки “слева” и “справа” будут получаться с разной скоростью, а следовательно, в разных количествах. Один из энантиомерных продуктов будет преобладать, то есть реакция станет *энантиоселективной*. Такое взаимодействие называют *кинетическим расщеплением*. Именно так происходит взаимодействие ацетофенона с R- и S-изомерами BINAL-H, которые получают при действии R- и S-изомеров 1,1'-бинафтола на этоксиалюмогидрид [Noyori R., Tomino T., Tanimoto Y., Nishizawa M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, v. 106, p.6709], схема 12.



**Схема 12.** Энантиоселективное восстановление ацетофенона.

Так, в реакции ацетофенона с (R)-BINAL-H получается смесь R- и S-изомеров с явным преобладанием R-изомера (схема 13).



**Схема 13.**

Сtereoхимический результат энантиоселективной реакции выражают величиной *энантиомерного избытка* (**ee** от “enantiomeric excess”), который определяется следующим образом:

$$ee = \frac{M - m}{M + m} \cdot 100\%, \text{ где } \begin{cases} M - \text{масса основного продукта} \\ m - \text{масса минорного продукта} \end{cases}$$

В обсуждаемом случае стереоселективного восстановления ацетофенона:

$$ee = \frac{97,5 - 2,5}{97,5 + 2,5} \cdot 100\% = 95\%$$

Объяснить образование того или иного стереоизомера в данном случае можно на основании модели Циммермана-Трэкслер<sup>2</sup>. Данная модель является *мнемонической* (от греч. *μνημονικόν* – искусство запоминания) и не претендует на отражение реального переходного состояния. Тем не менее, модель обладает предсказательной силой и широко используется в настоящее время для объяснения стереохимического результата реакций. В основе модели лежит предположение о том, что переходное состояние реакций, подобных рассматриваемой, является шестичленным и представляет собой псевдоциклогексан в конформации кресла.

В переходном состоянии реакции BINAL-H с кетоном R<sub>2</sub>C=O гидридный атом H находится между атомом Al и атомом C карбонильной группы. Ион Li<sup>+</sup> замыкает цикл, координируясь с атомом кислорода группы C=O и атомом кислорода этоксигруппы (схема 14).

<sup>2</sup> Howard E. Zimmerman, Marjorie D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, v. 79, p. 1920.

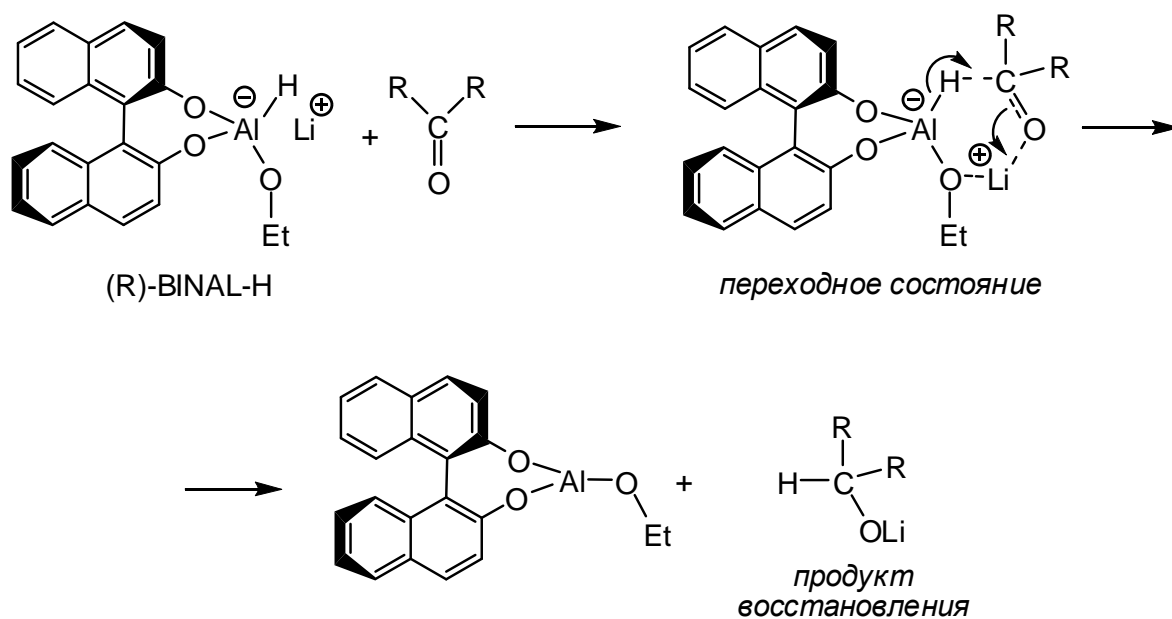


Схема 14.

