

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. І. МЕЧНИКОВА  
ФАКУЛЬТЕТ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ**

**В. В. Ведута, Н. Ф. Федько**

**ОРГАНІЧНИЙ СИНТЕЗ**

**Навчально-методичний посібник  
для здобувачів першого (бакалаврського) рівня освіти  
за спеціальністю 014 Середня освіта (Хімія)**



**ОДЕСА  
ОНУ  
2021**

УДК 547.7/.8(075.8)  
В261

**Рецензенти:**

**Дорошенко А. О.** – д.х.н., проф., завідувач кафедри органічної хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна;

**Комаров І. В.** – д.х.н., проф., завідувач кафедри супрамолекулярної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Рекомендовано до друку рішенням НМР ОНУ імені І. І. Мечникова.  
Протокол № 1 від 18 лютого 2021 р.

**Ведута В. В.**

В261

Органічний синтез : навчально-методичний посібник для здобувачів першого (бакалаврського) рівня освіти за спеціальністю 014 Середня освіта (Хімія) / В. В. Ведута, Н. Ф. Федько. – Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2021. – 160 с.

ISBN 978-617-689-417-9

*В посібнику викладені основні теоретичні поняття органічного синтезу, закладені в роботах нобелівського лауреата 1990 р. Е. Дж. Корі, а також загальні принципи органічного синтезу і надійні синтетичні методи, за допомогою яких можна будувати органічні молекули будь-якої складності. Наведені основні реагенти органічного синтезу в логічній послідовності за типами зв'язків, що утворюються при реакціях з ними. Посібник містить практичні завдання для опрацювання та самостійної роботи, що полегшує закріплення матеріалу.*

*Призначений для студентів факультету хімії та фармації спеціальності 014 Середня освіта (Хімія). Може бути рекомендований студентам спеціальності 102 Хімія, що вивчають органічний синтез.*

УДК 547.7/.8(075.8)

ISBN 978-617-689-417-9

© В. В. Ведута, Н. Ф. Федько, 2021

© Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, 2021

## З М І С Т

ВСТУП.....	6
ЗАВДАННЯ ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ .....	7
Загальні принципи планування синтезу.....	8
Вимоги до реакцій, що лежать в основі синтетичного методу.....	12
Загальні принципи побудови вуглецевого скелету молекул.....	18
Приклади реакцій побудови вуглецевого скелету .....	21
Приклади реакцій перетворення функціональних груп .....	22
МЕТОДИ УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКІВ .....	23
<b>1. Методи утворення зв'язків карбон-гідроген .....</b>	<b>23</b>
1.1. Реакція Буво-Блана .....	23
1.2. Відновлення карбонільних сполук за методом Меєрвейна-Понндорфа-Верлея.....	24
1.3. Відновлення комплексними гідридами .....	25
1.4. Каталітичне гідрування .....	31
1.5. Відновлення подвійних С=C зв'язків за допомогою діїміда.....	34
1.6. Відновлення карбонільних сполук в кислому середовищі.....	35
1.7. Відновлення карбонільних сполук в лужному середовищі .....	35
1.8. Відновлення карбонільних сполук в нейтральному середовищі ..	37
1.9. Реакція Берча .....	37
1.10. Заміщення функціональних груп атомом Гідрогену .....	38
<b>2. Методи утворення зв'язків карбон-оксиген .....</b>	<b>39</b>
2.1. Окислення спиртів до карбонільних сполук .....	39
2.1.1. Окислення за Джонсом .....	39
2.1.2. Окислення за Колінзом.....	40
2.1.3. Окислення піридинхлорохроматом (PCC) .....	40
2.1.4. Окислення піридиндихроматом (PDC).....	41
2.1.5. Окислення калій, натрій, барій перманганатами .....	42
2.1.6. Окислення діоксидом мангану (MnO <sub>2</sub> ) .....	42
2.1.7. Окислення аргентум карбонатом (Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ).....	43
2.1.8. Окислення за участю диметилсульфоксида (ДМСО) .....	44
2.1.9. Окислення за участю гіпервалентного йоду (Десс-Мартін).....	45
2.1.10. Окислення за Опенауером .....	46
2.1.11. Окислювальне розщеплення віцинальних діолів .....	47
2.2. Окислення алкенів в епоксиди.....	47
2.2.1. Окислення алкенів пероксидами (реакція Прилежаєва).....	47
2.2.2. Енантіоселективний метод Шарплесса.....	48
2.2.3. Епоксидування діоксиранами (реагентами Мюррея).....	50
2.3. Окислення алкенів в діоли.....	51

2.3.1. Реакція Вагнера-Байера .....	51
2.3.2. Асиметричне дигідроксилювання за Шарплессом .....	52
2.3.3. Реакція Прево .....	53
2.4. Окислення надкислотами альдегідів та кетонів (реакція Байєра-Віллігера) .....	53
2.5. Реакції диспропорціонування (Канніццаро-Тищенко) .....	54
2.6. Галоформна реакція (реакція Ейнхорна) .....	57
2.7. Окислювальне розщеплення зв'язків карбон-карбон .....	58
2.7.1. Озоноліз .....	58
2.7.2. Укорочення ланцюга карбонових кислот на одну або три метиленові ланки (деградація за Барб'є-Віландом і Мішером).....	59
2.8. Окислення активованих С-Н зв'язків діоксидом селену SeO <sub>2</sub> .....	60
2.9. Утворення зв'язків С-О в етерах, естерах, ацеталях.....	60
2.9.1. Алкілування алкоголятів і фенолятів .....	60
2.9.2. Методи отримання ацеталів .....	63
2.9.3. Методи отримання естерів .....	64
2.10. Методи розриву зв'язку С-О. Реакції гідролізу естерів.....	66
<b>3. Способи утворення зв'язку карбон-галоген.....</b>	<b>67</b>
3.1. Утворення зв'язку карбон-галоген на основі реакцій приєднання ..	67
3.2. Синтез галогенопохідних за допомогою реакцій заміщення гідрогену.....	70
3.3. Синтез галогенопохідних за допомогою реакцій заміщення інших функціональних груп.....	77
3.4. Специфічні методи синтезу фторорганічних сполук.....	79
<b>4. Використання захисних груп в синтезі .....</b>	<b>84</b>
4.1. Захист гідроксигруп .....	86
4.2. Захист альдегідів і кетонів .....	88
4.3. Захист карбоксильної групи .....	89
4.4. Захист аміногрупи .....	89
<b>5. Методи утворення зв'язку Карбон-Нітроген.....</b>	<b>92</b>
5.1. Синтез амінів методом відновлення .....	92
5.2. Отримання амінів за допомогою реакцій заміщення .....	96
5.3. Отримання амінів за допомогою реакцій приєднання до неполярних і полярних кратних зв'язків .....	104
5.4. Синтези амінів в ході молекулярних перегрупувань .....	107
5.4.1. Розщеплення амідів за Гофманом .....	107
5.4.2. Перегрупування Курциуса .....	108
5.4.3. Перегрупування Лоссена .....	109
5.4.4. Реакція Шмідта .....	109

5.4.5. Перегрупування Пірсона .....	111
5.4.6. Перегрупування Бекмана .....	111
5.5. Методи деструкції зв'язків C-N (дезамінування) .....	112
<b>6. Методи утворення зв'язків карбон-карбон.....</b>	<b>113</b>
6.1. Утворення зв'язку C-C .....	114
6.1.1. Літійорганічні сполуки .....	114
6.1.2. Купруморганичні сполуки .....	114
6.1.3. Синтези з використанням реактивів Гриньяра .....	114
6.1.4. Алкілювання енолятів .....	117
6.1.5. Альдольна конденсація .....	118
6.1.6. Реакція Міхаеля .....	119
6.1.7. Бензоїнова конденсація .....	120
6.1.8. Утворення C-C зв'язку в реакціях розкриття епоксидного циклу .....	120
6.1.9. Утворення C-C зв'язків в результаті реакцій циклоприєднання .....	121
6.1.10. Сігматропні перегрупування .....	126
6.2. Утворення зв'язку C = C .....	128
6.2.1. Реакція Віттіга .....	128
6.2.2. Реакція Петерсона .....	130
6.2.3. Сполучення карбонільних сполук (реакція МакМурри) .....	132
6.2.4. Метилування кетонів и лактонів реагентом Теббе .....	133
6.2.5. Реакція Шапіро .....	134
6.2.6. Отримання алкенів з віц-діолів (реакція Корі-Вінтера) .....	135
6.2.7. Реакція метатезиса алкенів .....	136
<b>ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ.....</b>	<b>137</b>
Тема 1. Основні поняття органічного синтезу .....	137
Тема 2. Методи утворення зв'язків C-N .....	139
Тема 3. Методи утворення зв'язків C-O .....	142
Тема 4. Методи галогенування та використання захисних груп в синтезі .....	146
Тема 5. Методи утворення зв'язків C-N .....	150
Тема 6. Методи утворення зв'язків C-C .....	152
<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ .....</b>	<b>155</b>
<b>Додаток. Механізми основних хімічних реакцій .....</b>	<b>157</b>

## ВСТУП

Курс “Органічний синтез” в комплексі з іншими навчальними дисциплінами забезпечує підготовку висококваліфікованого майбутнього спеціаліста, грамотного викладача, який зможе працювати в хімічній освіті або в різних галузях хімічної науки та практики. Набуті знання допоможуть випускнику орієнтуватись в науковій та учбовій літературі; здійснювати синтез органічної речовини по відомій методиці та, якщо необхідно, розробити нову чи вдосконалити відому методику; спланувати багатостадійний синтез органічної сполуки; пропагувати сучасні досягнення органічної хімії.

Метою вивчення курсу «Органічний синтез» є формування глибоких знань про перетворення органічних сполук і методи управління їх хімічною поведінкою, генетичний взаємозв'язок між класами органічних сполук. Рішення поставленої задачі вимагає від студентів знання властивостей основних хімічних реагентів і межі застосування найуживаніших синтетичних методів. Також дуже важливим є виховання у майбутніх викладачів стійкого інтересу до набуття нових знань, вміння аналізувати сучасну хімічну літературу. Через це в даному курсі приділяється особлива увага різноманітним сучасним реагентам, іменним реакціям, стерео- і регіоселективним процесам.

Для успішного засвоєння курсу необхідні знання загального курсу органічної хімії, теоретичних основ органічної хімії, стереохімії. Матеріал даного курсу необхідний для успішного виконання кваліфікаційних робіт і для завершення професійної підготовки хіміків-викладачів.

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 (в загальному сенсі – методам відновлення), зв'язків С-О (методам окиснення), С-галоген (методам галогенування), С-N і С-С зв'язків. Також до посібника включено окремий розділ про використання захисних груп в багатостадійних синтезах. Для засвоєння теоретичного матеріалу наведені вправи та завдання для самостійної роботи.

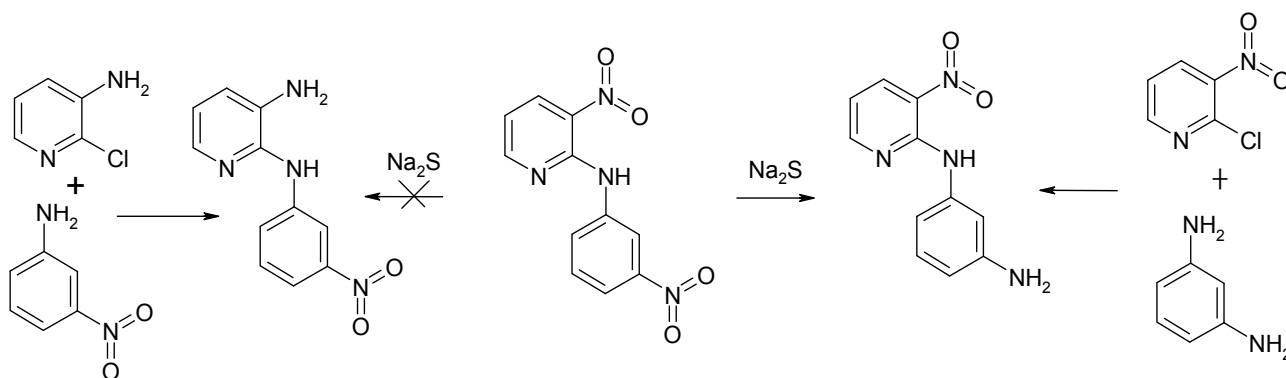
## ЗАВДАННЯ ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ

Мета даного курсу – поглиблення і розширення знань про хімічні реакції і методи отримання органічних речовин, ознайомлення з сучасними принципами планування органічних синтезів, основними методами і синтетичними прийомами, а також з технікою проведення синтетичного експерименту.

Проведення органічного синтезу завжди переслідує певну мету. Цією метою може бути:

1. **Отримання кінцевого продукту** з метою подальшого дослідження його властивостей (біологічної або каталітичної активності), для вивчення механізму реакцій з його участю в якості модельної сполуки або для відкриття або поповнення нового класу органічних речовин.

2. **Доказ будови** (так званий „зустрічний синтез” зазвичай є переконливим доказом на користь передбачуваної структури). Наприклад, той факт, що  $\text{Na}_2\text{S}$  відновлює нітрогрупу саме у феніленовому а не в піридиновому циклі, можна довести саме зустрічним синтезом:



3. **Оптимізація методики** отримання органічної речовини, коли необхідно отримати цільовий продукт у великій кількості або розробити чи вдосконалити (відпрацювати) методику для промислового синтезу.

4. **Апробація нової методики** (розповсюдження нового методу синтезу на досі невивчені класи сполук).

Залежно від мети використовують різні підходи до планування експерименту. Якщо потрібно тільки отримати кінцевий продукт, то при виборі методу його синтезу в першу чергу звертають увагу на

надійність методу, доступність реагентів, чистоту і простоту очищення продукту, а потім вже враховують вихід реакції. Якщо ж метою є оптимізація, то метод повинен бути максимально економічним і вихід тут є найголовнішим чинником, разом з мінімальними витратами (ресурсо- і енергоємність процесу) і мінімальною шкодою для навколишнього середовища (екологічність). Якщо ж проводиться апробація нового методу синтезу, то потрібно точно дотримуватися запропонованої методики.

Основним завданням органічного синтезу є отримання сполук заданої хімічної будови. Планування органічного синтезу передбачає знання двох речей: структури реагуючих речовин і рушійних сил реакцій (тобто механізму їх взаємодії).

Як правило, синтетичні завдання зводяться або до конструювання певного вуглецевого скелета (збільшення або зменшення ланцюга), або до введення або зміни функціональних груп. Іноді обидва завдання вирішуються одночасно і тоді планування експерименту стає складним завданням, що вимагає певних інтелектуальних зусиль.

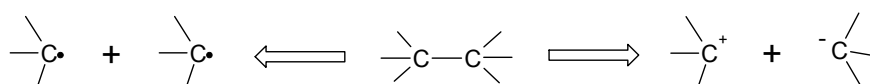
Зазвичай можна запропонувати не один, а декілька шляхів синтезу складної речовини, з яких необхідно обрати найбільш раціональний. Наука про планування експерименту має свою стратегію, що включає поетапний хід аналізу цільової структури, критерії вибору оптимального шляху досягнення мети, а також тактику, яка деталізує окремі етапи стратегії.

## ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ПЛАНУВАННЯ СИНТЕЗУ

Починаючи з середини 1960-х років, був розроблений систематичний підхід до планування синтезу. Він включає, в першу чергу, аналіз особливостей структури цільової молекули (**ТМ**, від англ. **target molecule**) і подальші маніпуляції із структурами в напрямі, зворотному до синтезу. Такий підхід отримав назву "*ретросинтетичний аналіз*" (вживається також термін "антітетичний" (antithetic, тобто протилежний синтетичному). Засновником його є американський хімік, лауреат Нобелівської



премії 1990 р. Іліас Джеймс Корі. Складання плану синтезу заданої сполуки починається з аналізу її структури – розглядаються всі можливі шляхи її отримання, для чого молекула уявно розривається в різних місцях на окремі фрагменти, що визначають можливі вихідні речовини, які аналізуються таким же чином. Цей шлях від цільової до найпростіших вихідних речовин, протилежний ходу реакцій, називається «ретросинтетичним аналізом». **Ретросинтез** – процес послідовного спрощення цільової структури шляхом уявного розриву молекули на складники. На схемі ретросинтез позначається подвійною стрілкою  $\Rightarrow$ . Наприклад, С-С-зв'язок може бути утворений різним чином:



### Ретросинтез ґрунтується на:

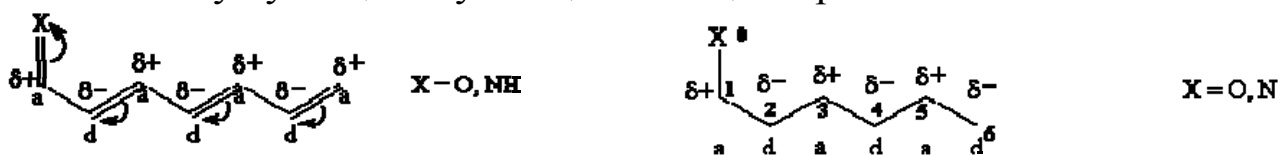
- Детальному аналізу структури цільової речовини
- Фундаментальних знаннях органічних реакцій і їх механізмів
- Розумінні стереохімії, властивостей хімічного зв'язку, реакційної здатності
- Розвиненій хімічній інтуїції

Уявна протилежність дійсної реакції називається **розчленуванням**; зв'язки, що розриваються при цьому, називаються **стратегічними**, а отримувані при цьому частинки – **синтонами**.

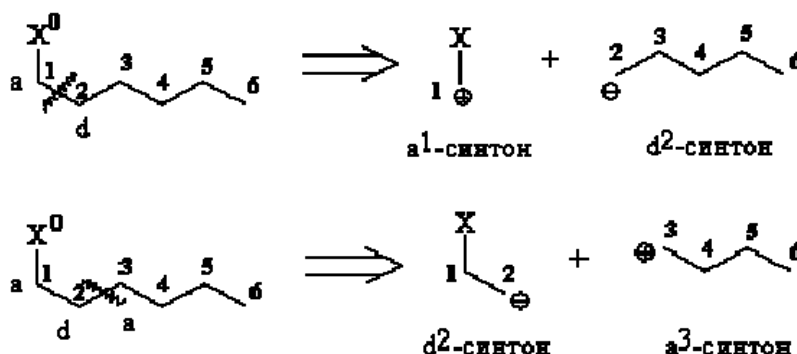
**Стратегічні зв'язки** – обрані зв'язки, що піддаються уявному розчленуванню, яке приводить до утворення синтонів. Їх вибирають так, щоб розчленування приводило до максимального спрощення структури цільової або проміжної сполуки.

