

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ХІМІЇ ТА ЕКОЛОГІЇ
КАФЕДРА ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

РІЗАК Г. В.

МЕТОДОЛОГІЯ ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Ужгород - 2024

УДК 547.057:001.8(075.8)

Р 49

Різак, Г. В.

Методологія органічного синтезу : навч. посіб. / Г. В. Різак. - Ужгород: ФОП Сабов А. М., 2024. - 490 с.

Укладачка:

Різак Галина Вікторівна, доцентка кафедри органічної хімії Навчально-наукового інституту хімії та екології УжНУ, кандидатка фармацевтичних наук.

Рецензенти:

Чундак Степан Юрійович, професор, професор кафедри екології та захисту навколишнього середовища Навчально-наукового інституту хімії та екології УжНУ, доктор хімічних наук;

Галла-Бобик Світлана Василівна, доцентка, доцентка кафедри екології та охорони навколишнього середовища Навчально-наукового інституту хімії та екології УжНУ, кандидатка хімічних наук.

Різак Г.В.©

ISBN 978-617-8127-21-3

ЗМІСТ

Вступ	4
Тема 1. Органічний синтез, його основні етапи і методи. Короткі відомості про розвиток органічного синтезу. Вклад вітчизняних вчених в досягнення синтетичної органічної хімії. Ретросинтетичний аналіз	6
Тема 2. Утворення зв'язку Карбон-Гідроген	87
Тема 3. Утворення зв'язку Карбон-Галоген	124
Тема 4. Утворення зв'язку Карбон-Оксиген	174
Тема 5. Утворення зв'язку Карбон-Сульфур	223
Тема 6. Утворення зв'язку Карбон-Нітроген	260
Тема 7. Утворення зв'язку Карбон-Карбон	300
Тема 8. Перегрупування	398
Тема 9. Елімінування	429
Тема 10. Захист функціональних груп	464

ВСТУП

Метою вивчення навчальної дисципліни «Методологія органічного синтезу» є пізнання студентами основних сучасних методів та загальних підходів до цілеспрямованого планування складних синтезів органічних сполук, опанування ними стратегії і тактики синтезу на основі ретросинтетичного підходу, оволодіння навичками самостійного планування синтезів сполук методами утворення зв'язків Карбон-елемент, засвоєння методів синтезу, що базуються на перегрупуваннях, реакціях елімінування, захисті функціональних груп та ін.

Предметом навчальної дисципліни «Методологія органічного синтезу» є сучасні органічні реакції – ретросинтетичний аналіз, синтетичні методи і технологія проведення синтезів (тактика) та алгоритми (стратегії) сучасного планування синтезів складних органічних сполук. На яскравих прикладах із сучасної наукової літератури продемонстровано ефективність планування синтезів, а також проблеми і перспективи в цій галузі науки. Для успішного засвоєння курсу необхідні знання загального курсу та теоретичних основ органічної хімії, стереохімії.

Посібник включає теоретичний матеріал, який охоплює загальні поняття і підходи органічного синтезу, а також теоретичні відомості, присвячені методам утворення зв'язків певних типів: С-Н зв'язків, С-О зв'язків, С-Нal зв'язків, С-N і С-С зв'язків. Також до посібника включено окремі теми про використання захисних груп, перегрупувань, реакцій елімінування в органічному синтезі. Для засвоєння теоретичного матеріалу наведені питання для самоконтролю.

Навчальна дисципліна «Методологія органічного синтезу» є складовою циклу професійної підготовки фахівців хімічних спеціальностей спеціалізації «органічна хімія» освітньо-кваліфікаційного рівня «магістр».

Посібник призначений для студентів Навчально-наукового

інституту хімії та екології УжНУ.

Укладачка висловлює щиру подяку рецензентам: професору, доктору хімічних наук Чундаку Степану Юрійовичу, професору кафедри екології та навколишнього середовища УжНУ та доценту, кандидату хімічних наук Галла-Бобик Світлані Василівні, доценту кафедри екології та навколишнього середовища УжНУ за рецензування навчального посібника, а також академіку НАН України, професору, доктору хімічних наук, доктору фармацевтичних наук, професору кафедри органічної хімії Національного фармацевтичного університету Черниху Валентину Петровичу та професору, доктору хімічних наук, професору кафедри органічної хімії НФаУ Шемчуку Леоніду Антоновичу за багаторічну допомогу та науково-педагогічні консультації.

Тема 1. Органічний синтез, його основні етапи і методи. Короткі відомості про розвиток органічного синтезу. Вклад вітчизняних вчених в досягнення синтетичної органічної хімії. Ретросинтетичний аналіз.

Сучасна органічна хімія — одна з найбільших областей природознавства. Виділення її в самостійний розділ хімічної науки спричинене великою кількістю та різноманіттям органічних сполук, суттєвою відмінністю їх реакційної здатності, а також виключною важливістю органічної хімії в житті людини та суспільства.

Органічна хімія як самостійна наука сформувалась на початку XIX ст. Назва «органічна» запропонована шведським хіміком Й. Берцеліусом у 1808 р. Вона походить від слова «організм», оскільки на той час предметом вивчення органічної хімії були речовини, які утворювались тільки у живих організмах нібито за участі особливої «життєвої сили» (віталістичні погляди). І хоч подальший розвиток показав помилковість віталістичного погляду на походження органічних речовин, первісна назва збереглась, але її зміст принципово змінився. За ознакою наявності в усіх органічних сполуках атома вуглецю німецький хімік Х. Гмелін у 1848 р. дав визначення органічній хімії як хімії сполук вуглецю. Однак, як відомо, існує ряд сполук вуглецю, які відносяться до неорганічних речовин, наприклад CO, CO₂, солі вугільної та ціановодневої кислот. Враховуючи це, інший німецький хімік — К. Шорлеммер запропонував більш точне визначення органічної хімії: наука, що вивчає вуглеводні та їх похідні.

1.1. Вклад вітчизняних вчених в досягнення синтетичної органічної хімії.

В Україні органічна хімія розвивається у декількох академічних наукових центрах та вищих навчальних закладах.

Її основи закладені ще в XX ст. у роботах багатьох хіміків, зо-

крема О. Ельтекова (при вивченні похідних вуглеводнів сформулював правило щодо нестійкості деяких ненасичених спиртів), К. Красуського (зробив вагомий внесок у хімію оксиранів, сформулював відоме правило про напрям розкриття оксиранових циклів), С. Реформатського (відкрив реакцію утворення β -оксикислот за допомогою цинкорганічних сполук), М. Зелінського (синтезував ряди циклоаліфатичних сполук, відкрив ефективну реакцію тримеризації ацетилену в бензен, вивчав склад нафти тощо).

І. Горбачевський відкрив фермент ксантіоксидазу, перший здійснив синтез сечової кислоти з сечовини та гліцину. Став одним із фундаторів української хімічної термінології, автором першого україномовного підручника з органічної хімії (виданий у 1924 році у Празі). Автором ще одного україномовного двотомного підручника з органічної хімії (виданий у 1936 році у Харкові та Києві) був О. Чичибабін (відкрив реакцію α -амінування по відношенню до піридинового атома нітрогену азаароматичних сполук).

У середині ХХ ст. створено низку наукових центрів, що продовжують свою роботу і нині. Серед них головним є Інститут органічної хімії НАН України (Київ), де закладено основи вивчення синтезу хімії фосфорорганічних сполук (О. Кірсанов, Л. Марковський, В. Кухар, В. Кальченко), механізмів органічних реакцій (Є. Шилов, О. Ясников, В. Станінець, М. Вовк), хімії барвників (А. Кіпріанов, А. Толмачов, О. Іщенко), флуороорганічних сполук (Л. Ягупольський, Ю. Ягупольський), каліксаренів (Л. Марковський, В. Кальченко), ізоціанатів фосфору (Г. Деркач), хімії сірковмісних сполук (К. Левченко, Ю. Шермолович), виконано цикл робіт із синтезу нових типів оксигено-, нітрогено-, сульфуровмісних 5- і 6-членних конденсованих гетероциклічних систем, створено та впроваджено лікарські субстанції та їх фармацевтичні форми: амбен, бемітил, томерзол, ломаден, етоній, адемоп, мебіфон, яктон (М. Лозинський), розроблено зручні методи одержання низки нових нітрогено-, фосфоро- та сульфуровмісних реагентів для синтезу функціональних похідних різноманітних гетероциклічних

систем, зокрема з високою біологічною активністю, опрацьовано способи препаративного отримання аміноалкілювальних засобів, їх використання у тонкому органічному синтезі та узагальнено у відповідних монографіях (Б. Драч). Ці методи високо оцінені науковцями Великої Британії, Німеччини, США та інших країн.

О. Кірсанов відкрив іменну реакцію – синтез амідів, діалкіламідів й феніламідів карбонових кислот прямим амідуванням кислот сульфамідом, реакцію оксидаційного імінування похідних тривалентного фосфору N-дихлоровмісними реагентами. Разом з іншими науковцями досліджував різноманітні аспекти хімії фосфорорганічних сполук. У співпраці з Н. Фещенко розробив синтез триалкілфосфіноксидів, що використовують для екстракції рідкісноземельних металів та актинідів. Разом із Г. Деркачем запропонував методи синтезу ізоціанатів фосфору, а з А. Синицею – способи одержання імінофосфонатів.

А. Кіпріанов разом із колегами розвивав теорію ціанінових барвників, обґрунтував явище взаємодії хромофорів у бісціанінових барвниках, що полягає у розщепленні максимумів поглинання світла молекулами барвників, що містять два або кілька хімічно ізольованих хромофорів, щодо максимумів поглинання барвників із ізольованими хромофорами. Це явище згодом було названо «кіпріанівське розщеплення». Під його керівництвом розроблено синтез та впроваджено у практику антибіотики саназин і йодинін, вельми стійкий барвник діазастирил, удосконалено виробництво антибіотика синтоміцину, створено виробництво рентгеноконтрастних матеріалів. Нині такі дослідження проводять під керівництвом О. Іщенка, зокрема в напрямку використання барвників у лазерній техніці. Цією науковою школою синтезовано понад 8 тисяч нових барвників. А. Кіпріанов – автор важливих підручників і монографій, зокрема «Введение в электронную теорию органических соединений» (1965; 1975) та «Цвет и строение цианиновых красителей» (1979; обидві – Київ).

О. Шилов зі співробітниками детально вивчав механізми ор-

ганічних реакцій, розробив основи хімії процесів галогенування органічних сполук, що дало змогу здійснити багато різноманітних гетероциклізацій, нові варіанти яких досліджують й досі. Паралельно з Д. Дьюаром та незалежно від нього обґрунтував утворення комплексів електрофільних реагентів з молекулами ненасичених сполук. Займався механізмами реакцій електрофільного заміщення, фундаментальні принципи яких увійшли у підручник О. Чичибабіна з органічної хімії. Розробляв кінетичні методи, зокрема в струмені та зупиненого струменю для вивчення швидких реакцій. Досліджував проблеми фотосинтезу та біохімії. Його справу продовжили учні О. Ясников, В. Станінець, Ю. Сергучов, Г. Дворко. Нині розвиток цього наукового напрямку координує М. Вовк, який очолює відділ хімії функціональних гетероциклічних систем. Під його керівництвом проводять системні дослідження механізмів реакцій гетероциклізацій, асиметричних органокаталітичних реакцій, методів синтезу та властивостей поліфункціональних гетерокумулених та гетероциклічних систем, раціонального пошуку біологічно перспективних сполук. Л. Марковський створив лабораторію хімії антипіренів, розробив комплексний препарат «Фламал» для електротехнічної і гірничої промисловості, ракетно-космічної техніки. Разом зі своїм учнем В. Пашинником синтезував діалкіламініотрифлуорометилсульфуран – новий реагент для флуорування органічних сполук. Ним започатковано нові напрями досліджень – супрамолекулярну хімію гетероатомних макроциклічних сполук (нині розвиває цей напрям В. Кальченко) та хімію сірковмісних органічних сполук (Ю. Шермолович).

М. Лозинський займався проблемами синтезу і технології тонкого органічного синтезу, хімії гетероциклічних сполук та конденсації О-, N-, S-вмісних гетероциклічних систем, вивчав природу взаємозв'язку будови органічних сполук і характеру біологічної дії та створення на цій основі нових лікарських субстанцій. Під його керівництвом створено 12 нових марок термостабілізаторів та пластифікаторів полімерних композицій на основі полівінілхло-

риду, впроваджено у медичну практику лікарські препарати «Адемол», високоактивний кровоспинний і антимікробний препарат «Амбен» (можна використовувати й для лікування туберкульозу, інфекційного гепатиту й виразкового коліту), антигіпоксанти з психостимулюючою активністю «Бемітил», антидепресанти – інгібітори моноаміноксидази «Бефол», бісфосфонатний неопластик «Меміфон», синтетичний антисептик та протигрибковий препарат для місцевого застосування «Декаметоксин», антисептичний та дезінфікуючий препарат «Етоній». Разом із В. Ковтуненком видав фундаментальну монографію, присвячену утворенню і хімічним властивостям карбаніонів, що нині найповніше висвітлює проблему карбаніонів у органічній хімії.

В. Кальченко, крім розвитку досліджень проблем хімії фосфоранів, вперше в країні почав розробляти синтез та проводити вивчення властивостей фосфорорганічних похідних каліксаренів. Це зумовило створення сполук, що з рекордною ефективністю та (стерео)селективністю інгібують лужні фосфатази та впливають на транспортування кальцію у гладких м'язях, що відкриває шляхи для створення нових типів протипухлинних та серцево-судинних лікарських препаратів. Створив нові високоефективні сполуки для екстракції іонів радіоактивних металів та розробив і впровадив у виробництво технологію отримання субстанції протипухлинного препарату «Міелосан». Його огляди і застосування каліксаренів у медицині широко цитують у світовій літературі.

Л. Ягупольський розробляв та вивчав нові флуоруючі реагенти, створив нові методи дифлуорометилування фенолів, тіофенолів, С-нуклеофілів, також їхні катіон-радикальні та катіонні перфлуороалкілювання, реагент для трифлуорометилування йодовмісних сполук (трифлуорометилмідь). Вивчав аспекти впливу атомів флуору на кислотність та інші властивості різних типів органічних сполук. Висунув принцип побудови суперсильних кислот уведенням у молекулу флуоровмісних груп. Впровадив у практику нові фармацевтичні препарати: гіпотензивний «Форідон», несте-

роїдний протизапальний «Дифторант», кардіотонічний «Флоканін». Разом зі співробітниками багато років вивчав інші аспекти хімії флуороорганічних сполук. Нині його справу продовжує син Ю. Ягупольський – визнаний в Україні та за кордоном вчений у цій галузі органічної хімії.

В Інституті розроблено також нові антимикробні й противірусні засоби: ломаден, дейтифорин, церебропротектор томерзол. Створено інсектицид авенін для боротьби з буряковим довгоносоком, гербіцид трефлан для боротьби з бур'янами овочевих культур. Пройшли державні випробування й рекомендовані для застосування у сільському господарстві препарати декстрел (прискорення дозрівання томатів), декстрамін-Н (вирощування розсади томатів) та препарати для підвищення врожайності: триамелон (для овочевих та баштанних культур), фарбизол (для картоплі та кукурудзи), симарп (для картоплі, озимої пшениці та ячменю), ретам (для зернових культур), дипрол (для цукрових буряків, плодово-ягідних культур, соняшнику), ренін (для цукрових буряків).

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (Київ) під керівництвом В. Кухаря, а нині А. Вовка, зробив значний внесок у розроблення сільськогосподарських та медичних препаратів. Створено регулятори росту та розвитку рослин (івін, потейтин, емістим-С, агростимулін, бетастимулін, зеастимулін, люцис), а також перший пестицид вітчизняного виробництва сульфокарбонатіон-К, що широко використовують у сільському господарстві України; препарат «Пропес» застосовують при лікуванні онкологічних захворювань, підготовлено до виробництва цереброкурин – ефективний засіб терапії патологій ЦНС; завершують випробування кількох препаратів для лікування серцево-судинних хвороб, розробляли нові напрями хімії фосфоровмісних і флуоровмісних сполук, досліджували процеси флуорування та бромовання «каркасних» вуглеводнів – адамантану та гомокубану (В. Кухар); нині вивчають оригінальні шляхи синтезу похідних азолів (Б. Драч, В. Броварець), що дозволяють створити нові типи сполук із проти-

пухлинною дією (сульфонільні похідні азолів). Проводять масштабні дослідження із асиметричного синтезу органічних сполук (О. Колодажний).

У Київському національному університеті кафедру органічної хімії очолювали у різні часи А. Кіпріанов, Ф. Бабичев, М. Корнілов, Ю. Воловенко, В. Хиля. На кафедрі розвивають наукові напрями – хімія ізоіндолу та його конденсованих похідних, роботи у галузі лікарських засобів із дією на периферичну нервову систему (В. Ковтуненко), хімія флавоноїдів, ізофлавоноїдів та гетероциклічних систем на їх основі (В. Хиля), синтези конденсованих азинів на основі ацетонітрилів, узагальнені у монографіях (Ю. Воловенко), однореакторні процеси, перегрупування на основі реакцій циклоприєднання у конденсованих та простих ізоіндолах (З. Войтенко), наукової основи української хімічної термінології та номенклатури, а також хімії фулеренів, виражені у відповідних монографічних виданнях (М. Корнілов).

У Харківському національному університеті розробляють нові методи отримання фото- та біологічно активних сполук, органічних люмінофорів з аномально великим стоксовим зсувом флуоресценції (В. Орлов та його школа, А. Дорошенко), в Інституті монокристалів НАН України – багатокомпонентні реакції гетероциклізації, сонохімія органічних реакцій (В. Чебанов, О. Десенко, В. Ліпсон).

У Національному фармацевтичному університеті (Харків), де працювали К. Красуський, Є. Хотинський, А. Кіпріанов, нині дослідження ведуть під керівництвом В. Черних, І. Журавель та Л. Шемчука. Основні напрями – вивчення амбідентного характеру мультикомпонентних взаємодій та цілеспрямований синтез нових гетероциклічних сполук із використанням циклічних сульфаніламідів; синтез нових конденсованих поліфункціоналізованих 4Н-піранів, спіро-4Н-піранів, 2Н-піранів, 4Н-тіопіранів, 2-піридонових систем на основі 1Н-2,1-бензотіазин-4(3Н)-он-2,2-діоксидів. Велику увагу приділяють упровадженню препаратів у фармацевтичну

практику та видавничій діяльності. Створено серію книжкових видань, зокрема «Фармацевтична енциклопедія» (К., 2005; 2010), «Органічна хімія» (підручник у 3-х книгах, Х., 1993; 1996; 1997; відзначений Державною премією України в галузі науки і техніки), інші монографії хемофармацевтичного напрямку та посібники.

В Одеському національному університеті працював, зокрема був ректором, О. Богатський, який також керував Фізико-хімічним інститутом НАН України. Його наукова діяльність присвячена динамічній стереохімії, конформаційному аналізу гетероциклів, хімії фізіологічно активних речовин, хімії макроциклів. Також досліджував конфігурації та конформації гетероциклічних систем типу оксетанів, 2,3-діоксанів, 1,3-дитіанів, 1,3,2-діоксафосфоринанів. Відкрив каталітичну реакцію конденсації 1,3-гліколів з карбонільними сполуками і естерами мінеральних кислот, що приводить до великого набору різноманітних гетероциклів. Разом із колегами розробив методи синтезу та вивчив структуру і комплексоутворюючі властивості макроциклічних поліетерів (краун-етери) та поліциклічних азаполіетерів (криптантів). Зі своїм учнем С. Андронаті та співробітниками отримав (1974) і впровадив (від 1978) у виробництво перший оригінальний вітчизняний транквілізатор «Феназепам». Нині інститут очолює С. Андронаті, який проводить дослідження у галузі синтезу семичленних гетероциклічних сполук, хімії біологічно активних речовин, зокрема, теоретичних основ синтезу психо- та імунотропів, противірусних та інших лікувальних засобів. Створив і впровадив у медичну практику анксиолітичний препарат денної дії «Гідазепам», противірусний препарат «Аміксин». М. Лук'яненко проводив роботи з тонкого органічного синтезу поліфункціональних макрогетероциклів, нових комплексонів. Також займався розробленням методів, вивченням зв'язку структури, властивостей і комплексоутворюючої здатності цих сполук з метою розвитку методів синтезу високоселективних лігандів, каталізаторів і біологічно активних сполук, за його участі організовано виробництво макроциклічних комплексонів.

Л. Литвиненко – перший ректор і засновник Донецького університету, Донецького відділу фізико-органічної хімії Інституту фізичної хімії, у 1975 році заснував Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії (нині Фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. Литвиненка Інститут НАН України). Відкрив позитивний містковий ефект (підвищена провідність кон'югованих систем із гетероатомними та гетероциклічними містками), що має фундаментальне значення у хімії, зокрема, ароматичних систем. Це явище детально вивчали та розвивали А. Попов, Р. Попова, О. Швайка. Дослідження каталізу органічних реакцій проводили М. Олійник, В. Саволова, Г. Тицький (дослідили, виявили високоефективний кисень-нуклеофільний каталіз). Напрямок органічного синтезу розвивали О. Швайка, В. Дуленко, Ю. Ютілов, А. Шейнкман, С. Кривун, Р. Кочкян та ін. Вивчено реакції рециклізації гетероциклів (перетворення одних циклів у ін., термін запропонував О. Швайка), зокрема малих циклів, винайдено нові протипухлинні препарати, розроблено синтез біологічно активних сполук азолового та азинового рядів, конденсованих гетероциклів (В. Дуленко, Ю. Ютілов, С. Богза), закладено основи вуглехімічного синтезу (А. Шейнкман, С. Баранов), хімії гетероциклічних бетаїнів, фулеренів (Р. Кочкян). В Інституті школою Р. Кучера та його учнем Й. Опейдою плідно розвинуто хімію радикальних процесів, школою Є. Рудакова – роботи з металокомплексного каталізу і механізмів оксидаційних процесів вуглеводнів. Сучасну теорію процесів сульфурвання ароматичних сполук глибоко опрацьовано О. Качуріним із співробітниками. Здійснювалося дослідне виробництво нових епоксидних смол для потреб текстильної індустрії, високоефективних антисептиків, очисних засобів для скла тощо. Л. Литвиненко разом зі своїми учнями видали низку ґрунтовних монографій, присвячених різним видам гомогенного каталізу в органічній хімії. Створено «Глосарій термінів з хімії» (Д., 2008).

З 2015 року у Києві на базі Інститутів органічної хімії та фізико-органічної хімії і вуглехімії НАН України працюють лаборато-

рії хімії стабільних карбенів (М. Короткіх) та конденсованих гетероциклічних сполук (С. Богза). До вагомих здобутків цих наукових підрозділів відносять синтез стабільних карбенів рядів бензімідазолу, 1,2,4-триазолу, відкриття реакцій вклинення в ацетонітрильний фрагмент, карбенової версій реакції Кляйзена та розщеплення Гофмана, виявлення високоефективного каталізу карбенами та їхніми комплексами реакції трансестерифікації, гідродегалогенування галоаренів, відновлення кратних гетерозв'язків, розроблення теоретичних основ стабільності карбенів, їх реактивності та протоноспорідненості, публікація монографій, присвячених хімії індивід. карбенів. Розроблено нову методологію утворення конденсованих гетероциклів, що отримала у міжнародній літературі назву «реакції Пікте–Шпенґлера нової генерації». Завдяки їй стали доступними похідні нових гетероциклічних систем із центр. шести-, семи- та восьмичленним азотовмісним циклом. Розвинуто реакції функціоналізації 2,3-бензодіазепінів, анелювання до них п'ятичленних гетероциклів.

У Дніпровському національному університеті в різний час працювали відомі вчені, зокрема Л. Писаржевський, Д. Коновалов, О. Бродський, Ю. Лошкар'єв, на кафедрі органічної хімії – М. Малиновський, Ф. Березовська, Л. Касьян. Нині під керівництвом С. Оковитого й І. Тарабари кафедра органічної хімії досліджує хімію каркасних систем та оксиранів, проводить квантово-хімічні дослідження.

В Українському хіміко-технологічному університеті (Дніпро) на кафедрі хімічної технології органічних речовин (у різний час очолювали С. Бурмістров, В. Марков, О. Харченко, від 2009 – О. Просяник) розвивають дослідження із алкілювання азотовмісних сполук, реакційної здатності похідних хінонімінів та азиридинів. Вченими кафедри виконано прикладні дослідження зі створення нових технологічних мастил для оброблення металів під тиском, досліджено технології виробництва молочної кислоти та ін. Велику кількість розробок реалізовано у промисловому виробництві. Так,

на замовлення організації, що займається космічною технікою, створена і реалізована на Шосткинському заводі хімічних реактивів (Сумська обл.) технологія виробництва мономера-гексаметиленбісмалеїніміду, що дозволило підвищити теплостійкість залив. компаундів і знизити вагу деяких деталей космічних апаратів.

Розвиток органічної хімії у Львівському національному університеті починається ще з періоду діяльності вчених-хіміків Ф. Плесса (відкрив пеларгонову кислоту), Л. Пебаля (його асистент А. Фройнд уперше здійснив синтез циклопропану), Б. Радзішевського (перший керував кафедрою органічної хімії), який вивчав хемілюмінесценцію, синтезував люмінофорні імідазоли (реакція Дебуса–Радзішевського), відкрив іменну реакцію гідролізу нітрилів у аміді, С. Опольського (автор першого підручника з органічної хімії). М. Обушак вивчає різні аспекти хімії гетероциклічних сполук. Серед випускників кафедри – Б. Драч, З. Пак, В. Потапов. Зусиллями Львівського національного університету видають хімічний журнал «Праці Наукового товариства імені Шевченка», де публікують експериментальні та оглядові роботи на актуальні теми органічної хімії.

Кафедру органічної хімії Національного технічного університету «Львівська політехніка» у різний час очолювали Е. Сухарда, Т. Юрженко, В. Пучин, нині – С. Воронов. На кафедрі досліджують проблеми хімії пероксидно ініційов. полімерів. Синтез біологічно активних сполук на основі конденсованих карбо- та гетероциклів проводиться на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології (започаткована В. Новіковим, нині завідувач кафедри – В. Лубенець).

Синтез, дослідження хімічних та медико-біологічних властивостей похідних тіазолідинів та тіазанів впродовж багатьох років проводять у Львівському національному медичному університеті (М. Туркевич, О. Владзімірська, Б. Зименковський, Р. Лесик).

Дослідження з органічної хімії у Чернігівському національному університеті та Ніжинському педагогічному університеті (Черні-

гівська область) започатковані А. Домбровським. Нині вивчають функціональні похідні азолів та азинів. Вченими (М. Ганущак, В. Грищук, М. Обушак) відкрита реакція аніонарилювання як розширений варіант реакції Меєрвейна, що дозволяє здійснювати арилгалогенування та ариланіонування етиленових сполук.

У Тернопільському педагогічному університеті вивчені нові аспекти реакції Меєрвейна (Б. Грищук), видають періодичний хімічний журнал, що публікує оглядові статті з важливих проблем органічної хімії.

В Ужгородському національному університеті під керівництвом проф. В.Г. Лендела досліджують реакції електрофільної гетероциклізації функціоналізованих гетероциклів.

У Таврійському університеті (Сімферополь, від 2015 – у Києві) під керівництвом В. Чирви досліджували похідні вуглеводнів, зокрема синтез імунодепресантів – похідних мурамоїлдипептиду, реакції глікозилювання органічних речовин, що ведуть до сполук з нейротропною дією, похідні бензімідазолів, уміщуючи семичленні цикли.

Наукові праці з органічної хімії в Україні публікують «Доповіді Національної академії наук України», «Український хімічний журнал», «Теоретична і експериментальна хімія» (усі – Київ), «Журнал органічної та фармацевтичної хімії» (Київ, Харків), «Питання хімії та хімічної технології» (Дніпро), «Вісник УжНУ. Серія ХІМІЯ» та низка інших спеціалізованих видань.

1.2. Органічний синтез.

Органічний синтез – розділ органічної хімії та технології, який вивчає різні аспекти (способи, методики, ідентифікація, апаратура та ін.) одержання органічних сполук, матеріалів та виробів, а також сам процес одержання речовин.

Мета органічного синтезу – одержання речовин заданої структури з цінними фізичними, хімічними та біологічними властивостями або перевірка передбачення теорії. Сучасний органічний

синтез дуже багатогранний та дозволяє одержувати практично будь-які органічні молекули.

Задача дослідження - вибір шляху найбільш економічного та простого у виконанні, але в той же час найбільш раціонального з точки зору виходу та чистоти цільового продукту.

Навіщо?

1. Розв'язок функціональної задачі – виявлення зв'язку хімічної структури речовини з їх реакційною здатністю.

2. Забезпечення практичних потреб суспільства: лікарські засоби, барвники, полімери, синтетичний бензин, харчові добавки, розчинники, хімічні реагенти, пестициди тощо.

З чого?

З найбільш простих, тобто з найбільш доступних молекул. Доступні і природні джерела органічних сполук – це викопна органічна сировина (нафта, газ, вугілля) та живі організми. Їх склад і склад продуктів їх переробки в кінцевому результаті визначають той спектр сполук, що можуть бути синтезовані.

Як?

Могутність органічного синтезу ґрунтується на міцному фундаменті знань законів проходження органічних реакцій, які і слугують головним інструментом у роботі хіміка-синтетика. У кожній реакції утворюються або розриваються певні зв'язки між певними атомами. Цією визначеністю у проходженні хімічної реакції і зумовлена можливість направлено органічного синтезу. Однією з головних задач синтезу є вибір реальної реакції, яка найбільш підходить до створювання необхідного зв'язку (або зв'язків) у необхідному місці молекули, що синтезується.

Початок розвитку. Історія розвитку органічного синтезу з 1828 р. – Ф. Велер синтезував сечовину: $\text{NH}_4\text{OCN} \rightarrow (\text{NH}_2)_2\text{CO}$.

Теорія хімічної будови органічних сполук:

1. О. Бутлеров – атом карбону чотиривалентний.

2. Ф. Кекуле – структурна формула бензену.

3. Я. Вант-Гофф та Ж. Ле-Бель – тетраедрична модель атома карбону.

Теорія дозволила планомірно синтезувати органічні молекули заданої будови.

Подальший розвиток. Відбувається паралельно з розвитком органічної хімії. Успіхи теорії будови атомів та молекул, хімічного зв'язку, квантова хімія, кінетика та ін. сприяли розвитку методів синтезу.

Самостійність та висока цінність органічного синтезу виявляється у тому, що складні синтези відомих в природі речовин (оцтова кислота, індиго, аспірин та ін.), так і речовин, які не мають аналогів (поліедрани, елементорганічні сполуки, синтетичні антибіотики та ін.), вплинули на суміжні розділи науки (хімія біологічно активних сполук, фармакологія, фізика та хімія твердого тіла та ін.).

Напрямки органічного синтезу:

- синтез біологічно активних речовин,
- тонкий органічний синтез,
- «клік»-синтез,
- кріосинтез,
- термоліз,
- газорідинно - та твердофазний синтез,
- металоорганічний синтез,
- плазмосинтез,
- кислотний каталіз,
- нафтосинтез.

Специфічні ознаки органічного синтезу:

- призначення продуктів,
- складність,
- простота,
- температура,

- фазовий стан середовища,
- природа продукту,
- фізичні впливи,
- спосіб,
- сировинна база.

Синтез – конструювання молекули певної будови при послідовному проведенні окремих операцій шляхом цілеспрямованої зміни структури вихідних сполук, що приводить в кінцевому результаті до заданої молекулярної структури.

Теоретичний аналіз проблеми (підбір літератури).

Починаючи дослідження, що пов'язано зі синтезом та вивченням властивостей органічних сполук, незалежно від об'єму та значення висунутих задач, перш за все необхідно одержати повну інформацію про те, що вже було зроблено по даному питанню іншими дослідниками. Підбір літератури ведеться за допомогою науково-бібліографічного апарату бібліотеки.

На основі попереднього аналізу літератури відбираються необхідні для дослідження джерела, проводиться їх систематизація.

У процесі опрацювання літератури використовуються різні форми записів (коротка анотація, план, виписування цитат, складання тез).

Джерела наукової інформації – існує два види джерел наукової інформації: первинні та вторинні.

Первинні – журнали, збірники статей, авторські свідоцтва і патенти, в яких результати наукових досліджень опубліковані вперше.

До найбільш важливих журналів з органічної хімії слід віднести: «Український хімічний журнал», «Журнал органічної та фармацевтичної хімії», «Журнал общей химии», «Журнал органической химии», «Химия гетероциклических соединений», «Химико-фармацевтический журнал», «Journal of the American Chemical Society», «Journal of Organic Chemistry», «Journal of the Chemical Society»,

«Chemische Berichte», «Tetrahedron», «Tetrahedron Letters», сучасні онлайніві ресурси.

Вторинні джерела інформації складаються на основі даних, які є у первинних джерелах. Ці джерела інформації є двох видів.

Одними з них є керівництва за методами синтезу та аналізу органічних сполук за технікою проведення хімічного експерименту, за фізичними та хімічними методами дослідження органічних сполук, за препаративною органічною хімією; різні довідники, монографії та оглядові статті у періодичній літературі з окремих питань органічної хімії.

До другого виду вторинних джерел інформації відноситься довідник Бейльштейна, реферативний журнал «Химия» та «Chemical Abstracts», експрес-вказівники.

Призначення цих вторинних джерел інформації полягає в тому, щоб дослідник з найменшою витратою часу зміг знайти у первинних джерелах інформації необхідну статтю, авторське свідоцтво, патент, роботу того чи іншого автора, детальні відомості про способи одержання, фізичні та хімічні властивості будь-якої описаної у літературі сполуки, а також про стан та напрямки розвитку досліджень, що відбуваються в області хімії, яка цікавить дослідника.

Довідникова та реферативна хімічна література є тією базою, з якої починається будь-яке дослідження. Вона допомагає виявити, що в світі опубліковано з питання, яке цікавить дослідника. Вибір методу синтезу тієї чи іншої сполуки – це окрема задача, для розв'язування якої інколи достатньо ознайомлення з рефератами. Однак в більшості випадків тільки точне дотримання умов, що описані в оригінальних статтях, дозволяє успішно провести синтез. Внаслідок цього *роботу з реферативною та довідковою літературою необхідно вважати як перші етапи підготовки.*

Пошук слід розпочинати з довідника Бейльштейна. При відсутності сполуки у довіднику необхідно звернутися до реферативних журналів, пошук треба вести до останніх номерів, оскільки можлива розробка нових методів синтезу. За посиланнями, що знайде-

ні у вторинних джерелах інформації, вивчають оригінальні статті у первинних джерелах. Усі номери цих видань, що не увійшли у останні випуски реферативних журналів, слід ретельно переглянути. Тільки після цього літературну підготовку можна вважати закінченою.

Онлайнні ресурси. ChemSynthesis.

Путівник за майже півтора десятками авторитетних журналів. У базі даних містяться відомості з наступних журналів: Journal of the American Chemical Society; Canadian Journal of Chemistry; Chemical and Pharmaceutical Bulletin; Synthetic Communications; Journal of Heterocyclic Chemistry; Journal of Medicinal Chemistry; The Journal of Organic Chemistry; Organic Syntheses; Synthesis; Chemistry Letters; Tetrahedron; Tetrahedron Letters.

Бібліотечна база даних збагачена хімічними структурами, можливістю структурного пошуку та деякими корисними допоміжними інструментами.

Область застосування. Знаходження бібліографічного опису статті, в якій міститься методика синтезу заданої речовини.

Онлайнні ресурси. Organic Chemistry Portal.

Інформація про перетворення органічних речовин оформлена у вигляді міні оглядів у розділі Organic Chemistry Highlights, а також у формі багаторівневого каталогу у розділі Organic Chemistry Search. Приводяться не методики синтезу, а загальні принципи одержання речовин з посиланням на первинні джерела. Багатомний збірник перевірених методик синтезу речовин. Тексти методик знаходяться на сайті; первинні джерела представлені у формі бібліографічних посилань. Сервіс знаходиться у стадії інтегрування баз даних методик синтезу, що містяться на сайті Synthetic Pages.

Область застосування. Пошук способів синтезу речовини із заданим хімічним зв'язком, що утворюється, а потім пошук бібліографічних описів, в яких наведені відповідні методики синтезу

ChemSpider Synthetic Pages Organic Synthesis.

Формульний вказівник синтезів органічних речовин. Методики синтезу понад 35 000 органічних сполук (близько 50 000 літературних посилань).

Комп'ютерний синтез.

Комп'ютерний синтез – область хемоінформатики, яка охоплює методи, алгоритми та комп'ютерні програми, що їх реалізують, і які допомагають хіміку у плануванні синтезу органічних сполук, прогнозуванні результатів і дизайні нових типів органічних реакцій на основі узагальнення даних про відомі синтетичні перетворення.

Комп'ютерний синтез – проведення за допомогою комп'ютера ретросинтетичного аналізу з метою формування оптимальної схеми синтезу заданої хімічної сполуки.

Емпіричний підхід до комп'ютерного синтезу.

Комп'ютерні програми, що реалізують емпіричний підхід до комп'ютерного синтезу SECS (Simulation and Evaluation of Chemical Synthesis), LHASA (Logic and Heuristic Applied to Synthetic Analyses), SynGen (SYNthesis GENERation), SYNCHEM (SYNThetic CHEMistry), OSET (Organic Synthesis Exploration Tool), WODCA (Workbench for the Organisation of Data for Chemical Applications), REACT (REACTION path synthesis program of the petrochemical industry).

Неемпіричний комп'ютерний синтез.

Комп'ютерні програми, що реалізують неемпіричний підхід до комп'ютерного синтезу: TOSCA (Topological Synthesis desing by Computer Application), EROS (Elaboration of Reaction for Organic Synthesis), COMPASS (COMputer-ASSisted Organic Synthesis), FLAMINCOES (Formal-Logical Approach to Molecular Interconversions).

Дизайн нових типів органічних реакцій.

Синтез «Уперед».

Синтез «Уперед» передбачає результат органічних реакцій для заданих вихідних речовин та умов проведення реакцій. Передбачення виконується на основі детального розгляду механізмів реакцій. Комп'ютерні програми, що реалізують синтез «Уперед» - SAMEO (Computer Assisted Mechanistic Evaluation of Organic reactions), ICAR. Комп'ютерні програми, призначені для дизайну нових типів органічних реакцій шляхом формального перелічення різних способів перерозподілу зв'язків: GOR (Interactive Generation of Organic Reaction), ARGENT SYMBEQ (SYMBOLic EQnations).

Основним завданням органічної хімії є синтез тих чи інших сполук із заданою структурою.

Одностадійні синтези — процеси, які приводять до одержання необхідної сполуки з вибраних вихідних, відбуваються без виділення проміжних продуктів.

Очевидно, що можливе існування безлічі органічних сполук, що відрізняються числом і порядком зв'язку атомів, що входять до складу молекули, топологією та просторовою (тривимірною) будовою молекули. Природно, створення даної молекули з кількох простих фрагментів за одну стадію — завдання нереальне. Тому перед хіміком-синтетиком постійно постають завдання планування **багатостадійних синтезів**. Продукти кожної стадії треба виділяти, а інколи й ідентифікувати. На кожній стадії може відбуватися одна або кілька послідовних та паралельних реакцій. Для успішного проведення синтезу необхідно підбирати умови, які прискорюють послідовні реакції, що йдуть у заданому напрямку, та інгібують побічні процеси.

Звичайний шлях складного синтезу включає ряд різних за хімізмом етапів, кожний з яких складає самостійну синтетичну задачу та є джерелом проміжних сполук, які далі використовують як вихідні для наступних стадій. Як правило, можна намітити кілька

шляхів, що ведуть до синтезу однієї і тієї ж сполуки. Кожний з цих шляхів буде включати різні послідовності стадій та базуватися на різних вихідних сполуках. Тому, крім вибору реакцій, що підходять для синтезу кінцевого продукту, перед синтетиком постає більш складна задача: розробка оптимального плану.

Для раціонального планування синтезу необхідно провести «розбір» молекули, тобто уявити, з яких найближчих попередників цю молекулу можна зібрати за допомогою реальних реакцій. Потім треба аналогічно проаналізувати ці можливі попередники, знайти для них раціональні шляхи синтезу та йти таким шляхом далі до доступних вихідних сполук. При виборі оптимального плану треба брати до уваги велику кількість міркувань. Сюди відносяться, наприклад, критерій довжини схеми та виходи, які очікуються на стадіях, вибір найбільш вдалої топології самої схеми (лінійної чи розгалуженої), доступність та ціни вихідних сполук та потрібних матеріалів (розчинники, каталізатори, адсорбенти та інші); більша або менша складність апаратури тощо.

Мистецтво складання принципової схеми багатостадійного синтезу називають стратегією органічного синтезу.

Вибір оптимальної методики синтезу називають тактикою органічного синтезу. Задача полягає у пошуку усіх відомих методик синтезу, критичному аналізі їх та вибору оптимальної, з урахуванням доступності сировини, наявності необхідного обладнання, витрат часу та з урахуванням охорони праці.

Найбільш придатним є метод, який передбачає використання доступної сировини, високий вихід продукту реакції, найменші енергетичні та трудові витрати. Синтез багатьох органічних сполук описаний у збірниках з препаративної органічної хімії.

Правила складання схем синтезу органічних речовин.

1. На кожній стадії позначається тільки головний продукт реакції. Це означає, що замість дійсного рівняння складається схема

синтезу. У схемі синтезу вказують тільки вихідні речовини (перед стрілкою) і тільки основний продукт перетворення (після стрілки).

2. Реагенти, каталізатори і умови пишуться у схемі над стрілкою. Побічні продукти пишуться під стрілкою.

3. Відсутність величин температури і тиску означає, що реакція проводиться за кімнатної температури і атмосферного тиску.

4. Один раз синтезована сполука може бути використана у наступному синтезі без повторного вказування шляху її одержання.

5. Будь-які неорганічні сполуки можна використовувати без вказування способів їх одержання.

6. Для економії часу, необхідного для написання синтезу, дві і більше стадій можуть бути включені в одну з вказанням порядку здійснення різних процесів.

7. Якщо одержують ізомери, то у схему синтезу включають стадію їх розділення.

8. Після складання загальної схеми синтезу кожен етап необхідно знову обміркувати і спробувати знайти оптимальний шлях для кожного окремого перетворення. Як правило, оптимальною схемою синтезу є та, яка включає мінімальне число стадій.

Побудова схеми багатостадійного синтезу заданого препарату вимагає від експериментатора активного володіння різноманітними прийомами зміни структури органічної речовини. Таких прийомів в органічній хімії є велика кількість.

Основні прийоми органічного синтезу.

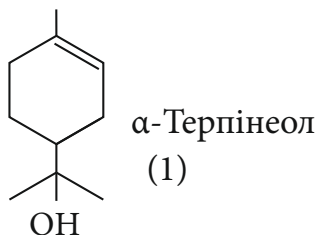
- Нарощування карбонового скелету.
- Введення, обмін та окисно-відновні перетворення характеристичних груп.
- Укорочення карбонового ланцюга.
- Ароматизація циклічних систем.
- Циклізація та розкриття циклів.
- Перегрупування.

При плануванні синтезу необхідно враховувати:

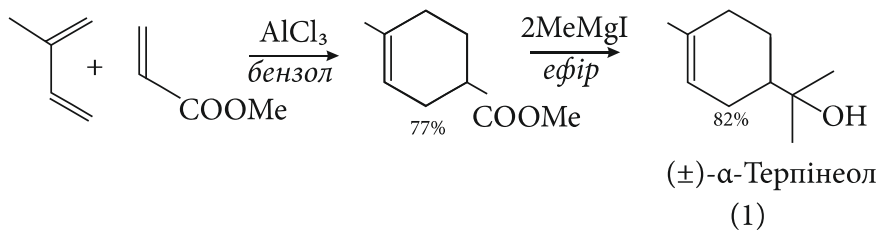
1. Наскільки доступні вихідні реактиви.
2. Який шлях дає найбільший сумарний вихід.
3. Який шлях пов'язаний з найменшим числом окремих стадій.
4. Яка вартість вихідних речовин і реагентів.
5. Який шлях потребує найменших витрат часу та роботи.
6. Необхідно враховувати легкість очищення продуктів реакцій, їх стійкість, безпеку проведення тих чи інших операцій, токсичність використаних реагентів та ін.

1.3. Багатостадійні синтези.

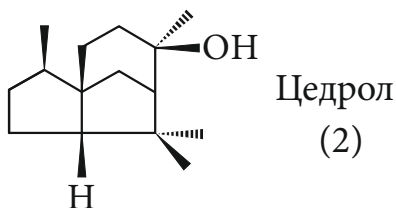
У випадку відносно простих сполук, наприклад сполуки (1), запропонувати схему синтезу досить легко, не вдаючись до будь-яких спеціальних логічних прийомів (якщо на кінці зв'язку не зображено якогось атома або групи атомів — мається на увазі, що там знаходиться група CH_3).



Синтез 1.

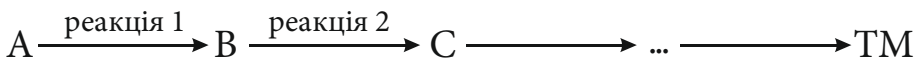


Однак планування синтезу такої сполуки як (2) вимагатиме значних інтелектуальних зусиль.



Молекулярна складність зростає за наявності кілець, відгалужень, асиметричних атомів вуглецю тощо. Нині у руках хіміка-синтетика є великий арсенал відомих реакцій, які можна використовувати для створення тих чи інших елементів складної структури.

Питання полягає в тому, як раціональніше використовувати цей арсенал. Як правило, рішення є «ланцюжком» перетворень, що складається з проміжних речовин (А, В, ...), з'єднаних певними реакціями. Підсумком цього ланцюжка перетворень є **цільова молекула** (позначається ТМ — від англ. target molecule).



Молекула речовини, яку треба синтезувати, називається **цільовою молекулою (ТМ)**.

Зазвичай до цієї ТМ можна прийти не одним способом, а кількома. Тому в процесі планування синтезу доводиться аналізувати кілька «ланцюжків синтезу». Вибір оптимального шляху синтезу визначається кількістю стадій, доступністю вихідних сполук та реагентів, простотою проведення реакцій, легкістю виділення продуктів та їх виходами.

До початку 1970-х років хіміки під час планування синтезу використовували мнемонічні асоціації. При цьому визначальним моментом було розпізнавання подібності між будь-яким ключовим фрагментом структури, яку треба було створити, і структурою відомої або потенційно доступної сполуки.

Починаючи з середини 1960-х років було розроблено систематичний підхід до планування синтезу. Він включає, в першу чергу, аналіз особливостей структури ТМ та подальші маніпуляції зі структурами у напрямку, зворотному синтезу. Такий підхід отри-

мав назву «**ретросинтетичний аналіз**» (вживається також термін «**антитетичний**» (antithetic, тобто протилежний синтетичному аналіз).

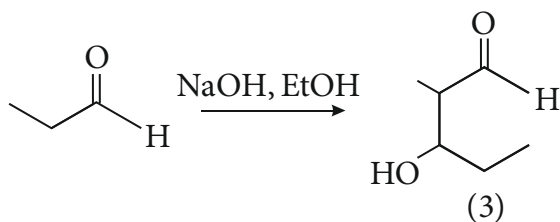
Засновником підходу є американський хімік, лауреат Нобелівської премії 1990 р. Іліас Джеймс Корі.

Ідеї І. Корі були сприйняті та розвинені багатьма хіміками. Важливу роль у популяризації підходу І. Корі відіграли монографії Стьюарта Уоррена.

1.4. Основні поняття ретросинтетичного аналізу.

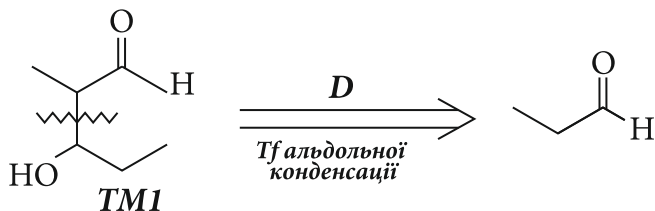
В основі ретросинтетичного аналізу лежить ідея поступового зменшення молекулярної складності ТМ. Проводять послідовне спрощення структури ТМ відповідно до певних правил до тих пір, поки не буде отримана доступна сполука або така сполука, спосіб синтезу якої відомий. Це положення пояснюють наведені нижче приклади.

Розглянемо 3-гідрокси-2-метилпентаналь (3) — продукт альдольної конденсації пропаналу:



У продукті конденсації молекулярна складність вища, ніж у пропаналу: у молекулі (3) більше атомів, вуглецевий скелет розгалужений, присутні два стереоцентри (асиметричні атоми).

Якщо ми поставимо собі за мету спланувати синтез сполуки (3), то уявно проводимо реакцію, зворотну реакції синтезу. При цьому ми розчленуємо молекулу (3) (назвемо її ТМ1) за центральним зв'язком С-С.

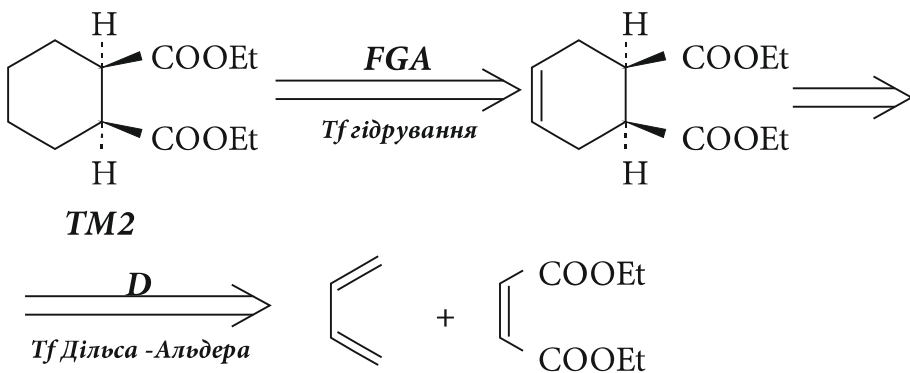


Реакції, що уявно проводяться, зворотні реакціям синтезу, називаються трансформами (Tf).

Мета трансформу – зменшення молекулярної складності. Трансформ має подвійну назву: **за реакцією синтезу** (у разі TM1 – Tf альдольної конденсації) та **за напрямом аналізу** або характером трансформу (у разі TM1 – розчленування, D – від англ. disconnection). Для того щоб відрізнити трансформ від реальної реакції, використовують подвійну стрілку.

Аналогічно можна аналізувати сполуку TM2:

Аналіз.



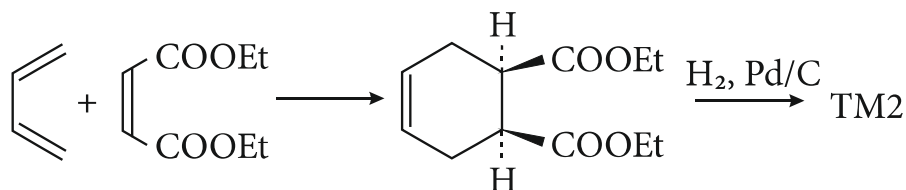
У випадку TM2 нам зустрілися два трансформи: Tf гідратування, або FGA (Functional Group Addition) та Tf Дільса-Альдера, або D (розчленування).

Такий аналіз у напрямку «назад», починаючи з цільової молекули, і називають ретросинтетичним аналізом. Ми крок за кроком змінюємо ТМ відповідно до відомих нам реакцій, доки не прийдемо до доступної сполуки. На кожному кроці слід перевіря-

ти, чи існує реальна реакція (у напрямку синтезу), що відповідає цьому трансформу.

Після проведення аналізу можна написати схему синтезу.

Синтез.



Найчастіше в аналізі зустрічаються такі **типи трансформів**:

1. Розчленування, D: розчленування ланцюга, CHD (chain disconnection); розчленування циклу, RGD (ring disconnection); відщеплення функціональної групи, FGD (functional group disconnection); відщеплення відгалуження, APD (appendage disconnection).

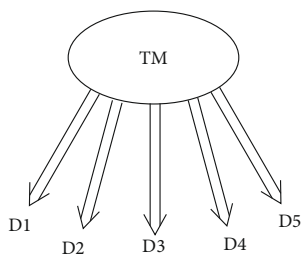
2. Зчленування, R (reconnection): зчленування, наприклад, в цикл, RR (ring reconnection).

3. Введення функціональної групи, FGA (functional group addition).

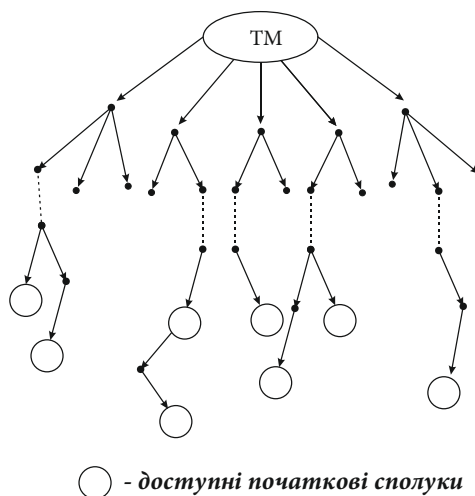
4. Заміна однієї функціональної групи на іншу, FGI (functional group interconversion).

5. Перегрупування, Rt (rearrangement).

Таким чином, у процесі ретросинтетичного аналізу молекула ТМ перетворюється на свій синтетичний попередник за допомогою трансформу. Цей попередник, у свою чергу, стає предметом аналізу також — до отримання доступної вихідної сполуки. Ця процедура може повторюватися багаторазово, доки не буде досягнуто бажаного результату (доступна сполука). Так, навіть для аналізу не дуже складної сполуки ТМЗ доводиться застосувати 6 трансформів.



Отримані п'ять варіантів розбиття молекули аналізуються далі. При цьому загальна кількість «гілок» аналізу зростає. Ця процедура на кожній з гілок повторюється доти, доки не вийде відома вихідна сполука. Частину гілок доводиться відкинути, оскільки їх продовження приводить до ускладнення синтезу. В результаті виходить **«дерево синтетичних інтермедіатів»**, або **«дерево синтезу»**.



Слід уточнити поняття «розчленування» (disconnection), яке так широко використовується в ретросинтетичному аналізі. Термін «розчленування» означає розрив зв'язків, який уявно проводиться, що дає послідовно більш прості молекули-попередники, але завжди таким шляхом, щоб ці зв'язки могли бути знову створені відомими або розумними хімічними реакціями.

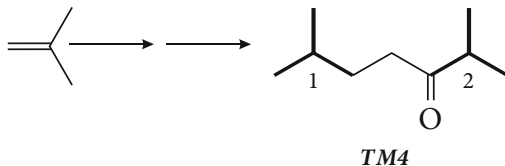
Існує два підходи до планування синтезу:

1. Синтез даної ТМ із відомої, заданої сполуки (завдання 1).
2. Синтез цієї ТМ при невизначеності вихідної сполуки (завдання 2).

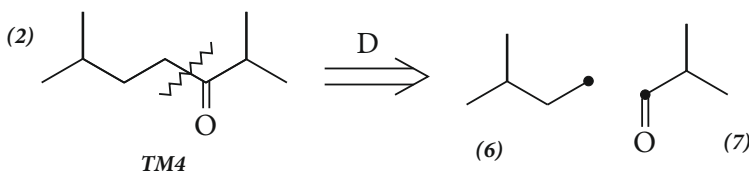
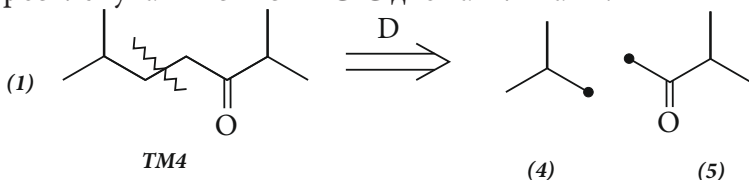
Хімік-синтетик зазвичай вирішує завдання (2), що і є метою ретросинтетичного аналізу.

Проте основні засади легше зрозуміти з прикладу розв'язання завдання (1).

Припустимо, ми маємо спланувати синтез ТМ4, виходячи з 2-метилпропену:



У ТМ4 ми знаходимо структурний фрагмент 2-метилпропену у двох місцях (виділені зв'язки): 1 та 2. Відповідно до цього проводимо розчленування зв'язків С-С двома шляхами.



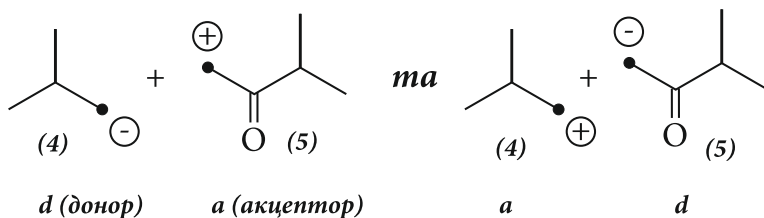
Ми зменшили молекулярну складність, провівши розчленування: кожен із отриманих фрагментів (4) – (7) простіше, ніж ТМ4. Проте ця процедура мало що дала сама собою, оскільки поки що ми не бачимо реальних реагентів, які відповідають отриманим «уламкам» молекули. Тепер приймемо два припущення:

1. Зв'язок, який ми розриваємо, повинен створюватися малою послідовністю реакцій, а краще – однією реакцією.

2. Розірвані нами зв'язки повинні створюватися реакціями, що включають іонні інтермедіати (у окремих випадках – рекомбінацією радикальних частинок).

Відповідно до цього припишемо заряди продуктам розчлену-

вань (4) – (7). Для (4) та (5) можливі два варіанти:



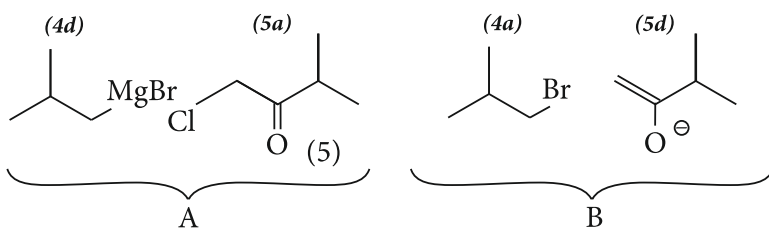
Отримані частинки (4*d*), (5*a*), (4*a*) і (5*d*) називаються синтонами.

Ідеалізований фрагмент (катіон, аніон, радикал, карбен), що виникає в результаті трансформування розчленування (D), називається синтоном.

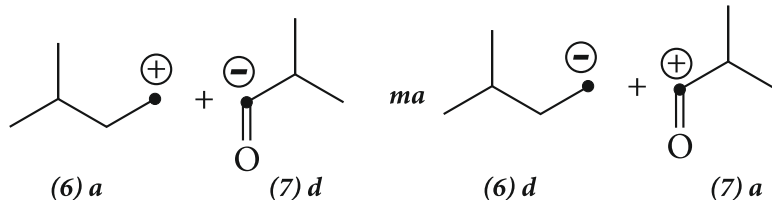
Синтон може бути реальним учасником реакції, а може бути віртуальною частинкою, яка не утворюється в ході синтезу (деякі хіміки під синтоном розуміють будь-який корисний для синтезу реагент, що є неправильним).

Одне із завдань ретросинтетичного аналізу – знайти реальні реагенти, що відповідають синтонам.

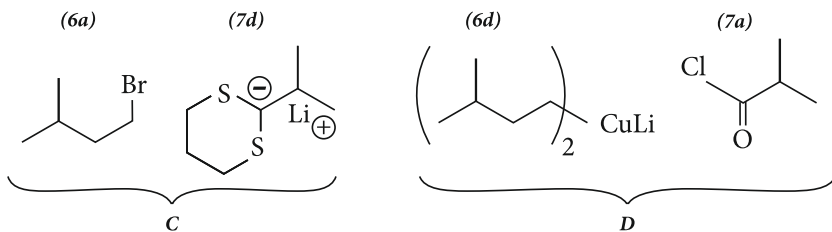
Так, отриманим нами синтонам відповідають такі реагенти:



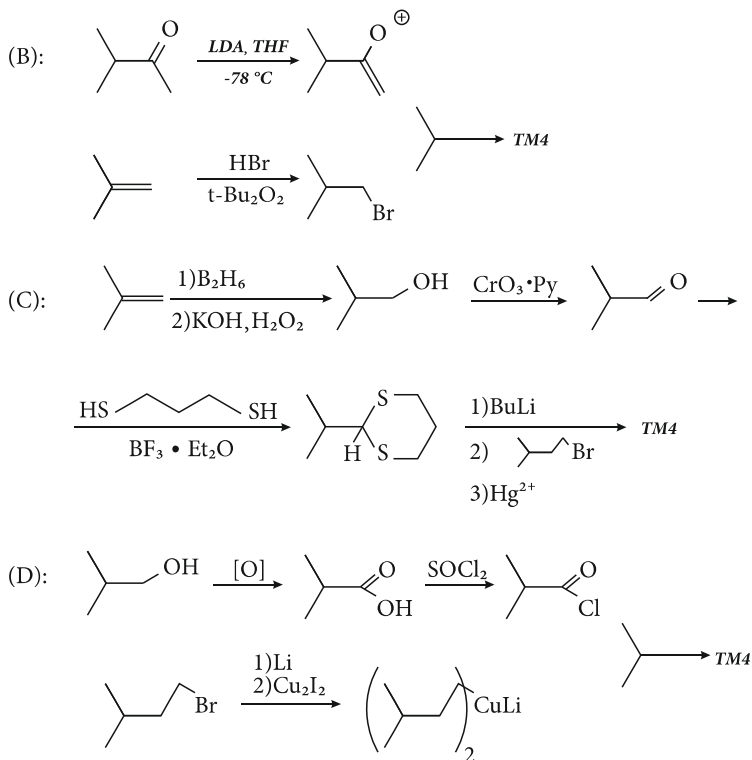
При іншому розбитті ТМ4 виходять наступні синтони:



Реагентами, відповідними синтонам (6) і (7), можуть бути, наприклад, такі:



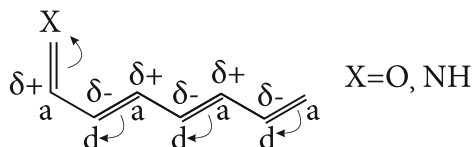
Варіант А слід виключити з розгляду, оскільки взаємодія магнійорганічної сполуки з хлоркетонем ускладниться утворенням епоксиду. Інші варіанти (В-D) цілком реалізовані практично:



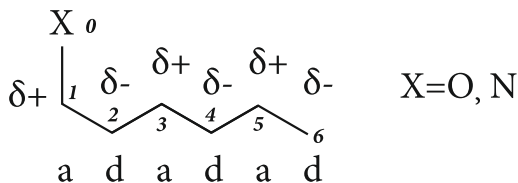
Скоріш за все, оптимальним є шлях (В) — він включає найменшу кількість стадій.

Синтони, залежно від їхнього заряду, поділяють на **a-синтони** (синтони з акцепторним атомом, що має позитивний заряд) та **d-синтони** (синтони з донорним атомом, зарядженим негативно).

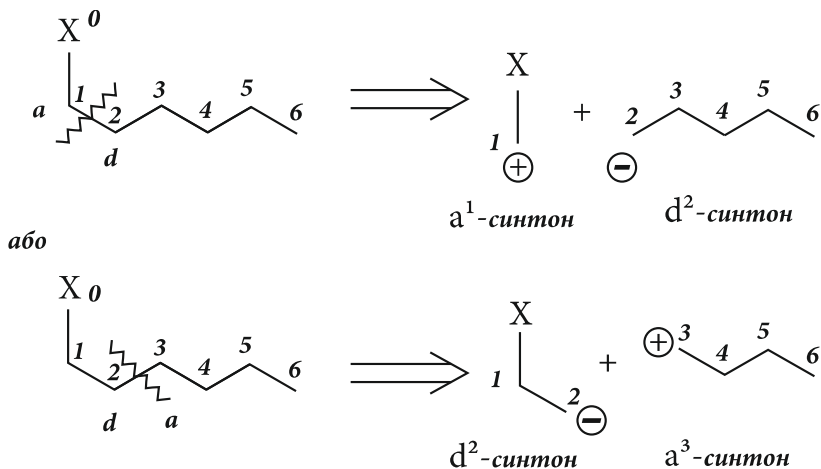
Аналогічно, на атоми а- і d- типу поділяються атоми 3-вуглецевого ланцюга, що має на одному з кінців акцепторну групу. Якщо вуглецевий ланцюг є повністю сполученою системою, в ній спостерігається альтернування донорних і акцепторних атомів:



В даний час вважають, що таке ж альтернування акцепторних та донорних центрів є і в насиченому вуглецевому ланцюзі з акцепторним атомом на кінці.

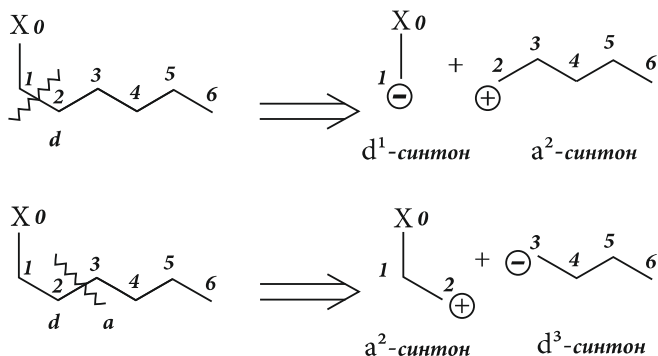


Ланцюг атомів нумерують, починаючи з атома X, якому приписують нульовий номер. Синтони, що виникають при розчленуванні такого ланцюга, можуть отримати заряди, що відповідають цій «природній» полярності, наприклад:



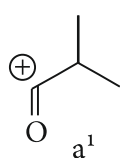
У цьому випадку кажуть **про «природні», або «логічні» синтони.**

Якщо ж заряди синтонів не відповідають «природному» альтернуванню донорних та акцепторних атомів у вуглецевому ланцюзі, кажуть про синтони зі зверненою полярністю, наприклад:

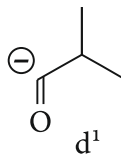


В англomовній літературі для таких (d¹, a², d³) синтонів використовують термін «unpoled synthons» (від німецького die Umpolung – звернення полярності).

Приміром, у розглянутому вище аналізі ТМ4 синтони 4a, 5d, 6d і 7a є природними (логічними), а синтони 4a, 5a, 6a і 7d – неприродними (нелогічними).

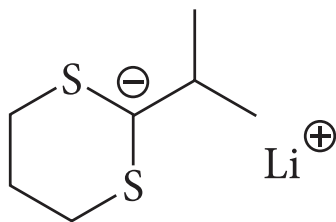


7a, природний синтон



7d, неприродний синтон

Зазвичай такий поділ синтонів умовний, оскільки реально існують реагенти, що відповідають «неприродним» (*unpoled*) синтонам. Так, наприклад, синтону 7d (ацил-аніон) відповідає літєва сіль дитіану.



Тепер можна сформулювати **принципи підходу до планування синтезу із заданої вихідної сполуки**:

1. *Визначте положення скелету вихідної сполуки в ТМ.*
2. *Проведіть розчленування зв'язку, який дає максимальне спрощення структури. Найкраще «малим укусом» (small bite) розбити молекулу на два великі «уламки».*
3. *Припишіть продуктам розчленування заряди – при цьому вийдуть синтони.*
4. *Знайдіть реагенти, які відповідають цим синтонам.*
5. *Виберіть найкращу комбінацію синтонів з урахуванням відповідних реагентів.*
6. *Повторіть процедуру до тих пір, поки не знайдете способи побудови всіх зв'язків, що Вас цікавлять.*
7. *Проведіть ретросинтетичну процедуру та напишіть схему синтезу.*

Однак у своїй роботі хімік-синтетик стикається з іншою постановкою проблеми: як правило, відома лише структура молекули цільової сполуки (ТМ). І тут завдання ускладнюється — на початку аналізу невідомо, до яких вихідних сполук ми прийдемо. Зрозуміло лише, що ці вихідні сполуки мають бути доступними.

У цьому випадку рішення можна знайти за допомогою послідовних розчленувань ТМ (disconnection approach). Саме такий підхід є найпродуктивнішим. При цьому дуже важливим є правильний вибір розчленувань і відповідних трансформів.

У ході аналізу перевагу слід надавати таким трансформам, які дають максимальне спрощення структури молекули. **Цим потужним спрощувальним трансформам відповідають «потужні реакції» синтезу.** Ряд таких реакцій наведено у переліку.

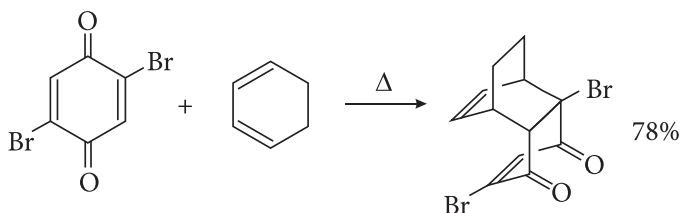
Ці реакції називаються **потужними**, оскільки в одну стадію приводять до значного ускладнення молекули. У цьому може статися циклізація чи істотна реорганізація молекули. Відносно мало реакційні функціональні групи можуть перетворитися на високо-реакційні. Про подібні потужні реакції слід завжди пам'ятати при конструюванні дерева синтезу.

Потужні реакції:

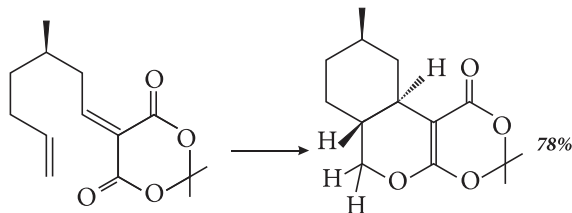
1. Карбоциклічна реакція Дільса-Альдера.



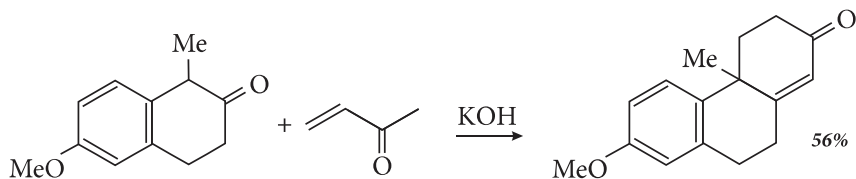
2. Реакція Дільса-Альдера з хінонами.



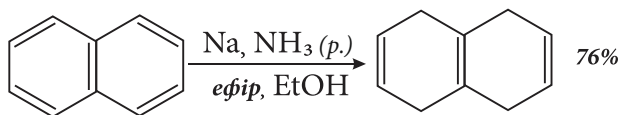
3. Гетеро-реакція Дільса-Альдера.



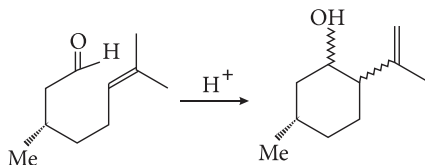
4. Анелювання за Робінсоном.



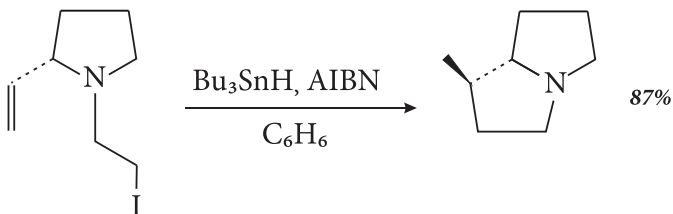
5. Парціальне відновлення за Берчем.



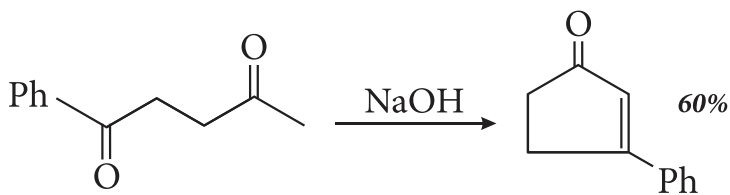
6. Катіонна α -циклізація.



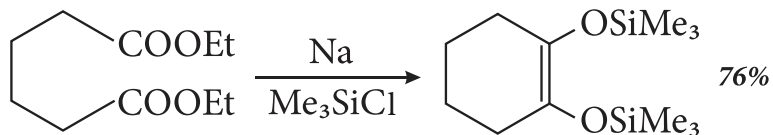
7. Внутрішньомолекулярна радикальна π -циклізація.



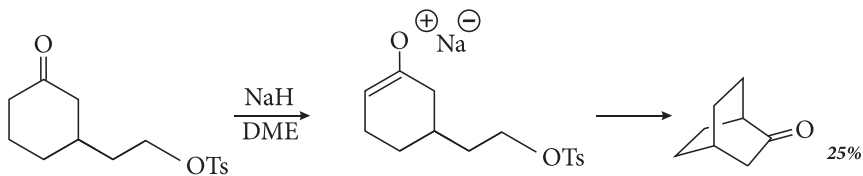
8. Альдольна конденсація.



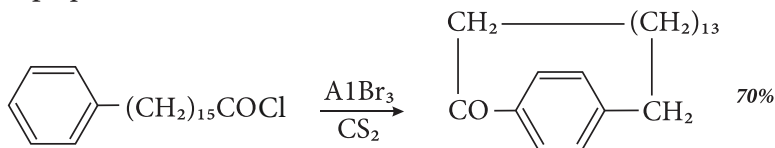
9. Ацилоїнова конденсація, що приводить до карбоциклів.



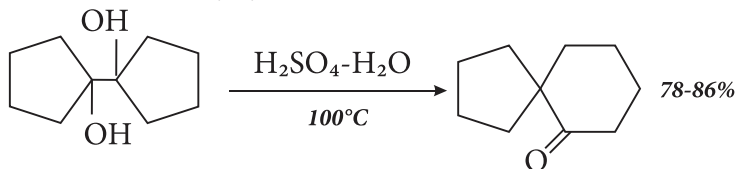
10. Внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення, що приводить до циклізації.



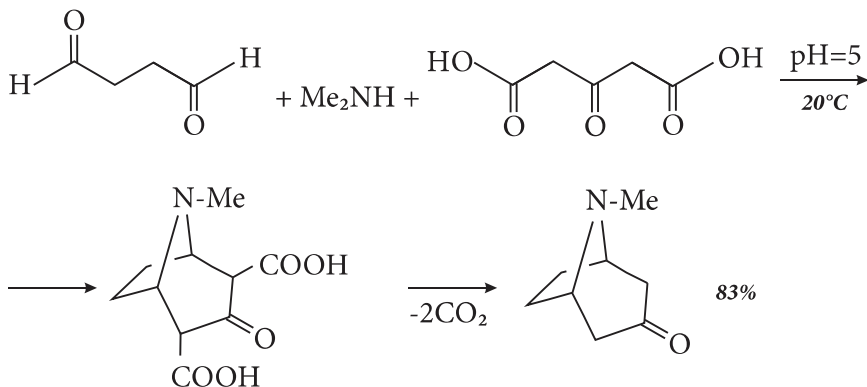
11. Внутрішньомолекулярне ацилювання за Фріделем—Крафтсом.



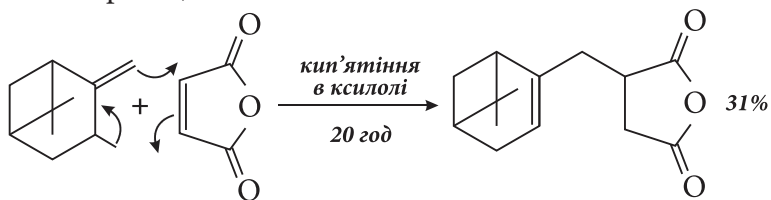
12. Катіонні перегрупування.



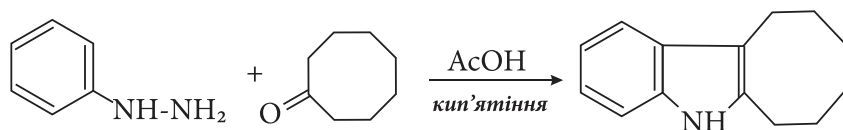
13. Конденсація Манніха.



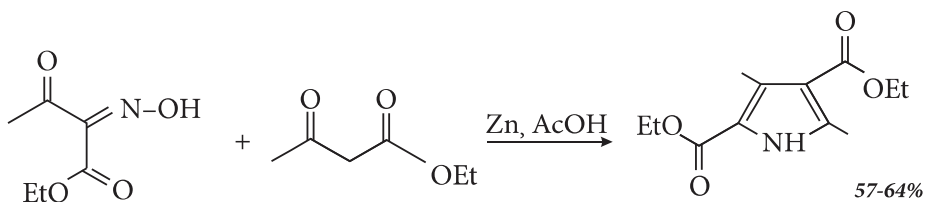
14. Єнова реакція.



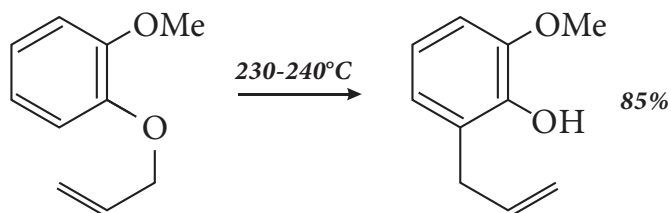
15. Синтез індолів за Фішером.



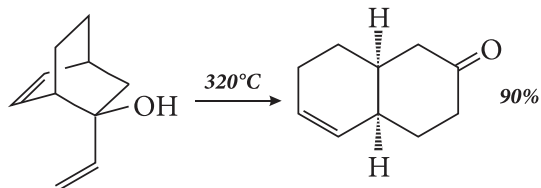
16. Синтез піролів за Кнорром.



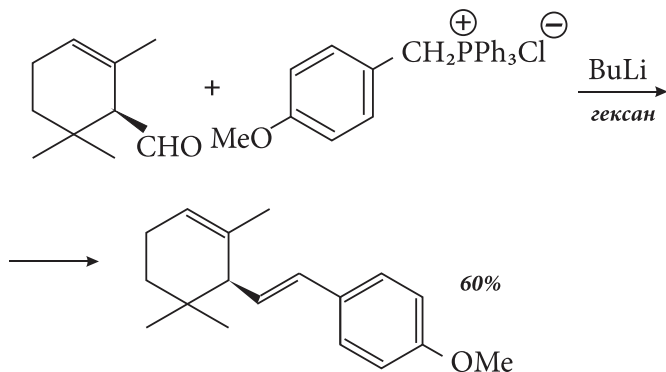
17. Сигматропне перегрупування Кляйзена.



18. Сигматропне окси-перегрупування Коупа.



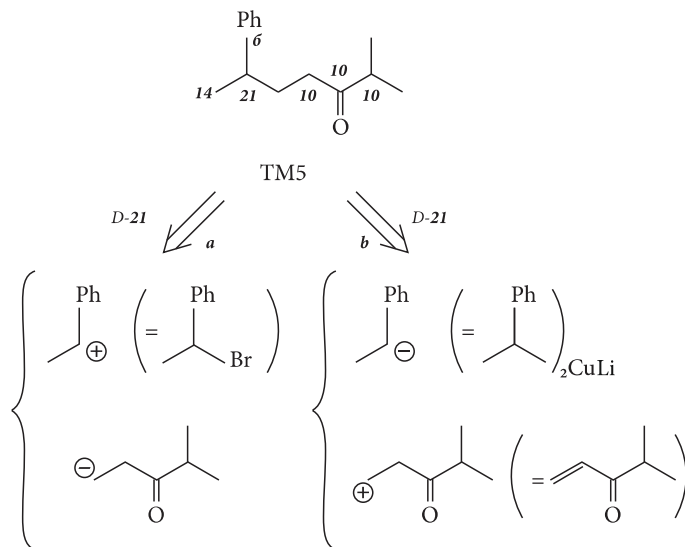
19. Олефінування за Віттігом.



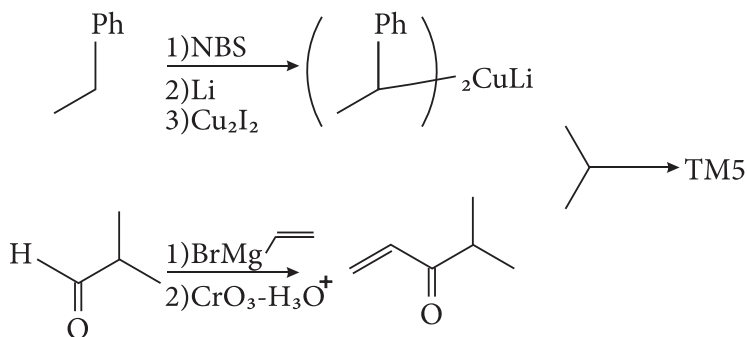
Перше питання, яке виникає в ході ретросинтетичного аналізу: де в молекулі найкраще провести розчленування?

М. Смітом було розроблено формалізований підхід на вирішення цього завдання. Зв'язкам С-С приписується різне **старшинство**, залежно від положення цих зв'язків у скелеті молекули та характеру приєднаних до них функціональних груп. За певними правилами, всі зв'язки С-С одержують ту чи іншу кількість «балів». Першим розривають зв'язок, який отримав максимальний «бал». Потім цю процедуру повторюють для одержаних «уламків» молекули до тих пір, поки не дійдуть доступних сполук. Нижче наведено приклад використання такого алгоритму для аналізу ТМ5.

Аналіз.

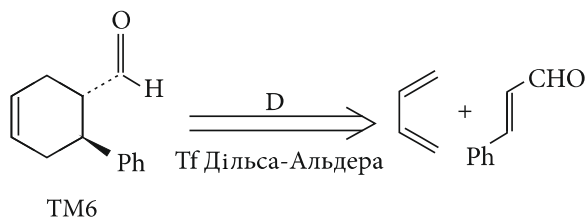


Саме розбиття ТМ5 способом (b) дає можливість запропонувати доступні реагенти для раціонального здійснення синтезу.



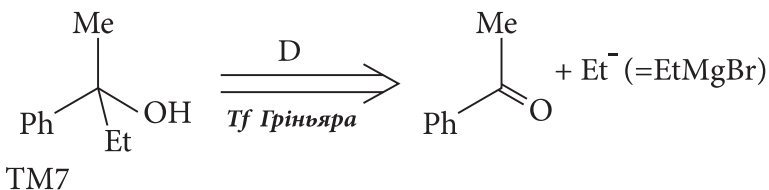
Правила М. Сміта визначення старшинства зв'язків досить складні і тут наведені. Насправді краще прагнути побачити у ТМ певні «ключові» структурні елементи, які підказують, який саме трансформ слід провести.

Аналіз сполуки ТМ6 легко провести, використовуючи потужний трансформ - **трансформ Дільса-Альдера**.



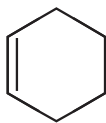
Які особливості у будові TM6 дозволили нам застосувати Tf Дільса-Альдера? Очевидно, це наявність шестичленного карбоциклу з подвійним зв'язком.

Зрозуміло, що й у багатьох інших (але не у всіх) випадках, коли молекула містить названі структурні елементи, можна використовувати в аналізі Tf Дільса-Альдера. Аналогічно у TM7 легко побачити структурні елементи, що дозволяють провести Tf Гріньяра.

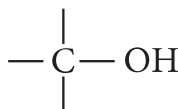


Необхідні та достатні елементи у будові молекули, що дозволяють проводити певний трансформ, **називаються ретронами.**

Ретрони називають за назвою трансформу.



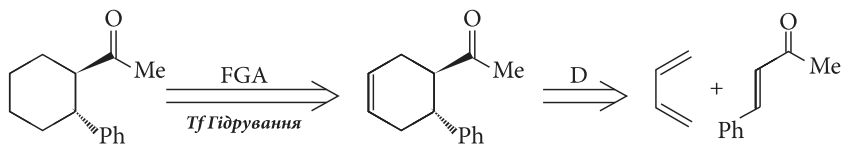
ретрон Дільса-Альдера



ретрон Гріньяра

Цільова молекула може мати необхідний, але не достатній елемент для проведення трансформу. У такому разі слід говорити про **частковий ретрон.**

Наприклад, у TM8 присутній частковий ретрон Дільса-Альдера.



TM8

*частковий ретрон
Дільса-Альдера*

*повний ретрон
Дільса-Альдера*

Запорукою успішного проведення ретросинтетичного аналізу є вміння бачити ретрони, що містяться у ТМ, та відповідно до цих ретронів проводити розчленування.

Починаючи процедуру ретросинтетичного аналізу, треба передусім відповісти на такі питання:

1. Які функціональні групи присутні у ТМ?
2. Чи є симетрія у ТМ? Симетрію краще зберегти під час аналізу.
3. Чи є аналогія у вирішенні проблеми даного синтезу з проблемами, вже вирішеними раніше?
4. Чи можна уявити ТМ, що складається з доступних або легко синтезованих фрагментів?

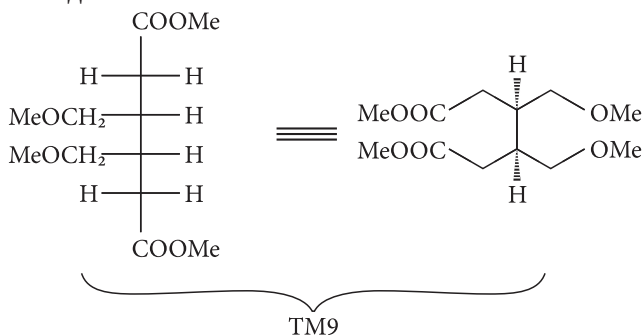
Не існує універсального алгоритму, який дозволив би, базуючись на структурі даної ТМ, привести до однозначного знаходження вихідних сполук та шляхів синтезу ТМ.

Це неможливо хоча б з множинності можливих рішень поставленого завдання (дерево синтезу). **Єдина можливість, що реалізується в ретросинтетичному аналізі – поступове зменшення молекулярної складності.** І тому спрощують трансформи. Нерідко доводиться використовувати так звані «приховані» шляхи спрощення структури ТМ. Ці «приховані» шляхи можуть включати використання на певному етапі допоміжного ускладнюючого трансформу для того, щоб потім різко спростити структуру.

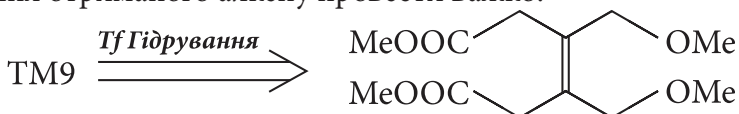
Розглянемо приклад ТМ9. У цій сполуці легко бачити два асиметричні атоми вуглецю. ТМ9 є еритро-ізомер (у разі — ме-

зо-форма).

Перетворивши проекцію Фішера на клиноподібну проекцію, ми побачимо «допоміжний ключ» — певне розташування виділених атомів водню.

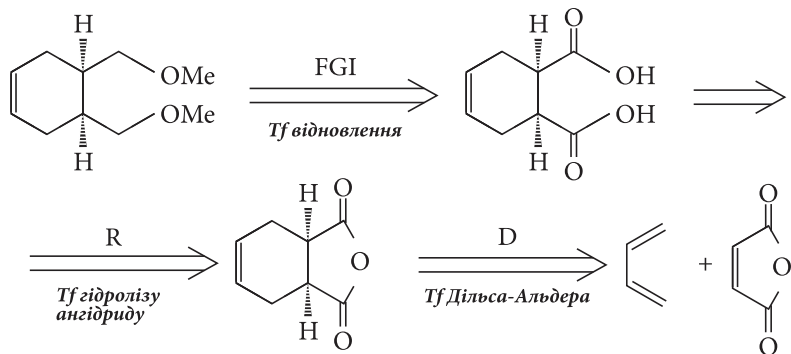


Використання у разі TM9 трансформу гідрювання спрощує структуру, видаляючи два стереоцентри, проте подальше розчленування отриманого алкену провести важко.



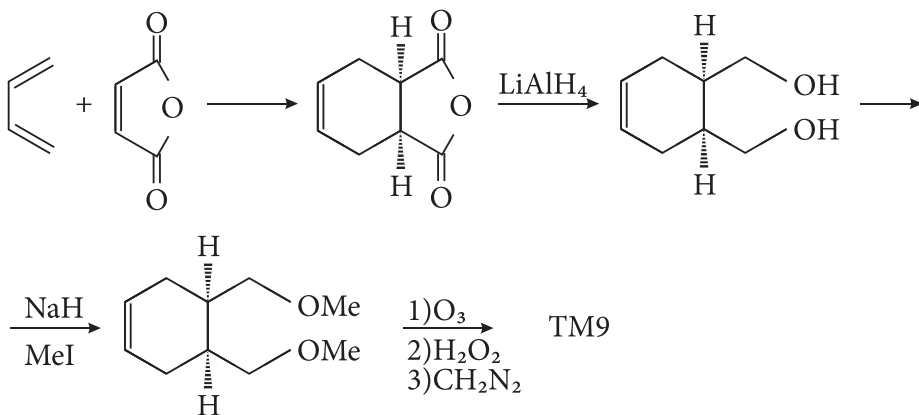
З іншого боку, ми можемо спочатку ускладнити TM9, провівши зчленування в шестичленний цикл.

У сполуці, отриманій після трансформування зчленування (R), присутній повний ретрон Дільса-Альдера. Однак, перш ніж вдаватися до його розчленування, слід видозмінити функціональні групи (FGI), оскільки реакції Дільса-Альдера сприяють електроноакцепторні групи в дієнофілі.



Тепер можна написати схему синтезу:

Синтез.

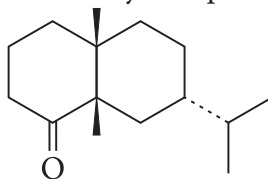


У ретросинтетичному аналізі виділяють п'ять основних стратегічних ліній, чи стратегій.

1. Стратегії, що базуються на трансформах.

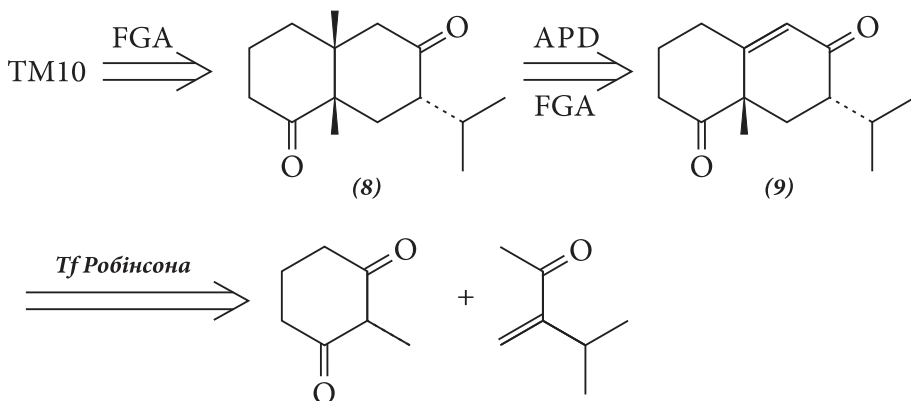
Метою таких стратегій є пошук найпотужнішого спрощувального трансформу, який дає найбільший внесок у «дерево синтезу». При цьому доводиться перебрати кілька можливих первинних трансформів, тобто пошук потужного трансформу стає самоціллю (краще сказати «підціллю»). При такому підході трансформи використовуються суто механічно, без прямого зв'язку з основною метою аналізу - знаходженням способу синтезу даної ТМ.

Показовий у цьому відношенні аналіз сесквітерпену – валеранону (ТМ10) – сполуки, виявленої у валеріані.



Валеранон (ТМ10)

Аналіз 1.



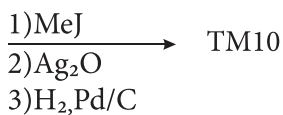
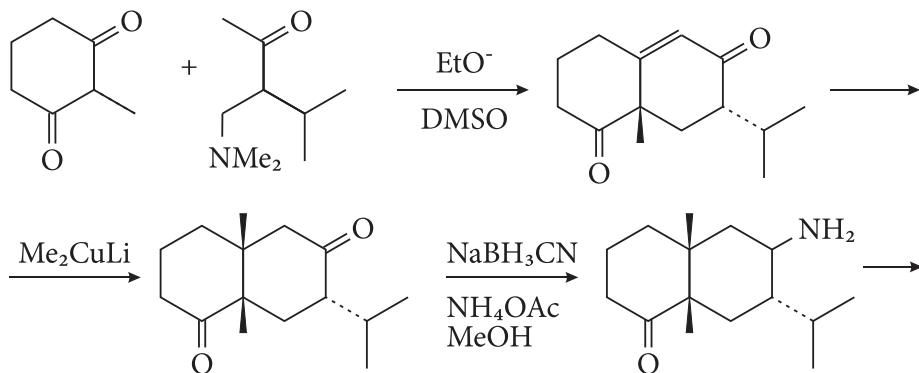
Наявність у молекулі TM10 двох зчленованих шестичленних кілець, в одному з яких є карбонільна група, передбачає можливість використання в аналізі Tf Робінсона. Для застосування цього трансформу слід провести додатковий ускладнюючий трансформ (FGA) – ввести ще одну карбонільну групу.

Ми прийшли, таким чином, до двох сполук, що легко синтезуються. Трансформам APD і FGA відповідає приєднання літій-діалкілкупрату.



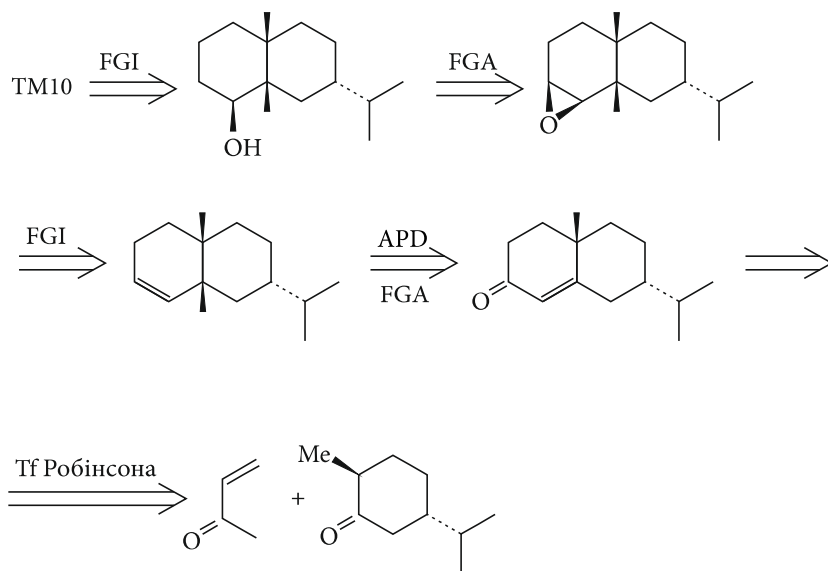
У плані синтезу складність представляє селективне видалення однієї з карбонільних груп у сполуці (8). Цю проблему можна вирішити, наприклад, використовуючи селективний відновник, що вибірково відновлює менш стерично утруднену C=O-групу.

Синтез.

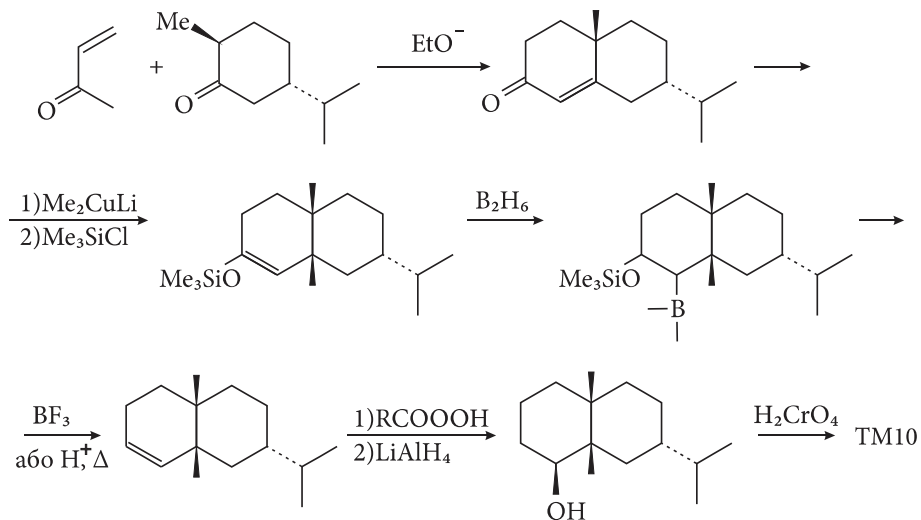


Аналіз 2.

Цей аналіз теж по суті ґрунтується на потужному спрощеному перетворенні Робінсона, але підхід до нього інший.

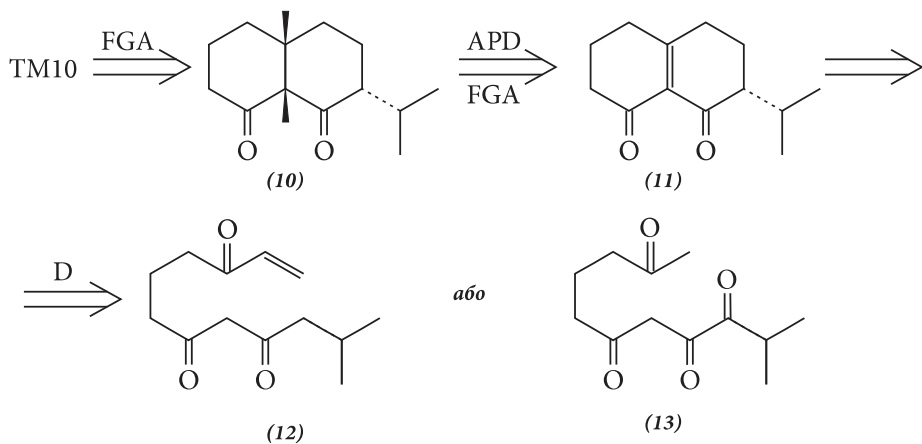


Синтез.

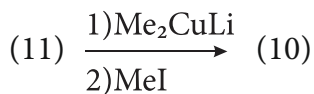


Третій варіант аналізу, також механічно заснований на перетвореннях, дає менш задовільні результати.

Аналіз 3.



В останньому випадку використувані чисто механічні перетворення привели до зниження молекулярної складності. Для перетворення (11) в (10) існують цілком реальні реакції:



Що стосується продуктів подальшого розчленування, то синтез сполук (12) і (13) сам по собі дуже складний.

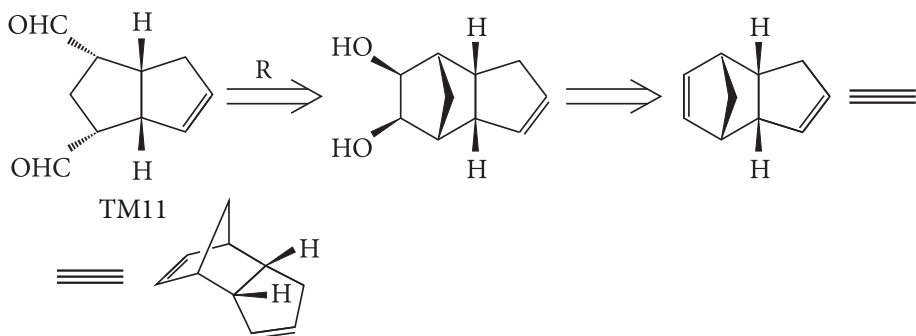
Таким чином, *стратегія, що базується на трансформах, є чисто механічним перебиранням всіх можливих трансформів*. При цьому зовсім не кожен шлях аналізу приводить до задовільного рішення.

Слід зазначити, що валеранон (ТМ10) синтезували до того, як було проведено його ретросинтетичний аналіз.

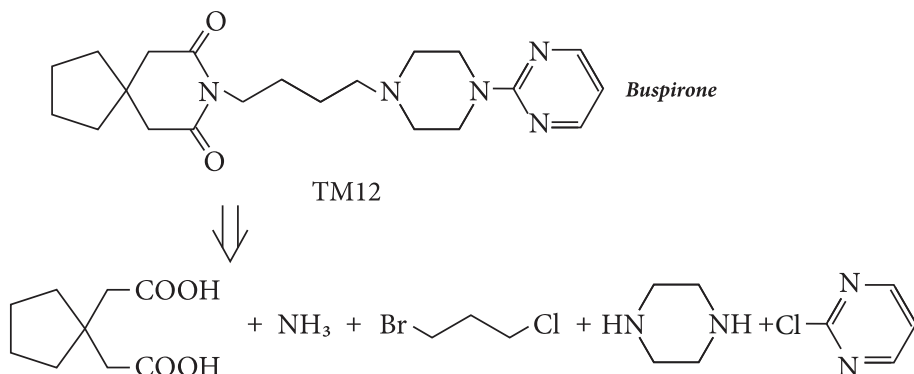
2. Стратегії, що базуються на структурі.

У цих стратегіях визначальна роль належить виявленню у структурі ТМ потенційної вихідної сполуки — субодиниці, що містить певний ретрон або початкового хірального елементу для створення правильних стереовідносин ТМ.

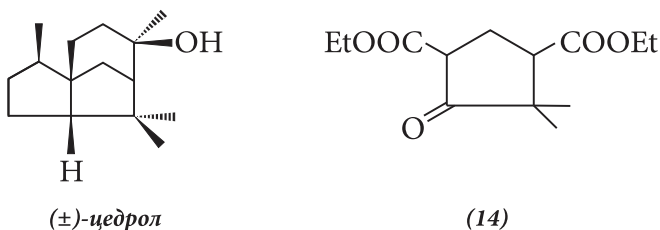
Так, у структурі ТМ11 — важливої проміжної сполуки для синтезу простагландинів, можна побачити спорідненість з поліциклічною структурою дициклопентадієну.



Вихідні компоненти добре видно у структурі заспокійливого лікарського препарату ТМ12.



Набагато важче побачити фрагмент вихідної сполуки (14) для синтезу (\pm)-цедролу.



Сполука (14) була відома до початку роботи Г. Сторка щодо синтезу цедролу.

У ході аналізу деякі зв'язки та кільця доцільно зберігати, не піддаючи їх розчленуванню. *Такі фрагменти структури зазвичай беруть початок із доступних сполук, так званих білдинг-блоків (building block, будівельний блок). Білдинг-блоком називається сполука, що містить одну або кілька функціональних груп, що дозволяють легко вбудовувати структурний фрагмент, що містить, в молекули інших сполук.* Сюди відносяться, наприклад, *n*-алкільні групи, бензольні та нафталінові кільця, а також ряд гетероциклічних структур. Білдинг-блок може являти собою і складнішу структуру (див. приклад TM12).

3. Стратегії, засновані на топології.

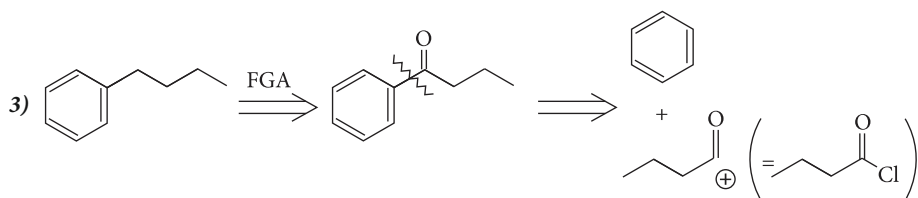
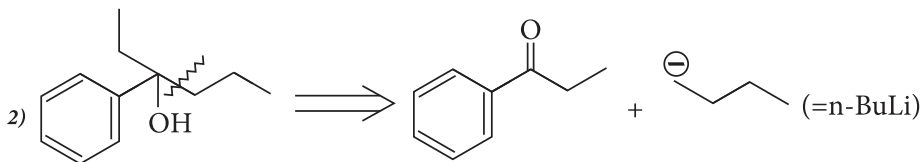
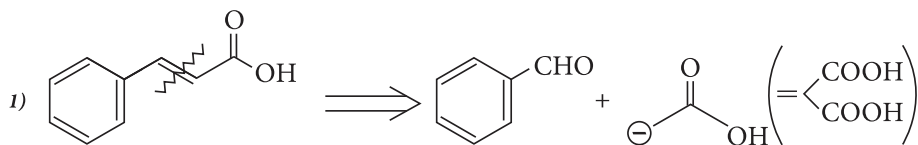
Ці стратегії передбачають виявлення зв'язку (або зв'язків), розташування якого, відповідно до його положення в ТМ, дає максимальне зменшення молекулярної складності. Такі зв'язки називаються «стратегічними». Нижче наведено **три основні типи стратегічних зв'язків**:

а) зв'язки, розташовані в середині молекули;

б) зв'язки, що йдуть із точки розгалуження;

в) зв'язки, які безпосередньо приєднані до циклу.

Приклади.

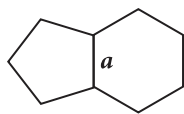


Особливо важливе значення має стратегія, заснована на топології, для розчленування під час аналізу поліциклічних структур.

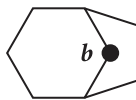
У циклічних системах перевагу треба надавати також розчленуванню стратегічних зв'язків. Тут доречно пояснити це у разі поліциклічних структур.

Насамперед, слід нагадати два моменти з номенклатури конден-

сованих та місткових систем. У поліциклах (15) та (16) п'яти-і шестичленні цикли називаються первинними.



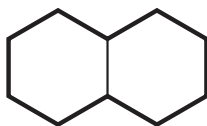
(15)



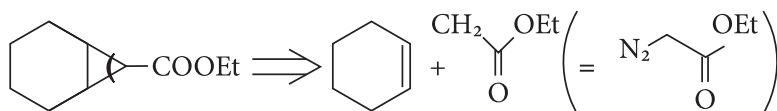
(16)

У той же час цикли, що утворюються з (15) і (16) шляхом розриву зв'язку (a) (15) або видалення місткового атома b (16), називаються периферичними циклами. Периферичні цикли завжди є циклами більшого розміру, ніж первинні цикли (у випадку (15) виходить 9-членний, а у випадку (16) - 7-членний цикли).

Стратегічними є зв'язки, що становлять цикл, який є конвертом для двох або більше циклів меншого розміру. Так, у наведеній нижче структурі стратегічними є виділені зв'язки, але не центральний зв'язок.



Якщо в конденсованій системі один із циклів є тричленним, то перш за все слід провести розчленування цього циклу. Це правило пов'язано з тим, що не існує хороших способів «прибудови» циклу більшого розміру до вже існуючого тричленного циклу.



Не слід проводити розчленування шестичленного ароматичного кільця. Ароматичні сполуки доступні, і створювати бензоліне кільце немає потреби. Виняток становлять хінони, що легко ароматизуються, але необхідність в цьому зустрічається рідко.

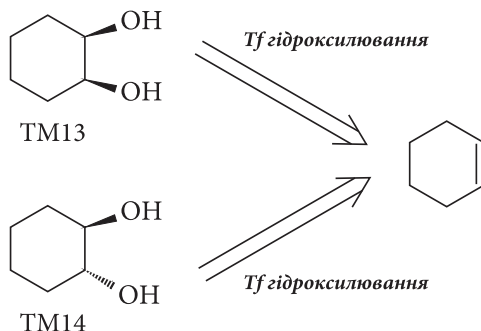
4. Стратегії, засновані на стереохімії.

У разі йдеться про два підходи: створення певної відносної кон-

фігурації (діастереоселективні стратегії) і створення заданої абсолютної конфігурації (хіронний підхід).

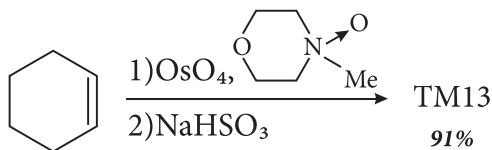
Діастереоселективність може базуватися на механізмі реакції, що відповідає даному трансформу.

Аналіз.

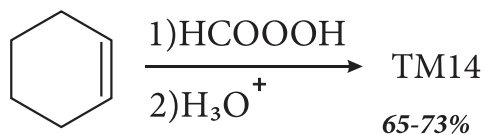


Перетворення зменшили молекулярну складність TM13 і TM14, видаливши стереоцентри. Проте це тільки половина рішення, оскільки дуже важливо знайти синтетичні реакції, які відповідають цим перетворенням і приводять до потрібної стереокореляції частин молекули. В цьому випадку завдання вирішується просто:

Синтез 1.



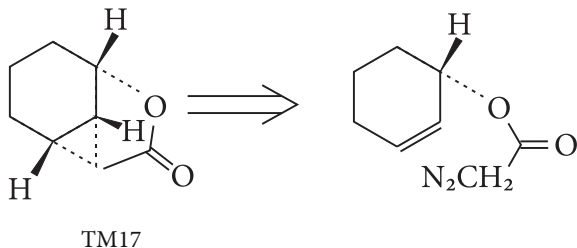
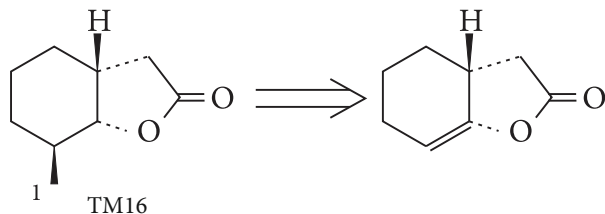
Синтез 2.



Планування синтезу сполук при даній стереохімії вимагає врахування не тільки самого перетворення (ретросинтетичний напрям), але і особливостей продукту розчленування

(субстрату) і реагенту (синтетичного напрямку). Завдання полегшується в тих випадках, коли є внутрішньомолекулярні передумови протікання реакції з певним стереохімічним результатом в продукті розчленування.

Прикладами можуть служити перетворення йодолактонізації (ТМ16) і внутрішньомолекулярного циклоадитування (ТМ17):

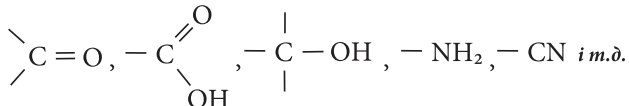


Інший підхід, розроблений С. Ханессіано, заснований на хіральних синтонах, або хіронах. Такий підхід називається хіронічним підходом або, частіше, хіральним темпляційним підходом.

5. Стратегії, що базуються на функціональних групах.

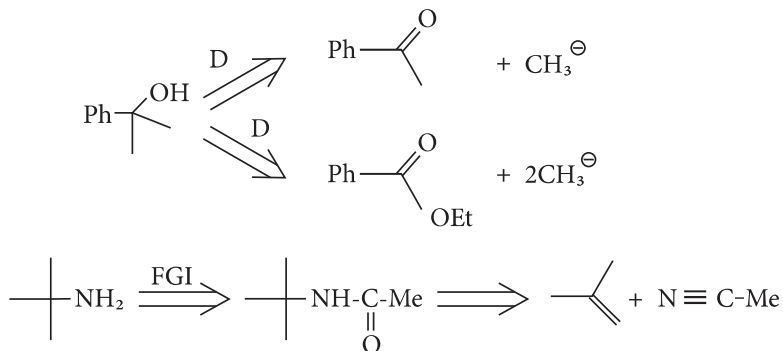
Функціональні групи часто входять до складу того чи іншого ретрону і тому відіграють важливу роль при виборі трансформу і навіть стратегії аналізу. На відміну від традиції, що склалася, в ретросинтетичному аналізі практично всі характерні угруповання атомів, за винятком алкільних (арильних) груп, вважаються **функціональними групами.**

Крім традиційних груп:



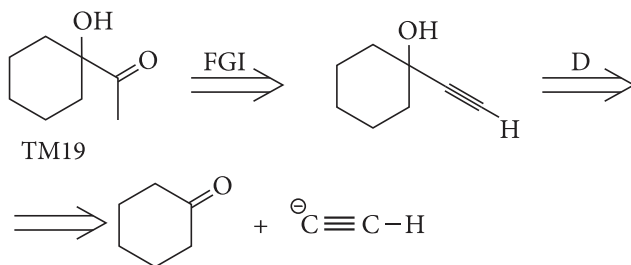
сюди слід віднести також такі атоми та групи атомів: F, Cl, Br, I, $-\text{NO}_2$, $>\text{C}=\text{C}<$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ та низку інших.

У найпростішому випадку розчленування можна проводити на базі однієї функціональної групи, наприклад:

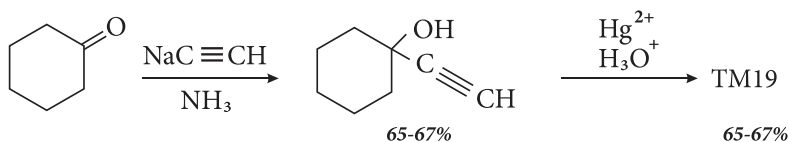


Дуже важливою є здатність одних функціональних груп перетворюватися на інші (трансформ FGI), що дає можливість регулювати реакційну здатність функціональних груп і, водночас, приводить до нових шляхів розчленування ТМ, наприклад:

Аналіз.



Синтез.



Розчленування на основі однієї функціональної групи високоефективні, якщо вони:

1) розривають стратегічний зв'язок у кільці, відгалуженні або в ланцюзі,

2) видаляють стереоцентр так, що його можна створити стереоселективно з продукту розчленування,

3) створюють ретрон для нового спрощення трансформу,

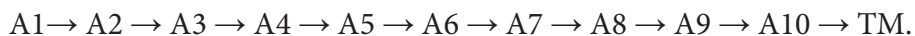
4) дають можливість розчленування нового стратегічного зв'язку.

Синтез може бути лінійним і конвергентним.

Як вже було сказано вище, процедура ретросинтетичного аналізу приводить до «дерева синтезу», тобто до набору можливих синтетичних шляхів. **При виборі конкретного способу реалізації синтезу першорядне значення має кількість стадій і виходів на стадіях синтезу.** Як правило, органічні реакції відбуваються з виходом менше 100%.

Тому чим менша кількість стадій в запланованому синтезі і чим вище вихід на кожній стадії, тим більш цінна отримана сполука.

Припустимо, що ТМ можна отримати з доступної сполуки А1 шляхом десятистадійного синтезу:



Така синтетична послідовність, представляє собою послідовну зміну структури сполуки А1 шляхом **лінійного синтезу (лінійна стратегія)**. Припустимо, вихід на кожній з десяти стадій такого синтезу становить 60%. При цьому вихід ТМ на еталонну сполуку А1 становить 0,06%.

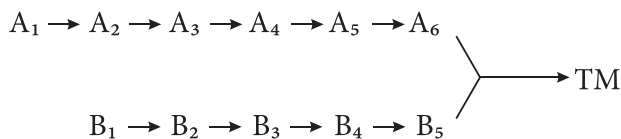
При такому підході 99% всіх синтетичних зусиль буде витрачено даремно. Ця ситуація описується як дія «арифметичного демона».

Існує як мінімум два способи боротьби з «арифметичним демоном». Перший з них полягає в збільшенні випуску продукції на

кожному з етапів. Якби в даному прикладі можна було підняти вихід продукту на кожному етапі до 90%, то вихід ТМ, розраховуючи на А1, склав би 35%.

Другим способом вирішення цієї ситуації є перехід від схем лінійного синтезу до конвергентних. **Конвергентний синтез** — це два або більше ланцюги лінійних синтезів з меншою кількістю стадій. Завершальним етапом синтезу є взаємодія продуктів таких ланцюгів, що приводить до утворення ТМ.

Загальна кількість стадій при такому підході не зменшилася (10).



Однак при виході на кожному етапі в 60% вихід ТМ, розраховуючи на А1, складе вже 4,6%. При виході в 90% загальний вихід ТМ складе 53%, що є прийнятним для такого синтезу.

Ретросинтетичний аналіз — це евристичний підхід. Такий підхід передбачає поділ завдання на ряд підзавдань, послідовне вирішення яких приводить до вирішення поставленого завдання.

Ретросинтетичний аналіз спочатку замислювався як формалізований підхід, що дозволяє планувати синтез за допомогою ЕОМ. Згодом під керівництвом **Е. Корі була розроблена відповідна комп'ютерна програма, яка отримала назву LHASA** (Логіка і евристична прикладна до синтетичного аналізу). Це інтерактивна програма, яка аналізує введену в комп'ютер ТМ в ретросинтетичному напрямку і генерує «дерево» потенційних синтетичних попередників.

Основні етапи такого антитетичного аналізу відповідають перетворенням, які підбираються з урахуванням присутніх функціональних груп і особливостей будови ТМ. Якщо кількість синтетичних кроків невелика, програма LHASA дає хіміку-синтетику цілком прийнятний вибір з декількох шляхів синтезу. Ця програма заснована на стратегічних зв'язках і генерує «дерево синтезу», за-

лишаючи вибір за хіміком. *Складнощі різко зростають з кількістю стадій синтезу.*

Справжній хімік-синтетик намагається в першу чергу представити схему синтезу самостійно. При такому підході не слід обмежуватися якоюсь однією зі стратегій ретросинтетичного аналізу, необхідно використовувати в аналізі якомога більше стратегічних ліній. Після того як синтез спланований, настає найвідповідальніший момент - експериментальна реалізація складеного плану.

Тут доречно процитувати слова *Е. Корі, що відносяться до «передретросинтетичного» періоду в органічній хімії:*

«Довгі багатостадійні синтези з 20 і більше стадій можна було б проводити з упевненістю, незважаючи на дамоклів меч синтезу – потрібен лише провал на одному етапі, щоб весь проект зустрів рантову смерть».

Ці слова залишаються актуальними і сьогодні: той же «дамоклів меч» підноситься над будь-яким складним синтезом. Проте подібні труднощі спонукають хіміків до розробки нових підходів і нових методологічних прийомів в синтезі.

1.5. Принципи побудови зв'язків Карбон-Карбон, Карбон-Гетероатом.

1.5.1. Принципи побудови Карбон-Карбонового зв'язку.

Побудова карбонового скелету потрібного цільового продукту зазвичай є дуже суттєвою частиною органічного синтезу. Насправді, синтез деяких невеликих молекул, що містять, зокрема, до шести або семи атомів карбону можна провести з доступних різних речовин, використовуючи тільки введення та взаємоперетворення різних функціональних груп. Це також відноситься до похідних найпростіших циклічних сполук, наприклад бензену, циклогексану, піридину та ін., і до молекул, які є найпростішими похідними природних речовин, подібних глюкозі, холестерину або

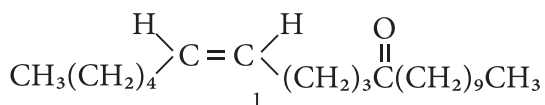
пеніциліну. Ці випадки, однак, складають виключення із загального правила.

Стратегія синтезу.

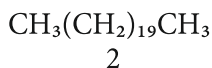
Побудова молекулярного скелету будь-якої цільової сполуки – це не просто створення необхідної послідовності потрібного числа карбонів атомів: увага повинна бути прикута до положення функціональних груп в кінцевому продукті.

Наприклад, потрібно отримати сполуку 1. Її скелет складається з 21 атома карбону, які зв'язані між собою в нерозгалужений ланцюг з Z (або *цис*-) подвійним зв'язком та з кетонною групою при C-11.

Як підступитися до цього синтезу? Сполуки з нерозгалуженим

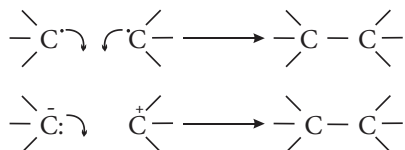


ланцюгом із 21 атома не відносяться до числа доступних, тому ланцюг потрібно побудувати із більш малих одиниць. Але із яких саме? Із сполук з 10 чи 11 атомами карбону? Чи має це яке небудь значення? Відповідь на останнє питання абсолютно зрозуміла: звичайно, має значення, а причини цього наступні. По-перше, як правило, чим менше стадій у синтезі, тим краще. Лише окремі органічні реакції проходять з виходом, що близький до кількісного; звичайно, вихід продукту з певного рівня розцінюють як задовільний. Однак вихід із трьох стадій синтезу кінцевого продукту складе лише 34 відсотки, а у випадку із п'яти стадій – 17 відсотків, розраховуючи від вихідної речовини. По-друге, суттєві функціональні групи в кінцевому продукті. Якщо би кінцевим продуктом був алкан, він



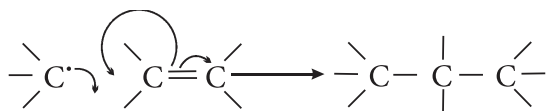
міг би бути з однаковим успіхом отриманий зі сполук, що містять наступне число атомів карбону: 16 і 5 або із будь-якої іншої підхо-

У найпростішій сполуці карбон-карбоновий зв'язок може розглядатися як узагальнена пара електронів між двома карбовоними атомами. Існує два шляхи утворення такого зв'язку: по-перше, кожен карбовоний атом може вносити по одному електрону в узагальнену пару; по-друге, один із атомів може надати обидва електрони. Ці два випадки можуть бути представлені наступним чином:

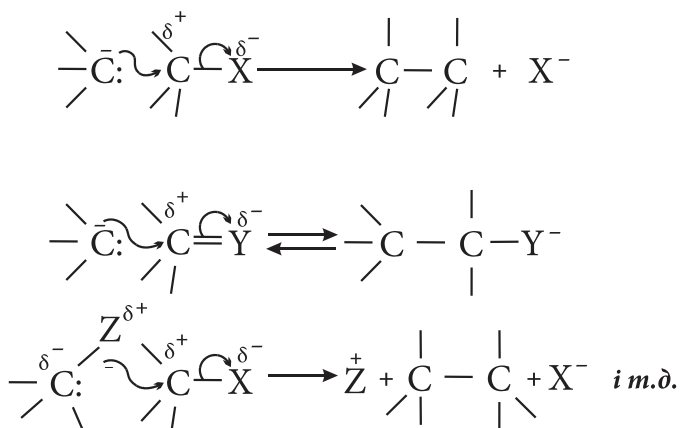


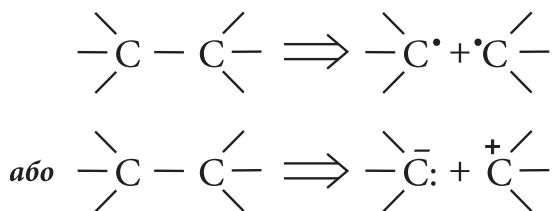
Тут представлений найпростіший випадок – поєднання двох радикалів, але можливі й інші варіанти, такі, наприклад, як приєднання радикала до подвійного зв'язку.

Така реакція, до речі, є важливою стадією полімеризації алкенів.



Середній процес є найбільш поширеним типом лабораторних робіт, в яких нуклеофіл взаємодіє з електрофілом. На схемі наведено приклад взаємодії карбаніона та карбенієвого іона, але така реакція – це крайній випадок. Найбільш поширеними є наступні





Таким чином, із вищенаведеного випливає, що утворення карбон-карбонового зв'язку полягає або у взаємодії двох карбонових радикалів, або у взаємодії нуклеофільних та електрофільних карбонових частинок. Це положення можна виразити, використовуючи математичний символ.

Важливо пам'ятати при цьому різницю між символом і подвійною стрілкою, використовуваною при написанні реакцій. Останні два процеси не є реакціями синтезу, навпаки, — вони є їх протилежністю. Передостанній процес — протилежний першій реакції, а останній процес — другий. Останні два процеси називають розчленуваннями зв'язків, а продукти такого розчленування — синтонами.

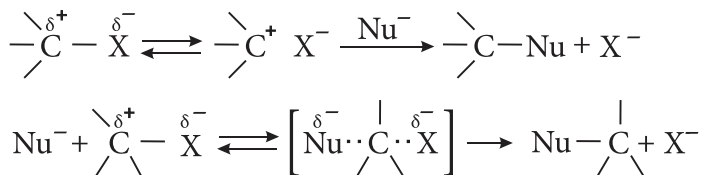
Електрофільні карбонові частинки.

Хоча існує декілька важливих радикальних реакцій, що приводять до створення карбон-карбонового зв'язку (наприклад, арилювання), абсолютна більшість лабораторних методів з'єднання двох атомів карбону — реакції електрофілів та нуклеофілів. Ми до цього лише в найбільш загальних рисах знайомились з цими процесами, а тепер приділимо увагу функціональним групам та іншим особливостям молекул, які забезпечують електрофільний чи нуклеофільний характер одного чи декількох атомів Карбону.

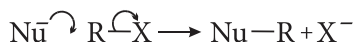
Алкілюючі реагенти.

Нагадаємо, що однією з перших реакцій, з якою знайомляться більшість студентів при вивченні органічної хімії є нуклеофільне

заміщення в алкілгалогенідах, тому, напевно, не потрібно нагадувати, що алкілгалогеніди взаємодіють з нуклеофілами завдяки негативному індуктивному ефекту галогена. В результаті цього ефекту атом Карбону, зв'язаний з галогеном, стає електронодефіцитним, тобто електрофільним. Особливості механізму та стереохімії цих реакцій відомі більшості студентів:



Ми представимо реакцію алкілгалогеніду з нуклеофілом спрощено наступним чином, оскільки такий вид є достатнім при вивченні цього курсу (ми не звертаємо уваги на деталі цього механізму).

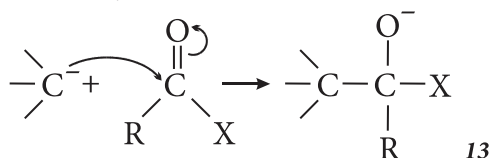


Оскільки в результаті нуклеофіл зв'язується з алкільною групою, кажуть, що він є алкілованим, а весь процес називають *алкілюванням*. У наведених прикладах X – галоген. Однак не тільки алкілгалогеніди можуть бути алкілюючими реагентами. Якщо будь-який інший зв'язок достатньо поляризований, а аніон стабільний і при цьому не є ні сильним нуклеофілом, ні сильною основою (тобто представляє собою аніон сильної кислоти), можливе нуклеофільне заміщення. Частіше за все поряд з алкілгалогенідами використовують алкільні естери сульфокислот, особливо метилсульфонати (мезилати, 3) та толуолсульфонати (тозилати, 4). Для метилування досить часто використовують диметилсульфат (5). Один з найбільш сильних метилуючих агентів – метилфторсульфонат («чарівний метил», 6), але він високотоксичний.

ми. При цьому цікаво зауважити, що триалкілсульфонієва сполука – аденозилметіонін (12), – один з головних природних метилюючих агентів.

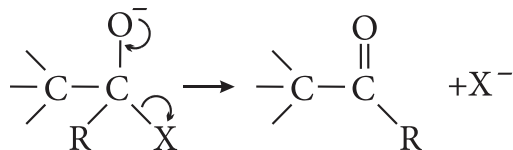
Карбонільні сполуки.

Студентам повинен бути відомий електрофільний характер карбонільних сполук та реакційна здатність таких молекул по відношенню до нуклеofilів, що впливає з такого характеру. Карбонівий атом карбонільної групи стає електрофільним в основному завдяки електроноакцепторному ефекту Оксигену; в той же час його електорофільність залежить від електронодонорної або електроноакцепторної здатності інших зв'язаних з ним атомів чи груп. Реакція карбонільних сполук з карбовими нуклеофілами може бути представлена наступною схемою:



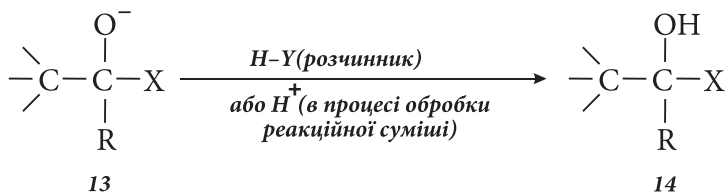
Першопочатковий аніон 13, що утворився, може бути підданий одному із трьох перетворень:

1. Якщо X – група, що відходить (тобто утворює стабільний аніон), вона видаляється. Кінцевий результат реакції – заміщення X карбовим нуклеофілом: він зв'язується з ацильною групою, тобто пройшло ацилювання:

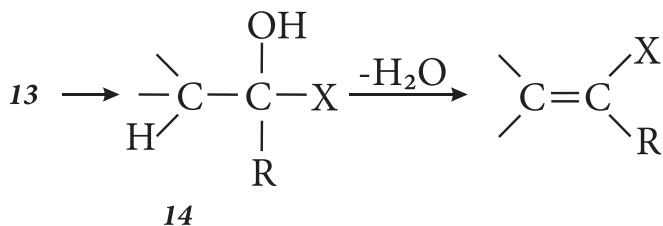


13

2. Якщо X не є групою, що відходить, то аніон 13 ніби «підбирає» протон з реакційної маси або негайно (якщо реакція проводиться в протонному розчиннику), тобто в процесі обробки реакційної суміші. В таких випадках результатом буде приєднання за карбонільною групою:



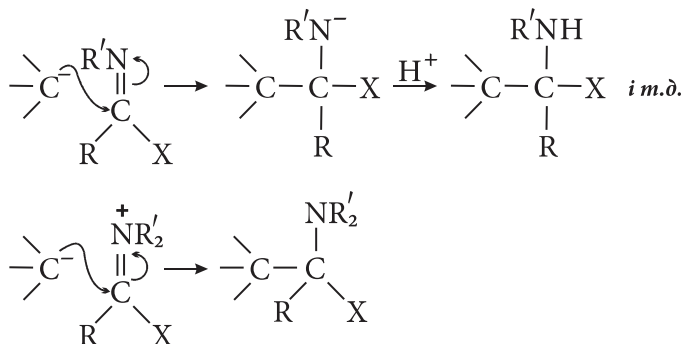
3. Якщо X не є групою, що відходить, а продукт приєднання містить рухливий гідроген, суміжний з гідроксильною групою, за нуклеофільним приєднанням може відбутися відщеплення води. Такий процес приєднання називається реакцією конденсації.