Условимся схематически изображать фрагменты бинафтола так, как это показано на схеме 15.

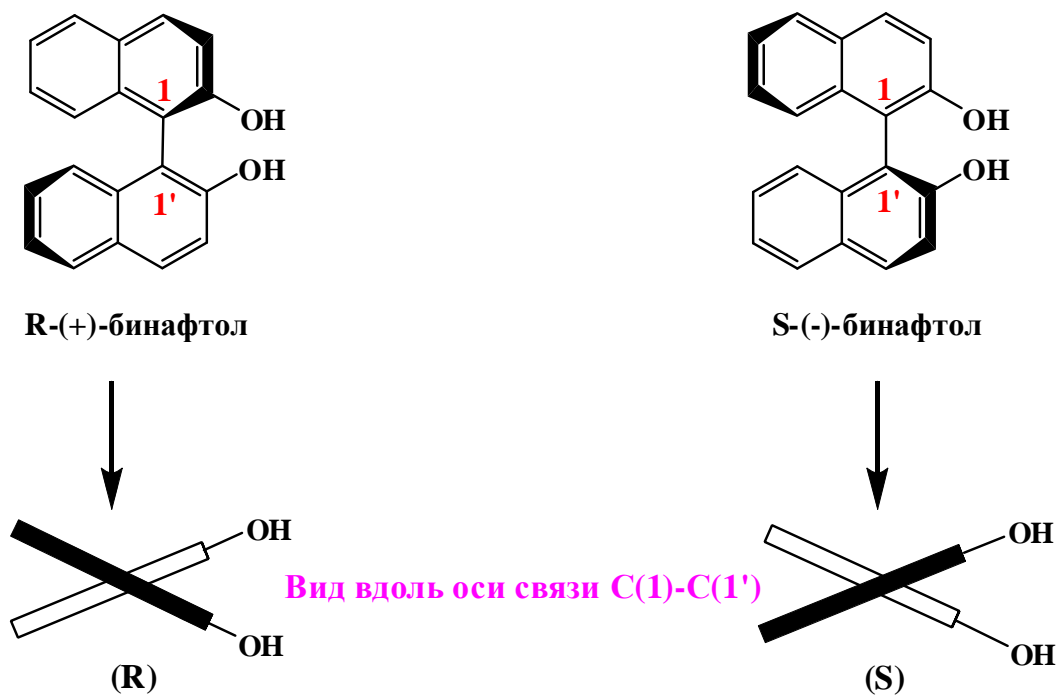
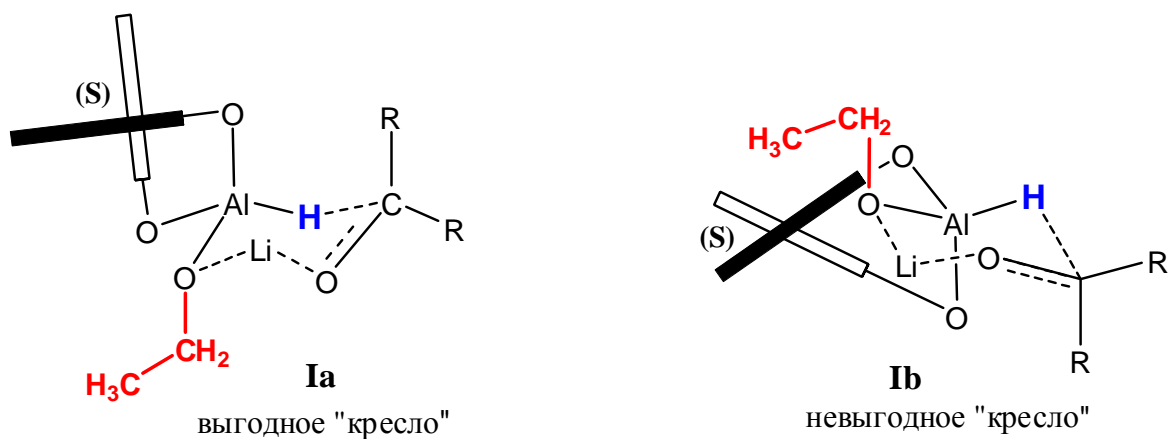