**Синтони** – уявні фрагменти, структурні одиниці, що створюють цільову молекулу, тобто формально результати гомо- або (частіше) гетеролітичного розриву, що є радикалами, або (частіше) електрофілами та нуклеофілами. Отже, синтони можна розділити на донорні (**d**) та акцепторні (**a**). Аналогічно, на атоми **a**- і **d**-типу підрозділяються атоми Карбону вуглецевого ланцюга, що має на одному з кінців акцепторну групу. Якщо вуглецевий ланцюг є повністю спряженою системою, в ній спостерігається альтернування донорних і акцепторних атомів. На теперішній час вважають, що така

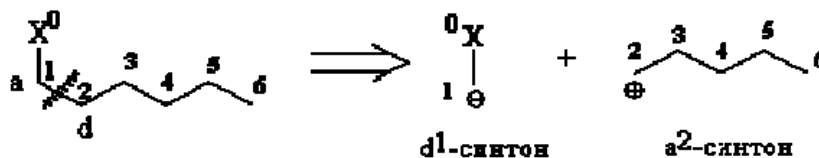
ж альтернація акцепторних і донорних центрів відбувається і в насиченому вуглецевому ланцюзі з акцепторним атомом:



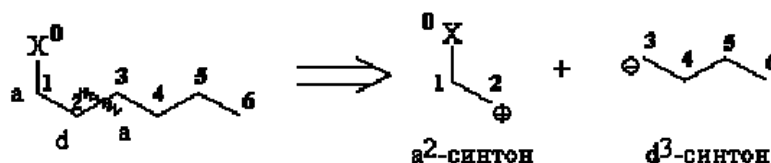
Ланцюг атомів нумерують, починаючи з атома X, якому приписують нульовий номер. Синтони, що виходять при розчленуванні такого ланцюга, можуть отримати заряди, відповідні цій "природній" полярності, наприклад:



В цьому випадку говорять про "природні" або "логічні" синтони. Якщо ж заряди синтонів не відповідають "природній" альтернації донорних і акцепторних атомів у вуглецевому ланцюзі, говорять про синтони з оберненою полярністю, наприклад:



:



У англomовній літературі для таких ( $d^1$ ,  $a^2$ ,  $d^3$ ) синтонів використовують термін "*unpoled synthons*" від німецького "*die Umpolung*" – обернення полярності. Приклади синтонів:

Донорні:  $\text{CH}_3\text{O}^\ominus$  ( $d^0$ );  $^\ominus\text{CN}$ ,  $^\ominus\text{CH}_3$  ( $d^1$ );  $^\ominus\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$  ( $d^2$ );  $^\ominus\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{O}$  ( $d^3$ ).

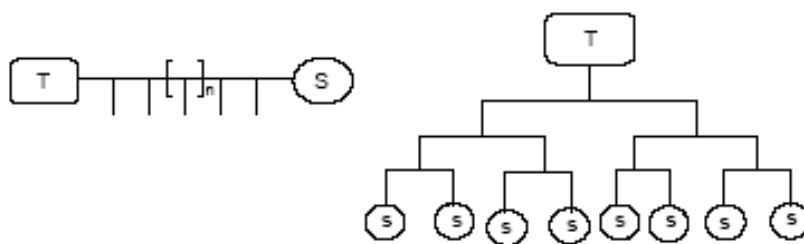
Акцепторні:  $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^\oplus$  ( $a^0$ );  $(\text{CH}_3)_2\text{C}^\oplus\text{-OH}$  ( $a^1$ );  $^\oplus\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$  ( $a^2$ ).

**Синтетичні еквіваленти** – сполуки, що утворюють один і той самий синтон. У одного синтону може бути декілька синтетичних еквівалентів, що розрізняються за доступністю, стійкістю, реакційною здатністю, селективністю і так далі. Наприклад, синтону ацетилу  $\text{CH}_3^{\oplus}\text{C}=\text{O}$  відповідають:  $\text{CH}_3\text{COCl}$ ,  $\text{CH}_3\text{CONH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ .

У зв'язку з цим, вводиться нове визначення поняття **функціональна група** – такою називають гетероатом або гетероатомне угруповання, пов'язане з карбоном простим або кратним зв'язком, а також самі кратні зв'язки  $\text{C}=\text{C}$ . Згідно цього визначення, в кетонах і альдегідах функціональна група не  $\text{C}=\text{O}$ , а  $=\text{O}$ ; в нітрилах – не  $\text{C}\equiv\text{N}$ , а  $\equiv\text{N}$ , в алкенах – не  $\text{C}=\text{C}$ , а  $=\text{C}$ .

Всі сполуки  $\text{RCH}_2\text{-X}$ , де  $\text{X}$  – будь-яка моноакцепторна група (галоген,  $\text{OTs}$ ,  $\text{OMs}$ ,  $\text{OAc}$ ) можна розглядати як аналог карбокатиону або  $\mathbf{a}^1$ -синтону. Їх називають синтетичними аналогами або **синтетичними еквівалентами**. В загальному випадку всі металоорганічні сполуки ( $\text{R-MgX}$ ,  $\text{R-Li}$ ,  $\text{R}_2\text{Zn}$  та ін.) завжди мають частковий негативний заряд на карбоні і тому є синтетичними еквівалентами карбаніонів ( $\mathbf{d}^1$ -синтонів) і джерелами нуклеофілів.

Ретросинтетичний аналіз можна зобразити графічно у вигляді ретросинтетичного древа (Т – цільова молекула, S – вихідні речовини).



Першому способу відповідає **послідовний (лінійний) синтез**:  $\text{S}_1 \rightarrow \text{S}_2 \rightarrow \text{S}_3 \rightarrow \text{S}_4 \rightarrow \text{T}$ , другому – **конвергентний**:  $\text{S}_1 \rightarrow \text{S}_2$ ;  $\text{S}_3 \rightarrow \text{S}_4$ ;  $\text{S}_3 + \text{S}_4 \rightarrow \text{T}$ . За лінійною схемою молекулу починають збирати з  $\text{S}_1$  і послідовно включають решту фрагментів. По конвергентній схемі цільову молекулу збирають з окремих фрагментів, які об'єднують в укрупнені блоки, з них вже конструюють кінцеву молекулу. Конвергентні схеми є більш загальними, придатними для синтезу не тільки однієї

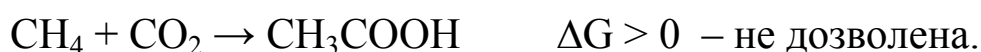
конкретної сполуки, але й серії її структурних аналогів. Крім того, вони надійніші. Невдача на одній з стадій означає необхідність зміни схеми лише в одній її локальній області і не закреслює стратегію в цілому. Вихід продукту по даній схемі менш залежить від числа стадій, чим при лінійній схемі.

В основі органічного синтезу лежить **синтетичний метод** – стандартизована система операцій, що дозволяє перетворити вихідні сполуки на продукти.

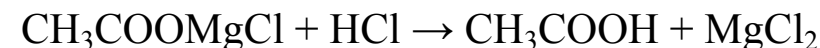
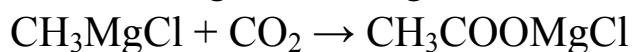
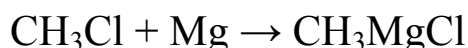
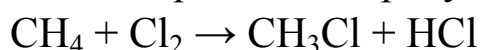
В основі синтетичного методу лежить **хімічна реакція**, тобто якась послідовність процесів, що відбувається з розривом і утворенням нових хімічних зв'язків, внаслідок чого вихідні сполуки перетворюються на продукти реакції. Не кожна хімічна реакція може бути основою синтетичного методу. Ці реакції повинні мати ряд властивостей.

### **Вимоги до реакцій, що лежать в основі синтетичного методу:**

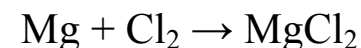
**1. Сприятлива термодинаміка.** Самовільно протікають тільки ті реакції, які термодинамічно дозволені (тобто вихідні речовини повинні мати більшу вільну енергію Гіббса, ніж кінцеві):



Остання реакція потребує обхідного шляху:



Недостатня енергія формально береться за рахунок реакції:



**2. Сприятлива кінетика**, тобто існування такого механізму реакції, за яким перетворення відбувається достатньо швидко, і вивченість цього механізму. Тільки на підставі знання механізму ми можемо знати вплив інших чинників (температура, каталізатор, розчинник) на здійснюваний процес.

**Механізм реакції** – детальний опис реакції як процесу перетворення реагентів у продукти, що включає якомога повнішу

характеристику складу, структури, енергії і інших властивостей інтермедіатів, продуктів і перехідних станів. Ця характеристика представляється як логічний розвиток поняття «структура» на цілий ряд станів, що утворюються по ходу реакції, тобто механізм реакції – це структура, продовжена в часі.

В ході хімічної реакції система проходить через потенційний бар'єр, який називають **енергією активації**. Наявність бар'єру пов'язана з утворенням частинок з високою енергією (перехідних станів, інтермедіатів). Мимоволі в системі мало частинок, які можуть подолати активаційний бар'єр. Крім того, не кожне зіткнення є результативним. Тому реакції відбуваються не миттєво, а впродовж певного часу, який багато в чому визначається висотою бар'єру (чим вище бар'єр, тим більше час реакції). Висота бар'єру залежить не тільки від будови і властивостей вихідних речовин і продуктів, але також і від умов реакції (каталізатора, розчинника, температури та ін.).

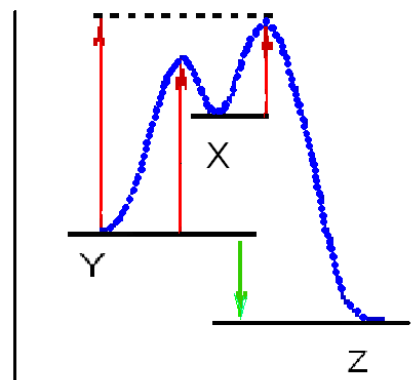
**3. Загальність** реакції, тобто в певне перетворення вступає не одна речовина і не обмежена група речовин, а *всі* речовини, що мають той або інший структурний фрагмент або функціональну групу. Загальність має на увазі слабку залежність результату реакції від структури основної частини молекули, тобто результат такої реакції повинен бути добре передбачуваний.




Незалежно від R, реакція повинна проходити однозначно. Прикладами загальних реакцій можуть бути реакції Гриньяра, Дільса-Альдера.

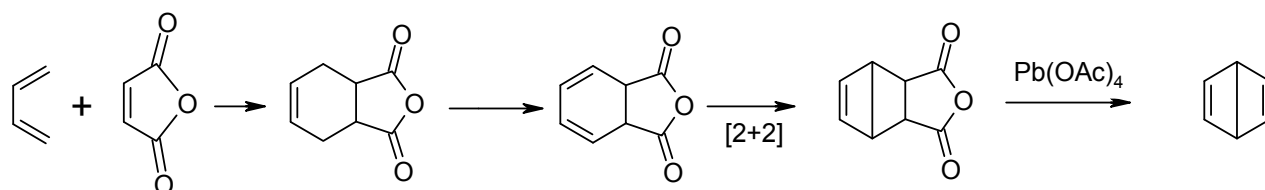
**4. Мінімум побічних процесів.** Більшість органічних сполук може піддаватися альтернативним перетворенням. Умови реакції треба підбирати таким чином, щоб потрібне перетворення переважало всі інші можливі шляхи реакції.

Так, наприклад, сполука X може перетворюватись у продукти Y або Z. Якщо Z термодинамічно більш вигідний, ніж Y, то здається, що завжди повинен утворюватись тільки Z, однак у деяких випадках можна



отримати **Y** в якості головного продукту. Це пояснюється тим, що як правило, потенційний бар'єр перетворення **X**→**Z** більше, ніж **X**→**Y**, тоді і швидкість утворення **Z** буде менше, ніж **Y**. У випадку проведення реакції в умовах, коли потенційний бар'єр **X**→**Y** долається багатьма молекулами, а бар'єр **X**→**Z** ще не досягнений, утворюється більша кількість продукту **Y**. У таких випадках говорять, що відбувається **кінетичний контроль** реакції, а сам продукт **Y** називають *кінетично контрольованим*. Коли ж запас енергії в системі дозволяє подолати обидва бар'єри, а час реакції досить довгий, що між перетвореннями **X**↔**Y** встановлюється рівновага, тоді більш вірогідним стає утворення продукту **Z**, який називають *термодинамічно контрольованим*.

Приклад. Бензол Дьюара  термодинамічно нестабільний (на 60-70 ккал/моль менш стабільний ніж ароматичний бензол). Але його можна отримати у м'яких умовах (без нагрівання):

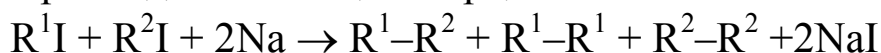


Побічним продуктом тут є звичайний бензол. Якщо намагатися зберігати бензол Дьюара, то з часом він переходить в термодинамічно більш стабільний бензол (період напівперетворення дорівнює 2 дні). В цьому випадку бензол Дьюара вважають *кінетично контрольованим* продуктом, а звичайний бензол – *термодинамічно контрольованим*.

Можливість здійснення реакції, контрольованої в кінетичній області, дозволяє проводити реакції, які заборонені в термодинамічній області. І так як енергетичний профіль реакції залежить від зовнішніх чинників і їх врахування можливе, то можна підібрати таку реакцію, яка забезпечуватиме бажане перетворення.

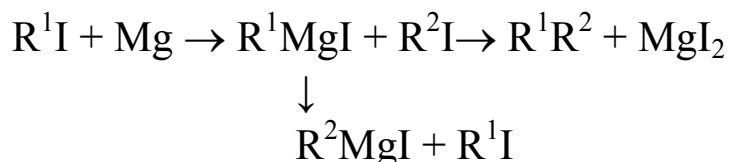
**5. Селективність реакції.** Реакція повинна приводити до одного єдиного продукту, або в крайньому випадку, щоб продукт переважав в суміші.

Приклади: 1. Реакція Вюрца:



Це загальна реакція, але вона не є селективною, тому що утворюється не один продукт, а суміш, і тому не може вважатися добрим синтетичним методом.

Кращі результати були отримані, коли почали застосовувати магнійорганічні сполуки, проте і в цьому випадку має місце побічний процес за рахунок обміну радикалами, що приводив до тих же побічних продуктів, що й реакція Вюрца, хоч і в меншому обсязі:

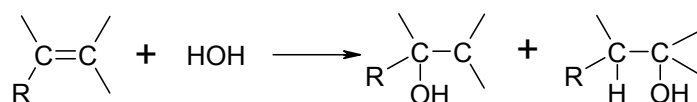


Проблему було вирішено, коли були винайдені модифіковані реактиви Грін'єра, так звані реагенти Гілмана (Gilman) – алкіл-літій-купрати ( $R_2CuLi$ ):

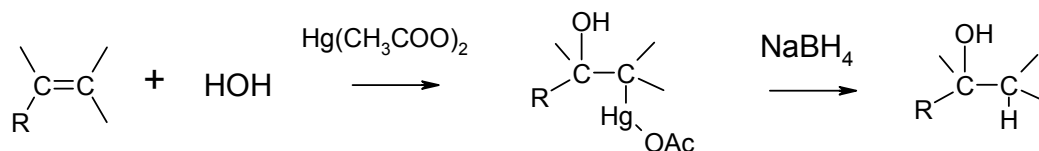


Виходи в випадку первинних галогенопохідних досягали вже 70 - 98 %. Ця реакція вже може бути основою синтетичного методу (синтез Корі-Хауса).

2. Гідратація алкенів – реакція загальна, але теж не достатньо селективна:



Для селективного утворення лише одного продукту використовують послідовність реакцій, що називають оксимеркування-демеркування, яка з високою селективністю приводить до більш стійкого спирту:



У зв'язку з цим доцільно привести визначення різних видів селективності органічних процесів.

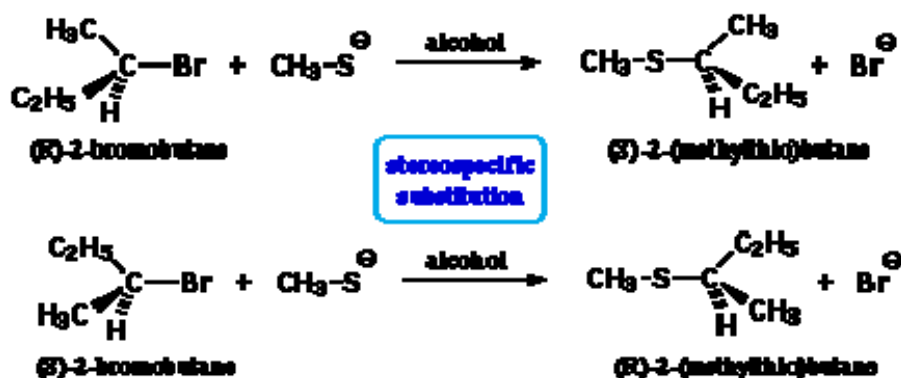
**Хемоселективність** – здатність хімічного реагенту переважно реагувати з однією з двох чи більше різних функціональних груп. Реагент має високу хемоселективність, якщо він реагує тільки з

обмеженою кількістю функціональних груп. Наприклад, борогідрид натрію більш селективний відновник ніж алюмогідрид літію.

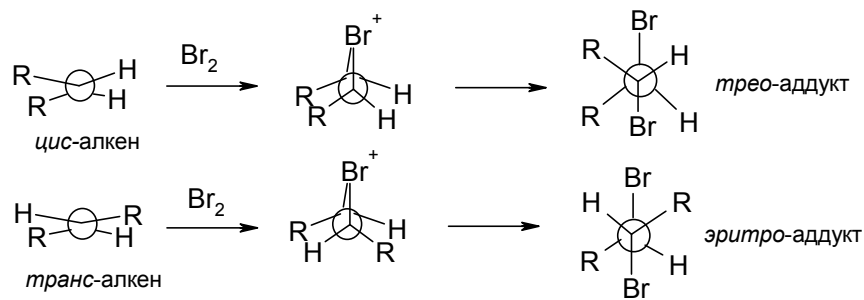
**Регіоселективна реакція** – така реакція, в якій один напрямок утворення або розриву зв'язків домінує над усіма іншими можливими напрямками. Реакції називаються повністю (на 100 %) регіоселективними, якщо різниця повна, або частково (на x %) регіоселективними, якщо продукт реакції по одному напрямку переважає над рештою всіх продуктів. Можна проводити відмінність на напівкількісному рівні і розділяти високу і низьку регіоселективність. Високу регіоселективність пояснюють правила Марковнікова, Зайцева. На 100 % регіоселективні реакції ще називають **регіоспецифічними**.

**Стереоселективність** – це переважне утворення в хімічній реакції одного стереоізомера в порівнянні з іншим. Якщо стереоізомери є енантіомерами, явище називається **енантіоселективністю** і кількісно виражається енантіомерним надлишком (%ee = модуль різниці вмісту %R і %S); якщо ж вони діастереомери – **діастереоселективністю** і виражається діастереомерним надлишком (%de). Реакції називаються на 100 % стереоселективними, якщо утворюється тільки один ізомер, і частково (на x %) стереоселективними, якщо один з продуктів переважає. Відносний вихід стереоізомерів може характеризуватися напівкількісно як висока і низька стереоселективність.

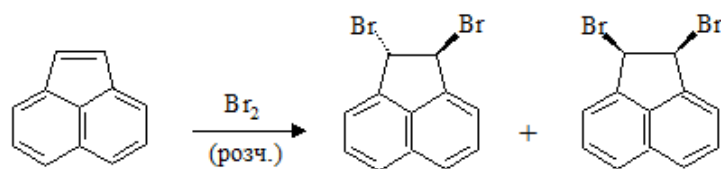
Реакція називається **стереоспецифічною**, якщо вихідні сполуки, що відрізняються тільки конфігурацією, перетворюються *виключно* в стереоізомерні продукти (кожна сполука – в свій продукт). Згідно цього, стереоспецифічний процес обов'язково є на 100 % стереоселективним. Наприклад, стереоспецифічними вважають реакції  $S_N2$  і  $A_E$ :







Проте не всі 100 % стереоселективні процеси є стереоспецифічними. Реакції, наведені вище, вважають стереоспецифічними, так як будова продукту однозначно визначається механізмом реакції. Але є реакції, які в різних умовах проявляють різну стереоселективність (від 0 % до навіть 100 %). Але цю 100 % стереоселективність не можна називати стереоспецифічністю. Наприклад, реакція бромовання аценафтилену в різних розчинниках приводить до суміші *цис*- і *транс*-1,2-дибромидів, причому в неполярних розчинниках їх вміст майже однаковий (стереоселективність дорівнює 0 %), а в полярних доля *транс*-ізомеру збільшується. Це показує, що проміжне утворення бромонієвого йону не відбувається і процес не можна вважати стереоспецифічним  $A_E$ -приєднанням, навіть якщо у одному з розчинників буде спостерігатися 100 % утворення *транс*-ізомеру.