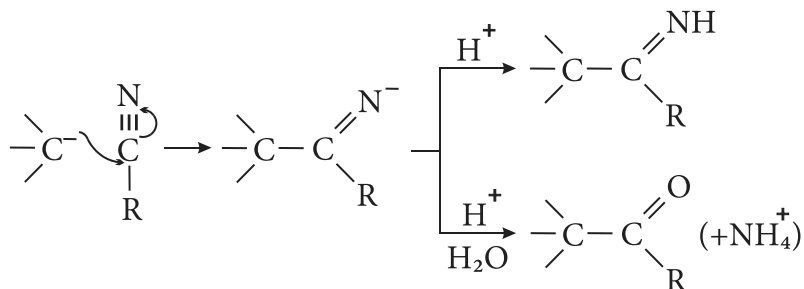
З прикладами таких реакцій можна буде ознайомитись в наступних розділах.

Електрофільні Нітроген-Карбонові зв'язки.

Можна очікувати, що сполуки, які містять подвійні зв'язки, повинні бути подібні карбонільним сполукам в реакції з нуклеофілами. Дійсно, іміни взаємодіють з нуклеофілами відповідно з передбаченням, але такі реакції, як правило, мають менше значення, ніж відповідні реакції карбонільних сполук. Проте, якщо нітроген позитивно заряджений, карбон набуває високої електрофільності: нуклеофільне приєднання до імінієвих солей – це ключ до важливих хімічних процесів, таких як ***реакції Манніха*** та ***Вільсмаєра-Хаака-Арнольда***.

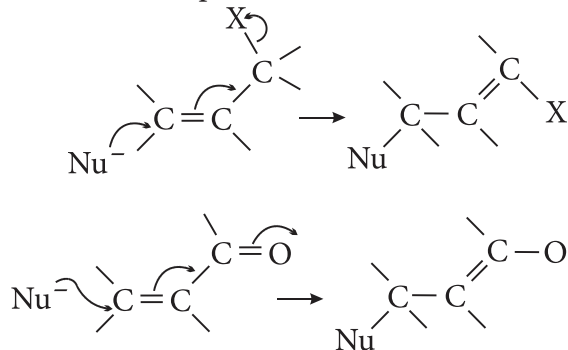


Сполуки з ціаногрупою також ведуть себе як електрофіли, причому нуклеофільне приєднання до таких сполук приводить до утворення аніонів імінів. Такі іміни часто нестабільні, вони гідролізуються до карбонільних сполук:



Електрофільні алкени.

Здавалось би, не треба очікувати, що алкени як електронозбагачені частинки будуть електрофілами. Однак, якщо атом Карбону суміжний з подвійним зв'язком, то атака нуклеофіла може пройти не тільки за ним, але й за протилежним кінцем подвійного зв'язку.



Карбени.

Ці нейтральні електронодефіцитні частинки є сильними електрофілами і представляють собою інтерес в основному через реакції з алкенами та електронозбагаченими аренами.

Нуклеофільні карбонові частинки.

В першопочатковому схематичному представленні електрофільно-нуклеофільної взаємодії нуклеофіл зображається карбаніоном. Розглянемо особливості молекул, які сприяють утворенню карбаніонів або споріднених їм нуклеофільних частинок.

Реактиви Гріньяра та інші металоорганічні реагенти.

Більшість студентів знайомі з реагентами Гріньяра. Це, безумовно, один з найбільш поширених металоорганічних реагентів, що бере участь в нуклеофільно-електрофільних реакціях. Їх легко отримувати із алкіл- чи навіть арилгалогенідів та магнію у безводному ефірі. В такому розчині вони стійкі, однак швидко розкладаються під дією кисню, води та інших протонних розчинників. Для синтетичних цілей можна вважати, що вони мають будову з поляризацією або так себе ведуть як карбаніони та можуть бути позначені синтонами. Проте реактиви Гріньяра мають недоліки: вони є сильними основами, вони відривають навіть слабкокислі протони від води, спиртів та від первинних та вторинних амінів.



Аналогічні цинкорганічні реагенти в наш час використовуються дуже рідко: вони менш реакційноздатні, ніж реактиви Гріньяра, але їх важче отримувати. Їх знижена реакційна здатність використовується в реакції Реформатського.

Діалкілкадмієві реагенти, які отримують із реактивів Гріньяра та хлориду кадмію, також менш реакційноздатні, ніж реактиви Гріньяра (оскільки кадмій менш електропозитивний, як магній), але в деяких випадках вони використовуються завдяки високій се-

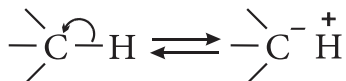
лективності по відношенню до електрофілів. З іншого боку, літій-алкіли та літійарили більш активні, але одночасно менш селективні як відповідні реактиви Гріньяра. В якості карбонових нуклеофілів високої селективності можна використовувати сполуки купрум. Відомі два типи купруморганичних сполук, причому їх отримують із галогенідів купрум(I) та алкіллітійєвих сполук.



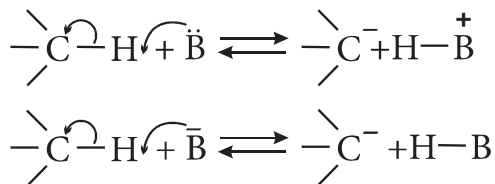
Перші із них (прості купрумалкіли) погано розчинні в органічних розчинниках, якщо тільки не утворюють комплексів з такими лігандами як триалкілфосфіни. Другі (називаються літійдіалкілкупрати) розчинні в ефірах і тому безпосередньо використовуються як реагенти. Застосування цих металоорганічних сполук розглянемо в наступних розділах.

Стабілізовані карбаніони.

Переважна більшість стабілізованих карбаніонів утворюється при гетеролізі зв'язку:



Проте у багатьох випадках цей тип іонізації не здійснюється самовільно в значній мірі, оскільки Гідроген, зв'язаний з Карбоном рідко буває сильно кислотним. Тому для прискорення гетеролізу використовують основу

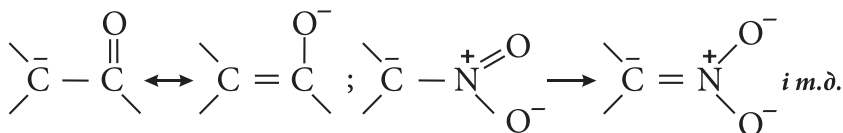


Важливо пам'ятати, що реакції рівноважні, тому карбаніони є основами і можуть захоплювати протони. Тобто для того щоб де-

протонування сполуки було повним або достатньо ефективним, необхідно, щоб \ddot{B} або B^- були значно сильнішою основою за карбаніон. Іншими словами, чим більш сильною кислотою виявиться сполука, тим більш слабка основа потрібна буде для повного депротонування. Слід також пам'ятати, що для повного депротонування потрібно еквімолекулярну кількість основи. Ці положення, на перший погляд, здаються тривіальними, але в дійсності вони дуже важливі у визначенні результату деяких реакцій карбаніонів.

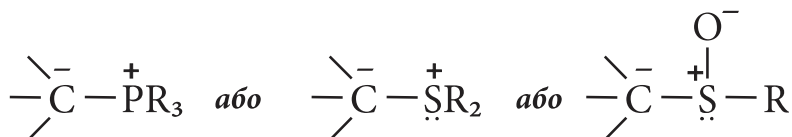
Структурні особливості, які підвищують кислотність сполук та стабілізують карбаніони описані Сайксом, тому наведемо лише їх коротке обґрунтування:

1) найкраща стабілізація карбаніона досягається, коли аніонний центр знаходиться поряд з електроноакцепторною групою, такою як карбоніл, нітро- або сульфогрупа. Стабілізація зумовлена делокалізацією негативного заряду:



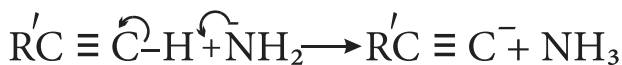
Якщо аніонний центр розміщений поряд з двома групами з негативним мезомерним ефектом, то можлива додаткова делокалізація заряду і відповідно зростає стабільність аніона та зменшується його основність; якщо ж аніонний центр знаходиться поряд з трьома групами, то такий аніон навряд чи є основою;

2) коли аніонний центр є суміжним з групою, що володіє індуктивним електроноакцепторним ефектом, також відбувається стабілізація карбаніона, хоча і не дивно, що такий тип стабілізації менш ефективний. Два або три замісники достатньо стабілізують карбаніон, як і групи, що несуть позитивний заряд, наприклад:



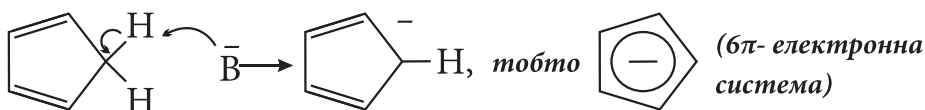
Зауважимо, що, за виключенням фтору, найбільш ефективними стабілізуючими групами є ті, в яких сусідній з аніонним центром атом розміщений в третьому періоді Періодичної системи (особливо групи, що містять сульфур чи фосфор);

3) коли аніонний центр виникає біля атома карбону при потрібному зв'язку, ступінь стабілізації відповідає карбаніонній. Алкіни-1, хоча і не являються сильними кислотами, все ж більш сильні кислоти, ніж алкани. Тому вони легко депротонуються алкільними карбаніонами (реактивами Грін'єра та їм подібними) та амід-іоном.



Алкілвінільний карбаніон стабілізується порівняно з алкільним завдяки підвищеному характеру орбіталі, що містить неподілену пару електронів. Ціановодень володіє значно вищою кислотністю, як алкіни, а ціанід-іон значно стабільніший за алкінільні іони: ця підвищена стабільність, мабуть, пояснюється поляризацією зв'язків, в яку залучені електрони атома карбону. Таким чином, знижується здатність вільної пари до утворення зв'язку;

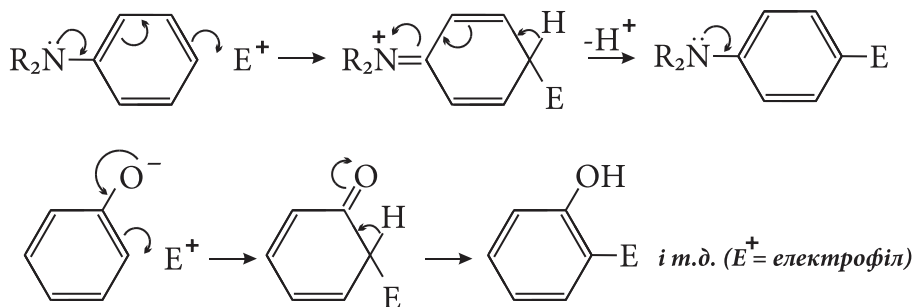
4) карбаніон добре стабілізується, якщо вільна пара електронів, що зумовлює негативний заряд, складає частину ароматичної системи. Це доволі незвичайна ситуація, але вона пояснює, наприклад, високу стабільність аніона, утвореного із циклопентадієну.



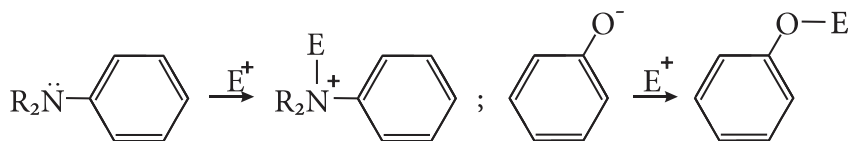
Алкени, арени та гетероарени.

Вже на початку вивчення органічної хімії дізнаються що алкени взаємодіють з електрофілами (за типом реакції приєднання з електрофілами); арени (бензен, нафтален та ін.) також взаємодіють з електрофілами за механізмом приєднання – елімінування. Трохи пізніше дізнаються, що гетероароматичні сполуки (фуран, тіофен, піридин, індол та ін.) реагують з електрофілами майже так, як арени. З цього випливає, що арени та гетероарени можуть розглядатися як нуклеофільні карбонові частинки. Приклади цих реакцій наводились під час вивчення органічної хімії, але серед них небагато реакцій з утворенням карбон-карбонowego зв'язку.

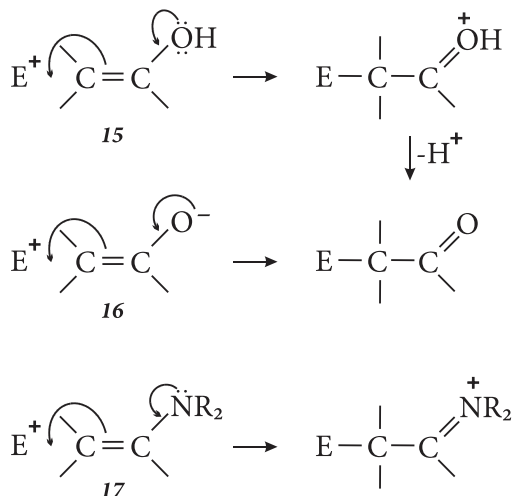
Для бензену та його гетероциклічних аналогів найбільш важливою є реакція Фріделя-Крафтса, але і вона не може бути застосована для циклічних систем зі зниженою електрофільністю, таких як нітробензен і піридин. Згадаймо, що електронодонорні замісники значно підвищують реакційну здатність бензенового кільця по відношенню до електрофілів. Цей ефект різко виражений в арилах-амінах та фенолах, а ще більше – в феноксид-іонах. Реакція проходить в *орто*- та *пара*- положенні по відношенню до замісника.



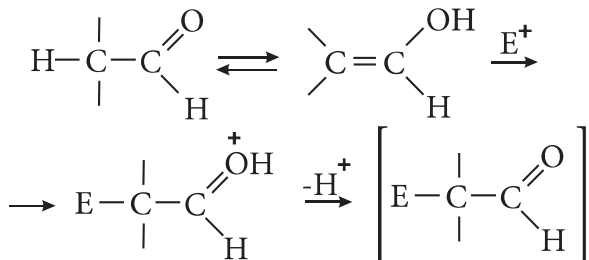
Реакція може проходити також за замісником, а не в кільце:



Серед реакцій фенолів та ариламінів є декілька корисних реакцій, що приводять до утворення карбон-карбових зв'язків. Електронодонорні замісники діють схоже активуюче, як і на прості алкени. Так, еноли, енолят-іони та енаміни (17) взаємодіють з електрофілами наступним чином (хоча, як зазначено вище, реакція може проходити також за киснем та нітрогеном):

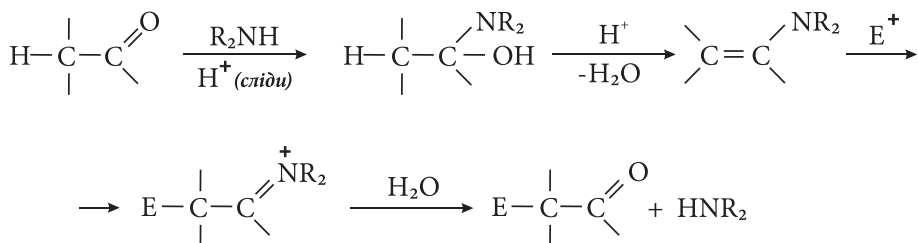


Реакції мають велике значення, з їх прикладами ми ознайомимось в наступних розділах. Сполука 16 – це не що інше, як інша гранична форма карбаніона. Сполука 15 таутомерна з карбонільною сполукою. Реакцію можемо записати у такому вигляді:



Із розширеного наведення реакції стає зрозумілим значення цієї реакції: здатні до енолізації карбонільні сполуки можуть реагувати як нуклеофільні навіть за відсутності основи, що утворює карбаніон.

Реакція з енаміном – це не більше як частковий випадок більш загальної реакції, яка дозволяє провести електрофільне заміщення в α -положення карбонільної сполуки, що енолізується, з використанням основи не більш сильної як вторинний амін:



З реакціями енолів, енолят, енамінів ознайомимось в наступних розділах.

Ми розглянули утворення карбонового скелету окремих заданих сполук. Це дуже добре у тому випадку, коли скелет молекули заданої сполуки містить тільки атоми Карбону. Але до багатьох органічних сполук такий підхід не можливий; до числа таких сполук відносять такі гетероциклічні, які за визначенням містять окрім атомів Карбону й інші атоми – гетероатом.

Познайомимось спочатку із загальними принципами зв'язку Карбон-Гетероатом.

1.5.2. Утворення зв'язків Карбону з гетероатомом. Основні принципи.

Зв'язок Карбон – Галоген.

Найчастіше атом галогену розглядається як замісник, що зв'язаний зі скелетом органічної молекули, а не як складова частина карбонового скелету. Логічно можна вважати, що основні мето-

ди утворення зв'язку Карбон - Галоген є просто методами функціоналізації або взаємного перетворення функціональних груп. Але потрібно згадати дуже важливий механізм. Коли йдеться про загальний спосіб утворення зв'язку Карбон - Галоген, на-самперед пригадується реакція електрофільного атома карбону з галогенід-іоном.



Дуже просто відкинути реакції нуклеофільного атома карбону з електрофільними частинками галогену.



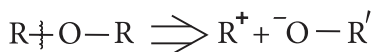
Потрібно нагадати, що, оскільки галогенід-іони являють собою слабкі нуклеофіли, то для реакції затребувані сильноелектрофільні карбонові частинки. Деякі з позитивно заряджених частинок галогенів є сильними нуклеофілами. І, насамкінець, потрібно пам'ятати, що можливий третій шлях розчленування за зв'язком.



Радикальні реакції є ще одним важливим способом утворення зв'язку Карбон - Галоген.

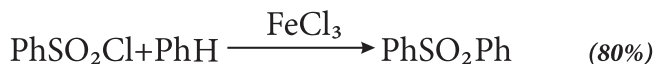
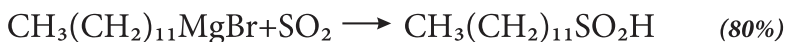
Зв'язки Карбон - Оксиген та Карбон - Сульфур.

На відміну від галогенів, атоми кисню та сульфуру можуть утворювати ковалентні зв'язки з карбоном в нейтральній молекулі. Тому вони можуть або включатись в скелет органічних сполук, або входити до складу функціональних груп, зв'язаних зі скелетом. Зв'язки Карбон - Оксиген зазвичай утворюються при взаємодії електрофільного карбону з нуклеофільним киснем.



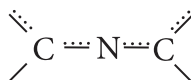
Слід пам'ятати про те, що хоча у вищенаведених реакціях бере участь синтон, зовсім не обов'язково, щоб синтетичний еквівалент був заряджений негативно: спирти (або вода), якщо вони можуть бути достатньо нуклеофільними для взаємодії з електрофілом. Реакції між нуклеофільним карбоном та електрофільним киснем є значно менш загальними: з практичної точки зору найбільш цікавими є процеси окиснення, такі як утворення оксиранів із алкенів (*епоксидування та реакція Байєра–Віллінгера*). Утворення зв'язку за допомогою радикальних реакцій може мати лише обмежене застосування.

Стосовно зв'язку Карбон-Сульфур ситуація ускладнюється тим, що атом сульфуру може мати різні ступені окиснення. Для утворення зв'язків майже завжди вимагається взаємодія електрофільного карбону та нуклеофільного сульфуру. Разом з тим оксиди сульфуру є електрофілами (наприклад, сульфування бензену), тому утворення перегруповань може проходити при взаємодії карбонового нуклеофілу з електрофільним сульфуром, наприклад:



Зв'язок Карбон–Нітроген.

Утворення зв'язку Карбон-Нітроген складніше випадків, розглянутих раніше. Незаряджений атом нітрогену в органічній молекулі утворює три ковалентні зв'язки. Тому нітроген як частина скелету молекули може бути зв'язаний простими зв'язками з трьома різними атомами (як в амінах) або подвійним зв'язком з одним атомом та одинарним – з іншим. Насамкінець, він може заміщати СН-групу в ароматичних сполуках таким чином, що його зв'язки виглядають так:

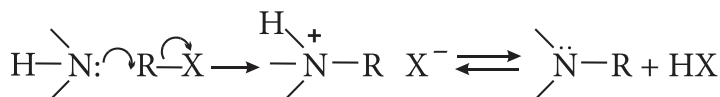
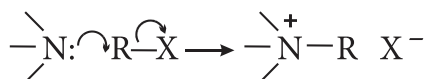


Нітроген, який зв'язаний потрійним зв'язком з атомом карбону, входить до складу ціаногрупи. Той факт, що позитивно заряджений нітроген може бути чотиривалентним, не потрібно розглядати як наступне ускладнення, оскільки воно лише уявне. Реакції утворення зв'язку Карбон-Нітроген можна для зручності розділити на кілька типів відповідно до їх механізму.

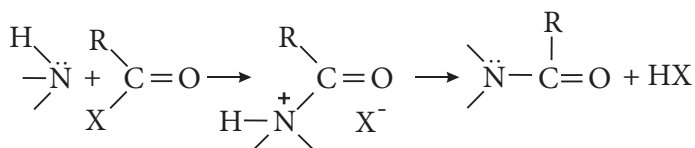
1. Нуклеофільний нітроген та електрофільний карбон.

Цей випадок – найважливіший для утворення зв'язку нітрогену з карбоном. Амоніак та аміни є хорошими нуклеофілами: завдяки наявності неподіленої пари електронів вони реагують з електрофілами таким чином, як і карбонові нуклеофіли.

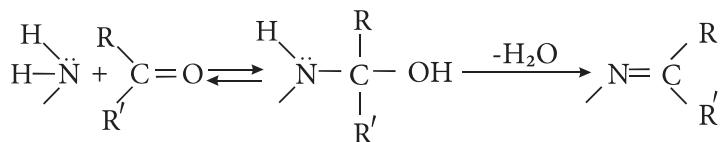
1) Алкілювання:



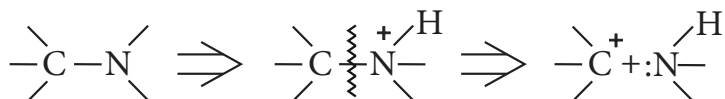
2) Ацилювання:



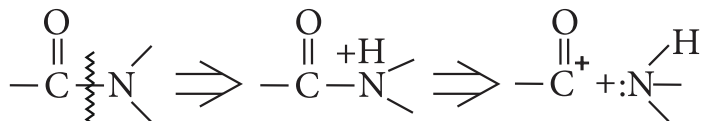
3) Конденсація:



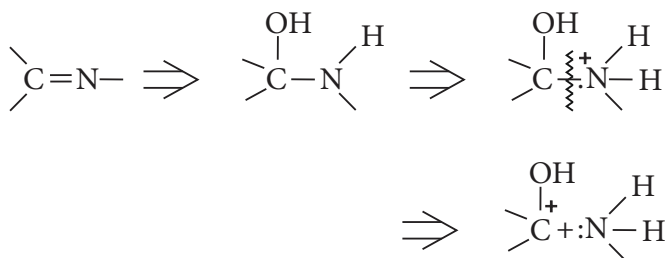
Проте звідси випливає, що коли скелет молекули містить аміний нітроген (тобто одинарно зв'язаний з трьома різними атомами), правильне розчленування майже завжди має вигляд:



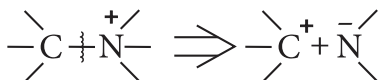
Аналогічно для амідів:



Для подвійних зв'язків Карбон-Нітроген найбільш поширене розчленування має вигляд:



Окремі процеси утворення зв'язків можна навести у більш простій формі:

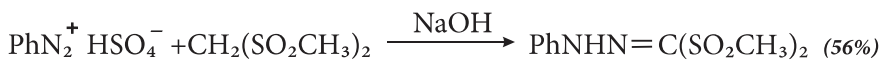
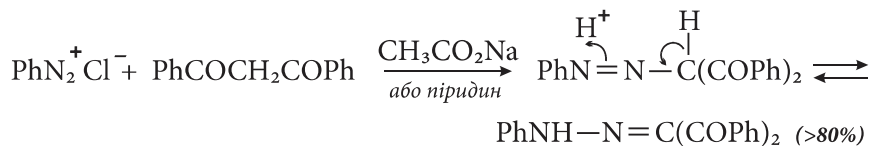


Аміди лужних металів в деяких випадках використовують для утворення простих зв'язків (наприклад, амінування піридину за **Чичибабіним**). Однак ці аміди – надзвичайно сильні основи для того, щоб їх можна було застосовувати в якості нуклеофілів: через свою основність аміди лужних металів здатні викликати реакції елімінування, перегрупування та інші небажані побічні процеси.

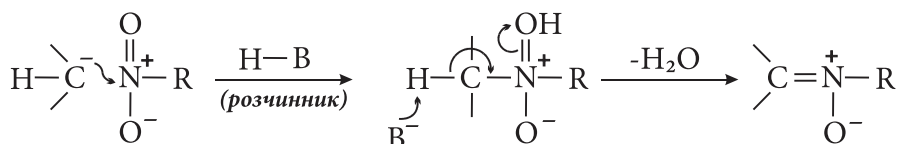
2. Електрофільний нітроген та нуклеофільний карбон.

Для амінного нітрогену цей тип взаємодії рідко має значення. Відомі два виключення: ті, що не мають широкого поширення:

утворення азиридинів із алкенів та нітренив, а також **перегрупування Бекмана**. З іншого боку, азотні електрофіли займають важливе місце в хімії ароматичних сполук. Перші два використовуються тільки для введення функціональних груп. Арендіазонієві іони можуть бути використані в реакціях побудови молекулярного скелету не тільки при взаємодії зі збагаченими електронними ароматичними системами типу фенолів, але й вступають також в реакції з енолятами та іншими стабілізованими карбаніонами, наприклад:

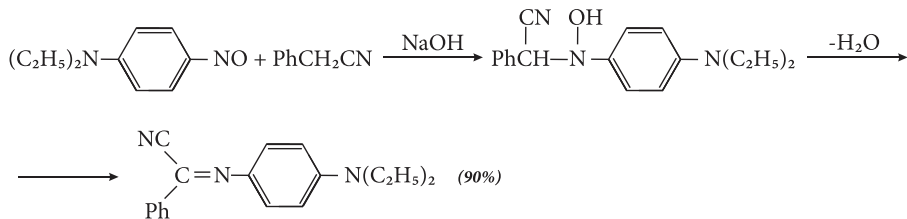
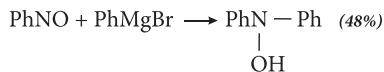


Нітросполуки в принципі можуть виступати в якості джерел електрофільного нітрогену. Тому можна очікувати, що будуть проходити, наприклад, наступні реакції з карбаніонами:

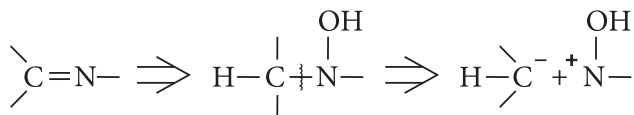


3. Нітрозосполуки, включаючи нітрити.

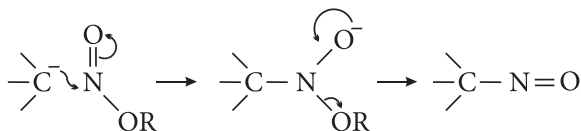
Нітрозогрупа може бути джерелом як електрофільного, так і нуклеофільного нітрогену. Оскільки зв'язок полярний, нітрозогрупу можна розглядати як азотний аналог альдегідної (тобто з електрофільним нітрогеном). З іншого боку, нітроген має неподілену пару електронів, яка надає йому нуклеофільного характеру. Найбільш корисними в синтезі є процеси, в яких нітрозосполуки виступають в якості електрофільних частинок. Це можна проілюструвати наступними прикладами:



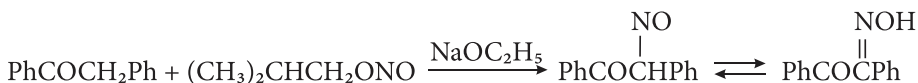
Остання з наведених реакцій показує, що можливе й інше розчленування подвійного зв'язку:



Потрібно також підкреслити, що такий шлях зустрічається досить рідко. Проблема у важкій доступності нітрозосполук, їх високій реакційній здатності та нестійкості. Аналогічно тому як естери карбонових кислот можуть бути ацилюючими агентами, нітрити можуть бути нітрозуючими агентами.



Наприклад:



Питання для самоконтролю

1. Назвіть основні напрямки розвитку сучасної органічної хімії.
2. Дайте коротку характеристику основних наукових центрів України з органічної хімії, їх досягнення та значення для практичного використання.
3. Назвіть основні напрямки наукової діяльності кафедри органічної хімії Навчально-наукового інституту хімії та екології УжНУ.
4. Назвіть приклади найбільш цікавих для вас синтезів, які ви провели під час навчання в Навчально-науковому інституті хімії та екології в УжНУ.
5. Дайте визначення органічного синтезу, назвіть етапи його розвитку.
6. Назвіть основні напрямки сучасного органічного синтезу.
7. Дайте коротку характеристику основним етапам підготовки до проведення органічного синтезу.
8. Назвіть знайомі вам джерела наукової літератури для теоретичного аналізу органічного синтезу. Які джерела вважаються первинними та вторинними?
9. Обґрунтуйте важливість комп'ютерного синтезу на сучасному етапі.
10. Поясніть на одному з прикладів необхідність проведення багатостадійного органічного синтезу.
11. Що таке стратегія і тактика органічного синтезу?
12. Дайте визначення поняттю «ретросинтетичний аналіз». Хто є автором такого аналізу?
13. Що таке цільова молекула?
14. Назвіть основні поняття ретросинтетичного аналізу, дайте визначення поняттю «трансформ». Типи трансформів, які найчастіше використовуються для аналізу структури.
15. Назвіть основні принципи підходу до планування синтезу із заданої вихідної сполуки.

16. Наведіть приклади трансформів: «розчленування», «зчленування», «введення функціональних груп».
17. Що таке дерево синтетичних інтермедіатів?
18. З якою метою вводиться поняття «синтон»?
19. Яким трансформамам слід надавати перевагу? Наведіть приклади «потужних реакцій» синтезу.
20. У ретросинтетичному аналізі виділяють п'ять основних стратегій. Назвіть їх.
21. Стратегії, що базуються на трансформах. Дайте характеристику та наведіть приклади.
22. Стратегії, що базуються на структурі. Дайте характеристику та наведіть приклади.
23. Стратегії, засновані на топології. Дайте характеристику та наведіть приклади.
24. Стратегії, засновані на стереохімії. Дайте характеристику та наведіть приклади.
25. Стратегії, що базуються на функціональних групах. Дайте характеристику та наведіть приклади.
26. Які зв'язки називають стратегічними?
27. Що називають "білдинг-блоком"?
28. Дайте коротку характеристику лінійному та конвергентному синтезам.
29. Чому ретросинтетичний аналіз — це евристичний підхід?
30. Назвіть мету створення комп'ютерної програми LHASA та її недоліки.

Тема 2. Утворення зв'язку Карбон-Гідроген.

Утворення С-Н зв'язків можливе на основі реакцій приєднання полярних та неполярних кратних зв'язків, а також на основі реакцій заміщення. В цих реакціях беруть участь різні форми гідрогену – атомарний гідроген, молекулярний водень, гідроксид-іон або протон.

Не буде перебільшенням, стверджувати, що реакції відновлення мають суттєве значення не тільки для вивчення загального курсу органічної хімії. Їх особливе місце спостерігається при вивченні механізмів органічних реакцій, стереохімії, асиметричного синтезу. Саме на прикладі реакцій відновлення зроблено перші спроби пояснення стереоселективних процесів (правило Крама) та побудовано теорії для їх сучасного описання (модель Фелкіна–Анча та модель Хоука). Цей тип реакцій складає важливі розділи в хімії гетероциклів та хімії природних сполук. Відновлення використовується в багатьох тотальних органічних синтезах.

Реакції відновлення поєднують органічну хімію з неорганічною та аналітичною хімією, а також хімією координаційних сполук – через вивчення комплексів металів, із фізичною хімією – через вивчення будови інтермедіатів, з біоорганічною хімією, біохімією та медичною хімією – через дослідження механізмів дії ліків тощо.

Реакціями відновлення називають процеси перенесення електронів від багатого на електрони реактиву-відновника до відновлювальної речовини. Сюди відносяться реакції, в результаті яких зменшується ступінь окиснення атома карбону або іншого атома. Реакції нуклеофільного приєднання також розглядають як відновлення, оскільки нуклеофіль постачає пару електронів на утворення нового зв'язку.

Легкість, з якою речовина піддається відновленню, визначається її спорідненістю до електронів, тобто електрофільністю. Існують *два методи* відновлення органічних сполук:

- каталітичний;

- некаталітичний або хімічний.

За природою діючого агента відновлення може бути здійснено:

- воднем в присутності каталізаторів;

- металами в присутності сполук, які мають рухливі атоми гідрогену (*in statu nascendi*);

- дією донорів гідрид-іона.

Дослідження реакцій відновлення сприяло відкриттю відомих іменних реакцій.

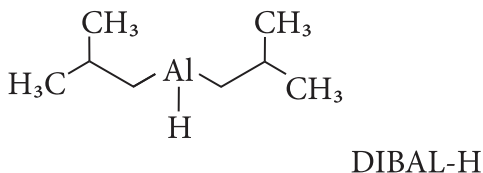
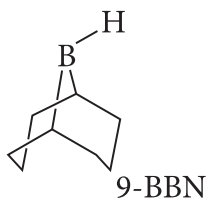
Хімічні методи відновлення полягають в дії неорганічних (іноді комплексних) сполук, які віддають або електрони, або атоми гідрогену субстрату. Сюди відносять лужні та лужноземельні метали, їх розчини в амоніаку, амальгами, комплексні гідриди алюмінію та бору. Алюміній, олово, залізо, цинк, які виділяють водень при їх розчиненні в кислотах, алкоголяти алюмінію, йодоводнева кислота – також часто використовувані відновники.

1. Поширені хімічні відновники.

Лужні та лужноземельні метали мають низький іонізаційний потенціал і легко віддають електрони. Використовуються в системах метал – рідкий аміак або амін, метал – спирт. Часто застосовуються амальгами лужних та лужноземельних металів.

Олово, цинк, залізо, а також їх солі в нижчому ступені окиснення – найбільш доступні реагенти, які часто використовуються при відновленні в промисловості та в лабораторних умовах.

Гідриди бору та алюмінію. Для відновлення у лабораторній практиці застосовуються: диборан B_2H_6 ; комплекси борану з амінами, SMe_2 , ТГФ, а також селективний гідроборуючий реагент 9-борабіцикло[3.3.1]нонан (9-BBN). Серед гідридів алюмінію найбільш поширеним реагентом відновлення кратних зв'язків є DIBAL-H – діізобутилалюміній гідрид $(i-C_4H_9)_2AlH$.



Відновлення комплексними гідридами – літію алюмогідридом $\text{Li}[\text{AlH}_4]$, натрію борогідридом $\text{Na}[\text{BH}_4]$ та їх похідними, наприклад, літію триметоксиалюмогідридом $\text{Li}[\text{AlH}(\text{OCH}_3)_3]$ чи натрію триетилборогідридом $\text{Na}[\text{BH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3]$. Відновники цього типу особливо цінні при відновлюванні ненасичених карбонільних сполук, оскільки вони селективно відновлюють групу $>\text{C}=\text{O}$, не зачіпаючи зв'язків $\text{C}=\text{C}$ і $\text{C}\equiv\text{C}$. У той же час комплексними гідридами неможливо відновлювати деякі гетерофункціональні оксосполуки, що містять ціаногрупу – $\text{C}\equiv\text{N}$, нітрогрупу – NO_2 , естерну групу – COOR , які відновлюються легше карбонільної групи $>\text{C}=\text{O}$.

Реакцію з $\text{Li}[\text{AlH}_4]$ проводять в апротонних (неполярних) розчинниках, оскільки алюмогідрид розкладається водою і навіть спиртами, а з $\text{Na}[\text{BH}_4]$, більш стійкому до дії апротонних розчинників, – у спиртовому чи водному середовищі.

Гідразин $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ - відновник груп $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}=\text{O}$, що діє і на подвійний карбон-карбоновий зв'язок.

Сірковмісні відновники. У промисловості застосовують натрію сульфід Na_2S , натрію гідросульфід NaHS , натрію полісульфіди Na_2S_n ($n=2,3,\dots$), натрію сульфит Na_2SO_3 , натрію дитіоніт $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$.

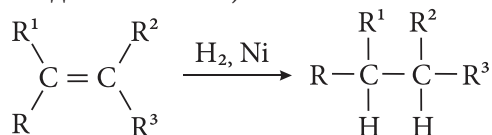
Молекулярний водень – у присутності каталізаторів застосовується для відновлення (гідрування) різних органічних сполук.

2. Каталізатори гідрування.

В лабораторії для гідрування кратних карбон-карбонових зв'язків найчастіше використовують платину, паладій та нікель Ренея. Найактивніша з них платина. З її допомогою можна гідрувати за кімнатної температури без тиску навіть стійкі ароматичні зв'язки.

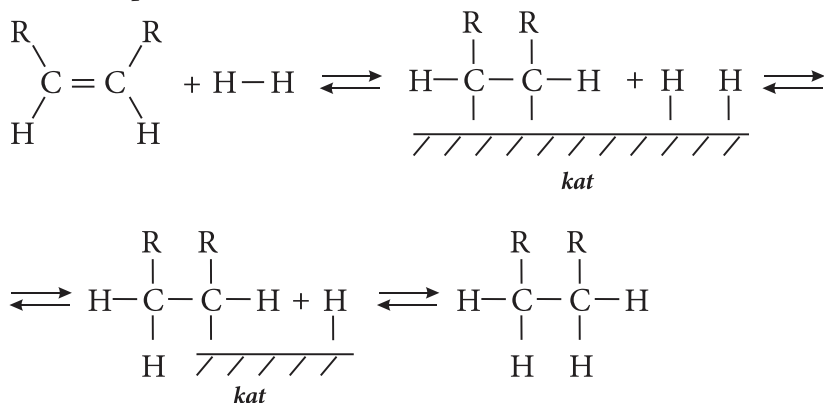
Нікель Ренея та паладій є менш активними. Вони дають змогу гідрувати за кімнатної температури неароматичні кратні зв'язки. Завдяки цьому можливе селективне гідрування, наприклад, стиrolу до етилбензену. Гідрування ароматичних структур на менш активних катализаторах вимагають підвищення температури до 150°C та високого тиску – 150-200 атм. Активність катализатора залежить від умов його отримання. Вибір катализатора залежить від стійкості гідрованої речовини за даних умов (температури, кислотності середовища тощо), від конструкції приладу, від ціни експерименту. Металеві катализатори дуже чутливі до катализаторних отрут (сірко- та галогеновмісні сполуки). Тому повинні використовуватись чисті речовини й розчинники. Останнім часом знайдено багато активних та селективних катализаторів.

Каталітичне відновлення є важливим методом відновлення ненасичених і ароматичних вуглеводнів та їх похідних. Як катализатори гідрування використовують в основному платину та паладій (найчастіше у вигляді черні або черні на носіях), а також нікель (найчастіше у вигляді скелетного).



Водень виявляє високу хімічну активність тільки в атомарному стані, а молекулярний водень неактивний. Обов'язковою стадією гідрування є адсорбція молекулярного водню на поверхні металу. В умовах гідрування відбувається активування водню, оскільки сили, що зв'язують його з поверхнею катализатора, послаблюють зв'язок Н–Н. Аналогічна деформація відбувається із молекулою речовини, яка гідрується. Поверхневі атоми катализатора, адсорбований водень і речовина, яку треба гідрувати, утворюють активований комплекс. Останній розпадається, утворюючи продукт гідрування.

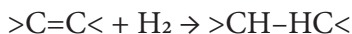
Механізм реакції.



3. Гідрування (гідрогенізація).

Гідрування (гідрогенізація) – водень приєднується до кратних зв'язків або дією хімічних засобів відновлення, або каталітичним шляхом (дією водню в присутності каталізатора).

Реакція Сабатьє—Сандерана — парофазне гідрування олефінових, ацетиленових і ароматичних сполук у присутності нікелевого каталізатора. Гідрування за Сабатьє та Сандерану здійснюють воднем над каталізатором (подрібнений нікель), нагрітим до 100-200 °С.



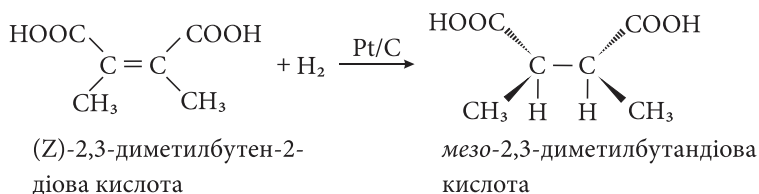
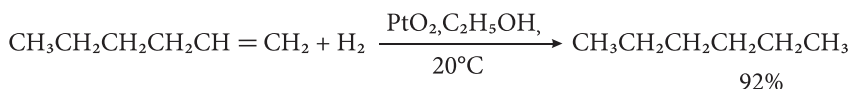
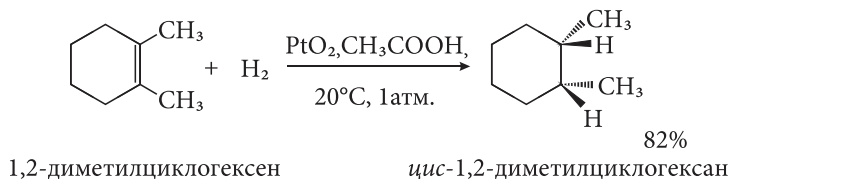
Можна проводити гідрування на холоді **за методом Фокіна - Вільшittersа**, пропускаючи водень в розчині ненасичених вуглеводнів в присутності каталізаторів. Використовують також оксид платини **за Адамсом**.

3.1. Гідрування алкенів.

Незважаючи на те що гідрування етилену та інших алкенів до алканів супроводжується виділенням тепла, дана реакція протікає з помітною швидкістю тільки в присутності певних каталізаторів. Каталізатор, за визначенням, не впливає на тепловий ефект реакції, а його роль полягає в зниженні енергії активації. Слід розрізняти гетерогенне і гомогенне каталітичне гідрування алкенів.

При гетерогенному гідруванні застосовують тонкоподрібнені металеві катализатори - платину, паладій, рутеній, родій, осмій і нікель або в чистому вигляді, або наносять на інертні носії - BaSO_4 , CaCO_3 , активоване вугілля, Al_2O_3 та ін. Всі вони нерозчинні в органічних середовищах і виступають в ролі гетерогенних катализаторів. Найбільшу активність серед них мають рутеній і родій, але найбільшого поширення набули платина і нікель. Платина зазвичай використовується у вигляді чорного діоксиду PtO_2 , широко відомого як «катализатор Адамса».

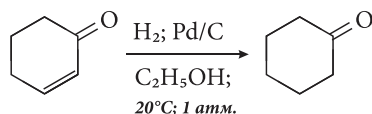
Нижче наведено кілька типових прикладів гетерогенного каталітичного гідрування ациклических і циклічних алкенів.



Оскільки обидва атома водню приєднуються до атомів вуглецю подвійного зв'язку з поверхні металу-катализатора, то приєднання зазвичай відбувається з одного боку подвійного зв'язку. Такий тип приєднання називається *син*-приєднанням. У тих випадках, коли два фрагменти реагенту приєднуються з різних сторін кратного зв'язку (подвійного або потрійного), має місце *анти*-приєднання. Терміни *син*- і *анти*- за значенням еквівалентні термінам *цис*- і *транс*-. Щоб уникнути плутанини і непорозумінь, терміни *син*- і

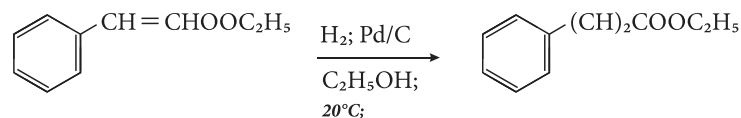
анти- відносяться до типу приєднання, а терміни *цис*- і *транс*- до структури субстрату.

Подвійний зв'язок в алкенах гідрується з більшою швидкістю порівняно з багатьма іншими функціональними групами (C=O, COOR, CN та ін.) і тому гідрування подвійного C=C зв'язку часто є селективним процесом, якщо гідрування здійснюється у м'яких умовах (0-200°C і при атмосферному тиску). Нижче наведено кілька типових прикладів.



циклогексен-2-он

циклогексанон



етил-3-фенілпропеноат

етил-3-фенілпропаноат

Бензенове кільце при цих умовах не регенерується.

Великим і принципово важливим досягненням в каталітичному гідруванні є відкриття розчинних комплексів металів, які каталізують гідрування в гомогенному розчині.

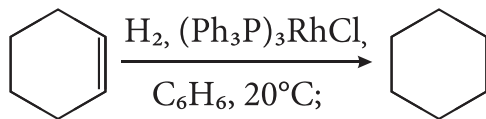
Гетерогенне гідрування на поверхні металічних каталізаторів має ряд істотних недоліків, таких як ізомеризація алкенів і розщеплення одинарних карбон-карбонових зв'язків (гідрогеноліз).

Гомогенне гідрування позбавлене цих недоліків. В останні роки отримано велику групу каталізаторів гомогенного гідрування - комплекси перехідних металів, що містять різні ліганди.

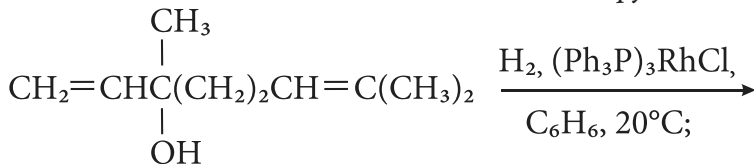
Кращими каталізаторами гомогенного гідрування є комплекси хлоридів родію (I) і рутенію (III) з трифенілфосфіном – тріс(трифенілфосфін)родію хлорид (Ph₃P)₃RhCl (**каталізатор Вілкінсона**) та тріс(трифенілфосфін) рутеній гідрохлорид (Ph₃P)₃RuHCl.

Найбільш доступний родієвий комплекс, який виходить при

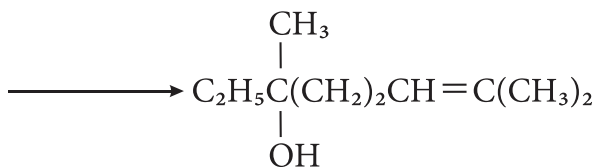
взаємодії родій(III) хлориду з трифенілфосфіном. Родієвий комплекс Вілкінсона використовується для гідрогенізації подвійного зв'язку за звичайних умов.



Важливою перевагою гомогенних каталізаторів є можливість селективного відновлення моно- або дизамщеного подвійного зв'язку за наявності три- і тетра-замщеного подвійного зв'язку внаслідок великих відмінностей в швидкості їх гідрування.

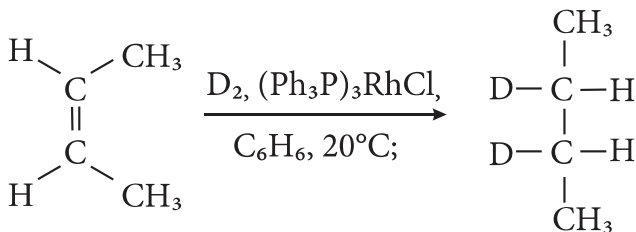


3,7-диметиліоктадієн-1,6-ол-3
(ліналоол)



3, 7-диметиліоктен-6-ол-3

У випадку з однорідними каталізаторами приєднання водню відбувається як *син*-приєднання. Так, відновлення *цис*-2-бутену дейтерієм в цих умовах приводить до *мезо*-2,3-дидейтеробутану.

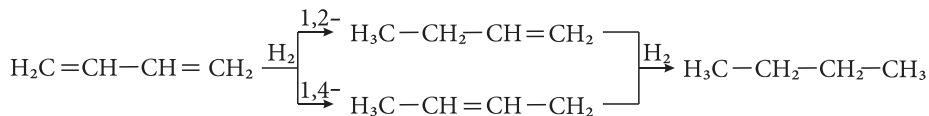


цис-2-бутен

мезо-2, 3-дидейтеробутан

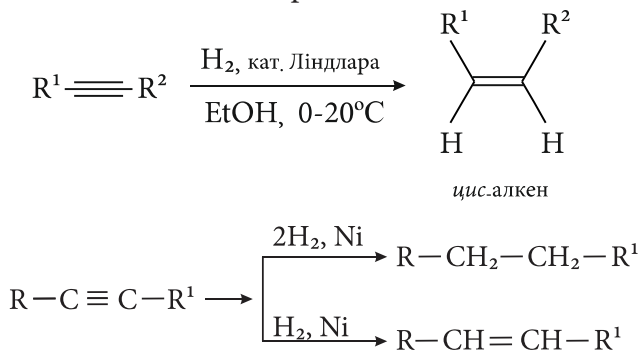
3.2. Гідрування дієнів.

Дієни з прямим ланцюгом гідруються легше за олефіни в присутності нікелевого каталізатора.



3.3. Гідрування алкінів.

Повне гідрування зазвичай здійснюється в м'яких умовах (25°C, 1–5 атм.) на паладієвих, платинових та активних нікелевих каталізаторах. Велику практичну цінність має часткове гідрування алкінів. У цьому випадку найбільш зручними каталізаторами є паладієві, частково дезактивовані ацетатом свинцю (**каталізатор Ліндлара**), та нікелеві каталізатори.

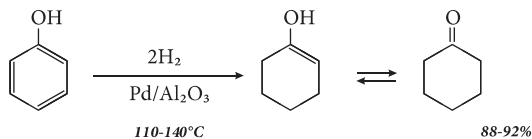


3.4. Гідрування спиртів, фенолів, оксиранив.

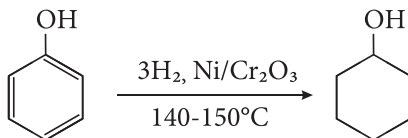
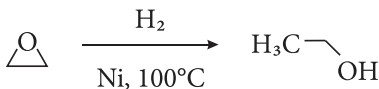
Спирти та феноли дуже стійкі до дії відновників. Для каталітичного відновлення спиртів використовують нікель Ренея, мідні та залізні каталізатори при температурі 250–300°C.



Відновлення фенолів використовується в основному в промисловості, наприклад:

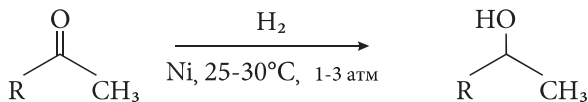
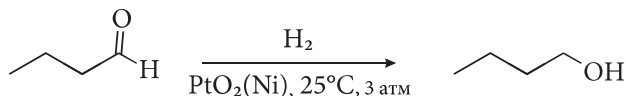


Відновлення оксиранів воднем приводить до відповідних спиртів.



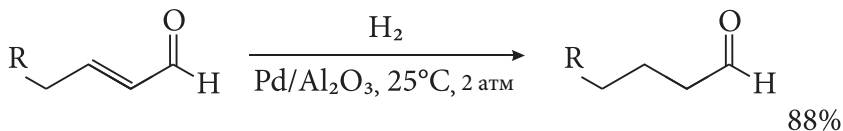
3.5. Гідрювання альдегідів та кетонів.

Для відновлення карбонільних сполук воднем підходять багато металевих катализаторів. Найбільш ефективні – платина та активні сорти скелетного нікелю.



R = Me, Ph

При частковому гідрюванні α,β -ненасичених альдегідів та кетонів реагує лише зв'язок C=C.



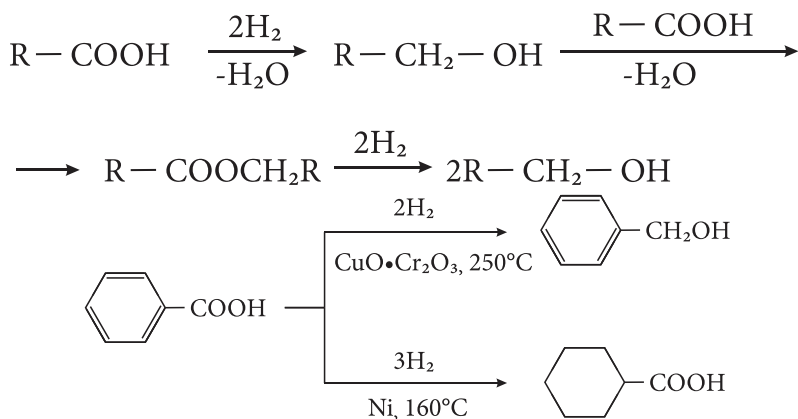
При повному гідруванні (2 моль водню) α,β -ненасичених альдегідів і кетонів на нікелі Ренея утворюється насичений спирт.

3.6. Гідрування карбонових кислот та їх функціональних похідних.

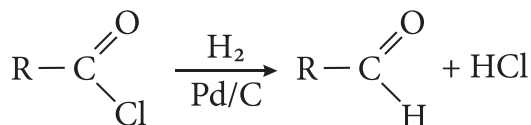
Відновлення карбоксильної групи можливе до спиртів та вуглеводнів. У багатьох випадках відновлення карбонових кислот йде важко. Тому їх рекомендується перетворювати в естери чи хлорангідриди. Здатність до відновлення збільшується в ряду:

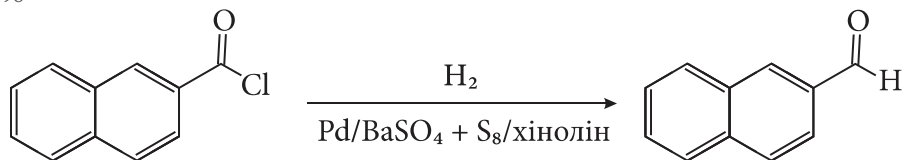


Гідрування кислот проводять при температурах 100-300°C та тиску 200-300 атм. на оксидних каталізаторах. При цьому утворюються естери, відновлення яких протікає набагато легше. Ароматичні карбонові кислоти можна відновити до спиртів або карбонових кислот циклогексанового ряду.



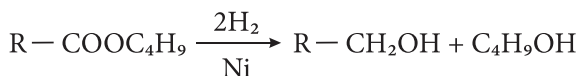
Каталітичне відновлення воднем хлорангідридів карбонових кислот приводить до утворення альдегідів (**реакція Розенмунда-Зайцева**). Гідрогеноліз зв'язку C-Cl йде набагато легше, ніж відновлення карбонільної групи в альдегіді. Це досягається додаванням каталітичних отрут (ртуть, сірка, аміни).



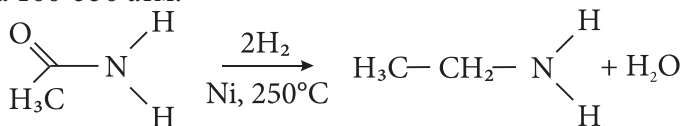


Реакція відкрита М. М. Зайцевим у 1872 р. та розроблена німецьким хіміком К. Розенмундом у 1918 році.

У промисловості на відновлення естерів поруч із хромітними каталізаторами застосовується скелетний нікель.



Аміди гідруються в аміни на нікелевому каталізаторі при 210-300°C та 100-350 атм.

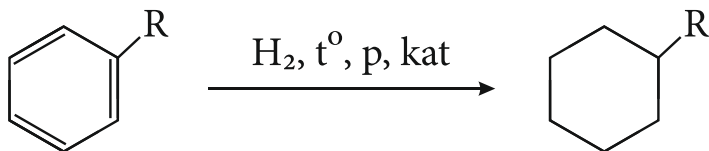


3.7. Гідрування алкіларенів.

Гідрування аренів відбувається важче (в більш жорстких умовах), ніж ненасичених аліфатичних вуглеводнів.

Приєднання водню відбувається відразу за всіма кратними зв'язками кільця, що пояснюється рівноцінністю всіх зв'язків бензенового ядра. Гомологи бензену гідруються важче. Чим більше бічних ланцюгів, тим важче проводиться гідрування.

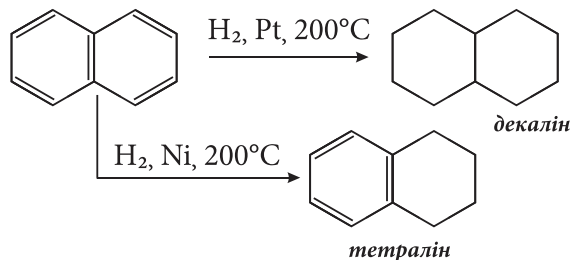
Легкість гідрування зменшується в ряду: алкени > бензен > моноалкілбензен > діалкілбензен.



R=H, Alk.

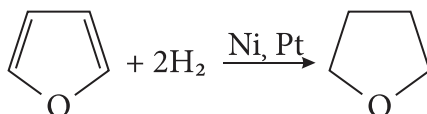
3.8. Гідрювання ароматичних сполук з конденсованими ядрами.

Гідрювання нафталену, антрацену та фенантрени відбувається легше, ніж бензену.



3.9. Гідрювання фурану приводить до насичених гетероциклічних систем.

Фуран гідрується над нікелевим або платиновим каталізатором до тетрагідрофурану (ТГФ).



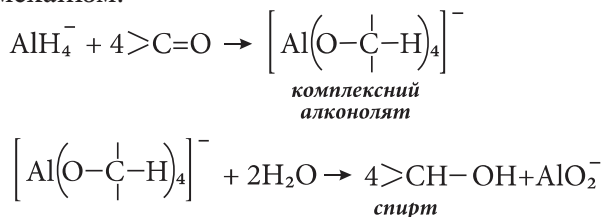
4. Відновлення комплексними гідрідами.

Комплексні гідриди металів є нуклеофільними реагентами, що поставляють водень разом із парою електронів, тобто гідрид-іон. Відновлення комплексними гідрідами – алюмогідридом літію $\text{Li}[\text{AlH}_4]$, борогідридом натрію $\text{Na}[\text{BH}_4]$ та їх похідними, наприклад триметоксиалюмогідридом літію $\text{Li}[\text{AlH}(\text{OCH}_3)_3]$ чи триетилборогідридом натрію $\text{Na}[\text{BH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3]$. Відновники цього типу особливо цінні при відновлюванні ненасичених карбонільних сполук оскільки вони селективно відновлюють групу $>\text{C}=\text{O}$, не займаючи зв'язків $\text{C}=\text{C}$ і $\text{C}\equiv\text{N}$. У той же час комплексними гідрідами неможливо відновлювати деякі гетерофункціональні оксосополики, що містять ціаногрупу $-\text{C}\equiv\text{N}$, нітрогрупу $-\text{NO}_2$, естерну групу

-COOR, які відновлюються легше групи >CH=O.

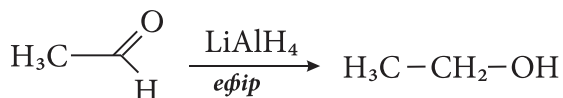
Реакцію з Li[AlH₄] проводять в апротонних (неполярних) розчинниках, оскільки алюмогідрид розкладається водою і навіть спиртами, а з Na[BH₄], більш стійкому до дії апротонних розчинників, - у спиртовому чи водному середовищі.

Іонний механізм.

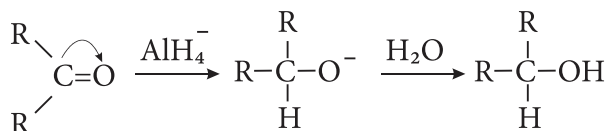


4.1. Відновлення альдегідів та кетонів.

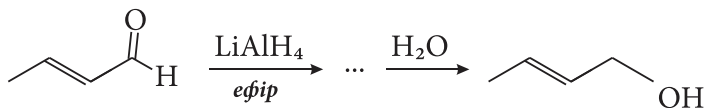
Алюмогідрид літію та борогідрид натрію відновлюють алифатичні альдегіди та кетони відповідно до первинних та вторинних спиртів. Метод часто застосовується у лабораторній практиці.



Комплексний іон AlH₄⁻ виступає в ролі переносника гідрид-іону, який є нуклеофільним агентом по відношенню до карбонільного атому вуглецю:

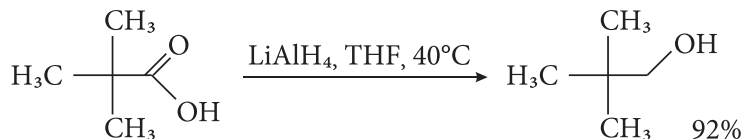


У разі α,β-ненасичених альдегідів та кетонів ці реагенти відновлюють переважно карбонільну групу:

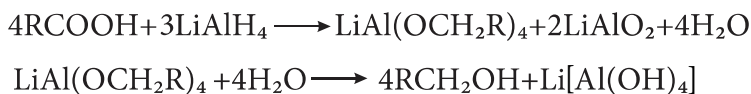


4.2. Відновлення карбонових кислот та їх функціональних похідних.

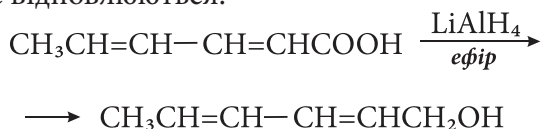
Найчастіше у лабораторній практиці для відновлення карбоксильної групи застосовують алюмогідрид літію.



Один гідридний еквівалент алюмогідриду літію витрачається на реакцію з активним атомом водню кислоти та два еквіваленти – на відновлення карбоксильної групи.

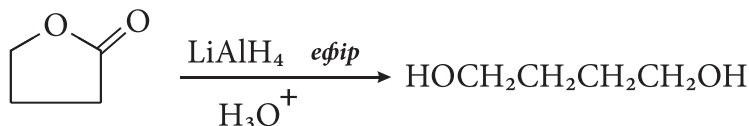


У ненасичених кислотах алюмогідридом літію подвійні зв'язки практично не відновлюються.

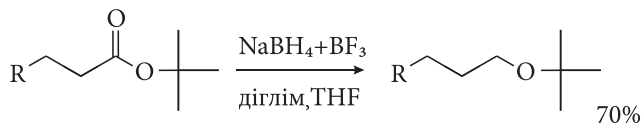


У лабораторії відновлення естерів комплексними гідридами металів здійснюють у м'яких умовах за кімнатної температури.

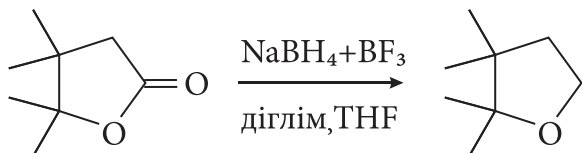
Лактони при відновленні алюмогідридом літію утворюють діоли.



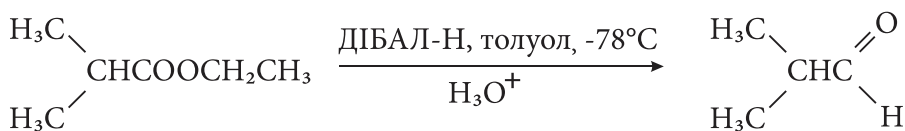
В присутності надлишку бору трифториду комплексні гідриди металів відновлюють складні ефіри в прості.



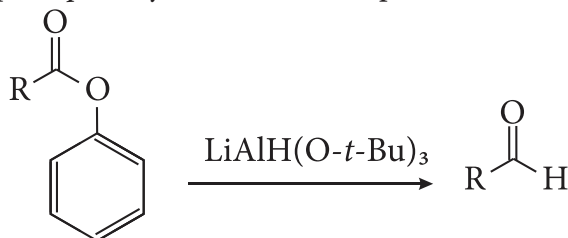
Аналогічно йде реакція з лактоном.



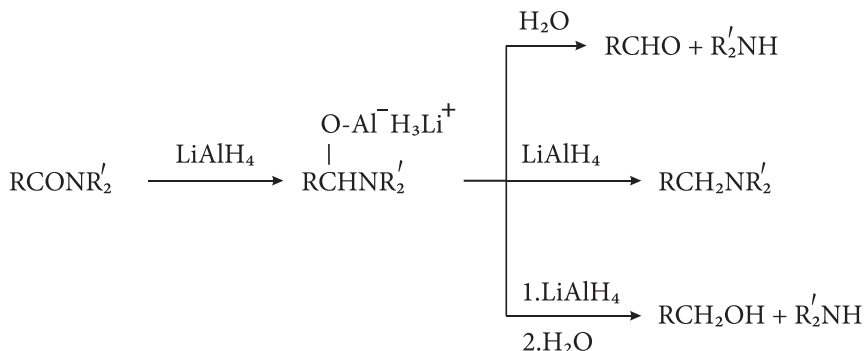
Естери можуть бути відновлені до альдегіду при використанні селективного реагенту DIBAL-H. Реакцію проводять в розчині толуолу при зниженій температурі та інертній атмосфері.



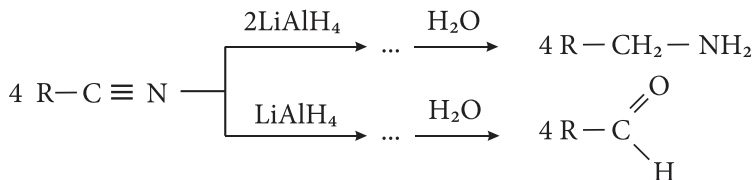
Фенілові естери карбонових кислот можна відновити до альдегідів літію тріс(*трет*-бутокс)алюмогідридом (LTBA):



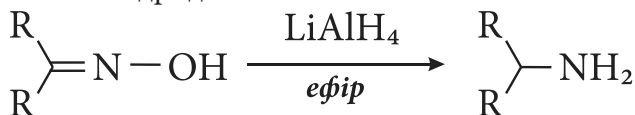
N-Моно- та N,N-дизаміщені аміді в аналогічних умовах дають відповідно вторинні та третинні аміни. Аміді карбонових кислот з допомогою літію алюмогідриду можна перетворити у сполуки трьох типів.



Повне відновлення амідів до амінів використовується найбільш часто (при надлишку LiAlH_4). В результаті відновлення нітрилів літію алюмогідридом можна отримати амін або альдегід. Вважають, що проміжним продуктом відновлення є імін $\text{R}-\text{CH}=\text{NH}$



В лабораторній практиці для відновлення оксимів частіше застосовують алюмогідрид літію.



Іміни, основи Шиффа та інші сполуки, що мають зв'язок $\text{C}=\text{N}$, відновлюються також під дією LiAlH_4 та NaBH_4 .

5. Відновлення лужними та лужноземельними металами.

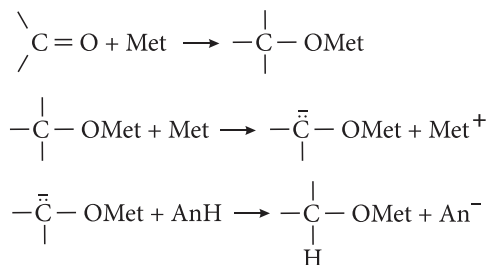
Лужні і лужноземельні метали мають низький іонізаційний потенціал і легко віддають електрони. Використовуються в системах метал-рідкий аміак або амін, метал-спирт. Часто застосовуються амальгами лужних та лужноземельних металів.

Механізм відновлення воднем в момент виділення – радикальний. Залежить від природи металу та характеру середовища.

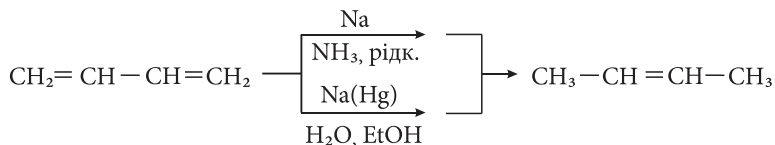


Met - метал, *AnH* - донор гідрогену

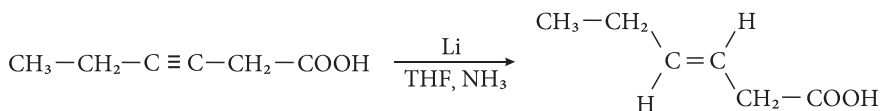
або



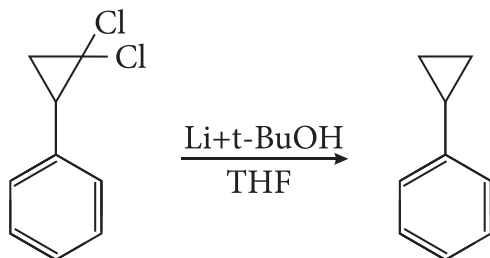
Вибірково відновлювати дієн з отриманням алкену вдається при дії амальгами натрію у водно-спиртовому середовищі або натрієм в рідкому аміаку. При цьому утворюються продукти 1,4-приєднання (E та Z ізомери).



Відновлення розчинами металів в рідкому аміаку похідних алкінів приводить до утворення *транс*-алкенів.

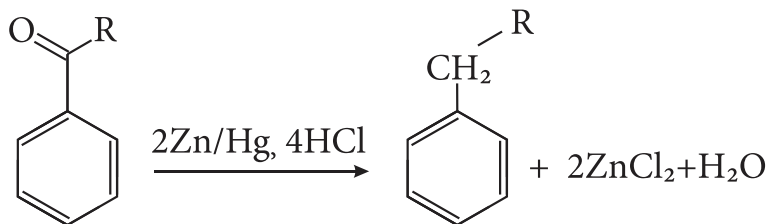


Загальним методом дегалогенування є обробка субстрату металічним літієм та *трет*-бутиловим спиртом у тетрагідрофурани. Заміщується галоген в алкільних, вінільних, алільних, ароматичних галогенідах, а також у *гем*-дихлорциклопропанах:

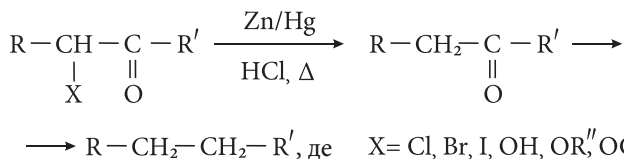


Відновлення за Клеменсеном. Під дією амальгованого цинку в

соляній кислоті проходить їх відновлення до вуглеводнів (*метод Клеменсена*).

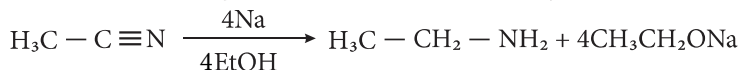


Багато α -заміщених кетонів в умовах *реакції Клеменсена* зазнають відновного відщеплення замісника.

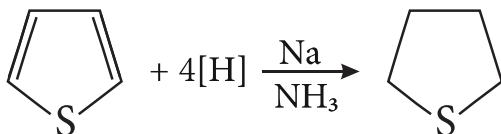


Метод Клеменсена дає хороші виходи вуглеводнів при відновленні багатьох альдегідів, аліфатичних та жирноароматичних кетонів.

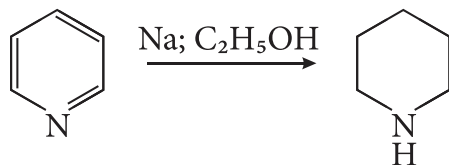
При відновленні *нітрилів* натрієм в етанолі утворюються аміни.



При відновленні *тіофену* дією металічного натрію у присутності аміаку, оскільки нікелеві та платинові каталізатори при гідруванні отруюються тіофеном, кінцевим продуктом гідрування є тіофан(тетрагідротіофен), який міститься в сірчистих нафтах.

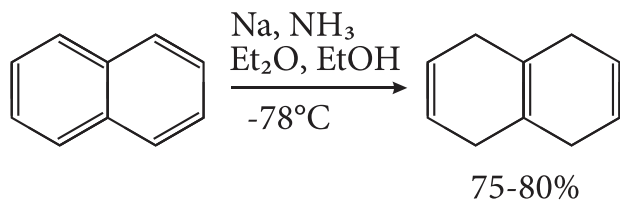


При відновленні *піридину* воднем в момент виділення (діючи натрієм на спиртовий розчин піридину – А. Н. Вешнеградський) або над каталізатором піридин перетворюється в піперидин.

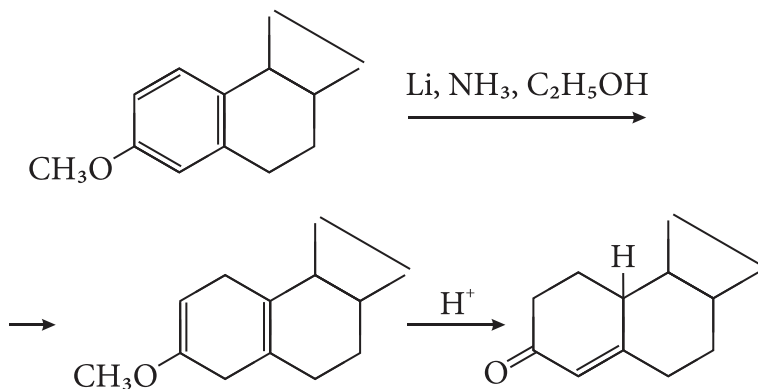


Відновлення за Берчем – органічна реакція, в результаті якої відбувається відновлення аренів до циклогексадієнів. Реакція названа на честь австралійського хіміка Артура Берча. Реакція проводиться в рідкому аміаку в якості розчинника; основними реагентами є арен, що треба відновити, лужний метал (літій або натрій, іноді навіть калій), а також в більшості випадків спирт (етанол або *трет*-бутанол). Іноді для підвищення розчинності компонентів до реакційної суміші додають етери.

Класичний приклад реакції Берча – відновлення нафталіну до 1,4,5,8-тетрагідронафталіну.

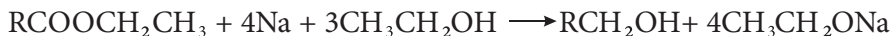


Важлива сфера застосування реакції Берча – синтез стероїдів, які містять в своєму складі кетонну групу.



Реакція досліджувалась Е. Хюккелем та А. Берчем.

Метод Буво-Блана. Практичне значення має цей давній спосіб відновлення естерів до спиртів натрієм в абсолютному етанолі (**метод Буво-Блана**). На відміну від каталітичного гідрування, за цим способом не зачіпаються подвійні зв'язки, що сприяло його застосуванню для одержання ненасичених спиртів з ненасичених естерів вищих карбонових кислот (естери олеїнової кислоти).

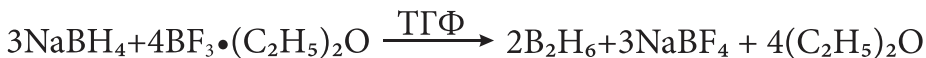


Спосіб відновлення складних ефірів у абсолютному етанолі має як препаративне, так і промислове значення і застосовується для відновлення аліфатичних та ароматичних естерів. У промисловості цим способом із жирів та масел одержують вищі жирні спирти.

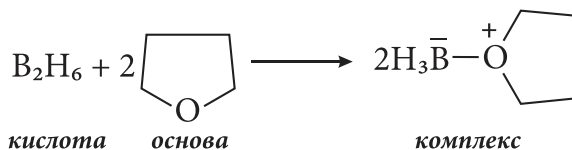
6. Гідроборування алкенів.

Ця реакція була відкрита Г. Брауном в 1959 році, а на сучасному етапі вона набула великого значення в органічному синтезі, особливо у багатостадійних синтезах БАР: вітамінів, феромонів, лікарських речовин та ін. *Гідроборування алкенів – це приєднання гідридів бору за місцем подвійного карбон–карбонового зв'язку.*

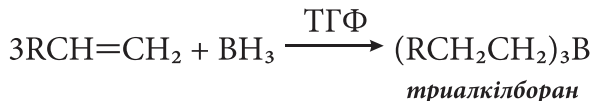
Найпростіший гідрид бору – боран BH_3 , невідомий. Ця сполука самовільно димеризується в більш стабільний диборан. Диборан отримують при взаємодії борогідриду натрію і ефірату бору трифториду в ТГФ або диметиловому етері етиленгліколю (диметоксигетані – ДМЕ).



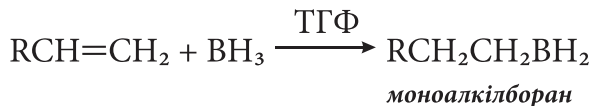
Диборан як кислота Льюїса при взаємодії з ТГФ або іншим етером як основою Льюїса утворює донорно-акцепторний комплекс.



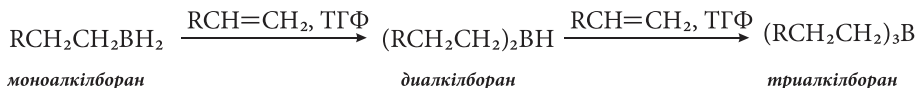
Цей комплекс легко відщеплює ВН_3 , який швидко і кількісно приєднується за місцем подвійного зв'язку алкену з утворенням триалкілборану.



Гідроборування включає три стадії. На першій стадії боран приєднується до алкену з утворенням моноалкілборану.



Моноалкілборан містить два зв'язки В–Н, тому послідовно приєднує ще дві молекули алкену.



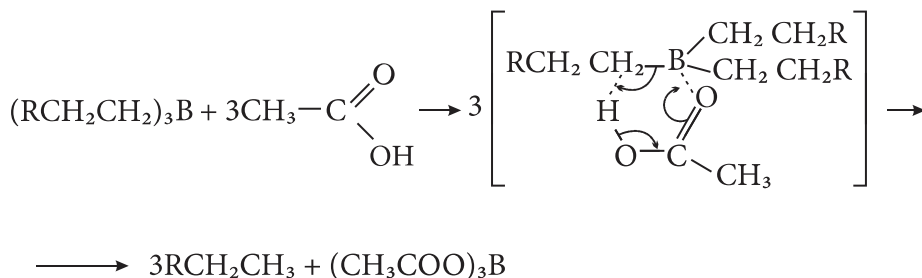
Приєднання борану до подвійного зв'язку проходить *регіоселективно* проти правила Марковникова таким чином, що атом бору зв'язується з найменш заміщеним атомом карбону біля подвійного зв'язку. Приєднання борану відбувається *стереоспецифічно* як *син*-приєднання з одночасним зв'язуванням атома бору та водню двома атомами карбону за місцем подвійного зв'язку. Тому два нових зв'язки С–В і С–Н утворюються з одного і того ж боку кратного зв'язку. Для цієї реакції запропоновано чотирицентровий перехідний стан:



Монозаміщені алкани в реакції з бораном утворюють триалкілборани, які зазвичай не виділяють індивідуально, а використовують безпосередньо для синтезу цільового продукту. Алкілборани – ключові реагенти для багатьох різноманітних перетворень, більшість із яких описані Г. Брауном та співробітниками. Зв'язок карбон–бор в триалкілборанах дією кислотних агентів розщеплюється з утворенням насичених вуглеводнів.



Оскільки карбонові кислоти у цій реакції за своєю реакційною здатністю перевищують більш сильні кислоти (H_2SO_4 , HCl , HBr та ін.), для протолізу триалкілборанів був запропонований механізм, який включає шестичленний циклічний перехідний стан з нуклеофільною координацією карбонільного атома оксигену за атомом бору і електрофільною атакою атома гідрогену недисоційованої форми RCOOH за атомом карбону триалкілборану.



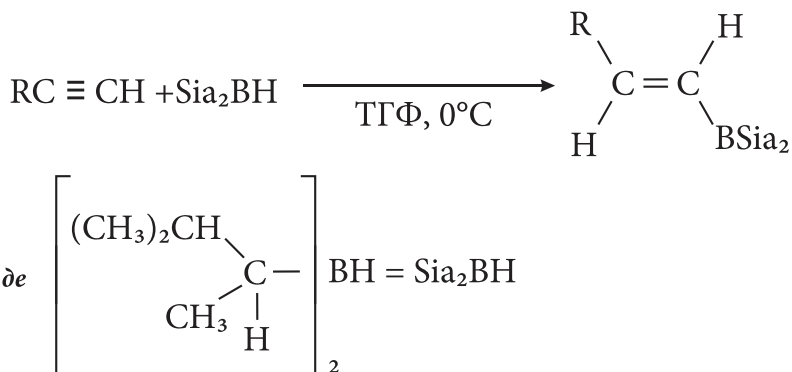
Таким чином, *гідроборування алкенів з наступним кислотним розщепленням триалкілборанів є зручним і доступним способом перетворення алкенів в алкани.*

На сучасному етапі використовують більш цікаві та різноманітні синтетичні можливості, які надає розщеплення триалкілборанів пероксидом гідрогену або галогенами в лужному середовищі.

7. Гідроборування алкінів.

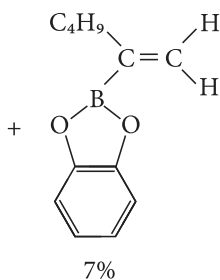
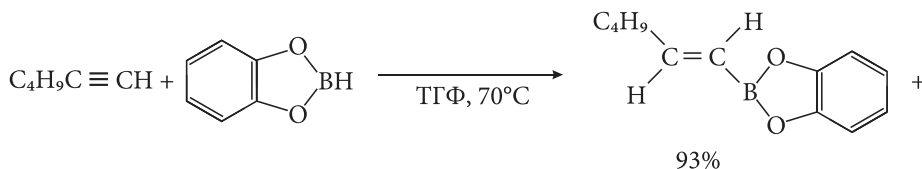
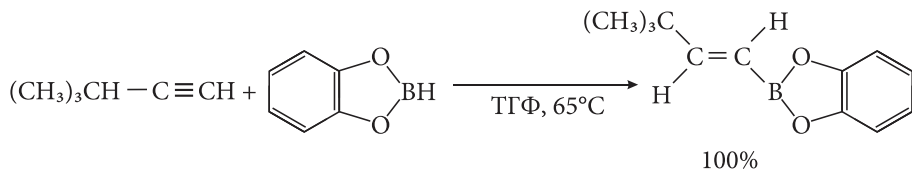
Гідриди бору приєднуються до потрійного зв'язку алкінів. Гід-

роборування алкінів відкриває шлях до синтезу кількох класів сполук: алкенів, вінілгалогенідів, альдегідів та кетонів. Гідроборування алкінів з кінцевим потрійним зв'язком з допомогою BH_3 не вдається зупинити на стадії приєднання одного моля BH_3 , що приводить до вінілборану. Вінілборани приєднують ще одну молекулу BH_3 з утворенням складної суміші 1,1-диборильних полімерів, які не відіграють важливої ролі в органічному синтезі. Проблему отримання вінілборанів можна подолати завдяки застосуванню більш селективного просторово затрудненого дисіамілборану або дициклогексилборану.

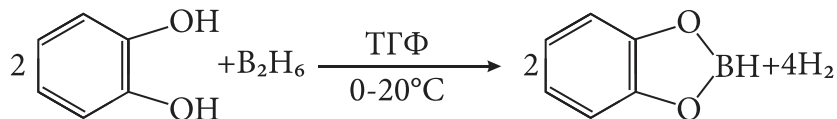


Приєднання Sia_2BH до алкіна -1 при 0°C зупиняється на стадії утворення вінілборану з виходом, близьким до кількісного.

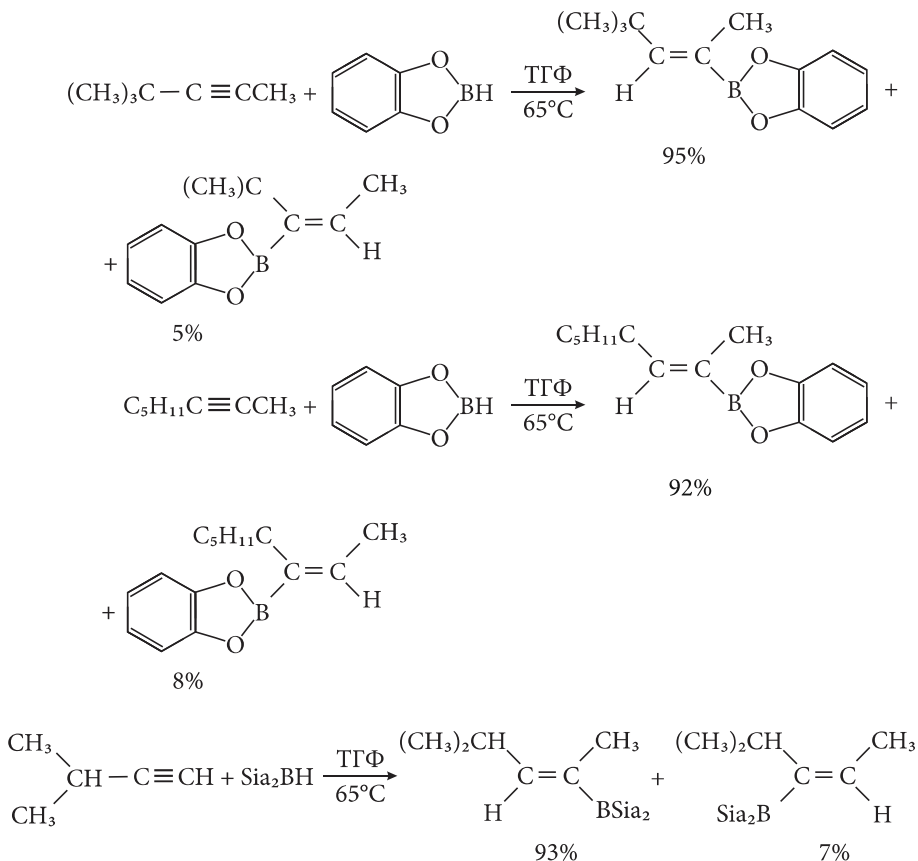
Реакція алкінів-1 з дисіамілбораном проходить специфічно та стереоспецифічно як *син*-приєднання, група BSia_2 приєднується до кінцевого атома вуглецю. Виключно корисним та зручним реагентом для гідроборування алкінів виявився так званий пірокатехінборан (1,3,2-бензодіоксаборол), який при 65°C та ТГФ приєднується за потрійним зв'язком з регіоселективністю аналогічно приєднанню дисіамілборану.



Сам пірокатехінборан отримують при взаємодії пірокатехіну з дибораном у ТГФ.



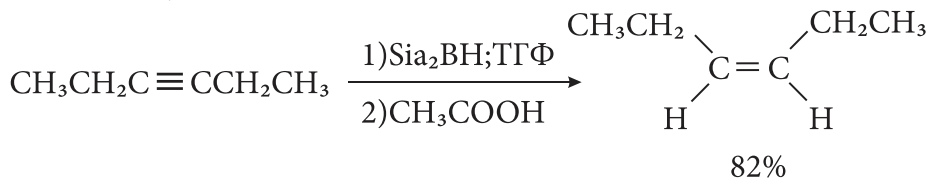
Алкіни з некінцевим потрійним зв'язком також приєднують ди-сіамілборан та інші гідриди бору загальної формули R_2BH . Реакція проходить стереоспецифічно як *син*-приєднання. Гідроборування несиметричних алкінів проходить регіоселективно, і група BR_2 приєднується до менш просторово затрудненого кінця потрійного зв'язку.



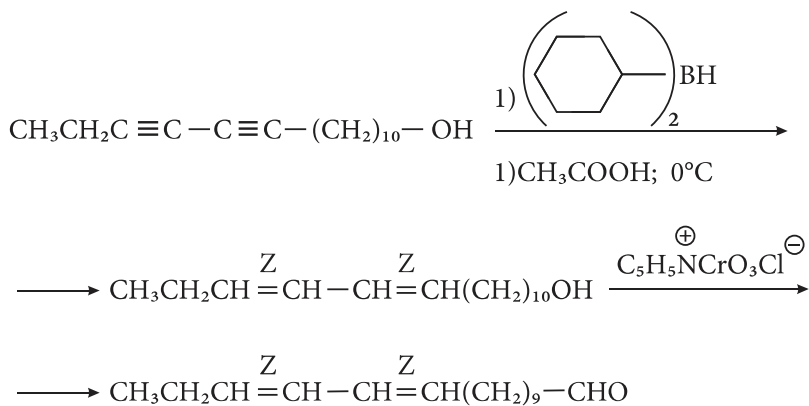
Симетричні алкіни дають єдиний продукт приєднання одного моля R_2BH . Вінілборани, які отримують при моногідрованні термінальних та нетермінальних алкінів (алкінів з кінцевим потрійним зв'язком та алкінів з некінцевим потрійним зв'язком), слугують ключовими реагентами для багатьох перетворень в сучасному органічному синтезі.

Розглянемо окремі найбільш важливі реакції з участю вінілборанів. Кислотне розщеплення вінілборанів під дією карбонових кислот з утворенням алкенів проходить стереоспецифічно з пов-

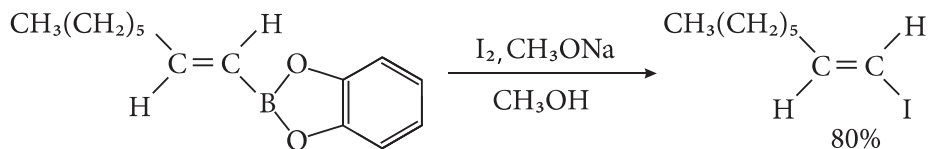
ним збереженням конфігурації. Двостадійний процес гідроборування алкінів з некінцевим потрійним зв'язком з наступним протолізом оцтової кислоти приводить до утворення алкену виключно *цис*-конфігурації.



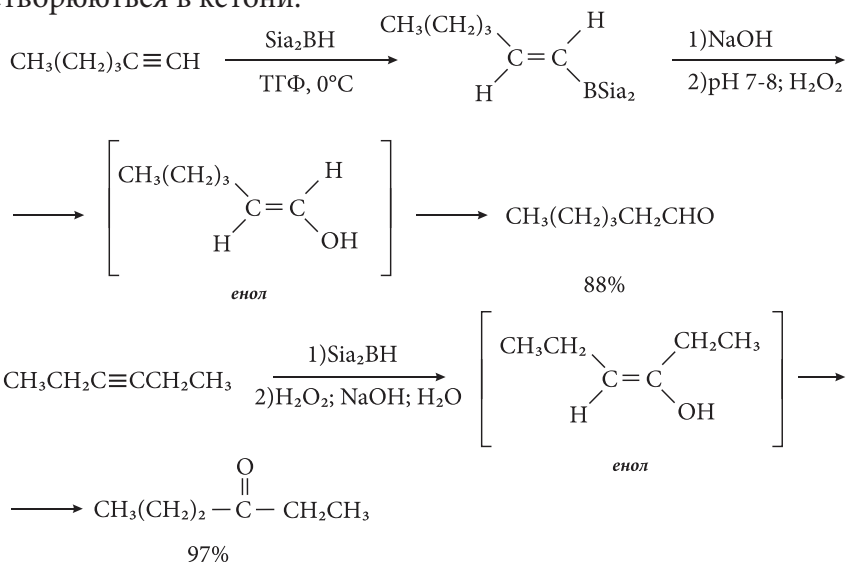
Цей двостадійний процес є ефективним синтетичним еквівалентом каталітичному відновленню алкінів до *цис*-алкенів на катализаторах Ліндлара. Перетворення алкінів в *цис*-алкени з допомогою гідроборування широко використовується в синтезі біологічно активних речовин, наприклад статевого феромону цитрусового черв'яка – небезпечного шкідника цитрусових дерев.



Стереоселективне розщеплення вінілборану бромом або йодом у присутності метилату натрію в метанолі приводить до отримання вінілбромідів або вінілйодидів з повним збереженням конфігурації при подвійному зв'язку.

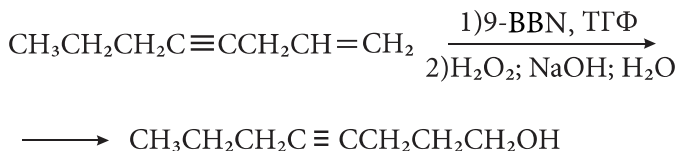


Найбільш важливою реакцією за участі вінілборану є окиснювальне розщеплення зв'язку C–B під дією лужного розчину пероксиду водню. Як і для алкенів, при цьому проходить заміна BR₂-групи на гідроксил. Першопочатковим продуктом окиснювального розщеплення є ненасичений спирт, що містить гідроксильну групу при подвійному зв'язку, який зазвичай називають енолом. Енол швидко ізомеризується в більш стійке положення – альдегід або кетон. Вінілборани, що містять атом бору біля кінцевого атома вуглецю, при окисненні лужним розчином пероксиду водню дають альдегіди, інші вінілборани в аналогічних умовах перетворюються в кетони.

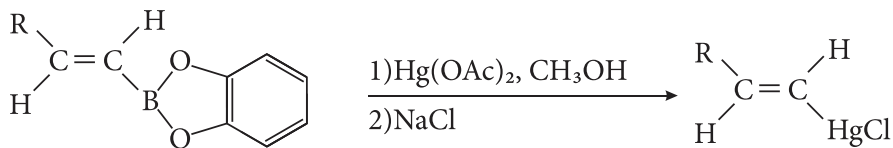


Двостадійний процес гідроборування алкінів з наступним окисненням пероксиду водню з точки зору кінцевого результату еквівалентний приєднанню води за потрійним зв'язком. Для алкінів з кінцевим потрійним зв'язком він приводить до утворення альдегіду, що відповідає *анти*-марковниковій регіоселективності гідратації подвійного зв'язку. Для порівняння зауважимо, що кислотнокаталізована пряма гідратація алкінів проходить у повній відповідності з правилом Марковникова і приводить до утворення

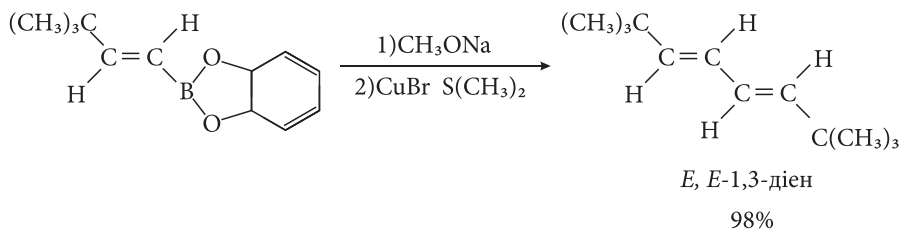
кетонів. 9-Борабіцикло[3.3.1]нонан (9-BBN) дивовижно інертний по відношенню до алкінів, хоча легко приєднується до алкенів. Це дозволяє селективно гідроборувати подвійний зв'язок у присутності потрійного зв'язку в енінах.



Меркурування вінілборанів приводить до одержання вінілоподібних ртутьорганічних сполук з визначеною стереохімією.



У присутності основи – метилату натрію вінілборани піддаються *крос*-сполученню з допомогою комплексів одновалентної міді або нульвалентного паладію. Продуктами цього сполучення виявляються *транс*-, *транс*-1,3-дієни.



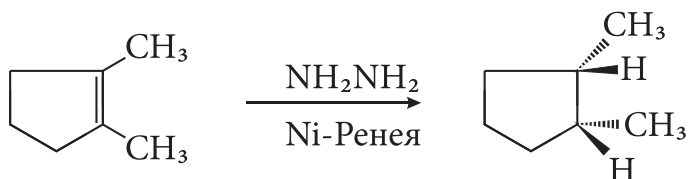
Це тільки деякі із різноманітних перетворень на основі вінілборанів, що розроблені за останні десятиліття.

8. Відновлення подвійного С=C зв'язку за допомогою діїміду.

Відновлення алкенів до відповідних алканів може бути успішно здійснено за допомогою діїміду $\text{NH}=\text{NH}$.



Діїмід отримують двома основними методами: окисненням гідразину гідрогену пероксидом в присутності іонів Cu^{2+} або реакцією гідразину з Ні-Ренея (дегідруванням гідразину). Якщо в реакційній суміші присутній алкен, його подвійний зв'язок піддається гідрогенізації під дією дуже нестійкого діїмиду. Відмінною особливістю цього методу є суворая *син*-стереоспецифічність процесу відновлення. Вважається, що ця реакція протікає через циклічний активований комплекс з суворою орієнтацією обох реагуючих молекул в просторі.

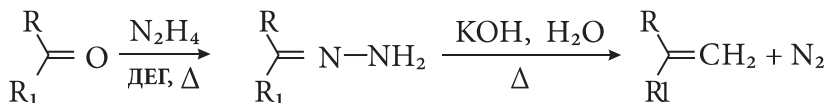


1,2-диметилциклопентен

цис-1,2-диметилциклопентан

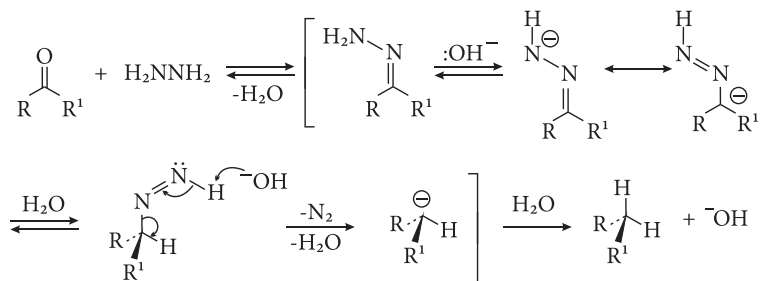
9. Відновлення за Кіжнером–Вольфом.

Якщо альдегіди і кетони нестійкі в кислому середовищі, відновлення проводять за методом Кіжнера–Вольфа за допомогою гідразину та сильної основи (найчастіше калію гідроксиду).



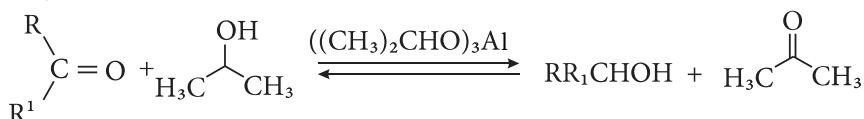
Метод застосовують як до альдегідів, так і до кетонів, але у разі альдегідів виходи продуктів реакції не завжди виявляються задовільними.

Механізм процесу: протікає через проміжне утворення гідрозону, який в присутності основи зазнає прототропного перегрупування в азапохідне. Ця сполука втрачає протон і утворює діазид-аніон, що має здатність до елімінування молекули азоту. Відрив молекули азоту приводить до утворення карбаніону, що зв'язує протон розчинника.



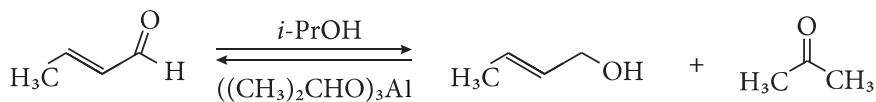
10. Реакція Меєрвейна–Понндорфа–Верлеся.

Відновлення альдегідів і кетонів до спиртів можна проводити в присутності алкоголятів алюмінію.



Реакція оборотна, тому для досягнення високих виходів необхідно видаляти з реакційного середовища ацетон, що утворюється.

У реакції не зачіпаються подвійні та потрійні карбон-карбонові зв'язки. Нітрогрупа та атоми галогенів у цих умовах також не відновлюються.



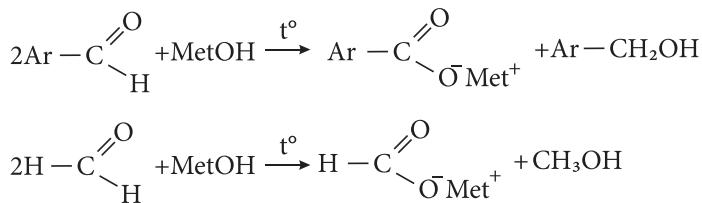
кротоновий альдегід

кротиловий спирт

11. Реакція Канніццаро.

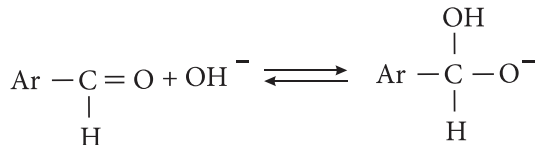
Диспропорціонування альдегідів у сильнолужному середовищі з утворенням відповідних спирту і карбонової кислоти. Реакція характерна лише для тих альдегідів, які не мають атомів Н на α -атомі Карбону (наприклад, для формальдегіду чи ароматичних альдегідів) і не можуть реагувати за механізмами кротонової чи альдольної конденсації.

Реакція проходить у присутності концентрованих лугів, за кімнатної температури. Дану взаємодію відкрив у 1853 році італійський хімік Станіслао Канніццаро.

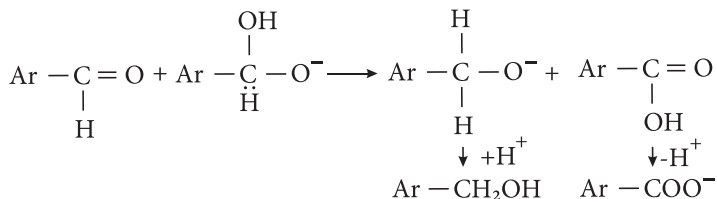


Механізм реакції.

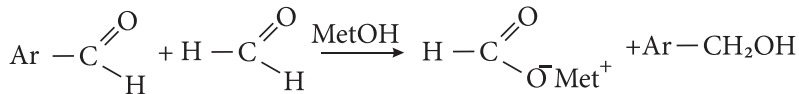
1. Приєднання OH^- з утворенням проміжної частинки:



2. Приєднання гідрид-іона від проміжної частинки до другої молекули альдегіду:



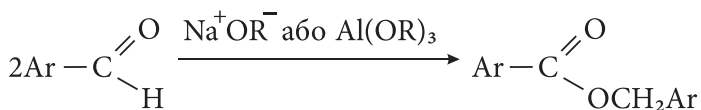
Якщо реакцію Канніццаро проводити з сумішшю альдегіду і формальдегіду, то останній завжди виступає в ролі донора гідрид-іона і при цьому окиснюється до мурашиної кислоти (*перехресна реакція Канніццаро*).



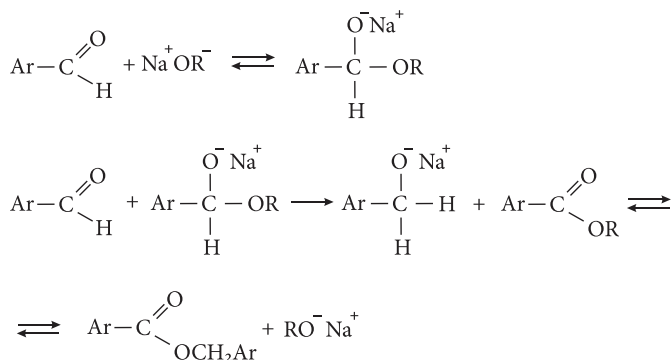
MetOH = NaOH, KOH

12. Реакція Тищенко (Тищенко–Кляйзена).

Реакція Тищенко (Тищенко - Кляйзена) - диспропорціонування альдегідів під дією алкоголятів Al з утворенням естерів.



Механізм реакції.



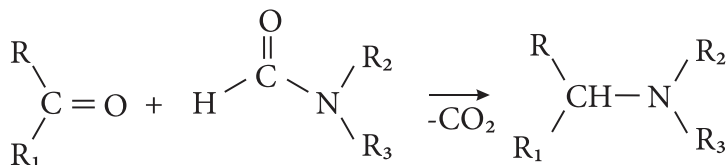
У реакцію вступають аліфатичні, ароматичні та деякі гетероциклічні альдегіди, які не містять α -атомів гідрогену.

У реакції Тищенко з алкоголятів Al зазвичай використовують етилат, ізопропілат або бутилат Al; іноді їх активують добавками AlCl_3 , ZnO , HgCl_2 , $\text{Zn}(\text{OR})_2$ або $\text{Mg}(\text{OR})_2$.

Реакцію зазвичай проводять за відсутності розчинника (рідше – в інертному органічному розчиннику) та кімнатної температури. Суміш альдегіду і алкоголяту Al витримують кілька годин. Виходи 50-95%.

13. Реакція Лейкарта-Валлаха.

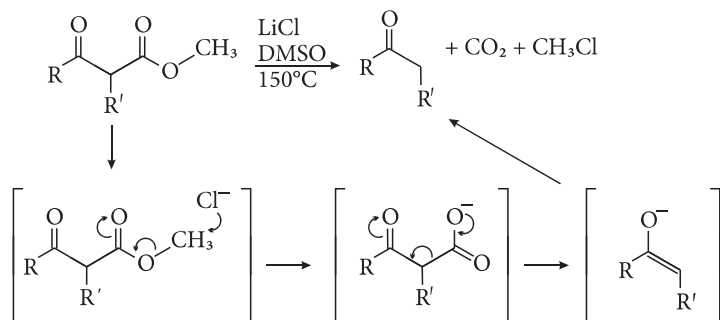
Відновлювальне амінування альдегідів або кетонів можна проводити також під дією формиату амонію або формамідів.



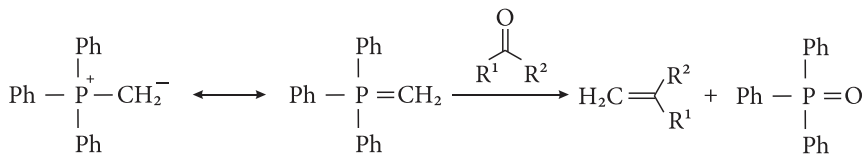
Реакцію проводять при 50-200°C в мурашиній чи оцтовій кислоті або без розчинника. Вихід продукту 70-75%.

14. Декарбоксілювання за Крапчо.

Декарбоксілювання за Крапчо — хімічна реакція естерів з галогенід-аніоном. Естер повинен містити електроноакцепторну групу в β -положенні. Найкраще проходить декарбоксілювання малонатних естерів, β -кетоестерів, α -ціаноестерів, α -сульфонілестерів у диполярних апротонних розчинниках, при підвищених температурах в присутності води і/або солей з утворенням естерів, кетонів, нітрилів чи сульфонільних похідних, відповідно. Реакція є корисним методом гідролізу і декарбоксілювання малонового естеру, тому що в ній розщеплюється лише одна з естерних груп.



15. Альдегіди або кетони можуть вступати в реакції з ілідами фосфору за реакцією Вітгіга, утворюючи алкени із заданою конфігурацією подвійного зв'язку (як правило, утворюються *Z*-алкени, але розроблені і модифікації, що дозволяють отримувати *E*-алкени). На сучасному етапі це один із кращих методів регіоспецифічного синтезу алкенів.

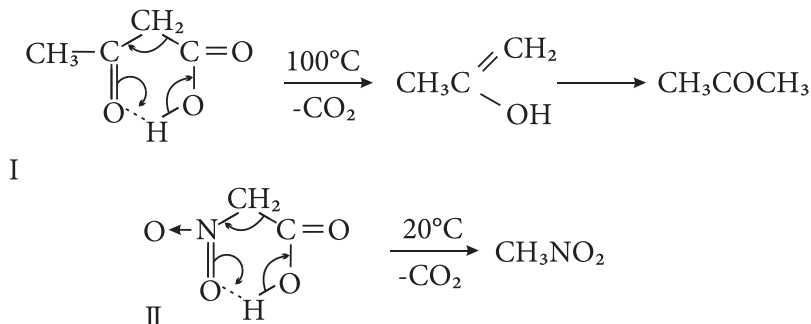


16. Декарбоксілювання, елімінування CO_2 із карбоксильної групи карбонових кислот або їх солей. Здійснюють зазвичай нагріванням в присутності кислот або основ. Декарбоксілювання монокарбонових насичених кислот проходить, як правило, в жор-

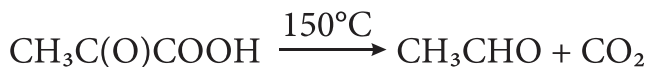
стих умовах. Так, прожарювання ацетату Na з надлишком натроного вапна приводить до відщеплення CO_2 і утворення метану.



Декарбоксілювання полегшується для кислот, що містять в α -положенні електронегативні групи. Легке декарбоксілювання ацетооцтової (формула I) та нітрооцтової кислот (II) зумовлено виникненням циклічного перехідного стану.



Декарбоксілювання гомологів нітрооцтової кислоти – препаративний метод одержання нітроалканів. Найлегше здійснюється декарбоксілювання кислот, карбоксильна група яких безпосередньо зв'язана з іншими електрофільними групами. Наприклад, нагрівання піровиноградної кислоти з концентрованою H_2SO_4 легко проходить до ацетальдегіду.



Питання для самоконтролю.

1. На основі яких реакцій можливе утворення зв'язків С-Н?
2. Які є методи хімічного відновлення органічних сполук?
3. Назвіть основні хімічні відновники.
4. Як отримують алюмогідрид літію – LiAlH_4 ?
5. Наведіть приклади використання каталізатора Ліндлара.
6. Гідрування за Сабатьє та Сандерану.

7. Реакція за Меєрвейном-Понндорфом-Верлеєм.
8. Гідрування на холоді за методом Фокіна - Вільшттера.
9. Наведіть рівняння реакції відновлення за Розенмундом-Заїцевим.
10. Наведіть рівняння реакції відновлення за Кіжнером-Вольфом.
11. Наведіть рівняння реакції створення зв'язків С-Н при відновленні карбонових кислот та їх похідних.
12. Наведіть рівняння реакції відновлення аренів до гексадієнів за Берчем. Реакція Берча, її класичний приклад.
13. Наведіть рівняння реакції створення зв'язків С-Н гідрогенолізом галогеналканів та циклоалканів.
14. Наведіть приклади гетерогенного та гомогенного гідрування алкенів.
15. Комплекс Уілкінсона, його застосування.
16. Запропонуйте методи відновлення нітрилів під дією різних реагентів.
17. Наведіть рівняння реакції відновлення аліфатичних амідів до амінів.
18. Наведіть рівняння реакцій відновлення оксимів та азометинів (основ Шиффа).
19. Наведіть рівняння реакції відновлення піридину.
20. Наведіть рівняння реакції гідрування тіофену.
21. Наведіть рівняння реакції гідрування фурану.
22. Гідроборування алкенів.
23. Гідроборування алкінів.
24. Реакція Канніццаро.
25. Перехресна реакція Канніццаро.
26. Реакція Тищенка (Тищенко - Кляйзена).
27. Реакція Лейкарта-Валлаха.
28. Декарбоксілювання за Крапчо.
29. Наведіть рівняння реакції кетонів з ілідами фосфору за реакцією Віттіга.

30. Наведіть рівняння реакцій декарбоксілювання карбонових кислот та їх похідних.
31. Наведіть рівняння реакції відновлення подвійного зв'язку за допомогою діїміду.
32. Відновлення за Кіжнером-Вольфом.

Тема 3. Методи утворення зв'язку Карбон–Галоген

Галоген є найпростішою функціональною групою, яка складається всього з одного атома. Атом галогену може бути введений в органічну сполуку за допомогою різноманітних реакцій. Зокрема, шляхом приєднання до кратних зв'язків або шляхом заміщення гідрогену чи якоїсь функціональної групи. Важливим є також обмін галогенів, особливо ефективний у двофазних системах.

Галогенуванням називається реакція введення одного або кількох атомів галогену в молекулу органічної сполуки. Залежно від природи галогену розрізняють фторування, хлорування, бромування та йодування, а залежно від кількості галогену, що вводиться, – моно-, ди- і полігалогенування.

Методи введення галогену в органічну сполуку поділені на дві групи:

1) *пряме галогенування* – заміщення атома гідрогену галогеном, а також приєднання галогенів і галогеноводнів за місцем розриву кратних зв'язків;

2) *непряме галогенування* – заміщення атомами галогену гідроксильної групи, кисню карбонільної групи, діазогруп органічних сполук та ін.

Пряме галогенування. Пряме галогенування, широко розповсюджене в органічному синтезі. Метод, відкритий у 1839 р. О. О. Воскресенським, який хлоруванням бензохінону отримав трихлорбензохінон.

Галогенуючі агенти. Пряме галогенування здійснюють за допомогою галогенів (Cl_2 , Br_2 , I_2) або змішаних галогенів (BrCl , FCl , ICl та ін.). Для одержання фторароматичних сполук використовують реакцію заміщення атомів хлору в ароматичному ядрі фтором за допомогою фторидів кобальту і сурми (CoF_3 , SbF_3 , SbF_5).

Умови проведення реакцій.

Порядок додавання реагентів. У лабораторній практиці найчастіше проводять реакції бромовання і хлорування. В цих випадках, як правило, галогенуючий агент додають до субстрату. Додавання здійснюють малими порціями з урахуванням рівномірного виділення галогеноводню. Це усуває можливість бурхливого протікання реакції, яка може супроводжуватися викидом реакційної суміші.

Температура реакції. Реакція галогенування є екзотермічною, тому введення галогену в реакційну суміш проводять за кімнатної температури. Для завершення процесу реакційну масу нетривалий час нагрівають.

Розчинники. Якщо субстрат є твердою речовиною, необхідною умовою здійснення процесу є використання розчинників. Для цієї мети застосовують метиловий і етиловий спирти, хлороформ, тетрахлорид карбону, воду та ін. Застосування розчинника залежить від того, наскільки легко субстрат вступає в реакцію галогенування. Наприклад, у неполярних розчинниках галогени реагують з бензеном дуже повільно, в полярних, коли молекула галогену поляризується, електрофільне заміщення полегшується.

Перемішування. Ефективність перемішування визначається реакційною здатністю субстрату. Сполуки, які важко піддаються галогенуванню, особливо при проведенні реакції в гетерогенних умовах, вимагають застосування енергійного перемішування. В гомогенному середовищі за участі каталізаторів можна обмежуватися періодичним струшуванням реакційної маси.

Будова субстрату. Реакція галогенування дуже чутлива до впливу замісників у ароматичному ядрі. Електронодонорні групи (ОН, NH₂) настільки полегшують заміщення атомів гідрогену в ядрі, що 2,4,6-трибромфенол і 2,4,6-триброманілін утворюються при дії відповідно на фенол і анілін бромною водою за кімнатної температури. Електроноакцепторні замісники ускладнюють входження галогену в ядро, тому необхідно використовувати нагрівання і каталізатори.

Каталізатори реакції. Роль каталізатора в процесі галогенування надзвичайно велика. Залежно від його природи заміщення протікає або за електрофільним, або за радикальним механізмом. Для введення галогену в ядро використовують хлориди або броміди заліза, алюмінію, сурми, а також сірчану кислоту та йод. При одержанні похідних, які містять атоми галогену в бічному ланцюгу, реакцію ініціюють пероксидами або світлом.

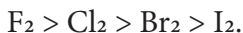
Непряме галогенування. Серед значного числа методів прямого введення галогену в органічну сполуку найпростішим є одержання алкілгалогенідів зі спиртів шляхом взаємодії останніх з галогеноводневими кислотами. Слід зазначити, що в більшості випадків використовують не самі кислоти, а їх солі, які з сірчаною кислотою в процесі реакції утворюють відповідні галогеноводні.

Галогенуючі агенти. При непрямому галогенуванні застосовують галогеноводневі кислоти та кисневмісні кислоти галогенів або їх солі з лужними металами. Для галогенування кисневмісних органічних сполук використовують також галогенопохідні фосфору (PCl_3 , PBr_3 , PCl_5 , PBr_5 , POCl_3 та ін.), сірки (SOCl_2 , SO_2Cl_2), фосген COCl_2 .

1. Утворення зв'язку Карбон-Галоген заміщенням атома гідрогену атомом галогену в алканах, алкенах, алкінах.

1.1. Галогенування алканів.

При галогенуванні алканів галогенами швидкість реакції утворення алкілгалогенідів залежить не тільки від стабільності алкільного радикалу, а й від реакційної здатності реагентів (галогенів). Реакційна здатність галогенів зменшується в ряду:



З фтором реакція відбувається настільки бурхливо, що навіть в темноті і за кімнатної температури її необхідно проводити обережно: реагуючі речовини, розведені інертним газом, азотом або розчинником (повністю фторованим вуглеводнем), змішують при

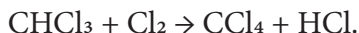
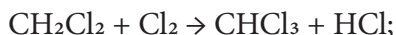
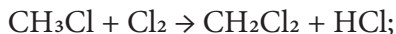
зниженому тиску і в цьому випадку проходить реакція.



Для прямого фторування найчастіше використовують речовини – генератори фтору (трифторид кобальту та тетрафторид плумбу) або проводять електроліз HF в присутності фторованої речовини.



Хлорування є промислово важливим процесом. Послідовне заміщення атомів водню на атоми хлору, наприклад, в метані приводить до утворення хлорметану CH_3Cl , дихлорметану CH_2Cl_2 , трихлорметану CHCl_3 (хлороформ) та тетрахлорметану CCl_4 . Всі чотири продукти знаходять широке застосування в органічному синтезі, перш за все як розчинник (окрім хлорметану).

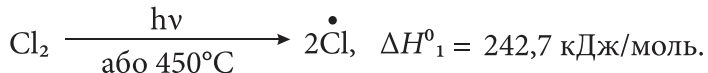


Хлорування проходить за радикально-ланцюговим механізмом (Н. Н. Семенов), оскільки атомарний хлор, який приймає участь в стадії розвитку ланцюга, знову утворюється на наступній стадії. Зародження ланцюга (ініціювання), при якому утворюються радикали хлору може здійснюватися кількома способами: термічно, фотохімічно і з допомогою ініціаторів. Термічне хлорування, як правило, проходить в газовій фазі, розщеплення молекули хлору досягається при досить високій температурі (250-450°C). При термічному хлоруванні одержуються всі можливі ізомери моно- та полігалогенопохідних. Проте існує оптимальна температура, за якої моногалогенопохідні одержуються з найбільшим виходом. Для одержання монохлорпохідних необхідно брати великий надлишок вуглеводнів. Фотохімічне хлорування можна проводити і за кімнатної температури; при цьому найбільш ефективним є освітлення з довжиною хвилі 340 нм, що відповідає максимуму поглинання

хлору. При застосуванні ініціаторів радикальних реакцій хлорування проводять при помірній температурі (80-100°C).

Механізм реакції хлорування (S_R):

Стадія 1 – ініціювання або зародження ланцюга (дисоціація молекул хлору на радикали):



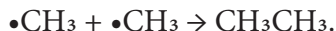
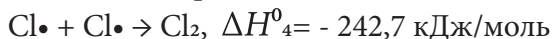
Стадія 2 – розвиток ланцюга (утворення метильного радикалу).



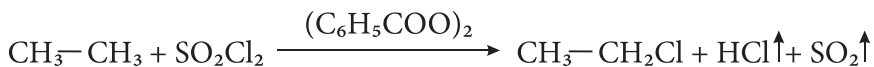
Стадія 3 – ріст ланцюга (взаємодія метильного радикалу з молекулою хлору):



Стадія 4 – обрив ланцюга (взаємодія двох вільних радикалів).



Алкани можна галогенувати також змішаними галогенідами (ICl, IBr, BrCl) та сульфурилхлоридом, наприклад, в присутності дибензоїлпероксиду:

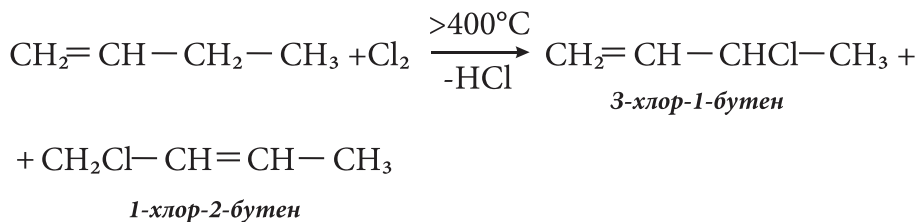
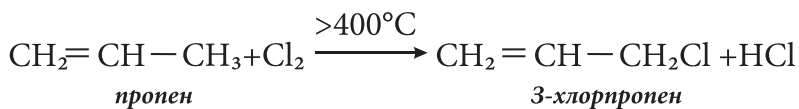


1.2. Алільне галогенування алкенів.

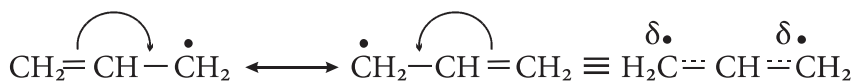
Взаємодія гомологів етилену з галогенами (Cl₂, Br₂) за високої температури (>400°C) приводить до заміщення атому гідрогену в алільному положенні на галоген і називається *алільним заміщенням*. Подвійний зв'язок при цьому зберігається.

Реакція проходить аналогічно галогенуванню алканів за механізмом S_R.

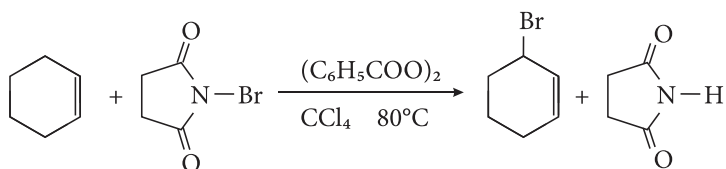
Висока температура сприяє гомолізу молекули хлору і утворенню радикалів.



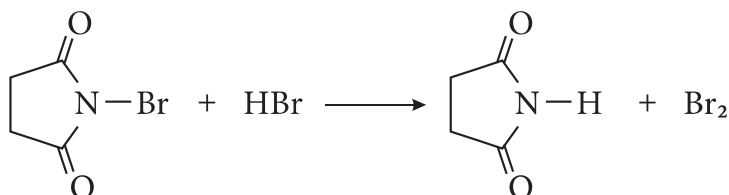
Заміщенню атома водню в алільному положенні сприяє висока стабільність алільного радикалу, що пояснюється резонансною стабілізацією:



Зручним методом алільного галогенування є взаємодія з N-галогенсукцинімідами в CCl_4 в присутності пероксидів (**реакція Воля – Циглера**). Так, при бромованні циклогексену N-бромсукцинімідом (NBS) в CCl_4 утворюється 3-бромциклогексен:



Бромовання алкенів NBS є радикально-ланцюговим процесом за участі атома бром. Атом бром утворюється при фотолізі або термічній гомолітичній дисоціації молекулярного бром, який утворюється в низькій концентрації NBS і слідів HBr .



1.3. Заміщення гідрогену біля атома карбону в алкінах.

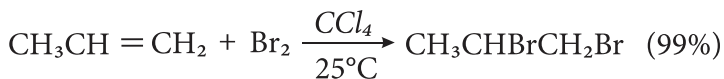
Заміщення гідрогену біля атома карбону в стані sp-гібридизації може протікати безпосередньо або через металоорганічні сполуки, із яких потім без їх проміжного виділення можна одержати галогенацетилени, або через реакції відщеплення. Методи хлорування, бромовання та йодування ацетиленів в лужних розчинах гіпогалогенідів використовують для галогенування інших алкінів, алкінолів та ацетиленмонокарбонів кислот ($X = Cl, Br, I$).



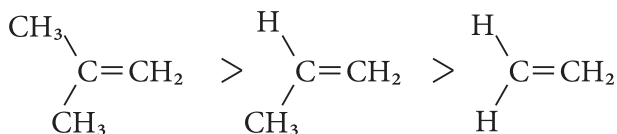
Найбільш швидко проходить реакція з гіпойодидом, повільніше – з гіпохлоридом. Варто зазначити, що перші представники ряду – хлорацетилен, дихлорацетилен, бромацетилен – дуже нестійкі і проявляють пірофорні властивості, тобто займаються при змішуванні з повітрям.

2. Утворення зв'язку Карбон–Галоген реакціями електрофільного приєднання галогенів за кратними карбон-карбонними зв'язками.

2.1. Алкени легко за звичайних умов вступають у реакції з хлором та бромом з утворенням відповідних дигалогеналканів, у яких атоми галогену знаходяться біля сусідніх атомів карбону.

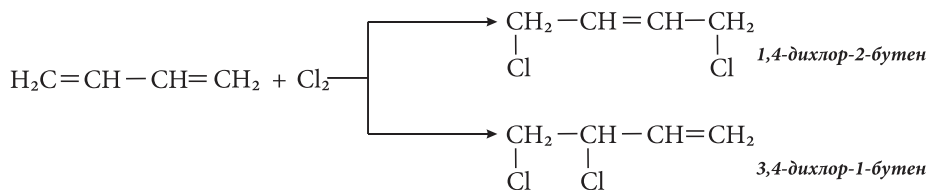


Швидкість галогенування збільшується разом із збільшенням ступеня алкілювання при подвійному зв'язку.

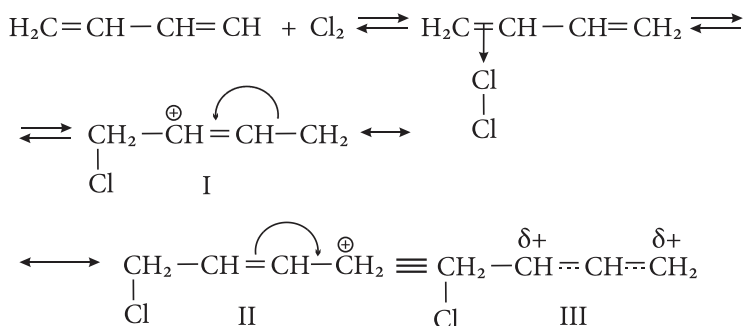


2.2. До спряжених 1,3-дієнів можуть приєднуватися галогени з утворенням продуктів 1,2- та 1,4- приєднання, причому співвід-

ношення продуктів залежить від структури дієнового вуглеводню, від природи галогену та умов реакції.

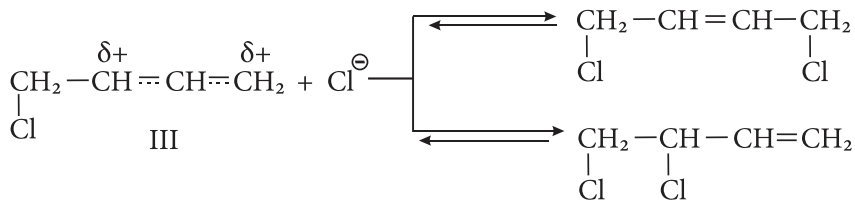


Реакції приєднання проходять в основному за іонним механізмом (A_E). При взаємодії дієнового вуглеводню з галогеном за іонним механізмом утворюється π -комплекс, який швидко перетворюється в спряжений карбокатион, що зображений з допомогою граничних структур I та II або тотожної структури III, який має часткові позитивні заряди на атомах C_2 та C_4 спряженої системи:



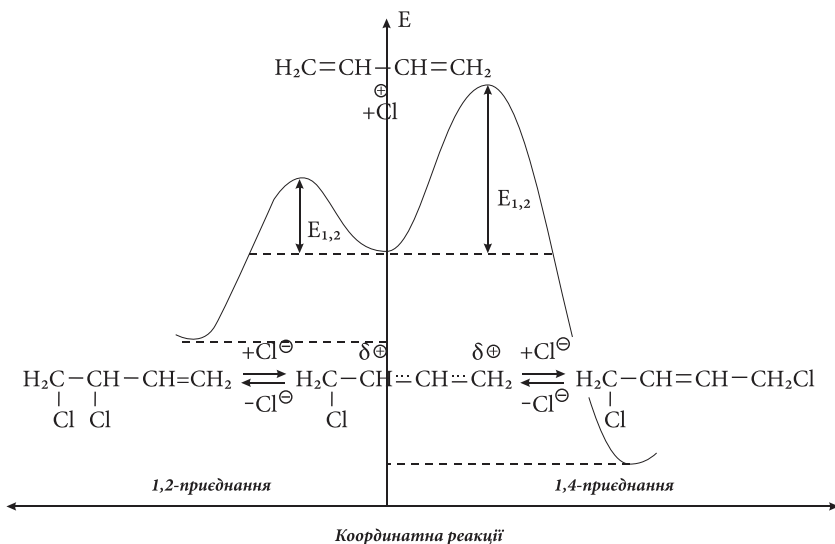
Карбокатиони, що утворюються в реакціях електрофільного приєднання до спряжених дієнів, представляють собою карбокатиони алільного типу. Вони більш стійкі, ніж третинні карбокатиони, і з цієї причини спряжені дієни в реакціях електрофільного приєднання більш реакційноздатні, ніж алкени та алкіни.

Далі карбокатион III приєднує аніон хлору в положеннях 2 або 4 з утворенням 1,2- та 1,4-приєднання:



Відносні кількості продуктів 1,2- та 1,4- приєднання залежать від умов проведення реакції – температури, природи розчинника та тривалості процесу.

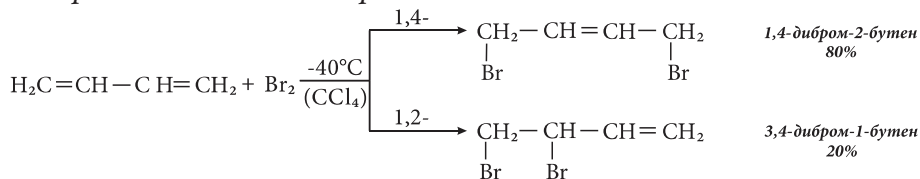
Продукт 1,4-приєднання термодинамічно більш стійкий, в той час як продукт 1,2-приєднання утворюється з більшою швидкістю ($E_{\text{акт. 1,2}} < E_{\text{акт. 1,4}}$). Якщо галогенування дієнового вуглеводню проводять за низьких температур, то зворотна реакція не протікає, і в цих умовах основним продуктом реакції є продукт 1,2-приєднання, швидкість якого більше, тобто реакція кінетично контролювана:



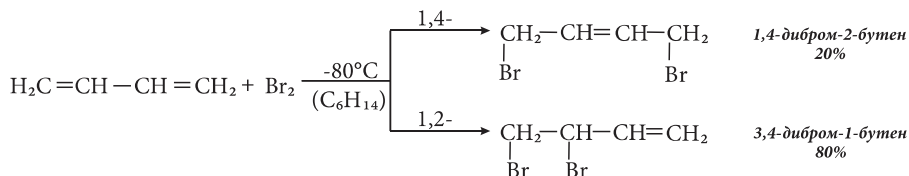
Енергетична діаграма 1,2- та 1,4-приєднання

Якщо реакція йде при підвищеній температурі, то можлива зворотна реакція дегідрогалогенування. В реакційній масі накопичується продукт 1,4-приєднання як термодинамічно більш стабільний. У цьому випадку склад продуктів реакції визначається термодинамічним контролем. Наприклад, реакція бромовання дієнілу підпорядковується залежно від температури кінетичному чи термодинамічному контролю.

