

Нековалентные взаимодействия в дизайне и синтезе новых соединений

**Под редакцией
А.М. Магеррамова, К.Т. Махмудова,
М.Н. Копыловича, А.Дж.Л. Помбейро**

Перевод с английского
под ред. профессора В.Г. Ненайденко
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
Химический факультет

*Допущено
Учебно-методическим объединением
по классическому университетскому образованию
в качестве учебного пособия для студентов старших курсов,
магистрантов и аспирантов высших учебных заведений, обучающихся
по специальности «Химия»*

ТЕХНОСФЕРА
Москва
2016

УДК 543.51

ББК 24.4

Н47

Н47 Нековалентные взаимодействия в дизайне и синтезе новых соединений

**Под ред. А.М. Магеррамова, К.Т. Махмудова, М.Н. Копыловича, Армандо Дж.Л. Помбейро
Москва: ТЕХНОСФЕРА, 2016. – 624 с., ISBN 978-5-94836-472-8**

В книге проанализированы результаты и движущие силы некоторых реакций, управляемых нековалентными взаимодействиями. В отличие от стандартных учебных курсов по основным химическим дисциплинам, проблема представлена с точки зрения различных областей химии и различных подходов, ее главы написаны учеными разных стран и специальностей. Текст разделен на несколько частей, в которых представлены органический, неорганический и металлоорганический синтез, катализ, получение кристаллов и биоматериалов, а также биохимия и химия материалов. Хотя такое разделение довольно искусственно, оно дает понятие о современных тенденциях исследований и помогает ориентироваться в книге. Издание будет полезно для читателей, интересующихся разработкой и синтезом новых материалов с ценными свойствами, и приведет к дальнейшему развитию исследований в этой области.

Рекомендовано УМО по классическому университетскому образованию в качестве учебного пособия для студентов старших курсов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений, обучающихся по специальности «Химия».

УДК 543.51

ББК 24.4

Copyright © 2016 by John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved

© 2016, Ненайденко В.Г., перевод на русский язык

© 2016, АО «РИЦ «ТЕХНОСФЕРА», оригинал-макет, оформление

ISBN 978-5-94836-472-8

Содержание

О редакторах	14
Предисловие к изданию на русском языке.....	16
Предисловие.....	17
Литература	19

Часть I. Органический синтез

Глава 1

Активация ковалентных связей в результате нековалентных взаимодействий.

Абель М. Магеррамов, Камран Т. Махмудов Максимилиан Н. Копылов, М. Фатима С. Гуэдес да Силва и Армандо Дж Л. Помбейро 21

1.1. Введение	21
1.2. Примеры активации под действием водородных связей.....	23
1.2.1. Активация С–С-связи	23
1.2.2. Активация связи С=C	25
1.2.3. Активация С≡С-связи	27
1.2.4. Активация связи С–N	28
1.2.5. Активация связи С=N	30
1.2.6. Активация С≡N-связей	32
1.2.7. Активация связи С–O	34
1.2.8. Активация С=O-связи	36
1.2.9. Активация С–S-связи	38
1.2.10. Активация С=S-связи	38
1.3. Активация путем образования галогенной связи	39
1.4. Другие виды нековалентных взаимодействий и их перспективы.....	41
1.5. Заключительные комментарии	43
Литература	44

Глава 2

Связи бор–азот: удобный способ построения молекул.

Дж. П. М. Антонио, Г. Д. В. Фариа¹, Ф. М. Ф. Сантос, Р. Оливейра, П. М. С. Д. Кал и П. М. П. Гойс 46

2.1. Введение	46
2.2. В–N-содержащие ароматические гетероциклы	47
2.2.1. Боразол	48

2.2.2.	Азаборины и полициклические производные	49
2.3.	Неароматические В–N-содержащие гетероциклические соединения	52
2.3.1.	Защитные группы и лиганды для бороновых кислот	52
2.3.2.	Биологически активные гетероциклы	54
2.3.3.	Катализ	56
2.3.4.	Борсодержащие радикалы	57
2.3.5.	Люминесценция	58
2.3.6.	Хранение водорода	59
2.4.	В–N-взаимодействие: супрамолекулярные структуры.....	60
2.4.1.	Макроциклы и каркасные структуры	61
2.4.2.	Полимерные структуры.....	62
2.4.3.	Органогели.....	64
2.4.4.	Биоконъюгаты	64
2.5.	В–N-взаимодействие: хемосенсоры	66
2.5.1.	Флуоресцентные рецепторы	67
2.5.2.	Колориметрические рецепторы.....	72
2.5.3.	Другие рецепторы	76
2.6.	Заключительные комментарии	76
	Литература	77

Глава 3

Влияние стерических, электронных и молекулярных эффектов предорганизации на реакционную способность β -фенилэтиламина в реакциях с неенолизуемыми альдегидами.

<i>Родольфо Квеведо</i>	83	
3.1.	Введение	83
3.2.	Реакция допамина с неенолизуемыми альдегидами: реакция Пикте–Шпенглера	84
3.3.	Реакция производных тирозина с неенолизуемыми альдегидами	86
3.3.1.	Реакция этилового эфира L-тирозина с альдегидами	86
3.3.2.	Молекулярная предорганизация посредством нековалентных взаимодействий и их вклад в синтез азациклофанов из производных тирозина	88
3.3.3.	Константа димеризации для изопропилового эфира тирозина в растворе.....	89
3.3.4.	Анализ твердого состояния	90
3.3.5.	Нековалентные взаимодействия тирамина.....	91
3.4.	Нековалентные взаимодействия L-тирозина и его тетрабутиламмониевой соли	92
3.4.1.	L-Тирозин	92
3.4.2.	Тетрабутиламмониевая соль L-тирозина	93
3.5.	Реакция тирамина и β -фенилэтиламина с формальдегидом.....	95
3.6.	Синтез бензилазаациклофанов	97
3.7.	Заключительные комментарии	99
	Литература	100

Глава 4**Нековалентные взаимодействия в синтезе макроциклов.**

<i>Евгений А. Катаев</i>	102
4.1. Введение	102
4.2. Анион-темплатный синтез	103
4.3. Катион-темплатный синтез	113
4.4. Направленный синтез под действием водородных связей	116
4.5. Другие виды макроциклизации	122
4.6. Заключительные комментарии	124
Литература	125

Часть II. Неорганический, органический и металлоорганический синтез**Глава 5****Нековалентные взаимодействия воды с комплексами металлов в растворе.**

<i>Антонио Ромероса и Франко Скаламбра</i>	129
5.1. Введение	129
5.2. Водородная связь и ван-дер-ваальсовы взаимодействия	131
5.2.1. Водородная связь	131
5.2.2. Ван-дер-ваальсово (ВДВ) взаимодействие	133
5.3. Нейтронные и рентгеновские методы исследования структурных особенностей сольватированных ионов металлов и металлокомплексов и их структуры в растворе	136
5.4. Вода, ионы и комплексы металлов в растворе	137
5.4.1. Взаимодействие молекул воды с ионами металлов	138
5.4.2. Взаимодействие молекул воды с ионом металла в составе комплекса	141
5.4.3. Взаимодействие лигандов комплексов металлов с молекулами воды	144
5.5. Заключительные комментарии	149
Литература	149

Глава 6**Возможности применения π - π -взаимодействия в металлокомплексах.**

<i>Манас Сутрадхар и Армандо Дж. Л. Помбейро</i>	152
6.1. Введение	152
6.2. Модель и некоторые правила для π - π -стэкинга	152
6.3. Катализ	154
6.3.1. Модифицированные пиреном (и другими π - π -системами) комплексы рутения (II) и родия (I)	155
6.3.2. Модифицированный пиреном комплекс золота (I)	157
6.3.3. Модифицированные пиреном комплексы никеля (II)	157
6.4. Магнетизм	159
6.4.1. Комплексы меди (II)	159
6.4.2. Комплексы Mn(II) и Mn(III)	161
6.4.3. Комплекс никеля (II)	162
6.5. Фотофизические свойства	163

6.5.1. Комплексы иридия	163
6.5.2. Комплексы платины	165
6.6. Заключение	167
Литература	168

Глава 7

Нековалентная стабилизация в координационных комплексах переходных металлов и металлоорганических соединениях.

Предраг Петрович, Жан-Пьер Джукич, Андреас Хансен, Кристоф Баннварт, Стефан Гримм

170

7.1. Введение	170
7.2. Теоретические проблемы НКВ и дисперсии в комплексах переходных металлов	172
7.3. Внутримолекулярные НКВ как фактор стабилизации.....	179
7.4. Поверхностно-селективная координация металла с ароматическими лигандами.....	180
7.4.1. Поверхностно-селективное термическое присоединение карбониллов металлов к полиароматическим соединениям	180
7.4.2. Поверхностно-селективное связывание Rh и Ir(I) с трикарбонил (η^6 -инденил) хром-анионом	184
7.4.3. Псевдохелатирование	187
7.5. Межмолекулярные НКВ в донорно-акцепторных комплексах металл–металл и других агрегатах	193
7.5.1. Донорно-акцепторные комплексы, стабилизированные дисперсией	194
7.5.2. Межмолекулярные НКВ в молекулярных агрегатах	197
7.5.3. Агрегация комплексов Rh(I)	198
7.5.4. Олигомеризация комплексов типа цисплатина.....	200
7.6. Заключительные комментарии	203
Литература	204

Глава 8

Галогенное связывание в синтезе и дизайне координационных и металлоорганических соединений.

Абель М. Магеррамов, Намик К. Шихалиев, Аташ В. Гурбанов, Камран Т. Махмудов, Валентин Г. Ненайденко, Армандо Дж. Л. Помбейро и Максимилиан Н. Копылов

211

8.1. Введение	211
8.2. Взаимодействие галоген–галоген	215
8.3. Взаимодействия галоген–азот	219
8.4. Взаимодействия галоген–халькоген	223
8.5. Галогенное связывание в металлоорганических соединениях	228
8.6. Заключительные комментарии	231
Литература	231

Глава 9**Влияние нековалентных взаимодействий на структуру и размерность гибридных соединений и координационных полимеров.**

<i>Фердинандо Константино, Андреа Иенко и Марко Таддеи</i>	233
9.1. Введение	233
9.2. Нековалентные взаимодействия в слоистых и открытых каркасных 3D-аминофосфонатах циркония	235
9.3. Роль π – π -стэкинга в сборке, размерности и стабильности координационных полимеров.....	245
9.4. Супрамолекулярные взаимодействия, влияющие на координацию металла	252
9.5. Связь между размерностью сети и размером катиона	257
9.6. Заключительные комментарии	263
Литература	263

Часть III. Дизайн кристаллов и соединения типа «гость–хозяин»**Глава 10****Дигалогены как доноры галогенной связи.**

<i>Матти Хаукка, Пипса Хирва и Кари Риссанен</i>	266
10.1. Типичные доноры галогенных связей	267
10.2. Типичные акцепторы галогенных связей.....	268
10.3. Основные особенности дигалогенов	269
10.4. Перенос заряда и молекулярные галогены.....	270
10.5. Примеры из практики.....	272
10.5.1. Управление гомоядерными связями X–X с помощью тионов — акцепторов галогенных связей	272
10.5.2. Взаимодействие гетероядерных дигалогенов XY с тионами — акцепторами галогенных связей	275
10.5.3. I ₂ в галогенсодержащих комплексах металлов как слабый акцептор галогенных связей	275
10.6. Заключительные комментарии	280
Литература	280

Глава 11**Построение супрамолекулярных ансамблей на основе взаимодействий анион- π -система.**

<i>Антонио Бауза и Антонио Фронтера</i>	283
11.1. Введение	283
11.2. Физическая природа	285
11.3. Примеры супрамолекулярных ассоциатов	290
11.4. Заключительные комментарии	299
Литература	300

Глава 12**Асимметрические азамacroциклы как хиральные сольватирующие агенты.**

<i>Кошии Танака</i>	303
12.1. Введение	303
12.2. Хиральные макроциклические амины на основе БИНОЛа.....	304
12.3. Хиральные макроциклические амиды.....	304
12.4. Хиральные макроциклические амины.....	307
12.5. Хиральные азакраун-макроциклы.....	319
12.6. Заключительные комментарии	320
Литература	320

Глава 13**Новые стратегии дизайна комплексов включения с кукурбитурилами.**

<i>Наиль Салех</i>	322
13.1. Введение	322
13.2. Главные особенности СВп в химии «гость–хозяин»	323
13.2.1. Сверхвысокая связывающая способность и селективное средство к молекулам «гостя»	323
13.2.2. Жесткие, симметричные структуры с различными размерами полости	323
13.2.3. Предпочтительное связывание катионов, а не нейтральных частиц.....	323
13.2.4. Полярная карбонильная группа.....	324
13.3. «Умные» супрамолекулярные наноструктуры	324
13.3.1. Супрамолекулярные наночастицы золота для терапии in vitro	324
13.3.2. Конкуренция «гостей» для выделения белков из супрамолекулярных сфер	324
13.3.3. Светочувствительные супрамолекулярные гибридные коллоиды	325
13.3.4. Термоуправляемый супрамолекулярный гидрогель для создания самовосстанавливающихся материалов	325
13.3.5. рН-управляемые супрамолекулярные мицеллы для доставки лекарств in vitro	326
13.3.6. Супрамолекулярные коллоидосомы с конкурентным связыванием «гостей»	327
13.3.7. Редокс-управляемые наночастицы золота для выделения пептидов.....	327
13.3.8. Редокс-чувствительный супрамолекулярный полимер.....	329
13.3.9. Светочувствительные мезопористые наночастицы кремния	331
13.3.10. Мезопористые наночастицы кремния с двойным контролем (рН и свет)	332
13.4. Заключительные комментарии	333
Литература	334

Глава 14**Стэкинг-взаимодействия ароматических молекул при больших горизонтальных сдвигах.**

<i>Душан П. Маленов и Снежана Д. Зарич</i>	336
14.1. Введение.....	336
14.2. Параллельные взаимодействия воды с ароматическими соединениями при больших горизонтальных смещениях.....	337

14.2.1. Параллельные взаимодействия ароматических соединений с некоординированной водой	337
14.2.2. Поиск по Кембриджской структурной базе	340
14.2.3. Взаимодействия воды с ароматической системой «параллельно-вверх» и «все параллельно»	340
14.2.4. Взаимодействия воды с ароматической системой «параллельно-вниз»	342
14.2.5. Неэмпирические и DFT-расчеты	342
14.2.6. Параллельные взаимодействия воды с ароматическим фрагментом при больших горизонтальных сдвигах в супрамолекулярных системах	346
14.2.7. Взаимодействия координированных молекул воды и ароматической системы при больших горизонтальных сдвигах	347
14.3. Параллельные взаимодействия между ароматическими кольцами при больших горизонтальных сдвигах	351
14.3.1. Параллельные взаимодействия ароматических систем друг с другом при больших горизонтальных сдвигах	351
14.3.2. Взаимодействия гетероатом/гетероатом при больших горизонтальных сдвигах	357
14.3.3. Поиск взаимодействий пиридин–пиридин по Кембриджской структурной базе	357
14.3.4. DFT-расчеты энергий взаимодействия пиридин–пиридин	358
14.3.5. Взаимодействия пиридин–пиридин при больших горизонтальных сдвигах в супрамолекулярных структурах	360
14.3.6. DFT-расчеты параллельных взаимодействий ароматической системы с гетероароматической: система бензол/пиридин	360
14.4. Заключение	362
Литература	363

Глава 15

Селективное связывание с молекулами и наносупрамолекулярная сборка *n*-сульфонатокаликс[*n*]аренов.

<i>Ю Лью и Йи Хван Ванг</i>	365
15.1. Введение	365
15.2. Селективное связывание молекул	366
15.2.1. Связывание органических катионов аммония	366
15.2.2. Связывание с ароматическими катионами	368
15.2.3. Связывание с бифункциональными молекулами	371
15.3. Наносупрамолекулярная сборка	377
15.3.1. Супрамолекулярные полимеры	377
15.3.2. Индуцированная каликсаренами агрегация	384
15.4. Заключительные комментарии	390
Литература	391

Глава 16

Синтез, дизайн, описание и применение металлсодержащих супрамолекулярных полимеров.

<i>Липенг Хи и Уэйфенг Бу</i>	394
16.1. Введение	394

16.2. Синтез МСП.....	395
16.2.1. Основные стратегии синтеза линейных МСП.....	396
16.2.2. Линейные МСП на основе полипиридиновых лигандов	399
16.3. Дизайн МСП	407
16.3.1. МСП различного строения.....	407
16.3.2. МСП, получающиеся при ортогональной самосборке	413
16.4. Области применения МСП.....	421
16.4.1. Оптоэлектронные материалы	421
16.4.2. Самовосстанавливающиеся материалы	423
16.4.3. Биомедицинские материалы.....	426
16.5. Выводы	427
Литература	428

Часть IV. Катализ

Глава 17

Каталитическое применение комплексов металлов, иммобилизованных на поверхности производных графена и других подобных материалов с помощью нековалентных взаимодействий.

<i>Сара Сабатер и Хосе А. Мата</i>	433
17.1. Введение	433
17.2. Получение химически модифицированного графена	435
17.3. Функционализация при помощи нековалентных взаимодействий	437
17.4. Каталитические применения	439
17.4.1. Комплексы, иммобилизованные на УНТ	439
17.4.2. Комплексы, иммобилизованные на материалах на основе графена	441
17.5. Перспективы	447
Литература	448

Глава 18

Совместное применение нековалентных взаимодействий и координации в катализе.

<i>Абель М. Магеррамов, Камран Т. Махмудов, Максимилиан Н. Копылович, Рафига А. Алиева и Армандо Дж. Л. Помбейро</i>	450
18.1. Введение	450
18.2. Совместное действие водородных связей и координации	451
18.3. Совместное действие галогеного связывания с координацией или водородным связыванием	464
18.4. Совместное действие координации и других типов нековалентных взаимодействий	468
18.5. Заключительные комментарии	470
Литература	470



Глава 19

Мезопористые упорядоченные гибридные материалы как подложки для постоянной иммобилизации ферментов при помощи нековалентных взаимодействий.

Виктория Гарсон, Карлос Маркес Альварес, Изабель Диас, Роза М. 472

19.1. Введение	472
19.1.1. Материалы, используемые в качестве носителей/подложек	473
19.1.2. Морфология носителей	473
19.1.3. Функционализация носителя	474
19.1.4. Сравнение ковалентной и нековалентной иммобилизации ферментов	474
19.2. Нековалентные методы иммобилизации ферментов	475
19.3. Упорядоченные мезопористые материалы	476
19.3.1. Упорядоченные мезопористые материалы на основе кремнезема: контроль мезоструктуры и размера пор	476
19.3.2. Гибридные органокремниевые материалы	478
19.3.3. Характеристика структуры пор упорядоченных мезопористых материалов	480
19.4. Нековалентная иммобилизация ферментов на упорядоченных мезопористых материалах	483
19.4.1. Влияние структуры и функционализации носителя на загрузку и активность фермента	483
19.4.2. Влияние структуры и функционализации материала носителя на вымывание фермента	487
19.4.3. Удерживание фермента в порах	487
19.4.4. Стабильность: РМО-ферментные катализаторы в органических растворителях	490
19.5. Заключительные комментарии	491
Литература	492

Часть V. Биорелевантный синтез

Глава 20

Управление биологически значимыми реакциями при помощи нековалентных взаимодействий.

Риккардо Амарати Лука Вальгимигли 496

20.1. Введение	496
20.2. Эффекты растворителей в радикальных реакциях	497
20.3. Количественное описание силы водородной связи в растворе: сольватохромные параметры Авраама	499
20.4. Влияние нековалентных взаимодействий на реакции фенольных антиоксидантов с пероксидными радикалами	500
20.4.1. ОН-группа фенола в качестве донора водородной связи	501
20.4.2. Дистанционные эффекты водородной связи	503
20.4.3. Взаимодействие с металлами	506
20.4.4. Одноэлектронные окислительные системы	507

20.5. Влияние нековалентных взаимодействий на реакционную способность феноксильных радикалов	508
20.5.1. Стабилизация феноксильных радикалов Н-связями	509
20.5.2. Биосинтетическое связывание феноксильных радикалов: белки-проводники ...	511
20.5.3. Синтезы с помощью феноксильных радикалов, стабилизированных водородными связями	511
20.5.4. Эффекты комплексообразования металла	513
20.6. Влияние нековалентных взаимодействий на реакции алкоксильных радикалов с аминами или амидами	515
20.6.1. Водородные связи радикал-субстрат	515
20.6.2. Внутримолекулярные водородные связи в субстрате	516
20.6.3. Межмолекулярные нековалентные взаимодействия субстрата с растворителем или с растворенным солями	517
20.6.4. Межмолекулярные нековалентные взаимодействия отщепляющегося радикала с растворителем	518
20.7. Заключительные комментарии	519
Литература	519

Глава 21

Современное понимание π – π -взаимодействий и их применение в дизайне белков.

<i>Джианмин Гао, Азаде С. Хоссейни</i>	522
21.1. Введение	522
21.2. Роль π – π -взаимодействий в свертывании белка	523
21.3. π – π -Взаимодействия при сборке белков	527
21.4. π – π -Взаимодействия в пептидных лекарствах	531
21.5. Заключительные комментарии	533
Литература	533

Глава 22

Использование нековалентных взаимодействий в синтезе псевдопептидных искусственных соединений и материалов.

<i>Джорди Сола, Игнасио Альфонсо</i>	535
22.1. Введение	535
22.2. Нековалентные взаимодействия в создании циклических псевдопептидов	536
22.2.1. Псевдопептидные макроциклы	536
22.2.2. Псевдопептидные каркасы	540
22.3. Псевдопептиды в динамической ковалентной химии	543
22.4. Нековалентные взаимодействия в пептидоподобных фолдамерах	552
22.5. Самоорганизующиеся псевдопептиды для создания наноструктур	556
22.6. Заключительные комментарии	560
Литература	560

Глава 23**Нековалентная эксфолиация графита для получения графена.**

<i>Инджский Янг, Дин Ши и Тао Джунанг</i>	565
23.1. Введение	565
23.2. Твердофазная эксфолиация	567
23.2.1. Микромеханическое расщепление	567
23.2.2. Сухое измельчение в шаровой мельнице	568
23.3. Жидкофазная эксфолиация	569
23.3.1. Эксфолиация в органических растворителях в отсутствие ПАВ	569
23.3.2. Эксфолиация в ионных жидкостях в отсутствие ПАВ	572
23.3.3. Эксфолиация в органических растворителях в присутствии ПАВ	574
23.3.4. Эксфолиация в воде в присутствии ПАВ	576
23.4. Выводы и перспективы	580
Литература	581

Глава 24**Электростатические взаимодействия в дизайне полимерных продуктов.**

<i>Лоренцо М. Полгар и Франческо Пикчолони</i>	586
24.1. Введение	586
24.2. Стратегии синтеза	587
24.2.1. Сополимеризация	587
24.2.2. Постполимеризационная модификация	587
24.3. Свойства иономеров	589
24.3.1. Растворимость и поглощение воды	589
24.3.2. Тепловые свойства	590
24.3.3. Морфология	593
24.3.4. Механические свойства	594
24.3.5. Реология	597
24.3.6. Свойства в растворе	597
24.4. Перспективы будущих исследований	598
Литература	599

Глава 25**Супрамолекулярные стерические затруднения в объемных органических/полимерных полупроводниках и устройствах.**

<i>Линг Хай Кси и Уэй Хуанг</i>	602
25.1. Введение	602
25.2. Принцип дизайна на основе четырех элементов	604
25.3. SSH в органических полупроводниках	606
25.3.1. SSH в объемных полупроводниках и OLED	606
25.3.2. Объемные супрамолекулы	608
25.3.3. Цинопочные мотивы в ансамбле органических нанокристаллов	609
25.3.4. Иерархическая химия органических устройств	610
25.4. Расширение концепции SSH на полимерные полупроводники	613
25.4.1. SHP	613
25.5. Заключительные комментарии	616
Литература	617
Предметный указатель	621

О редакторах

Абель М. Магеррамов окончил Бакинский государственный университет (Азербайджан) по специальности «химия». В 1976 году защитил кандидатскую, в 1991 году — докторскую диссертацию в Московском государственном университете. С 1991 года — профессор Бакинского государственного университета, с 1993 по 1999 гг. — декан химического факультета, с 1999 года — ректор Бакинского государственного университета. Академик Национальной академии наук Азербайджана (2007 г.), Национальной академии наук Грузии (2013 г.) и Российской академии наук (2016 г.). Автор 71 монографии, соавтор свыше 700 научных публикаций в индексируемых международных научных журналах, имеет 55 патентов, выступал с 45 докладами на международных конференциях. Под его руководством защищено более 60 кандидатских и докторских диссертаций. Научные интересы группы А.М. Магеррамова связаны с органической, координационной и супрамолекулярной химией, особое внимание уделяется исследованию роли нековалентных взаимодействий в синтезе, катализе и дизайне кристаллов. А.М. Магеррамов — заслуженный деятель науки Азербайджана. Награжден Орденом «Шохрат» (2009, Азербайджан), Золотой медалью Организации экономического сотрудничества (2000), орденом «Золотая звезда» Румынии (2004) и удостоен награды ISESCO в области науки и технологий 2012 года. А.М. Магеррамов — почетный доктор ведущих университетов Турции, Румынии, Казахстана, Украины, Китая и Албании, а также почетный профессор Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, вице-президент Евразийской ассоциации университетов. В 2005 и 2010 годах избирался членом Парламента Республики Азербайджан.