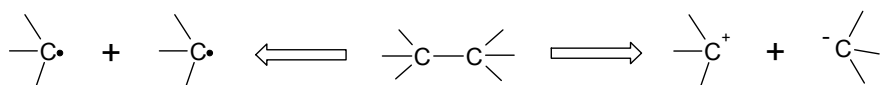
Таким чином, стереоспецифічність – це властивість реакції внаслідок її механізму, а стереоселективність – лише факт переважного утворення одного з можливих стереоізомерів, що спостерігається експериментально в певних умовах.

Другим прикладом нестереоспецифічної реакції є взаємодія (S)-3-бром-3-метилгексану з водою (в ацетонітрилі), що протікає за механізмом  $S_N1$  і приводить до рацемічної суміші (S,R)-3-метилгексанолу-3 (схему зобразіть самостійно).

**6. Технологічність і екологічність процесу.** Наприклад, синтез формальдегіду з CO і  $H_2$  найпростіший, але здійснити його в лабораторних умовах достатньо важко, крім того вихідна речовина CO – отрута.

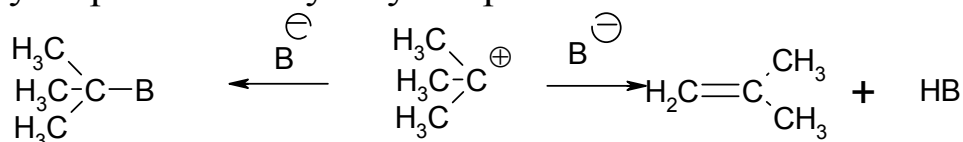
## Загальні принципи побудови вуглецевого скелету молекули

Як було вказано вище, С-С зв'язок може бути побудований різними шляхами:



У чистому вигляді і радикали, і йони мають дуже високий рівень потенційної енергії. Часто потрібно знизити цю енергію до тієї реакційної здатності, яка необхідна для даної реакції.

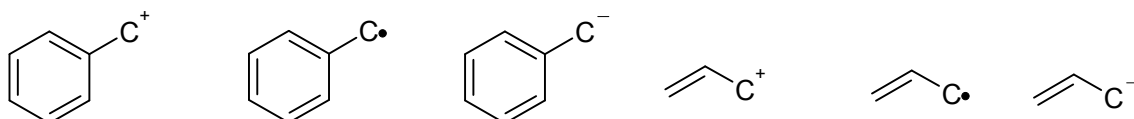
Радикальні процеси практично не використовуються в лабораторії, але більш поширені в промисловості. Лабораторні ж методи в основному засновані на реакціях С(+), С(-) йонів, або (частіше) синтетичних еквівалентів цих частинок. Реакційна здатність йонів визначається наявністю на них електричного заряду, вони схильні до сильної кулонівської взаємодії з йонами протилежного знаку і диполями. Створюючи навколо себе сильне електростатичне поле, йони можуть викликати сильну поляризацію зв'язків інших молекул, розчинника. Крім того, заряд надає істотний вплив на стабільність самого йона. Під впливом заряду може відбуватися зміна самого йона. Так, карбокатион трет-бутил під впливом нуклеофіла В<sup>-</sup> може стабілізуватися за рахунок утворення нового ковалентного зв'язку С-В (за донорно-акцепторним механізмом), або ж відщепити протон з утворенням ізобутену і спряженої кислоти НВ:



Такі можливі побічні процеси, що пов'язані з перетвореннями йонів і з їх взаємодією з іншими йонами та молекулами, завжди треба враховувати.

Реакційна здатність йону залежить від ступеню делокалізації заряду. Чим більший ступінь делокалізації, тим більша стабільність йону і тим менша реакційна здатність.

Універсальним «буфером» заряду є ароматична система. Аналогічно, алільний катіон і аніон, а також інші ненасичені угруповання:



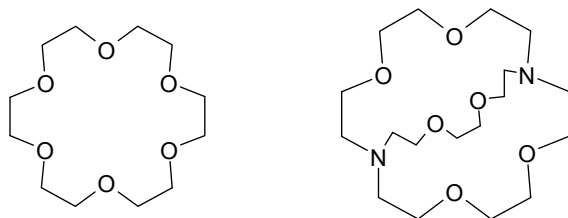
Електроноакцепторні замісники додають стабільності карбаніонам, електронодонорні – карбокатионам. Крім цього, певний вплив мають і зовнішні чинники, насамперед, сольватація. Полярні розчинники здатні ефективно сольватувати йони, знижуючи їх реакційну здатність. Так, при переході від неполярного гексану до полярного ацетонітрилу реакційна здатність йонів зменшується завдяки делокалізації заряду з участю сольватної оболонки. Але йонні сполуки досить важко розчиняються в неполярних розчинниках, тому реакції часто доводиться проводити не в самих вигідних умовах.

Якщо потрібно провести реакцію з малоактивним реагентом, підняти його активність можна використанням малополярного середовища і навпаки, для подавлення активності надмір активних йонів реакцію проводять в полярному середовищі (краще в біполярному). Такими біполярними апротонними розчинниками є ацетонітрил, ДМФА, ДМСО. Біполярні розчинники мають такий розподіл заряду в молекулах, який дозволяє ефективно сольватувати позитивні йони. Крім того, переважна більшість апротонних розчинників інертні і мають добру здатність розчинювати (солубілізацію), що дозволяє проводити реакції в гомогенному середовищі. Також в реакціях часто використовують протонні розчинники (спирти, кислоти, воду). Вони ефективно сольватують як катіони, так і аніони, крім того, мають рухливий атом гідрогену, що може приводити до побічних продуктів.

Реакційна здатність йону сильно залежить і від будови протиіона. «Добрими» протиіонами для катіонів є ті аніони, які характеризуються низькою реакційною здатністю, тобто, стабільні. Так, в молекулі  $\text{CH}_3\text{Cl}$  реакційна здатність метильного катіона невелика із-за великої вірогідності рекомбінації з активним аніоном хлору. У присутності в якості протиіона таких об'ємних аніонів як  $[\text{BF}_4]^-$ ,  $[\text{SbF}_6]^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_2^-$  з високоделокалізованим зарядом реакційна здатність метильного катіона різко підвищується. Низька реакційна здатність протиіона потрібна також і для того, щоб він був слабким нуклеофілом і не втручався в процес.

Для аніонів «добрими» протиіонами є катіони, у яких позитивний заряд делокалізований або екранований. Наприклад, четвертинні амонієві катіони в  $\text{NR}_4^+\text{X}^-$ , такі як тетрабутиламоній, мають великий розмір і є слабкими електрофілами. Відстань між

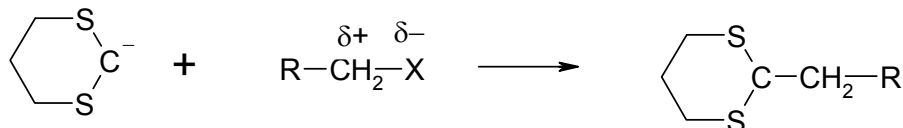
таким катіоном і протиіоном  $X^-$  дуже велика, тому потенційна енергія  $X^-$  зростає і навіть в слабополярному розчиннику концентрація  $X^-$  буде достатньо великою. Аналогічно, тетраалкілфосфонієвий катіон,  $R_4P^+$ . Добрі результати дає збільшення об'єму катіона за рахунок утворення комплексу з макроциклічною сполукою – краун-етером або криптандом:



За рахунок комплексоутворення збільшується відстань між катіоном і аніоном, а енергія, що виділяється при цьому, здатна компенсувати витрати на руйнування кристалічної ґратки йонної сполуки і вона стає розчинною навіть в неполярних органічних розчинниках.

З високої активності катіона або аніона виходить, що для здійснення реакції не обов'язково мати ці йони в чистому вигляді; цілком достатньо, якщо один з реагентів йонний, а другий є ковалентною сполукою з сильно поляризованим зв'язком. В цьому випадку під впливом йонного реагенту відбувається поляризація зв'язку і атака на протилежний кінець диполя.

Наприклад:



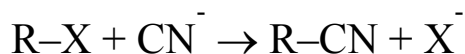
У реакційному середовищі взагалі може не бути катіонів і аніонів, але можуть бути сполуки з сильно поляризованими зв'язками, які виступають як йони, наприклад, метил трифлуоросульфат ( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}-\text{CH}_3$ ) є джерелом метильного катіону  $\text{Me}^+$ , а н-бутиллітій ( $n\text{-Bu-Li}$ ) є дуже сильною основою і використовується для генерації нуклеofilів. Взагалі всі металоорганічні сполуки ( $\text{R-MgX}$ ,  $\text{R-Li}$  та ін.) завжди мають частковий негативний заряд на карбоні і тому є синтетичними еквівалентами карбаніонів і джерелами нуклеofilів.

Органічні реакції, які можуть стати основою синтетичного методу, умовно можна розділити на дві групи:

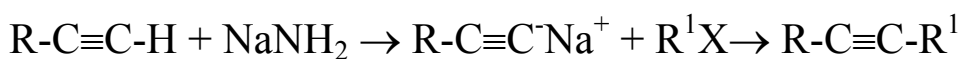
- реакції побудови вуглецевого скелета і
- реакції перетворення функціональних груп

## Приклади реакцій побудови вуглецевого скелета

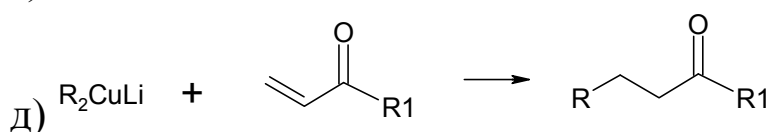
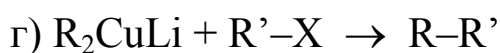
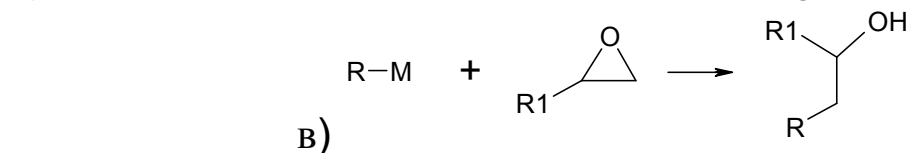
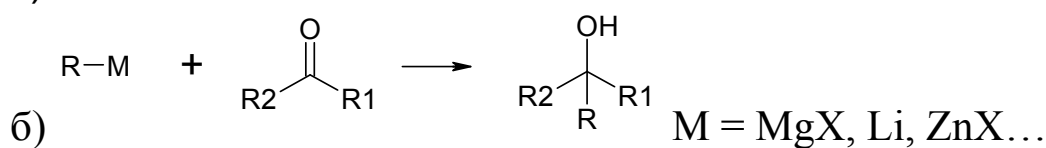
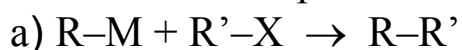
1. Використання  $S_N$  реакцій з ціанідами



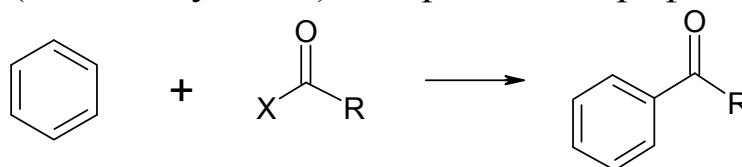
2. Алкілування ацетиленідів



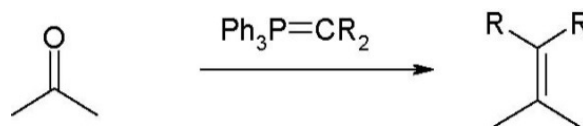
3. Реакції металоорганічних сполук:



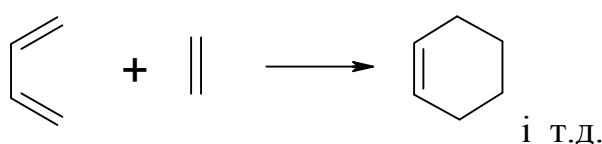
4. Ацилування (або алкілування) за Фриделем-Крафтсом:



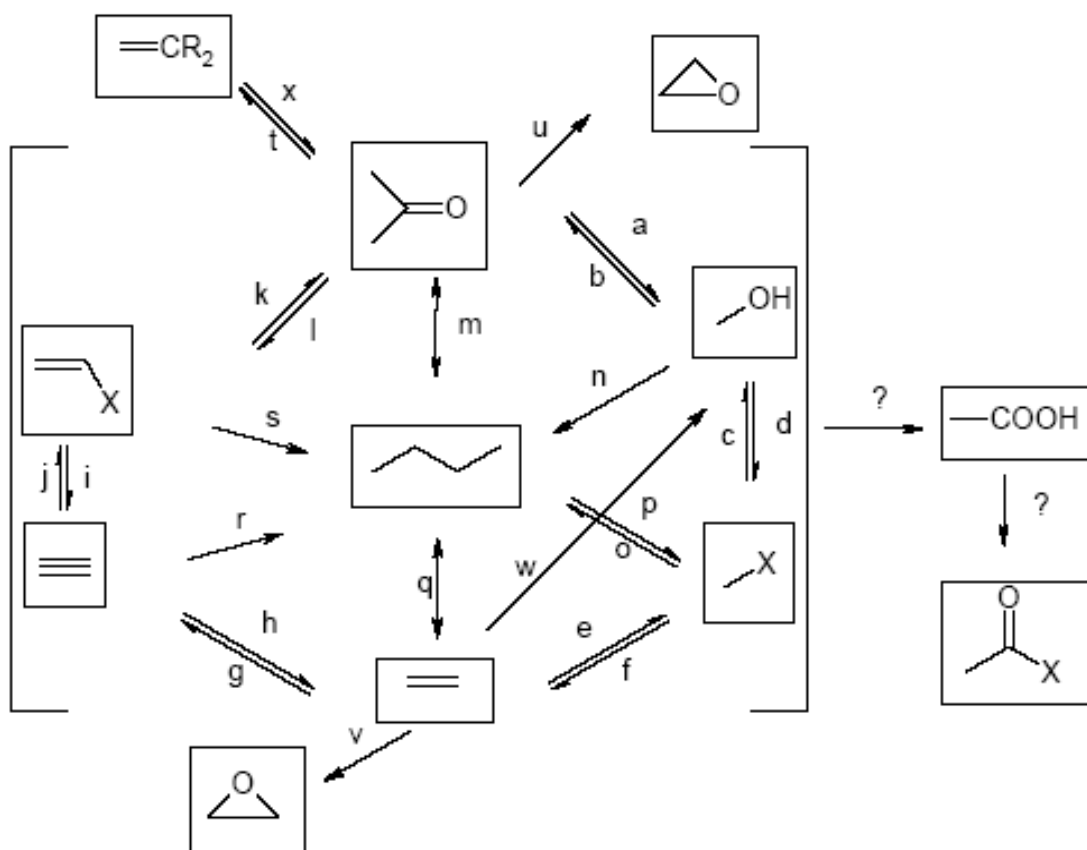
5. Реакція Віттіга



6. Реакція Дільса-Альдера



## Приклади реакцій перетворення функціональних груп:



Умови:

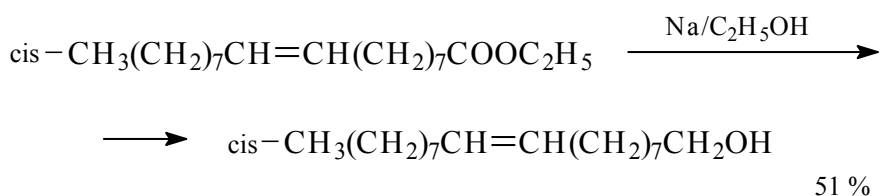
a. $\text{LiAlH}_4$ або $\text{NaBH}_4$ або $\text{H}_2/\text{кат}$	b. $\text{CrO}_3$
c. $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ або $\text{PPh}_3$ , $\text{RCO}_2^-$ , $\text{MeO}_2\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{CO}_2\text{Me}$ (реагент Міцунобу)	d. $\text{PCl}_5$ , $\text{SOCl}_2$ ( $\text{X}=\text{Cl}$ ); $\text{PBr}_3$ ( $\text{X}=\text{Br}$ ); $\text{NaH}$ потім $\text{RX}$ ( $\text{X}=\text{OR}$ ); $\text{PBr}_3$ або $\text{RSO}_2\text{Cl}$ , фталімід калію, гідроліз ( $\text{X}=\text{NH}_2$ )
e. $\text{HX}$	f. $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ або $\text{RO}^-/\text{ROH}$
g. $\text{Br}_2$ потім $\text{NaNH}_2$	h. $\text{H}_2/\text{кат.}$ або $\text{Na}/\text{NH}_3/\text{EtOH}$
i. $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3$	j. $\text{HX}$
k. $\text{H}_3\text{O}^+$	l. $\text{PCl}_5$
m. $\text{N}_2\text{H}_4/\text{KOH}$ або $\text{Zn}(\text{Hg})/\text{HCl}$	n. $\text{RSO}_2\text{Cl}$ потім $\text{LiAlH}_4$
o. $\text{LiAlH}_4$ або $\text{H}_2/\text{кат.}$	p. $\text{X}_2/h\nu$ або нагрів
q. $\text{H}_2/\text{кат.}$	r. $2\text{H}_2/\text{кат.}$
s. надлишок $\text{H}_2/\text{кат.}$	t. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CR}_2$
u. $\text{Me}_2\text{S}^+-\text{CH}_2^-$	v. $\text{RCO}_3\text{H}$
w. $\text{B}_2\text{H}_6$ з наступною дією $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ або $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ потім $\text{NaBH}_4$	x. $\text{O}_3$ , потім $\text{Me}_2\text{S}$ або $\text{H}_2\text{O}_2$

# МЕТОДИ УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКІВ

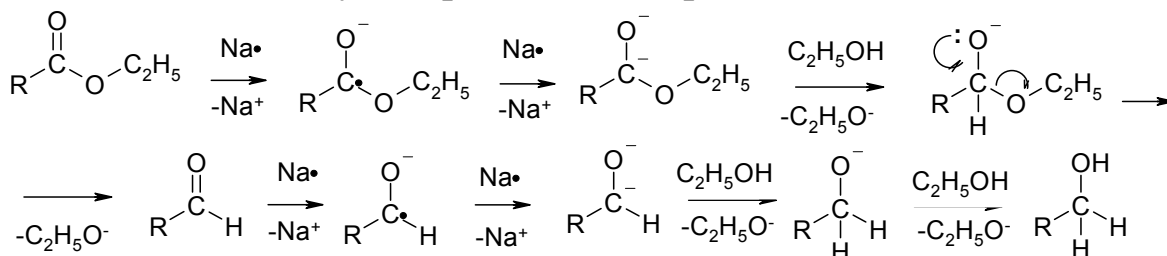
## 1. Методи утворення зв'язків карбон-гідроген

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

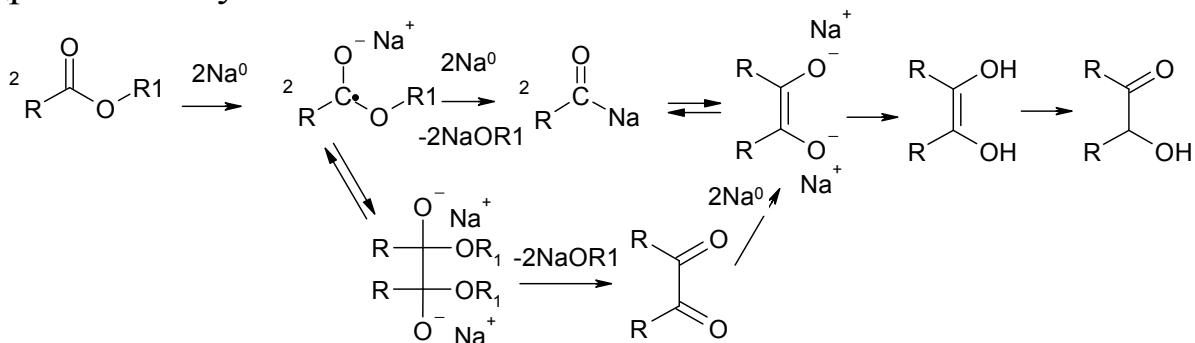
**1.1. Реакція Буво-Блана.** Карбонові кислоти та їх естери відновлюють воднем в момент виділення. Реакцію ведуть, додаючи невеличкими порціями металічний натрій до киплячого розчину естеру карбонової кислоти в абсолютному спирті. Наприклад, етилолеат перетворюється на олеїновий спирт з виходом 51 %.

