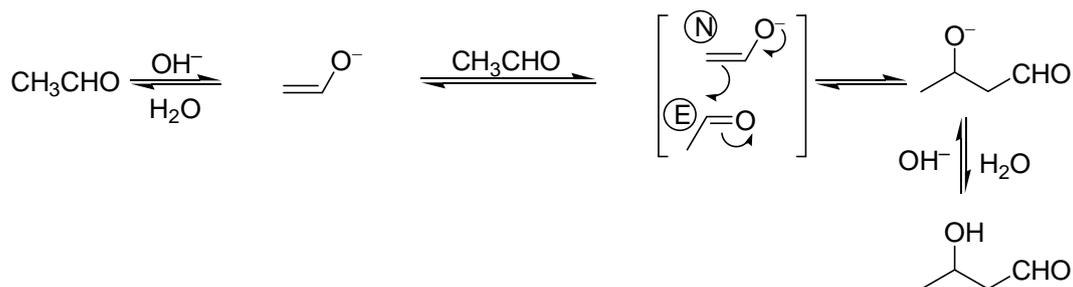


Задача 18. Формозная реакция

Решение

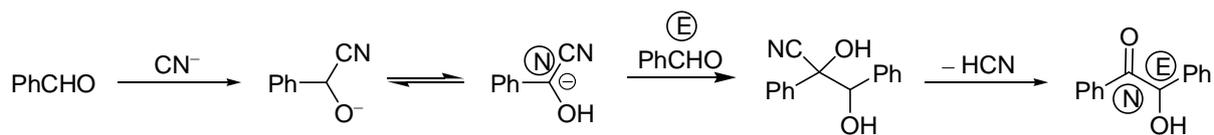
1. Катализируемая основанием альдольная конденсация протекает с участием интермедиата – высокореакционноспособного енолят-иона, который атакует электрофильный карбонильный углерод другого альдегида, образуя β-гидроксиальдегид (альдоль).



2. Неенолизуемыми являются альдегиды, у которых нет β-протонов, то есть такие, которые не могут образовывать енолы и еноляты. Среди часто встречающихся неенолизуемых альдегидов можно упомянуть, кроме формальдегида, бензальдегид PhCHO , хлораль CCl_3CHO , глиоксаль OHC-CHO , и др.
3. Формальдегид производится в трехстадийном процессе, включающем а) газификацию угля, например, при действии перегретого водяного пара при высокой температуре с образованием синтез-газа, который используется как сырье для б) синтеза метанола с использованием гетерогенного катализатора (оксиды цинка и меди) при 250° и 100 атм. Метанол каталитически дегидрогенизуют пропуская пары над нагретой до 650° серебряной сеткой.

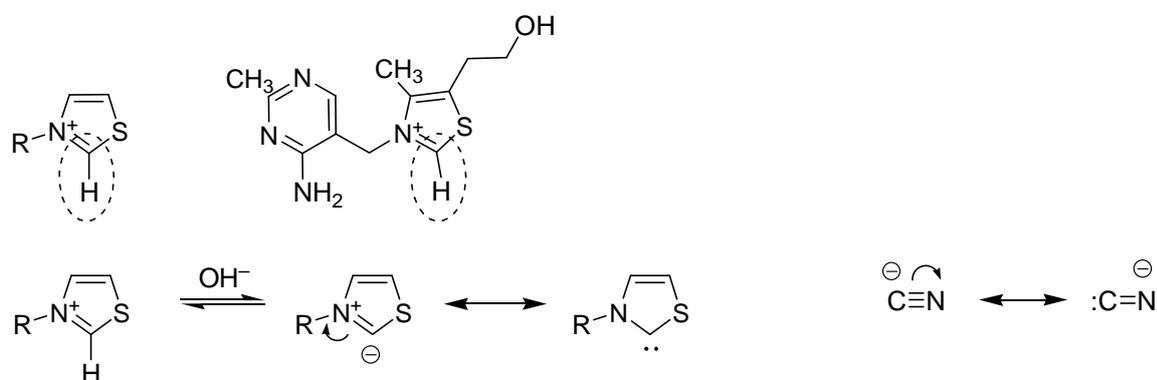


4. В основе бензоиновой конденсации – присоединение нуклеофильного катализатора к карбонильной группе неенолизуемого альдегида. При этом карбонильный углерод превращается в sp^3 -гибридный центр с двумя акцепторными заместителями, придающими $\text{C}=\text{O}$ -связи достаточную кислотность. Депротонирование этого фрагмента дает карбанион, который осуществляет нуклеофильную атаку на электрофильный карбонил другой молекулы альдегида или кетона. Элиминирование нуклеофильного катализатора регенерирует карбонил. Таким образом, формальным общим результатом реакции является перенос бензоильной группы (или в общем случае – ацильной) от молекулы альдегида.