Камран Т. Махмудов родился в г. Товуз (Азербайджан) и защитил бакалаврскую (2001), магистерскую (2003), кандидатскую (2007) и докторскую (2012) диссертации под руководством академика А.М. Магеррамова и профессора Р.А. Алиевой в Бакинском государственном университете, в котором далее работал в должности ассистента (2006–2008). С 2009 года выполняет научное исследование под руководством А.Дж.Л. Помбейро в Лиссабонском университете. Имеет более 75 публикаций в индексируемых международных журналах, является автором двух глав в монографиях и двух обзоров. Область научных интересов К.Т. Махмудова — синтез органических и координационных соединений, *E/Z* изомеризация, гомогенный катализ, активация ковалентных связей посредством нековалентных взаимодействий (в частности, водородных связей) или их совместным действием при координации.

Максимилиан Н. Копылович окончил факультет химической инженерии Белорусского государственного технологического университета в 1993 году. Защитил кандидатскую диссертацию по специальности «химия» в том же университете. Работал в качестве докторанта (2000–2007), ассистента (2008–2013) и старшего научного сотрудника (с 2014 года по настоящее время) в Центре структурной химии Высшего технического института (IST) Лиссабонского университета. Область научных интересов — синтетическая координационная химия и катализ, в частности, им были разработаны новые методы синтеза триазапентадиенатных, полиалкоголятных, арилгидразоновых, иминоиндолиноновых и тетразолатных комплексов металлов практически всех групп Периодической системы. В настоящее время занимается исследованием металл-опосредованного (темплатного) и водород(галоген)-активированного синтеза новых соединений и супрамолекулярных ансамблей.

Армандро Дж. Л. Помбейро — профессор Высшего технического института Лиссабонского университета, президент Центра структурной химии, координатор научной тематики синтеза и катализа. Директор Программы по катализу и устойчивости (CATSUS), академик Лиссабонской академии наук, ранее — Президент Португальского электрохимического общества. Научная группа Армандро Дж. Л. Помбейро занимается исследованием активации промышленно, экологически и биологически важных малых молекул, включая металл-катализируемый синтез и катализ (в том числе функционализации алканов в мягких условиях), дизайном кристаллов координационных соединений, самоорганизацией полиядерных и супрамолекулярных структур, молекулярной электрохимией и теоретическими исследованиями. Председатель оргкомитета 25-й Международной конференции по металлоорганической химии (ICOMC), член организационных и научных комитетов 40 международных конференций и научных школ. Является автором научной монографии и редактором четырех монографий. Соавтор 600 научно-исследовательских публикаций. Имеет 33 патента, более 100 раз выступал на международных конференциях в качестве приглашенного лектора. Имеет более 14 000 цитирований; h -индекс = 56 (по данным Web of Science). Награжден премией Испанского королевского химического общества и премией Португальского химического и электрохимического общества.

Предисловие к изданию на русском языке

Современная химия, как и вся наука, становится все более и более междисциплинарной. Работа на стыке двух или нескольких областей придает любым исследованиям синергетический эффект и, как правило, все прикладные работы имеют такой междисциплинарный характер. На мой взгляд, монография «Non-covalent interactions in the synthesis and design of new compounds», изданная издательством Wiley в 2016 году, представляет собой образец междисциплинарности. Эта книга, подготовленная под редакцией известных ученых из Азербайджана и Португалии (А.М. Магеррамов, К.Т. Махмудов, М.Н. Копылович, А.Дж.Л. Помбейро), собрала в себе все самые интересные тенденции в области нековалентных взаимодействий и практического применения этих знаний в управлении различными химическими процессами и явлениями. Именно поэтому возникла идея перевода этой книги на русский язык.

Нековалентные взаимодействия — это взаимодействия, которые имеют существенно меньшую энергию по сравнению с обычными ковалентными связями. Тем не менее, их значение в любых областях современной химии чрезвычайно велико. Более того, понимание современной химии без этих взаимодействий практически невозможно.

На мой взгляд, у этой книги должна быть очень широкая читательская аудитория. Трудно перечислить все области химии, которые затрагивает представленный материал — это органическая химия и неорганическая химия, химия координационных соединений и кристаллохимия, супрамолекулярная химия и биохимия, структурная химия и материаловедение, катализ и различные методы физико-химического анализа. Эта книга будет полезна как студентам и аспирантам, только начинающим свое познание науки, так и большинству ученых и преподавателей.

Я хотел бы выразить искреннюю благодарность тем людям, без помощи которых издание этой книги на русском языке было бы невозможно. Загоревшись идеей издать данную книгу на русском языке, первым делом я обсудил возможность ее перевода с одним из редакторов книги — А.М. Магеррамовым (ректор Бакинского государственного университета) и сразу получил полную поддержку. Большую помощь в издании нам также оказал Н.Г. Шихалиев (заместитель заведующего кафедрой органической химии БГУ). Я очень благодарен своим коллегам — профессорам кафедры органической химии МГУ Е.К. Белоглазкиной и С.З. Вацадзе (за помощь в организации перевода и работу над книгой), а также всем сотрудникам и аспирантам нашей кафедры, которые принимали в этом участие. Наконец, я получил большое удовольствие от профессионализма сотрудников издательства «Техносфера» С. Орлова и О. Кулешовой, с которыми мы в очень сжатые сроки выпустили эту книгу.

Заведующий кафедрой органической химии
МГУ имени М.В. Ломоносова
Профессор В.Г. Ненайденко
Декабрь 2016 года

Предисловие

Важность нековалентных взаимодействий общепризнана с давних пор [1], и они продолжают привлекать внимание ученых, работающих в различных областях химии и технологии. Обычно под нековалентными взаимодействиями подразумевают атомные или молекулярные контакты, при которых не происходит образования общих электронных пар или потери электронов. Как и любое определение, такое упрощение несколько спорно, но оно все же позволяет разграничить слабые (нековалентные) взаимодействия и ковалентные, координационные, металлические или ионные связи. К числу нековалентных относятся, в частности, водородные, галогенные, халькогенные и пниктогенные связи, ван-дер-ваальсовы взаимодействия, π - π -взаимодействия, и т.п. Заметим, что в различных областях химии нековалентными могут считаться разные типы связей. Например, в органической химии координационная связь рассматривается как нековалентное взаимодействие. Тем не менее можно выделить некоторые общие закономерности. Так, если рассматривается взаимодействие каких-либо атомов, которое проявляется в значительном уменьшении межатомного расстояния по сравнению с суммой *ван-дер-ваальсовых радиусов*; обладает определенной направленностью в пространстве, и в то же время образует гораздо более низкой энергией, чем типичные «ковалентные» связи (< 100 кДж/моль), то такие взаимодействия можно считать нековалентными.

Слабость и разнообразная природа нековалентных взаимодействий делает их важными в различных приложениях, например при синтезе органических, неорганических, координационных и металлоорганических соединений и супрамолекулярных ансамблей. С помощью нековалентных взаимодействий реагенты могут быть необходимым образом организованы в пространстве, обеспечивая подходящее геометрическое окружение реагирующих фрагментов, с их помощью может быть изменен энергетический профиль процесса и облегчено его протекание. Так, например, образование множественных галогенных связей между продуктами реакции может быть одной из основных движущих сил процесса (так называемый «*спайдер-эффект*» в синтезе содержащих несколько атомов галогенов органических и координационных соединений).

Хотя в некоторых случаях можно проанализировать и предсказать результат влияния нековалентного взаимодействия на протекание реакции, в большинстве случаев успех синтеза основывается прежде всего на интуиции и счастливой случайности.

В этой книге проанализированы, по крайней мере частично, результаты и движущие силы некоторых реакций, управляемых нековалентными взаимодействиями. Роль этих взаимодействий существенна также в смежных областях получения новых материалов и биохимии. Отметим, что, в отличие от стандартных учебных курсов по основным химическим дисциплинам, в этой книге проблема представлена с точки зрения различных областей химии и различных подходов. Поэтому ее главы написаны учеными разных стран, разных поколений и специальностей, научные интересы и работы которых связаны с этими окружающими нас повсюду слабыми силами.

Хотя не так давно были опубликованы прекрасные книги по разным типам нековалентных взаимодействий [2–9], постоянно появляются новые факты и концепции. Поэтому некоторые разделы этой книги посвящены последним достижениям в теории нековалентных взаимодействий. С другой стороны, текущий прогресс в структурном и компьютерном анализе привел к развитию статистического подхода к описанию нековалентных взаимодействий в веществах [3–5, 10]. Это позволило обратить внимание на некоторые ранее незамеченные взаимодействия, которые, тем не менее, могут иметь большое практическое значение.

К настоящему времени установлено, что нековалентные контакты играют существенную роль в синтезе новых соединений и современных материалов. Каталитические химические превращения, движущей силой которых являются нековалентные взаимодействия или их синергетическое действие при координации (например, в кооперативном катализе), представляют собой одну из наиболее перспективных стратегий в органическом синтезе [2]. Кроме того, нековалентные взаимодействия могут оказаться крайне важными для понимания механизма действия лекарственных средств и функционирования каталитических центров биологических систем [11]. Учитывая это, более глубокое понимание и сознательное использование этих взаимодействий может оказаться важным для биомедицины и смежных с ней областей. Так, например, нековалентные взаимодействия могут быть использованы при создании транспортных средств для инкапсулирования и адресной доставки терапевтических агентов или биоактивных материалов.

Учитывая сказанное выше, эта книга разделена на несколько частей, в которых представлены органический, неорганический и металлоорганический синтез, катализ, получение кристаллов и биоматериалов, а также биохимия и химия материалов. Хотя такое разделение довольно искусственно, оно дает понятие о современных тенденциях исследований и помогает ориентироваться в книге. Первая часть монографии посвящена роли нековалентных взаимодействий в органическом синтезе. Образование водородных, галогенных, халькогенных и пниктогенных связей обеспечивает активацию насыщенных и ненасыщенных ковалентных связей, синтез макроциклов; в этом разделе рассмотрена также молекулярная предорганизация. В следующем разделе обсуждается роль нековалентных взаимодействий в дизайне, синтезе и применении неорганических, координационных и металлоорганических соединений. Третий раздел посвящен в основном дизайну кристаллов и образованию соединений типа «гость–хозяин». В этой части книги подробно обсуждаются доноры галогенных связей, взаимодействия между ароматическими молекулами и анионные π -взаимодействия как движущие силы супрамолекулярной сборки и образования соединений включения (например, из кукурбитурилов или каликсаренов), хиральных азамакроциклов и молекулярных сенсоров.

В четвертом разделе книги дан обзор некоторых возможных каталитических приложений; эта часть непосредственно связана с тематикой пятого раздела, в котором рассматривается роль нековалентных сил в биохимических радикальных реакциях и в синтезе пептидомиметиков. Заключительный, шестой раздел посвящен химии материалов, и в частности, получению новых полимерных и гибридных материалов на основе графена.

Таким образом, в рамках общей концепции нековалентных взаимодействий представлены работы из различных областей химии, как теоретической, так и практической, что, как мы надеемся, позволяет дать подробный обзор их известных и возможных в будущем областей применения. Мы надеемся, что эта книга будет полезна для читателей, интересующихся разработкой и синтезом новых материалов с ценными свойствами, и приведет к дальнейшему развитию исследований в этой области. Мы благодарим авторов каждой главы, которые внесли важнейший вклад в написание этой книги. Особо мы хотим поблагодарить старшего редактора John Wiley&Sons, Anita Lekhwani, и ее коллег за помощь в редактировании рукописи. Кроме этого, мы благодарим за поддержку Бакинский государственный университет, Азербайджан, и Фонд науки и технологии (FCT), Португалия.

*Абель М. Магеррамов
Камран Т. Махмудов
Максимилиан Н. Копылович
Армандо Дж. Л. Помбейро*

Литература

1. J. D. van der Waals, Over de Continuïteit van den Gas — en Vloeistofoestand [on the continuity of the gas and liquid state]. Doctoral Dissertation, Universiteit Leiden, Leiden, 1873.
2. P. M. Pihko, Hydrogen Bonding in Organic Synthesis, Wiley — VCH: Weinheim, 2009.
3. P. Gilli, G. Gilli, The Nature of the Hydrogen Bond, Oxford University Press: Oxford, 2009.
4. P. Hobza, K. Müller-Dethlefs, Non-covalent Interactions: Theory and Experiment, Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2010.
5. S. Scheiner, Non-covalent Forces (Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics volume 19), Springer, Heidelberg, 2015.
6. P. A. Gale, J. W. Steed, Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials, John Wiley&Sons, Ltd: Chichester, 2012.
7. A. K. Baev, Specific Intermolecular Interactions of Organic Compounds, Springer: Heidelberg, 2012.
8. A. K. Baev, Specific Intermolecular Interactions of Nitrogenated and Bioorganic Compounds, Springer: Heidelberg, 2014.
9. P. Metrangolo, G. Resnati, Halogen Bonding: Fundamentals and Applications (Structure and Bonding); Springer: Heidelberg, 2010.
10. S. Scheiner, *Acc. Chem. Res.* 2013, 46, 280.
11. A. Karshikoff, Non-covalent Interactions in Proteins, Imperial College Press: Singapore, 2006.

ЧАСТЬ I

Органический синтез

ГЛАВА I

АКТИВАЦИЯ КОВАЛЕНТНЫХ СВЯЗЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ НЕКОВАЛЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Абель М. Магеррамов¹, Камран Т. Махмудов^{1,2,}
Максимилиан Н. Копылович², М. Фатима С. Гуэдес да Силва
и Армандо Джэ Л. Помбейро²*

I.1. Введение

Большое число фундаментальных химических процессов связано с разрывом и/или трансформацией прочных ковалентных связей, что может потребовать высоких энергетических затрат на термодинамическом и кинетическом профиле реакции. Поиск путей, при которых образуются менее энергозатратные интермедиаты, является общим способом облегчения протекания реакций, и нековалентные взаимодействия могут играть важную роль в формировании и стабилизации промежуточных продуктов. Как правило, энергия нековалентных взаимодействий (водородной и галогенной связи, ван-дер-ваальсовых взаимодействий, π -эффектов и т. д.) значительно ниже, чем для типичных ковалентных связей [1–6], но, по причине их многочисленности и легкости трансформаций, их общее влияние на ход реакции может оказаться решающим. Таким образом, «слабая сила» нескольких низкоэнергетических взаимодействий может играть существенную роль в активации ковалентных связей, оказывая «жесткое влияние», аналогично хорошо известным методам воздействия, таким как нагревание, электрический ток, свет и т. д. Как результат, взаимное действие этих «сильных» внешних сил и «слабых» нековалентных взаимодействий способно эффективно активировать ковалентные связи.

Например, если рассматриваются водородные связи, можно предположить, что они влияют на реакционную способность субстратов несколькими способами (схема 1.1). Когда атом кислорода карбонильной группы или атом серы тиокетона участвует в образовании двух сильных водородных связей, электрофильный характер соответствующего атома углерода в реакциях с нуклеофилами повышается по сравнению с обычной водородной связью (ср. **II** с **I** и **IV** с **III**). Кроме того, нуклеофильная атака на атом углерода карбонильной группы, как правило, более выгодна, чем в тиокетоне (сравните **I** с **III** и **II** с **IV**). Следовательно, учитывая эти соображения, можно проводить региоспецифическую активацию конкретного фрагмента.

¹Department of Chemistry, Baku State University, Baku, Azerbaijan.

²Centro de Quimica Estrutural, Instituto Superior Tecnico, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal.

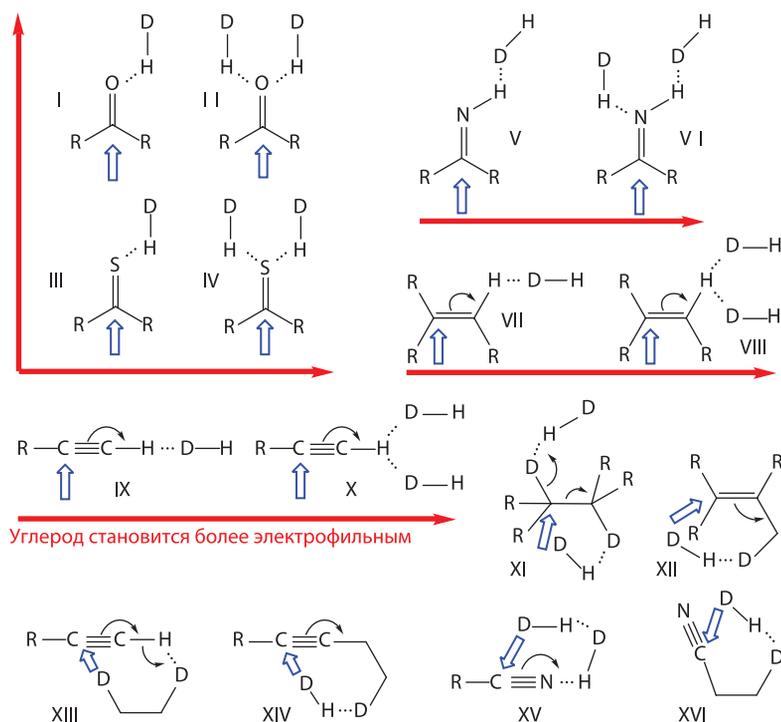


Схема 1.1. Некоторые способы активации ковалентной связи за счет водородных связей

Аналогичные подходы могут быть использованы для активации атома углерода в иминах (**V** и **IV**), алкенах (**VII** и **VIII**) и алкинах (**IX** и **X**). Другой подход основывается на создании гибких или циклических систем водородных связей в ближнем окружении целевой ковалентной связи для содействия необходимой нуклеофильной атаке (**XI–XVI**). Это позволяет электронодефицитным атомам углерода занимать правильное положение в пространстве; что обеспечивает легкость атаки электроноизбыточной нуклеофильной группы. Во многих случаях образование таких вспомогательных нековалентных связей можно обосновать, но зачастую предсказать эффект активации не так просто. Следовательно, необходимо уделить больше усилий изучению и систематизации информации в этой области.

Таким образом, использование нековалентных взаимодействий в синтезе становится активно развивающейся областью исследований с потенциалом применения в процессах разделения, медицине, катализе и биомолекулярных системах. Большинство известных примеров использования в синтезе связаны с широкой распространенностью водородных связей [1, 5, 6]. Тем не менее другие типы взаимодействий, такие как $O \cdots B$, $O \cdots Si$, $O \cdots S$, $N \cdots B$, $N \cdots N$, $N \cdots P$, $N \cdots S$ или галогенные связи, также представляют научный интерес как реальные инструменты для осуществления ряда органических и неорганических преобразований и построения супрамолекулярных ансамблей [7, 8]. В этой главе приведены некоторые примеры активации различных типов ковалентных связей ($C-C$, $C=C$, $C \equiv C$, $C-N$, $C=N$, $C \equiv N$, $C-O$, $C=O$, $C-S$, и $C=S$), в том числе посредством нековалентных взаимодействий. Мы надеемся, что это поможет читателю понять некоторые основные принципы, которые могут быть использованы для разработки новых путей синтеза целевых соединений.

1.2. Примеры активации под действием водородных связей

1.2.1. Активация С–С-связи

Разрыв С–С-связи путем внедрения кислорода (окислительное расщепление) или воды (гидролитическое расщепление) является важным шагом многих биохимических процессов, в ходе которых микроорганизмы усваивают ксенобиотики и экологически токсичные соединения [9]. Эти реакции представляют значительный интерес из-за их широкого круга применения, включая производство топлива из биомассы, удаление органических загрязнений или лечение заболеваний. Во многих случаях активация С–С-связи, примыкающей к карбонильной группе, является важным шагом для достижения поставленных целей. Например, *гидролитическое расщепление* С–С-связей, катализируемое ферментами-гидролазами, имеет важное значение для деструкции бактериями ароматических соединений. Предложенный механизм С–С-расщепления в 2-гидрокси-6-кето-6-фенил-гекса-2,4-диеновой кислоте, катализируемого системой Ser–His–Arg (схема 1.2), начинается с кето-енольной таутомеризации субстрата и получения кето-интермедиата (I), что было подтверждено кинетически методом остановленной струи, а также путем изучения изотопного обмена дейтерия [10, 11]. Нуклеофильная атака H₂O по карбонильному атому C₆ при содействии водородной связи приводит к стереоспецифической С–С-фрагментации (промежуточное соединение II) с получением (E/Z)-2-гидроксипента-2,4-диеновой и бензойной кислот [10, 11].

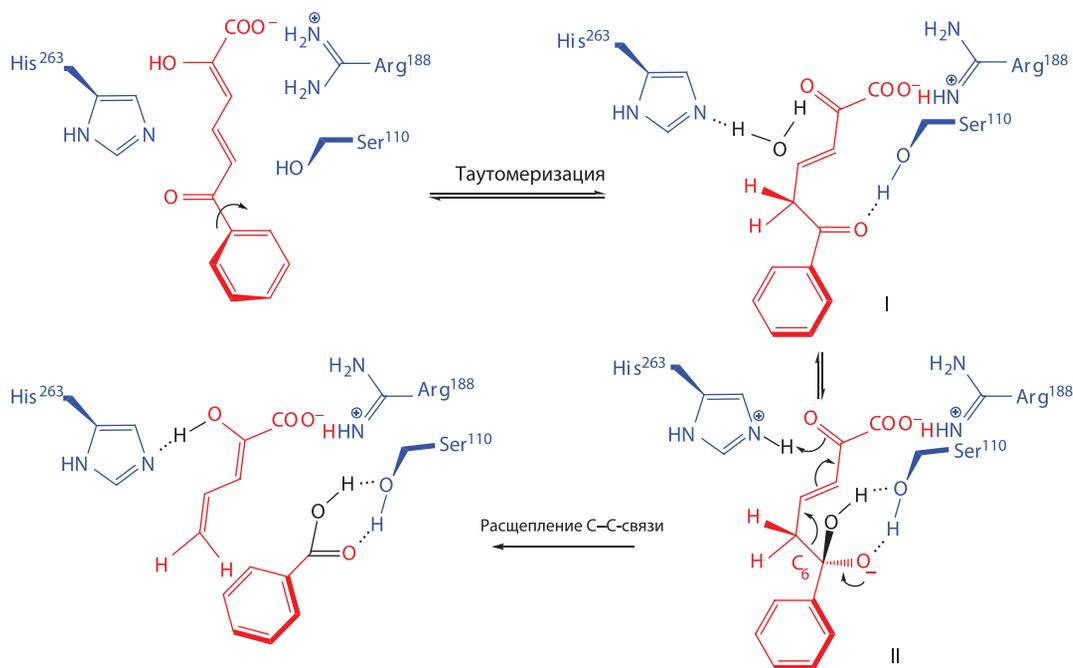


Схема 1.2. Расщепление связи С–С в 2-гидрокси-6-кето-6-фенил-гекса-2,4-диеновой кислоте [10, 11]

Системы с участием искусственных водородных связей, содействующих активации связи С–С, были разработаны для β -дикетонных, важных предшественников ряда широко распространенных гетероциклических соединений (пиразолов, триазолов и т. д.). *Расщепление С–С-связей* в β -дикетонах, также известное как реакция ретро-Кляйзена, представляет интерес из-за его протекания при процессах метаболизма ароматических углеводов и терпенов,

биоочистки и препаративного биокатализа. Ацетилацетон диоксигеназа (Dke1) выполняет окислительное расщепление C–C-связи путем последовательной координации β -дикетона с ионом железа(II), как комплексообразующим центром, с последующим присоединением молекулярного кислорода и образованием связи C–O, а также нуклеофильной атаки перекисного фрагмента на карбонильную группу (схема 1.3, а) [9]. Известен ряд ретро-Кляйзеновских каталитических превращений с использованием в качестве катализаторов солей и комплексов индия, железа, палладия и меди [9]. Тем не менее новые способы безметалльного расщепления C–C-связей в β -дикетонах с помощью, например, водородных связей могут значительно улучшить экологический потенциал реакции.