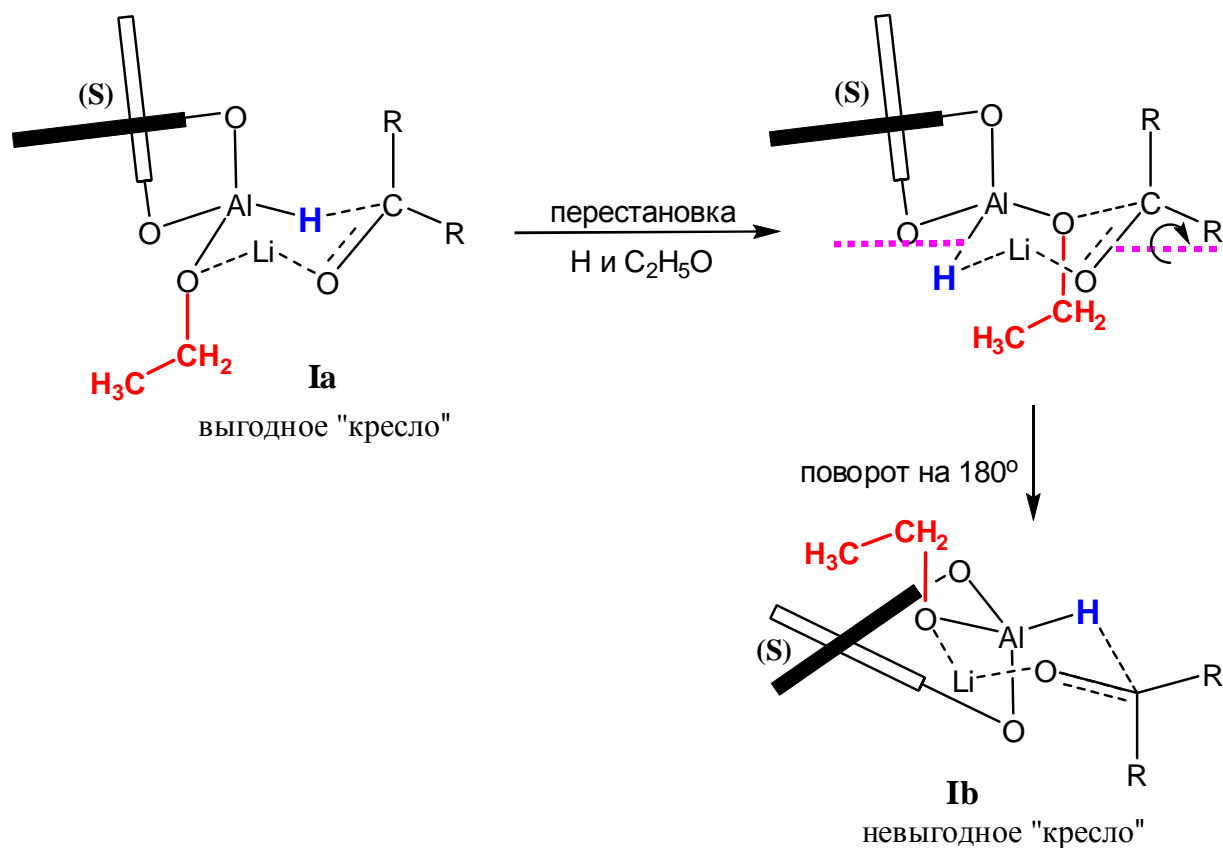
Схема 15. Схематическое изображение R- и S-изомеров бинафтола.

Изобразим переходное состояние реакции (S)-BINAL-H с кетоном  $R_2C=O$ , основываясь на модели Циммермана-Трэкслера. При этом учтем возможность существования двух кресловидных конформаций псевдоциклогексана: **Ia** и **b** (схема 16).



**Схема 16.** Модели переходного состояния в реакции (S)-BINAL-H с кетоном  $R_2C=O$ : две кресловидные конформации. Гидридный атом водорода выделен синим цветом.

