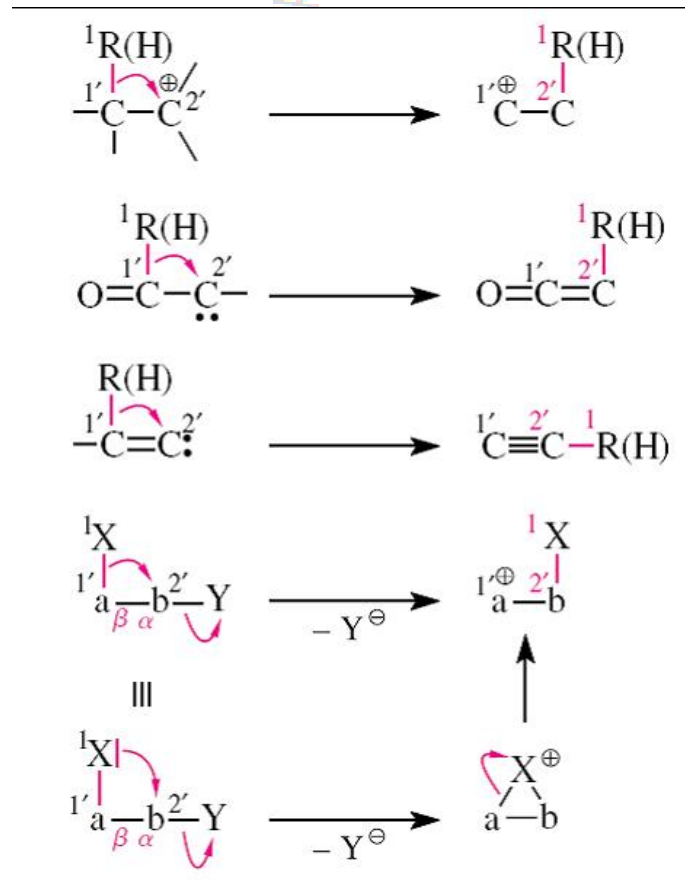


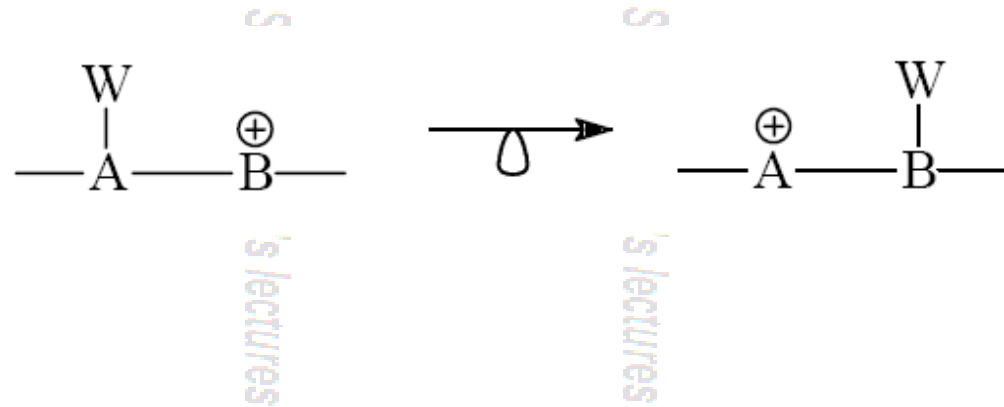
6. Перегруппировки

- Классификация внутримолекулярных перегруппировок
- Теория сигматропных перегруппировок
- Перегруппировки в сопряженных π -системах
- Нуклеофильные перегруппировки к электронодефицитному атому углерода
- Нуклеофильные перегруппировки к электронодефицитному азоту
- Нуклеофильные перегруппировки к электронодефицитному кислороду
- Электрофильные перегруппировки
- Неперициклические нуклеофильные перегруппировки

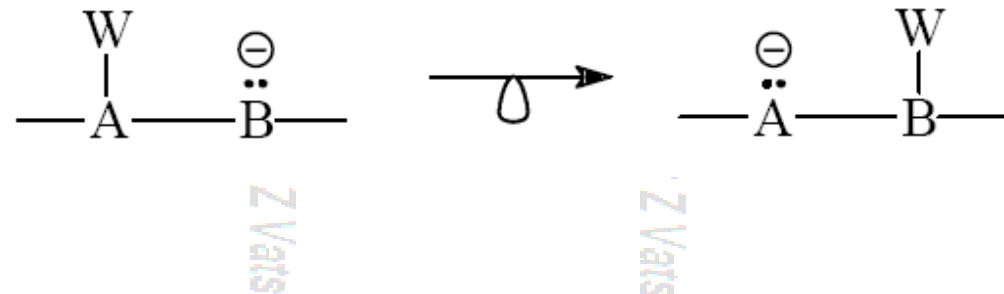


• Классификация

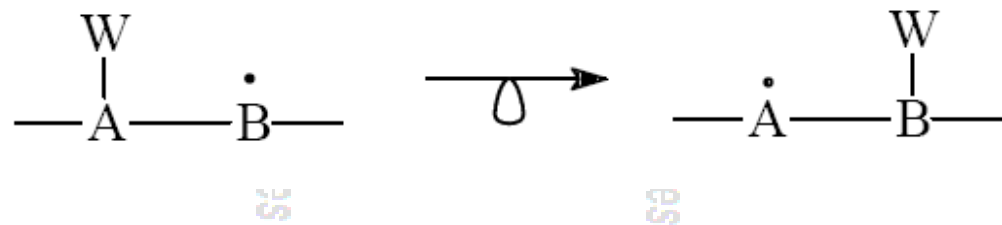
Тип 1. Перегруппировки к электронодефицитному центру, называемые также *нуклеофильными* или *анионотропными* перегруппировками.



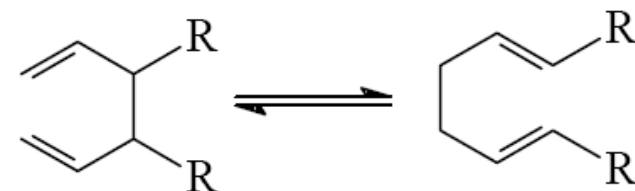
Тип 2. Перегруппировки к электроноизбыточному центру или *электрофильные* перегруппировки.



Тип 3. Перегруппировки *свободных радикалов*.



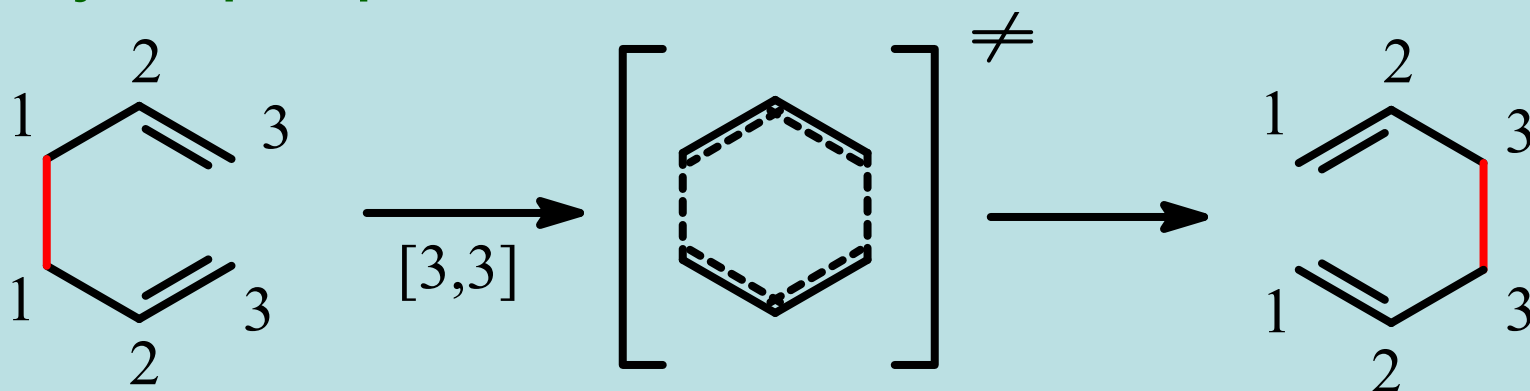
Тип 4. Перегруппировки *нейтральных π-систем*



• Определение сигматропного сдвига

Если перегруппировка идет через ароматическое циклическое переходное состояние с полной круговой делокализацией электронов, то ее можно отнести к перициклическим реакциям. В соответствии с классификацией Вудворда-Гофмана такие процессы называют **сигматропными сдвигами**.

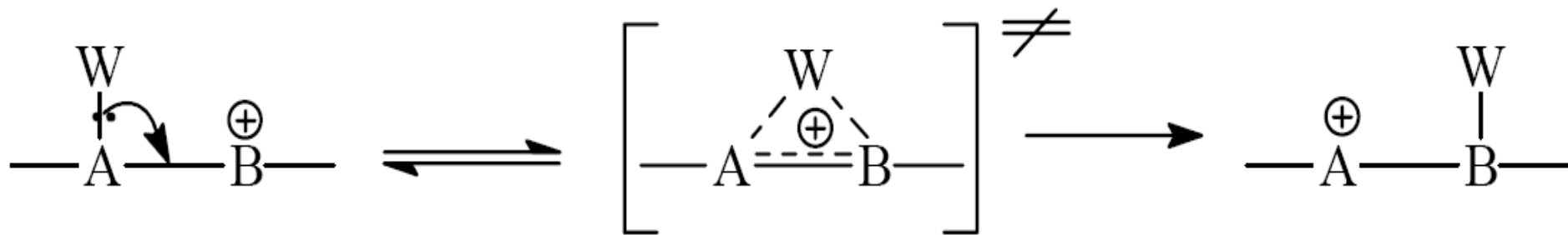
Реакция называется *[i,j]-сигматропным сдвигом*, если σ -связь из положения 1,1 переходит в положение i,j. Например:



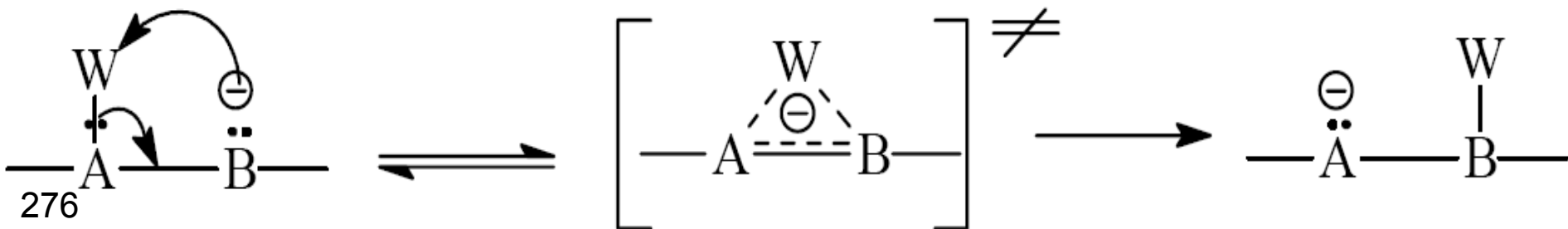
• 1,2-сдвиг водорода

Для свободных радикалов 1,2-сдвиги водорода не характерны. То же самое можно сказать и об 1,2-сдвигах алкильных групп. Арильные группы в свободных радикалах способны к 1,2-миграции. 1,2-Миграция H, Alk и Ar являются характерным свойством лишь **карбокатионов** и **карбанионов**, а также молекул, содержащих **электронодефицитные (секстетные)** атомы азота и кислорода.

1,2-сдвиг в электронодефицитной системе (2π)

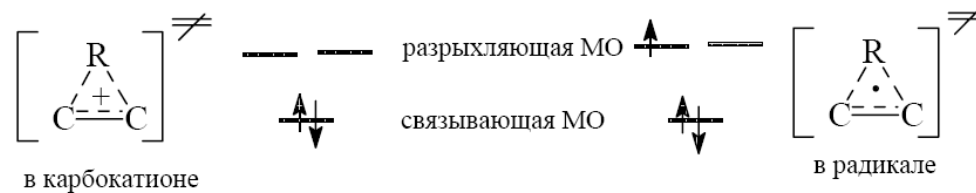
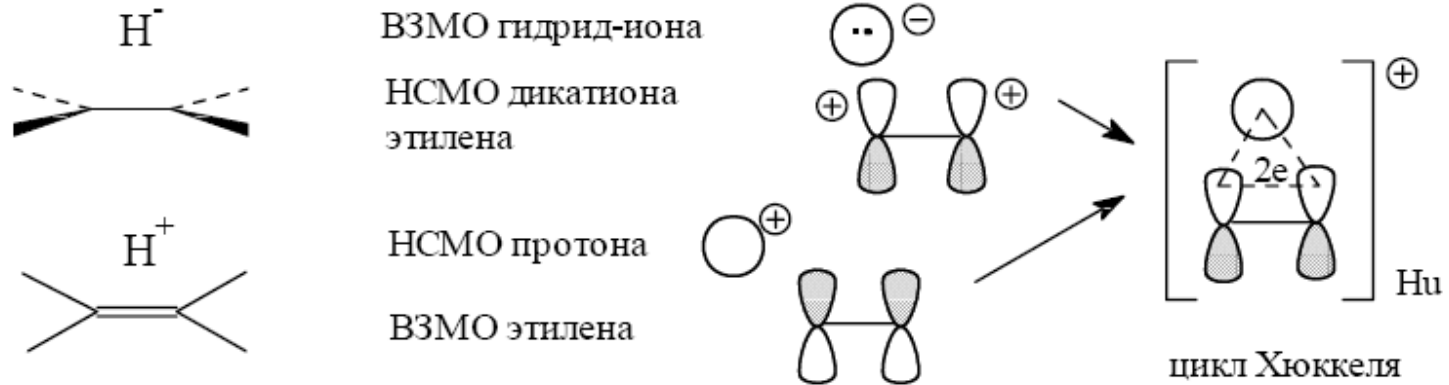


1,2-сдвиг в электроноизбыточной системе (4π)

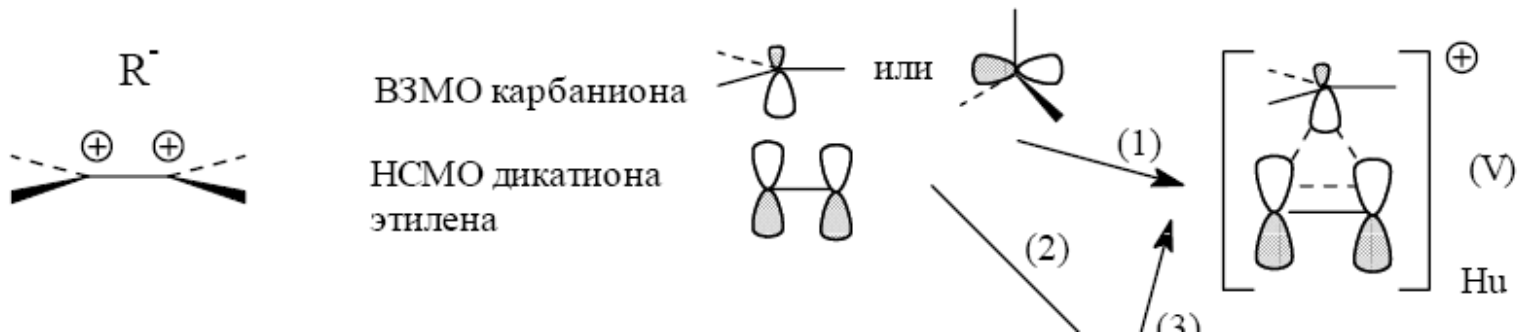


• Механистические рассмотрения

Нуклеофильные перегруппировки (A=B=C; W=H)



Нуклеофильные перегруппировки (A=B=W=C)

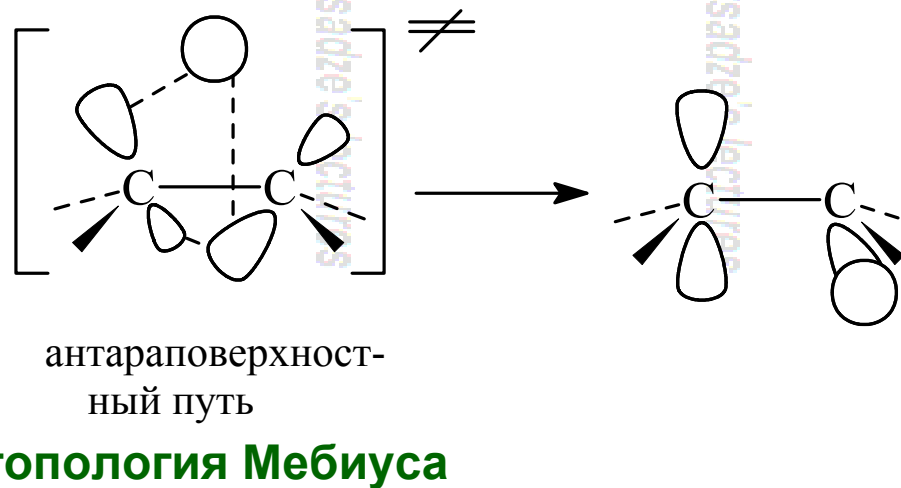


• 1,2-миграция водорода

Для 1,2-миграций в **электронодефицитных** системах число электронов равно двум, а в **электроноизбыточных** системах - четырем. В первом случае число электронов **хюккелевское**, а во втором **мебиусовское**.

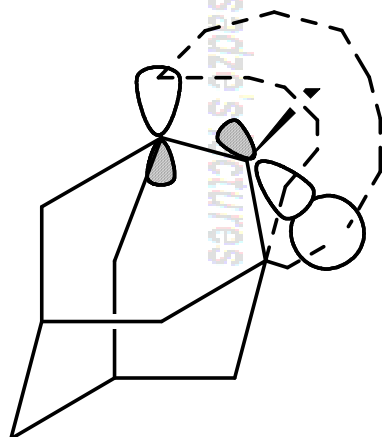
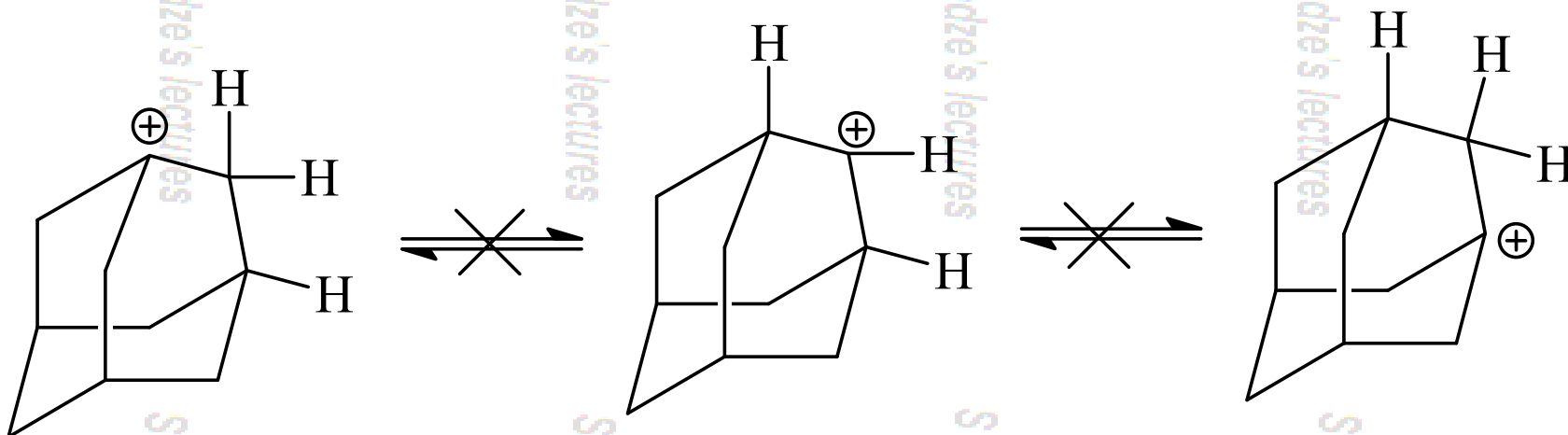


Процесс маловероятен стерически. Поэтому реакции электрофильного [1,2]-сигматропного сдвига **неизвестны**.



• 1,2-миграция водорода

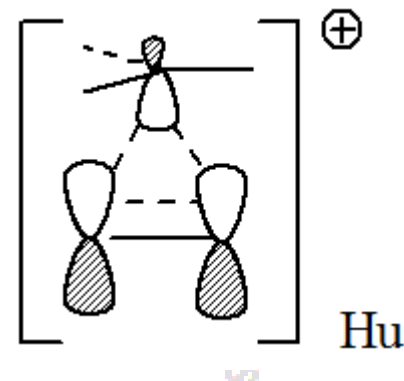
Сtereoхимическое доказательство («от противного») **супраповерхностного** процесса:



плохое
перекрывание

• 1,2-миграция алкила

Также проходит **супраповерхностно**
через **хюккелевское** переходное
состояние

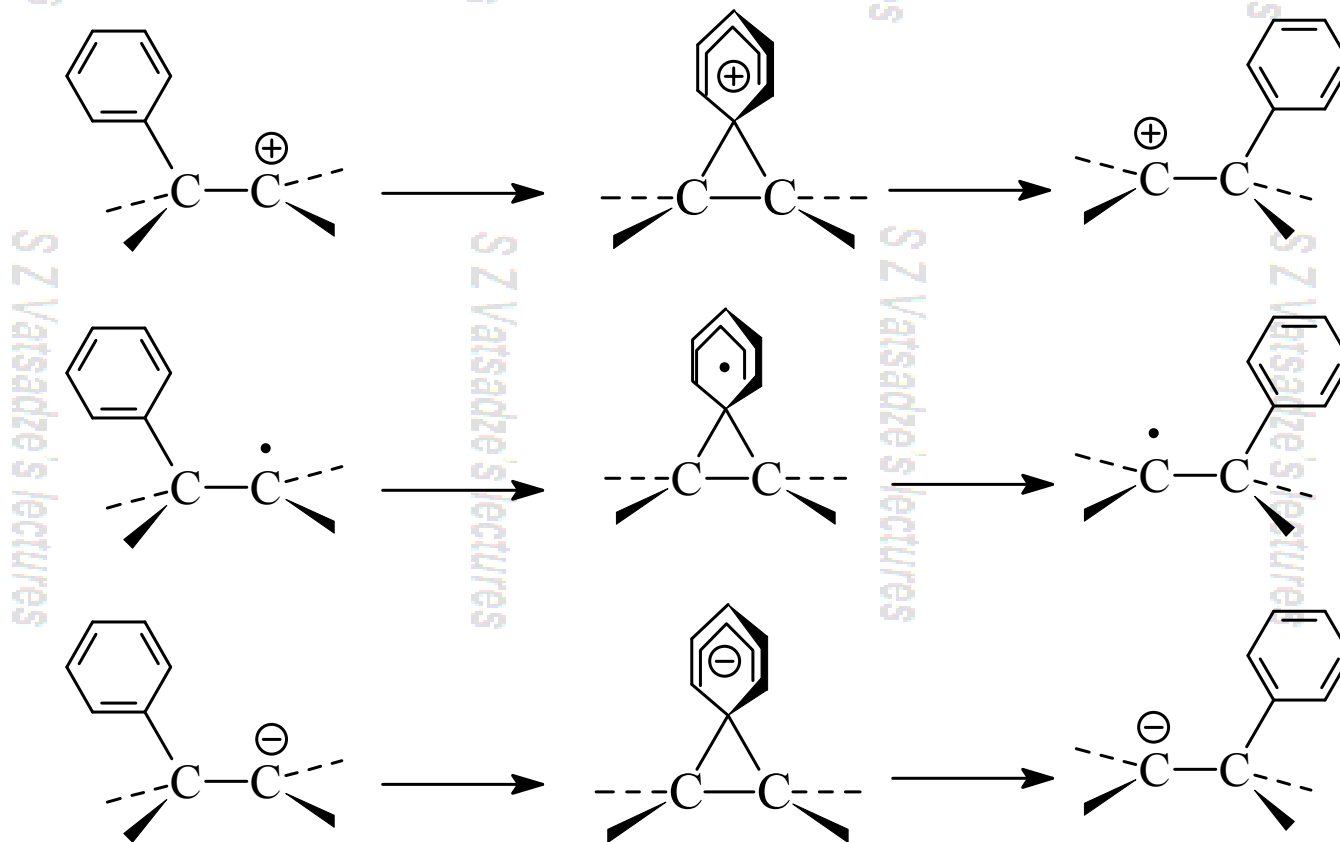


При миграции алкильной группы к электронодефицитному центру (не только углероду, но и азоту, и кислороду) ее конфигурация сохраняется



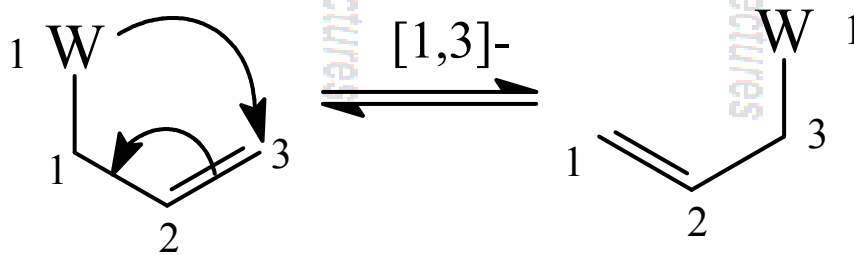
• 1,2-миграция арила

Особенностью арильных групп является наличие ароматической π-системы, способной вступать в реакции с электрофильными, нуклеофильными и радикальными реагентами. Поэтому 1,2-миграцию арильных групп можно рассматривать как своеобразные внутримолекулярные процессы замещения, протекающие через промежуточное образование **циклогексаденильного катиона, аниона или радикала**.