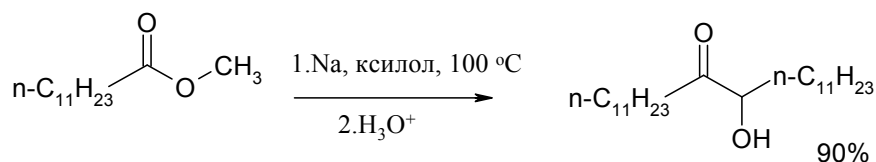


Механізм відновлення включає наступні стадії: утворення аніон-радикала, потім діаніона, відрив протону від розчинника, далі відрив алкоголят-аніону, що приводить до альдегіду, і, наприкінці, відновлення альдегіду в первинний спирт.

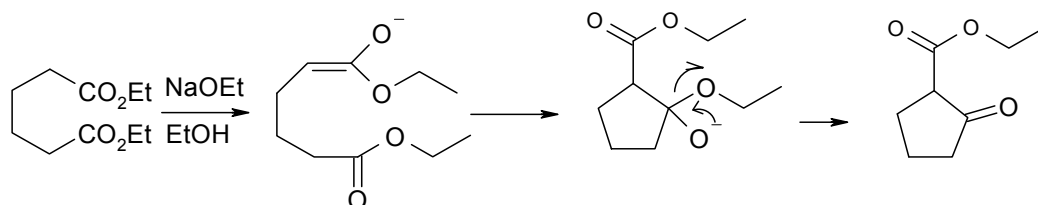


Побічним процесом до цієї реакції може відбуватися **ацилоїнова конденсація**, при якій аніон-радикали, що утворюються на першій стадії відновлення, димеризуються з наступним утворенням  $\alpha$ -гідрокисетону:



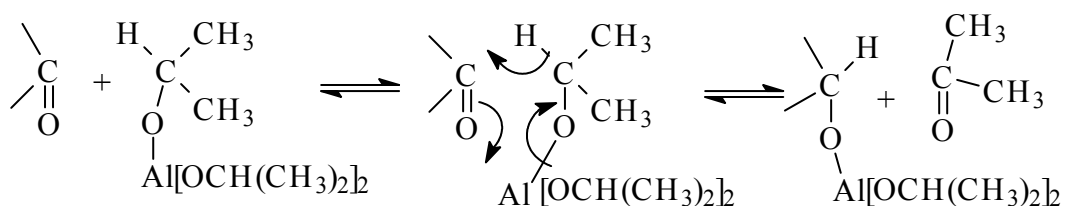


Другою реакцією, що може проходити в тих же умовах, є **конденсація Дікмана**, або внутрішньомолекулярна реакція Кляйзена:



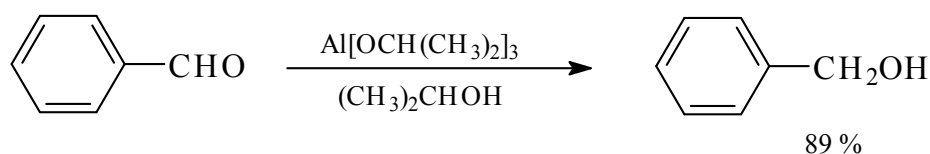
Велика ймовірність протікання побічних процесів обмежує застосування цього класичного методу.

**1.2. Відновлення карбонільних сполук за методом Мервейна-Понндорфа-Верля** дозволяє синтезувати спирти з альдегідів і кетонів ізопропаноліатом алюмінію. Джерелом гідрид-йона є гідроген від  $\alpha$ -атому карбону ізопропілового спирту. В ході реакції ізопропіловий спирт окислюється в ацетон. Вважають, що міграція гідрид-йона відбувається усередині шестицентрового перехідного стану:



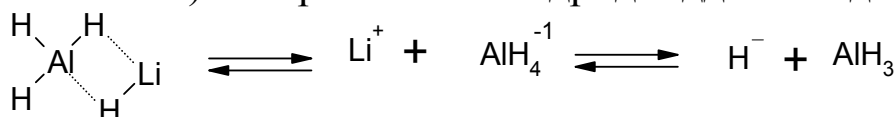
Реакція оборотна внаслідок обміну електронами між вихідною карбонільною сполукою і ізопропаноліат-аніоном. Зворотний процес називається окисленням за **Оппенауером**. Для зсуву рівноваги вправо ацетон відганяють з реакційної маси, а з алкоголіату алюмінію, що утворився, після кислотного гідролізу отримують продукт відновлення. Можна застосовувати алкоголіати алюмінію з іншими спиртами, але кращі результати отримують при використанні алкоголіатів вторинних спиртів, оскільки вони є більш активними донорами гідрид-йона, ніж первинні, і тому окислюються легше. Ізопропаноліат алюмінію є специфічним відновником карбонільної групи альдегідів і кетонів і не зачіпає кратні зв'язки C=C та інші функціональні групи (NO<sub>2</sub>, COOR). Метод застосовується до аліфатичних і ароматичних карбонільних сполук, причому альдегіди відновлюються легше, ніж кетони:





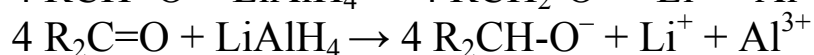
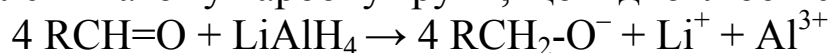
### 1.3. Відновлення комплексними гідридами

$\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$  та ін. є синтетичними еквівалентами гідрид-йону і знаходять широке використання як універсальні відновники полярних функціональних груп. Твердому стану  $\text{LiAlH}_4$  приписують тетраедричну структуру. В основних розчинниках (етер, ТГФ, третинні аміни) полярний алюмогідрид піддається дисоціації:

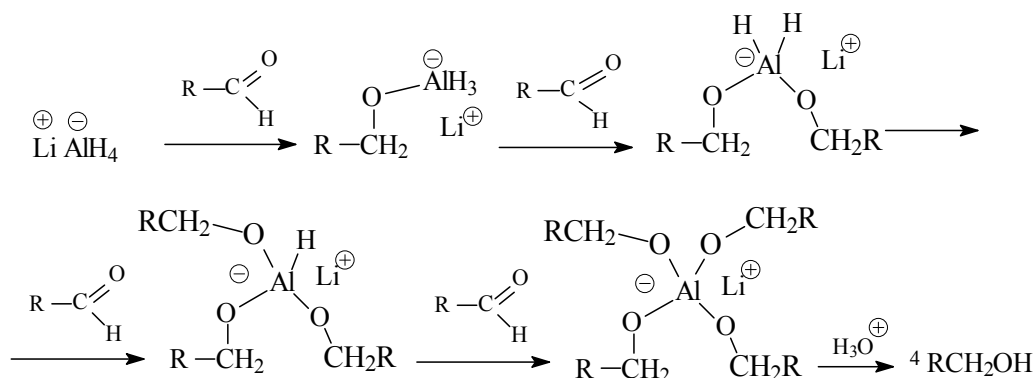


Наведена схема підтверджується тим, що розчини  $\text{LiAlH}_4$  електропровідні, їх питома електропровідність близька до такої для етилмагнійброміду.

Відновлення карбонільних сполук відбувається за механізмом бімолекулярного нуклеофільного приєднання. Процес багатостадійний і залежить від характеру групи, що відновлюється. Мольне співвідношення субстрат:відновник визначається ступенем окислення атому карбону групи, що відновлюється:



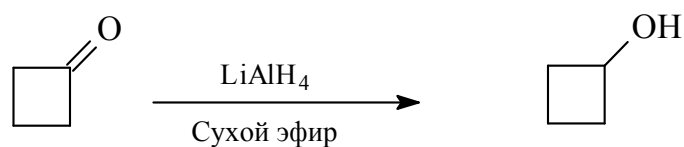
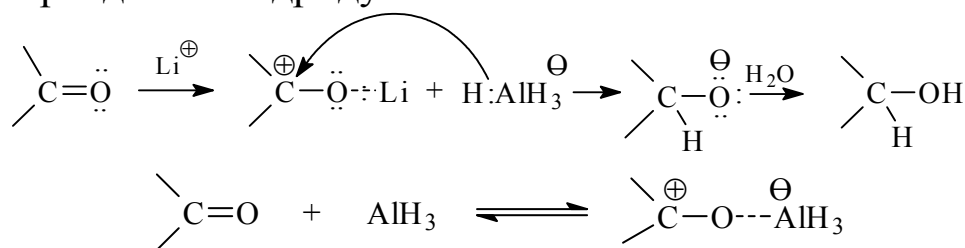
У випадку альдегідів і кетонів загальноновизнаним вважається наступний механізм:



Таким чином, в якості відновника в цій реакції виступає не тільки гідрид-іон, але й ряд комплексних алюмогідридних йонів.

Альтернативним варіантом є відновлення за другим механізмом, згідно з яким спочатку катіон Літію координується з карбонільним киснем, після чого вже відбувається перенос гідрид-йону до електрондефіцитного атому карбону карбонільної групи. Гідрид

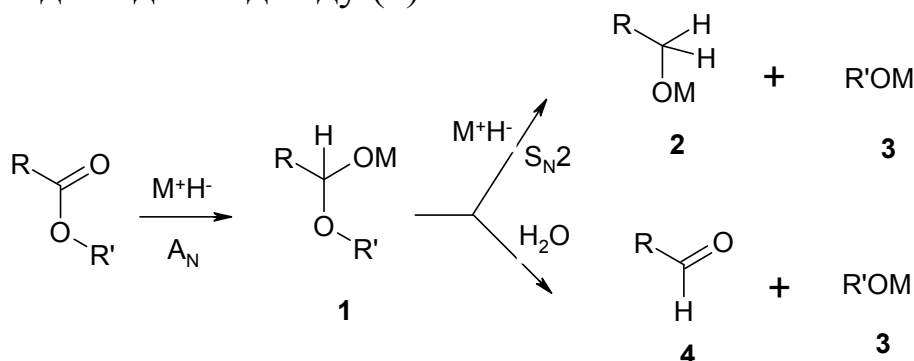
алюмінія, що звільняється при цьому, має властивості кислоти Льюїса і може вступати в донорно-акцепторну взаємодію з іншими молекулами оксосполук, активуючи наряду з йоном літію карбонільні групи до приєднання гідриду:



90 %

Експериментально доведено, що катіон металу комплексного гідриду в відновлювальній системі може грати роль кислотного (електрофільного) каталізатора. Каталітична дія  $\text{Li}^+$  в випадку  $\text{LiAlH}_4$  підтверджена наступним чином: при введенні в реакцію катіоносольватуючої добавки (краун-етеру) процес відновлення припиняється і знову поновлюється в присутності будь-якої солі літію.

Відновлення естерів алюмогідридом літію відбувається в дві стадії, першою з яких є приєднання, що приводить до утворення напівацетального алкоголяту (1). Далі відбувається бімолекулярне нуклеофільне заміщення алкокси-групи гідрид-іоном за участю другого гідридного еквіваленту; при цьому утворюється алкоголят (2), який при кислотній обробці реакційної суміші приводить до відповідного первинного спирту  $\text{RCH}_2\text{OH}$ . Якщо швидкості  $A_N$  і  $S_N$  реакцій приблизно однакові, то відновлення проходить до кінця. Якщо ж швидкість  $A_N$  процесу значно перевищує швидкість  $S_N$  реакції, то в реакційному середовищі накопичується (1), гідроліз якого приводить до альдегіду (4):



Борогідрид натрію  $\text{NaBH}_4$  є м'якшим відновником, що дозволяє проводити селективне відновлення  $\text{C}=\text{O}$  групи альдегідів, кетонів і хлорангідридів. Карбонові кислоти та їх похідні  $\text{NaBH}_4$  не відновлюються, так само як і інші полярні і неполярні кратні зв'язки (див. табл. 1).

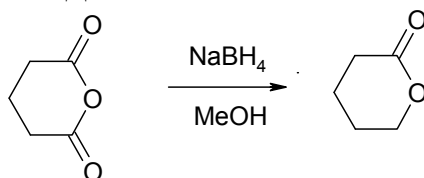
Таблиця 1

Порівняльна характеристика комплексних гідридів

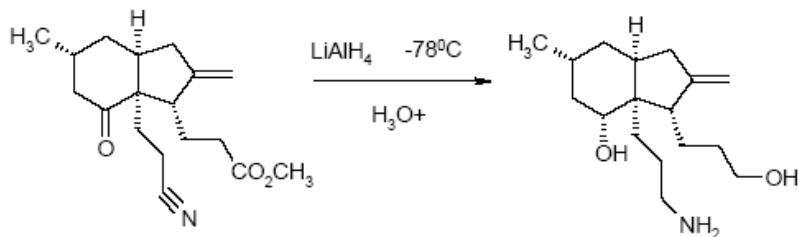
	$\text{LiAlH}_4$	$\text{NaBH}_4$
<i>Альдегіди, Кетони</i>	<i>Спирти</i>	<i>Спирти</i>
<i>Карбонові кислоти</i>	<i>Спирти</i>	-
<i>Ангідриди</i>	<i>Спирти</i>	<i>Лактони</i>
<i>Хлорангідриди</i>	<i>Спирти</i>	<i>Спирти</i>
<i>Естери, лактони</i>	<i>Спирти, діоли</i>	-
<i>Іміни</i>	<i>Аміни</i>	<i>2-гідроксілактами</i>
<i>Аміди, Лактами</i>	<i>Аміни</i>	<i>Аміни (з <math>\text{POCl}_3</math>)</i>
<i>Нітрили, Азиди</i>	<i>Аміни</i>	-
<i>Аліфатичні нітросполуки</i>	<i>Аміни</i>	-
<i>Ароматичні нітросполуки</i>	<i>Азосполуки</i>	-
<i>Алкілгалогеніди</i>	<i>Алкани</i>	-
<i>Сульфонати</i>	<i>Алкани</i>	-
<i>Озоніди</i>	<i>Діоли</i>	<i>Діоли</i>
<i>Сульфонаміди</i>	-	-
<i>Алкени і Алкіни</i>	-	-
<b>Переваги</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Велика гідридна ємність;</li> <li>• Високий ступінь чистоти продуктів завдяки зведенню побічних процесів до мінімуму;</li> <li>• М'які умови реакції, зручність при роботі з малими кількостями</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Висока селективність відновлення <math>\text{C}=\text{O}</math> груп альдегідів, кетонів і хлорангідридів;</li> <li>• Висока стійкість при зберіганні;</li> <li>• Добра розчинність в протонних розчинниках</li> </ul>
<b>Недоліки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вибухонебезпечність;</li> <li>• Низька селективність;</li> <li>• Здатність реагувати зі всіма сполуками, що містять активний гідроген;</li> <li>• Мала активність у відношенні сполук, нерозчинних в етері;</li> <li>• Необхідність ретельного оберігання від вологи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нерозчинний в діетиловому етері, диетилі;</li> <li>• Низька активність</li> </ul>

$\text{NaBH}_4$  є твердою безбарвною речовиною, в сухому вигляді досить стійкий, не розкладається при нагріванні до  $300^\circ\text{C}$ . Відновлення цим реагентом допустимо проводити в спиртовому або навіть водному розчині, де він розкладається досить повільно. Найбільш стабільний в ізопропанолі, хоча розчинність в ньому обмежена. У вологому повітрі розкладається повільно, цей процес інгібується лугами. Механізм відновлення  $\text{NaBH}_4$  зхожий з таким для  $\text{LiAlH}_4$ , але відрізняється видом каталізу.  $\text{Na}^+$  є слабшим електрофілом, ніж  $\text{Li}^+$ , тому в протонному середовищі кислотний катализ здійснюється розчинником. Цей вид каталізу підтверджується експериментальними спостереженнями – процес відновлення йде як у відсутності катіон-сольватуючих добавок, так і в їх присутності.

Особливістю борогідриду натрію є те, що він відновлює циклічні ангідриди кислот до лактонів:



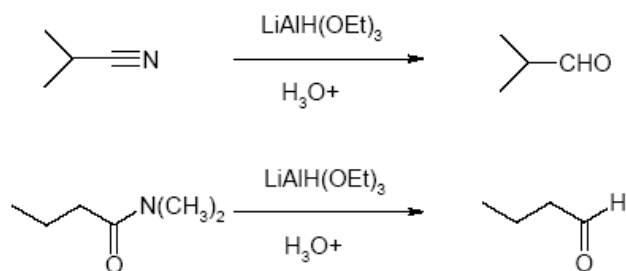
Останнім часом все більше значення набувають методи хемо- і стереоселективного відновлення з використанням модифікованих комплексних гідридів. *Селективність – основна мета розробки нових реагентів відновлення.* Під дією високоактивного і низькоселективного  $\text{LiAlH}_4$  в наступній реакції відбувається одночасне відновлення трьох полярних груп: карбонільної, нітрильної і естерної:



Селективного відновлення кожної з цих груп можна добитися за рахунок регулювання реакційної здатності реагенту відновлення шляхом заміни атомів гідрогену алкільними, алкоксильними або іншими групами.

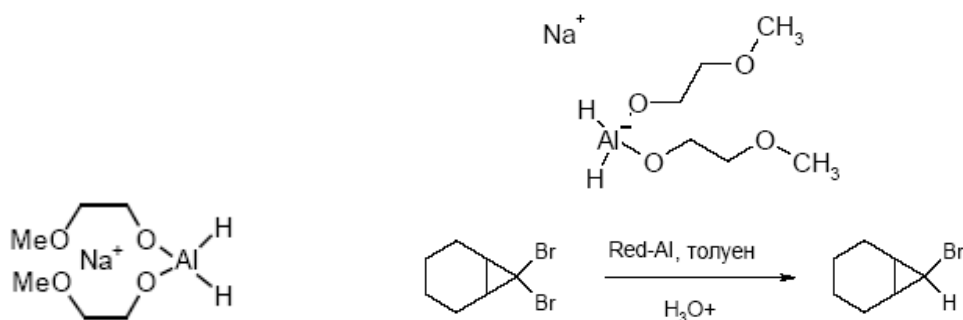
**а) Використання триалкоксіалюмогідридів** дозволяє при відновленні амідів і нітрилів отримувати альдегіди:



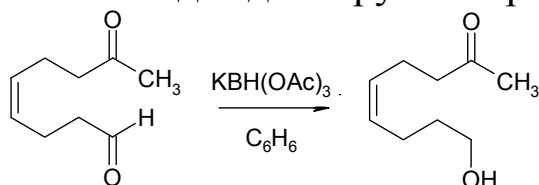


Крім того, при цьому підвищується стабільність і розчинність відновника в органічних розчинниках і в воді.