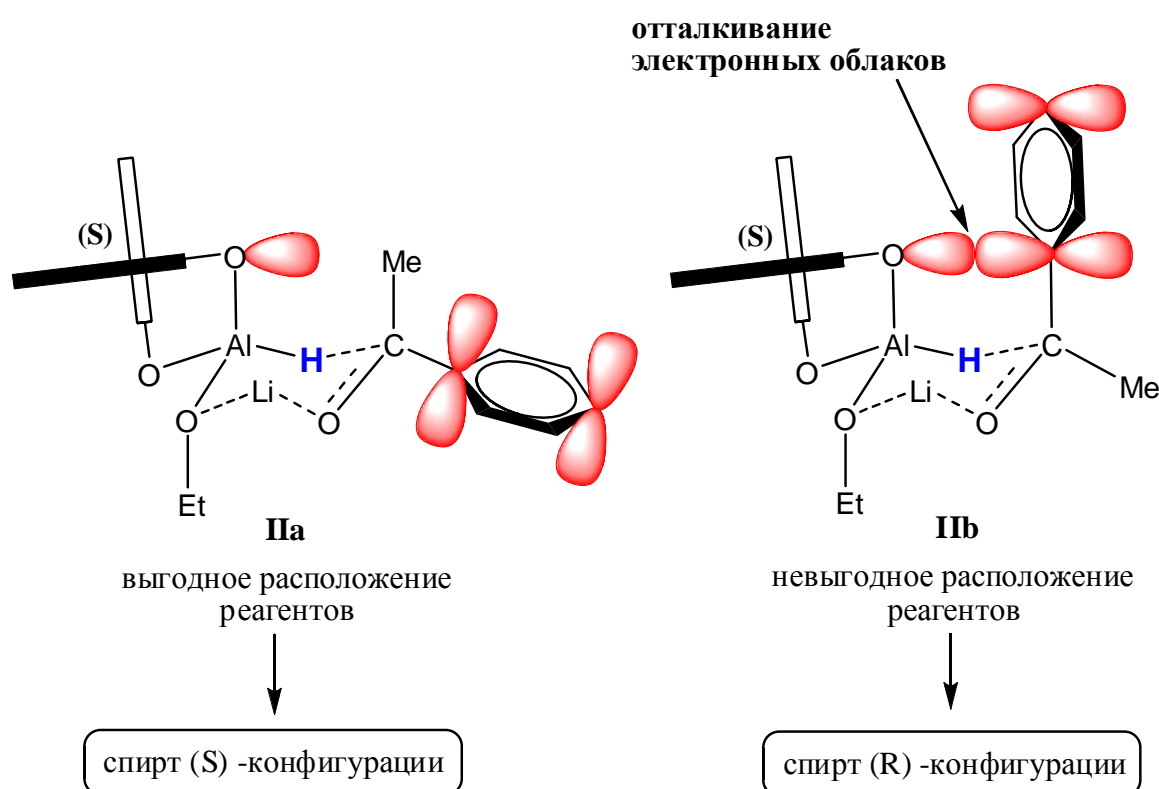
Структуры **Ia** и **Ib** полностью описывают набор возможных вариантов расположения “заместителей” в псевдоциклогексане. Так, если в структуре **Ia** поменять местами этокси-группу и гидридный атом водорода, то получится структура **Ib** (схема 17).



**Схема 17.**

В конформации **IIb** метильная группа (выделена красным цветом) и фрагмент бинафтила сближены, что хорошо видно на модели. Поэтому конформация **IIb** оказывается пространственно напряженной. Конформация **IIa** свободна от этого напряжения. Поэтому при анализе переходного состояния реакции следует рассматривать только “кресло” **IIa**. В случае, изображенном на схемах 16 и 17, фигурирует симметричный кетон  $R_2C=O$ , стороны молекулярной плоскости которого гомотопны. Атака гидрид-ионом с обеих сторон приводит к одному и тому же результату.

Если же ввести в реакцию с BINAL-H кетон с энантиотопными сторонами молекулярной плоскости, например ацетофенон, результат реакции будет другим (схема 18).