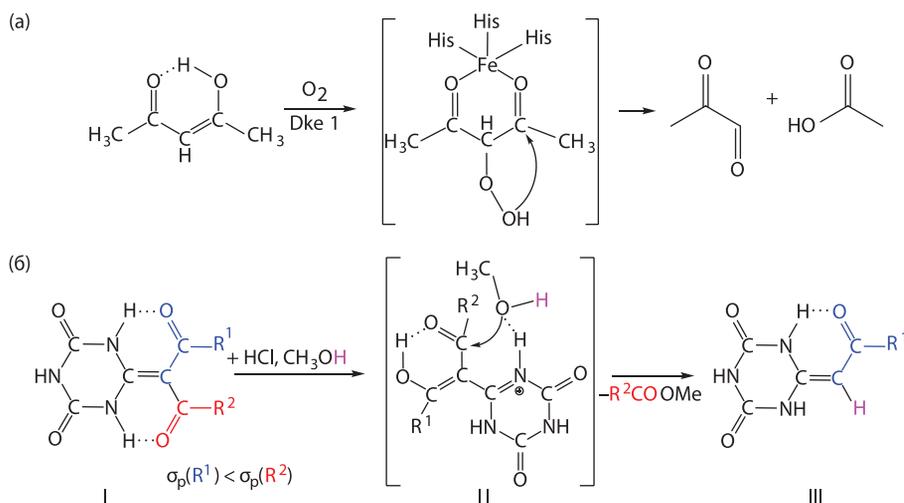


Схема 1.3. Ацетилацетон диоксигеназа (Dke1), катализирующая окислительное расщепление связи C–C в ацетилацетоне (реакция ретро-Кляйзена) (а) [9]; региоселективное расщепление C–C-связи под влиянием Н-связи в β -дикетонах (б) [12]

Для того чтобы создать систему с внутримолекулярной водородной связью, которая бы способствовала специфической нуклеофильной атаке по карбонильным фрагментам, в β -дикетоны был введен триазиновый фрагмент (схема 1.3, б) [12]. Протонирование триазиновых производных β -дикетонов (I) приводит к енольной форме (II). Под влиянием водородной связи нуклеофильная атака MeOH по этой енольной форме приводит к образованию несимметричного кетона III с отщеплением сложного эфира R_2COOMe . Хотя электронный донорно-акцепторный характер заместителей в β -дикетоновом фрагменте может быть достаточно близким [константа Гамметта σ_p имеет значение: $-0,13$ для C_3H_7 , $-0,17$ для CH_3 , $-0,24$ для OC_2H_5 , $-0,27$ для ONH_2 и $-0,83$ для $N(CH_3)_2$], во всех изученных случаях C–C-связь разрывается селективно на стороне менее электронодонорного заместителя; региоселективность, возможно, возрастает за счет формирования системы водородных связей.

Аналогичный подход был использован при региоселективной активации C–C-связи в 4,4,4-трифтор-1-(тиофен-2-ил)бутан-1,3-дионе, где для создания внутримолекулярной водородной связи в желаемом положении был введен арилгидразоновый фрагмент [13]. В этом случае, из-за стабильности внутримолекулярной водородной связи, расщепление C–C-связи происходит в более электронообогатенном фрагменте 1,3-диона (схема 1.4). Такое содействие водородных связей приводит к расщеплению C–C-связи с элиминированием ацетильной группы, не требуя какого-либо катализатора, и протекает гладко при нормальных условиях, что контрастирует с другими известными реакциями такого типа.

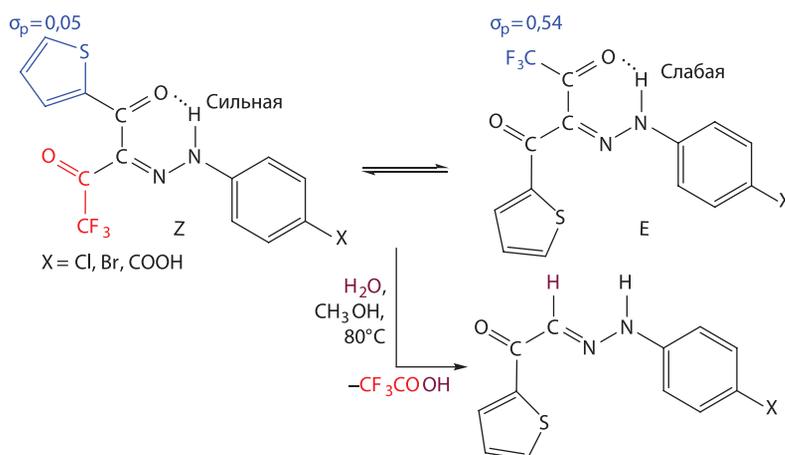


Схема 1.4. Региоселективное С–С-расщепление в (*E*, *Z*)-2-(2-(4-замещенный фенил)гидразон)-4,4,4-трифтор-1-(тиофен-2-ил)бутан-1,3-дионе [13]

1.2.2. Активация связи С=С

Алкены вступают в различные реакции, и экономичные способы активации двойной связи С=С, в частности при содействии «ничего не стоящих» водородных связей, становятся предметом повышенного внимания. Например, межмолекулярные водородные связи в *реакциях гидроаминирования* алкенов по Коупу (схема 1.5) открывают атом-экономичный путь к различным высоко функционализированным вицинальным диаминам [14, 15]. В этом случае формируются межмолекулярные водородные связи, обеспечивающие накопление положительного заряда на обоих атомах азота интермедиата **I**. Исключительное образование только вицинальных диаминов **II**, скорее всего, происходит из-за синергии между эффектом водородных связей и селективностью реакций гидроаминирования по Коупу с образованием продуктов присоединения по правилу Марковникова.

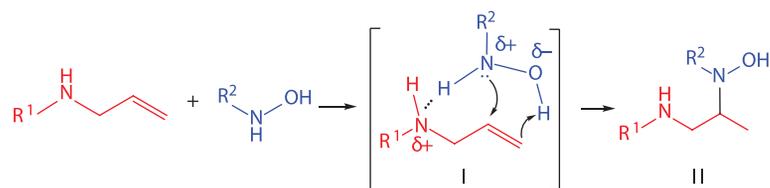


Схема 1.5. Гидроаминирование алкенов по Коупу [14, 15]

Присоединение нуклеофила по Михаэлю к электронодефицитным олефинам является классическим способом построения связей С–С или С-гетероатом в органическом синтезе. Высоко энантиоселективное присоединение по Михаэлю диэтилмалоната к халконам катализируется бифункциональными третичными аминотиомочевинами на основе хининовых производных [16]. Функционализация катализатора гидроксильной группой приводит к образованию нескольких водородных связей и, таким образом, значительно повышает каталитическую активность и устойчивость предполагаемого переходного состояния, что приводит к высокой энантиоселективности и активности (схема 1.6). Таким образом, карбонильная группа в интермедиате **I** активируется посредством водородных связей через взаимодействие атома кисло-

рода карбонильной группы с фрагментом тиомечевины и дополнительной гидроксильной группой в **A**. В то же время *диэтилмалонат* депротонируется основным атомом азота хиринового фрагмента. Хиральная структура алкалоида и соответствующего аминокислотного фрагмента дают диэтилмалонату возможность атаковать активированный халкон с нижней стороны плоскости молекулы (*Si*-face) (интермедиат **I**) с образованием *R*-продукта. Если взаимодействие халкона с диэтилмалонатом катализируется соединением **B**, формируется интермедиат **II**, что благоприятствует атаке с верхней стороны плоскости молекулы (*Re*-face), приводя к *S*-конфигурации продукта (схема 1.6).

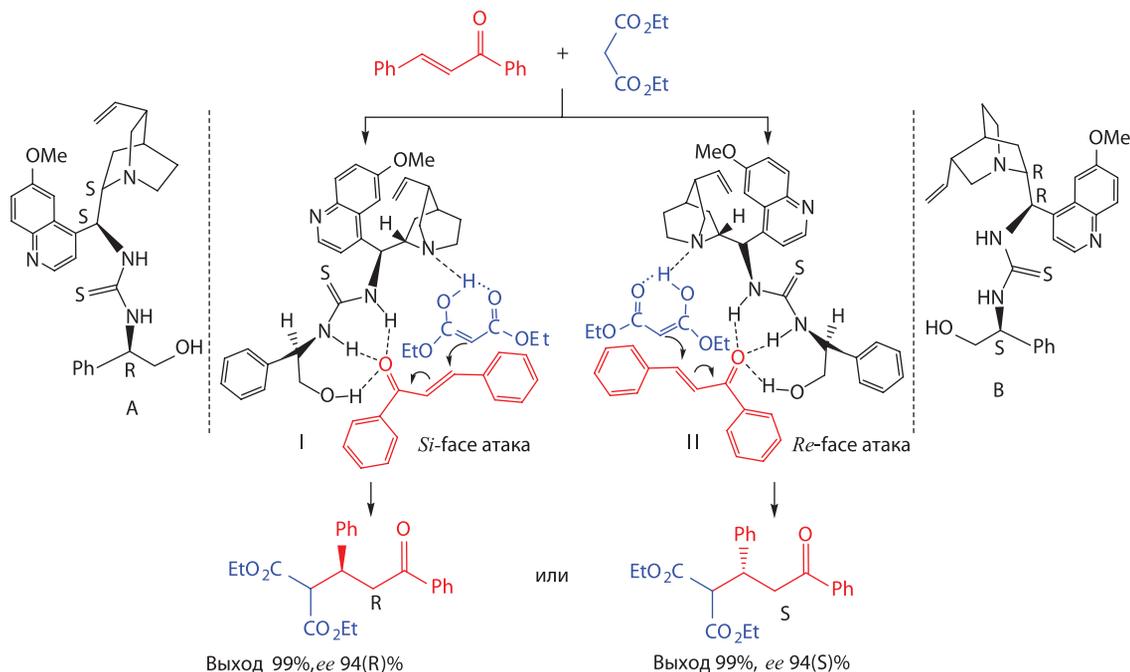


Схема 1.6. Асимметрическая реакция Михаэля между халконом и диэтилмалонатом [16]

Циклопропаны являются особенно удобными субстратами для синтетического применения, а электронные эффекты заместителей благоприятствуют их специфической активации и позволяют получать широкий спектр продуктов с несколькими стереоцентрами [17, 18]. Для получения асимметричных винилциклопропанов разработаны разнообразные синтетические методы [17], в том числе путем активации $C\equiv C$ связи в метиловом эфире коричной кислоты при содействии водородной связи (схема 1.7) [18].

Исходный ирид имеет две конформации: с винильной группой либо в *син*- (например, в **I** и **IV**, в **V** и **VIII**) или *анти*-положении (например, в **II** и **III**, в **IV** и **VII**) по отношению к неподеленной электронной паре серы. Следовательно, теоретически под влиянием водородной связи для каждого ирида может образоваться восемь интермедиатов (схема 1.7). Была предложена модель с образованием 10-членного кольца водородных связей, которая объясняет противоположную энантиоселективность экзо- и эндоциклопропанирования иридов серы. Из-за напряженности кольца и стерических помех, возникающих между фрагментами $CH-O$ и $CH-S$ и норборнильной группой, интермедиаты **II**, **IV**, **V** и **VII** вынужденно имеют искаженную геометрию. Из-за направленности водородной связи гидроксильная группа играет важную роль в контроле энантиоселективности (98 или 99%) и диастереоселективности (99/1).

Растворитель также играет важную роль в повышении как диастерео-, так и энантиоселективности, вероятно, из-за его участия в нековалентных взаимодействиях с интермедиатами [18].

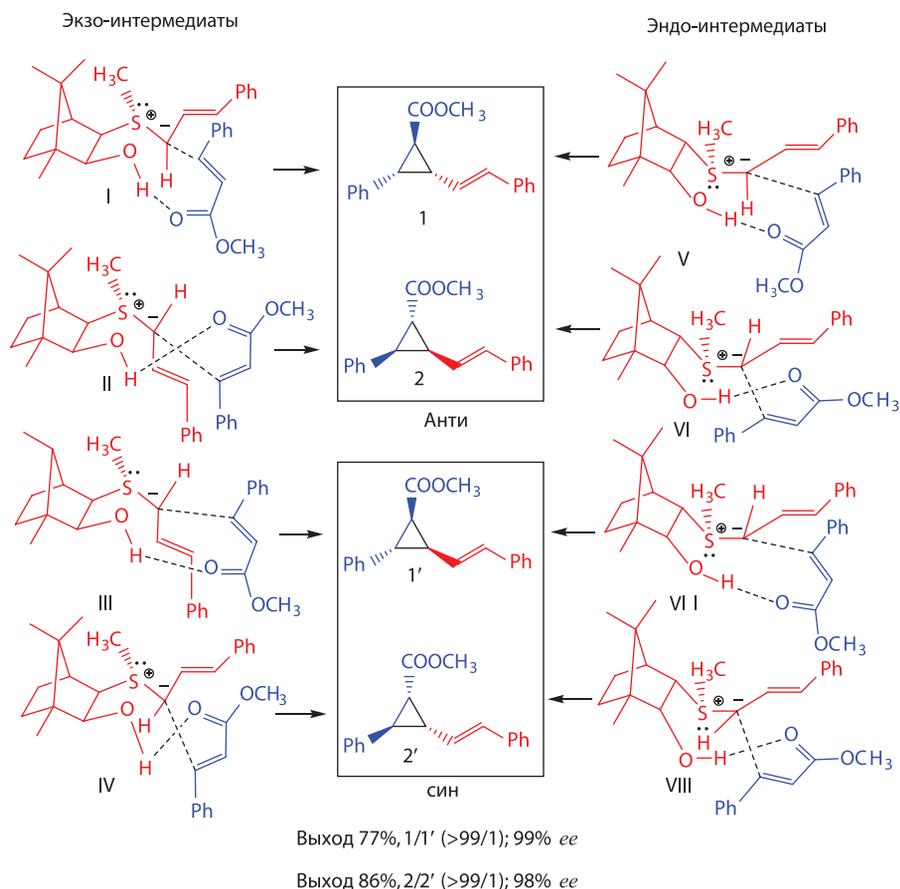


Схема 1.7. Содействие водородной связи в энантио- и диастереоселективном синтезе винилциклопропанов [18]

1.2.3. Активация $C\equiv C$ -связи

Алкины могут быть использованы в качестве как нуклеофилов, так и электрофилов, что обеспечивает разнообразие реакций, в которые они могут быть вовлечены. Например, межмолекулярные реакции циклоприсоединения к алкинам могут привести непосредственно к различным карбоциклическим соединениям, но для таких реакций, как правило, необходим катализ металлами [19]. С другой стороны, многие субстраты в реакциях с алкинами могут быть активированы с помощью аминов или солей аммония в сочетании с неорганическими основаниями; нековалентные взаимодействия могут играть в этих случаях важную роль [20]. Так, содействие водородных связей при активации тройной связи $C\equiv C$ в ацетиленовых β -дикетонах может привести к энантиоселективной карбоциклизации (*еновая реакция Кони*, схема 1.8) [21]. Эта реакция представляет собой один из наиболее удобных способов карбоциклизации и особенно привлекательна для получения производных циклопентана. Для катализа в качестве акцептора водородной связи используется 3,5-бис(пентафторсульфанил)фенилбороновая кислота, являющаяся более активной в неполярном растворителе, таком как

толуол и 1,1,1,3,3-пентафторбутан, по сравнению с 3-нитро-фенилбороновой кислотой, что указывает на то, что группа SF_5 может быть липофильной и стерически требовательной альтернативой NO_2 -группы при подборе конструкции катализатора. Возможный механизм этой реакции включает в себя образование водородных связей, содействующих енолизации исходного 2-алкилированного β -дикетона; последующая согласованная еновая реакция енольной формы приводит к продукту (схема 1.8).

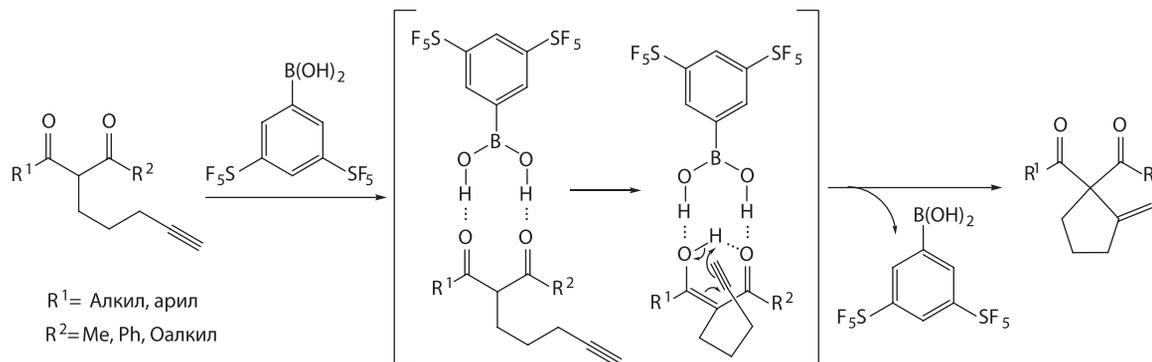


Схема 1.8. Энантиселективная циклизация ацетиленовых β -дикарбонильных соединений [21]

Водородные связи, содействующие энантиселективной изомеризации 3-алкиноатов в хиральные алленоаты (схема 1.9) [22, 23] при катализе бензотиадазин-1,1-диоксидом, имеют особое значение для синтеза многих биологически активных соединений. Катализируемый основанием Бренстеда протонный 1,3-сдвиг также способствует изомеризации алкиноатов в алленоаты с высокой энантиселективностью [22]. Энантиселективность реакции можно объяснить облегчением депротонирования под влиянием водородных связей для обоих алкиноатных энантиомеров в промежуточных продуктах **A** и **B**; это дает возможность для их взаимопревращения. Тем не менее интермедиат **C** (*E*-енол), полученный из **A**, не изомеризуется в (*R*)-алленоат **D**, так как протон аммония не может достигнуть γ -sp-углерода алкиноата, в то время как изомеризация **B** в (*S*)-алленоат **F** происходит легко, с образованием под действием водородных связей *Z*-енольного интермедиата **E**, далее промежуточного продукта **F** и, наконец, целевого алленоата (схема 1.9).

1.2.4. Активация связи C–N

Для того чтобы активировать C–N-связь в аминах и родственных им соединениях, были опробованы различные типы катализаторов, и во многих случаях активационные процессы протекают через интермедиаты с образованием водородных связей. Например, механизм с участием водородных связей считается наиболее вероятным для гидролиза полипептидов, катализируемых *аспарагин-протеазой* (схема 1.10). В соответствии с предлагаемым механизмом [24] один из остатков аспартата в ферменте протонируется, а второй ионизируется. И действительно, существуют экспериментальные доказательства того, что два аспартата разделяют один протон при физиологических значениях pH [24]. Таким образом, первый аспартат активирует молекулу воды за счет отрыва протона, что позволяет воде атаковать карбонильный углерод субстрата, расщепляя связь и образуя тетраэдрический цвиттерионный интермедиат, реорганизация которого приводит к протонированию расщепленного амида. Дополнительная молекула воды связывается между субстратом и основной цепью амидной группы фермен-

та посредством водородных связей и предположительно приводит к нарушению планарности расщепляемой пептидной связи, способствуя тем самым ее разрыву.

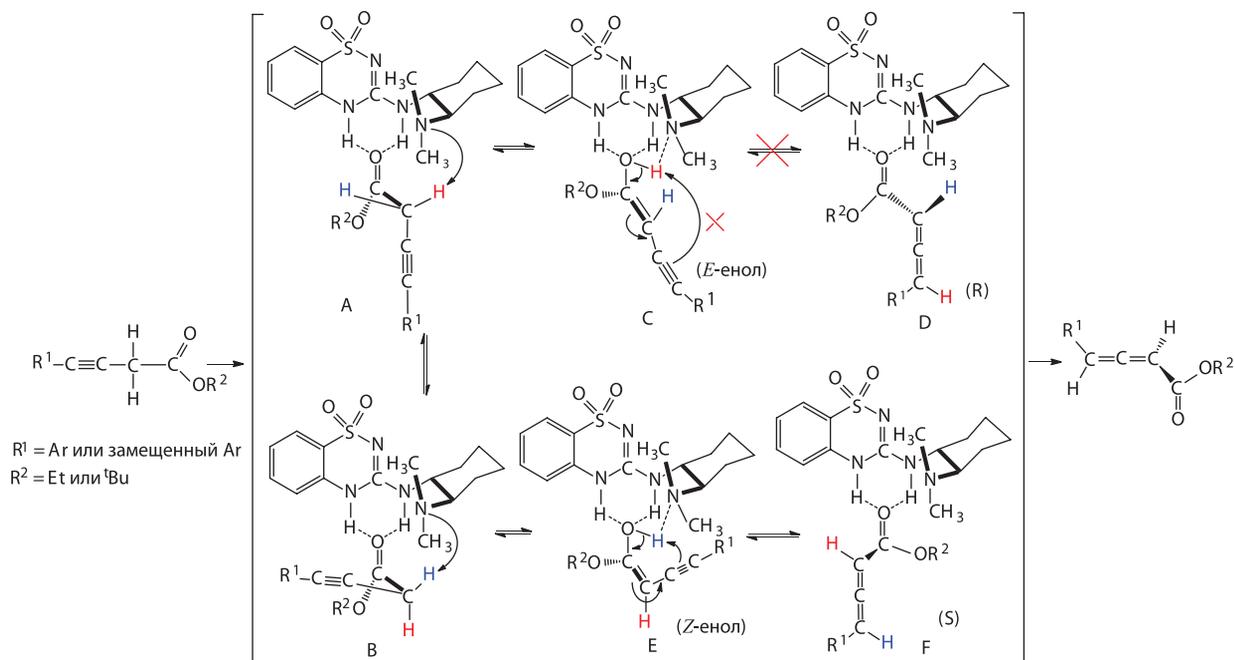


Схема 1.9. Активация/изомеризация алкиноатов [22]

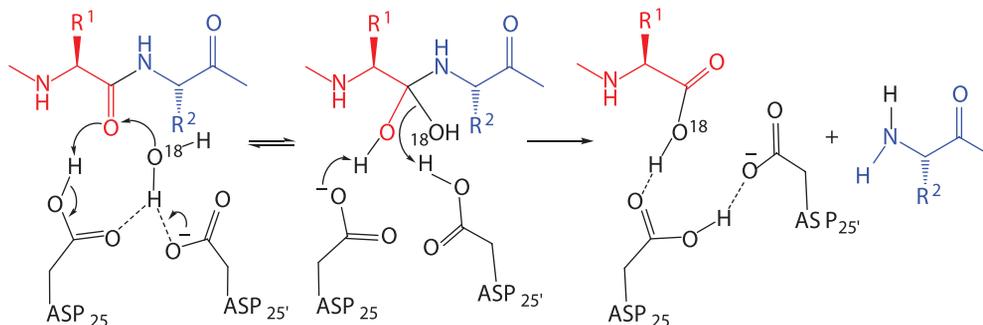


Схема 1.10. Гидролиз полипептида аспарагин-протеазой [24]

Другой пример водородной связи, содействующей активации связи C–N, наблюдается при гидролизе карбоксамидов до карбоновых кислот. Как правило, одностадийный гидролиз нитрила до карбоновой кислоты происходит через образование амида в качестве промежуточного продукта и требует жестких кислотных или основных условий проведения реакции; тем не менее каталитическая триада Glu-Lys-Cys может быть использована в качестве органо-катализатора для гидролиза C≡N-связи в нитриле и последующего расщепления связи C–N (схема 1.11) [25]. Предложенный механизм предполагает нуклеофильную атаку терминальным остатком цистеина катализатора по атому углерода нитрила; образовавшийся тиоимидат далее образует тетраэдрический интермедиат при содействии водородной связи с присутствующи-

ми в реакционной смеси молекулами воды (интермедиаты **I** → **II** → **III**). В **III** глутаматный фрагмент действует как основание, в то время как остаток лизина участвует в стабилизации тетраэдрического переходного состояния. Добавление молекулы воды приводит к образованию Н-связи в интермедиате **IV**. Отщепление NH_3 из этого промежуточного продукта дает тиоэфир **V**, чье взаимодействие со второй молекулой воды приводит к карбоновой кислоте.