Термодинамічний контроль:

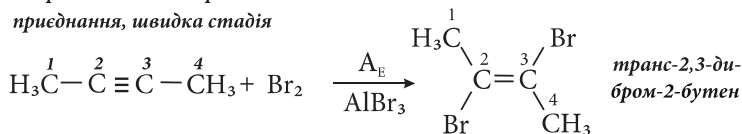


Кінетичний контроль:

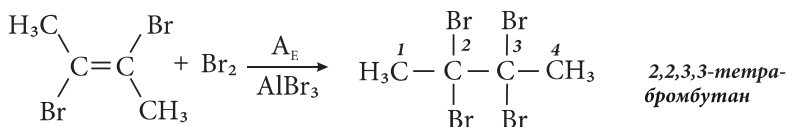


2.3. Реакції галогенування. Приєднання Cl_2 , Br_2 до алкінів проходять ступінчасто із різною швидкістю, що дозволяє розділити продукти реакції:

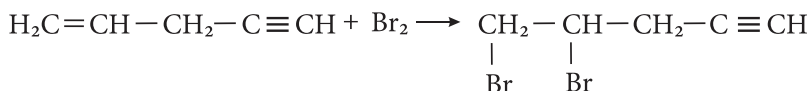
стереоселективне транс-приєднання, швидка стадія



повільна стадія



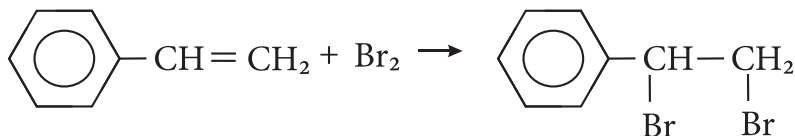
Потрійний зв'язок в реакціях з галогенами менш реакційноздатний як подвійний. Це підтверджує, наприклад, наступна реакція:



Реакційна здатність ненасичених сполук у реакціях приєднання галогену збільшується в ряду:

- етилен < пропілен < ізобутилен < тетраметилетилен (індуктивний ефект радикалу підвищує стабільність катіону);
- ацетилен << алкени << спряжені дієни.

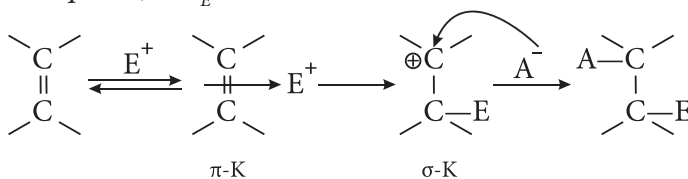
Стирол (вінілбензен) приєднує бром за звичайних умов, тобто знебарвлює бромну воду.



3. Утворення зв'язку Карбон-Галоген електрофільним приєднанням галогеноводнів до кратних карбон-карбових зв'язків.

Реакції електрофільного приєднання (A_E) галогену, галогеноводню та гіпогалогенних кислот до π -зв'язків ненасичених сполук проходять через утворення π - та σ -комплексів з наступним (зазвичай, *транс*-) приєднанням нуклеофілу.

Механізм реакцій A_E .



При гідрогалогенуванні – E^+ – протон, тому реакційна здатність галогеноводнів зростає зі збільшенням сили кислот у ряду:



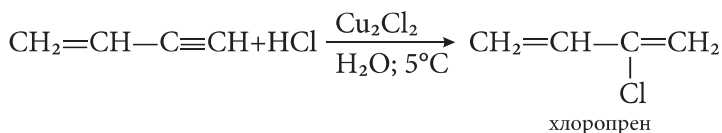
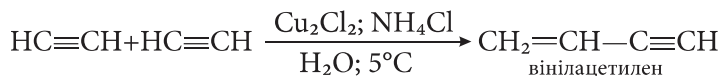
При гіпогалогенуванні електрофілом є катіон галогену чи його полярна молекула. Реакція приводить до утворення галогеноспиртів.

Напрямок реакції та швидкість перетворення субстрату на цільовий продукт залежать від стабільності катіону (його будови), а також від сольватації та від здатності атома галогену утворювати місток.

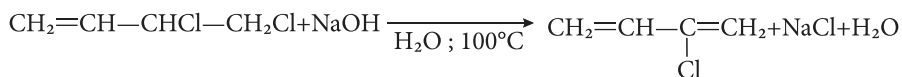
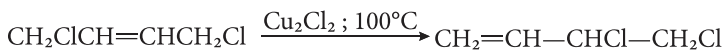
3.1. Напрямок реакції гідрогалогенування зазвичай відповідає правилу Марковникова. Протон атакує найбільш гідрогенізований атом карбону при подвійному зв'язку, оскільки при цьому утворюється більш стійкий катіон (наприклад, в реакції з пропіле-

3.2. При гідрохлоруванні ацетилену на першій стадії отримують хлористий вініл, що є важливим мономером у виробництві полімерів. Полімеризацією вінілхлориду отримують полівінілхлорид (ПВХ), який знайшов широке застосування як електроізоляційний матеріал, конструкційний матеріал при виробництві мюючих шпалер, панелей віконних рам та ін. Потрібно зауважити, що вінілхлорид віднесений до першого списку хімічних речовин, що викликають ракові захворювання. Такі речовини називають **канцерогенами**.

Хлоропрен раніше отримували приєднанням хлороводню до вінілацетилену, який у свою чергу отримували димеризацією ацетилену в присутності хлориду міді(I) у розчині хлориду амонію.



На сучасному етапі цей метод замінено більш дешевим методом, сировиною для якого є бутадієн. Одержання хлоропрену із бутадієна можна показати наступною послідовністю перетворень.

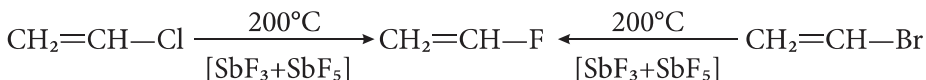


Хлоропрен є мономером для виробництва хлоропренового (неопренового) каучуку.

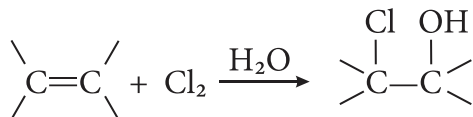
3.3. Аналогічним чином до ацетилену приєднується фтороводень в присутності ртутних каталізаторів, нанесених на активоване вугілля. В цьому процесі поряд з *фтористим вінілом* одержується етиленфторид: при піролізі (700°C) в присутності мідного

каталізатора він перетворюється у вінілфторид. При полімеризації вінілфториду утворюються тепло- та світлостійкі плівки.

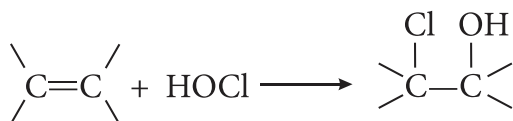
Фтористий вініл утворюється із хлористого або бромистого вінілу шляхом заміщення атома галогену фтором. Цього досягають дією на хлористий або бромистий вініл фтороводнем при підвищеній температурі і під тиском, або сумішшю трифториду та пентафториду стибію при температурі 200°C, краще в присутності каталізаторів:



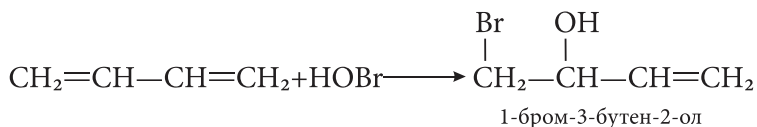
3.4. Якщо приєднання галогенів до олефінів проводять у водному розчині, то отримують галогенгідрини (галогеноспирти):



Проте в препаративному відношенні більш вигідне одержання хлоргідринів шляхом прямого приєднання хлорноватистої кислоти:

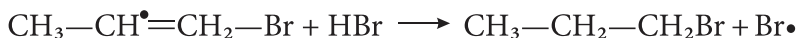
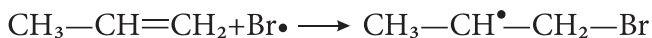
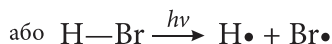
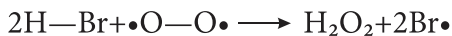


3.5. Гіпогалогенні кислоти та їх естери приєднуються переважно в 1,2-положення спряжених дієнів. Енергія активації в реакції утворення 1,2-продукту нижче, ніж в реакції утворення 1,4-продукту.



3.6. У 1933 році Караш з'ясував, що в присутності пероксидів приєднання бромоводню до несиметричних алкенів та циклоалкенів відбувається аномально, тобто майже виключно проти правила Марковникова. Ця аномальна реакція завжди відбувається

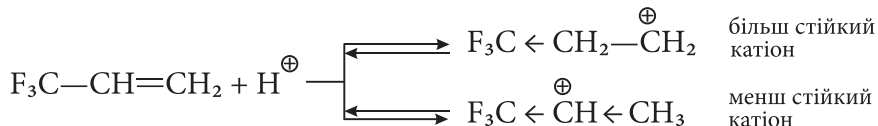
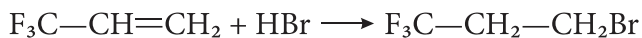
при освітленні або в присутності кисню чи пероксидів. Так званий *пероксидний ефект* пояснюється тим, що механізм цієї реакції – радикальний (A_R).



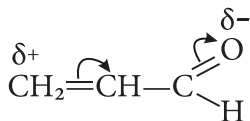
Хлороводень та йодоводень не здатні до радикального приєднання. За умов вільнорадикального приєднання можуть приєднуватися бром та меркаптани.

4. Утворення зв'язку Карбон–Галоген нуклеофільним приєднанням галогеноводнів до кратних карбон-карбонових зв'язків, з'єднаних з електронноакцепторними групами.

За наявності поряд з подвійним карбон-карбоновим зв'язком електронноакцепторного замісника реакція проходить проти правила Марковникова. Теоретичним поясненням цього результату є різниця в енергіях утворення відповідних проміжних карбокатионів. У такому випадку більш стабільним виявляється первинний (тобто найменш заміщений) карбокатион, в якому дестабілізуюча дія електронноакцепторного замісника слабша.

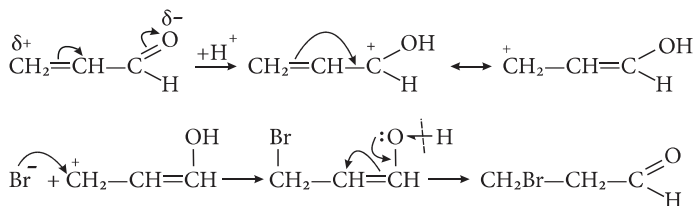


Ненасичені альдегіди та кетони, що містять спряжений фрагмент зв'язку, наприклад, акролеїн:

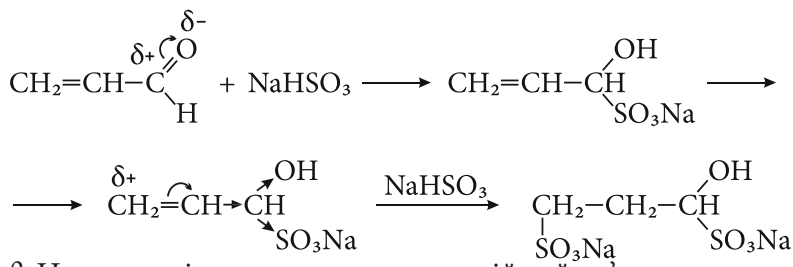


просторовою будовою подібні на спряжені дієни. А наявність етиленового фрагменту, окрім всього іншого, зумовлює і можливість існування різноманітних геометричних ізомерів (наприклад, для кротонового альдегіду).

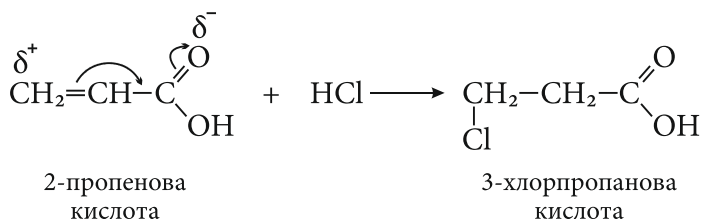
Альдегіди та кетони зі спряженими π -зв'язками, аналогічно спряженим дієнам, повинні легко вступати в реакції приєднання за рахунок стабільного σ -комплексу. Проте приєднання до ненасичених альдегідів та кетонів йде переважно за нуклеофільним напрямком з причини полярного π, π -спряження на кінцевому атомі карбону спряженого фрагмента (як показано на фрагменті акролеїну). Реакція може починатися при електрофільному сприянні, наприклад, швидким та оборотним протонуванням за атомом оксигену. Так, приєднання бромоводневої кислоти до акролеїну можна представити наступним чином:



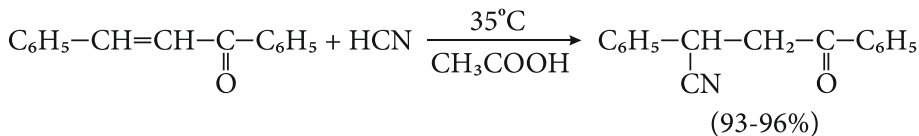
Проте реакції зі слабкими або просторово затрудненими нуклеофілами, які можуть проходити тільки за карбонільною групою, на першій стадії протікають без участі $\text{C}=\text{C}$ -зв'язків, наприклад, з натрію гідросульфідом. До утвореного продукту може приєднуватись друга молекула гідросульфїту. Це стає можливим через посилену поляризацію $\text{C}=\text{C}$ -зв'язку в бісульфїтному похідному. Схема перетворень на прикладі акролеїну:



α,β -Ненасичені кислоти, в яких подвійний зв'язок знаходиться між другим та третім атомом вуглецю відрізняються деякими особливостями поведінки через спряження між подвійним зв'язком та карбоксильною групою. Наприклад, приєднання галогеноводнів, H_2O та H_2SO_4 проходить за типом 1,4 (водень приєднується до найменш гідрогенізованого атома вуглецю, тобто проти правила Марковникова):

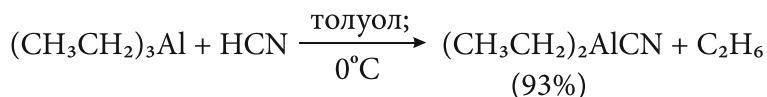


Ціанистий водень може приєднуватися в 1,2- та 1,4-положення α,β -ненасиченої карбонільної сполуки. Напрямок приєднання в значній мірі залежить від структурних факторів α,β -ненасиченої карбонільної сполуки. Для α,β -ненасичених альдегідів утворення ціангідрину $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$ переважає над 1,4-приєднанням. Для кетонів, що містять в β -положенні арильні замісники, переважаючим стає 1,4-приєднання (спряжене).

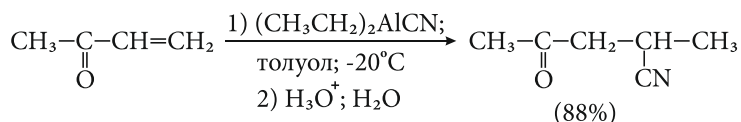


Проте для більшості аліфатичних α,β -ненасичених кетонів спостерігається конкуренція 1,4- та 1,2-процесів приєднання. Щоб повністю виключити пряме 1,2-приєднання, був запропо-

новий новий реагент регіоселективного 1,4-гідроціанування – діетилалюміній ціанід. Його одержують із триетилалюмінію та ціанистого водню.



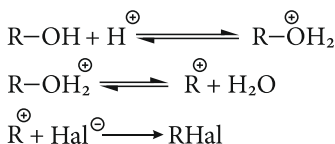
При використанні цього реагенту єдиним продуктом приєднання є β -кетонітрил:



5. Утворення зв'язку Карбон–Галоген нуклеофільним заміщенням біля насиченого атома Карбону.

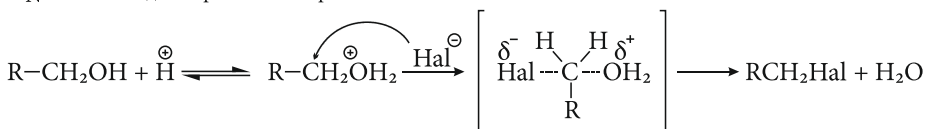
5.1. Заміна OH-групи на галоген – поширений та зручний метод отримання органічних галогенідів, який може бути здійснений кількома способами.

Реакція спиртів з галогеноводнями придатна для отримання хлор-, бром- та йодалканів і може протікати за $\text{S}_{\text{N}}1$ і $\text{S}_{\text{N}}2$ -механізмами:



$\text{S}_{\text{N}}1$ механізм для
вторинних та третинних
спиртів

$\text{S}_{\text{N}}2$ механізм для первинних спиртів

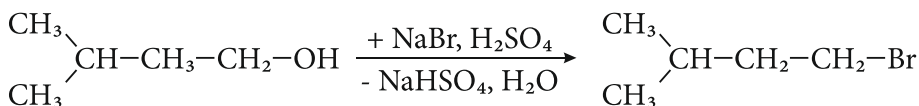


Спирти найчастіше реагують за S_N1 -механізмом. При цьому швидкість реакції залежить від природи галогеноводню та будови спирту. Реакційна здатність галогеноводнів зростає у ряду: $HCl < HBr < HI$, а спиртів – у ряду: *первинний* < *вторинний* < *третинний*.

Для одержання *йодидів* із відповідних спиртів можна використовувати концентрований розчин HI . Зазвичай спирт додають до надлишку кислоти і потім повільно переганяють продукт.

Для отримання *бромідів* спирти змішують на холоді з 48% бромоводневою кислотою і суміш нагрівають до кипіння. У разі первинного спирту реакцію ведуть у присутності сірчаної кислоти, а вторинних та третинних спиртів – здійснюють без додавання сірчаної кислоти. Заміна гідроксилу на бром може бути здійснена нагріванням спирту з безводним бромоводнем.

Ізоамілбромід у виробництві барбамілу отримують виходячи з броміду натрію в надлишку сірчаної кислоти:



Недоліком такого способу є велика витрата сірчаної кислоти.

Хлороводень (на відміну від йодо- та бромоводню) з вторинними та особливо первинними спиртами реагує дуже повільно. На цьому, зокрема, засновано так звану *пробу Лукаса*, що дозволяє розрізнити третинні, вторинні та первинні спирти. Для визначення струшують у пробірці досліджуваний спирт із розчином $ZnCl_2$ в концентрованій HCl . Третинний спирт відразу дає помутніння проби (випадає нерозчинний алкілгалогенід), вторинний – дає помутніння через 5 хвилин, а первинні спирти у даних умовах не реагують.

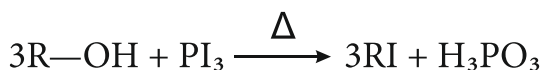
Для прискорення процесу синтезу *хлоридів* підвищують концентрацію хлороводню шляхом насичення спирту газоподібним HCl або проводять реакцію під тиском за підвищеної температури. Каталізаторами можуть бути сірчана кислота та хлорид цинку. Безводний хлорид цинку підвищує реакційну здатність як спирту,

так і HCl.

Недолік методу – процес супроводжується перегрупуванням вуглецевого скелета, оскільки механізм реакції S_N1 . У цих випадках галогеніди краще одержувати за допомогою галогенідів фосфору.

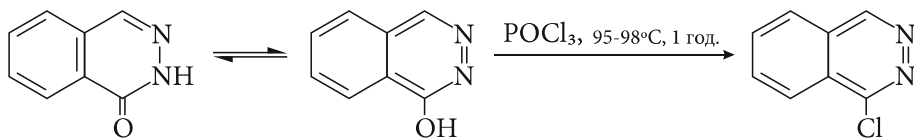
5.2. Реакції спиртів з галогенідами фосфору (PCl_5 , PCl_3 , $POCl_3$) іноді ведуть у присутності речовин, що зв'язують кислоту (наприклад, піридину), що значно знижує кількість побічних продуктів (олефінів, продуктів перегрупувань).

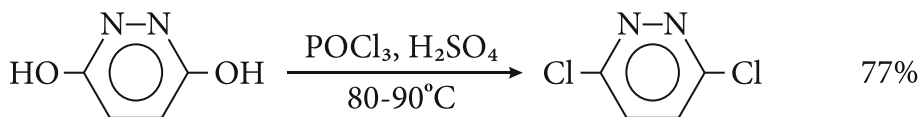
Трибромід та трийодид фосфору можна отримати при взаємодії червоного фосфору з відповідними галогенами безпосередньо в реакційній масі. Цей метод особливо зручно використовувати для отримання алкілідодидів, оскільки йодоводень може діяти як відновник на алкілідодид:



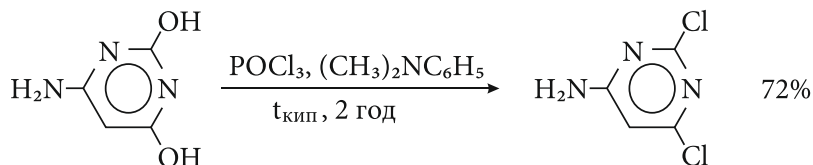
5.3. Заміну активованої -ОН групи в ароматичних та гетероароматичних сполуках часто здійснюють надлишком хлороксиду фосфору(V). Як каталізатори можна використовувати речовини основного характеру або кислоти. Наприклад, піридиновий азот прискорює як реакцію ацилювання -ОН групи, так і заміну -ОН групи на галоген:

1) *Заміна -ОН групи у фталазолі та піридазині.* Суміш фталазолу та хлороксиду фосфору (виробництво апресину) нагрівають до 95-98°C і витримують при цій температурі протягом години, вихід – 86%:

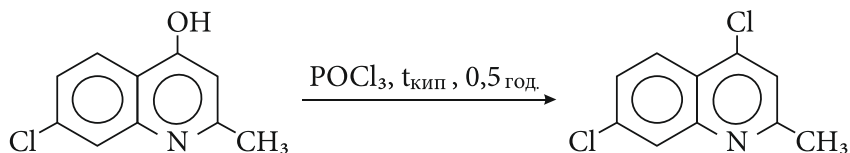




2) *Заміна -ОН групи в піримідині, яка здійснюється в синтезах сульфадиметоксину, сульфапіридазину, трихомонациду та ін:*



3) *Заміна -ОН групи у хіноліні:*

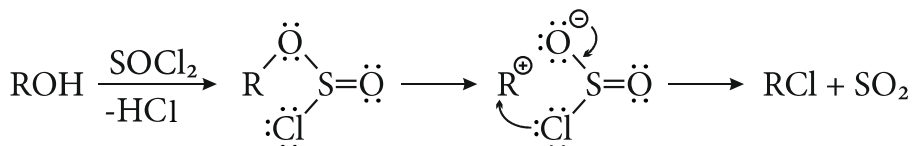


До надлишку хлороксиду фосфору (2 моль POCl_3 на 1 моль субстрату) невеликими порціями при $10-25^\circ\text{C}$ додають 4-гідрокси-2-метил-7-хлорхінолін. Суміш повільно нагрівають до кипіння, кип'ячать 30 хв., а потім виливають у суміш води та льоду. Вихід очищеного продукту становить 52%.

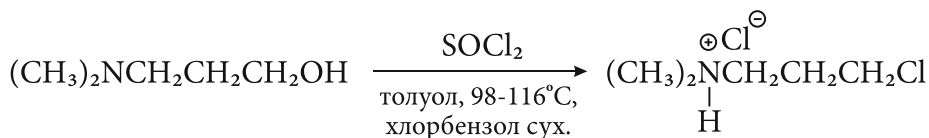
4) *Заміна -ОН групи у піридині.* З цією ж метою можна використовувати PCl_5 . Отримання 2-метил-3-нітро-4-метоксиметил-5-ціан-6-хлорпіридину (проміжний продукт у синтезі вітаміну B_6):



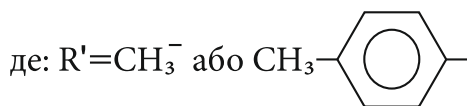
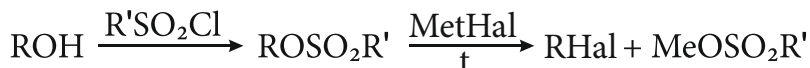
5.4. Реакції гідроксилвмісних сполук з тіонілхлоридом є поширеним методом синтезу хлоридів, який може протікати за S_N2 - та S_N1 -механізмом. Спочатку утворюється складний ефір, потім – внутрішня іонна пара. Наступна стадія протікає всередині цієї іонної пари зі збереженням конфігурації:



Реакція використовується в синтезі аміназину та пропазину. Тіонілхлорид беруть із надлишком 5-10%, реакцію ведуть у суміші толуолу та хлорбензолу (3:1) при температурі кипіння.



5.5. Отримання галогеналкілів через ефіри сульфокислот також дозволяє уникнути ізомеризації молекули, при цьому відбувається обернення конфігурації асиметричного атома карбону:

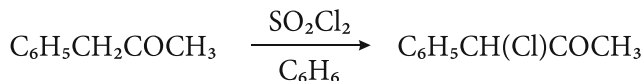


Синтез виявився зручним у ряду стероїдів та цукрів. На першій стадії спирт ацилюють метан- або *n*-толуолсульфохлоридом. На другій – продукт нагрівають із солями галогеноводневих кислот (хлоридами, бромідами, йодидами та фторидами літію, натрію, калію, кальцію) у диметилформаміді, диметилсульфоксиді, етанолі, ефірі, ацетоні, ацетоніацетоні. Виходи продуктів з цього методу становлять 60-90%.

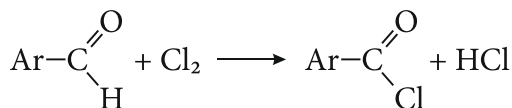
6. Утворення зв'язку Карбон-Галоген заміщенням біля ненасиченого атома карбону.

6.1. Галогенування карбонільних сполук.

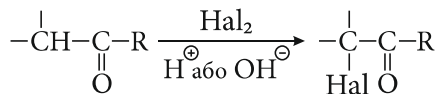
1. Радикальне галогенування альдегідів та кетонів практично завжди дає суміш продуктів. Для підвищення селективності реакції використовуються специфічні переносники галогенів (сульфурилхлорид, N-бромсукцинімід та ін.):



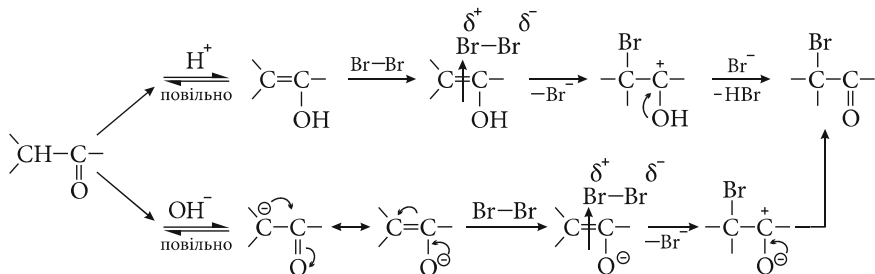
В ароматичних альдегідах замінюється атом водню альдегідної групи:



2. Гетеролітичне галогенування альдегідів та кетонів (крім фторування) у присутності кислот і основ йде в α -положення по відношенню до карбонільної групи:



Механізм кислотного та основного каталізу (A_E):

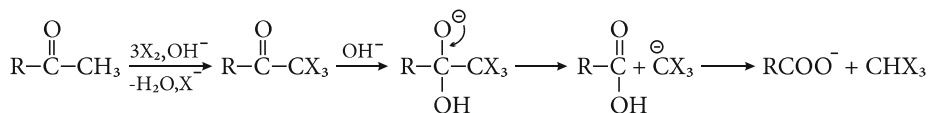


Доказом наведеного механізму є: а) реакція має перший порядок субстрату і нульовий порядок галогену (тобто перша стадія лі-

мітує швидкість процесу); б) в однакових умовах швидкість реакції однакова для хлорування, бромовання та йодування; в) швидкість реакції залежить від кислотності середовища.

У разі кислотного каталізу реакцію можна зупинити після заміщення одного атома водню на галоген. У присутності основ усі атоми водню біля одного α -вуглецевого атома заміщуються на галоген. Якщо з карбонільною групою сполучений метильний радикал, має місце галоформна реакція.

Галоформна реакція – це реакція галогенування метилкарбонільних сполук у лужному середовищі, коли всі водневі атоми в α -метильній групі заміщуються галогеном з наступним розривом зв'язку C–C та утворенням галоформи:

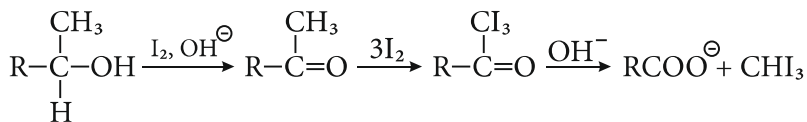


Причиною полігалогенування є підвищена здатність α -галогенкарбонільних сполук до енолізації, а отже, і до реакції галогенування.

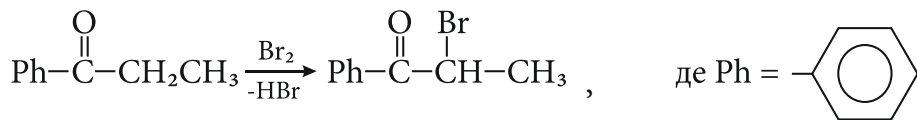
Йодоформна проба – приклад використання галоформної реакції в аналітичних цілях для виявлення угруповань CH_3CO та CH_3CHOH . Реагентом слугує розчин йоду в натрію гідроксиді, який

R

одночасно окиснює первинні та вторинні спирти та йодує карбонільні сполуки. Йодоформ, що утворився, має специфічний запах:

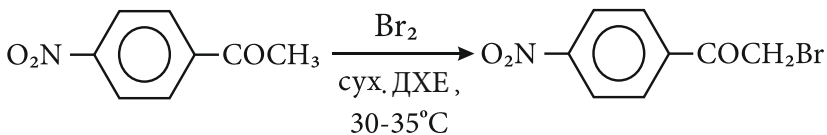
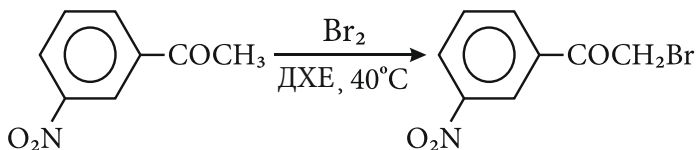


1) Бромовання пропіофенону та аналогічних речовин (3,4-дигід-

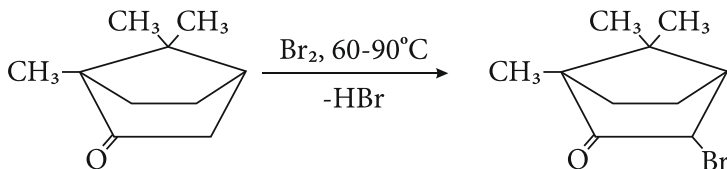


роксиацетофенону та ін.) у синтезах ефедрину, адреналіну тощо.

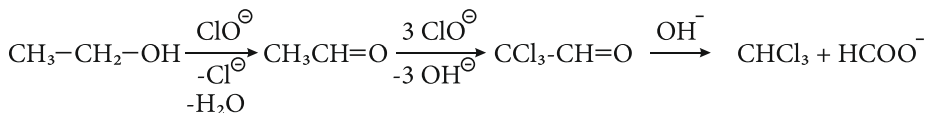
Бромовання *m*- та *p*-нітроацетофенону (отримання мезатону та левоміцетину) ведуть у середовищі дихлоретану при 30-40°C:



2) Бромовання камфори:



3) Хлороформ отримують з ацетону або етанолу та хлорного ванна. При цьому спирт спочатку окиснюється до ацетальдегіду, перетворюється на хлораль і потім розщеплюється гідроксидом кальцію до хлороформу та формиату кальцію:

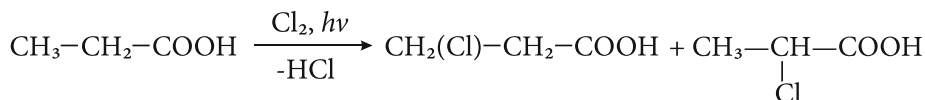


6.2. Галогенування карбонових кислот.

6.2.1. Вуглеводневий ланцюг карбонових кислот реагує з гало-

генами аналогічно, як і у карбонільних сполуках:

- у *гомолітичних реакціях* утворюється суміш продуктів галогенування і для підвищення селективності реакції необхідні специфічні переносники галогенів.

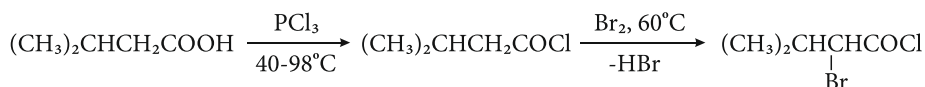


- у *гетеролітичних умовах* на атом галогену заміщуються тільки α -водневі атоми (один або два). Йодування відбувається лише у присутності хлорсульфонової кислоти. Із фтором ця реакція не проходить.

Гетеролітичне галогенування карбонових кислот здійснюють:

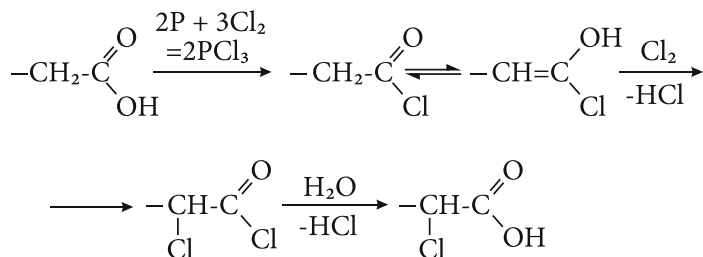
1) у тих же умовах, що і для альдегідів та кетонів, якщо кислота містить високий відсоток енольної форми (наприклад, малінова);

2) після перетворення кислот на ацилгалогеніди, більш схильні до енолізації. Наприклад, ізовалер'янову кислоту бромують рідким бромом після перетворення на відповідний хлорангідрид (отримання бромізовалу):



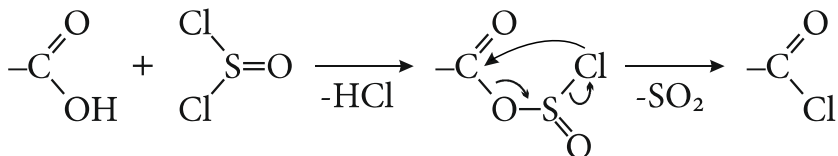
3) у присутності каталізаторів (фосфор та його галогеніди).

При дії хлору або броду в присутності червоного фосфору тригалогенід фосфору, що утворюється, перетворює кислоту в ацилгалогенід і реакція протікає за схемою (*метод Геля-Фольгарда-Зелінського*):



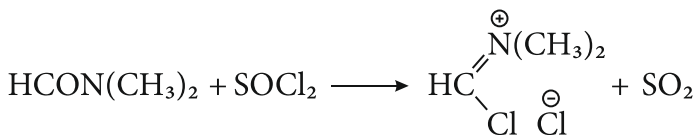
6.2.2. Заміна гідроксильної групи в карбоновій кислоті на галоген – синтез ацилгалогенідів здійснюють:

1. За допомогою *тіонілхлориду* (найбільш застосовуваний метод):



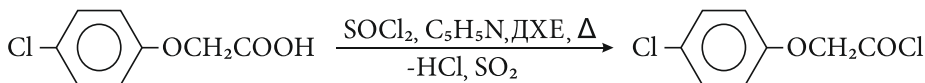
Реакцію проводять без розчинника або в середовищі дихлоретану, хлороформу та ін. Газоподібні HCl і SO_2 видаляються в міру утворення, і виділення хлорангідриду зводиться до відгону надлишку хлористого тіонілу та розчинника, оскільки найчастіше хлорангідриди кислот використовуються без додаткового очищення шляхом перегонки.

Каталізаторами є йод, піридин, хлорид цинку, диметилформамід. Диметилформамід є найактивнішим каталізатором. При його взаємодії з тіонілхлоридом утворюється ефективний реагент – диметилформамідний хлорид:



Цю речовину можна виділити (т.пл. $138\text{-}142^\circ\text{C}$), проте частіше її отримують безпосередньо в реакційній масі, додаючи до тіонілхлориду близько 10% диметилформаміду.

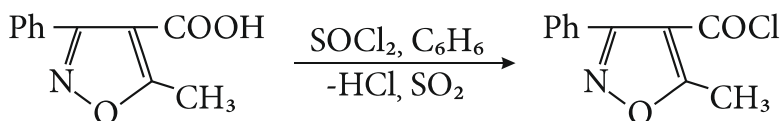
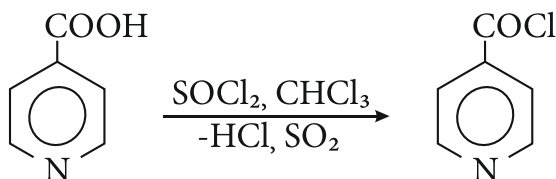
1) *Отримання хлорангідриду *n*-хлорфеноксицтової кислоти (виробництво ацефену)* ведуть поступовим додаванням тіонілхлориду до киплячого розчину кислоти в дихлоретані з добавкою піридину. Реакційну масу кип'ячать 4 години і переганяють у вакуумі:



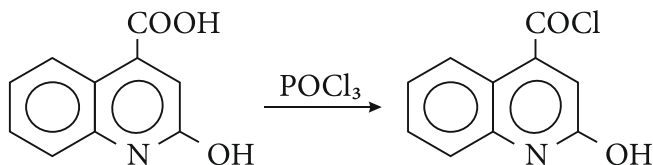
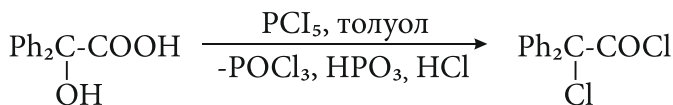
2) При отриманні *p*-нітробензоїлхлориду (синтез азидину) використовують каталізатор ДМФА:



3) У деяких реакціях каталізатором слугує сам субстрат:



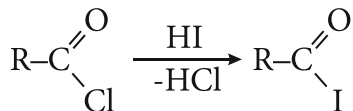
2. За допомогою хлоридів фосфору (III та V) або хлориду фосфору.



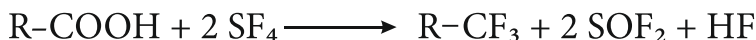
Метод застосовується значно рідше тоді, коли продукт реакції можна екстрагувати органічним розчинником або виділити пере-

гонкою з реакційної маси. Хлорангідриди кислот дуже чутливі до гідролізу, тому неорганічні сполуки, що утворюються одночасно з ними, не можна екстрагувати водою.

3. Ацилброміди та ацилйодиди можуть бути отримані аналогічними способами, проте частіше використовують реакцію ацилхлоридів з відповідним галогеноводнем:

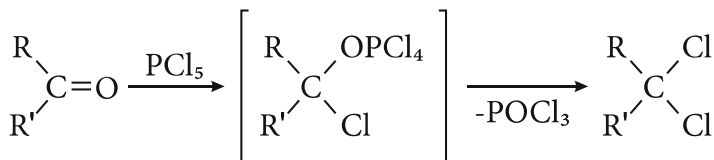


4. Для фторування кислот за карбоксильною групою використовується тетрафторид сульфуру:

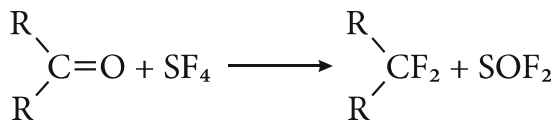


6.3. Синтез гемінальних дигалогеналканів із карбонільних сполук.

1. При взаємодії альдегідів та кетонів з пентахлоридом фосфору отримують *гем*-дихлоралкани:



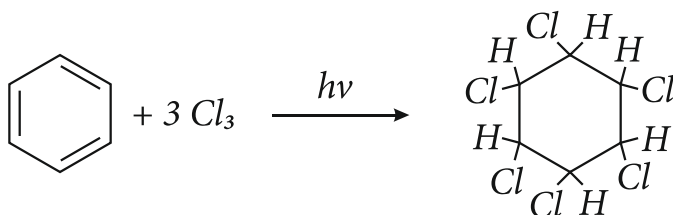
2. Для фторування кетонів використовується тетрафторид сульфуру:



7. Гомолітичне приєднання галогенів до ароматичних сполук.

Хлор приєднується до бензену тільки при інтенсивному опро-

міненні ультрафіолетовим світлом. Приєднується зразу три молі хлору (з тієї ж причини, що і при гідруванні, приєднується три молі водню):



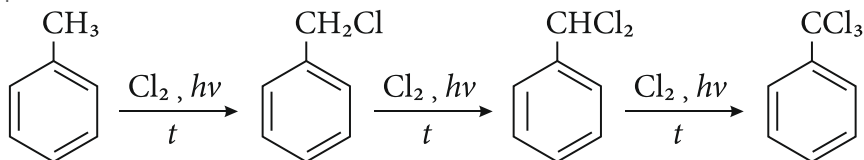
Реакція проходить за радикальним механізмом (A_R), при цьому утворюється кілька геометричних ізомерів, що відповідають наведеній структурі, один із них – гексахлоран, володіє сильними інсектицидними властивостями. В цю реакцію не вступають похідні бензену. Приєднання хлору характерне тільки для незаміщеного бензенового кільця.

8. Утворення зв'язку Карбон–Галоген гомолітичним заміщенням біля насиченого атома карбону.

Галогенування бічного ланцюга ароматичних сполук.

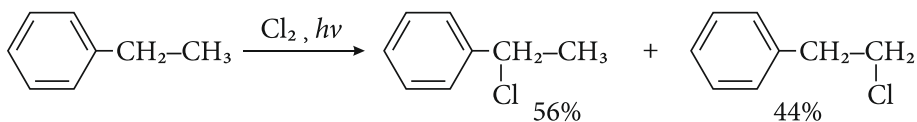
Механізм галогенування гомологів бензену у бічний ланцюг, як і у насичених вуглеводнях, має радикально-ланцюговий характер. Під дією кванта світла або ініціаторів радикальних реакцій відбувається гомолітичний розрив зв'язку в молекулі галогену з утворенням відповідних радикалів, які далі вступають у взаємодію з вуглеводнем. За радикальним механізмом відбувається також приєднання галогену за місцем розриву кратних зв'язків аліфатичних і ароматичних сполук.

Так, при хлоруванні гарячого толуолу хлором на світлі або в присутності пероксидів проходить послідовне заміщення атомів гідрогену на галоген і утворюється суміш бензилхлориду, бензиліденхлориду та бензотрихлориду:



Одержувані гомолітичним хлоруванням толуолу бензилхлорид, бензиліденхлорид і бензотрихлорид широко використовуються як проміжні продукти в синтезі лікарських сполук. Крім того, з бензилхлориду одержують бензиловий спирт і бензилціанід, з бензиліденхлориду – бензальдегід, а з бензотрихлориду – бензоїлхлорид.

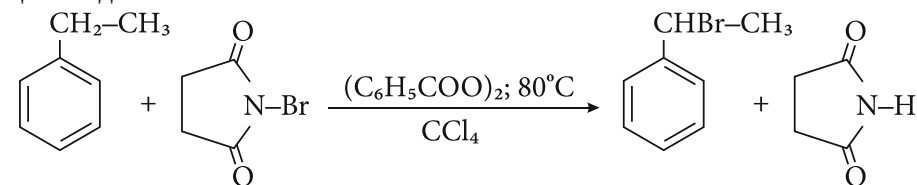
Для вищих алкілбензенів хлорування має досить обмежену сферу застосування, оскільки цей процес не відрізняється регіоселективністю. Так, наприклад, при хлоруванні етилбензену на світлі утворюється суміш продуктів:



Для хлорування бічного ланцюга можна використати **сульфурил хлорид** (SO_2Cl_2) з додаванням пероксидних сполук.

Бромування алкілбензенів також здійснюють на світлі, при нагріванні (але при повній відсутності кислот Льюїса, як і у випадку хлорування) або N-бромсукцинімідом в CCl_4 . В реакцію можуть вступати різні алкілбензени: етилбензен, ізопропілбензен та ін. У цьому випадку бромування проходить виключно в α -положення з утворенням бензилброміду, що вказує на високу селективність реакції бромування.

В лабораторній практиці зручно використовувати N-бромсукцинімід:



етилбензен

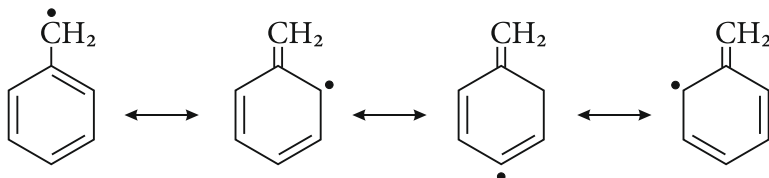
N-бромсукцинімід

1-бром-фенілетан

сукцинімід

Різниця в селективності хлорування і бромовання пов'язана з більш високою реакційною здатністю атомарного хлору, а більш реакційноздатний реагент, зазвичай, є менш селективним.

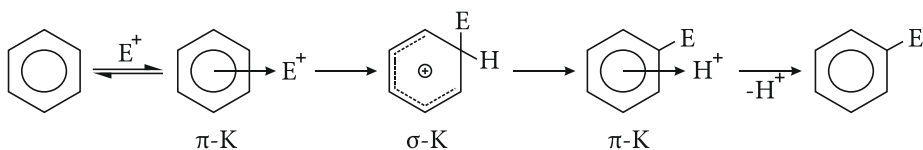
У випадку галогенування толуолу на стадії росту ланцюга утворюється бензильний радикал, стійкість якого пояснюють його резонансною стабілізацією:



8. Галогенування ароматичних сполук (аренів).

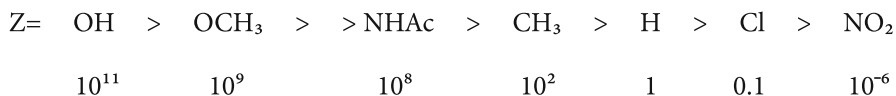
Галогенування аренів – це, як правило, електрофільне заміщення атома водню на галоген.

Механізм (S_E).



Вплив різних факторів на галогенування.

1) *Будова арену.* Електронодонорні замісники в ароматичному кільці стабілізують σ -комплекс, прискорюють процес і направляють галоген в *орто*- і *пара*-положення, електроноакцепторні – дестабілізують σ -комплекс, уповільнюють процес і направляють галоген у *мета*-положення. Наприклад, відносні швидкості бромовання аренів формули PhZ рівні:



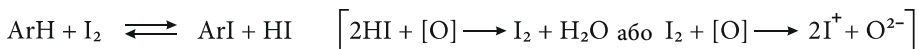
Вплив замісників у субстраті на швидкість галогенування проявляється сильніше, ніж в інших реакціях електрофільного заміщення в аренах. Однак при цьому необхідно враховувати умови реакції. Наприклад, якщо протонувати гідроксильну групу в фено-

лі або аміногрупу – в аміні, то швидкість реакції буде мала, а заміщення піде в *мета*-положення; навпаки в лужному середовищі активність фенолу зростає на кілька порядків:



2) *Активність електрофільної частинки великою мірою визначається природою галогену та каталізатором.*

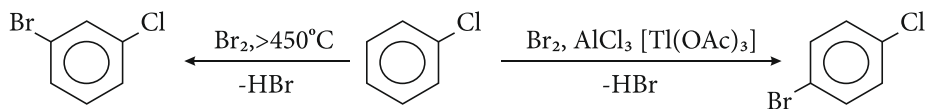
Природа галогену впливає на активність електрофільної частинки настільки сильно, що практичне значення в основному мають реакції прямого хлорування та бромовання аренів. Пряме фторування не використовується через дуже високу екзотермічність процесу. Йодування йде дуже повільно і потребує активації. Реакція оборотна, тому йодування часто проводять у присутності окиснювачів, які реагують з йодоводнем, що виділяється. Інша думка полягає в тому, що електрофільність молекулярного йоду занадто мала, і реакція йодування йде тільки після окиснення молекулярного йоду до I^+ .



3) *Каталізатори процесу галогенування найчастіше є:*

- а) кислоти Льюїса (FeCl_3 та ін.);
- б) концентрована сірчана кислота;
- в) йод;
- г) середовище.

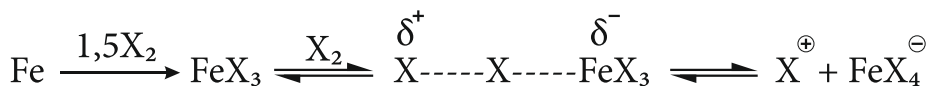
Вони впливають не тільки на швидкість, а й на напрям процесу. Вдалих підбір каталізатора може забезпечити високу селективність процесу. Так, наприклад, при бромованні хлорбензену в присутності хлориду алюмінію або ацетату талію(III) виходить майже виключно *пара*-ізомер:



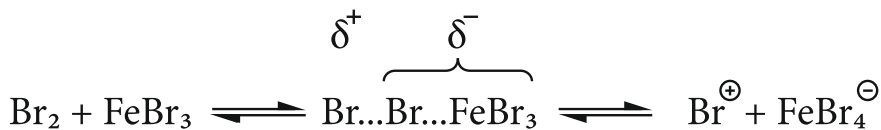
При бромованні хлорбензену у газовій фазі без каталізатора при температурі 450-600°C утворюється переважно *мета*-ізомер.

а) Каталіз кислотами Льюїса.

У промисловості найчастіше реакцію проводять у присутності галогеніду заліза(III), який, як правило, отримують прямо в реакційній масі при додаванні до неї заліза:

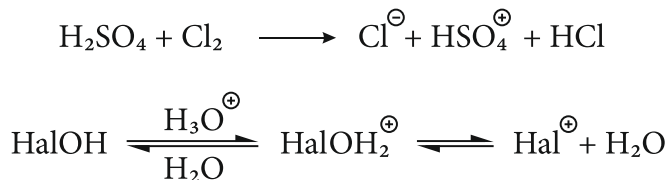


При хлоруванні аренів у цих умовах електрофільною частинкою є хлорид-катіон. При бромованні (а також і йодуванні) у разі використання FeBr_3 та інших малоактивних кислот Льюїса, утворення катіону галогену незначне, а основною атакуючою частинкою є поляризований комплекс, наприклад:

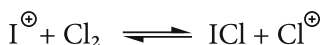
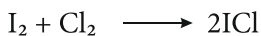


Аналогічно протікає каталіз іншими кислотами Льюїса.

б) Каталіз сірчаною кислотою:



в) Каталіз йодом:



При використанні каталітичних кількостей йоду йде хлорування, тому що утворюється катіон Cl^{\oplus} , а при співвідношеннях близьких до еквімолекулярних – йодування, оскільки утворюється I^{\oplus} .

г) Каталітичний вплив розчинника.

Роль електрофільної частинки може виконувати поляризована молекула галогену. Ступінь її поляризації залежить від полярності розчинника. У зв'язку з цим галогенування активних субстратів (ароматичних амінів, фенолів, поліалкілбензенів типу мезитилену, нафталіну тощо) молекулярним хлором і бромом можливе і без каталізатора.

У воді при кімнатній температурі аміни та феноли утворюють тригалогенопохідні. Монозаміщені феноли можна отримати лише при дуже низькій температурі (-70°C) та неполярному розчиннику. Бромовання фенолів в цьому випадку йде виключно в *o*-положення. Для отримання монозаміщених продуктів первинні аміни заздалегідь ацилюють за аміногрупою.

Розчинник впливає на швидкість реакції не тільки активуючи галоген, а й сольватуючи субстрат і проміжні сполуки. Відповідно до *теорії Хьюза-Інгольда*, полярні розчинники прискорюють реакції, у яких σ -комплекс поляризований більше, ніж реагенти (бромовання фенолу), а неполярні або малополярні – реакції, в яких, навпаки, σ -комплекс менш поляризований, ніж вихідні реагенти (хлорування бензолу).

Таким чином, *електрофільними частинками* при використанні молекулярного галогену є: галоген-катіон, поляризований комплекс галогену з кислотою Льюїса та поляризована молекула галогену; а у випадку гіпогалогенних кислот – катіон HalOH_2^{\oplus} або га-

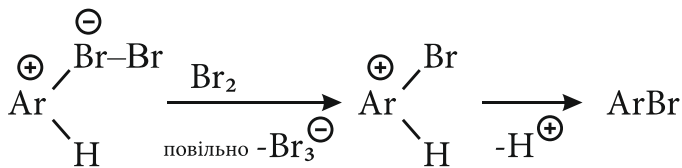
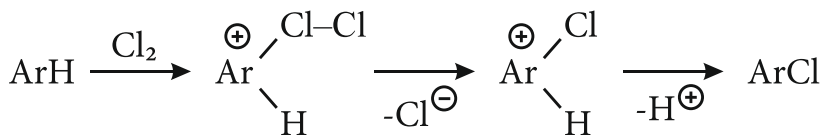
логен-катіон.

4) Концентрація реагуючих речовин.

Чим вона вища, тим швидше йде реакція. Однак необхідно пам'ятати, що навіть у кінетичній ділянці реакції аренів з молекулярним галогеном можуть мати перший, другий і навіть третій порядок залежно від того, яка стадія процесу є лімітуючою. У промислових процесах, як правило, один із реагентів взятий у надлишку. Наприклад, швидкість галогенування аренів гіпогалогенними кислотами пропорційна кислотності середовища (перший порядок), що відповідає за концентрацію електрофільних частинок.

Іншими словами, якщо лімітуючою є стадія утворення електрофільної частинки, реакція має перший порядок.

Реакції аренів з молекулярним хлором у воді та оцтовій кислоті мають другий порядок, а бромовання при високих концентраціях броду протікає як реакція третього порядку, що пояснюється прискоренням процесу відщеплення бромід-іона молекулярним бромом.

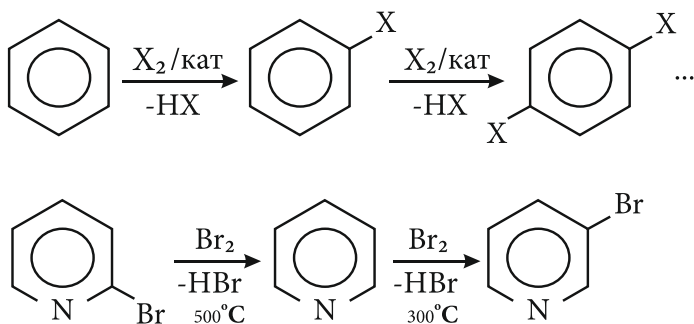


5) Температура процесу галогенування арену може бути різною (від -70 до 300°C) і залежить від субстрату і природи галогену.

Реакція хлорування в ядро зазвичай протікає швидко і з виділенням великої кількості тепла, тому в більшості випадків реакційну масу охолоджують. Тепловий ефект бромовання значно менше, у таких випадках її нагрівають. Ендотермічна реакція йодування

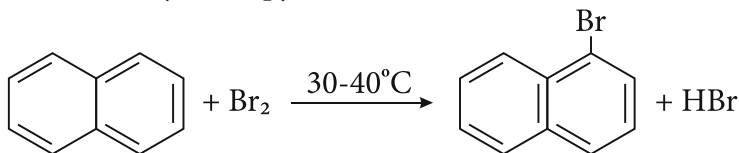
завжди відбувається при нагріванні.

Для досягнення бажаного результату реакційну масу охолоджують або нагрівають, витримуючи строго задану температуру процесу. Навіть незначне підвищення температури може суттєво прискорити реакцію та призвести до утворення великої кількості полігалогенозаміщених. Тому галогенування похідних бензену ведуть за невисоких температур (20-80°C та нижче). Різка зміна температури може призвести до зміни напрямку реакції. Причиною цього може бути перехід від гетеролітичного механізму до гомолітичного. Так, піридин при 300°C бромуються в положення 3, а при 500°C у положення 2:



9. Галогенування ароматичних сполук з конденсованими ядрами.

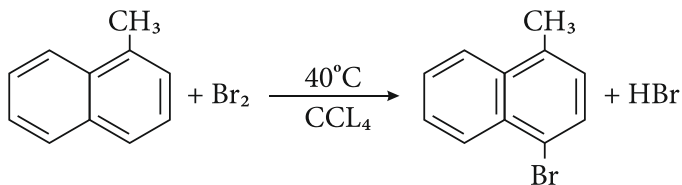
Галогенування нафталіну протікає за відсутності каталізатора та приводить до утворення α -галогенонафталіну з домішкою невеликих кількостей β -ізомеру ($\approx 5\%$):



При подальшій дії галогену утворюється суміш ди-(1,4-, 1,5-, 1,8-) та полігалогенідів. Проведення галогенування нафталіну при

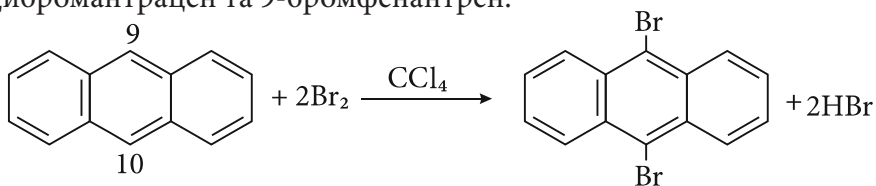
високій температурі (500°C) приводить до утворення α - та β -галогензаміщених нафталіну приблизно в рівних кількостях.

При галогенуванні заміщених нафталіну напрямок реакції визначається природою наявних замісників. Так, при бромованні α -метилнафталіну в CCl_4 при 40°C утворюється 1-бром-4-метилнафталін:



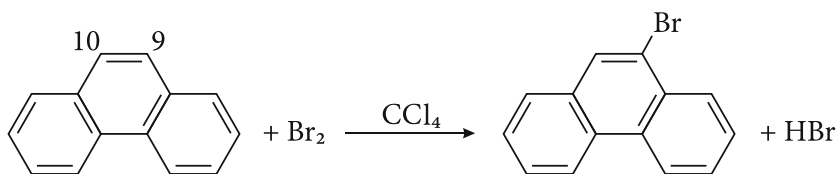
Для бромовання нафталіну та його заміщених часто використовують м'який бромуючий агент – йоду монобромід (IBr) в льодяній оцтовій кислоті у хлороформі. При бромованні нафталіну, 1-нафтолу та 1-метоксинафталіну йоду монобромідом отримують відповідно 1-бромнафталін, 4-бром-1-нафтол, 4-бром-1-метокси-нафталін.

Антрацен та фенантрен, подібно до нафталіну, легко вступають в реакцію галогенування. Під дією N -бромсукциніміда без каталізатора антрацен та фенантрен бромуються в ядро. Бромовання також можна здійснити в такому індиферентному розчиннику як чотирихлористий вуглець. При цьому утворюються 9,10-дибромантрацен та 9-бромфенантрен:



антрацен

9,10-дибромантрацен



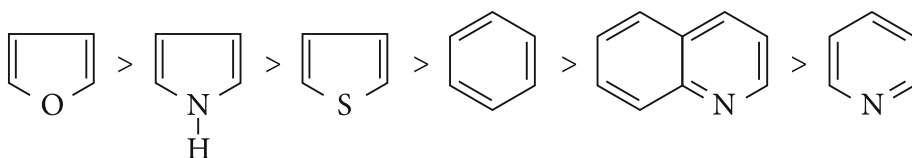
фенантрен

9-бромфенантрен

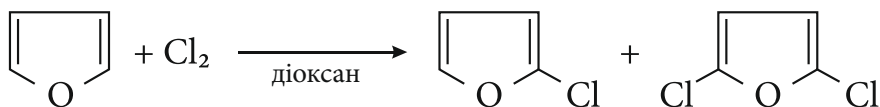
10. Галогенування гетероароматичних сполук.

Галогенування найпростіших п'ятичленних та шестичленних гетероциклічних сполук, що володіють ароматичним характером, – фурану, піролу, тіофену, піридину та хіноліну, – проходить як реакція електрофільного заміщення.

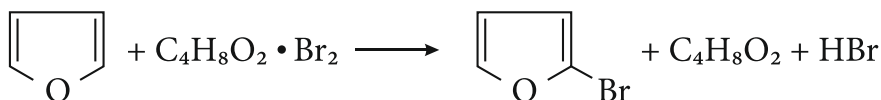
Фуран, пірол та тіофен вступають в реакції легше, ніж бензен, тоді як піридин та хінолін менш реакційноздатні. Таким чином, порівняльна реакційна здатність по відношенню до електрофільного заміщення, зокрема галогенування, може бути представлена наступним чином:



Галогенування похідних фурану, піролу та тіофену проходить переважно в положення 2 (α-положення). Хлорування та бромонування проводять в розчиннику (діоксан, тетрахлорметан) при охолодженні. При цьому утворюються моно- та дигалогенфурани, заміщення проходить в положення 2 або в положення 2 та 5:



2-бромфуран отримують при дії на фуран діоксандиброміда (1:1) при 0°C:

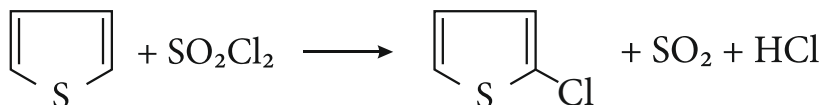


Легко проходить галогенування піролу. В якості хлорувального агента застосовують сульфурилхлорид. Бромонування проводять-

бромом, йодування – йодом в розчині калію йодиду.

Тіофен легко хлорується, а залежно від кількості використуваного хлору утворюється суміш моно-, ди-, три- та тетрахлортіофенів.

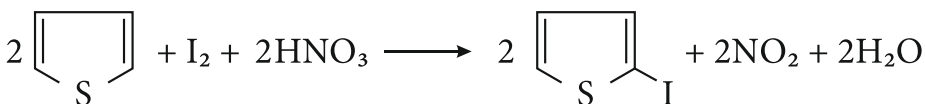
2-Хлортіофен можна отримати дією на тіофен сульфурилхлориду.



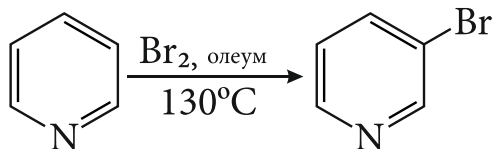
2-Бромтіофен отримують бромуванням тіофену розрахованою кількістю бромю або N-бромсукциніміду.



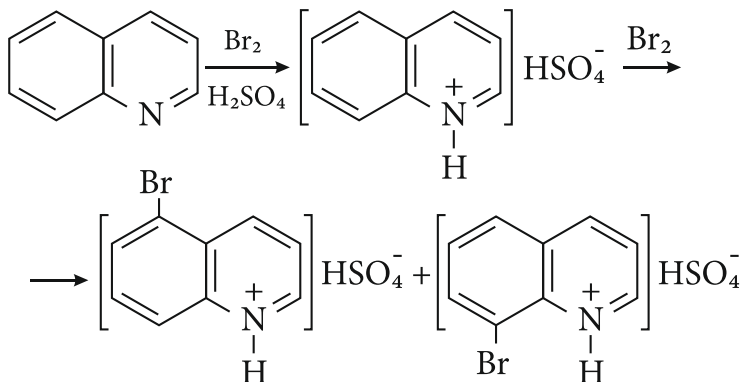
Дія на тіофен йоду в присутності оксиду ртуті (для окиснення утворюваного йодоводню) є зручним методом одержання 2-йодтіофену (вихід 75%). Замість оксиду ртуті для окиснення утворюваного HI частіше застосовують азотну кислоту (вихід 70%):



Знижена реакційна здатність піридину пов'язана з тим, що неподілена пара електронів атома нітрогену найбільш легко взаємодіє з позитивно зарядженими частинками, утворюючи солі піридину, які вступають в реакцію з електрофільними реагентами. Галогенування похідних піридину та іона піридину проходить переважно в положення 3 (β-положення).

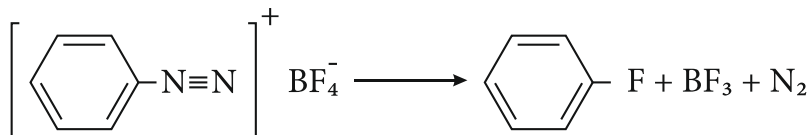


Хінолін вступає в реакції електрофільного заміщення, як і піридин, у вигляді солей, оскільки спочатку хінолін під дією електрофільних агентів перетворюється в N-заміщений хіноліновий іон. Галогенування хіноліну проходить в положення 5 та 8 через відповідні солі. Така орієнтація в реакціях електрофільного заміщення виникає в результаті дезактивації піридинового ядра при протонуванні:



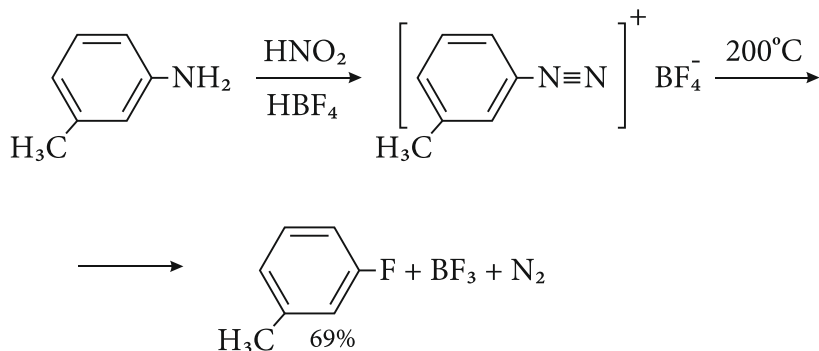
11. Заміщення діазогрупи на галоген.

Заміщення діазогрупи на фтор проходить при термічному розкладі сухого тетрафторборату фенілдіазонію (**реакція Шимана**). **Реакція Шимана** – один з основних методів синтезу моно- і дифторзаміщених ароматичних та гетероароматичних сполук. Реакція відкрита Г. Бальцем та Г. Шиманом в 1927 році.



Виходи арилфторидів сильно залежать від природи замісника

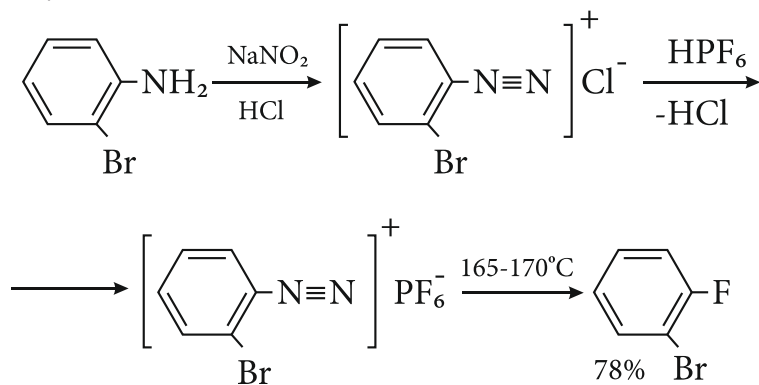
в бензеновому кільці R-фенілдіазоній-катиону. Кращі результати досягаються при наявності у бензеновому кільці електродонорного замісника.



Виходи арилфторидів при термічному розкладі борфторидів у сухому вигляді або суспензії в мінеральному маслі особливо малі за наявності електроноакцепторних замісників. Окрім того, борфториди розчинні у воді, що також знижує вихід арилфторидів.

У цьому випадку зручніше використовувати гексафторфосфати, при термічному розкладі яких збільшується сумарний вихід продукту.

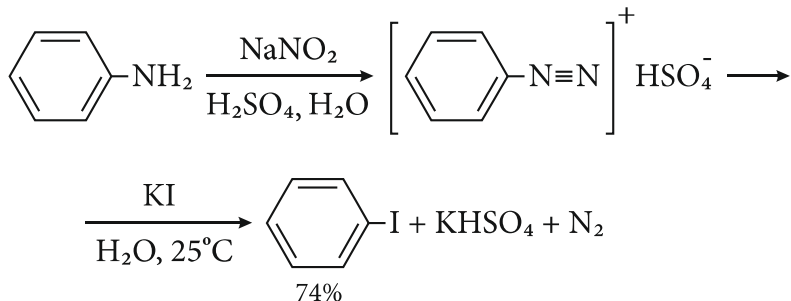
Даний метод використовується для отримання *o*-фторгалогенбензенів:



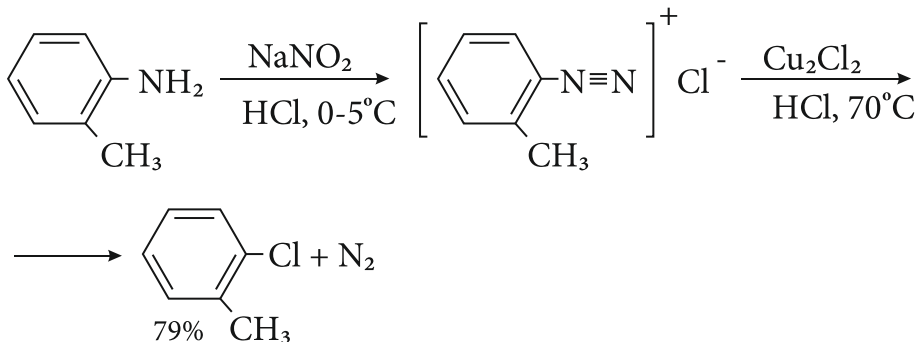
Реакція проходить через стадію утворення арилкатиону.

Заміщення діазогрупи на йод в препаративному значенні є однією із найпростіших реакцій ароматичних діазосполук. Солі феніл-

діазонію з йодидами утворюють арилйодиди та виділяється азот. Прогнозується, що реакція проходить за вільнорадикальним механізмом.

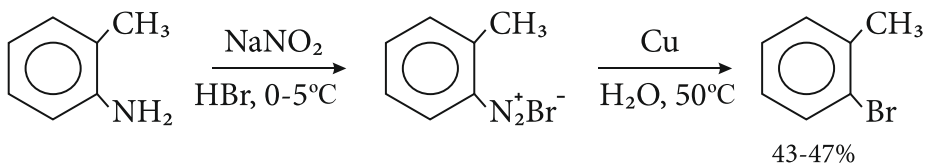


Виходи арилхлоридів та арилбромідів в реакції солей фенілдіазонію з хлорид- та бромід-іонами у відсутності каталізаторів невеликі і рідко перевищують 20%. Для отримання таких сполук використовують *реакцію Зандмеєра* (1884 р.), який виявив, що заміщення діазогрупи на хлор та бром ефективно каталізується солями міді (I). При цьому для отримання арилхлоридів амін необхідно діазотувати в соляній кислоті, а для розкладу солей діазонію застосовувати Cu_2Cl_2 , тоді, як і для отримання арилбромідів, потрібно використовувати комбінацію бромоводневої кислоти та Cu_2Br_2 :

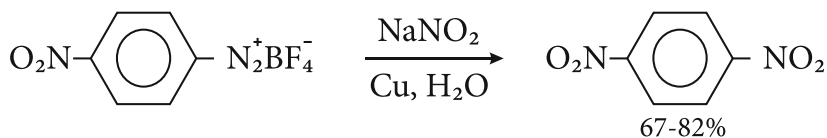


Застосування суміші HCl і Cu_2Br_2 або HBr і Cu_2Cl_2 завжди приводить до суміші арилхлоридів і арилбромідів.

Л. Гаттерман виявив, що в реакції заміщення діазогрупи на галоген або ціаногрупу солі міді(I) у багатьох випадках можна з успіхом замінити мідним порошком.



Використання порошку міді дає особливо хороші результати при заміщенні діазогрупи у фторборатах або гексафторфосфатах аренадіазонію на нітрогрупу з допомогою нітрит-іона (утворення C-N зв'язку).



Цю реакцію використовують в основному для отримання тих ароматичних нітросполук, які не можуть бути одержані прямим нітруванням.

12. Заміщення одних атомів галогену на інші.

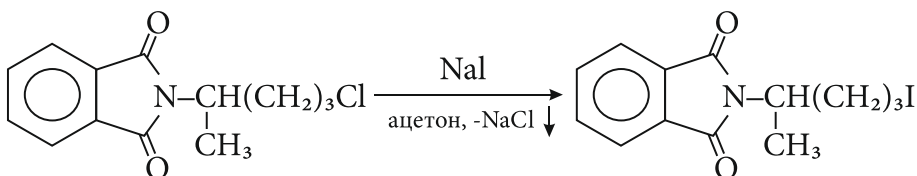
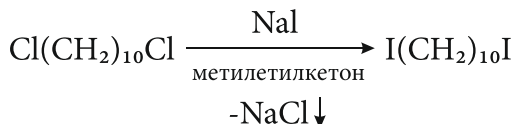
Серед органічних галогенідів найбільш доступними є хлориди та броміди. Фториди та йодиди в основному отримують, використовуючи реакцію заміщення одних атомів галогену на інші:



Обмін галогенів можливий як для аліфатичних, так і для ароматичних та гетероциклічних сполук.

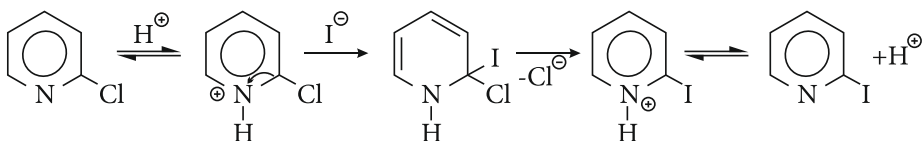
Реакція обміну хлору чи бром у аліфатичних сполуках на йод з

використанням натрію йодиду (*реакція Фінкельштейна*) зустрічається найчастіше. Вона проходить найбільш повно в тому розчиннику, в якому NaI розчинний, а сіль, що утворюється в результаті обміну (NaCl, NaBr), – нерозчинна (ацетон, метилетилкетон). Наприклад, у синтезі декаміну та хіноциду:



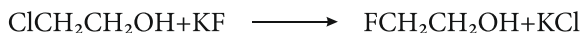
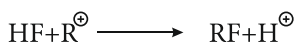
Реакція зазвичай протікає бімолекулярно (S_N2). При цьому переважно заміщається галоген з меншою нуклеофільністю (Cl^- , Br^-) на галоген з більшою нуклеофільністю (I^-). Реакційна здатність алкілгалогенідів зменшується в ряду: від первинних до вторинних та третинних.

Обмін галогенів в ароматичних вуглеводнях протікає легко лише у присутності активуючих замісників. Реакцію проводять, як правило, у присутності галогенідів натрію у диметилформаміді. Заміну галогену в 2- або 4-галогенопіридині чи хіноліні краще здійснювати відповідною концентрованою галогеноводневою кислотою або солями натрію зі слідами кислоти. Кислота необхідна для активації процесу:



Заміна галогену на фтор (синтез фторпохідних) здійснюється, як правило, у диполарних апротонних розчинниках. Для цієї мети

можна використовувати будь-який алкілгалогенід у присутності кислот Льюїса (S_N1), але краще - більш реакційні йодиди:



Для отримання фторидів застосовують головним чином фториди калію, цинку, стибію(V) і стибію(III), фтористий водень та ін.

Органічні галогеніди завдяки високій хімічній активності широко використовуються в синтезі нових сполук, у тому числі і БАР.

Усі вони біологічно активні: галогеніди аліфатичного ряду мають наркотичні властивості, а арилгалогеніди часто виявляють антимікробні властивості. У зв'язку з цим до складу молекули багатьох лікарських сполук входить один або кілька атомів галогену (хлороформ, хлоралгідрат, бромізовал, дийодтирозин, левоміцетин, фторурацил і т.д.). Біологічну активність галогенідів пов'язують, з одного боку, з їх високою розчинністю в жирових тканинах та ліпідах і, з іншого боку, з високою хімічною активністю (зокрема, алкілюючою).

Збільшення числа атомів галогену в молекулі сполуки зазвичай приводить до збільшення її токсичності.

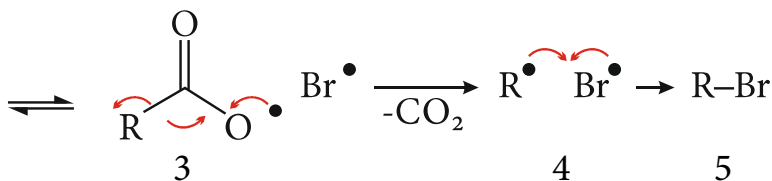
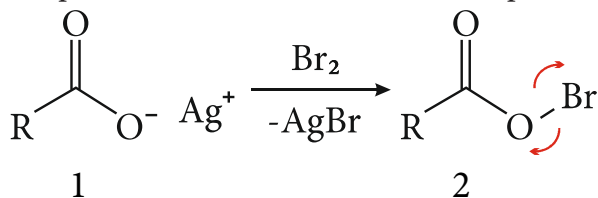
13. Реакція Бородіна–Хунсдікера.

При нагріванні срібних солей карбонових кислот з молекулярним бромом або хлором в розчині CCl_4 відбувається декарбоксилювання і утворюється алкілгалогенід, що містить на один атом С менше, ніж вихідна кислота.

Механізм реакції.

Механізм реакції включає стадії з утворенням вільних радикалів. Срібна сіль карбонової кислоти **1** швидко реагує з бромом, утворюючи проміжні сполуки **2** (ацилгіпоброміт), який в резуль-

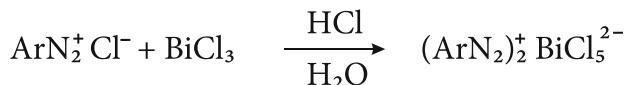
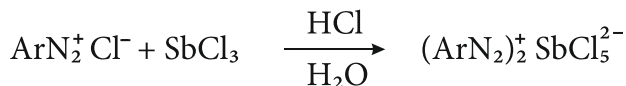
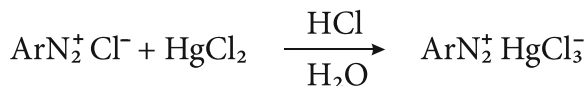
таті гомолізу зв'язку O–Br утворює радикальну пару **3**. Після декарбоксілювання ацетильного радикалу утворюється радикальна пара **4**, рекомбінація якої дає бажаний органічний галогенід **5**.



Реакція була відкрита А. П. Бородіним в 1861 році; розроблена як синтетичний метод Х. Хунсдікером в 1939 році.

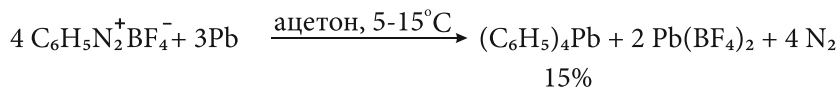
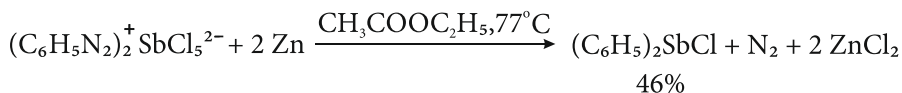
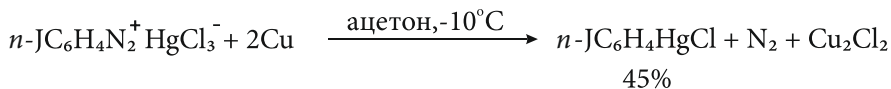
14. Заміщення діазогрупи на метал (реакція Несмеянова).

Арендіазоній галогеніди утворюють стабільні комплексні солі з галогенідами ртуті, сурми, вісмуту, олова та інших неперехідних металів, наприклад:



А. Н. Несмеянов в 1929 році виявив, що ці комплексні солі розкладаються під дією таких відновників як мідь, цинк, вісмут

з утворенням ароматичних металорганічних сполук: ртуті, сурми, вісмуту, олова та миш'яку. Ця велика група реакцій *синтезу металорганічних сполук* одержала назву **діазометоду А. Н. Несмеянова**.



Питання для самоконтролю.

1. За допомогою яких реакцій атом галогену може бути введений в органічну сполуку?
2. Яка реакція називається галогенуванням?
3. Які реакції розрізняють залежно від природи галогену?
4. Які реакції розрізняють залежно від кількості галогену?
5. На які групи поділені методи введення галогену в органічну сполуку?
6. Що таке пряме галогенування?
7. Що таке непряме галогенування?
8. Назвіть умови проведення реакції прямого галогенування.
9. Назвіть реакції проведення непрямого галогенування.
10. Поясніть механізм реакції вільнорадикального заміщення.
11. Поясніть механізм реакції електрофільного приєднання.
12. Назвіть галогенуючі агенти при прямому галогенуванні.
13. Назвіть галогенуючі агенти при непрямому галогенуванні.
14. Наведіть реакції синтезу ацилгалогенідів.
15. Наведіть реакції заміщення одних атомів галогену на інші.
16. Наведіть реакції заміщення гідроксильних груп у спиртах та фенолах на галоген.

17. Поясніть механізм реакцій електрофільного заміщення в аренах.

18. Поясніть хімізм бромовання N-бромсукцинімідом.

19. Назвіть фактори, що впливають на реакції галогенування ароматичних сполук (аренів).

20. Наведіть реакції галогенування алканів.

21. Наведіть реакції галогенування аренів в бічний ланцюг.

22. Наведіть реакції галогенування гетероциклічних сполук.

23. Наведіть реакції галогенування ароматичних сполук з конденсованими ядрами.

24. Наведіть приклади гомолітичного галогенування в алільне положення.

25. Наведіть реакцію одержання вінілхлориду.

26. Наведіть реакції утворення хлоропрену.

27. Наведіть реакції утворення вінілфториду.

28. Реакція Шимана.

29. Реакція Фінкельштейна.

30. Реакція Зандмеєра.

31. Реакція Гаттермана.

32. Правило Марковникова.

33. Правило Зайцева-Вагнера.

34. Ефект Караша.

35. Метод Геля-Фольгарда-Зелінського.

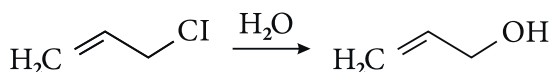
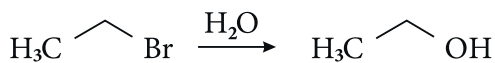
36. Реакція Бородіна-Хунсдікера.

37. Реакція Несмеянова.

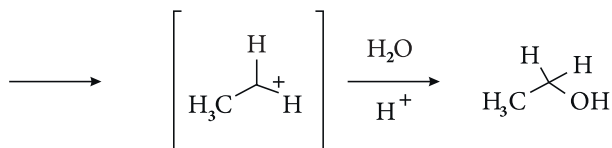
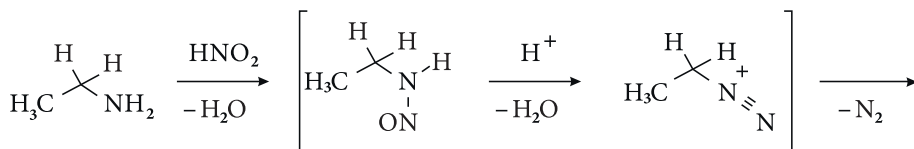
Тема 4. Утворення зв'язку Карбон–Оксиген

1. Утворення зв'язку Карбон–Оксиген нуклеофільним заміщенням біля насиченого атома карбону.

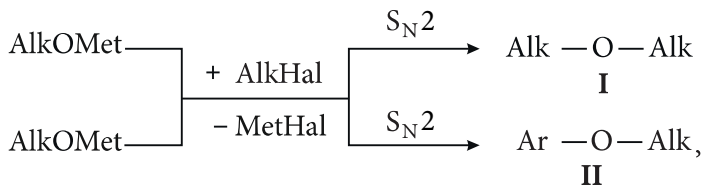
1.1. Гідроліз галогеналканів проводять в умовах реакцій нуклеофільного заміщення, підбираючи їх таким чином, щоб хоча би зменшити можливість протікання реакції елімінування, яка приводить до утворення алкенів.



1.2. Застосовується спосіб для **одержання спиртів** дією азотистої кислоти на первинні алкіламіни. В цьому перетворенні першопочатково утворюється нестабільна сіль діазонію, яка реагує з будь-яким наявним в надлишку нуклеофілом, в даному випадку – з водою.



1.3. Реакція О-алкілювання (реакція А. Вільямсона, 1852 р.) – отримання етерів алкілюванням алкоголятів (AlkOMet) або фенолятів (ArOMet) алкілгалогенідами (AlkHal) за загальною схемою:

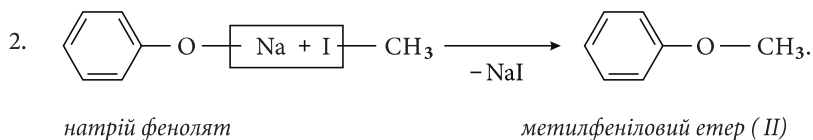
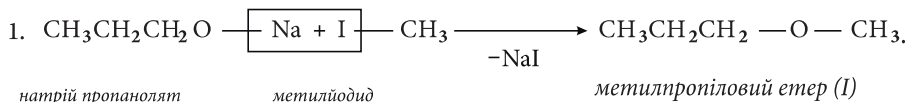


де Met = Na, K, Mg, Ag; Hal = Cl, Br, I.

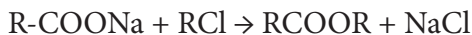
Реакційна здатність AlkHal зменшується в ряду: I > Br > Cl стосовно галогенів і в ряду *трет-Алк* > *втор-Алк* > *перв-Алк* стосовно алкільних радикалів.

Реакція проходить за S_N2 – механізмом з утворенням діалкілових (I) або алкіларилових (II) етерів.

Приклади отримання сполук I та II:

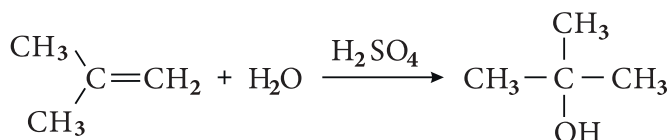


1.4. Утворення естерів із солей карбонових кислот та алкілгалогенідів:

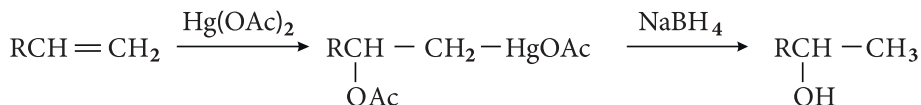


2. Утворення зв'язку Карбон–Оксиген електрофільним приєднанням до ненасиченого атома карбону.

Каталізована кислотами **гідратація алкенів** з утворенням спиртів проходить за правилом В. Марковникова:



Гідратація алкенів легко відбувається внаслідок оксимеркування меркурій(II) ацетатом та подальшою обробкою натрію борогідридом:



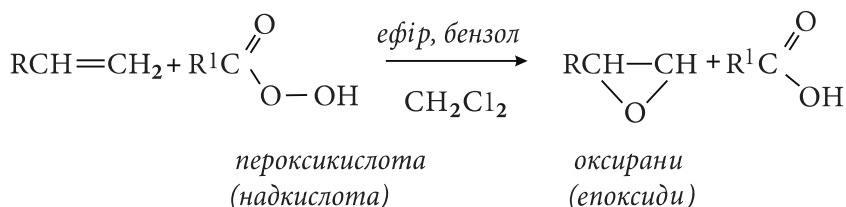
3. Гомолітичне приєднання до ненасиченого атома карбону: реакції окиснення.

Окиснення алкенів проходить за місцем подвійного зв'язку з утворенням різних продуктів залежно від окисника та умов реакції.

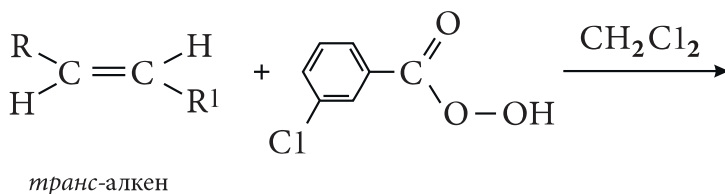
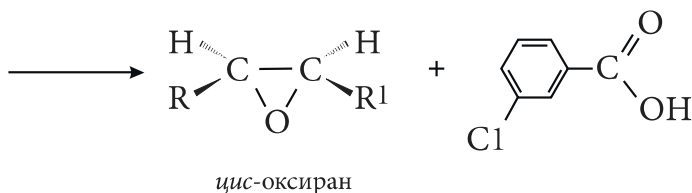
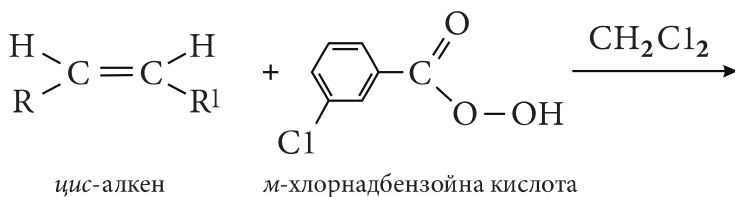
3.1. Окиснення алкенів в епоксиди.

Епоксиди представляють інтерес як напівпродукти перетворення алкенів в *транс*-1,2-діоли або інші 1,2-біфункціональні сполуки. Коротко зупинимося на деяких найбільш поширених реакціях їх отримання та реагентах для цієї мети.

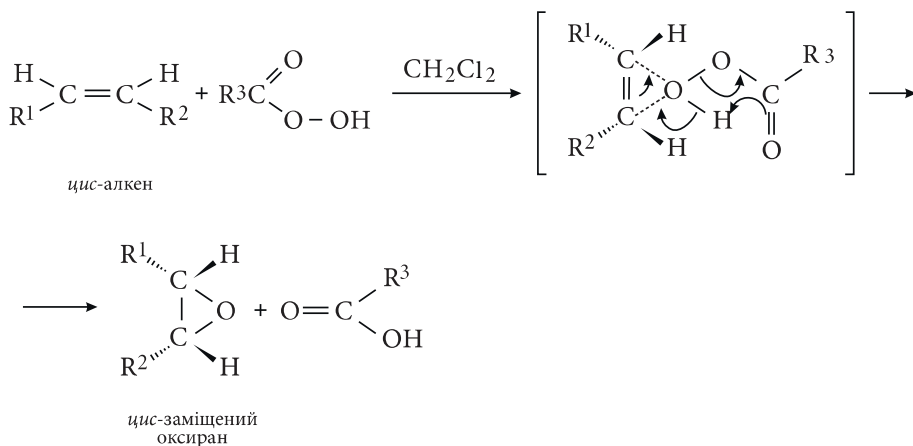
Реакція Прилежаєва (епоксидування) – відноситься до реакцій зі збереженням вуглецевого скелета. Ациклічні і циклічні алкени при взаємодії з пероксикидними (надкислотами) RCOOOH в неполярному, індиферентному середовищі утворюють епоксиди (оксирани), тому сама реакція називається **реакцією епоксидування**.



Епоксидування алкenu слід розглядати як синхронний, скоординований процес, в якому не беруть участь іонні інтермедіати типу гідроксильного катіона OH^+ . Іншими словами, епоксидування алкenu – це процес *син*-приєднання одного атома кисню за подвійним зв'язком з повним збереженням конфігурації замісників при подвійному зв'язку:



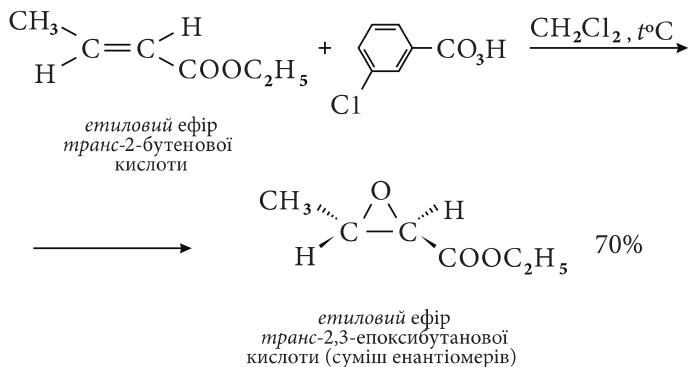
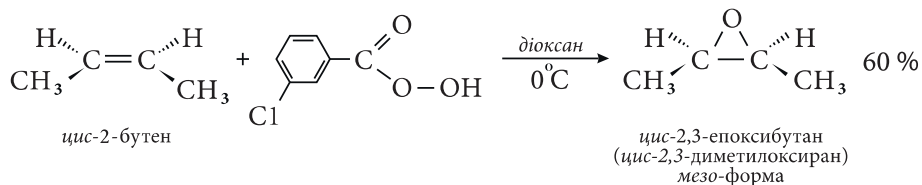
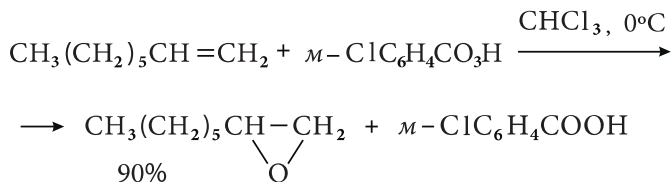
Для епоксидування був запропонований механізм, характерний для узгоджених процесів.



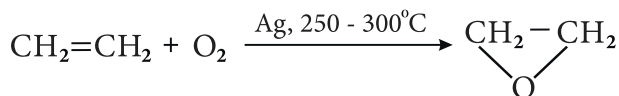
Оскільки атака подвійного зв'язку атомом оксигену надкислоти однаково ймовірна по обидва боки від площини подвійного зв'язку, то утворені оксирані є або мезоформами, або сумішами енантіомерів.

В якості реагентів для епоксидування використовуються такі надкислоти: надбензойна, *m*-хлорнадбензойна, мононадфталева, надоцтова, трифторнадоцтова та надмурашина. На сучасному етапі для епоксидування найчастіше використовується *m*-хлорнадбензойна кислота. На відміну від інших надкислот, вона стійка при тривалому зберіганні (до 1 року) і абсолютно безпечна при поводженні. Виходи оксиранів, отриманих окисненням ациклічних та циклічних алкенів *m*-хлорнадбензойною кислотою в розчині метиленхлориду, хлороформу або діоксану, зазвичай досить високі.

Алкени з подвійним зв'язком, спряженим з карбонільною групою або іншим акцепторним замісником, малоактивні і для їх окиснення краще використовувати більш сильні окиснювачі, такі як трифторнадоцтова кислота, отримана з трифтороцтового ангідриду і 90% пероксиду водню в хлористому метиліні.

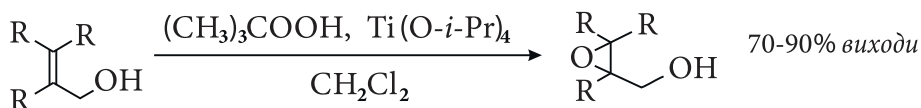


Найпростіший оксиран – оксид етилену отримують в промисловості шляхом окиснення етилену киснем в присутності срібла в якості каталізатора:

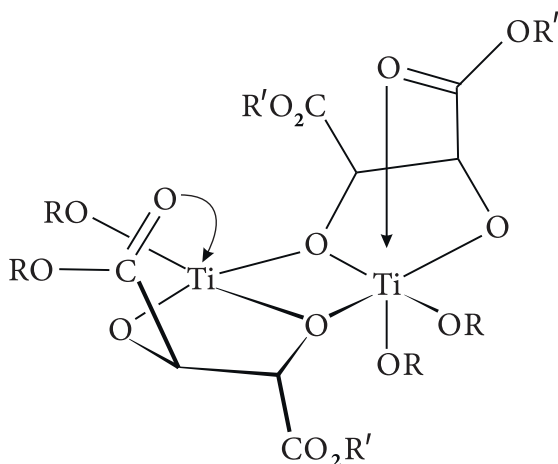


Епоксидування за Шарплессом.

Реакція епоксидування Шарплесса – це енантіоселективна хімічна реакція з отриманням 2,3-епоксидних спиртів з первинних та вторинних алільних спиртів. Не епоксидує ізольовані подвійні зв'язки; епоксидування відбувається *цис*-стереоселективно по відношенню до алільного гідроксилу.



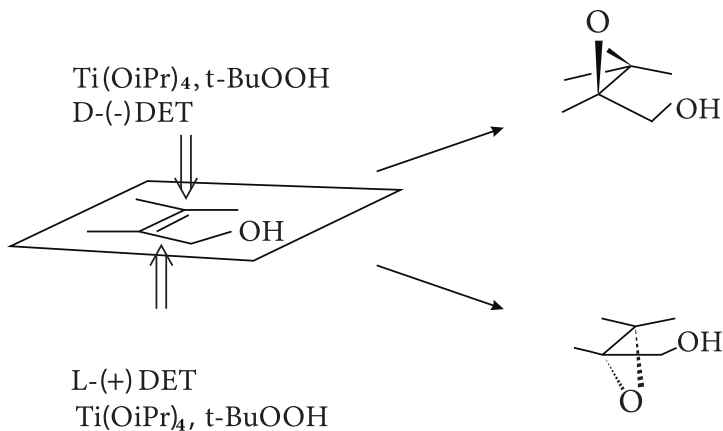
Окиснювач — *трет*-бутилгідропероксид. Енантіоселективність досягається каталізатором, утвореним з тетра(ізопропоксиду) титану та діетилтартрату. Структура каталізатора не визначена. Незважаючи на це, всі дослідження дійшли висновку, що каталізатором є димер [Ti (тарtrat) (OR)₂].



Епоксидування за Шарплессом можливе при великому асортименті первинних і вторинних алільних спиртів. Крім того, за винятками, зазначеними вище, цей діалкілтарtrat буде переважно прикріплюватися до тієї ж поверхні незалежно від заміщення в алкені.

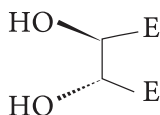
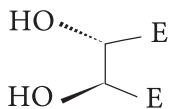
Епоксидування за Шарплессом використовувалося для повного синтезу різних сахаридів, терпенів, лейкотрієнів, феромонів та антибіотиків.

Схема та механізм.



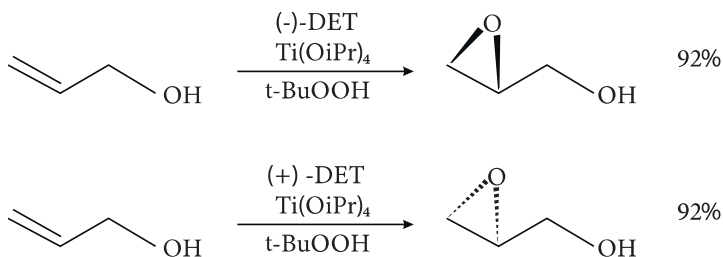
NB: D(-)DET

L(+) DET



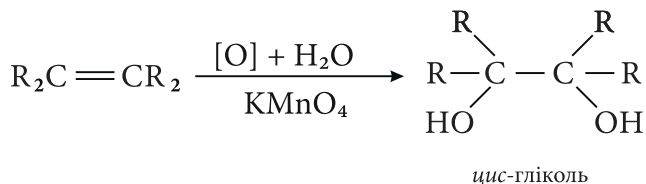
E = COOEt

Приклад реакції: при переході з одного тартратного енантіомера на інший в якості каталізатора приводить до іншого продукту енантіомера:

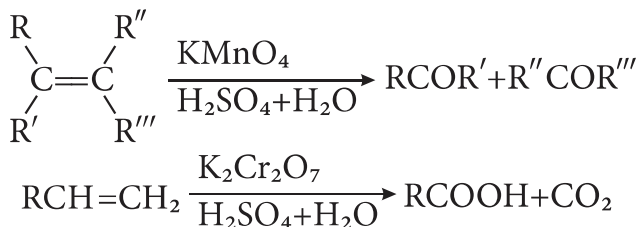


3.2. Гідроксилювання алкенів залежно від умов відбувається як *син*- або *анти*-приєднання та приводить до утворення 1,2-діолів (α -гліколів). Під дією водного розчину KMnO_4 у слабколужному

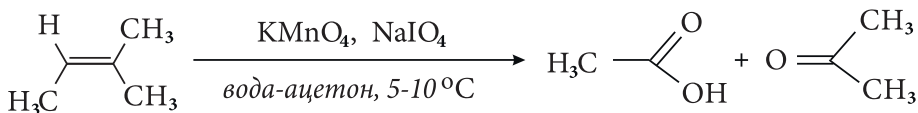
середовищі за 0-5°C (*реакція Є. Вагнера*) або під дією осмії(VIII) оксиду за присутності гідрогену пероксиду утворюються *цис*-гліколи:



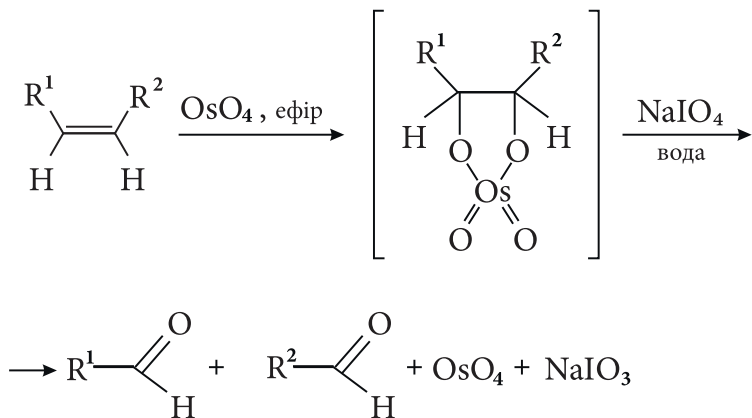
3.3. Розщеплення карбонового скелета **алкенів** за місцем подвійного зв'язку й утворення як кінцевих продуктів кетонів та/або карбонових кислот залежно від замісників біля подвійного зв'язку відбувається під дією таких реагентів як розчин калію перманганату у водній сульфатній кислоті; розчин хром(VI) оксиду в оцтовій кислоті; калію дихромату в сульфатній кислоті:



Метод Лем'є. Подвійний зв'язок окиснюється перманганатом до *віц*-діолу, який потім розщеплюється натрію періодатом до кислоти/кетону. Продукти відновлення KMnO_4 окиснюються до перманганату, тому можна використовувати каталітичні кількості KMnO_4 .

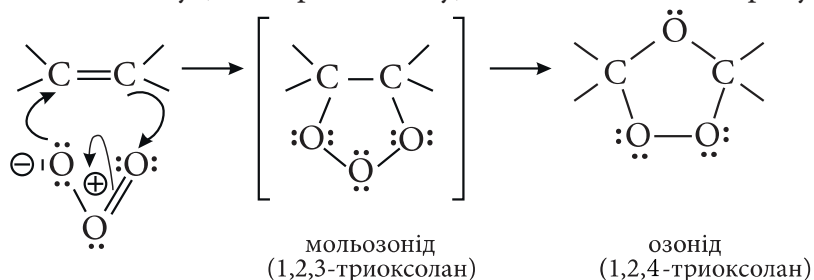


Використання таких окисників як OsO_4 або RuO_4 та NaIO_4 дозволяє зупинити окиснення на стадії утворення альдегіду.



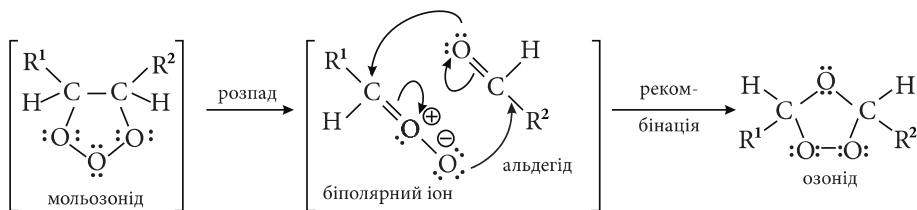
3.4. Озоноліз – реакція алкенів з озоном – найважливіший метод окиснювального розщеплення алкенів за місцем подвійного зв'язку. Протягом багатьох десятиліть ця реакція слугувала основним методом визначення структури вихідного вуглеводню, а також знайшла застосування в синтезі різних карбонільних сполук. Реакція алкену з озоном здійснюється шляхом пропускання струму ~ 5% суміші озону і кисню в розчин алкену в метиленхлориді або етилацетаті при 80-100°C. Закінчення реакції контролюється розпадом вільного озону з калію йодидом. Механізм цієї своєрідної і складної реакції встановлюється в основному завдяки **роботам Р. Кріге**.

Першим продуктом реакції циклоприєднання є так званий мольозонід (1,2,3-триоксолан). Цей адукт нестійкий і в подальшому самовільно розкладається з розкриттям циклу та утворенням нормального озоніду (1,2,4-триоксолану) в якості кінцевого продукту.

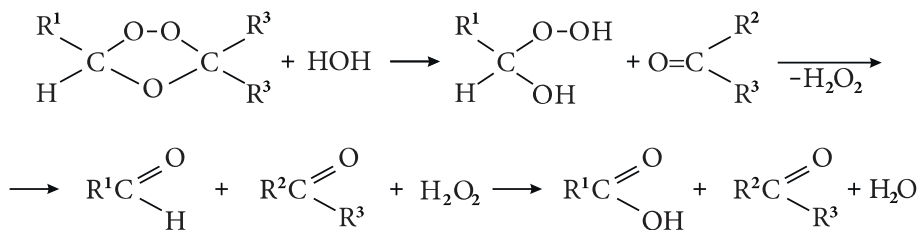


В даний час прийнято вважати, що перетворення мольозоніду в

звичайний озонід відбувається за механізмом розщеплення – рекомбінації. Мольозонід піддається мимовільному розкриттю нестійкого 1,2,3-триоксоланового циклу з утворенням карбонільної сполуки та біполярного іона, які в подальшому вступають в реакцію один з одним також за схемою 1,3-диполярного циклоприєднання.



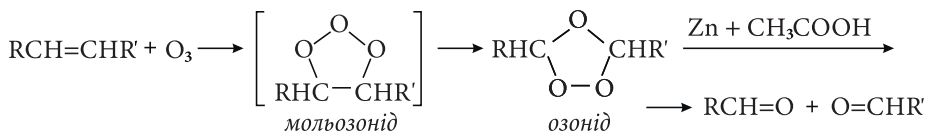
Озоніди – дуже нестійкі сполуки, які розкладаються з вибухом. Їх не виділяють в індивідуальній формі, а розщеплюють дією найрізноманітніших реагентів. При гідролізі озоніди повільно розкладаються на карбонільні сполуки та пероксид водню, який окиснює альдегіди до карбонових кислот. Це так зване *окиснювальне розкладання озонідів*.



Так, при окиснювальному розкладанні озонідів утворюються карбонові кислоти та (або) кетони, залежно від структури *вихідного* алкену. В якості окиснювачів можуть використовуватися кисень повітря, пероксид водню, надкислоти або гідроксид срібла. Найчастіше в синтетичній практиці для цієї мети використовується пероксид водню в оцтовій або мурашиній кислоті, а також пероксид водню в лужному середовищі.

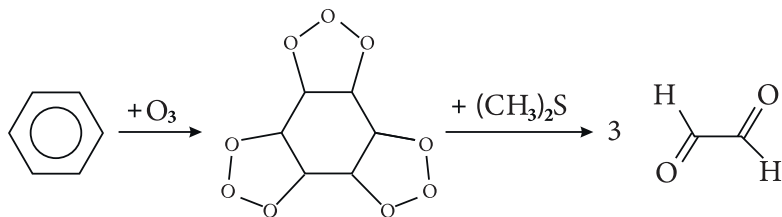
Під час розкладання озонідів за *відновлювальних умов* (цинк в оцтовій кислоті або диметилсульфід Me₂S) утворюються кетони

та/або альдегіди; у присутності натрій борогідриду — первинні або вторинні спирти.

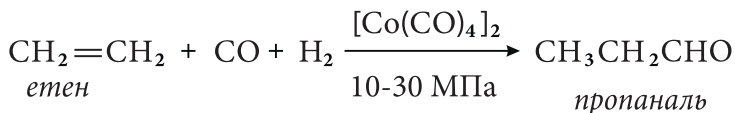


На практиці озоноліз має значну перевагу над традиційним розривом ненасичених зв'язків – окисненням, наприклад, перманганатом чи дихроматом калію, оскільки вирізняється винятковою специфічністю. Окрім застосування у лабораторних цілях, озоноліз також використовується для одержання деяких дикарбонових кислот: пеларгонової кислоти з ненасичених олеїнової та ерукової кислот, азелаїнової – з олеїнової і пальмітинової тощо.

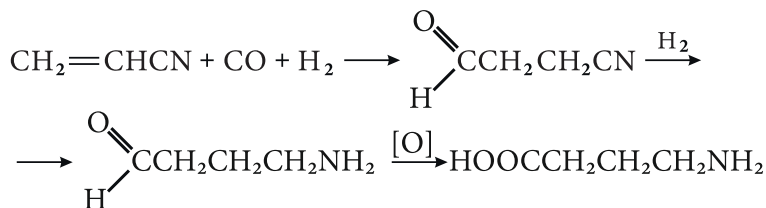
Аналогічно до аліфатичних сполук проходить реакція і з ненасиченими циклічними сполуками. Наприклад, бензен, що умовно має три подвійні зв'язки, утворює інтермедіат із трьома молекулами O_3 , які розривають зв'язки, а кінцеві атоми С перетворюють на карбонільні групи (альдегідні).



3.5. Гідроформілювання алкенів (оксосинтез) — взаємодія алкенів з карбон(II) оксидом та воднем під тиском за наявності каталізаторів на основі сполук Кобальту є промислово важливим методом добування альдегідів (в окремих випадках — кетонів):

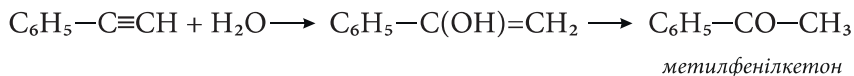
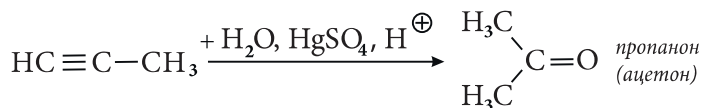
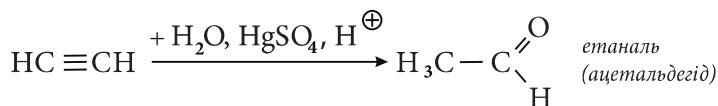


Гідроформілювання використовують в промисловості для одержання альдегідів, із яких синтезують, головним чином, спирти та карбонові кислоти. Наприклад, із етилену одержують пропіонову кислоту, із пропілену – бутанол, із олефінів, які містять в молекулі 6-20 атомів С (вони утворюються при крекінгу парафінів), – спирти, що використовують для синтезу ПАР. Розроблені також способи гідроформілювання акрилонітрилу з наступним одержанням із утвореного альдегіду γ -аміномасляної кислоти.

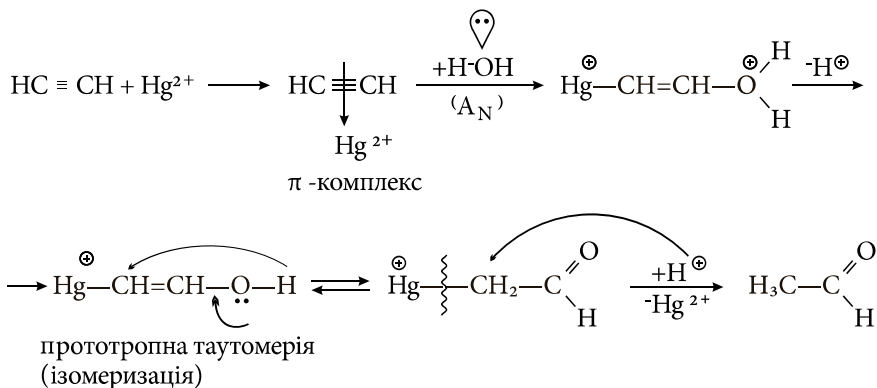


4. Утворення зв'язку Карбон–Оксиген нуклеофільним приєднанням до ненасиченого атома карбону і до оксисполук.

4.1. Реакція гідrataції алкінів (приєднання води; Кучеров, 1881 р.) проходить дуже легко у присутності каталітичних кількостей HgSO_4 в розчині сульфатної кислоти. Із ацетилену утворюється оцтовий альдегід, а із його похідних – відповідні кетони:



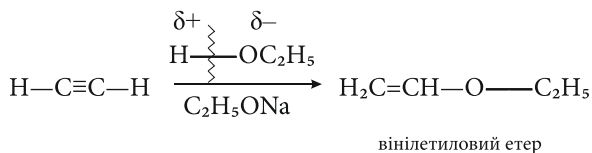
Механізм реакції:



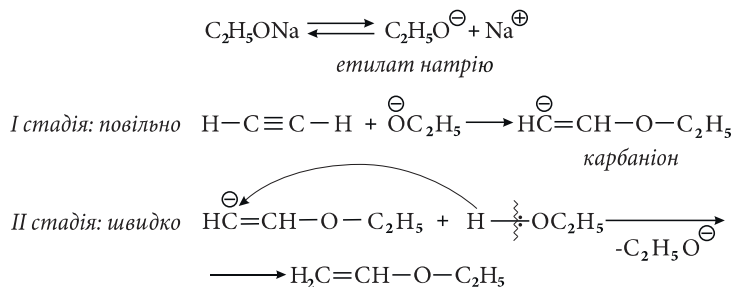
Прототропну таутомерію – переміщення протона з утворенням більш стабільних сполук, пояснює **правило Ельтекова (1877 р.)**: ненасичені спирти, що мають безпосередньо при подвійному зв'язку гідроксильну групу, нестійкі та підлягають подальшій ізомеризації: первинні ненасичені спирти до альдегідів, а вторинні – до кетонів.

Реакція Кучерова лежала в основі промислового способу отримання ацетальдегіду з ацетилену, а в даний час майже не застосовується через шкідливість каталізатора.

4.2. Приєднання спиртів проходить за схемою:

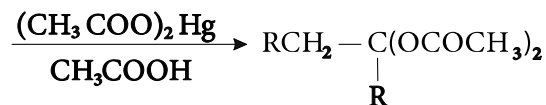
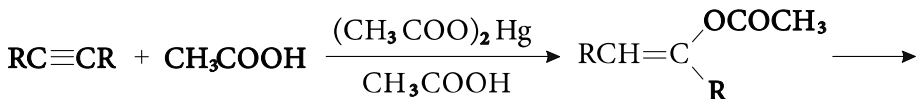


Механізм реакції:



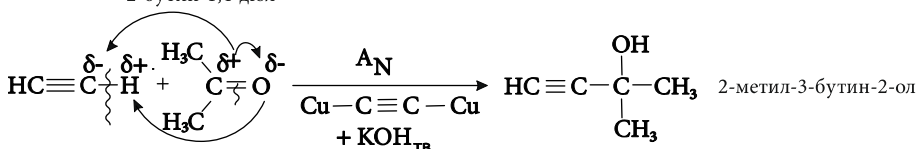
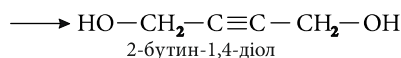
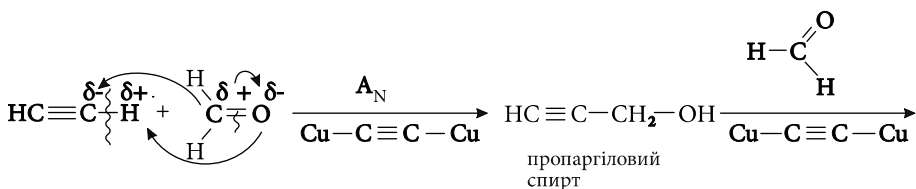
4.3. Утворення естерів або гемінальних діестерів. Карбонові кислоти також приєднуються до алкінів; ця реакція каталізується солями ртуті(II) та проходить у відповідності до правила Марковникова:

Залежно від умов утворюються або енолацетати, або продукти приєднання двох молів оцтової кислоти – гемінальні діестери.



В умовах гетерогенного каталізу ацетилен приєднує оцтову кислоту, утворюючи естер – вінілацетат, який є вихідним продуктом для одержання полівінілацетату, що легко гідролізується у полівініловий спирт.

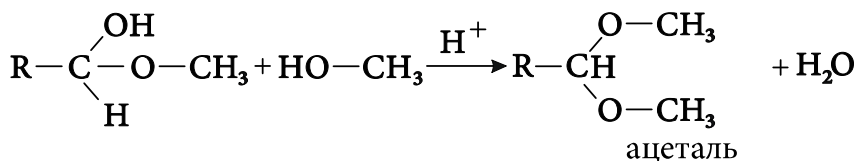
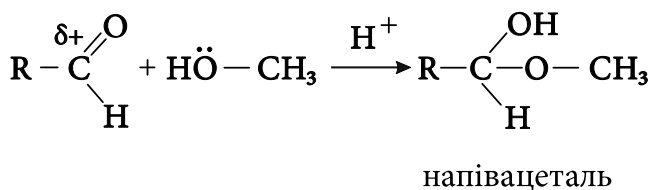
4.4. Приєднання альдегідів та кетонів:



Наведені каталізатори сприяють утворенню карбаніона $\text{HC}\equiv\text{C}^-$, який атакує електрофільний центр альдегіду або кетону. Реакції мають промислове впровадження та використовуються для синтезу важливих мономерів реакції полімеризації: 1,3-бута-

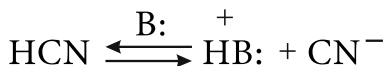
дієну та ізопрену.

4.6. Утворення напівацеталей та ацеталей. При взаємодії альдегідів з однією або двома молекулами спирту утворюються напівацеталі й ацеталі за механізмом нуклеофільного приєднання. Нуклеофільною частинкою в цих реакціях є гідроксильна група спирту.

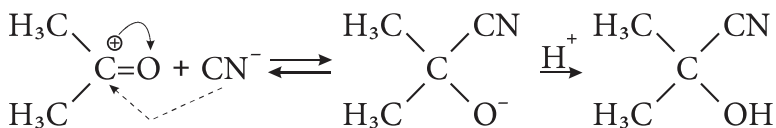


Реакції утворення напівацеталю й ацеталю є оборотними, тому легко гідролізуються у кислому середовищі. Кетони в аналогічних умовах кеталей не утворюють. Слід зазначити, що утворення ацеталей часто використовується в органічному синтезі як тимчасовий захист альдегідної групи.

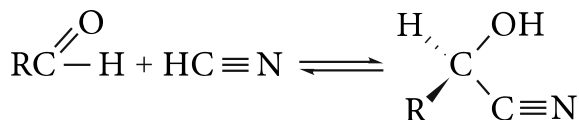
4.6. Ціангідринний синтез. Розглянемо механізм цієї реакції на прикладі приєднання синильної кислоти до ацетону. Першою стадією є утворення нуклеофільної частинки (CN^-). Реакція каталізується основами (наприклад, NaOH), за допомогою яких зі слабкої кислоти утворюється активний нуклеофіл CN^- :



Далі відбувається атака нуклеофілом карбонільного атома вуглецю та утворення аніона з негативним зарядом на кисневому атомі:



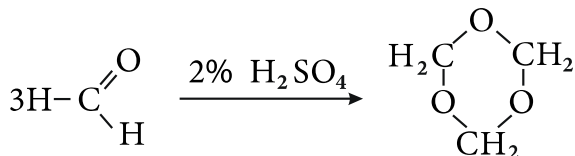
Далі до атома кисню приєднується протон з утворенням кінцевого продукту A_N -реакції – оксинітрилу (ціангідрину).



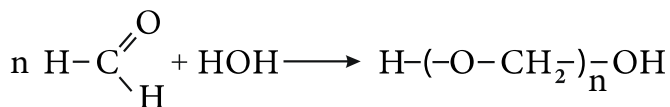
Ціангідрини використовують як проміжні сполуки в синтезах окси- й амінокислот. Деякі ціангідрини зустрічаються в рослинах. Уживання таких рослин може призвести до важкого отруєння внаслідок вивільнення синільної кислоти всередині організму.

5. Полімеризація альдегідів.

Завдяки наявності дуже реакційоздатного подвійного зв'язку $\text{C}=\text{O}$, альдегіди здатні полімеризуватися. Нижчі альдегіди полімеризуються на зразок «голова до хвоста», утворюючи як лінійні полімери, так і циклічні тримери. Так, при перегонці 6% розчину формальдегіду при наявності каталітичних кількостей сірчаної кислоти утворюється кристалічний тример – 1,3,5-триоксан:

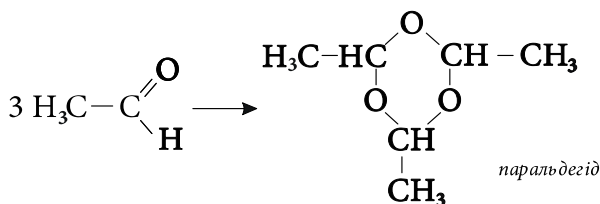


При тривалому зберіганні 40% водного розчину формальдегіду (формаліну) поступово відбувається його самовільна полімеризація з утворенням білого осаду нерозчинного поліформальдегіду (параформу):



Ступінь полімеризації n в параформі знаходиться в межах від 8 до 100. При нагріванні параформ деполімеризується й знов перетворюється на формальдегід (цим користуються у синтезах, коли в реакцію потрібно вводити газоподібний формальдегід).

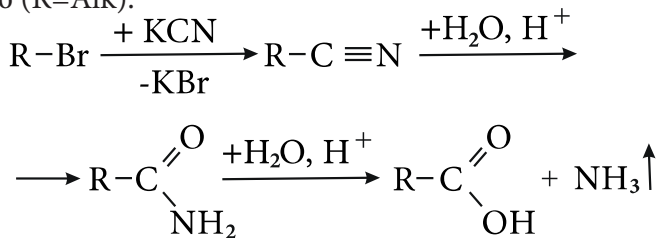
Оцтовий альдегід теж здатен тримеризуватися в присутності слідів сірчаної кислоти а залежно від умов утворює два циклічних продукти - паральдегід ($n=3$, $t=20^\circ\text{C}$) та метальдегід ($n=4$, $t=0^\circ\text{C}$).



Параформ використовують в медицині для стерилізації інструментів, а паральдегід – рідина, метальдегід - тверда речовина в побуті використовують під назвою "сухий спирт".

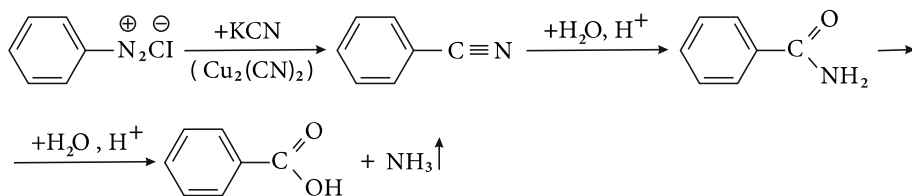
6. Приєднання до нітрильної групи ($\text{C}\equiv\text{N}$) та до азинового зв'язку ($\text{C}=\text{N}$).

6.1. Гідроліз нітрилів жирного та ароматичного ряду проходить за схемою ($\text{R}=\text{Alk}$):

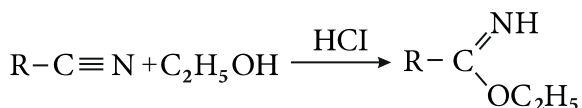


Особливість методу: реакція іде з подовженням вуглеводневого ланцюга на один атом карбону. У випадку нітрилів ароматичного

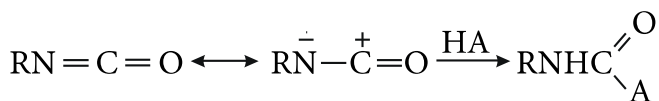
ряду останні отримують через діазосполуки.



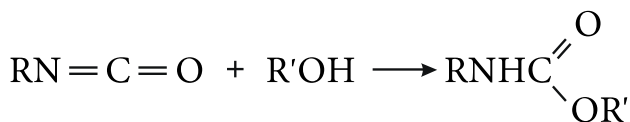
6.2. Алкоголіз нітрилів приводить до утворення іміноестерів, що також є похідними карбонових кислот.



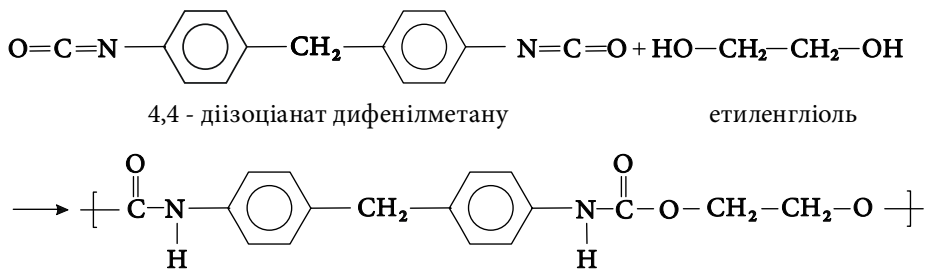
6.3. Ізоціанати – слабкі основи, що протонуються за атомом кисню. Найбільш характерне для них нуклеофільне приєднання. Нуклеофільні реагенти НА приєднуються за азиновим зв'язком C=N:



Ароматичні ізоціанати більш реакційноздатні, ніж аліфатичні. Електроноакцепторні замісники збільшують реакційну здатність, а електронодонорні знижують її. *o*-Замісники в ароматичному ядрі значно знижують реакційну здатність. Аліл- та сульфонілізоціанати мають підвищену реакційну здатність. Зі спиртами ізоціанати утворюють уретани.



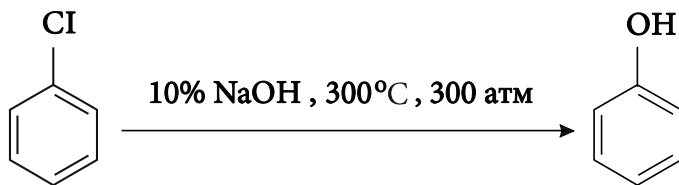
В основі синтезу поліуретанів лежить реакція взаємодії діізоціанатів з етиленгліколем:



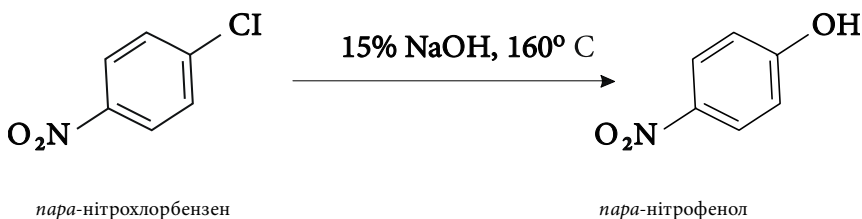
7. Утворення зв'язку Карбон–Оксиген нуклеофільним заміщенням біля ненасиченого атома карбону.

7.1. Утворення фенолів. Оскільки галогенарени – сполуки з низькою реакційною здатністю, реакції нуклеофільного заміщення, які характерні для насичених галогенопохідних, у цьому ряду не мають великого значення. Дуже часто ці реакції проходять у дуже жорстких умовах. Проте в деяких випадках реакції ароматичного нуклеофільного заміщення проходять дуже легко.

Заміщення на гідроксигрупу в хлорбензені можливе тільки при 300°C і тиску 300 атм.

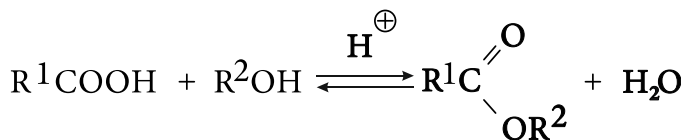


n-Нітрозаміщений хлорбензен вступає в аналогічну реакцію вже при температурі 160 °C.



7.2. Утворення естерів.

Найпоширенішим методом отримання естерів є пряма естерифікація карбонових кислот спиртами.



Існує величезна кількість різновидів прямої естерифікації карбонових кислот, що відрізняються один від одного деякими характерними деталями.

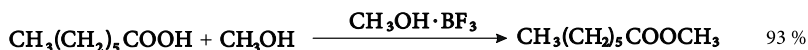
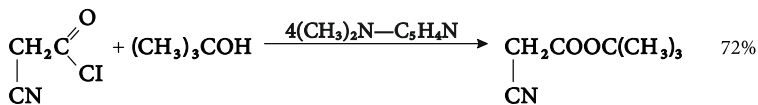
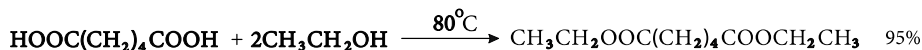
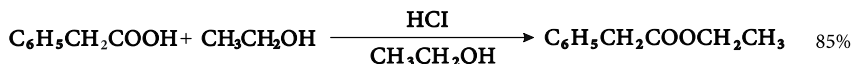
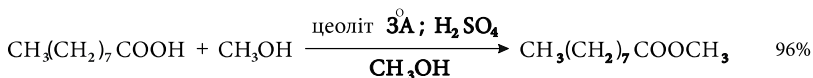
Одним з найдавніших і найпоширеніших методів залишається **естерифікація за Е. Фішером (1895)**. Суміш карбонової кислоти і великого надлишку безводного спирту, що містить хлористий водень, сірчану або *n*-толуолсульфонову кислоту, витримують кілька годин при 70-80°C. Надлишок спирту зміщує рівновагу в бік утворення складного ефіру. **Метод Фішера** використовується для отримання складних ефірів метилового, етилового та інших нижчих спиртів. В інших випадках ефективна модифікація цього методу, де бензен або толуен використовується в якості розчинника з азеотропною дистиляцією води в **апараті Діна–Старка**.