**Схема 18.** Два варианта включения ацетофенона в переходное состояние реакции с BINAL-H.

Как видно из схемы 18, расположение реагентов **IIb** невыгодно, поскольку оно приводит к значительному 1,3-диаксиальному взаимодействию за счет отталкивания неподеленной пары атома кислорода и  $\pi$ -электронной системы бензольного кольца. Поэтому реализуется переходное состояние **IIa**, приводящее к спирту S-конфигурации. Именно по рассмотренной причине энантиоселективность при восстановлении BINAL-H наблюдается для алкил-арилкетонов и не наблюдается в случае диалкилкетонов.

Аналогичные рассуждения могут быть проведены для R-изомера BINAL-H.

Здесь следует подчеркнуть то, что к энантиомерному избытку приводит, в конечном счете, разница в  $\Delta G^\ddagger$  для двух диастереомерных переходных состояний.

Модель Циммермана-Трэксlera применима также для объяснения диастереоселективности восстановления  $\beta$ -гидроксикарбонильных соединений **III** триацетоксиборгидридом натрия (схема 19)

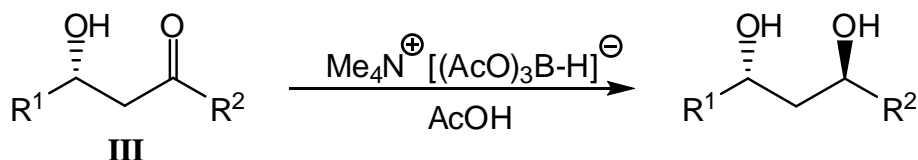


Схема 19.

Стороны молекулярной плоскости соединения **III**, изображенной на схеме 20, являются диастереотопными. Атака карбонильной группы нуклеофилом с двух сторон (“a” и “б”) этой молекулярной плоскости приводит к двум соединениям, которые являются диастереомерами по отношению друг к другу.

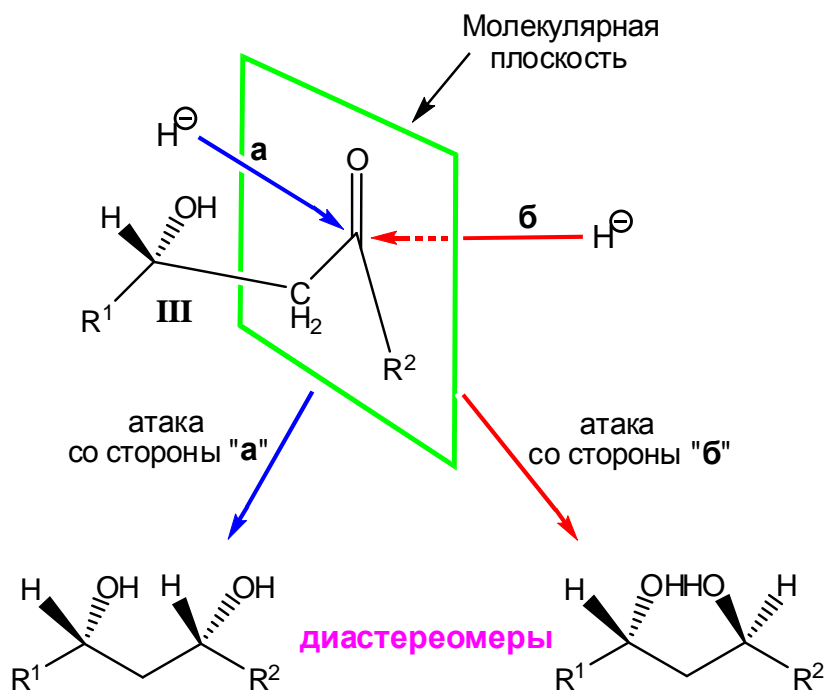


Схема 20. Диастереотопные стороны молекулярной плоскости соединения **III**.

Поскольку восстановление соединений **III** приводит к преимущественному образованию одного из двух возможных диастереомеров, селективность в данной реакции является диастереоселективностью.

Стереохимический результат реакции в случае восстановления  $\beta$ -гидроксикарбонильных соединений объясняют [Evans D. A., Chapman K. T., Carriera E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, v. 110, p. 3560] следующим образом. Вначале происходит замещение ацетокси-группы в лигандной сфере атома бора, и образуется комплекс **IV** (схема 21).