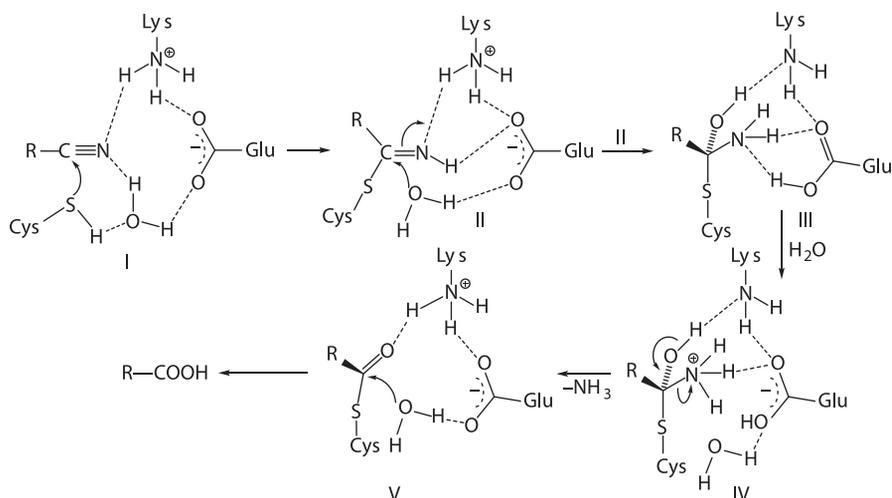


Схема 1.11. Гидролиз нитрилов при помощи каталитической триады Glu-Lys-Cys [25]

1.2.5. Активация связи C=N

Активация двойных связей C=N-иминов обеспечивает удобные и универсальные пути к получению многих органических соединений, таких как кукурбитурилы, оксазиридины, оптически активные амины, имеющие стереогенный центр и т. д. [26]. Из числа наиболее изученных реакций функционализации связи C=N в последнее время большое внимание было уделено разработке новых методов стереоселективной генерации хиральных центров, связанных с азотом [27]. Например, энантио- и диастереоселективная реакция Манниха между хиральным глициновым комплексом никеля (II) и α -аминсульфонами, такими как *трет*-бутил(фенил(фенилсульфонил)метил)карбамат, протекает с участием водородных связей, способствующих образованию углерод-углеродной связи и двух стереогенных центров в одну стадию (схема 1.12) [28]. Этот метод представляет собой привлекательный путь синтеза α , β -диаминокислот, универсальных хиральных вспомогательных веществ и лигандов для асимметрического синтеза, медицинской химии и химии пептидов и пептидомиметиков [28, 29]. Предлагаемый механизм (схема 1.12) включает в себя три этапа: (i) енолизация (S)–Ni(II) комплекса, активируемая 1,8-диазацикло[5.4.0]-ундец-7-еном, образующим водородную связь с субстратом; при этом получается интермедиат **A** (выигрыш в энергии 9,46 ккал/моль); (ii) реакция Ni(II)-енолята с *трет*-бутил(фенил(фенилсульфонил)метил)карбаматом с получением *син*- и *анти*-диастереоизомеров соединения **B**; и (iii) образование гидрохлорида α , β -диаминокислоты и NiCl_2 с высвобождением лиганда-прекурсора, активированного внутримолекулярной водородной связью.

Энантиоселективное восстановление иминов водородом используется в качестве одного из наиболее эффективных и удобных методов получения хиральных аминов и их производных. Таким образом, асимметрический синтез нерацемических 1,3-диаминов при помощи направ-

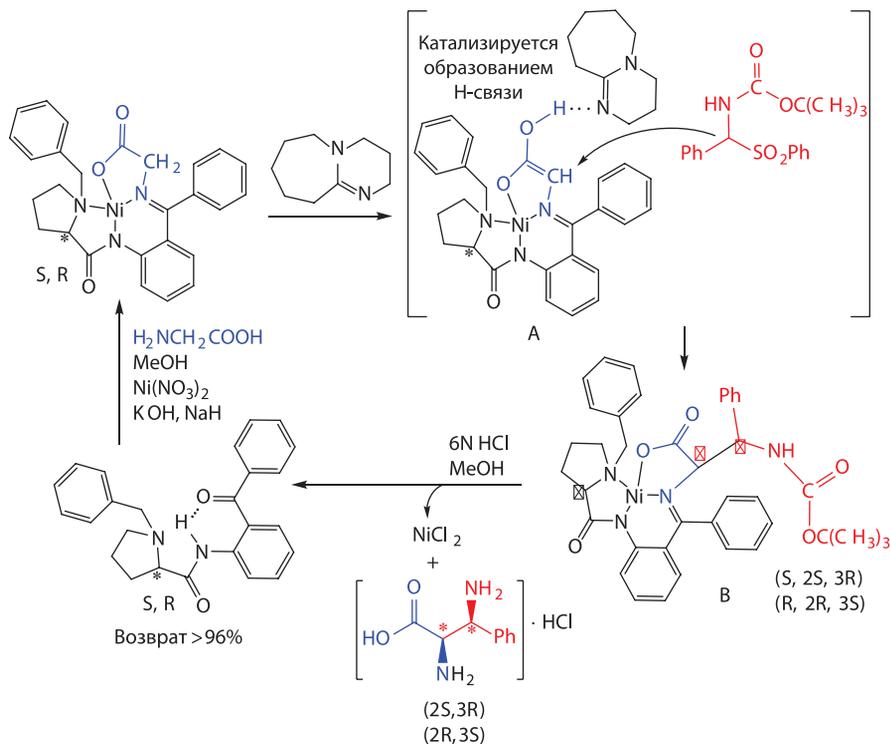


Схема 1.12. Стереоселективный синтез энантиобогащенных α, β -диаминокислот с помощью хирального иминового комплекса Ni(II) с сульфонами [28]

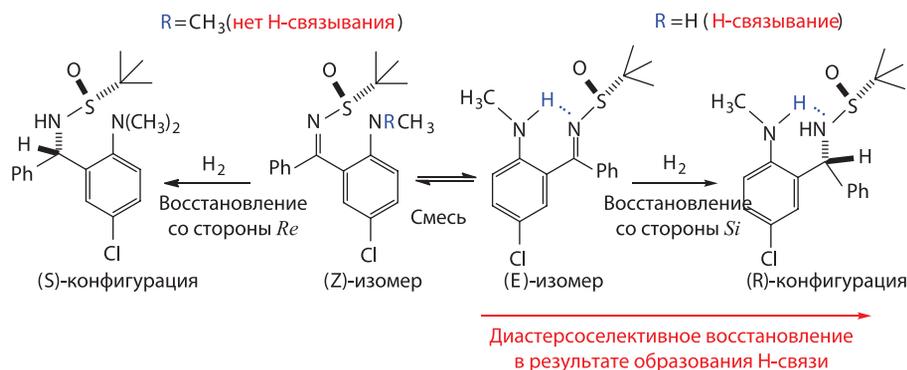


Схема 1.13. Диастереоселективное восстановление диарилдисульфидов *N*-*tert*-бутансульфинилкетиминов до неарацемических 1,3-диаминов [30]

ленного образования водородной связи в диастереоселективном восстановлении энантиочистых *N*-*tert*-бутансульфинилкетиминов (схема 1.13) включает в себя *E/Z* изомеризацию этих *N*-*tert*-бутансульфинилкетиминов, что было обнаружено при использовании различных растворителей [30]. Корреляция фациальной селективности восстановления с *E* или *Z* геометрией исходных кетиминов предполагает образование циклического переходного состояния, стабилизированного водородной связью. *Орто*-заместитель участвует в образовании водородной связи, таким образом, контроль геометрии *N*-*tert*-бутансульфинилкетиминов следующий:

восстановление *E*-иминов приводит к *R*-конфигурации вновь созданного хирального центра, в то время как *Z*-изомер дает *S*-конфигурацию.

Нуклеофильное присоединение нитроалканов к иминам с получением производных β -нитроаминов, известное как *реакция аза-Генри* — еще один известный процесс активации C=N-связи [31]. Различные органокатализаторы применяются для достижения более высокой диастерео- и энантиоселективности, и их действие во многом обусловлено образованием направленных водородных связей [32]. Так, в асимметрической реакции аза-Генри кетиминов, полученных из изатина, и нитроалканов при использовании хининового алкалоида в качестве органокатализатора (схема 1.14) третичная аминогруппа катализатора депротонирует α -углерод нитроэтана, активируя его для нуклеофильной атаки с верхней стороны плоскости кетимиона, который, в свою очередь, активируется посредством водородной связи с —ОН-группой катализатора, обеспечивая получение (*R*)-энантиомера продукта [33]. Следовательно, высокая диастерео- и энантиоселективность этой реакции является результатом синергической активации кетиминов и нитроалканов при помощи бифункционального алкалоида-органокатализатора.

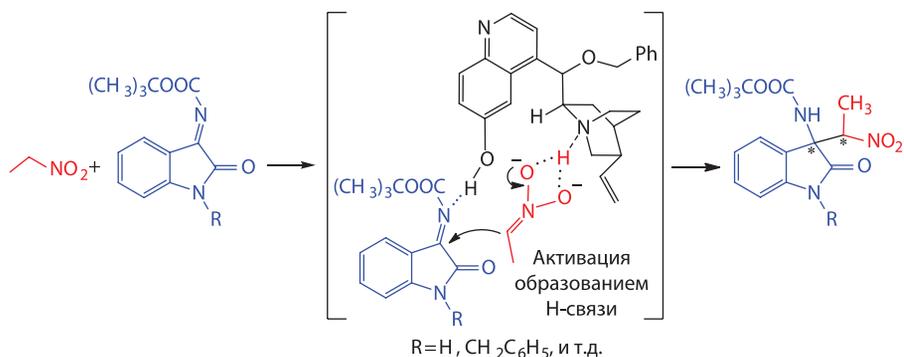


Схема 1.14. Предполагаемая двойная активация под действием водородной связи для асимметрической реакции аза-Генри нитроэтана с кетимином [33]

1.2.6. Активация C≡N-связей

Реакции электрофилов или нуклеофилов с органическими нитрилами являются одними из наиболее важных в органическом синтезе [34, 35]. Разработано множество методов активации C≡N-связи, связанных с введением в R—C≡N-нитрильные молекулы электронакцепторных групп R, протонирования или алкилирования атома азота нитрила, или координации с металлическим центром [34]. Все эти методы имеют различные недостатки, к числу которых относятся высокая стоимость катализаторов, трудности при разделении продукта и катализатора, необходимость инертной атмосферы при использовании чувствительных металлических катализаторов и т. д. Как результат всего выше перечисленного, растет интерес к активации связи C≡N при помощи нековалентных взаимодействий.

Чтобы создать систему водородных связей для региоселективной активации связи C≡N, в малонитрил был введен арилгидразоновый фрагмент (схема 1.15) [36]. Полученное таким образом соединение имеет в структуре шестичленный цикл с водородной связью (A); продукт присоединения нуклеофила (Nu1) дополнительно стабилизирован другой системой водородных связей (B), что останавливает реакцию на стадии продукта присоединения только одного нуклеофила. Нуклеофильная атака на вторую C≡N-группу возможна только после подкисления: добавление кислоты приводит к протонированию атома азота аминогруппы, способствуя

образованию другой водородной связи, которая дает возможность для присоединения второго нуклеофила (Nu2). Этот продукт стабилизируется образованием двух новых циклов с водородными связями — шести- и пятичленного (C и D). Таким образом установлено, что при региоселективной безметалльной активации связей $C\equiv N$ можно проводить синтезы различных продуктов.

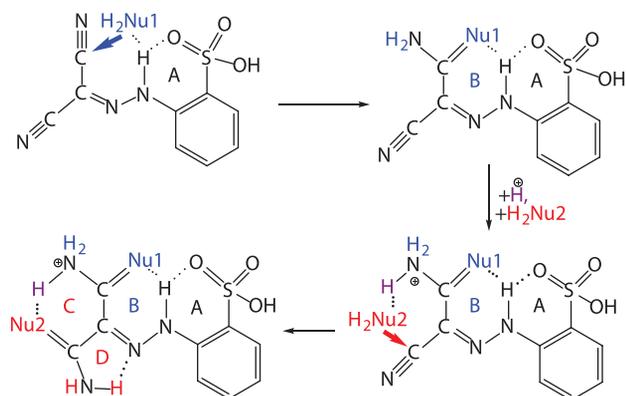


Схема 1.15. Региоселективная активация $C\equiv N$ -связей в арилгидразоне малононитрила [36]

Другой пример водородной связи, содействующей активации $C\equiv N$ -связей, относится к области синтеза тетразолов, популярных соединений, используемых в качестве катализаторов, ракетного топлива, взрывчатых веществ, лигандов в координационной химии и неклассических изомеров карбоновых кислот в области медицинской химии [37–39]. Такая широкая область их применения побудила приложить значительные усилия к разработке методов получения тетразолов; наиболее очевидным методом является формальное циклоприсоединение при использовании азидов и нитрилов. Взаимодействие азидных солей с нитрилом при определенных условиях дает соответствующие тетразолы с высокими выходами (схема 1.16) [38]. Механистические исследования подтверждают образование довольно стабильной Н-связи при формировании интермедиата [37]. Его стабильность возрастает с увеличением электроноакцепторного потенциала заместителя в нитриле: при $R = Me$ промежуточное соединение на 3,3 ккал/моль менее стабильно, чем индивидуальные исходные вещества, HN_3 и $MeCN$, в то время как при $R = CH_3S(=O)_2$ — выигрыш в энергии при образовании интермедиата составляет 11,4 ккал/моль по отношению к индивидуальным реагентам. При образовании переходного состояния нитрил активируется протоном, что облегчает атаку азиды по углероду нитрила, а затем за счет 1,5-циклизации происходит образование тетразола [37].

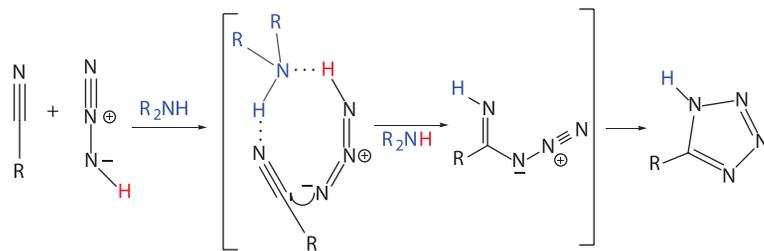


Схема 1.16. Предполагаемый [37] механизм прямого синтеза тетразолов

Водородное связывание, содействующее взаимодействию нитрилоксида с алифатическими или электроноизбыточными ароматическими нитрилами, приводит к получению 3-функционализированных 1,2,4-оксадиазолов (схема 1.17); реакция протекает в мягких условиях, даже в отсутствие кислот Льюиса [40]. Среди функционализированных 1,2,4-оксадиазолов, карбамоил-замещенные привлекли большое внимание из-за их биологической активности и возможности использования для лечения сахарного диабета [40]. Кроме того, карбамоильная группа может быть использована в качестве прекурсора для введения других функциональных групп. Механистические исследования свидетельствуют об обращенных электронных требованиях 1,3-диполярного циклоприсоединения и предполагают, что карбамоильная группа нитрилоксида активирует дипольрофильный нитрил посредством водородных связей (схема 1.17). Таким образом, карбамоильная группа нитрилоксида играет важную роль не только в качестве электроноакцепторной группы, но и в качестве донора водородной связи с дипольрофильным нитрилом. Для того чтобы исследовать влияние водородной связи, были рассмотрены два интермедиата, отличающиеся только ориентацией карбамоильной группы (схема 1.17). Было обнаружено, что промежуточный продукт, в образовании которого участвовали Н-связи, оказался на 4,4 ккал/моль более стабильным, чем тот, в образовании которого водородные связи не были задействованы; тем самым Н-связь с карбамоильной группой нитрилоксида облегчает выполнение обращенных электронных требований для данного циклоприсоединения.

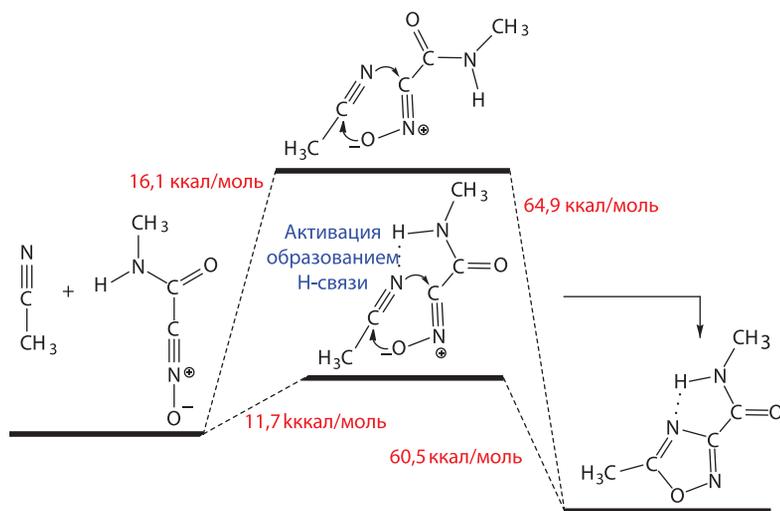
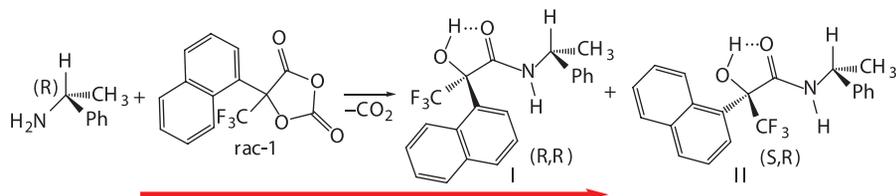


Схема 1.17. Возможные пути 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксида к ацетонитрилу [40]

1.2.7. Активация связи С—О

Реакция между *rac*-(1-нафтил)-(трифторметил)-О-карбокси-ангидридом и (*R*)- α -метилбензил-амином, направляемая водородным связыванием, дает эквимольную смесь α -гидроксиамидов **I** и **II** (схема 1.18) [41]. Из-за сильной внутримолекулярной водородной связи наблюдались высокие значения $\Delta\delta^{\text{RS}}$ в спектрах ЯМР ^1H полученных соединений, коррелирующие с заметной предпочтительностью для соответствующих α -гидроксиамидов заслоненной конформации. Этот факт можно объяснить максимизацией анизотропного эффекта нафтильной группы. Для сравнения, соответствующие О-метилированные амиды принимают заторможенную конформацию, что показывает критическую роль внутримолекулярных водородных связей в максимизации эффекта анизотропии. Соответственно, данные О-карбокси-ангидриды можно

считать перспективными хиральными дериватизирующими агентами, следовательно, можно ожидать дальнейших исследований как по оптимизации реакционной способности, так и по повышению селективности путем варьирования заместителей.



Реакция активируется образованием межмолекулярной водородной связи

Схема 1.18. Реакция *rac*-(1-нафтил)(трифторметил)-О-карбокси-ангирида с (*R*)- α -метилбензиламином [41]

Другим примером активации С–О-связи за счет водородных связей является гидролиз сложных эфиров до кислот и спиртов, катализируемый ионной жидкостью — холингексаноатом, $[(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+[\text{C}_5\text{H}_{11}\text{COO}]^-$ (схема 1.19) [42]. Механизм реакции включает в себя два этапа. (i) Гидроксильная группа катиона холина образует водородную связь с атомом кислорода карбонильной группы сложного эфира, способствуя нуклеофильной атаке воды по углероду (интермедиат I). В результате протон молекулы воды перемещается к аниону $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{COO}^-$ (интермедиат II). (ii) Внутримолекулярная передача протона приводит к образованию шестичленной системы с водородной связью, ослабляющей С–О-связь в интермедиате III. В конце образуются продукты: кислота и спирт, а ионная жидкость регенерируется, завершая каталитический цикл.

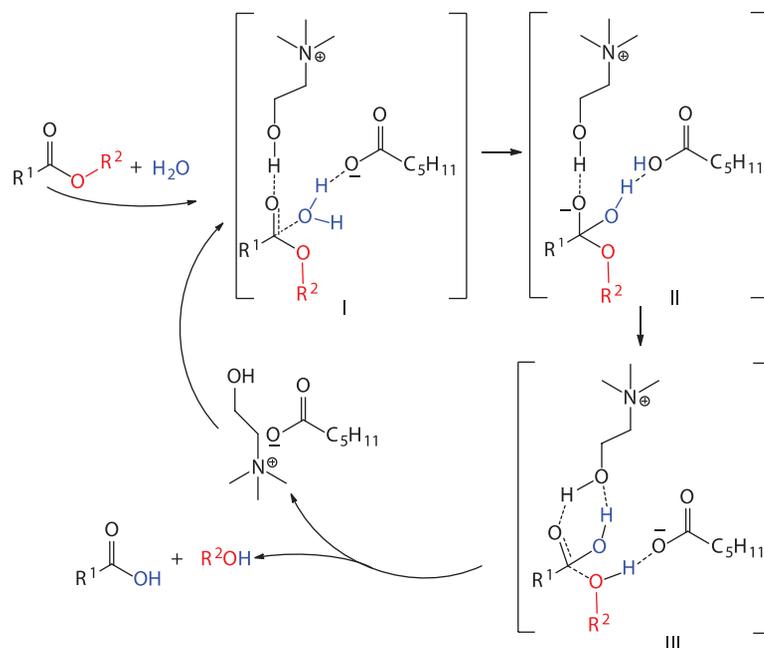


Схема 1.19. Водородное связывание при гидролизе эфиров [42]

1.2.8. Активация С=О-связи

Активация двойной связи С=О карбонильных соединений является стратегически важным методом для синтеза большого количества структурных блоков, таких как β -гидроксикарбонильные соединения (альдольная конденсация), β -нитроспирты (*реакция Генри*, или нитроальдольная конденсация), тиацетали, полуацетали, полукетали, циангидрины и т. д. [43]. Были разработаны многочисленные методики, в том числе металл-опосредованные подходы, для активации С=О-связей [43, 44]; также доказано влияние нековалентных взаимодействий в альдольной и сходной с ней реакциях [45–48]. В этих случаях нековалентные взаимодействия ослабляют связь С=О карбонильного соединения посредством образования водородной связи с неподеленной парой электронов атома кислорода, что делает карбонильную группу более восприимчивой к нуклеофильной атаке. Неудивительно, что большое число превращений карбонильных соединений может быть осуществлено просто путем добавления каталитического количества сильной протонной кислоты (донора протонов) к смеси карбонильного соединения и нуклеофила. Примером может служить образование β -нитроспиртов из карбонильных соединений и нитроалканов.

Асимметрическая альдольная конденсация включает в себя активацию связи С=О и позволяет получать широкий круг различных необходимых в фармацевтике субстратов, в частности, полиоксигенированные блоки. Так, пролин-катализируемая асимметрическая альдольная конденсация предположительно происходит через стадию образования енамина (схема 1.20) [45]. В этом случае межмолекулярные водородные связи способствуют нуклеофильной атаке аминогруппы по углероду С=О-связи, приводящей к образованию пирролидинкарбоксилата и элиминированию молекулы воды. Следовательно, пролин играет двойную роль, образуя, будучи вторичным амином, ключевой нуклеофильный енаминный интермедиат (активация ацетона), в то время как карбоксильная группа активирует альдегид к последующей нуклеофильной атаке енамина. Энантиоселективность реакции может быть связана с устойчивостью водородных связей в интермедиатах, которые приводят к основному продукту [45].