- 1,3-миграция водорода

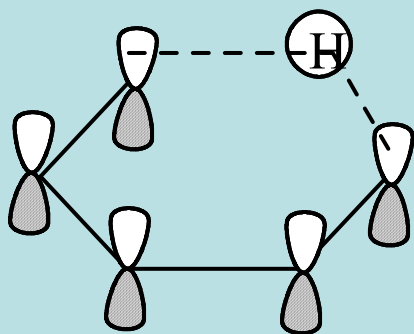
Истинная [1,3]-сигматропная реакция наблюдается при изомеризации аллильных систем



так же как и [1,2]-сигматропный сдвиг в карбанионах, **антараповерхностная** миграция водорода в аллильной системе разрешенная по орбитальной симметрии, запрещена стерически, а **супраповерхностная** миграция, разрешенная стерически, запрещена по симметрии. В результате термические [1,3]-сигматропные миграции водорода неизвестны.

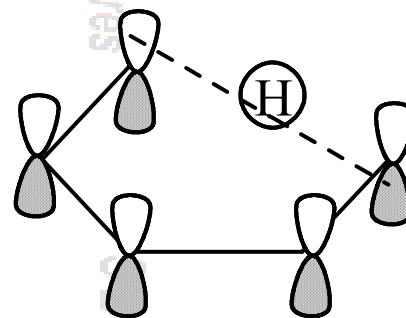
• 1,5-миграция водорода

В соответствии с правилами Вудворда-Гофмана для перциклических реакций, [1,5]-миграция водорода при **термической** активации должна протекать **супраповерхностно**, а при **фотохимической** активации **антараповерхностно**



Супраповерхностный
[1,5]-сдвиг водорода

$E_{\text{акт}} = 30$ ккал/моль, $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 5$

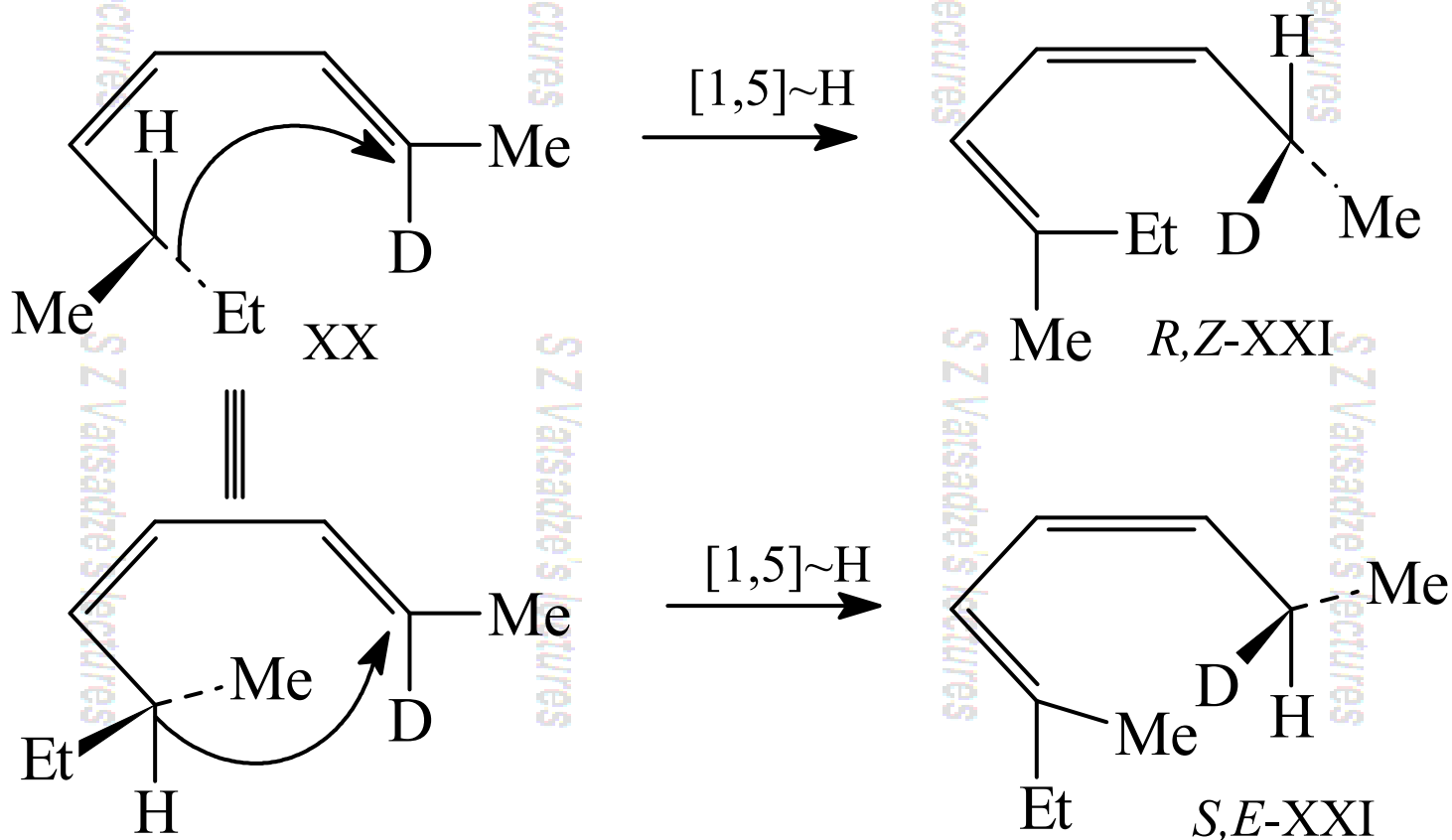


Антараповерхностный
[1,5]-сдвиг водорода

Антараповерхностная реакция стерически затруднена, и поэтому **фотохимические** [1,5]-сдвиги водорода крайне редки.

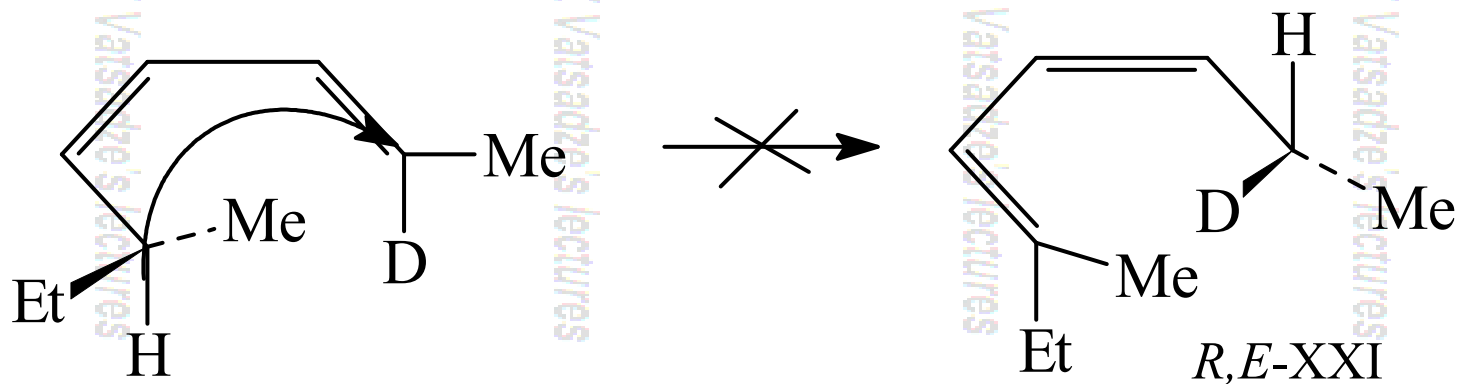
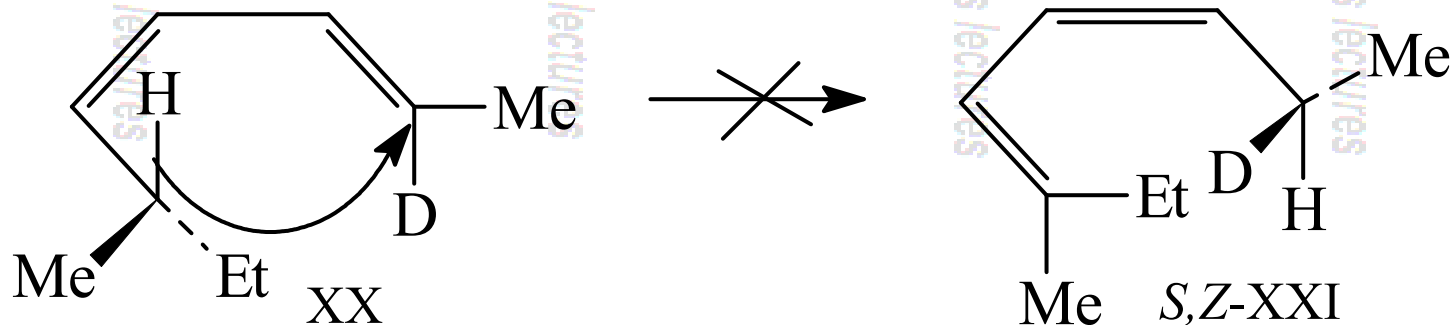
• 1,5-миграция водорода

Сtereoхимическое доказательство **супраповерхностного** процесса:



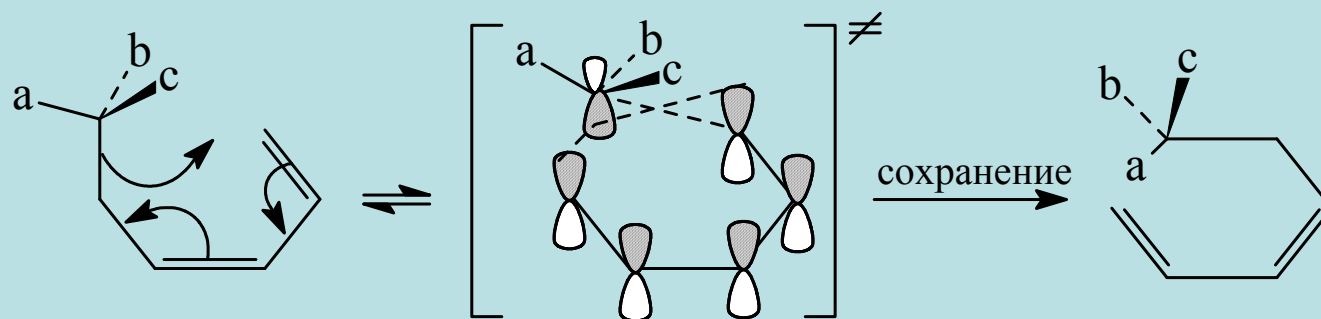
• 1,5-миграция водорода

Продукты **антараповерхностного** процесса не были обнаружены.

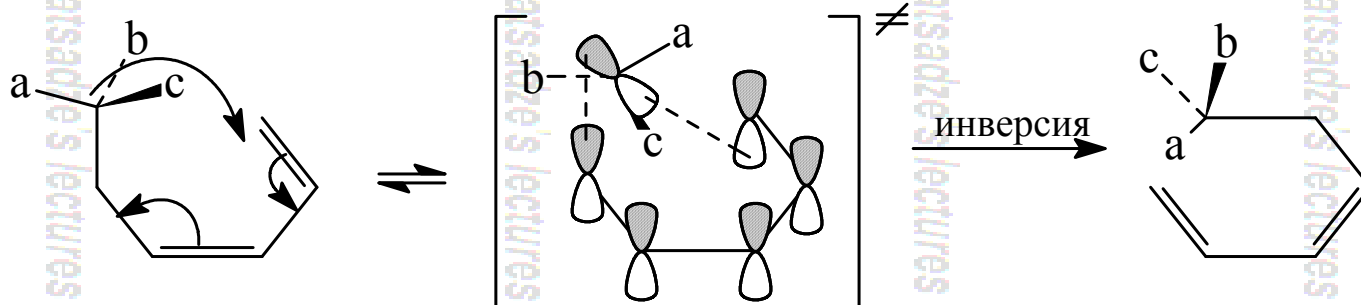


• 1,5-миграция алкила

[1,5]-Миграция алкильной группы встречается гораздо реже, чем миграция водорода. Разрешенными по симметрии являются два пути реакции:



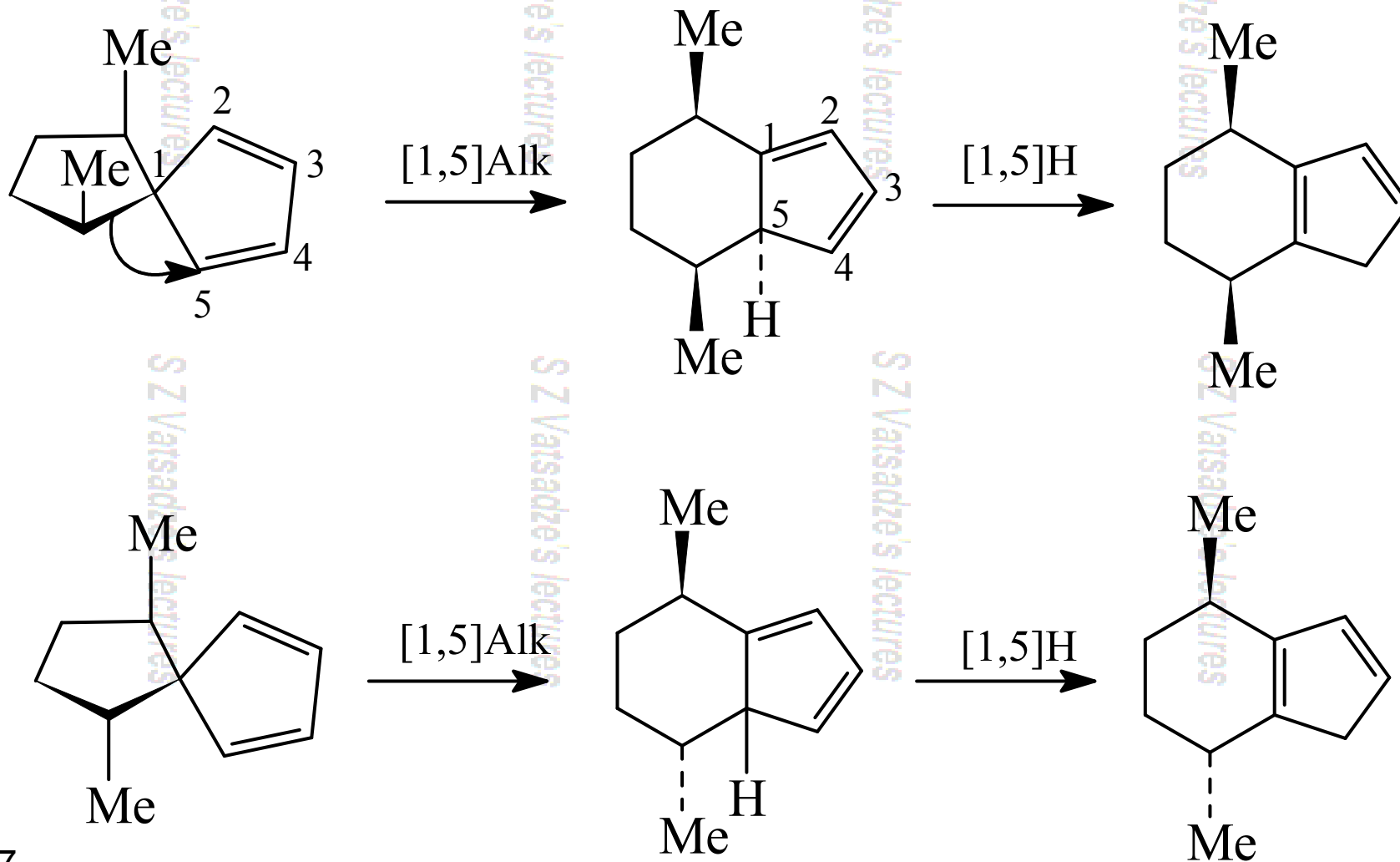
Супраповерхностный с сохранением конфигурации мигрирующей алкильной группы, движущейся с одной стороны плоскости π -системы



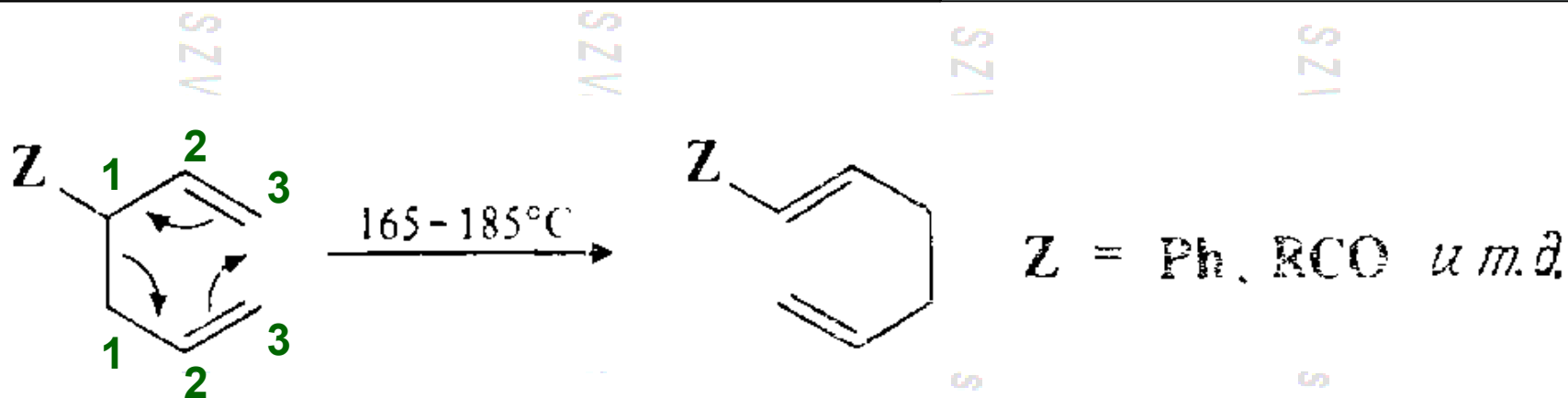
Антароповерхностный с обращением конфигурации алкильной группы, но с переходом ее на противоположную сторону плоскости. Стерически не

• 1,5-миграция алкила

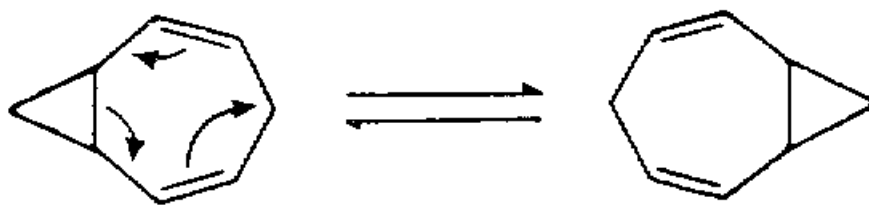
Стереохимическое доказательство **супраповерхностного** процесса:



• 3,3-перегруппировка – Коуп

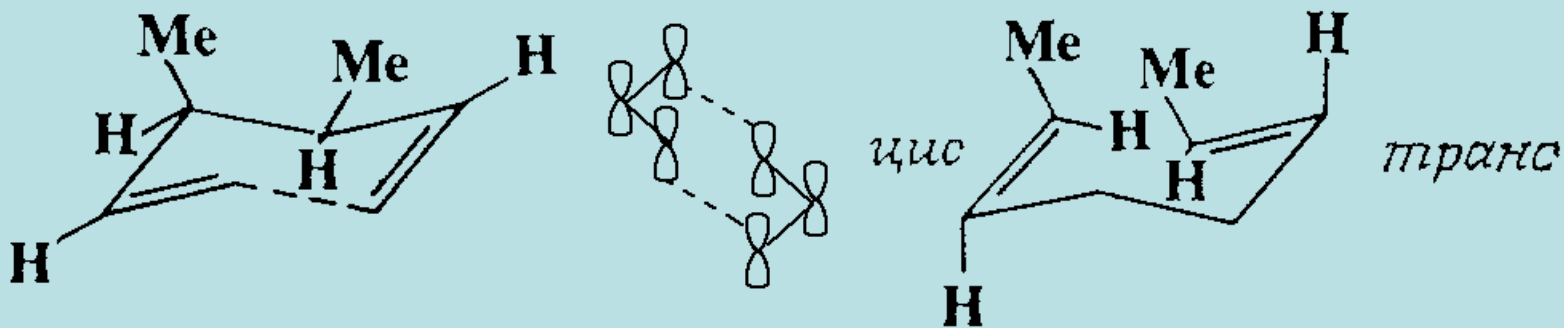


Вырожденная перегруппировка (вещ-во переходит само в себя) при 180°C происходит со скоростью $>10^3 \text{ с}^{-1}$.