Каталізатором в даному випадку виступає ефірат трифтористого бору, *n*-толуолсульфонова кислота або різні сильнокислі катіонообмінні смоли. Зв'язувати воду можна і за допомогою молекулярних *сит*-цеолітів 3 і 4.

Пряма естерифікація карбонових кислот дає найкращі результати у випадку з первинними спиртами, вихід естеру сильно знижується для вторинних спиртів, а для отримання естерів третинних спиртів цей спосіб практично непридатний. Естери вторинних і третинних спиртів можна отримувати шляхом ацилювання цих спиртів з використанням ацилгалогенідів або ангідридів в присутності третинного аміну (піридину, 4-діалкіламінопіридину, *N,N*-диметиланіліну).

В особливо важливих випадках для естерифікації спиртів до-

цільно використовувати вищеописані змішані ангідриди карбонових кислот з трифтороцтовою кислотою або хлорвугільним естером в дуже м'яких умовах при -20°C . Для ілюстрації наведемо кілька типових прикладів естерифікації.



8. Утворення зв'язку Карбон–Оксиген через окиснення атома карбону у різних гібридних станах.

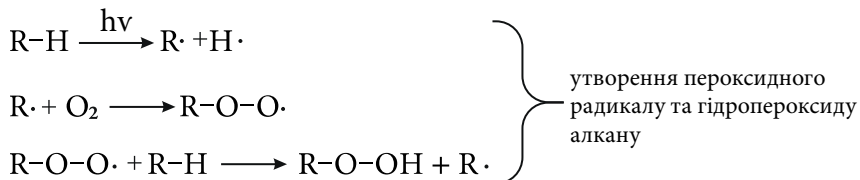
Під окисненням в органічній хімії розуміють процеси, що приводять до збіднення сполуки воднем та збагачення його киснем. При цьому проходить процес відщеплення електронів від молекули.

Найбільш розповсюдженими окислювальними реагентами завдяки своїй доступності і великій реакційній здатності є сполуки перехідних металів: хрому ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, H_2CrO_4 , CrO_3) та мангану (KMnO_4 , NaMnO_4 , MnO_2). Менш поширеними, але не менш важливими є реагенти на основі $\text{Ru}(\text{VIII})$, $\text{Os}(\text{VIII})$, $\text{Ag}(\text{I})$. Крім неорганічних реагентів, широко застосовуються і органічні сполуки, здатні «поділитися» атомами кисню.

8.1. Окиснення насичених вуглеводнів.

У випадку неповного окиснення алканів (окисники: O_2 повітря,

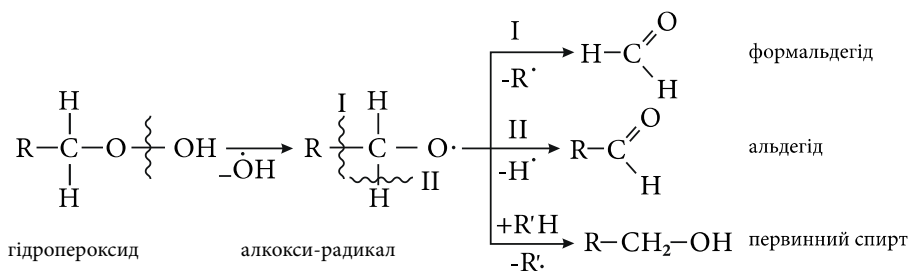
KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$; температура: $\sim 150\text{-}200^\circ\text{C}$; каталізатор: MnO_2 , MnAc_2) утворюється суміш оксигеновмісних сполук: спиртів, альдегідів, кетонів та карбонових кислот. Механізм реакції радикально-ланцюговий (S_R):



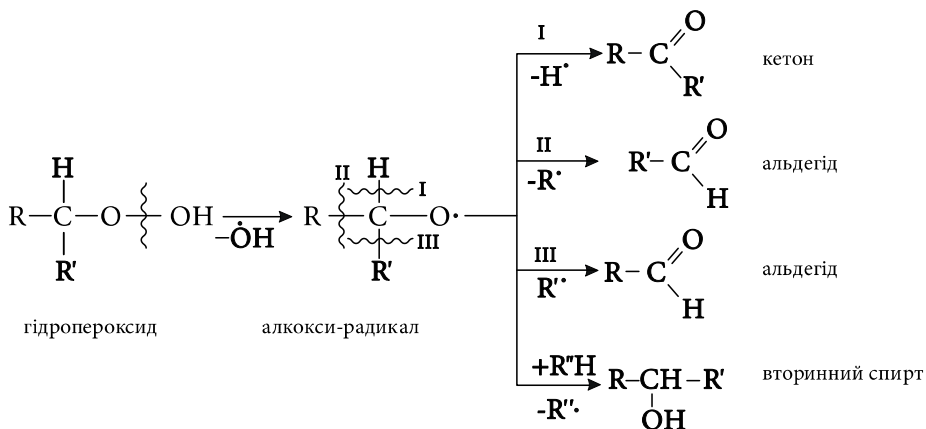
Стабільність гідропероксидів алканів залежно від будови радикалу R змінюється у ряду: третинний > вторинний > первинний.

Залежно від будови гідропероксиду алкану ROOH утворюються різні продукти реакції.

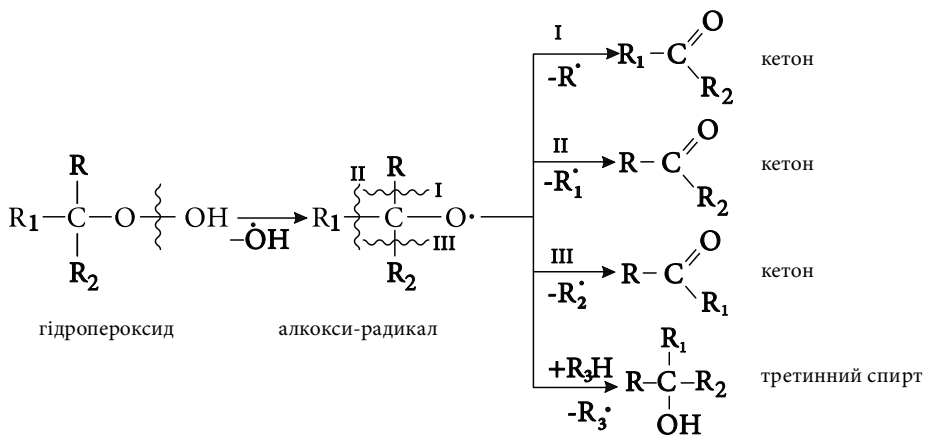
Первинні гідропероксиди при гомолітичній дисоціації зв'язку O-O утворюють алкокси-радикали, які далі окиснюються за схемою:



Вторинні гідропероксиди алканів утворюють при окисненні дещо інші продукти реакції:



У випадку третинних гідропероксидів алканів реакція окиснення проходить за такою схемою:



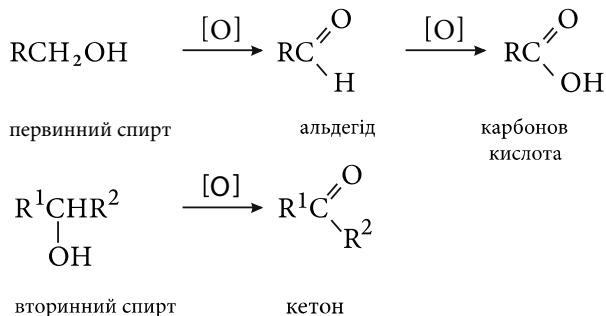
Особливості процесу окиснення:

– гомолітичний розрив зв'язку С–С завжди проходить по β-положенню відносно атома кисню алкокси-радикалу (на схемах

позначення I, II, III);

– спирти та альдегіди окиснюються далі – відповідно до кетонів або карбонових кислот.

8.2. Окиснення спиртів до карбонільних сполук. Окиснення первинних спиртів в альдегіди і вторинних спиртів в кетони – одне з найважливіших перетворень функціональних груп і оцінка вибіркової дії реагенту, використовуваного в якості окиснювача.

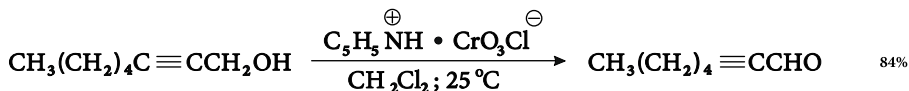
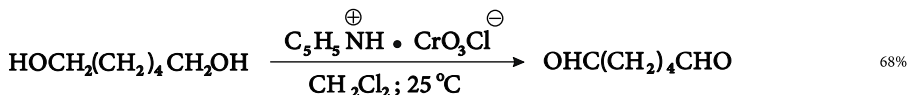
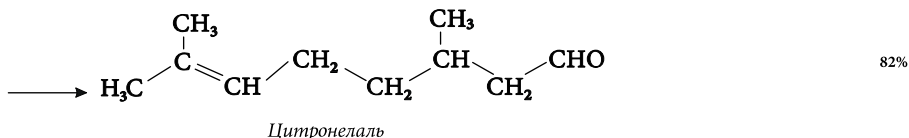
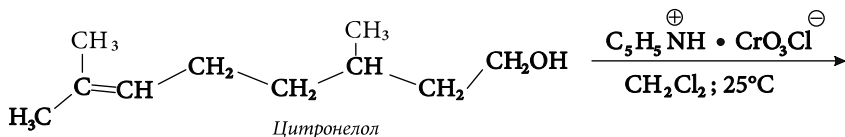
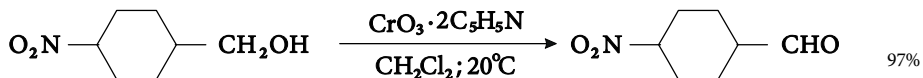
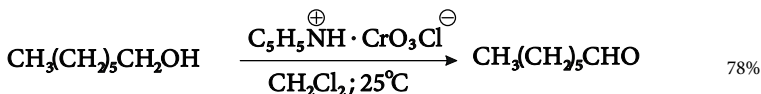
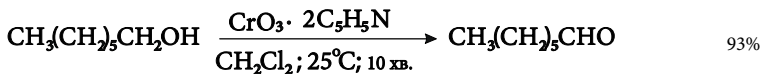
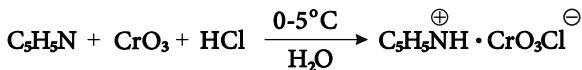


Третинні спирти не окиснюються, а в жорстких умовах окиснення супроводжується руйнуванням вуглецевого скелета. Найбільшого поширення для окиснення спиртів набули реагенти на основі перехідних металів – хрому(VI), марганцю(VII), марганцю(IV).

Самостійною і найскладнішою проблемою при окисненні первинних спиртів до альдегідів є подальше окиснення альдегідів до карбонових кислот. Для запобігання окиснення альдегідів в карбонові кислоти в якості окиснювача застосовують хромові ангідридні комплекси з третинними амінами, які знижують окиснювальну здатність окиснювача і роблять окиснення більш селективним.

Кращими реагентами для окиснення первинних спиртів в альдегіди є комплекс CrO_3 з двома молями піридину (**реактив Сарретта–Коллінза**) та піридинхлорохромат $\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^{\oplus} \cdot \text{CrO}_3\text{Cl}^{\ominus}$ (**реагент Копі**) в метиленхлориді. Реагент Сарретта–Коллінза отримують повільним введенням оксиду хрому(VI) в піридин при 10-15°C. Оранжевий комплекс CrO_3 з піридином та HCl отримують шляхом додавання піридину в розчин CrO_3 в 20% соляній кислоті.

Обидва ці реагенти розчинні в CH_2Cl_2 або CHCl_3 . Нижче наведено деякі найбільш типові приклади окиснення первинних спиртів до альдегідів комплексами оксиду хрому(VI):

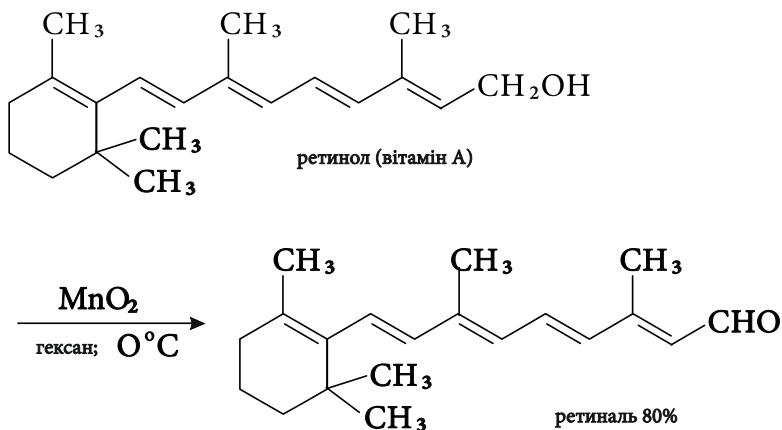
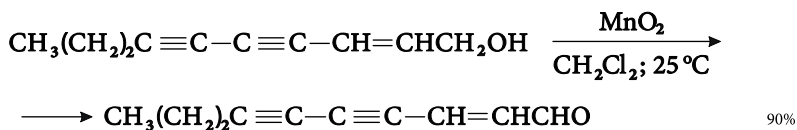
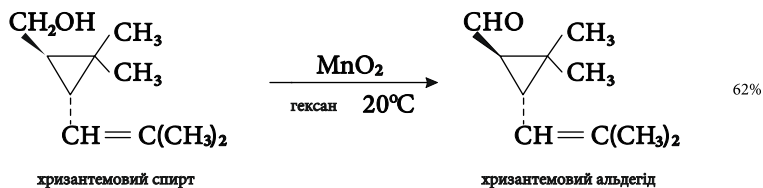


Обидва окиснювачі забезпечують дуже високий вихід альдегідів, однак піридинхлорохромат має важливу перевагу, оскільки він не впливає на подвійні та потрійні зв'язки і може бути використаний для отримання ненасичених альдегідів.

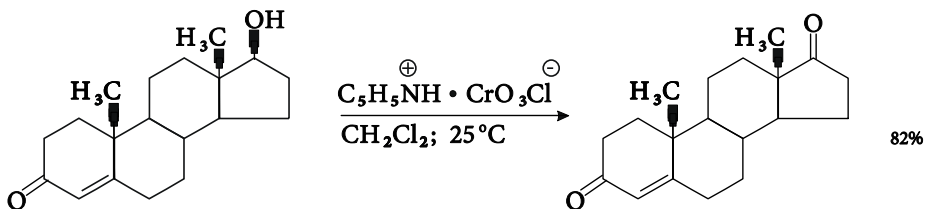
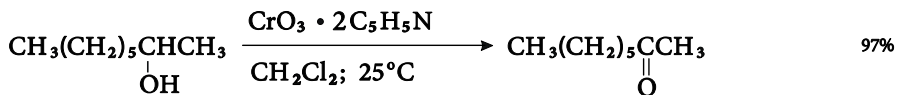
Для отримання α,β -ненасичених альдегідів шляхом окиснення заміщених алілових спиртів універсальним окиснювачем є оксид

мангану (IV) MnO_2 .

Цей реагент окиснює ненасичені спирти з одним або кількома подвійними або потрійними зв'язками в петролейному ефірі або метиленхлориді без ізомеризації і перегрупування, що успішно використовується в синтезі природних сполук.

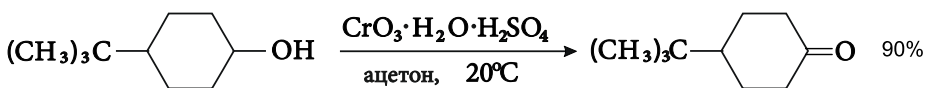


Комплекси хромового ангідриду з піридином окиснюють вторинні спирти до кетонів з майже кількісними виходами.

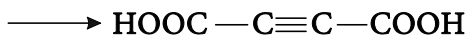
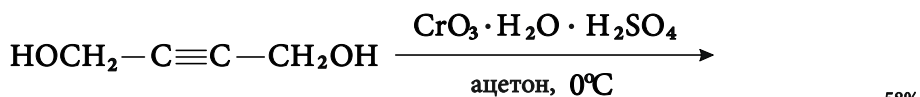
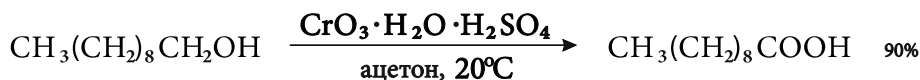


тестостерон (чоловічий гормон)

Проте найчастіше для окиснення вторинних спиртів використовується *реагент Джонса* – розчин еквімолекулярної кількості CrO_3 у водній сірчаній кислоті. Важливою перевагою реагенту Джонса є те, що вторинні спирти, що містять подвійний або потрійний зв'язок, швидко окиснюються до кетонів, не впливаючи на кратні зв'язки.



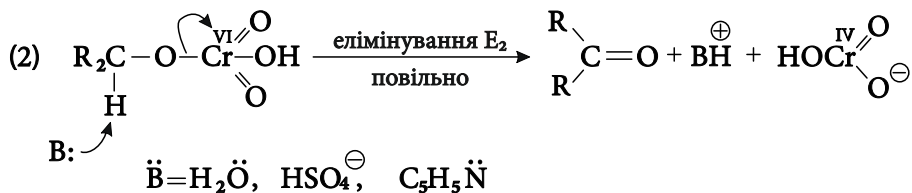
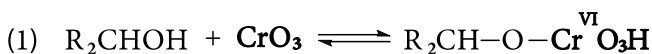
Первинні спирти окиснюються реагентом Джонса до карбонових кислот:



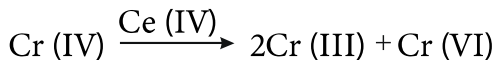
Детально вивчено механізм окиснення спиртів під дією хромового ангідриду. Ця реакція включає в себе кілька стадій. Спочатку

складний ефір хромової кислоти утворюється зі спирту та CrO_3 . На другій, ключовій стадії відбувається окиснювально-відновне елімінування, що приводить до утворення альдегіду або кетону та частинки, що містить Cr(IV) .

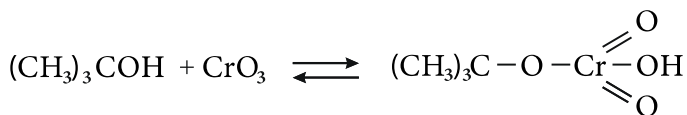
При окисненні дейтерованого $\text{CH}_3\text{CD}(\text{OH})\text{CH}_3$ та недейтерованого пропанолу-2 спостерігається кінетичний ізотопний ефект $\text{CN/KD}=7$. Такий значний первинний кінетичний ізотопний ефект показує, що елімінування – це найповільніша стадія, що визначає швидкість всього процесу.



Також було встановлено, що частинки, які містять хром(IV), беруть участь в окисненні спирту. Окиснення сполуками Cr(IV) може бути повністю придушене солями, що містять іони Mn(II) або Ce(III) , які окиснюються Cr(IV) . Каталітичні кількості Ce(IV) також пригнічують цю побічну реакцію, оскільки Ce(IV) каталізує диспропорцію Cr(IV) до Cr(III) та Cr(VI) .

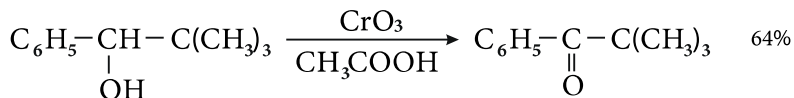


Для третинних спиртів, які не містять атомів водню при атомі карбону, можна виділити естери хромової кислоти.

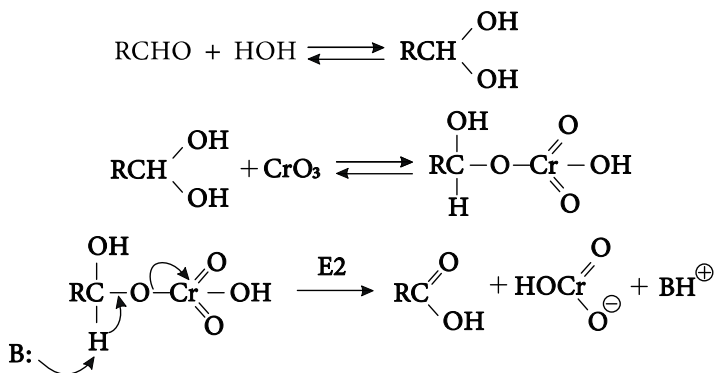


Розчин хромового ангідриду в *трет*-бутиловому спирті також

використовується для окиснення первинних і вторинних спиртів. Розчин хромового ангідриду в оцтовій кислоті часто використовується в якості окиснювача вторинних спиртів до кетонів:

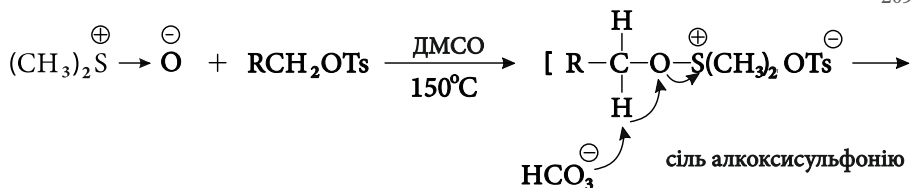


Механізм подальшого окиснення альдегідів до карбонових кислот подібний до механізму окиснення спиртів. У водному середовищі альдегід знаходиться в рівновазі з *гемінальним* 1,1-діолом, який утворює складний ефір з хромовим ангідридом. При усуненні HCrO_3^- з цього естеру отримують карбонову кислоту:



Тому, щоб уникнути подальшого окиснення альдегіду, окиснення первинних спиртів слід проводити в апротонному середовищі при повній відсутності вологи. Цій умові повністю задовольняють **реагенти Коллінза та Корі**, для чого в якості розчинника використовується ретельно зневоднений метиленхлорид.

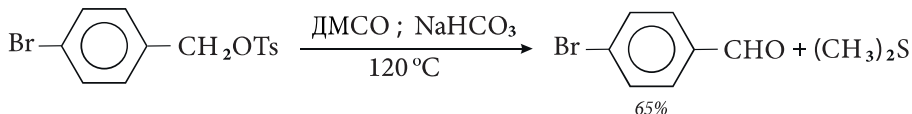
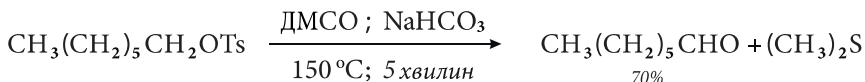
За останні тридцять років було розроблено кілька ефективних методів окиснення первинних та вторинних спиртів з використанням комплексів ДМСО або ДМСО з електрофільними засобами. Тозилати первинних спиртів, а також бензилтозилати окиснюються в альдегіди при нагріванні протягом 10-30 хвилин при 120-150°C в присутності гідрокарбонату натрію в якості слабкої основи:



60-70%

ДМСО в цій реакції діє як нуклеофільний агент, який замінює тозилоксигрупу звичайним механізмом $\text{S}_{\text{N}}2$ з утворенням алкоксисульфонієвої солі. Катіон алкоксисульфонієвої солі додатково піддається окиснювально-відновному елімінуванню за механізмом, аналогічним для окиснювально-відновного елімінування з естерів хромової кислоти.

Гідрокарбонат-іон є основою в цій реакції елімінування $\text{E}2$, в результаті якої утворюється диметилсульфід і альдегід. Як приклад наведемо отримання гептаналу та пара-бромбензальдегіду:

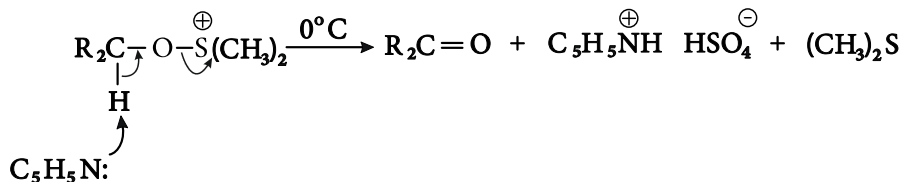
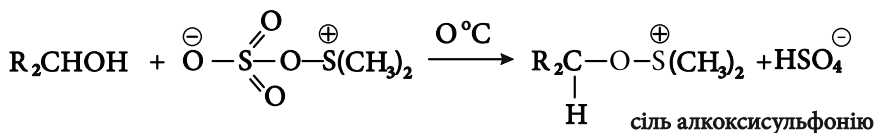
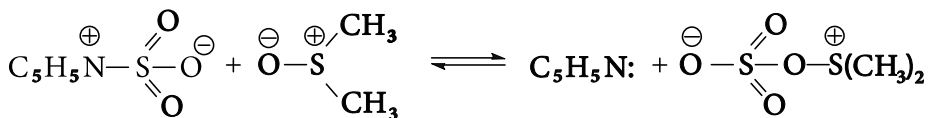


Слабкий нуклеофільний агент ДМСО легко перетворюється в сильний електрофільний агент, який вступає в реакцію зі спиртами вже нижче 0°C при м'яких умовах. Необхідна активація ДМСО здійснюється сірчаним ангідридом, трифтороцтовим ангідридом, N-хлорсукцинімідом або N,N-дициклогексилкарбодімідом $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}=\text{C}=\text{NC}_6\text{H}_{11}$ (ДЦГК).

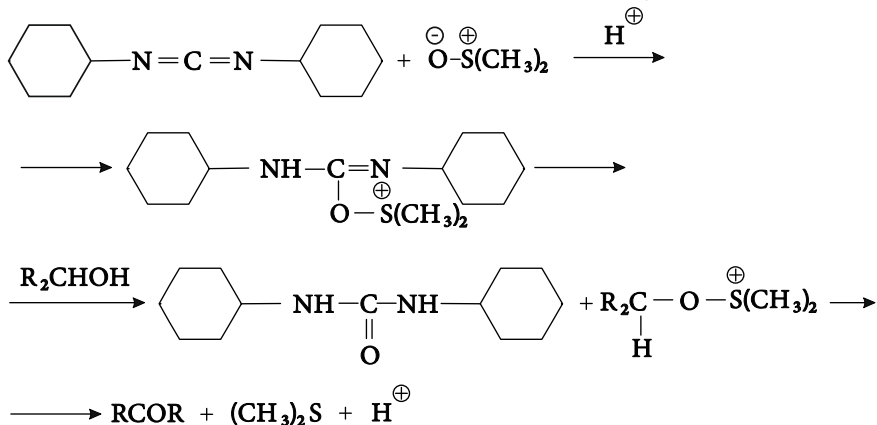
У всіх випадках в якості реакційноздатного інтермедіату утворюється активована алкоксисульфонієва сіль, яка в подальшому піддається внутрішньомолекулярній окиснювально-відновній

фрагментації.

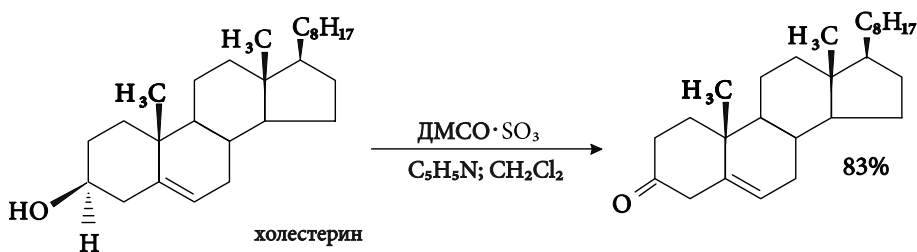
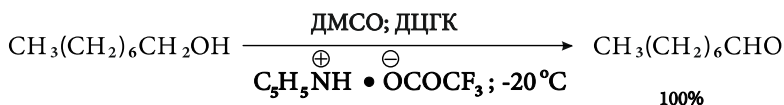
Для окиснення первинних і вторинних спиртів до альдегідів і кетонів в м'яких умовах ефективним є комплекс ДМСО з SO_3 , утворений при взаємодії піридинсульфотроксида з ДМСО:



SO_3 як електрофільна частинка може бути замінена трифтороцтовим ангідридом або ДЦГК (*реактивом Пфітцера-Мюффта*). Цей реагент в даний час використовується найчастіше.

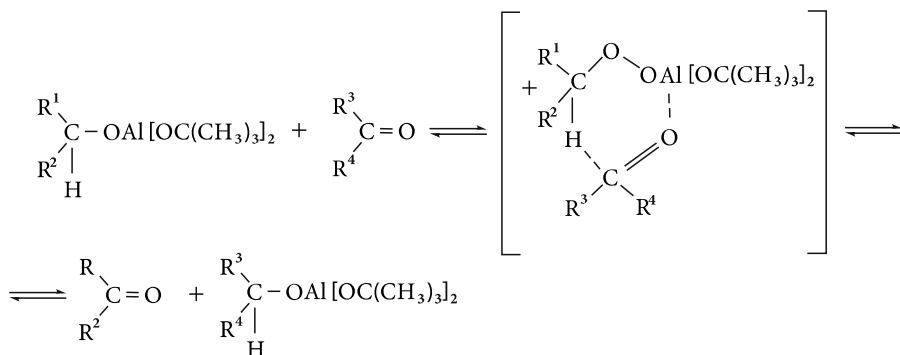
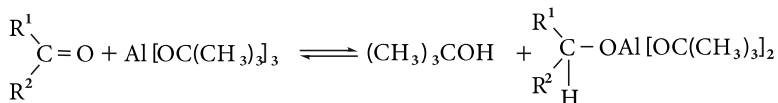
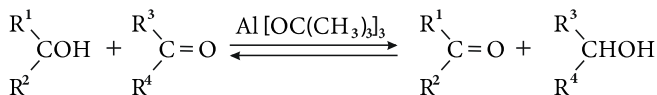


Для ілюстрації наведемо два приклади окиснення спиртів комплексами ДМСО:



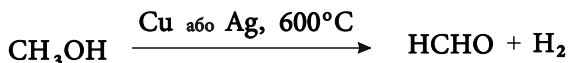
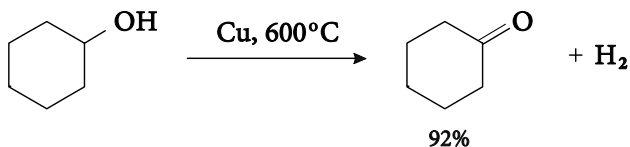
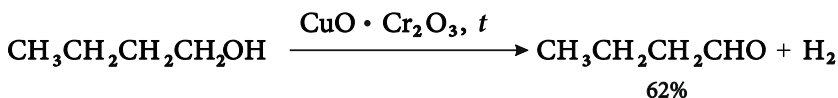
Ці способи окиснення витіснили старий громіздкий *метод окиснення вторинних спиртів за Опенауером*, який полягає в нагріванні спирту з алкогольатом алюмінію в присутності карбонільної сполуки в якості акцептора гідрид-іонів.

Цей процес зворотний (зворотна реакція називається *відновленням за Меєрвейном–Понндорфом–Верлеєм*). Рівновагу можна змістити вправо, якщо вибрати сильний акцептор гідридного іона: *n*-хінон, бензофенон, хлораніл (2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохінон).

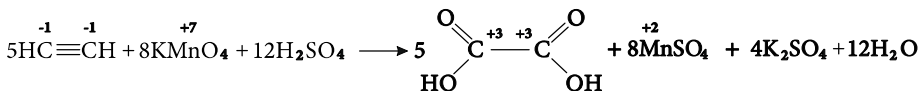


Окиснення спирту за Опенауером в теоретичному плані є прикладом окиснювального процесу з перенесенням гідрид-іона від відновника до окиснювача за одну стадію, при цьому в описаних вище процесах окиснення спиртів здійснюється в кілька стадій з послідовним перенесенням одного або кількох електронів.

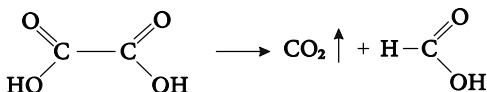
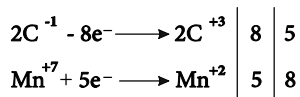
Для отримання альдегідів і кетонів з первинних і вторинних спиртів може застосовуватися **реакція каталітичної дегідрогенізації**. Так в промисловості з метанолу отримують формальдегід, з бутилового спирту – масляний альдегід, з циклогексанолу – циклогексанон. В якості каталізатора використовують мідь, срібло, хроміт міді:



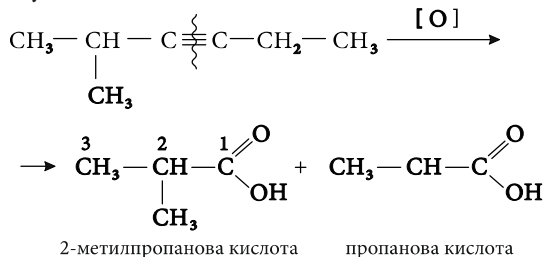
8.3. Окиснення алкінів. Реакції окиснення алкінів відбуваються під дією сильних окисників (KMnO_4 , O_3) в кислому, лужному або нейтральному середовищах:



щавлева кислота в наведених умовах дикарбоксилюється з утворенням мурашиної кислоти



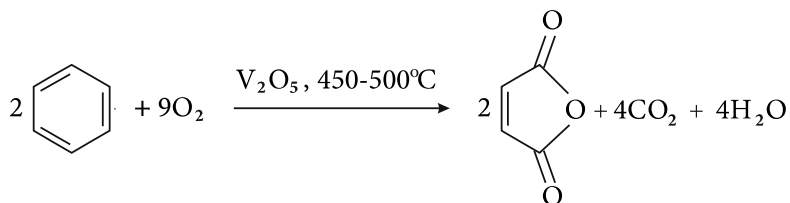
Дизаміщені похідні алкінів теж окиснюються з розривом потрійного зв'язку:



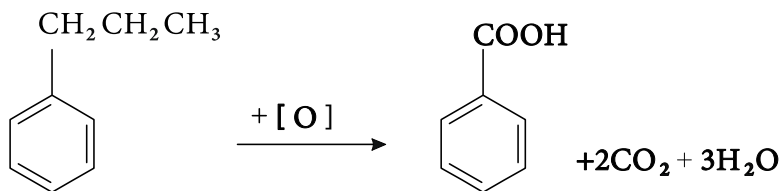
Цю реакцію можна використовувати для визначення будови алкінів, аналізуючи карбонові кислоти, які при цьому утворюються.

8.4. Окиснення аренів.

Арени за звичайних умов стійкі до дії сильних окисників (KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, CrO_3). Реакція відбувається в «жорстких» умовах із використанням V_2O_5 як каталізатора:



Гомологи бензену, що мають бокові вуглеводневі ланцюги, окиснюються значно легше.



пропалбензен

бензойна кислота

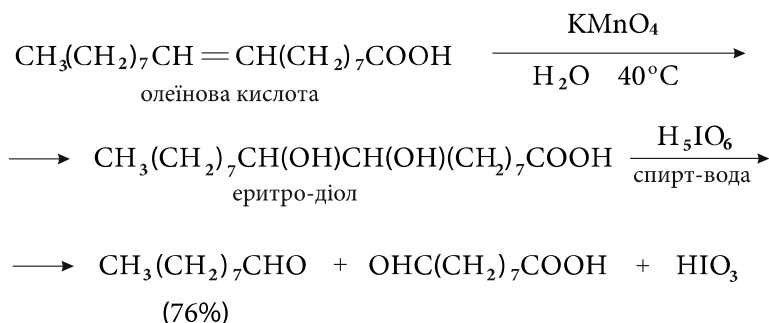
Особливості окиснення гомологів бензену:

- незалежно від довжини бічний ланцюг окиснюється до кінцевої карбоксильної групи;

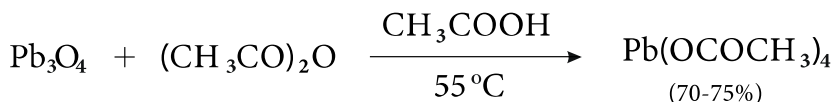
- при наявності кількох бокових ланцюгів, кожний наступний окиснюється у більш «жорстких» умовах, ніж попередній.

8.5. Окиснювальне розщеплення 1,2-діолів.

Алкени також можуть піддаватися окиснювальному руйнуванню в результаті *син*- або *анти*-гідроксилування до 1,2-діолів та подальшого окисного розщеплення віцинальних діолів. Існує два класичних методи окисного розщеплення 1,2-діолів і поліолів з використанням парайодової кислоти H_5IO_6 та її солей (*Л. Малапрад, 1928*), а також тетраацетату свинцю $\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_4$ (*Р. Кріге, 1931*):



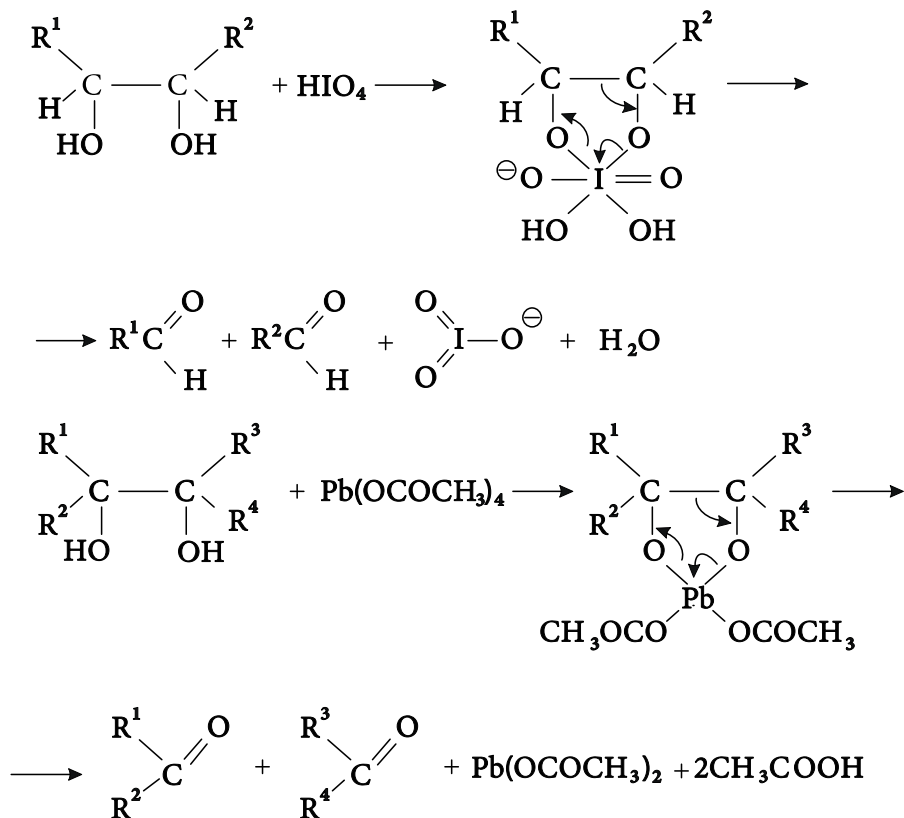
Тетраацетат свинцю отримують в результаті реакції сурика Pb_3O_4 і оцтового ангідриду в оцтовій кислоті:



Найкращі результати досягаються при використанні парайодової кислоти в якості м'якого окиснювача, але обидва способи окиснення 1,2-діолів і поліолів успішно доповнюють один одного. Для окиснення 1,2-діолів, розчинних у воді або в бінарній системі, використовують воду - ТГФ, воду - діоксан, H_5IO_6 та її солі, для окиснення нерозчинних у воді діолів – тетраацетат свинцю в бензолі або оцтовій кислоті.

В обох варіантах окисного руйнування 1,2 діолу в якості інтер-

медіату утворюються циклічні складні ефіри йодної або свинцевої кислоти. Потім циклічні ефіри піддаються окиснювально-відновному елімінуванню з утворенням карбонільних сполук та йодат-іона чи плюмбуму(II) ацетату відповідно:

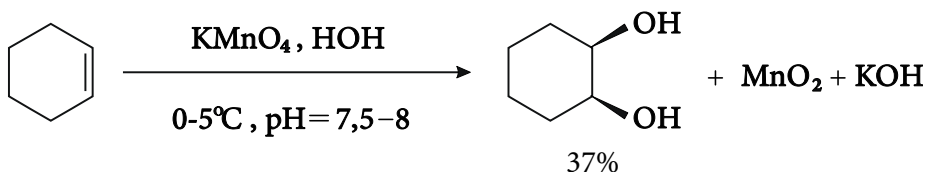


9. Реакція Вагнера–Баєра.

Деякі солі і оксиди перехідних металів в більш високих ступенях окиснення є ефективними реагентами для *син*-гідроксилування подвійного зв'язку алкену при приєднанні обох гідроксильних груп по один бік подвійного зв'язку.

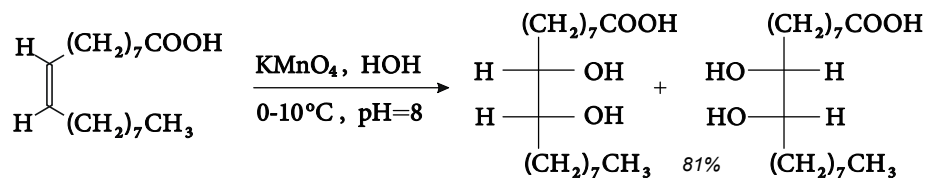
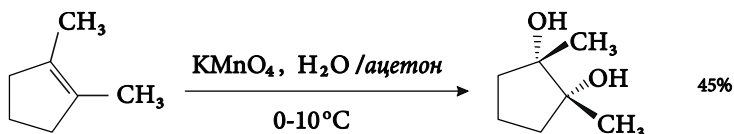
Окиснення алкенів калію перманганатом – один з найдавніших методів *син*-гідроксилування подвійного зв'язку – продовжує широко застосовуватися, незважаючи на властиві йому обмеження.

Цис-1,2-циклогександіол вперше був отриманий В. В. Марковниковим в 1878 році шляхом гідроксилування циклогексену водним розчином калію перманганату при 0°C.



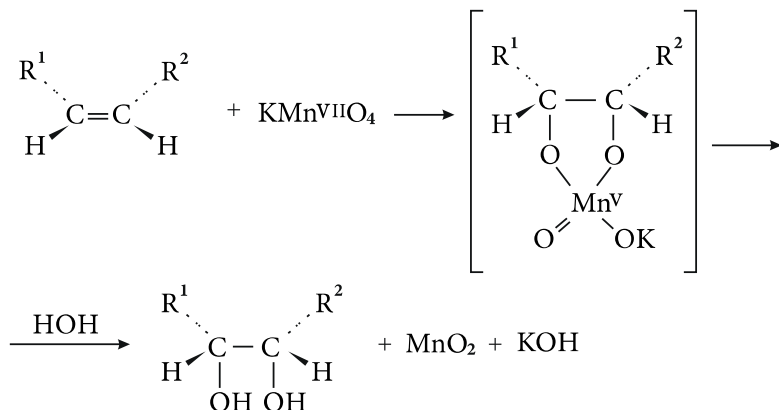
Метод отримав розвиток в роботах *Е. Е. Вагнера*.

Калій перманганат – сильний окиснювач, здатний не тільки гідроксилувати подвійний зв'язок, але і розщеплювати віцинальний діол, що утворився. Щоб максимально уникнути подальшого розщеплення гліколей, за умовами реакції необхідно ретельно стежити. Виходи гліколю зазвичай невеликі (30-60%). Найкращі результати дає гідроксилування алкенів в слаболужному середовищі (pH ~ 8-9) при 0-5°C, розведеним 1% водним розчином KMnO₄.



еритро-9,10-дигідроксиоктадеканова кислота

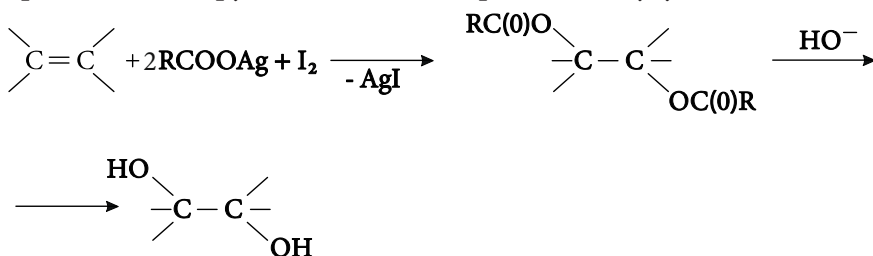
Спочатку при окисненні алкенів калію перманганатом утворюється циклічний ефір марганцевої кислоти, який відразу ж гідролізується до віцинального діолу.



Циклічний ефір марганцевої кислоти в якості інтермедіату не був виділений, але його утворення впливає з дослідів з міченим ^{18}O перманганатом калію: обидва атоми кисню в гліколі маркуються при окисненні алкену $KMn^{18}O_4$. Це означає, що обидва атоми кисню переходять від окиснювача, а не від розчинника – води, що добре відповідає запропонованому механізму.

10. Реакція Прево.

Реакція Прево – отримання *транс*-гліколей взаємодією олефінів зі сумішшю йоду та Ag-солі карбонової кислоти з наступним гідролізом дієстеру гліколю водним розчином луку.



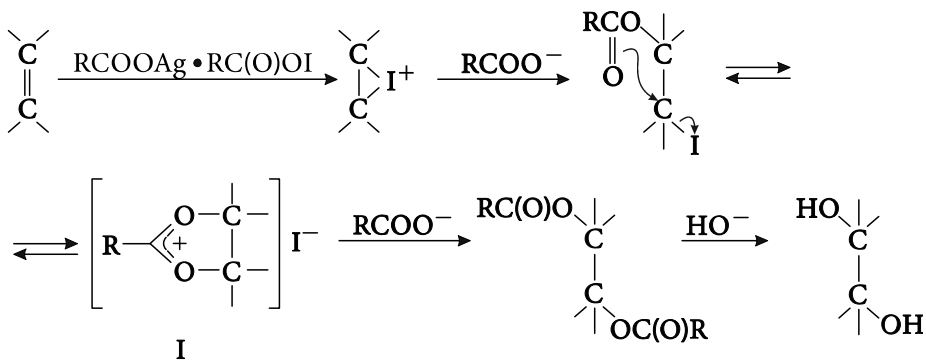
Першу стадію реакції (отримання дієстеру) проводять в органічному розчиннику (зазвичай CCl_4 або бензен) при тривалому кип'ятінні (до 15 год.). При цьому спочатку утворюється комплекс Симоніні або реактив Прево $[RCOOAg \cdot RC(O)OI]$, який реагує з олефіном. Наступна стадія – виділення дієстеру (для цього відфільтровують осад AgI , розчинник відганяють) та його гідроліз.

Виходи гліколів 30-90%. Найбільш високі виходи отримують при використанні найпростіших олефінів та бензоату Ag. При застосуванні в реакції солей карбонових кислот аліфатичного ряду та солей дикарбонових кислот виходи *транс*-гліколів зазвичай знижуються; в цьому випадку утворюється у великих кількостях важкороздільні та реакційноздатні домішки.

Застосування замість I₂ інших галогенів (Cl₂ або Br₂) значно ускладнює вибір умов проведення реакції (розчинник, температура) та способи очищення *транс*-гліколю від домішок.

В умовах реакції Прево із 1,3 -дієнів отримуються переважно тетроли (при надлишку карбонової солі та йоду) або суміші 1,2-и 1,4-діолів. Основні побічні продукти реакції Прево алкіл - чи арилдіодиди, ангідриди та йодангідриди карбонових кислот, олігомери та полімери. Якщо вихідні продукти або розчинник вологі, то в якості домішок утворюються *цис*-діоли.

Вважається, що реакція Прево проходить за іонним механізмом.

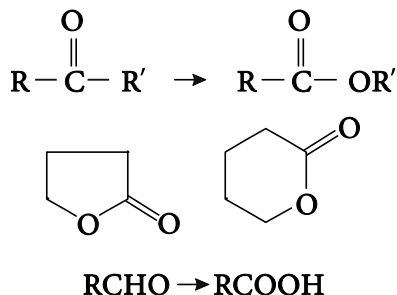


Модифікація Прево – отримання *цис*-діолів взаємодією олефінів з комплексом Сімоніні в присутності H₂O. В цьому випадку піддають гідролізу сполуки I, а не діестери.

Реакцію Прево (відкрита в 1933 році К. Прево) використовують в препаративних цілях в тонкому органічному синтезі.

11. Реакція Баєра–Віллігера.

Окиснення кетонів і альдегідів дією H_2O_2 , HOSO_2OOH або органічних надкислот, що призводять до утворення естерів, лактонів або кислот:

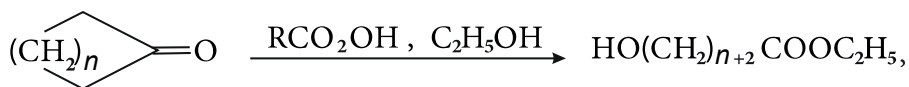


Реакція здійснюється в полярних розчинниках, зазвичай при 10-40 °С (часто процес екзотермічний). Каталізатори - кислоти.

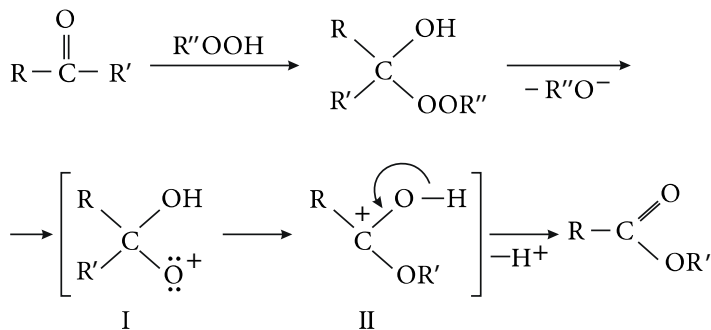
Міграційна здатність R' в кетонах знижується в ряду:

o - і n -гідроксифеніл > n -метоксифеніл > H > циклогептил > циклогексил > циклопентил > феніл > > iso -алкіл > n -алкіл > метил, n -хлорфеніл > > n -нітрофеніл.

Конфігурація міграційної групи в реакції не змінюється. Аліциклічні кетони при проведенні реакції в присутності етанолу утворюють етилові естери ω -гідрокислот:



де $n = 1-14$. Дикетони перетворюються в ангідриди карбонових кислот, α, β -ненасичені кетони – в ефіри енолів. Гетероциклічні кетони в реакцію не вступають. Вважається, що механізм **реакції Баєра–Віллігера** іонний:



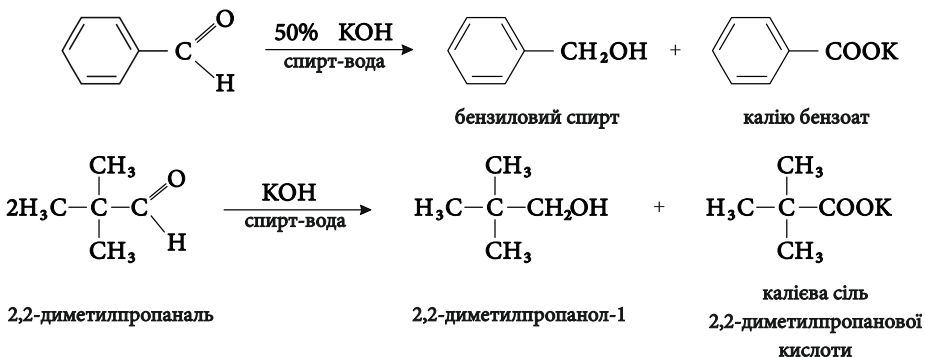
де $\text{R}'' = \text{H}, \text{SO}_3\text{H}$ або ацил. Перегрупування I в II здійснюється за секстетним механізмом (в перехідній сполуці II на атомі С знаходиться секстет електронів).

Реакція відкрита А. Баєром та В. Віллігером в 1899 році.

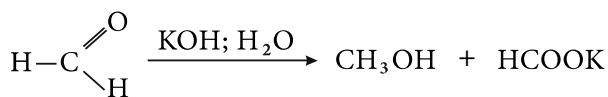
12. Реакції диспропорціонування.

Реакції диспропорціонування – це реакції, в яких одна і та ж речовина є як відновником, так і окисником.

Альдегіди, які не мають атомів водню при α - атомі карбону, під дією концентрованих водних розчинів лугів здатні до реакцій диспропорціонування, в результаті чого утворюються еквімолярні кількості відповідних первинного спирту та карбонової кислоти. Ці реакції були відкриті в 1853 році італійським хіміком **Канніццаро** і носять його ім'я.

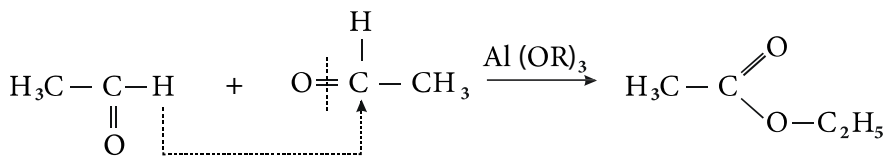


Формальдегід дуже легко вступає в **реакцію Канніццаро**, на відміну від інших аліфатичних альдегідів. Це пов'язано в першу чергу з особливостями його будови:



Диспропорціонування альдегідів може відбуватися в неводному середовищі в присутності алкоголяту алюмінію або титану. Але, на відміну від реакції Канніццаро, альдегіди, які мають атоми водню в α -положенні до карбонільної групи, також можуть бути залучені в цей процес без обмежень.

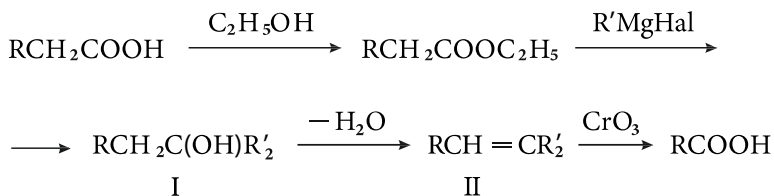
По суті, в цій реакції одна молекула альдегіду відновлюється до спирту, а інша окиснюється до карбонової кислоти з подальшим утворенням складного ефіру; фактично в результаті диспропорціонування відбувається складноефірна конденсація:



Ця реакція вперше була обґрунтована **В.Є. Тищенко** в 1906 році та носить його ім'я.

13. Укорочення ланцюга карбонових кислот на одну або три метиленові ланки (деградація за Барб'є–Віландом та Мішером).

Реакція Барб'є–Віланда – перетворення аліфатичної, жирноароматичної чи аліциклическої карбонової кислоти, що містить в α -положенні метиленову групу, в найближчий нижчий гомолог.



Реагентом Гріньяра (R'MgHal) зазвичай є PhMgBr. Якщо використовується CH₃MgBr, третинний спирт формули I безпосередньо окиснюється CrO₃ до кислоти, але реакція ускладнюється утворенням кетону RCH₂COCH₃.

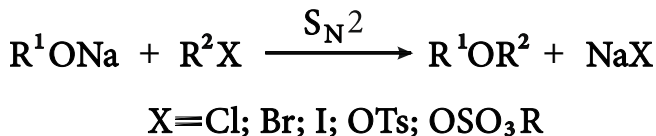
Останній є основним продуктом, якщо вихідна кислота містить вторинний або третинний атом вуглецю в α-положенні до карбоксильної групи. Окиснювальне розщеплення олефіну II в разі складних молекул здійснюється дією NaIO₄ в присутності RuO₄.

Реакція була відкрита Г. Віландом в 1912 році, а з 1913 року її вивчали Ф. Барб'є і Р. Локен.

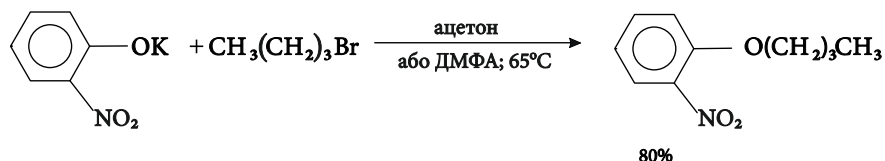
Модифікацією реакції Барб'є–Локена–Віланда є синтез Мішера (реакція Мейстера–Мішера), при якому кислота перетворюється в олефін, останній бромуються N-бромосукцинімідом, що дозволяє синтезувати кетони, які мають на три атоми вуглецю менше, ніж у вихідній сполуці. Наприклад, з олефіну, отриманого дією реактиву Гріньяра на ефір жовчної кислоти, отримують кетон C₁₉H₃₁C(O)CH₃, який використовується для синтезу стероїдних гормонів. Модифікація була запропонована Г. Мейстром і К. Мішером в 1944 році.

16. Реакція Вільямсона.

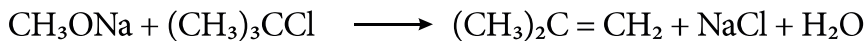
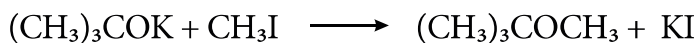
Найпростішим методом отримання простих ефірів є *реакція алкоголятів лужних металів з алкілгалогенідами або алкілсульфонатами (реакція Вільямсона, 1852)*.



На відміну від міжмолекулярної дегідратації спиртів, реакція Вільямсона підходить для синтезу як симетричних, так і асиметричних ефірів:



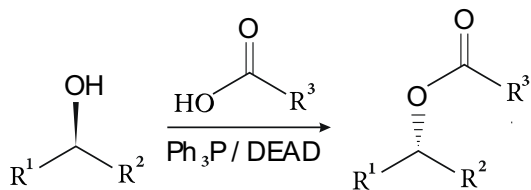
Отримання простих ефірів за Вільямсоном – це звичайна бімолекулярна реакція нуклеофільного заміщення при насиченому атомі карбону за допомогою алкоксид- або феноксид-іонів. Якщо етер містить вторинну або третинну алкілну групу, його слід вводити за допомогою алкоголяту, а не алкілгалогеніду або алкілсульфонату, оскільки в іншому випадку елімінування E2 буде відбуватися переважно або виключно.



Найкращі результати досягаються при використанні в якості алкілюючого агента первинних алкіл-, аліл- та бензилгалогенідів і сульфонатів.

17. Реакція Міцунобу це хімічна реакція утворення естерів, зокрема з фенолів, у м'яких умовах (0-20 °С, у зневоднених метиленхлориді, тетрагідрофурані, N-метилморфоліні) при їх взаємодії з карбоновими кислотами в присутності каталізаторів – діетила-

зодикарбоксилату (DEAD) й трифенілфосфіну. Реакція відкрита у 1960-х роках.

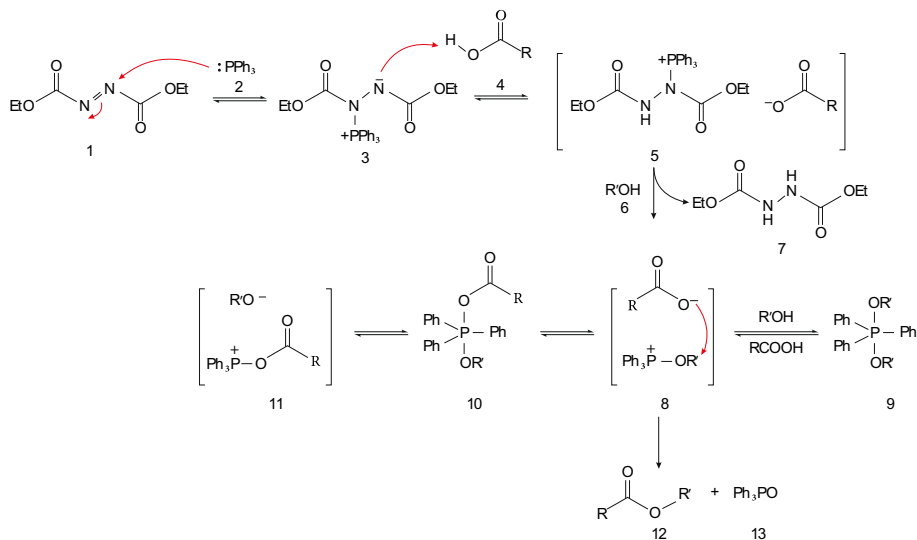


Використовується в комбінаторній хімії, в тому числі для прикріплення фенольних реагентів до полімерного носія, який містить гідроксильну групу.

Механізм реакції:

Механізм реакції нетривіальний, виявлення інтермедіатів, які відіграють ключову роль в реакції, – питання дискусійне.

Спочатку трифенілфосфін (2) нуклеофільно атакує діетилазодікарбоксилат (1), утворюючи бетаїн (3), який депротонує карбонову кислоту (4) і утворює з нею іонну пару (5). DEAD також депротонує спирт (6), а отриманий алкоксид утворює ключовий іон оксофосфонію (8). Співвідношення проміжних продуктів 8-11 залежить від міцності карбонової кислоти і полярності розчинника. Хоча утворюється кілька (9-11) проміжних продуктів, тільки взаємодія карбоксилат-аніону з оксофосфонієвим іоном приводить до потрібного продукту реакції (12) і оксиду трифенілфосфіну.



Питання для самоконтролю.

1. Назвіть методи утворення зв'язку Карбон-Оксиген.
2. Назвіть способи утворення зв'язку Карбон-Оксиген за типами реакцій.
3. Як отримують реагент Сарретта–Коллінза?
4. Наведіть найбільш типові приклади окиснення первинних спиртів до альдегідів комплексами оксиду хрому(VI).
5. Назвіть хімічний склад реагенту Корі.
6. Склад і мета використання реагенту Джонса.
7. Наведіть рівняння реакцій отримання α,β -ненасичених альдегідів шляхом окиснення заміщених алілових спиртів.
8. Охарактеризуйте механізм окиснення спиртів під дією хромового ангідриду.
9. Наведіть рівняння реакцій та поясніть механізм окиснення альдегідів до карбонових кислот.
10. Наведіть рівняння реакцій ефективних методів окиснення первинних та вторинних спиртів.
11. Наведіть рівняння реакцій отримання гептаналу та

n-бромбензальдегіду.

12. Метод окиснення вторинних спиртів за Опенауером.
13. Наведіть рівняння реакцій отримання альдегідів і кетонів з первинних і вторинних спиртів.
14. Наведіть рівняння реакцій окиснювального розщеплення 1,2-діолів.
15. Реакція Прилежаєва.
16. Епоксидування за Шарплессом.
17. Реакція Вагнера–Баєра.
18. Реакція Прево.
19. Реакція Баєра–Віллінгера.
20. Реакція Канніццаро.
21. Реакція Тищенко.
22. Озоноліз.
23. Деградація за Барб'є–Віландом та Мішером.
24. Реакція Вільямсона.
25. Назвіть методи утворення ацеталей.
26. Наведіть рівняння реакцій утворення естерів.
27. Реакція Міцунобу.
28. Утворення зв'язку Карбон-Оксиген через окиснення атому карбону у різних гібридизованих станах.
29. Утворення зв'язку Карбон-Оксиген через окиснення атому карбону у sp^3 – гібридизованому стані.
30. Утворення зв'язку Карбон-Оксиген через окиснення атому карбону у sp^2 – гібридизованому стані.
31. Утворення зв'язку Карбон-Оксиген через окиснення атому карбону у sp – гібридизованому стані.

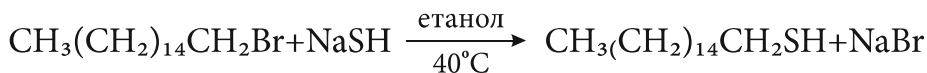
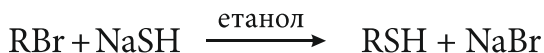
Тема 5. Утворення зв'язку Карбон-Сульфур

Сульфур є аналогом кисню й утворює з карбоном подібні сполуки. Відомо, що сульфур відрізняється від кисню меншою електронегативністю і більшою здатністю до змінної валентності внаслідок участі 3d-атомних орбіталей в утворенні хімічного зв'язку. До органічних сполук, що мають зв'язок C–S, належать тіоли R–SH, сульфідиди R–S–R, сульфокислоти R–SO₂–OH та їх похідні. Відомі також сульфуровмісні сполуки з подвійним зв'язком C=S (тіокарбонільні сполуки, тіокислоти). Але тіокарбонільні сполуки з π-зв'язком нестійкі, характеризуються високою реакційною здатністю внаслідок недостатньо ефективної взаємодії (перекривання) 2p-атомних орбіталей карбону й 3p-атомних орбіталей сульфуру.

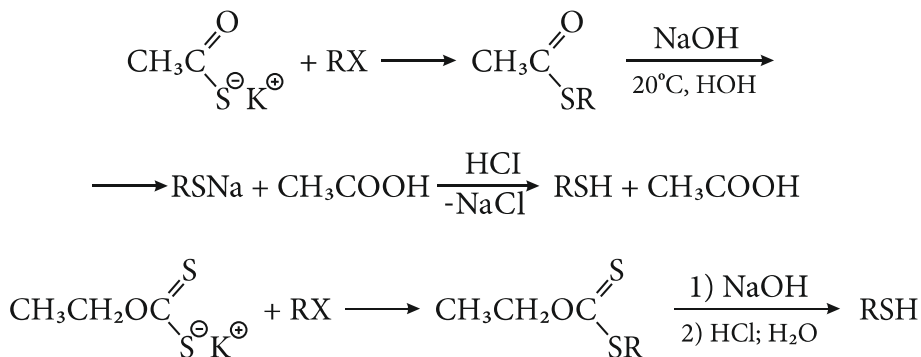
1. Утворення зв'язку Карбон–Сульфур нуклеофільним заміщенням біля насиченого атома карбону.

1.1. Одержання тіолів.

1. Класичний метод отримання тіолів заснований на реакції бімолекулярного нуклеофільного заміщення галогенідного іона в первинних і вторинних алкілгалогенідах під дією гідросульфідного іона.

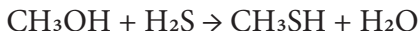


2. Іншими різновидами цього методу є алкілювання тіоацетату калію або ксантогенату калію з подальшим лужним гідролізом:



3. Нуклеофільне заміщення гідроксильної групи в спиртах (промисловий спосіб одержання тіолів).

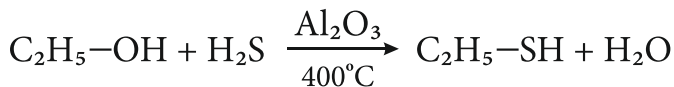
Каталітичний синтез метантиолу взаємодією метанолу з сірководнем здійснюють у більшості випадків при атмосферному тиску і t від 320 до 400°C; при $t < 320^\circ\text{C}$ переважаючою реакцією є дегідратація метанолу з виділенням диметилового ефіру, при $t > 400^\circ\text{C}$ – утворення диметилсульфіду.



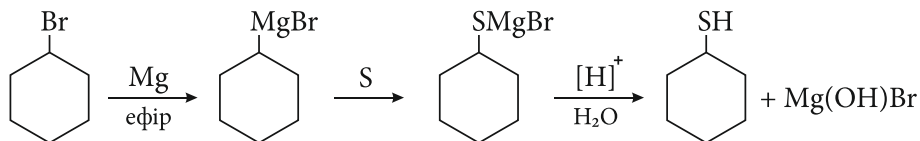
Але метантиол можна отримувати і в результаті реакції H_2S з диметилним етером, що виник при дегідратації метанолу:



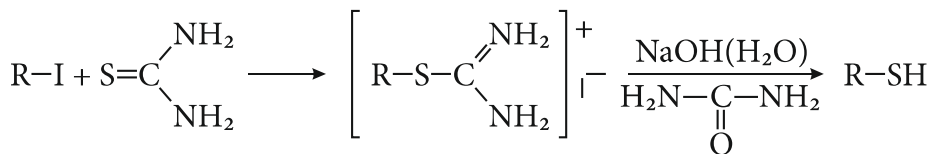
Як каталізатори використовують оксиди та сульфіді Al, Mo, K, W:



4. Тіоли можна отримати за реакцією реактиву Гріньяра з сіркою:

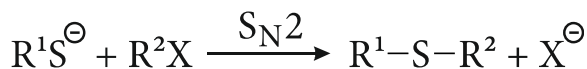


5. Сучасний метод синтезу тиолів полягає у взаємодії алкілгалогенідів або алкілсульфонатів з тіосечовиною:



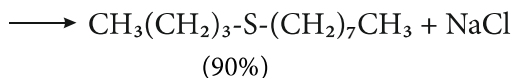
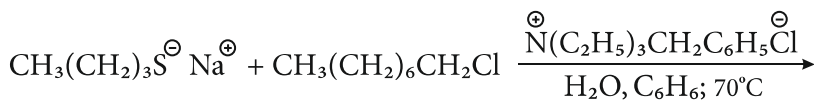
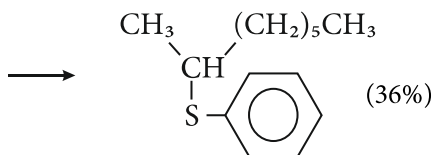
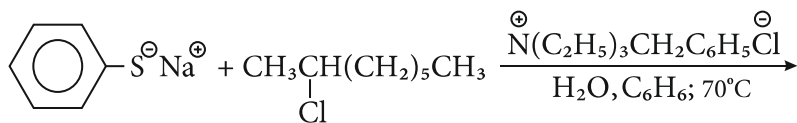
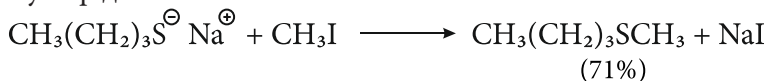
2. Одержання тіоетерів (сульфідів).

Деякі властивості тиолів істотно схожі з властивостями спиртів. Аніони тиолів вступають в реакцію Вільямсона, приводячи до утворення тіоетерів (сульфідів):

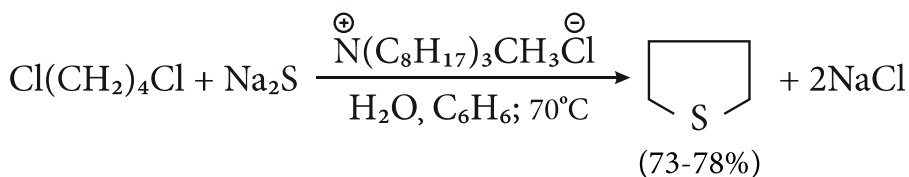
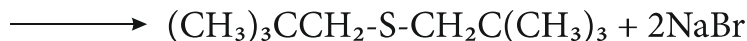
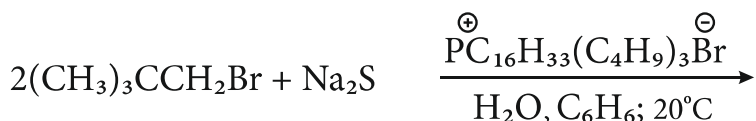
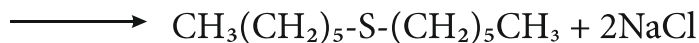
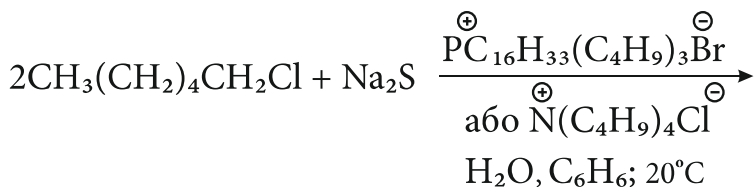


Тиолят-іони є більш сильними нуклеофільними агентами, ніж алкоголят-іони, а швидкість утворення тіоетерів в 103-104 рази перевищує швидкість реакції для їх кисневих аналогів. Це дозволяє здійснювати реакції в м'яких умовах.

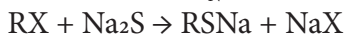
Метод міжфазного каталізу надзвичайно ефективний для синтезу сульфідів:



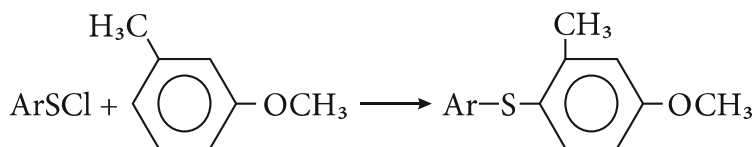
Сульфіди також можна отримати при прямій взаємодії сульфиду натрію з двома молями алкілюючого агента:



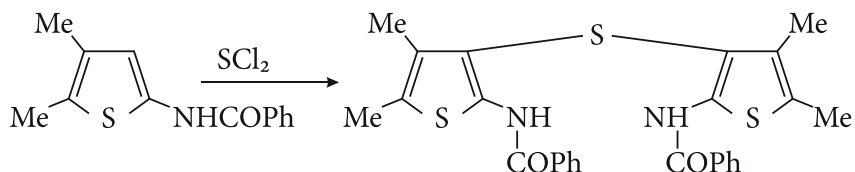
Одним з найбільш давніх, але до цього часу ефективним способом синтезу симетричних сульфідів є алкілювання натрію сульфиду. Ця реакція є $\text{S}_\text{N}2$ заміщення при насиченому атомі вуглецю:



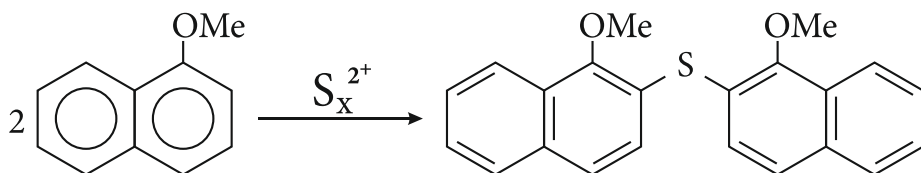
Арилсульфіди одержують електрофільним ароматичним заміщенням, що проходить як приєднання – відщеплення. Активовані ароматичні та гетероароматичні сполуки реагують з сульфонілгалогенідами без каталізатора, наприклад:



Використання SCl_2 приводить до симетричних сульфідів:

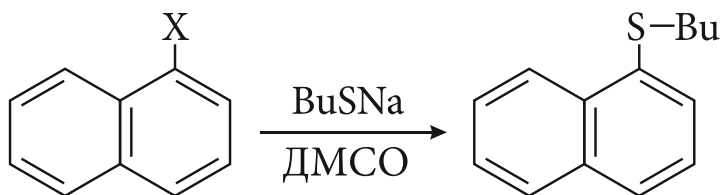


Електрофільні реагенти, що містять S_x^{2+} , утворюються на аноді, що складається із С та S. Вони легко реагують з такими ароматичними субстратами як анізол, вератрол, метоксинафталіни з утворенням дисульфідів.



Арилсульфіди можуть бути одержані також нуклеофільним та радикальним заміщенням.

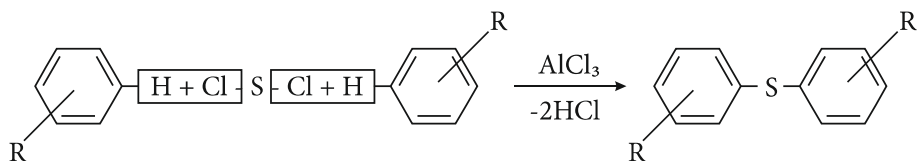
Як відомо, неактивовані галогеніди важко вступають в S_N аре-нів. Реакція полегшується, якщо її проводити в апротонному біполярному розчиннику. Наприклад, арилсульфід можна одержати за реакцією:



(Bu - бутил)

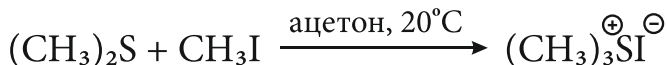
DMCO – диметилсульфооксид

Арени при дії дихлориду сірки SCl_2 в присутності каталізаторів Льюїса підлягають електрофільному заміщенню з утворенням діарилсульфіду:

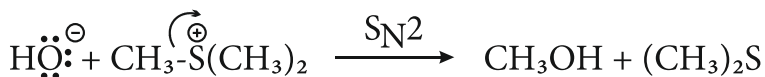


діарилсульфід

Висока нуклеофільність атома Сульфуру в сульфідах відкриває можливість отримання солей сульфонію в результаті алкілювання сульфідів:



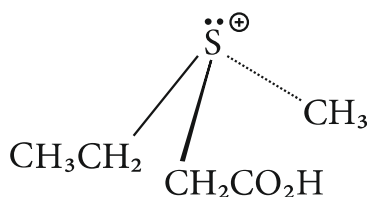
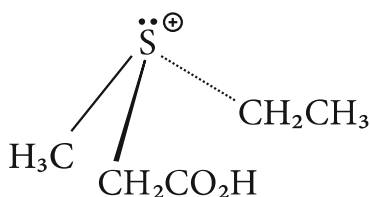
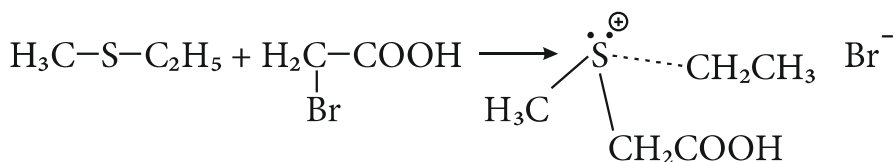
Як і їх кисневі аналоги, сульфонієві солі можуть використовуватися в якості алкілюючих агентів в бімолекулярних реакціях нуклеофільного заміщення атома Карбону сульфонієвої солі.



Диметилсульфід відіграє роль відхідної групи (нуклеофугу) в цій реакції, але, незважаючи на наявність формально позитив-

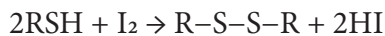
ного заряду, $(\text{CH}_3)_2\text{S}$, є найгіршою відхідною групою, порівняно з іонами OTs^- і Br^- .

Утворення сульфонієвих солей із алкілгалогенідів оборотне: нагрівання солі викликає розпад на вихідні речовини. Солі сульфонію також подібні за структурою та властивостями з четвертинними амонієвими солями. Їх гідроксили у водних розчинах володіють сильними основними властивостями. Цікаво, що при наявності трьох різних замісників, зв'язаних з сіркою, солі сульфонію вдається розділити на оптичні енантіомери. Так, взаємодія метилетилсульфіду з бромцтовою кислотою приводить до солі сульфонію, яка у вигляді солі з оптично активним аміном була розділена на право- та лівообертаючу форму шляхом кристалізації.



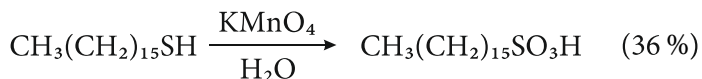
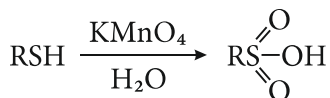
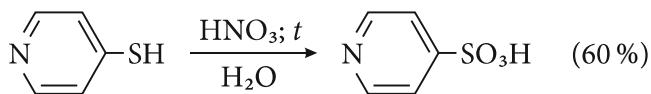
Причина асиметрії цих іонів полягає в просторовому розміщенні зв'язків, що утворюються сульфонієвим атомом сірки.

Окиснення тіолів різко відрізняється від окиснення спиртів. Залежно від природи окиснювача продуктами окиснення тіолів є **дисульфіди** $\text{R}-\text{S}-\text{S}-\text{R}$, сульфінова RSO_2H або сульфенова RSO_3H кислоти. Під дією таких окиснювачів як йод, бром, пероксид водню та ін., тіоли окиснюються до дисульфідів:

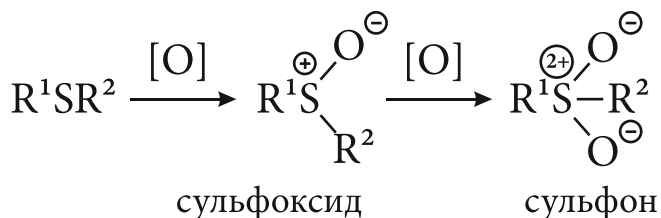


Сильні окиснювачі – азотна кислота або калію перманганату окиснюють тіоли до сульфокислот (продуктів вичерпного окиснен-

ня органічних сполук Сульфур):



Сульфіди окиснюються послідовно до сульфоксидів і далі до сульфонів:

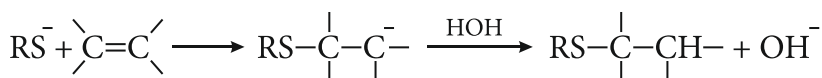
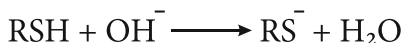


2. Утворення зв'язку Карбон–Сульфур радикальним, нуклеофільним та електрофільним приєднанням до ненасиченого атома карбону.

Тіоли одержують взаємодією алкенів з сірководнем. Реакція проходить тільки під дією ініціаторів радикальних процесів або каталізаторів. Детально досліджено приєднання сірководню до алкенів у розчинах. Гомогенно-каталітичний процес проходить у присутності мінеральних протонних кислот (сірчана, фосфорна, фтороводнева, хлорна) каталізаторів типу Фріделя–Крафтса (алкілгалогеніди алюмінію, галогеніди Al, B, Ti, Zn, Sn, Be, Fe та їх комплекси). Доцільно здійснювати приєднання H₂S до кратного зв'язку органічних сполук під дією твердих каталізаторів. Гетерогенно-каталітичні процеси взаємодії алкенів з H₂S проходять при

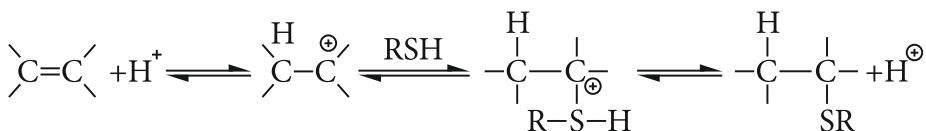
$t = 150-400^{\circ}\text{C}$, в присутності каталізаторів різної природи.

2.1. Приєднання до олефінів відомо вже давно та залежно від умов може проходити за нуклеофільним, електрофільним та радикальним механізмами. A_N проходить в лужному середовищі або в присутності основних каталізаторів, а частинкою, що атакує sp^2 – гібридизований атом вуглецю, є тіолят-аніон.

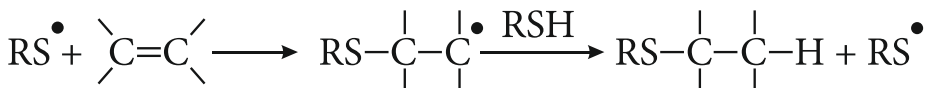


A_N тіолів до малеїнімідів використовується для модифікації тіольних фрагментів при вивченні взаємодії, їх будови та функції.

A_E тіолів проходить у кислому середовищі в присутності кислотних каталізаторів (HCl ; AlCl_3 ; SO_2Cl_2 та ін.) через утворення карбокатионів.

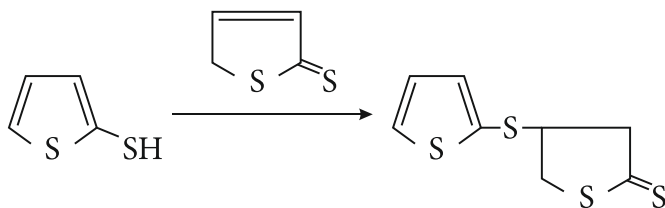


Радикальне приєднання (A_R) проходить в присутності пероксидів або ультрафіолетового світла проти правила Марковникова і часто супроводжується ізомеризацією.

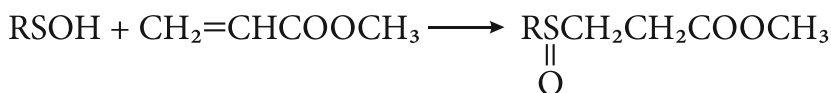


Приєднання сірководню до вищих лінійних алкенів під дією каталізаторів проходить у відповідності до правила Марковникова з утворенням *вторинних алкантіолів*; при вмісті в алкенах невеликих кількостей пероксидів реакція проходить проти правила Марковникова з утворенням *первинних алкантіолів*.

Можливо передбачити, що реакція аутогіювання 2-тіофентіолу також проходить за механізмом радикального приєднання:

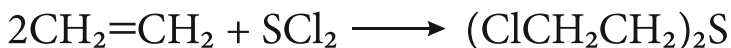


Сульфенові кислоти приєднуються до активованих подвійних зв'язків з утворенням сульфоксидів, наприклад:

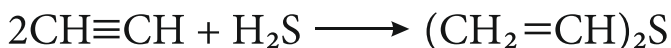


Сульфенові кислоти знаходять обмежене застосування в якості добавок до мастил та вихідних продуктів в синтезі медичних препаратів та пестицидів.

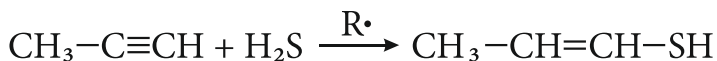
До олефінів приєднується дихлорид сульфуру. Наприклад, один із способів одержання 2,2'-дихлордіетилсульфіду, що використовувався в якості бойової отруйної речовини під назвою іприт, гірчичний газ та ін., представлений реакцією дихлориду сірки з надлишком етилену (*Маєр*, 1886).



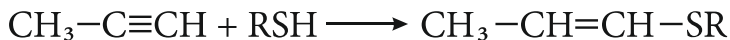
2.2. Приєднання до алкінів. В середовищі дуже сильних основ (наприклад, $\text{KOH} + \text{DMCO}$) ацетилен реагує з сірководнем, утворюючи дивінілсульфід.



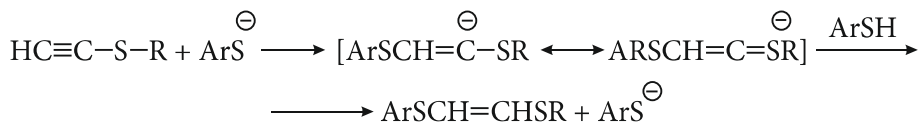
Приєднання сірководню в присутності пероксидів проходить проти правила Марковникова за вільнорадикальним механізмом.



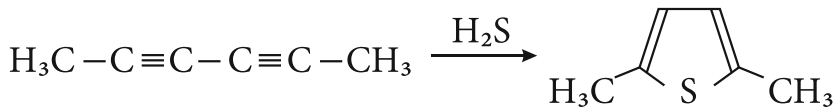
За вільнорадикальним механізмом може проходити реакція алкінів з тіолами.



Ненасичені сульфіді також легко утворюються і у випадку приєднання арентіолів до алкінів. Реакція проходить як A_E або A_N залежно від умов. Особливо легко проходить A_N тіолів до алкілтіоацетиленів.

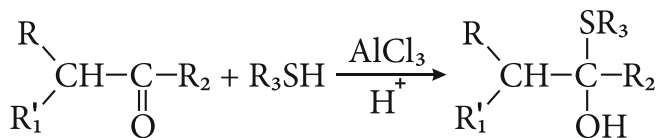


1,3-діацетиленові сполуки реагують з сірководнем в слаблужному середовищі з утворенням тіофенів, наприклад:

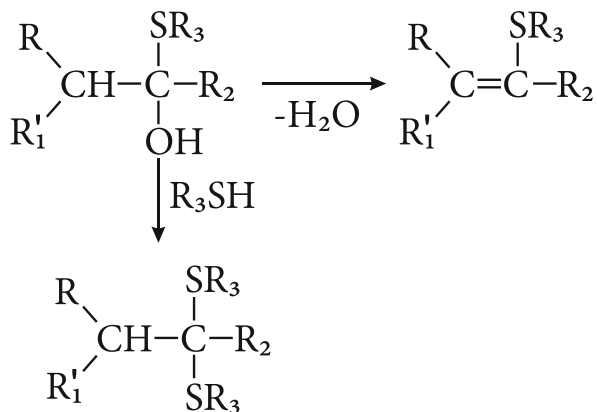


2.3. Утворення тіоацеталей та тіокеталей.

Приєднання тіолів до карбонільних сполук у присутності кислотних каталізаторів є препаративним методом одержання тіоацеталей.

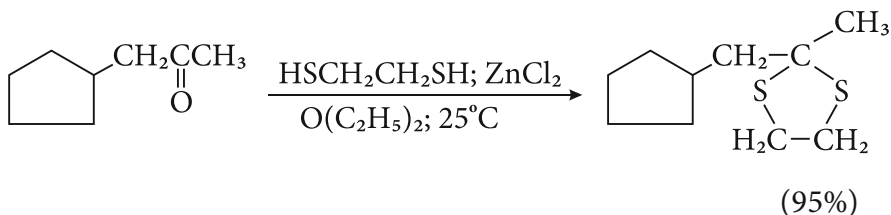
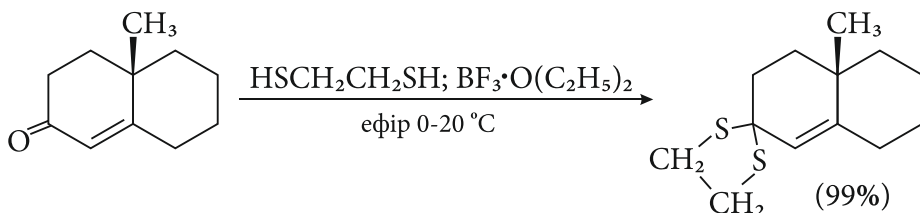


напівтіоацеталь



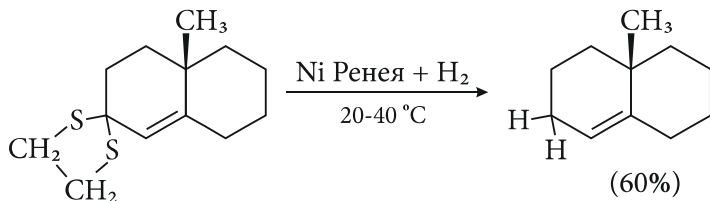
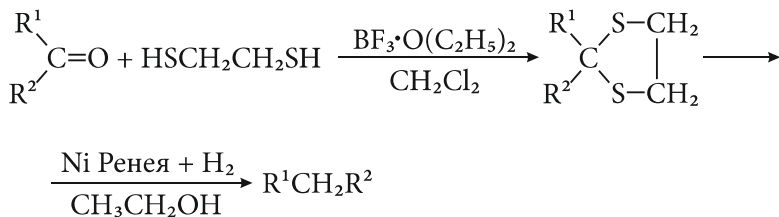
тіоацеталь

З тіолами альдегіди і кетони утворюють тіоацеталі та тіокеталі. Виходи тіоацеталей і тіокеталей зазвичай вище, ніж ацеталей і кеталей.

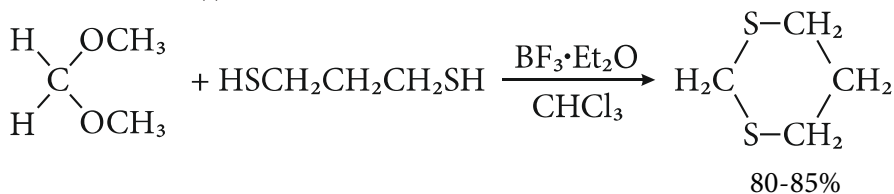


Тіоацеталі та тіокеталі знайшли зовсім неочікувану сферу застосування після того, як було виявлено, що скелетний нікель Ренея викликає десульфування сульфідів. Ця реакція відкрила доступ до перетворення карбонільної групи кетонів в CH_2 -групу. Обидва процеси: утворення тіокеталей і десульфування – проходять в дуже м'яких умовах при 20-50°C, що часто дозволяє проводити цю

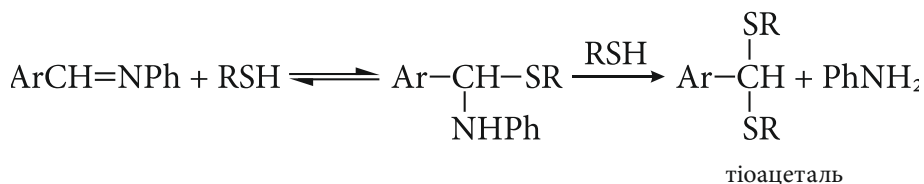
реакцію у присутності інших функціональних груп.



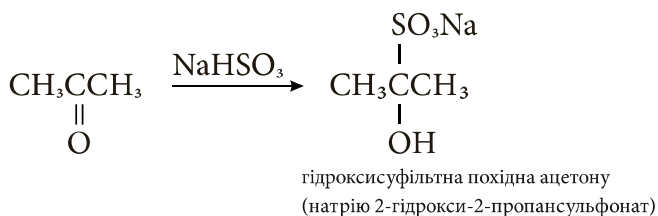
У сучасному органічному синтезі виключне положення займає циклічний тіоацеталь формальдегіду та 1,3-пропандітіолу–шестичленний 1,3-дитіан.



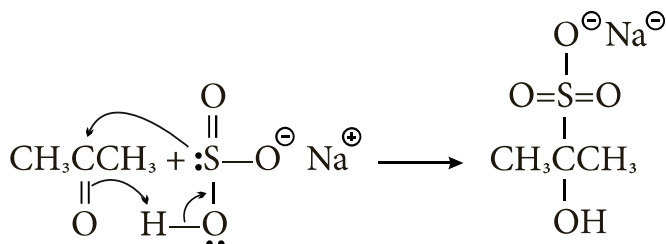
Приєднання тіолів до зв'язку C=N імінів приводить до утворення α -аміносулфідів, які також можуть перетворитись в тіоацеталі.



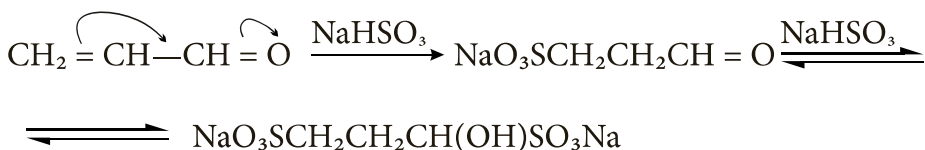
2.4. Альдегіди і кетони легко вступають в реакцію з гідросульфитом натрію з утворенням так званих бісульфітних похідних, які є сполуками, що добре кристалізуються, і тому можуть бути використані для виділення і очищення альдегідів і кетонів.



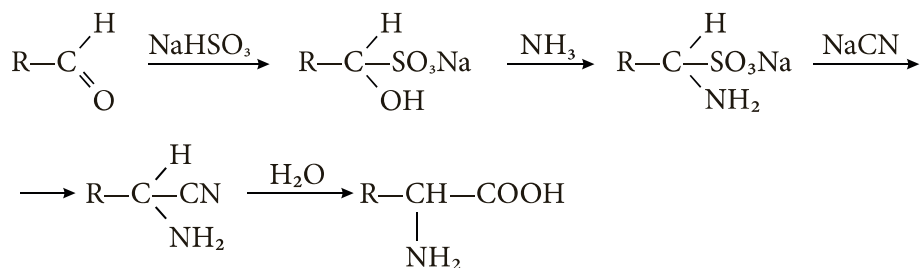
Механізм реакції – нуклеофільне приєднання гідроксисульфїтного аніона:



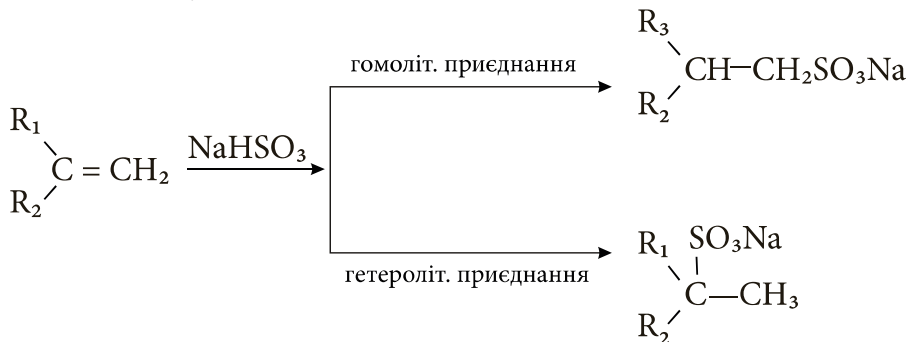
З ацикличніми спряженими ненасиченими карбонільними сполуками та їх похідними за C=C – зв'язком (незворотно) і за C=O – групою (зворотно):



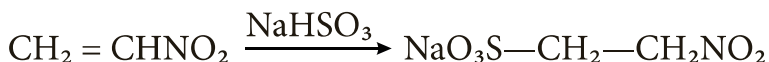
За методом Бухерера із бісульфїтних сполук альдегідів отримують α -амінокислоти за наступною схемою:



2.5. Один із найбільш поширених методів синтезу сульфонатів є **приєднання бісульфіту натрію до ненасичених сполук**. Приєднання бісульфітів до ненасиченого зв'язку може проходити як за радикальним, так і за іонним механізмом залежно від умов проведення процесу:

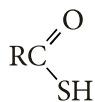


Якщо ненасичений зв'язок в алкенах і алкінах не спряжений з якою-небудь електронегативною групою і, таким чином, не активований, то приєднання проходить за гомолітичним механізмом (проти правила Марковникова) під дією ініціаторів радикальних реакцій. З активованими субстратами, що містять електроноакцепторні групи, проходять реакції приєднання за Міхаелем.

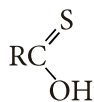


3. Утворення тіооцтової кислоти, тіолових і тіонтіолових кислот.

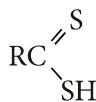
Тіокислоти – сірковмісні аналоги карбонових кислот, у молекулах яких кисень заміщений на сульфур. Органічні тіокислоти (тіокарбонові кислоти) поділяють на монотіокарбонові – тіолові (а) та тіонові (б) а також дитіокарбонові (в) кислоти.



а

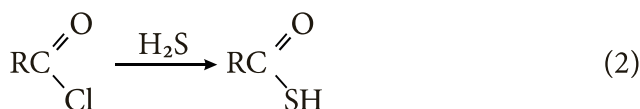
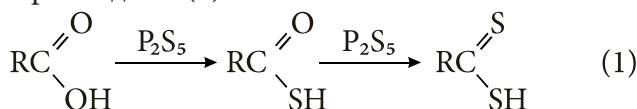


б



в

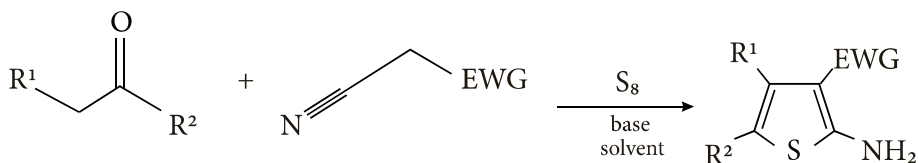
Монотіокарбонові кислоти існують у вигляді таутомерної суміші з сильною перевагою тіолової форми; похідні відомі для обох форм. Тіокарбонові кислоти (особливо найпростіші) мають сильний неприємний запах. Порівняно з відповідними карбоновими кислотами, тіокарбонові – сильніші кислоти, у воді розчиняються гірше, киплять за більш низьких температур. Органічні тіокарбонові кислоти отримують головним чином взаємодією карбонових кислот з пентасульфідом фосфору (1) або похідних карбонових кислот – з сірководнем (2).



Аміди тіонових кислот (тіоаміди) RC(S)NR_2 застосовуються в синтезах гетероциклічних сполук; амід α -етилізотіоніотинової кислоти (етіонамід) – протитуберкульозний засіб. Естери дитіовугільної кислоти (ксантогенати) використовуються у виробництві віскозного волокна, а також як гербіциди.

4. Реакція Гевальда.

Реакція Гевальда – це мультикомпонентна реакція конденсації α -метиленкарбонільної сполуки (кетону чи альдегіду, коли $\text{R}^2 = \text{H}$) із активованим ацетонітрилом (коли $\text{EWG} = \text{COOalk}$, CN , C(O)NH_2) у присутності сірки та основи з утворенням функціоаналізованого 2-амінотіофену:



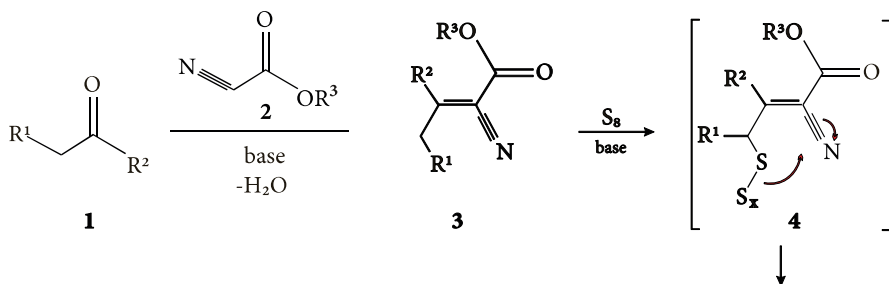
Загальна схема реакції Гевальда

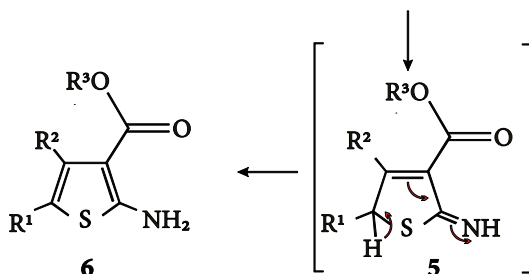
Реакція названа на честь німецького хіміка Карла Гевальда та вперше опублікована у 1966 році.

В якості основи використовують органічні, такі як вторинні або третинні аміни (діетиламін, морфолін, триетиламін, піридин) або неорганічні основи (наприклад, NaHCO_3 , K_2CO_3 , NaOH). Крім того, полярні розчинники, такі як ДМФА, спирти (метанол, етанол), 1,4-діоксан, покращують конденсацію проміжних продуктів - α,β -ненасичених нітрилів з сіркою.

Основною перевагою такого підходу є широка доступність і варіативність вихідних кетометиленових та активованих ацетонітрильних компонентів, що дозволяє одержувати великі ряди функціоналізованих похідних тіофену, які є зручними для їх подальших перетворень і необхідними для створення комбінаторних бібліотек таких сполук для дослідження їх біологічної активності і пошуку сполуки-лідера.

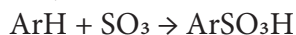
Механізм реакції Гевальда зазвичай демонструють на прикладі взаємодії кетону з естером ціаноцтової кислоти. Першою стадією даної реакції є конденсація Кневенагеля між кетоном (**1**) та α -ціаноестером (**2**) для отримання стабільного проміжного ненасиченого нітрилу (**3**). Проте механізм наступних стадій та приєднання сірки достеменно не відомий. Постулюється, що реакція відбувається через проміжний продукт (**4**). Подальша циклізація та таутомеризація приводять до утворення бажаного продукту (**6**).



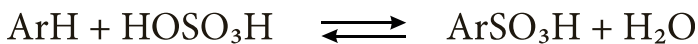


5. Утворення зв'язку Карбон–Сульфур електрофільним заміщенням біля ненасиченого атому Карбону.

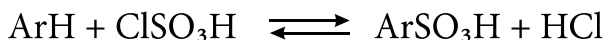
Ароматичні та гетероароматичні сульфокислоти одержують сульфуванням за механізмом S_E :



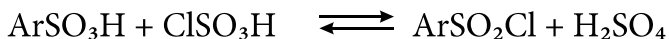
Введення в ароматичну сполуку групи SO_3H називають *сульфуванням*, а утворені продукти – аренсульфокислотами.



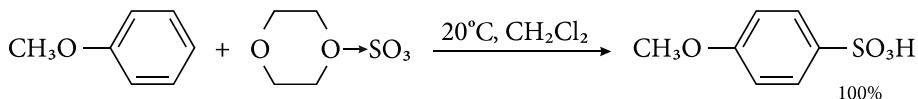
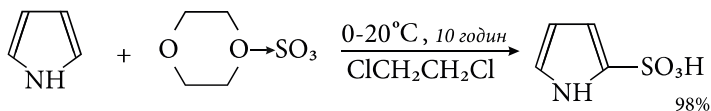
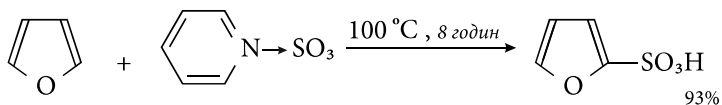
Сульфування широко використовується в промисловому синтезі органічних барвників, ПАВ, сульфамідних препаратів та інших фізіологічно активних речовин. В якості *сульфуючого агента* найчастіше використовують: 98-100% сірчану кислоту (моногідрат), 92-94% сірчану кислоту (купоросне масло), а також олеум, що містить 20-60% сірчаного ангідриду, розчиненого у безводній сірчаній кислоті. Іноді для сульфування використовують розчини SO_3 в SO_2 (рідк.) та SO_3 в метиленхлориді. Ефективним сульфуючим агентом є хлорсульфонова кислота (монохлорангідрид сірчаної кислоти), яку одержують при взаємодії сірчаного ангідриду та хлороводню. Сульфування ароматичних сполук хлорсульфоновою кислотою – це двостадійний процес. На першій стадії утворюється сульфокислота:



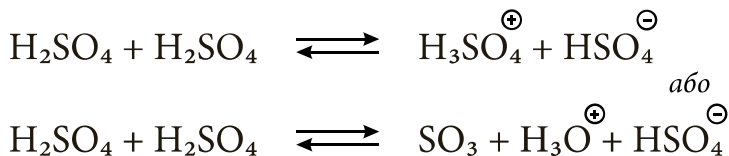
Далі вона взаємодіє з хлорсульфоновою кислотою з утворенням сульфохлориду:



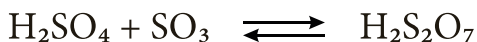
Для того щоб змістити рівновагу вправо, необхідно використати 4-5-кратний надлишок ClSO_3H . Для сульфонування ароматичних сполук, що містять електронодонорні замісники, а також п'ятичлених ароматичних гетероциклічних сполук – фурану, піролу, тіофену та ін., нестабільних в сильноокислому середовищі, використовують комплекси сірчаного ангідриду з піридином, діоксаном або диметилформамідом.



Механізм сульфонування. До цього часу нема єдиної думки відносно справжньої природи агента сульфонування. Дані кінетичних вимірювань не дають однозначної відповіді на це питання, оскільки у водній та безводній сірчаній кислоті міститься велика кількість потенційних електрофільних агентів, відносна концентрація яких залежить від співвідношення $\text{H}_2\text{O}/\text{SO}_3$. При концентрації нижче 80% встановлюються головним чином, наступні рівноваги:

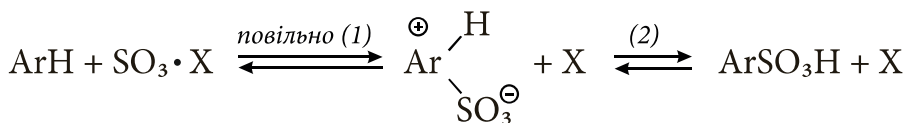


При більшій концентрації сірчаної кислоти в інтервалі 85-98% стан сірчаної кислоти в основному пояснюється рівняннями.

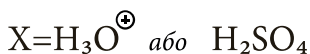


В 100% сірчаній кислоті та в олеумі окрім $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ існують й інші полісірчані кислоти – $\text{H}_2\text{S}_3\text{O}_{10}$; $\text{H}_2\text{S}_4\text{O}_{13}$ і т.д. Все це утруднює інтерпретацію даних по кінетиці сульфування.

У водній сірчаній кислоті при концентрації нижче 80% швидкість сульфування лінійно корелює з активністю іона $\text{H}_3\text{SO}_4^{\oplus}$. При концентрації сірчаної кислоти вище 85% спостерігається лінійна кореляція з активністю $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$. Ці дві частинки, напевно, і є два головні електрофільні агенти сульфування ароматичних сполук у водній сірчаній кислоті. Їх можна розглядати як молекулу SO_3 , що координується відповідно з іоном $\text{H}_3\text{O}^{\oplus}$ або сірчаною кислотою. При переході від 85% до 100% сірчаної кислоти концентрація іона $\text{H}_3\text{O}^{\oplus}$ різко зменшилась, а концентрація H_2SO_4 збільшується. В 91% кислоті $[\text{H}_3\text{SO}_4^{\oplus}] = [\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7]$, але оскільки $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ ($\text{SO}_3 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$) сильніший електрофільний агент, як $\text{H}_3\text{SO}_4^{\oplus}$ ($\text{H}_3\text{O}^{\oplus} \cdot \text{SO}_3$), він домінує як електрофіль не тільки в 91%, але навіть і в 85% сірчаній кислоті. Таким чином, механізм сульфування може бути представлений, ймовірно, у вигляді:



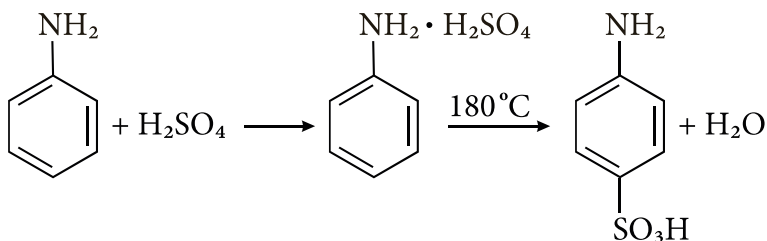
δ - комплекс



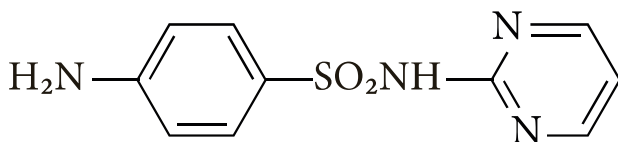
Умови проведення реакцій. Вплив будови субстрату на реакцію. Цей фактор є досить істотним у процесі сульфування. Замісники першого роду загалом полегшують електрофільну атаку сульфо-

групою, направляючи її входження в *o*- і *n*-положення. В цьому випадку достатньо використання купоросного масла або моногідрату. *Замісники другого роду* ускладнюють електрофільні реакції, орієнтуючи SO_3H -групу в *m*-положення. Для сульфування таких сполук застосовують олеум. Так, для добування бензолсульфокислоти бензол необхідно сульфувати олеумом при нагріванні, тоді як толуол сульфується моногідратом, а фенол – просто концентрованою сірчаною кислотою.

Слід враховувати своєрідність реакцій сульфування аніліну. При еквімолярних співвідношеннях сірчаної кислоти і аміну сірчанокисла сіль, що утворюється при нагріванні, перетворюється відповідно в сульфанілову кислоту:



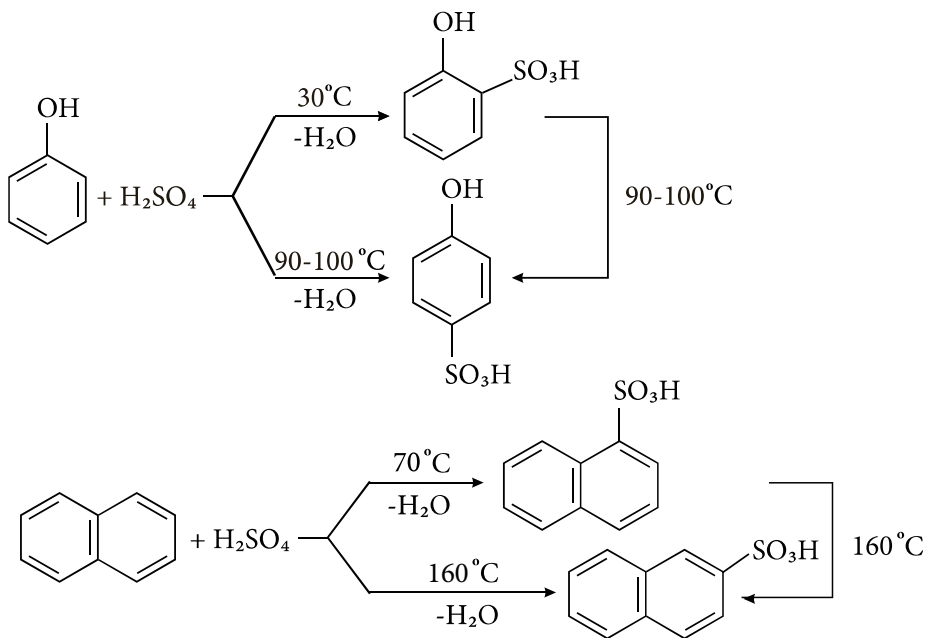
Ароматичні сульфоокислоти використовують для одержання фармацевтичних засобів – сульфамідних препаратів, що є похідними амідів сульфанілової кислоти.



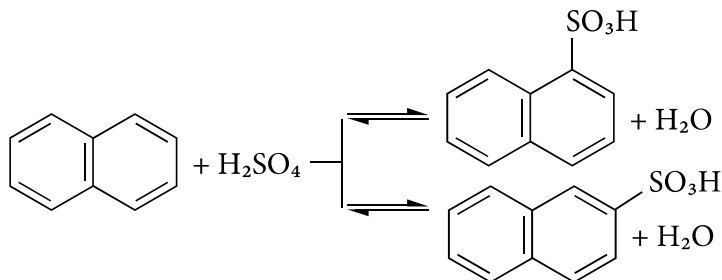
сульфадіазин

Температура реакції. Залежно від температури реакція сульфування протікає з утворенням моно-, ди- або полісульфопохідних. Крім того, температурний фактор істотно впливає на місце входження сульфогрупи в ароматичне ядро. Так, сульфування фенолу залежно від температури приводить до утворення *o*- або *n*-ізомерів.

ру, сульфування нафталіну – до α - або β -нафталінсульфокислоти:



Перетворення одного ізомеру в інший при підвищенні температури пояснюється тим, що при сульфуванні протікають дві паралельні оборотні реакції за схемою:

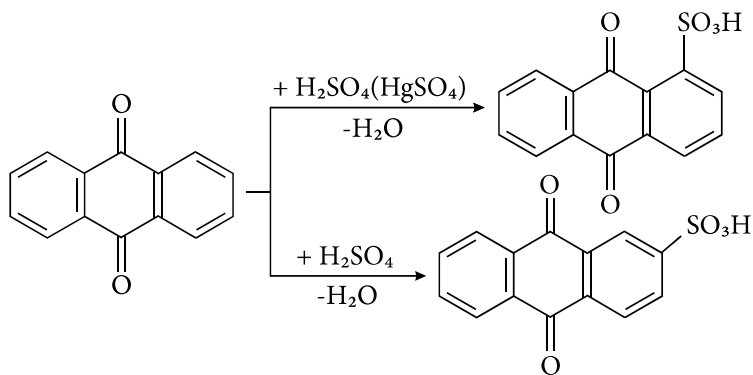


Дотримання температурних меж надзвичайно важливо також і тому, що підвищення температури приводить до побічних процесів окиснення і конденсації.

Концентрація сульфуючого агента. При сульфуванні цей фактор відіграє першорядну роль. Унаслідок значного зменшення

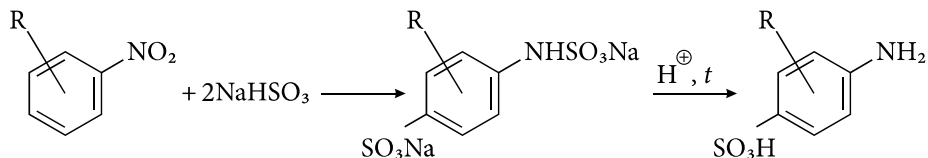
швидкості сульфування у міру розбавлення сірчаної кислоти водою, яка виділяється в ході реакції, при деякій концентрації сульфуючого агента реакція практично зупиняється. Тому сульфування доводиться проводити в надлишку сірчаної кислоти, щоб уникнути зменшення її концентрації в розчині. Слід зазначити, що концентрація сульфуючого агента впливає і на місце входження сульфогрупи в ароматичне ядро. Встановлено, наприклад, що для отримання α -нафталінсульфоїкислоти необхідно використовувати більш концентровану сірчану кислоту, ніж для синтезу β -ізомеру.

Вплив каталізатора. Питання про значення каталізаторів у процесі сульфування вивчено недостатньо. Тим часом їх роль у цілеспрямованому синтезі сульфопохідних незаперечна. Ще в 1891 р. **М. А. Ільїнський** встановив каталітичну дію солей ртуті, які впливають не тільки на швидкість, але і на місце входження сульфогрупи в молекулу антрахінону. Сульфування антрахінону за наявності іонів ртуті приводить до утворення α -антрахінонсульфоїкислоти, а без каталізатора – до β -ізомеру:

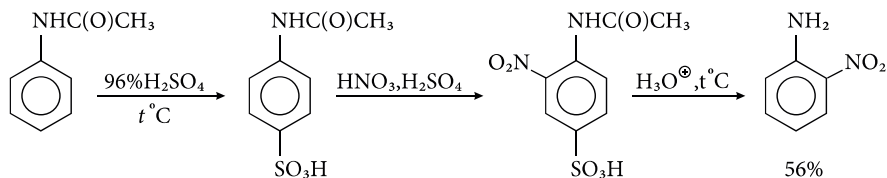
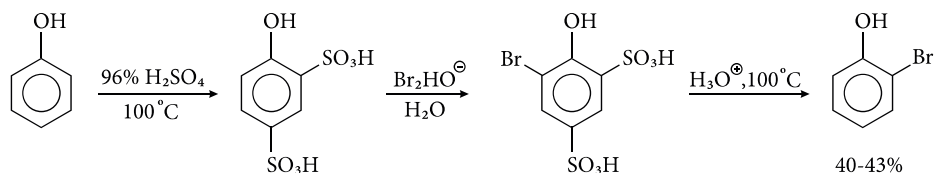


Серед інших каталізаторів досліджені також CuSO_4 , NH_4VO_3 , KClO_4 , V_2O_5 , I_2 , FeCl_3 . Останній особливо ефективний для підвищення виходів ди- і трисульфокислот нафталіну.

Відновлювальне сульфування – перетворення ароматичних нітросполук в орто- або пара-аміносульфоїкислоти під дією бісульфіту з наступним кислотним гідролізом:

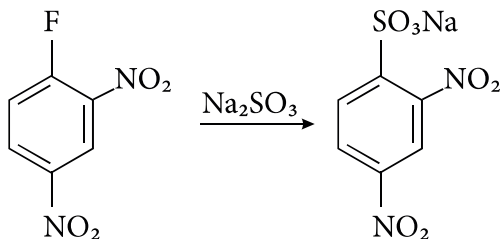


Важливою особливістю реакції сульфування є її оборотність. Ароматичні сульфо кислоти розщеплюються перегрітою водяною парою в кислому середовищі при 110-180°C (протодесульфування представляє собою реакцію нуклеофільного ароматичного *inco*-заміщення). На цій властивості сульфогрупи ґрунтується її використання в якості захисної групи в синтезі різних полізаміщених бензенів. Наприклад, сульфогрупою можна захистити *пара*-положення бензенового кільця в толуолі, анізолі, аніліні та фенолі.

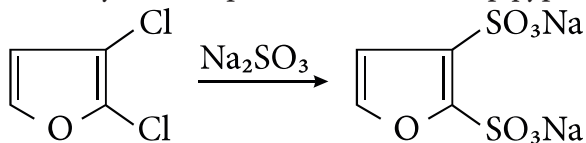


6. Утворення зв'язку Карбон–Сульфур заміною атома галогену біля ненасиченого атома карбону.

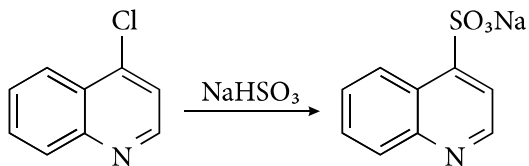
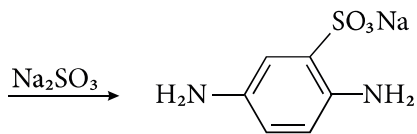
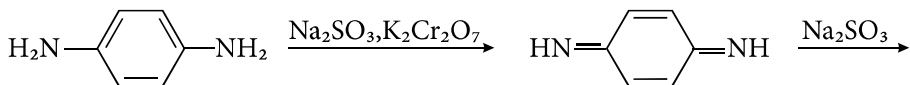
Введення сульфогрупи в ароматичне ядро можливе з допомогою сульфідів, які виступають нуклеофілами в реакціях заміщення з активованими ароматичними субстратами:



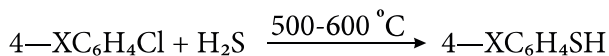
Аналогічно відбувається реакція з 2,3-дихлорфураном.



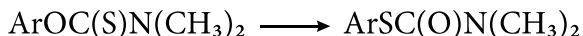
Феноли, ароматичні аміни та хіноліни реагують з сульфит-іоном (часто в присутності окисників) з утворенням сульфо кислот. В цих випадках, ймовірно, проходять реакції приєднання до хіноїдних форм вихідних субстратів. Наприклад, *n*-фенілендіамін за відсутності окисника з бісульфітом не реагує, а при його наявності реагує легко і з високим виходом, що пояснюють проміжним утворенням хінондіміну.



Тіофеноли одержують реакцією хлораренів з H_2S або алкантіолами в газовій фазі:

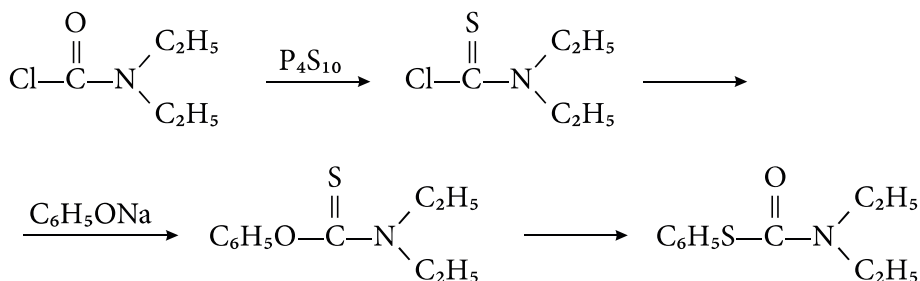


7. Реакція Ньюмена–Кворта (Перегрупування Ньюмена–Кворта) це термічне перегрупування О-арилтіокарбаматів в S-арилтіокарбамати, наприклад:



Термоліз звичайно проводять при температурі 300°C в інертній атмосфері без розчинника або в інертному розчиннику. Вихід S-арилтіокарбаматів приблизно 70-95%. Реакцію використовують для синтезу тіофенолів, які отримують гідролізом S-арилалкілтіокарбаматів. Вона відкрита в 1966 році.

Велика кількість тіокарбонатних сполук відрізняється високою реакційною здатністю та інтенсивно забарвлені. Це пов'язано зі специфікою подвійного зв'язку між атомом сірки та вуглецю, який утворений різними за розміром орбіталями 2p-електронів атома вуглецю та 3p-електронів атома сірки. Геометрія цих орбіталей не забезпечує повного їх перекривання, тому тіокарбонільні сполуки легко вступають у різні перетворення, одним з яких є перегрупування Ньюмена–Кворта. При температурі близько 300°C в інертному середовищі О-арилові ефіри тіокарбамінових кислот піддаються внутрішньомолекулярному перегрупуванню і перетворюються у відповідні S-арилові ефіри:

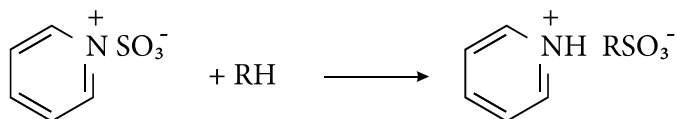


Перегрупування Ньюмена-Кворта має конкретне значення як один із способів одержання тіофенолів (після гідролізу тіокарбаматів).

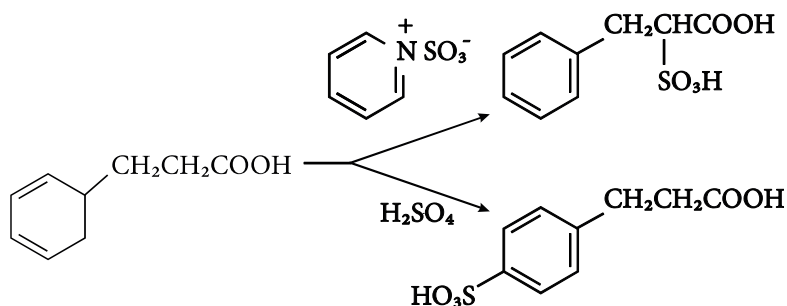
8. Утворення аліфатичних сульфокислот.

Сульфонові кислоти можна отримати шляхом вичерпного окиснення будь-яких органосульфурних сполук: тіолів, дисульфідів, сульфідів або навіть роданідів $RSCN$. Однак найчастіше для їх отримання використовується реакція сульфування вихідних продуктів концентрованою сірчаною кислотою або олеумом. У цю реакцію вступають сполуки як аліфатичного, так і ароматичного ряду.

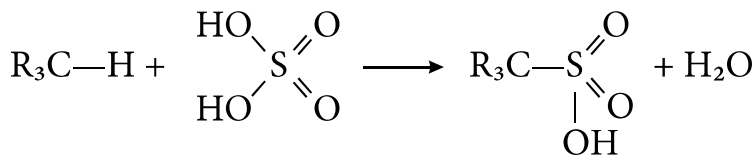
Сульфування аліфатичних вуглеводнів протікає невивірковано в жорстких умовах, але алканкарбонові кислоти досить легко сульфуються в α -положення до карбоксильної групи. У більш м'яких умовах спостерігається сульфування аліфатичних сполук хлорсульфоною кислотою або адуктами триоксиду сірки діоксидом або піридином.



За допомогою таких реагентів можна навіть вибірково сульфувати аліфатичні структурні елементи в складі ароматичних сполук:



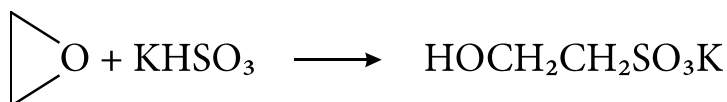
Вуглеводні, що містять третинний атом водню, при дії димлячої сірчаної кислоти сульфуються до алкансульфокислот.



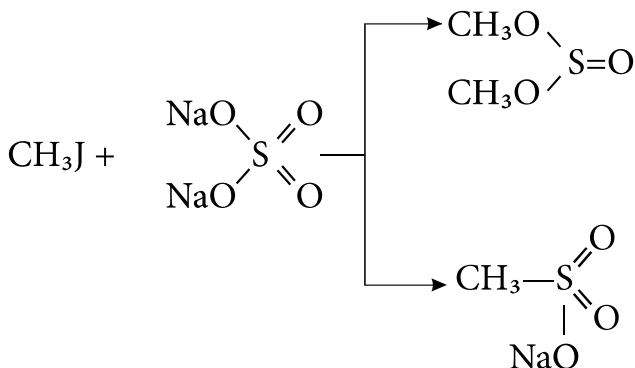
Ароматичні сполуки сульфуються набагато легше, ніж аліфатичні. Як реагент сульфування використовують концентровану сірчану кислоту або олеуми з вмістом триоксиду сірки від 5 до 70%.

Ацетонітрил, безводна оцтова кислота і оцтовий ангідрид, рідкий діоксид сірки, петролейний ефір і чотирихлористий вуглець можуть використовуватися як розчинники для сульфування сполук, чутливих до сірчаної кислоти.

Аліфатичні сульфонові кислоти також можна отримати *шляхом алкілювання солей сірчаної кислоти*. Наприклад, в реакції калію гідросульфиту з етиленоксидом утворюється калієва сіль 2-гідроксиетансульфокислоти:

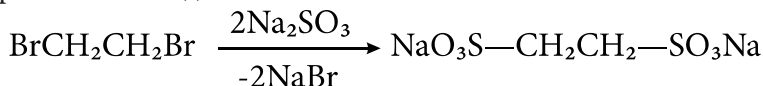


Аліфатичні сульфокислоти можна також одержати *за реакцією сульфату натрію з алкілгалогенідами*, що реагують за механізмом $\text{S}_{\text{N}}2$.



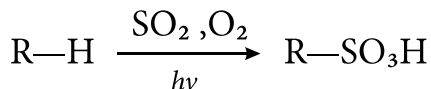
Тут разом з реакцією одержання складного ефіру сульфїтної кислоти (алкілювання за киснем) проходить реакція з перенесенням реакційного центру (1,4-приєднання) алкілювання за атомом сірки.

З первинними алкілгалогенїдами, а також з галогензаміщеними кислотами, спиртами, кетонами (за S_N2 -механїзмом) утворюються сульфонати з виходом 70-90%.

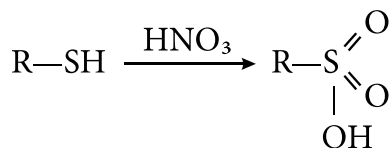


При використанні первинних галогенїдів виходи сульфонатів складають 70-90%, вторинних – 20-25%. Третинні алкілгалогенїди в умовах реакції перетворюються в алкени.

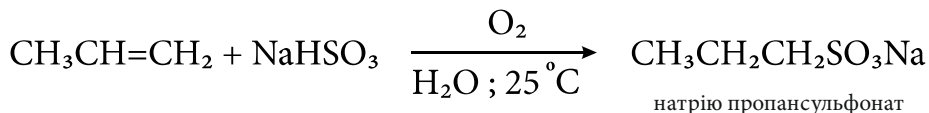
Сульфоокиснення алканів. Пряме сульфоокиснення алканів відбувається за радикальним механїзмом, при освітленні – з утворенням алкансульфоокислот:



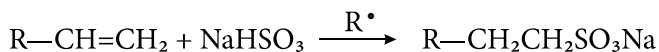
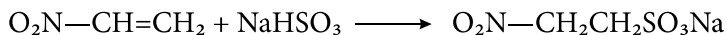
Окиснення тиолів та дисульфїдів сильним окиснювачем, наприклад азотною кислотою, приводить до утворення алкансульфоокислот.



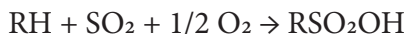
Індуковане киснем повітря приводить до **приєднання натрію гїдросульфїту до алкенів** (проходить за радикальним механїзмом – проти правила Марковникова).