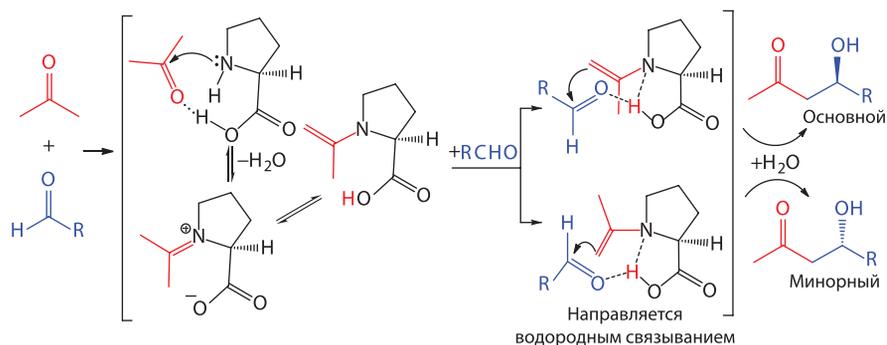


Схема 1.20. Пролин-катализируемая асимметрическая альдольная конденсация [45]

Хотя С–Н \cdots О/Н-взаимодействия слабее типичных водородных связей, они, однако, обеспечивают стабилизацию, достаточную для того, чтобы оказать влияние на селективность [46]. Также было установлено, что взаимодействие С–Н \cdots О играет важную роль в управлении стереоселективностью в *альдольной конденсации по Хайош–Пэрришу* и *реакции Манниха*. Так, было показано, что пролин-катализируемое внутримолекулярное превращение по Хайош–Пэрришу 2-метил-2-(3-оксобутил)циклопентан-1,3-диона (схема 1.21) обуславливается С–Н \cdots О-взаимодействием [47].

Наблюдаемая высокая стереоселективность объясняется следующими фактами: (i) большому искажению планарности иминиевого катиона одной Н-связью (*R,R*)-*син*-енамина по сравнению с двумя водородными связями (*S,S*)-*анти*-енамина и (ii) способность пролинового фрагмента C(sp³)-Н стабилизировать образующийся отрицательный заряд на карбонильном кислороде. Основной (*S,S*)-продукт имеет более короткий С–Н···О контакт и меньшую энергию (на 3,4 ккал/моль), чем минорный продукт (*R,R*), где это взаимодействие более отдаленное и, предположительно, более слабое.

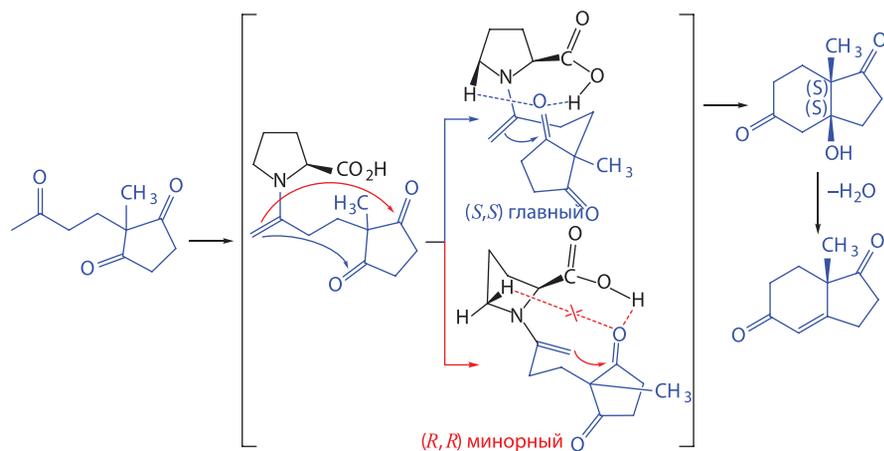


Схема 1.21. Направляемая С–Н···О-взаимодействием асимметрическая реакция Хайос–Пэрриша [47]



Схема 1.22. Синтез бензофуранов, основанный на нековалентном взаимодействии кислот Бренстеда с гексафторизопропанолом [49]

Моноацетали хинона сочетают в одной структуре как α,β -непредельный карбонильный фрагмент, так и функциональные возможности аллильных ацеталей, а также интересны из-за их широких возможностей применения во многих химических преобразованиях, для использования в качестве промежуточных продуктов и важных строительных блоков для синтеза натуральных продуктов [48]. Реакциями нуклеофильного присоединения к моноацетальному углероду хинонов являются, например, присоединение по атому углерода карбонильной группы (т. е. 1,2-присоединение), а также сопряженное присоединение по еноновому фрагменту (т. е. 1,4-присоединение) и различные циклизации с участием этих процессов. Что касается хемо- и региоселективности реакций, действие многих используемых органических и неорганических катализаторов рассчитано на совместное влияние нековалентных взаимодействий, координации и т. д. [48]. В стратегии [3 + 2] присоединения к ацеталям хинона серии нуклеофилов с двойной связью (схема 1.22) используется кислота Бренстеда, активирующая водородные взаимодействия совместно с донорным растворителем, гексафторизопропанолом [49]. Этот

полярный растворитель благоприятствует образованию водородных связей, не являясь при этом акцептором водородной связи. Образование интермедиата с водородной связью содействует циклизации карбонильного фрагмента в таутомер кето-типа, которая сопровождается ароматизацией в качестве дополнительной движущей силы реакции с получением продукта формального [3 + 2] присоединения.

1.2.9. Активация C–S-связи

Трансформации тиольной (R–SH) или тиоэфирной (R–S–R') групп и их производных являются ключевыми шагами многих ферментативных реакций и обменных процессов. Например, коэнзим А (HSCoA) является сокатализатором при активации ряда субстратов в организмах; в качестве примера можно упомянуть превращение (*S*)-цитрил-SCoA в цитрат в цикле Кребса (схема 1.23). Реакция протекает за счет образования H-связи, содействующей нуклеофильной атаке енолята или тиоэфира по α -углеродному атому цитрата [50]. Гидролиз сложного тиоэфира (цитрил-SCoA), образующегося при альдольной конденсации, обеспечивает значительное уменьшение свободной энергии ($\Delta G^{o'} = -31,5$ кДж/моль или $-7,5$ ккал/моль), что способствует протеканию всего процесса.

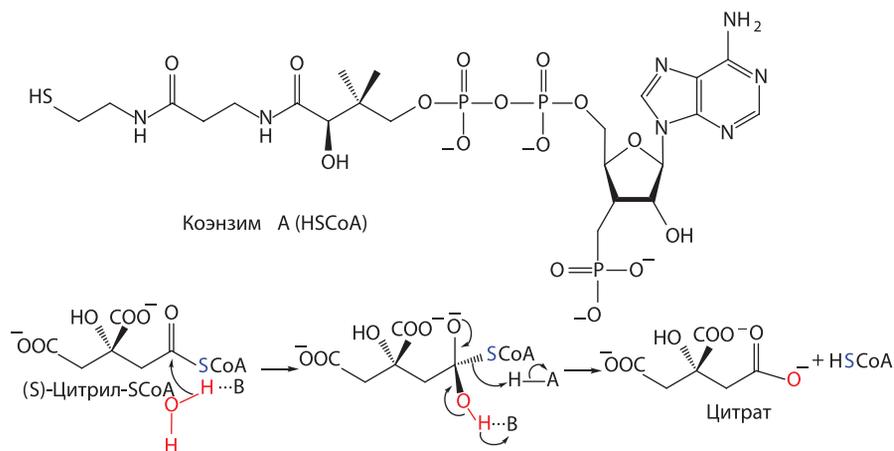


Схема 1.23. Гидролиз тиоэфира до цитрата в цикле Кребса

1.2.10. Активация C=S-связи

Стереоспецифическая нуклеофильная атака по атому углерода C=S представляет собой простой и универсальный способ построения стереоцентров рядом с гетероатомами с полной инверсией стереохимии [51]. Во многих случаях межмолекулярные и внутримолекулярные водородные связи не только контролируют стереохимию, но и влияют на реакционную способность и другие свойства тиокетонов или тиоальдегидов. Связь C=S в тиокетонах длиннее, чем соответствующая C=O-связь в кетонах, и ее длина также зависит от заместителей. Атом серы является более слабым акцептором водородной связи по сравнению с кислородом, и, соответственно, образование внутримолекулярных водородных связей O–H...S предпочтительнее, чем S–H...O, что видно на схеме 1.24 [52]. Этот эффект проявляется в реакционной способности 4-тиоксопентан-2-она: только региоселективное превращение тиокетона обнаружено в его конденсации с фенилгидразином (схема 1.25) [53].

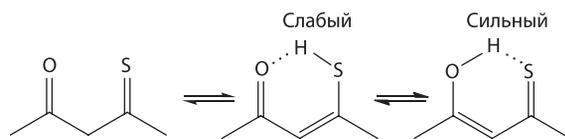


Схема 1.24. Кето-енольная таутомерия в 4-тиоксопентан-2-оне (слабое/сильное)

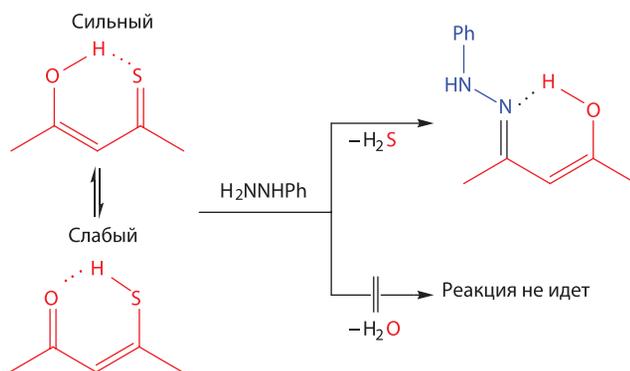


Схема 1.25. Региоселективный синтез (2*Z*, 4*E*)-4-(2-фенилгидразоно)пент-2-ен-2-ола [53]

1.3. Активация путем образования галогенной связи

Галогенным связыванием называется нековалентное взаимодействие между концевыми атомами галогенов в соединениях типа R–X (X=Cl, Br, I) и основаниями Льюиса [7, 54]. Более сильные галогенные связи образуются, когда R является сильно электроотрицательным, например в случае полифторированных алкильных или фенильных заместителей. Можно назвать несколько основных различий между галогенной и водородной связью [54]: (i) галогенные связи имеют тенденцию быть более направленными, чем (одиночные) водородные связи; (ii) сила галогенной связи может быть легко настроена, в то время как в случае водородной связи для этого необходимо внести значительные изменения в участок донорного сайта связывания; (iii) галогенные связи являются гидрофобными, тогда как водородные связи гидрофильны; (iv) размер атома-донора-связи (галогена) значительно больше, чем водорода. Галогенная связь нашла несколько полезных приложений в области дизайна кристаллов и техниках молекулярного распознавания, синтезе, катализе, молекулярных проводниках, жидких кристаллах и биоорганической химии [7, 54]. Роль галогенных связей в органическом синтезе также становится все более заметной.

Так, фторониевый катион F^+ , полученный из N-фторгетероциклической соли, играет роль удобного и эффективного катализатора взаимодействия N-замещенных иминов с этилдиазоацетатом, дающего N-замещенные азиридины (схема 1.26) [55]. Высокоэлектрофильная природа F^+ позволяет легко активировать имин для последующей нуклеофильной атаки этилдиазоацетата.

Галогенная связь $N \cdots X$ (X=Br, I) может быть также применена для активации C=N-связей галогеналканами при электрофильном присоединении гидридов. В частности, 2-фенилхинолин был восстановлен с использованием эфира Ганча (диэтил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-

дикарбоксилата) в качестве восстановителя (схема 1.27) [56]. При отсутствии галогеналканов не наблюдалось никакой реакции, однако выходы 98% были достигнуты в присутствии 10 мол. % перфториодооктана $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{I}$. В спектрах ЯМР ^1H не наблюдалось никаких сдвигов сигналов; это контрастирует с поведением ЯМР ^{13}C , где сигналы хинолина были слегка смещены в сторону слабого поля (на 0,01–0,06 м.д.). Это указывает на наличие слабого взаимодействия между азотом хинолина и иодистого перфторсоединения, которое подтверждается с помощью спектров ЯМР ^{19}F , в котором сигнал группы CF_2I проявляется в более слабом магнитном поле ($\Delta\delta = 0,1$ ppm), и все химические сдвиги сильно зависят от концентрации. Полученные результаты могут быть связаны с тем, что фторированные иодоалканы, такие как $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{I}$ или $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{Br}$, образуют прочные галогенные связи с атомами азота в sp^2 -гибридном состоянии [56].

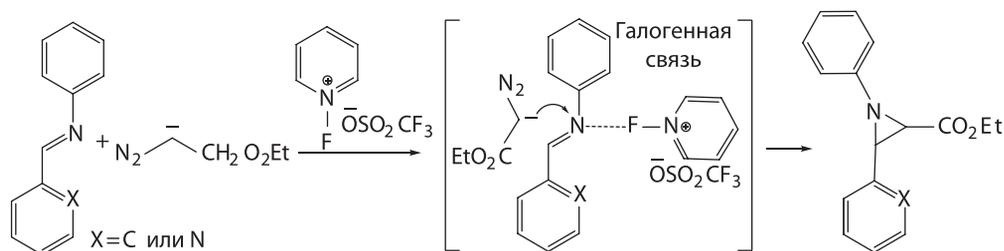


Схема 1.26. Синтез N-арилазиридина [55]

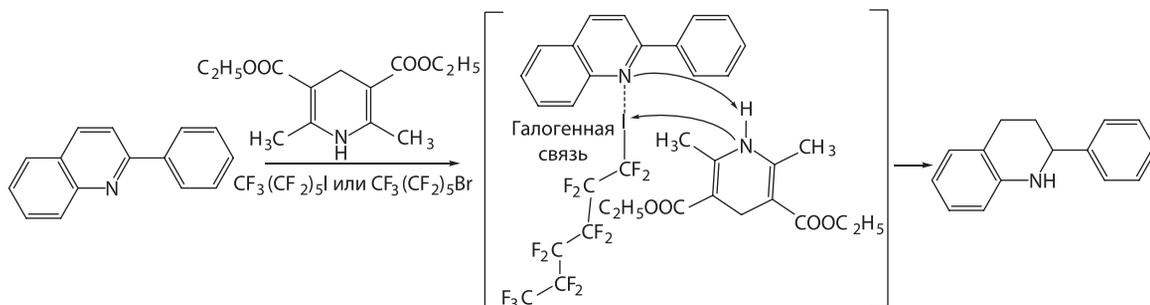


Схема 1.27. Восстановление 2-фенилхинолина [56]

Как правило, электрофильность атомов галогена, участвующих в галогенной связи, достаточно велика, когда они присоединены к сильным электроноакцепторным группам, таким как фторуглеродные цепи, например, $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{I}$. Эта высокая способность к образованию галогенных связей у перфторалкилированных галогенидов может быть использована в качестве альтернативы ковалентным перфторированным цепям, извлекающим углеводородные реагенты из органической фазы [57]. Так, галогено-связанный аддукт 1,4-диазабцикло[2.2.2]октана (DABCO) и двух молекул перфтороктилодида ($\text{DABCO} \cdot (\text{C}_8\text{F}_{17}\text{I})_2$) вводили в качестве регенерируемого супрамолекулярного фторсодержащего органокатализатора в реакции ароматических альдегидов с метилакрилатом (реакция Морита–Бейлис–Хиллмана; схема 1.28) [58]. Аддукт $\text{DABCO} \cdot (\text{C}_8\text{F}_{17}\text{I})_2$ образовывался в результате галогенного связывания; после каталитической реакции $\text{DABCO} \cdot (\text{C}_8\text{F}_{17}\text{I})_2$ легко отделяется путем фильтрации.

Галогенсодержащие катализаторы также активируют C–Br-связь бромида бензгидрида в его реакции с дейтерированным ацетонитрилом (схема 1.29) [59]. Гидролиз полученного нитриль-

ного интермедиата с помощью следов воды дает N-оксид дифенилметилацетамида с хорошим выходом. Без катализатора или в присутствии его водородного аналога выход реакции снижается до менее чем 5%. Следовательно, галогенная связь успешно способствует ускорению этой реакции, и наилучшая активация наблюдается в присутствии BF_4^- -аниона (выход 97%), в то время как реакция в присутствии $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ дает 25% выхода продукта.

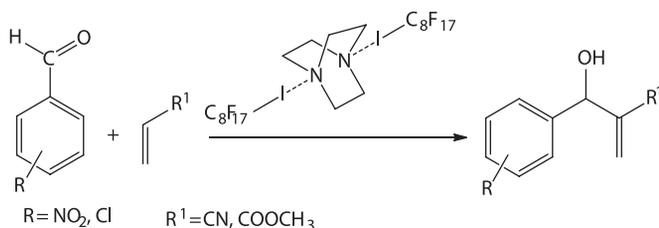


Схема 1.28. Реакция Бэйлис–Хиллмана [58]

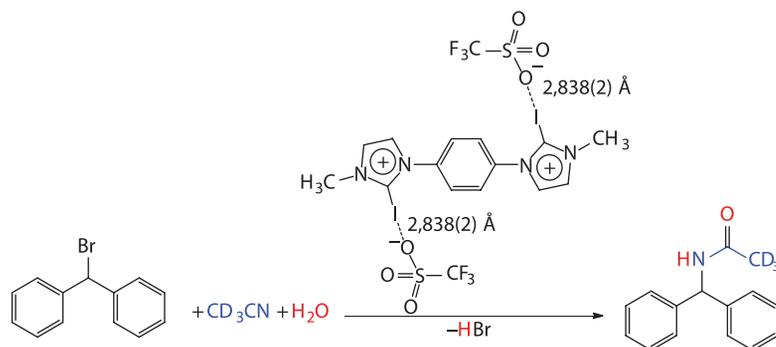


Схема 1.29. Синтез N-бензгидрилацетамида [59]

1.4. Другие виды нековалентных взаимодействий и их перспективы

Другие нековалентные взаимодействия, такие как $\text{S} \cdots \text{O}$, $\text{S} \cdots \text{N}$, $\text{P} \cdots \text{P}$, $\text{P} \cdots \text{N}$, $\text{B} \cdots \text{N}$ и $\text{B} \cdots \text{O}$, также важны для молекулярного распознавания, биологической активности некоторых соединений [60] и регулирования каталитических функций [61]. Так, $\text{S} \cdots \text{O}$ -взаимодействия предположительно играют ключевую роль в синтезе хиральных сульфоксидов по реакции Пуммерера (схема 1.30) [62]. Предполагается, что при координации ангидрида уксусной кислоты к триметилсилилтрифторацетату в реакции с амидами (или лактамами) образуется интермедиат **I**. Параллельно взаимодействие хирального сульфоксида с амидом (или лактамом) приводит к интермедиатам **II** и **III**, в которых имеются меж- и внутримолекулярные $\text{S} \cdots \text{O}$ -взаимодействия. Оказалось, что структура **II** является более стабильной, чем **III**, из-за стерического отталкивания между арильной и карбонильной группами в **III**. Последующее ацетилирование сульфонильного атома кислорода в **II** уксусным ангидридом в присутствии активных частиц **I** дает хиральный интермедиат **IV** сульфуранового типа. Последующее отщепление метиленового α -водорода анионом $\text{CF}_3\text{S}(=\text{O})_2\text{O}^-$ из **IV** приводит к образованию жесткого промежуточного илида **V**, стабилизированного как меж-, так и внутримолекулярными $\text{S} \cdots \text{O}$ -вза-

имодействиями. Стереоселективность 1,2-переноса ацетокси-группы в **V** описывается тремя правдоподобными моделями: тесной ионной пары, переноса и циклизации, с получением желаемого хирального Пуммерерского продукта.

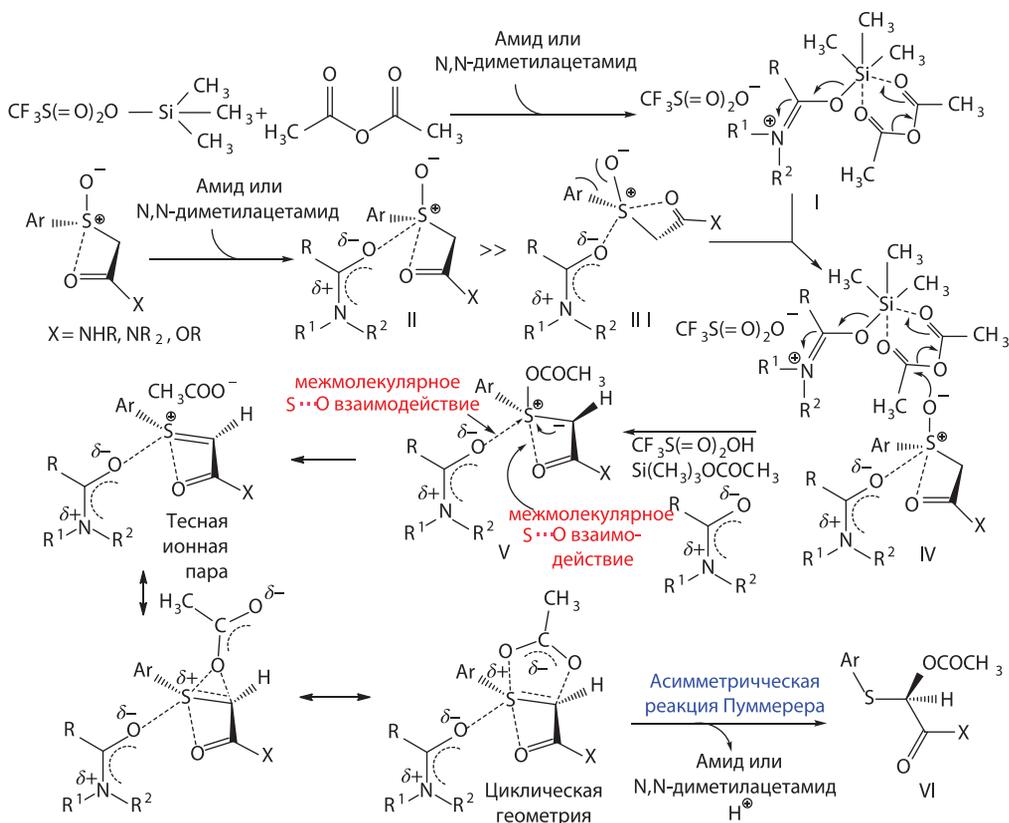


Схема 1.30. Асимметрическая реакция Пуммерера [62]

Необычные внутримолекулярные $\text{S}\cdots\text{X}$ (где $\text{X}=\text{O}$ или S) взаимодействия были обнаружены для большого количества соединений серы, таких как ацетазоламид, тиазолины, природный противоопухолевый антибиотик леинамицин, циклические сульфенилы, или 1,3-дитиолах, и показана важность контроля их структурных свойств и химической активности. Например, была продемонстрирована роль внутримолекулярных взаимодействий $\text{S}\cdots\text{O}$ в региохимическом контроле 4-оксотиазолидин \rightarrow 1,2-дитиол-3-илидентионовой перегруппировки (схема 1.31) [63, 64]. Взаимодействие с раскрытием цикла/замыканием цикла определенных 4-оксотиазолидин-енаминокетонов в присутствии реагента Лавессона приводит к функционализированным 1,2-дитиол-3-илидентионам. Эта реакция инициируется направленным взаимодействием $\text{S}\cdots\text{O}$ нековалентного 1,5-типа в 4-оксотиазолидинах. Расстояния $\text{S}\cdots\text{S}$ в 1,2-дитиол-3-илидентионах составляют 2,3374 (5) и 2,3408 (5) Å, что меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов, но относительно велико по сравнению с ковалентной связью $\text{S}-\text{S}$ (2,08 Å), и они имеют не совсем одинаковую длину, так как два конденсированных кольца отличаются (см. изомеризацию 1,2-дитиол-3-илидентионов на схеме 1.31).