**б) біс-метоксіетоксіалюмогідрид натрію (Red-Al®, Vitride®)** відновлює ароматичні нітрили до амінів, не зачіпаючи аліфатичні, а також селективно відновлює C-Br зв'язки до C-H:



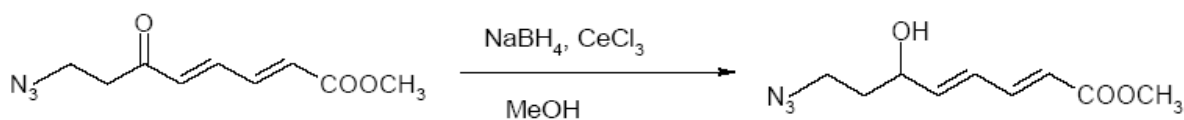
**в) триацетоксіборогідриди натрію або калію** використовуються для селективного відновлення альдегідної групи в присутності кетонної:



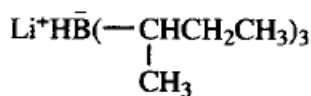
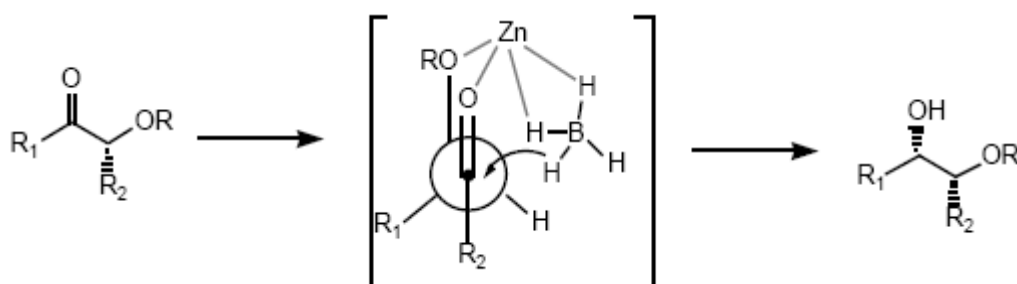
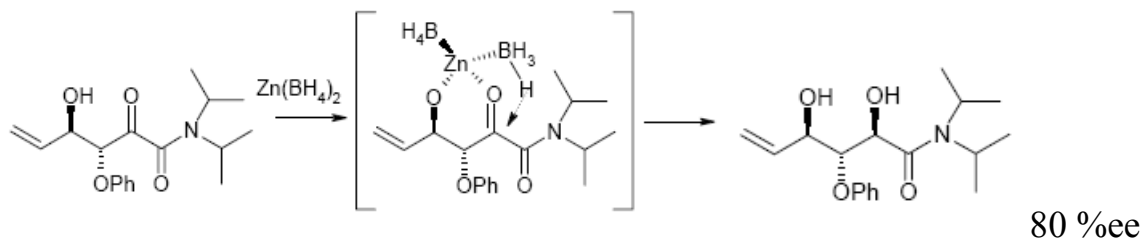
**г) реагент з високою реакційною здатністю – супергідрид (гідридотриетилборат літію)** використовується для  $S_N2$ -заміщення галогену або сульфонату (Ms, Ts) гідрид-іоном, для відновлення епоксидів в спирти. З несиметричними епоксидами реакція може протікати з високою регіо- та стереоселективністю, сприяючи атаці в найменш утрудненому положенні:



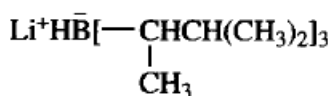
**д) для хемоселективного відновлення карбонільної групи спряжених альдегідів і кетонів використовують реагент Люче  $\text{NaBH}_4\cdot\text{CeCl}_3$**



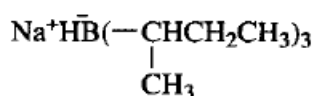
е) достатньо високу стереоселективність має відновлення прохіральних карбонільних груп **тетрагідроборатом (борогідридом) цинку  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  і селектридами:**



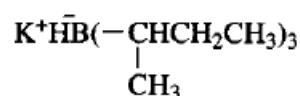
L-селектрид



L,S-селектрид

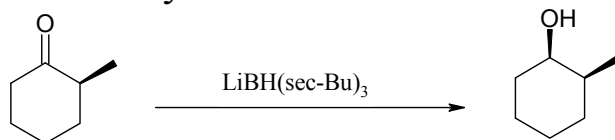


N-селектрид

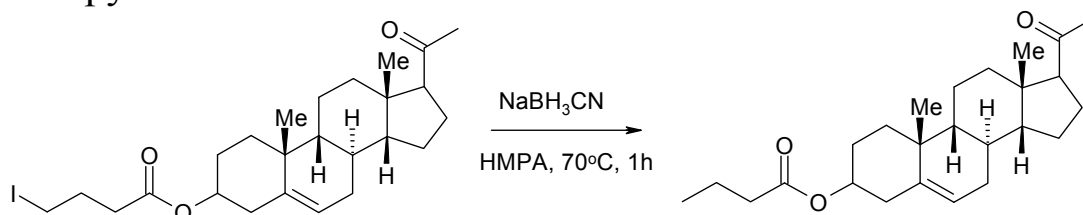


K-селектрид

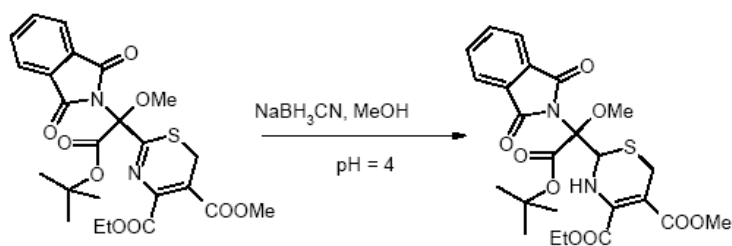
Наприклад, 2-метилциклогексанон відновлюється L-селектридом до *цис*-2-метилциклогексанолу з оптичною чистотою >99 %ee:



е) **ціаноборогідрид (ціанотригідридоборат) натрію  $\text{NaBH}_3\text{CN}$**  характеризується підвищеною стабільністю в кислому середовищі ( $\text{pH} \geq 3$ ) і низькою реакційною здатністю, що робить цей реагент дуже селективним, зокрема для відновного елімінування галоген- і гідроксигруп.



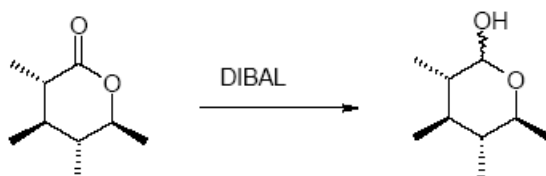
Також  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  відновлює іміни і імінієві солі до відповідних амінів:



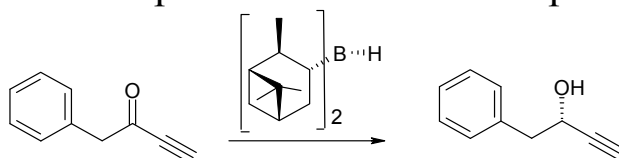
і тому доволі широко використовується для відновлювального алкілювання амінів:



ж) дізобутилалюміній гідрид  $[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2]_2\text{AlH}$  (DIBAL) застосовується для селективного відновлення лактонів в лактоли:



з) селективними асиметричними відновлювальними агентами є алкілзаміщені борани – похідні  $\alpha$ -пінену. Наприклад, (-)-(1R,2S,3R,5R)-дізопінокамфейлборан відновлює прохіральні карбонільні сполуки в спирти з високою асиметричною індукцією.



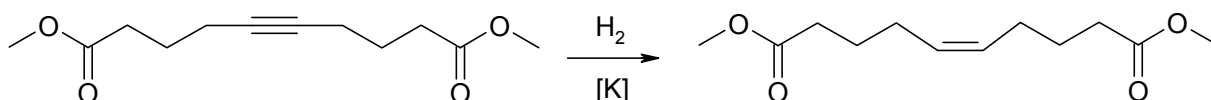
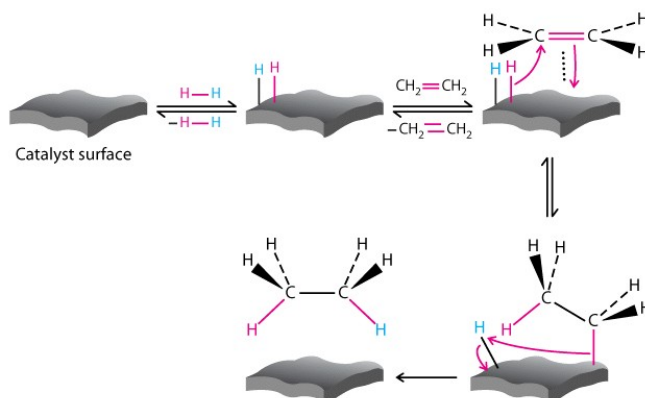
Реагенти ж) і з) не є комплексними, хоча й відносяться до класу гідридів.

#### 1.4. Каталітичне гідрування

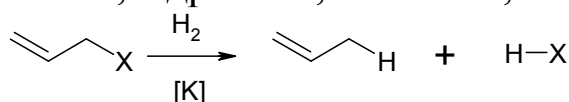
Серед способів відновлення полярних і неполярних функціональних груп своєю простотою відрізняється каталітичне гідрування. Спектр вживаних каталізаторів і умов вельми широкий, тому ми відзначимо лише деякі. За типом каталізатора розрізняють *гомогенний* і *гетерогенний* каталіз.

У лабораторних умовах як гетерогенні каталізатори застосовують платинову чернь, паладій, оксид платини (каталізатор Адамса), нікель Ренея, а також рутеній, родій, паладій і платину, нанесені на інертний носій, такий як активоване вугілля, силікагель, оксид алюмінію, сульфати або карбонати лужно-земельних металів. Механізм відновлення полягає в послідовній сорбції молекул водню і

відновлюваної речовини на поверхні каталізатора за рахунок комплексоутворення з d-орбіталями атомів металів, перегрупуванні зв'язків і подальшій десорбції продукту з поверхні. Цей механізм підтверджується переважним *цис*-відновленням:



Відновлення воднем на каталізаторі приваблює технічною простотою виконання синтезу і легкістю виділення продукту. Треба пам'ятати, що досить велика кількість функціональних груп можуть відновлюватися в одних і тих же умовах. Ця обставина значно обмежує застосовність методу. Крім того, процес відновлення на каталізаторі може супроводжуватися реакцією *гідрогенолізу* (розриву зв'язку C-X, де X=галоген, гідроксил, алкоксил, амін і ін.):



Управляти відновленням можна, якщо врахувати відносну швидкість гідрування різних функціональних груп на різних каталізаторах, наприклад:

**Pt:** C=O >> C=C > гідрогеноліз > Ar

**Pd:** C=C > гідрогеноліз > C=O > Ar

**Відносна легкість каталітичного гідрування функціональних груп** падає в наведеному ряду:

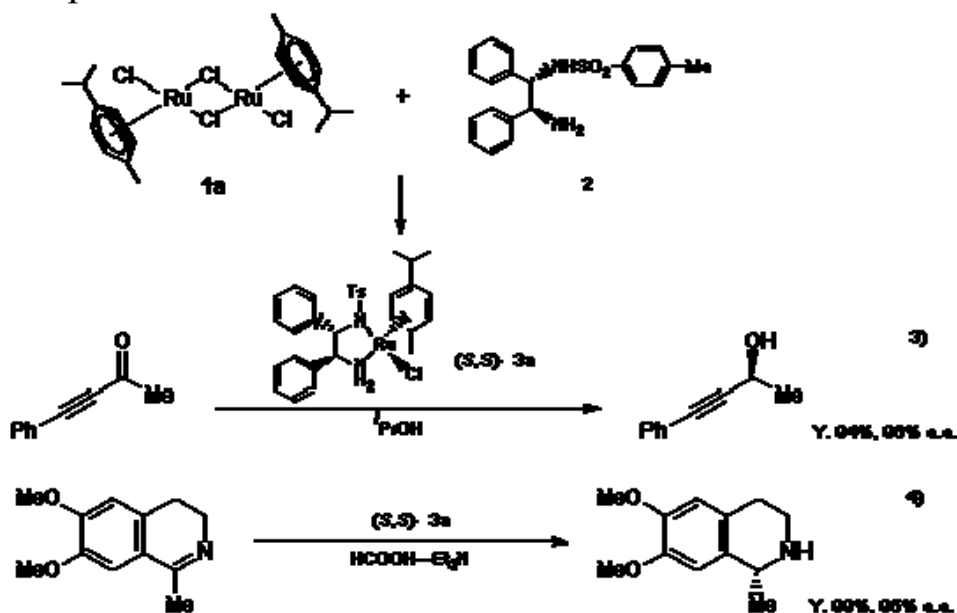
R-COCl → RCOH (Роземунд) > RNO<sub>2</sub> → RNH<sub>2</sub> > R-C≡C-R → R-CH=CHR > > R-COH → RCH<sub>2</sub>OH > RCH=CHR → RCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>R > R<sub>2</sub>C=O → R<sub>2</sub>CH(OH) > > Ar-CH<sub>2</sub>-O-R → ArCH<sub>3</sub> + ROH > R-C≡N → RCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> > нафталін → → 1,2,3,4-тетрагідронафталін > R-CO-OR' → RCH<sub>2</sub>OH + R'OH > R-CO-NR'<sub>2</sub> → R-CH<sub>2</sub>-NR'<sub>2</sub> > бензол → циклогексан > R-CO<sub>2</sub>Na (не реагує)

Крім того, подвійний зв'язок у менш заміщених алкенах



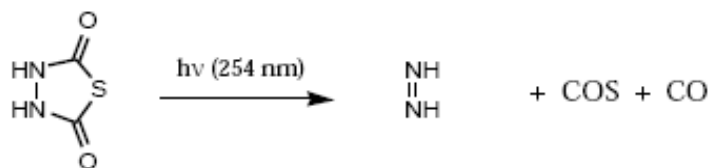
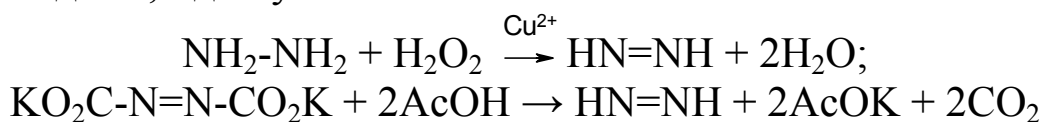


(зазвичай селективність підвищується при зниженні концентрації каталізатора), до сольватаційних ефектів. Прикладом стереоселективного гомогенного відновлення може послужити наступний процес:

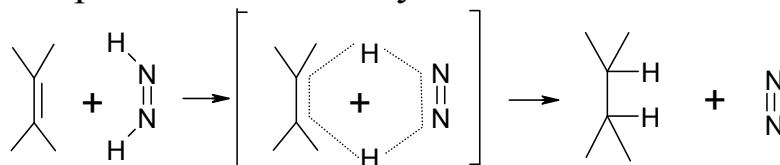


### 1.5. Відновлення подвійних C=C зв'язків за допомогою діїміда

Діїмід (NH=NH) утворюється *in situ* окисненням гідразину в присутності солей двовалентного купруму або термолізом азодикарбоксилата калію (KO<sub>2</sub>C-N=N-CO<sub>2</sub>K) чи фотолізом 1,3,4-тіадіазолідін-2,5-діону:

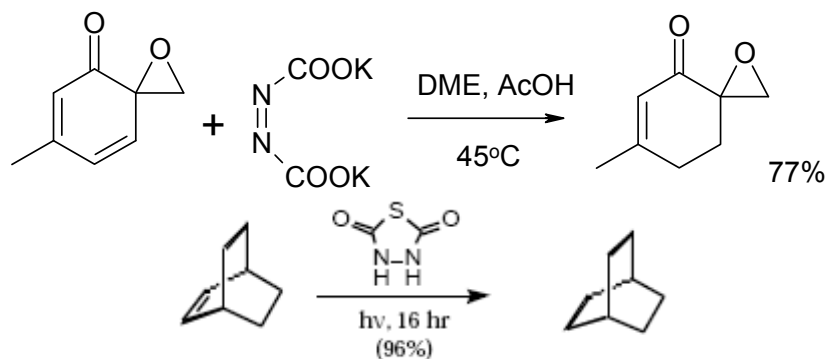


Діїмід є донором гідрогену, що діє за механізмом *цис*-приєднання електроциклічного типу:



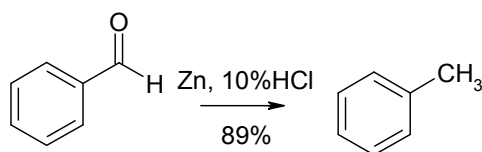
Діїмід відновлює симетричні кратні зв'язки швидше, ніж поляризовані. Високоселективний при відновленні спряжених дієнів, відновлюючи менш заміщений подвійний зв'язок; особливо часто застосовується для відновлення напружених подвійних зв'язків в

місткових системах:



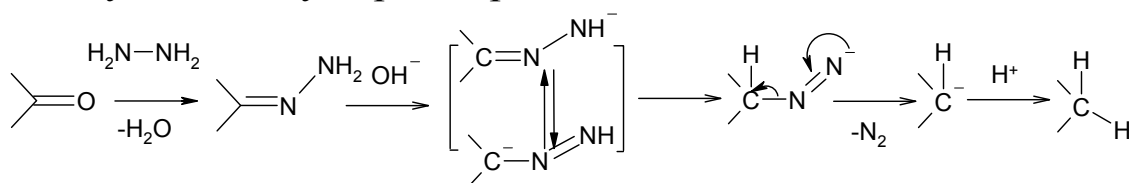
### 1.6. Відновлення карбонільних сполук в кислому середовищі

Класичним реагентом реакції відновлення за **Клемменсеном** є амальгама цинку **Zn/Hg** в розведеній хлоридній кислоті **HCl**. За допомогою цього методу альдегідні і кетонні карбонільні групи можуть бути перетворені в метиленові, причому частіше у такий спосіб відновлюють кетонні групи. Реакція непридатна для високомолекулярних і чутливих до дії кислот субстратів. Нещодавні дослідження показали, що присутність меркурію не настільки необхідна: реакція відновлення бензальдегіду йде з достатньо високим виходом і під дією цинкового пилю в 10 % HCl:



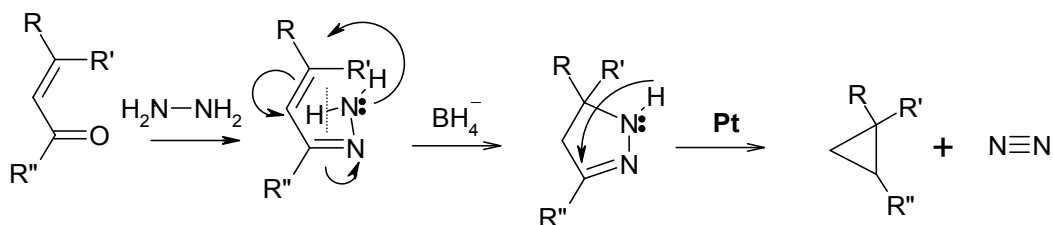
### 1.7. Відновлення карбонільних сполук в лужному середовищі

Відновлення в кислому середовищі не завжди дає задовільні результати, т.я. багато функціональних груп в цих умовах нестійкі. Відновлення кетонів гідразином за **Кіжнером-Вольфом** протікає через проміжне утворення гідразона, який в присутності основи зазнає прототропного перегрупування в азапохідне. Ця сполука втрачає протон і дає діазід-аніон, що має здатність до елімінування молекули азоту. Відрив молекули азоту приводить до утворення карбаніону, що зв'язує протон розчинника:



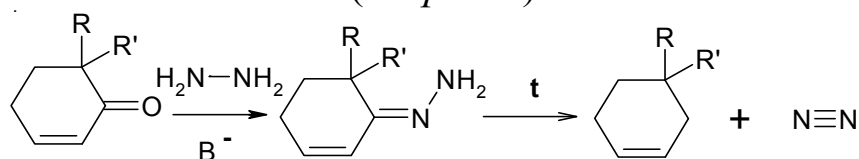
Для реакції використовують полярні апротонні розчинники (ТГФ, ДМСО, діглім  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ). В протонних розчинниках реакція блокується, т.я. проходить через стадію

утворення аніонів. Якщо в речовині, що відновлюється, є ізольований подвійний C=C зв'язок, то в умовах відновлення за Кижнером-Вольфом він не зачіпається. Якщо ж зв'язок C=C спряжений з C=O групою, то можливе утворення похідного циклопропану за наступною схемою:

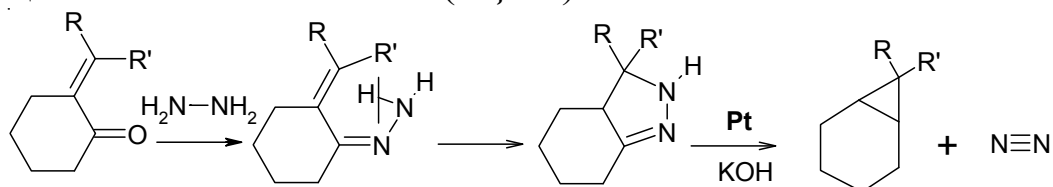


Важливість реакції Кижнера-Вольфа полягає в можливості синтезу гемінальних похідних циклопропану, недоступних іншими шляхами. У випадку екзо- і ендоциклічного спряженого подвійного зв'язку відновлення (гідрогеноліз) протікає по-різному, очевидно, внаслідок стеричних перешкод циклізації при *s-транс*-розташуванні подвійних зв'язків:

а) ендоциклічний C=C зв'язок (*s-транс*-):

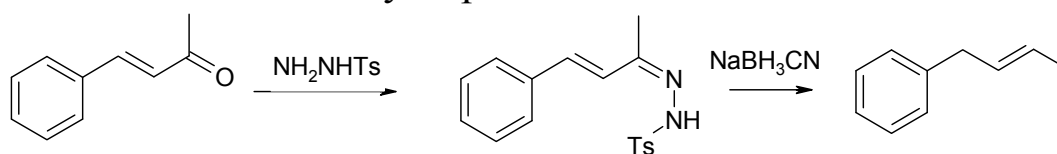


б) екзоциклічний C=C зв'язок (*s-цис*-):

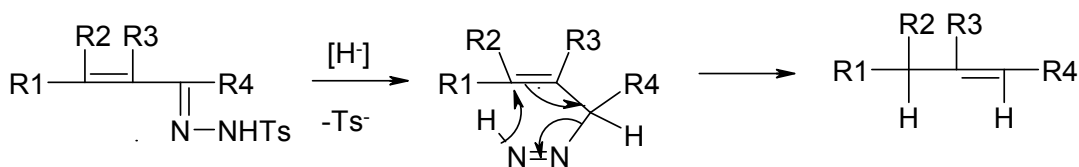


Ця реакція має велике значення в ряду терпенів, дозволяючи здійснити перехід від моно- до біциклічних систем.