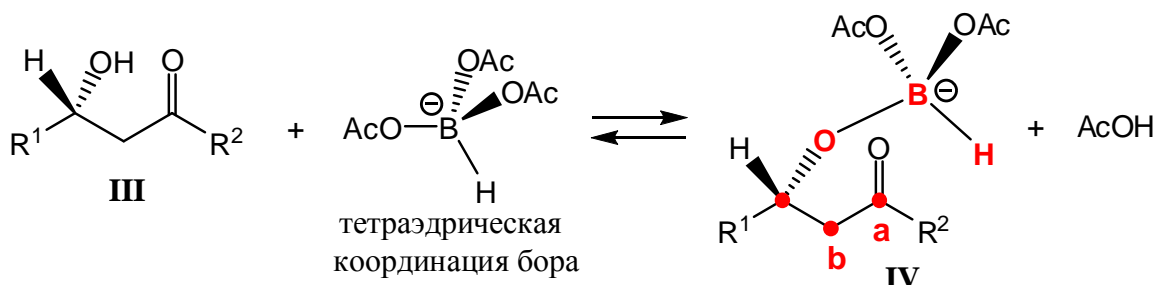


Схема 21.

Собственно восстановление происходит путем атаки гидридного водорода по атому углерода карбонильной группы (схема 22). При этом выделенные красным цветом атомы образуют шестичленное переходное состояние, имеющее форму псевдоциклогексана в конформации кресла. За счет вращения вокруг связи **a-b** возможно образование двух переходных состояний, отличающихся ориентацией карбонильного атома кислорода: **Va** и **Vb**. Переходное состояние **Vb** стерически невыгодно, поскольку в нем присутствует 1,3-диаксиальное отталкивание между группами  $R^2$  и AcO (схема 22).

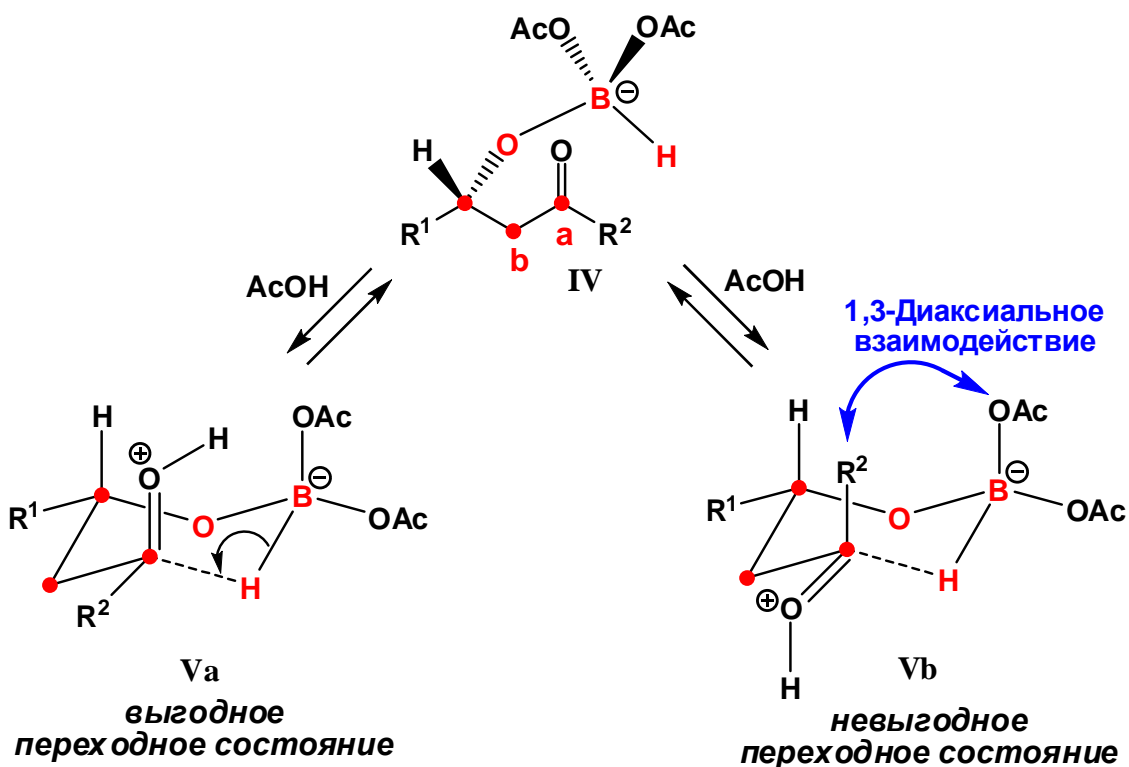


Схема 22.