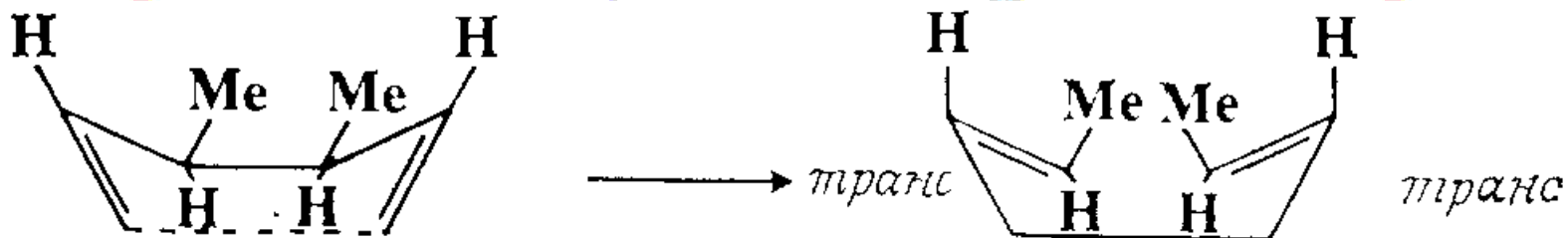


• 3,3-перегруппировка – Коуп

Конформация **кресло** шестичленного циклического переходного состояния соответствует **антараповерхностному** процессу:

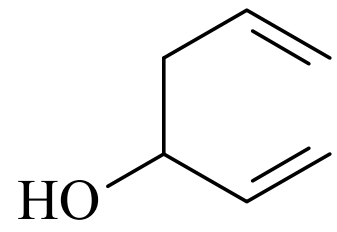


Менее выгодная конформация **ванна** шестичленного циклического переходного состояния соответствует **супраповерхностному** процессу:

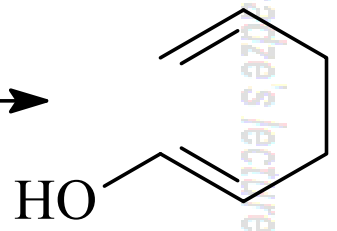


• 3,3-перегруппировка – Коуп

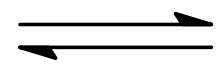
S Z Vaisadze's lectures



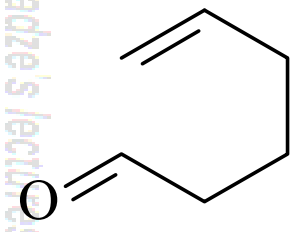
S Z Vaisadze's lectures



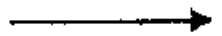
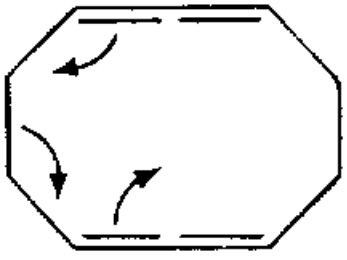
S Z Vaisadze's lectures



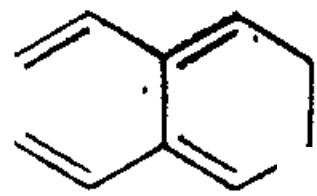
S Z Vaisadze's lectures



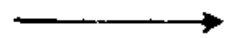
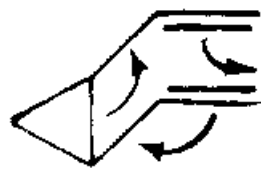
adze's lectures



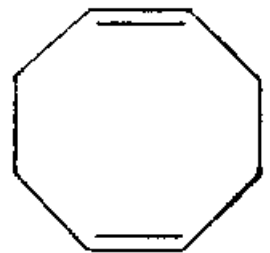
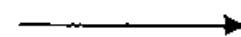
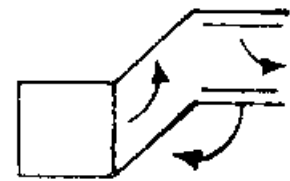
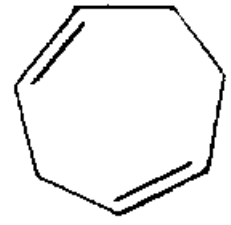
adze's lectures



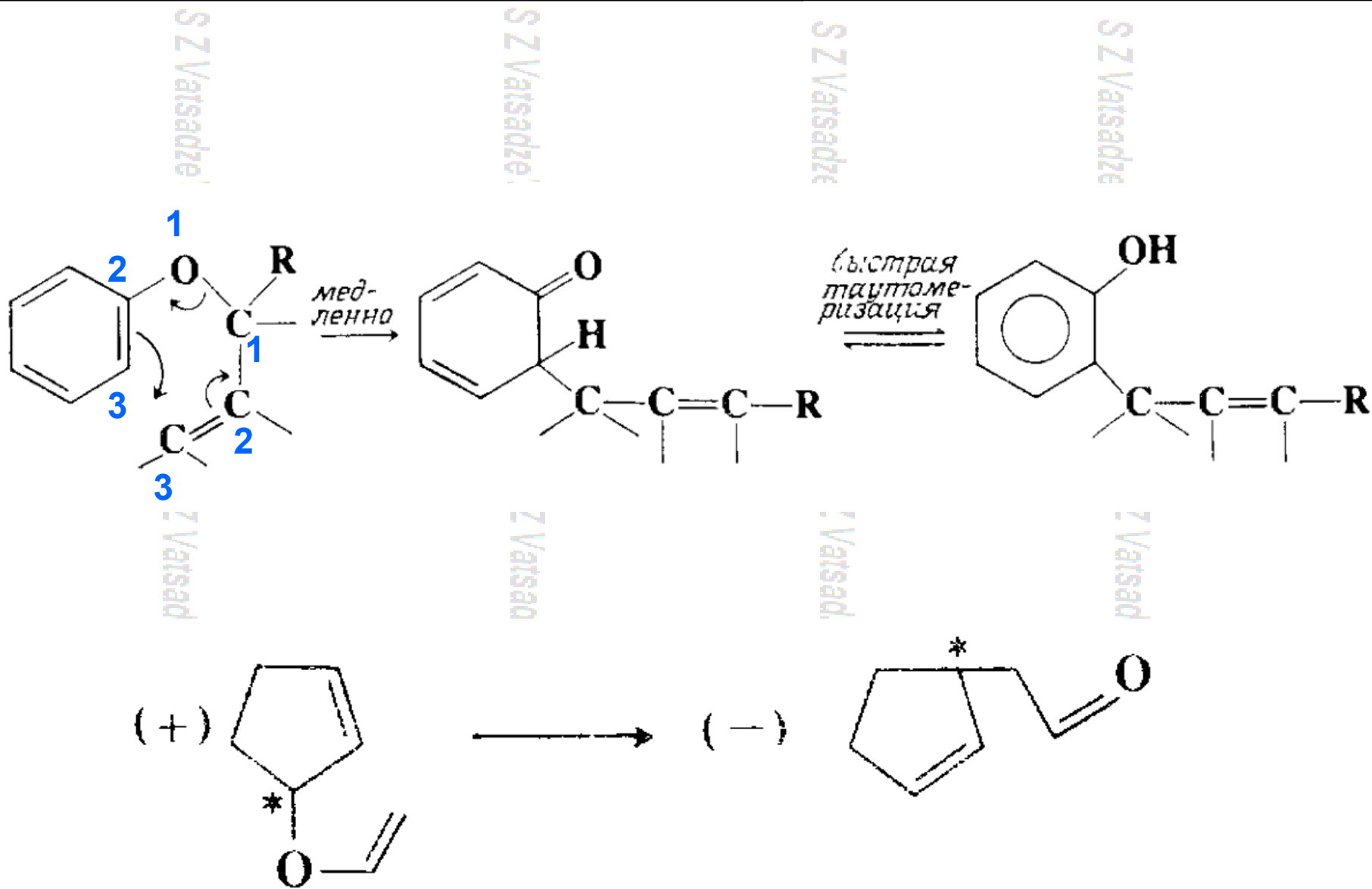
S Z



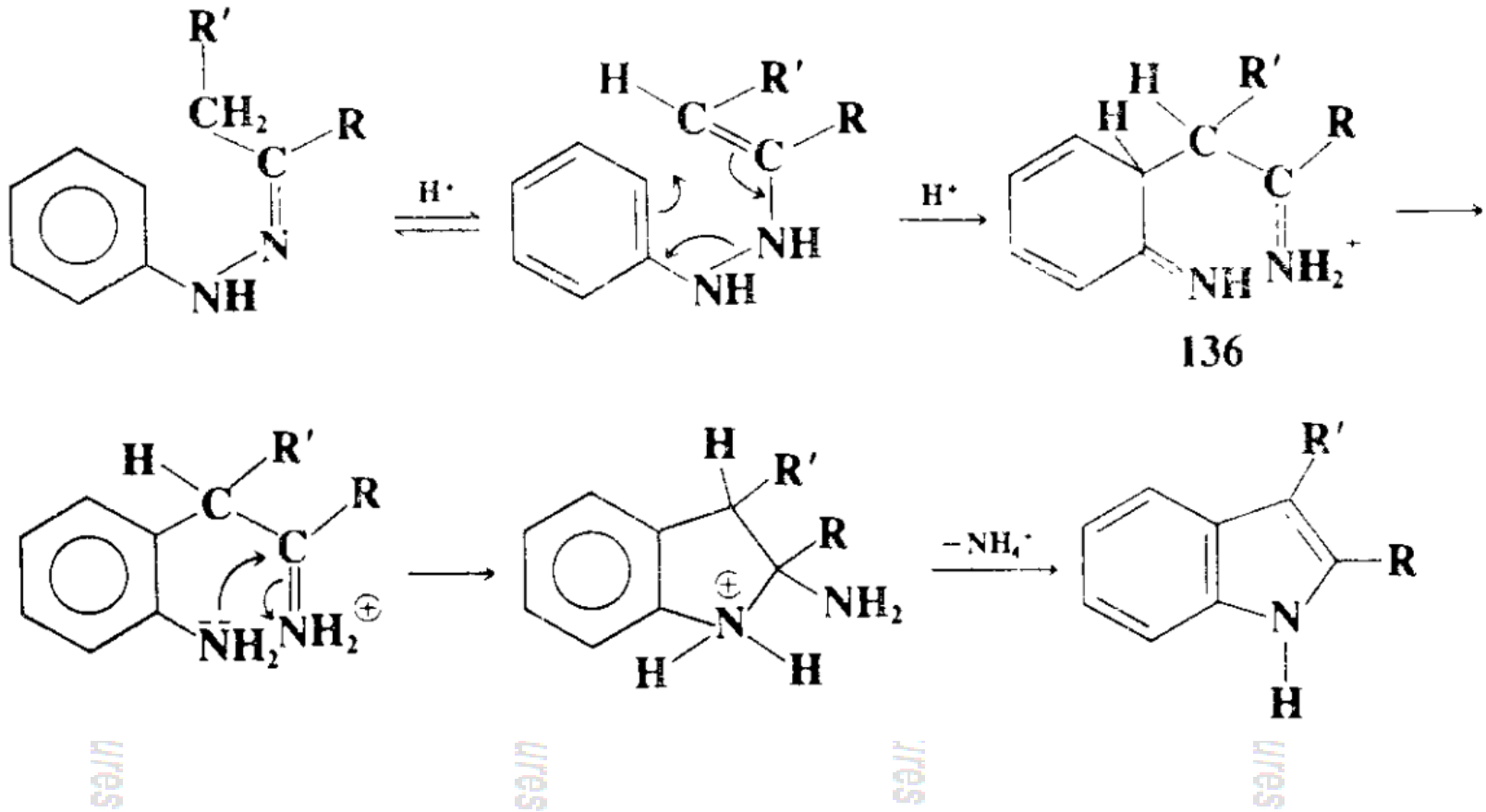
S Z



• 3,3-перегруппировка – Кляйзен



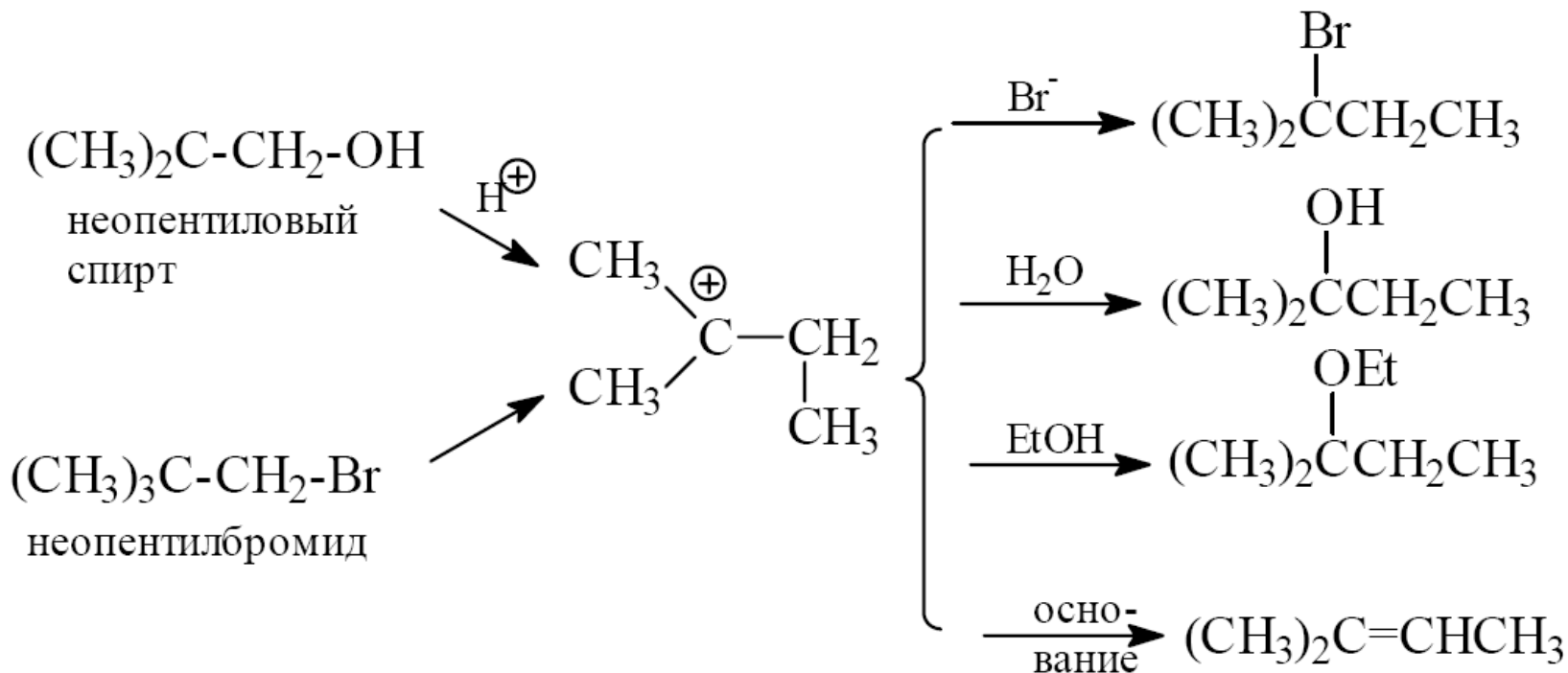
- 3,3-перегруппировка – синтез индолов по Фишеру



- 1,2-миграция алкила к углероду

Перегруппировка Вагнера-Меервейна

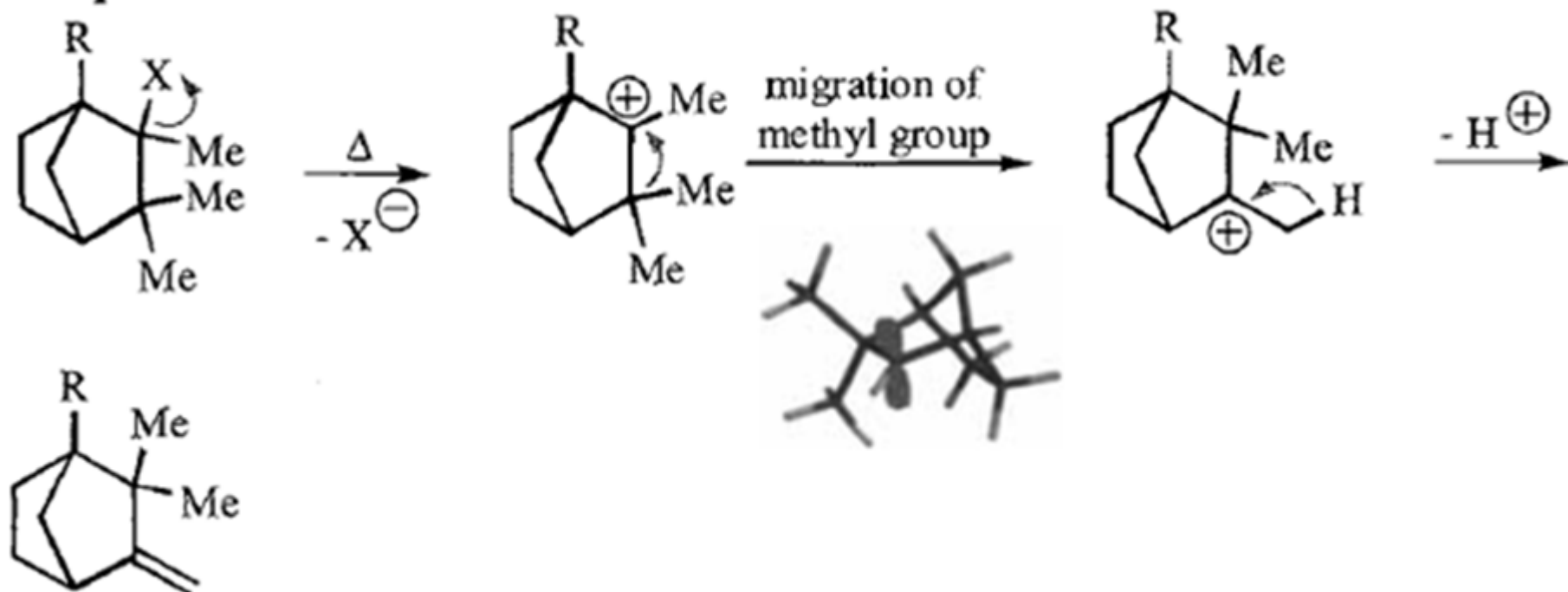
В настоящее время к перегруппировкам Вагнера-Меервейна относят не только перегруппировки в ряду бициклических терпенов (оригинальные работы), но подобные перегруппировки в более простых циклических или ациклических системах. Уходящей группой при образовании карбокатиона может быть любая нуклеофугная группа: H_2O , Hal- , TsO- и т.д., а в результате реакции образуется изомеризованный продукт замещения или отщепления (алкен), например:



- 1,2-миграция алкила к углероду

Перегруппировка Вагнера-Меервейна (в варианте Наметкина)

Proposed Mechanism:

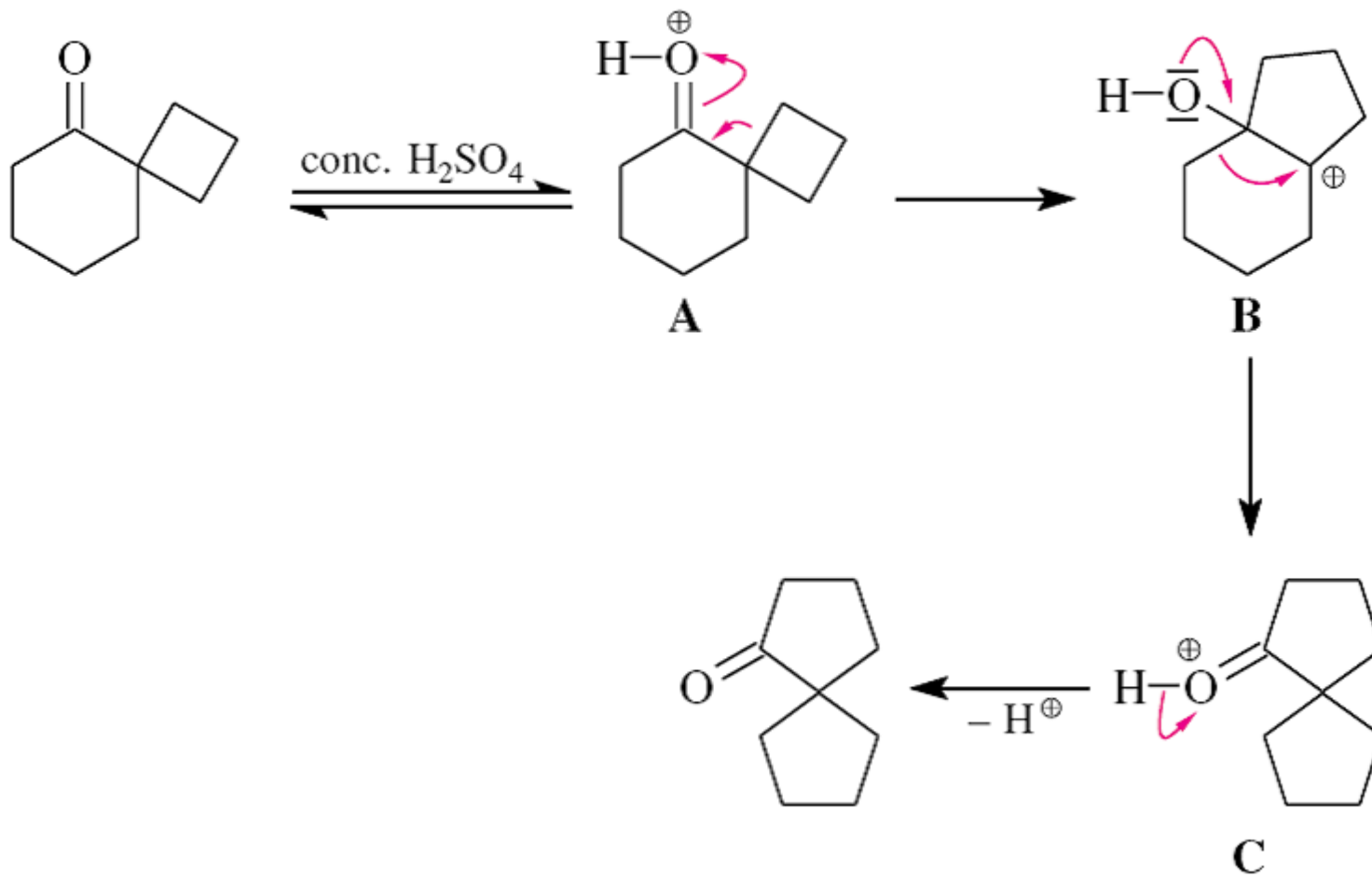


1899 г. – Вагнер (открыта)

1920-е г.г. – Меервейн (механизм)