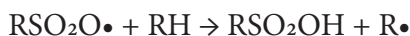
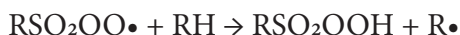
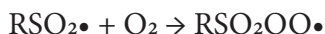
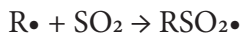
Приєднання гідросульфідів до подвійного зв'язку може проходити не тільки за радикальним механізмом, але й за іонним. Якщо кратний зв'язок в алкенах і алкінах неполярний (неспрямований з електронноакцепторною групою), то приєднання проходить за гомолітичним механізмом під дією ініціаторів радикальних реакцій проти правила Марковникова. Активовані субстрати реагують за іонним механізмом.



Алкансульфоокислоти одержують **сульфоокисненням**, стехіометрія якого може бути пояснена рівнянням:



Механізм реакції є радикальним.



і т.д.

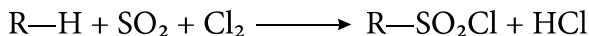
Сульфогрупи представляють собою хороші нуклеофуги в реакціях нуклеофільного заміщення біля атома вуглецю – як наслідок володіють широкими синтетичними можливостями.

9. Утворення зв'язку Карбон–Сульфур введенням сульфохлоридної групи.

Реакція сульфохлорування, тобто введення групи SO_2Cl в молекулу органічної сполуки, використовується як для одержання сульфохлоридів RSO_2Cl , так і сульфокислот наступним гідролізом сульфохлоридів.

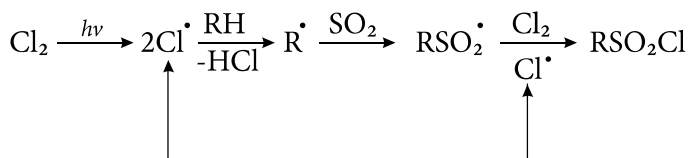
9.1. Реакція сульфохлорування. Відкрита Рідом і Хорном. Вона полягає в дії на алкани сумішшю сульфур(IV) оксиду і хлору під

впливом каталізатора (органічні пероксиди або УФ-випромінювання). Сульфохлориди при омиленні лугами утворюють солі сульфокислот.



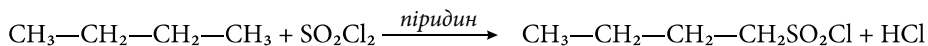
Сульфохлорування є ланцюговим вільнорадикальним процесом.

Механізм.

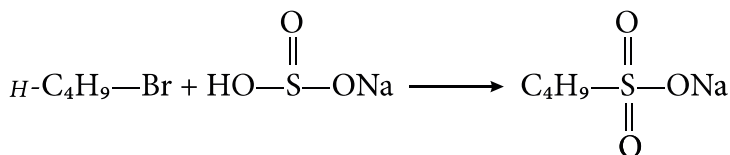


Одержується суміш ізомерних хлорангідридів, оскільки атомарний хлор викидає атом водню в будь-якій ланці вуглеводню з рівною імовірністю. Хлорангідриди сульфокислот перетворюються в натрієві солі, які застосовуються як миючі та емульговані засоби, які використовують, зокрема, і в жорсткій воді.

Сульфохлорування парафінових вуглеводнів можна здійснювати з допомогою сульфурилхлориду, який в основному використовується як хлоруючий агент. Реакцію необхідно проводити при опроміненні ультрафіолетовим світлом в присутності слабкої основи, яку вводять для придушення процесу хлорування.



Алкансульфокислоти можна легко одержати нуклеофільним заміщенням галогену в галогеналканах під дією гідросульфїт-іона.

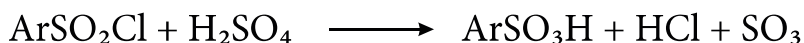


бутансульфонат натрію

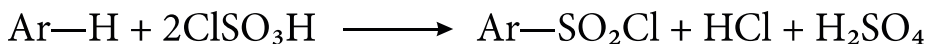
Застосування NaHSO_3 забезпечує кількісний вихід алкансульфо кислоти.

9.2. Сульфо хлорування аренів хлорсульфоною кислотою в середовищі інертного органічного розчинника.

Метод, запропонований Б. В. Пасетом із співробітниками, дозволяє підвищити вихід *n*-фенілуретилансульфохлориду та знизити витрати хлорсульфонової кислоти, а також використати такий розчинник (наприклад, ДХЕ), який розчиняє тільки цільовий продукт, що зменшує можливість взаємодії його з сірчаною кислотою.

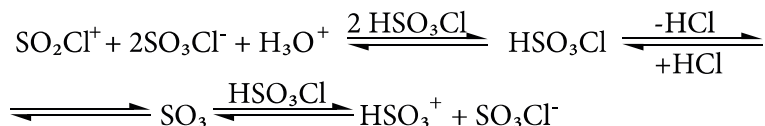


Арени сульфо хлоруються надлишком хлорсульфонової кислоти:



Активні арени (фенілуретилан, толуол і бензол) перетворюються в сульфо хлориди за низьких температур в результаті прямого електрофільного заміщення атому водню в ароматичному кільці.

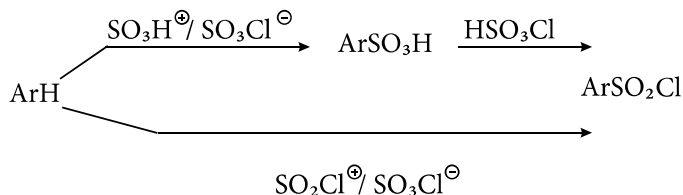
Неактивні арени (хлорбензол та нітробензол) при нагріванні спочатку сульфуються, а потім утворюють сульфо хлориди. Це можна пояснити тим, що хлорсульфонова кислота може дисоціювати за двома напрямками:



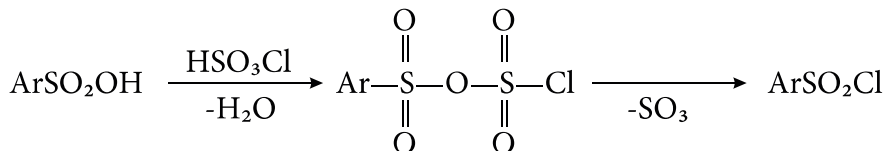
За низьких температур утворюється досить велика кількість катіона SO_2Cl^+ , який і реагує з активованими ароматичними ядрами. Малоактивні сполуки в цих умовах не реагують. При підвищенні

температури хлорсульфонова кислота утворює сульфотриоксид, який в кислому середовищі перетворюється в катіон HSO_3^+ і приводить до утворення сульфо кислоти.

Дисоційована частина молекул хлорсульфонової кислоти у безводних розчинниках може знаходитись у вигляді іонних пар. Тому схема реакції може бути представлена наступним чином:



Перетворення сульфо кислот в сульфо хлориди проходить через стадію утворення арилпіросульфо хлориду з наступним перегрупуванням його в арилсульфо хлорид:



Метод дозволяє знизити витрати хлорсульфонової кислоти, збільшуючи вихід сульфо хлориду, а також підібрати такий розчинник, який розчиняє тільки цільовий продукт. Наприклад, мала розчинність сірчаної кислоти в дихлоретані приводить до зменшення її негативного впливу.



Ароматичні сульфо хлориди отримують:

1. Дією на ариени надлишком хлорсульфонової кислоти (основний метод):

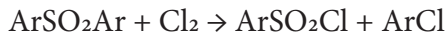
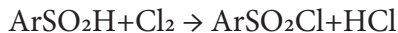


2. Дією хлоридів фосфору, тіонілхлориду або HSO_3Cl на солі сульфо кислот:

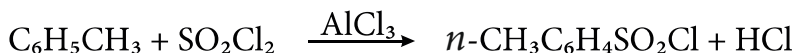




3. Окиснення хлором сульфінових кислот, сульфонів, тіофенів, їх похідних дисульфідів. Цей метод має практичне значення, але застосовується рідше.

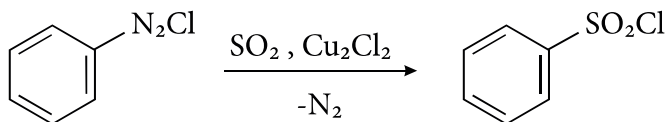


4. Взаємодією аренів з сульфурилхлоридом в присутності хлориду алюмінію (в якості побічних продуктів утворюються сульфони).

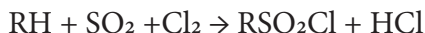


Інші способи одержання ароматичних сульфохлоридів мають менше значення.

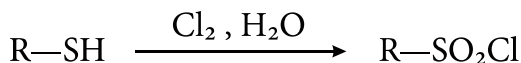
Ароматичні сульфохлориди можна одержувати заміщенням діазогрупи при обробці солей діазонію діоксидом сірки в присутності хлориду міді(I):



Аліфатичні сульфохлориди одержують фотохімічним сульфохлоруванням алканів або алкіларенів в боковий ланцюг:



Сульфохлориди також утворюються при хлоруванні тіолів у воді:



Питання для самоконтролю.

1. Наведіть приклади утворення зв'язку Карбон–Сульфур нуклеофільним заміщенням біля насиченого атома карбону.
2. Напишіть рівняння реакцій утворення тіолів.
3. Напишіть рівняння реакцій утворення тіолів за реакцією реактиву Грін'єра з елементною сіркою.
4. Напишіть рівняння реакцій одержання тіоетерів (сульфідів).
5. Напишіть рівняння реакцій утворення тіоацеталей та тіокеталей.
6. Напишіть рівняння реакцій утворення тіооцтової кислоти, тіолових і тіонтіолових кислот.
7. Напишіть рівняння реакцій одержання α -амінокислот за методом Бухерера. Поясніть механізм.
8. Реакція Гевальда.
9. Умови проведення реакції сульфування.
10. Напишіть рівняння реакції введення сульфогрупи в насичені вуглеводні.
11. Напишіть рівняння реакцій введення сульфогрупи в ароматичне ядро.
12. Реакція Ньюмена-Кворта (Перегрупування Ньюмена-Кворта).
13. Наведіть приклади утворення зв'язку Карбон–Сульфур радикальним, нуклеофільним та електрофільним приєднанням до ненасиченого атома карбону.
14. Наведіть приклади та напишіть рівняння реакцій сульфохлорування алканів.
15. Напишіть рівняння реакцій утворення ароматичних сульфохлоридів.

Тема 6. Утворення зв'язку Карбон-Нітроген

Органічні сполуки, які містять у молекулі атоми нітрогену, широко розповсюджені у природі. До них відносяться білкові речовини, багато важливих фізіологічно активних сполук, полімерних матеріалів, барвники, лікарські препарати.

До групи найбільш простих за будовою азотомісних органічних сполук, у яких атом нітрогену пов'язаний з атомом карбону, можна віднести наступні речовини:

- 1) нітрозосполуки $R-N=O$;
- 2) нітросполуки $R-NO_2$;
- 3) аміни: первинні $R-NH_2$, вторинні $R-NH-R'$, третинні $R-\underset{\substack{| \\ R''}}{N}-R'$;

4) діазосполуки ArN_2X ;

5) азосполуки ArN_2Ar' ;

6) азиди (алкіл- чи арилазиди) RN_3 ;

7) гідразини (алкіл чи арилгідразини) $R-NH-NH_2$;

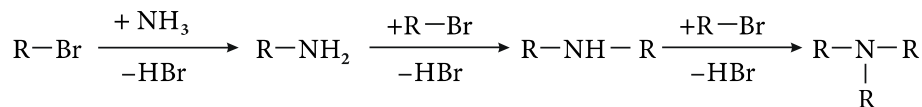
8) деякі похідні карбонових кислот: аміді $R-CONH_2$, нітрили $R-CN$, ацилазиди $R-CON_3$, гідразиди (ацилгідразиди) $R-CONH-NH_2$;

9) сполуки зі змішаними функціями, такі як аміноспирти, амінофеноли, амінокислоти, нітрокислоти та ін.

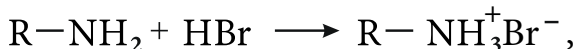
1. Утворення зв'язку Карбон-Нітроген(III) нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому карбону.

1.1. Одержання амінів.

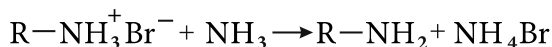
Дія моногалогенопохідних на аміак (аміноліз алкіл-, арилгалогенідів та спиртів), **реакція Гофмана (1849 р.)**.



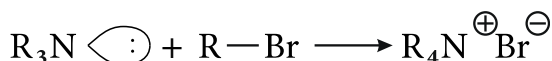
Кожна стадія проходить через утворення амонієвих солей:



але в надлишку аміаку в подальшому утворюються заміщені похідні аміаку:

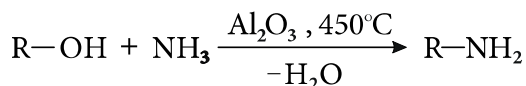


Реакція закінчується утворенням солі третинного аміну за рахунок неподіленої пари електронів на атомі нітрогену:



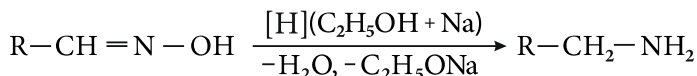
Недолік: у випадку R=Alk утворюється суміш первинних, вторинних та третинних амінів.

1.2. У промисловості аміак алкілюють спиртами.

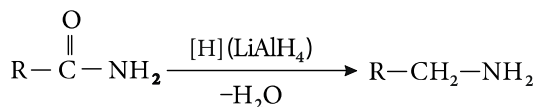


Вторинні та третинні аміни утворюються в значно меншій кількості.

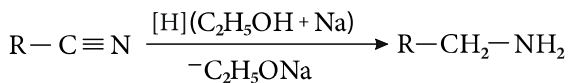
1.3. Відновлення азотовмісних сполук – універсальний метод отримання первинних амінів (R=Alk, Ar):



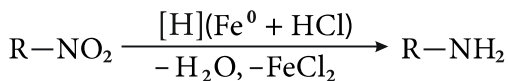
N-оксими



Аміди кислот

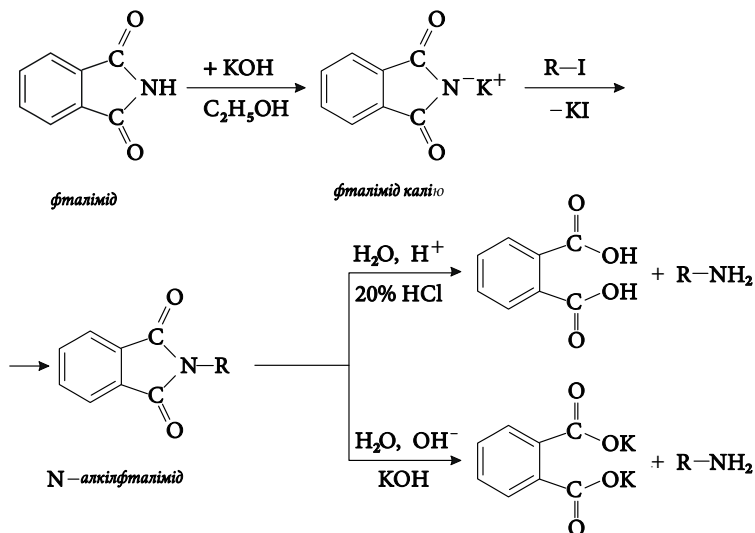


Нітрили



Нітросполуки

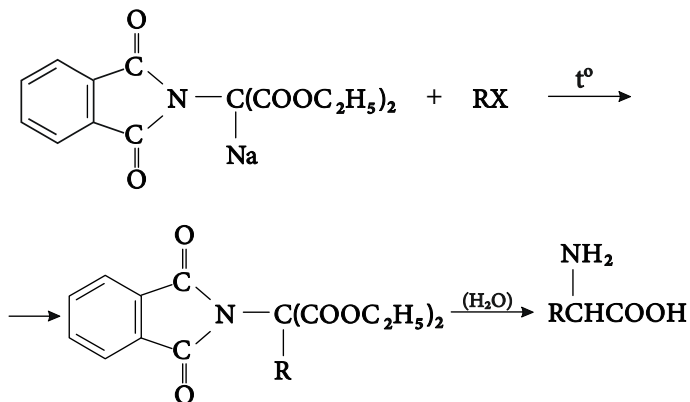
1.4. Синтез Габріеля (1887 р.).



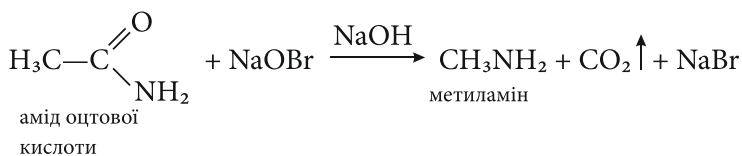
Фталімід калію після конденсації з алкілйодидом утворює N-алкілфталімід, кислотний або лужний гідроліз якого приводить до первинних амінів.

Реакція Габріеля дає можливість отримувати первинні аміни без домішки вторинних або третинних амінів. Реакція широко використовується для синтезу аліфатичних та жирноароматичних амінів, аміноалкілгалогенідів, аміноспиртів, амінотіолів, діамінів, амінонітрилів, аміноальдегідів та ін.

Варіантом реакції Габріеля є отримання α -амінокислот шляхом алкілювання Na-похідного фталімідомалонового естеру алкілгалогенідами з наступним кислотним гідролізом (*реакція Серенсена*), наприклад:

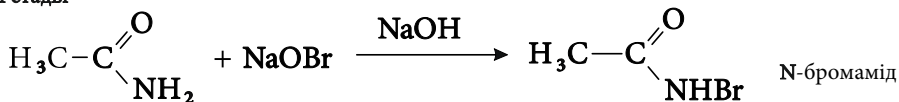


1.5. Перегрупування незаміщених амідів карбонових кислот за Гофманом (1882 р.). При взаємодії амідів кислот з гіпобромідом натрію (або $\text{NaOH} + \text{Br}_2$) утворюються первинні аміни.

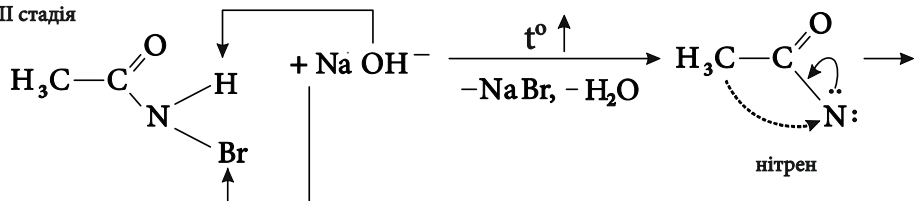


Механізм перегрупування:

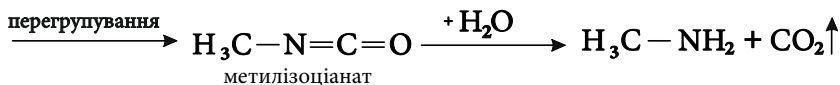
I стадія



II стадія

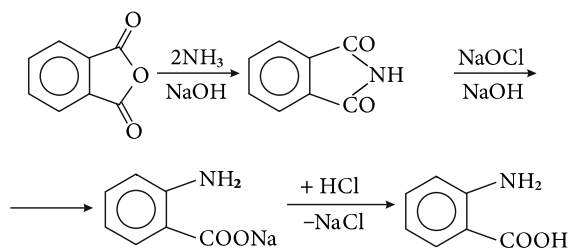


перегрупування

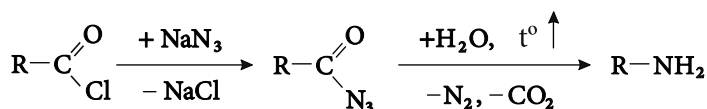


Перша стадія закінчується утворенням стабільного у лужному розчині N-бромаміду. При подальшому нагріванні він перетворюється у дуже активний нітрен, перегрупування якого приводить до ізонітрилу, а гідроліз останнього – до первинного аміну.

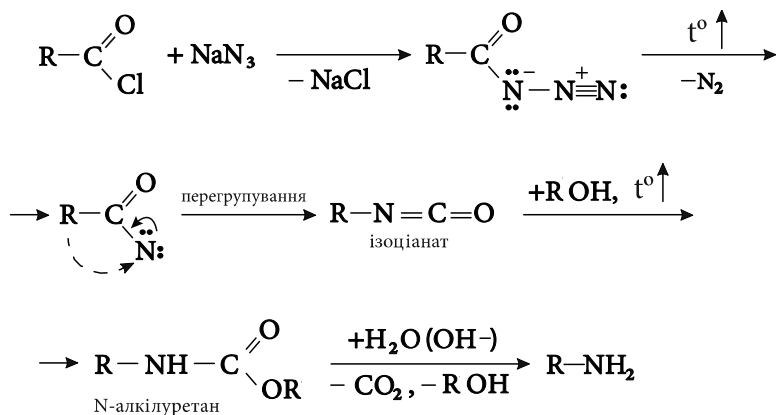
За допомогою *перегрупування Гофмана* можна отримати з хорошими виходами аліфатичні, жирно-ароматичні та гетероциклічні аміни, діаміни та амінокислоти; у промисловості використовують для синтезу антранілової кислоти.



1.6. Перегрупування азидів карбонових кислот за Куціусом, (1894 р.).

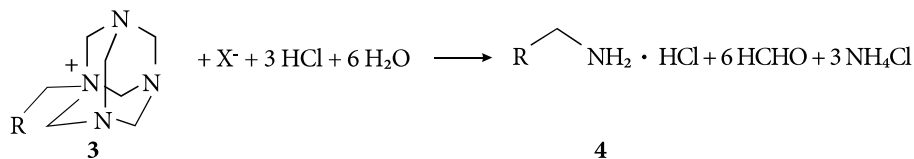
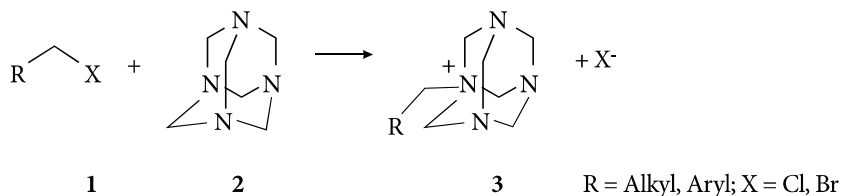


Механізм перегрупування:



Азиди карбонових кислот при нагріванні у спиртовому розчині утворюють нітрен, який при перегрупуванні переходить у ізоціанат, який при нагріванні зі спиртом утворює N-алкілуретан, а далі після лужного гідролізу перетворюється в первинний амін. Необхідно відмітити подібність механізму перегрупування за Гофманом та Курціусом, починаючи зі стадії утворення активного нітрена, тому такі перетворення приводять до однакового *укорочення вуглеводневого ланцюга на один атом карбону* (відщеплення у вигляді CO₂).

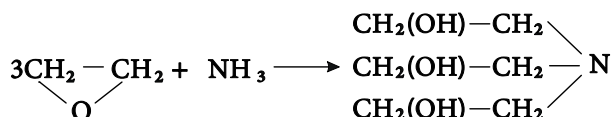
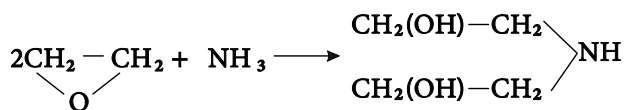
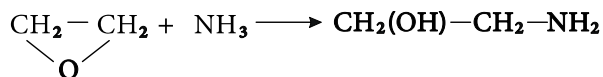
1.7. Реакція Делепіна. Це перетворення первинних алкілгалогенідів у первинні аліфатичні аміни при взаємодії з уротропіном. Здійснюється кислотним гідролізом попередньо отриманих четвертинних алкілуротропінієвих солей (3):



Реакція названа на честь Стефана Делепіна, який відкрив метод в 1895 році.

1.8. Одержання аміноетанолу, ди(β-гідроксиетил)аміну, три(β-гідроксиетил)аміну.

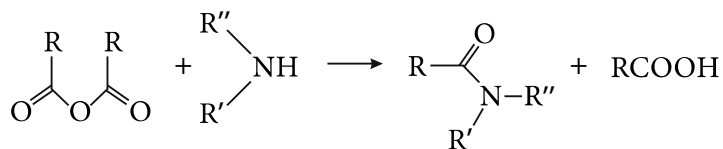
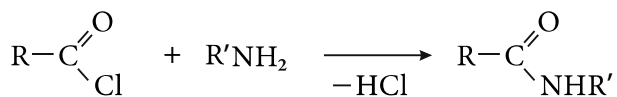
Приєднання аміаку до етиленоксиду (оксирану) приводить до утворення аміноетанолу, дигідроксиетиламіну, тригідроксиетиламіну:



2. Утворення зв'язку Карбон–Нітроген(III) нуклеофільним заміщенням біля ненасиченого атома карбону.

2.1. Утворення амідів карбонових кислот.

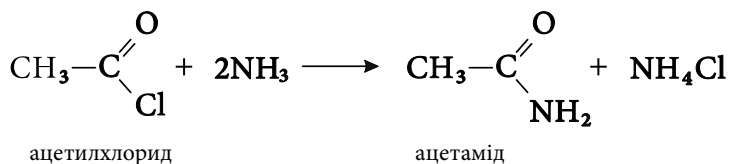
Загальним методом утворення амідів є взаємодія аміаку та амінів (RNH_2 , R_2NH) з ацилвмісними похідними карбонових кислот RC(O)Z , де $\text{Z} = \text{OR}$ (естери), OCOR (ангідриди), Hal (галогенангідриди).



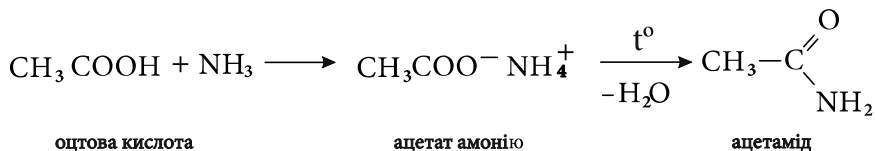
Цей метод ще називають *ацилюванням аміаку та амінів*. Механізм реакцій ацилювання – нуклеофільне заміщення при sp^2 -а-

томі Карбону. Нуклеофілом є аміак або амін за рахунок неподіленої пари електронів атома Нітрогену. Найбільшою активністю в цих реакціях володіють хлорангідриди та ангідриди карбонових кислот.

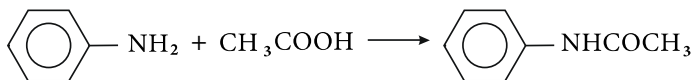
Реакції $RC(O)Z$ з аміаком, первинними амінами RNH_2 або вторинними амінами R_2NH утворюють відповідно незаміщені, монозаміщені та дизаміщені аміді карбонових кислот. В реакціях з галогенгідрідами ($Z = Cl$) та ангідридами ($Z = OCOR$) на 1 моль утворюваного амиду витрачається 2 молі аміаку або аміну: один моль бере участь в утворенні амиду, другий – зв'язує кислоту HZ , що виділяється в амонієву сіль.



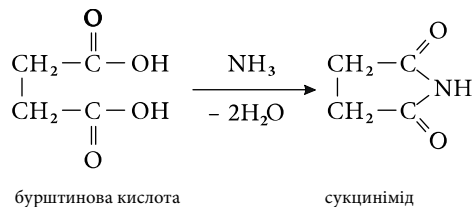
Карбонові кислоти також використовують для отримання амідів, але взаємодіють вони з аміаком та амінами інакше, ніж інші ацильні похідні. Карбонові кислоти не вступають в реакції нуклеофільного заміщення OH на NH_2 , а проявляють кислотні властивості, віддаючи протон H^+ основі (аміаку або аміну), утворюючи амонієві солі. При нагріванні ці солі розкладаються з виділенням води, перетворюючись в аміді.



Анілін ацетилюється оцтовою кислотою за температури 120-140°C з утворенням ацетаніліду з виходом до 80%.



Із дикарбонових кислот (або їх ангідридів) отримують циклічні іміди.



При гідролізі нітрилів в присутності кислот або основ виділяють аміди, що утворюються на проміжній стадії:

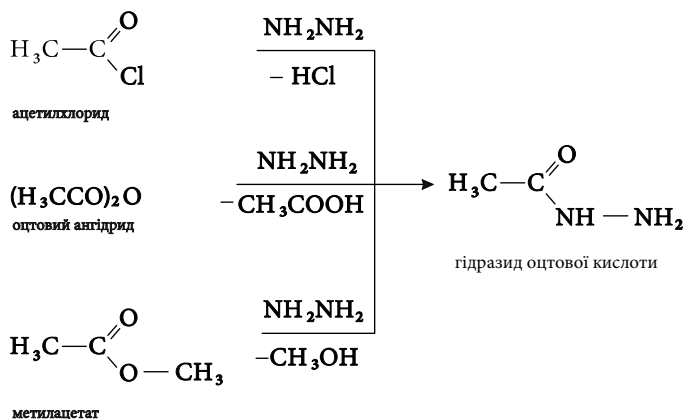


Амід акрилової кислоти (акриламід) $\text{CH}_2=\text{CHCONH}_2$, мономер поліакриламиду $[-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CONH}_2)-]_n$, отримують гідролізом акрилонітрилу $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ сірчаною кислотою при температурі $80-100^\circ\text{C}$ або каталітичним гідролізом при $80-120^\circ\text{C}$ в присутності мідних каталізаторів (другий спосіб кращий в економічному та екологічному відношенні):



2.2. Утворення гідразидів карбонових кислот.

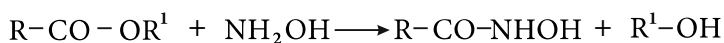
Гідразиди отримують при дії гідразину, алкіл- або арилгідразинів на хлорангідриди, ангідриди, естери карбонових кислот.



Гідразиди – кристалічні речовини з чіткою температурою плавлення, що дозволяє їх використовувати для ідентифікації карбонових кислот. За хімічними властивостями гідразиди нагадують аміди. Гідразиди широко використовуються для синтезу лікарських речовин.

2.3. Одержання гідроксамових кислот.

Гідроксамові кислоти (N-ацилгідроксиламіни) R–CO–NH–OH. Для їх одержання зазвичай використовують ацилювання гідроксиламіну похідними карбонових кислот, естерами – найкраще:

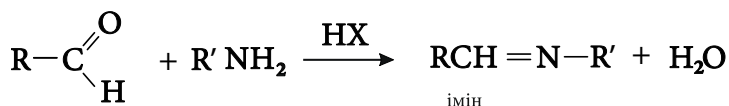


За хімічними властивостями (гідроліз та подібні реакції) гідроксамові кислоти, як і гідразиди, нагадують аміди; своєрідність пов'язана з фрагментом N–OH.

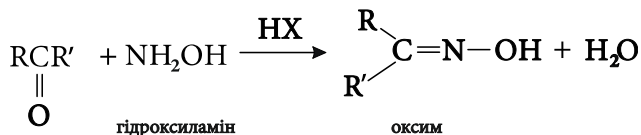
3. Реакції карбонільних сполук із азотовмісними сполуками, що приводять до утворення зв'язку C=N.

Атака нуклеофільного реагента на карбонільний атом вуглецю приводить до розриву π-зв'язку карбонільної групи. Інтермедіат, що утворюється при цьому, продовжує подальші перетворення, що приводять до утворення продуктів нуклеофільного приєднання. Прикладами таких реакцій є:

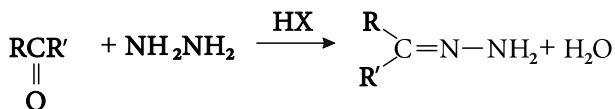
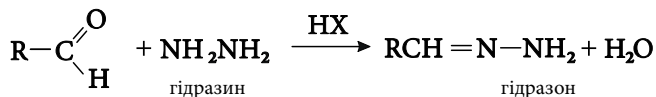
а) утворення імінів (азометинів) – основ Шиффа:



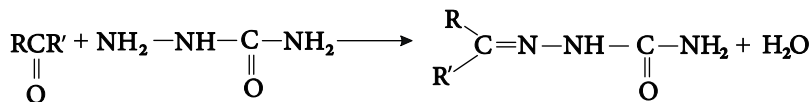
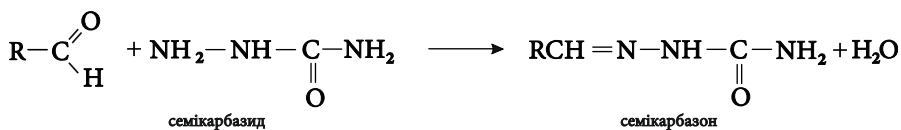
б) утворення оксимів:



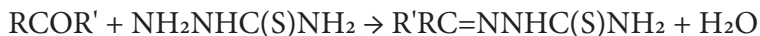
в) утворення гідразонів:



г) синтез семикарбазонів:

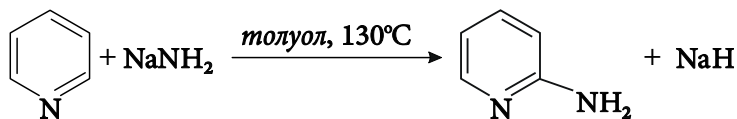


д) синтез тіосемикарбазонів при взаємодії альдегідів і кетонів з тіосемикарбазидом:



Всі ці реакції протікають за єдиним механізмом, причому кислотний каталіз не тільки прискорює стадію нуклеофільного приєднання, але й сприяє ефективному відщепленню води на наступній стадії.

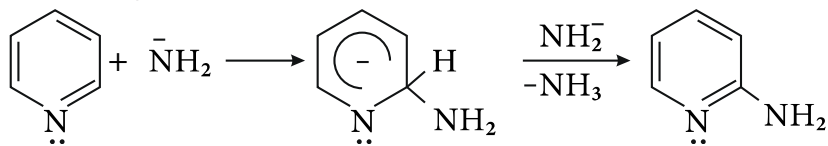
4. Реакція Чичибабіна. Це взаємодія азотовмісних гетероциклічних сполук (переважно піридину, хіноліну та ізохіноліну) з амідом натрію NaNH_2 , що приводить до утворення амінопохідних: Наприклад, з піридину отримують α -амінопіридин.



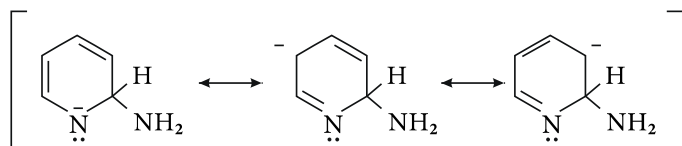
Реакція Чичибабіна зазвичай здійснюється шляхом кип'ятіння в ароматичному вуглеводні (або в діалкіланіліні) або за кімнатної температури в рідкому аміаку. При надлишку NaNH_2 основним

продуктом є α, α' -діамінопіридин. Якщо обидва α -положення в циклі зайняті, аміногрупа вступає в γ -положення.

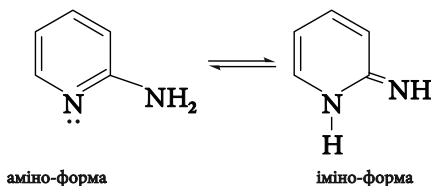
Механізм реакції Чичибабіна:



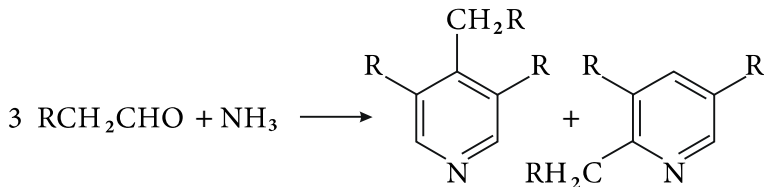
σ -комплекс може бути описаний набором резонансних структур:



2- та 4-амінопіридини здатні до таутомерних перетворень:



Реакцію Чичибабіна ще називають конденсацією альдегідів або кетонів з аміаком, що приводить до утворення заміщених піридинів, наприклад:

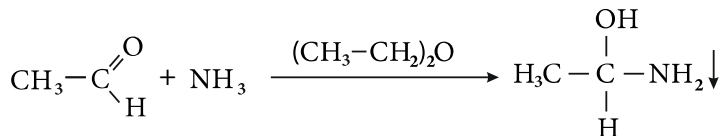


Реакцію проводять в газовій фазі при 300-350°C з різними каталізаторами типу Al_2O_3 або в автоклаві при 200-250°C в присутності концентрованого водного аміаку. Використовується в препаративній органічній хімії; відкрита А. Є. Чичибабіним в 1914 році.

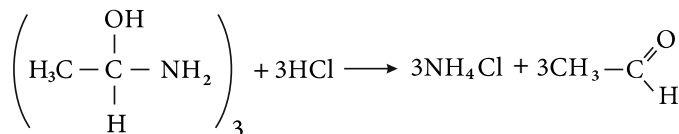
5. Утворення зв'язку Карбон–Нітроген(III) нуклеофільним приєднанням до ненасиченого атома карбону.

5.1. Конденсація альдегідів з аміаком.

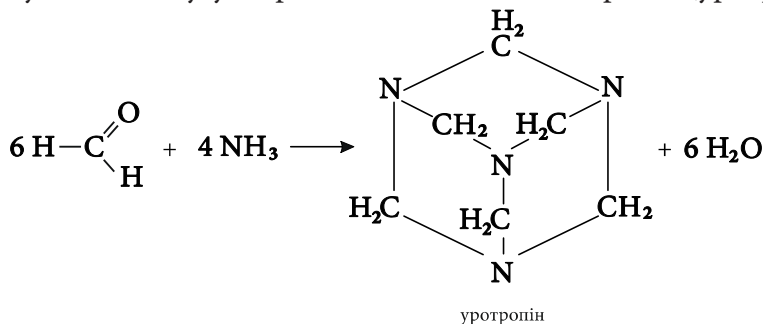
При пропусканні аміаку через ефірний розчин альдегіду на холододу утворюється кристалічний осад альдегідоаміаку:



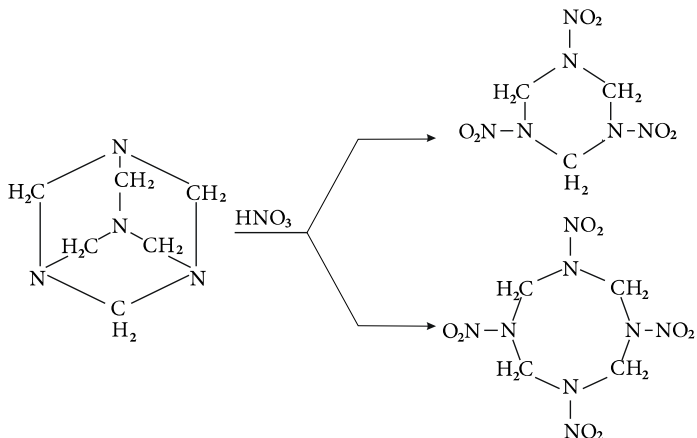
Альдегідоаміаки існують у вигляді кількох нестійких тримерів, із яких дією розведених кислот можна регенувати альдегід.



Іншим чином проходить реакція аміаку з найпростішим альдегідом (метаналем): шість його молекул конденсується з чотирма молекулами аміаку, утворюючи гексаметилентетрамін (уротропін):

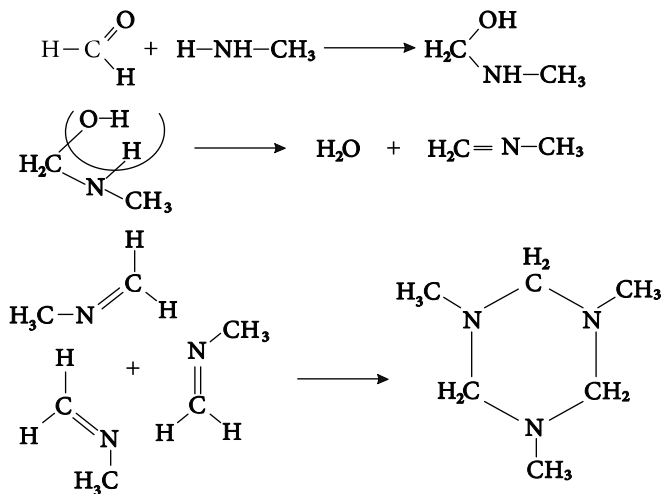


Нітрування уротропіну концентрованою азотною кислотою приводить до тринітроциклотриметилентриаміду, що є сильною вибуховою речовиною – гексоген.



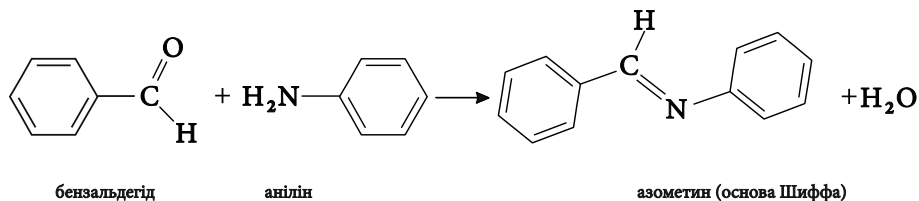
5.2. Конденсація альдегідів з первинними аліфатичними амінами.

Спочатку утворюється альдегідоаміак, який потім дегідратується, утворюючи альдімін. Останній тримеризується у 1,3,5-триметилгексогідро-1,3,5-триазин:

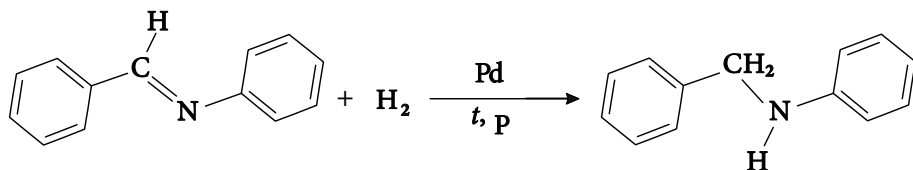


5.3. Конденсація альдегідів з первинними ароматичними амінами.

При взаємодії цих реагентів одержують азометини або *основи Шиффа*, наприклад:

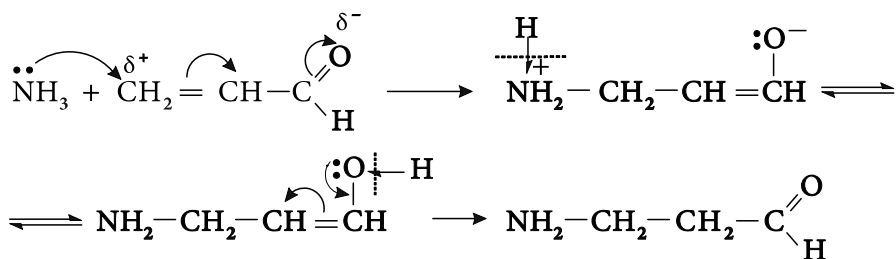


Відновлення такого азометину воднем на паладієвому катализаторі при підвищеній температурі та тиску утворює бензильні похідні аніліну.

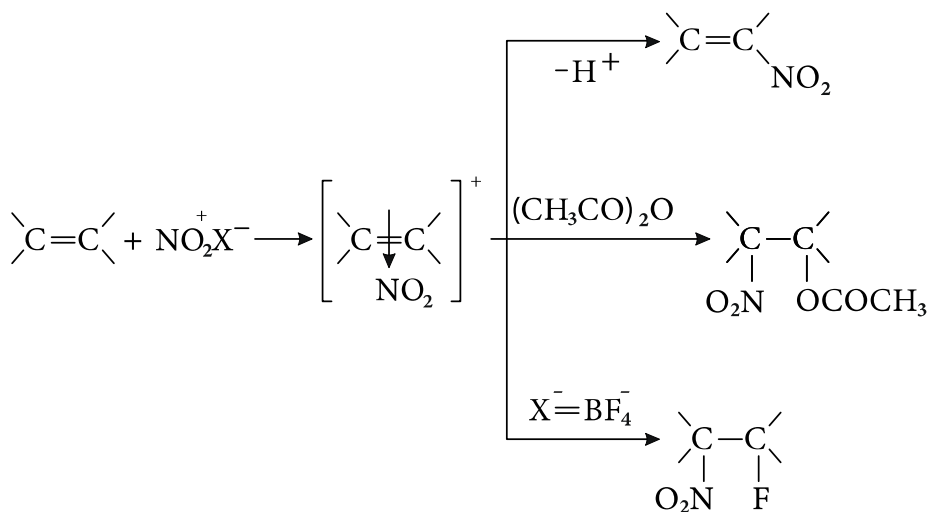


6. Приєднання аміаку і амінів до C=C-зв'язку, активованого електроноакцепторними групами.

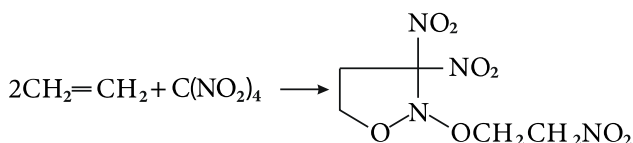
Приєднання аміаку починається зразу ж нуклеофільною атакою молекули реагента за кінцевим атомом карбону спряженого фрагменту з електроноакцепторною групою:



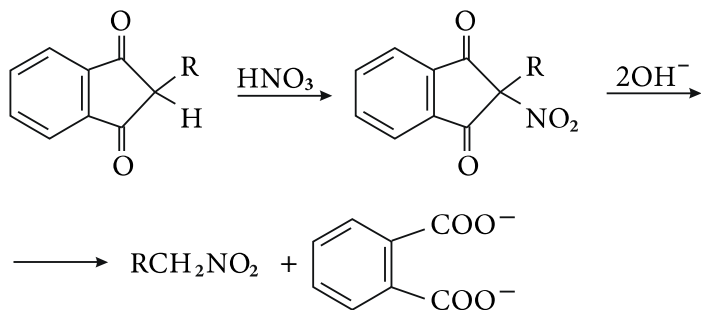
Коли неможливе пряме нітрування, нітрування олефінів апротонними нітруючими агентами залежно від умов та будови реагентів може проходити різними напрямками, включаючи відщеплення H^+ , приєднання елементів розчинника та протіюну, полімеризацію та ін., наприклад:



При нітруванні олефінів тетранітрометаном залежно від будови олефіну утворюються або аліфатичні полінітросполуки, або похідні гетероциклу – ізооксазолідину, наприклад:

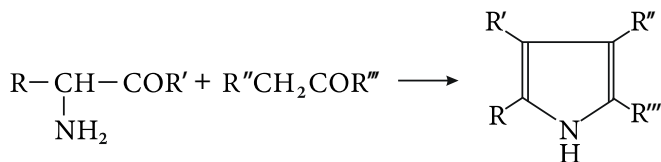


Окремі СН-кислоти при нітруванні утворюють аніони відповідних нітросполук. Наприклад, при дії на флуорен етилнітрату в присутності $\text{C}_2\text{H}_5\text{OK}$ утворюється К-сіль 9-нітрофлуорену. Прикладом нітрування карбаніонів може служити також перетворення солей моно- та динітросполук в гемінальні ди- та тринітропохідні при дії FNO_2 . Сполуки з активною метиленовою групою можна нітрувати і в кислих умовах, наприклад при обробці діетилмалонату HNO_3 утворюється нітродіетилмалонат. Нітрування в аналогічних умовах 1,3-індандіону з наступним лужним гідролізом утворюваного α -нітрокетону – зручний метод синтезу первинних нітроалканів.

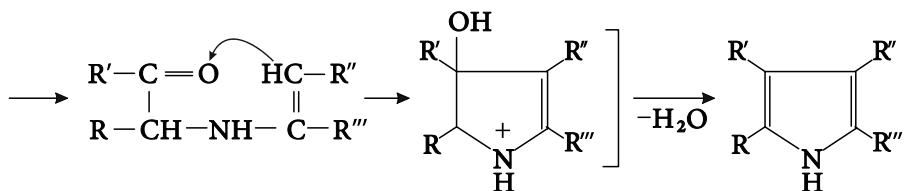
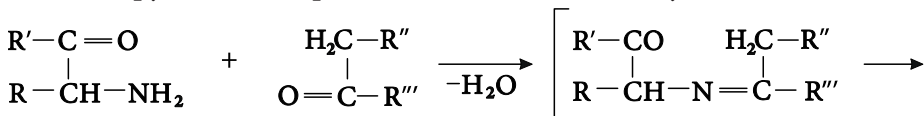


7. Реакція Кнорра.

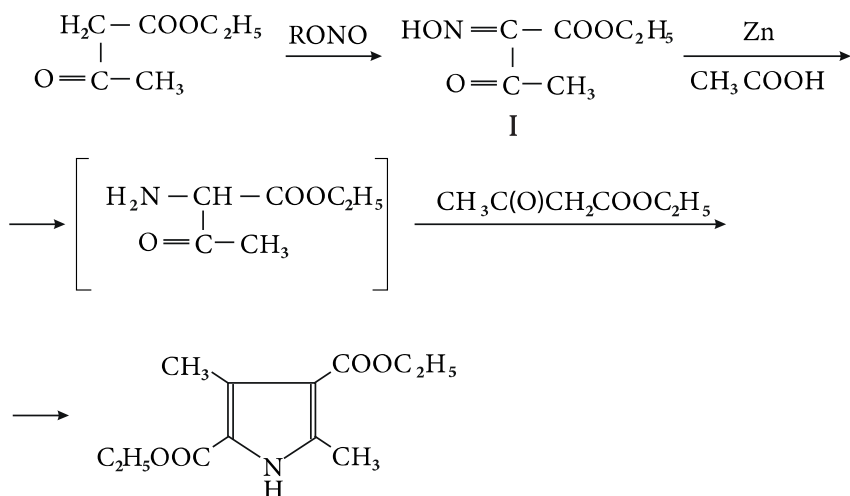
Реакція Кнорра – синтез тетразаміщених піролів взаємодією α -амінокетонів з карбонільними сполуками, що містять активовану α -метиленову групу:



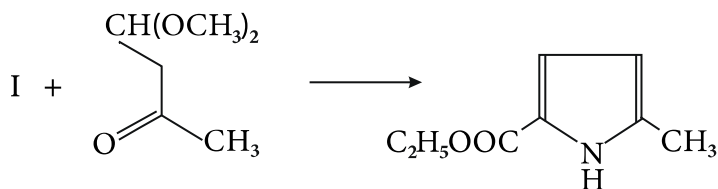
Проводять нагріванням суміші реагентів в оцтовій кислоті. Реакція проходить з високим виходом, якщо R' і R''' – алкіл, арил, ацил, алкоксикарбоніл, R і R'' – ацил, алкоксикарбоніл; при $\text{R}-\text{H}$, алкіл, арил і R'' -алкіл виходи нижче. Вважають, що на першій стадії реакції CO – група карбонільної компоненти взаємодіє з аміногрупою, на другій стадії проходить замикання циклу.



α -Амінокетони схильні до самоконденсації з утворенням похідних піразину, тому в реакції Кнорра їх вводять у вигляді гідрохлоридів або використовують в момент одержання при відновленні α -ізонітрокетонів. Приклад такої поведінки реакції Кнорра – синтез так званого піролу Кнорра через α -гідроксііміноацетооцтовий естер (формула I):

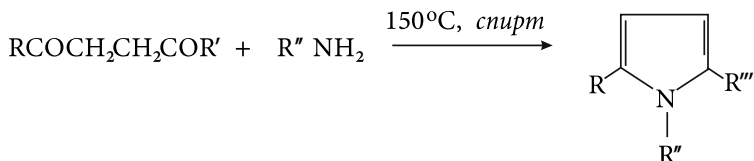


Відомо ряд модифікацій реакції Кнорра, що включають стадію відщеплення ацильного фрагменту амінокетону; цими способами можна успішно отримувати не тільки ацил- та алоксикарбонілпіроли, але й алкілпіроли. Так, при використанні в якості карбонільної компоненти похідних β -кетальдегідів (із захищеною альдегідною групою) утворюються не піролкарбальдегіди, а алкілзаміщені піроли:



Реакція була відкрита Л. Кнорром в 1844 році. До реакцій Кнорра також належать наступні реакції:

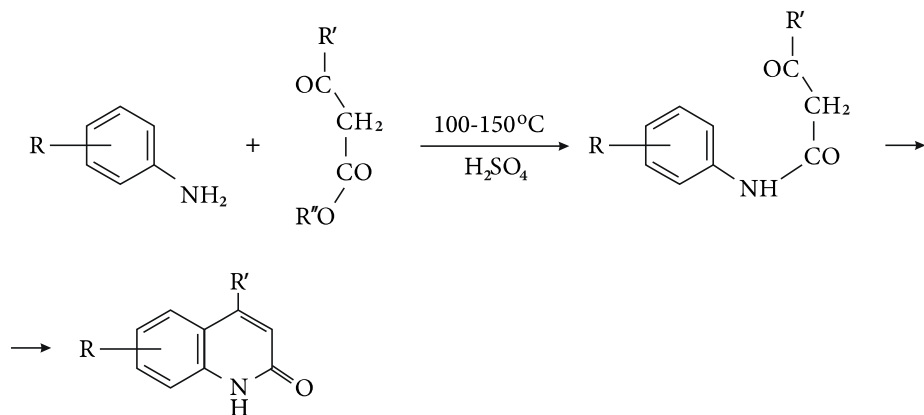
1. Синтез піролів із 1,4-дикарбонільних сполук та NH_3 або первинних амінів.



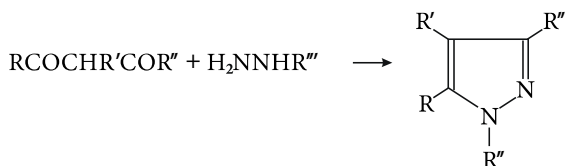
R і R' – алкіл, OH , NH_2 , NHR . Реакція відкрита в 1885 році незалежно Л. Кнорром та С. Паалем, іноді називають реакцією Паала–Кнорра.

2. Синтез 2-хінолонів із β -кетоестерів і ариламинів.

Реакція була відкрита Кнорром в 1886 році.



3. Синтез піразолів із 1,3-дикарбонільних сполук та гідразинів.



Реакція була відкрита Л. Кнорром в 1883 році.

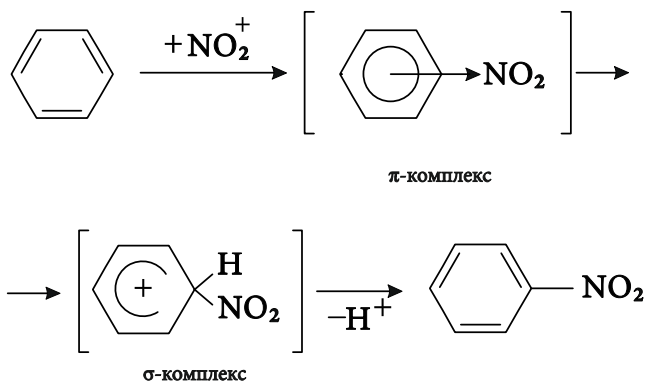
8. Утворення зв'язку Карбон–Нітроген(V) електрофільним заміщенням біля ненасиченого атома вуглецю.

8.1. Нітрування.

Введення в молекулу органічної сполуки нітрогрупи називається реакцією нітрування. Вперше її здійснив *Мітчелліх* при синтезі нітробензену у 1834 році.

Механізм реакції. Залежно від природи субстрату і характеру нітруючого агента механізм реакції може бути різним. Так, введення нітрогрупи в ароматичне ядро протікає за електрофільним механізмом.

Найпоширенішим прикладом реакції є нітрування бензену сумішшю концентрованих азотної і сірчаної кислот. Її можна представити за схемою:



Електрофільний характер реакції визначається атакою на молекулу бензену нітроній-катиону NO_2^+ з утворенням π -комплексу, який перетворюється в σ -комплекс, і подальшим відщеплюванням протона з утворенням нітробензену.

Нітруючі агенти. Для ароматичного ряду вибір нітруючого агента визначається реакційною здатністю сполуки, яка піддається нітруванню в процесах електрофільного заміщення. При цьому

завжди необхідно враховувати, що нітрування супроводжується утворенням води, яка, розбавляючи азотну кислоту, може зупинити реакцію. Тому для нітрування застосовується HNO_3 різної концентрації: 95-98% ($\rho = 1,5 \text{ г/см}^3$), 60-65% ($\rho = 1,4 \text{ г/см}^3$), 30-60%, а іноді навіть 10%. Слід враховувати, що розведена азотна кислота на відміну від концентрованої, діє на субстрат більшою мірою як окиснювач. Щоб уникнути впливу розбавлення в реакційне середовище як дегідратуючий засіб додають концентровану H_2SO_4 . Особливо широко застосовуються наперед одержані суміші азотної і сірчаної кислот (нітруючі суміші). Для їх отримання найчастіше використовують азотну кислоту густиною 1,4 або 1,5 г/см^3 і 92-93% сірчану кислоту. Останню іноді беруть також у вигляді моногідрата (100% H_2SO_4) або 10-20% олеуму. У всіх випадках витримують співвідношення кислот 1:1. Велике практичне застосування отримав меланж, що виробляється хімічною промисловістю і складається з концентрованої HNO_3 , 75-90% H_2SO_4 і до 4,5% H_2O . Ця суміш не викликає корозії металу і може легко транспортуватися.

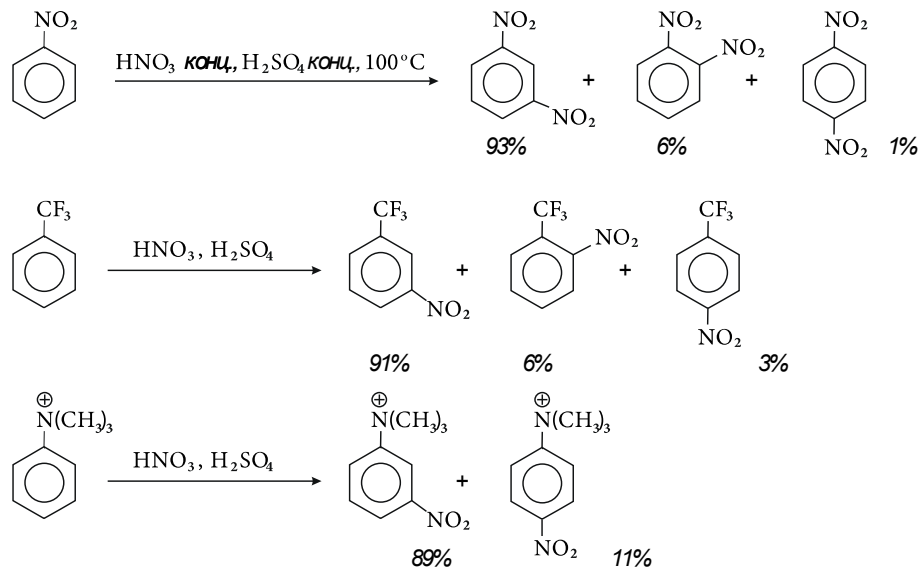
У лабораторній практиці часто використовується нітруюча суміш з натрію або калію нітратом і концентрованої сірчаної кислоти. При взаємодії названих реагентів утворюється азотна кислота, яка і є нітруючим агентом. Недоліком таких сумішей є утворення домішок – значних кількостей гідросульфатів, які не знаходять широкого застосування. Використання замість солей натрію або калію, нітрату амонію для приготування нітросуміші дозволяє потім використовувати сульфат амонію, що утворюється, як добриво. До дуже енергійних нітруючих агентів відноситься ацетилнітрат – продукт взаємодії димлячої азотної кислоти з оцтовим ангідридом. Оскільки ацетилнітрат $\text{CH}_3\text{COONO}_2$ є вибуховою речовиною, його, як правило, застосовують у вигляді дуже розведених розчинів в оцтовому ангідриді або тетрахлориді вуглецю, а процес нітрування здійснюють за низьких температур.

Для одержання нітросполук ароматичного і аліфатичного рядів

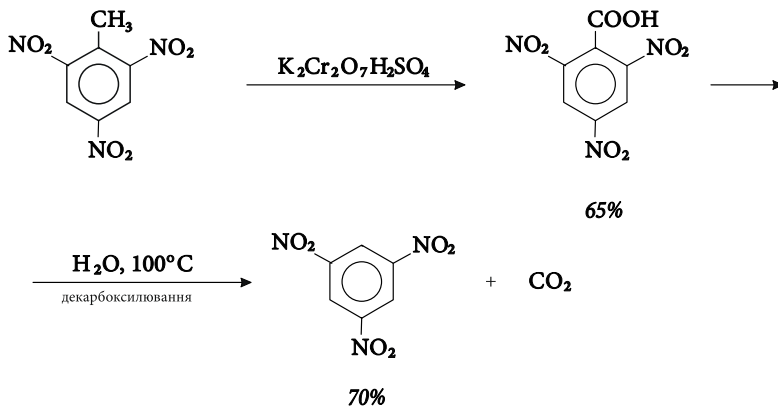
використовують також парофазне нітрування оксидами нітрогену.

8.2. Методи синтезу ароматичних нітросполук.

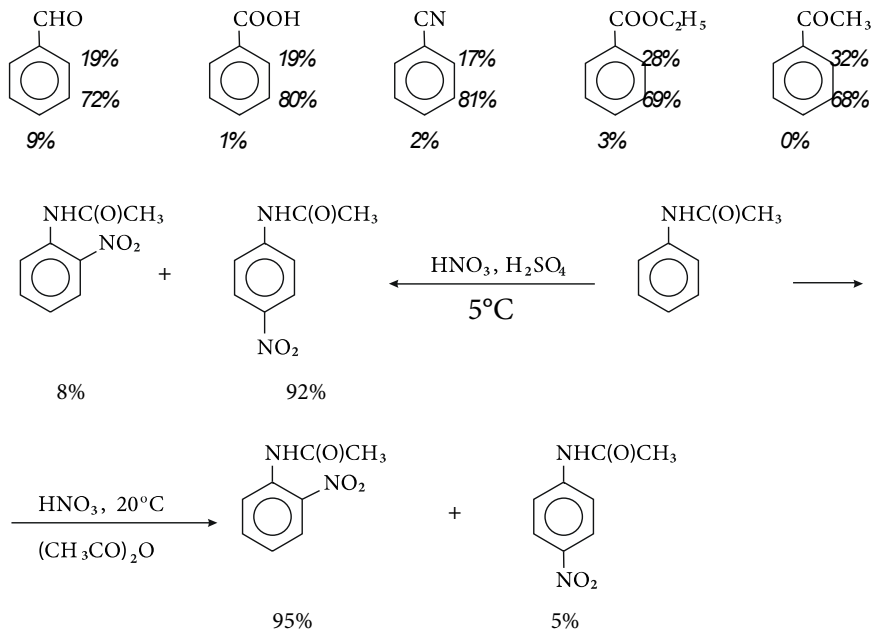
Для нітрування бензену, толуену, ксиленів та ароматичних сполук, що містять електроноакцепторні замісники, застосовують нітруючу суміш, наприклад:



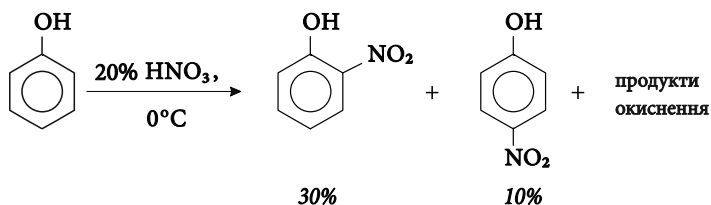
1,3,5-тринітробензен можна отримати нітруванням 1,3-динітробензену протягом багатьох годин концентрованою азотною кислотою в олеумі, але вихід продукту невеликий. Значно зручніше отримувати 1,3,5-тринітробензен із 2,4,6-тринітротолуену (вибухова речовина тротил), яку в свою чергу отримують нітруванням толуену при 70°C нітруючою сумішшю.



Потрібно зауважити, що сполуки з електроноакцепторними групами, такими як CHO, COOH, COOR, CN, при нітруванні нітруючою сумішшю поряд зі звичайним *мета*-ізомером утворюються значні кількості *орто*-ізомеру; *пара*-ізомер при цьому утворюється у невеликій кількості:

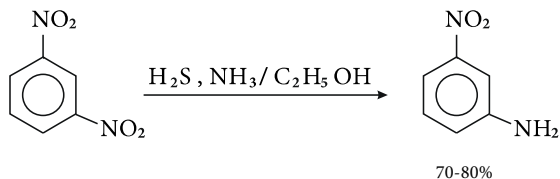


Хлорбензен при 50-70°C утворює суміш *орто*- і *пара*-нітрохлорбензену (33-35 і 65-67% відповідно). Нітруюча суміш є досить сильним окиснювачем, тому її не можна використовувати для прямого нітрування фенолу та аніліну, а також їх похідних з електронодонорними замісниками. ОН-групу у фенолах можна захистити алкілюванням (знімається захист дією конц. НІ), а NH₂-групу в анілінах – ацилюванням (знімається захист лужним та кислотним гідролізом). При цьому ми, як і раніше, маємо сильні орієтанти 1-го роду (більш сильні, ніж алкільні групи), а схильність ароматичної системи до окиснення різко зменшується. Сполуки ряду бензену, що містять сильні електронодонорні замісники, можна нітрувати азотною кислотою різної концентрації (феноли та етери), азотною кислотою в оцтовій кислоті (феноли), ацетилнітра-том (етери фенолів, ацетанлід) Змінюючи умови реакцій (температуру, нітруючі агенти), можна провести нітрування регіоселек-тивно.

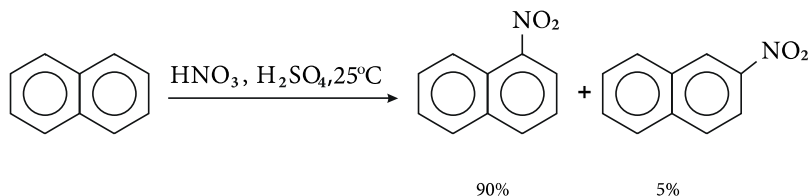


Орто-нітрофенол відганяють водяною парою із реакційної суміші.

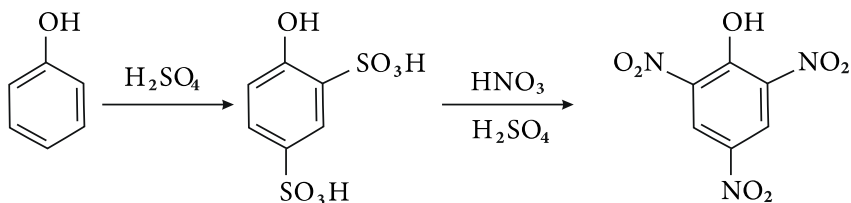
Мета-нітроанілін одержують парціальним відновленням *мета*-динітробензену сірководнем у водному та спиртовому аміаку.



Нафтаген нітрується у більш м'яких умовах, ніж бензен, зазвичай нітруючою сумішшю за кімнатної температури або слабкому нагріванні. Основний продукт – α -нітронафтаген, з 90-95% виходом, поряд з невеликою кількістю (4-5%) β -нітронафтагену.



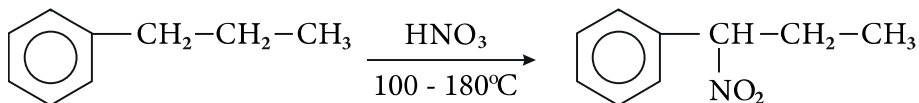
Велике значення має одержання із фенолу 2,4,6-тринітрофенолу – пікринової кислоти. Оскільки для введення трьох нітрогруп в молекулу фенолу потрібна підвищена концентрація азотної кислоти, а концентрована азотна кислота окиснює фенол, то пікринову кислоту одержують через стадію утворення фенолдисульфокислоти:



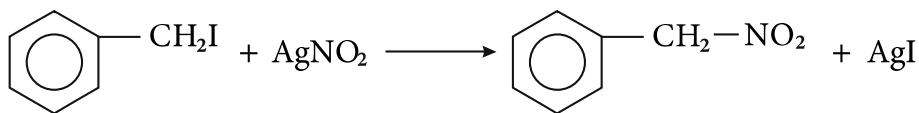
З ароматичними вуглеводнями пікринова кислота утворює комплексні сполуки, які добре кристалізуються та використовуються для виділення та ідентифікації ароматичних вуглеводнів. Пікринова кислота є осаджувальним реагентом для різних алкалоїдів з утворенням солей – пікратів, які мають характерні температури плавлення. Пікринова кислота застосовується як вибухова речовина.

8.3. Нітрування ароматичних вуглеводнів у боковий ланцюг.

Проходить приблизно в аналогічних умовах, що й нітрування парафінових та ациклічних вуглеводнів. Можна проводити за методом Коновалова, одержуючи переважно α -нітросполуки. Так, 1-нітро-1-фенілпропан з виходом 90% одержують при дії розведеної азотної кислоти на пропілбензен при 100-180°C:

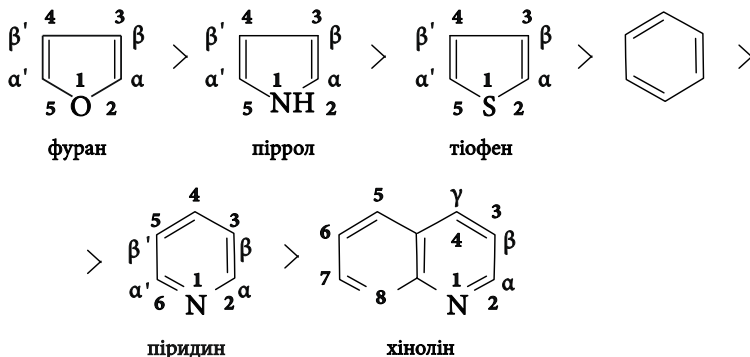


Можна також отримувати, наприклад, фенілнітрометан алкілюванням аргентуму нітриту бензилйодидом:

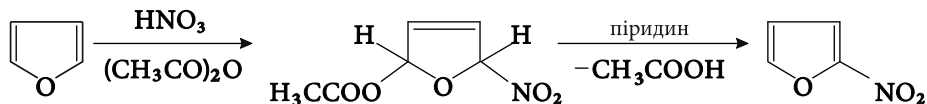


8.4. Нітрування гетероциклічних сполук.

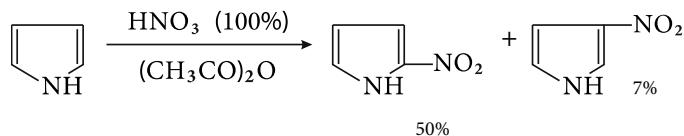
За порівняльною легкістю, з якою гетероциклічні сполуки вступають в реакцію електрофільного заміщення, їх можна розмістити в ряд, в якому зліва від бензену розміщуються сполуки з більшою «ароматичністю», що і легше вступають в реакцію, а піридин, хінолін – сполуки, що реагують важче. У всіх випадках нітрування фурану, піролу, тіофену нітрогрупа вступає в першу чергу в α -положення гетероциклу, оскільки електрофільні реагенти атакують більше електронегативні α -карбонові атоми цих циклів. Тому випадки прямого заміщення в β -положення цих найпростіших п'ятичленних гетероциклів майже невідомі. β -Нітросполуки одержують, якщо обидва α -положення зайняті.



Фуран нітрується димлячою азотною кислотою в оцтовому ангідриді при -10°C . Спочатку проходить приєднання нітрогрупи та ацетоксигрупи за α, α' -положенням ядра з утворенням α -нітро- α' -ацетоксидигідрофурану, який при дії піридину відщеплює оцтову кислоту, перетворюючись в α -нітрофуран:

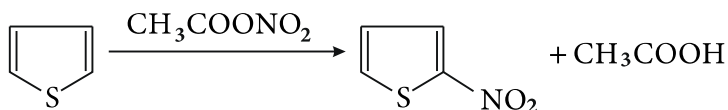


Пірол можна нітрувати азотною кислотою, оскільки при дії на пірол безводної азотної кислоти в оцтовому ангідриді при $-10^{\circ} + 5^{\circ}\text{C}$ утворюється α -нітропірол з виходом 50% і β -нітропірол -7%.

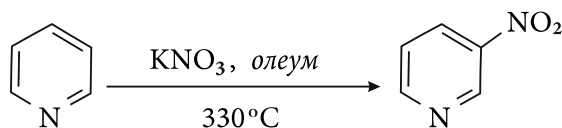


Тіофен при нітруванні нітруючою сумішшю, нітрогрупа вступає зразу в α - і α' -положення, в результаті чого отримують α, α' -динітротіофен.

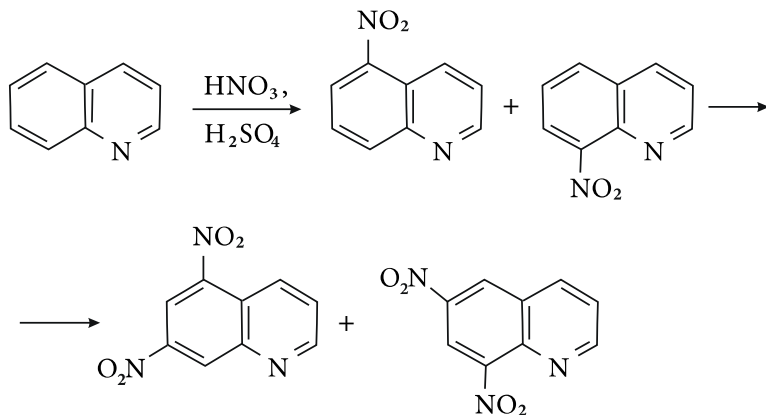
α -Нітротіофен одержують з високим виходом 80% при нітруванні тіофену ацетил- або бензоїлнітратом, сумішшю димлячої азотної кислоти з оцтовою кислотою та оцтовим ангідридом:



Піридин. Нітрування проходить значно важче, ніж нітрування бензолу, у більш жорстких умовах. При цій реакції нітрогрупа, що вводитьься в ядро піридину, завжди вступає в β -положення, тобто атом азоту в кільці піридину виявляє такий же орієнтуючий вплив, як NO_2 – група в нітробензолі, спрямовуючи вступаючий замісник в m -положення. Нітрування проводять при 330°C , причому до розчину піридину в олеумі (тобто до сульфату піридину) додається розчин калію нітрату в димлячій азотній кислоті, але навіть у таких жорстких умовах вихід β -нітропіридину складає всього 15%.



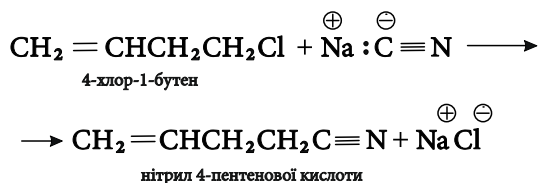
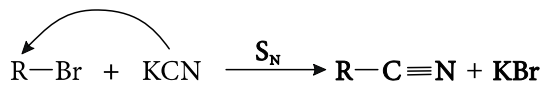
Хінолін. При нітруванні хіноліну нітруючою сумішшю нітрогрупа вступає в бензольне ядро і утворюються в рівних кількостях 5-нітрохінолін та 8-нітрохінолін. Подальший вступ нітрогрупи проходить в m -положенні до тієї, що є, тобто утворюється 5,7-динітрохінолін та 6,8-динітрохінолін.



9. Утворення зв'язку Карбон–Нітроген(V) нуклеофільним заміщенням біля насиченого атома карбону.

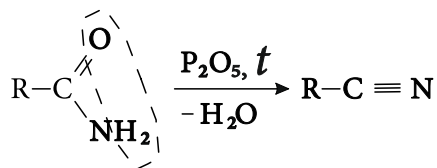
9.1. Одержання нітрилів.

1) Алкілювання ціанід-аніона – синтез нітрилів карбонових кислот. Наприклад, при невеликому нагріванні галогенопохідні вступають в реакції з ціанідами.



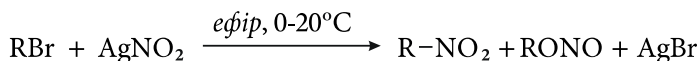
Для розчинення неорганічних солей використовують розчинники (диметилформамід, диметилсульфоксид).

3) При нагріванні незаміщених амідів з сильними дегідратуючими засобами (P_2O_5 або POCl_3) утворюються нітрили.

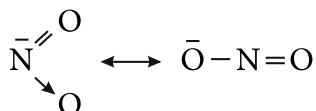


9.2. Реакція Меєра.

Найпоширенішим лабораторним методом отримання нітроалканів до цього часу залишається **реакція алкілювання нітрит-іонів, відкрита У. Меєром** в 1872 році. У класичному методі Меєра аргентуму нітрит взаємодіє з первинними або вторинними алкілбромідами і алкілйодидами в ефірі, петролейному ефірі або без розчинника при 0-20°C з утворенням суміші нітроалкану і алкілнітриту:



9.3. Нітрит-іон належить до числа виражених амбідентних аніонів з двома незалежними нуклеофільними центрами (азотом і киснем), які не пов'язані в єдину мезомерну систему.

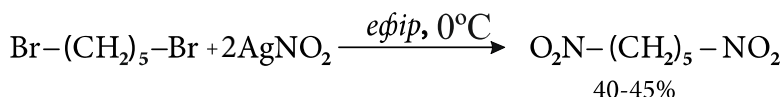


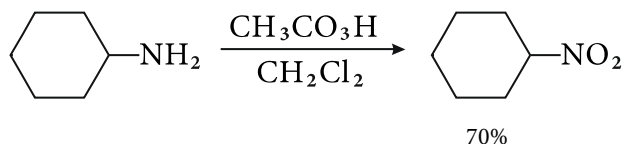
Реакційна здатність амбідентного нітрит-іона з двома незалежними нуклеофільними центрами (нітрогеном і киснем) різко відрізняється від реакційної здатності енолятних іонів з двома нуклеофільними центрами, з'єднаними в єдину мезомерну систему.

Співвідношення продуктів N- і O- алкілювання (нітроалкан/алкілнітрит) в реакції Меєра алкілбромідів і йодидів з нітритом срібла вирішальним чином залежить від природи алкільної групи в алкілгалогеніді. Виходи первинних нітроалканів досягають 75-85%, але вони різко падають до 15-18% для вторинних і до 5% для третинних нітроалканів.

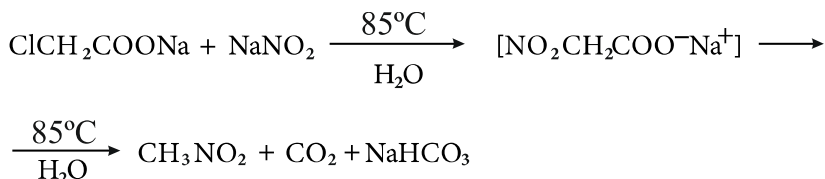
Таким чином, а ні третинні, а ні вторинні алкілгалогеніди не підходять для синтезу нітроалканів при реакції з нітритом срібла. Реакція Меєра, мабуть, є найкращим способом отримання первинних нітроалканів, арилонітрометанів та нітроєфірів карбонових кислот.

Для отримання нітроалканів слід використовувати тільки алкілброміди і алкілйодиди, оскільки алкілхлориди, алкілсульфонати і діалкілсульфати не взаємодіють з нітритами срібла. З α,ω -дибромалканів легко отримують α,ω -динітроалкани.



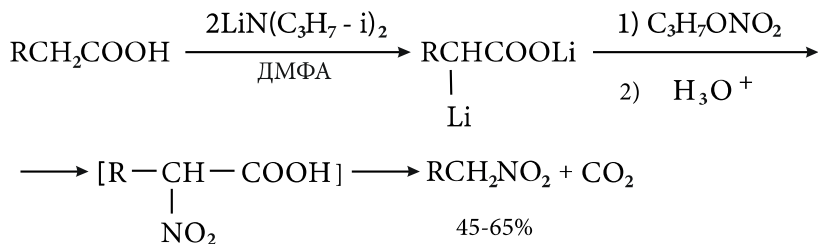


Понад ста років тому Г. Кольбе описав спосіб отримання нітрометану шляхом взаємодії хлорацетату натрію і нітриту натрію у водному розчині при 80-85 °С:

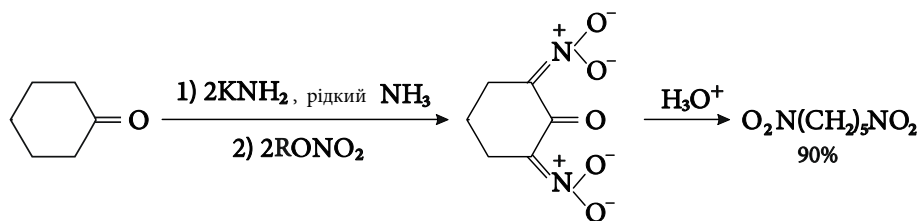


Проміжний аніон нітрооцтової кислоти декарбоксилюється до нітрометану. Для отримання нітрометанових гомологів метод Кольбе неактуальний через низький вихід нітроалканів. Ідея цього методу була використана при розробці сучасного загального методу отримання нітроалканів.

Діаніони карбонових кислот нітруються під дією алкілнітрату з одночасним декарбоксилюванням нітрозаміщеної групи карбонової кислоти:



Нітрування карбаніонів за допомогою алкілнітратів також широко застосовується для отримання α,ω -динітроалканів. З цією метою енолят-іони циклічних кетонів обробляють двома еквівалентами алкілнітрату. Розкриття циклу з подальшим декарбоксилюванням приводить до α,ω -нітроалкану.



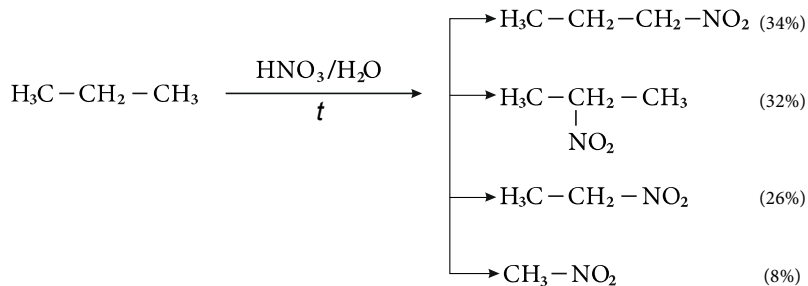
10. Утворення зв'язку Карбон–Нітроген(V) гомолітичним заміщенням біля насиченого атома карбону.

10.1. Роботи Топчієва були присвячені нітруванню ароматичних сполук і амінів за допомогою діоксиду азоту. Крім того, вивчалися різні нітруючі агенти, субстрати цих реакцій, активатори і каталізатори процесів. Розроблено методи нітрування насичених вуглеводнів, включаючи нітрування метану в присутності хлору. **Вивчення механізмів нітрування було основним завданням наукових праць Топчієва і його співробітників.** Він довів, що реакції нітрування мають радикально-ланцюговий механізм, який до сих пір є загальноприйнятим. Кілька його досліджень присвячені низькотемпературному нітруванню вуглеводнів нітратами металів в присутності галогеновмісних речовин. Він розробив метод нітрування, заснований на цих роботах, і запропонував механізм реакції.

10.2. Нітрування за Коноваловим. При звичайній температурі алкани не взаємодіють з концентрованою азотною кислотою, а при нагріванні азотна кислота діє як окисник. Але якщо подіяти на алкани розведеною азотною кислотою (10-20%) при нагріванні до 140°C в автоклаві, то атоми водню заміщуються на нітрогрупу, тобто відбувається реакція нітрування. *Реакція названа за ім'ям М. І. Коновалова, який уперше здійснив її в 1888 р.*

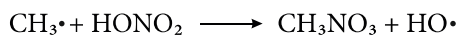
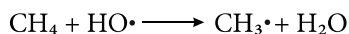
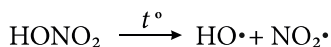
Більш сучасним є *метод парофазного нітрування* – в газовій фазі при температурі 400-500°C. Швидкість реакції нітрування алканів досить повільна і вихід її низький. Реакція нітрування су-

проводжується окисними процесами, тому, разом з нітроалканами, ймовірно утворення спиртів, альдегідів, кетонів і кислот. Тобто при парофазному нітруванні (пропускання парів азотної кислоти та алкану при 420-450°C) можливий також розрив С-С зв'язку, тобто відбувається крекінг, який веде до утворення нітроалканів з меншою кількістю вуглецевих атомів. Наприклад, при нітруванні пропану з загальним виходом 21% утворюється суміш продуктів такого складу:



З етану утворюється суміш, що містить 90% нітроетану та 10% нітрометану.

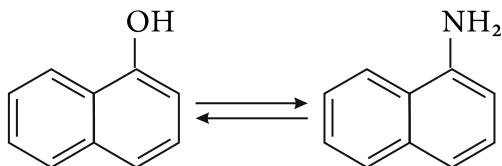
Реакція нітрування алканів – радикальний процес (S_R).



Як нітруючий агент використовують також оксид нітрогену(IV).

11. Реакція Бухерера.

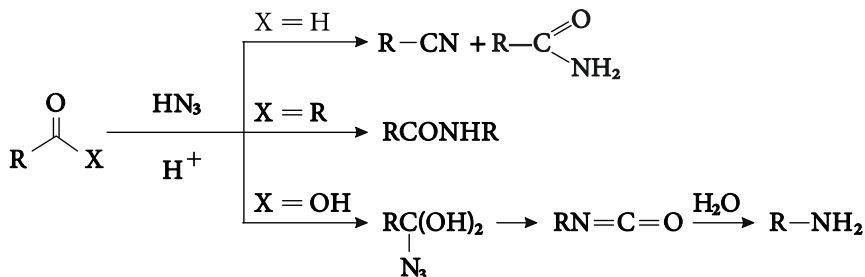
Реакція Бухерера – перетворення нафтолів у амінонафталіни та зворотний процес. Здійснюється дією водних розчинів бісульфіту й амоніаку (130-160°C):



Систематична назва прямої реакції – амінодегідроксилування, зворотної – гідроксидеамінування.

12. Перегрупування Шмідта.

Перегрупування Шмідта – перетворення карбонільних сполук з азидною кислотою в сильноокислому середовищі до суміші нітрилів і амідів (з альдегідами), до амідів (з кетонами), до амінів (з кислотами). Відбувається в присутності сильних концентрованих кислот (H_2SO_4 , HCl , CF_3COOH). Протікає в інертних розчинниках через секстетне перегрупування зі збереженням конфігурації.

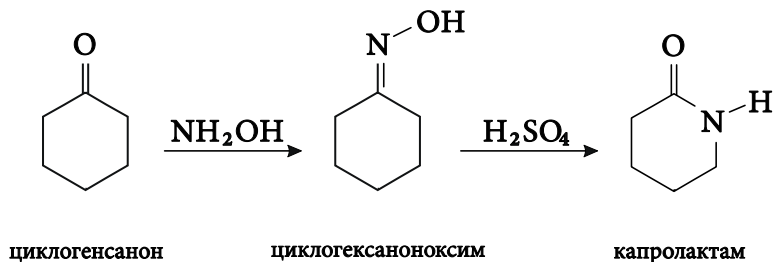


13. Перегрупування Бекмана.

Перегрупування Бекмана – перегрупування оксимів в аміді кислот під дією кислотних дегідратуючих агентів (PCl_5 , H_2SO_4 , олеуму, суміші Бекмана – суміш CH_3COOH з $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ насиченим HCl). Реакція була відкрита у 1886 р. Е. О. Бекманом. Розрізняють два види перегрупування Бекмана: перегрупування оксимів альдегідів або кетонів в аміді кислот (перегрупування Бекмана 1-го роду) і перегрупування, яке супроводиться розривом зв'язку $\text{C}-\text{C}$ з утворенням нітрилу (перегрупування Бекмана 2-го роду). Будова продукту реакції залежить від застосованого реагента.

Перегрупуванням Бекмана часто користуються для визначення

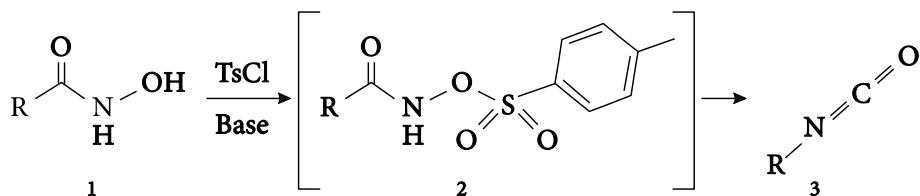
будови кетонів, бо утворені продукти реакції легко ідентифікувати після гідролізу. Перегрупування Бекмана застосовується для виробництва із оксиму циклогексанону (який одержується взаємодією циклогексанону та гідроксиламіну) капролактаму, який використовують для виготовлення синтетичного поліамідного волокна капрон.



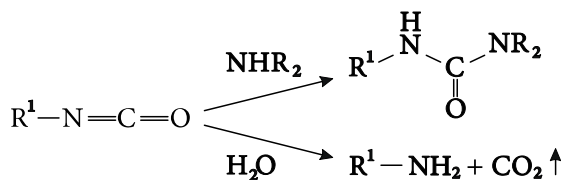
14. Перегрупування Лоссена.

Перегрупування Лоссена – перегрупування гідроксамових кислот або їх ацильних похідних в ізоціанати при нагріванні під дією водовіднімальних засобів (P₂O₅, SOCl₂, (CH₃CO)₂O, поліфосфорної кислоти та ін.).

Для ацильних похідних реакцію проводять в присутності основ. Перегрупування Лоссена разом із реакціями розщеплення амідів (перегрупування Гофмана), азидів (перегрупування Курціуса, Шмідта), оксимів кетонів (перегрупування Бекмана) є важливим методом отримання амінів.



Виходи ізоціанатів або продуктів їх подальших перетворень (наприклад, амінів у разі гідролізу) 60-80%.

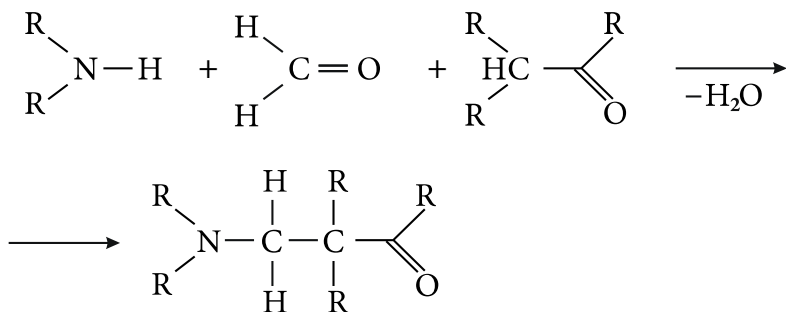


Наявність електронодонорних замісників у радикалі R прискорює реакцію Лоссена, присутність тих же замісників у R¹ надає протилежний результат. У разі оптично активних сполук стереохімічна конфігурація зберігається. Особливо легко реакції Лоссена піддаються О-сульфонільовані та О-фосфорильовані гідроксамові кислоти.

Реакція Лоссена за механізмом близька до інших аніотропних перегрупувань (Гофмана, Бекмана, Курціуса, Шмідта); розрив зв'язку N–O супроводжується синхронною міграцією радикала R. Амідна модифікація реакції Лоссена приводить до одержання амінів (виходи до 80%) нагріванням гідроксамових кислот. Перегрупування Лоссена – препаративний спосіб синтезу амінів, уретанів, діізоціанатів, сечовин та ін. Реакція була відкрита В. Лоссенем у 1872 році.

15. Реакція Манніха.

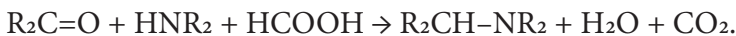
Реакція Манніха – хімічна реакція амінометилування сполук, що містять активний атом Гідрогену біля атома Карбону, дією формальдегіду та аміаку (або амінів). Зазвичай такими сполуками є кетони, здатні до енолізації:



Карбоновий ланцюг вихідної СН-сполуки видовжується на одну метиленову ланку. Реакцію названо за ім'ям німецького хіміка Карла Манніха. Кінцеві продукти – β -амінокарбонільні сполуки називають *основами Манніха*.

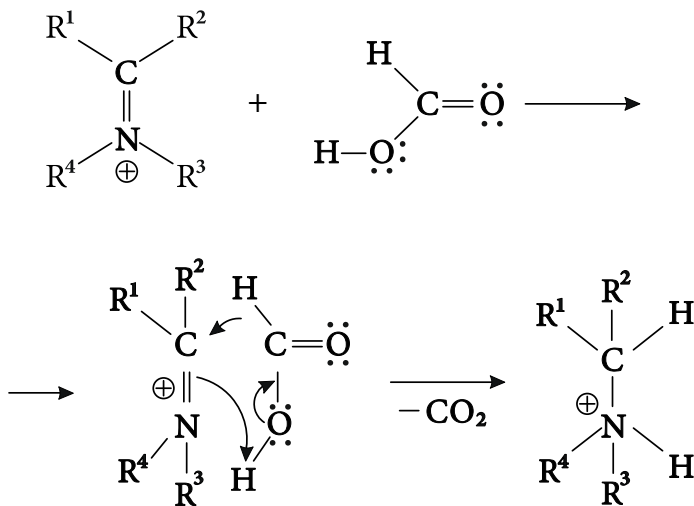
16. Реакція Лейкарта–Валлаха.

Реакція Лейкарта–Валлаха – відновне амінування альдегідів та кетонів при їх нагріванні з первинними або вторинними амінами та мурашиною кислотою:



Реакція здійснюється в надлишку мурашиної кислоти.

Варіант реакції:

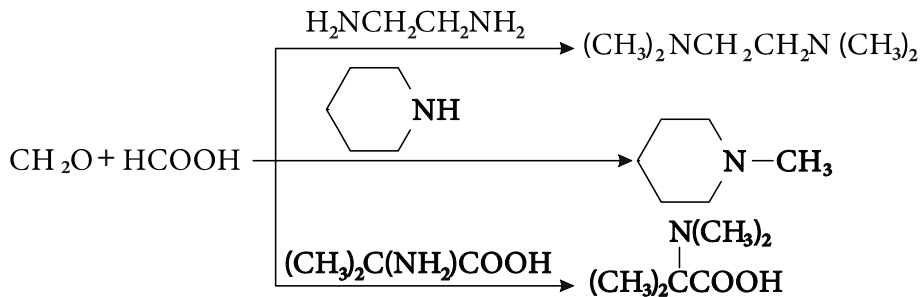


17. Реакція Ешвайлера–Кларка.

Реакція Ешвайлера–Кларка – метилювання первинних або вторинних амінів під дією формальдегіду та мурашиної кислоти:

В реакцію вступають аліфатичні аміни з відкритим ланцюгом та аліциклічними радикалами, діаміни, арилалкіламіни, гетероциклічні аміни і амінокислоти, наприклад:





Реакція відкрита В. Ешвайлером у 1905 році і пізніше детально вивчена Х. Кларком.

Питання для самоконтролю.

1. Реакція Гофмана.
2. Синтез Габрієля.
3. Взаємодія аміаку із алкіленоксидами.
4. Утворення амідів карбонових кислот, гідразидів карбонових кислот, гідроксамових кислот.
5. Реакції карбонільних сполук із азотовмісними сполуками: добування основ Шиффа, оксимів, гідразонів, семикарбазонів, тіосемикарбазонів.
6. Реакція Чичибабіна.
7. Приєднання аміаку і амінів до альдегідів, кетонів, кетенів, ізоціанатів, ізоціанатів.
8. Добування уротропіну, гексогену (циклоніту).
9. Приєднання аміаку і амінів до С=C-зв'язку, активованого електроноакцепторними групами.
10. Приєднання концентрованої азотної кислоти до етиленових вуглеводнів.
11. Реакції нітрування ароматичних і гетероциклічних сполук.
12. Реакції нітрит-іона із алкілгалогенідами.
13. Реакція Меєра.
14. Модифікація Корнблюма.
15. Механізм реакції утворення нітроалканів.
16. Утворення нітрометану.
17. Реакція Кольбе.

18. Нітрування вуглеводнів за Коноваловим. Нітрування вуглеводнів концентрованою азотною кислотою.
19. Реакція Делепіна.
20. Реакція Бухерера.
21. Перегрупування Шмідта.
22. Перегрупування Бекмана.
26. Перегрупування Лоссена.
27. Реакція Манніха.
28. Реакція Ешвайлера–Кларка.
29. Реакція Лейкарта–Валлаха.

Тема 7. Утворення зв'язку Карбон–Карбон

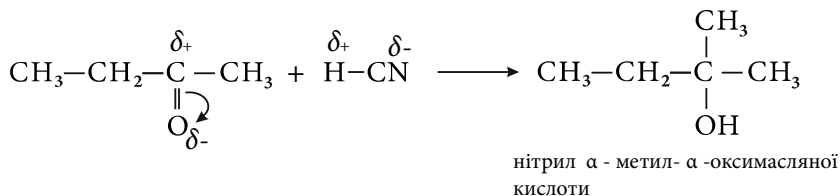
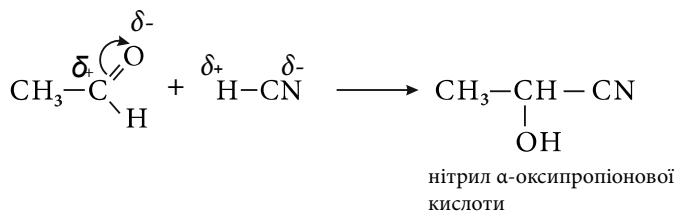
Органічний синтез передбачає, як правило, ускладнення карбонового ланцюга молекули. *Тому провідну роль в синтезі відіграють методи створення нових Карбон–Карбонових зв'язків. Існує чотири основних типи таких методів:*

- 1) на основі металоорганічних сполук;
- 2) на основі різноманітних конденсацій;
- 3) на основі перегрупувань;
- 4) реакції циклоприєднання.

1. Утворення Карбон-Карбонового зв'язку нуклеофільним приєднанням до ненасиченого атома карбону.

Синильна (ціановоднева кислота) приєднується до альдегідів і кетонів з утворенням ціаногідринів (гідроксинітрилів), що дозволяє збільшувати карбоновий ланцюг на один атом С. Оскільки сама синильна кислота малодисоційована, реакцію проводять в присутності каталітичних кількостей її солі чи основи, що генерують в реакційній масі нуклеофільні ціанід-аніони. Ця реакція – одне із перших перетворень, механізм якого був достовірно встановлений (*Лаунорт, 1902 р.*).

1. Приєднання синильної кислоти до альдегідів і кетонів:



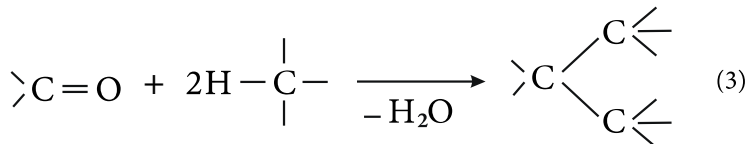
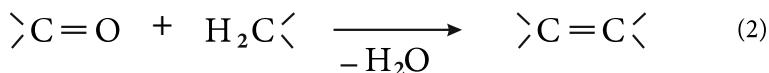
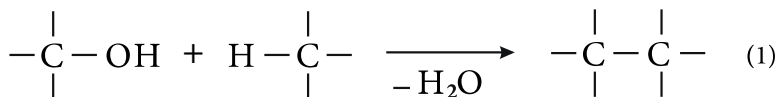
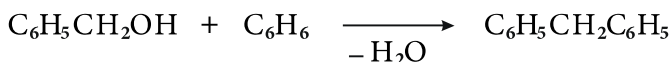
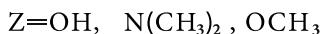
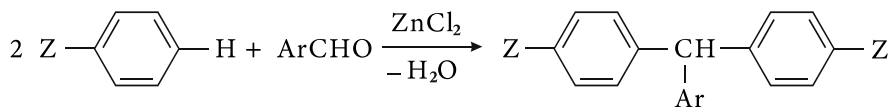


Схема (1) відповідає **алкілюванню** ароматичних і ненасичених сполук **спиртами**, наприклад:

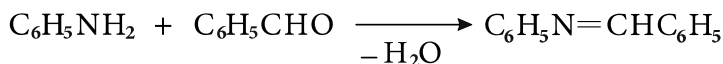


За схемою (2) протікають кротонова конденсація та численні споріднені процеси, наприклад реакція Перкіна, реакція Кневенегеля та ін.; за схемою (3) – чисельні синтези сполук ряду трифенілметану, наприклад:

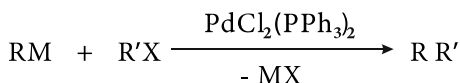
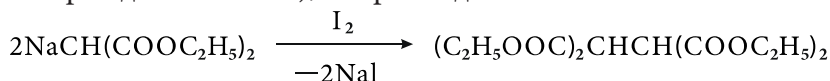


Відщеплення води каталізується зазвичай кислотами та основами, такими як:

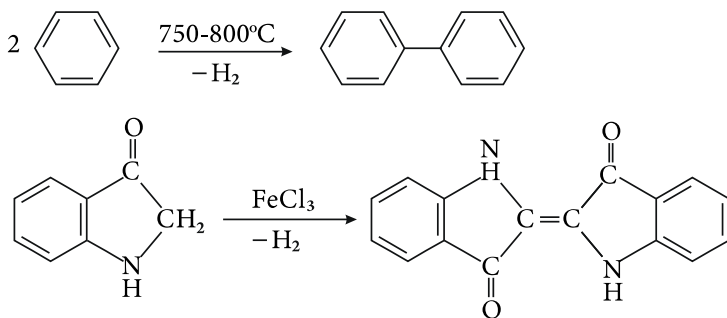
H_2SO_4 , HCl , AlCl_3 , ZnCl_2 , NaOH , NaOR , NaNH_2 , NaH , RNH_2 . Деякі реакції, що супроводжуються утворенням зв'язку Карбон-Гетероатом або Гетероатом-Гетероатом, також відносять до реакцій конденсації, наприклад:



Реакції конденсації з відщепленням галогеноводнів протікають, наприклад, при алкілюванні і ацилюванні за Фріделем–Крафтсом, арилюванні та вінілюванні олефінів, алкілюванні спиртів алкілгалогенідами. Реакції конденсації можуть проходити з відщепленням неорганічних солей (в синтезах натріймалонового і натрійацетооцтового естерів, в багатьох реакціях металоорганічних сполук, в тому числі реакціях *крос*-приєднання, що каталізуються комплексами перехідних металів), наприклад:



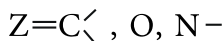
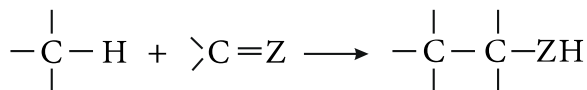
Під дією металів реакції конденсації проходять з відщепленням атомів галогену від двох молекул органічного галогеніду (реакція Вюрца, реакція Ульмана). Реакції конденсації з відщепленням водню можуть здійснюватися піролітично або під дією окисників, наприклад:



Ряд процесів реакцій конденсації супроводжується відщепленням молекул органічних сполук, наприклад спиртів. До цього типу належать естерна конденсація, реакція Кляйзена, реакція Дікмана. Конденсуючі агенти: лужні метали, органічні і неорганічні сполуки. Зазвичай до реакцій конденсації не відносять естерифікацію, переестерифікацію, алкілювання та ацилювання за гетероатомом, проте процеси, що проходять з утворенням полімерів, називають

поліконденсацією.

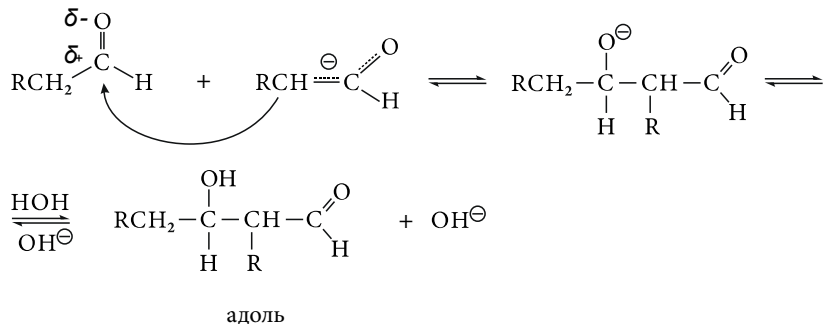
2. Приєднання молекули органічних сполук за кратним зв'язком іншої молекули:



Сюди відносять, наприклад, численні випадки альдольної конденсації, тобто ті, що являють собою стадію кротонової конденсації, реакцію Міхаеля, бензоїнову конденсацію, дієновий синтез, а також реакцію гідро- та карбометилування олефінів та ацетиленів.

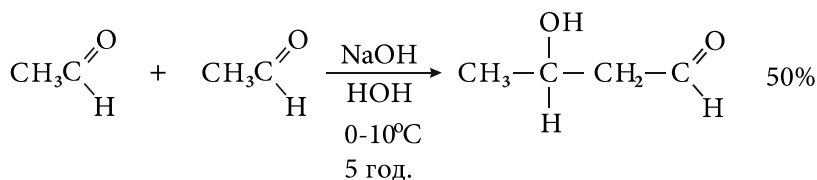
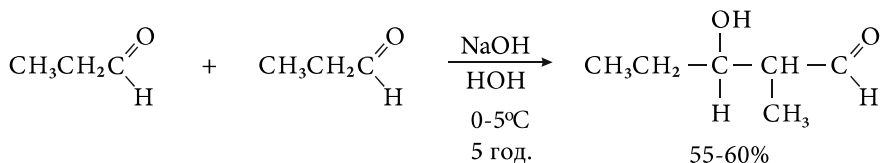
2.1. Альдольна конденсація.

Енолят-іони подібно іншим карбаніонам, ціанідам здатні оборотно приєднуватись до карбонільної групи альдегідів і кетонів. Ця реакція є загальною для всіх альдегідів, що мають хоча б один атом гідрогену при α -карбонівому атомі.

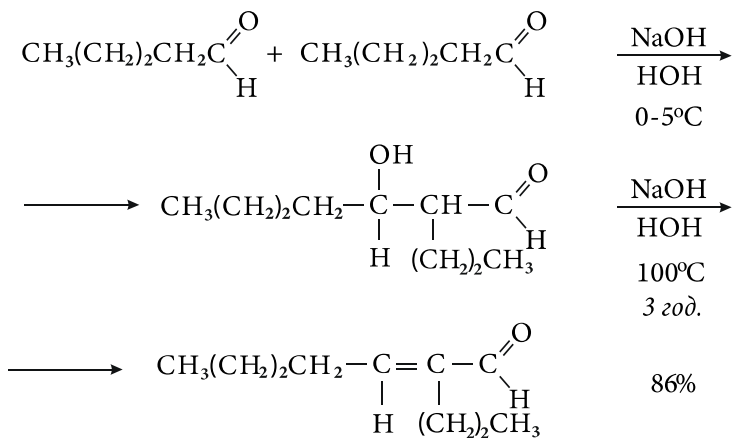


Продукт приєднання енолят-іона до альдегіду представляє собою β -гідроксальдегід (3-гідроксальдегід), що отримав назву (*альд*-альдегід, *ол*-спирт). Тому сама реакція отримала назву *альдольної конденсації* або альдольного приєднання. В класичних умовах енолят-іони, які беруть участь в альдольній конденсації, генеруються із карбонільної сполуки при відщепленні протона за

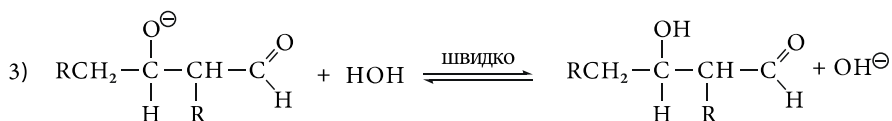
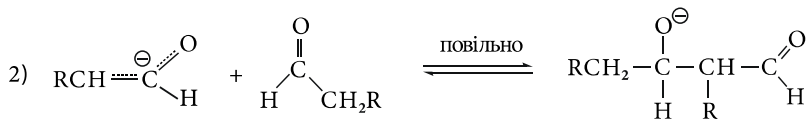
допомоги гідроксид-іона у водному та водно-спиртовому середовищі при 0-5°C. Наприклад, пропаналь при обробці водним розчином натрію гідроксиду при 0-5 °C протягом 5 годин утворює 3-гідрокси-2-метилпентаналь з 55-60% виходом, а оцтовий альдегід дає альдол з 50%-ним виходом.



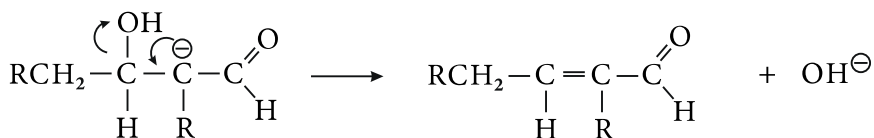
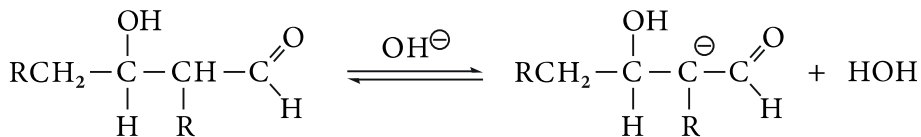
У більш жорстких умовах альдолі піддаються дегідратації з утворенням α,β -ненасичених альдегідів, що робить цей процес необоротним.



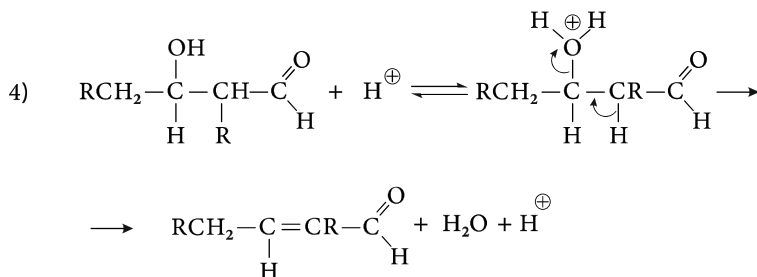
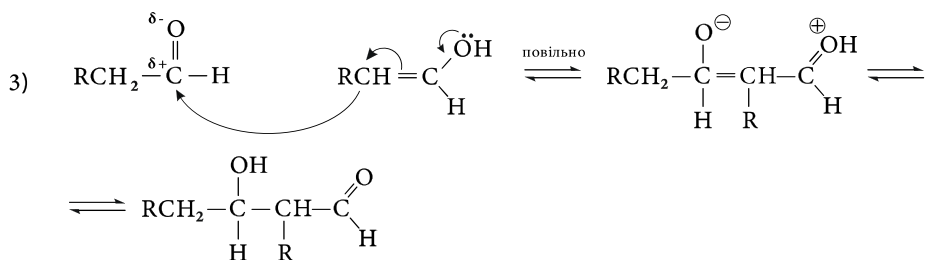
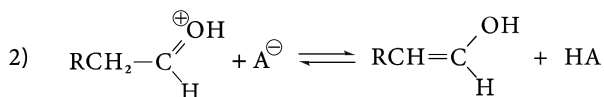
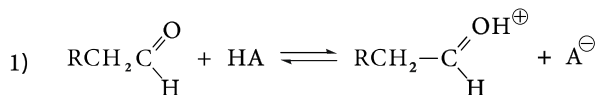
Механізм альдольної конденсації, що каталізується основою, включає три стадії:



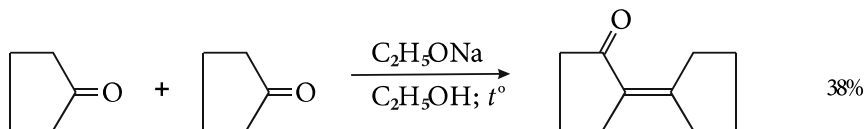
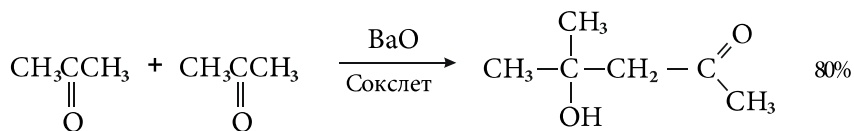
На першій стадії утворюється енолят-іон. Рівноважна концентрація енолят-іона дуже мала і рідко перевищує 1-3%, оскільки pK_a альдегіду приблизно рівна 17-18, а pK_a води рівна 15,7. Приєднання енолят-іона до карбонільної групи неіонізованої молекули альдегіду на другій стадії визначає швидкість всього процесу. Дегідратація альдоля в α,β -ненасичений альдегід також каталізується основою та проходить з проміжним утворенням енолят-іона альдолю.



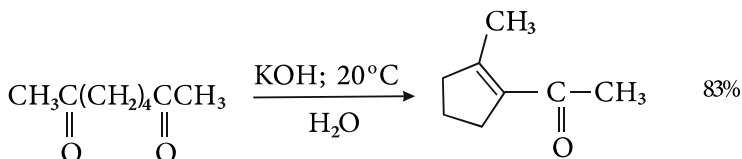
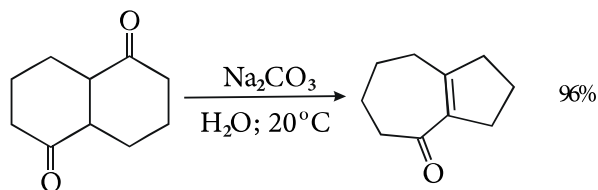
Альдольна конденсація каталізується не тільки основою, але й кислотами. У кислому середовищі, як і очікувалось, стадією, що визначає швидкість процесу, є приєднання енолу до карбонільної групи.



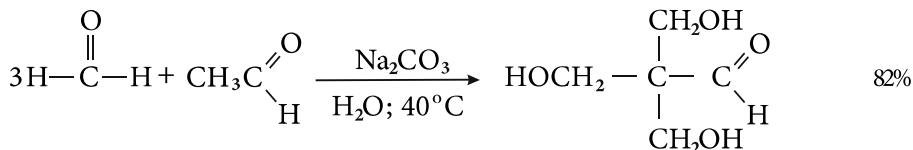
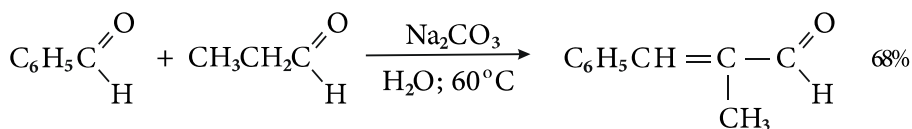
У кислому середовищі практично неможливо зупинити реакцію на стадії утворення альдолю і кінцевим продуктом виявляється α,β -ненасичений альдегід – продукт його дегідратації. Для кетонів константа рівноваги утворення кетоноспирту значно нижче, як для альдегідів. Для зміщення рівноваги в сторону кетоноспирту розроблена спеціальна експериментальна техніка, яка виявилась ефективною для найпростіших низькокиплячих кетонів – ацетону, 3-пентанону та деяких інших кетонів.



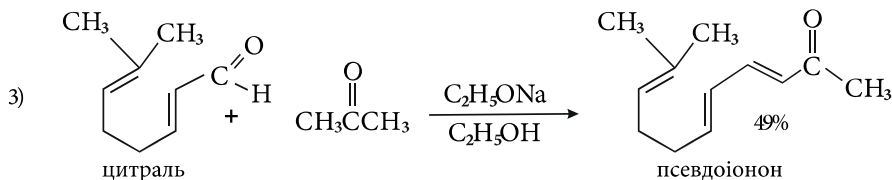
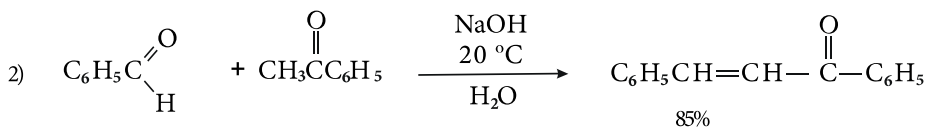
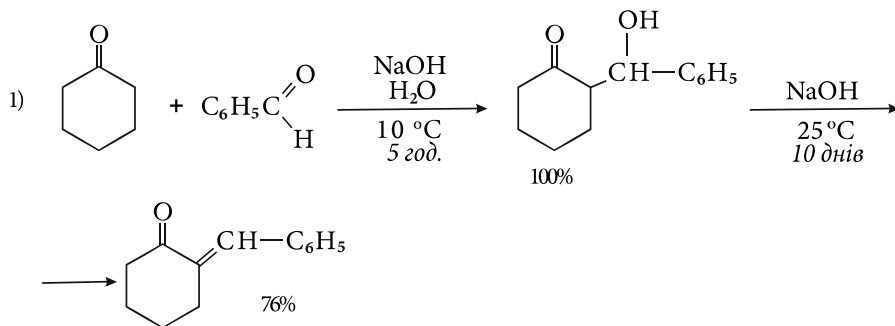
Внутрішньомолекулярна циклізація дикетонів представляє важливий та оригінальний метод синтезу циклічних сполук.



В класичних умовах альдольної конденсації у водному розчині натрію гідроксиду із двох аліфатичних альдегідів у загальному випадку отримуються всі чотири можливих альдоли. Для того щоб перехресна альдольна конденсація була препаративно корисною, реакція повинна бути строго селективною. Це можливо тоді, коли одна компонента виконує роль тільки нуклеофільного агента, а інша – тільки карбонільного акцептора. Деякі наслідки із цього обмеження очевидні. Ароматичні та гетероциклічні альдегіди, як і формальдегід, виконують роль карбонільної компоненти в перехресній альдольній конденсації, оскільки вони не містять гідрогену при α -карбонівому атомі.



Перехресна (змішана) альдольна конденсація ароматичних альдегідів з кетонами, яка приводить до утворення α,β -ненасичених жирноароматичних кетонів відома під назвою **реакції Кляйзена–Шмідта (кротонова конденсація)**.

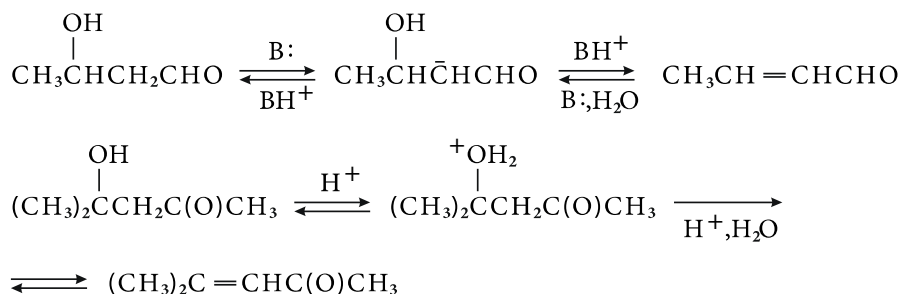


Альдольна конденсація використовується для промислового одержання бутанолу, 2-етилгексанолу і пентаеритриту, а також в препаративному синтезі природних сполук.

2.2. Кротонова конденсація.

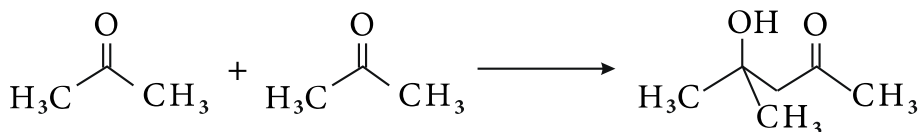
Кротонова конденсація – взаємодія двох молекул альдегідів або кетонів один з одним в присутності основ або кислот, що супроводжується відщепленням води і утворенням α,β -ненасиченої карбонільної сполуки.

Перша стадія процесу – синтез альдолю (див. альдольна конденсація), який зазвичай при кімнатній температурі або при нагріванні дегідратується. Кетони реагують в більш жорстких умовах, ніж альдегіди. Механізм дегідратації альдолю залежить від природи каталізатора (основи або кислоти), наприклад:



Кротонову конденсацію широко використовують для одержання кротонового альдегіду.

Оскільки в ацетоні присутні активна карбонільна група і дві активні метильні групи в α -положеннях, він здатен вступати в **різноманітні реакції конденсації**. При альдольній конденсації відбувається утворення діацетонowego спирту.



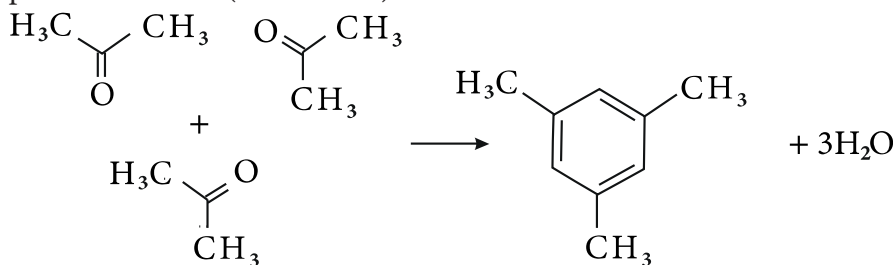
Діацетонівий спирт (4-гідрокси-4-метил-2-пентанон) - це органічна сполука, безбарвна прозора рідина, може змішуватися з водою, спиртом, ефіром, кетонами, складними ефірами, ароматич-

ними вуглеводнями, галогеновуглеводнями та іншими розчинниками, але не змішується з вищими аліфатичними вуглеводнями. Він в основному використовується як розчинник для смоли, електростатичної фарби, целулоїду, нітроцелюлози, жиру, воску тощо, а також може використовуватися для органічного синтезу.

При кротоновій конденсації послідовно утворюються оксид мезитилу, а потім форон. Відноситься до групи кетонів. Вперше був отриманий в 1837 році в неочищеному виді французьким хіміком Олостом Ораном, який назвав його «камфорил». В 1849 році французькі хіміки Шарль Фредерік Жерар і Жан-П'єр Льєс-Бодар отримали його в чистому виді і назвали «форон».

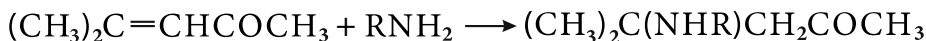
Форон використовують як розчинник для лаків і фарб.

При конденсації трьох молекул ацетону під дією концентрованої сульфатної або хлоридної кислоти утворюється симетричний триметилбензол (мезитилен):

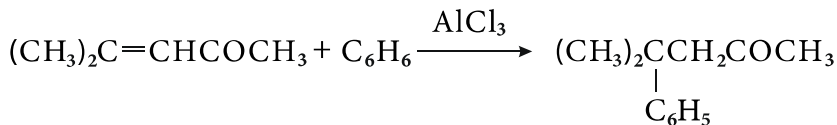


Оксид мезитилу

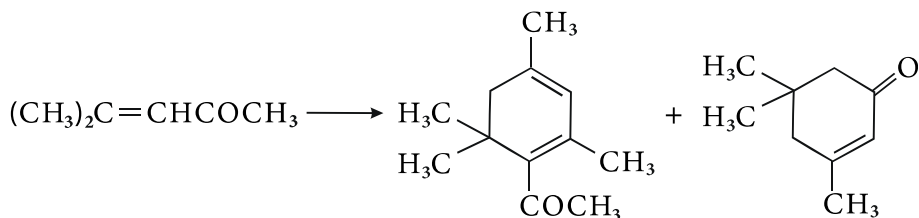
Оксид мезитилу (4-метил-3-пентен-2-он, ізопропіліденацетон) $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCOCH}_3$ приєднує за подвійним зв'язком галогени, HCN , HClO , аміни, воду та ін., наприклад:



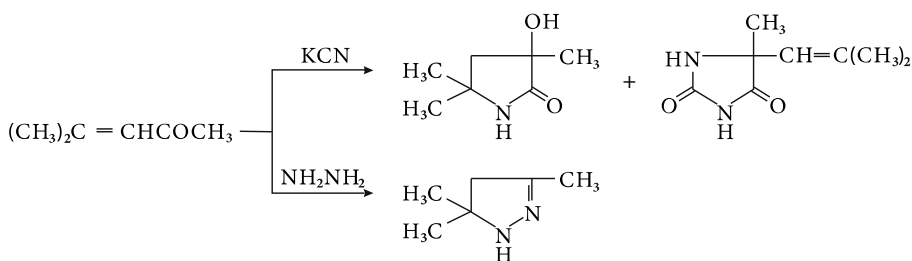
В присутності основ реагує з малоновим естером з утворенням димедону. Вступає в реакцію Фріделя–Крафтса:



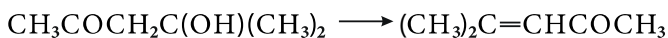
Відновлення Li в рідкому NH_3 приводить до метилізобутилкетону та метилізобутилкарбінолу. При нагріванні з розведеними кислотами та лугами гідролізується в ацетон. Приєднує 2 молекули NaHSO_3 за подвійним зв'язком і за CO -групою. В присутності CaO або BaO самоконденсується.



При кип'ятінні з водно-спиртовим розчином KCN в присутності $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, а також з гіdraзином утворює гетероцикли.



В промисловості оксид мезитилу отримують дегідратацією діацетонного спирту в присутності йоду, мінеральних кислот, хлоридів та бромідів заліза та ін. при $100\text{--}120^\circ\text{C}$ та 100 кПа з виходом 95% .

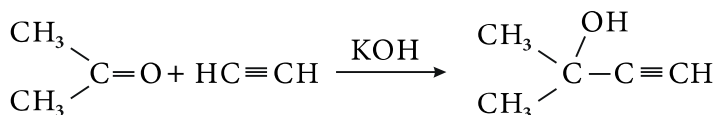


Оксид мезитилу отримують також прямою конденсацією ацетону в присутності мінеральних кислот, катіонообмінних смол, Al_2O_3 та ін.

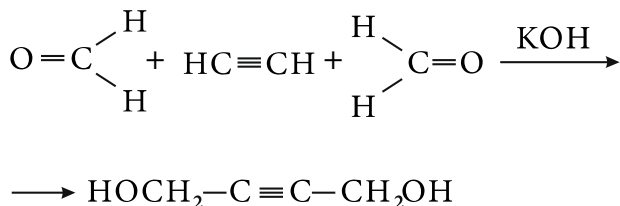
Застосовують оксид мезитилу як розчинник целюлози та полівінілових смол, в якості напівпродукту у виробництві лікарських засобів, інсектицидів, висихаючих масел, як екстрагент для актиноїдів (торій, уран та ін.) та при флотації руд. При тривалому зберіганні оксид мезитилу утворює пероксиди; для його стабілізації використовують діізопропіламін.

Мезитилен – 1,3,5-триметилбензен – похідна бензену із трьома метильними замісниками, розташованими симетрично. Двома іншими ізомерними триметилбензенами є 1,2,4-триметилбензен й 1,2,3-триметилбензен. Є компонентом кам'яновугільної смоли, нафти (разом із бензеном, толуеном, *мета*- та *пара*-ксиленами).

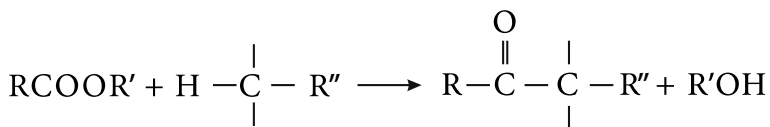
Термінальні алкіни в присутності лугів приєднуються до карбонільної групи альдегідів або кетонів, утворюючи відповідні ацетиленові (пропаргілові) спирти. Конденсація ацетилену з ацетоном називається **реакцією Фаворського**, її використовують у виробництві синтетичного каучуку:



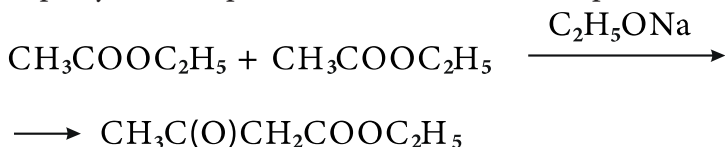
Під назвою **реакція Релле** відомий і інший варіант цього перетворення: в більш жорстких умовах алкіни приєднуються до формальдегіду і його гомологів:



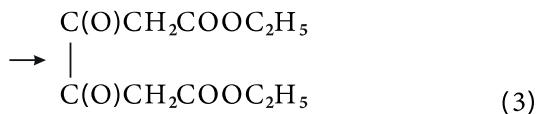
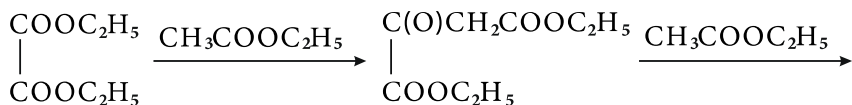
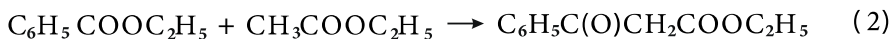
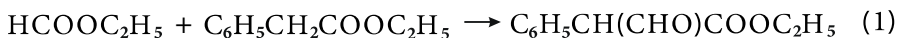
2.3. Конденсація Кляйзена (ацилювання за Кляйzenом, естерна конденсація) – взаємодія естерів карбонових кислот в присутності основних каталізаторів зі сполуками, що мають активну метиленову групу з утворенням нового Карбон–Карбонового зв'язку:



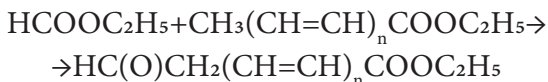
де R та R'-органічні радикали, R'' – зазвичай COOAlk, C(O)Alk, CN. Для здійснення процесу вихідні речовини та каталізатор (наприклад, Na, AlkONa, NaNH₂, NaH) кип'ять у висушеному інертному розчиннику (іноді до кількох діб). Для прискорення реакції у ряді випадків утворюваний спирт відганяють у вакуумі. При самоконденсації складних ефірів утворюються β-кетоестери. Таким чином отримують, наприклад, ацетооцтовий естер.