Другой тип нековалентного взаимодействия, *пниктогенная связь*, образуется атомами группы 15 (N, P, или As, т. е. пниктогены) и основаниями элементов Льюиса, и она также заслуживает внимания [8]. Данная связь отличается от водородной связи, но сходна с галогенной

и халькогенной связью. Пниктогенная связь $(X)A(H)\cdots D$ образуется электронами, переданными основанием Льюиса D-атому пниктогена A, который действует как кислота Льюиса и показывает высокую степень анизотропии. X представляет собой группу-заместитель (или группы-заместители), а H представляет собой атом водорода (атомы водорода), связанный с A, но не взаимодействующий непосредственно с D. Например, $B\cdots N$, $P\cdots N$, $As\cdots N$, $S\cdots N$ и $P\cdots P$ -взаимодействия являются признанными [8], но они до сих пор не нашли приложения в синтезе.

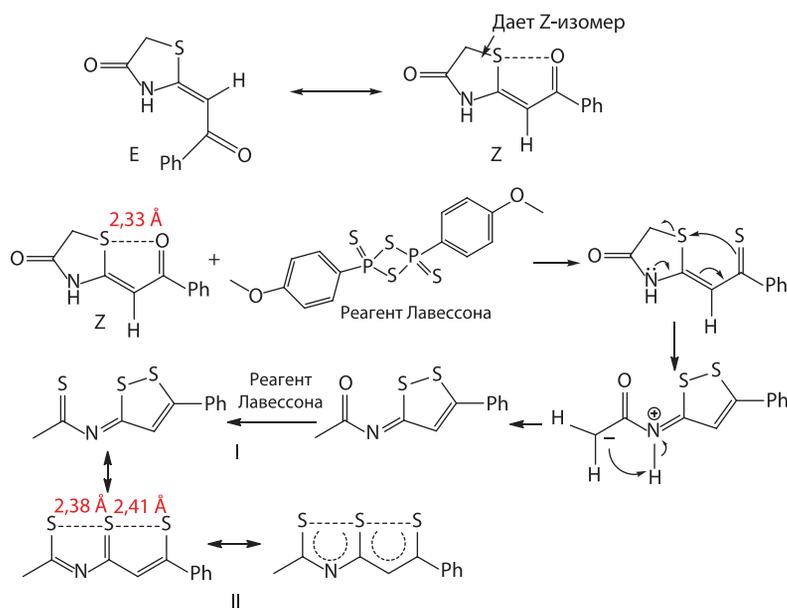


Схема 1.31. Селективный синтез (*E*, *Z*)-*N*-(5-фенил-3H-1,2-дитиол-3-илиден)этанттиоамида (I) и его изомеризация (II), [63, 64]

1.5. Заключительные комментарии

Нековалентные взаимодействия имеют богатую историю исследования, и они в значительной степени определяют свойства конденсированных фаз, растворов и кристаллов. Известно множество примеров их использования в качестве инструмента для активации ковалентных связей и, таким образом, в синтезе. Повышенное внимание уделялось водородным связям и в меньшей степени — галогенным связям из-за их обширного потенциала во многих областях катализа, молекулярного распознавания, супрамолекулярной химии, химии материалов, а также биохимии. Известны также другие нековалентные взаимодействия, такие как $S\cdots O$, $S\cdots N$, $P\cdots P$, $P\cdots N$, $B\cdots N$, $B\cdots O$, и т. д., но их применение в синтезе еще предстоит разработать (прежде всего это относится к пниктогенным связям с участием элементов 15-й группы). Приведенные примеры использования нековалентных взаимодействий в синтезе показывают, что эти силы определяют результат многих химических превращений и, в частности, актуальной очень перспективной темой является контроль регио- и стереоселективности реакций.

Литература

1. P. M. Pihko (Ed.), *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Wiley — VCH, Weinheim, 2009.
2. P. Gilli, G. Gilli, *The Nature of the Hydrogen Bond*, Oxford University Press, Oxford, 2009.
3. P. Hobza, K. Müller – Dethlefs, *Non-covalent Interactions: Theory and Experiment*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2010.
4. P. A. Gale, J. W. Steed (Eds.), *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2012.
5. A. K. Baev, *Specific Intermolecular Interactions of Organic Compounds*, Springer, Heidelberg, 2012.
6. A. K. Baev, *Specific Intermolecular Interactions of Nitrogenated and Bioorganic Compounds*, Springer, Heidelberg, 2014.
7. P. Metrangolo, G. Resnati, *Halogen Bonding: Fundamentals and Applications (Structure and Bonding)*; Springer, Heidelberg, 2010.
8. S. Scheiner, *Acc. Chem. Res.* 2013, *46*, 280.
9. C. J. Allpress, L. M. Berreau, *Coord. Chem. Rev.* 2013, *257*, 3005.
10. J.-J. Li, T. D. H. Bugg, *Chem. Commun.* 2005, *5*, 130.
11. J.-J. Li, T. D. H. Bugg, *Org. Biomol. Chem.* 2007, *5*, 507.
12. M. N. Kopylovich, K. T. Mahmudov, M. Haukka, A. J. L. Pombeiro, *New J. Chem.* 2014, *38*, 495.
13. R. Solhnejad, F. S. Aliyeva, A. M. Maharramov, R. A. Aliyeva, F. M. Chyragov, A. V. Gurbanov, K. T. Mahmudov, M. N. Kopylovich, *J. Mol. Struct.* 2013, *1050*, 180.
14. S.-B. Zhao, E. Bilodeau, V. Lemieux, A. M. Beauchemin, *Org. Lett.* 2012, *14*, 5082.
15. N. J. Cooper, D. W. Knight, *Tetrahedron* 2004, *60*, 243.
16. X. Wang, X. Wang, W. He, *Org. Biomol. Chem.* 2014, *12*, 3163.
17. H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* 2003, *103*, 1151.
18. X.-M. Deng, P. Cai, S. Ye, X.-L. Sun, W.-W. Liao, K. Li, Y. Tang, Y.-D. Wu, L.-X. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, *128*, 9730.
19. R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* 2014, *114*, 1783.
20. R. Salvio, M. Moliterno, M. Bella, *Asian J. Org. Chem.* 2014, *3*, 340.
21. S. Suzuki, E. Tokunaga, D. S. Reddy, T. Matsumoto, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, *51*, 4131.
22. T. Inokuma, M. Furukawa, Y. Suzuki, T. Kimachi, Y. Kobayashi, Y. Takemoto, *ChemCatChem* 2012, *4*, 983.
23. T. Inokuma, M. Furukawa, T. Uno, Y. Suzuki, K. Yoshida, Y. Yano, K. Matsuzaki, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* 2011, *17*, 10470.
24. A. Brik, C.-H. Wong, *Org. Biomol. Chem.* 2003, *1*, 5.
25. B. C. M. Fernandes, C. Mateo, C. Kiziak, A. Chmura, W. Wacker, F. Rantwijk, A. Stolz, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* 2006, *348*, 2597.
26. A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* 2007, *107*, 5416.
27. S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* 2011, *111*, 2626.
28. J. Wang, T. Shi, G. Deng, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.* 2008, *73*, 8563.
29. A. Viso, R. Fernández de la Pradilla, A. García, A. Flores, *Chem. Rev.* 2005, *105*, 3167.
30. M. Martjuga, D. Shabashov, S. Belyakov, E. Liepinsh, E. Suna, *J. Org. Chem.* 2010, *75*, 2357.
31. A. Noble, J. C. Anderson, *Chem. Rev.* 2013, *113*, 2887.
32. T. Cheng, S. Meng, Y. Huang, *Org. Lett.* 2013, *15*, 1958.
33. A. Kumar, J. Kaur, S. S. Chimni, A. K. Jassal, *RSC Adv.* 2014, *4*, 24816.
34. V. Y. Kukushkin, A. J. L. Pombeiro, *Chem. Rev.* 2002, *102*, 1771.
35. K. T. Mahmudov, M. N. Kopylovich, A. J. L. Pombeiro, Arylhydrazones of methylene active nitriles as promising ligands and starting materials for organic synthesis, in *Ligands: Synthesis, Characterization and Role in Biotechnology*, P. Gawryszewska, P. Smoleński (eds.), Nova Science Publishers, New York, 2014, pp. 177–198.
36. M. N. Kopylovich, K. T. Mahmudov, A. Mizar, A. J. L. Pombeiro, *Chem. Commun.* 2011, *47*, 7248.
37. F. Himo, Z. P. Demko, L. Noodleman, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 12210.
38. D. Cantillo, B. Gutmann, C. O. Kappe, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, *133*, 4465.
39. P. B. Palde, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, *50*, 3525.

40. N. Nishiwaki, K. Kobiro, S. Hirao, J. Sawayama, K. Saigo, Y. Ise, Y. Okajima, M. Ariga, *Org. Biomol. Chem.* 2011, *9*, 6750.
41. O. T. du Boullay, A. Alba, F. Oukhatar, B. Martin-Vaca, D. Bourissou, *Org. Lett.* 2008, *10*, 4669.
42. R. Ferreira, H. Garcia, A. F. Sousa, M. Guerreiro, F. J. S. Duarte, C. S. R. Freire, M. J. Calhorda, A. J. D. Silvestre, W. Kunz, L. P. N. Rebelo, C. S. Pereira, *RSC Adv.* 2014, *4*, 2993.
43. A. M. R. Smith, K. K. (Mimi) Hii, *Chem. Rev.* 2011, *111*, 1637.
44. M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* 2013, *113*, 5595.
45. S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, *125*, 2475.
46. G. G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, Oxford University Press, Oxford, 1999.
47. R. C. Johnston, P. H.-Y. Cheong, *Org. Biomol. Chem.* 2013, *11*, 5057.
48. D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. R. Pettus, *Chem. Rev.* 2004, *104*, 1383.
49. T. Dohi, Y. Hu, T. Kamitanaka, N. Washimi, Y. Kita, *Org. Lett.* 2011, *13*, 4814.
50. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*, W. H. Freeman, New York, 2002.
51. M. Esseffar, M. El Messaoudi, S. Azzouzi, R. Jalal, J. A. Sáez, L. R. Domingo, J. Latorre, M. Liu-González, *J. Phys. Org. Chem.* 2009, *22*, 31.
52. G. Buemi, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 1990, *86*, 2813.
53. S. V. Kumar, S. K. Yadav, B. Raghava, B. Saraiyah, H. Ila, K. S. Rangappa, A. Hazra, *J. Org. Chem.* 2013, *78*, 4960.
54. A. Priimagi, G. Cavallo, P. Metrangolo, G. Resnati, *Acc. Chem. Res.* 2013, *46*, 2686.
55. S. P. Bew, S. A. Fairhurst, D. L. Hughes, L. Legentil, J. Liddle, P. Pesce, S. Nigudkar, M. A. Wilson, *Org. Lett.* 2009, *11*, 4552.
56. A. Bruckmann, M. A. Pena, C. Bolm, *Synlett* 2008, *6*, 900.
57. S. Dordonne, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, J. Legros, *Chem. Commun.* 2011, *47*, 5855.
58. S. M. Walter, F. Kniep, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, *50*, 7187.
59. S. Zhu, C. Xing, W. Xu, Z. Li, *Tetrahedron Lett.* 2004, *45*, 777.
60. M. Iwaoka, S. Takemoto, M. Okada, S. Tomoda, *Chem. Lett.* 2001, *132*.
61. C. Dugave, L. Demange, *Chem. Rev.* 2003, *103*, 2475.
62. Y. Nagao, S. Miyamoto, M. Miyamoto, H. Takeshige, K. Hayashi, S. Sano, M. Shiro, K. Yamaguchi, Y. Sei, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, *128*, 9722.
63. A. Rašović, P. J. Steel, E. Kleinpeter, R. Marković, *Tetrahedron* 2007, *63*, 1937.
64. A. Rašović, A. Koch, E. Kleinpeter, R. Marković, *Tetrahedron* 2013, *69*, 10849.

ГЛАВА 2

СВЯЗИ БОР–АЗОТ: УДОБНЫЙ СПОСОБ ПОСТРОЕНИЯ МОЛЕКУЛ

Дж. П. М. Антонио¹, Г. Д. В. Фариа¹,
Ф. М. Ф. Сантос¹, Р. Оливейра¹,
П. М. С. Д. Кал² и П. М. П. Гойс¹

2.1. Введение

Бороновые кислоты представляют собой органические соединения, в состав которых входит sp^2 -гибридный атом бора, соединенный с одним алкильным, винильным или арильным заместителем, двумя гидроксильными группами, а также имеющий вакантную p -орбиталь, поскольку атом бора имеет только шесть валентных электронов (**1**, схема 2.1). Большинство бороновых кислот имеет плоскую тригональную геометрию; гидроксильные группы находятся в одной плоскости с арильным заместителем, а пустая орбиталь — в перпендикулярной. Исключение из этого правила составляют *орто*-замещенные ароматические производные, для которых ароматическое кольцо располагается перпендикулярно для минимизации пространственного напряжения.

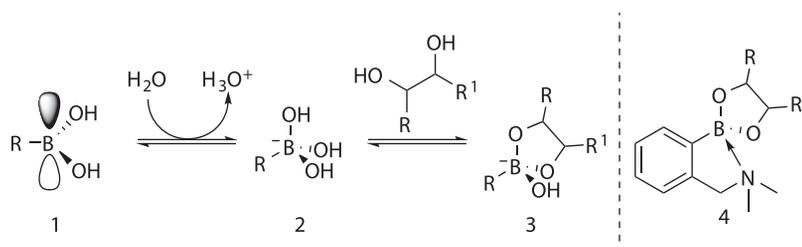


Схема 2.1. Ионизационное равновесие бороновой кислоты в воде

Однако для того, чтобы дополнить электронную оболочку атома бора до октета, бороновые кислоты могут также координировать молекулы оснований и существовать в виде стабильных тетракоординированных аддуктов с тетраэдрической геометрией. Такая координация, вызванная дефицитом электронов у атома бора (недостаточной валентностью атома бора) приводит к появлению отрицательного заряда, который формально изображается на этом атоме (**2**, схема 2.1). Подобное комплексообразование объясняет уникальные свойства бороновых кислот как мягких органических кислот Льюиса, отличающие их поведение от обычной брэнстедовской основности, обусловленной равновесными реакциями гидроксильных групп в воде.

¹Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.U LISBOA), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal.

²Instituto de Medicina Molecular (IMM), Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal.

Другими словами, бороновые кислоты способны ионизировать воду с образованием гидроксониевых ионов не путем прямого отрыва протона от их гидроксильных групп, а в результате «непрямой» передачи протона [1]. Подобный характер протонирования важен при связывании с такими основаниями Льюиса ряда 1,2-дигидроксипроизводных, как пирокатехины, углеводы, гидроксамовые кислоты и даже некоторые белки.

Схема 2.1 иллюстрирует присоединение 1,2-диола к бороновой кислоте, приводящее к образованию циклического эфира бороновой кислоты **3** и сопровождающееся ионизацией атома бора для поддержания кислотно-основного равновесия. Эта особенность уменьшает кажущийся рКа бороновой кислоты **1** и способствует ее расходованию в процессе реакции.

Вульфом было описано новое соединение [2], синтезированное с целью улучшения связывающей способности бороновых кислот при нейтральном рН. Этому удалось достичь за счет снижения рКа бороновой кислоты при введении соседней аминогруппы, обеспечивающей внутримолекулярное В–N-взаимодействие. Образование этой донорно-акцепторной связи приводит к уменьшению валентных углов О–В–О, что способствует стабилизации эфиров бороновых кислот при нейтральном рН и расширяет возможности их биологического применения. Кроме того, наличие взаимодействия В–N в тетракоординированном производном бора может также оказывать влияние на флуоресценцию соседних флуорофоров [3]. Особый тип таких соединений, содержащих в *орто*-положении бензольного кольца молекулы бороновой кислоты диалкиламинометильную группу (например, соединение **4**), играют важную роль в синтезе различных хемосенсоров и называются бороновыми кислотами Вульфа [4, 5]. Данные соединения будут подробно рассмотрены далее в этой главе.

Атом бора на один электрон более электронодефицитен, чем атом углерода, а атом азота на один электрон более электроноизбыточен по сравнению с углеродом. Таким образом, можно предположить, что ковалентная связь В–N будет изоэлектронна связи С–С. Основное отличие заключается в гетерогенном/ионном характере связи В–N, приводящим к разнице в электронных и оптических свойствах по сравнению с соответствующими С–С-соединениями [6]. В результате ковалентная связь В–N в течение многих десятилетий используется в качестве изостера С–С-связи при усовершенствовании свойств соединений.

В этой главе показывается важность донорно-акцепторных и ковалентных связей В–N для различных приложений. Особое внимание уделено структурной изменчивости В–N-содержащих соединений, от С–С-изостеризма в простых гетероциклах до сложных супрамолекулярных структур и хемосенсоров.

2.2. В–N-содержащие ароматические гетероциклы

С момента своего открытия Фарадеем в 1825 году [7] бензол **5** стал одним из наиболее изученных соединений в химии. Его особенностью является электронное сопряжение, приводящее к высокой стабильности и реакционной способности, что в свое время было удивительно. Ароматические соединения заняли ключевые позиции в науке, найдя различное применение: от биомедицинской промышленности и разработки лекарственных препаратов [8, 9] до производства полимеров и материалов [10], органической электроники [11], сельского хозяйства [12] и многих других отраслей. Поэтому в связи с вышеупомянутым С–С/В–N-изостеризмом, В–N-содержащие ароматические молекулы можно рассматривать в качестве перспективных соединений. В данном разделе основное внимание уделяется обсуждению *боразола* **6**, *азаборина* **7** и их полициклических производных, структурных характеристик, реакционной способности и применения (рис. 2.1).

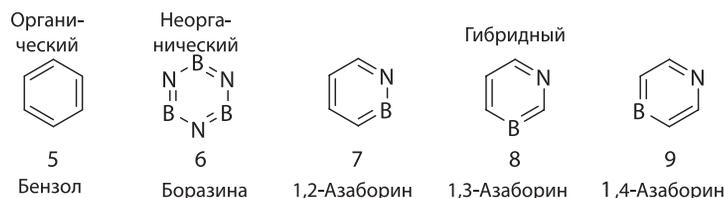


Рис. 2.1. Неорганический аналог бензола боразол **6** и гибридные азаборины **7,8** и **9**

2.2.1. Боразол

Первое упоминание о В–N-содержащем аналоге бензола было опубликовано Стоком и Похландом [13], которые синтезировали боразол **6** в 1926 году. Боразол обычно называют «неорганическим бензолом» из-за его изоэлектронного и изоструктурного сходства с бензолом (схема 2.2). Однако несмотря на очевидное сходство с бензолом, ароматичность боразола по-прежнему является предметом обсуждения. В первое время его ароматичность казалась очевидной, так как боразол удовлетворяет классическим критериям ароматичности: $4n + 2$ π -электронов, плоская структура и одинаковая длина связей. Длина связи в боразоле (1,432 Å) [14] промежуточная между длинами связей одинарной и двойной В–N-связей (1,58 и 1,40 Å соответственно) [15], также как и в его органическом аналоге, что еще больше свидетельствует в пользу ароматичности.

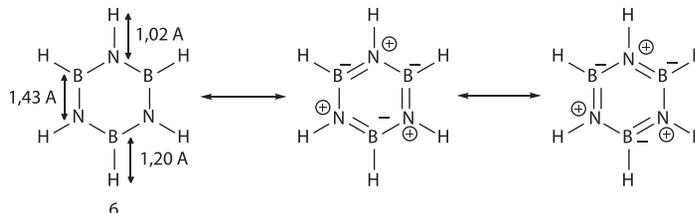


Схема 2.2. Боразол: длины связей и резонансные структуры, показывающие делокализацию электронов атомов азота

Тем не менее предполагалось, что из-за разницы в электроотрицательностях между атомами азота и бора ароматичность боразола будет ниже. Это подтверждалось тем, что боразол преимущественно вступал в реакции присоединения, вместо типичного ароматического замещения, характерного для бензола. В самом деле, первая реакция электрофильного ароматического замещения в боразоле была описана только в 1999 г. группой Форнарини [16]. Позже были разработаны новые методы оценки ароматичности, которые были затем применены к боразолу и показали более убедительные доказательства [17]. Эти результаты были проанализированы Мерино с сотр. и позволили сделать интересные выводы [18]. Энергии ароматической стабилизации [19, 20], расчеты порядка связи [21], анализ энергии разложения [22], величины химических сдвигов [23] и другие магнитные эксперименты [24] — все свидетельствовало о низкой ароматичности боразола или ее отсутствии. Из-за большей электроотрицательности атомов азота распределение электронов не является равномерным, предполагая большую локализацию π -электронов вокруг этих атомов. Даже более поздние эксперименты не смогли в полной мере подтвердить ароматический характер боразола [25–31]. Очевидно, что его характеристики сильно отличаются от бензола.

Что касается его применения, боразол предлагалось использовать в качестве потенциально-го носителя для хранения водорода [32–34]. Боразол также является важным интермедиатом в производстве борнитрильных нанотрубок и керамики. Действительно, соотношение В/N в боразоле идеально для этих целей. *Нитрид бора* представляет собой бинарное соединение, с одним атомом бора и одним атомом азота в составе, который из-за его сходства с производными углерода может образовывать интересные полимеры, напоминающие графит или алмаз (гексагональный нитрид бора и кубический нитрид бора, соответственно). Жесткость кубической структуры нитрида бора превосходит только сам алмаз, но нитрид бора имеет более высокую термическую и химическую стабильность. Гексагональная структура является более стабильной кристаллической формой и состоит из серии графеноподобных гексагональных слоев, содержащих ковалентно связанные атомы бора и азота (рис. 2.2) [35]. Слои удерживаются с помощью ван-дер-ваальсовых сил притяжения, как и в графите. Нитрид бора интересен своими физико-химическими характеристиками, такими как высокая теплопроводность и стабильность, устойчивость к коррозии и окислению, а также сильному УФ-излучению, сверхвысокая гидрофобность, отсутствие токсичности, экологичность, высокая диэлектрическая проницаемость, высокое удельное сопротивление и многие другие важные свойства [35]. Помимо всего этого, комплексы нитрида бора позволяют менять все эти свойства просто путем изменения метода их синтеза. Различные методы получения, структуры полимеров, характеристику и подробное описание использования можно найти в обзоре Миеле и Бернарда [35].

Важно отметить, что большинство исходных веществ для синтеза нитрида бора получают из *боразола* и его производных, поэтому необходимо иметь представление о его реакционной способности. В-азидо-, В-нитро- и В-нитраминопроизводные также были получены [36] и нашли применение в энергетике в качестве взрывчатых материалов. В частности, боразолы **11** и **12** являются лучшими детонаторами, чем обычно используемый 4,6-дiazидо-N-нитро-1,3,5-триазин-2-амин **10** (рис. 2.3) [37]. Льюисовская основность атомов азота дает боразолу возможность образовывать аддукты с алюминием, галием и оловом [38]. Образование таких аддуктов, а также связывание с другими объемными заместителями при атомах В может приводить у потере планарности кольца боразола [39]. С другой стороны, другие заместители, например фтор, способны увеличить стабильность кольца за счет электронной делокализации. Таким образом, важно учитывать влияние заместителей на физико-химические свойства боразола.

2.2.2. Азаборины и полициклические производные

Предполагалось, что гибридные органо-неорганические молекулы, сочетающие в своем составе фрагменты бензола и боразола, будут иметь интересное и перспективное сочетание характеристик. Их можно получить заменой С–С-связи на изостерическую связь В–N. Первое упоминание о синтезе ароматического соединения, содержащего связь В–N вместо связи С–С, можно найти в работе Дьюара с сотр., которые в 1958 г. синтезировали аналог фенантрена **14** (схема 2.3) [40]. В дальнейшем в работах Дьюара были описаны другие ароматические аналоги и синтезирована интересная библиотека моно- [41] и полициклических [42] соединений. Эти работы способствовали дальнейшим исследованиям данных классов соединений [15, 43, 44].