- Каскадные 1,2-миграции

Перегруппировка Вагнера-Меервейна

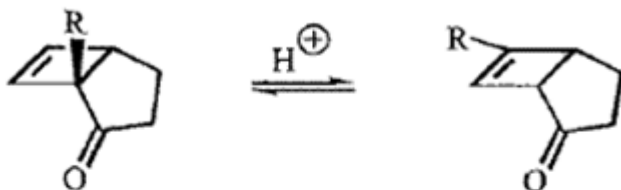


- Каскадные 1,2-миграции

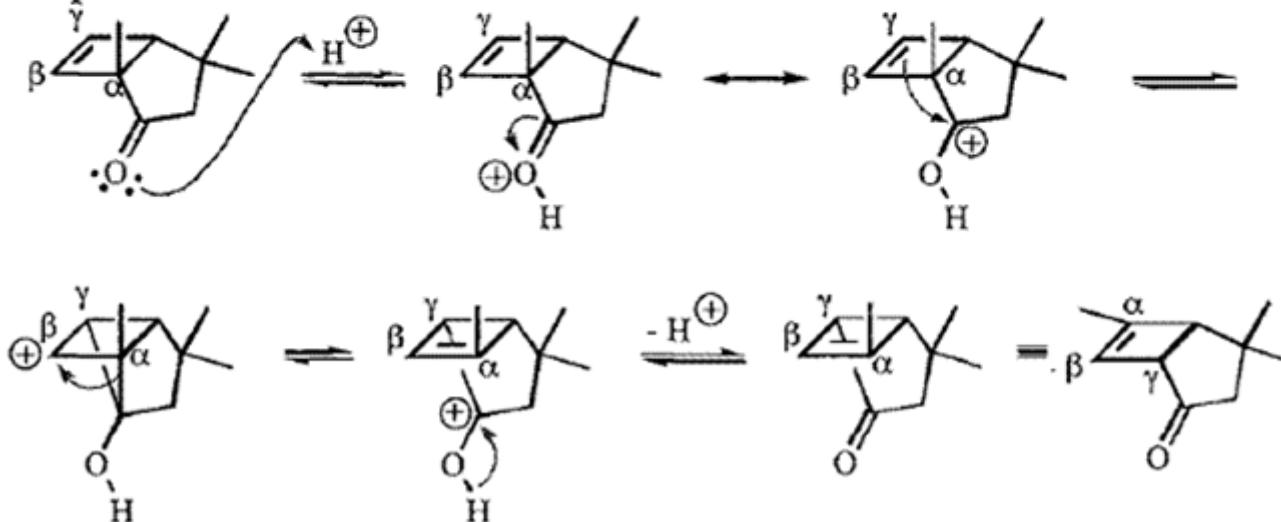
Перегруппировка типа Вагнера-Меервейна: Каргилл

Cargill Rearrangement

The Reaction:



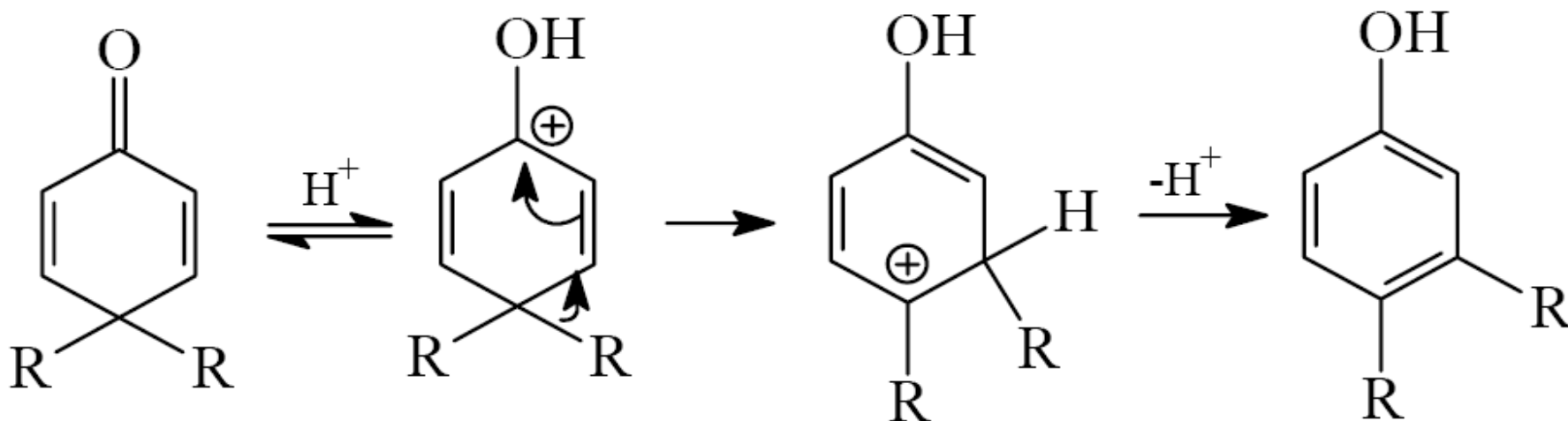
Proposed Mechanism:



R. L. Cargill, T. E. Jackson, N. P. Peet, D. M. Pond, *Accounts of Chemical Research* 1974, 7, 106

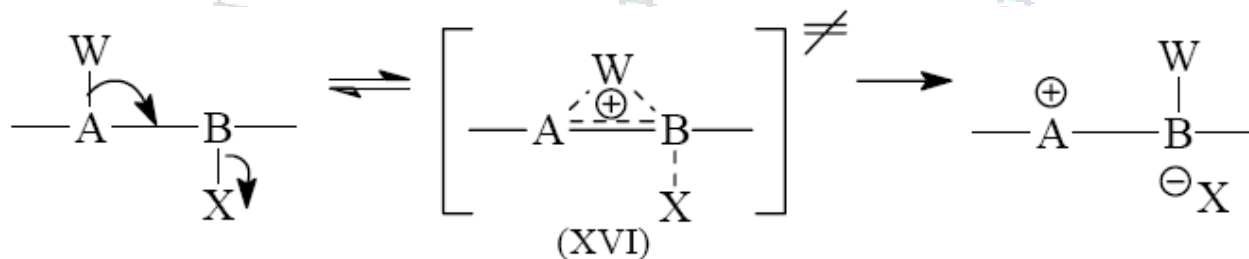
- 1,2-миграция алкила к углероду

Перегруппировка типа Вагнера-Меервейна:
Диенон-фенольная

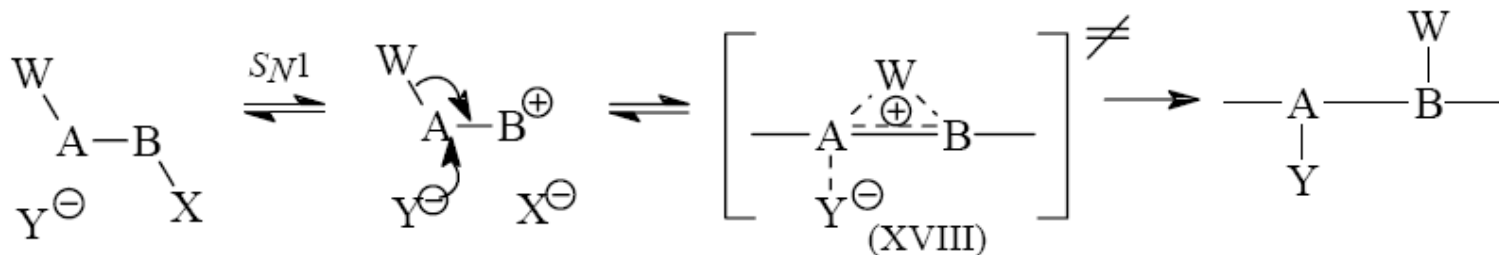
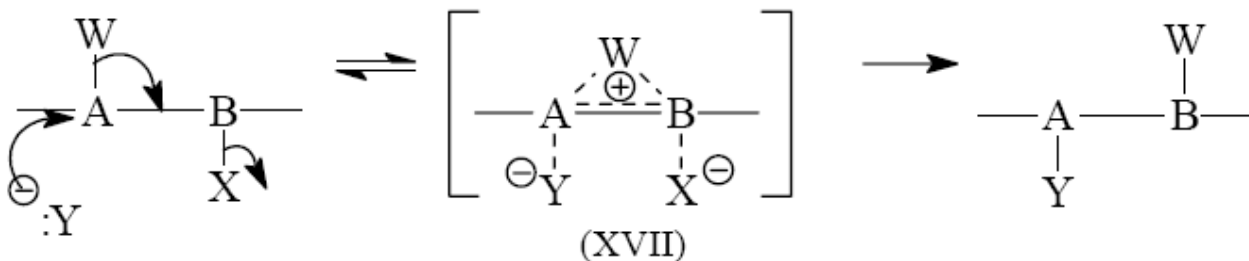


• Еще раз про механизмы...

Перегруппировки часто идут в условиях сольволиза многих органических соединений и поэтому называются сольволитическими. В этих случаях истинное переходное состояние может включать не только группу атомов А, В и W, но и уходящую нуклеофугную группу X-, а также входящий нуклеофил Y- (или основание, отщепляющее протон)



у А преобладает инверсия
у R - сохранение конфигурации
у В - инверсия

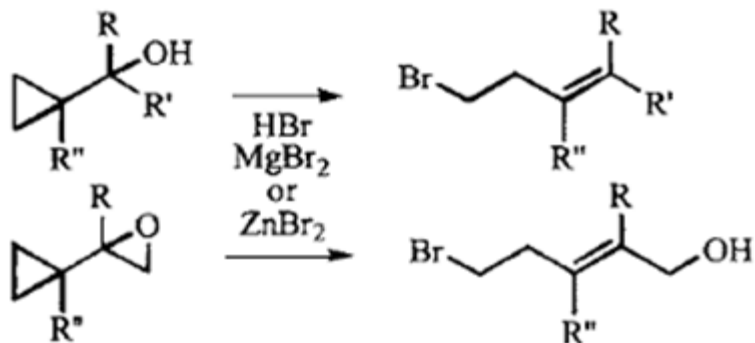


- 1,2-миграция алкила к углероду

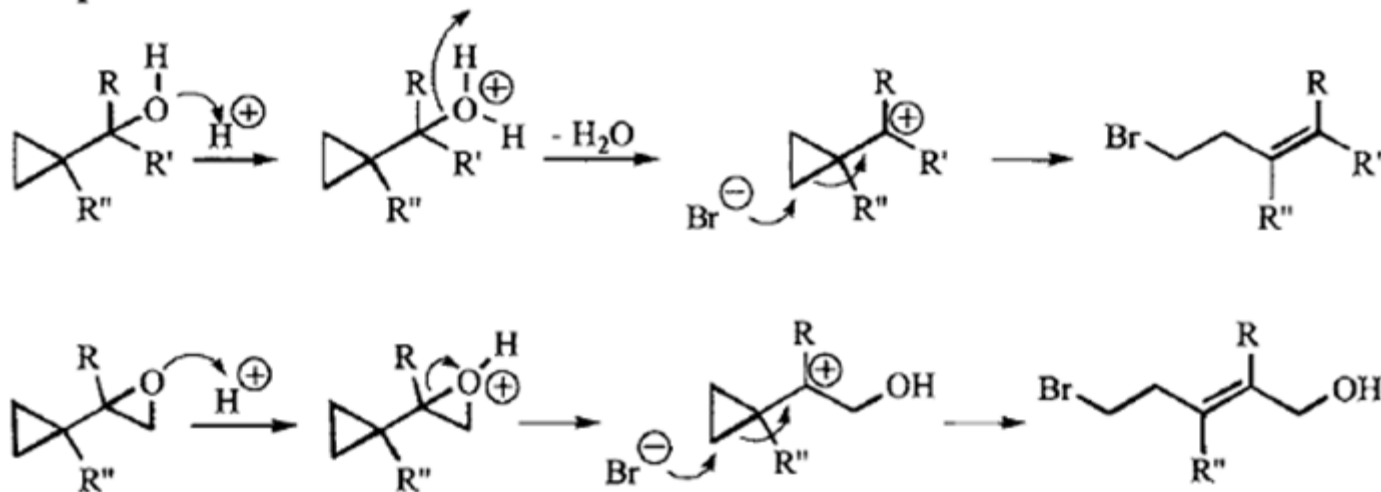
Перегруппировка типа Вагнера-Меервейна:

Julia-Bruylants Cyclopropyl Carbinol Rearrangement

The Reaction:



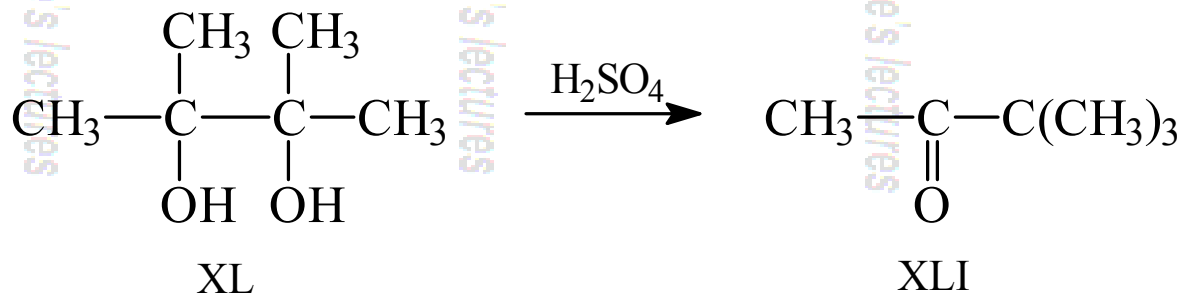
Proposed Mechanism:



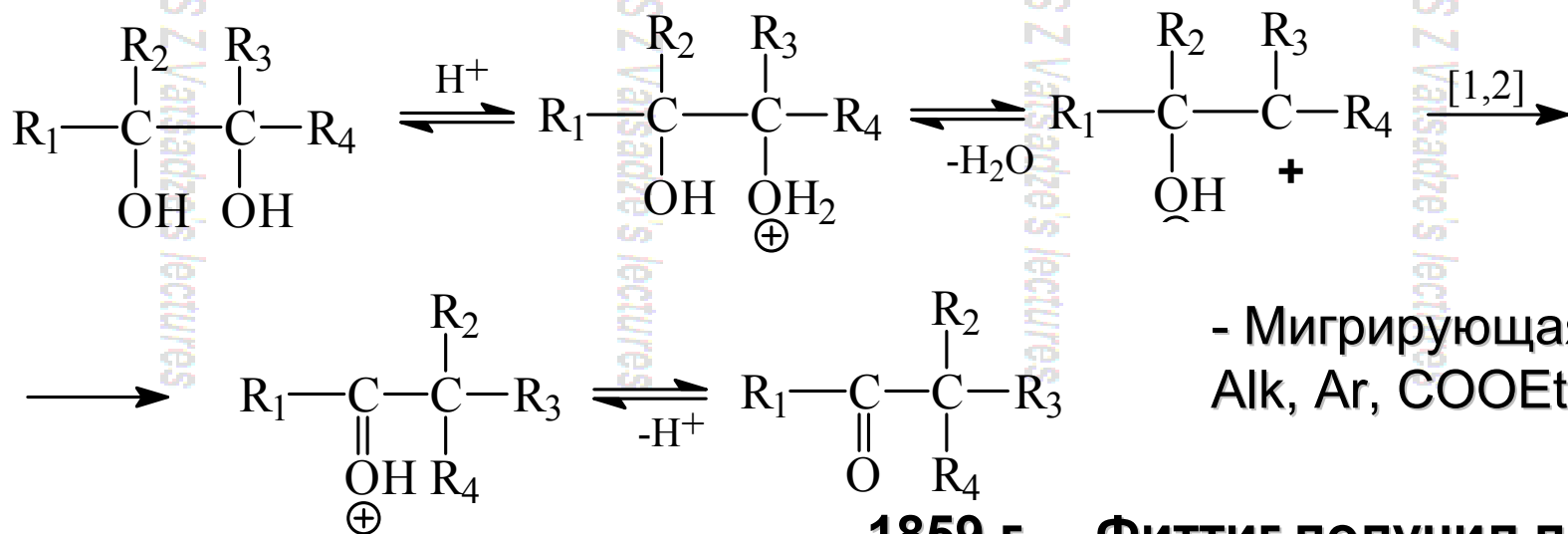
- 1,2-миграция алкила к углероду

Пинаколиновая (гликоли) и родственные (см.далее)

перегруппировки



Механизм



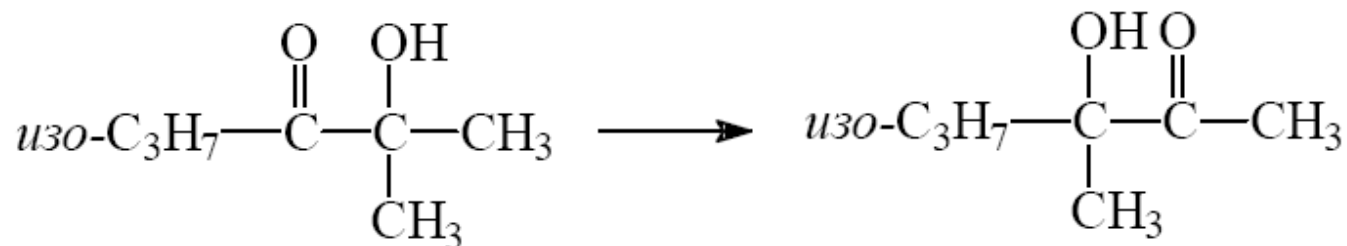
- Мигрирующая группа:
Alk, Ar, COOEt...

1859 г. – Фиттиг получил пинакон

1860 г. – Фиттиг (перегруппировка)

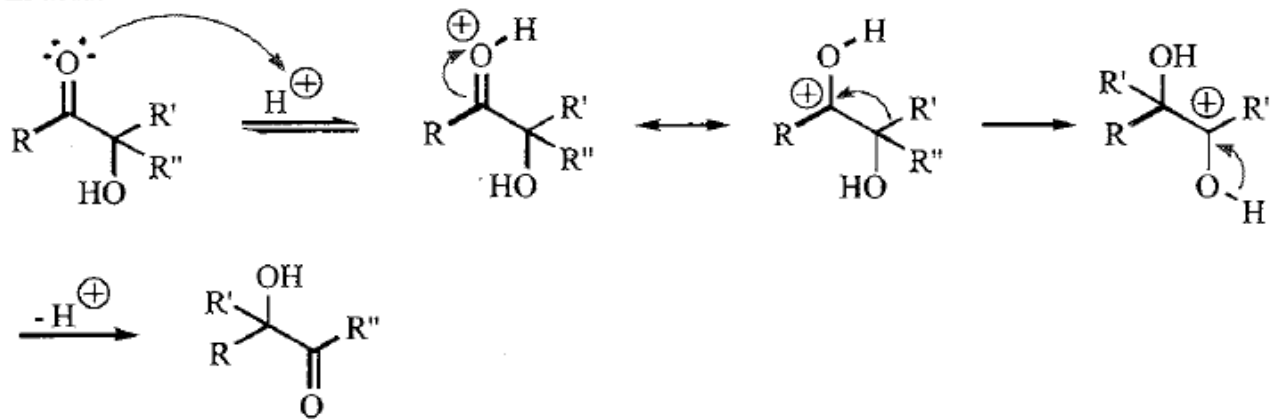
- 1,2-миграция алкила к углероду

Ацилоиновая (α -кетольная) перегруппировка

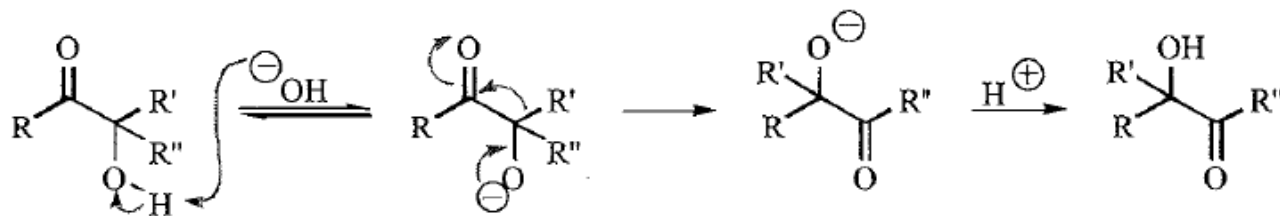


Proposed Mechanism:

In acid:

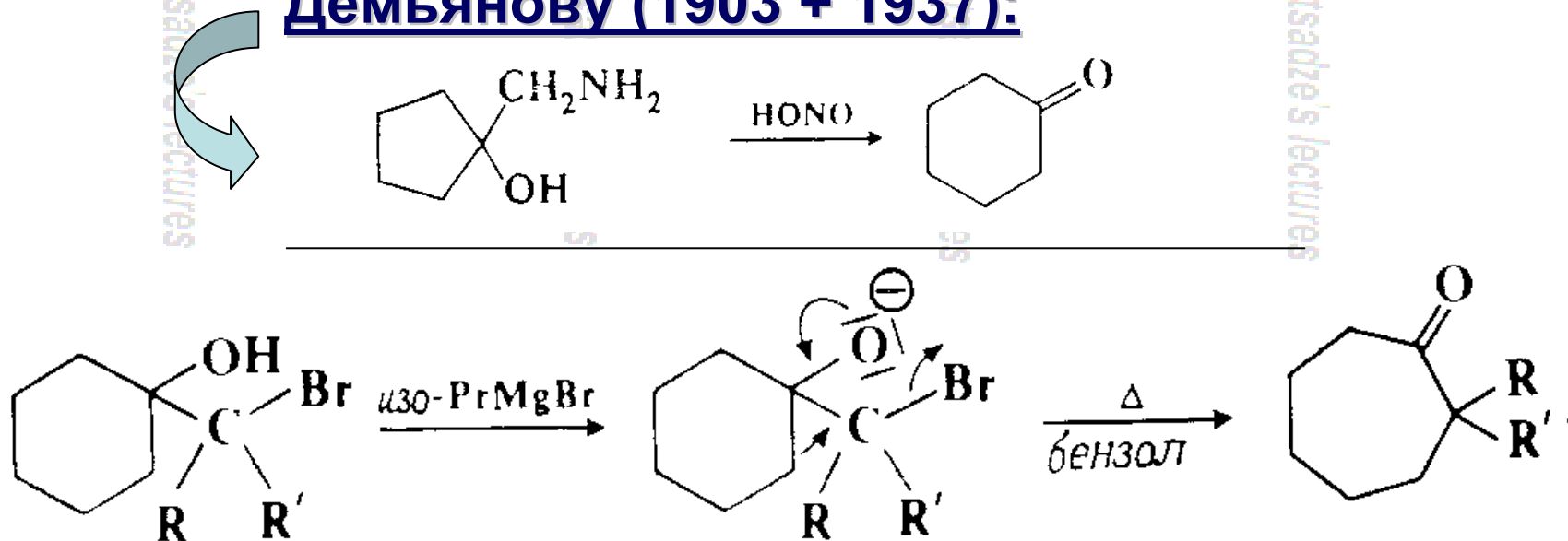


In base:

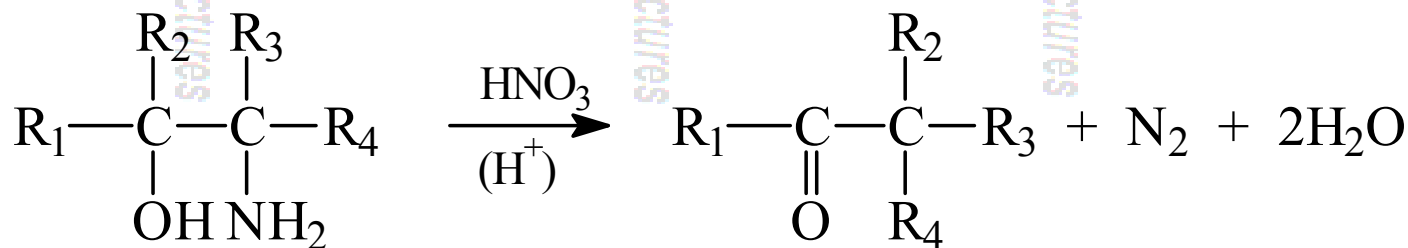


- 1,2-миграция алкила к углероду

Реакции расширения цикла по Тиффено-Демьянову (1903 + 1937):

