

ЗАЩО Е ВАЖНО ДА ИЗУЧАВАМЕ РЕАКЦИОННИТЕ МЕХАНИЗМИ?

(в помощ на начинаещите химици)

В 40-годишната ми практика като преподавател по органична химия често бях критикуван, че „им пълня главите със сложни и никому ненужни механизми“. Другият упрек беше: „в аптеката няма да пишат механизми, а ще продават лекарства“... Донякъде бяха прави, разбира се, но само донякъде. Многократно на лекции казвах, че ние не знаем отсега кой от аудиторията един ден ще стане учен-химик и/или преподавател по органична химия. И че студентите трябва да получават знания на нивото на съвременните научно-теоретични постижения, за да развият научно мислене и умение да тълкуват правилно научните резултати.

Разбира се в тези си мисли аз се водех изключително от моя професионален опит. Защото в много случаи при изследователската си работа се налагаше да ползвам теоретични познания, за да проумея какъв научен резултат съм получил. Ние зареждаме съответните експерименти с идеята, че по логиката на химията ще се получи едно или друго (често ново) органично вещество. Но се случваше вместо това да изолираме нов продукт, чийто строеж не отговаря на теоретичните ни предположения. Първата задача в тези случаи бе, разбира се, да охарактеризираме новото вещество по всички общоприети начини, но най-информативно е охарактеризирането с елементарен анализ и чрез съвременните спектрални методи – инфрачервени (ИЧ) спектри, мас-спектри (МС), протонен или въглероден спектър на ядрено-магнитен резонанс (^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР), по-рядко прибегвахме до електронни (УВ-вид) и други видове спектри. Щастлив съм, че имах възможност да ползвам тези уникални спектрални методи, често свързани със скъпи и труднодостъпни апарати, които нашата бедна държава не винаги можеше да си позволи. За радост чуждестранните колеги химици винаги проявяваха разбиране и се съгласяваха да се отзоват на молбата ни и изготвяха необходимите ни спектри (обикновено безплатно).

Но като професионални химици на нас ни се налагаше да ползваме знанията си. Защото само спектралните и другите характеристики сами по себе си едва ли биха били достатъчни, за да проумеем какво всъщност се е случило в колбата, особено когато се е случило нещо

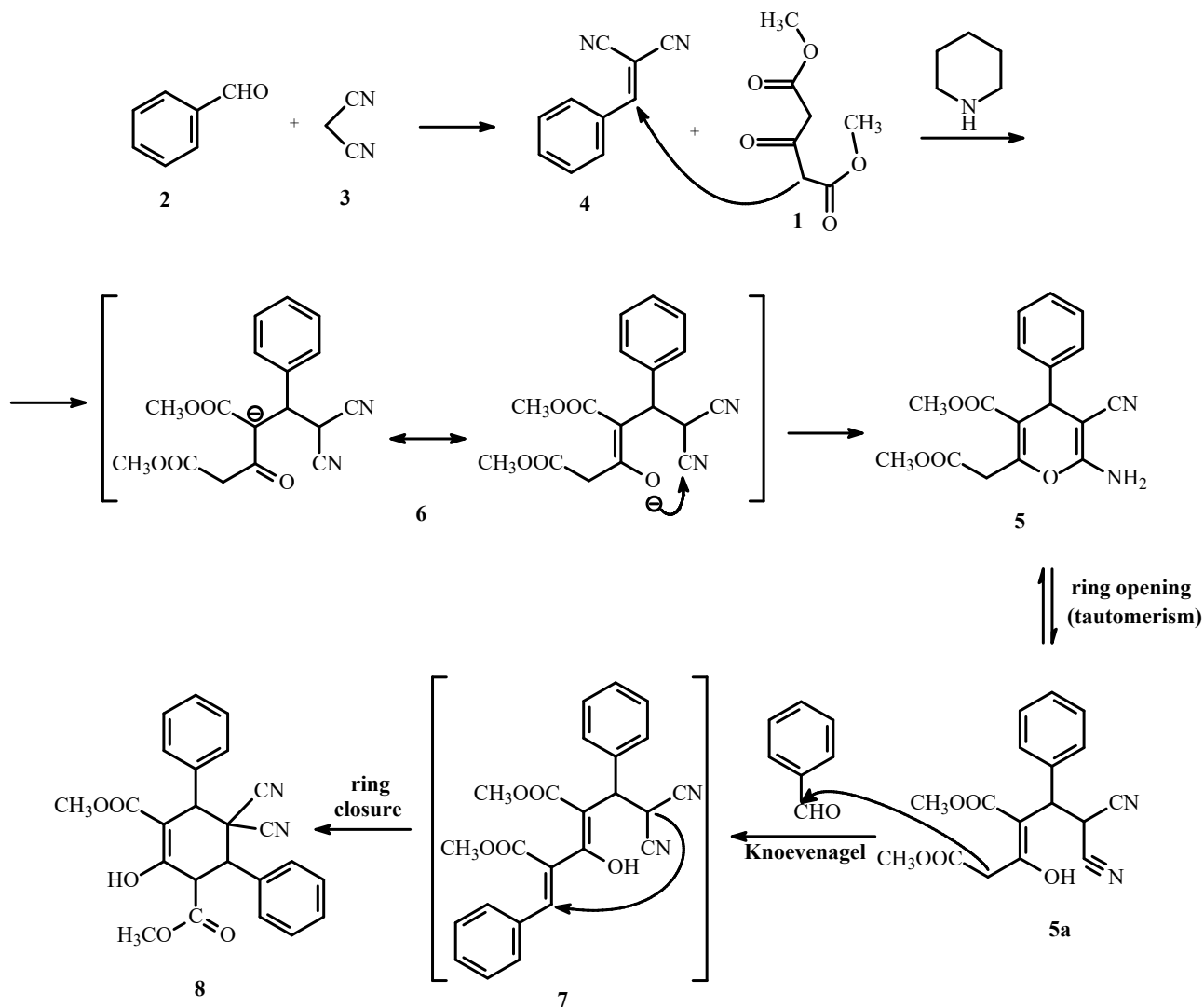
неочаквано и непредвидимо. И тогава на помощ идват законите на химията и реакционните механизми.