Обычно ацильные группы переносятся электрофильными реагентами (хлорангидридами, ангидридами, иными производными кислот) на нуклеофилы. Использование Umpolung дает способ достичь того же синтетического результата с помощью пары реагентов противоположной реакционной способности (ацил переносится нуклеофильным реагентом на электрофил).

5. Аналогия между цианидом и тиазолием глубока и интересна. Очевидно, что и HCN и тиазолий (C2-центр) можно рассматривать как производные муравьиной кислоты.

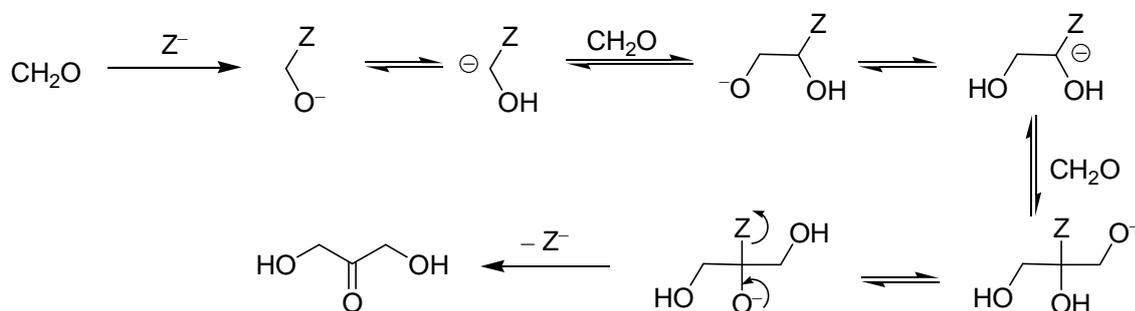


Для аниона-тиазолия можно рассмотреть еще одну резонансную структуру, и это электронейтральный карбен. И это именно настоящий секстетный карбен, с вакантной орбиталью и неподеленной парой. В 90-х годах было показано, что депротонированные формы тиазолия и близких по структуре гетероциклов (например, имидазолия) действительно представляют собой стабильные карбены, которые немедленно нашли массу интересных применений в органической химии и катализе. Эти карбены всегда нуклеофильны из-за двух электронодонорных гетероатомов, связанных с карбеновым центром. Таким образом, оказывается что Природа использует стабильные карбены в транскетолазной ферментной системе.

Возвращаясь к аналогии с цианидом заметим, что и цианид имеет резонансную структуру с карбеноподобным двухвалентным углеродом.

6. Как мы уже убедились, тиамин-пирофосфат, являясь тиазолием, легко реагирует с альдегидами в транскетолазной системе. В организме горьких пьяниц всегда полно продукта дегидрогенизации спирта – ацетальдегида. Этот реакционноспособный альдегид связывает тиамин, выключая его из других биохимических процессов.

7. Продолжение использует ту же химию, что и уже показанные стадии. Катализатор в виде тиазолильного аниона или тиазолидинового карбена регенерируется на последней стадии как цианид в бензоиновой конденсации.



8. (9 и 10) В настоящей формозной реакции Umpolung осуществляется за счет СН-кислотности гидратированной формы формальдегида. Из-за отсутствия резонансной стабилизации эта кислотность очень невелика, и депротонирование с образованием карбаниона очень неэффективно. Поэтому реакция очень медленна в начале. Индукционный период объясняется очень низкой концентрацией карбаниона. Но как только в смеси появляется глиоксаль, включается высокоэффективный каталитический цикл. Внутри этого цикла формальдегид более не должен выполнять несвойственную ему роль С-нуклеофила, а работает как нормальное карбонильное соединение.