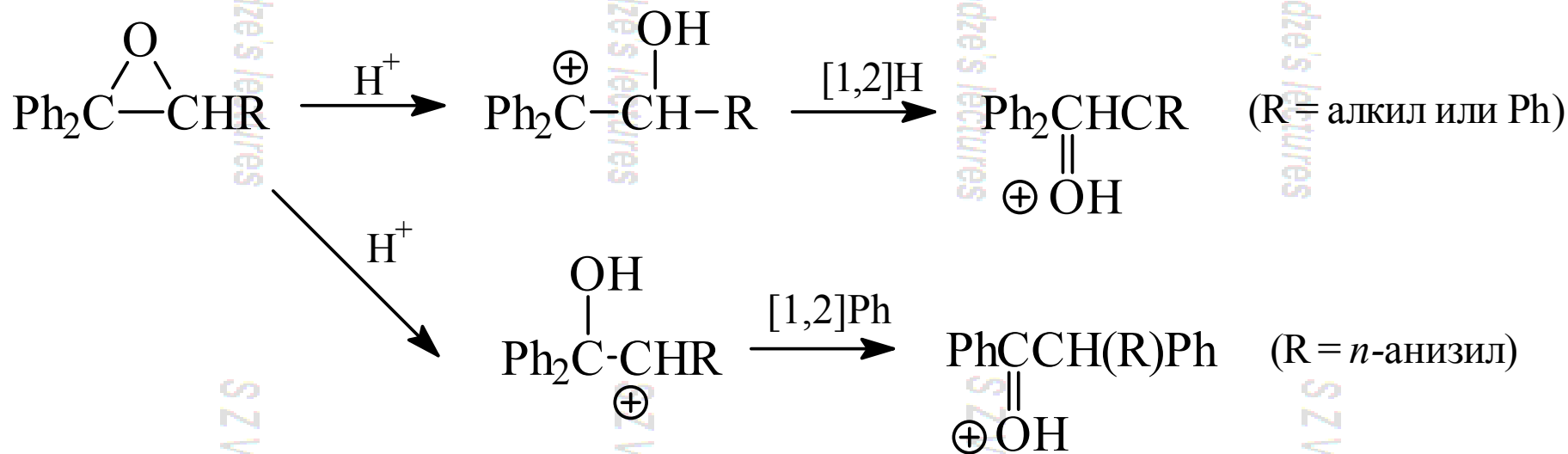


Пинаколиновое дезаминирование (семипинаколиновая)

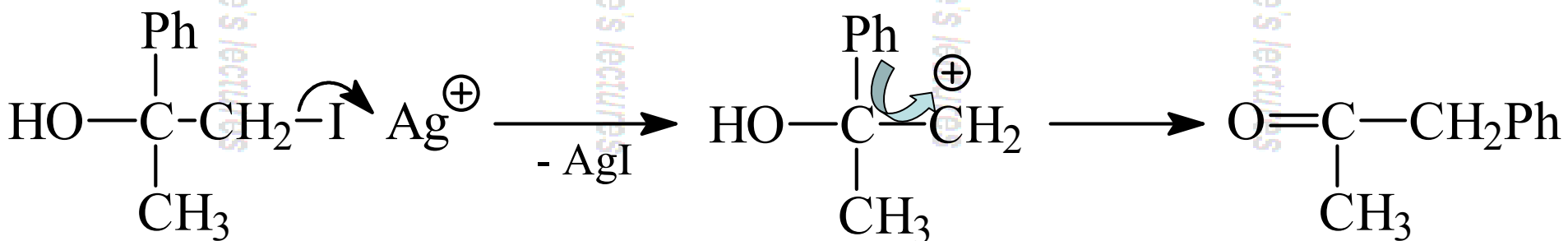


- 1,2-миграция алкила к углероду

Перегруппировка замещенной окиси этилена (Мейнвальд – см.далее)



Иодгидринная перегруппировка



Ph > алкил и высший алкил > CH₃

- 1,2-миграция алкила к углероду

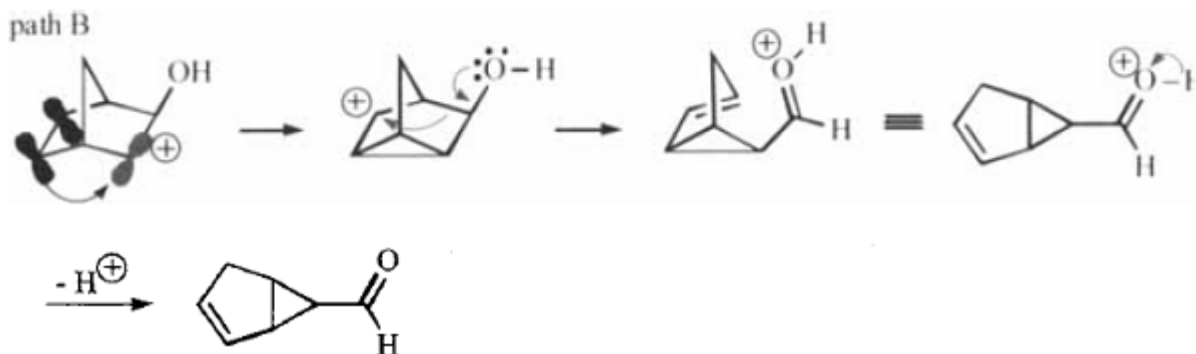
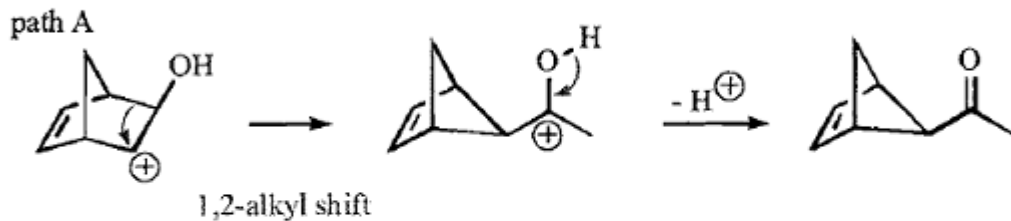
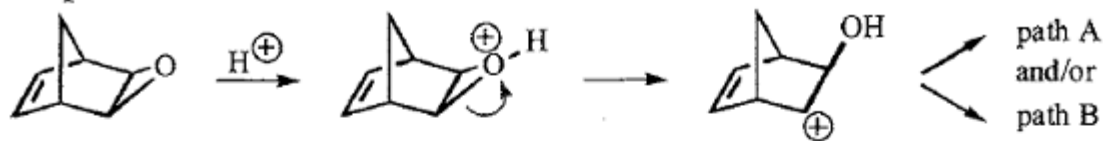
Перегруппировка
Мейнвальда –
эпоксиды

Meinwald Rearrangement

The Reaction:



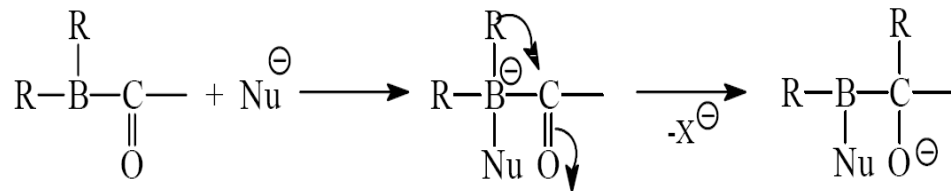
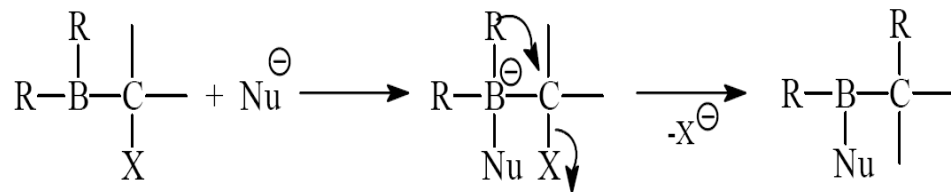
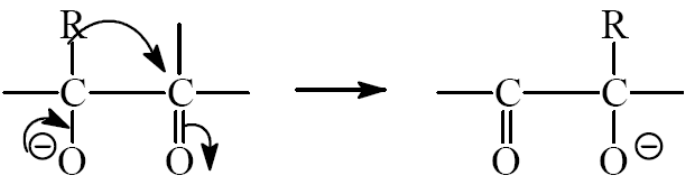
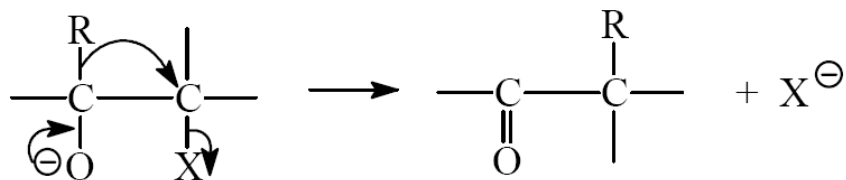
Proposed Mechanism:



• 1,2-миграции

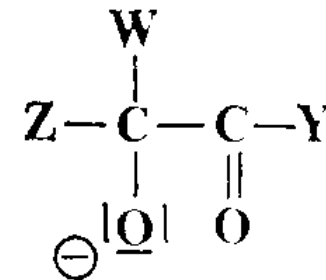
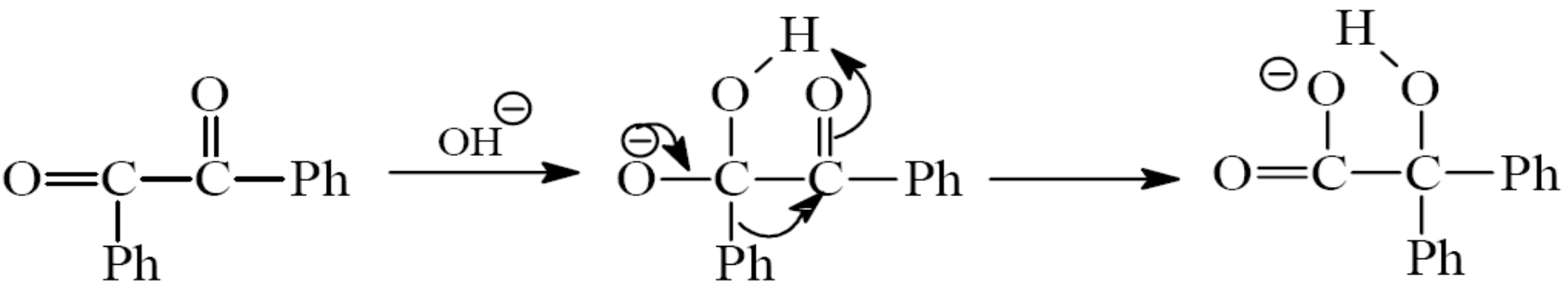
Иной путь активации нейтральной молекулы к нуклеофильной перегруппировке, а именно, создание условий, благоприятствующих уходу мигрирующей группы со своей парой электронов. Если, например, ионизировать гидроксил, стоящий рядом с мигрирующей группой, действием основания, то способность группы мигрировать к электронодефицитному центру должна повыситься, т.к. дополнительной движущей силой перегруппировки будет стремление алколюлятной группы перейти в карбонил:

Ср. также с борорганикой:



- 1,2-миграция арила к углероду

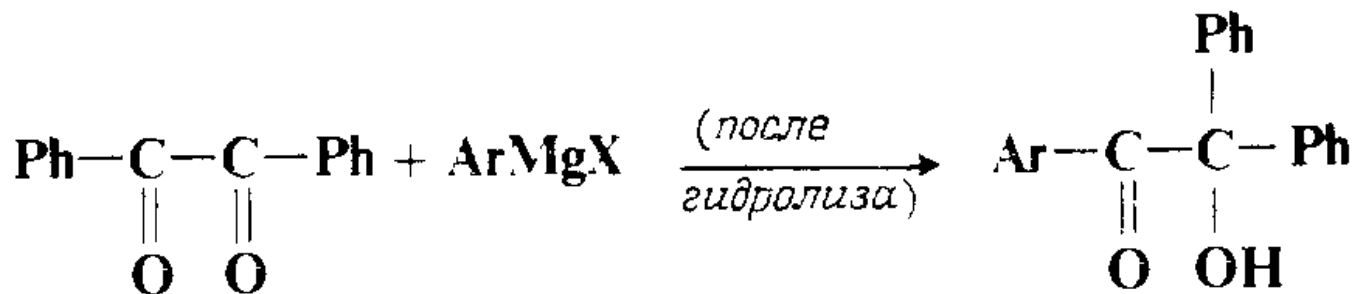
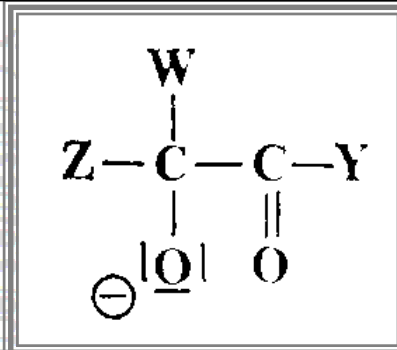
Бензиловая
перегруппировка (1938)



применимо к арильным и алифатическим дикетонам и α-кетоальдегидам - использование алкоксид ионов приводит к сложным эфирам

- 1,2-миграция арила к углероду

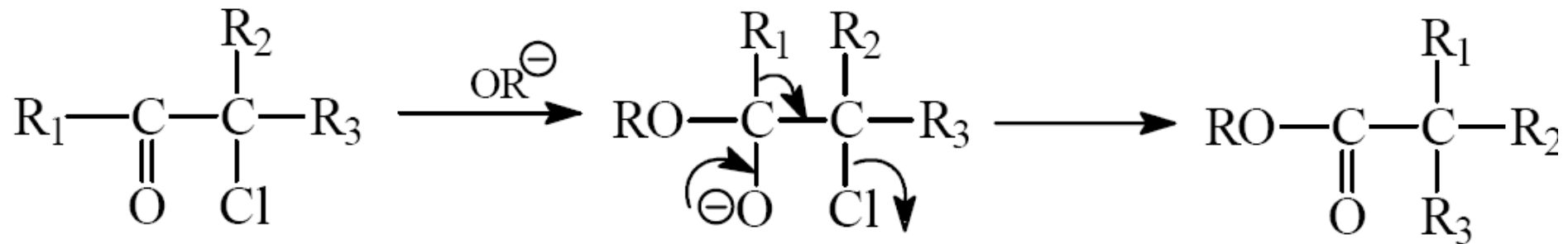
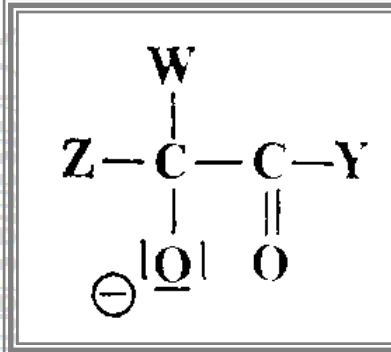
Родственные реакции с аналогичными интермедиами



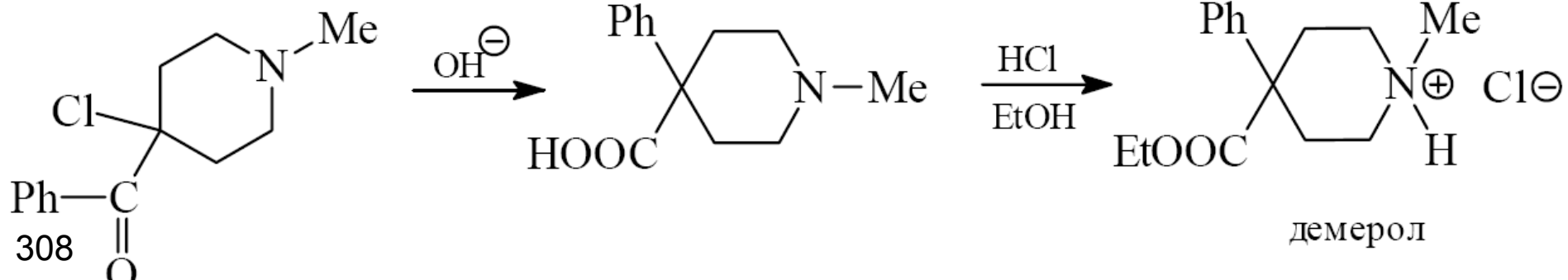
- В других случаях W и Z могут быть ArNH, ArCO, RCO и т.д., а Y = OH, RCO и т.д.

- 1,2-миграция арила к углероду

Квазиперегруппировка Фаворского

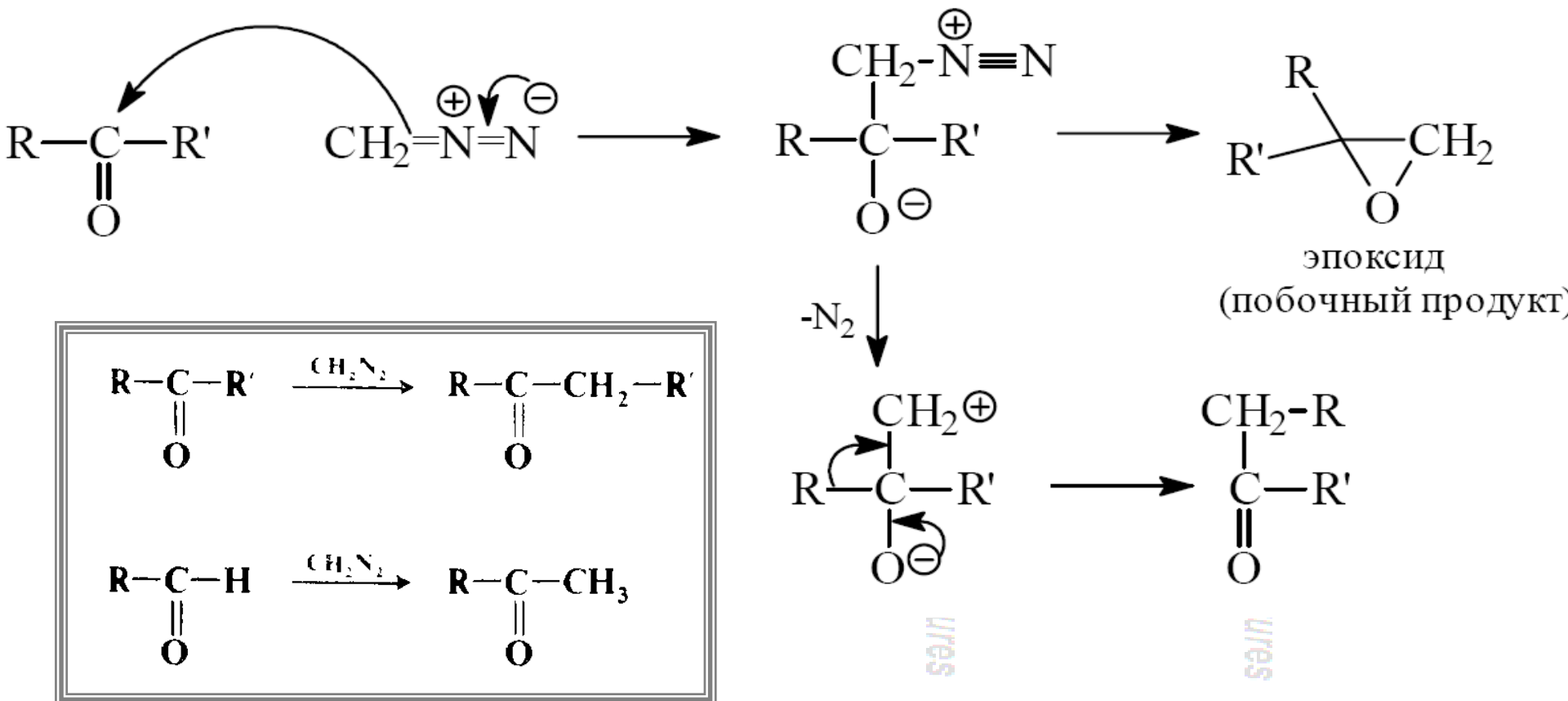


Например:



- 1,2-миграция алкила к катиону

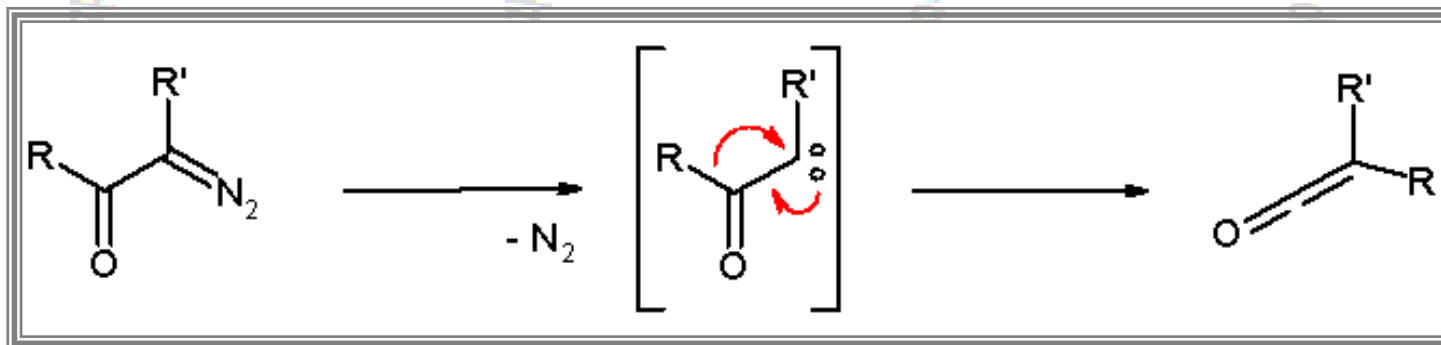
Гомологизация альдегидов и кетонов (ср. с Вольфом)



Хорошо работает для циклических кетонов

- 1,2-миграция алкила к карбену

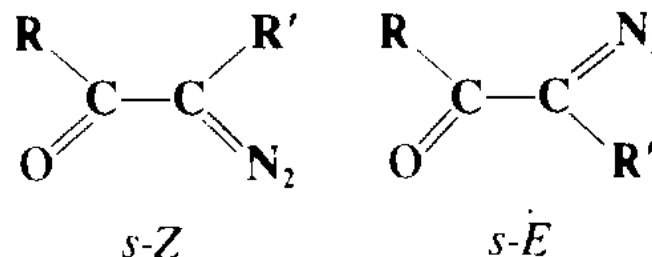
Перегруппировка Вольфа (1912)



-превращение α -дiazокетонoв в кетены

Катализ:

- свет
- нагрев
- переходные металлы (e.g. Ag_2O)



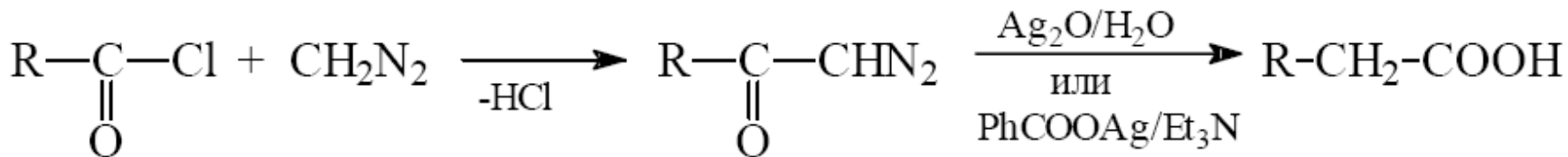
-перегруппировка Вольфа происходит преимущественно из $s\text{-Z}$ -конформации

- 1,2-миграция алкила к карбену

Синтез Арндта-Эйстера (1935):

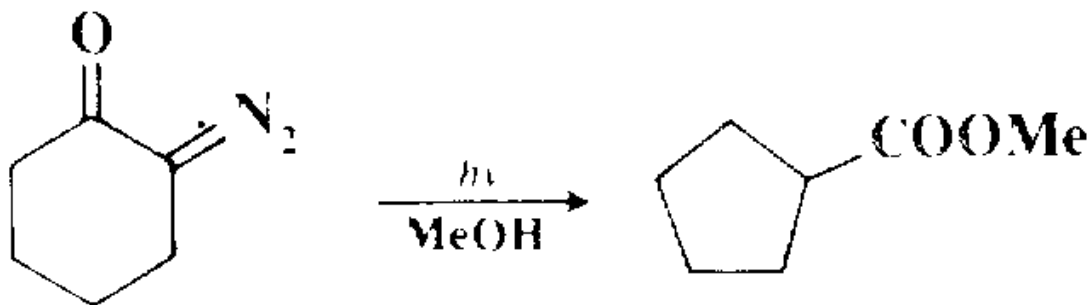
-превращение ацилгалогенидов в карбоновые кислоты с одним дополнительным атомом углерода

R- = Alk-, Ar-



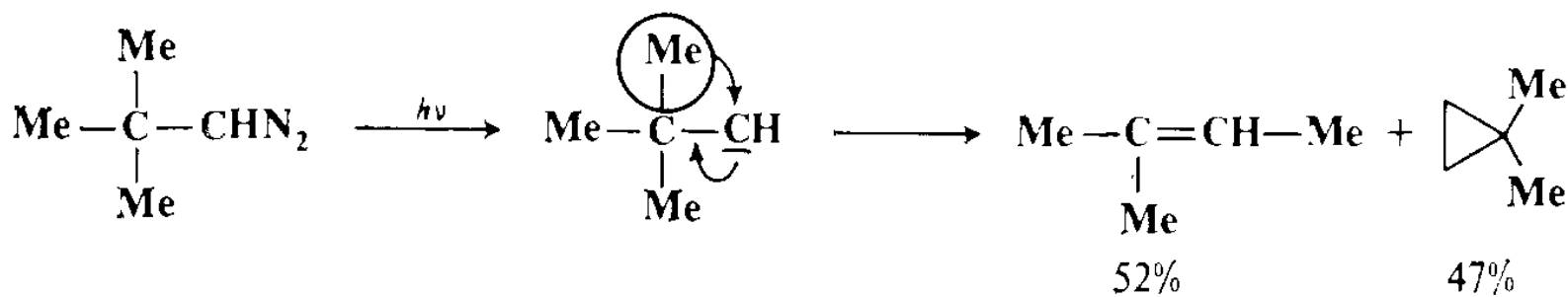
Arndt, F.; Eistert, B. *Ber.* **1935**, 68, 200

- Перегруппировка Вольфа применяется для сужения цикла



- 1,2-миграция алкила к карбену

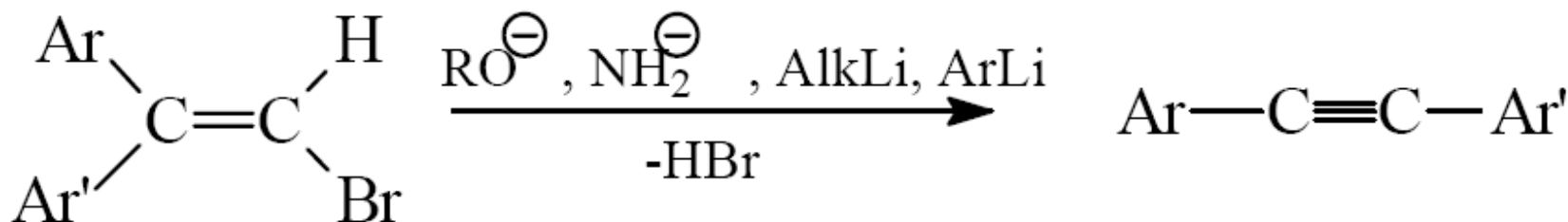
Другие 1,2 алкильные миграции к карбеновому или карбеноидному центру...