2.2.2.1. Моноциклические производные

Типичным представителем данного класса соединений является 1,2-дигидро-1,2-азаборин **7**. Были получены и изучены также другие азаборины с атомами бора и азота в различных положениях (**8** и **9**), однако так как в них нет формальной связи между атомами бора и азота, они

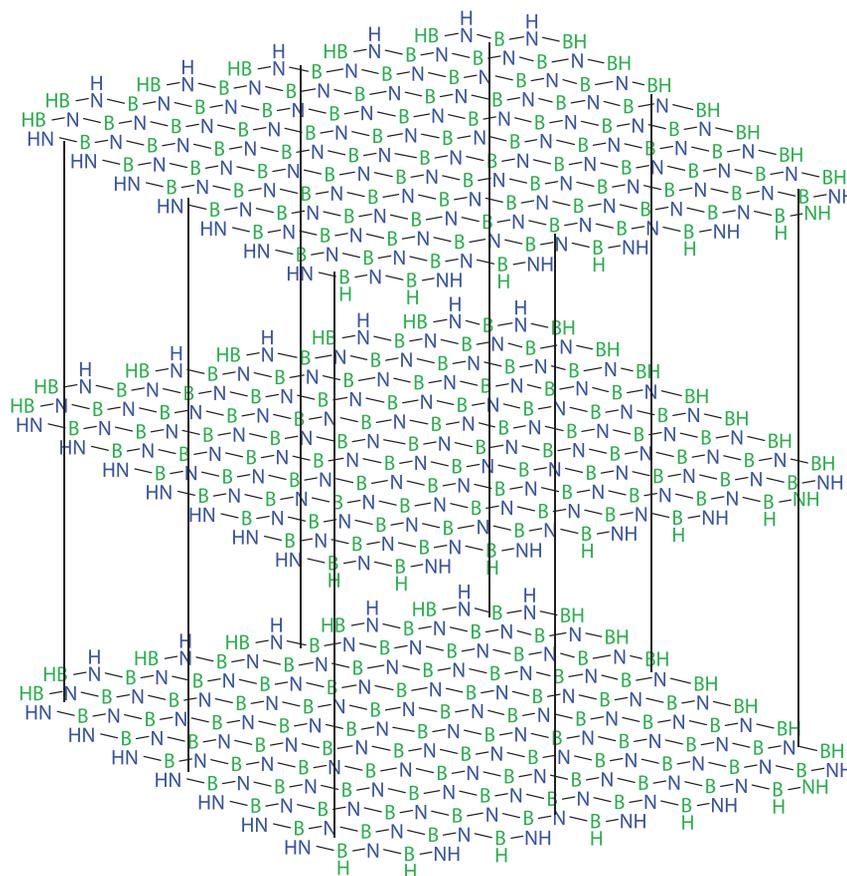


Рис. 2.2. Гексагональная многослойная структура h-нитрида бора; напоминает структуру графита, но связи B–N полярны

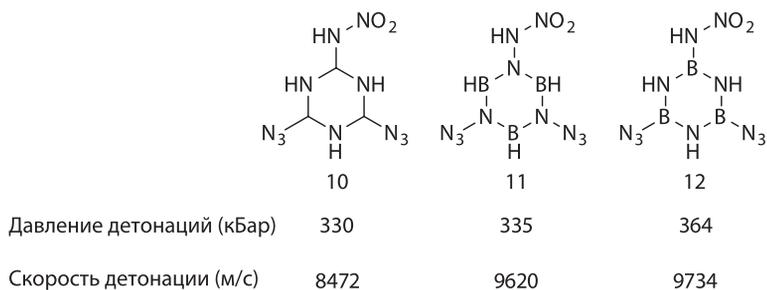


Рис. 2.3. Структура и детонационные свойства диазидонитроаминовых производных боразола 11 и 12 по сравнению со стандартным взрывчатим веществом 10

не рассматриваются в рамках данной главы, и далее мы обычно будем называть азаборин **1,2-дигидро-1,2-азаборин**. Несмотря на большие достижения в химии азаборинов, содержащих заместители при атомах B и N [43], простейшее соединение, 1,2-азаборин, в течение долгого времени так и не было синтезировано. Проблема была решена только в 2009 году Лью и сотр., которые опубликовали методику его синтеза, однако с очень низким выходом. Четырьмя годами позже, в 2013 году, Лью описал методику, пригодную для синтеза больших количеств соединения **7** без защитных групп, что позволило наконец полностью его охарактеризовать [45].

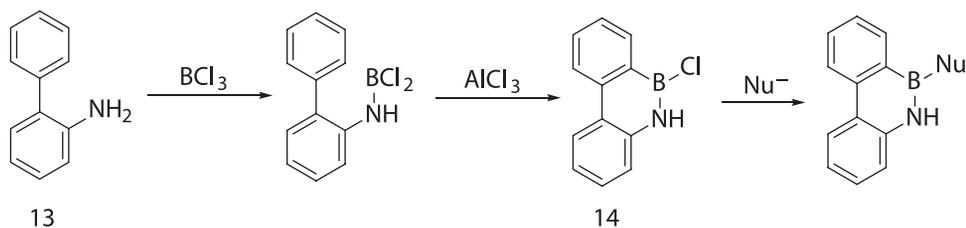


Схема 2.3. Первый опубликованный синтез В–N-изостерического ароматического соединения

Предварительные исследования показали для азаборина такие классические свойства ароматических соединений, как способность к реакциям электрофильного замещения и делокализованную структуру [46, 47]. Данные рентгеновской и микроволновой спектроскопии показали планарность кольца и длины всех связей (СС, СN, СВ и В–N) промежуточные между длинами одинарных и двойных связей [47, 48]. Магнитные свойства [49], резонансные энергии стабилизации (теоретические и экспериментальные) [50, 51], химическое экранирование, описание ароматичности на основе модели гармонического осциллятора, индексы *para*-делокализации, индекс ароматической флуктуации [52] — все данные свидетельствуют об ароматичности, более низкой, чем для бензола, но выше, чем у боразола. Любопытно, что 1,3-азаборин более ароматичен, чем 1,2-азаборин. Следует помнить, что стабильность — общее свойство молекулы, тогда как ароматичность является стабилизирующим эффектом, который возникает из-за циклической электронной делокализации [53].

Азаборин, по-видимому, стабилен в воде и устойчив к окислению, но устойчивость зависит от заместителей в кольце, прежде всего — при боре и атоме С₃ [54].

Азаборин является изостером бензола, но с «добавкой» полезных свойств бора: ядерный спин, большое сечение захвата электронов и кислотность Льюиса, что может найти практическое применение [55]. Было показано, что азаборин **15** (рис. 2.4) связывается с гидрофобным карманом Т4 лизоцима, что интересно с точки зрения его биологического применения. Другое соединение, диазоборин **16** — широко известный антибиотик, способный ингибировать синтез жирных кислот [56]. Недавние данные показывают противомикробную активность соединения **17**, ингибирующего созревание рРНК больших рибосомальных субъединиц (рис. 2.4) [57].

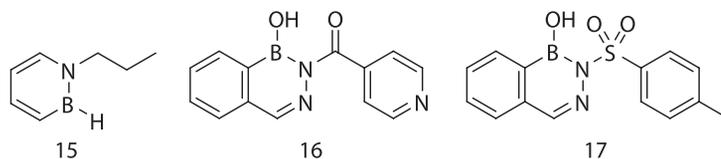


Рис. 2.4. Примеры биологически активных соединений бора

Развитие химии бензодиазаборинов (например, соединения **16** и **17**) как структурных аналогов противотуберкулезного препарата изониазида (INH) является классическим примером данного изостеризма [56, 58, 59]. Мишенью данных препаратов и INH является НАДФ-зависимый еноил-ацильный переносчик протеинредуктазы (ENR), который катализирует конечную стадию синтеза жирных кислот [60]. Льюисовская кислотность атома бора в бензодиазаборинах позволяет атаковать ОН-группу рибозного фрагмента НАД-кофактора ENR [58, 59]. Другие микроорганизмы, например, грамотрицательные бактерии (кишечная палочка) [61] и

плазмодии [62], также чувствительны к этому классу соединений, так как они имеют схожие с ENR ферменты, необходимые для биосинтеза жирных кислот.

2.2.2.2. Полициклические производные

Первым синтезированным полициклическим соединением, которое уже упоминалось ранее, был фенантрен **14**, полученный Дьюаром с сотр. [40]. Его N-производные могут быть синтезированы реакциями нуклеофильного замещения [63]. Помимо фенантронов и азаборинов, Дьюаром были также синтезированы трифенилен **18** [41], пирены **19–21** [64], хризен **22**, бензо[а]антрацены **23** и **24** и нафталин **25** (рис. 2.5) [42].

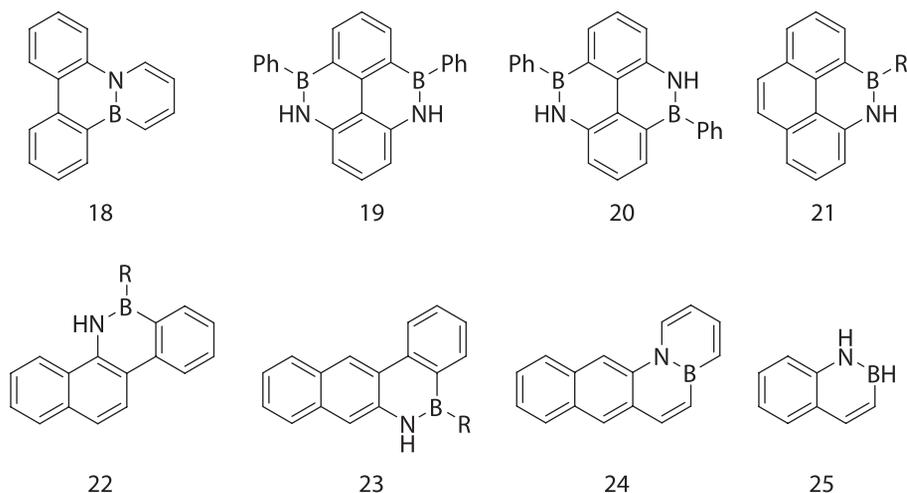


Рис. 2.5. Библиотека ароматических аналогов, синтезированных Дьюаром и сотр. [42]

Эта библиотека полициклических соединений оказалась востребована в органической электронике в связи с их интересными оптическими свойствами. При этом были достигнуты значительные успехи в методиках синтеза, которые кратко изложены в работах Пей и соавт. [44]. Применение этих соединений обусловлено их оптическими и электронными свойствами. Соединение **26** показало высокую термическую стабильность (5% потери массы в диапазоне 340–400 °C) и устойчивость к кислороду и влаге, что является идеальными характеристиками для электронных устройств. Полевые транзисторы на основе этого соединения были успешно использованы при создании транзисторов [65]. С другой стороны, из-за очень сильного электронного сопряжения в этих системах некоторые из них имеют интересные оптические свойства. Так, соединение **27** обладает темно-синей флуоресценцией [66], и на основе его структуры были созданы органических светодиоды с использованием соединений **28** и **29** (рис. 2.6) [67, 68].

2.3. Неароматические В–N-содержащие гетероциклические соединения

2.3.1. Защитные группы и лиганды для бороновых кислот

В настоящее время бороновые кислоты часто используются в органической и неорганической химии прежде всего для образования C–C-связей (например, реакция Сузуки–Мияуры) [1, 69]. Однако, несмотря на ключевую роль бороновых кислот в этих реакциях, их разложение в условиях реакции (отрыв борсодержащей группировки, окисление и палладий-катализируемое

гомосочетание) накладывает значительное ограничение на область их применения [70]. Кроме того, присущая борновым кислотам неустойчивость усложняет их применение в лабораториях при обычных условиях (воздух, влажность, кислород и температура) и методиках очистки (силикагель) [71]. Для решения этих проблем были разработаны различные защитные группы, охватывающие широкий диапазон физических, химических и реакционных характеристик, которые можно использовать в различных ситуациях [1, 69].

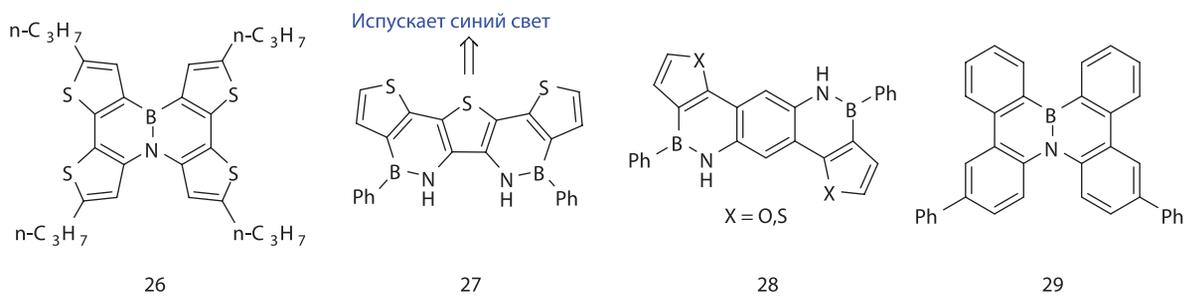


Рис. 2.6. Электронно и оптически активные соединения, содержащие азaborиновый фрагмент

Существует два типа В–N-гетероциклов, которые можно использовать как защитные группы для борновых кислот: N-координированные боронаты и боронамиды (рис. 2.7). В первом случае атом бора ковалентно связан с двумя кислородными заместителями (гидроксильными или карбоксилатными) и, кроме того, образует донорно-акцепторную связь при взаимодействии между неподеленной парой азота как основания Льюиса и пустой р-орбиталью бора как кислоты Льюиса, что повышает устойчивость комплекса по сравнению с простыми боронатными эфирами (рис. 2.7). При образовании донорно-акцепторной связи атом бора меняет гибридизацию с sp^2 на sp^3 , образуя нейтральный цвиттерионный комплекс тетраэдрической геометрии. В комплексах диэтиламина (DEA) донорно-акцепторная связь устойчива при комнатной температуре [72], так что удаление защитной группы возможно в кислых условиях, как и для эфиров боронатов. В случае N-метилиминодиуксусной кислоты (MIDA) координационная связь является более прочной (устойчива до 150 °С), и гидролиз проводят в присутствии сильных нуклеофилов или водным основанием.

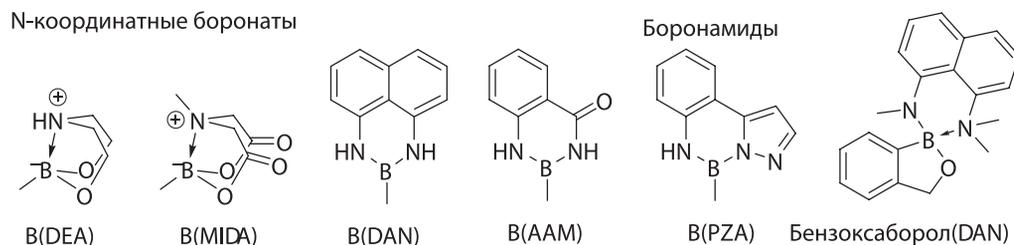


Рис. 2.7. Защитные группы для борновых кислот и бензоксиборолы

Несмотря на то, что подобные лиганды изначально были предназначены для защиты борновых кислот, в некоторых реакциях данные комплексы с хорошими результатами могут быть использованы непосредственно в качестве реагентов. Например, боронаты DEA [73] и MIDA [71] в реакциях Сузуки–Мияуры показали лучшие результаты по сравнению с нестабильными борновыми кислотами. И в DEA, и в MIDA атом азота может нести различные заместители,

включая хиральные фрагменты, что позволяет осуществлять энантиоселективный контроль реакций по удаленным функциональным группам [74] или повышать оптическую чистоту промежуточных продуктов гидроборирования с помощью селективной кристаллизации [75].

Боронамиды содержат sp^2 -гибридизованный атом бора, связанный с двумя атомами азота. Неподделенная электронная пара атома азота как основание Льюиса уменьшает льюисовскую кислотность атома бора, что делает соединения менее реакционноспособными и, как следствие, более стабильными. 1,8-Диаминонафталин (DAN), также известный как структурная основа «протонной губки», является более сильным основанием Льюиса по сравнению с антраиламидом (ААМ) и 2-(пиразол-5-ил)анилином (ПЗА) и поэтому образует более стабильные боронамиды. Общей для этих трех лигандов является их стабильность в водно-основных условиях реакции Сузуки–Мияуры [76–78]. Так как в водных растворах оснований скорость реакции Сузуки–Мияуры возрастает, боронамиды имеют преимущество по сравнению с боронатами MIDA в реакциях кросс-сочетания [79, 80]. Удаление защиты данного типа происходит в кислых условиях путем протонирования аминных фрагментов.

Бензоксаборолы, химические аналоги бороновых кислот, также могут быть защищены производным «протонной губки» (рис. 2.7), а также B(DAN) [81]. Эти защитные группы стабильны при $pH > 7$ в восстановительных условиях ($LiAlH_4$), но лабильны при более низких значениях pH и в окислительных условиях.

Помимо этих защитных групп, известны несколько других лигандов, стабилизирующих различные производные бора. Образующиеся комплексы могут улучшать стереоселективность реакций [82–85], ускорять полимеризацию [86–88], реакции самосборки (подробно описаны в разделе о супрамолекулярных B–N-содержащих структурах) и давать возможность исследовать стереогенные металлические центры [91, 92].

Контрерас с сотр., а затем Фарфан с сотр. предложили ряд реагентов/лигандов, стабилизирующих борсодержащие соединения путем повышения стабильности тетраэдрической геометрии [93, 94]. Стабилизация комплекса может быть оценена количественно при рассмотрении расстояний между атомами бора и азота [95], которые для этого типа лигандов, как правило, лежат в диапазоне от 1,6 до 1,7 Å. Салициловый альдегид является структурной основой группы лигандов бороновых кислот, имеющих название салены. В зависимости от строения, данные лиганды могут быть три- или тетрадентатными (рис. 2.8). Кроме того, на структуру комплексов лиганд–бороновая кислота (образование комплекса лигандом с более чем одной молекулой бороновой кислоты или образованием димеров и полимеров) могут оказывать влияние заместители и условия реакции. Общей характеристикой этих комплексов является *цис*-расположение гидроксильных групп лигандов по отношению к атому бора.

2.3.2. Биологически активные гетероциклы

Многие B–N-содержащие гетероциклы обладают различными типами биологической активности. Многие из этих соединений представляют собой результат простой замены C–C-связей связями B–N в соединениях с известным биологическим эффектом. Например, Гойс и сотр. синтезировали изостеры биологически активных природных соединений (например, соединение **30**), изучая известный процесс *цис*-присоединения тридентатных лигандов к бороновым кислотам (рис. 2.9) [96]. Позже та же стратегия была использована для получения соединений на основе лиганда саленового типа и аминокислоты, ингибирующих эластазы нейтрофилов человека (например, соединение **31**) [97], и других соединений — модуляторов фенилаланин-гидроксилазы (например, соединение **32**) [98].

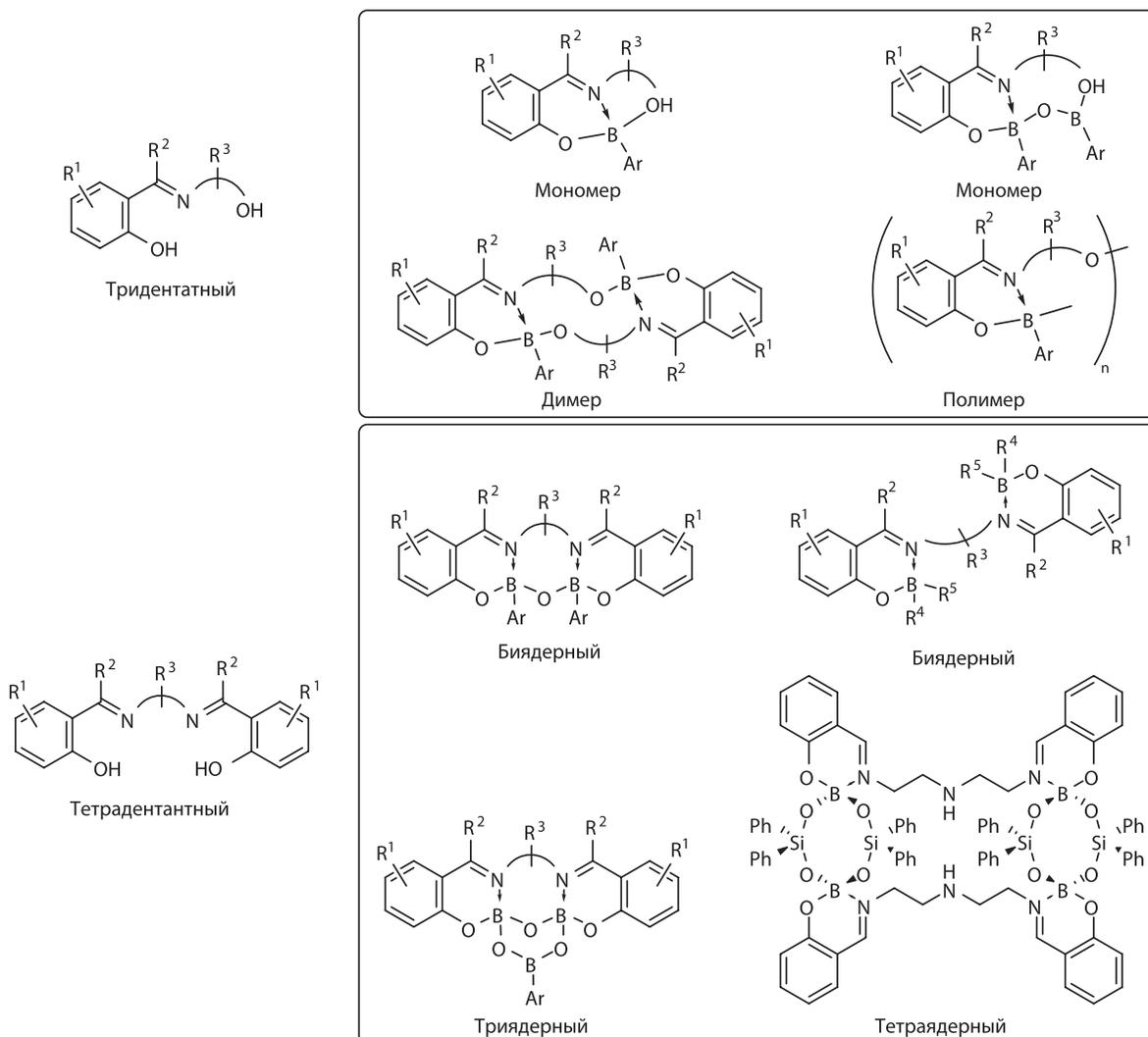


Рис. 2.8. Общая структура возможных продуктов реакции между три- и тетраденатными саленовыми лигандами и бороновой кислотой

Сребник с сотр. использовали аминоспирты для получения *оксазаборолитинов* (например, соединение **33**), активных по отношению к стрептококкам [99]. Эти соединения были выбраны из-за их структурного сходства с аутоиндуктором 2 (AI-2), универсальной сигнальной молекулой бактерий [100]. Предполагалось, что наличие связи В–N способствует образованию водородных связей с целевыми белками AI-2-Lux [100].

Блэкмор и сотруники показали, что аналогичные оксазаборолитины (например, соединение **34**) ингибируют кальциевые каналы в тромбоцитах (рис. 2.9) [101]. Позднее Санчес-Торрес и др. описали аналогичную серию соединений — оксазаборолитинов с донорно-акцепторной связью В–N. Эта серия лекарственных препаратов, полученных из глицина, показала лучшую цитотоксическую активность по сравнению с предыдущими сериями [102]. Хотя механизм их действия еще не подтвержден, уже были опубликованы некоторые наблюдения; например, снижение трансмембранного потенциала, активации каспазы-3 и фрагментации ДНК — все признаки апоптоза [102].