Примерът, който ще приведа по-долу, е много красноречив в това отношение. Това се случи в Университета на град Кийл (Kiel), Германия. Колегите от лабораторията (проф. Хебер и д-р Стоянов) работеха върху възможностите за синтез на стабилни аза-аналози на природното съединение **хиперфорин**, изолирано от жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Те бяха избрали една трикомпонентна реакция (Схема 1) между диметилацетондикарбоксилат **1** (СН-киселина), бензалдехид и малонитрил в присъствие на катализатор пиперидин. Всъщност последните два реактива участват в реакцията на Кнъовенагел, която води до междинно получаване на бензилиденмалонитрил **4**, Михаелов акцептор.

По-нататък (Схема 1) следва Михаелово присъединяване¹ (вж. Реакция на Михаел, глава 18, стр. 6) на СН-киселината **1** и полученото дициано-съединение под формата на делокализиран карбанион, изразен чрез резонансни структури **6**, спонтанно се циклизира до заместения α -аминопиран **5**. Моите колеги Хебер и Стоянов бяха успешно изолирали и доказали строежа на хетероцикленото съединение **5**. В това нямаше съмнение. Но едновременно с него от същия експеримент беше изолирано още едно безцветно кристално вещество с т. т. 150–152 °С и с доста добър добив. При опит да бъде охарактеризирано обаче колегите ударили на камък – в ИЧ спектър нямало дори намек за цианогрупа! Цианогрупите се явяват в ИЧ спектър много характеристично с отчетлива тясна ивица в областта 2200-2250 cm^{-1} , където обикновено няма други ивици. В тази област на новия продукт не се наблюдавало никакво поглъщане. Колегите не можели да си представят, че в получения продукт не се е вградил структурния фрагмент, произхождащ от малоновия динитрил. Голяма загадка и главоблъсканица! Аз обичам такива загадки, за мен те са нещо като решаване на ребус. И новата загадка не ми даваше мира. Все нещо ме гложеше отвътре. По начало не мога да спя непрестанно през нощта и някъде около 2 ч. се събудих. Първата ми мисъл беше отново „Що за чудато съединение са синтезирали колегите?“... Затворих се в едно отделено помещение, взех молив и хартия и започнах „да спекулирам“, умувайки каква ли реакция е протекла. В края на краищата стигнах до някакво разумно (*plausible*) решение, в което обаче задължително присъстваха двете цианогрупи. Решаващата стъпка в предполагаемия механизъм беше да се приеме обратимото тавтомерно отваряне на хетеропръстена **5** ⇌ **5a** и

1 В скоби са посочени отправки към *Виртуалния онлайн учебник*:
<http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/lect.htm>

рециклизация чрез Кнъовенагелова реакция (вж. Реакция на Кнъовенагел, глава 18, стр. 6) на така образуваната СН-киселина с излишъка от бензалдехид. Следва вътрешномолекулно Михаелово присъединяване в междинното съединение (формула 7). Да не забравяме, че цялата реакция протича в присъствието на базичния катализатор пиперидин.



За да потвърдим тази хипотеза, трябваше категорично да докажем наличието на двете съседни цианогрупи в крайния продукт **8** по друг метод – а именно с помощта на ^{13}C -ЯМР спектър. Но трябваше да изчакаме до следващата сутрин, когато започваше работа лабораторията по ЯМР. Нетърпението беше екстремно, но богато възнаградено: спектърът наистина показва два ^{13}C -резонансни сигнала при $\delta = 112.7$ ppm и 114.3 ppm, чиято интерпретация недвусмислено потвърждаваше хипотезата за двете цианогрупи. Имах смътен

спомен от студентските години, че понякога поради симетрия цианогрупите може да не се проявяват в ИЧ спектрите. И случаят се оказа точно такъв.

Моите колеги и приятели, проф. Хебер и д-р Стоянов, замислили и провели експериментално тази реакция, съобщиха тези резултати в чудесно написана статия в престижното международно научно списание “*Synthesis*”:

Dieter Heber, Edmont Stoyanov:

Synthesis of Functionalized 4*H*-Pyran and Cyclohexanone Derivatives via Three-Component Reactions of Dimethyl Acetonedicarboxylate, Aromatic Aldehydes, and Malononitrile,

Synthesis 2003, 2, 227-232. [DOI: 10.1055/s-2003-36827](https://doi.org/10.1055/s-2003-36827)

2 юли 2022 г.