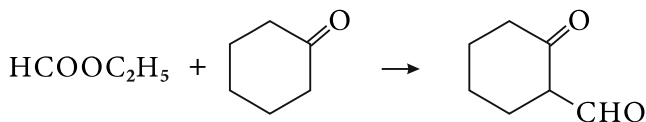
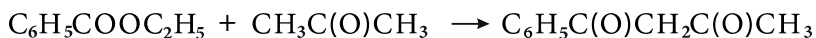
При конденсації двох різних естерів (*перехресна конденсація Кляйзена*) реакція проходить успішно, якщо один із реагентів не містить активного атома водню. Так, із етилформиату отримують альдегідоестери (1), із етилбензоату – β-кетоестери (2), із дітилоксалату – кетоестери або дикетоестери (залежно від співвідношення реагентів) (3):



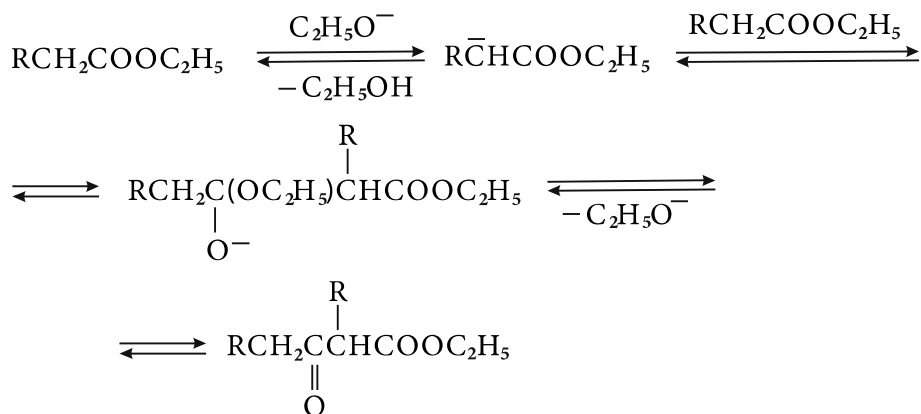
Щоб уникнути самоконденсації, реакцію проводять при надлишку ацилюючого естеру. Якщо обидва естери містять активні атоми Н, утворюється суміш чотирьох β -кетоестерів, що суттєво знижує вихід продуктів перехресної конденсації. За допомогою діетилоксалату або етилформиату можна так ацилювати етилові естери кротонової ($n = 1$) та сорбінової ($n = 2$) кислот, наприклад:



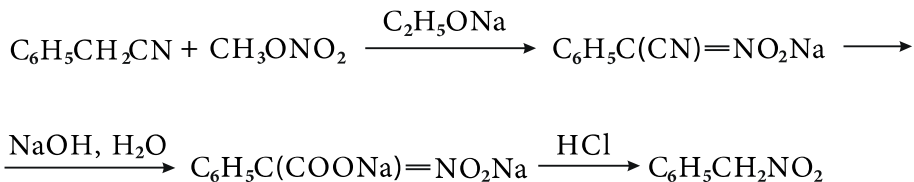
Реакцією естерів карбонових кислот з кетонами отримують β -дикетони або α -кетоальдегіди:



У випадку естерів дикарбонових кислот проходить внутрішньо-молекулярна конденсація. Конденсація Кляйзена оборотна та за механізмом близька до альдольної конденсації, наприклад:



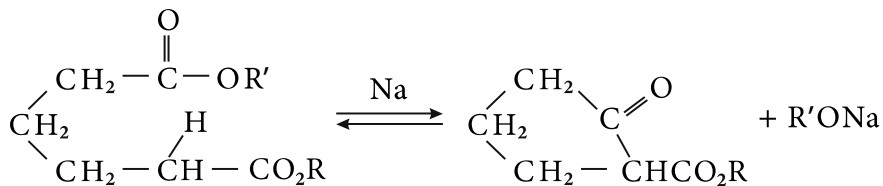
В реакцію, подібну до конденсації Кляйзена, вступають естери мінеральних кислот, наприклад:



Виходи в конденсації Кляйзена досягають 80-90%. Побічні реакції взаємодії естерів з конденсуючими агентами, наприклад, амоноліз при використанні ацилоїнів при дії в якості каталізатора NaNH_2 або утворення ацилоїнів при дії Na , широко застосовують в промисловості для синтезу β -карбонільних сполук, в тому числі ацетооцтового естеру та ацетилацетону.

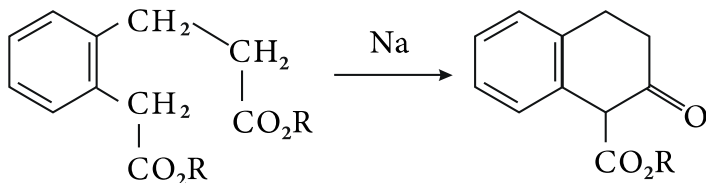
Реакція відкрита А. Гейтером в 1863 році і детально вивчена Л. Кляйзенем в 1887 році.

2.4. Конденсація Дікмана (реакція Дікмана) – внутрішньо-молекулярна конденсація естерів двоосновних кислот у циклічні β -кетоестери, наприклад:

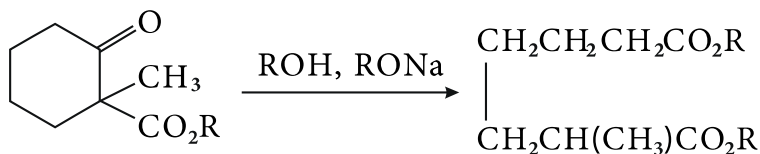


Реакція Дікмана – частковий випадок реакції (конденсації) Кляйзена (взаємодії двох молекул естеру з утворення ациклического кетоестеру). Здійснюється в присутності основ (лужні метали, їх гідроксиди, алкоголяти, амідри, гідриди, рідше – трифенілметилнатрій, N-метиланлід літію та ін.) в інертній атмосфері в середовищі ефіру або ароматичних розчинників. Як правило, легко утворюються 5- та 6-членні цикли: в умовах більшого розведення можливий синтез макроциклів. Присутність алкільних груп в α - та β -положеннях до карбоксильної групи перешкоджає циклізації, етоксилкарбонільні групи в β -положенні – полегшують. Із двох продуктів реакції Дікмана утворюється переважно продукт циклізації з участю метиленової групи, що володіє більш

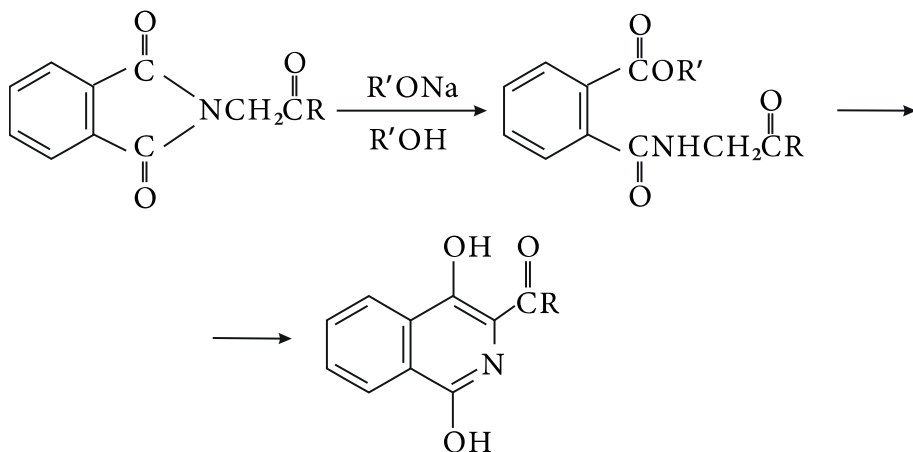
вираженими кислотними властивостями, наприклад:



В органічних синтезах використовується реакція **зворотна до реакції Дікмана**, наприклад:

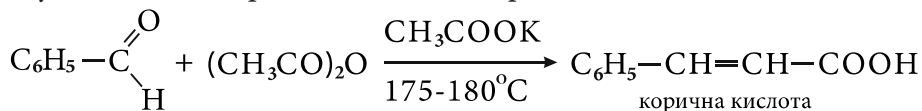


Реакція Дікмана застосовується для отримання ациклічних, поліциклічних та гетероциклічних сполук. Модифікація реакції Дікмана – перегрупування N-заміщених фталімідів або ізатинів в похідні ізохіноліну або хіноліну (**реакція Габрієля–Кольмана**), наприклад:

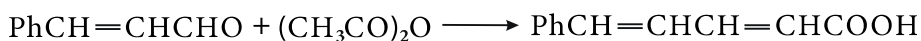


При використанні в якості основи Na або NaOH нарівні з продуктами реакції Дікмана у великих кількостях утворюються циклічні ацилоїни. Реакція відкрита В. Дікманом у 1894 році.

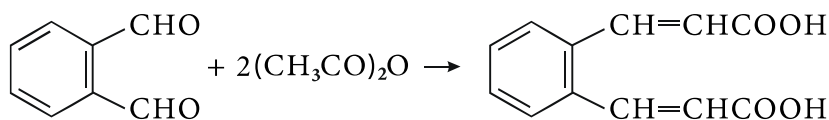
2.5. Конденсація Перкіна (реакція Перкіна) – отримання коричної кислоти або її похідних взаємодією ароматичних альдегідів з ангідридами карбонових кислот в присутності слабких основ (лужних солей карбонових кислот, третинних амінів та ін.)



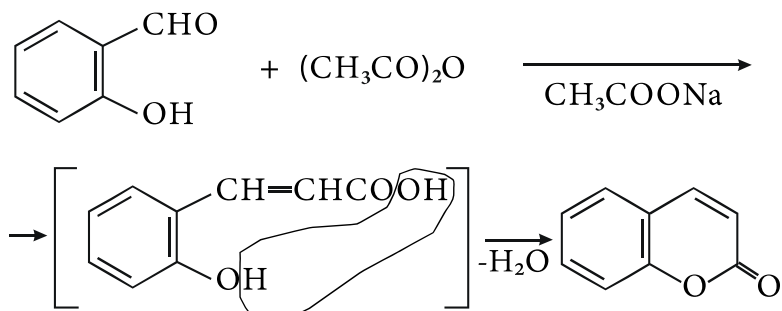
Реакцію здійснюють зазвичай при температурі 80-180°C. Електроноакцепторні замісники (CN, COOCH₃, Cl, Br, NO₂) в ароматичному альдегіді прискорюють реакцію, електронодонорні (наприклад, алкіл) – сповільнюють (якщо замісник - NR'₂, то реакція Перкіна *не відбувається*). В якості кислотної компоненти можуть бути використані різні ангідриди, що містять в α-положенні до карбонільної групи атоми Н. Вихід реакції 50-80%. Аліфатичні альдегіди в умовах реакції Перкіна реагують з дуже маленьким виходом. Коричний альдегід реагує з оцтовим ангідридом з утворенням β-стирилакрилової кислоти.



Ароматичні альдегіди (фталевий, ізофталевий та терефталевий) утворюють фенілен-біс-акрилові кислоти, наприклад:

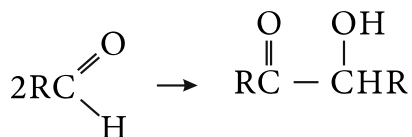


При використанні в реакції саліцилового альдегіду утворюється кумарин.

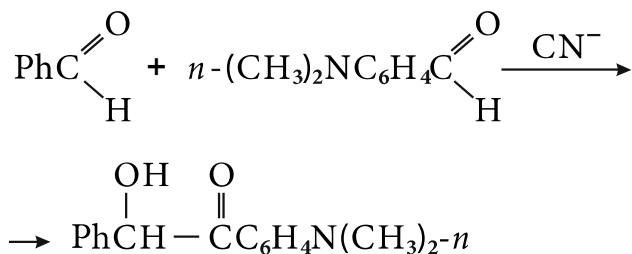


В реакцію, подібну до реакцій Перкіна, вступають гетероароматичні альдегіди, наприклад фурфурол, 2-тіофенкарбальдегід та ін. Реакція відкрита У.Г. Перкіним-старшим у 1868 році.

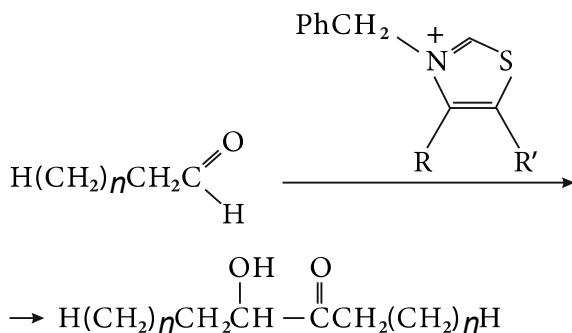
2.6. Бензоїнова конденсація – взаємодія двох молекул альдегіду з утворенням α -гідрокисетону (ацилоїну).



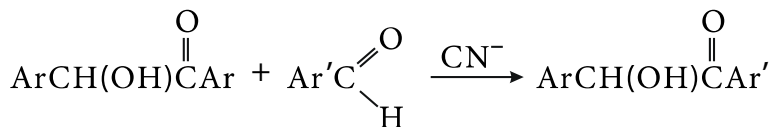
Класична бензоїнова конденсація – перетворення ароматичних альдегідів в ароматичні бензоїни, що каталізуються ціанідами. Замість останніх можна застосувати тетракіс-(діалкіл-аміно)етилени (джерела нуклеофільних карбенів) або четвертинні солі тіазолію в присутності основ. З ціанідами реакцію проводять у киплячому водно-спиртовому розчині протягом 1-3 год. Застосування солей тіазолію в присутності триетиламіну дозволяє здійснювати бензоїнову конденсацію в етанолі, діоксані, ДМФА або без розчинника за кімнатної температури. Багато ароматичних альдегідів, які важко або зовсім не утворюють симетричні бензоїни, легко конденсуються з іншими альдегідами, утворюючи несиметричні бензоїни, причому СО-група в останніх розміщується біля кільця, що має електрондонорні замісники, наприклад:



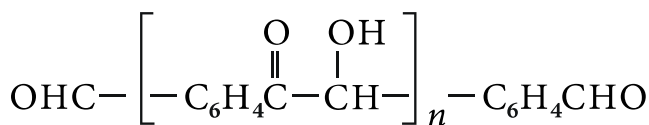
В присутності CN^- неароматичні альдегіди вступають в бензоїнову конденсацію тільки з альдегідами, що не містять α -атомів гідрогену. Проте застосування в якості каталізатора тіазолієвих солей дозволяє отримувати ацилоїни із аліфатичних альдегідів, наприклад:



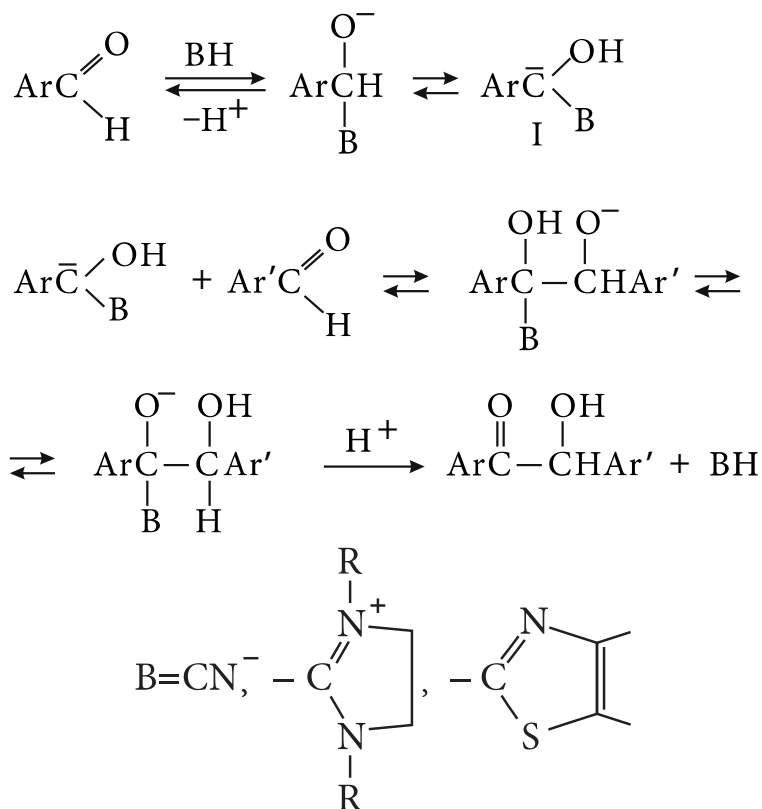
Бензоїнова конденсація оборотна: обробка калію ціанідом суміші бензоїну з альдегідом або з іншим бензоїном приводить до змішаного бензоїну.



При бензоїновій конденсації терефталевого альдегіду утворюється полімер, що містить бензоїнові угруповання.

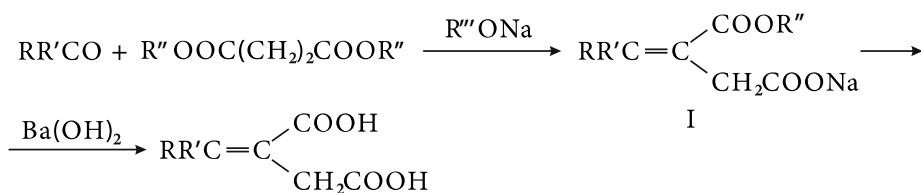


Механізм бензоїнової конденсації включає стадію утворення карбаніона (формула I).

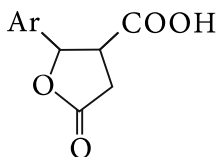


Симетричні та несиметричні бензоїни широко використовують для синтезу дезоксибензоїнів, бензилів, гідробензоїнів, γ -дикетонів, похідних γ -кетокислот та ін.

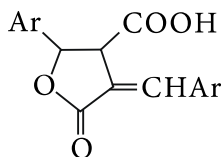
2.7. Конденсація Штоббе – взаємодія альдегідів та кетонів з естерами бурштинової кислоти (сукцинатами) в присутності основ з утворенням алкіліденбурштинових кислот.



В реакцію вступають аліфатичні й ароматичні альдегіди та кетони, циклічні кетони, α , β -ненасичені альдегіди, дикетони, кетоестери. В якості конденсуючих засобів звичайно застосовують C_2H_5ONa , *трет*- C_4H_9OK і NaH , рідше – CH_3ONa , C_2H_5OK , Na , Ph_3CNa . Зазвичай суміш кетону або альдегіду, діалкілсукцинату та алкоголяту Na в ефірі витримують кілька діб при температурі від -15 до $25^\circ C$ і короткочасно нагрівають суміш до кипіння (інколи з метою скорочення часу проведення реакції та зниження виходу звичайних побічних продуктів. В якості розчинника використовують спирт, наприклад етиловий, і нагрівання суміші починають зразу після її приготування). Продукти реакції та нагрівання суміші гідролізують, потім підкиснюють і виділяють моноестер алкіліденбурштинової кислоти (формула I). Для омилення другої естерної групи моноестер обробляють $Ba(OH)_2$ або $NaOH$. Виходи зазвичай складають 40-90%; як правило, кращі результати вдається досягнути при використанні диметилсукцинату та *трет*-бутилату Na в *трет*- C_4H_9OH . Основні побічні процеси – відновлення кетонів в спирти, конденсація Кляйзена, реакція Канніццаро, альдольна конденсація, утворення (переважно, в м'яких умовах) діалкіліденбурштинових (фульгенових) кислот. Ароматичні альдегіди $ArCHO$ іноді дають значні кількості похідних параконової кислоти (формули II та III). Кетони, які мають один та більше атомів H при α -атомі C , звичайно дають на першій стадії конденсації Штоббе алкенілбурштинові естери $R'CH = C(R)CH(COOC_2H_5)CH_2COOH$.

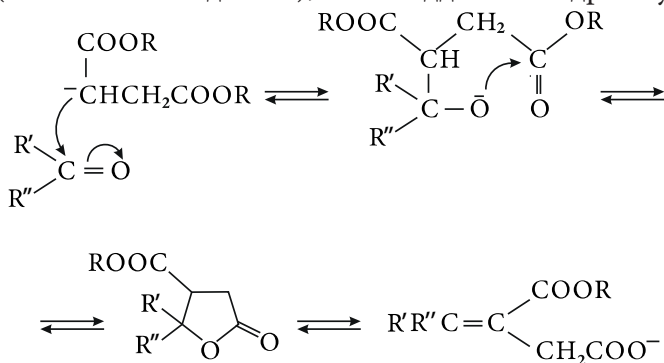


II



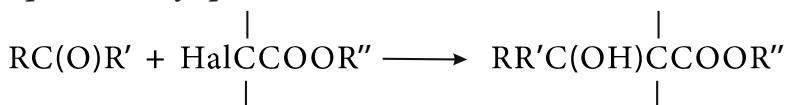
III

Механізм реакції включає взаємодію діалкілсукцинату з аніоном RO^- з утворенням відповідного карбаніона. Останній атакує атом С карбонільної групи альдегіду або кетону з утворенням нового аніона, що стабілізує в результаті утворення циклічну структуру лактону (його можна виділити), який піддається гідролізу:



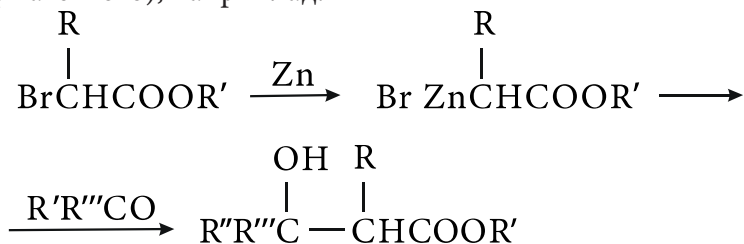
В конденсацію, аналогічну конденсації Штоббе, вступає також ди-*трет*-бутиловий естер глутарової кислоти. Відповідні бензиденові похідні утворюють при конденсації PhCHO з естерами β -бензоїлпропіонової, 1,2,3-пропентрикарбонової (трикарбалілової), β -(3,4-диметоксибензоїл)-пропіонової (β -вератроїлпропіонової) та тіодигліколевої кислот. Конденсацію Штоббе використовують в синтезі ненасичених та насичених (продукти гідрування перших) заміщених похідних бурштинової кислоти (лактонів, інданонів, тетралонів, поліциклічних ароматичних сполук, споріднених стероїдам). Реакція відкрита Штоббе у 1893 році.

2.8. Реакція Реформатського – отримання естерів β -гідроксикарбонових кислот при взаємодії альдегідів або кетонів з естерами α -галогенокарбонових кислот в присутності Zn (*так звана класична реакція Реформатського*).



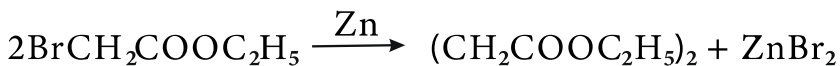
В реакцію вступають різні альдегіди та кетони (насичені чи ненасичені, ароматичні, галогенозаміщені та ін.). Інший компонент

– зазвичай естери α -бромокарбонових кислот (α -хлорестери малоактивні, а йодестери малодоступні). Реакція екзотермічна, її здійснюють в безводному діетиловому ефірі, ТГФ або діоксані, або в ароматичному розчиннику (бензені, толуені, ксилені та ін.). Цинк (зазвичай у вигляді дрібнозернистого порошку) попередньо активують. Виходи реакції зростають, якщо використовувати амальгаму Zn або Zn, який отримують *in situ* при відновленні. Реакція ініціюється з допомогою I_2 або CH_3MgI . Вихід естерів β -гідроксикарбонових кислот складає 50-75%. Механізм реакції включає утворення проміжних цинкорганічних сполук (реактиву Реформатського), наприклад:



Основні побічні реакції:

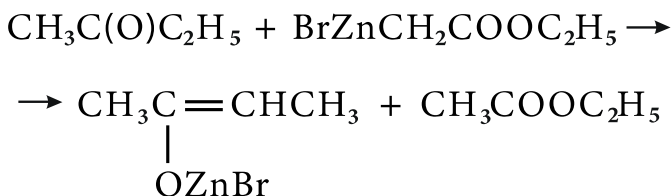
1) реакція Вюрца, в яку можуть вступити галогенестери карбонових кислот, наприклад:



2) альдольна або кротонова конденсація карбонільної сполуки, наприклад:



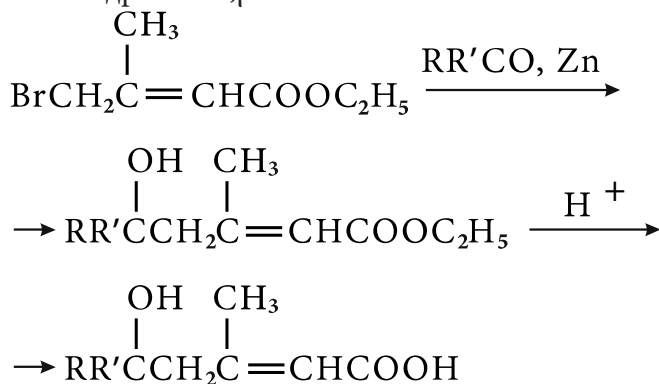
3) енолізація карбонільної сполуки, наприклад:



4) дегідратація естеру β -гідроксикарбонової кислоти.

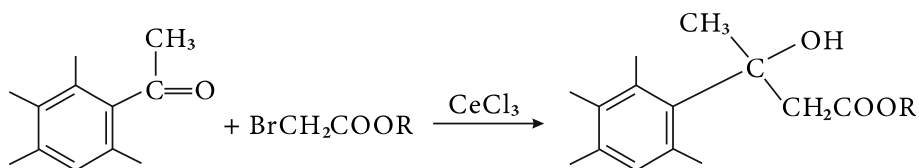
Остання реакція у сполученні з реакцією Реформатського може розглядатися як метод синтезу α,β -ненасичених естерів карбонових кислот. Замість естерів β -гідроксикарбонових кислот в реакції Реформатського можуть використовуватися інші сполуки, що містять активований атом галогену (наприклад, $\text{HalCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $\text{HalCH}_2\text{CH}=\text{CHCN}$, Hal_3CCOOR). У цих випадках часто замість Zn в якості каталізатора застосовують Al (в такому випадку реакцію називають також *синтезами Годемара*. Розроблена М. Годемаром в 1974 році).

При використанні вінілових естерів γ -галогенокарбонових кислот (ця реакція може бути використана для синтезу каротиноїдів) утворюються δ -гідрокси- α,β -ненасичені кислоти.

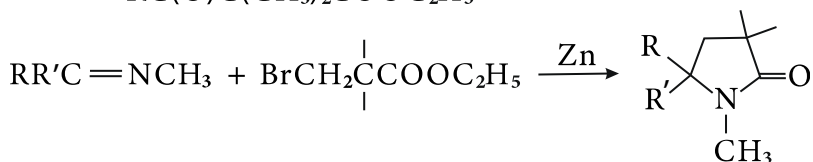
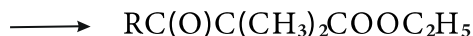
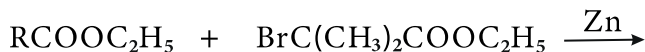


Естери δ -гідроксикислот при гідролізі легко дегідратуються або проходять ретроальдольний розпад. Тому при цьому синтезі зазвичай використовують *трет*-бутилові або триметилсилілові естери, які гідролізуються до кислот в м'яких умовах.

В органічному синтезі використовують солі лантаноїдів, що дозволяє здійснити реакції, які не проходять в присутності Zn , наприклад, з просторово утрудненими ацетофенонами.

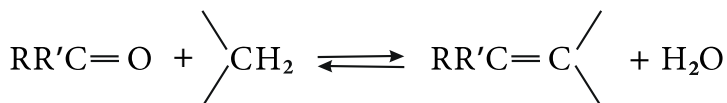


В подібних до реакції Реформатського реакціях замість альдегідів та кетонів використовують інші карбонільні сполуки (естери, ангідриди та галогенангідриди кислот, кетени та ін.), а також азометини. Таким чином отримують багато важливих класів органічних сполук, наприклад кетокислоти та лактами.



Реакцію Реформатського широко використовують у лабораторному синтезі. Реакція відкрита С. Н. Реформатським у 1887 році.

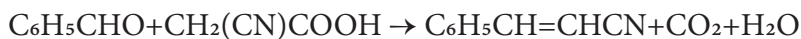
2.9. Реакція Кневенагеля – конденсація карбонільних сполук з малоною кислотою або її естерами в присутності вторинних амінів; у ширшому значенні – конденсація карбонільних сполук з речовинами, що містять активну метиленову групу (наприклад, з β-дикетонами) в присутності основ.



Прості кетони конденсуються за Кневенагелем з малондинітрилом $\text{CH}_2(\text{CN})_2$, етиловим естером ціаноцтової кислоти, діетилмалонатом або ацетоцтовим естером. Можливо, це сприяє утворенню високоелектрофільної іміневої солі з карбонільної сполуки та аміну. Виходи реакції Кневенагеля досягають 60-80%.

При взаємодії аліфатичних або ароматичних альдегідів з кислотами, що містять в α-положенні до карбоксильної групи активну метиленову, в середовищі піридину (часто з додаванням піперидину) при 100°C поряд з реакцією Кневенагеля проходить декар-

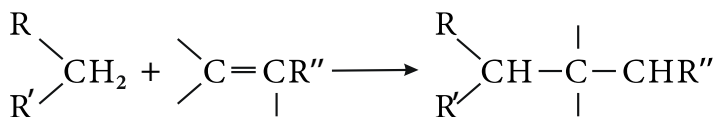
боксілювання (*конденсація Девнера*).



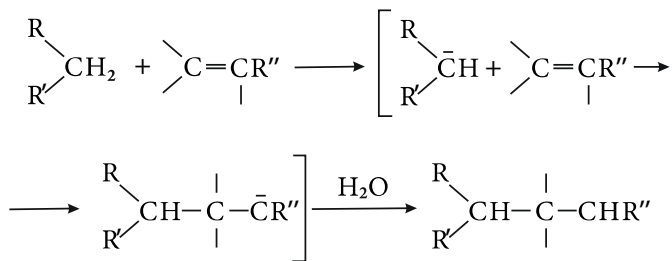
Реакція була відкрита Е. Кневенагелем в 1896 році.

3. Приєднання до подвійного Карбон-Карбонового зв'язку, який активований електроноакцепторними групами малонowego естеру, синильної кислоти, аліфатичних нітросполук та кетонів.

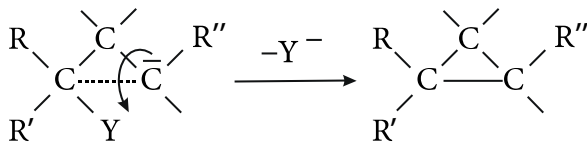
3.1. Реакція Міхаеля – приєднання сполук з реакційноздатною метиленою чи метиновою групою (донори електронів) зі сполуками з активованим подвійним зв'язком (акцептори електронів) в присутності основ.



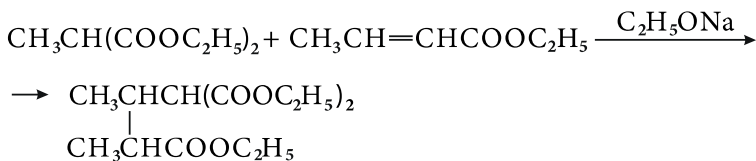
Основи – зазвичай алкоголяти, гідриди, гідроксиди та карбонати лужних та лужноземельних металів, аміни. Розчинники – спирти, ефіри, 1,4-діоксан, ТГФ, бензен, ДМФА, ДМСО та ін. Донорами можуть слугувати малоновий та алкілмалоновий естери, β-дикетони, нітро- та α,α-динітроалкани, бензилціаніди, сульфони; акцепторами – α,β-ненасичені альдегіди та кетони, естери, амідри та нітрили α,β-ненасичених кислот, нітросполуки та ін., що належать до аліфатичного, аліциклического та жирноароматичного ряду. Реакція проходить за механізмом спряженого приєднання і починається з атаки карбаніоном (генерується під дією основ) зв'язку С=С за атомом С з найменшою електронною густиною; при цьому виникає новий карбаніон, який стабілізується приєднанням протона із середовища.



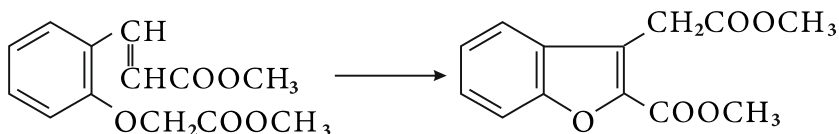
Якщо один із замісників в генерованому карбаніоні здатний легко відходити у вигляді аніона, то стабілізація нового аніона може здійснюватися з елімінуванням цього замісника (найчастіше – галогена) з наступним утворенням циклопропанового кільця, наприклад:



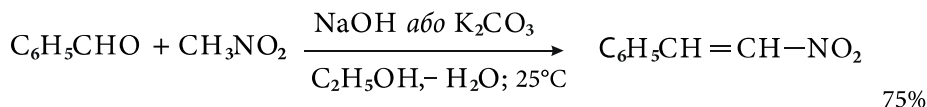
При надлишку основи реакція може проходити аномально:



Є приклади внутрішньомолекулярної реакції Міхаеля з утворенням циклічних продуктів:

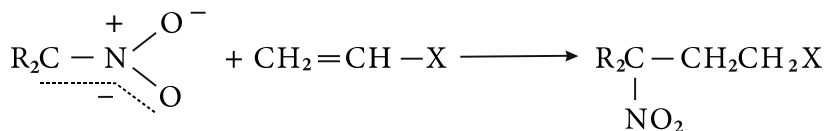


Модифікація реакції Міхаеля – у випадку чутливих до основ α,β -ненасичених альдегідів реакцію проводять в умовах міжфазного каталізу. Реакція Міхаеля – одна з найважливіших реакцій органічного синтезу, застосовується в лабораторній та промисло-

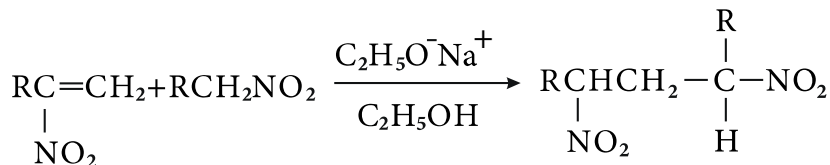


Ця реакція була відкрита Л. Анрі в 1895 році і може розглядатися як різновид альдольно-кратонової конденсації карбонільних сполук.

Приєднання аніонів нітроалканів до активованого подвійного зв'язку за Міхаелем. Аніони первинних і вторинних нітроалканів приєднуються за кратним зв'язком α,β -ненасичених карбонільних сполук, естерів і ціанідів аналогічно тому, як це проходить при приєднанні до активованого зв'язку енолят-іонів.

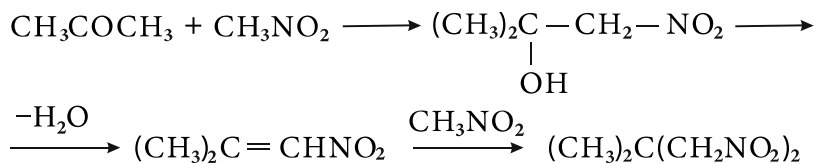


Для первинних нітроалканів реакція може проходити і далі з участю другого моля $\text{CH}_2=\text{CHX}$. Аніони нітроалканів в реакції приєднання за Міхаелем одержують звичайним чином з допомогою натрію етилату або діетиламіну як основи. α -Нітроалкени також можуть бути використані в якості акцепторів Міхаеля в реакції приєднання стабілізованих спряжених карбаніонів. Приєднання аніонів нітроалканів до α -нітроалкенів є одним із найбільш простих і зручних методів синтезу аліфатичних динітросполук.

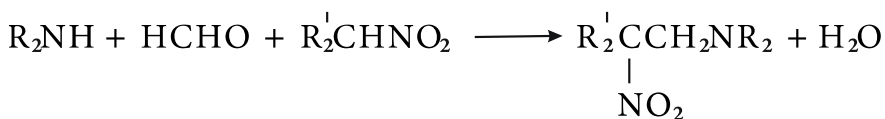


Такого типу приєднання може проходити і в умовах реакції Анрі, і в результаті дегідратації продукту конденсації альдегіду чи

кетону з нітроалканом і наступним приєднанням нітроалкану.



Первинні і вторинні аліфатичні аміни вступають в *реакцію Манніха* з первинними і вторинними нітроалканами і формальдегідом.



За своїм механізмом і сферою застосування ця реакція нічим не відрізняється від класичного варіанта реакції Манніха за участі карбонільних сполук замість нітроалканів.

4. Утворення С–С зв'язку з допомогою магнійорганічних, літійорганічних, купруморганичних сполук.

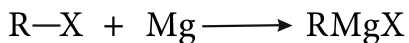
Французький хімік Віктор Гріньяр за порадою свого вчителя, професора Філіпа Барб'є, досліджував взаємодію алкілгалогенідів з кетонами в присутності металічного магнію, що приводило до утворення третинних спиртів. В. Гріньяр поділив реакцію, яку вперше провів Барб'є на дві стадії:

- 1) взаємодія алкілгалогенідів з металічним натрієм в ефірі;
- 2) дія отриманого магнієвого реагента на карбонільну сполуку.

Перше повідомлення про такий варіант проведення реакції з'явилося в 1900 році. Пізніше В. Гріньяр показав, що цей метод має загальне значення. Реакція отримала назву *реакція Гріньяра*, а її автор отримав Нобелівську премію в 1912 році. Реактиви Гріньяра – магнійорганічні сполуки RMgX отримують при взаємодії алкілчи арилгалогенідів RX з металічним магнієм в ефірі чи тетрагідрофурані.

4.1. Синтези за участі магнійорганічних сполук.

Серед металоорганічних сполук найбільш часто використовують синтези за участі магнійорганічних сполук. Магнійорганічні сполуки загальною формулою RMgX отримують при взаємодії металічного магнію з алкілгалогенідами.



В більшості випадків реакція проводиться в середовищі абсолютного ефіру, рідше – тетрагідрофурану або іншого етеру (анізол, ди-*n*-бутиловий етер), а також диметиланіліну. Використання таких розчинників дозволяє підняти температуру реакційної маси. Всі ці розчинники – апротонні речовини, які мають нуклеофільні властивості. Реакцію також можна проводити в бензені або циклогексані. Магнійорганічні сполуки дуже чутливі до дії кисню та слідів вологи, тому їх можна зберігати тільки в абсолютизованих розчинниках. Для отримання магнійорганічних сполук стружку магнію, промиту, ефіром поміщають в колбу і при перемішуванні поступово додають ефірний розчин алкілгалогеніду. Реакція протікає з виділенням тепла, тому алкілгалогенід вводять зі швидкістю, яка підтримує спокійне кипіння ефіру. Для закінчення реакції реакційну масу деякий час нагрівають на водяній бані. Вихід цільового продукту залежить від будови алкілгалогеніду. Найбільш реакційноздатні – алкілйодиди, менше – алкілброміди, ще менше алкілхлориди, алкілфториди з магнієм взагалі не реагують. Магнійорганічні сполуки з найбільшим виходом утворюються з первинних алкілгалогенідів. Наприклад, при проведенні реакції з пропілбромідом утворюється 92% алкілмагнійброміду. З ізопропілбромідом вихід знижується до 83%, а в реакції з *трет*-бутилбромідом замість магнійорганічних сполук утворюються ізобутилен і ізобутан. Схильність алкілгалогенідів утворювати олефіни замість магнійорганічних сполук знижується при переході від йод- до хлорпохідних. Ізопропілйодид утворює магнійорганічні сполуки з виходом 60%. Тому *трет*-бутилмагніййодид вдається

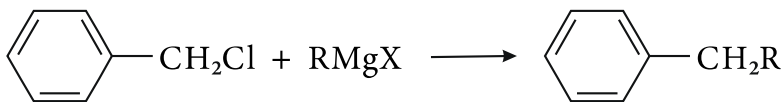
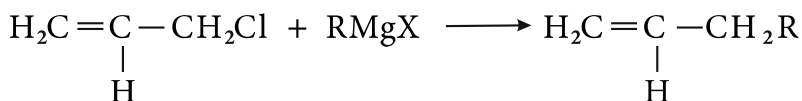
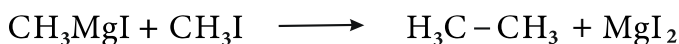
отримати тільки з відповідного хлориду. Менш активні порівняно з алкілгалогенідами вініл- і арилгалогеніди.

4.2. Реакції магнійорганічних сполук як нуклеофільних реагентів.

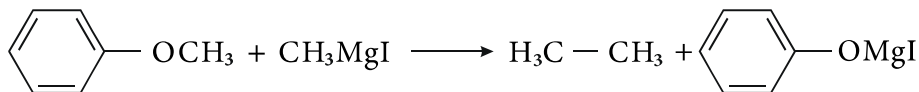
В молекулі магнійорганічних сполук на атомі карбону, який безпосередньо зв'язаний з магнієм, створюється надлишкова електронна густина, внаслідок чого такі сполуки здатні утворювати ковалентний зв'язок з атомами карбону, які мають дефіцит електронної густини. Іншими словами, магнійорганічні сполуки можуть бути нуклеофільними реагентами в реакціях нуклеофільного заміщення. Як нуклеофіли **реактиви Гріньяра** взаємодіють з алкілгалогенідами.



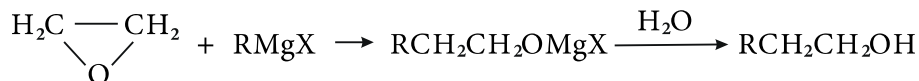
Реакція проходить з хорошим виходом для нижчих алкілів, алкенів і алкілбензенів.



В етерах дефіцит електронної густини на атомі карбону менший, ніж в алкілгалогенідах. Тому реактив Гріньяра реагує з простими ефірами дуже повільно і при підвищених температурах.

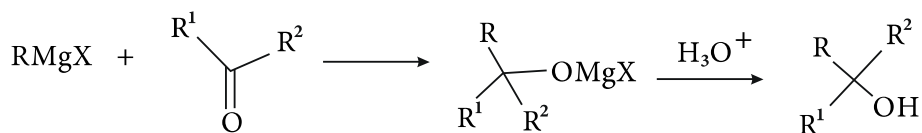
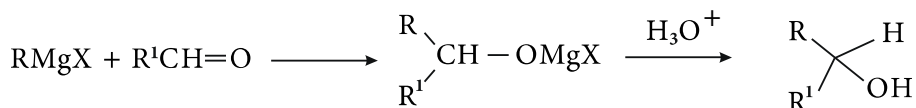


Порівняно легко реактив Грін'єра взаємодіє з оксидом етилену.



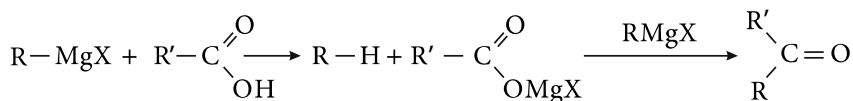
4.3. Приєднання магнійорганічних сполук до карбонільної групи.

Магнійорганічні сполуки здатні взаємодіяти як нуклеофіли з **карбонільними сполуками**. Ця реакція добре відома як метод синтезу спиртів. Вона оборотна, особливо у випадку просторово утруднених субстратів. Із формальдегіду утворюються первинні спирти, із інших альдегідів – вторинні спирти, а із кетонів – третинні спирти. Оскільки на атомі карбону в карбонільних сполуках є дефіцит електронної густини, реактив Грін'єра легко атакує його з утворенням нового Карбон-Карбонового зв'язку.



Реакція проходить краще в присутності безводного магнію броміду і при використанні надлишку (краще – подвійного) реактиву Грін'єра. Побічними реакціями при взаємодії карбонільних сполук з реактивом Грін'єра можуть бути відновлення карбонільної сполуки.

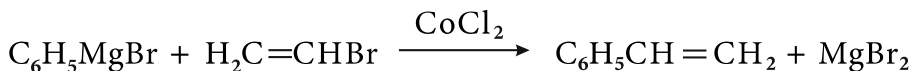
Аналогічно реагує карбонільна група кислотного залишку хлорангідридів, ангідридів, естерів, карбонових кислот, амідів і солей кислот (в порядку зниження їх активності).



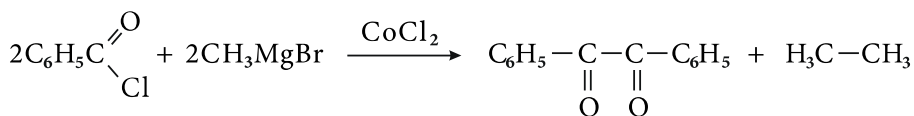
4.4. Радикальні реакції магнійорганічних сполук.

Рушійною силою вже розглянутих реакцій за участі реактиву Гріньяра є надлишкова електронна густина на атомі карбону, який зв'язаний з магнієм. В цих реакціях розрив зв'язку карбон–магній відбувається гетеролітично, причому електронна пара відходила до атома карбону. Існують реакції, в яких зв'язок карбон–магній розривається гомолітично.

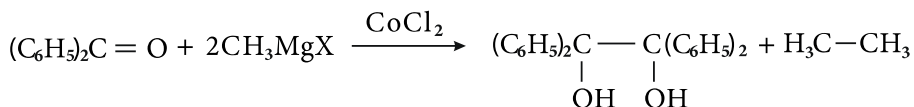
До реакцій, які проходять за радикальним механізмом, можна віднести і реакції магнійорганічних сполук в присутності каталітичної кількості кобальту хлориду (*реакції Хараіша*). Кобальту хлорид використовують в кількості 1-5 мол.%. Так, фенілмагній-бромід реагує з вінілбромідом з утворенням стиrolу.



Якщо в реакцію вступає бензоїлхлорид, тоді головним продуктом реакції є дибензоїл.



Кетони утворюють пінакони.

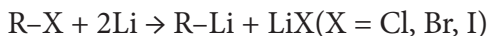


Ще раз підкреслимо, що **реакція Гріньяра** – металорганічна хімічна реакція, в якій арил- або алкілмагнійгалогеніди (реактиви

Гріньяра) діють як нуклеофіли, атакуючи електрофільні атоми Карбону з утворенням Карбон–Карбонового зв'язку. Реакція Гріньяра–важливий метод створення Карбон–Карбонових зв'язків, а також зв'язків Карбон–Гетероатом (P, Sn, B, Si та ін).

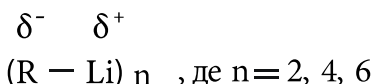
4.5. Літійорганічні сполуки.

Літійорганічні сполуки – клас металоорганічних сполук, що містять хоча б один хімічний зв'язок карбон–літій. Прикладами літійорганічних сполук є метиллітій та *n*-бутиллітій. Літійорганічні сполуки проявляють властивості сильних основ Льюїса і зазвичай є високо реакційноздатними речовинами. Літійорганічні сполуки утворюють взаємодією алкілгалогенідів з літієм в розчинниках, які взаємодіють з іоном металу (сольватують металорганічні сполуки), наприклад в тетрагідрофурані, ефірі тощо. Реакцію проводять в інертній атмосфері (N₂, аргон), щоб уникнути реакції окиснення киснем повітря:

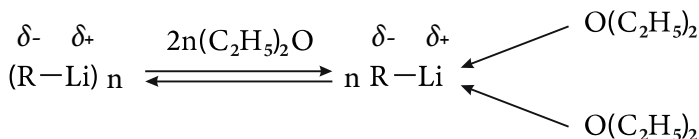


Зв'язок C–Li – дуже полярний.

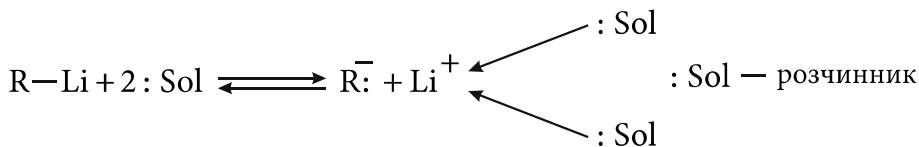
У чистому виді та концентрованих розчинах літійорганічні сполуки представляють собою олігомери (димери, тетрамери, гексамери).



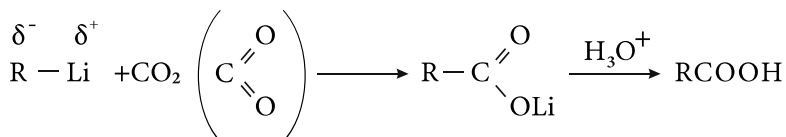
Зазвичай літійорганічні сполуки в чистому виді не отримують та не використовують у зв'язку з тим, що вони енергійно реагують з O₂, CO₂, H₂O і може відбуватися самозаймання. Тому їх отримують в розчинах, які зразу використовують у подальших реакціях. В розчинах олігомери літійорганічних сполук знаходяться у рівновазі з сольватованими мономерами, наприклад, в ефірі.



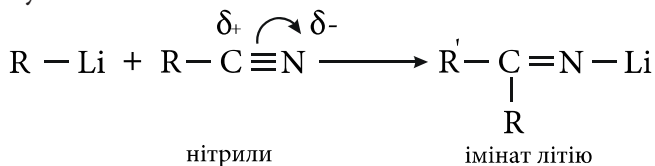
В сильно полярних апротонних розчинниках можлива іонізація з утворенням карбаніонів.



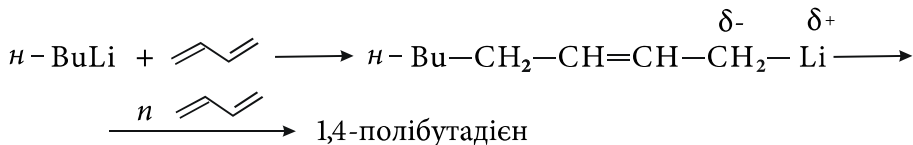
Літійорганічні сполуки є дуже сильними С-нуклеофілами та С-основами. Зазвичай реакції літійалкілів проводять аналогічно, як і відповідних магнійорганічних сполук, наприклад:



Тобто має місце приєднання вуглеводневого радикала до полярного зв'язку.

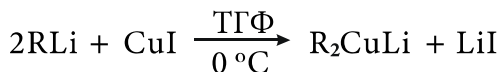


У деяких випадках приєднання проходить аналогічно до малополярних спряжених подвійних С-С зв'язків. Так, в промисловості знайшов застосування *n*-бутиллітій в якості ініціатора аніонної полімеризації дивінілу.



Літійорганічні сполуки широко використовуються в органічному синтезі в якості проміжних продуктів. Наприклад, їх застосовують для промислового синтезу комплексних металорганічних каталізаторів з метою проведення стереорегулярної полімеризації

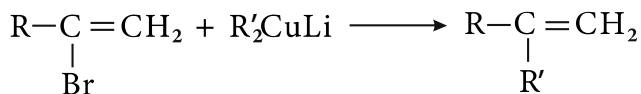
алкенів, алкадієнів, алкінів. В останні роки в синтетичній органічній хімії велике значення мають літійдіалкілкупрати.



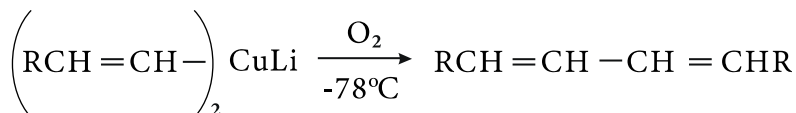
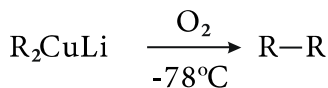
Однією з найбільш важливих властивостей літійдіалкілкупратів є їх здатність замінювати атоми Hal на алкільні групи (*реакція Кори–Хауса*).



Ця реакція легко здійснюється навіть у тих випадках, коли галоген малорухливий.



В літійдіалкілкупратах при нагріванні або під дією кисню повітря за низьких температур проходить подвоєння радикалів. Ця реакція може бути використана для синтезу алканів та спряжених алкадієнів.



На відміну від солеподібно побудованих натрій- та калійорганічних сполук, літійорганічні сполуки побудовані ковалентно, тобто записуємо так: R⁻ Na⁺, але R–Li!

4.6. Купруморганичні сполуки.

Для створення нових C–C зв'язків широко використовуються

також купруморганичні сполуки.

Реакція Ульмана – спосіб отримання дво- та багатоядерних ароматичних сполук нагріванням (при 100-360°C) арилгалогенідів (ArX , де $\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) з порошкоподібною міддю. Прикладом може служити синтез дифенілу із йодобензену:



В реакцію Ульмана легше вступають йодопохідні. Збільшення виходу сприяє активація міді (наприклад, йодом в ацетоні) та застосування розчинника – диметилформаміду. Вважають, що реакція Ульмана проходить за вільнорадикальним механізмом. Застосовується, наприклад, у виробництві кубових барвників. Реакція відкрита Ф. Ульманом у 1896 році.

4.7. Реакція Вюрца.

Реакція Вюрца – реакція конденсації алкілгалогенідів під дією Na (рідше – Li або K) з утворенням насичених вуглеводнів:



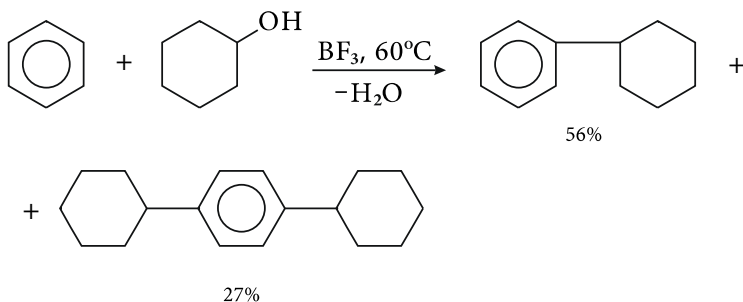
де Hal – зазвичай Br або I . При використанні в реакції різних алкілгалогенідів (RHal та $\text{R}'\text{Hal}$) утворюється суміш різних можливих продуктів ($\text{R}-\text{R}$, $\text{R}'-\text{R}'$, $\text{R}'-\text{R}$), яка важко розділяється. Реакція Вюрца легко проходить, якщо алкілгалогенід має більшу молекулярну масу, а галоген зв'язаний з первинним атомом C . Процес проводять за низьких температур в сольватуючих розчинниках. Так, в ТГФ реакція здійснюється швидко і з хорошим виходом вже при 80 °С.

Реакція відкрита Ш. Вюрцем в 1855 році і широко використовується головним чином для отримання вуглеводнів з довгим карбоновим ланцюгом. В інших випадках, особливо при отриманні несиметричних алканів, застосовують різні модифікації реакції Вюрца.

5. Відщеплення води, що супроводжується утворенням С–С зв'язку: алкілювання спиртами, хлорометилування, амінометилування (реакція Манніха).

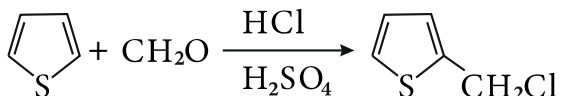
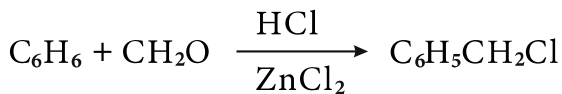
5.1. Алкілювання ароматичних сполук спиртами.

Для алкілювання ароматичних вуглеводнів замість алкілгалогенідів можна використовувати спирти; в якості каталізаторів в цьому випадку беруть BF_3 , фосфорну, поліфосфорну або сірчану кислоти.



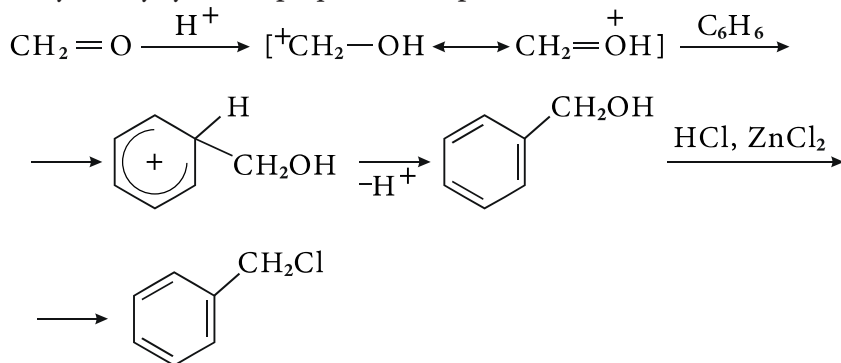
Каталізатор необхідно застосовувати в стехіометричній кількості, оскільки вода, що утворюється в результаті реакції, зв'яже BF_3 або інший кислотний агент.

5.2. Хлорометилування – це введення хлорометильної групи CH_2Cl в молекулу органічної сполуки. Особливо легко хлорометилування ароматичних сполук здійснюють в присутності кислот Льюїса або протонних кислот (ZnCl_2 , AlCl_3 , SnCl_4 , H_2SO_4 , H_3PO_4) (*реакція Блана*), наприклад:

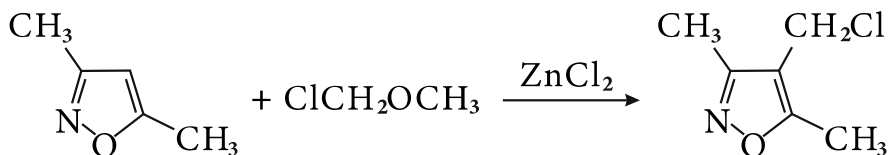


Замість формальдегіду можна використовувати 1,3,5-триоксан, параформ, ацеталі формальдегіду. Легко хлорометилується нітробензен, *m*-динітробензен в реакцію не вступає. Хлорометилування амінів і фенолів приводить до полімерних продуктів. Хлорометилування нафталіну протікає в присутності CH_3COOH та H_3PO_4 . При хлорометилуванні ароматичних сполук можуть утворюватись наступні сполуки, що містять 2, 3 (і більше) хлорометильні групи: для отримання монозаміщеного продукту застосовують 4-5-кратний надлишок вихідної сполуки.

Механізм хлорометилування включає утворення гідроксиметилпохідного, яке далі під дією HCl перетворюється в хлорометилзаміщену сполуку; електрофілом є гідроксиметил-катион.

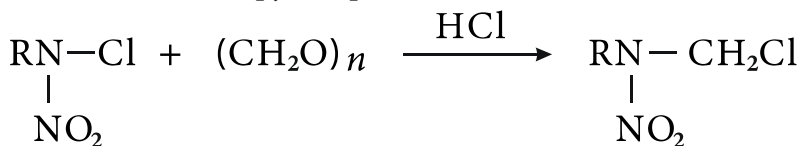


Аналогічно хлорометилуванню здійснюють фторометилування, бромометилування та йодометилування з використанням відповідних галогеноводневих кислот. Хлорометилування можна проводити за допомогою хлорометилалкілових етерів, наприклад:



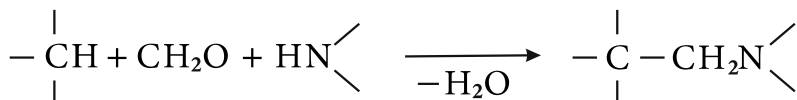
Хлорометилметильний етер застосовують для введення хлорометильної групи в полістирол, реакцію проводять в діоксані в присутності ZnCl_2 . Хлорометилування може бути здійснено шляхом

заміщення атома хлору, наприклад:

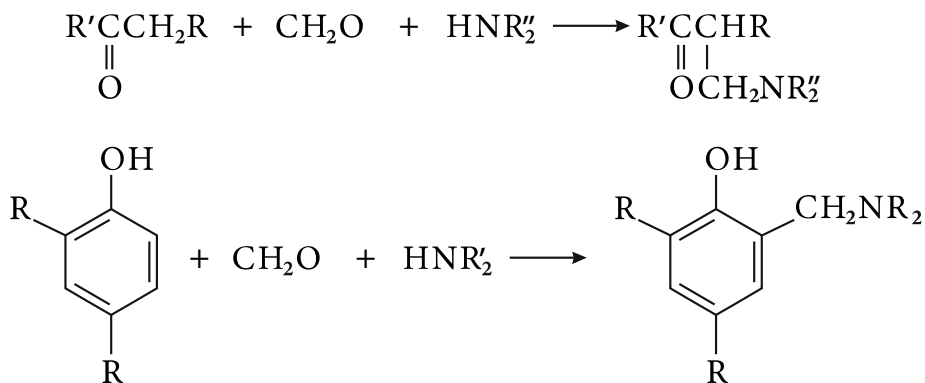


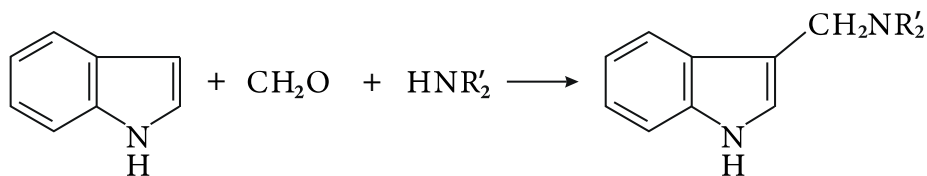
Хлорометилування використовують для отримання бензилхлориду, хлорометильних похідних ксилолів, псевдокумолу та ін. Реакція запропонована Г. Бланом в 1923 році.

5.3. Амінометилування. Реакція Манніха – амінометилування сполук з рухливим атомом гідрогену під дією формальдегіду і в основному вторинних амінів з утворенням так званих основ Манніха.

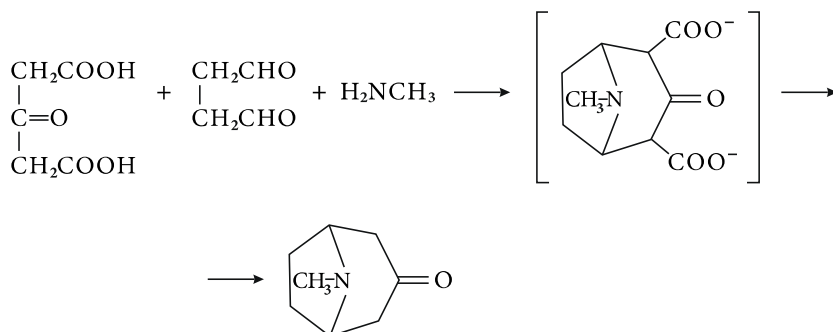


Первинні аміни та аміак реагують аналогічно, проте утворювані продукти здатні до подальших перетворень. Зазвичай реакцію Манніха проводять в присутності кислот, рідше – основ. Найбільш використовувані розчинники – спирти, H_2O , CH_3COOH , нітробензен. В якості сполук, що містять рухливий атом Н, використовують, як правило, альдегіди, кетони, карбонові кислоти та їх похідні, феноли, нітроалкани, гетероциклічні сполуки, похідні ацетилену, синильну кислоту, наприклад:





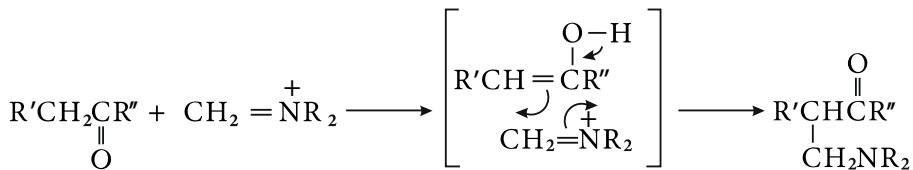
В деяких випадках замість CH_2O застосовують аліфатичні та ароматичні альдегіди та кетони. Діальдегіди вступають в подвійну конденсацію Манніха, наприклад, в синтезі алкалоїда тропанону:



При використанні в якості сполук з рухливим атомом Н спиртів, амінів, тіолів, фосфінів та ін. реакція проходить відповідно як О-, N-, S- або Р-амінометилування, наприклад :



Припускають, що реакція Манніха проходить через імінієві солі, що утворюються із CH_2O і аміну, які потім реагують з утворенням амінопохідного, наприклад:



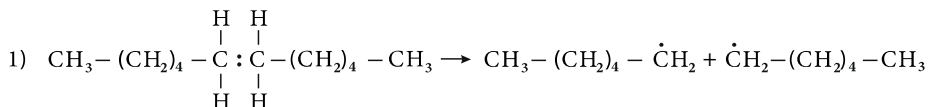
Іноді у реакцію Манніха вводять раніше приготовану сіль імінію, наприклад:

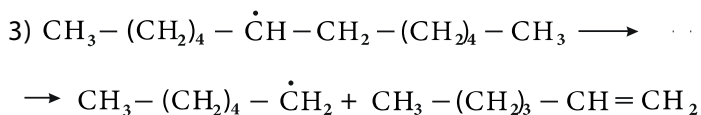
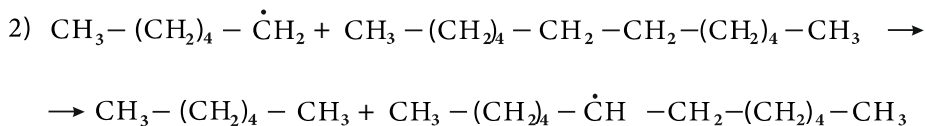


що полегшує проведення амінометилування. Основи Манніха – проміжні продукти при отриманні ненасичених кетонів, альдегідів, нітросполук та гетероциклів. Реакція застосовується в синтезах природних речовин та лікарських препаратів. Відкрита К. Манніхом в 1917 році.

6. Термічний розклад алканів, крекінг.

При температурі 500-700 °С алкани розкладаються з утворенням вуглеводнів з меншою молекулярною масою, що містять насичені та ненасичені сполуки. При цьому розриваються С–С зв'язки, а не С–Н зв'язки, оскільки енергія розриву останніх значно вище. Гомоліз ковалентного зв'язку (реакція 1) приводить до утворення вільних радикалів, які далі можуть реагувати по-різному. Наприклад, радикал може відірвати атом гідрогену від молекули алкану з утворенням алкану меншого розміру і нового радикала (реакція 2). Знову утворений радикал може розщепитися на менший радикал і алкен (реакція 3):

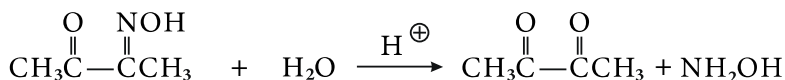
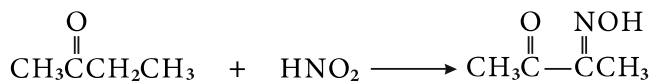




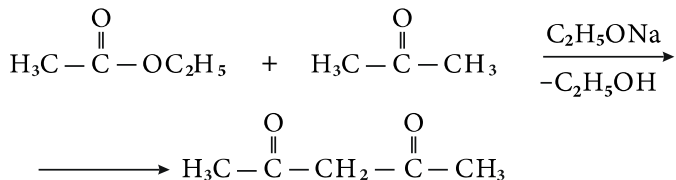
В результаті подібних реакцій великі молекули перетворюються в суміш алканів і алкенів з меншою молекулярною масою.

7. Одержання дикетонів.

7.1. Одержання дикетонів реакцією азотистої кислоти з активними α -водневими атомами кетонів. Моноксими дикетонів, що одержали при цьому, в результаті кислотного гідролізу утворюють діоксосполуки.



7.2. Ацетилацетон або 1,3-пентандіон зазвичай одержують *конденсацією Кляйзена* при взаємодії ацетону з етилацетатом в присутності натрію етилату.



Припускають, що конденсація за Кляйзенем є реакцією нуклеофільного приєднання.

З того часу ці процеси отримали значне поширення, особливо в промисловості, де з їх допомогою здійснюють багатотоннажні виробництва альдегідів, кислот, естерів, вищих спиртів та інших кисневмісних сполук.

8.3. Основний спосіб виробництва етилакрилату – естерифікація акрилової кислоти етанолом при невеликому надлишку спирту (10-30%) при 60-80°C в присутності каталізатора (катиообмінна смола, H₂SO₄ або *n*-толуолсульфо кислота). Етилакрилат отримують також гідролізом акрилонітрилу розведеною H₂SO₄ з наступною естерифікацією етанолом; взаємодією ацетилену з етанолом в умовах реакції Реппе.

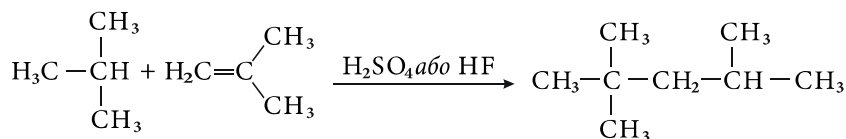


З високими виходами елімінуванням спирту із β-алкоксипропіонату шляхом пропускання останнього над фосфатами або оксидами металів, силікатами при 200-400 °C або рідкофазною реакцією в присутності сірчаної або фосфорної кислоти при 125-150°C та ін.

Використовують етилакрилат для виробництва поліетилакрилату, співполімерів етилакрилату з метилакрилатом, етиленом, акрилонітрилом та ін., що застосовуються у виробництві лаків, фарб, в якості зв'язуючих нетканих текстильних матеріалів.

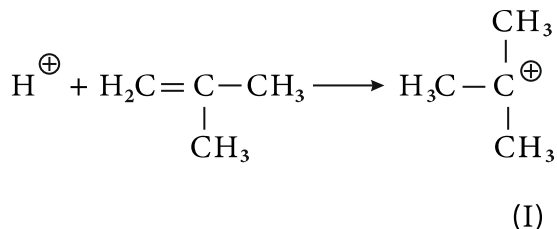
8.4. Алкілювання алкенів.

Приєднання насиченого вуглеводню до алкену називається **алкілюванням** і використовується в нафтохімічній промисловості. Найбільше значення має приєднання ізобутану до ізобутену в присутності мінеральних кислот, що приводить до утворення 2,2,4-триметилпентану – ізооктану.

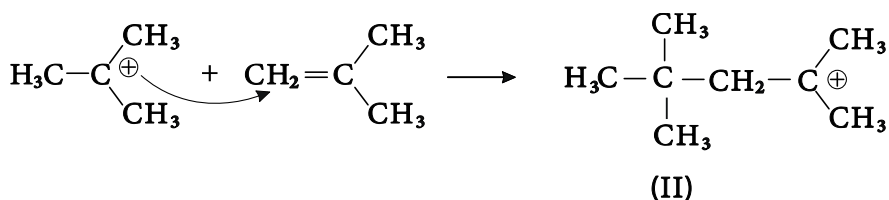


2,2,4-триметилпентан

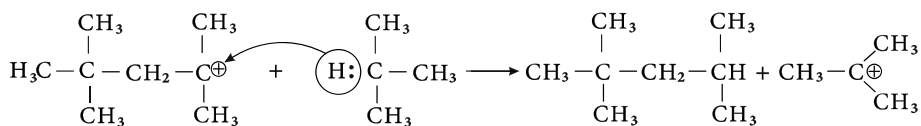
Перша стадія аналогічна до всіх стадій електрофільного приєднання. Електрофіл (протон) приєднується відповідно до правила Марковникова з утворенням *трет*-бутилкатиона (I):



Карбокатион (I), що утворився, атакує іншу молекулу алкєну з утворенням нового карбокатиону (II):



Карбокатион (II) може взаємодіяти з ізобутаном, що має третинний атом гідрогену: карбокатион (II) вириває третинний атом гідрогену з його парою електронів – гідрид-іон, при цьому утворюється карбокатион (I) та ізооктан.

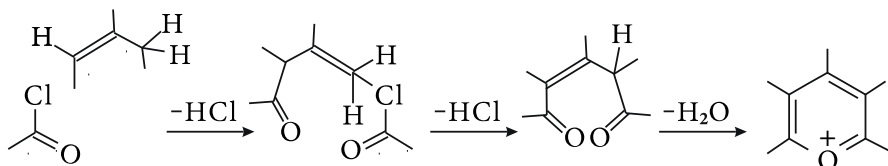


2,2,4-триметилпентан

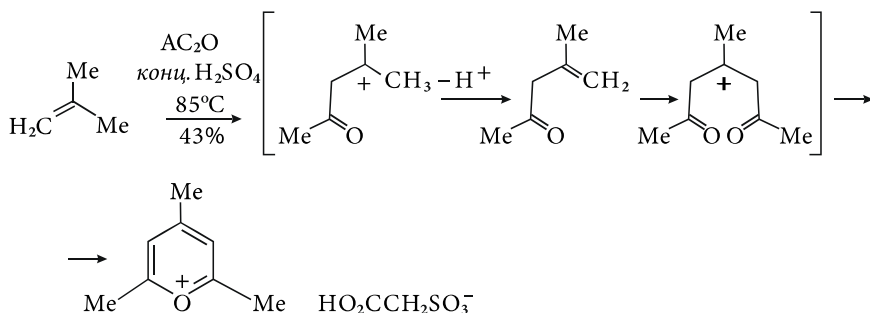
Тобто механізм алкілювання ізобутену ізобутаном полягає в наступному: спочатку проходить димеризація ізобутену під дією сірчаної кислоти як каталізатора, після чого карбокатион (II) вступає в реакцію переносу гідрид-іона з ізобутаном.

8.5. Ацилювання алкенів.

Алкени можуть бути двічі проацильовані хлорангідридами або ангідридами карбонових кислот, що приводить до утворення 1,5-дикарбонільних сполук, які потім циклізуються в катіони пірилію в результаті втрати молекули води.



«Аліфатична версія» класичної для ароматичних сполук реакції Фріделя–Крафтса приводить в результаті відщеплення протона до утворення неспряжених ненасичених кетонів, повторне ацилювання яких утворює 1,5-дикарбонільні сполуки. Очевидно, що при ацилюванні несиметричних алкенів можливе утворення ізомерних кетонів. В умовах ацилювання ненасичені дикетони циклізуються з втратою молекули води та утворенням пірилієвого катіона. В якості ілюстрації наведемо приклад 2,4,6-триметилпірилієвого катіона, який найбільш стабільний в негіроскопічному виді карбоксиметансульфонатної солі.



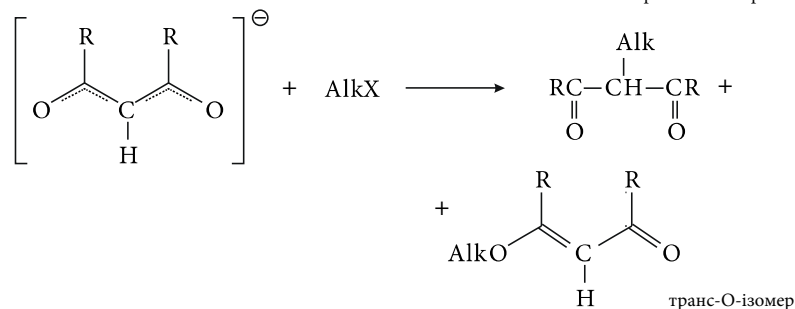
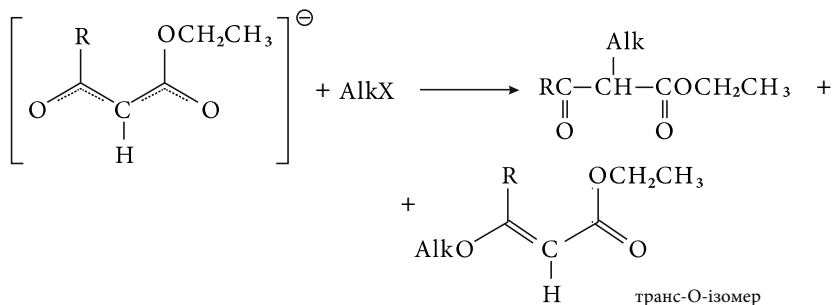
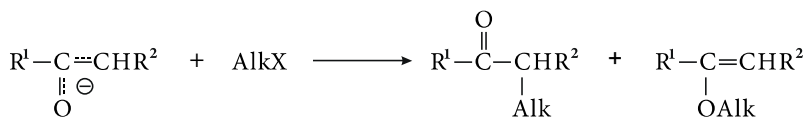
Зазвичай в такому синтезі в якості попередника алкена використовується спирт, який дегідратується *in situ*, або відповідну галогенопохідну, яка дегідрогалогенується в умовах реакції.

9. Утворення С-С зв'язку алкілюванням енолят-іонів. Алкілювання малонового і ацетооцтового естеру.

9.1. Алкілювання енолятів.

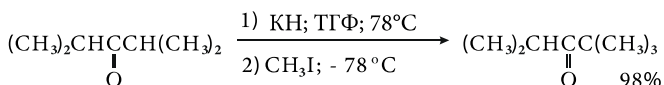
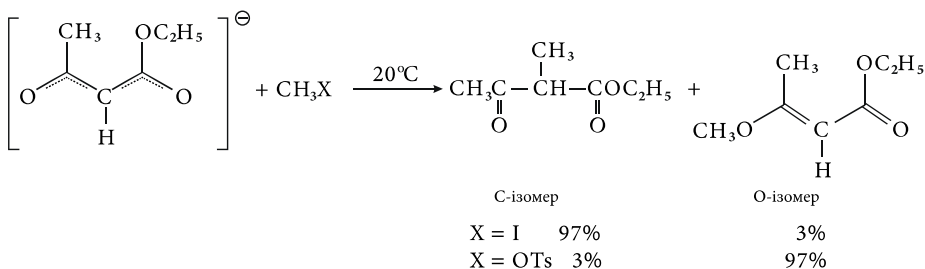
Найбільш важливими та найбільш детально вивченими реакціями з участю **енолят-іонів** кетонів, естерів, 1,3-кетоестерів та 1,3-дикетонів є **реакції алкілювання**. Це один із найбільш поширених способів утворення нового Карбон-Карбонового зв'язку. Алкілювання енолят-іонів представляє собою різновид S_N2 реакцій біля насиченого атома карбону з тією лише різницею, що біля нуклеофільного агента є два центри, які сполучені між собою в єдину спряжену систему. Напрям С- чи О-алкілювання енолятіона залежить лише від відхідної групи X та радикала R.

Якщо відхідна група відноситься до жорстких основ Льюїса, переважає заміщення під тиском жорсткого кисневого центру



енолят-іона. Переважне перетворення алкілових лужних енолятів та «вільних» дисоційонованих енолят-іонів алкілтозилатами та іншими алкілсульфонатами. В тих випадках, коли група, що відходить, представляє собою м'яку основу – йодид, бромід та тїоціанат – переважає заміщення під дією вуглецевого центру енолят-іонів 1,3-кетоестерів та 1,3-дикетонів.

В загальному випадку утворюється суміш продуктів С- та О-алкілювання з переважанням одного із ізомерів. Проте в окремих випадках алкілювання енолят-іонів вирізняється дуже високою регіоселективністю, що дозволяє здійснювати вибірково С-та О-алкілювання.



9.2. Алкілювання малонового та ацетооцтового естерів.

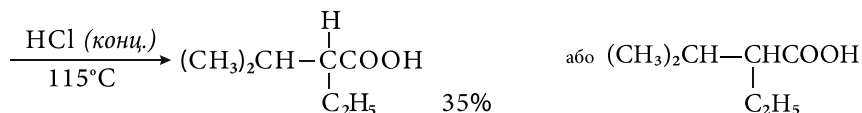
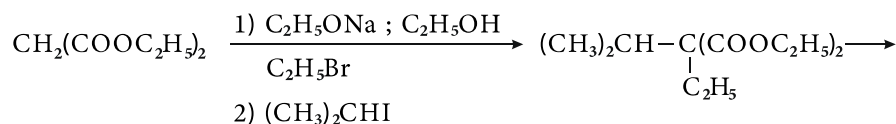
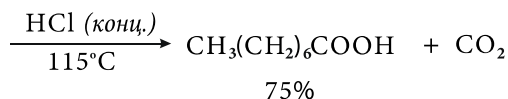
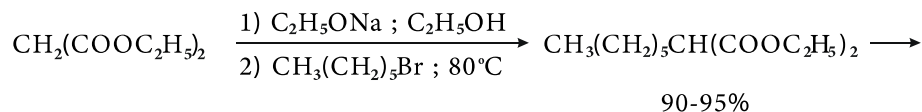
Утворення енолят-іонів 1,3-дикарбонільних сполук – малонового та ацетооцтового естерів та інших 1,3-кетоестерів полегшується при наявності двох електроноакцепторних замісників – карбоксильної та карбонільної груп. Енолят-іони малонового та ацетооцтового естерів володіють більш високою стабільністю порівняно з енолят-іонами кетонів та естерів одноосновних кислот внаслідок більш ефективної делокалізації заряду з допомогою обох акцепторних замісників. Це відбивається на низькій величині рКа цих сполук.

Лужні еноляти малонового естеру піддаються регіоспецифічному С-алкілюванню під дією первинних та вторинних алкілгалогені-

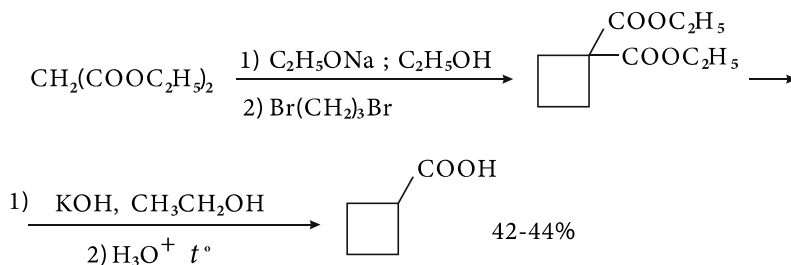
дів та сульфонатів. Третинні алкілгалогеніди непридатні, оскільки для них єдиним напрямом реакції є елімінування. Як і очікувалось, для типових S_N2 -процесів вихід С-алкілпохідних для алкілюючих агентів з первинною алкільною групою виявився вищим, як для вторинних алкілгалогенідів. В класичному варіанті синтезів з малоновим естером натрієвий енолят малонового естеру алкілюють алкілгалогенідом в абсолютному спирті. Проте в диполярних апротонних розчинниках ДМФА, ДМСО, ГМФТА швидкість реакції зростає приблизно в тисячу разів, оскільки ці розчинники ефективно сольватують лужні катіони, але слабо сольватують аніони. Для того щоб мінімізувати частку продуктів С,С-діалкілювання, в якості алкілюючого агента потрібно застосовувати алкілтозилати та інші алкілсульфонати замість алкілбромідів та алкілйодидів.

Похідні малонового естеру гідролізуються при кип'ятінні з концентрованою соляною кислотою при 110-120°C з одночасним декарбоксилуванням проміжково утворених заміщених малонової кислоти.

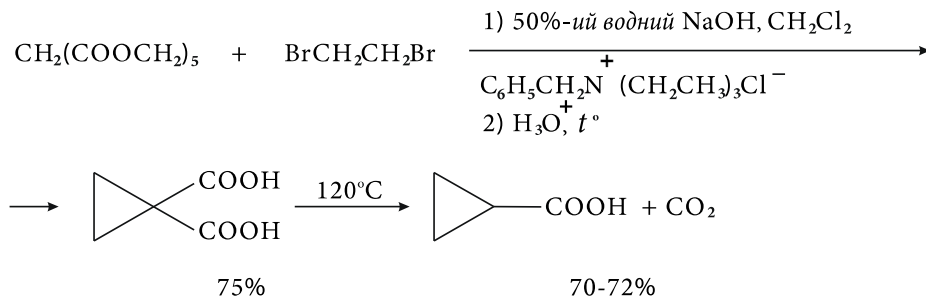
Наведемо деякі типові приклади отримання карбонових кислот з допомогою малонового естеру. Якщо дві алкільні групи, що вводяться, різняться за об'ємом, рекомендується вводити першою меншу групу – первинну.

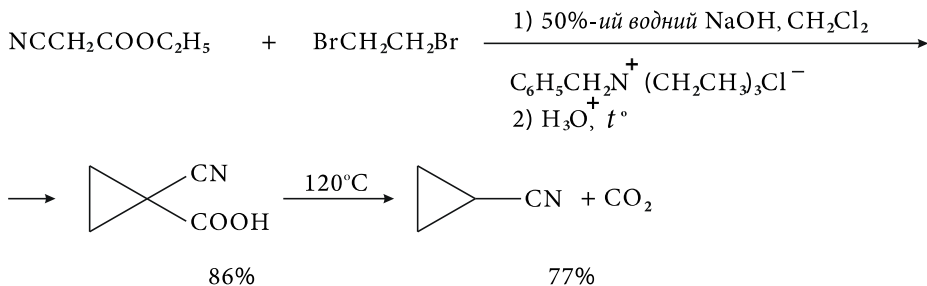


Сучасна модифікація цього класичного синтезу полягає в тому, що гідроліз діестерів малонових кислот здійснюється при нагріванні у водному розчині ДМСО в присутності натрію хлориду. Застосування в якості алкілюючих агентів одного моля дигалогеніду відкриває шлях до отримання циклічних сполук в результаті внутрішньомолекулярного алкілювання у наступній стадії циклу реакції. Ці реакції мають особливе значення для отримання циклобутанкарбової та циклопропанкарбової кислот.

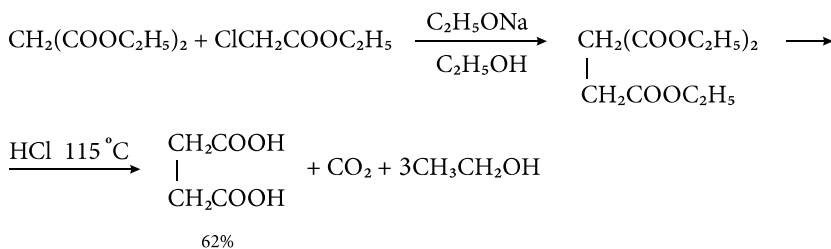


Найкращі результати для отримання циклопропанкарбової кислоти досягаються при використанні міжфазного каталізу з переносом реагентів із водної в органічну фазу з допомогою триетилбензиламонію хлориду або $\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4^+\text{Br}^-$ при взаємодії одного моля малонового естеру та одного моля 1,2-диброметану.

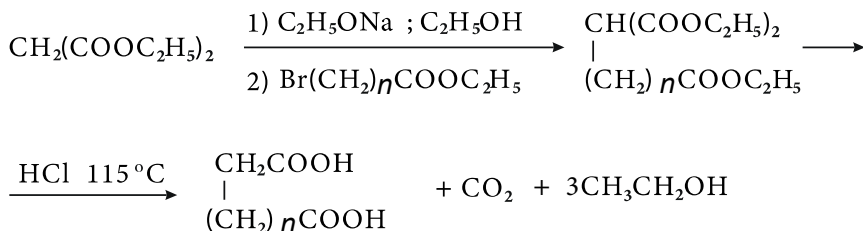




Алкілювання аніона маленового естеру складними ефірами α -галогеноцтової кислоти приводить після кислотного гідролізу до бурштинової кислоти.

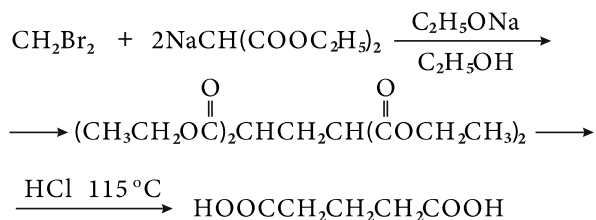


Відповідно, із натріймаленового естеру та складних ефірів ω -галогенкарбонових кислот отримують й інші дикарбонові кислоти.

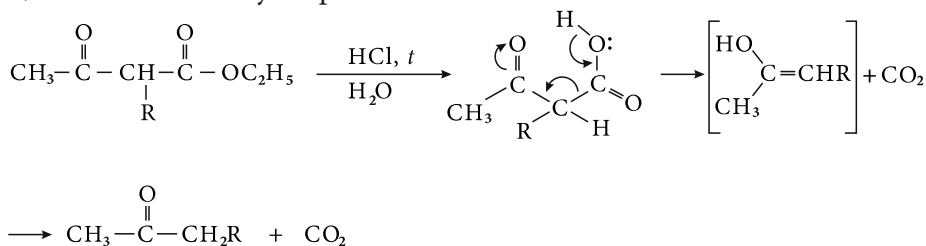


Інший, більш доступний метод отримання дикарбонових кислот полягає в конденсації двох молів натріймаленового естеру і одного моля дигалогеналкану. Так, із метиленброміду та натріймаленового естеру отримують глутарову кислоту, із 1,2-диброметану – адипінову, із 1,3-дибромпропану-пімелінову та ін. Його застосу-

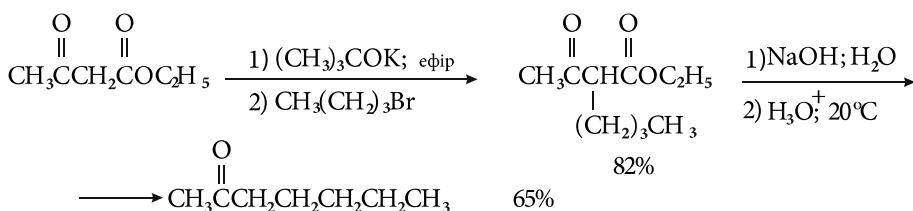
вання обмежено лише доступністю необхідних α,ω -дигалогеналканів.

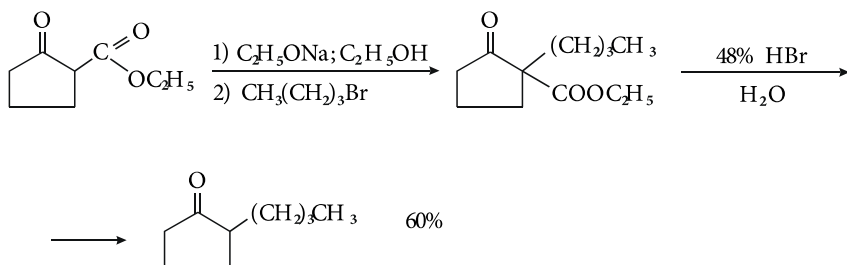
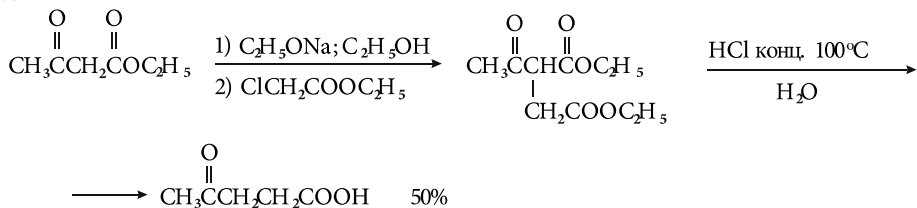


В практичному відношенні найбільш важливі реакції кислотного та основного гідролізу продуктів С-алкілювання *ацетоцтового естеру*. При дії водноспиртового або водного розчину HCl проходить гідроліз естерної групи з наступним декарбоксілюванням 1,3-кетокислоти з утворенням кетонів.

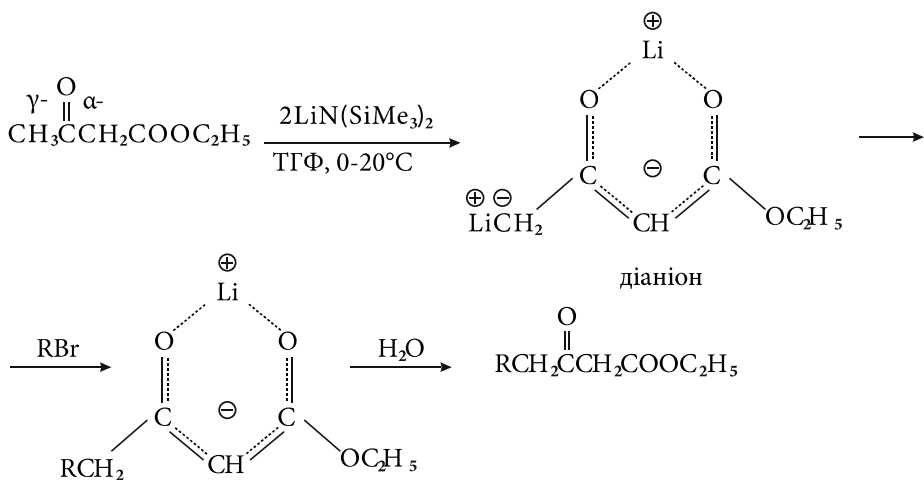


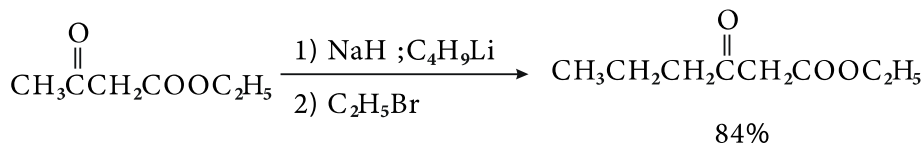
До аналогічного результату приводить гідроліз похідних ацетоцтового естеру при обробці розведеним холодним розчином натрію гідроксиду. Обидві ці реакції відомі під назвою **кетонного розщеплення** 1,3-кетоестерів. Вони застосовуються в органічному синтезі для отримання кетонів із строго визначеним положенням карбонільної групи в умовах, що виключають ізомеризацію карбонного скелета.



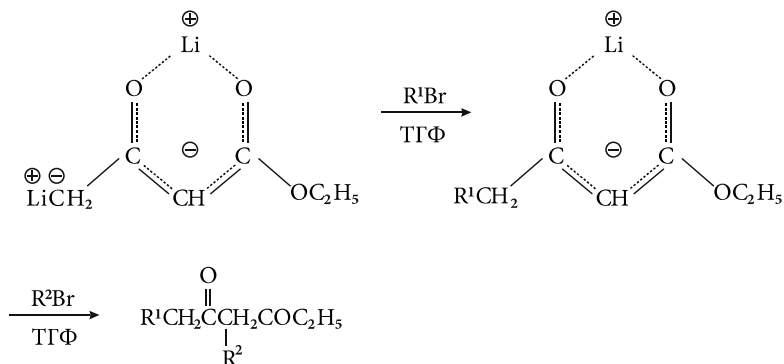


Синтетичні можливості використання ацетоцтового естеру для отримання кетонів або гомологів ацетоцтового естеру розширилися після того, як було встановлено, що він легко утворює діаніон при дії таких сильних основ як *n*-бутиллітій, біс(триметилсиліл)амід літію або натрію, гідрид натрію. Діаніон ацетоцтового естеру алкілюється при дії одного еквівалента *RX* виключно за більш основним і нуклеофільним γ -карбоним атомом по відношенню до естерної групи.

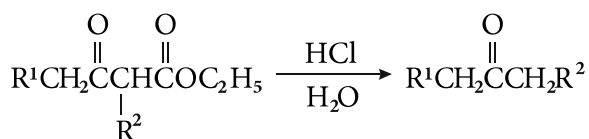




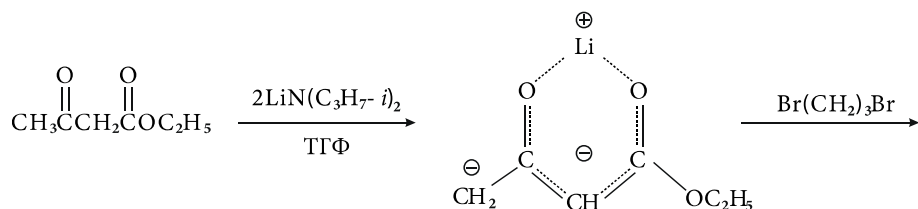
Інша та більш цікава можливість використання цього діаніону в синтезі полягає в послідовному діалкілюванні під дією різних алкілюючих агентів.

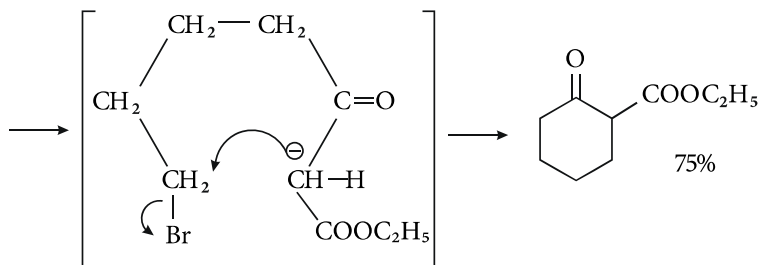


Кетонне розщеплення отриманої α,γ -діалкільної похідної водною HCl приводить до кетонів несиметричної будови.

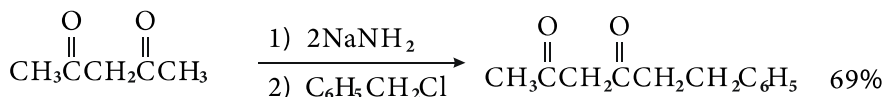


Алкілювання діаніона ацетооцтового естеру дигалогенідами приводить до утворення циклічних 1,3-кетоестерів.

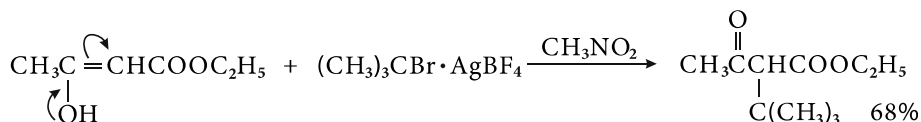




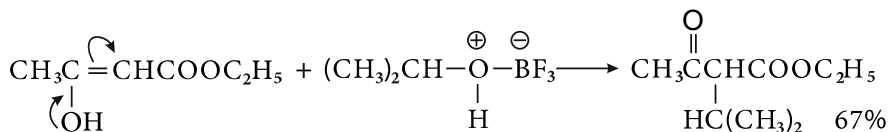
В цих же реакціях можна використовувати діаніони 1,3-дікетонів.



С-Алкілювання енолятів ацетооцтового естеру легко здійснюється під дією первинних алкілбромідів та алкілйодидів. Для вторинних алкілгалогенідів заміщення завжди супроводжується елімінуванням, а третинну алкільну групу цим методом взагалі не вдається ввести. В подібних випадках переважаючим стає алкілювання не енолят-іона, а самого енолу під дією карбаніонів або близьких до них сполук. Так, наприклад, *α-трет*-бутилацетооцтовий естер отримують при взаємодії ацетооцтового естеру з комплексом *трет*-бутилброміду з борфторидом срібла.

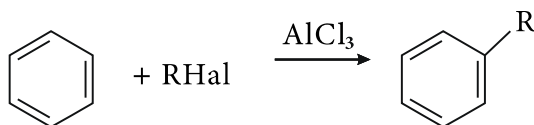


В якості алкілюючого агента зручно використовувати комплекс бору трифториду із вторинними та третинними спиртами.



10. Утворення зв'язку Карбон–Карбон електрофільним заміщенням біля ненасиченого атома карбону.

10.1. Реакція Фріделя–Крафтса. Ця реакція алкілювання та ацилювання ароматичних вуглеводнів (аренів) та їх похідних в присутності безводного AlCl_3 та інших кислотних катализаторів. Класичний приклад реакції Фріделя–Крафтса – алкілювання бензену алкілгалогенідами, що представляє собою типове електрофільне заміщення в ароматичному ядрі (S_E):



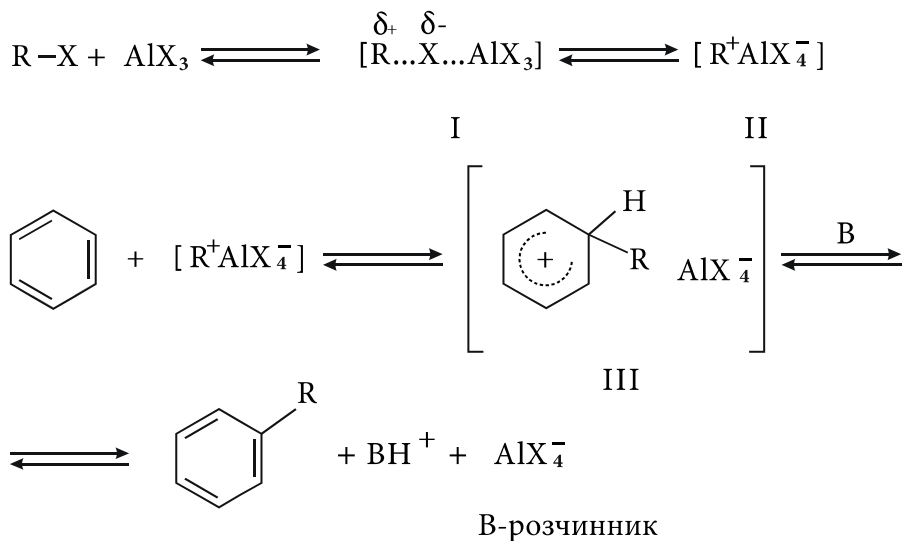
В реакцію Фріделя–Крафтса вступають також конденсовані ароматичні вуглеводні та деякі гетероароматичні сполуки (наприклад, тіофен, фуран та їх похідні). Реакцію проводять в розчиннику або без нього в невеликому інтервалі температур. При алкілюванні в якості реагентів використовують алкілгалогеніди, спирти та олефіни, в якості катализаторів – кислоти Льюїса, протонні кислоти, кислотні оксиди, а також катіонообмінні смоли. Катализатори алкілювання за загальною активністю можна розмістити в наступні ряди:

$$\text{AlBr}_3 > \text{AlCl}_3 > \text{GaBr}_3 > \text{GaCl}_3 > \text{FeCl}_3 > \text{SbCl}_5, \text{SbF}_5 > \text{SnCl}_4, \text{BCl}_3, \\ \text{BF}_3 > \text{TiCl}_4 > \text{ZnCl}_2, \\ \text{HF} > \text{H}_2\text{SO}_4 > \text{P}_2\text{O}_5 > \text{H}_3\text{PO}_4$$

Активність катализаторів в кожному конкретному випадку залежить від природи субстрату, умов експерименту та наявності домішок, наприклад слідів води.

Механізм реакції алкілювання передбачає, що спочатку алкілгалогенід та катализатор утворюють реагент (швидка стадія, що представляє собою комплекс з переносом заряду (формула I) або іонну пару (II), який потім реагує з ареном (повільна стадія), даючи сполуку III; перенос протонів до розчинника приводить до продукту реакції. При проведенні процесу без розчинника або у слабооснов-

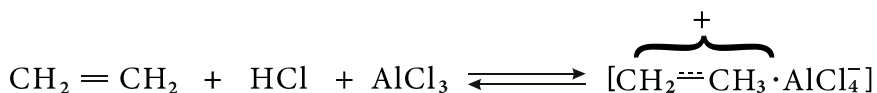
ному розчиннику III – кінцевий продукт алкілювання, він розпадається лише при розкладі реакційної маси.



Реакційна здатність алкілгалогенідів в реакції Фріделя–Крафтса знижується при переході від фторидів до йодидів (CH_3Br реагує в 200 разів швидше, ніж CH_3I) і від третинного алкілу до первинного. Алкільна група, що вводиться, активує бензенове ядро, що сприяє подальшому алкілюванню. Число алкільних груп, що вводяться, визначається стеричними факторами. Для отримання моноалкілюючих продуктів використовують надлишок арену (останній може бути розчинником) та ефективне перемішування. Толуен алкілюється швидше, ніж бензен. Співвідношення *орто*- та *пара*-ізомерів при алкілюванні толуену залежить від розміру алкільної групи, що входить; при алкілюванні CH_3Br воно складає (1,9:1), $(CH_3)_2CHBr$ -(1,2:1), $C_6H_5CH_2Cl$ -(0,82:1); при алкілюванні *трет*-бутилбромідом (кат. $AlCl_3$) продукт *орто*-заміщення не виявлено.

У більшості випадків *мета*-орієнтуючі замісники, наприклад група NO_2 , перешкоджають алкілюванню, але реакція все ж таки можлива, якщо молекула субстрату містить одночасно активуючу та дезактивуючу групи, як і у випадку о-нітроанізола. Алкілюван-

ня олефінами проходить в присутності безводного HCl з утворенням активного комплексу.

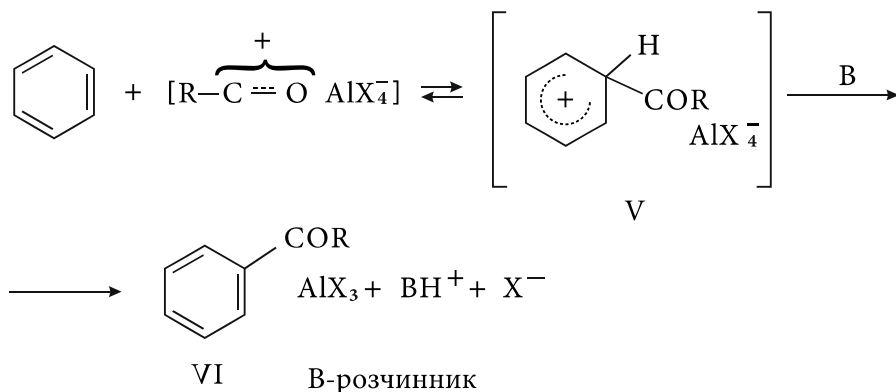
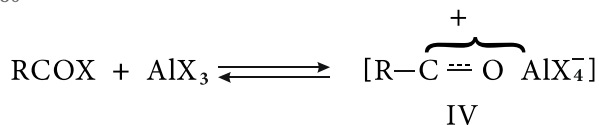


Кількість каталізаторів в реакціях Фріделя–Крафтса залежить від алкілюючого агента: при алкілюванні алкілгалогенідами та олефінами використовують каталітичні кількості, спиртами та алкеноксидами – еквімолярні; остання умова повинна зберігатись при алкілюванні аренив, що містять в якості замісників групи RO, RC(O) та ін., що здатні утворювати комплекси з AlCl₃. Побічні процеси при алкілюванні за Фріделем–Крафтсом – ізомеризація та диспропорціювання алкільних груп в арені.

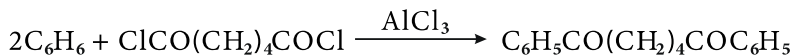
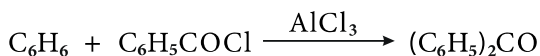
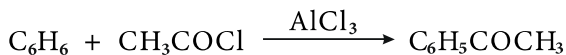
Використання замість AlCl₃ каталізаторів типу цеолітів дозволяє підвищити селективність реакцій Фріделя–Крафтса. Так, при алкілюванні толуену етиленом в присутності AlCl₃, HCl утворюється суміш *орто*-, *мета*-, та *пара*- етилтолуенів у співвідношенні (11:55:34).

Ацилювання в умовах реакції Фріделя–Крафтса проводять за допомогою хлорангідридів або ангідридів карбонових кислот. Механізм реакції аналогічний алкілюванню: на першому етапі ацилюючий агент та каталізатор, який в цих випадках правильно називати реагентом, утворюють іонну пару (IV), остання з ареном дає сполуку (V); перенос протона до розчинника приводить до стійкого комплексу (VI), із якого продукт реакції виділяють при розкладанні реакційної маси водою.

При ацилюванні за допомогою ангідридів карбонових кислот зв'язуються два моли AlX₃. Кількість каталізаторів в реакціях ацилювання, на відміну від реакцій алкілювання, повинна бути не менша стехіометричної. Це пов'язано з тим, що як алкілюючий агент, так і продукт реакції утворюють з каталізатором комплекси у співвідношенні 1:1. Вплив замісників в реакціях ацилювання такий же, як і для реакцій алкілювання. Ацилювання за Фріделем–Крафтсом,



на відміну від алкілювання, приводить, як правило, до *моноацильного продукту*. Ацилювання в умовах реакції Фріделя–Крафтса – основний метод синтезу ароматичних та жирноароматичних кетонів. При використанні хлорангідридів дикарбонових кислот утворюються дикетони.



Окремі випадки ацилювання за Фріделем–Крафтсом – реакції Гаттермана–Коха, перегрупування Фріса.

Модифікація Вільсмаєра–Хаака: ацилювання ароматичних сполук анілідами в присутності POCl_3 .



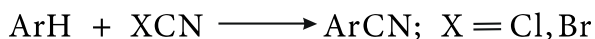
Модифікація Бена: використання в якості розчинника нітробензену при ацилюванні фенолів для забезпечення гомогенності

реакційної суміші.

Модифікація Ненцького: ацилювання фенолів карбоновими кислотами в присутності $ZnCl_2$; застосування $FeCl_3$ як більш м'якого каталізатора.

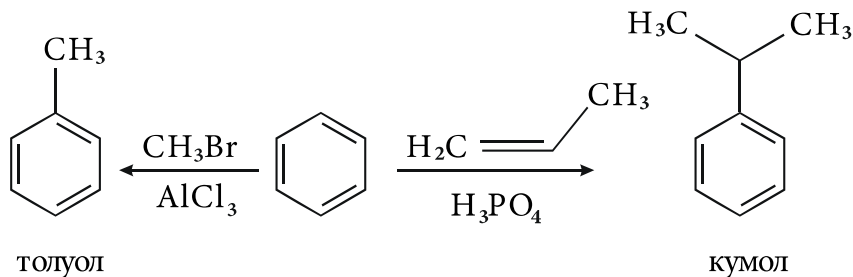
Модифікація Пер'є: ацилювання за допомогою попередньо приготованого комплексу $AlCl_3$ з $RCOX$ з метою підвищення виходу продуктів реакції.

Варіант реакції Фріделя–Крафтса – **метод Фріделя–Крафтса–Каррера** – отримання нітрилів взаємодією ароматичних сполук з свіжоприготованими галогенціанідами в присутності $AlCl_3$.

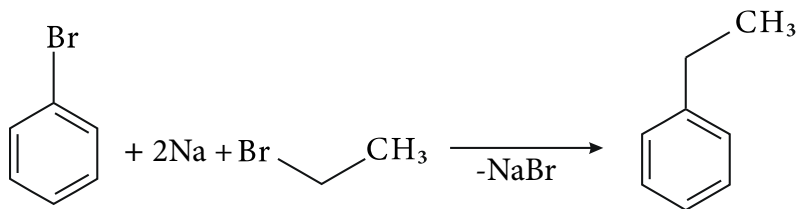


Реакцію Фріделя–Крафтса застосовують в промисловості для виробництва високооктанового палива, ізопропілбензену, β -фенілетилового спирту, бензофенону, напівпродуктів для ліків, виробництва синтетичних барвників. Реакція відкрита Ш. Фріделем та Дж. Крафтсом в 1877 році.

Гомологи бензену можуть бути одержані із бензену прямим алкілюванням за Фріделем–Крафтсом. Недолік цієї реакції в тому, що вона, по-перше, часто не зупиняється на стадії моноалкілювання, а по-друге, не дозволяє отримати алкілбензени з лінійним боковим ланцюгом.

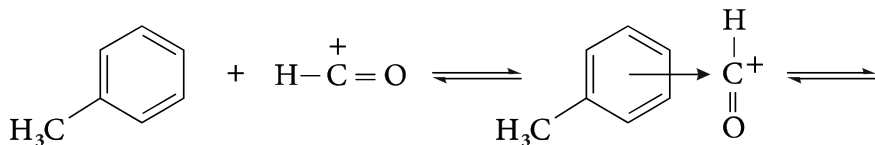
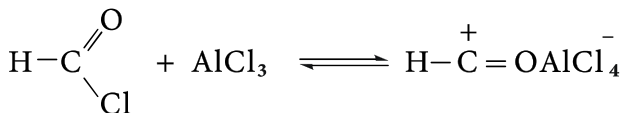
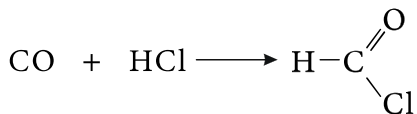


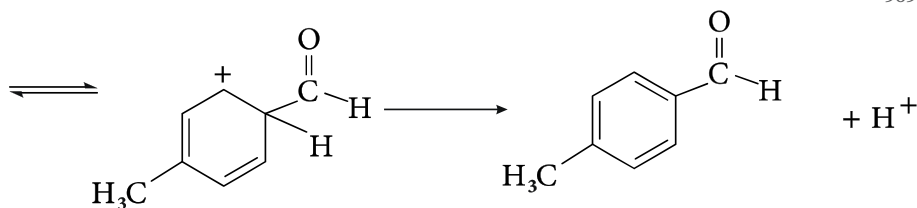
Використовують також *реакцію Вюрца–Фіттіга*:



10.2. Реакція Гаттермана–Коха. Ця реакція формілювання ароматичних сполук дією на них суміші CO та HCl. Реакцію проводять при високому (10-25 МПа) або атмосферному тиску. Каталізаторами слугують кислоти Льюїса (головним чином AlCl_3), промоторами - CuCl_2 , NiCl_2 . В реакцію вступають бензен, алкіл- та галогенбензени, а також поліциклічні ароматичні сполуки (наприклад, нафтален). Останні формілюються тільки в присутності суміші HF з BF_3 . Якщо синтез проводять при високому тиску, можливі ізомеризація та диспропорціонування алкілбензенів формілфторидом за кімнатної температури в присутності BF_3 . **Реакція Гаттермана–Коха** - окремий випадок реакції Фріделя–Крафтса. Застосовують для промислового одержання ароматичних альдегідів, наприклад бензальдегіда, *n*-хлорбензальдегіда та алкілбензальдегідів.

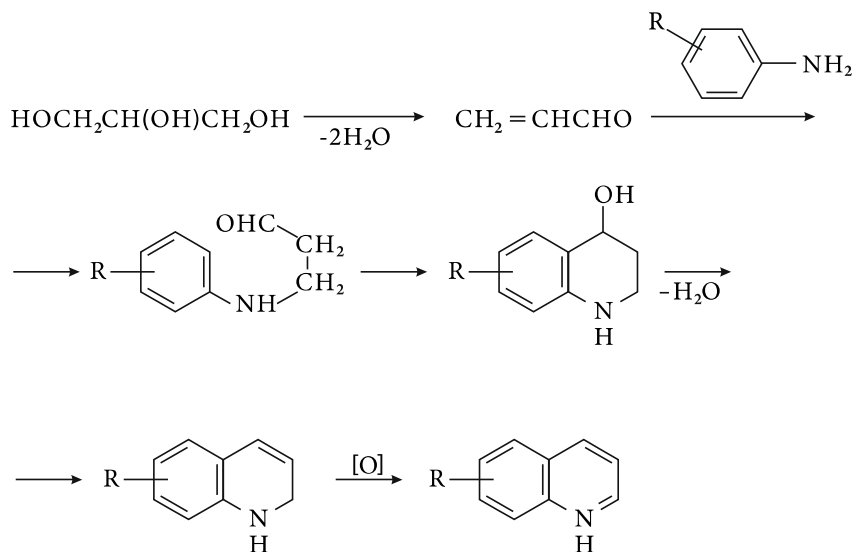
Механізм реакції.



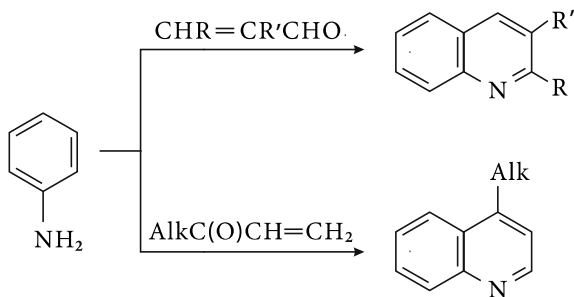


Вихід альдегідів складає 50-60%.

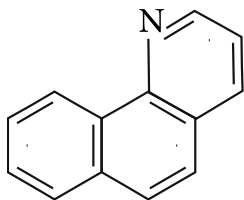
10.3. Реакція Скраупа (синтез Скраупа). Одержання хінолінів взаємодією первинних ароматичних амінів з гліцерином в присутності дегідратуючого агента та окиснювача.



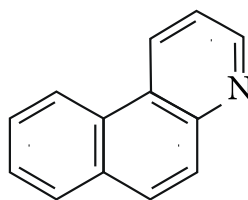
В якості дегідратуючого агента використовують H_2SO_4 (концентрація 60-70%), в якості окиснювача зазвичай AgNO_2 з Ag як у вихідного аміну, застосовують також I_2 , FeCl_3 , SnCl_4 , $m\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ та ін. Додавання в реакцію суміші FeSO_4 , CH_3COOH , а також заміна ароматичного аміну на відповідний ацетамід забезпечує регульованість процесу, який в деяких випадках проходить бурхливо. Заміна гліцерину безпосередньо на акролеїн приводить до значного осмолення продуктів. Проте заміщені похідні акролеїну та їх ацеталі, вінілкетони та сполуки, що утворюють їх в умовах реакції, реагують за реакцією Скраупа, наприклад:



В реакцію вступають численні заміщені ароматичні аміни (лише такі замісники $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$, CH_3O , CN , F в умовах реакції Скраупа відщеплюються). Моно-*орто*-заміщені аніліни зазвичай утворюють 8-заміщені хіноліни, *пара*-заміщені аніліни з замісником в положенні 6, *мета*-заміщені аніліни утворюють 5- і (або) 7-заміщені хіноліни. При цьому дезактивуючі і *мета*-орієнтуючі замісники (наприклад, NO_2) сприяють замиканню цикла за положенням 2 з утворенням 5-заміщених хінолінів; сильні активуючі та *орто*(*пара*)-орієнтуючі групи (наприклад, OCH_3) сприяють замиканню цикла за положенням 6 з утворенням 7-заміщених хінолінів. В інших випадках утворюються суміші ізомерів. Співвідношенні ізомерних хінолінів іноді залежить від концентрації кислоти. Так, в присутності 60% H_2SO_4 *м*-хлоранілін утворює суміш 5- і 7-хлорхінолінів у співвідношенні 1:1,4, а з 80% – в співвідношенні 1:3,9. Діорто-заміщені аніліни не вступають в реакцію Скраупа. Із 3,4-дизаміщених анілінів утворюється два ізомерних хіноліни, причому наявність орієтантів 1-го роду сприяє утворенню 6,7-похідних. Ароматичні діаміни реагують з двома еквівалентами гліцерину з утворенням фенантролінів. Амінопохідні нафталену, атрацену, фенатрену та інших конденсованих сполук в умовах реакції Скраупа утворюють так звані арохіноліни (наприклад, 1-нафтиламін утворює бензо[*b*]хінолін (формула I), 2-нафтиламін-бензо[*f*]хінолін (II)):

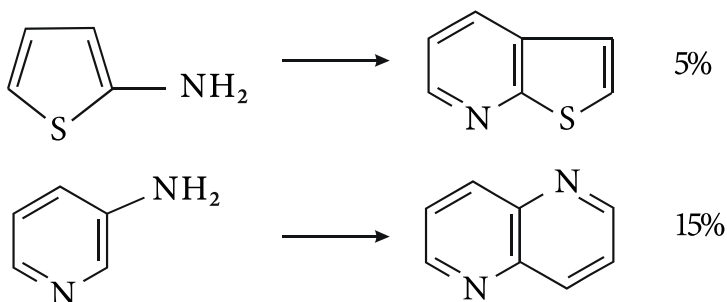


I

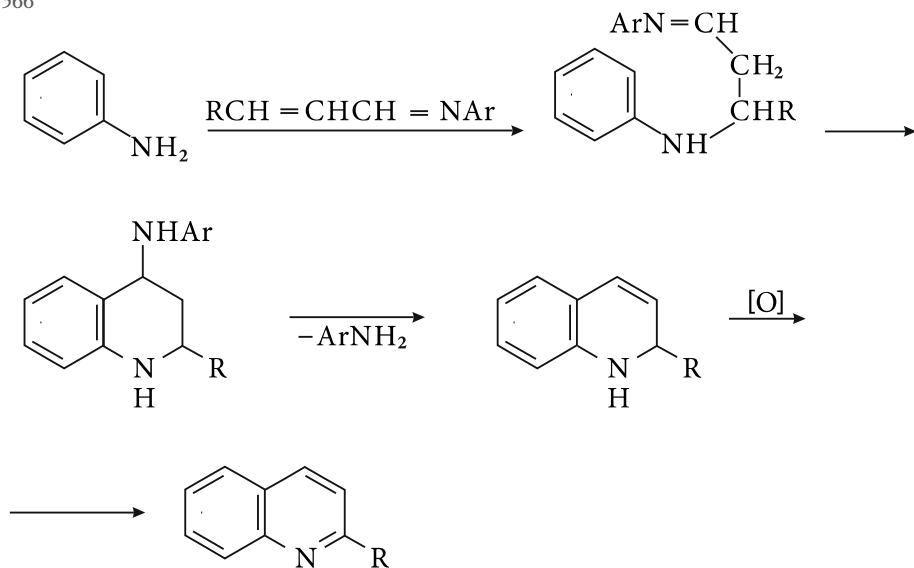


II

Прагнення до замикання кільця за положенням 1 настільки сильне, що галоген або група NO_2 в положенні 1 в 2-нафтиламінах відщеплюється в ході реакції (в результаті утворюються арохіноліни формули I. В умовах реакції Скраупа амінопохідні ряду тіофену, фурану, піридину частково розкладаються і зазвичай дають низькі виходи відповідних конденсованих гетероциклічних систем, наприклад:



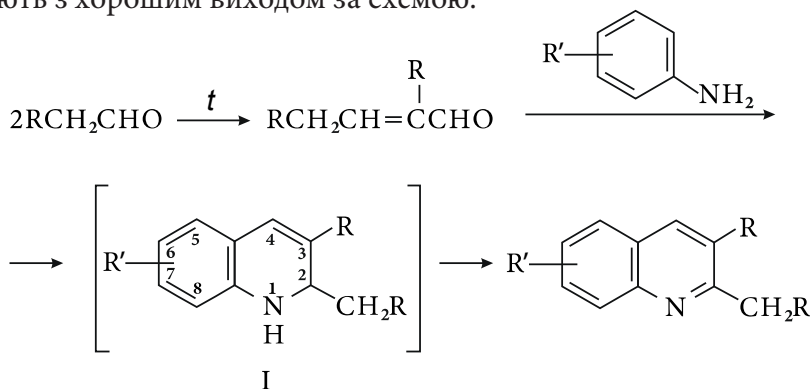
Зазвичай реакцію Скраупа здійснюють, нагріваючи суміш реагентів протягом кількох годин (рідше – хвилин). Потім суміш охолоджують, приливають воду (іноді водний розчин NaOH), виділяють кінцевий продукт перегонкою з водяною парою. Виходи 40-90%. Основні побічні продукти – смоли, продукти гідролізу заміщених ароматичних амінів, ізомерні конденсовані системи. Одна із модифікацій реакції Скраупа – використання основ Шиффа. У цьому випадку замикання циклу супроводжується елімуванням аміну замість H_2O .



Реакцію Скраупа широко використовують в препаративній практиці, для одержання фармацевтичних препаратів, фотосенсибілізаторів і т.д. Реакція відкрита З. Скраупом в 1880 році.

10.4. Синтез Дебнера–Міллера. Реакція відкрита в 1881 році і є модифікацією синтезу Скраупа. Синтез Дебнера–Міллера застосовують для отримання похідних хіноліну, що містять алкільний замісник у пiридиновому кільці.

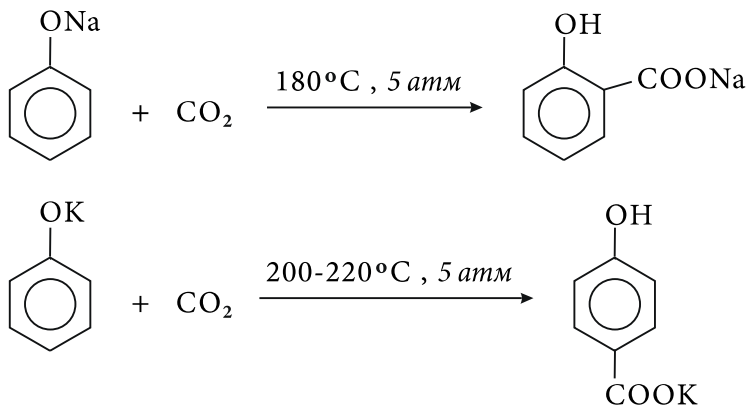
Реакція Дебнера–Міллера – одержання заміщених хінолінів циклоконденсацією ароматичних амінів, у яких вільне *орто*-положення з альдегідами або кетонами. 2,3-Дизаміщені хіноліни одержують з хорошим виходом за схемою:



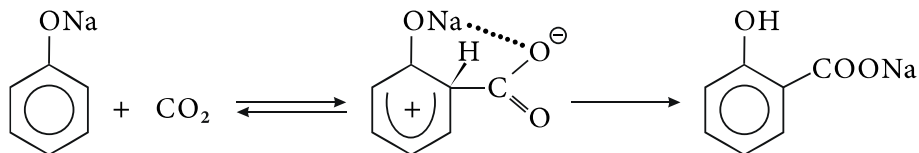
Перша стадія – кротонова конденсація, яку здійснюють в присутності $ZnCl_2$, а також соляної кислоти або H_2SO_4 . Дегідрування проміжних сполук I проходить під дією азометинів, що утворюються при взаємодії вихідного аміну з альдегідом. Є й інший погляд на механізм реакції. Використання двох різних альдегідів також приводить до 2,3-дизаміщених хінолінів.

10.5. Реакція Кольбе. Карбоксилювання феноксид-іонів.

Оригінальний спосіб введення карбоксильної групи в ароматичне кільце був відкритий Г. Кольбе в 1860 році. При нагріванні сухих фенолятів натрію або літію з CO_2 при 150-180°C і тиску 5 атм утворюються солі натрію або літію саліцилової кислоти. За подібних умов отримують солі *пара*-оксибензойної кислоти з фенолятів калію, рубідію і цезію.

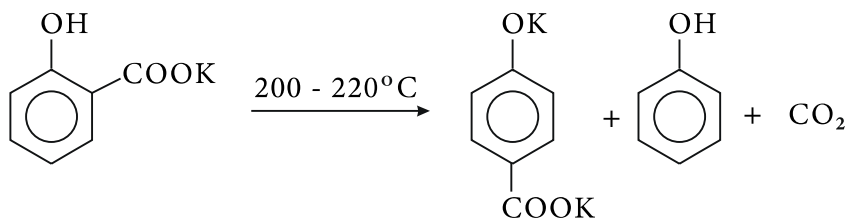


Така різниця в напрямку карбоксилювання Na- і K-фенолятів зазвичай пояснюється різницею в хелатоутворенні цих двох катіонів атомом оксигену CO_2 в перехідному стані реакції, що веде до *саліцилової кислоти*. Катіони натрію і особливо катіони літію значно ефективніші катіонів калію в своїй здатності утворювати координаційний зв'язок з атомом оксигену.

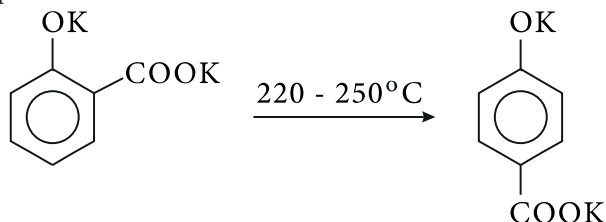


Передбачається, що для фенолятів калію, рубідію і цезію електрофільна атака здійснюється виключно в *пара*-положення без будь-якої координації катіона з атомом кисню. Ця дуже поширена точка зору на механізм реакції Кольбе до цього часу не пояснює вичерпно діаметрально протилежну поведінку фенолятів натрію і калію в даній реакції, оскільки відомо, що катіон калію здатний утворювати комплекси з кисневими лігандами, наприклад краун-поліетерами.

Більш детальне вивчення вказує на те, що механізм цієї реакції, ймовірно, набагато складніший, ніж прийнято вважати. Безводні моносаліцилати калію і рубідію при нагріванні до 200-220°C утворюють ди-K- і ди-Rb-солі *пара*-оксибензойної кислоти та фенол.



Дикалієва сіль саліцилової кислоти перегрупується в дикалієву сіль *пара*-оксибензойної кислоти.

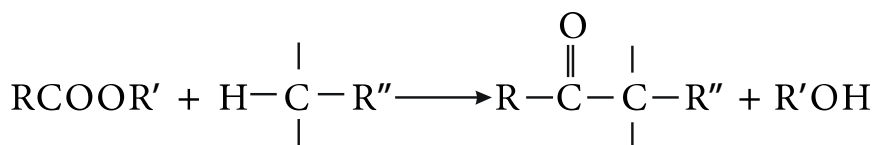


Звідси випливає, що карбоксилювання лужних фенолятів є оборотною реакцією і її напрямок залежить тільки від характеру

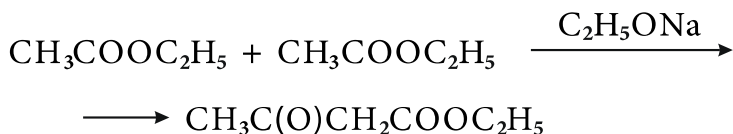
катиона. На відміну від одноатомних фенолів, двоатомні і триатомні феноли карбоксилуються в більш м'яких умовах. Так, резорцин карбоксилується при пропусканні CO_2 у водний розчин його дикалієвої солі при температурі 50°C . При цьому утворюється 2,4-дигідроксибензойна кислота (резорцилова кислота). Реакція розроблена німецьким хіміком Г. Кольбе та вдосконалена Р. Шмідтом в 1885 році. **На реакції Кольбе–Шмідта** засновані **промислові методи** одержання саліцилової кислоти із фенолу, *n*-аміносаліцилової кислоти (ПАСК) із *n*-амінофенолу, β -оксинафтойної кислоти із β -нафтолу та ін.

11. Утворення С–С зв'язку нуклеофільним заміщенням біля насиченого атома карбону.