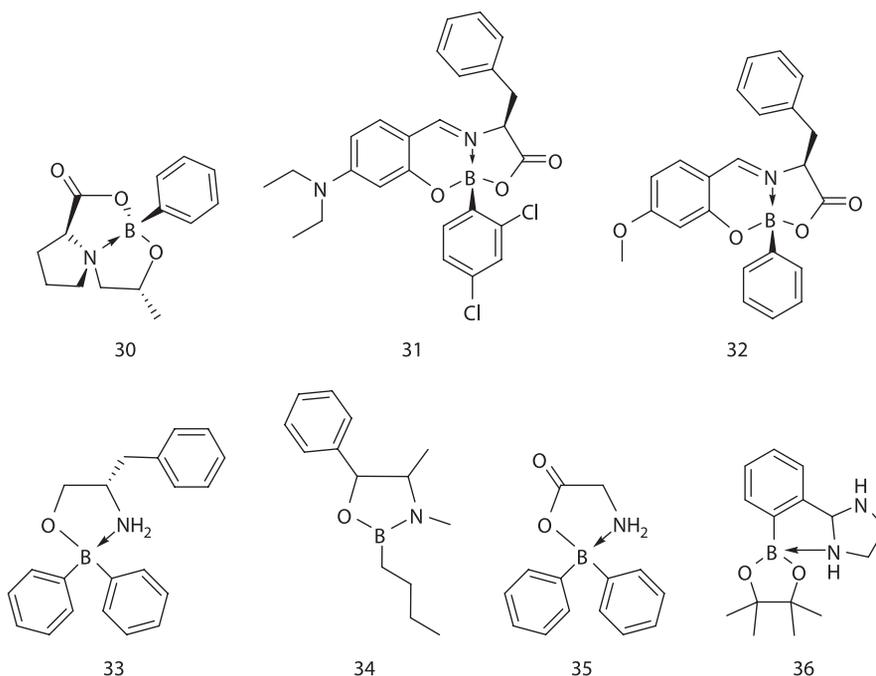


Рис. 2.9. Примеры биологически активных В–N-содержащих гетероциклических соединений

Простые *пинаконборонаты* (например, соединение **36**) с донорно-акцепторной связью показали умеренную противогрибковую активность, однако механизм их действия не был выявлен [103].

В–N-содержащие гетероциклические соединения являются также важными соединениями для бор-нейтрон-захватной терапии (БНЗТ) [104, 105]. Этот терапевтический подход состоит в облучении атомов нерадиоактивного бора-10 (^{10}B) тепловыми нейтронами низкой энергии, вызывающими высвобождение частиц с высокой энергией, которые разрушают клетки в очень небольшой области (5–9 мкм). Особое внимание уделяется селективности удаления раковых клеток по сравнению со здоровыми с целью улучшения терапевтического эффекта. Написано несколько обзоров по доступным специфичным методам доставки соединений ^{10}B в раковые клетки [105–107]. Популярная стратегия заключается в разработке стабильных В–N-содержащих аналогов нуклеиновых кислот, которые имитируют природную структуру и сохраняют способность к водородному связыванию по Уотсону–Крику. Структуры этих соединений приведены на рис 2.10 [108].

2.3.3. Катализ

Молекулы, содержащие кислотную по Льюису группировку в равновесии с основной по Льюису, как известно, способны активировать различные молекулы, содержащие прочные связи, такие как алкины, CO, CO₂, NO и N₂O [109, 110], после чего объемистые фрагменты, окружающие кислотный и основной фрагмент, способствуют разрушению этих связей. Такие так называемые стерически-затрудненные некомпенсированные льюисовские пары (*frustrated Lewis pairs*) помогают осуществить многие химические превращения. Соединения **37** [110] и **38** [111] являются примерами В–N-содержащих соединений со стерически-затрудненными некомпенсированными льюисовскими парами, хотя многие другие известные соединения содержат связи бор–фосфор (рис. 2.11).

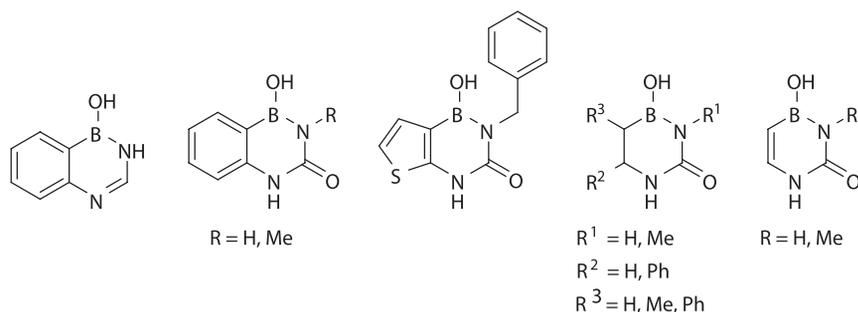


Рис. 2.10. Аналоги В–N-содержащих оснований нуклеиновых кислот для нейтрон-захватной терапии

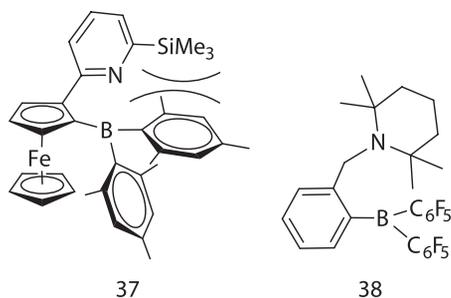


Рис. 2.11. Примеры соединений, содержащих стерически-затрудненные нескомпенсированные льюисовские пары (frustrated Lewis pairs)

Гетероциклические *борениевые ионы* используются в качестве катализаторов различных процессов. Простота синтеза и большое разнообразие получаемых производных являются важными преимуществами при синтезе данных соединений с целью оптимизации катализаторов.

Большинство борениевых гетероциклов имеют неплоскую структуру с атомом бора в центре молекулы, что позволяет осуществлять энантиоселективный контроль различных реакций. Более того, Шримпф и сотр. сообщили, что атом бора может вернуться к первоначальной асимметрической конформации даже после частичной потери тетраэдрической геометрии [112, 113]. На рис. 2.12 показаны некоторые из борениевых катализаторов, которые были оптимизированы для следующих энантиоселективных реакций: восстановление кетонов (катализаторы **39** и **40**) [114, 115], реакции Дильса–Альдера (катализаторы **41** и **42**) [116, 117], асинхронное [2 + 2] циклоприсоединение (катализатор **43**) [118], цианосилилирование кетонов (катализатор **44**) [119, 120] и этилирование альдегидов (катализатор **45**) [121].

2.3.4. Борсодержащие радикалы

В 2012 г. Нозаки с сотрудниками сообщили о получении первого нейтрального борильного радикала **46** [122]. Стабильность и реакционную способность борил-радикалов можно варьировать, меняя структуру лиганда (основания Льюиса) и заместители в этом лиганде, создающие окружение атома бора [123]. Таким образом, можно уменьшить спиновую плотность атома бора и увеличить стабильность радикала. Азотсодержащие заместители часто используют в качестве стабилизирующих групп в связи с их донорным эффектом по отношению к бору.

Наряду с радикалами, получаемыми из негетероциклических В–N-содержащих соединений [124], были синтезированы борильные радикалы **46** и **47** [125] (рис. 2.13), способные

ускорять реакции радикальной фотополимеризации и дегалогенирования [125, 126], что открывает возможность их использования в качестве катализаторов [127].

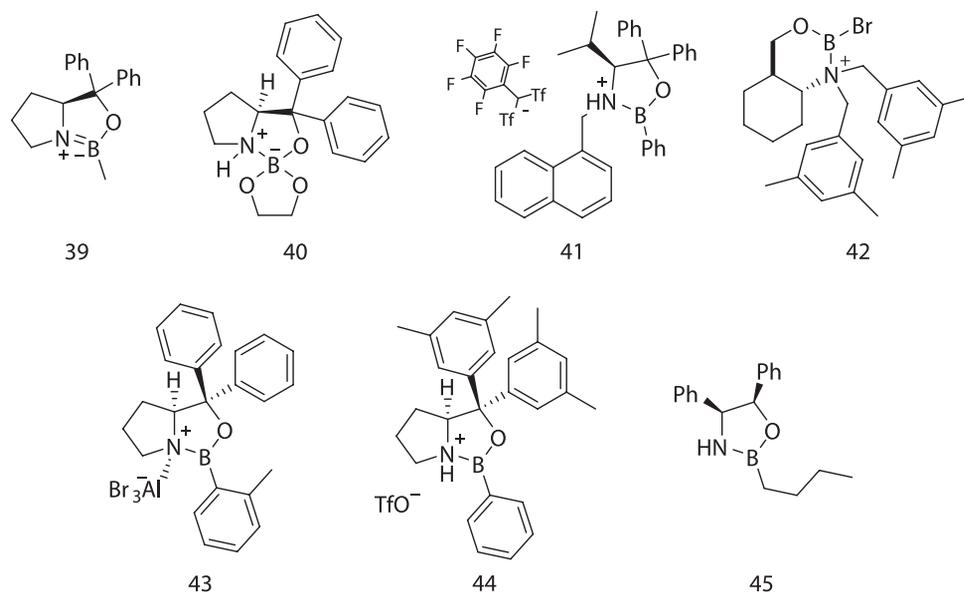


Рис. 2.12. Гетероциклические катализаторы, содержащие борниевые ионы

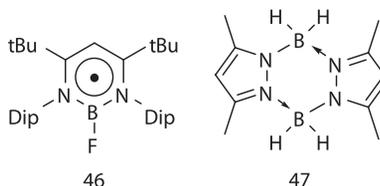


Рис. 2.13. Борильные радикалы 46 и 47

2.3.5. Люминесценция

Интерес к люминесцентным материалам является общим для многих научных дисциплин. Семейство соединений 4,4-дифтор-4-боро-3а,4а-диаза-5-индацены (BODIPY) является важным классом люминесцентных красителей в связи с их выдающимися физическими и химическими свойствами, а также широким диапазоном структурного разнообразия. Цессел и сотр. предложили классифицировать катализаторы BODIPY и их производные в соответствии с природой лиганда (N,N или N,O) при атоме бора, а также числом и размером ароматических фрагментов, связанных с атомом бора (рис. 2.14) [128]. Полное описание люминесцентных B–N-содержащих гетероциклических соединений дано в недавних обзорах [128–132].

Направленная модификация окружения атома бора приводит к изменению люминесцентных свойств для различных областей применения. Например, увеличение цепи сопряжения часто приводит к получению соединений, способных к испусканию в ближней инфракрасной области (NIR), что является желательной характеристикой, например, при визуализации опухолей [133]. Введение в ядро BODIPY различных фрагментов для специфического моле-

кулярного распознавания привело к появлению различных индикаторов/датчиков на ионы (например, фториды, цианиды и катионы кальция), различных значений pH, биомолекул (например, токсинов и белков) и окислительного стресса (активных форм кислорода (ROS)/азота) [133, 134].

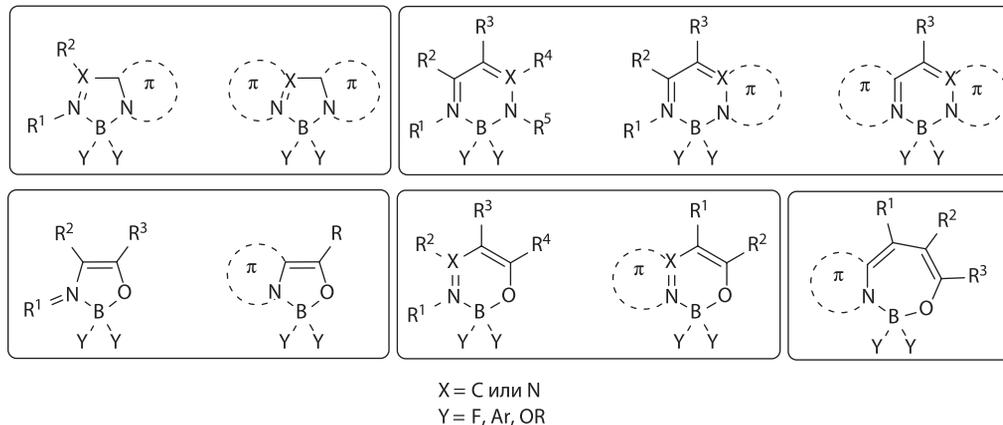


Рис. 2.14. Общая структура BODIPY и его аналогов [128]

Субфталацианины (общая структура 48) представляют собой еще один тип люминесцентных В–N-содержащих гетероциклов (рис. 2.15). Эти соединения имеют своеобразную чашеобразную геометрию, образованную ароматической 14π-электронной системой, окружающей атом бора, и аксиальным анионным лигандом (галогенид, OH, алкокси или арил) [131, 135]. Субфталацианины могут быть использованы в нелинейной оптике, органических полупроводниках, светодиодах, анионных зондах и супрамолекулярной химии [136]. К появлению люминесцентных свойств приводит сопряжение вакантной p-орбитали бора с π-орбиталью органической π-системы. Подобный эффект наблюдается и в других люминесцентных В–N-содержащих гетероциклах: порфириновых производных (например, соединение 49) [131] и 1,3,2-диазaborолинах (например, соединение 50) [137].

2.3.6. Хранение водорода

В–N-содержащие соединения являются одними из наиболее перспективных материалов для энергетики как материалы для хранения водорода. Огромным преимуществом молекулярного водорода по сравнению с нефтью является его высокая энергетическая эффективность, а также экологичность (при использовании не образуются парниковые газы). Важность этого вида альтернативного топлива обсуждается в нескольких обзорах, опубликованных за последние годы [138–143].

1,2-В–N-циклогексан 51 и 3-метил-1,2-В–N-циклопентан 53 (схема 2.4) являются важнейшими В–N-содержащими гетероциклическими соединениями, используемыми для хранения водорода. Обладающий льюисовской кислотностью атом бора этих соединений связывает два гидрид-иона, а соседний атом азота связывается еще с двумя водородными атомами [142]. При необходимой активации электроноизбыточные и электрононедостаточные атомы водорода соединяются с образованием молекулярного водорода. Активация 1,2-В–N-циклогексана достигается с помощью мягкой термической активации (150 °C); однако, 3-метил-1,2-В–N-циклопентан может выделять водород и при более низких температурах (≤80 °C) при исполь-

зовании недорогих металл-галогенных катализаторов, таких как FeCl_2 и NiCl_2 . Обе системы могут быть регенерированы с использованием высокоэнергетичных гидридов [144, 145], что делает такой способ хранения водорода слишком дорогим для крупномасштабного применения. В настоящее время все большее распространение в качестве альтернатив гетероциклическим аналогам для хранения водорода [143] получают линейные В–N-содержащие соединения (например, $\text{NH}_3\text{--BH}_2\text{Me}$ и $\text{MeNH}_2\text{--BH}_2\text{Me}$).

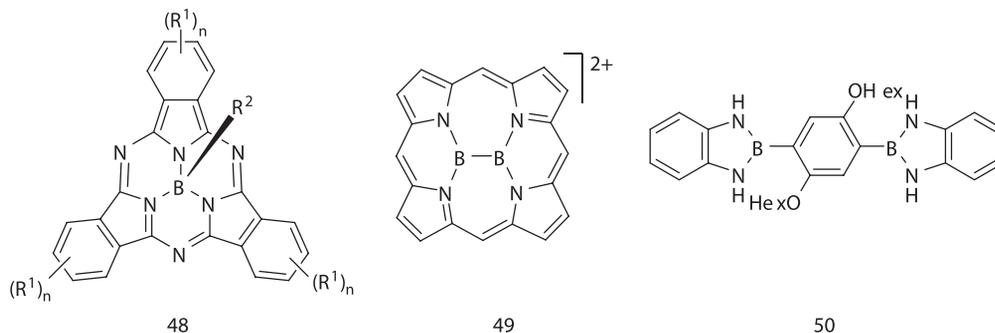


Рис. 2.15. Общая структура борсодержащих субфталацианинов **48** и примеры других В–N-содержащих гетероциклов: борный комплекс порфирина **49** и 1,3,2-диазаборолин **50**

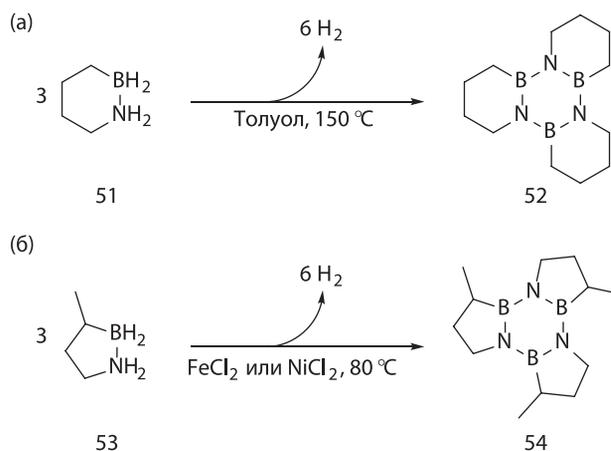


Схема 2.4. Условия высвобождения водорода для 1,2-В–N-циклогексана (а) и 3-метил-1,2-В–N-циклопентана (б)

2.4. В–N-взаимодействие: супрамолекулярные структуры

В последние несколько лет значительно возросло число супрамолекулярных структур, содержащих связи В–N. В–N-взаимодействия открывают большую перспективу для самосборки малых молекул с получением супрамолекулярных структур, например макроциклов, каркасных и полимерных структур и органогелей [1, 90, 146–149]. Более того, в связи с обратимым характером образования связей В–N, они могут быть использованы для получения различных биоконъюгатов белков, витаминов, пептидов и РНК [150–152].

2.4.1. Макроциклы и каркасные структуры

Пионерами в развитии химии макроциклических бороновых кислот были Барба, Фарфан и Хопфл. Большинство таких структур были синтезированы с целью включения в их полости небольших органических молекул.

Синтез В–N-содержащих макроциклов и каркасов, как правило, осуществляют [2 + 2] конденсацией бороновой кислоты и диола, протеканию которой способствуют В–N-взаимодействия [153–159]. Описаны также примеры тримерных [3 + 3] и тетрамерных [4 + 4] макроциклических соединений. Так, тримерный макроцикл **55** (рис. 2.16) имеет конформацию типа ванны с полостью, в которой может разместиться одна молекула дихлорметана [153, 155, 157, 160–162]. Барба и Бетанзос также получили полукарцеранд **56** (рис. 2.16), полость которого способна вместить две молекулы бензола [163]. Северин и сотр. сообщили о получении тригонально-призматических каркасных структур **57** (рис. 2.16), получаемых реакцией дибороновых кислот, пирокатехинов и трипиридилных линкеров [164–169]. Размер полости можно варьировать, меняя линкер в дибороновой кислоте, и полученные супрамолекулярные структуры способны вмещать различные полиароматические соединения, например коронен или трифенилен [168, 169].

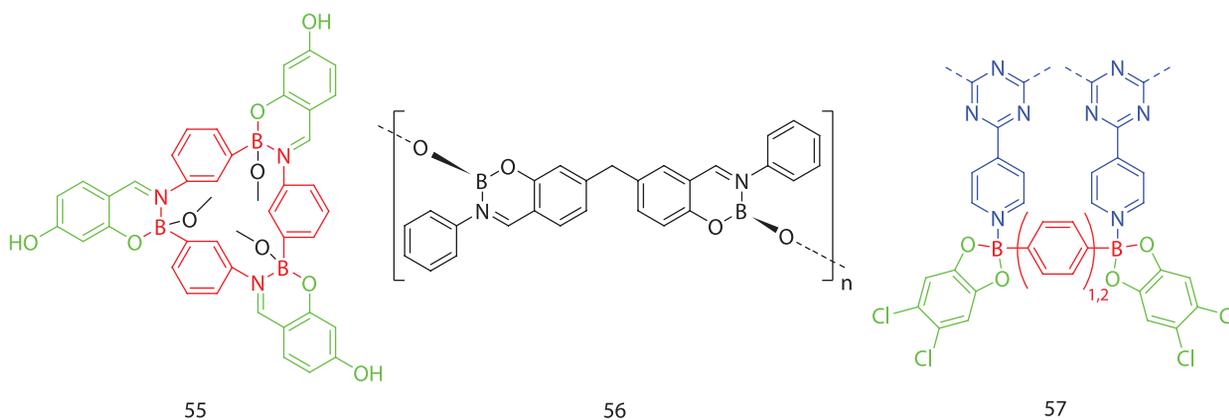
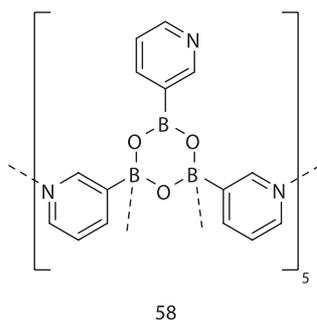
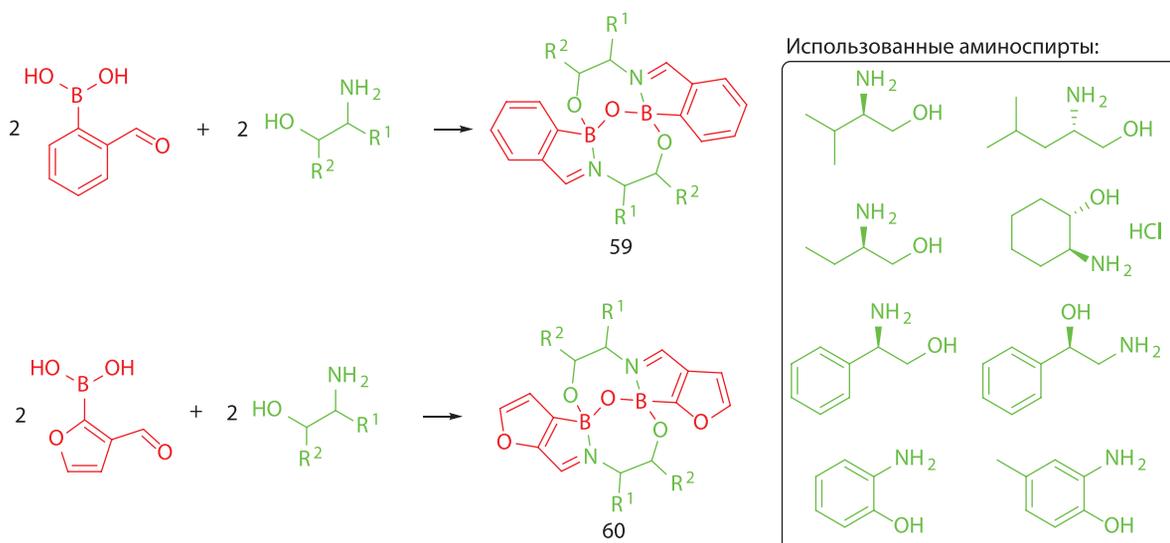


Рис. 2.16. В–N-содержащие макроциклические и каркасные структуры **55–57**

В–N-содержащие каркасы также находят применение при построении сложных 3D молекулярных структур. Хопфл с сотр. сообщили о синтезе пентамерной бороксиновой каркасной молекулы **58**, которую затем использовали при получении супрамолекулярной 3D-структуры. Ядро бороксина состоит из 15 самоорганизованных молекул 3-пиридинбороновой кислоты, а В–N-взаимодействие способствовало образованию В–N-содержащего каркаса соединения **58** (рис. 2.17) [170].

Джеймс и сотр. предложили другой вариант самосборки бороновых кислот, аминов и диолов. Данные структуры были использованы для определения энантиомерного избытка либо хиральных аминов, либо хиральных диолов с использованием ЯМР-спектроскопии и электрохимических методов [171–178]. Данная методика позже была использована для синтеза библиотеки оснований Шиффа В–N-борадициклов **59** и **60** путем конденсации бороновых кислот с различными 1,2-аминоспиртами (схема 2.5) [179].

Рис. 2.17. Пентамерные бороксиновые каркасы **58**Схема 2.5. Синтез макроциклических борадицилов **59** и **60**

2.4.2. Полимерные структуры

Насколько нам известно, первые полимеры, содержащие связи В–N, были получены в 1960-х годах. Они имели различную структуру; например, были описаны боро-гидразоны [180], диазаборолы [181] и боразолы [182]. В 1990-х годах несколько исследовательских групп описали показанные на рис. 2.18 В–N-содержащие полимеры **61–64** с разнообразными свойствами [183–187].

Позднее Северин и сотр. выполнили большое исследование по синтезу В–N-содержащих полимеров [166, 167, 169, 188–190]. Используя трехкомпонентную реакцию арилбороновых кислот с 1,2,4,5-тетрагидроксibenзолом и 1,2-бис(4-пиридил)этиленом или 4,4'-бипиридином, они синтезировали В–N-содержащие полимеры **65** (рис. 2.19), которые имели интенсивную окраску за счет эффективного переноса заряда [188]. Четыре года спустя с использованием вышеупомянутой трехкомпонентной методики были получены двумерные (2D) В–N-полимеры; в этом случае в качестве исходных соединений были выбраны трибороновая кислота, 4-*tert*-бутилпирокатехин и 4,4'-бипиридин или 1,2-ди(4-пиридил)этилен [189].