- 1,2-миграция арила к карбену (?)

Перегруппировка Фрича-Буттенбергера-Вихеля (1894)

-перегруппировка 1,1-диарил-2-галогеноэтиленов в диарилацетилены под действием сильных оснований



Основание: алкоксид-ионы, амид натрия, алкил- и ариллитиевые соединения

Активность галогенов: Br>I>>Cl

Побочные реакции: нуклеофильное замещение галогена основанием, обмен галоген-металл для литиевых производных

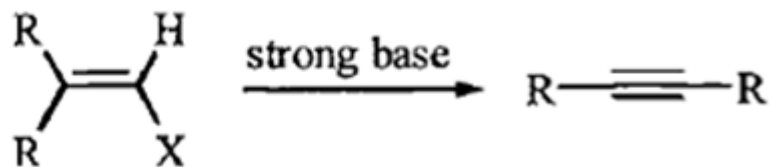
Стереоселективность: преимущественно мигрирует группа в транс-положении к галогену

- 1,2-миграция арила к карбену (?)

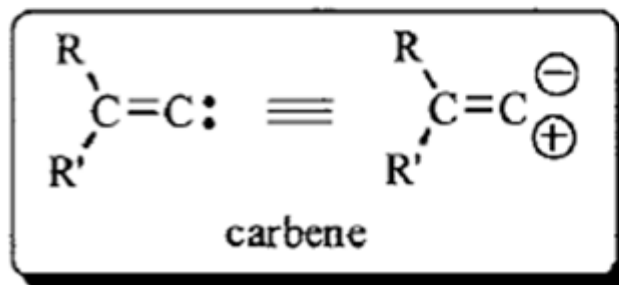
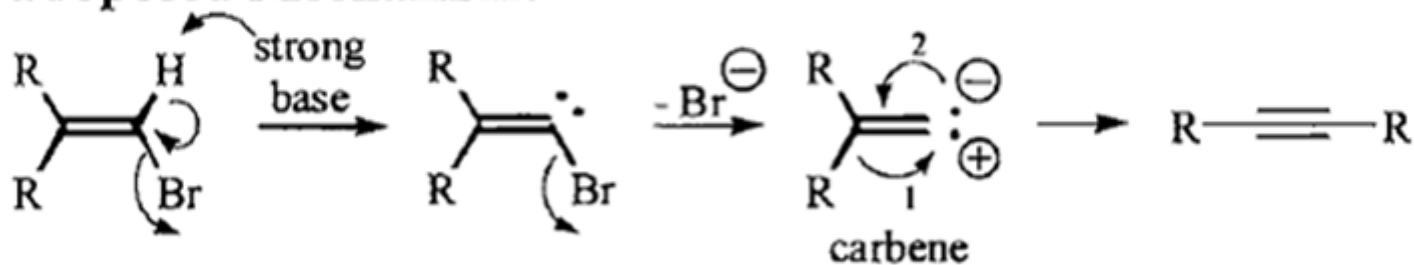
Перегруппировка Фрича-Буттенбергера-Вихеля (1894) – ср. с Вольфом: как для карбена происходит образование кратной связи

Fritsch-Buttenberg-Wiechell Rearrangement

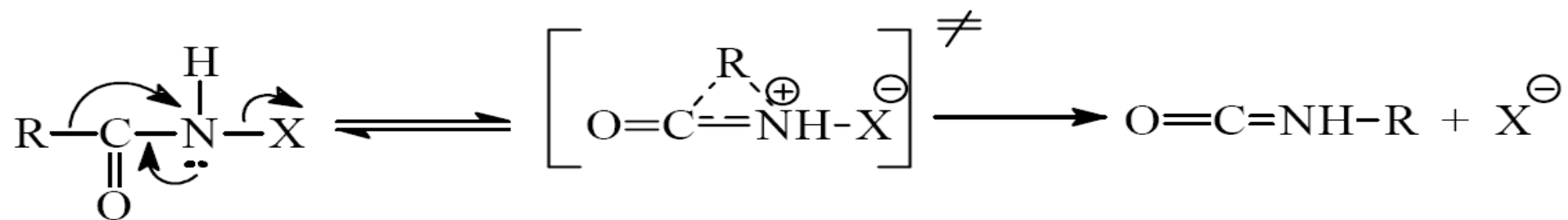
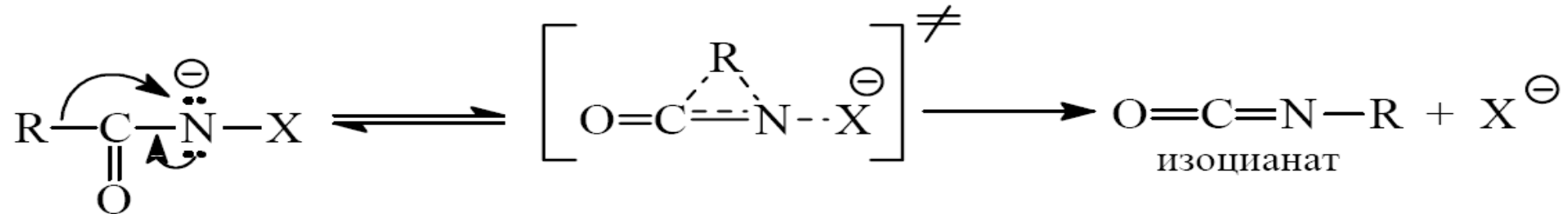
The Reaction:



Proposed Mechanism:



• 1,2-миграция к азоту



X=Br или Cl – перегруппировка **Гофмана**

X=N₂⁺ - перегруппировка **Курциуса**

X=OCOR' – перегруппировка **Лоссена**

- Сохранение конфигурации R
- Кинетика первого порядка
- Внутримолекулярные по данным изотопной метки

315 • Отсутствие перегруппировки внутри мигрирующей группы

- 1,2-миграция к азоту

August Wilhelm von Hofmann



8 April 1818 - 2 May 1892

Hofmann rearrangement
Hofmann, A.W.; Martius, C.A., Chem. Ber.
~~1871~~, 4, 742

Theodor Curtius

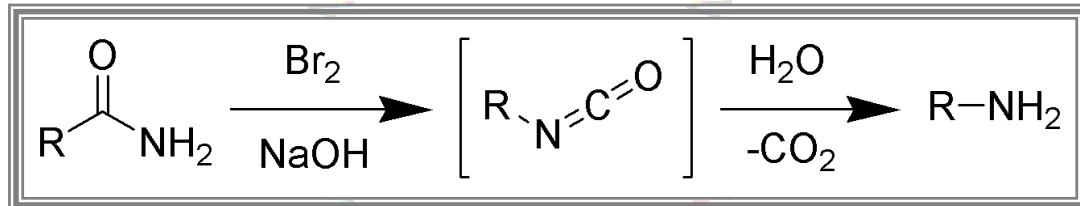


27 May 1857 - 8 February 1928
German, b. Duisburg, Ruhr, Germany

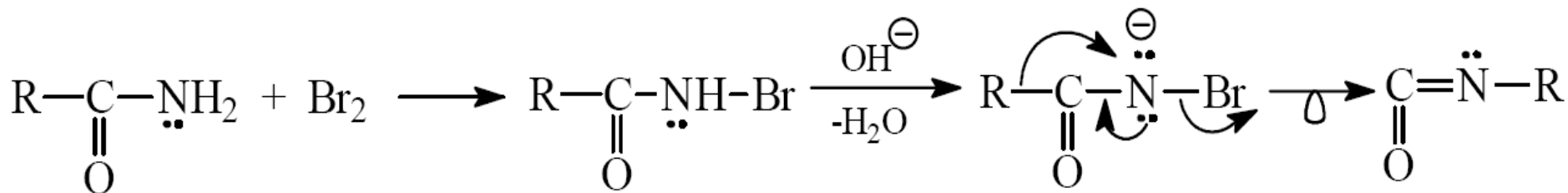
Curtius rearrangement
Curtius, T., Chem. Ber. **1890**, 23, 3023

- 1,2-миграция к азоту

Перегруппировка Гофмана



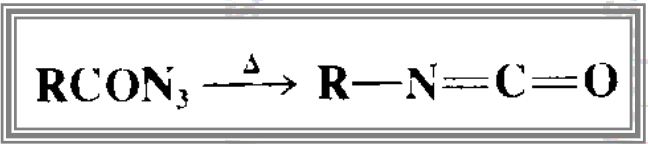
Механизм:



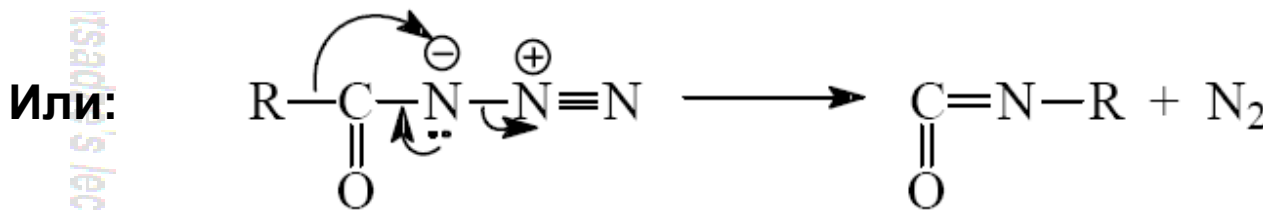
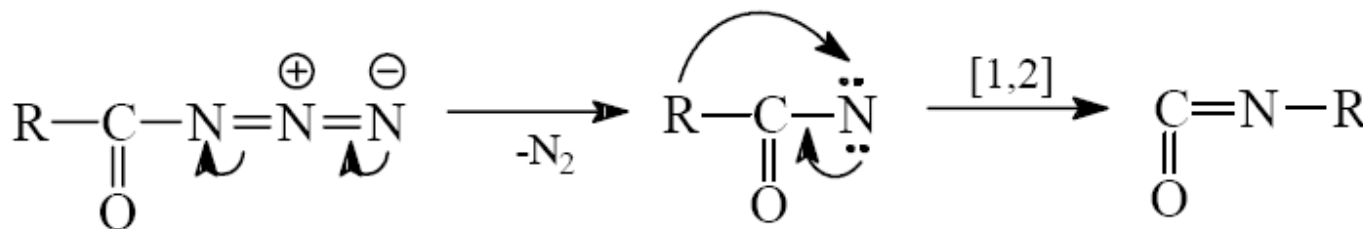
- побочное образование мочевины и ацилмочевин
- в случае R=H может присутствовать продукт окисления амина в нитрил
- из α-гидрокси- и α-галогеноаминов получаются альдегиды и кетоны

- 1,2-миграция к азоту

Перегруппировка Курциуса



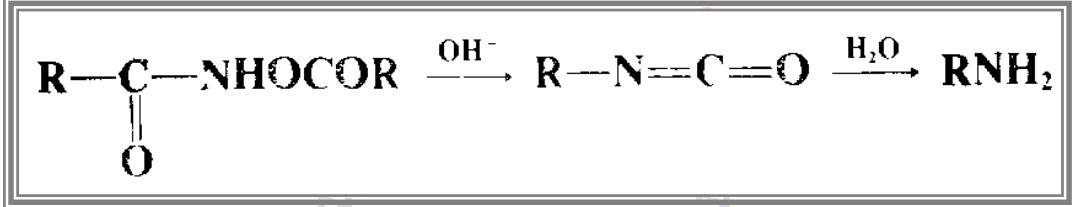
Механизм:



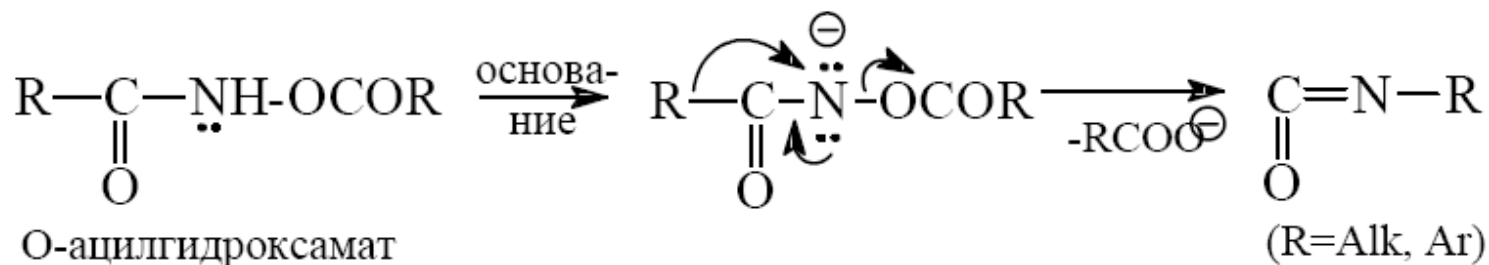
- катализируется кислотами Льюиса и протонными кислотами, однако проходит хорошо и без катализа.
- широкий спектр карбоновых кислот, к которым применима
- в аналогичной реакции алкилазиды можно превратить в имины:

- 1,2-миграция к азоту

Перегруппировка Лоссена(я)

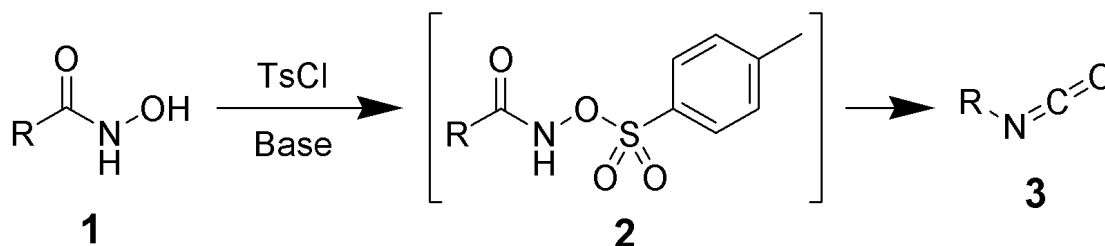


Механизм:



Lossen, W. *Ann.* **1872**, 161, 347.

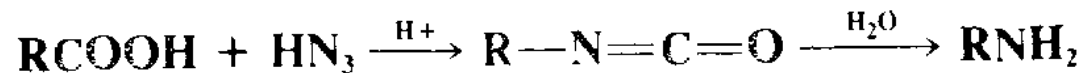
Lossen, W. *Ann.* **1874**, 175, 271 & 313



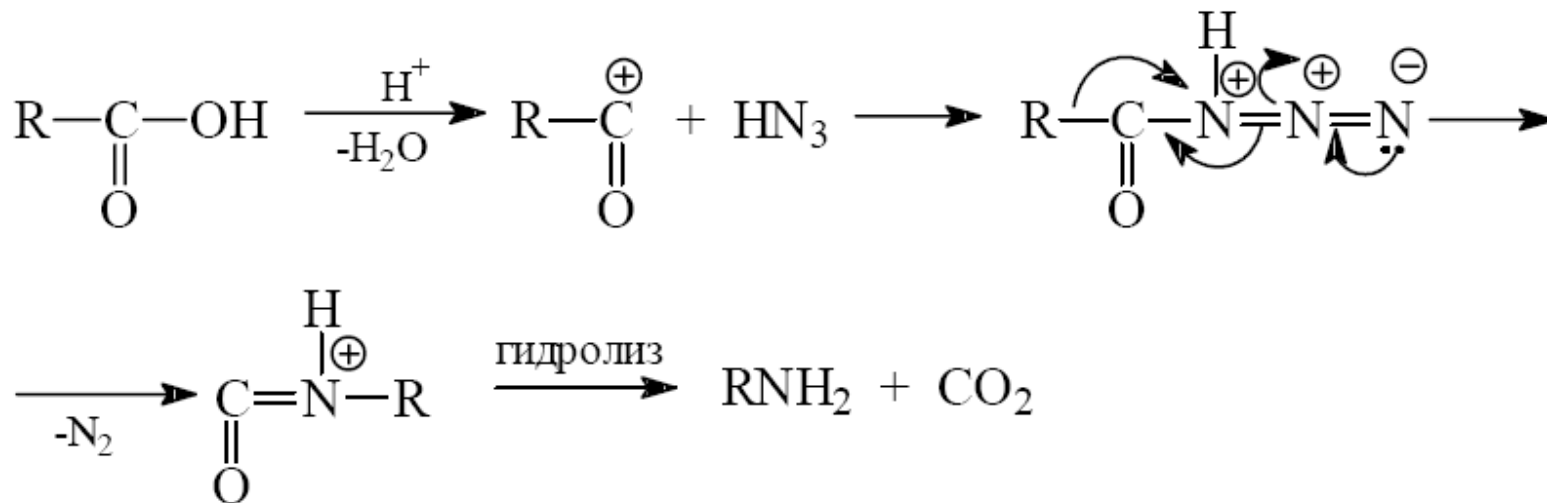
- 1,2-миграция к азоту

Реакция Шмидта

• Карбоновые к-ты:

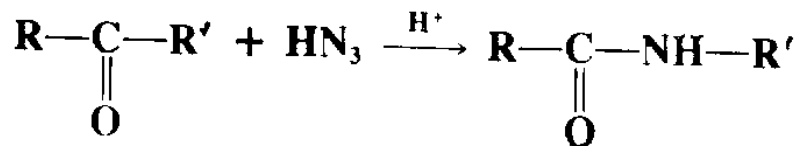


Механизм:

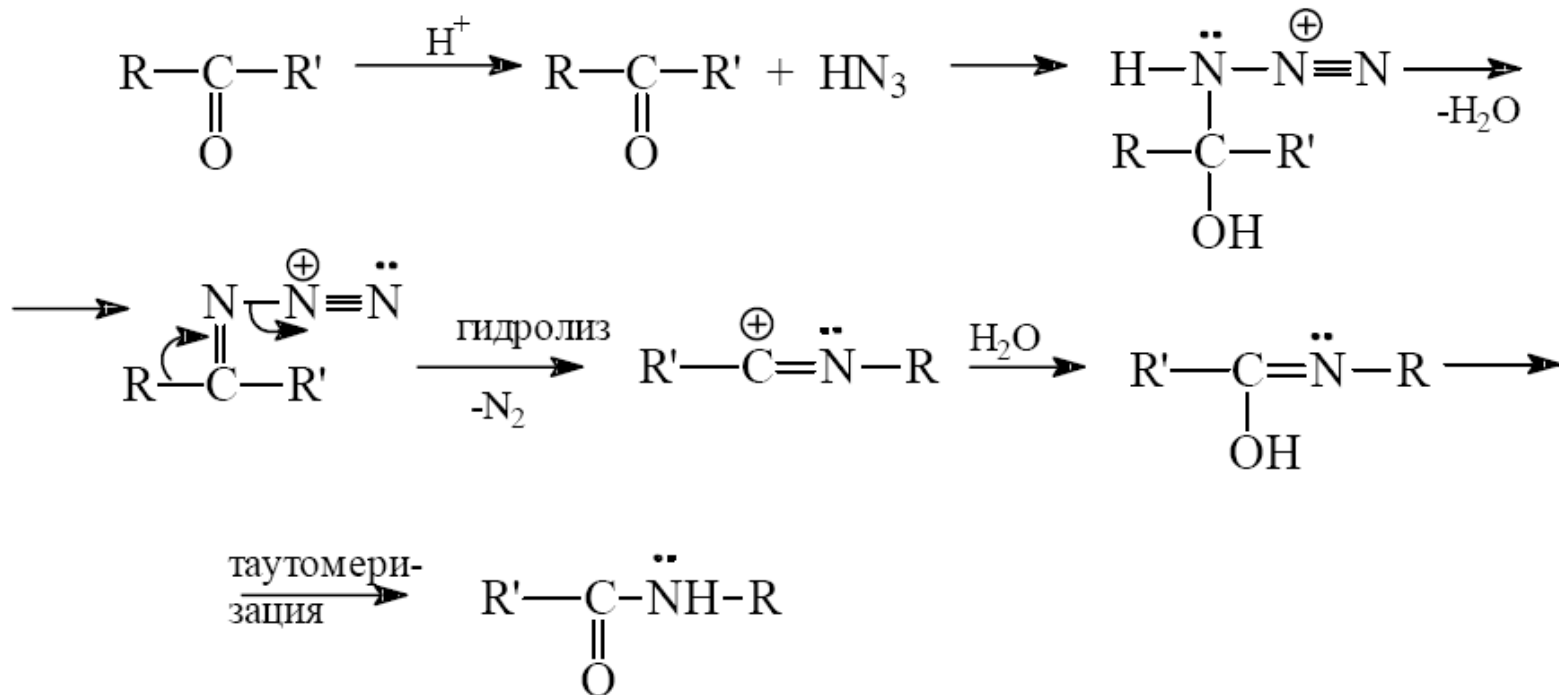


• 1,2-миграция к азоту

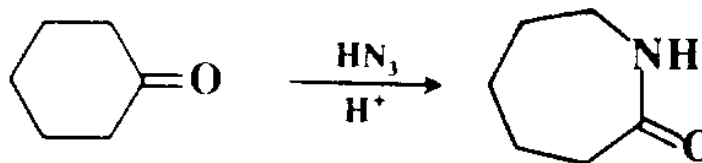
• Кетоны:



Механизм:

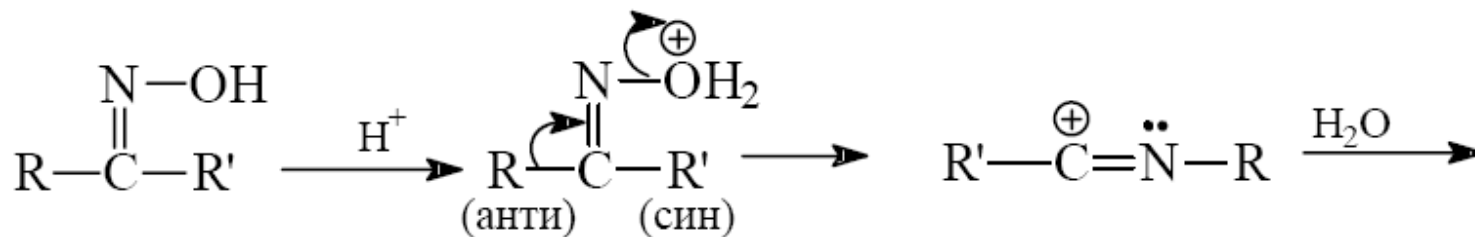
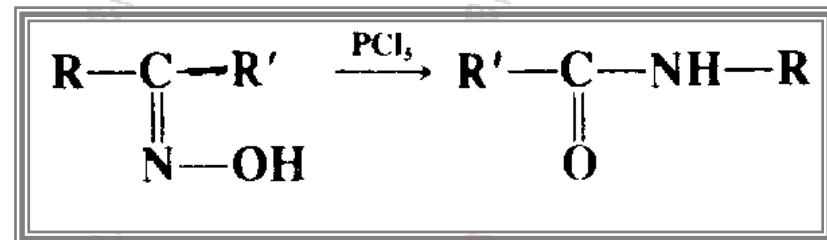
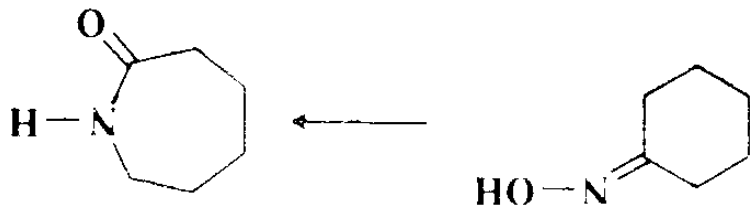


• Циклы:

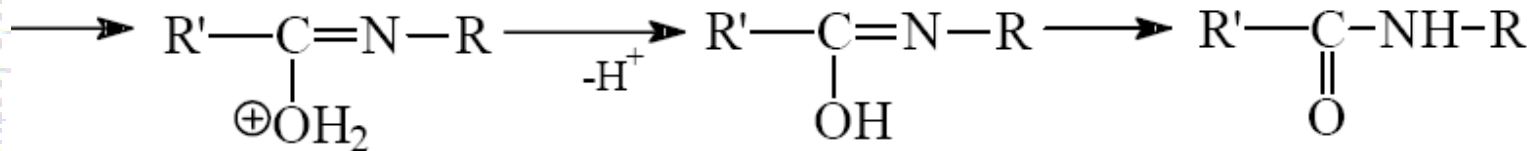


- 1,2-миграция к азоту

Перегруппировка Бекмана

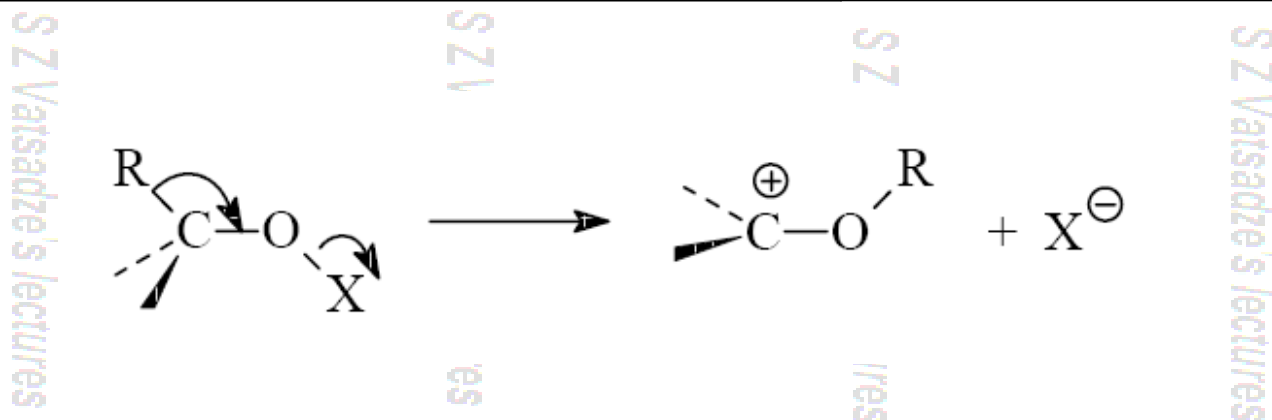


Механизм:

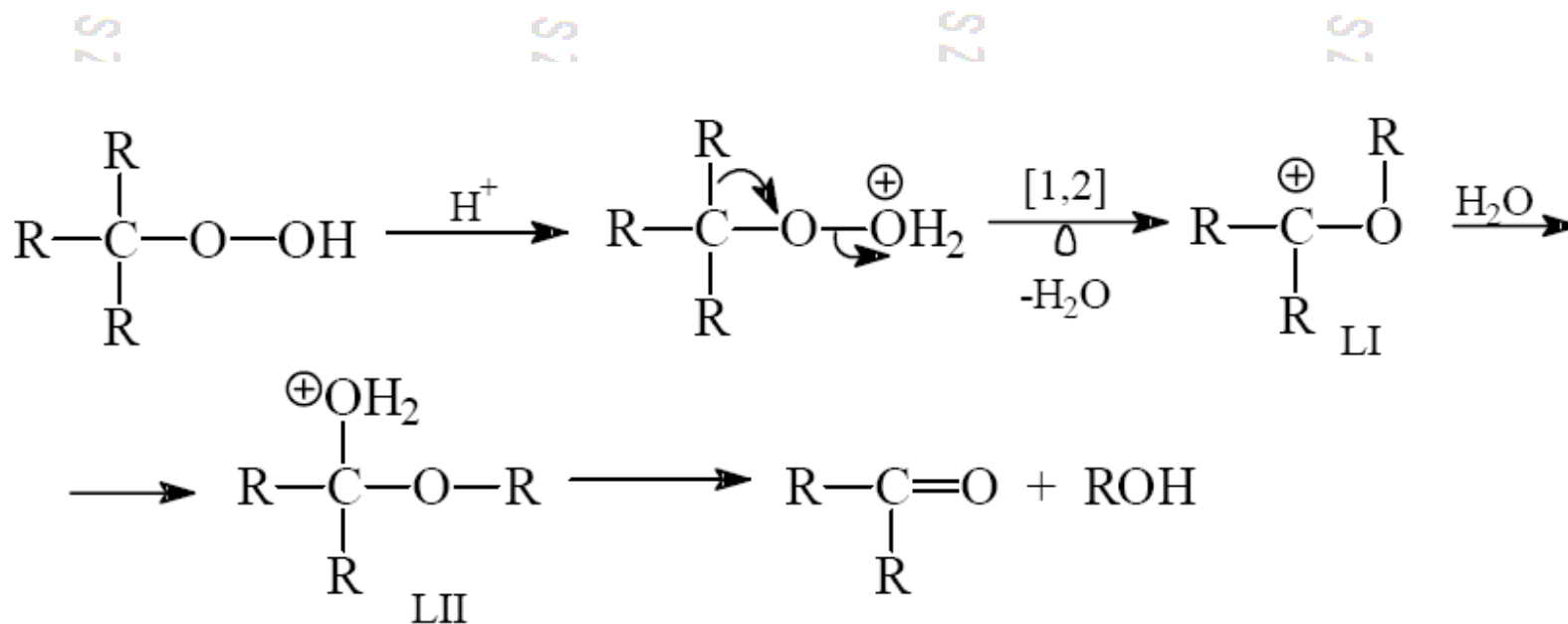


- Помимо PCl_5 используют конц. H_2SO_4 , HCOOH , жидкий SO_2 , $\text{PPh}_3\text{-CCl}_4$, HMPA , SOCl_2 , силикагель, полифосфорная кислота и др.
- Мигрирующая группа обычно находится в *анти*-положении к гидроксильной
- $\text{R}, \text{R}' = \text{Ar}, \text{Alk}, \text{H}$

- 1,2-миграция к кислороду

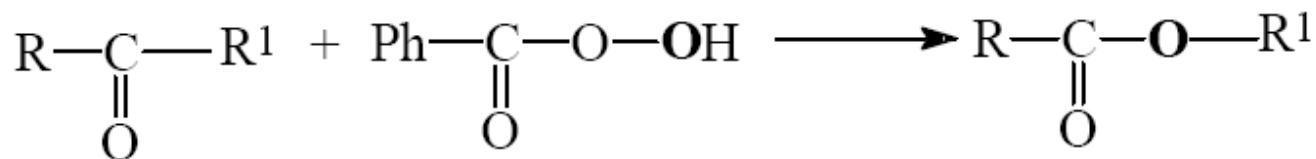


Перегруппировка гидропероксидов (промышленный синтез фенола и ацетона)

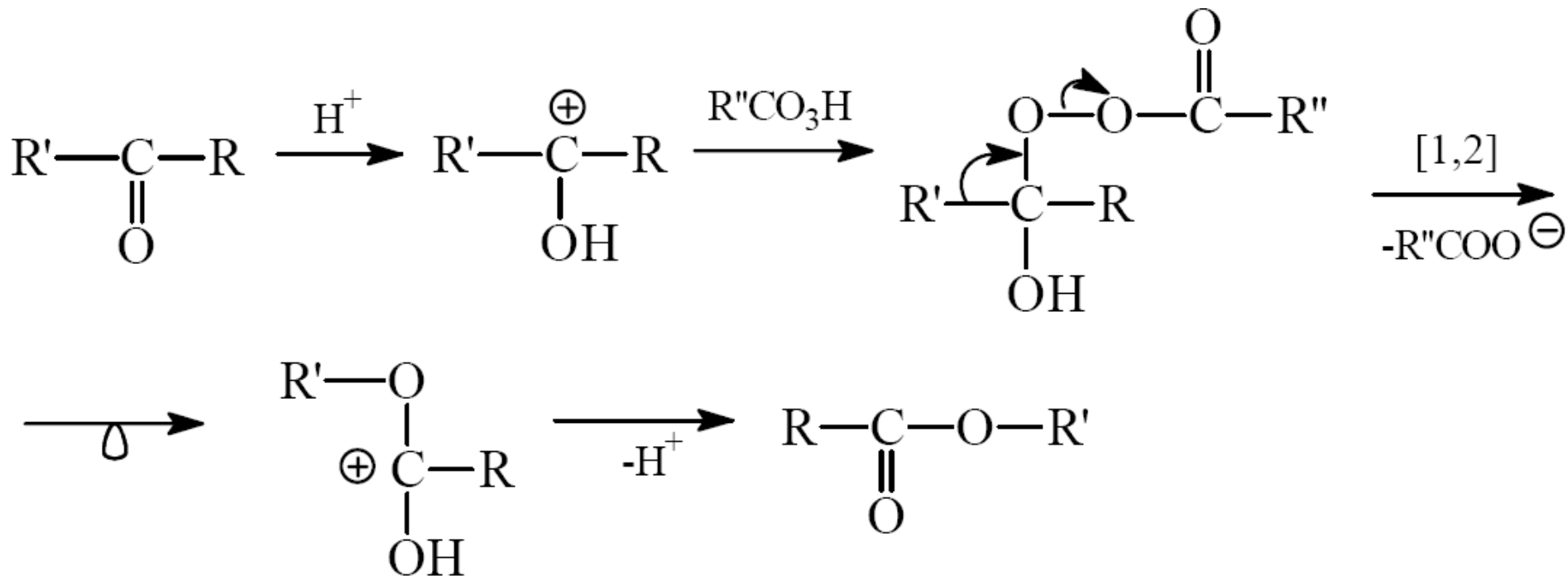


- 1,2-миграция к кислороду

Перегруппировка Байера-Виллигера



Механизм – ср. с реакцией Шмидта для кетонов (циклические дают лактоны)



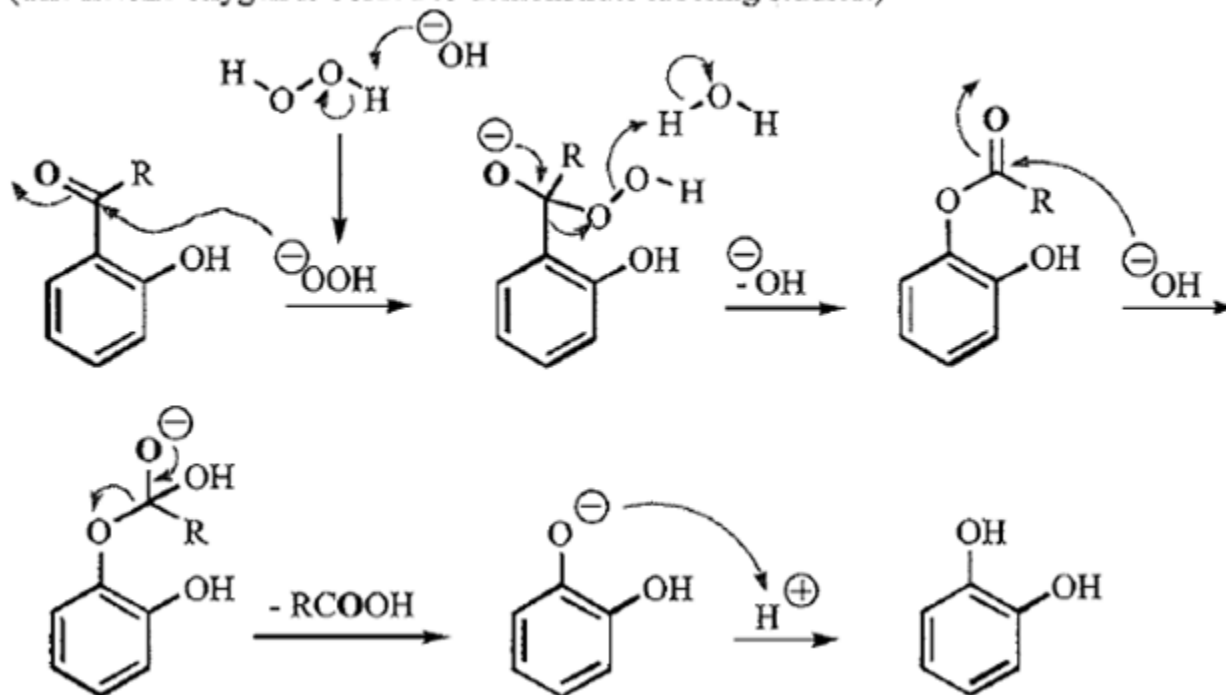
- 1,2-миграция к кислороду

Перегруппировка Дакина

Механизм – ср. с Байером-Виллигером, а также с миграцией алкила от бора к кислороду (гидроборирование алкенов с последующей обработкой щелочном пероксидом)

Proposed Mechanism:

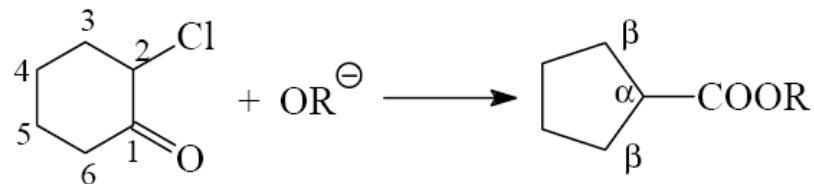
(The ketone oxygen is bolded to demonstrate labeling studies.)



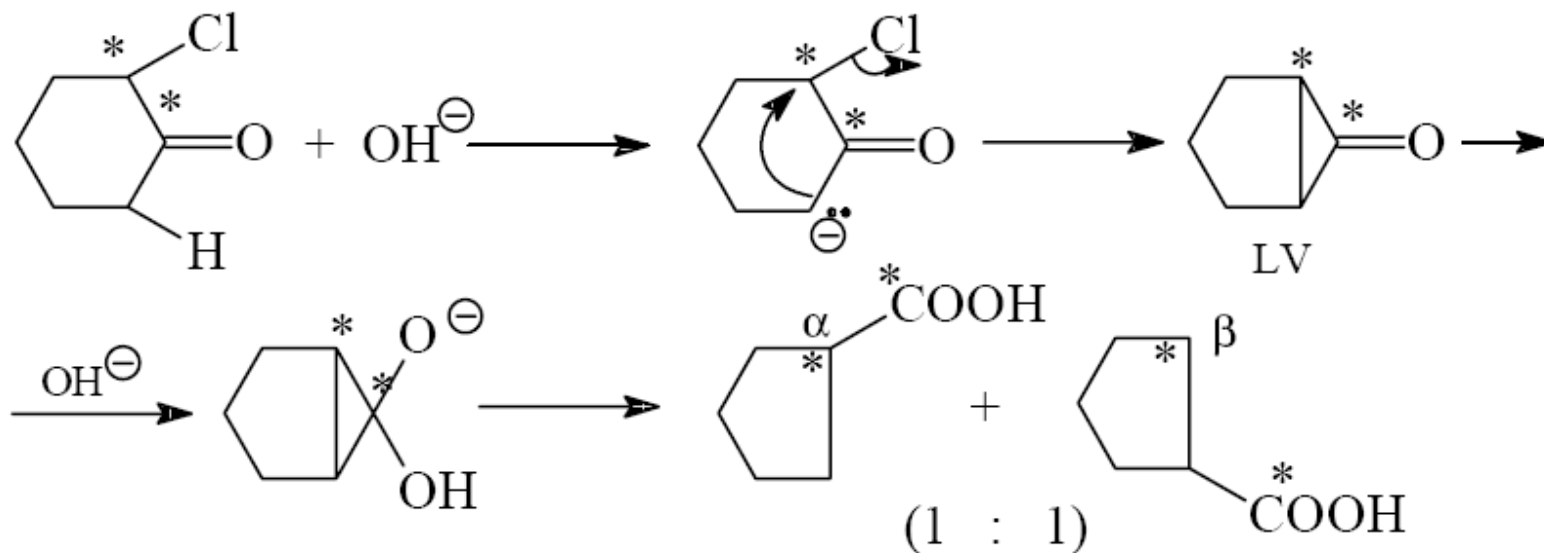
- Перегр. Фаворского

Реакция Фаворского (1913) (неперициклическая)

Реакция α -галогенкетон (хлоро-, бром- или иодо) с алкоксид-ионами с образованием перегруппированных сложных эфиров

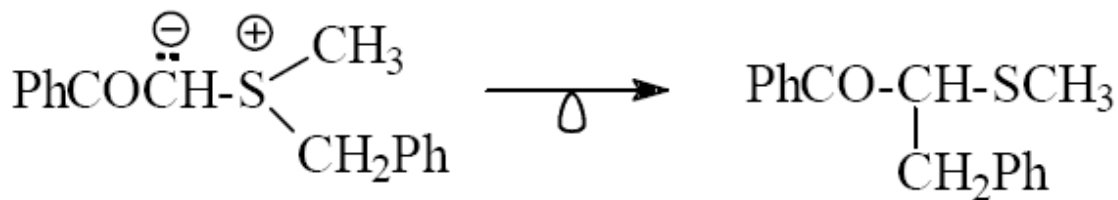
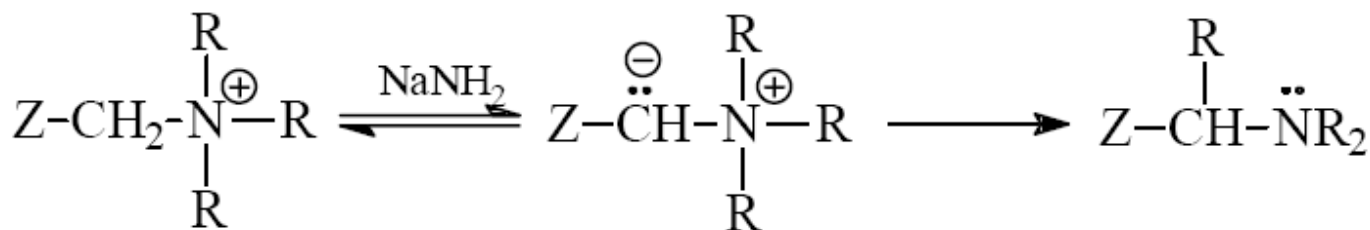


«Циклопропаноновый» механизм:



- Электрофильные 1,2-сдвиги

Перегруппировка Стивенса (1928)

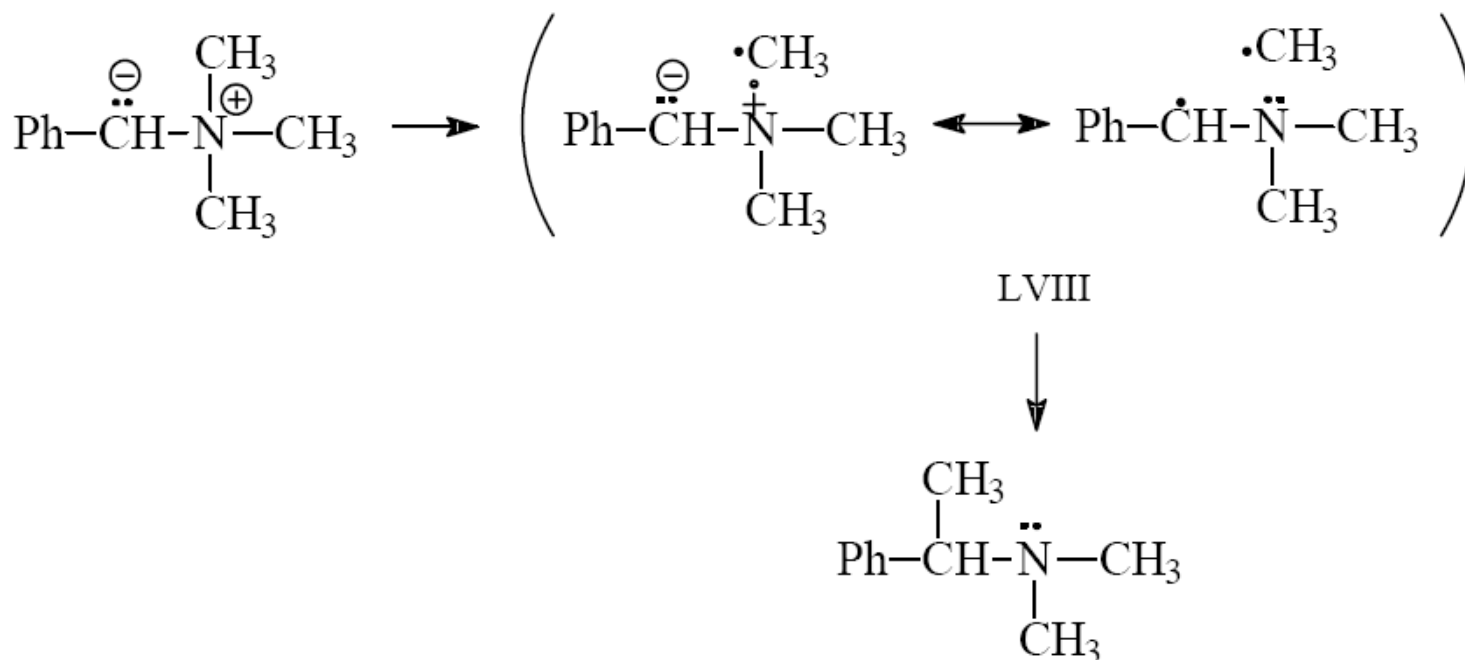


Побочные процессы – элиминирование по Гофману, перегруппировка Саймле-Хаузера

• Электрофильные 1,2-сдвиги

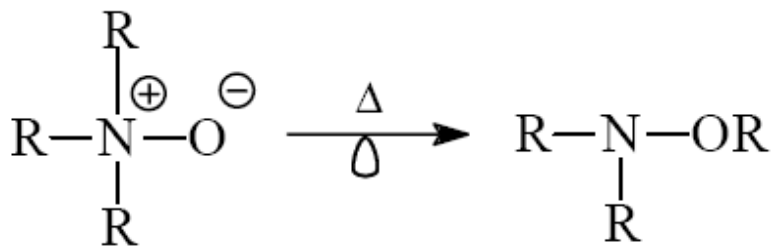
Миграционная способность групп в перегруппировках Стивенса, Виттига и Мейзенгеймера обычно уменьшается в ряду: бензил > этил > метил > фенил, причем, для хиральных групп конфигурация сохраняется.