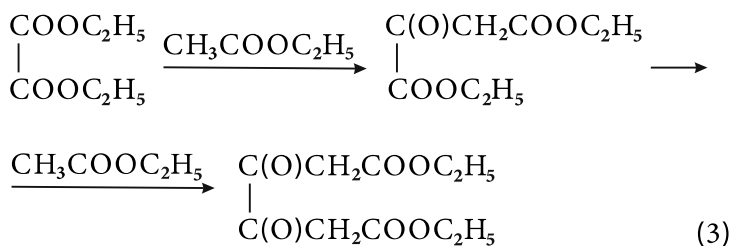
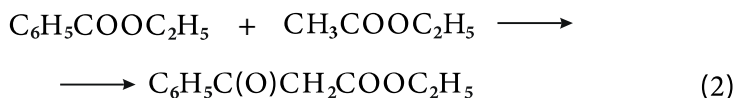
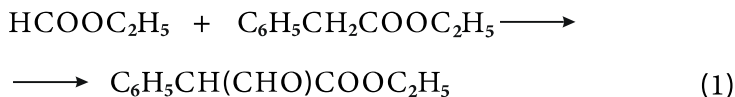
11.1. Конденсація Кляйзена. Ацилювання за Кляйзенем, естерна конденсація – взаємодія складних ефірів карбонових кислот в присутності основних каталізаторів зі сполуками, що мають активну метиленову групу, з утворення нового Карбон-Карбонового зв'язку.



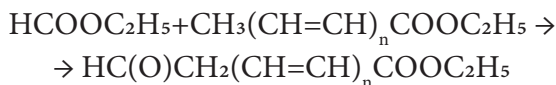
Де R та R'-органічні радикали, R'' – зазвичай COOAlk, C(O)Alk, CN. Для здійснення процесу вихідні речовини та каталізатор (наприклад, Na, AlkONa, NaNH₂, NaH) кип'ятять у висушеному інертному розчиннику (іноді до кількох діб). Для прискорення реакції у ряді випадків утворюваний спирт відганяють у вакуумі. При самоконденсації естерів утворюються β -кетоестери. Таким чином отримують, наприклад, ацетооцтовий естер.



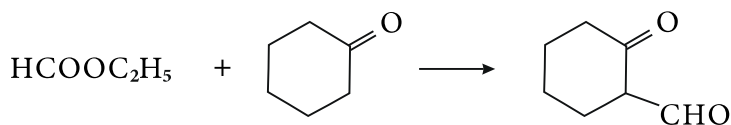
При конденсації двох різних естерів (*перехресна конденсація Кляйзена*) реакція проходить успішно, якщо один із реагентів не містить активного атома Н. Так, із етилформиату отримують альдегідоестери (1), із етилбензоату- β -кетоестери (2), із діетилоксалату – кетоестери або дикетоестери (залежно від співвідношення реагентів) (3):



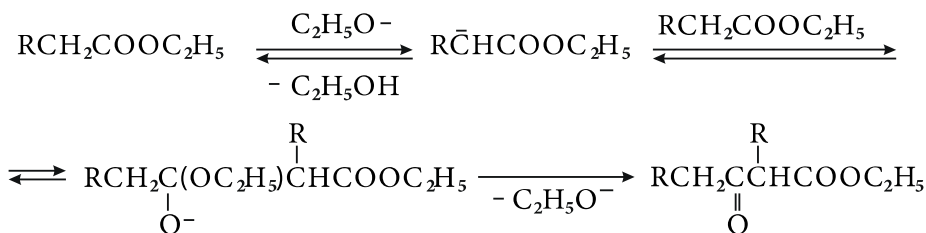
Щоб уникнути самоконденсації, реакцію проводять при надлишку ацилюючого естеру. Якщо обидва естери містять активні атоми Н, утворюється суміш чотирьох β -кетоестерів, що суттєво знижує вихід продуктів перехресної конденсації. За допомогою діетилоксалату або етилформиату можна так ацилювати етилові естери кротонової ($n = 1$) та сорбінової ($n = 2$) кислот, наприклад:



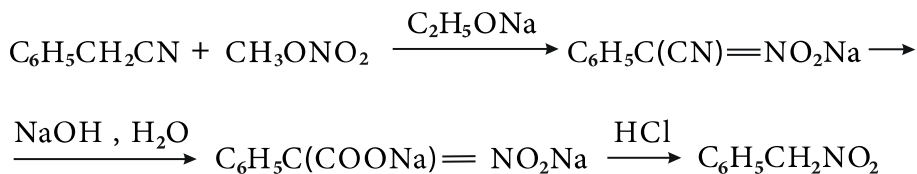
Реакцією естерів карбонових кислот з кетонами отримують β -дикетони або α -кетоальдегіди.



У випадку естерів дикарбонових кислот проходить внутрішньо-молекулярна конденсація. Конденсація Кляйзена оборотна та за механізмом близька до альдольної конденсації, наприклад:



В реакцію, подібну до конденсації Кляйзена, вступають естери мінеральних кислот, наприклад:

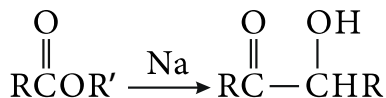


Виходи в конденсації Кляйзена досягають 80-90%. Побічні реакції взаємодії естерів з конденсуючими агентами, наприклад амоніліз при використанні ацилоїнів при дії в якості каталізатора NaNH_2 або утворення ацилоїнів при дії Na , широко застосовують в промисловості для синтезу β -карбонільних сполук, в тому числі ацетооцтового естеру та ацетилацетону.

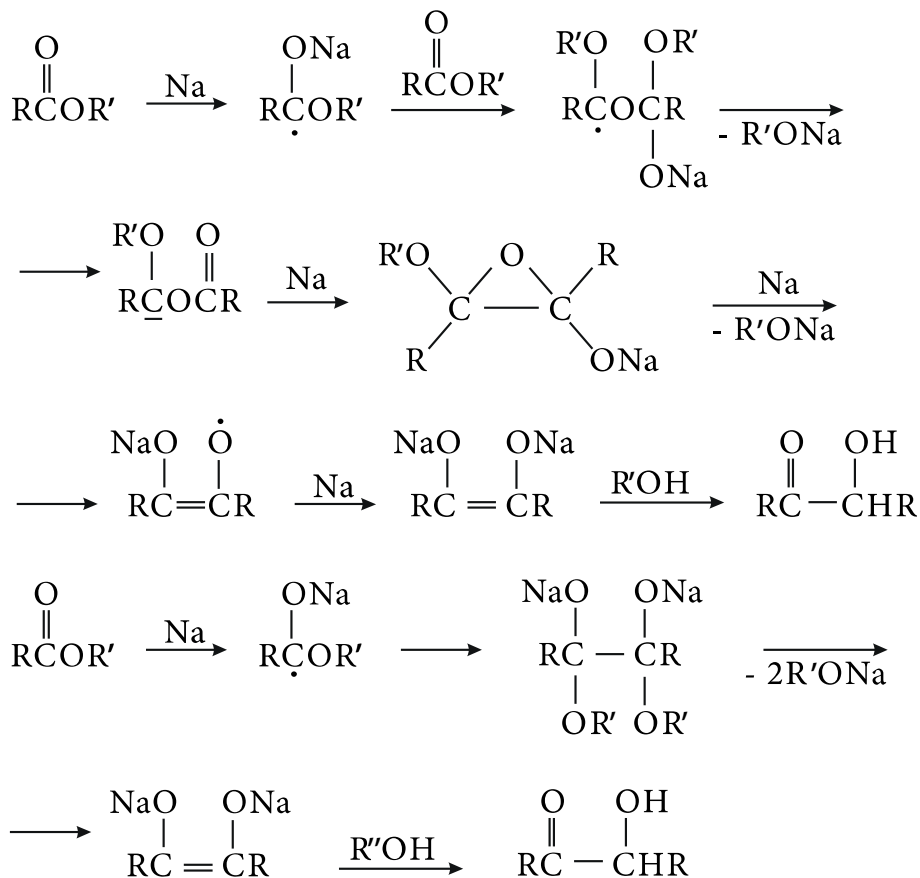
Реакція відкрита А. Гейтером в 1863 році і детально вивчена

Л. Кляйзенем в 1887 році.

11.2. Ацилоїнова конденсація. Утворення α -гідрокисетонів відновленням естерів аліфатичних або дикарбонових кислот, наприклад:

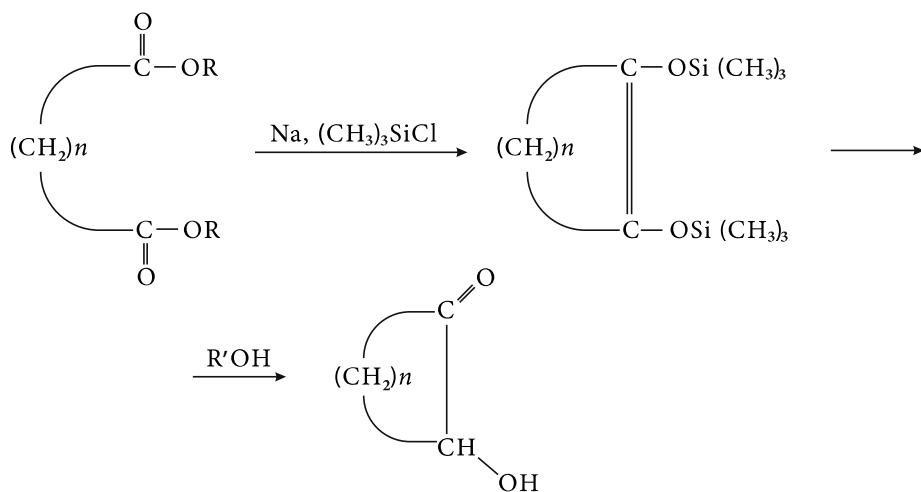


Ацилоїнова конденсація естерів монокарбонових кислот здійснюється двома шляхами:

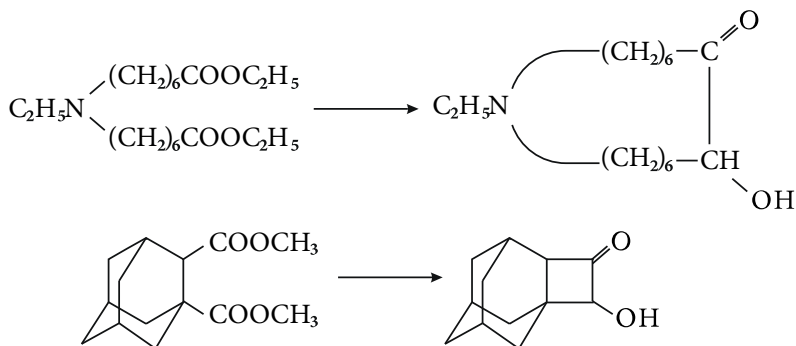


Естер нагрівають з Na (мольне співвідношення 1:2) в безкисневій атмосфері в інертних розчинниках, наприклад в бензені, толуе-

ні, ксилені. Застосування замість Na рідкого сплаву його з K дозволяє проводити процес за кімнатної температури. Для підвищення виходу ацилоїнів в реакції використовують $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$; *біс*-триметилсилілові ефіри, що утворюються при цьому, легко виділяються і при взаємодії зі спиртом утворюють ацилоїни. При здійсненні ацилоїнової конденсації без $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ одержують побічні продукти - 1,2-дикетони, а також речовини, що синтезуються в результаті конденсації Дікмана і Кляйзена. З допомогою ацилоїнової конденсації можна отримувати з хорошими виходами ациклоїни з R від CH_3 до $\text{C}_{22}\text{H}_{45}$. Реакція за участі естерів двох різних монокарбонних кислот практично не здійснюється. Із естерів дикарбонних кислот в умовах, при яких проходить ацилоїнова конденсація монокарбонних кислот, утворюються циклічні ацилоїни.



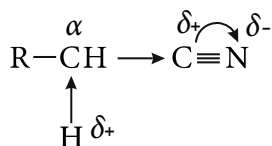
Таким шляхом можна отримувати ацилоїни, що містять в циклі від 4 до 42 атомів С. Цю реакцію використовують для синтезу макроциклічних гетероциклічних ацилоїнів та ацилоїнів з конденсованими циклами, наприклад:



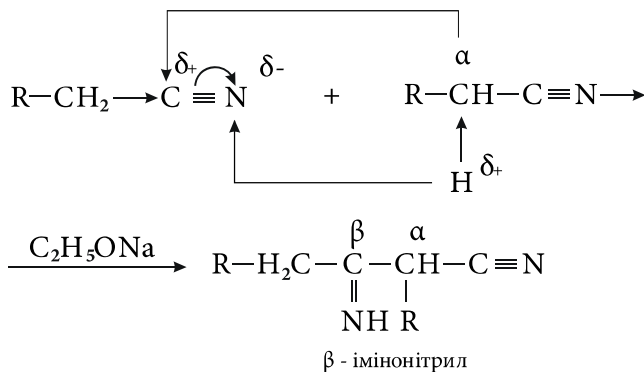
Ацилоїнова конденсація – проміжна реакція при одержанні макроциклічних вуглеводнів, макроциклічних та ациклічних кетонів, α -дикетонів та діолів.

11.3. Реакція Торна.

Ціаногрупа, проявляючи негативний індуктивний ефект, збільшує рухливість атомів гідрогену біля α -карбонowego атома і за рахунок цього можливі реакції конденсації.



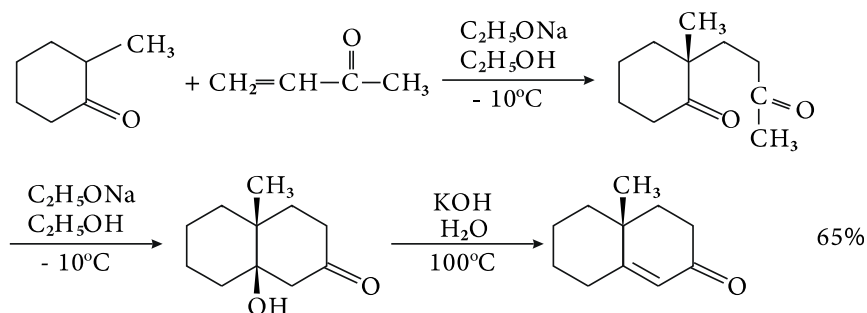
Конденсація нітрilів (**реакція Торна**) проходить в присутності основ: амідів, алкоксидів металів з утворенням β -імінінїтрilів. Реакція аналогічна альдольній конденсації.



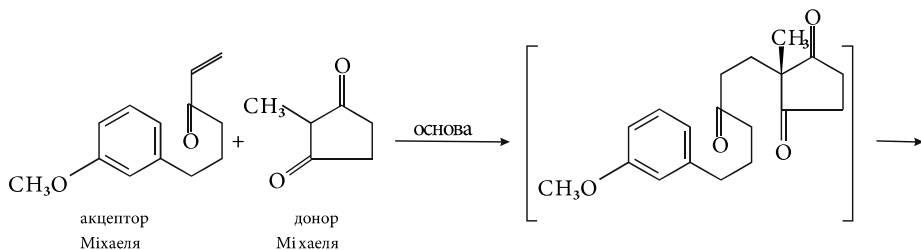
12. Анелювання за Робінсоном.

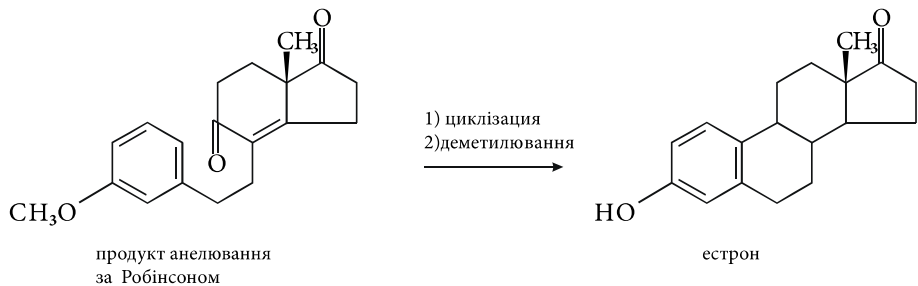
Реакцію Міхаеля в поєднанні з альдольною конденсацією застосовують для побудови шестичленного циклу, що конденсується з іншим циклом. Ця послідовність перетворень, що отримала назву **анелювання за Робінсоном**, відіграє виключну роль в синтезі поліциклічних сполук стероїдів і терпеноїдів.

Перша стадія цього процесу представляє собою звичайне спряжене приєднання за Міхаелем енолят-іона циклічного кетону до α,β -ненасиченого кетону. 1,5-дикетон, що утворився при цьому, піддається внутрішньомолекулярній альдольній конденсації, що приводить до побудови шестичленного кільця ненасиченого біциклічного кетону, наприклад:

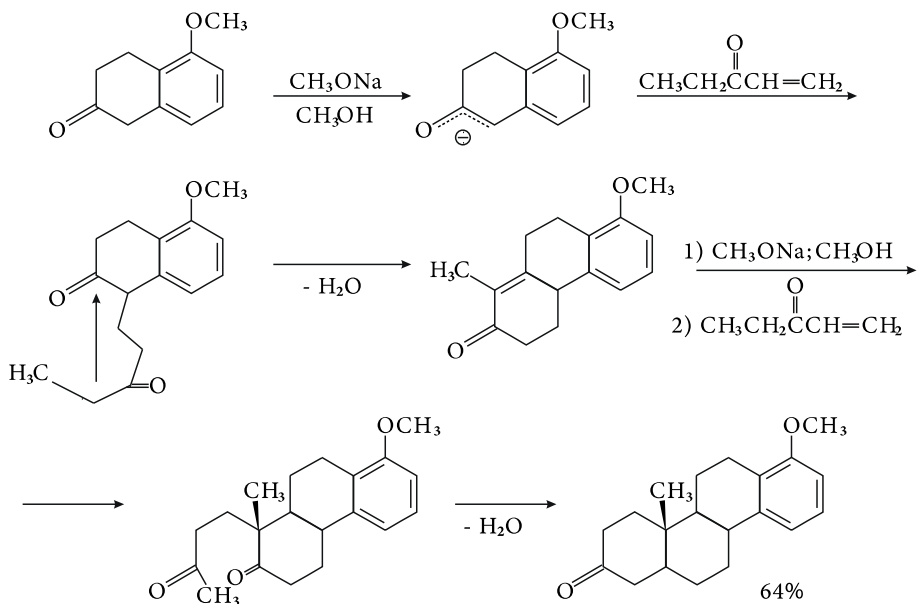


В якості чудової ілюстрації практичного використання анелювання за Робінсоном може слугувати ключова стадія синтезу жіночого статевого гормону – естрогену.



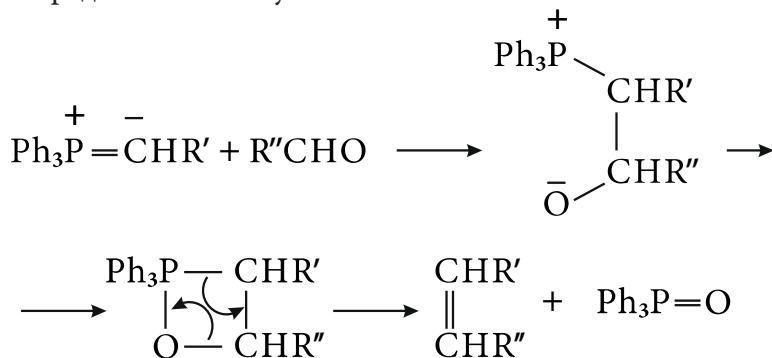


Цей метод використовується у фармацевтичній промисловості для промислового виробництва естрону. В якості іншого прикладу можна навести побудову тетрациклічної системи, спорідненої за структурою стероїдним кетонам:



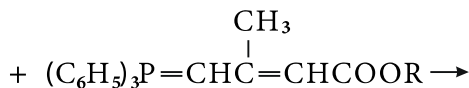
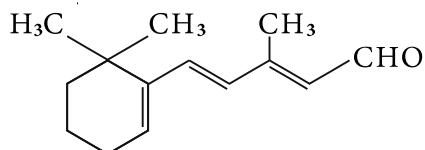
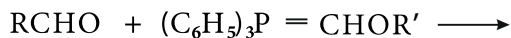
13. Реакція Віттіга.

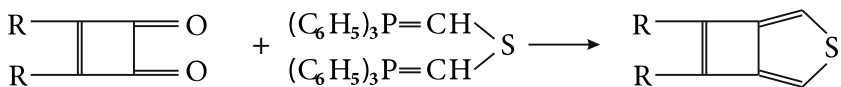
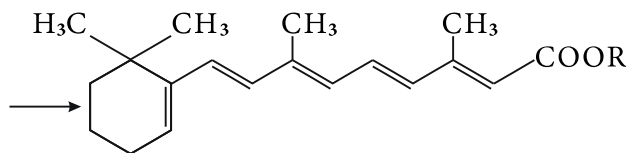
Реакція Віттіга – одержання олефінів під дією ілідів Р (алкілденфосфоранів) на альдегіди та кетони. Іліди зазвичай використовують свіжоприготованими. Отримують їх взаємодією трифенілалкілфосфонію з літійорганічними сполуками або гексаалкілтриамідоалкілфосфонію з лугами. Механізм реакції Віттіга можна представити наступним чином.



Зазвичай утворюється суміш ізомерних олефінів. Проте при відповідному підборі реагентів та умов реакції (наприклад, при використанні полярних апротонних розчинників) можливий синтез переважно одного із ізомерів (*цис*- або *транс*-ізомеру).

Реакцію Віттіга широко використовують в тонкому органічному синтезі, наприклад, для отримання альдегідів, що містять на один атом С більше, ніж у вихідній сполуці, а також полієнів, гетероциклічних сполук.

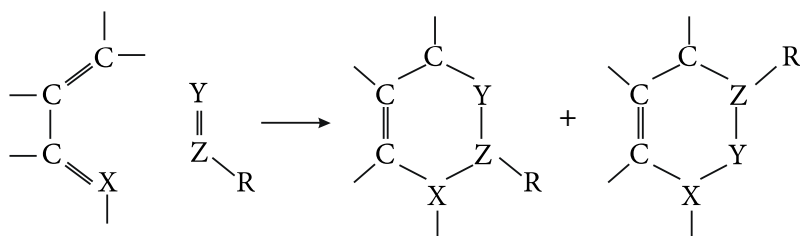




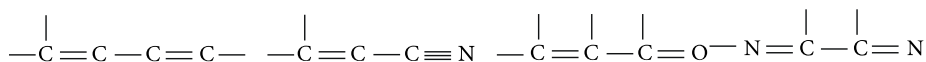
Реакція відкрита Г. Вітгігом у 1954 році.

14. Реакція Дільса–Альдера.

Дієновий синтез (Реакція Дільса–Альдера) – 1,4-циклоприєднання речовин, що містять активований кратний зв'язок (дієнофілів) до сполук із спряженими кратними зв'язками (дієнами) з утворенням 6-членних циклів.



Дієнофілами зазвичай є олефіни та ацетилени, кратний зв'язок у яких активований електроноакцепторною групою R, а також речовини, що містять в молекулі групи $-\text{C}=\text{N}$, $=\text{C}=\text{N}-$, $=\text{C}=\text{O}$, $-\text{N}=\text{N}-$, $=\text{S}=\text{O}$ та ін. Дієнами можуть бути ациклічні та циклічні 1,3-дієни, ароматичні та гетероциклічні сполуки, речовини, що містять в молекулі фрагменти,

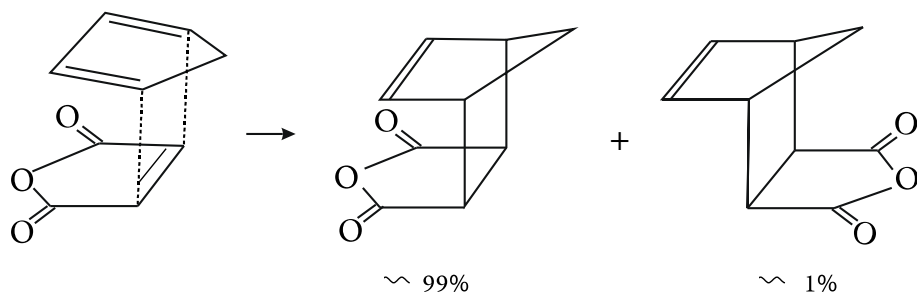


та ін.

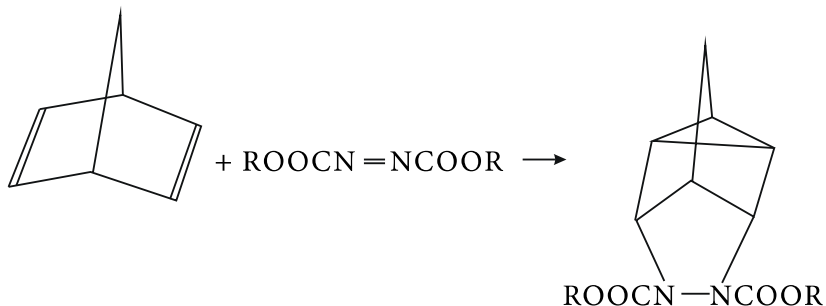
Дієновий синтез проводять в розчиннику або без нього в широкому інтервалі температур (від -100 до 200 °С) при УФ-опроміненні, без каталізатора або в його присутності (зазвичай застосовують кислоти Льюїса). Залежно від природи замісників в реагентах

та від умов проведення дієновий синтез може проходити за синхронним одностадійним механізмом або як двостадійний процес з участю бірадикальних або цвіттер-іонних інтермедіатів.

Оскільки ступінь взаємодії двох молекулярних орбіталей обернено пропорційна різниці їх енергій, а в так званій нормальній реакції дієнового синтезу бере участь ВЗМО дієна та НВМО дієнофіла, то реакція зазвичай полегшується при наявності електроноакцепторних замісників в молекулі дієнофіла та електронодонорних – в молекулі дієна. Будь-які фактори (стеричні, та ін.), що зменшують комплементарність пари дієнофіл – дієн, сприяють протіканню реакції за ступінчастим механізмом і в більш жорстких умовах. Оскільки, орієнтація реагентів визначається розподілом електронної густини в молекулах дієна та дієнофіла, регіо- та стереоселективність дієнового синтезу зазвичай досить висока, хоча ізомерний склад продуктів реакції може залежати як від термодинамічних, так і від кінетичних факторів. В останньому випадку для циклічних дієнів часто має місце правило ендоприєднання, або до накопичення насиченості. Згідно цього правила, реагенти зазвичай розміщуються в паралельних площинах таким чином, щоб відстань між ненасиченою групою дієнофіла та π -електронами дієна була мінімальною, наприклад:



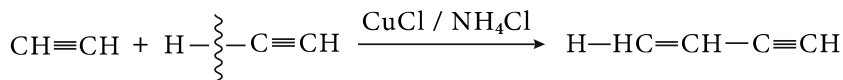
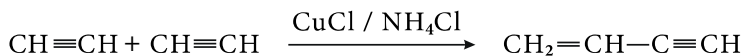
Модифікація дієнового синтезу – взаємодія дієнофіла з неспряженими дієнами, що мають відповідне просторове положення подвійних зв'язків з утворенням двох нових циклів (гомо-реакція дієнового синтезу), наприклад:



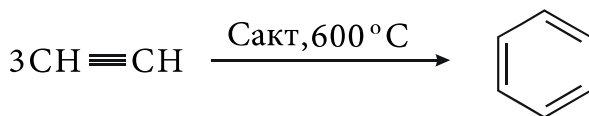
Дієновий синтез – одна з найбільш застосовуваних реакцій в органічній хімії. Вона використовується для синтезу поліциклічних сполук, в тому числі природних, а також для ідентифікації та кількісного визначення дієнів. Як загальна реакція досліджена О.Дільсом та К. Альдером в 1928 році.

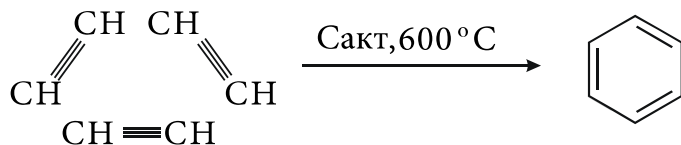
15. Димеризація, тримеризація та полімеризація алкінів.

Приєднання однієї молекули ацетилену до іншої (димеризація) відбувається під дією аміачного розчину хлориду міді(I). При цьому утворюється вінілацетилен (*реакція відкрита Дж. Ньюлендом*).



Тримеризація ацетилену (приєднання трьох молекул одна до одної) відбувається під дією температури, тиску і в присутності активованого вугілля (*реакція Зелінського*).





Алкини полімеризуються з утворенням спряжених полієнів:

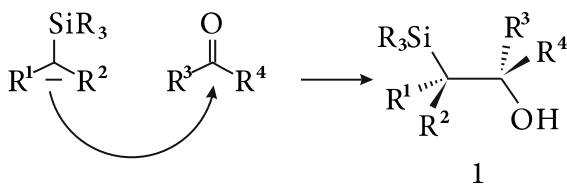


16. Реакція Петерсона.

Приєднання стабілізуючих триорганісилільною групою α -карбаніонів до карбонільних сполук з наступним стереоселективним елімуванням під дією кислоти або основи з утворенням алкєну називають **олефінуванням за Петерсоном**.

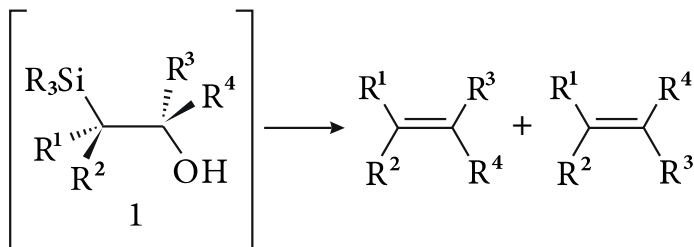
α -Силілкарбаніони можуть бути отримані із відповідних α -галогенсиланів за реакцією Гріньяра, їх металюванням, депротонуванням силанів сильними основами або приєднанням металоорганічних сполук до вінілсиланів. Різні ароматичні, аліфатичні та ненасичені альдегіди та кетони вступають в реакцію. Основним обмеженням даної реакції є можливість отримання α -силілкарбаніонів.

Механізм реакції Петерсона залежить від характеру замісників (R^1, R^2) в α -силілкарбаніоні. Першою стадією у всіх випадках є нуклеофільне приєднання силілкарбаніона за карбонільною групою з утворенням β -гідроксисилану **1**.

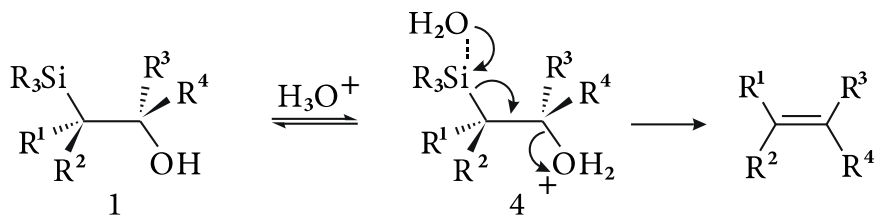


У випадку електроноакцепторних (R^1 або $R^2 = C(O)R, COOR$) та арильних замісників в α -силілкарбаніоні, β -гідроксисилан **1**, що утворюється, нестійкий, проходить спонтанне елімування силі-

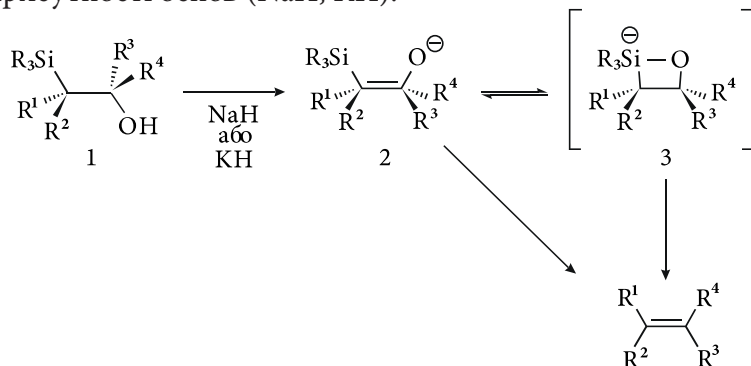
ноту, що веде до алкенів. Стереоселективність реакції Петерсона у такому випадку, як правило, не залежить від температури та середовища. Природа α -силілкарбаніонів, що вступають в реакцію, та карбонільної сполуки впливає на співвідношення ізомерів та олефінів, що утворюються.



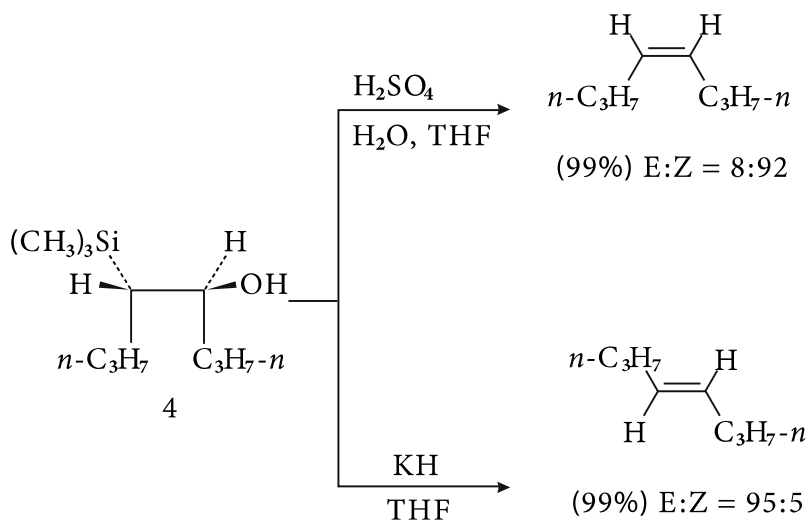
У випадку електродонорних замісників (R¹ або R² = алкіл, Н, NR₂) в α -силілкарбаніоні стереоселективність реакції Петерсона залежить від середовища. У кислому середовищі елімінування гідрокси- та триалкілсилільної груп проходить із найбільш термодинамічно вигідної *анти*-перипланарної конфомації О-протонованої форми β -гідроксисилану 4.



Протилежна геометрія продукту, що отримується шляхом *син*-e-лімінування силінолу із проміжного силіоксетану 3, спостерігається в присутності основ (NaH, KH).

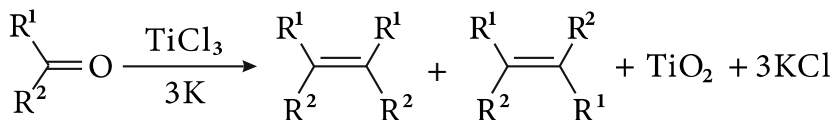


Можливість контролю геометрії продуктів є однією з великих переваг даної реакції.



17. Реакція Мак-Муррі.

Реакція Мак-Муррі – реакція відновлювальної конденсації карбонільних сполук в присутності низьковалентного титану, що приводить до утворення олефінів. Відкрита в 1974 році Мак-Муррі, який її широко дослідив.



Особливості реакції Мак-Муррі:

1. Реакція у випадку кетонів проходить неселективно, хоча в деяких випадках спостерігається Е-селективність.

2. Реакцію зручно використовувати для *гомо*-конденсації альдегідів та кетонів. Однак *крос*-конденсація стає можливою, коли один з реактивів використовують у великому надлишку або реакція проходить внутрішньомолекулярно (наприклад, макроциклізація). Для подавлення *крос*-конденсації в останньому випадку використовують значне розчинення.

3. Низьковалентний титан, що представляє, ймовірно, суміш Ti(0)-Ti(II), зручно отримувати *in situ* відновленням TiCl₃ цинком, міддю та ін.

4. Метод найбільше підходить для отримання стерично затруднених алкенів (включаючи тетразаміщені, які не можна отримати іншими методами).

5. Умови, що використовуються для реакції, достатньо жорсткі, багато функціональних груп легко відновлюються.

6. Альдегіди реагують швидше кетонів.

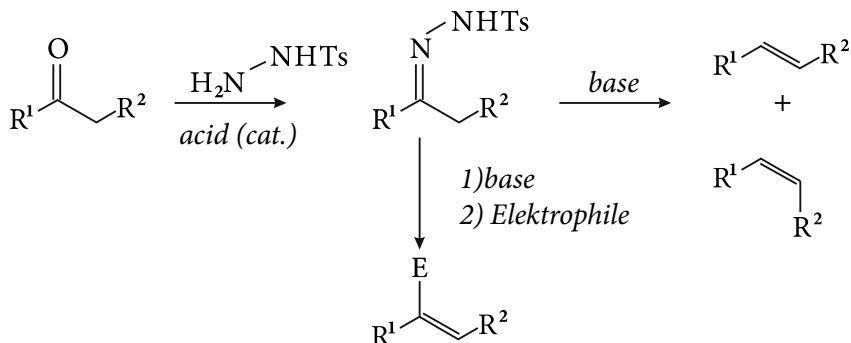
18. Реакція Бемфорда–Стівенса–Шаніро.

Реакція Бемфорда–Стівенса – утворення алкенів при обробці тозилгідразонів сильною основою (алкілати натрію, калію).

У випадку літієвих основ (MeLi, BuLi) реакція має назву **реакції Шаніро**. При обробці реакційної маси іншими електрофілами (не водою) можуть бути отримані заміщені алкени.

Особливості реакції Бемфорда-Стівенса-Шаніро:

1. Проходження реакції Бемфорда–Стівенса залежить від розчинника: в апротонних розчинниках утворюються головним чином Z-алкени, в протонних – суміш Е- та Z-алкенів.



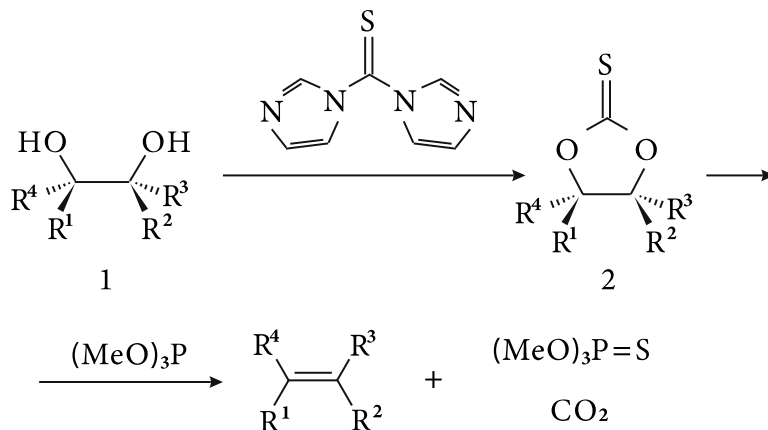
2. Реакція Бемфорда-Стівенса може приводити до великої кількості побічних продуктів.

3. Реакція Шапіро має великий синтетичний потенціал, оскільки проходить більш чисто, хоча E/Z-селективність низька.

4. Реакція Шапіро знайшла широке застосування для отримання алкенів та алкенів циклічного ряду.

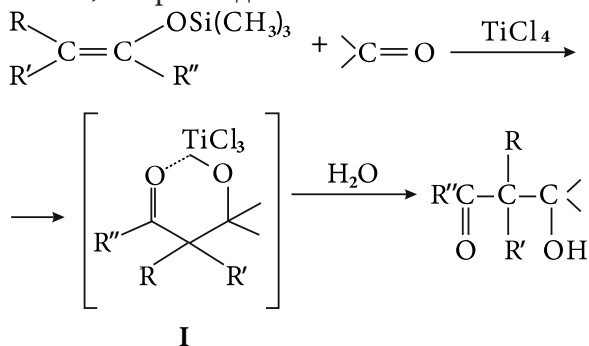
19. Реакція Корі-Уінтера.

Реакція Корі-Уінтера – двостадійний метод отримання алкенів із 1,2-діолів через розклад проміжних циклічних тіонкарбонатів (2) під дією триалкілфосфітів. Була запропонована Корі та Уінтером в 1863 році. Реакція проходить шляхом *син*-елімінування, що стереоспецифічно приводить до відповідних алкенів. Геометрія алкенів залежить від конфігурації вихідного діолу (*цис*- або *транс*-).

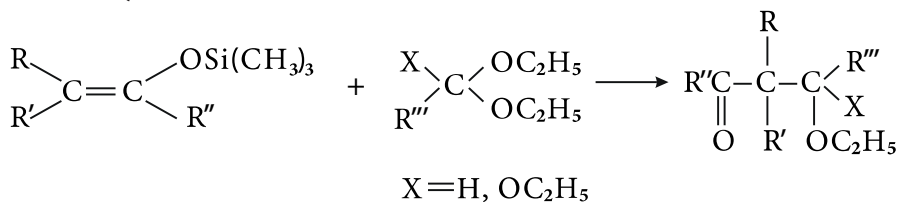


20. Реакція Мукаями.

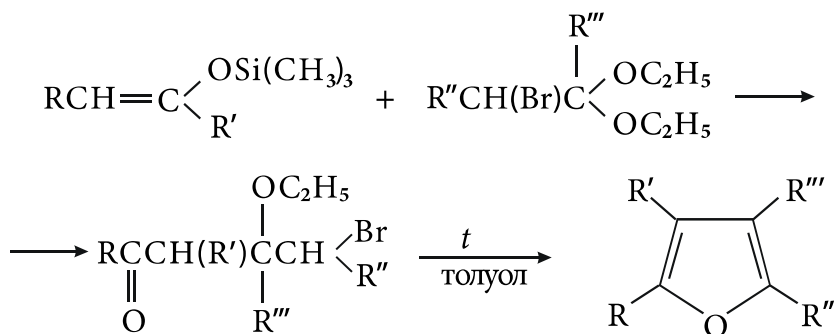
Реакція Мукаями – конденсація силілових етерів енолів з карбонільними сполуками в присутності кислот Льюїса з утворенням β-гідроксикетонів, наприклад:



В якості кислот Льюїса використовують головним чином: TiCl_4 , SiCl_4 , BF_3 , FeCl_3 та AlCl_3 . Для здійснення реакції зазвичай до суміші карбонільної сполуки та TiCl_4 (1:1) в CH_2Cl_2 додають еквімолярну кількість триметилсилілового етеру енолу при температурі -78°C (для альдегідів) та $\sim 0^\circ\text{C}$ (для кетонів). Реакція регіоселективна і проходить через утворення стабільного хелата (формула I). Вихід β-гідроксикетону 60-95%. Аналогічно альдегідам та кетонам в реакцію Мукаями вступають також їх ацеталі та триетилортоформіат (ортомурашиний естер) з утворенням відповідно β-алкоксикетонів та β-оксоацеталей.



Реакція Мукаями знаходить застосування в органічному синтезі для отримання ненасичених альдегідів, заміщених фурану та ін., наприклад:



Останній метод використовують в синтезі природних сполук, зокрема аналогів вітаміну А. Реакцію відкрив Т. Мукайма у 1973 році.

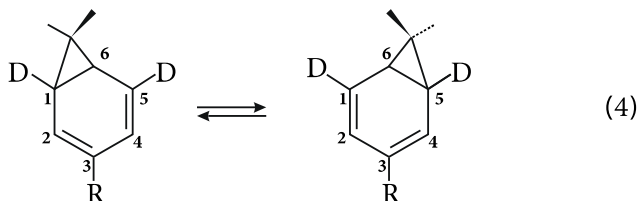
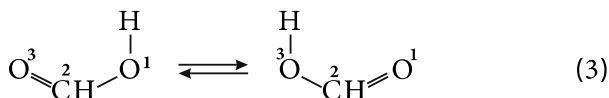
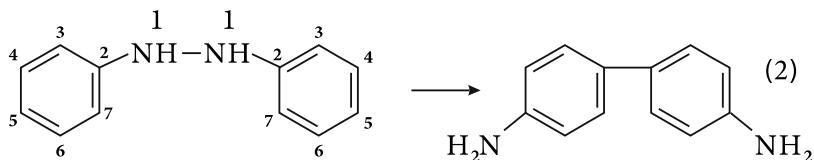
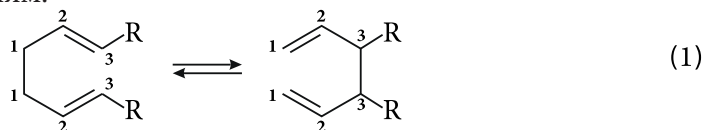
21. Утворення Карбон-Карбонового зв'язку за допомогою перегрупувань.

Сигматронні перегрупування.

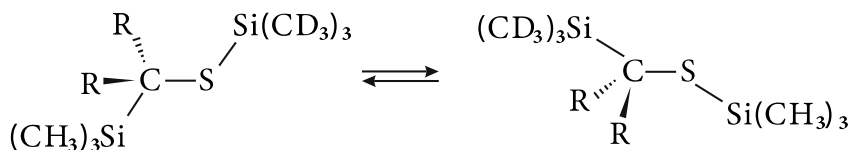
Назва цього виду реакцій походить від «Сигма», тобто класичного позначення насиченого зв'язку між двома атомами карбону, й грецького слова «*tropos*» – шлях. Сигматронні перегрупування зазвичай протікають без каталізаторів, хоча кислоти Льюїса іноді можуть каталізувати ці процеси.

Сигматронні перегрупування – внутрішньомолекулярне утворення нового σ -зв'язку, що не каталізується. Як правило, при цьому проходить переміщення π -зв'язку. Відносяться до перициклічних реакцій. При сигматронних перегрупуваннях загальне число σ - та π -зв'язків залишається незмінним. Порядок сигматронних перегрупувань зазначається двома числами в дужках – [i,j], причому нове положення σ -зв'язку розділено від першопочаткового і — 1 та j – 1 **атомами**. Наприклад, перегрупування Коупа (рівняння 1) позначають [3,3]-сигматронне перегрупування, бензидинове перегрупування (міграція від N-1 до C-5 (рівняння 2) – як [5,5]-сигматронне перегрупування. У випадку міграції одного π -зв'язку

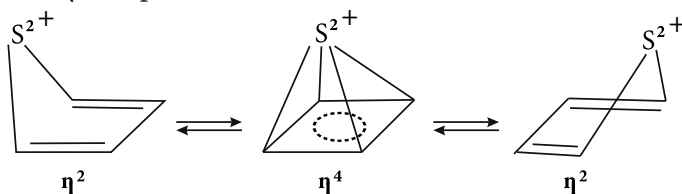
використовують позначення [1,j], наприклад: перегрупування (3) позначають [1,3]-сигматропним перегрупуванням, а кругові міграції циклопропанового кільця (4) – [1,5]-сигматропним перегрупуванням.



Топологічні [1,j]-сигматропні перегрупування можуть проходити супра- та антароповерхнево (правило Вудворда–Хофмана); [i,j]-сигматропні перегрупування – супра-супра-, супра-антара- та антара-антара- поверхнево. Можливість проходження [i, j]-сигматропних перегрупувань може бути оцінена за стійкістю перехідних станів; необхідно, щоб $i+j=4n + 2$ (n – ціле число). При малих величинах i та j в силу просторових напруг в перехідному стані антара-антара- і супра-антара- сигматропні перегрупування не спостерігаються. Можливі більш складні сигматропні перегрупування, в яких здійснюється мономолекулярний одностадійний перехід кількох зв'язків між реакційними центрами, так звані політропні реакції (у випадку міграції двох σ -зв'язків- діотропні реакції), наприклад:



Відомі також реакції, в яких змінюється координаційне число (гапто, η) мігруючого центру (так звані гаптотропні реакції). Такі реакції проходять через утворення проміжних структур з підвищеним числом η , наприклад:

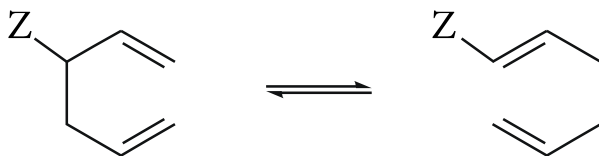


Поширений також тип гаптотропних реакцій - міграція металоорганічних груп над площиною поліядерних циклічних полієнів. Термін «сигматропні перегрупування» введений Р. Вудвордом та Р. Хофманом в 1965 році, термін «діотропні реакції» М. Рітцем в 1973 році, термін «гаптотропні реакції» – Р. Хофманом у 1978 році.

Найбільш важливі сигматропні перегрупування.

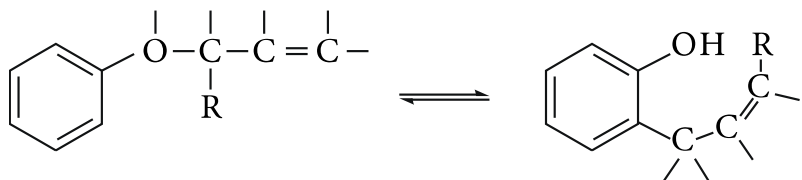
Перегрупування Коупа

Перегрупування Коупа представляє собою [3,3]-сигматропний зсув.



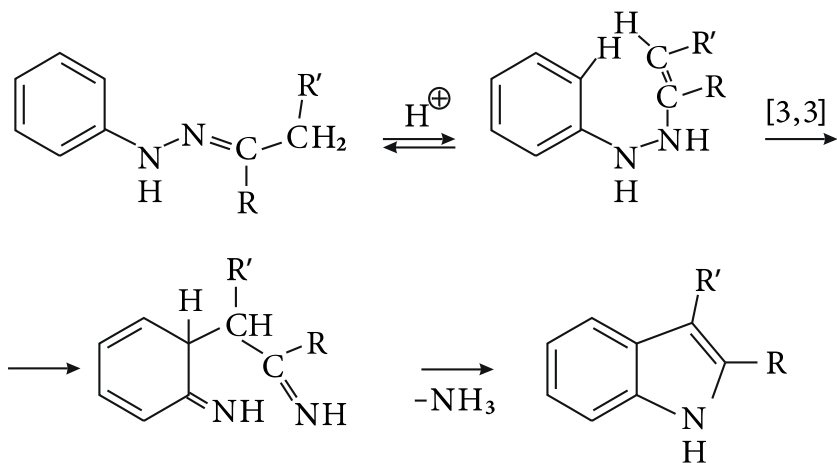
Перегрупування Кляйзена

Перегрупування Кляйзена алілвінілових етерів аналогічне перегрупуванню Коупа та представляє собою [3,3]-міграцію.

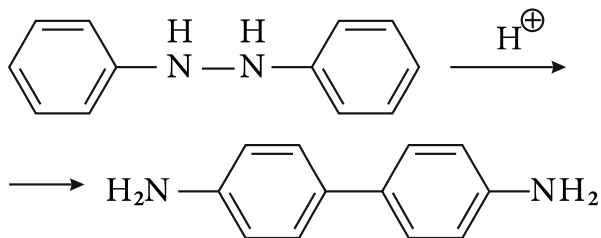


Синтез індолу за Фішером

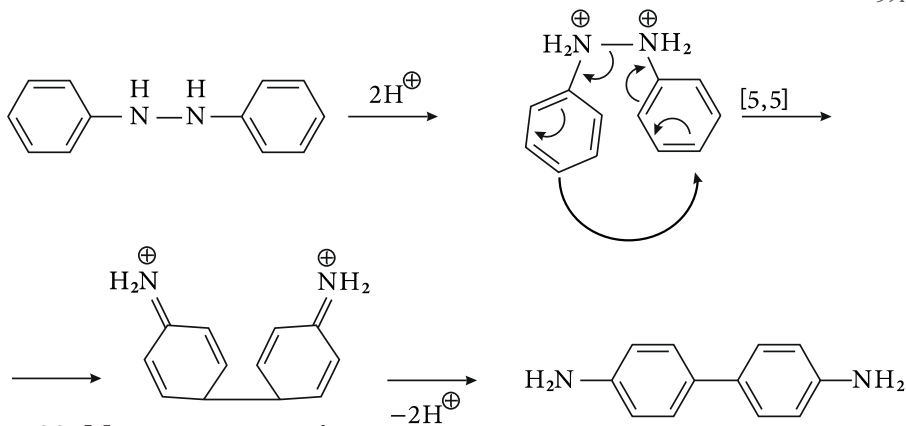
Реакція включає [3,3]-сигматропний зсув та протікає за схемою:



Бензидинове перегрупування

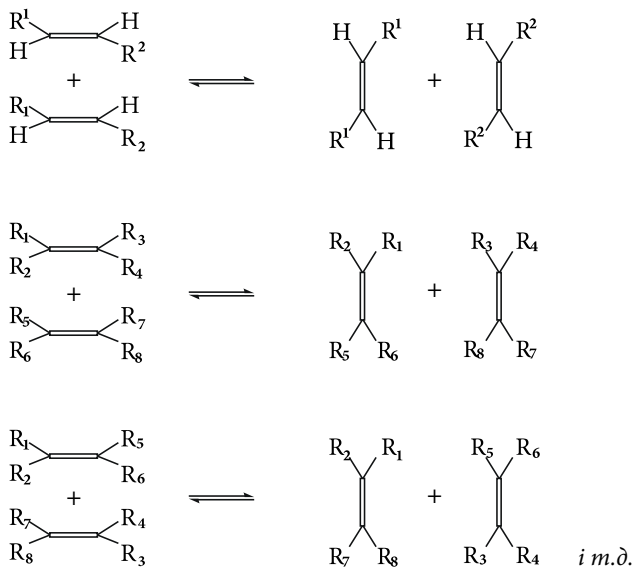


Механізм реакції включає [5,5]-сигматропний зсув.



22. Метатезис алкенів.

Метатезис алкенів – це процес, при якому в алкені розриваються як π -, так і σ -карбон-карбонів зв'язки, а потім ці зв'язки знову утворюються, і при цьому проходить статистичний розподіл алкідієнових (карбенових) фрагментів $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{C}=\text{R}^3\text{R}^4$ таким чином, що встановлюється рівноважна для даних умов конфігурація реагентів та продуктів. Тобто роль каталізаторів метатезису в тому, щоб прискорити встановлення наступних рівноваг:

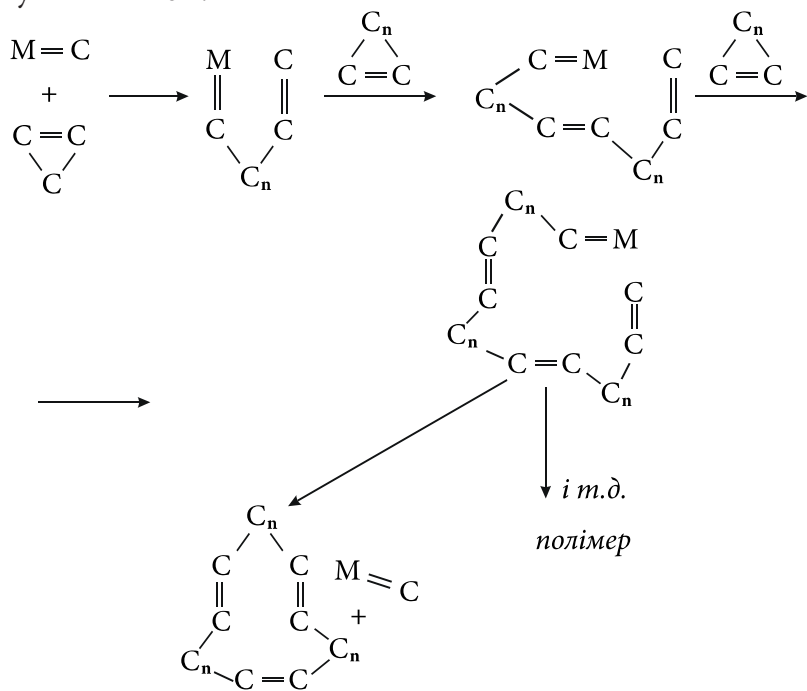


Практичне застосування метатезису алкенів.

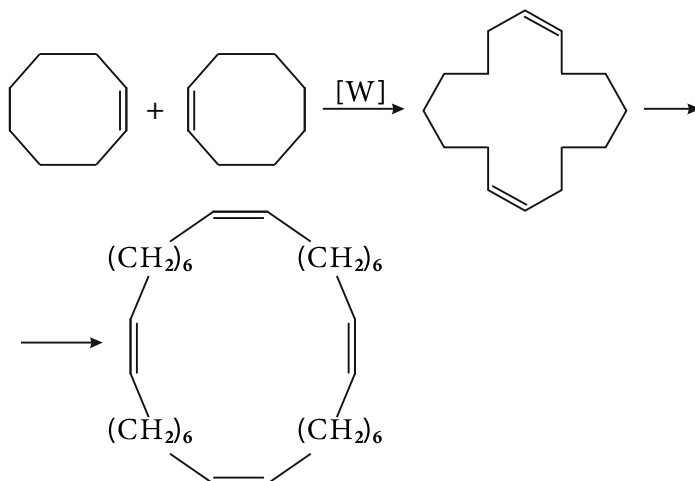
Реакція метатезису алкенів використовується у промисловості, наприклад, для синтезу дуже цінних 1-алкенів з кінцевими подвійними зв'язками, які використовуються для отримання детергентів.



Найбільш цікавим є застосування метатезису до циклічних алкенів. Таким шляхом отримують полімерні матеріали з молекулярною масою до 200-300 тисяч, а також макроцикли, що важкодоступні іншим шляхом. Загальна схема реакції виглядає наступним чином:



Наприклад, в присутності металокомплексних каталізаторів циклооктен димеризується в 1,9-циклогексадецен, потім утворюється 32-членний цикл:



За розкриття механізму реакції метатезису олефінів Ів Шовен, Роберт Х. Граббс та Річард Р. Шрок були колективно нагороджені Нобелівською премією з хімії 2005 року.

Питання для самоконтролю.

1. Назвіть методи утворення Карбон-Карбонових зв'язків.
2. Наведіть рівняння реакції приєднання синильної кислоти до альдегідів та кетонів.
3. Які реакції називаються реакціями конденсації?
4. Альдольна конденсація.
5. Кротонова конденсація.
6. Реакція Кляйзена.
7. Реакція Перкіна.
8. Бензоїнова конденсація.
9. Реакція Дікмана.
10. Реакція Реформатського.
11. Конденсація Штоббе.
12. Наведіть рівняння хімічної реакції одержання діацетонowego спирту, його властивості та застосування.
13. Наведіть рівняння хімічної реакції одержання мезитилену, його властивості та застосування.

14. Реакція Кневенагеля.
15. Реакція Міхаеля.
16. Наведіть приклади хімічних реакцій утворення С—С – зв'язків за допомогою металоорганічних сполук.
17. Реакція Вюрца.
18. Реакція Ульмана.
19. Наведіть рівняння хімічних реакцій приєднання магнійорганічних сполук до карбонільної групи з одержанням первинних, вторинних, третинних спиртів.
20. Наведіть рівняння хімічних реакцій крекінгу алканів.
21. Наведіть рівняння хімічних реакцій ацилювання алкенів.
22. Наведіть рівняння хімічних реакцій алкілювання алкенів.
23. Наведіть хімічні реакції утворення етилового естеру акрилової кислоти.
24. Поясніть алкілювання малонового естеру.
25. Наведіть рівняння хімічної реакції утворення ароматичних альдегідів за Гаттерманом–Кохом, поясніть механізм реакції.
26. Наведіть рівняння хімічної реакції утворення хінолінів (синтез Скраупа).
27. Наведіть рівняння хімічних реакцій промислового одержання саліцилової кислоти, резорцилової кислоти (метод Кольбе-Шмідта).
28. Ацилоїнова конденсація.
29. Реакція Торпа.
30. Реакція Мукаями.
31. Реакція Петерсона.
32. Реакція Корі–Уінтера.
33. Реакція Бемфорда–Стівенса–Шапіро.
34. Реакція Мак–Муррі.
35. Реакція Петерсона.
36. Реакція Дільса–Альдера (дієновий синтез).
37. Реакція Віттіга.
38. Метатезис олефінів.

Тема 8. Перегрупування

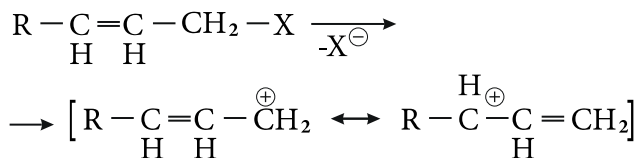
Реакції мономолекулярного нуклеофільного заміщення та елімінування часто супроводжуються перегрупуваннями карбонового ланцюга. Останні мають більш загальний характер і реалізуються у випадках, коли атом Карбону має на зовнішній оболонці лише шість електронів: в ході реакції набуває позитивного заряду (карбокатион) або має дефіцит електронної густини (карбен). Такого роду перетворення називають секстетними або нуклеофільними перегрупуваннями біля електронодефіцитних центрів.

8.1. Перегрупування біля електронодефіцитного атома Карбону.

Ці реакції можна поділити на два типи: перегрупування без зміни та зі зміною карбонового ланцюга. Останні є більш поширеними.

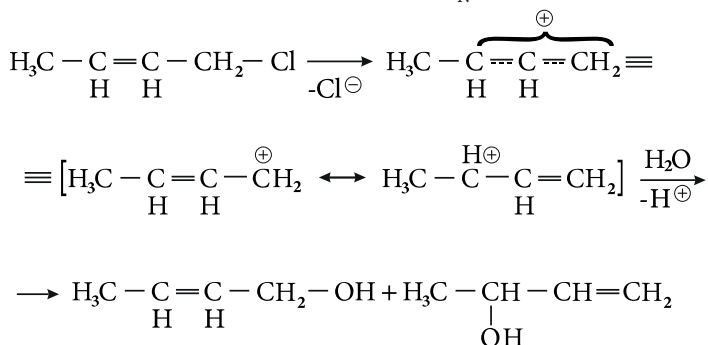
Перетворення без зміни карбонового ланцюга.

Прикладами реакцій цього типу є алільні перегрупування, що протікають з утворенням алільного карбонієвого іона при гетеролітичній дисоціації сполуки типу $R-CH=CH-CH_2X$. В алільному карбокатионі завдяки кон'югації позитивний заряд розподіляється між кінцевими атомами Карбону.

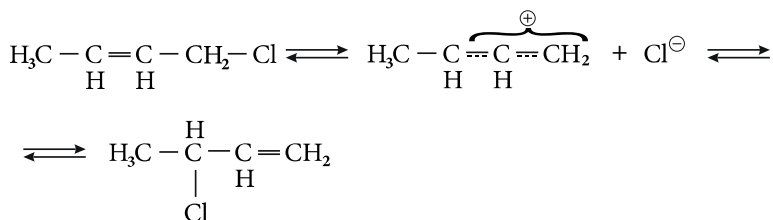


Саме завдяки цьому в карбокатионах алільного типу є два центри електрофільності, обидва з яких можуть піддаватися атаці нуклеофілом, що знаходиться в реакційному середовищі, з утворенням як продукту нормального заміщення, так і продукту перегрупування.

Гідроліз 1-хлор-2-бутену (механізм S_N1):

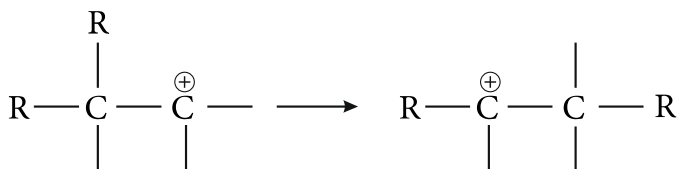


За відсутності в реакційній суміші нуклеофілу перегрупування в умовах реакції S_N1 зводиться до ізомеризації вихідного продукту, внаслідок чого спостерігається аніотропна таутомерія:



Перетворення зі зміною карбонового ланцюга.

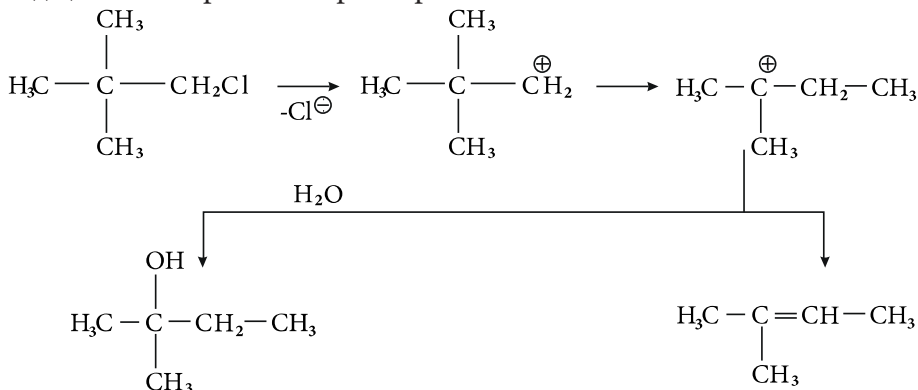
У ряді випадків іони карбонію встигають за короткий час життя ізомеризуватися завдяки внутрішньомолекулярній нуклеофільній атаці позитивно зарядженого атома Карбону алкільними чи арильними замісниками (**R**), що розташовані в α -положенні до карбонієвого атома вуглецю. Нуклеофільність **R** зумовлена частковим гетеролізом σ -зв'язків (замісники формально виявляють властивості електронегативних груп, що відщеплюються). Унаслідок цього своє положення змінюють як замісники **R**, так і позитивно заряджений атом Карбону, що приводить до перегрупування зі зміною карбонового ланцюга.



Якщо в іоні карбонію перегрупування здійснюється до нуклеофільної атаки, то у кінцевому продукті реакції спостерігається зміна карбонового ланцюга. Якщо єдиним нуклеофілом в реакційній системі є електронегативна група вихідного субстрату, яка відщеплюється, то спостерігається повне внутрішньомолекулярне перегрупування карбонового ланцюга.

Неопентильне перегрупування.

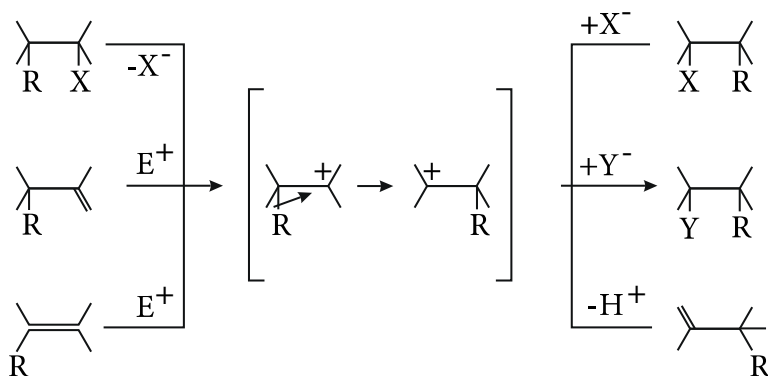
Прикладом подібного перетворення є гідроліз неопентилхлориду. Карбонієвий іон, що утворюється в результаті гетеролізу, перегрупується в більш стабільний, який в реакції з водою дає спирт зі зміненим вуглецевим ланцюгом та частково при відщепленні протона перетворюється в алкен:



Такого роду реакції носять загальну назву *перегрупування Вагнера–Меєрвейна*. Щоб уникнути такого роду перегрупування, потрібно проводити реакцію за механізмом S_N2 у відповідних умовах.

Перегрупування Вагнера–Меєрвейна – загальна назва реакцій, що протікають з 1,2-міграцією групи R, (алкіл або аліциклічний фрагмент, арил, ацил, алкоксикарбоніл та ін.) до карбокатионного центру, що виникає в молекулі при нуклеофільному заміщенні,

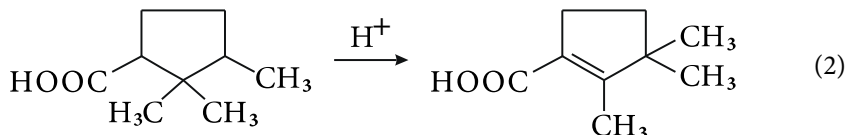
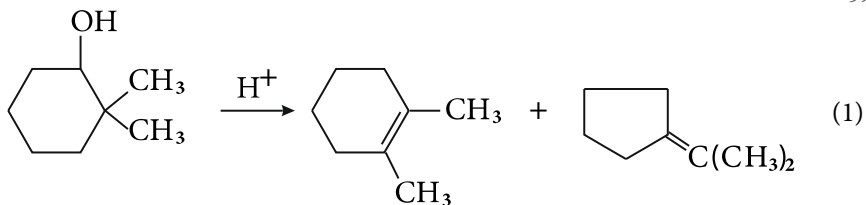
приєднанні до кратного зв'язку або елімінуванні:



де X^- – група, що відходить, наприклад OH, Hal, Y – зовнішній нуклеофіл, E^+ – електрофільний агент, наприклад, H^+ , $AlkCO^+$.

Перегрупування Вагнера-Меєрвейна називають секстетними перегрупуваннями і поділяють на пінаколінові і ретропінаколінові. *Перегрупування Вагнера-Меєрвейна* проходять, як правило, у вуглеводнях та їх похідних, які мають розгалужений вуглецевий скелет. Серед аліциклічних сполук часто супроводжується розширенням або звуженням циклу. З *перегрупуванням Вагнера-Меєрвейна* конкурують інші реакції карбокатиона – фрагментації, депротонування та нуклеофільного приєднання. *Перегрупуванню Вагнера-Меєрвейна* сприяє збільшення діелектричної проникності розчинника і зниження його основності, а також сильне зв'язування аніона, що відходить, наприклад, у вигляді комплексних аніонів $AlCl_4^-$.

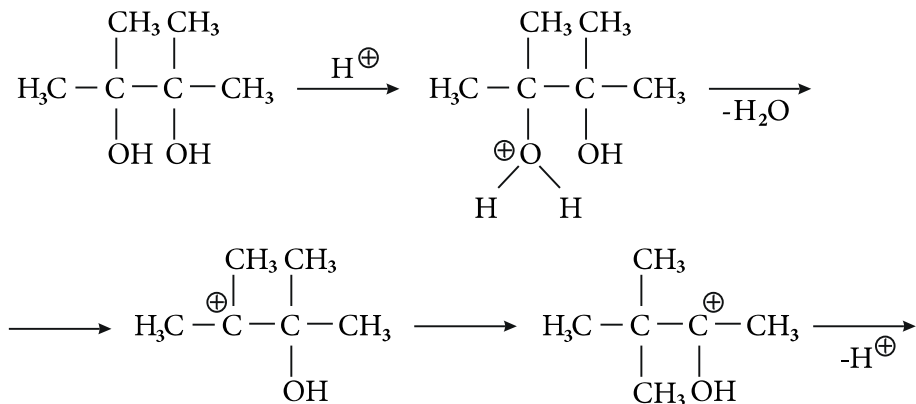
Приклади *перегрупування Вагнера-Меєрвейна*: камфенові *перегрупування* I роду; ізомеризація, що супроводжує дегідратацію спиртів. Наприклад, рівняння 1; перетворення камфолітової кислоти в ізолаунолеву (2):

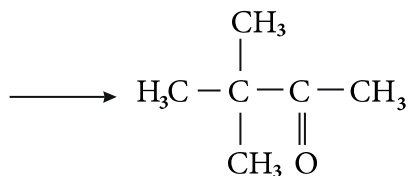


Перегрупування Вагнера-Меєрвейна використовують в промисловості, наприклад, при отриманні камфори із α -пінену, ізоборнілацетату із камфену, а також терпеноїдів як проміжних продуктів в синтезі кедролу, санталідолу та деяких інших запашних речовин.

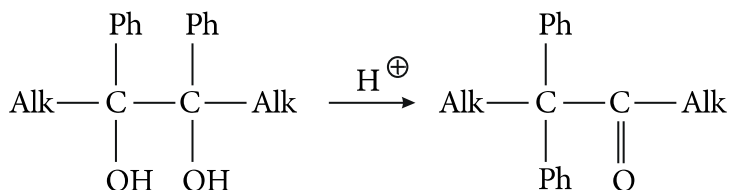
Пінаколінове перегрупування.

Відомим прикладом міграції алкільного або арильного замісника до катіона карбонію є перегрупування в кетони α -гліколей, де гідроксигрупи знаходяться біля третинних атомів Карбону (пінакони). При каталізі кислотами пінакони утворюють пінаколін за механізмом:



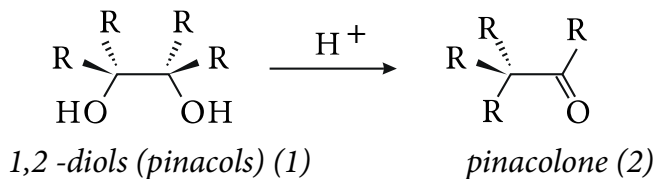


Оскільки група, яка мігрує, переходить разом зі своєю електронною парою (тобто як нуклеофіл), то можна очікувати, що з двох різних замісників буде переміщуватись той, який є більш нуклеофільним. Наприклад:



Після відкриття пінаконів *Фімміх* виявив, що при обробці кислотами пінакон, отриманий з ацетону, відщеплює воду, приводячи до нової сполуки (пінаколіну).

Перші дані про будову продуктів, що утворилися в результаті цієї реакції, з'являються в *роботі Цинке* в 1877 році, який виявив, що пінакони (1) в кислих умовах легко перетворюються в кетони (2).



Особливості пінаколінового перегрупування:

1) Діоли можуть мати алкілові (циклічні і ациклічні) і арилові замісники; а також R = H. Продуктами перегрупування є альдегіди

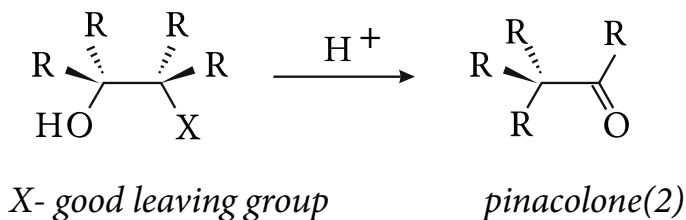
або кетони.

2) Найкраще реакція протікає з однаковими замісниками, з різними замісниками утворюється суміш продуктів. Співвідношення продуктів в суміші залежить від стійкості проміжних карбокатионів.

3) Реакція ініціюється як кислотами Бренстеда (сірчана кислота, фосфорна кислота), так і кислотами Льюїса ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$).

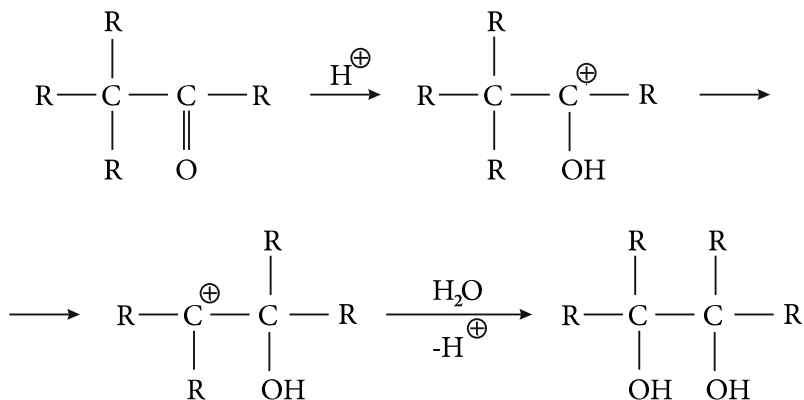
4) Реакція часто ускладнюється β -елімінуванням з утворенням дієнів.

5) Існує також поняття напівпінаколінового перегрупування (Semipinacol rearrangement), що було введено Тіффенау (Tiffeneau) в 1923 році, згідно якому в даній реакції замість одного з гідроксилів знаходиться група (галоген, мезилат та ін.).



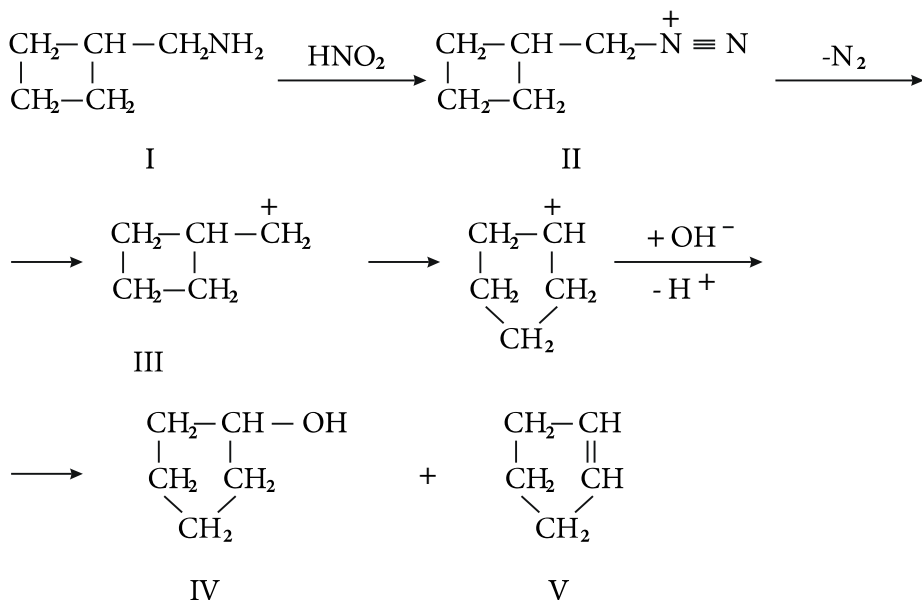
Ретропінаколінове перегрупування.

За високої кислотності можливе зворотне перетворення. У разі пінаколіну і подібних йому сполук здійснюється перетворення, що приводить до отримання пінаконів.

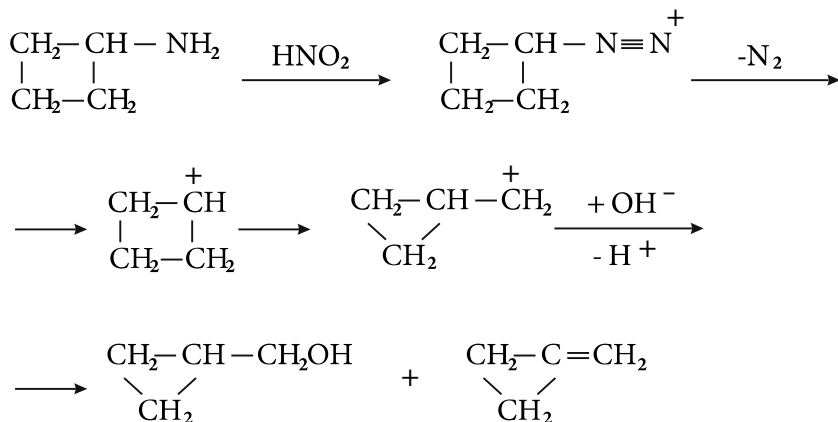


Перегрупування Дем'янова.

Перегрупування Дем'янова – ізомеризація (розширення або звуження циклу на один атом Карбону) карбоциклічних і деяких гетероциклічних первинних амінів, яка проходить при їх дезамінуванні. Прикладом розширення циклу може бути діазотування аміну (I) азотистою кислотою з утворенням нестійкої солі діазонію (II), яка розпадається на азот та карбокатион (III). Останній перегрупується, а потім стабілізується, приєднуючи гідроксил (IV) або відщеплює протон (V):



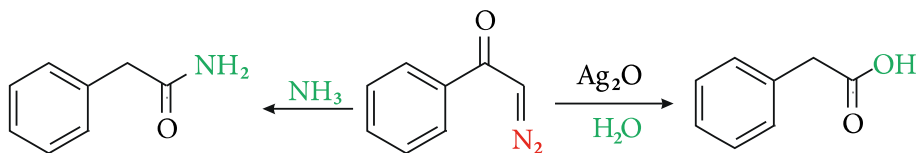
Звуження циклу може проходити при обробці азотистою кислотою 4- або 6-членних карбоциклічних амінів, наприклад:



Перегрупування Вольфа.

У 1902 році **Людвіг Вольф** виявив, що при обробці діазоацетофенону водою в присутності аргентуму оксиду утворюється фенілоцтова кислота, а при обробці аміаком утворюється фенілацетамід.

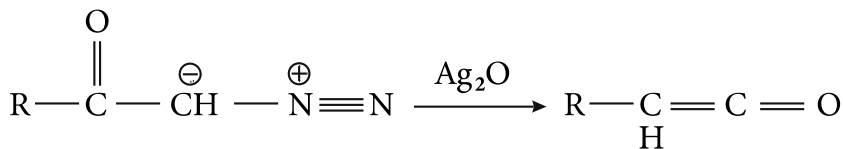
Через кілька років цю реакцію самостійно спостерігав Шрєтер. Тому реакцію іноді називають перегрупуванням **Вольфа–Шрєтера**. Спочатку реакція не отримала широкого застосування, поки в 1930-х роках не був відкритий легкий спосіб синтезу діазокетонів.



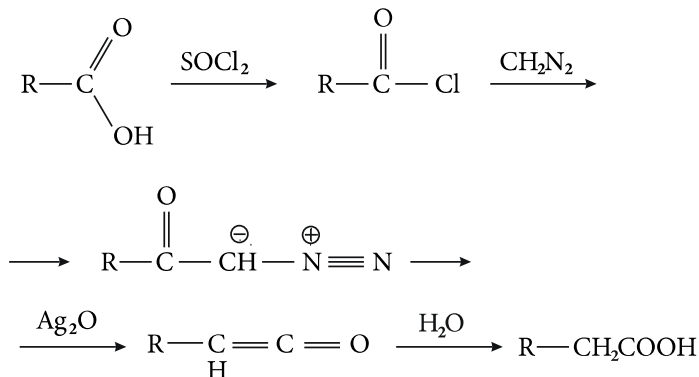
Перегрупування Вольфа широко використовується в органічному синтезі завдяки наявності α -дізакетонільних сполук, різноманітності реакцій за участю проміжного продукту кетену, стереохімічному утриманню мігруючої групи.

Перегрупування Вольфа відбувається при нагріванні діазокетонів в присутності Ag_2O , AgNO_3 , Ag або Cu з утворенням кетенів та виділенням молекулярного азоту. Як інтермедіат утворюється

кетокарбен, що являє собою електронодефіцитну сполуку із секстетом електронів на атомі Карбону.



Перегрупування Вольфа дозволяє подовжувати вуглецевий ланцюг карбонової кислоти на групу CH_2 :



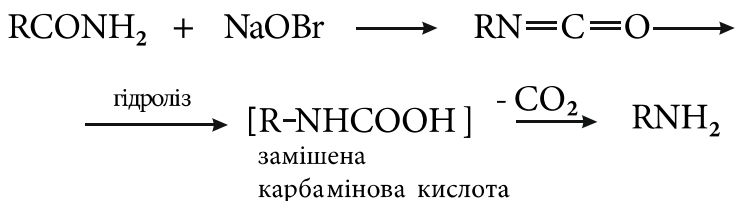
У водному розчині приєднання води до кетену приводить до утворення кислоти. Якщо ж реакція відбувається в аміаку або спирті, то можна отримати відповідно амід або естер карбонової кислоти.

8.2. Перегрупування біля електронодефіцитного атома Нітрогену.

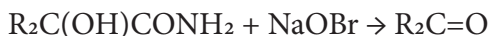
Усі розглянуті вище реакції з перегрупуванням карбонового ланцюга мають одну спільну рису – міграція алкільної або арильної групи відбувається в напрямку електронодефіцитного атома Карбону. Електронодефіцитним є також атом Нітрогену в таких групах як R_2N^+ або RN : (нітрени). Атоми Нітрогену в сполуках цього типу мають здатність зумовлювати міграцію алкільних або арильних груп так само, як це має місце у випадку R_3C^+ або R_2C : (карбенів).

Перегрупування Гофмана.

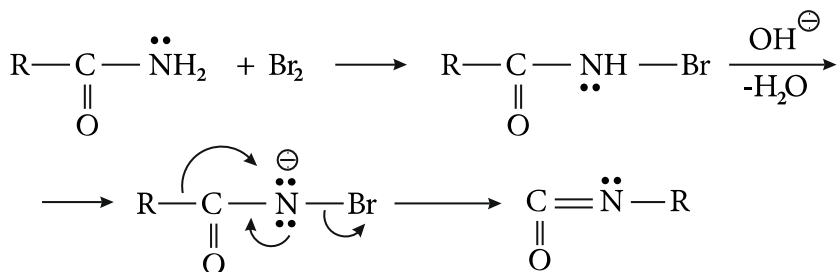
Перегрупування Гофмана – це реакція первинного (не заміщеного з азоту) амідів з гіпобромітом натрію (або сумішшю $\text{NaOH} + \text{Br}_2$), в результаті якої утворюється амін, що містить на один атом Карбону менше, ніж вихідний амід. Справжнім продуктом реакції є ізоціанат, але він рідко виділяється, оскільки в умовах реакції зазвичай гідролізується до самовільно декарбоксілюваної заміщеної карбамінової кислоти:



Група R може бути алкілом або арилом. Замість суміші NaOH/Br_2 можна використовувати NaOMe/Br_2 , але тоді отримують метилкарбамати RNHCOOCH_3 (які можна гідролізувати в аміни). При використанні NaOH/Br_2 в якості побічних продуктів утворюються карбамідсечовина RNHCONHR та ацилсечовина RCONH(CO)CONHR як наслідок реакцій ізоціанату RNCO з RNH_2 та RCONH_2 .



Механізм перегрупування Гофмана відповідає наступній схемі:

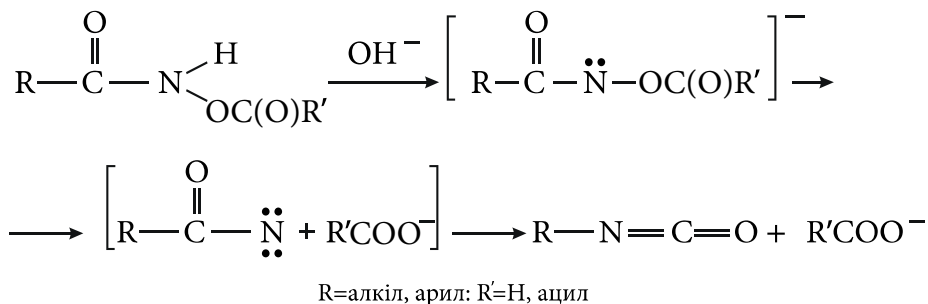


Спочатку амід бромуються за атомом азоту з утворенням N-бромаміду, який є досить сильною кислотою, що здатна відда-

вати протон іону OH^- . Третя стадія – власне перегрупування, що являє собою [1,2]-сигматропний зсув. Можливо, що ця стадія складається із двох частин: відщеплення Br^- з утворенням нітрону та наступної міграції, однак більшість даних підтверджує синхронний механізм. Окрім броду, перетворити амідів в ізоціанати можливо й іншими окиснювачами, наприклад тетраацетатом свинцю $\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_4$ або біс(трифторацетокси)йодбензолом $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$, який містить тривалентний йод.

Перегрупування Лоссена.

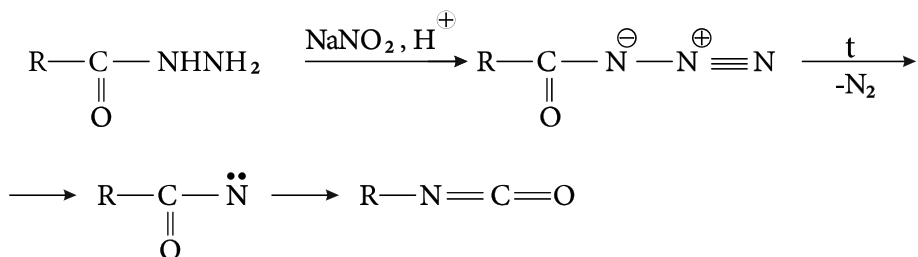
Перегрупування Лоссена – перегрупування О-ацильних похідних гідроксамових кислот, споріднених R-галогенамиду ($\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{OC}(\text{O})\text{R}$) в ізоціанати. Перегрупування відбувається аналогічно перегрупуванню Гофмана.



Ця реакція в синтезі використовується досить рідко, тому що гідроксамові кислоти важкодоступні.

Перегрупування Курціуса.

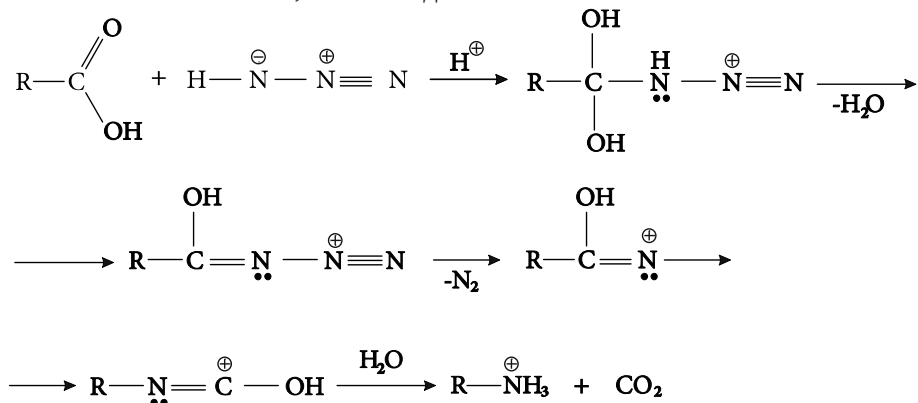
Азиди карбонових кислот $\text{R}-\text{CO}-\text{N}^\ominus-\text{N}^\oplus\equiv\text{N}$ знаходяться в тісній спорідненості з проміжними продуктами перегрупувань Гофмана і Лоссена $\text{R}-\text{CO}-\text{N}^\ominus-\text{X}$ (де $\text{X} = \text{Hal}$ або OCOR'). У азидів X являє собою групу $-\text{N}^\oplus\equiv\text{N}$, яка особливо легко відщеплюється. Механізм перегрупування Курціуса можна описати схемою:



При відсутності води або спирту перегрупування Курціуса дає ізоціанати з високим виходом, але якщо реакція проводиться у воді або спирті, то, як і при перегрупуванні Гофмана, виходять аміни, карбамати або ацилсечовини. Реакція загальна і може бути застосована до всіх карбонових кислот: аліфатичних, ароматичних, аlicyclic, гетероциклічних, ненасичених, що містять функціональні групи. Ацилазиди отримують з хлорангідридів кислот та натрію азиду або дією HNO_2 на ацилгідрозини.

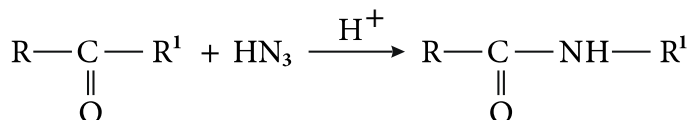
Перегрупування Шмідта.

Перегрупування Шмідта – це взаємодія азидної кислоти з карбоновими кислотами, альдегідами, кетонами або алкенами, в яких проміжною сполукою є азид. Карбонові кислоти за реакцією Шмідта перетворюються в первинні аміни, що мають на один карбоновий атом менше, ніж вихідна кислота.

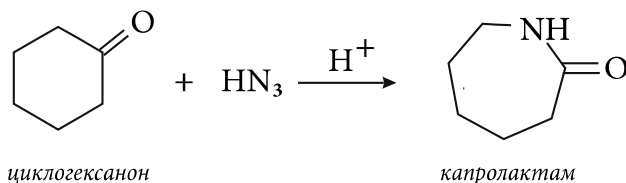


Каталізатором перегрупування Шмідта найчастіше є сірчана кислота, іноді використовуються кислоти Льюїса. Високі виходи амінів отримують при $R=Alk$, особливо при довгому карбоновому ланцюгу. Якщо $R=Ar$, виходи можуть бути як високими, так і низькими. Проміжні ізоціанати в кислому середовищі важко виділити, оскільки вони гідролізуються до аміну.

Реакція з кетонами приводить до продукту введення NH-групи між CO і R; в результаті утворюється монозаміщений амід:



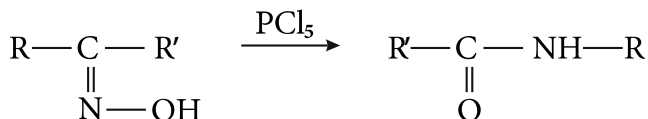
У алкіларилкетонах переважно мігрує арил. Циклічні кетони перетворюються в лактами:



Спирти і алкени з HN_3 утворюють алкілазиди, які перебудовуються в іміни. **Механізм перегрупування Шмідта** у випадку з карбоновими кислотами в цілому схожий з механізмом перегрупування Курціуса, але в цьому випадку перегрупується в протонований азид.

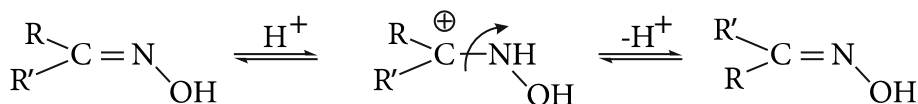
Перегрупування Бекмана.

Перегрупування Бекмана – перегрупування оксимів в аміді карбонових кислот під дією кислотних дегідратуючих агентів (PCl_5 , H_2SO_4 , олеуму, суміші Бекмана – суміш CH_3COOH з $(CH_3CO)_2O$, насиченим HCl).

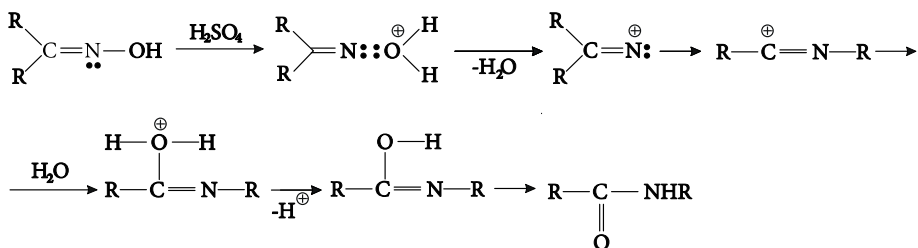


Водень, алкіл або арил мігрують, хоча водень зустрічається досить рідко. Для перетворення альдоксимів в незаміщені аміді RCONH_2 , тобто для проведення реакції з міграцією водню, ацетат нікелю або альдоксим адсорбують на силікагелі і нагрівають протягом 3 діб при температурі 100°C .

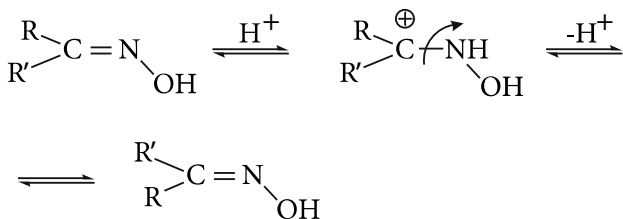
Тому можуть утворюватися суміші з двох можливих амідів. Той факт, що група мігрує в *транс(анти)*-положення до гідроксилу, говорить про те, що вільний катіон нітрению $\text{RR}^1\text{C} = \text{N}^\oplus$ не утворюється.



Оксим альдегіду або кетону під дією дегідратуючих реагентів (H_2SO_4 , P_2O_5 , PCl_5) утворює структуру з секстетом електронів біля атома Нітрогену, внаслідок чого відбувається переміщення алкільної або арильної групи.

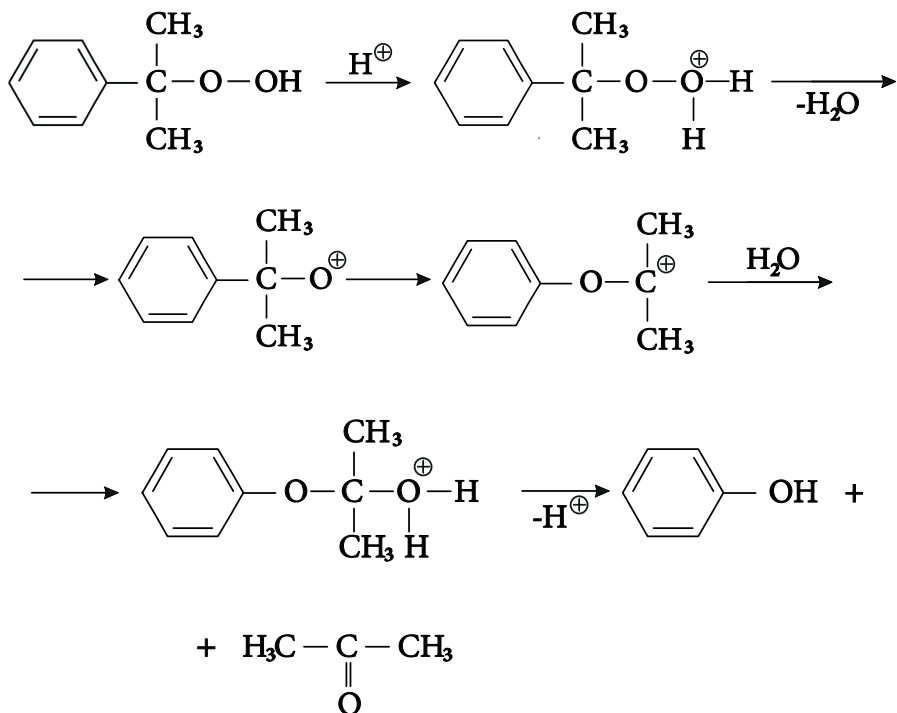


Однак в деяких випадках в умовах реакції сам оксим може бути ізомеризований до того, як відбудеться реакція.



7.3. Перегрупування біля електронодефіцитного атома Оксигену.

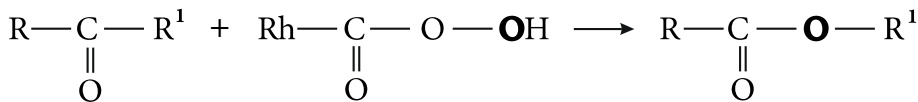
Відомі перетворення, які здійснюються в результаті міграції радикала R (*Alk*, *Ar*) до електронодефіцитного атома Оксигену. Характерним прикладом такого перегрупування є розклад пероксидних сполук, що каталізується кислотами. Наприклад, гідрпероксид кумолу, що утворюється при окисненні киснем повітря ізопропілбензену (кумолу), перетворюється в кислому середовищі в суміш фенолу та ацетону. Ця реакція використовується для промислового одержання зазначених сполук.



Перегрупування Байєра–Віллінгера.

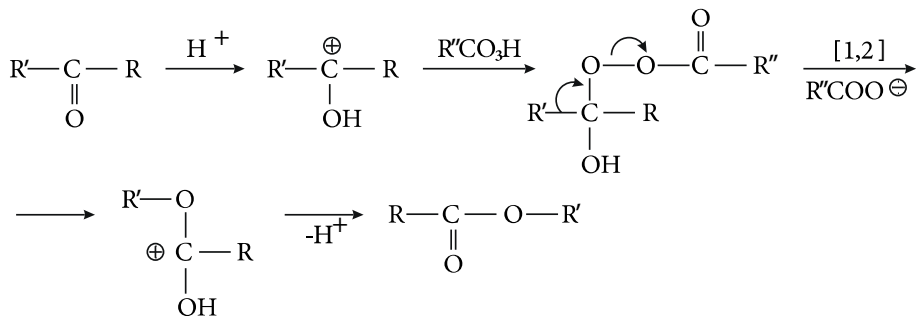
При обробці кетонів (або альдегідів) надкислотами (перокси-кислотами) RCOOOH в кислому середовищі проходить введення перекисного оксигену (виділено жирним шрифтом на схемі) між

карбонілом і алкільною або арильною групою, в результаті чого утворюється естер:

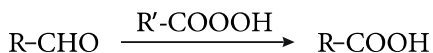


Ця реакція включає стадію перегрупування до електронodefіцитного кисню.

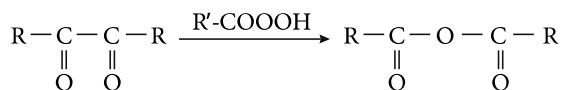
Механізм схожий на механізм перегрупування Шмідта у випадку кетонів.



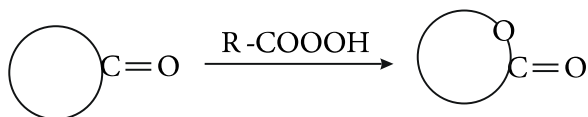
В якості реагенту в реакції Баєра–Віллінгера використовується надоцтова або надбензенова кислота, але найкращим реагентом вважається надтрифтороцтова кислота CF_3COOOH з додаванням фосфатного буфера (для запобігання переестерифікації утвореного естеру трифтороцтовою кислотою). Здатність груп мігрувати в несиметричних кетонах знижується в ряду: третинний алкіл > вторинний арил > первинний алкіл > метил. Електронодонорні замісники збільшують, а електрон-акцепторні замісники зменшують тенденцію груп до міграції. У альдегідах мігрує водень і утворюється карбонова кислота:



α -Дикетони, що не енолізуються, не вступають в реакцію, α -дикетони можуть бути перетворені в ангідриди.

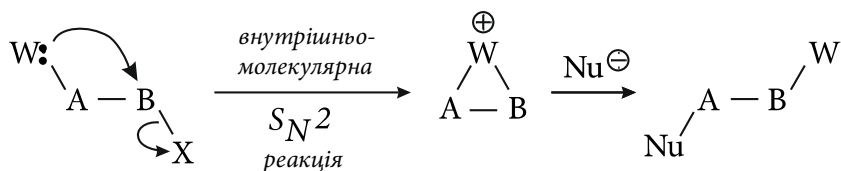


Циклічні кетони дають лактони:

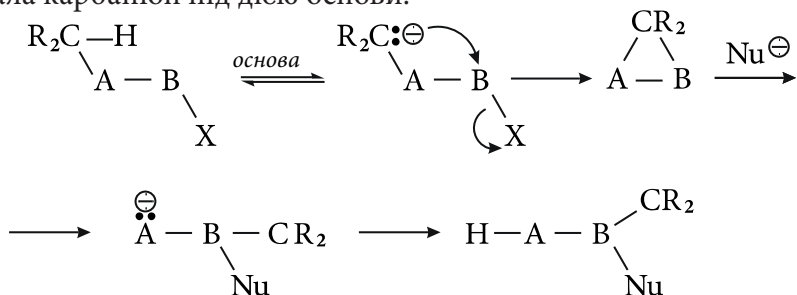


Остання реакція використовується в синтезі досить часто.

Неперциклічні нуклеофільні перегрупування – це такі реакції, при яких стадія міграції не є сигматропним зсувом, тобто не проходить через циклічний перехідний стан II типу. Такі перегрупування проводяться в два етапи: при 1,2-міграції відбувається проміжне формування тричленного циклу. Мігруюча група в цьому випадку повинна мати неподілену пару електронів, завдяки якій шляхом внутрішньомолекулярного процесу S_N2 утворюється проміжний тричленний цикл:

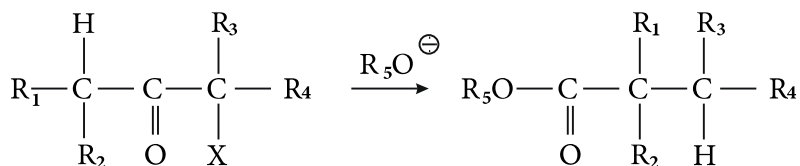


Для того щоб здійснити міграцію алкілу таким способом, необхідно, щоб алкільна група мала кислотний атом гідрогену, тобто давала карбаніон під дією основи:

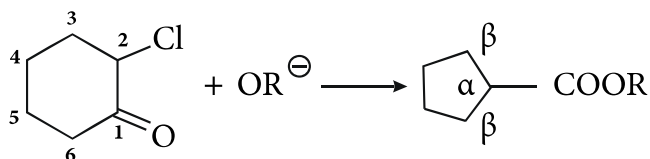


Іноді в тричленному інтермедіаті під дією зовнішнього нуклеофіла розривається зв'язок А–В, тоді утворюється система зв'язків А–W–В. Це явище спостерігається під час **перегрупування Фаворського**.

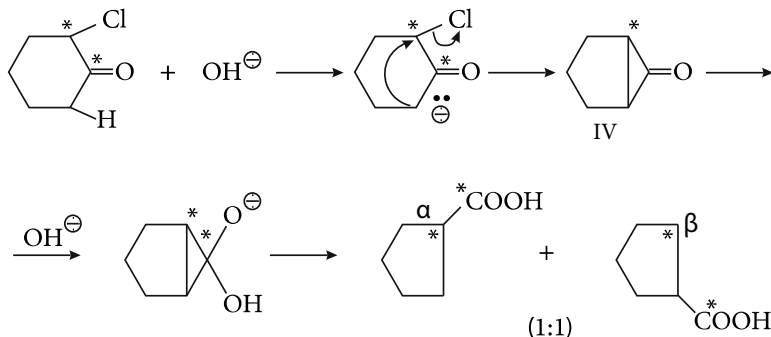
Перегрупування Фаворського – це реакція α -галогенокетонів (X = Cl, Br, I), що містять з іншого боку від карбонільної групи α -водень, з алкооксид-іонами, що приводить до утворення перегрупованих естерів.

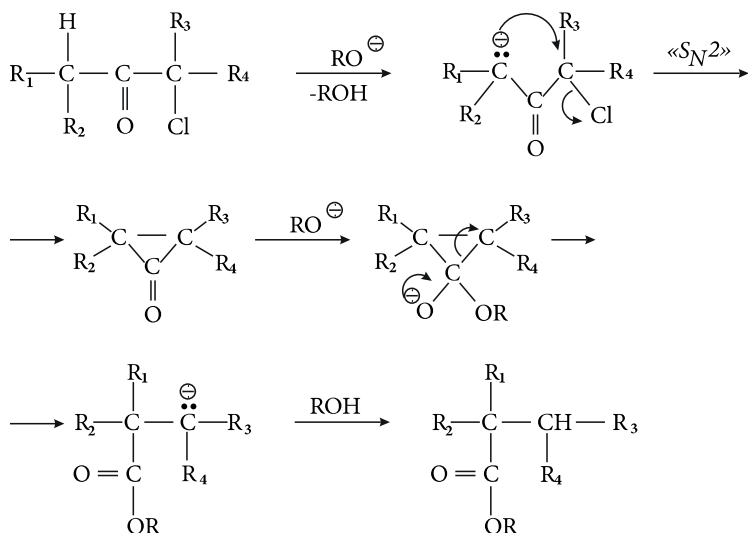


Якщо в якості основи використовують NaOH або аміни, то в результаті утворюються кислоти або аміді відповідно. Циклічні кетони вступають в реакцію зі звуженням циклу.



Найімовірніше, що в цій реакції утворюється симетричний інтермедіат циклопропанової структури (IV).



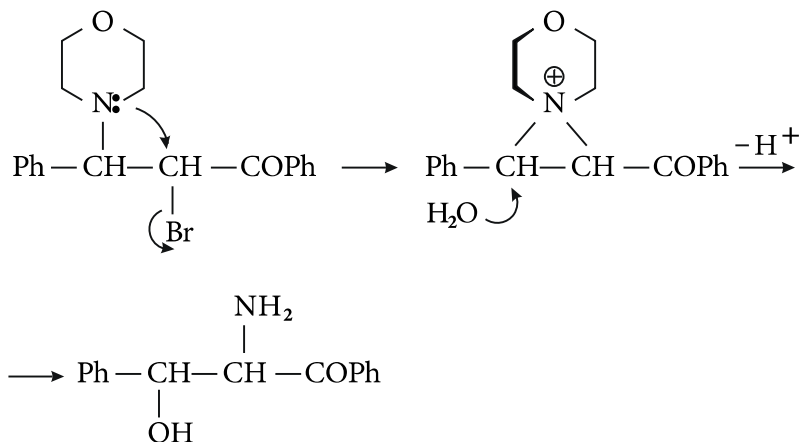


По суті, перегрупування – це введення групи CR_1R_2 між карбонільною і групою CR_3R_4 .

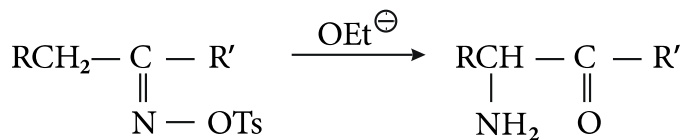
Якщо галогенкетон не має кислотного α -атома водню, то під дією основ відбувається перегрупування за перициклічним механізмом. Таке перегрупування отримало назву квазіперегрупування Фаворського.

Міграція аміногрупи

1,2-Міграція аміногрупи відбувається за допомогою тричленних азотовмісних циклів, наприклад:

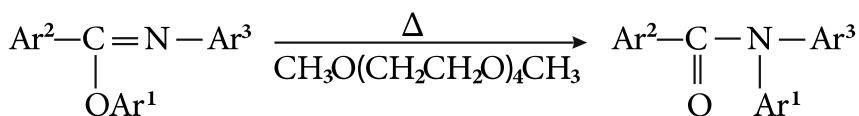


Для отримання α -амінокетонів можливе використання *перегрупування Небера*, яке здійснюється дією етилат-іона або піридину на тозилати кетоксимів, що мають кислотний α -водень.

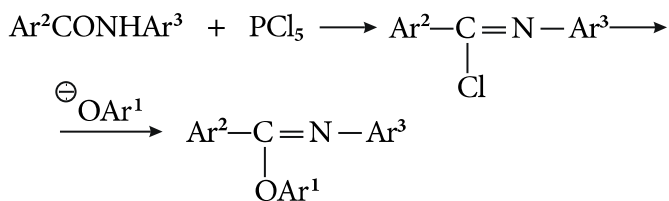


4. Перегрупування, що виникають в результаті внутрішньомолекулярного нуклеофільного ароматичного заміщення.

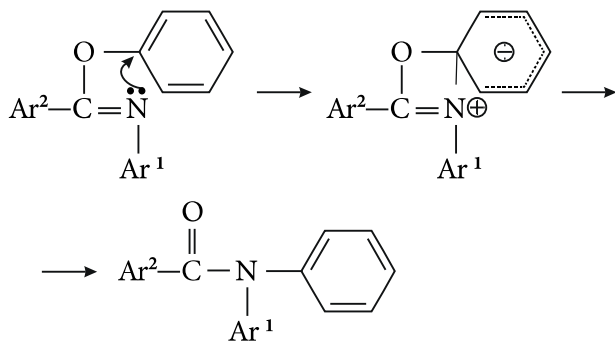
Перегрупування Чепмена – реакція полягає в перетворенні діариліміноєтерів при кип'ятінні в диметиловому ефірі тетраетиленгліколю в N,N-діаріламіді карбонових кислот.



Початкові іміноєтери отримують з N-аріламідів шляхом послідовної дії PCl_5 і арилоксид-іонів.



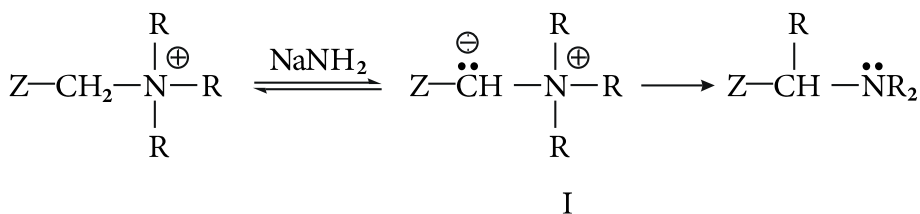
Механізм реакції можна класифікувати як 1,3-зсув арилу від кисню до азоту шляхом внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення з проміжним утворенням чотиричленного циклу.



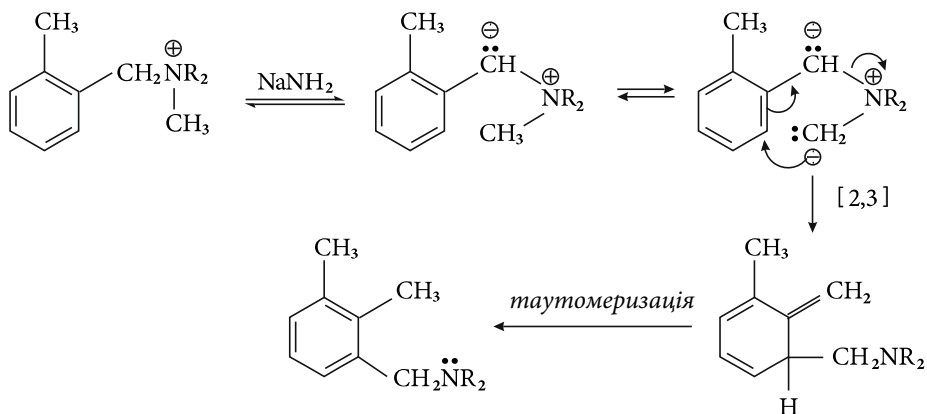
5. Електрофільні перегрупування.

До електрофільних перегрупувань відносяться процеси, при яких мігруюча група переходить до електронно-надлишкового центру.

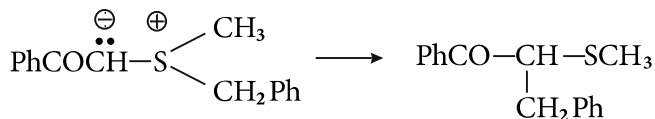
При обробці сильними основами четвертинних солей амонію, що мають групу Z (Z = Ph, RCO та ін.), утворюються третинні аміни. На атомі карбону, зв'язаного з нітрогеном, відбувається **перегрупування Стівенса**, яке в цілому може бути представлене наступною схемою:



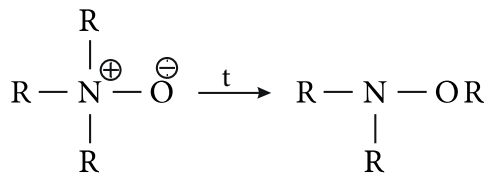
Спочатку основа відриває кислотний протон з утворенням іліду (I), який іноді може виділятися. Перегрупування відбувається після утворення іліду. Якщо Z = Ar, то реакція Стівенса конкурує з **перегрупуванням Соммле-Хаузера** (що є одним з варіантів внутрішньомолекулярного ароматичного нуклеофільного заміщення), механізм якого можна представити наступним чином:



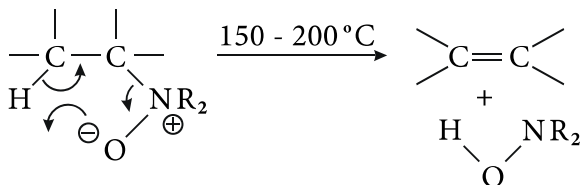
Перегрупування Стівенса також включає сірковмісні іліди з утворенням сульфідів.



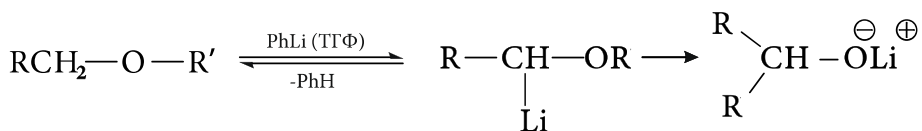
Іншим прикладом є **перегрупування Мейзенгеймера**, при якому третинний оксид аміну при нагріванні перегрупується в заміщений гідроксиламін.



Аналогічно попередньому випадку, якщо R містить β-водень, відбувається паралельне елімінування алкену з утворенням гідроксиламіну.



Етери під дією літійорганічних сполук піддаються *перегрупуванню Віттіга*, перетворюючись в алкоголяти.

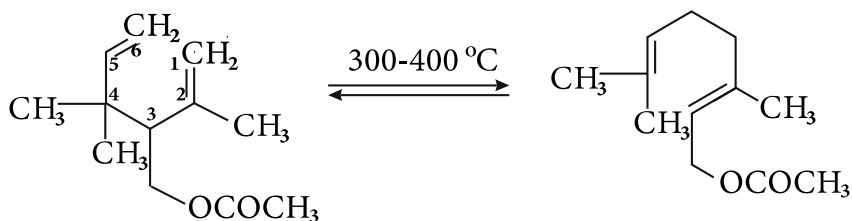


Міграційна здатність груп в перегрупуваннях Стівенса, Віттіга і Мейзенгеймера зазвичай знижується в ряду: бензил > етил > метил > феніл. Ці перегрупування – 1,2-алкільні зсуви. Перегрупування Стівенса, Віттіга і Мейзенгеймера називаються аніонними 1,2-зсувами.

6. Перегрупування в неспряжених π-системах.

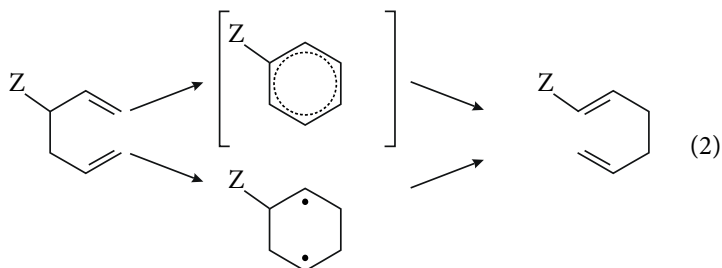
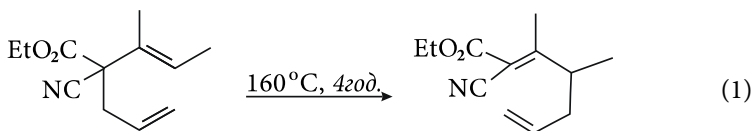
Перегрупування Коупа.

Перегрупування Коупа – ізомеризація 1,5-ненасичених органічних сполук, що супроводжується міграцією алільної групи з одночасним зсувом подвійного зв'язку, наприклад:



У 1940 році Коуп і Харді встановили, що при нагріванні етилового естеру аліл(1-метилпропеніл)ціанооцтової кислоти перегрупується в 2-ціано-3,4-диметилгепта-2,6-дієноат (рівняння 1). Було висловлено припущення, що спостережувана ізомеризація пов'язана з відомим перегрупуванням Кляйзена – перегрупування алілвінілових ефірів. Подальші дослідження показали, що відкрите перегрупування є загальним, і воно може проводитися для найрізноманітніших структур, що містять 1,5-дієновий фрагмент,

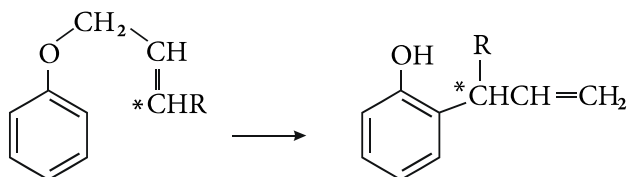
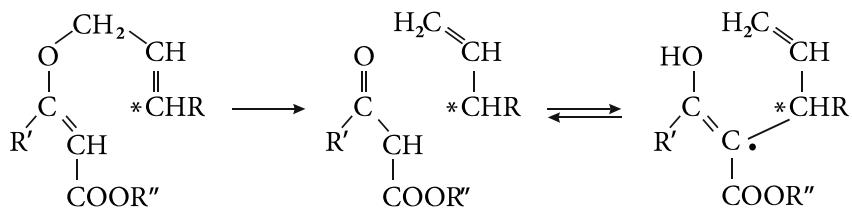
незалежно від наявності і характеру додаткових замісників в даному фрагменті.



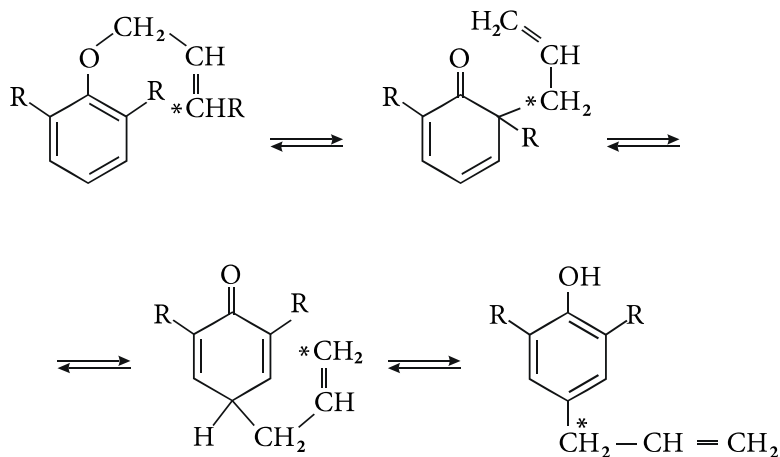
Як і перегрупування Кляйзена, перегрупування Коупа відноситься до [3,3]-сигматропних зсувів, механізм яких в цілому досить задовільно описаний з точки зору орбітальних взаємодій. Для перегрупування Коупа можлива реакція як через квазіароматичний перехідний стан з узгодженим розривом і утворенням зв'язків С–С, так і через утворення 1,4-бірадикального інтермедіата, як представлено в рівнянні 2. Гідроксиперегрупування Коупа проводять при температурі 0–20°C у присутності комплексів Pd(II) або Ni(0) як каталізаторів або при температурі 0–65°C у тетрагідрофурані в присутності краун-етерів. Перегрупування Коупа використовують в органічному синтезі, наприклад, при утворенні гераніолу, псевдоіонону, терпеноїдів, алкалоїдів та ін. Перегрупування Коупа було відкрите А. Коупом та Е. Харді в 1940 році.

Перегрупування Кляйзена.

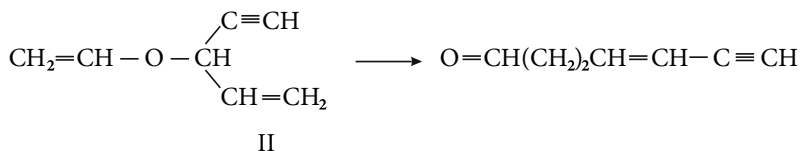
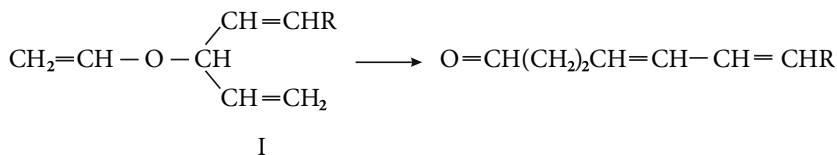
Перегрупування Кляйзена – міграція алільної або заміщеної алільної групи у вінілових та арилалілових етерах з утворенням С-алільних похідних, наприклад:



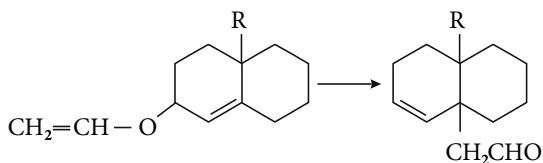
Процес здійснюють нагріванням алільної сполуки в розчиннику (дифеніловий ефір, діалкіламіни та ін.) або без нього при температурі 150-200 °С. В результаті перегрупування утворюється новий зв'язок з участю термінального атома карбону алільної групи (позначений зірочкою). В арилалілових етерів алільна група, як правило, мігрує в *орто*-положення; якщо воно зайняте, перегрупування йде в *пара*-положення (*перегрупування Коупа*):



У сполуці формули I зв'язок С-С утворюється за участю термінального атома С, що не має замісника, у випадку сполуки II – з участю алільного атома С:



У етерів, що містять вінільну групу та цикл з подвійним зв'язком в β -положенні, *перегрупування Кляйзена* зазвичай іде більш легко, наприклад:



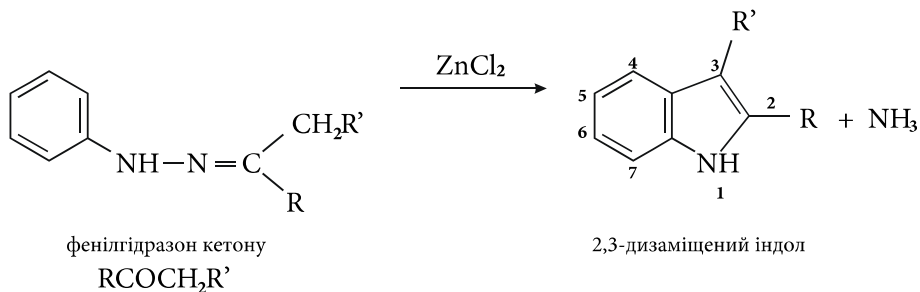
Перегрупування Кляйзена – [3,3] – сигматропне перегрупування. Це зручний метод синтезу заміщених фенолів та ненасичених карбонільних сполук; застосовується при синтезі сквалену, ювенільних гормонів, деяких терпенів та ін.

Перегрупування відкрито в 1912 році.

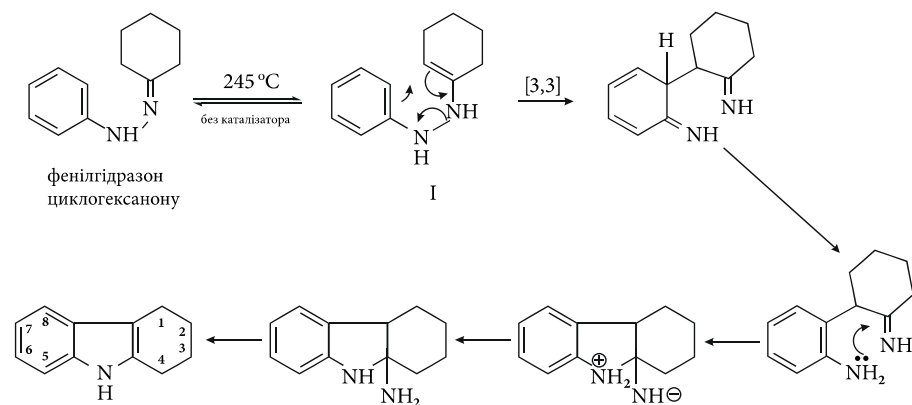
Інші [3,3]-сигматропні зсуви.

Синтез індолів за Фішером.

Одним з кращих поширених методів отримання індолів є **синтез Фішера**, що полягає в циклізації фенолгідразонів при каталізі кислотами.

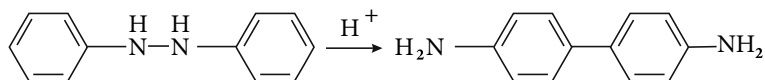


Роль кислотного каталізатора, який використовується як кислота Льюїса, так і в якості кислоти Бренстеда, полягає в таутомеризації гідрозону в енгідразин (наприклад, I). Іноді реакція проходить добре без каталізатора в висококиплячому розчиннику. Арилгідрозон не обов'язково виділяти; загальноприйнятою методикою є додавання в розчин фенілгідрозину, що містить каталізатор, альдегід або кетон $\text{RCOCH}_2\text{R}'$ ($\text{R} = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{H}$). Ключовим етапом механізму є [3,3]-сигматропний зсув. Як приклад наведемо наступний синтез:



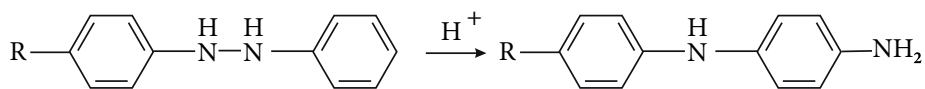
Бензидинове перегрупування.

Бензидинове перегрупування проводиться під дією сильних кислот, при цьому основним продуктом є 4,4'-діамінодіарили (бензидини).



В реакції також утворюються 2,2'- та 2,4'-діамінодіфенілі (о-бензидини та дифеніламіни) і, у випадку важковідщеплюваних

замісників в *пара*-положеннях, 2- і 4-амінодифеніламіни. При наявності в двох *пара*-положеннях бензольних кілець гідразобензолу невідщеплюваних замісників, що роблять неможливим класичне бензидинове перегрупування, проходить семідинове (напівбензидинове) перегрупування, що веде до утворення похідних 2-амінодифеніламінів (семідинів). У випадку, коли в стартовому положенні 1,2-дифенілгідразину зайнято тільки одне із *пара*-положень, то продуктом перегрупування, залежно від природи замісника, може бути 2,4-діамінодифеніл або семідин.



R = Hal, Alk, AlkO, NH₂, NMe₂

Згідно сучасної термінології бензидинове перегрупування відноситься до [5,5] – сигматропних перегрупувань. Завдяки доступності 1,2-діарилгідразинів, які можуть бути легко синтезовані відновленням діарилазосполук, що отримуються в реакціях азосполучення, бензидинове перегрупування застосовується в синтезі різних ароматичних діамінів.

Питання для самоконтролю.

1. Алільні перегрупування. Приклади.
2. Неопентильне перегрупування. Приклади.
3. Перегрупування Вагнера–Меєрвейна.
4. Перегрупування Дем'янова.
5. Пінаколінове перегрупування.
6. Ретропінаколінове перегрупування.
7. Перегрупування Вольфа.
8. Перегрупування Гофмана.
9. Перегрупування Лоссена.
10. Перегрупування Курціуса.
11. Перегрупування Шмідта.

12. Перегрупування Бекмана.
13. Перегрупування Баера–Віллінгера.
14. Перегрупування Фаворського.
15. Перегрупування Чепмена.
16. Перегрупування Стівенса.
17. Перегрупування Коупа.
18. Перегрупування Кляйзена.
19. Синтез індолів за Фішером.
20. Бензидинове перегрупування.

Тема 9. Елімінування

Один з найвеличніших хіміків-синтетиків Роберт Вудворд сказав: «В органічному синтезі можна знайти і виклик, і сміливість, і пригоди, і осяяння, і натхнення мистецтва. Можна легко собі уявити, наскільки більш нудним було б заняття органічною хімією, якби ці стимули втратили значення».

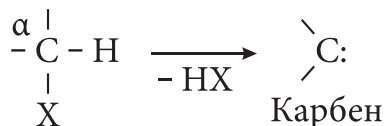
За сучасними уявленнями, викладеними в книзі В.А. Сміта та ін. «Органічний синтез. Наука та мистецтво», органічний синтез – це оператор, алгоритм, послідовність операцій, з допомогою якого можна проводити строго визначені перетворення молекулярної структури вихідної сполуки. При цьому можна проводити аналогію між збором механічної конструкції і побудовою молекули. У всіх випадках використовуються якісь деталі, «конструкційні блоки», із яких створюється об'єкт: споруда, машина чи молекула.

Нагадаємо, що такі конструкційні блоки в органічному синтезі називаються «синтони». У книгах Марча (4 томник «Органічна хімія») синтон визначається як структурна одиниця молекули, яка може бути введена чи створена в результаті можливої синтетичної операції. Одним з найбільш поширених синтонів є подвійний Карбон-Карбоновий зв'язок в якому Карбон-Карбоновий зв'язок побудований із атомів Карбону у стані sp^2 -гібридизації. Відповідно з типами органічних реакцій, зв'язаних зі зміною субстрату, може бути два шляхи створення подвійного зв'язку: це приєднання, при якому ступінь гібридизації підвищується, при цьому sp переходить в sp^2 , а також елімінування, при якому ступінь гібридизації знижується: sp^3 переходить в sp^2 . Найбільше широке застосування отримали методи, що засновані на елімінуванні, причому не просто елімінуванні, а β - або 1,2-елімінуванні.