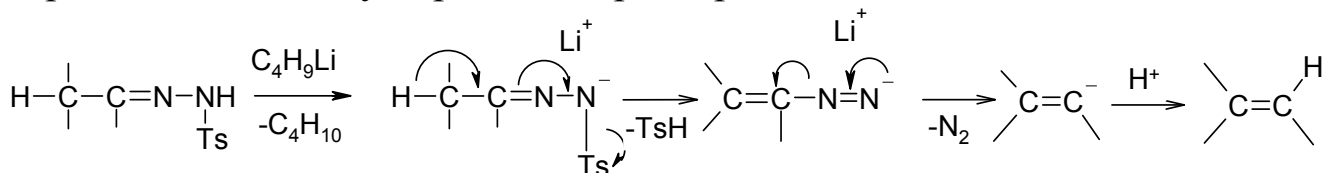
Непрямий метод гідрогенолізу в лужному середовищі полягає у відновленні тозилгідразонів  $R_2C=N-NHTs$  до  $R_2CH_2$  під дією  $NaBH_4$ ,  $BH_3$  та ін. Відновлення  $\alpha,\beta$ -ненасичених тозилгідразонів  $NaBH_3CN$  відбувається з міграцією подвійного зв'язку в положення, яке раніше займала карбонільна група, навіть якщо при цьому порушується спряження подвійного зв'язку з ароматичним кільцем:



В реакції має утворюватись циклічний інтермедіат:

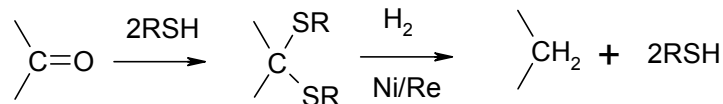


Відновлення спряжених тозилгідразонів можна вести н-бутілієм: через 1,4-елімінування, що приводить до вінільного діазид-аніону, який після відриву молекули азоту дає вінільний карбаніон, що зв'язує протон і перетворюється на алкен:



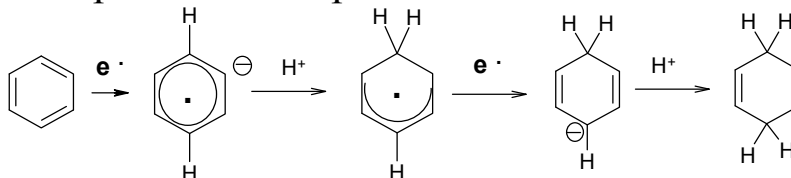
### 1.8. Відновлення карбонільних сполук в нейтральному середовищі

Якщо карбонільна сполука нестійка ані в кислому, ані в лужному середовищі, то для перетворення карбонільної групи в метиленову в нейтральному середовищі спочатку карбонільну сполуку перетворюють на тіоацеталь (або тіокеталь), який потім відновлюють **нікелем Ренея**, насиченим воднем. Реакція проходить досить легко і в м'яких умовах:

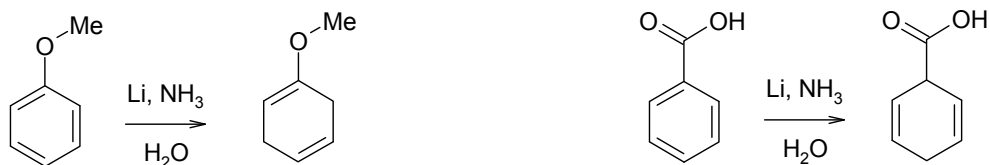


### 1.9. Реакція Берча

Часткове відновлення ароматичних сполук лужними металами, зокрема літієм, в рідкому аміаці в присутності донорів протонів є важливим синтетичним методом. Відновник (лужний метал) генерує електрони, які виступають як сильні нуклеофільні агенти, що здатні атакувати навіть ароматичні ядра:

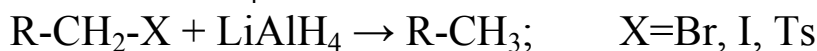


Якщо ведеться відновлення ароматичного кільця, що містить електродонорне угруповання (алкіл-, алкокси- та ін.), то ця група опиниться у  $sp^2$ -гібридизованого атому, що утворює подвійний зв'язок. Навпаки, відновлення ароматичних сполук з електроноакцепторними замісниками приводить до продукту, де замісник знаходиться у  $sp^3$ -гібридизованого атому:



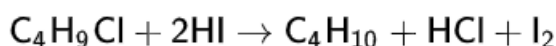
### 1.10. Заміщення функціональних груп атомом гідрогену

Відновлення (або гідрогеноліз) тозилатів, алкілгалогенідів можна провести за допомогою різних відновників, серед яких найбільш активний  $\text{LiAlH}_4$ .

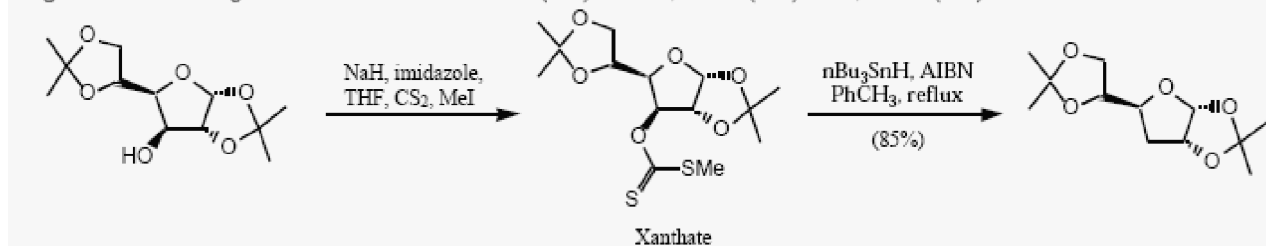


Алкілтозилати відновлюються легше, ніж алкілгалогеніди, якщо реакцію проводити в діетиловому етері, але порядок реакційної здатності змінюється на зворотній в диглімі. Відмінність в реакційній здатності настільки велика, що можна відновити тозилатну групу в молекулі галогенопохідного і навпаки, відновити галоген, залишивши тозилат.

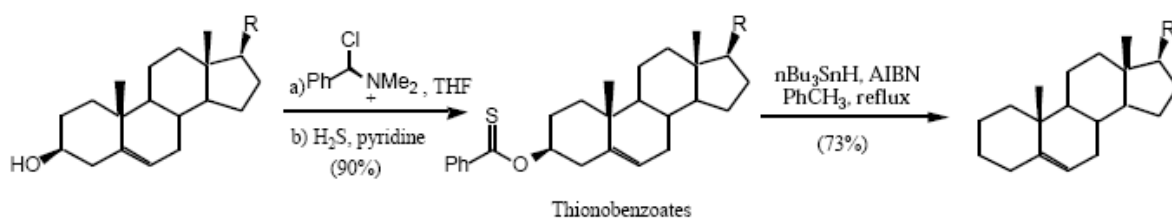
Галоген також можна замінити на гідроген за допомогою послідовної або сумісної дії магнію з вторинним або третинним спиртом (через проміжне утворення реактиву Гриньяра). Іноді в якості відновника галогенопохідних використовують йодоводневу кислоту.



Гідроксильна група також може бути замінена на гідроген дегідроксилюванням за **Бартоном** (під дією основи і фенілхлоротіоформіату ( $\text{PhOC(S)Cl}$ ). Фенокситіокарбонільний естер, що утворюється при цьому, може бути відновлений станом три-*n*-бутилгідридом в присутності 2,2'-азобісізобутиронітрила (**АІБН**).



Нітросполуки  $\text{RNO}_2$  відновлюються до  $\text{RH}$  під дією метилтіоляту натрію  $\text{CH}_3\text{SNa}$  в апротонному розчиннику або при взаємодії з  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .



## 2. Методи утворення зв'язків С-О

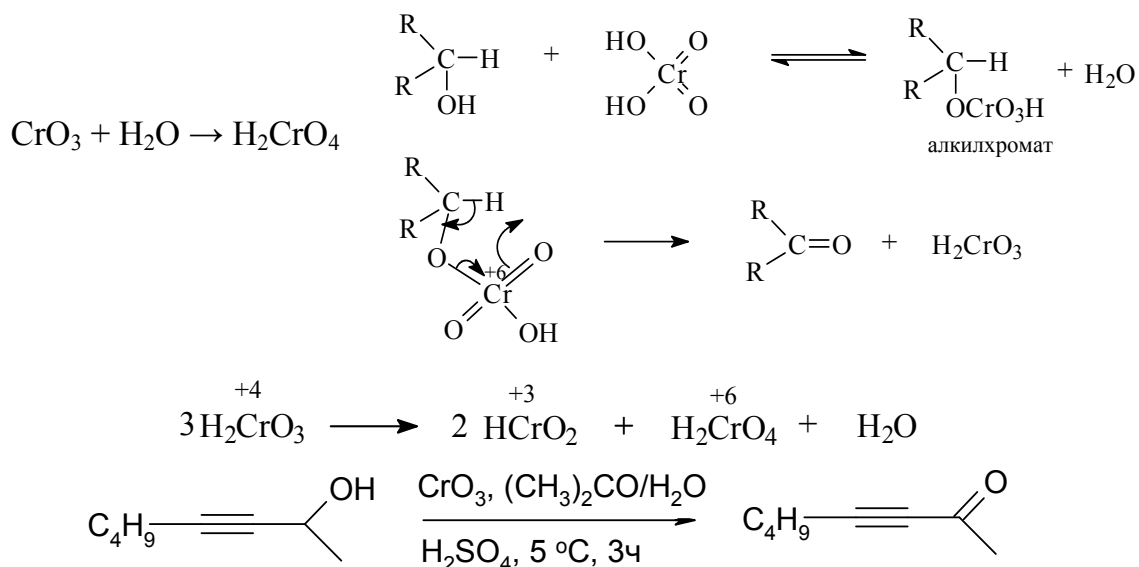
### 2.1. Окислення спиртів до карбонільних сполук (СН-ОН → С=О)

Найбільш розповсюдженими окислювальними реагентами завдяки своїй доступності і великій реакційній здатності є сполуки перехідних металів: хрому ( $K_2Cr_2O_7$ ,  $Na_2Cr_2O_7$ ,  $H_2CrO_4$ ,  $CrO_3$ ) та мангану ( $KMnO_4$ ,  $NaMnO_4$ , і  $MnO_2$ ). Менш поширеними, але не менш важливими є реагенти на основі  $Ru(VIII)$ ,  $Os(VIII)$ ,  $Ag(I)$ . Крім неорганічних реагентів широко застосовуються і органічні сполуки, здатні «поділитися» атомами кисню. Відмітимо, що, як правило, первинні спирти окислюються спочатку до альдегідів, які далі можуть бути окиснені до карбонових кислот. Вторинні спирти дуже легко окислюються до кетонів і подальше окислення відбувається вже в набагато жорсткіших умовах з розривом зв'язків С-С, третинні спирти дуже неохоче піддаються окисленню.

#### 2.1.1. Окислення за Джонсом (реагент Джонса $CrO_3/H_2O/ацетон/H_2SO_4$ )

При окисленні ненасичених спиртів подвійні і потрійні зв'язки залишаються незмінними, первинні спирти окислюються до карбонових кислот, вторинні – до кетонів.

*Механізм* окислення багатостадійний: спочатку з води і хромового ангідриду утворюється хромова кислота, що реагує зі спиртом, приводячи до алкіл хромату. Далі відбувається його розклад на карбонільну сполуку і хромісту кислоту  $H_2CrO_3$ , яка одразу диспропорціонує з утворенням більш стабільних сполук шости- і трьохвалентного хрому:

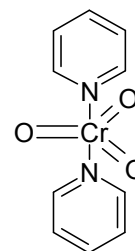


**Особливості:** Середовище кисле, тому метод не придатний до роботи з ацидофобними речовинами.

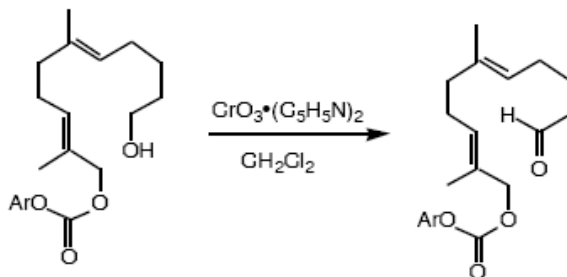
2.1.2. **Окислення за Колінзом** (реагент Колінза  $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$  в дихлорметані)

**Отримання:**  $\text{CrO}_3(\text{б/в}) + \text{піридин}(\text{б/в}) = \text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py} \downarrow$

**Особливості:** в неводному середовищі ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) первинні та вторинні спирти окислюються до альдегідів та кетонів *без переокислення*. Приготований реагент можна виділити і очистити для подальшого застосування або використовувати *in situ*. Виділення зазвичай приводить до підвищення виходу.

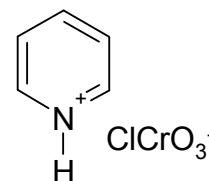


Реагент не є ані основним, ані кислотним. Використовується для окислення сполук, чутливих до дії кислот. Придатний для сполук, чутливих до гідролізу та здатних до подальшого окислення.

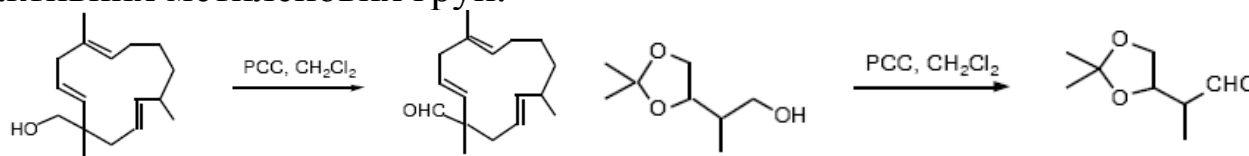


2.1.3. **Окислення піридинхлорохроматом (PCC)**

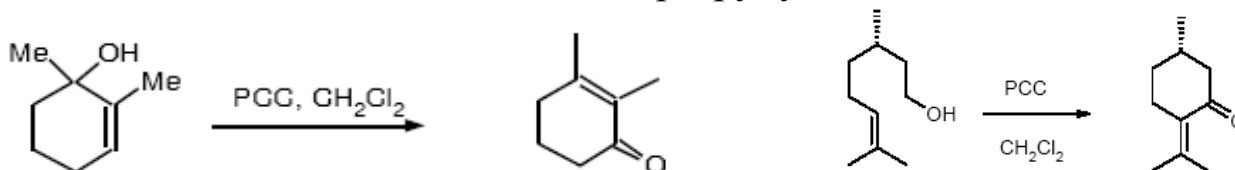
**Отримання:**  $\text{CrO}_3 + 6\text{M HCl} + \text{піридин} \rightarrow \text{PyH}^+\text{ClCrO}_3^-$



**Особливості:** реагент можна використовувати у близькому до стехіометричного співвідношенні з субстратом. PCC окислює первинні спирти в альдегіди, кислоти при цьому не утворюються. Вторинні спирти окислюються в кетони, третинні – не реагують. PCC має кислотну природу, яка може бути причиною перегрупувань. Також використовується для окислення активних метиленових груп.

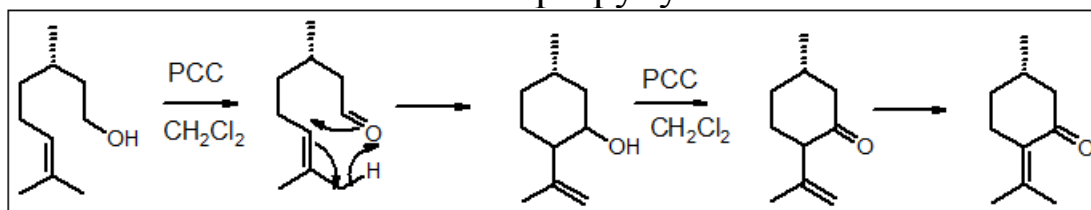


Окислювальні перегрупування:

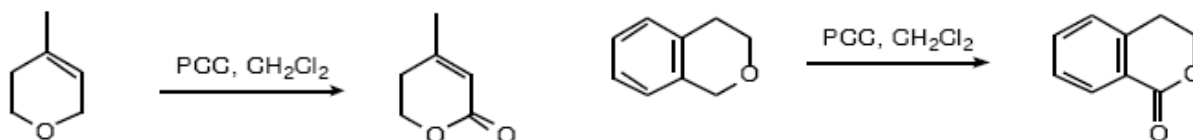




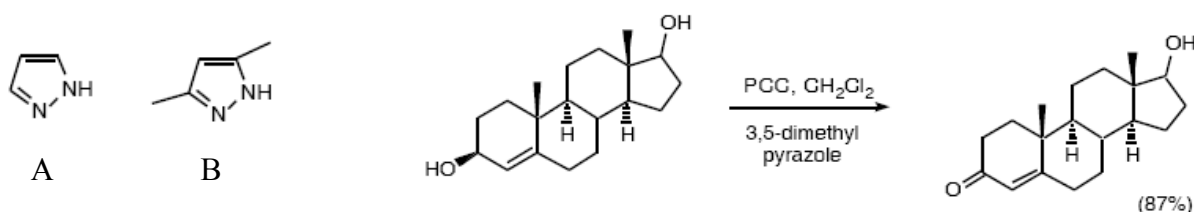
### Механізм перегрупування:



### Окислення активних метиленових груп:

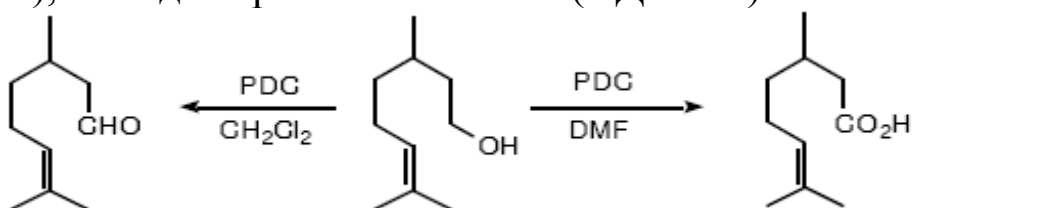


Використання PCC в присутності піразолу (А) або 3,5-диметилпіразолу (В) приводить до селективного окислення алільних ОН груп:



### 2.1.4. Окислення піридиндихроматом (PDC)

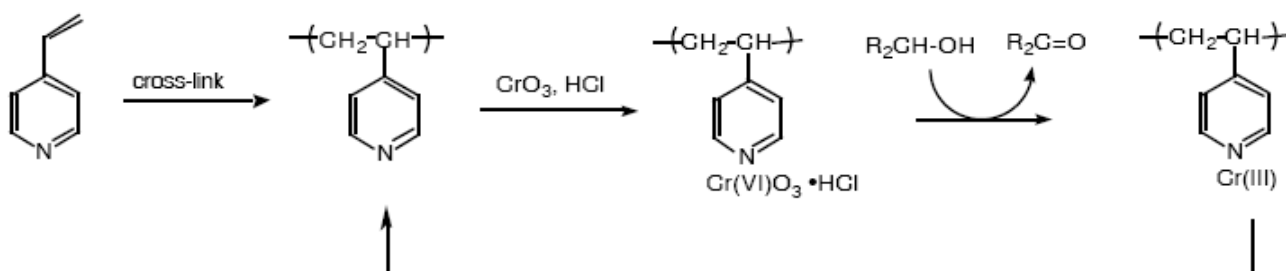
PDC більш нейтральний реагент ніж PCC, тому не викликає перегрупувань. В залежності від розчинника, може окислювати первинні спирти як до альдегідів (в дихлорометані), так і до карбонових кислот (в ДМФА):



PDC ідеальний реагент для окислення алільних спиртів через те, що окислює ОН групу в алільному положенні набагато швидше, ніж аліфатичну ОН. Продуктом окислення алільного спирту буде  $\alpha,\beta$ -ненасичена карбонільна сполука.