Предполагается, что по механизму эти перегруппировки являются **радикальными диссоциативно-рекомбинационными процессами**, в которых участвуют **радикальные пары**. Например, в приведенной ниже перегруппировке **Стивенса** азотистый илид сначала диссоциирует с образованием тесной радикальной пары LVIII, которая живет очень короткое время и путем быстрой рекомбинации образует конечный продукт:



- Электрофильные 1,2-сдвиги

Перегруппировка Мейзенгеймера (1919)



Побочные процессы –
элиминирование по Коупу

Proposed Mechanism:

Ionic and radical mechanisms have been proposed:



or

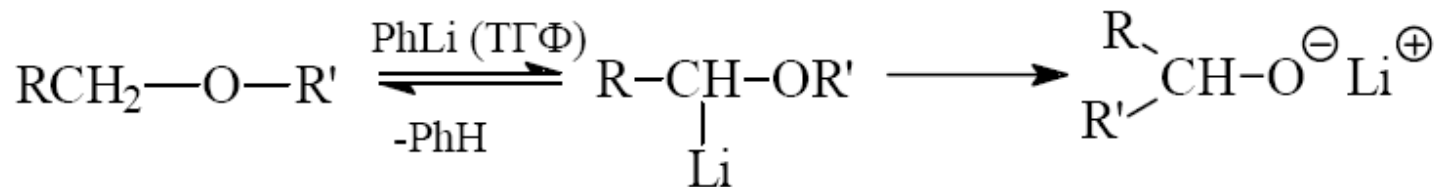


U. Schöllkopf, M. Patsch, H. Schäfer, *Tetrahedron Letters* **1964**, 5, 2515;

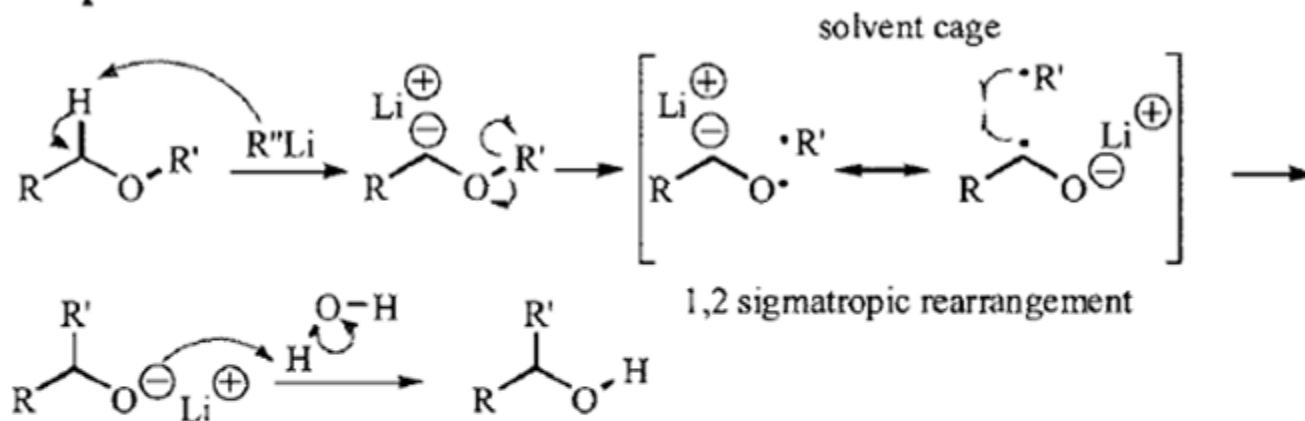
N. Castagnoli, Jr., J. C. Craig, A. P. Melikian, S. K. Roy, *Tetrahedron* **1970**, 26, 4319

- Электрофильные 1,2-сдвиги - Виттиг

Перегруппировка Виттига (1942)

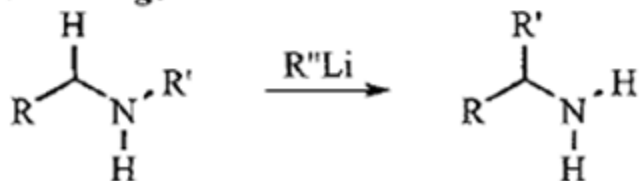


Proposed Mechanism:



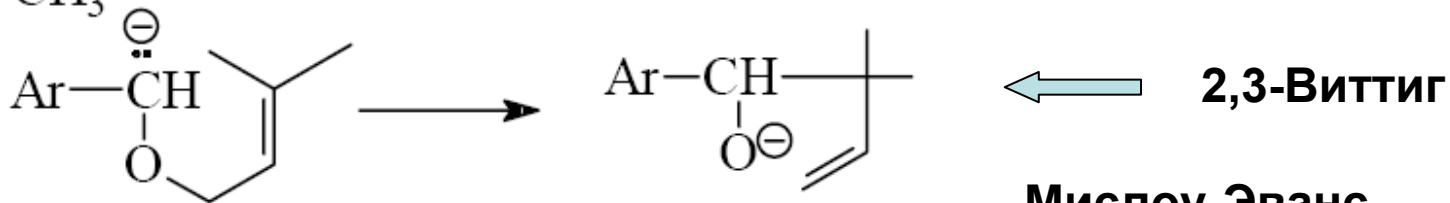
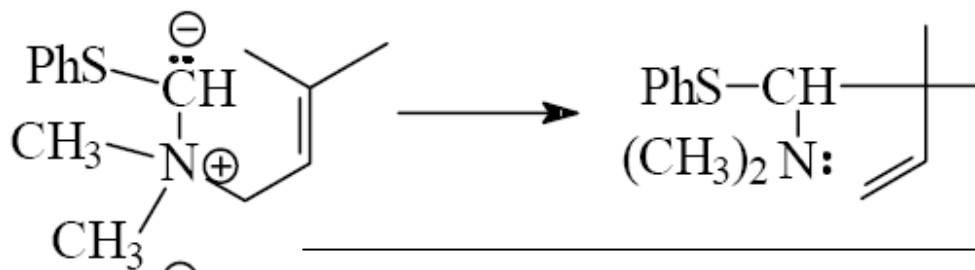
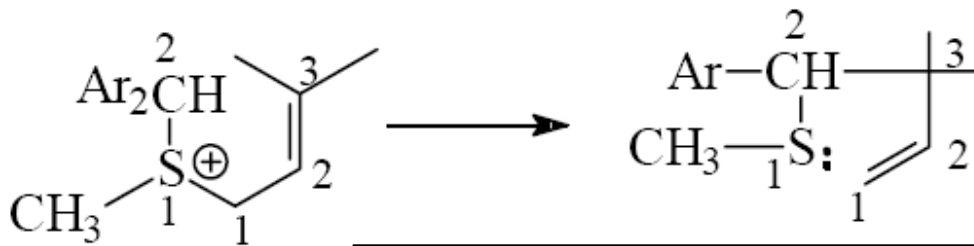
Notes:

The oxygen can be replaced by nitrogen and then the reaction is known as *[1,2]-Aza-Wittig Rearrangement*:

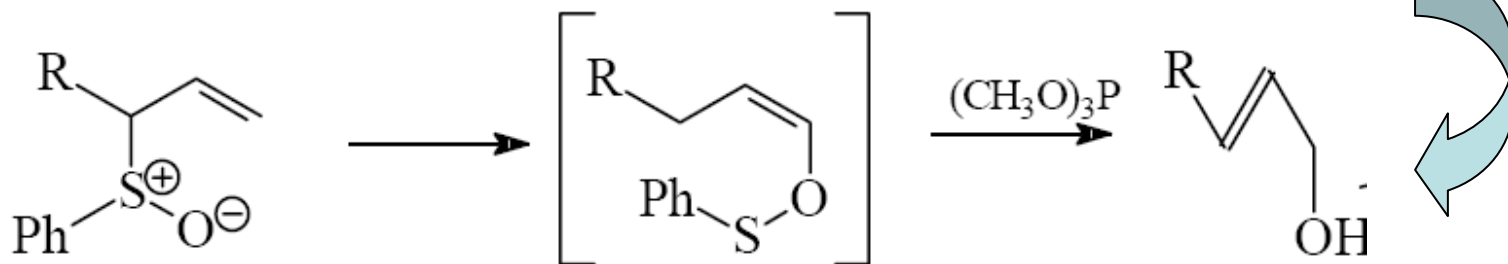


• Электрофильные 2,3-сигматропные перегруппировки

Характерные исключительно для миграции аллильной группы



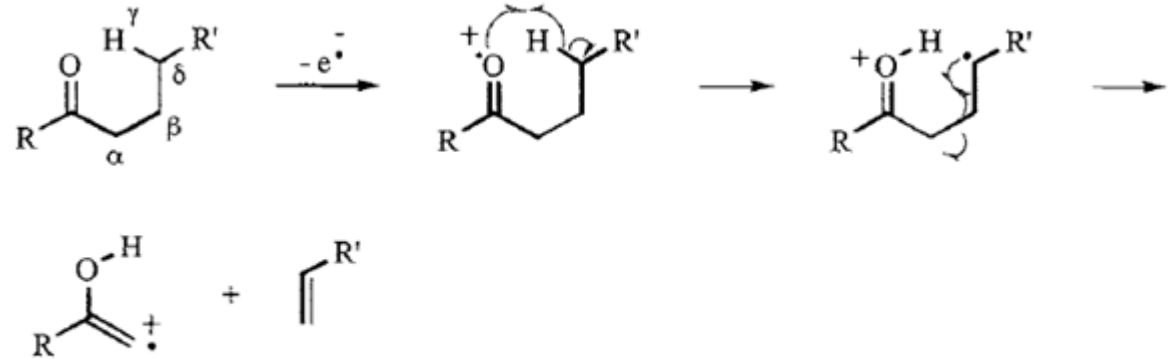
Мислоу-Эванс



- Некоторые радикальные перегруппировки

Мак-Лафферти

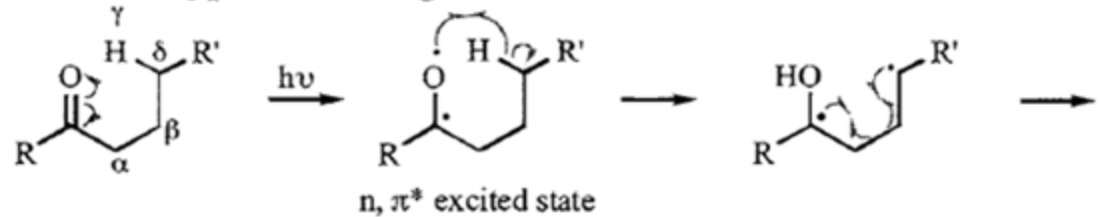
The reaction is most commonly associated with the mass spectral fragmentations of carbonyl derivatives.



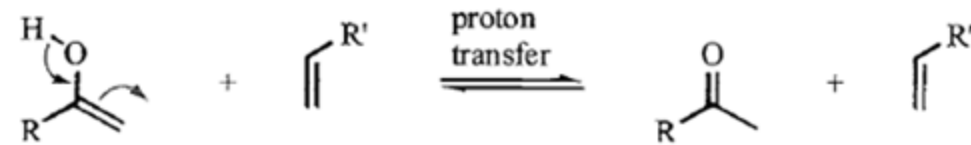
A secondary hydrogen atom will migrate about ten times better than a primary hydrogen atom.

The reaction is often compared to a similar photochemical reaction:

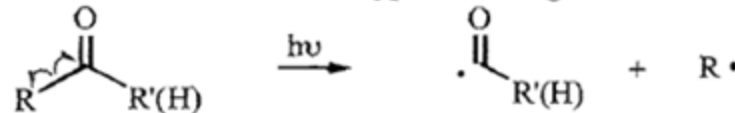
Norrish Type II Cleavage



Норриш-2 типа



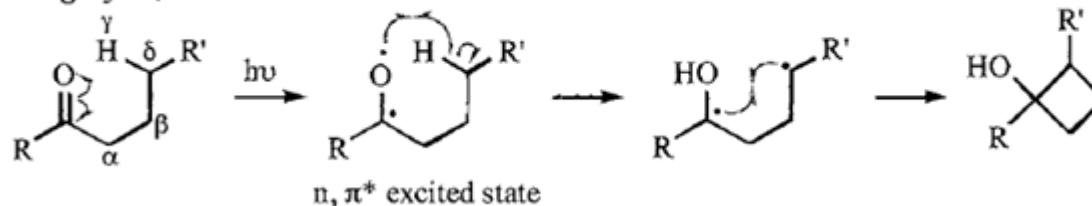
There is also the Norrish Type I Cleavage:



- Некоторые интересные перегруппировки

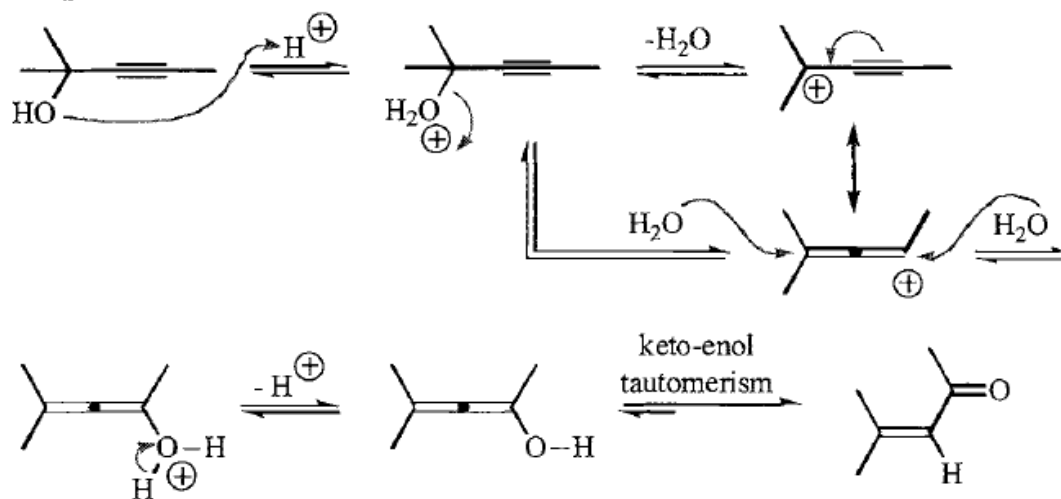
Янг

Rather than fragmentation of *Norrish Type II* biradicals, cyclization can occur. This is called the *Yang Cyclization*:



Мейер-Шустер

Proposed Mechanism:

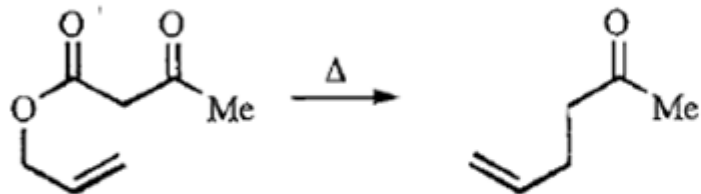


M. Edens, D. Boerner, C. R. Chase, D. Nass, M. D. Schiavelli, *Journal of Organic Chemistry* **1977**, *42*, 3403

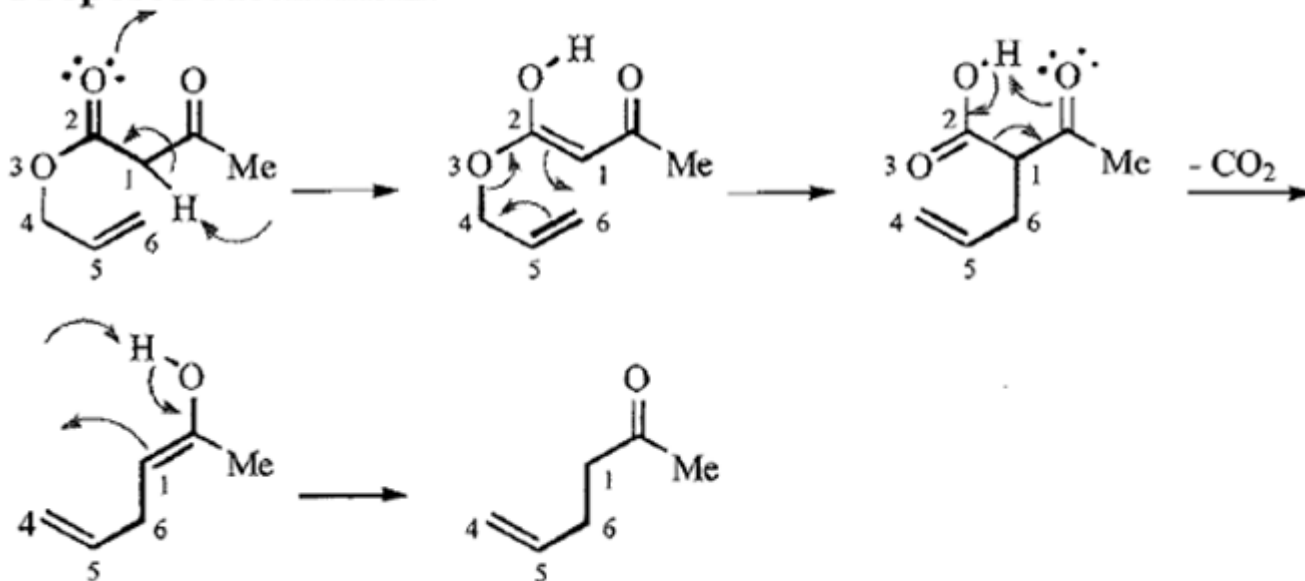
- 3,3-перегруппировка – аналоги

Carroll Rearrangement (Kimmel-Cope Rearrangement)

The Reaction:



Proposed Mechanism:



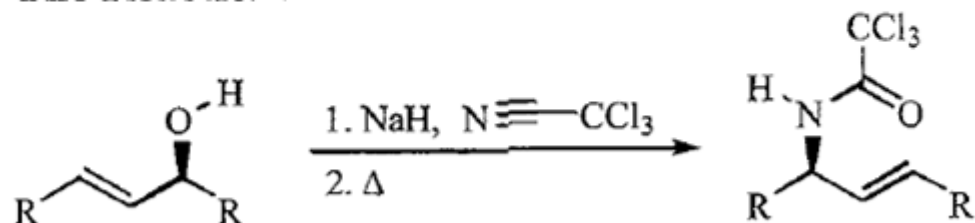
Notes:

See *Claisen, Cope and Related Rearrangements*.

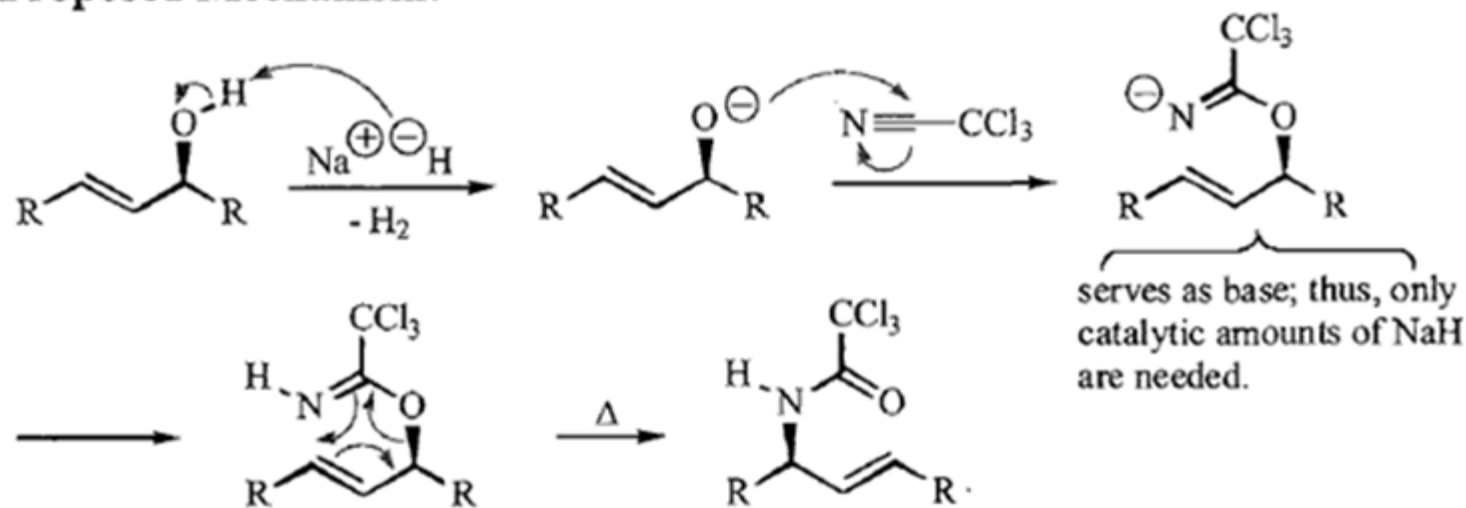
- 3,3-перегруппировка – аналоги

Overman Rearrangement

The Reaction:



Proposed Mechanism:



Catalytic amounts of Hg(II) or Pd(II) work in some cases.

Какие еще перегруппировки могут быть интересны:

- Алкилбораны в бораты
- Айртон-Кляйзен
- Бензидиновая
- Брук
- Винилциклопропан-циклопентен
- Киамикиан-Демстедт
- Морин
- Мунди
- Небер
- Пэйн
- Пуммерер
- Рупе
- Сейферт-Гилберт
- Скаттебол
- Смайлс
- Соммле-Хаузер
- Фрис и фото-Фрис
- Чапмен
-