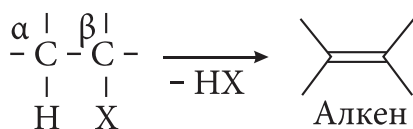
9.1. Реакції елімінування E (від англ. *elimination* – усунення) – це процеси, при яких від молекули вихідної сполуки внаслідок розриву зв'язків відривається частинка, здатна до самостійного існування: молекула, іон, бірадикал (тобто радикал, що має два неспарені

електрони). Залежно від взаємного розміщення атомів (Н і Х), що відщеплюються від вихідної молекули, розглядають типи елімінування:

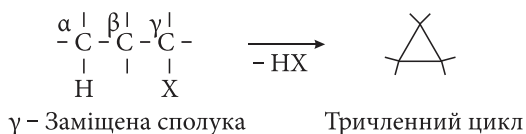
α -Елімінування (1,1-відщеплення), коли НХ відщеплюється від одного атома Карбону і утворюється нестабільний бірадикал карбен:



β -Елімінування (1,2-відщеплення) – відщеплення протону H^+ і групи X^- від двох сусідніх атомів Карбону з утворенням кратного зв'язку:



γ -Елімінування (1,3-відщеплення), під час якого атоми Н і Х відриваються від двох атомів С, розділених однією метиленою групою ($-\text{CH}_2-$), внаслідок чого утворюються циклічні вуглеводні. Наприклад, продуктом елімінування γ -заміщеної сполуки є тричленний цикл, що містить в головному ланцюгу три атоми С:

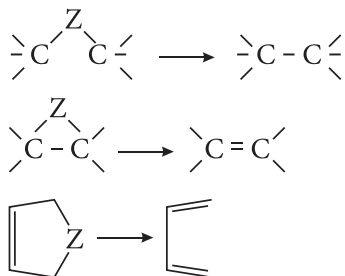


Орто-елімінування спостерігається при нуклеофільному заміщенні в ароматичному ядрі, що проходить за ариновим механізмом. Наприклад, отримання суміші *пара*- та *мета*-крезолів за реакцією *пара*-бромотолуолу з натрію гідроксидом.

Різновидом реакцій елімінування є викид фрагмента з карбонового ланцюга або циклу з утворенням нового зв'язку (такі реакції іноді називають реакціями екструзії).

9.2. Реакції екструзії – зворотна реакція до прямих хелетропних шестиелектронних реакцій з утворенням σ - або π -зв'язків між атомами Карбону в ході елімінування гетероатомів.

В реакціях екструзії найчастіше видаляються гетероатоми типу Оксигену, Нітрогену, Сульфуру або Фосфору.

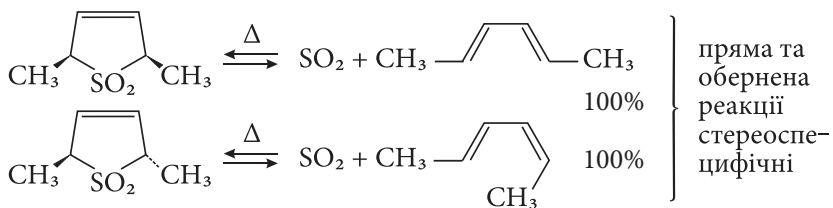


Z – гетероатом або гетероатомні групи.

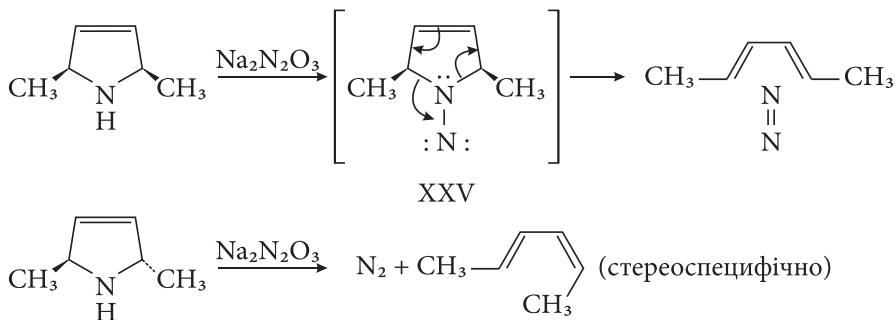
Прикладами однієї з найпоширеніших реакцій екструзії є викиди гетероатомної групи з п'ятичленного (часто заміщеного) гетероциклу.

Приклади реакції екструзії:

1. Випадок з SO₂ – групою:

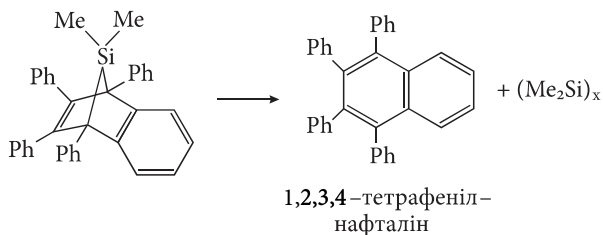
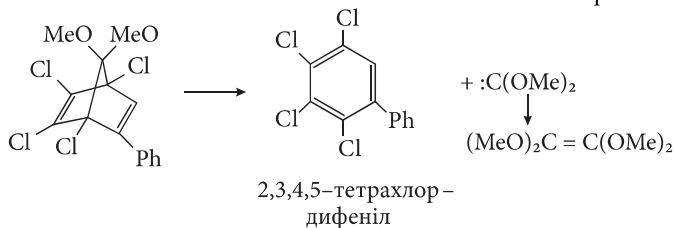
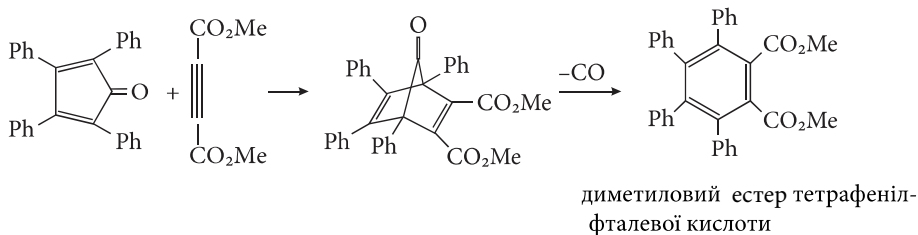


2. Виділення азоту з діазенів:



Екструзія із діазенів проходить спонтанно і також стереоселективно. Діазени можна розглядати як N-нітри, які можна отримати окисненням відповідних N-аміносполук або безпосередньо NH-сполук обробкою їх сіллю Анжелі ($\text{Na}_2\text{N}_2\text{O}_3$) або дифторміном (NH_2F_2).

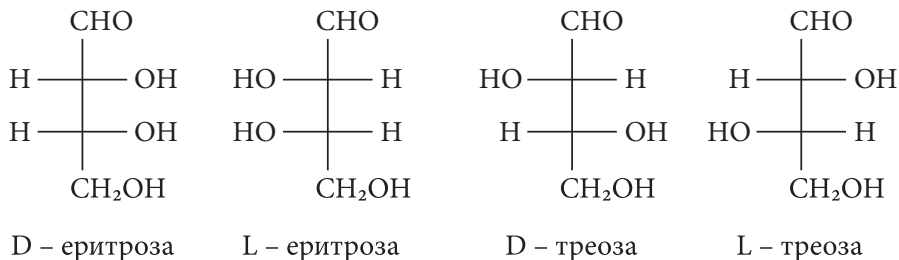
3. Приклади синтетичного використання екструзії інших груп:



До реакцій елімінування відносяться:

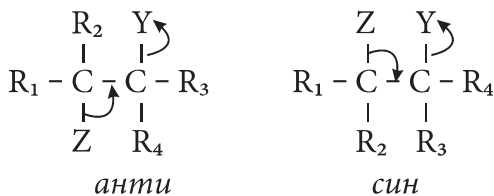
- *дегідрогалогенування* (дегідрохлорування – відщеплення HCl , дегідробромування – відщеплення HBr та ін.);
- *дегалогенування* (відщеплення Hal_2);
- *дегідратація* (відщеплення води);
- *дегідрування* (відщеплення водню);
- *декарбоксілювання* (відщеплення CO_2) та ін.

Стереохімія



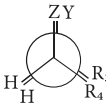
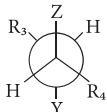
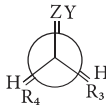
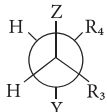
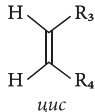
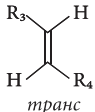
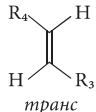
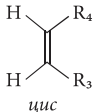
еритро-Ізомер – це ізомер, в якому всі пари еквівалентних замісників можна розмістити так, що вони будуть знаходитись один напроти іншого. Інший ізомер є *трео*-ізомером. *еритро*-Ізомер має два асиметричних атоми карбону, які мають абсолютні конфігурації R та S, а *трео*-ізомер – два атоми карбону R,R або S,S. Якщо при асиметричних атомах карбону знаходяться однакові замісники, то *еритро*-ізомер стає сумісним зі своїм дзеркальним зображенням, а *трео*-ізомер не може бути суміщеним. Інша форма представляє собою рацемат.

При синхронному елімінуванні необхідно, щоб р-орбіталі атомів, біля яких проходить елімінування, були паралельними. Тільки у такому випадку можливе утворення π-зв'язку. Розрізняють два типи елімінування: *анти*-елімінування, при якому відхідні групи знаходяться в одній площині по різні боки Карбон-Карбонового зв'язку – *антиперипланальні*, і *син*-елімінування, при якому відхідні групи знаходяться в одній площині по один бік Карбон-Карбонового зв'язку – *синперипланальні*.



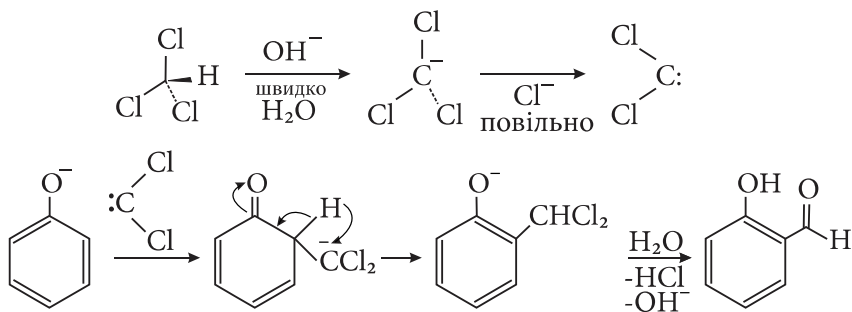
Ці процеси стереоспецифічні. Виходячи із пари *еритро*- та *трео*-ізомерів отримують або *цис*-, або *транс*-олефін залежно від

типу елімінування і від конфігурації вихідного ізомеру:

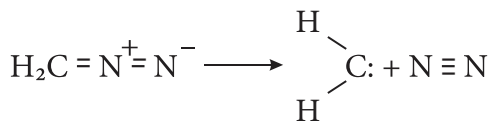
Ізомер	еритро		трео	
				
Конформація	синпериплланальна	антипериплланальна	синпериплланальна	антипериплланальна
Тип елімінування	<i>син</i>	<i>анти</i>	<i>син</i>	<i>анти</i>
Олефін, що одержують				
	<i>цис</i>	<i>транс</i>	<i>транс</i>	<i>цис</i>

Співвідношення продуктів *син*- та *анти*-елімінування залежать від природи відхідної групи та експериментальних умов. У випадку онієвих іонів – переважно *син*-елімінування. Співвідношення *цис*-і *транс*-ізомеру також залежить від природи перехідного стану. Якщо перехідний стан ближче до іонного, то зростає частка *цис*-ізомеру. Тобто присутність легко відхідних груп та сильної основи сприяє утворенню *цис*-олефіну.

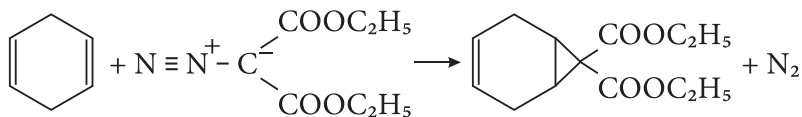
Приклад α -елімінування. У певних умовах відщеплення елементів молекули галогеноводню можливе від одного і того ж атома карбону – α -елімінування. Вважають, що механізмом є швидке депротонування молекули субстрату та наступне повільне відщеплення галогенід-іона. В цій стадії бере участь одна частинка карбаніона, який є спряженим до субстрату. Тому механізм реакції називають **мономолекулярним елімінуванням з участю спряженого субстрату** та позначають $E1_C$. Наприклад, у відомій **реакції Реймера–Тімана** (формілювання фенолів у лужному середовищі) бере участь проміжна частинка CCl_2 , яка називається дихлоркарбеном. Його генерують дією сильних основ на хлороформ, який при цьому втрачає молекулу хлороводню за механізмом $E1_C$.



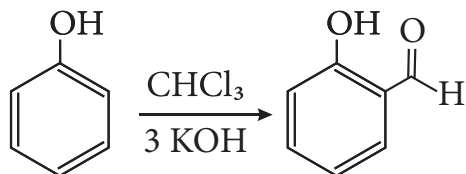
Існують й інші способи отримання карбенів, зокрема каталітичний розклад діазоалканів.



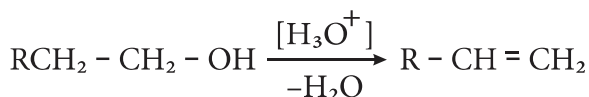
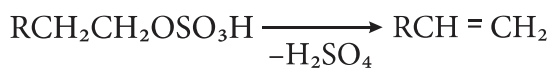
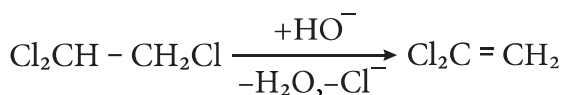
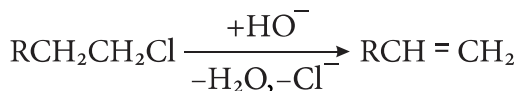
Карбени надзвичайно високореакційні та схильні виступати в якості електрофілів, як у вищенаведеному прикладі, а також приєднуватися до кратних зв'язків, утворюючи похідні циклопропану:



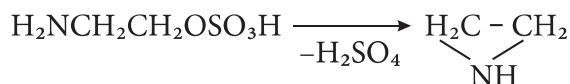
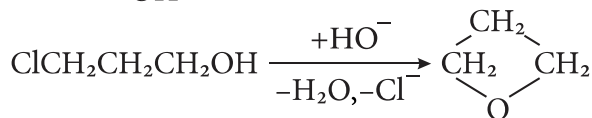
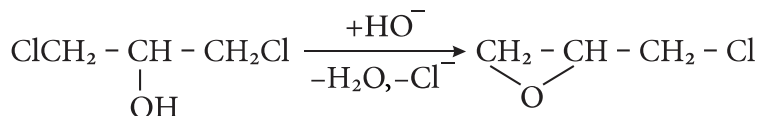
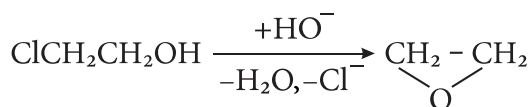
Реакція Реймера–Тімана була відкрита у другій половині XIX ст. Відноситься до класу реакцій електрофільного заміщення. У класичному варіанті реакції в ній беруть участь фенол, хлороформ і основа. Реакція Реймера–Тімана використовується, зокрема, для отримання саліцилового альдегіду. Багато похідних бензену з електронодонорними замісниками можуть вступати в реакцію, але найбільші виходи досягаються саме у випадку з фенолами.



Найбільше практичне значення мають **реакції 1,2-відщеплення**, що ведуть до утворення ненасичених речовин (процеси дегідрогалогенування, дегідратації тощо):



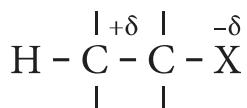
а також окремі реакції **1,3- та 1,4-відщеплення** з утворенням гетероциклічних сполук:



При β -елімінуванні можна отримати: подвійні Карбон-Карбонові зв'язки, потрійні Карбон-Карбонові зв'язки, подвійні зв'язки Карбон – гетероатом, потрійні зв'язки Карбону з гетероатомом, подвійний зв'язок між двома гетероатомами. Для β -елімінування діють дві класифікації. Це, по-перше, елімінування з участю функціональних похідних вуглеводнів та елімінування для продуктів конденсації. По-друге, для елімінування діють два правила: Зайцева і Гофмана.

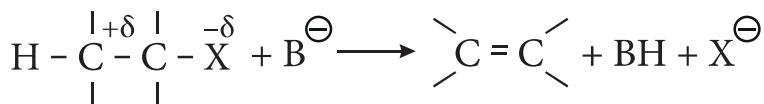
Реакції β -елімінування, зазвичай протікають (конкурують) паралельно з процесами нуклеофільного заміщення та за аналогією з ними поділяються на мономолекулярне (**E1**) та бімолекулярне (**E2**) елімінування.

Субстрати: полярні молекули типу



де X = Cl, Br, I, NR₃⁺, OH, SR, N≡N⁺, OSO₂R, OCOR та ін.

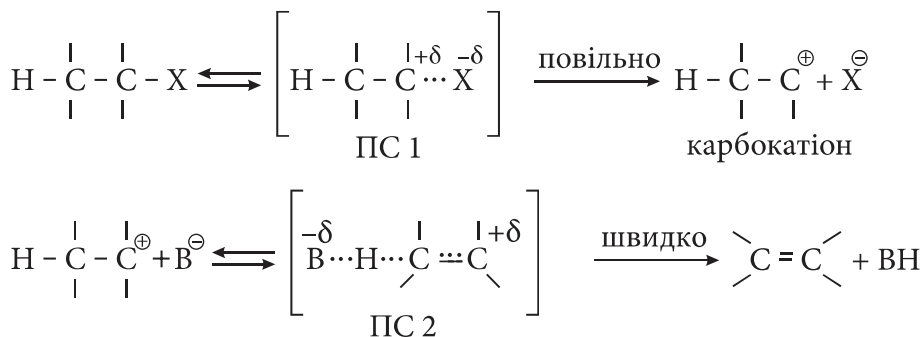
Реагенти: сильні основи B⁻ (HO⁻, RO⁻, H₂N⁻, R₂N⁻, RCOO⁻ та ін.). Схема реакції.



9.3. Мономолекулярне елімінування. Залежно від характеру відщеплення X^\ominus розрізняють **E1** та **E1cB** механізми.

Елімінування E1.

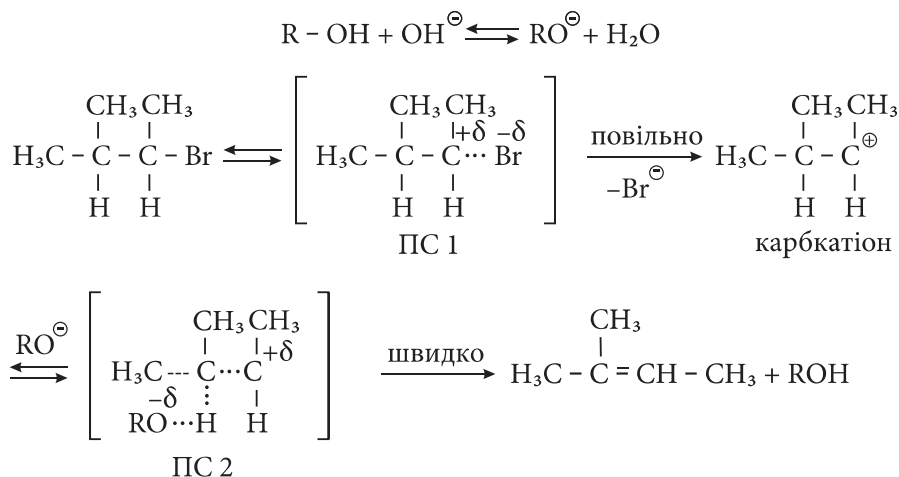
Механізм реакції.



Відщеплення X^\ominus відбувається в першій – лімітуючій – стадії та призводить до утворення карбокатиона, що далі у швидкій стадії стабілізується шляхом відщеплення протона за сприяння основи B^\ominus . Енергетичну діаграму реакції **E1** наведено на рис. (крива 1).

Приклад 1. Дегідробрування 2-бром-3-метилбутану.

Спиртовий розчин лугу містить невелику кількість сильної основи – алкоголят-аніона (RO^\ominus).



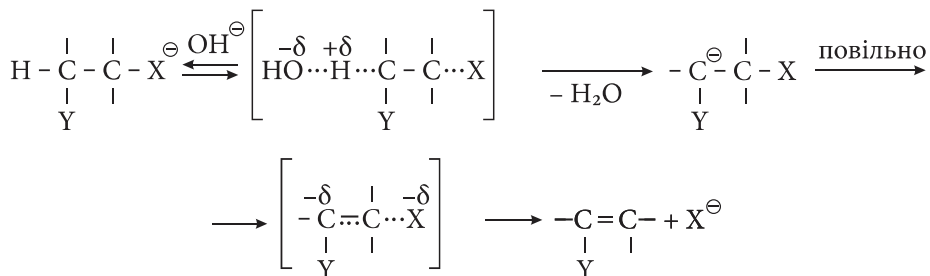
Приклад 2. Кислотна дегідратація *трет*-бутанолу.

Такі процеси використовуються в лабораторній практиці для синтезу алкенів. При протонуванні спирту утворюється оксоній-катион, що легко піддається мономолекулярному розпаду з утворенням карбокатиона, який при депротонуванні дає стабільний продукт – алкен:

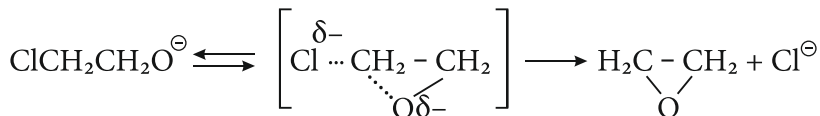
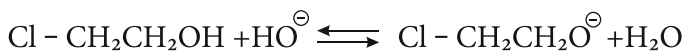


Елімінування E1cB (E1 conjugate base).

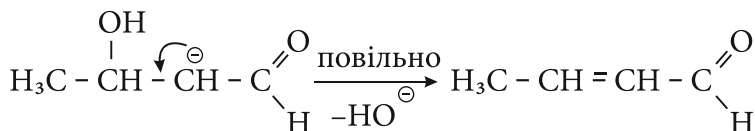
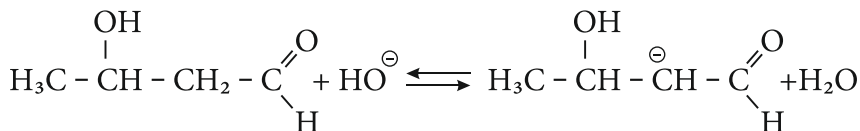
Механізм реакції. У лужному середовищі субстрат, що містить в β -положенні атом Гідрогену, рухливість якого зумовлена сусідством з електроноакцепторним замісником (Y), легко відщеплює його з утворенням карбаніона. Останній стабілізується шляхом відщеплення X^- у лімітуючій стадії на рис. (крива 2).



Прикладом реакції **E1cB** є 1,3-елімінування HCl від хлоргідринів з утворенням оксиранів.



Ще одним прикладом **E1cB** є дегідратація 3-гідроксибутаналу в лужному середовищі:



Цей механізм **E1cB** реалізується, наприклад, в реакції дегідрохлорування 1,1-дихлор-2,2,2-трифторетану:

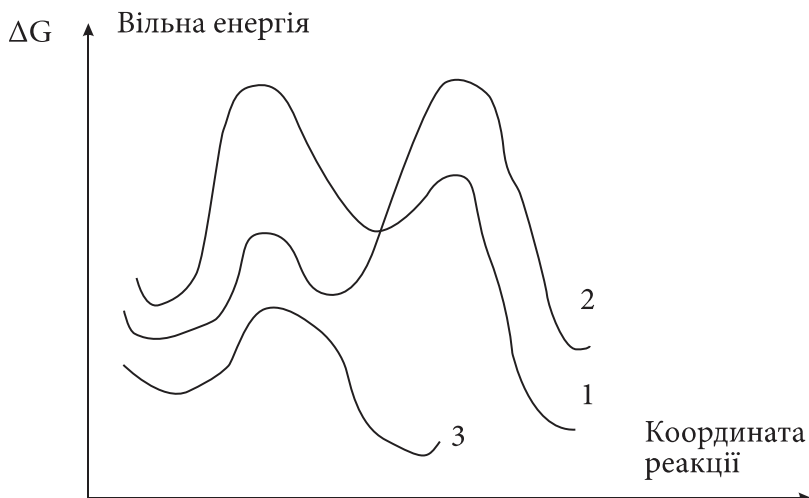
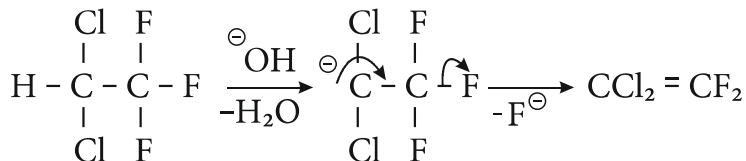
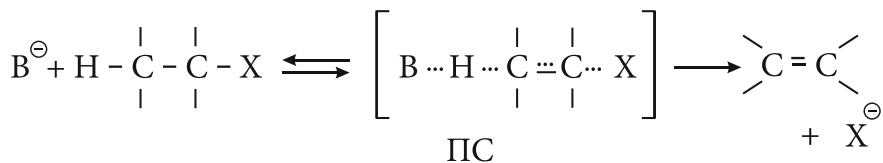


Рис. Енергетичний профіль реакцій елімінування **E1(1)**, **E1cB(2)**, **E2(3)**

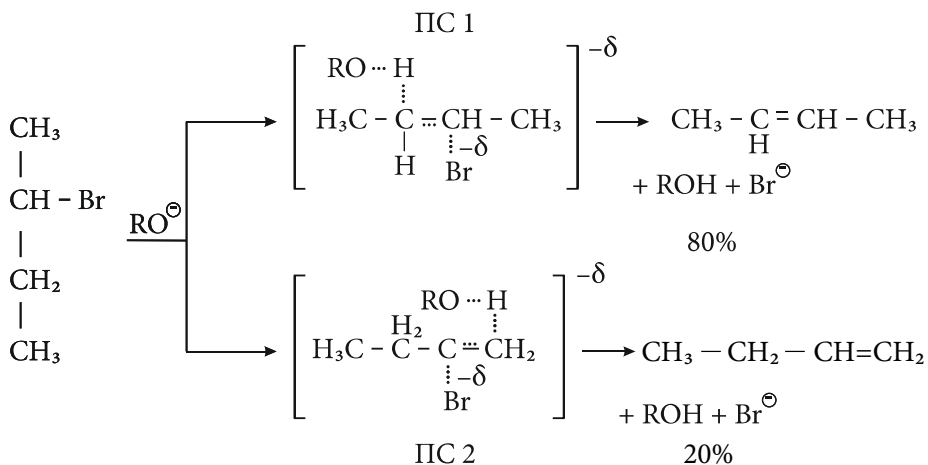
Бімолекулярне елімінування (E2).

Механізм реакції E2 передбачає узгоджене відщеплення від субстрату групи X^\ominus та протона під впливом основи (на рис. - крива 3).



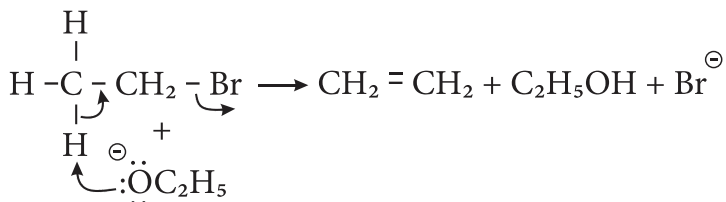
Згідно з правилом Зайцева, відщеплення $H-X$ протікає з утворенням найбільш розгалужених алкенів.

Приклад. Дегідробромування 2-бромобутану в спиртовому розчині луку.

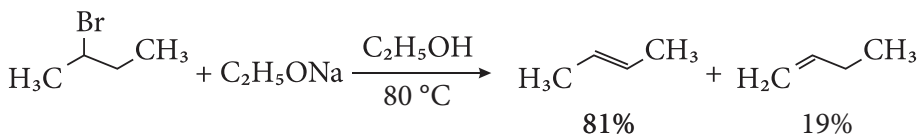


У наведеній реакції утворення 2-бутену, згідно з правилом Зайцева, з виходом 80% (проти 20% виходу 1-бутену) пояснюється тим, що ПС1 є більш стійкою (стабілізація за рахунок гіперкон'югації за участю шести зв'язків C-H від двох метильних груп), ніж ПС2 (стабілізація за участю тільки двох зв'язків C-H).

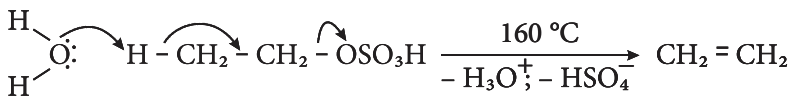
Реакцію відщеплення галогеноводню від вторинних та первинних галогеналканів можна представити як синхронний процес, який проходить під дією нуклеофіла, який виконує роль основи в даних умовах.



В такому випадку реакція проходить за участю двох молекул та відноситься до **бімолекулярних (E2)**. При наявності альтернативних положень можливого елімінування протона реакція проходить так, що він відщеплюється переважно від більш заміщеного атома карбону (*правило Зайцева*).

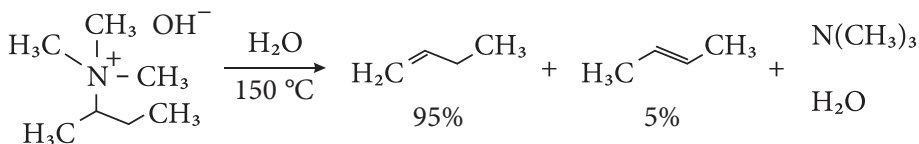


Для аналізу реакції дегідратації первинних спиртів запропонований **E2**-механізм. Так, етанол спочатку утворює з сірчаною кис-

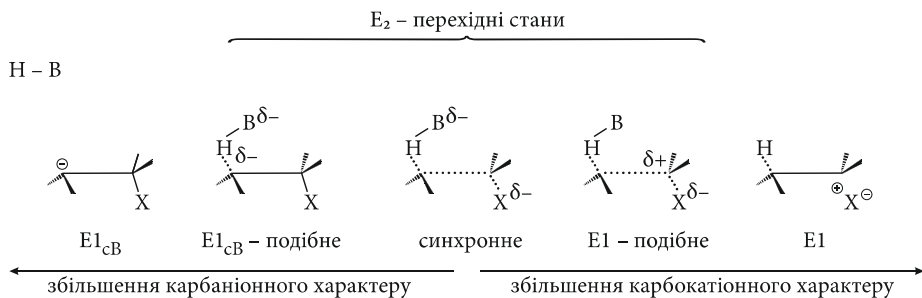


лотою моноетилсульфат, який вступає далі в реакцію елімінування при участі молекули за синхронним механізмом.

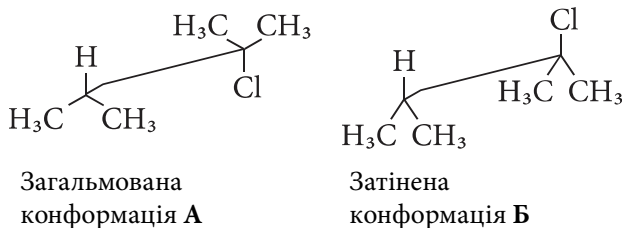
Навпаки, при термолізі або обробці сильними основами тетраалкіламонієвих основ домінує менш заміщений алкан. Про такі реакції кажуть, що вони проходять за *правилом Гофмана*.



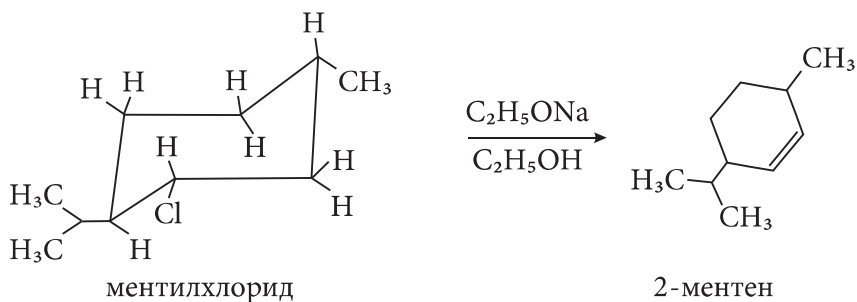
Пояснення різної орієнтації відщеплення знаходимо в структурі перехідного стану:



Легко побачити, що в *E1cB* – перехідному стані орієнтація відщеплення визначається легкістю відриву протона, який був зв'язаний з поляризованим зв'язком C–H у напрямку карбону. При цьому, чим менше алкільних (електронодонорних) замісників знаходиться при цьому атомі, тим легше розривається зв'язок C–H під дією основ. Тому у тому випадку, коли ПС реакції за структурою ближче до карбаніона, тобто відхідна група є сильним електроноакцептором, серед продуктів переважає менш заміщений алкен (реалізується *правило Гофмана*). Потрібно зауважити, що реакції, які проходять за механізмом *E2*, є і стереоселективними. У більшості випадків *анти*-елімінування є більш переважаючим порівняно з *син*-елімінуванням, оскільки енергетичний бар'єр реакції відщеплення із більш стабільної загальмованої конформації *A* зазвичай нижче енергетичного бар'єру із менш стабільної затіненої конформації *B*.



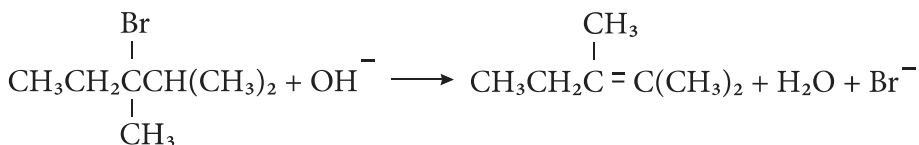
Пріоритетність *анти*-перипланарного розміщення Н і Hal у більшості реакцій *E2*-елімінування підтверджується експериментальними фактами про реакційну здатність галогеналканів, в яких вільне обертання навколо зв'язку С–С неможливе. Так, при дії етилату натрію в спирті на ментилхлорид (умови *E2*-реакції) в результаті *транс*-елімінування утворюється 2-ментен, хоча альтернативний 3-ментен (продукт Зайцева) більш стабільний.



До цього часу ми розглядали такі реакції елімінування, у ході яких відбулось відщеплення фрагментів неорганічного продукту від двох сусідніх атомів карбону, тобто β -елімінування.

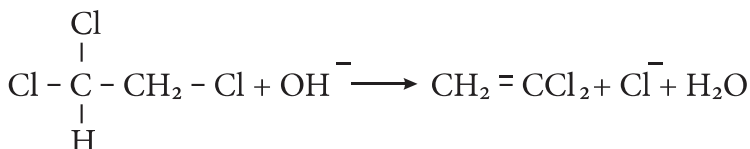
Наголосимо: напрям елімінування визначається **правилом Зайцева**, згідно якого водень переважно відщеплюється від найменш гідрогенізованого атома карбону з утворенням найбільш розгалуженого алкену. Наприклад, при лужному дегідробромованні 3-бром-2,3-диметилпентану домінуючим продуктом буде 2,3-диметил-2-пентен.

В основі такого напрямку відщеплення лежить більш висока термодинамічна стійкість розгалужених алкенів.

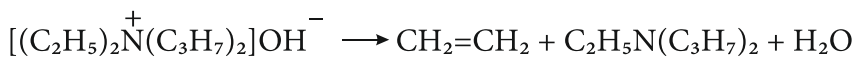


Правило Зайцева можна застосовувати до реакцій, що проходять за *E1*- та *E2*-механізмами. В несиметричних дигалогеналка-

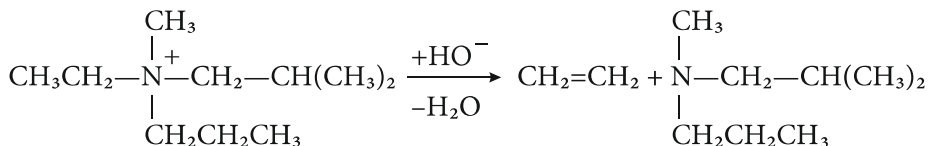
нах напрям відщеплення також відповідає правилу Зайцева. Проте в такому випадку в його основі лежить *більш висока кислотність атомів гідрогену* при найменш гідрогенізованому атомі карбону через наявність у нього великого числа електроноакцепторних замісників.



При розкладі четвертинних амонієвих, сульфонієвих та фосфонієвих сполук напрям відщеплення *протилежний* і визначається **правилом Гофмана**, згідно якого *гідроген відщеплюється від найбільш гідрогенізованого атома карбону, в результаті чого утворюється найменш розгалужений алкен*.

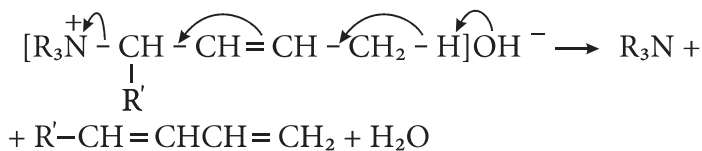


Зазвичай реакція здійснюється шляхом випаровування водного або спиртового розчину тетраалкіламонію гідроксиду (часто у вакуумі) з поступовим підвищенням температури до 100-150 °С. Застосування суміші безводних ДМСО і ТГФ дозволяє знизити температуру до кімнатної. Якщо атом N зв'язаний з різними алкільними замісниками, то утворюється олефін з найменшою кількістю алкільних груп біля подвійного зв'язку (правило Гофмана), наприклад:

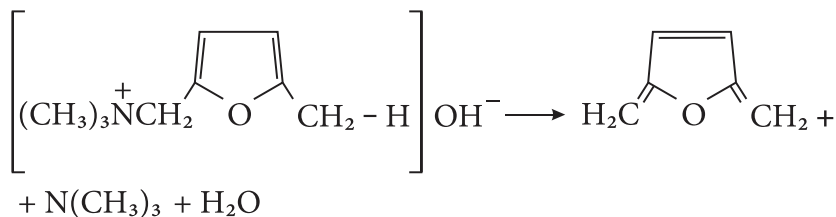


Замісники біля β-атома карбону здатні до спряження і підвищують кислотність β-атомів водню (наприклад, феніл), полегшують

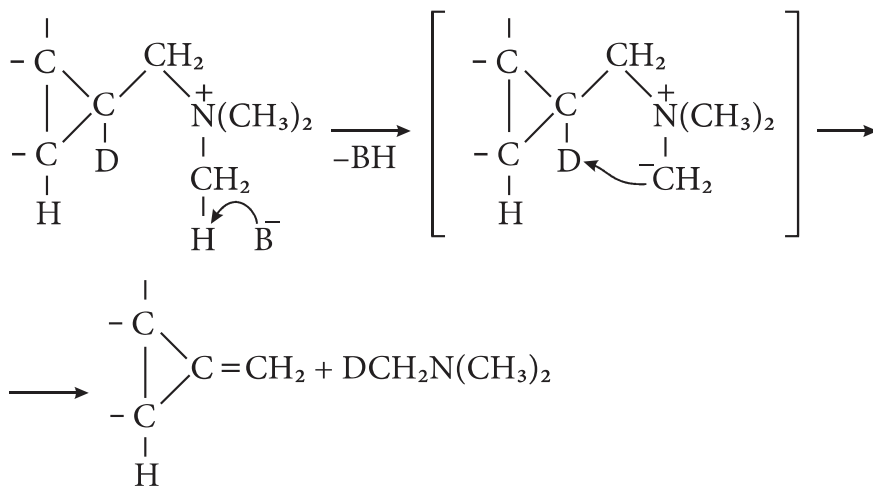
відщеплення олефіну. При наявності кратного зв'язку в β -положенні відщеплюється γ -атом водню і відбувається 1,4-елімінування, наприклад:



У разі двох спряжених зв'язків в β, δ -положенні відбувається 1,6-елімінування і утворюється трієн, наприклад:



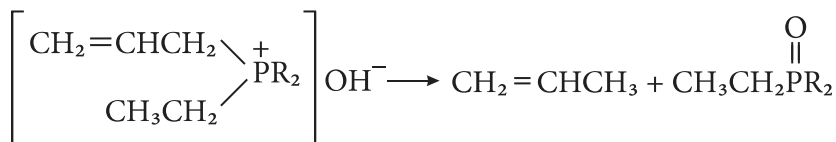
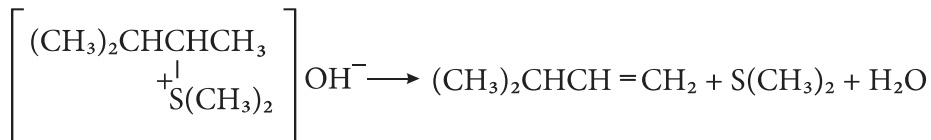
Реакція Гофмана, як правило, проходить за механізмом бімолекулярного елімінування і є стереоспецифічною, в деяких випадках



– за внутрішньомолекулярним циклічним механізмом, наприклад:
де B^- – основа.

Основними побічними процесами в реакціях Гофмана є утворення спиртів, а також етерів, епоксидів, похідних ТГФ і циклопропану.

Солі сульфонію і фосфонію вступають в реакцію, подібну до реакції Гофмана, наприклад:



Реакція Гофмана використовується для синтезу ненасичених сполук.

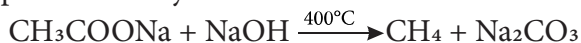
Для ідентифікації амінів використовується послідовне метилювання амінів та їх розщеплення – так зване **вичерпне метилювання** - термічний розклад органічних четвертинних основ амонію з утворенням олефінів і третинних амінів, наприклад:



Реакція відкрита Гофманом А.В. у 1851 році, її широко застосовують у промисловому синтезі й лабораторній практиці.

9.4. Декарбоксілювання.

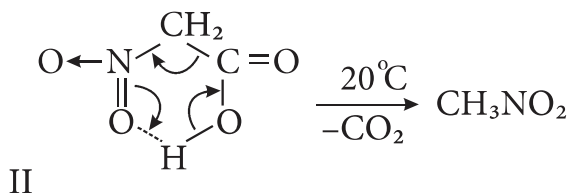
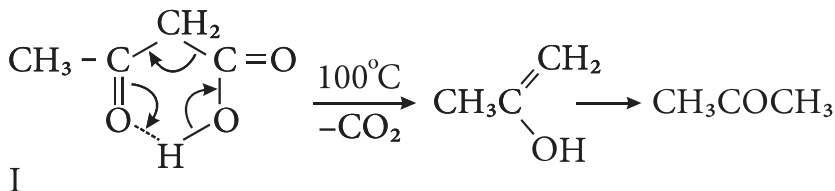
Декарбоксілювання – елімінування CO_2 з карбоксильної групи карбонових кислот або карбоксилатної групи їх солей. Зазвичай здійснюється шляхом нагрівання в присутності кислот або основ. Декарбоксілювання монокарбонових насичених кислот відбувається, як правило, в жорстких умовах. Так, прожарювання натрію ацетату при надлишку натронного вапна приводить до відщеплення CO_2 і утворення метану.



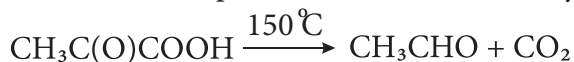
Декарбоксілювання полегшується для кислот, що містять елек-

троноакцепторні групи. Легке декарбоксілювання ацетооцтової (формула I) і нітрооцтової кислот (II) зумовлено виникненням циклічного перехідного стану.

Декарбоксілювання гомологів нітрооцтової кислоти є препаративним методом отримання нітроалканів.



Найлегше проводиться декарбоксілювання кислот, карбоксильна група яких безпосередньо зв'язана з іншими електрофільними групами. Наприклад, нагрівання пірвіноградної кислоти з конц. H_2SO_4 легко приводить до ацетальдегіду.

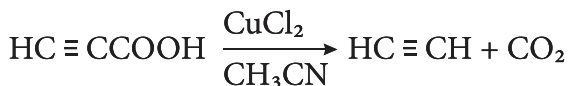


При декарбоксілюванні щавлевої кислоти за тих же умов, крім CO_2 , утворюються H_2O і CO .

Декарбоксілювання також полегшується, якщо карбоксильна група зв'язана з ненасиченим атомом С. Так, декарбоксілювання монокалієвої солі ацетилендикарбонової кислоти є зручним методом синтезу пропіолової кислоти.



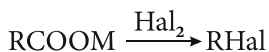
Декарбоксілювання ацетиленкарбонової кислоти проводиться за кімнатної температури в присутності солей $\text{Cu}(\text{II})$.



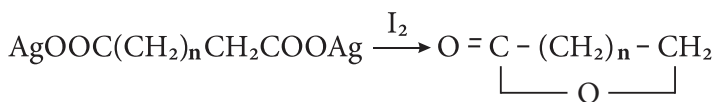
Ароматичні кислоти, як правило, декарбоксілюють в жорстких умовах, наприклад, при нагріванні в хіноліні в присутності металічного порошку. Таким методом в присутності Cu отримують фуран з пірослизевої кислоти. Декарбоксілювання ароматичних кислот полегшується при наявності електрофільних замісників, наприклад, тринітробензойна кислота декарбоксілюється при нагріванні до 40-45 °С. Декарбоксілювання парів карбонових кислот над нагрітими каталізаторами (карбонатами Ca і Ba, Al₂O₃ та ін.) є одним з методів одержання кетонів.



При декарбоксілюванні суміші двох кислот утворюється суміш асиметричних і симетричних кетонів. Декарбоксілювання натрієвих солей карбонових кислот шляхом електролізу їх концентрованих водних розчинів є важливим методом отримання алканів (*реакція Кольбе*). До реакцій декарбоксілювання, що мають препаративне значення, відноситься *галогенодекарбоксілювання* - заміщення карбоксильної групи в молекулі на галоген. Реакція протікає під дією LiCl (або N-бромсукциніміду) і тетраацетату Pb на карбонові кислоти, а також дією галогенів (Cl₂, Br₂, I₂) на солі карбонових кислот, (M=Ag, K, Hg) наприклад:

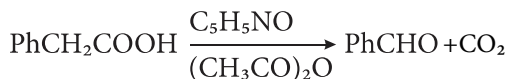


Срібні солі дикарбонових кислот під дією I₂ легко перетворюються в лактони.

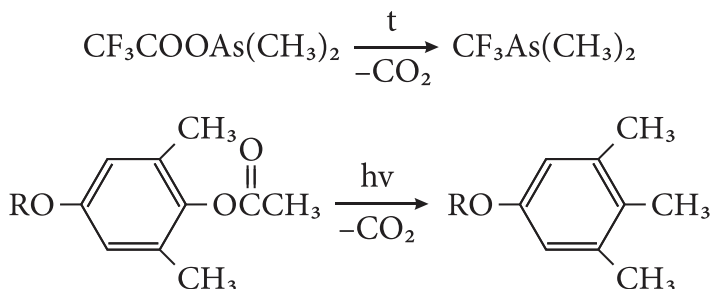


Окиснювальне декарбоксілювання також відіграє важливу роль – це елімінація CO₂ з карбонових кислот, що супроводжу-

ється окисненням. Залежно від використовуваного окиснювача таке декарбоксілювання приводить до появи алкенів, естерів та інших продуктів. Так, при декарбоксілюванні фенолоцтової кислоти в присутності піридин-N-оксиду утворюється бензальдегід.



Подібно до декарбоксілювання солей карбонових кислот, відбувається декарбоксілювання елементарноорганічних похідних та естерів, наприклад:

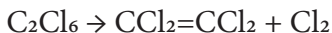


Декарбоксілювання естерів проводиться також під дією основ (алкоголятів, амінів та ін.) в спиртовому (водному) розчині або хлоридів Li і Na в ДМСО. Велике значення в різноманітних процесах обміну речовин має *ферментативне декарбоксілювання*. Існує два типи таких реакцій: просте декарбоксілювання (оборотна реакція) і окиснювальне декарбоксілювання, при якому спочатку відбувається декарбоксілювання, а потім дегідрування субстрату. За останнім типом в організмі тварин і рослин здійснюється ферментативне декарбоксілювання піровиноградної і α -кетоглутарової кислот – проміжних продуктів розщеплення вуглеводів, жирів, білків. Ферментативне декарбоксілювання амінокислот також широко поширене у бактерій і тварин.

9.5. Дегалогенування.

Дегалогенування – елімінування галогену з органічної молекули або заміщення його атомом H. Елімінування атомів галогену може

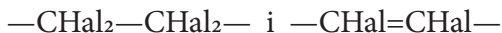
відбуватися при відщепленні галогену від сусідніх атомів С в сполуках аліфатичного ряду з утворенням кратних зв'язків або з відщепленням віддалених один від одного атомів галогенів з утворенням циклічних сполук. Дегалогенування знаходиться в рівновазі з процесом галогенування; процесу дегалогенування сприяє підвищення температури. Галоген біля третинного атома С елімінується важче, ніж біля вторинного або первинного. Швидкість знижується в ряду: $I > Br > Cl > F$. Дегалогенування в газовій фазі, як правило, протікає при 300-400 °С (для хлорзаміщених – вище 400 °С). Полігалогеніди відщеплюють галогени легше, ніж моно- або дигалогеніди. Наприклад, при 550 °С реакція повністю зміщена вправо.



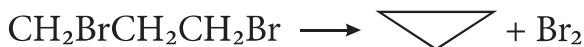
Дегалогенування тетрагалогенометанів протікає за реакціями:



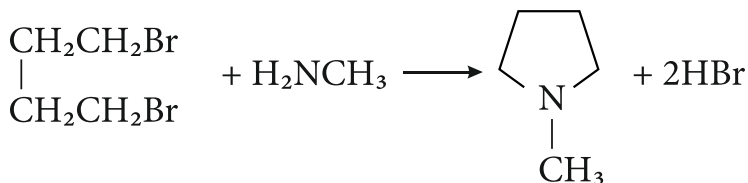
Під дією Zn, Cu, Na, Al, Fe або їх солей в спирті, ДМФА, ДМСО та деяких інших розчинниках дегалогенування легко протікає в рідкій фазі й використовується для синтезу ненасичених сполук. Дегалогенування сполук з групами



під дією гідроксидів лужних металів приводить до утворення ацетиленів. 1,3-, 1,4- і 1,5-Дигалогеніди під дією калію йодиду, натрію йодиду, натрію селеніду та інших і розчинів луку в ацетоні перетворюються в циклічні сполуки, наприклад:



Під дією амінів такі алкілгалогеніди утворюють нітрогеновмісні гетероцикли, наприклад:



α-Елімінавання атомів галогенів від $\text{C}\text{H}\text{Hal}_3$ в присутності іонів RO^- або OH^- приводить до утворення карбенів, наприклад:

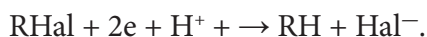


До реакцій міжмолекулярного дегалогенування відносяться реакції відщеплення галогену від двох молекул речовини під дією металічного натрію з утворенням насичених сполук (реакція Вюрца). Заміна галогену на водень характерна для сполук аліфатичного та ароматичного рядів. Галоген біля третинного атома С заміщується на Н легше, ніж біля вторинного або первинного. Зазвичай реакція проводиться за допомогою відновників (Zn/HCl , Na/ROH , SnCl_2/HCl , LiAlH_4) або дією H_2 в присутності каталізаторів – металів VI або VIII групи. Активність останніх знижується в ряду: $\text{Pt} > \text{Pd} > \text{Rh} > \text{W} > \text{Ni} > \text{Fe}$.

Так, дегалогенування хлорметанів в присутності H_2 проводять на каталізаторі $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ при 430°C , брометанів при $310\text{--}330^\circ\text{C}$; дегалогенування галогенопохідних етану і етилену протікають на одних і тих же каталізаторах при 350°C . У всіх випадках для вищого дегалогенування необхідно брати надлишок H_2 по відношенню до галогенопохідного. При цьому дегалогенування полігалогеноуглеводнів можна послідовно провести аж до вуглеводнів, наприклад:



Дегалогенування в присутності H_2 також проводиться електрохімічно:



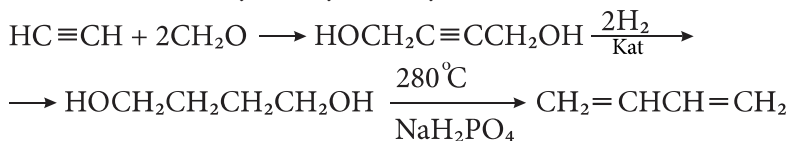
Із збільшенням кількості атомів галогену в молекулі швидкість процесу збільшується. Змінюючи умови реакції, можна отримати продукти неповного і повного дегалогенування. Дегалогенування використовують в основному для синтезу ненасичених сполук. Галогенування з наступним дегалогенуванням використовується для виділення олефінів із сумішей.

9.6. Дегідратація.

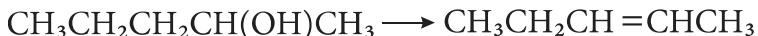
Дегідратація, або відщеплення води від органічних молекул здійснюється термічно (зазвичай в присутності каталізаторів) або під дією водовідбираючих речовин (так званих дегідратуючих агентів, наприклад P_2O_5 , H_2SO_4). Розрізняють внутрішньо- і міжмолекулярну дегідратацію. Приклад внутрішньомолекулярної дегідратації спиртів – синтез етилену з етилового спирту, що відбувається в присутності Al_2O_3 або під дією H_2SO_4 , наприклад:



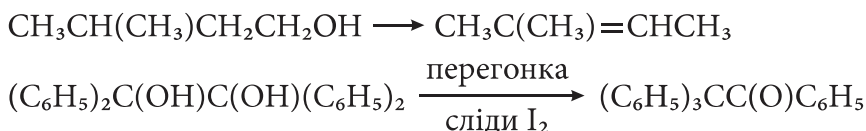
Дегідратація 1,4-бутандіолу в присутності фосфорної кислоти є одним з етапів синтезу 1,3-бутадієну.



Якщо структура спирту така, що можливі два напрямки дегідратації, то елімінування води здійснюється відповідно до *правила Заїцева*. Таким чином, при дегідратації 2-пентанолу майже виключно утворюється 2-пентен.

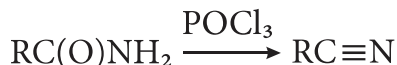


Внутрішньомолекулярна дегідратація спиртів часто супроводжується переміщенням подвійного зв'язку або перегрупуванням карбонового скелета молекули, наприклад:

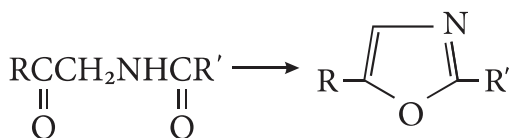


Ці процеси відсутні при дегідратації спиртів шляхом термічного розкладу складних естерів або ксантогенатів, наприклад **в реакції Чугаєва**.

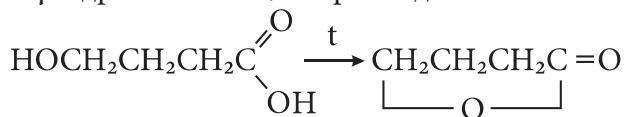
Подібна реакція успішно застосовується в хімії терпенів і стероїдів. Внутрішньомолекулярна дегідратація карбонових кислот приводить до утворення кетонів, дегідратація амідів карбонових кислот – до нітрилів, наприклад:



Важливе значення для отримання гетероциклічних сполук має внутрішньомолекулярна циклодегідратація. Наприклад, під дією конц. H_2SO_4 α -ациламінокетони перетворюються в оксазоли:



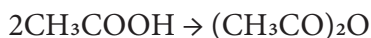
Інші приклади циклодегідратації - синтез епоксидів з гліколів, лактонів – з γ -гідроксикислот, наприклад:



При міжмолекулярній дегідратації спиртів утворюються етери, наприклад:



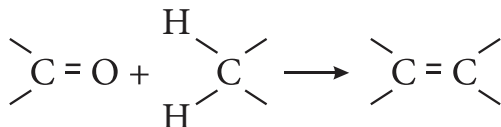
Міжмолекулярна дегідратація оцтової кислоти – оцтовий ангідрид:



Міжмолекулярна дегідратація суміші спирту і карбонової кислоти – естери:



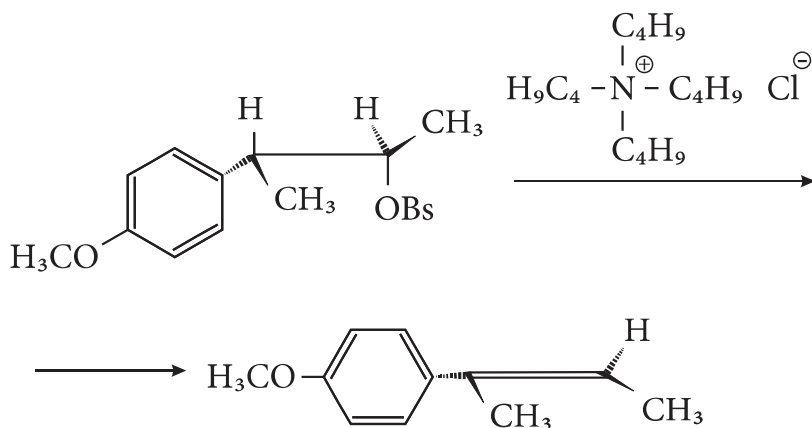
Прикладом міжмолекулярної дегідратації карбонільних сполук є кротонова дегідратація:



Наведемо ще деякі приклади використання реакцій елімінування, які використовуються в органічному синтезі.

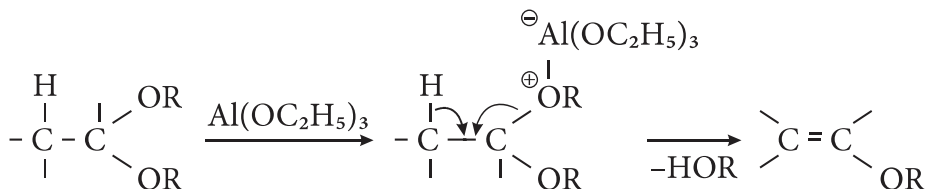
9.7. Елімінування сульфокислот.

Залишки сульфокислот (-OTs; -OBs) є легко відхідними групами у вигляді нуклеофільних частинок. Вони легше утворюють олефіни, навіть під впливом слабких основ.



Приклад *еритро*-похідного при *анти*-елімінуванні бромбензолу сульфонового естеру дією тетрабутиламоній хлориду в ацетоні утворюється виключно *цис*-ізомер.

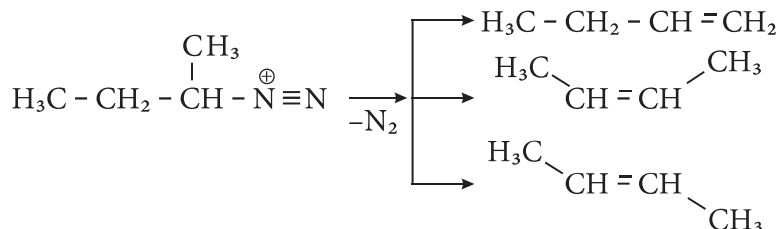
9.8. Елімінування спиртів від ацеталю під дією кислоти Льюїса.



Ця реакція дозволяє перетворювати ацеталі у вінілові етери.

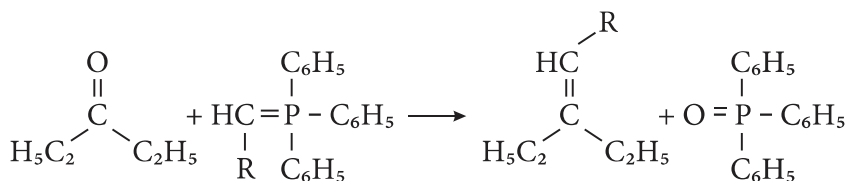
9.9. Елімінавання азоту.

Дія азотистої кислоти на неароматичні первинні аміни легко приводить до утворення карбокатионів, схильних стабілізуватися з утворенням олефіну.

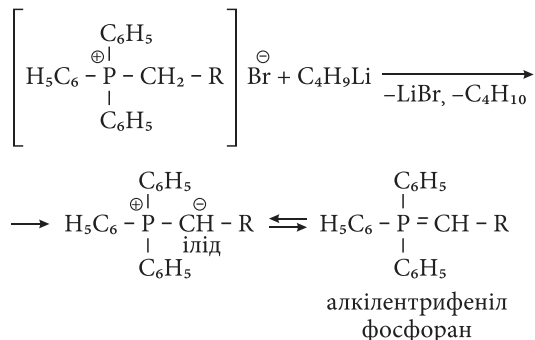


9.10. Елімінавання гетероатомів у вигляді електрофільних частинок.

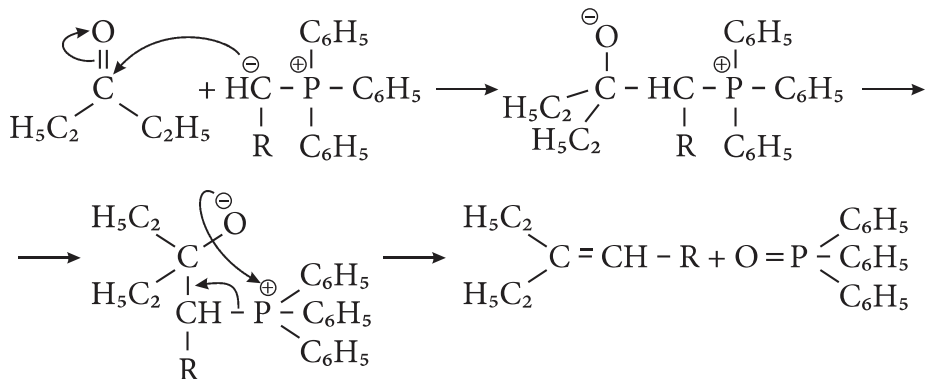
Стадія елімінавання присутня в *реакції Віттіга*, яка полягає в тому, що фосфороорганічна сполука – так званий фосфоран, похідна пентавалентного фосфору, вступає в реакцію заміщення з карбонільними сполуками, в яких кисень заміщається на алкілденний залишок.



Фосфоран отримують із фосфонієвої основи (вихідним вважається трифенілфосфін).

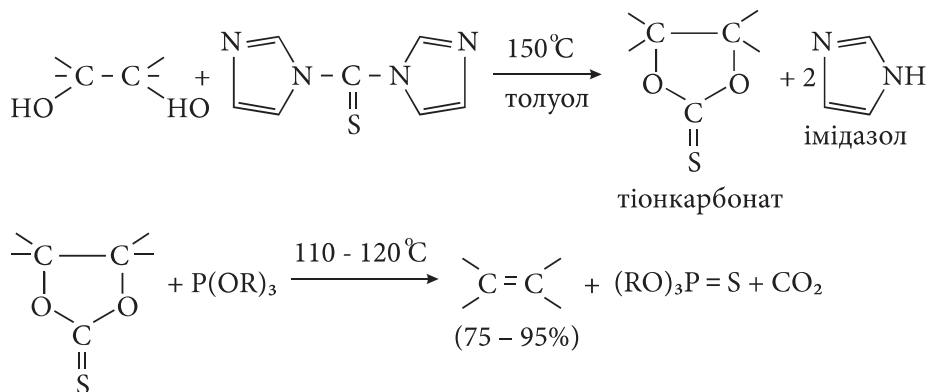


Глід взаємодіє з карбонільними сполуками:

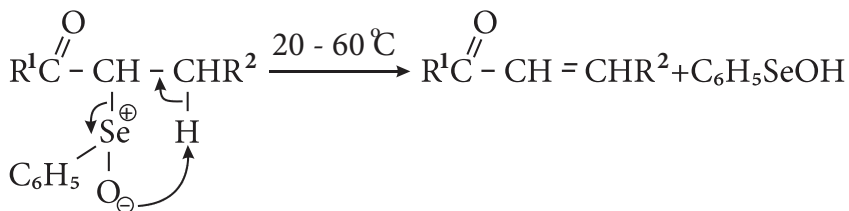


Глідна структура може сполучатися з іншими функціональними групами, які можуть бути присутніми в реактиві: наприклад, подвійні та потрійні зв'язки.

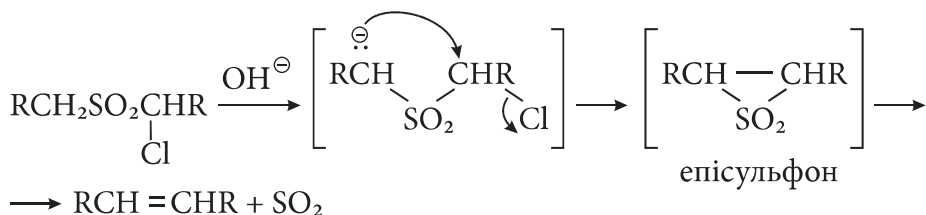
Оригінальний та витончений *метод синтезу* олефінів в результаті *син*-елімінування був запропонований **Е. Корі та Р. Вінтером** у 1963 році. Циклічні тіонкарбонати при нагріванні з триалкілфосфітом (ефіром фосфористої кислоти) розщеплюються до алкенів. Вихідні тіокарбонати отримують при взаємодії 1,2-діолів з тіокарбонілдіімідазолом ((N,N-діімід азоліттіокетоном) при нагріванні в апротонному середовищі в толуолі або ТГФ.



ноакцепторні C(O)R, COOR або CN-групи, дуже легко *піддаються* термічному *син*-елімінуванню з утворенням α,β -ненасичених кетонів, естерів та нітрילів.

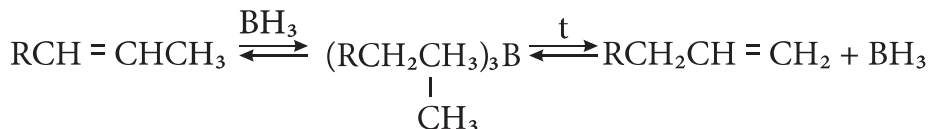


Дещо інакше виглядає розпад α -галогензаміщених сульфонів. Механізм цієї реакції включає утворення епісульфону в результаті внутрішньомолекулярного нуклеофільного $\text{S}_{\text{N}}1$ -заміщення галогену з наступним відщепленням SO_2 із епісульфону.

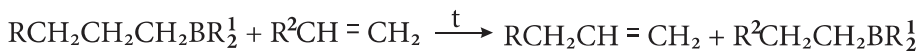


Наведена вище послідовність перетворень відома як **реакція Рамберга–Беклунда**.

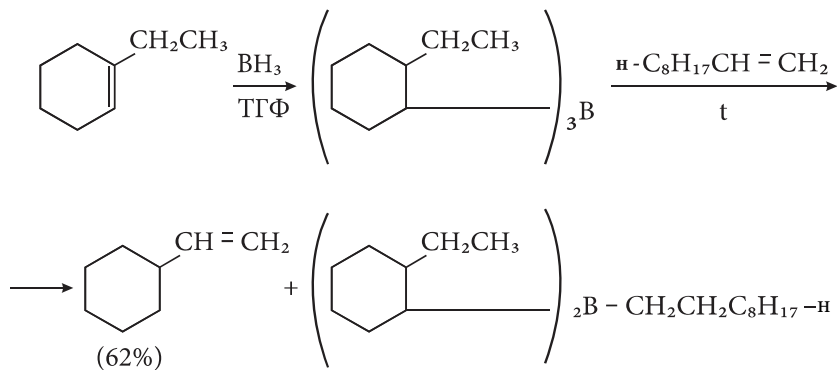
Приєднання борану до алкенів – це оборотний процес, при якому розщеплення триалкілборанів з наступною рекомбінацією олефіну і BH_3 приводить до утворення найбільш стабільних триалкілборанів. Серед триалкілтриборанів найбільш стійкими є борани, де бор зв'язаний з кінцевим атомом Карбону. Таким чином, гідроборування алкенів дає унікальну можливість синтезу алкенів-1 з ізомерних їм алкенів з подвійним зв'язком, розміщеним всередині Карбон–Карбонового ланцюга:



Додамо, що існує ще один, більш надійний спосіб ізомеризації нетермінального алкену в термінальний алкен. Висококиплячий олефін $R^2CH=CH_2$ може витіснити низькокиплячий $RCH_2CH=CH_2$ із триалкілборану.



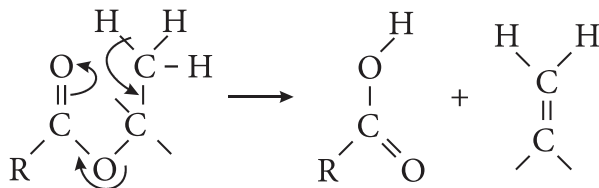
Наприклад, 1-етилциклогексен можна ізомеризувати у вінілциклогексан з допомогою наступної послідовності перетворень:

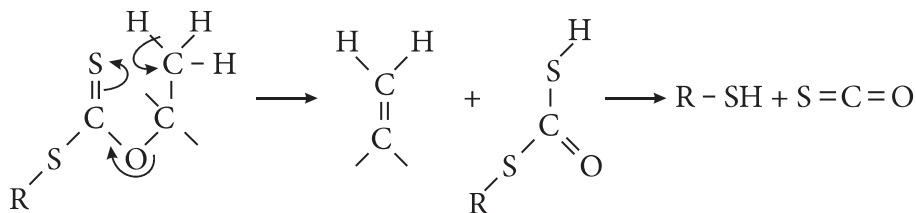


9.12. Термічне елімінування.

Термічні елімінування називають простим нагріванням. Вони проходять в результаті синхронного переносу електронів через проміжний стан з 6-ма центрами. Стереохімічно такі реакції є *син*-елімінуванням. Серед подібних реакцій найбільше значення мають наступні:

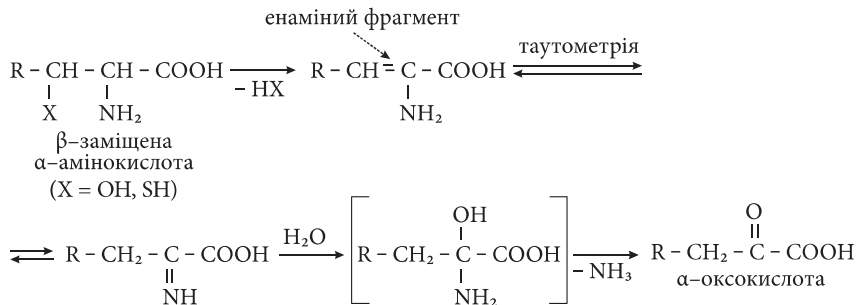
1. Піроліз естерів з утворенням олефінів:



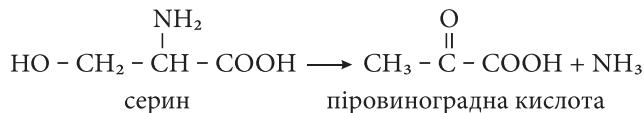
2. Піроліз ксантогенатів (*реакція Чугаєва*):

9.13. Елімінування амінокислот.

Елімінування властиве амінокислотам, у яких в боковому **радикалі** β -положенні до карбоксильної групи міститься електроноакцепторна функціональна група, наприклад гідроксильна чи тіольна. Їх відщеплення приводить до проміжних реакційноздатних α -енамінокислот, що легко переходять в таутомерні імінокислоти (аналогія з кето-енольною), які гідролізуються в α -аміно- α -гідроксикислоти, наступне відщеплення молекули аміаку, приводить до утворення α -оксокислот.



Такий тип перетворень має назву *елімінування-гідратація*. Прикладом може бути отримання піровиноградної кислоти із серину:



Альдольне розщеплення проходить у випадку α -амінокислот, у яких в β -положенні міститься гідроксильна група. Наприклад, серин розщеплюється з утворенням гліцину та формальдегіду.

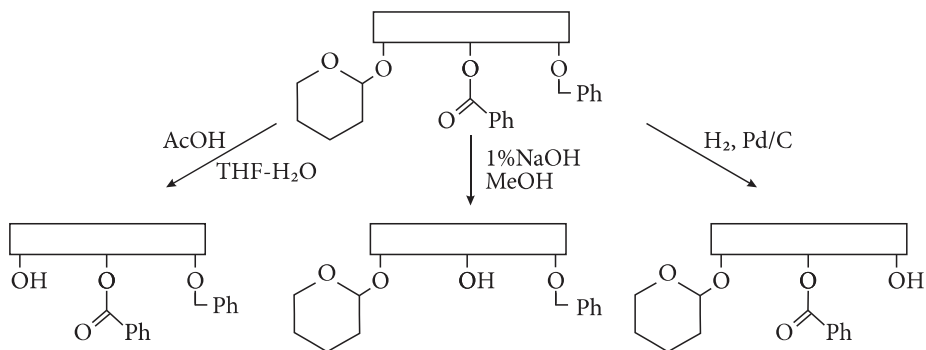
Тема 10. Захист функціональних груп

Робота хіміка-синтетика передбачає, як правило, здійснення багатостадійних синтезів. Планування таких синтезів – завдання не з легких. Відразу зазначимо, що дана проблема не має однозначного рішення. У більшості випадків можна запропонувати кілька варіантів синтезу. При цьому вибір методу синтезу визначається сукупністю факторів.

До них відносяться: наявність вихідних матеріалів, їх вартість, виходи на всіх етапах синтезу, витрата розчинників та інших реагентів, їх токсичність, безпека експлуатації і, звичайно ж, трудові затрати.

На сьогодні розроблені спеціальні підходи, що дозволяють за допомогою логічних міркувань знаходити раціональні способи синтезу цільової сполуки. Ці підходи включають використання певних стратегічних ліній, або стратегій синтезу. Одна зі стратегій полягає у використанні захисних груп для певних функцій, присутніх в молекулі. Часто стається, що використання реагенту для модифікації даної функціональної групи в молекулі також приводить до зміни іншої функціональної групи, що є небажаним.

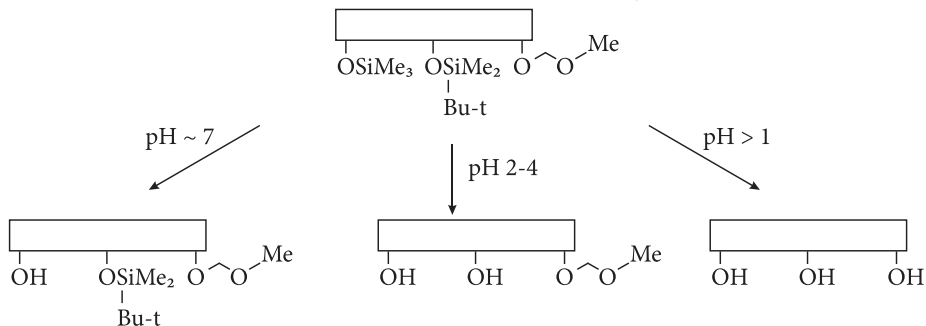
Загальною вимогою до захисних груп є легкість їх створення і наявність ефективних методів їх видалення з молекули. Нерідко в процесі синтезу в молекулу доводиться вводити кілька різних захисних груп, які видаляються за різних умов. Орієнтиром в даному випадку є принцип ортогональної стійкості захисних груп. Цей принцип пояснюється на малюнку.



Принцип ортогональної стійкості вимагає, щоб кожна з використовуваних захисних груп була вилучена за таких умов, в яких решта захисних груп залишалась би незмінною. При такому підході цю захисну групу можна видалити на будь-якому етапі синтезу.

Принцип модульованої лабільності захисних груп. На практиці слід максимально уникати застосування захисних груп.

Найменш кислоточутливу метоксиметилзахисну групу не можна видалити, не впливаючи на інші захисні групи.



Захист функціональних груп від небажаних перетворень є важливою складовою органічного синтезу, оскільки суттєво розширює коло субстратів, що можуть бути залучені до тієї чи іншої реакції. Ця сфера постійно розвивається, маючи на меті удосконалення не лише захисних груп, але й полегшення способів їх зняття. Завдяки багаторічній праці дослідників тепер ми маємо великий арсенал

захисних груп, серед яких легко обрати саме ті, що сприяють рішенню певних синтетичних задач.

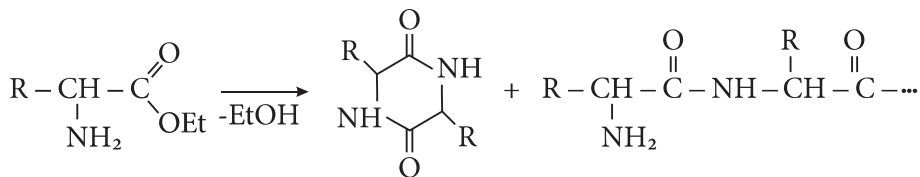
Окрім виконання функції власне захисту, захисна група може при зміні умов стати, навпаки, активуючою; також ці групи можуть вводитися в молекулу з метою очищення речовини (захиснені спирти й аміни, зокрема, краще піддаються хроматографії, перекристалізації тощо). Але попри всі ці позитивні чинники, не слід забувати, що використання кожної захисної групи означає збільшення синтетичної схеми на дві стадії, тому при плануванні багатостадійних синтезів варто звести необхідність у захисних групах до мінімуму.

Основні вимоги до захисних груп:

- повне блокування відповідної функціональної групи від участі у проведених хімічних реакціях;
- високий ступінь селективності;
- стійкість у процесі видалення інших захисних груп;
- легкість видалення в певний момент реакції;
- введення з використанням доступних реагентів.

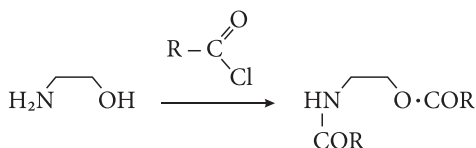
Необхідність використання захисних груп:

1) не всі функціональні групи сумісні в одній молекулі



Дикетопіперазин

2) один і той же реагент може взаємодіяти з різними функціональними групами

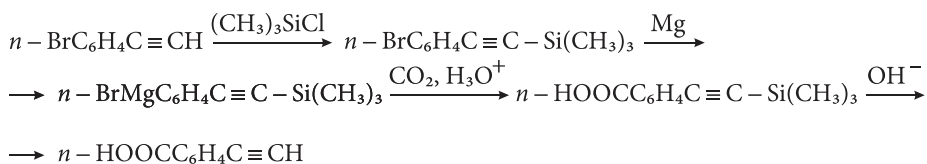


10.1. Захист ацетиленових С–Н-зв'язків.

Ацетилени з кінцевим (термінальним) потрійним зв'язком часто потребують блокування, оскільки етинільний атом гідрогену є кислотним і легко піддається заміщенню. Блокуючі групи вибираються залежно від типу наступних реакцій.

Триалкілсилільний захист. Триалкілсилільний захист використовується в реакціях Грін'єра та *металоорганічних синтезах*. Захисна група вводиться дією тризаміщених хлорсиланів: $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiCl}$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{SiCl}$.

При використанні цих захисних груп не відбувається заміщення при потрійному зв'язку у процесі одержання реактиву Грін'єра.

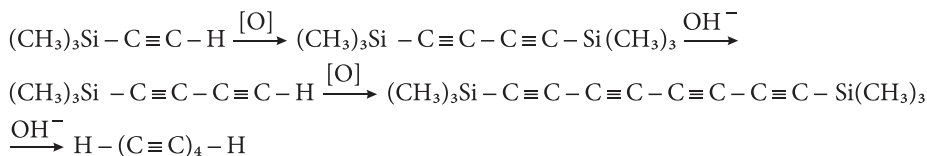


Видаляється обробкою розведеним розчином лугу або при нагріванні в метанолі (м'якші умови).

Окиснювальна конденсація за Глязером. В даному випадку блокування ацетиленової С–Н-групи проводиться з одночасним збільшенням довжини молекули та числа потрійних зв'язків у ній.

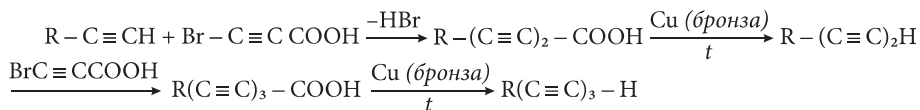


Приклад:



Реакція Кастро. При конденсації етинів зі сполуками, у яких один атом гідрогену при потрійному зв'язку заміщений на бром, а інший – на карбоксильну групу, можна отримувати сполуки, що

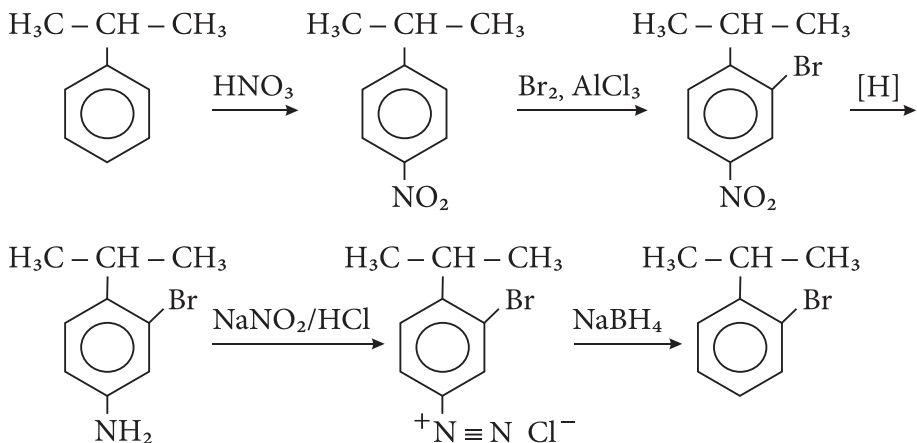
містять кілька потрібних зв'язків.



10.2. Захист ароматичних С-Н-зв'язків.

Захисна нітрогрупа вводиться при нітруванні з використанням відповідних реагентів. Її видаляють шляхом відновлення до аміногрупи з подальшим отриманням діазонієвої солі та її розкладанням.

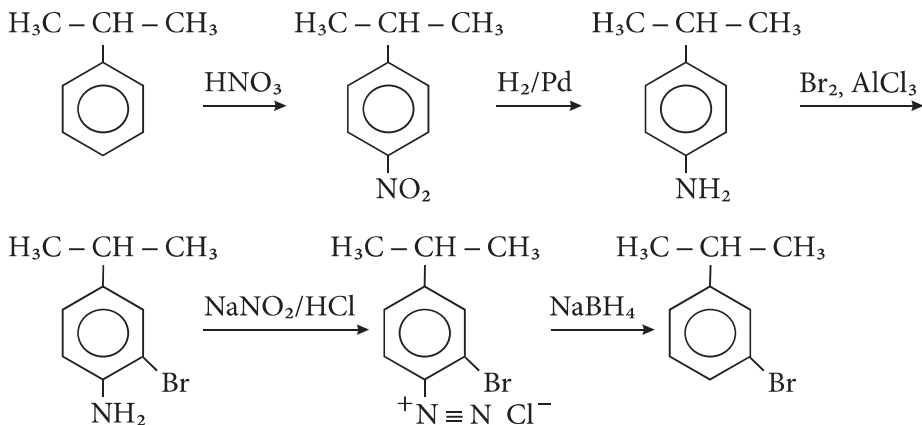
Наприклад, необхідно ввести атом бромів тільки в *орто*-положення до алкільної групи:



Захисна аміногрупа може вводиться при необхідності введення замісника в *мета*-положення до алкільного замісника ароматичного кільця. Аміногрупа, так само як і алкільна група, орієнтують реакцію електрофільного заміщення в *орто*- і *пара*-положення. Однак завдяки наявності неподіленої пари електронів аміногрупа надає більш сильний вплив і тому атом гідрогену заміщується в *орто*-положенні до неї. Якщо аміногрупа знаходиться в *пара*-поло-

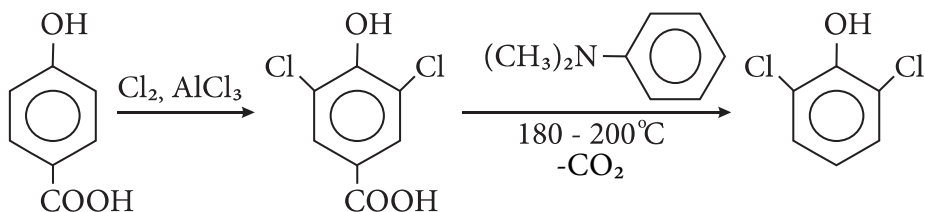
женні щодо до алкільної групи, то *мета*-замісник по відношенню до неї є *орто*-замісником по відношенню до аміногрупи.

Аміногрупа вводиться в ароматичне кільце шляхом відновлення нітрогрупи. Видалення проводиться, як описано вище, через діазонієву сіль. Наприклад:

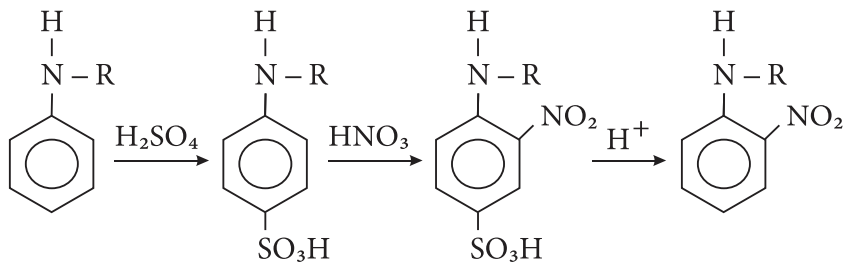


Захисна карбоксильна група використовується при роботі з похідними бензойної кислоти. Видаляють карбоксильну групу шляхом нагрівання в присутності *N,N*-диметиланіліну.

Наприклад:



Захисна сульфогрупа вводиться під дією реагентів, що застосовуються для сульфонування ароматичних сполук, наприклад концентрованої сірчаної кислоти. Ця захисна група чутлива до стеричних труднощів. Таким чином, у випадку з ароматичною сполукою, що має *орто*- і *пара*-орієнтуючий замісник, сульфогрупа направляється тільки в *пара*-положення. Видаляють сульфогрупу шляхом обробки розведеними кислотами (сірчаною або соляною).

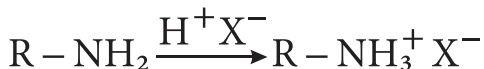


10.3. Захист аміногрупи.

Первинні аміни легко окиснюються, вступають в реакції заміщення і тому потребують блокування. Реакційна здатність аміногрупи зумовлена наявністю неподіленої пари електронів. Роль захисних груп для аміногрупи можуть виконувати замісники двох видів:

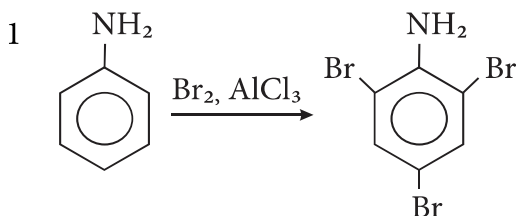
- *електроноакцепторні*, які відтягують на себе електронну густину від атома нітрогену;
- *об'ємні*, які роблять недоступною пару електронів на атомі нітрогену внаслідок стеричного ефекту.

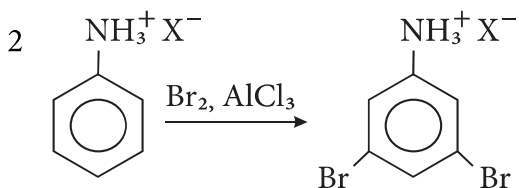
10.3.1. Електроноакцепторні захисні групи.



а) Протонування аміногрупи.

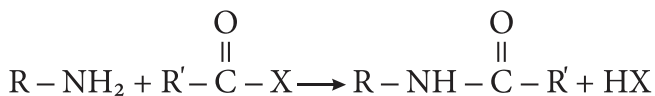
При протонуванні аміногрупи різко знижується її нуклеофільність. Однак, оскільки аміни проявляють основні властивості, з ними дуже рідко працюють в кислому середовищі. Крім того, для ароматичних амінів змінюється напрямок атаки електрофілів в реакціях заміщення.



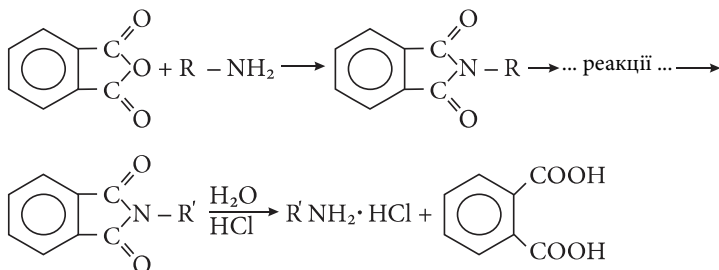


Найчастіше протонування аміногрупи застосовується в реакціях окиснення.

б) Захист ацильного типу. Перетворення аміну в заміщений амід – зручний і широко використовуваний метод захисту аміногрупи. Моноацилювання первинного аміну часто служить достатнім захистом при таких реакціях як окиснення, алкілювання та ін. Стабільність використовуваних ациламінів підвищується в ряду: форміламін < ацетиламін < бензоїламін. У загальному вигляді реакцію ацилювання амінів можна записати наступним чином:

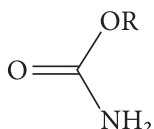


Циклічні похідні діацилу є найбільш сильним захистом аміногрупи.

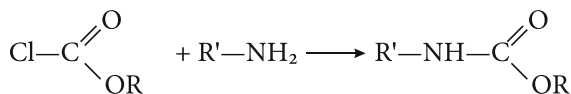


Захист знімається нагріванням в кислому середовищі (найзагальніший підхід).

в) Уретановий захист амідної групи. Уретани – це естери карбамінової кислоти.

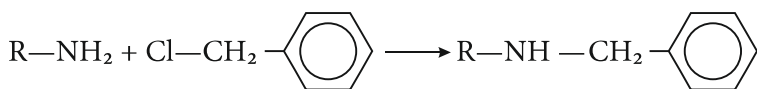


Захист уретанового типу вводить при обробці амінів ангідридами RC(O)OC(O)R а також естерами хлор- або азидомурашиної кислоти.



10.3.2. Захисні групи об'ємного типу для аміногрупи.

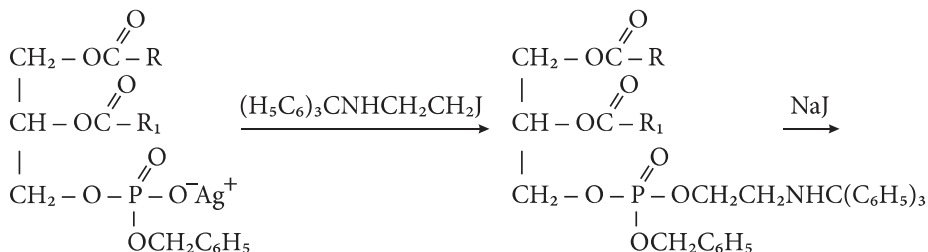
а) Бензильна захисна група (Bzl) вводить дією бензилхлориду в присутності основи (піридину, KOH, NaOH):

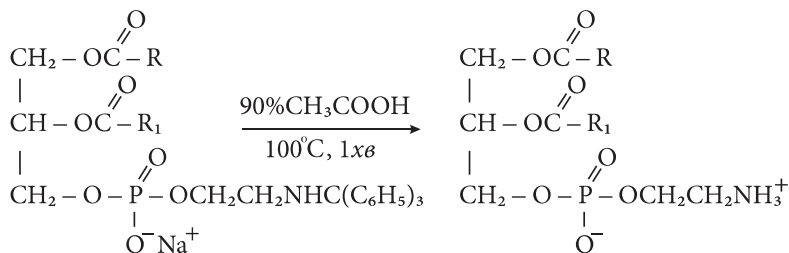


Видаляють бензильні групи шляхом гідрування над каталізатором, дією натрію в рідкому аміаку. Бензильні групи стійкі в кислих і лужних середовищах, в умовах металорганічного синтезу.

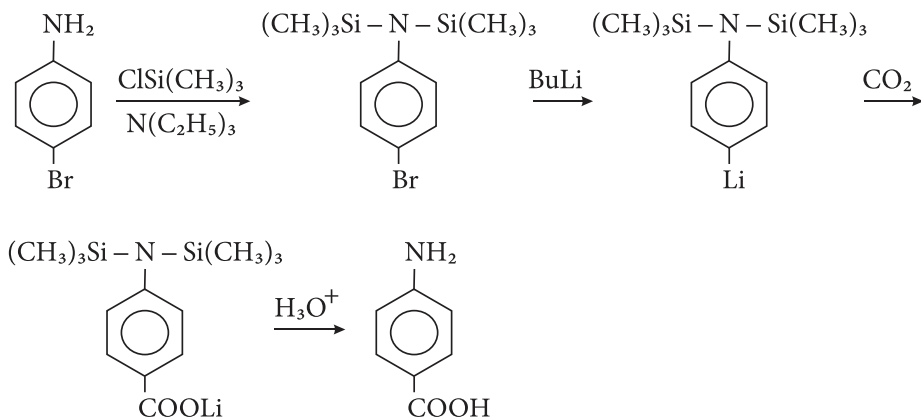
б) Трифенілметильний (тритильний) захист вводить дією трифенілхлорметану в присутності основи. Тритильна група стійка в лужних умовах, в умовах реакції Грін'єра. Видаляють шляхом гідрування над каталізатором, дією слабких кислот.

Наприклад, захист етаноламіну при синтезі фосфоліпідів:



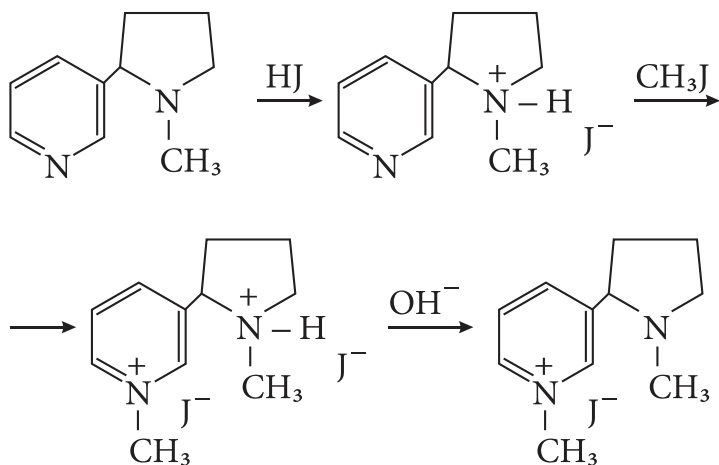


в) Триалкілсилільний захист вводитья дією ClSiR_3 ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}$) за наявності органічних основ. Видаляють шляхом кислотного гідролізу.

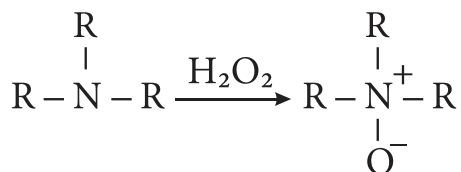


10.4. Захист третинного атома Нітрогену.

а) Протонування та утворення четвертинних солей. У сполуці, що містить більше одного третинного атома нітрогену, спочатку алкілюється найбільш основний N. При необхідності отримання четвертинної амонієвої солі менш основного атома нітрогену, то більш основний атом нітрогену тимчасово захищають протонуванням. Наприклад, при метильованні нікотину – утворюється тільки сіль піридинію.



б) Утворення N-оксидів. Захист третинного атома нітрогену за допомогою N-оксидів застосовується, якщо протонування атома нітрогену ускладнює наступні реакції. Руйнують N-оксиди шляхом каталітичного гідронування.



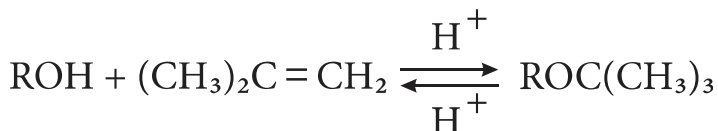
10.5. Захист спиртових гідроксильних груп.

Спирти алкілюються і ацилюються, а також вступають в інші електрофільні реакції. Наприклад, первинний і вторинний спирти схильні до окиснення, а третинні спирти схильні до дегідратації, каталізованої кислотами. У зв'язку з цим при проведенні реакцій, що зачіпають інші реакційні центри молекули, виникає необхідність захисту спиртових гідроксильних груп. Вводячи захист, також можна виключити можливість взаємодії сусідніх груп з гідроксидом.

10.5.1. Отримання етерів R-O-R₁.

а) Метилловий етер відповідного спирту отримують дією диметилсульфату (CH₃)₂SO₄ в концентрованому розчині NaOH або CH₃I в присутності Ag₂O. Метиллові етери дуже стійкі як в лужному, так і кислому середовищах. Тому вони рідко використовуються в якості захисної групи. Розщеплюються метиллові етери під дією BCl₃, HBr, HI.

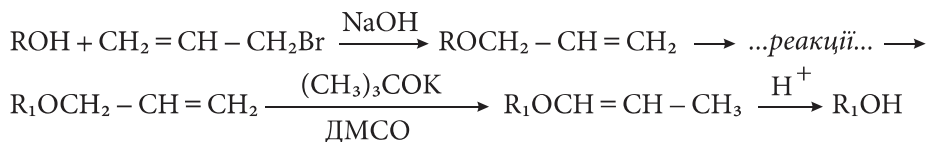
б) Трет-бутиловий етер отримують при взаємодії спирту з надлишком ізобутилену в умовах кислотного каталізу (конц. H₂SO₄) за кімнатної температури. Кращими реагентами для видалення є CF₃COOH (безв.), HBr (в оцтовій кислоті).



Трет-бутилові етери стійкі до лугів і каталітичного гідрогенлізу. Трет-бутильна група підходить для захисту спиртового гідроксилу, коли інші функціональні групи в молекулі здатні витримувати більш жорсткі умови кислотності, в яких знімається захист.

в) Аліловий етер отримують шляхом дії на спирти алібромідом в присутності луку при кип'ятінні в толуолі з азеотропною дистиляцією (відгонкою) води або в присутності міжфазного каталізатора (наприклад, VCl₄NBr). Алілові етери стійкі в умовах помірної кислотності і лужності.

Під дією сильних основ (трет-бутилату калію) в присутності ДМСО алілові етери ізомеризуються в пропенілові етери, які легко розщеплюються кислотами при 100°C або під дією хлорної ртуті в нейтральному середовищі.



г) **Бензиловий етер** зазвичай отримують при нагріванні спирту з надлишком бензилхлориду в присутності їдкого калію.

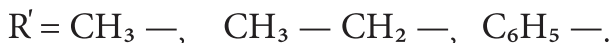


Бензилові етери стійкі до дії лугів, в умовах кислотного гідролізу на них не впливають окисники (натрію перйодат, плюмбуму тетраацетат), відновники (літію алюмогідрид). Бензиловий захист видаляється шляхом гідрогенолізу (зазвичай в присутності Pd), під дією Na в рідкому аміаку або концентрованим HBr в оцтовій кислоті.

д) **Трифенілметильний (тритильний етер)** отримують дією на спирт еквівалентною кількістю трифенілхлорметану (тритилхлориду) в піридині. Найчастіше використовують для захисту первинних спиртів, оскільки розгалуження ланцюга значно ускладнює цю реакцію. Тритильні етери стійкі до дії основ та інших нуклеофільних агентів. Розщеплюються в кислому середовищі (HCl/CHCl₃, HBr/CH₃COOH). Детритилування можливе також в інших м'яких умовах – при нанесенні тритильного етеру на силікагель. Іноді тритильний захист знімають каталітичним гідруванням.

10.5.2. Триалкілсилільні захисти.

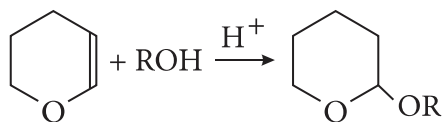
Важлива особливість триалкілсилільної захисної групи в тому, що вона вводиться і видаляється в м'яких умовах, стійка до лужного середовища.



Видаляють такі триалкілсилільні групи в слабкокислих умовах, при кип'ятінні у водному спирті, на кислих іоннообмінних смолах.

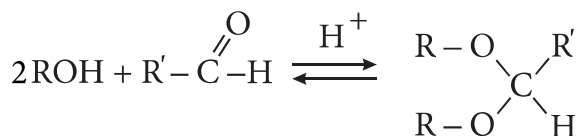
10.5.3. Ацеталі та кеталі.

Тетрагідропіранілові ефіри – найбільш часто використовуваний захист ацетального типу.



2,3-дигідро-4H-піран

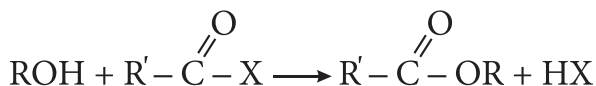
Захист стійкий до дії сильних лугів, реактиву Гріньяра, LiAlH_4 , алкілюючих та ацилюючих агентів. Гідролізується під дією розведеної HCl , оскільки утворення ацеталей та кеталей – оборотна реакція. Недоліки: не можна застосовувати в кислому середовищі, а у випадку оптично активних спиртів приводить до рацемізації.



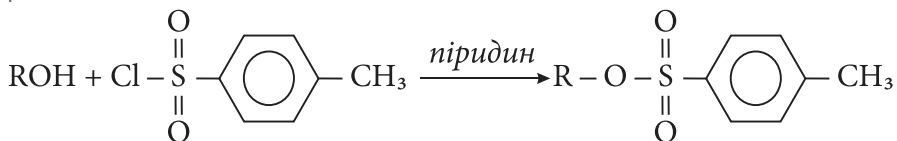
Отримання симетричних кеталей використовують під час роботи з оптично активними спиртами. Захист стійкий в основних умовах, видаляється кислотним гідролізом.

10.5.4. Естери.

Отримання естерів – найбільш поширений метод захисту спиртових – OH -груп під час проведення різних реакцій у кислому чи нейтральному середовищі. Видаляють захист зазвичай дією основ.



Для захисту спиртів використовують також **тозильний захист**: одержання естерів *n*-толуолсульфоїкислоти (тозилатів).



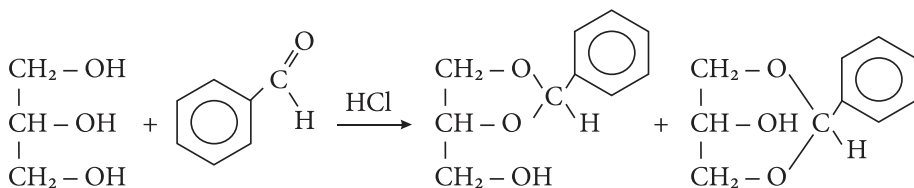
Тозилати, як правило, стійкі в кислому середовищі. Захист видаляють відновленням: амальгамою натрію у водному спирті, натрієм у рідкому аміаку, а також фотохімічно.

10.6. Захист глікольних систем.

10.6.1. Циклічні ацеталі та кеталі. Циклічні ацетальні та кетальні захисні угруповання стійкі в нейтральному та лужному середовищах, до дії окиснювачів (перйодату, плюмбуму тетраацетату, срібла(I) оксиду, лужного перманганату), відновників (натрію боргідриду, літію алюмогідриду, амальгами натрію). Захисні групи даного типу чутливі до кислотного гідролізу, який використовують для їхнього видалення.

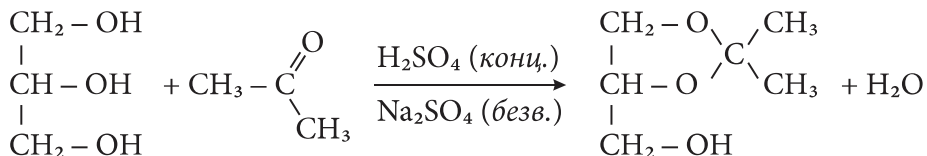
а) Бензиліденові ацеталі отримують взаємодією гліколю з бензальдегідом у присутності кислотних каталізаторів.

При взаємодії гліцеролу з бензальдегідом одержують суміш 1,2- та 1,3-бензиліденових похідних.



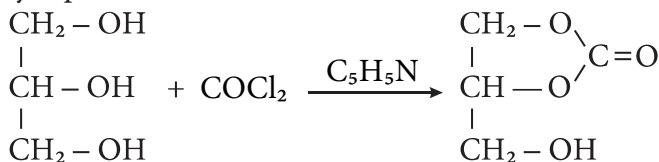
Бензиліденовий захист легко видаляється кислотним гідролізом та каталітичним гідрогенолізом, наприклад, при взаємодії з воднем у присутності Pd/C.

б) Ізопропіліденові кеталі отримують взаємодією гліколів з ацетоном у присутності кислотних каталізаторів (хлорна, сірчана, соляна кислоти, *n*-толуолсульфокислота, цинку хлорид). У ряді випадків реакцію проводять у присутності дегідратуючих реагентів, наприклад безводного натрію сульфату.



Захист легко вводитьься, стійкий у нейтральному та лужному середовищах, а також легко видаляється в м'яких умовах кислотного гідролізу.

10.6.2. Циклічні карбонати одержують при реакції гліколей з фосгеном у піридині.



Видаляється лужним гідролізом. Циклічні карбонати стійкі в кислому середовищі в умовах видалення ізопропіліденової захисної групи, що дозволяє використовувати їх одночасно при роботі з багатоатомними спиртами, наприклад, цукрами.

10.7. Захист фенольних гідроксильних груп.

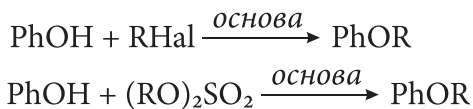
Для захисту гідроксильних груп фенолів можуть використовуватися ті ж блокуючі групи, що й при захисті спиртів. Однак реакційна здатність фенольних гідроксильних груп значно вища, ніж у спиртових, що приводить до підвищеної селективності як на стадії введення, так і при видаленні захисних груп. Як і в ряду спиртів, для захисту фенолів використовуються етери та естери. Наявність великої кількості захисних груп дозволяє отримувати похідні з широким спектром реакційної здатності по відношенню до кислот, основ, окиснювачів і відновників.

10.7.1. Етери фенолів.

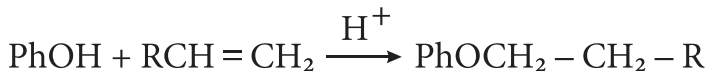
а) Взаємодія фенолів з діазоалканами.



б) Взаємодія фенолів або їх ацильних похідних з алкілгалогенідами, алкілсульфатами у присутності основ.



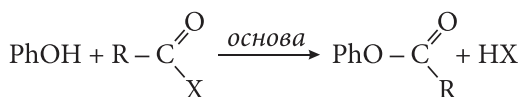
в) Взаємодія фенолів з олефінами в умовах кислотного каталізу.



Майже всі фенілалкілові етери розщеплюються кислотними реагентами: мінеральними, галогеноводневими чи кислотами Льюїса.

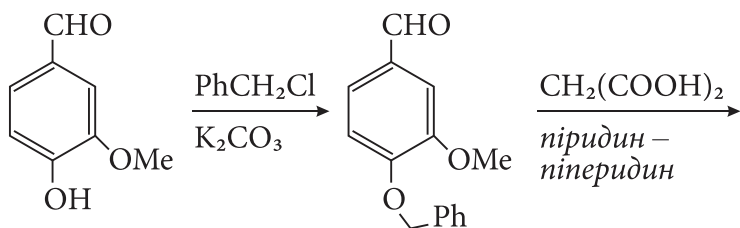
10.7.2. Естери фенолів.

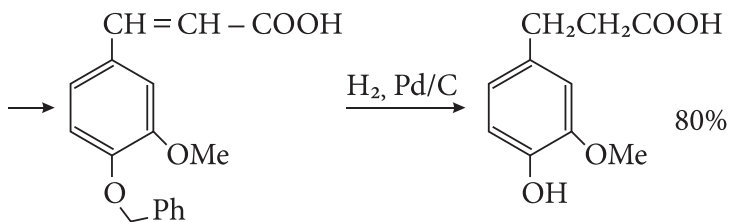
Ацильні захисні групи найчастіше вводять у ті феноли, які містять функціональні групи, чутливі до кислот, окиснення або відновлення. Феноли ацилюють дією відповідних ангідридів або хлорангідридів кислот у присутності основи.



Ацильний захист у фенолах видаляється в умовах лужного гідролізу.

Реакція Кневенагеля між ваніліном та малоновою кислотою ускладнюється іншими реакціями, пов'язаними з наявністю фенольної ОН-групи.

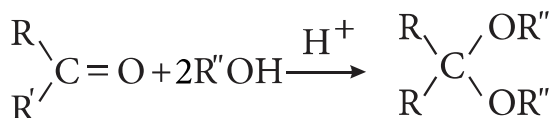




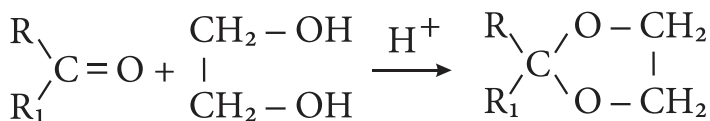
10.8. Захист альдегідів і кетонів.

Карбонільна група в альдегідах та кетонах – одна з найбільш чутливих та реакційноздатних функціональних груп в органічній хімії, тому необхідно її блокувати. Основні вимоги, що висувуються до захисних груп для карбонільної функції, наступні захисні групи повинні легко вводитися та видалятися в м'яких умовах; бути інертними до активних сполук нуклеофільного типу, які зазвичай впливають на карбонільну групу.

10.8.1. Ацеталі та кеталі. Діалкілацеталі та діалкілкеталі стійкі в нейтральних та лужних середовищах. Їх отримують переважно для захисту альдегідів та реакційноздатних (стерично не утруднених) кетонів дією спиртів в умовах кислотного каталізу.



При взаємодії альдегідів та кетонів з етиленгліколем в умовах кислотного каталізу утворюються циклічні ацеталі або кеталі, основу яких складає 1,3-діоксолановий цикл.



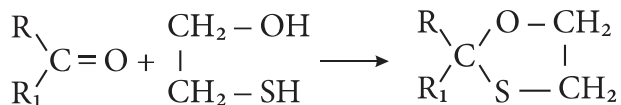
1,3-діоксолановий цикл стійкий у лужних та нейтральних середовищах.

Гідроліз ацеталей та кеталей проводять під дією кислот.

Розщеплення 1,3-діоксоланів полегшується в присутності йодної кислоти, яка окиснює етиленгліколь, що утворюється.

10.8.2. Напівтіо-, дитіоацетали та дитіокетали.

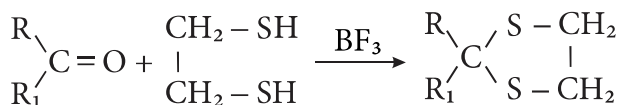
Напівтіокетали (1,3-оксатіолани) отримують при дії на кетони 2-меркаптоетанолом у присутності м'якого кислотного катализатора (напр., ZnCl_2), тому що меркаптоетанол більш активний, ніж етиленгліколь:



Розщеплюються мінеральними кислотами у спиртах.

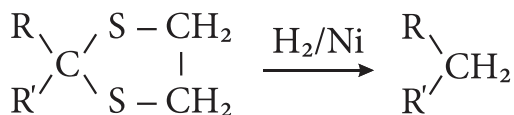
На відміну від діоксоланів, напівтіокетали можуть перетворюватися на кетони у нейтральному або слаболужному середовищі під дією нікелю Ренея.

Дитіоацетали та дитіокетали одержують дією на карбонільні сполуки димеркаптанів в умовах кислотного каталізу.

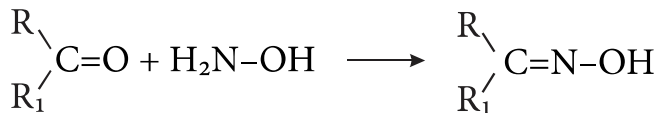


Відщеплення захисних груп кислотами часто протікає незадовільно.

Найкраще використовувати солі Hg^{2+} . При гідруванні дитіокеталів та дитіоацеталів у присутності нікелю Ренея утворюються відповідні вуглеводні.

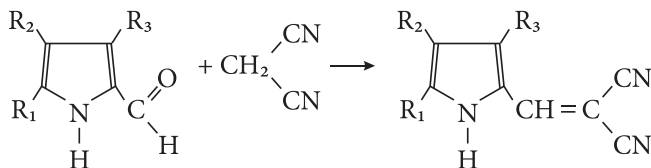


10.8.3. Оксими одержують при взаємодії з гідроксиламіном.



Кетоксими дуже стійкі. Захист знімається кислотним гідролізом, бажано у присутності іншої карбонільної сполуки; дією бісульфіту натрію; окисненням озоном; обробкою азотистою кислотою.

10.8.4. Диціановінільні похідні отримують за реакцією Кневенангеля. Захист спочатку запропонований спеціально для піролів.



Диціановінільні похідні стійкі до електрофілів, не розщеплюються гарячими мінеральними кислотами, витримують дію SO_2Cl_2 . Видаляють захист у жорстких умовах – обробкою концентрованим лугом.

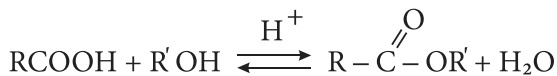
10.9. Захист карбоксильних груп.

У синтезах часто виникає необхідність захисту карбоксильної групи так, щоб здійснювати певні реакції за іншими положеннями молекули, потім знімати цей захист, не зачіпаючи інші реактивні групи. Для захисту карбоксильної групи використовується її естерифікація різними спиртами.

10.9.1. Методи естерифікації карбонових кислот.

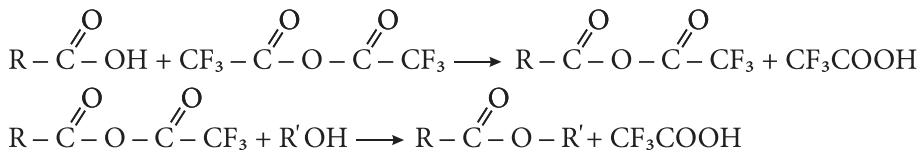
а) Отримання естерів безпосередньо з кислоти та спирту. Метилловий, етиловий, бензиловий, *n*-нітробензиловий, *n*-метоксибензиловий, 2,2,2-трихлоретиловий та деякі інші естери можна отримувати безпосередньо взаємодією кислоти та спирту в присутності кислотних катализаторів. Проходження реакції полегшується

при використанні азеотропної відгонки води, що утворюється з інертним розчинником (CCl_4 , CHCl_3 , бензол, толуол), а також при видаленні води за допомогою молекулярних сит і дегідратуючих засобів, наприклад, дициклогексилкарбодііміду (ДЦК).



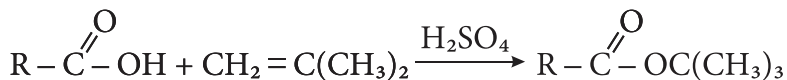
N,N'-дициклогексилкарбодіімід (ДЦК)

б) Зручним препаративним методом естерифікації багатьох кислот є реакція з використанням трифтороцтового ангідриду, яка проходить через утворення змішаних ангідридів.

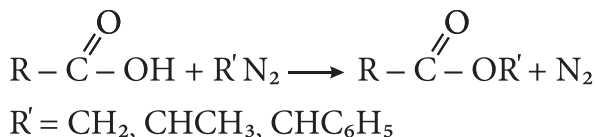


Зі змішаного ангідриду сильна трифтороцтова кислота не естерифікується. Цей метод не завжди можна використовувати, оскільки проходить багато побічних реакцій. Ангідрид трифтороцтової кислоти – дорогий реактив, його використовують при естерифікації складних та малодоступних кислот.

в) Одержання естерів при взаємодії карбонових кислот із олефінами. Карбонові кислоти можуть приєднуватись за подвійним зв'язком олефінів в умовах кислотного каталізу з утворенням естерів. Найчастіше у такий спосіб отримують тетрагідропіранілові (з дигідропірану) і *трет*-бутилові естери.



г) *Отримання естерів при взаємодії карбонових кислот із діазоалканами.* Взаємодія відбувається у м'яких умовах часто з кількісними виходами. Метод зручний для отримання метилових, етилових, бензилових та деяких інших естерів, проте використовується не дуже часто.



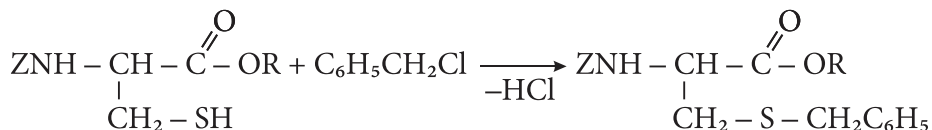
10.9.2. Видалення естерних груп.

Умови руйнування естерів RCOOR':

R'	Умови видалення
CH ₃	кислотний та лужний гідроліз
C ₂ H ₅	кислотний та лужний гідроліз; Піроліз
(CH ₃) ₃ C	кислотний гідроліз
C ₆ H ₅ - CH ₂	кислотний гідроліз у жорстких умовах; Гідрогеноліз

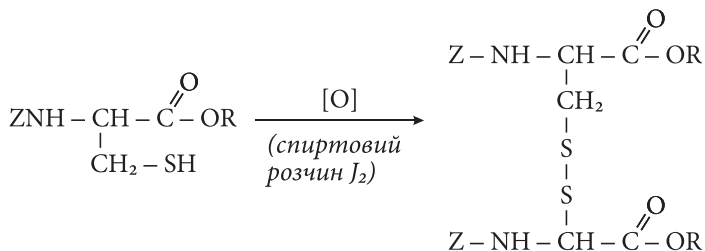
10.10. Захист тіольної (сульфгідрильної) групи.

а) Тіоетери – найбільш відомі та широко застосовувані захисні групи для тіолів. Необхідність захисту тіолів пов'язана з високим ступенем нуклеофільності двовалентної сірки і легкістю їх окиснення до дисульфідів. Для захисту сульфгідрильної групи дуже часто використовують бензилові тіоетери.



Видалення бензильного захисту з сульфгідрильної групи проводять дією натрію в рідкому амоніаку або HBr в оцтовій кислоті.

б) Пряме перетворення на дисульфіді.



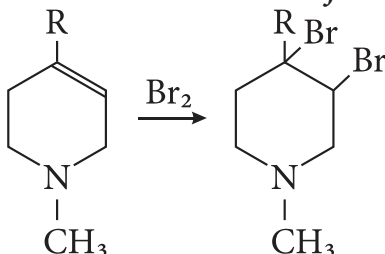
Руйнують дисульфіді дією натрію в рідкому амоніаку.

10.11. Захист карбон-карбонових кратних зв'язків.

10.11.1. Захист сполук із подвійним зв'язком.

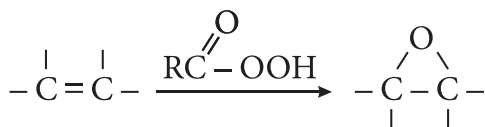
Необхідно захищати подвійні зв'язки, оскільки олефіни легко реагують з окиснювачами, відновниками, вступають у реакції приєднання.

а) Отримання дигалогенопохідних олефінів.



Дібромування найчастіше проводять дією цинку в оцтовій кислоті.

б) Епоксидування олефінів зазвичай проводять обробкою надкислотами (*реакція Прилежаєва*).



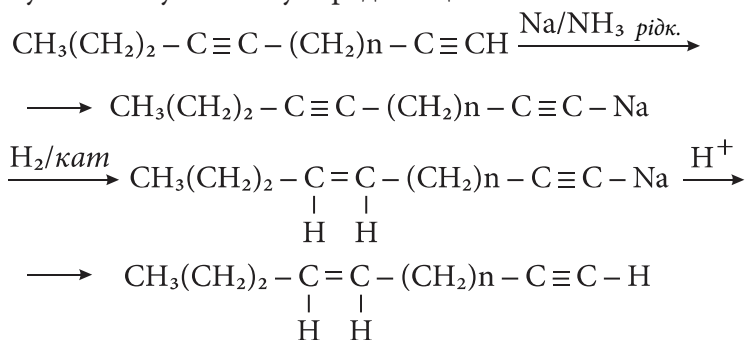
Один із найпоширеніших способів регенерування олефінів - обробка цинком в оцтовій кислоті.

10.11.2. Захист сполук із потрійним зв'язком.

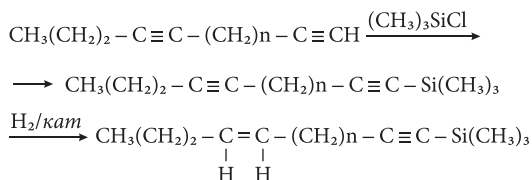
Дуже часто необхідно зберегти термінальний потрійний зв'язок, що досягається його блокуванням.

а) Отримання солей термінального потрійного зв'язку. Захисна група вводиться дією натрію рідкому амоніаку. Використовується при необхідності проведення реакцій за кратними зв'язками, розміщеними в центрі молекули.

Руйнують сіль у кислому середовищі.



б) Отримання силанів.



Видаляють захист лужним гідролізом.

В даний час хімік-синтетик має в своєму арсеналі велику кількість різних захисних груп. Однак синтез слід прагнути спланувати таким чином, щоб або зовсім обійтися без захисних груп, або звести їх використання до мінімуму. Тут доречно навести дуже важливу фразу: «Найкраща захисна група – відсутність захисної групи».

Слід пам'ятати, що використання захисних груп в синтезі вимагає проведення додаткових операцій. Це подовжує і збільшує витрати на синтез. Крім того, застосування захисних груп, як правило, негативно позначається на виході цільового продукту.

Зазвичай, на даному етапі розвитку органічної хімії відомо значно більше різних захистів для різних функціональних груп. Тільки повноцінно включившись у синтетичну роботу, можна дізнатися і відчувати все різноманіття захисних груп та умов їх застосування на практиці.

Питання для самоконтролю.

1. Основні вимоги до захисних груп.
2. Принцип модульованої лабільності захисних груп.
3. Принцип ортогональної стійкості.
4. Захист ацетиленових С–Н зв'язків.
5. Захист ароматичних С–Н зв'язків.
6. Захист аміногрупи.
7. Електроноакцепторні захисні групи.
8. Захист ацильного типу.
9. Захист третинного атома Нітрогену.
10. Захист спиртових гідроксильних груп.
11. Захист глікольних систем.
12. Захист фенольних гідроксильних груп.
13. Захист альдегідів і кетонів.
14. Захист карбоксильних груп.
15. Захист тіольної (сульфгідрильної) групи.
17. Захист карбон-карбонових кратних зв'язків.

Література

1. E.J.Corey, X.Cheng, The Logic of Chemical Synthesis, 1989, John Wiley, New York.
2. Smith M. B. Organic Synthesis. – N.Y.: Academic Press, 2016. – 1083 p.
3. W.A.Smith., A.F.Bochkov, R. Caple. Organic Synthesis – the Science behind the Art. Cambridge, 1998.
4. R. T. Morrison, R. N. Boyd. Organic Chemistry. 4-th Edition. USA, 1983.
5. Clayden J., Greeves N., Warren S. Organic Chemistry. Oxford University Press. 2001.
6. Григоренко О. О., Шабликіна О. В. Сучасні методи органічного синтезу підручник для студ. хім. ф-ту. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2020. – 572 с.
7. Григоренко О. О. Органічна хімія в реакціях: Навчальний посібник для студентів хімічного факультету. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2013. – 114 с.
8. Tsuji J. Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century / J. Tsuji. – John Wiley & Sons, 2004. – 670 p.
9. Warren S. Designing Organic Syntheses. A Programmed Introduction to the Synthron Approach – John Wiley & Sons, 1991. – 285 p.
10. П.А. Глубіш. Органічний синтез. К.: ІЗМН. т. 1,2. 1997.
11. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підруч. для студ. вищ. навч. закл. / За заг. ред. проф. В.П. Черних. — 3-тє вид. випр. і доп. -Х.: Вид-во. НФаУ; Оригінал, 2017. — 752 с. іл.
12. Ластухін Ю.О., Воронов С.А. «Органічна хімія», 4-е видання, 2009 р., — Львів: Вид-во «Центр Європи», — 868 с.
13. Лендел В.Г., Балог І.М., Онисько М.Ю., Різак Г.В. Навчальний посібник з «Біоорганічної хімії». // ВАТ «Патент» Ужгород, 2003. – 215 с. (Рекомендовано МОН України для студентів ВУЗів).
14. Шкумат А.П. Основи синтезу органічних речовин і створен-

ня матеріалів. Лабораторний практикум вибіркового курсу: Навчальний посібник для студентів хімічного факультету – Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2008. – 312 с.

15. Воловенко Т.А., Воловенко Ю.М. Окиснення органічних сполук: Навчальний посібник. – К.: ВПЦ "Київський університет", 2006.

16. Короткіх М.І., Швайка О.П. Органічна хімія//Енциклопедія Сучасної України: енциклопедія [електронна версія] / ред.: І.М. Дзюба, А.І. Жуковський, М.Г. Железняк та ін.; НАН України, НТШ. Київ: Інститут енциклопедичних досліджень НАН України, 2022. Т. 24. URL: <https://esu.com.ua/article-76075>.

17. Методологія органічного синтезу : консп. лекцій для студ. хім. спец. «органічна хімія» вищ. навч. закл. / М. В. Сливка, М. М. Фізер, В. Г. Лендел; рец. : М. Ю. Онисько, О. П. Кохан ; М-во освіти і науки України, Ужгор. нац. ун-т, Хім. ф-т, Каф. орган. хімії. – Ужгород : ДВНЗ "УжНУ", 2019. – 170 с. URL: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/26840>.

18. Фізер М.М., Кривов'яз А.О., Сливка М.В., Лендел В.Г. Методичні вказівки до лабораторних робіт з курсу «МЕТОДОЛОГІЯ ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ». М-во освіти і науки України, Ужгор. нац. ун-т, Хім. ф-т, Каф. орган. хімії. – Ужгород : ДВНЗ "УжНУ", 2019. - 94 с. URL: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/27397>.

19. Хиля О.В., Воловенко Ю.М. Аліфатичні аміни та амінування : Навчальний посібник для студентів хімічного та біологічного факультетів. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2006. – 44 с.

20. Воловенко Ю.М., Шабликіна О.В. – К.: ВПЦ "Київський університет", 2020. – 72 с. Циклоконденсації в органічному синтезі: Навчальний посібник.

21. Курта С.А. Механізми органічних реакцій : навчально-методичний посібник, підручник для вищих навчальних закладів хімічного профілю. С. А. Курта, – Івано-Франківськ : Прикарпат. нац. ун-т ім. В. Стефаника, 2020. – 146 с.

22. Войтенко З.В. Відновлення органічних сполук: Навчальний посібник. – К.: ВПЦ "Київський університет", 2006.

23. Пивоваренко В.Г. Механізми органічних реакцій у розчинах: навч. посіб. – К.: ВПЦ "Київський університет", 2019. – 303 с.

24. Ведута В.В., Федько Н.Ф. Органічний синтез: навчально-методичний посібник. – Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2021. – 160 с.

25. Механізми органічних реакцій: навч. посібник / уклад. О. М. Швед, М. А. Сінельникова, Ю. М. Беспалько. – Вінниця: ДонНУ, 2016. – 60 с.

26. Різак Г.В. СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 2,4-ДІОКСО- ТА 4-ІМІНО-2-ОКСО-3-ФЕНІЛ-5-R-6-R` - ТІЕНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ: моногр. – Київ: Наукова думка, 2016. - 112 с.

27. Лендел В.Г., Чекрій Г.С., Балог І.М., Добош А.А., Маньо Н.П., Різак Г.В. Практикум з органічної хімії. - Ужгород, 1998.

28. Черних В.П., Шемчук Л.А., Різак Г.В. Методичні вказівки з органічної хімії. –Харків. – 2011. – 85 с.

29. Збірник завдань з курсу «Органічна хімія»: матеріали прикладного характеру; навч. посіб. / М. Ю. Онисько, М. В. Сливка, М. В. Сливка., П. П. Онисько, В. Г. Лендел - Ужгород : Говерла, 2008. - 198 с. URI: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/16560>.

30. Різак Г.В. Навчально-методичний посібник з біоорганічної хімії. - Ужгород, 2024. - 641с.

31. Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Книга 1. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. - 194 с.

32. Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Книга 2. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. - 284 с.

33. Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Книга 3. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. - 196 с.

34. Різак Г.В. Фармацевтичний аналіз лікарських речовин органічної природи. Навчальний посібник з фармацевтичної хімії для студентів медичного факультету спеціальності «фармація». – Ужгород. - 2023.

35. Основи тонкого органічного синтезу / С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В.Сінкевич, Т.В. Школьнікова, А.Г.Тульська – Харків: НТУ «ХП», 2019. – 163 с.

36. Речицький О. Н., Решнова С.Ф. Органічна хімія. – Херсон : ХДУ, 2014. – т. 1. – 438 с. – т. 2. – 442 с. – т. 3. – 274 с.



Формат 60x84/16. Папір офс.
Гарнітура Minion Pro. Друк циф.
Ум. друк. арк.: 28,48. Обл.-вид. арк.: 11,41
Наклад 300 прим. Замовлення № 21.

Видавництво «ФОП Сабов А.М.».
м. Ужгород, вул. Університетська, 21/220.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4855 від 25.02.2015р.
Друк: ФОП Сабов А.М., тел.: 050-43-22-437