Перенос гидрида от атома бора на карбонильный атом углерода приводит к эфирам борной кислоты **VIa** и **VIb** (схема 23). В результате последующего гидролиза получают два продукта: **VIIa** и **VIIb**. Соединение **VIIb** получается в небольшом количестве, поскольку оно образуется из невыгодного переходного состояния.

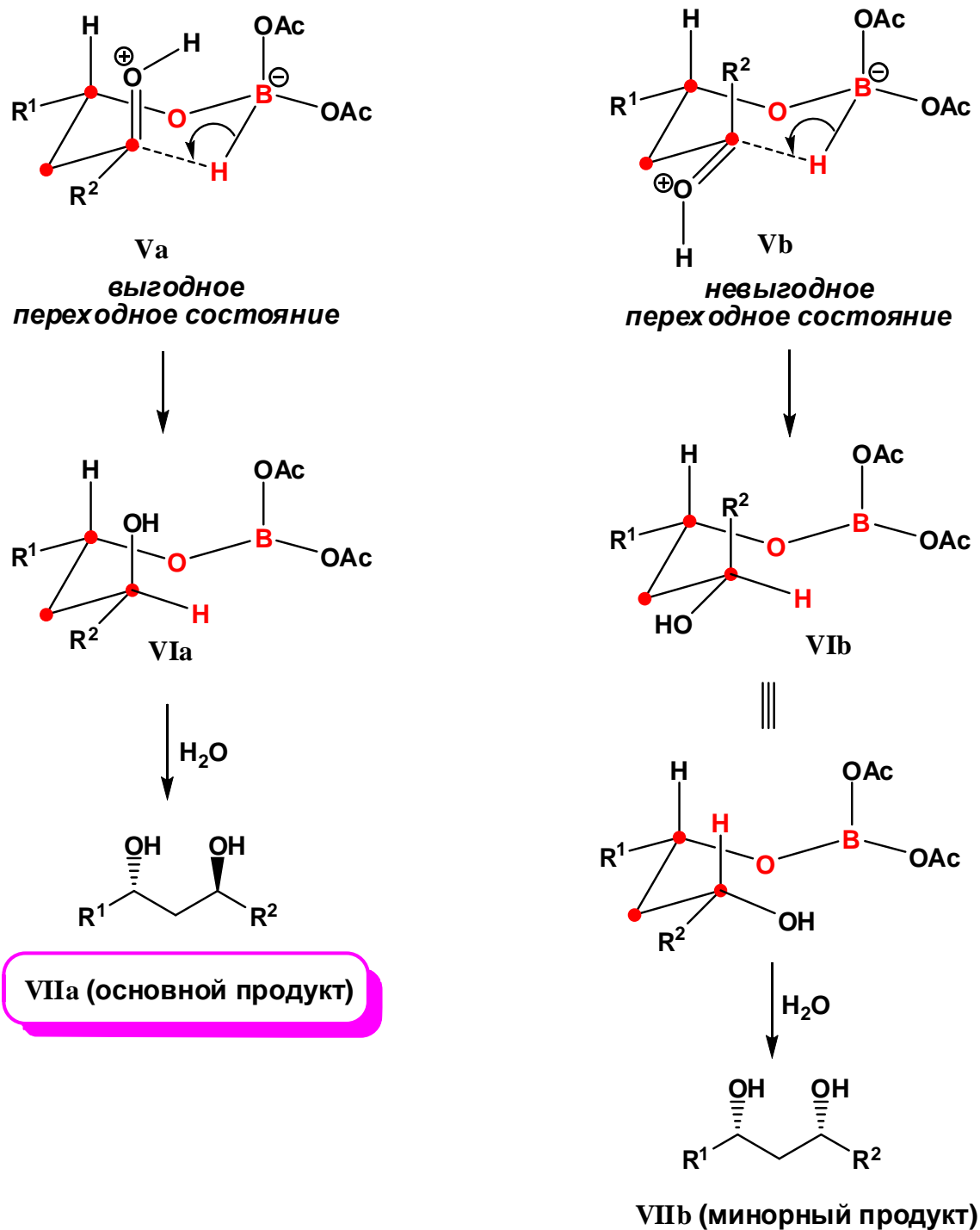


Схема 23.