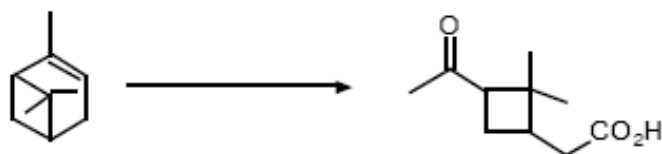
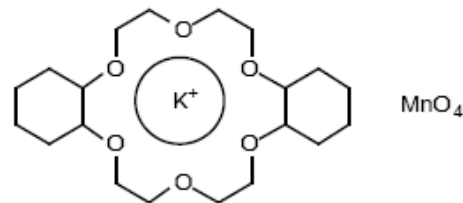
Обробка реакційної суміші з метою відділення продукту від вихідних речовин чи реагентів, що не прореагували, а також від неорганічних продуктів реакції часто буває дуже складною і в кінцевому рахунку, приводить до зниження виходу реакції. Для спрощення виділення продукту, а також для регенерації реагенту використовується піридинхлорохромат і піридиндихромат на полімерній матриці. Наприклад, використання піридинхлорохромату

на полівінілпіридині значно збільшує вихід кетону  $R_2C=O$ , майже до кількісного:



### 2.1.5. Окислення перманганатами калію, натрію, барію ( $KMnO_4$ , $NaMnO_4$ , $Ba(MnO_4)_2$ )

Недолік калій перманганату – його погана розчинність в органічних розчинниках – долається за рахунок утворення комплексу  $KMnO_4$  з дициклогексано-18-краун-6 (1:1) в бензолі. Розчин набуває пурпурного кольору і тому реагент називається “purple benzene”. За його допомогою первинні спирти перетворюються на карбонові кислоти, а алкени окислюються з розщепленням зв’язку  $C=C$  і утворенням карбоксильних або кетонних груп:

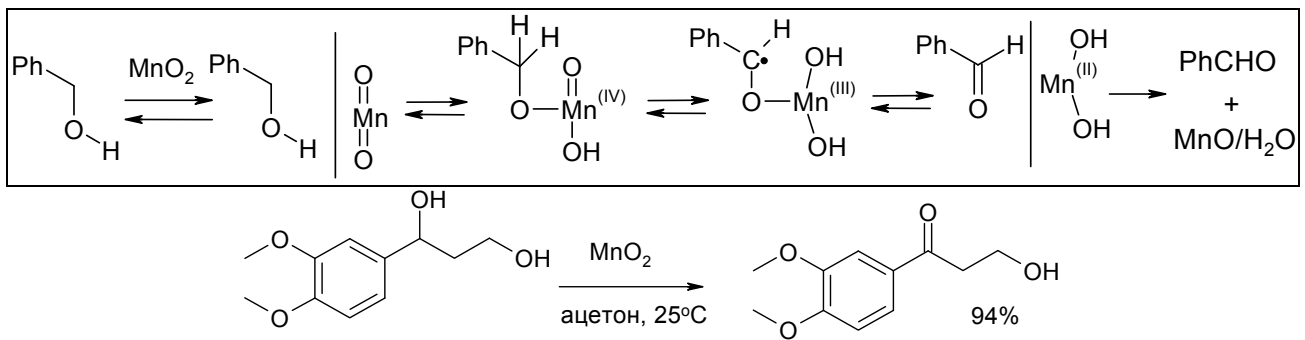


При використанні натрій перманганату  $NaMnO_4$  реакція в бензолі відбувається в гетерогенних умовах, спирти перетворюються на кислоти або кетони, а кратні зв’язки залишаються незмінними.

При використанні барій перманганату  $Ba(MnO_4)_2$  первинні спирти перетворюються на відповідні альдегіди і кетони без переокислення, кратні зв’язки також не зачіпаються, а за окислювальними властивостями  $Ba(MnO_4)_2$  схожий на  $MnO_2$ .

### 2.1.6. Окислення діоксидом мангану ( $MnO_2$ )

Діоксид мангану нерозчинний в органічних розчинниках і у воді. Селективно окислює  $\alpha, \beta$ -ненасичені  $OH$  групи (алільні, бензильні). Реакція окислення спиртів діоксидом мангану йде на межі рідкої і твердої фаз і це вимагає застосування 5-10-кратного надлишку окислювача за вагою:

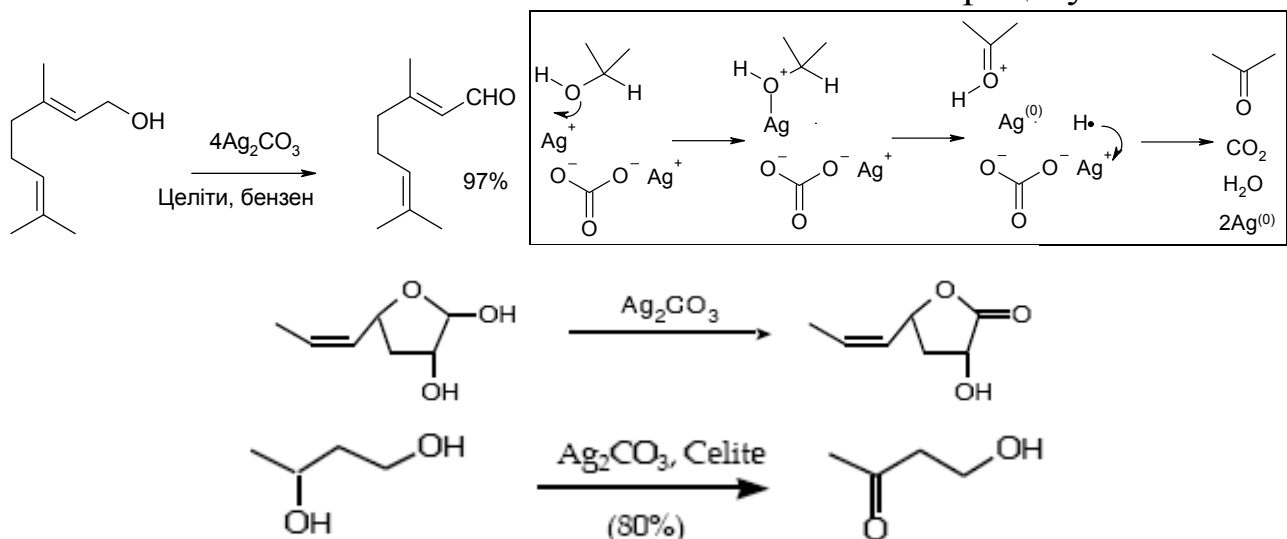


Активність MnO<sub>2</sub> суттєво залежить від способу його отримання і вибору розчинника. Зазвичай реакцію ведуть в бензолі на холоді або при кип'ятінні з одночасною азеотропною відгонкою води. Активний MnO<sub>2</sub> готують наступним чином: осад діоксиду Мангану, попередньо отриманий взаємодією MnSO<sub>4</sub> з KMnO<sub>4</sub>, ретельно відмивають на фільтрі від луку і надлишку перманганату калію і перед використанням висушують або в сушильній шафі при 120 °С, або за допомогою відгонки води у вигляді азеотропу з бензолом.

### 2.1.7. Окислення аргентум карбонатом (Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)

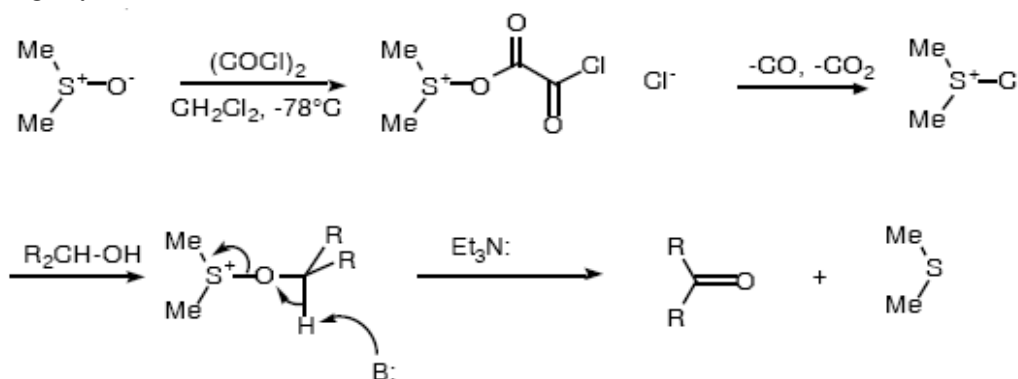
Аргентум карбонат є надзвичайно активним реагентом при окисленні спиртів в карбонільні сполуки, особливо ОН груп в алільному положенні. При нанесенні Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на целіти (різновид силікагелю), утворюється **реагент Фетісона (Fétizon's reagent)**. Виходи близькі до кількісних. Крім того, він селективно окислює найбільш реакційноздатну ОН групу в сполуці (напівацетальну скоріше за вторинну, а вторинну – скоріше за первинну):

Механізм процесу:

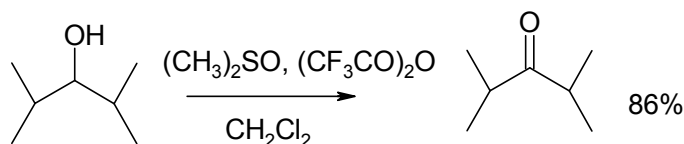


### 2.1.8. Окислення за участю диметилсульфоксида (ДМСО)

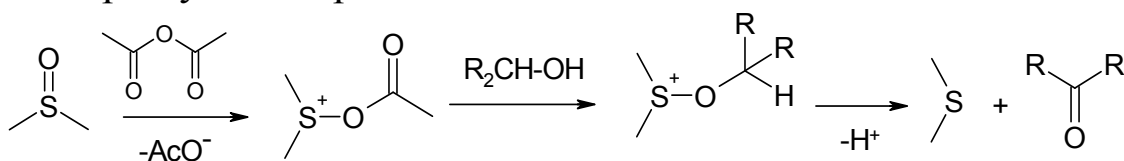
ДМСО ( $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ ) – нейтральний і надзвичайно м'який реагент-окисник, який діє в гомогенному середовищі. Окислювальні властивості ДМСО виявляє після активації одним з наступних електрофільних реагентів: оцтовим ангідридом ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ), трифтороцтовим ангідридом ( $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ); тіоніл хлоридом ( $\text{SOCl}_2$ ), оксаліл хлоридом ( $(\text{COCl})_2$ ). При використанні трифтороцтового ангідриду або оксалілхлориду процес називається окисненням за **Сверном**:



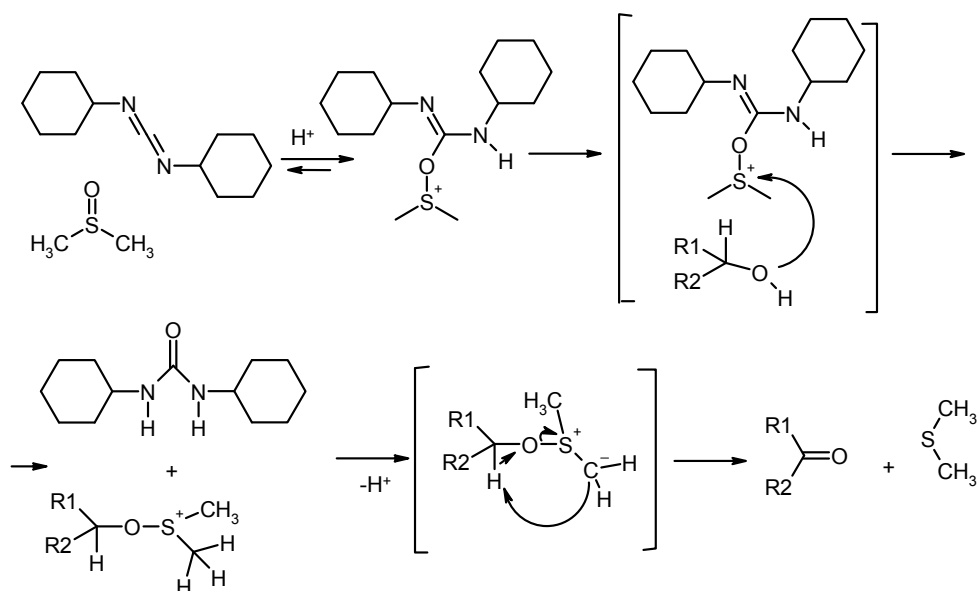
Проміжні активовані комплекси ДМСО достатньо стійкі лише при низьких температурах і в апротонних розчинниках, тому реакцію зазвичай ведуть при температурі не вище  $-60^\circ\text{C}$  в 1,2-дихлорметані (т.пл.  $-97^\circ\text{C}$ ). Окислення за Сверном відбувається і в стерично утруднених системах:



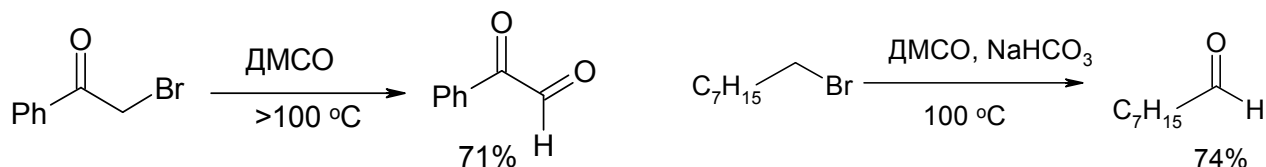
Окислення за участю ДМСО в присутності оцтового ангідриду  $\text{Ac}_2\text{O}$  можна проводити і при кімнатній температурі, причому оцтова кислота, що має утворитися, добре розчинна в воді, тому можна виділяти і очищати окислений продукт шляхом екстракції. Як і у попередньому випадку, спочатку утворюється сульфоксонієва сіль, яка потім реагує зі спиртом:



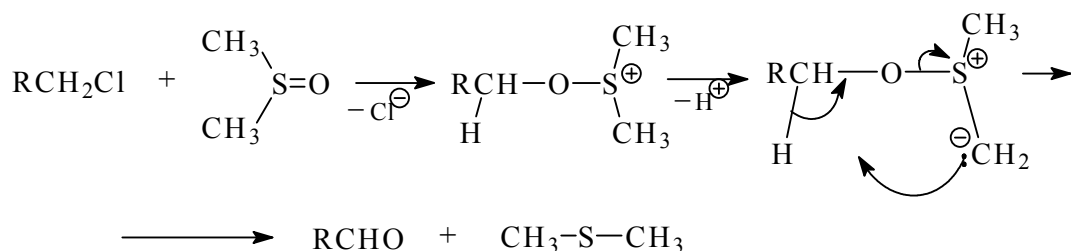
В окисненні за **Моффатом** ДМСО активується дициклогексилкарбодіімідом (**DCC**,  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-N=C=N-C}_6\text{H}_{11}$ ) в присутності слабкої кислоти (наприклад, оцтової):



В результаті утворюється осад дициклогексилсечовини, який іноді важко відділити від цільового продукту. Зазвичай виділення проводиться за допомогою оксалатної кислоти. Ще одна незручність: необхідно використовувати деякий надлишок ДМСО (в якості розчинника) і трьохразовий надлишок DCC. Під дією ДМСО дуже швидко відбувається окислення  $\alpha$ -галоген- або  $\alpha$ -тозилкарбонільних сполук до  $\alpha$ -дикарбонільних. В цю реакцію вступають і менш активні галогенопохідні:



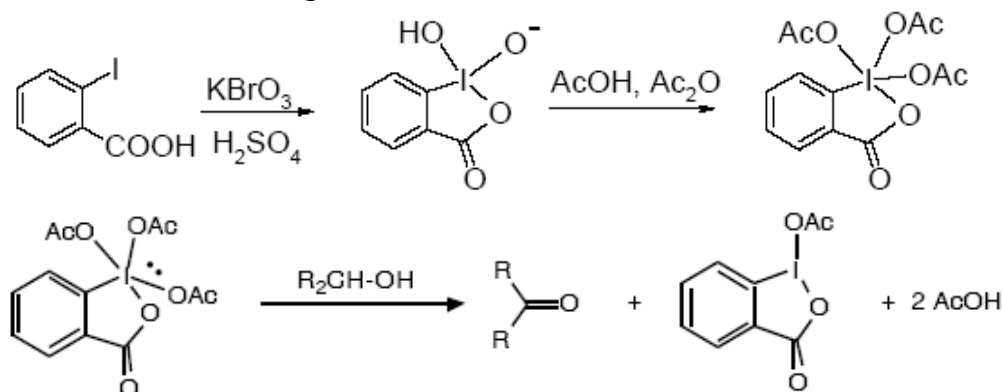
Прийнято вважати, що ДМСО завдяки своїм нуклеофільним властивостям спочатку заміщує галоген, а далі сульфонієва сіль, що утворилася, розкладається основами на диметилсульфід і альдегід.



### 2.1.9. Окислення за участю гіпервалентного йоду (Десс-Мартін)

Окислення спиртів в альдегіди і кетони в м'яких умовах при кімнатній температурі) і в нейтральному середовищі (розчинник – 1,2-дихлоретан) відбувається за участю **перйодинану** (реагента

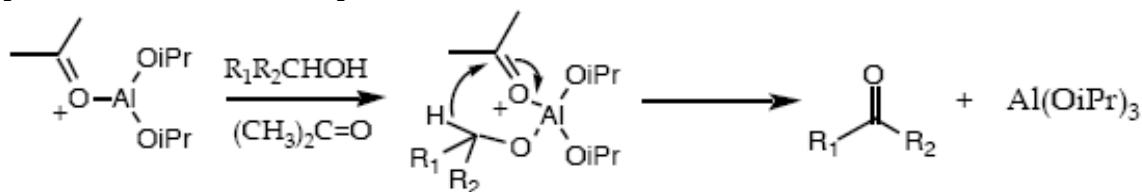
**Десса-Мартіна, DMP**), який отримують обробкою 2-йодобензойної кислоти броматом калію в кислому середовищі з наступною обробкою оцтовим ангідридом в оцтовій кислоті:



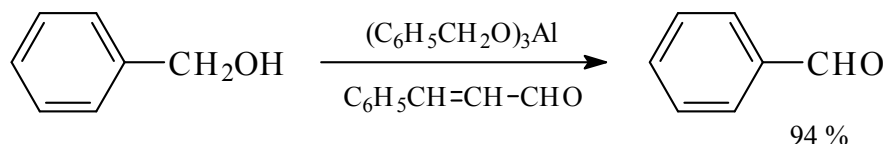
Діапазон використання цієї реакції – окислення первинних і вторинних ОН груп в сполуках зі складним набором функціональних груп або окислення ОН груп в сполуках, що стійкі лише у вузькому інтервалі умов реакції.

### 2.1.10. Окислення за Опенауером

Окислення за **Опенауером** є процесом, зворотним до відновлення за **Меєрвейном-Понндорфом-Верлеєм**. Окислення відбувається в м'яких умовах:



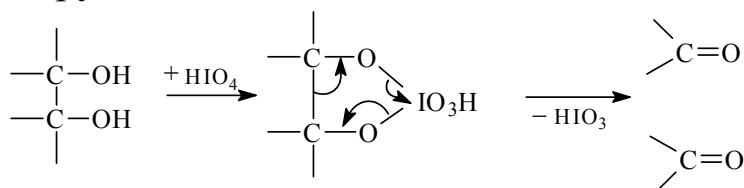
Для отримання альдегідів рекомендують використовувати алкоголь того спирту, який окислюють, а в якості акцептора гідрид-іона – альдегиди, що мають більш високу температуру кипіння, ніж альдегід, що синтезують.



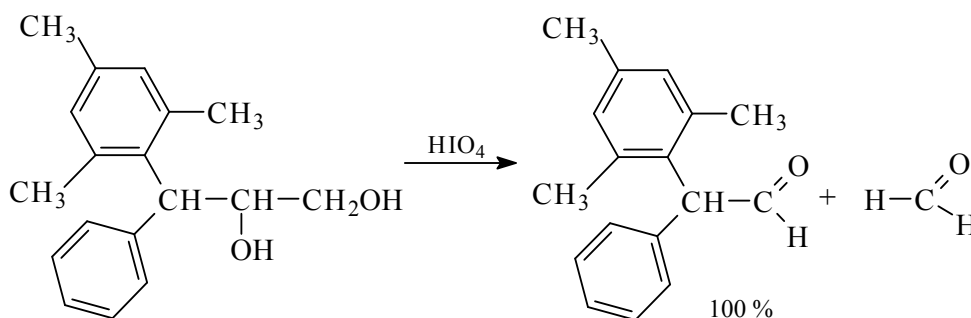
Серед небажаних процесів можна вказати реакцію конденсації (за Тищенко). Карбонільні сполуки, що утворюються або використовуються в ролі реагентів, в присутності основ (алкоголятів алюмінію) можуть піддаватися конденсації, що знижує вихід цільових продуктів.

### 2.1.11. Окислювальне розщеплення віцинальних діолів

Попередниками альдегідів і кетонів можуть служити також віцинальні двоатомні спирти – 1,2-діоли (або гліколи). Їх окислення здійснюють йодною кислотою  $\text{HIO}_4$  у водному розчині або плумбум тетраацетатом  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  в органічних середовищах (хлороформ, метиленхлорид). В ході реакції зв'язок між атомами карбону спиртових груп розривається, при цьому утворюються дві молекули карбонільних сполук. Вважають, що механізм реакції включає проміжне утворення циклічного ефіру окисника з обома гідроксильними групами:



Утворення оксисполук в реакції розщеплення 1,2-діолів (гліколіз) відбувається з виходами, близькими до кількісних:

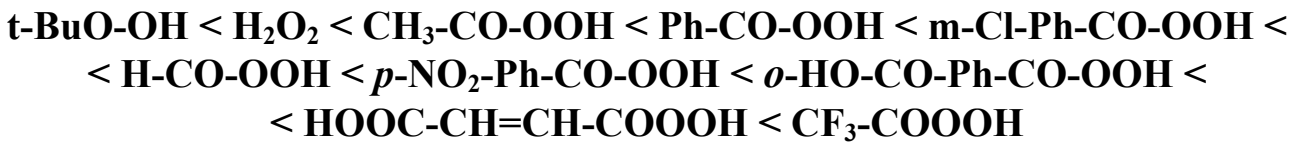


### 2.2. Окислення алкенів в епоксиди ( $\text{C}=\text{C} \rightarrow \begin{array}{c} \text{C}-\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ )

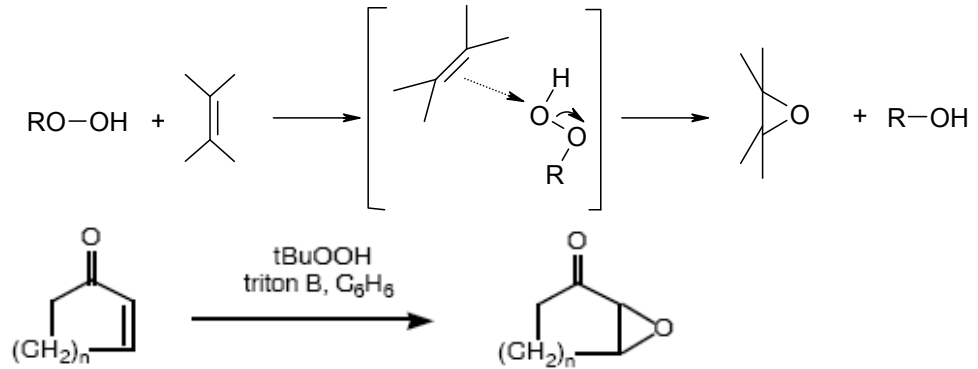
Епоксиди представляють інтерес як напівпродукти перетворення алкенів в *транс*-1,2-діоли або інші 1,2-біфункціональні сполуки. Коротко зупинимося на деяких найбільш поширених реакціях їх отримання і реагентах для цієї мети.

#### 2.2.1. Окислення алкенів пероксидами (реакція Прилежаєва)

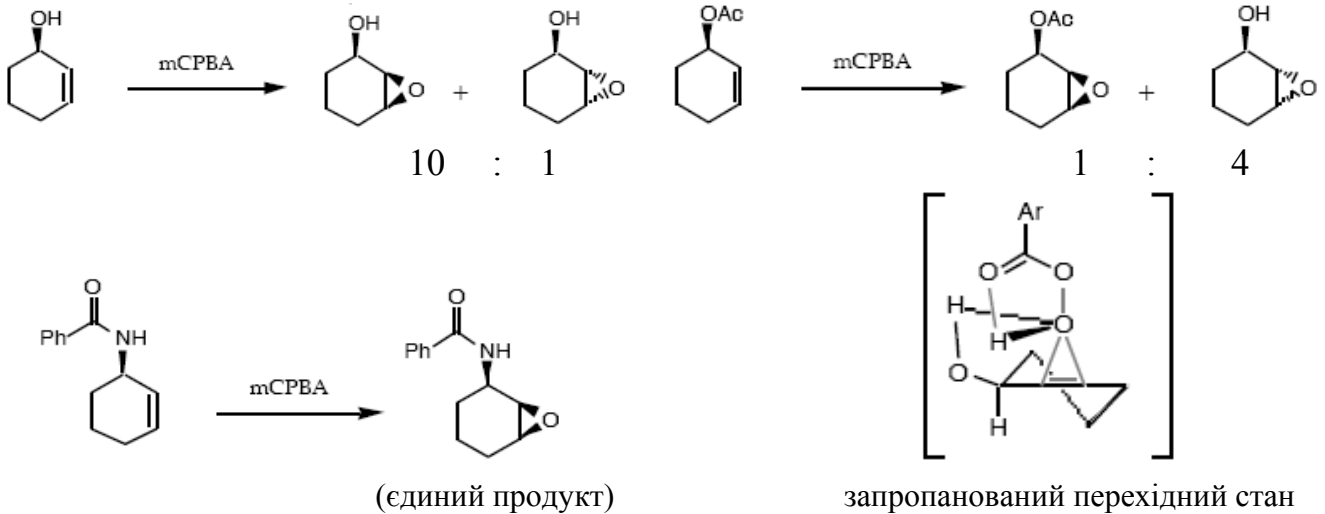
Пероксиди є джерелом електрофільного кисню і реагують з нуклеофільним  $\pi$ -зв'язком алкену. Всі активні пероксиди можна умовно розділити на три класи: пероксид водню, алкілпероксиди і пероксикислоти. Приклади таких реагентів (розташовані в порядку збільшення епоксидуючої здатності):



Механізм:

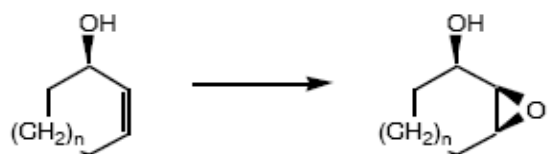


Найбільш поширеним реагентом для епоксидування є *m*-хлоропероксибензойна кислота (**mCPBA, m-chloroperbenzoic acid**) в етері або хлороформі. Цікава стереоселективність спостерігається при епоксидуванні ендочиклічних подвійних зв'язків, що містять в алільному положенні OH або NH групи. Якщо в перехідному стані не може утворитися водневий зв'язок, то стереоселективність міняється:



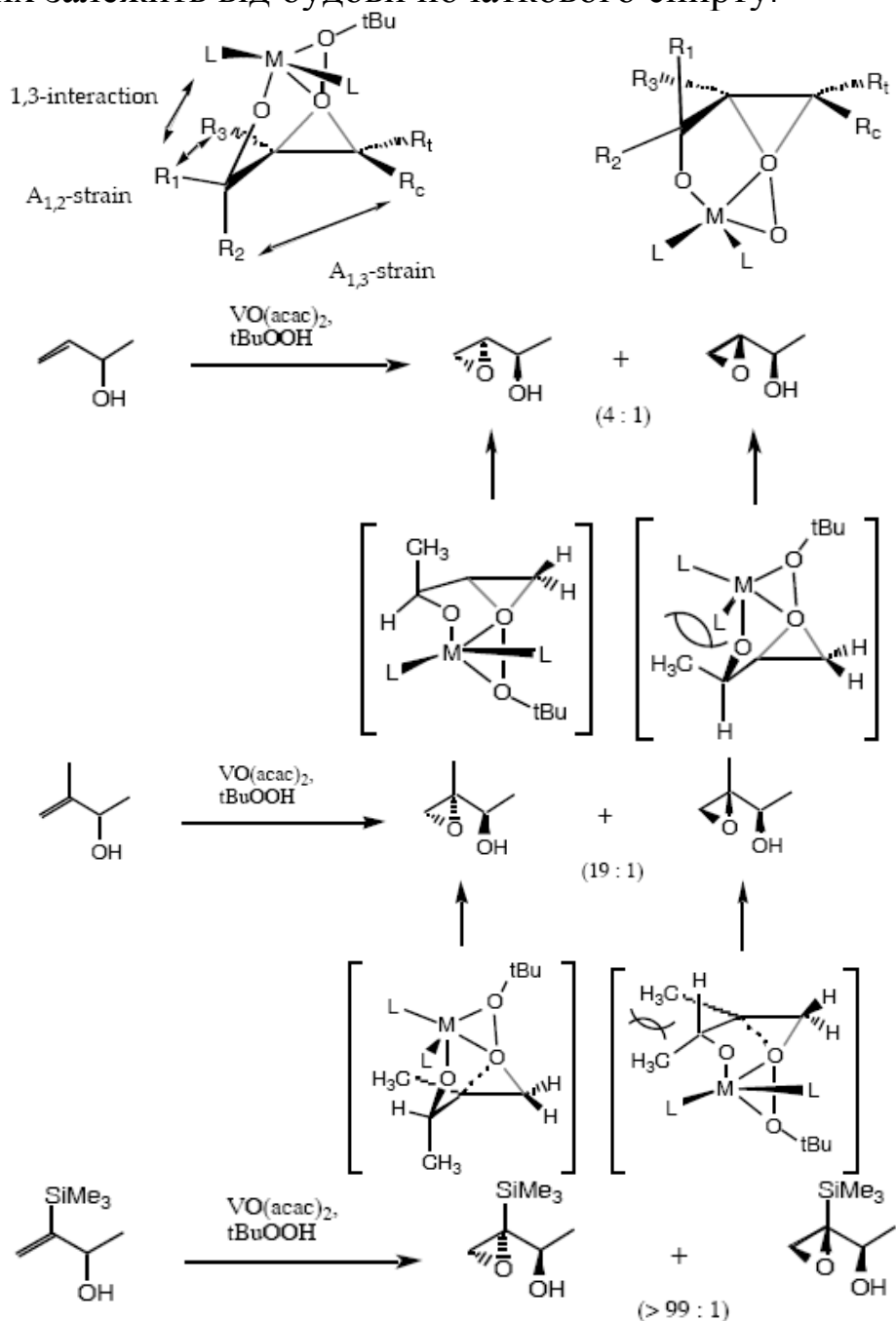
### 2.2.2. Енантіоселективний метод Шарплесса

Реагент Шарплесса: (**t-BuOOH** або **PhC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OOH**; в присутності каталізатора **VO(acac)<sub>2</sub>**, **Mo(CO)<sub>6</sub>** або **Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub>**) регіоселективно епоксидує алільні та гомоалільні спирти; не епоксидує ізольовані подвійні зв'язки; епоксидування відбувається *цис*-стереоселективно по відношенню до алільного гідроксилу:



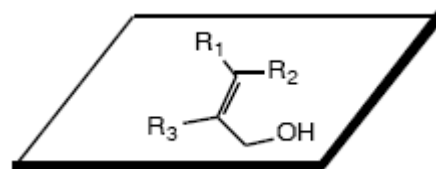


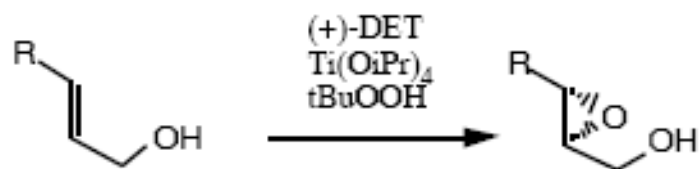
При епоксидуванні ациклічних систем для прогнозування стереохімічного результату необхідний ретельний конформаційний аналіз, т.я. можуть реалізовуватися два перехідні стани, відносний внесок яких залежить від будови початкового спирту:



При використанні системи [t-BuOOH, Ti(Oi-Pr), (+)- або (-)-діетилтарtrat, 3Å молекулярні сита] діє наступне емпіричне правило:

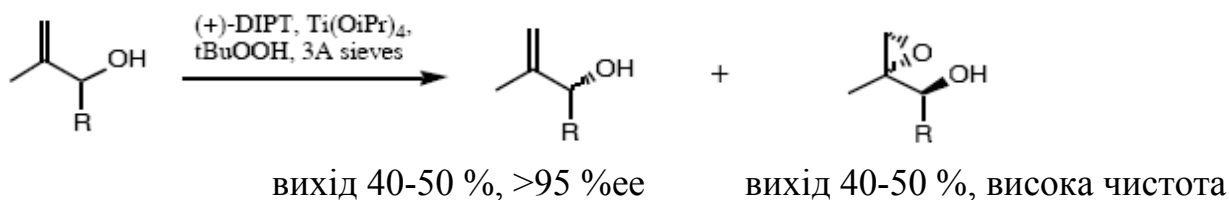
*У присутності (+) -діетилтартрата епоксидування відбувається знизу, а у присутності (-) -діетилтартрата - зверху площини:*





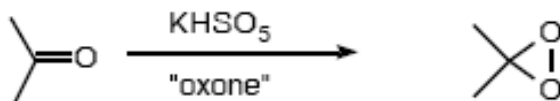
Виходи досягають 50-100 %, оптична чистота >95 %*ee*.

Метод Шарплесса з успіхом застосовують також для кінетичного розділення енантіомерних алільних спиртів [(+)-DIPT означає (+)-діізопропілтарtrat]:

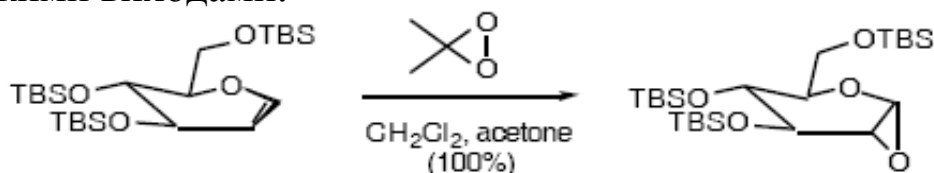


### 2.2.3. Епоксидування діоксираними (реагентами Мюррея)

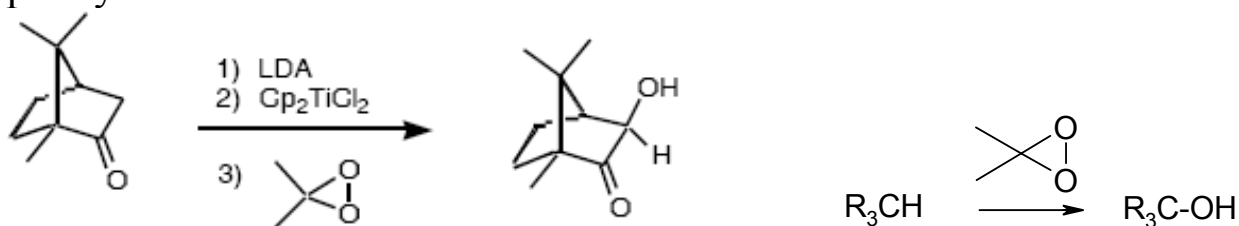
Діоксирани отримують при окисленні карбонільних сполук кислотою калієвою сіллю надсульфатної кислоти (кислоти **Каро**, **KHSO<sub>5</sub>**) або т.з. «**оксоном**» (“**Oxone®**”, **2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**)



Ці сполуки надзвичайно активні і епоксидують подвійні зв'язки з дуже високими виходами:

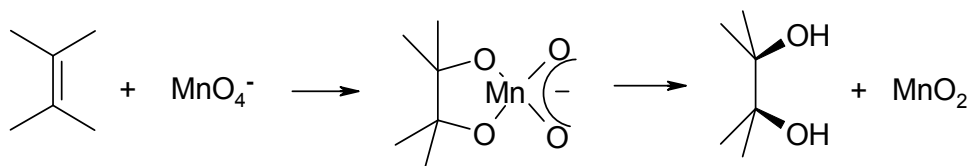


Крім того, діоксирани окислюють сульфіді до сульфоксидів і сульфонів, аміни – до N-оксидів, альдегіди – до карбонових кислот, вторинні спирти – в кетони, а первинні спирти – в суміш альдегіду і кислоти. Також діоксирани можуть бути з успіхом застосовані для гідроксилування енолятів і гідроксилування третинного атому карбону в алканах:

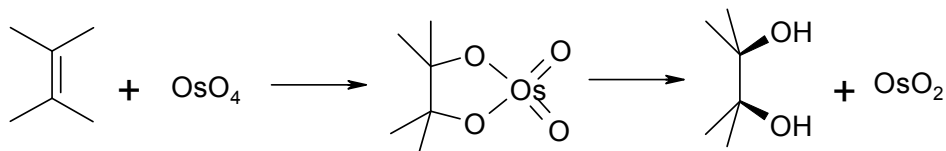


## 2.3. Окислення алкенів в діоли ( $C=C \rightarrow C(OH)-C(OH)$ )

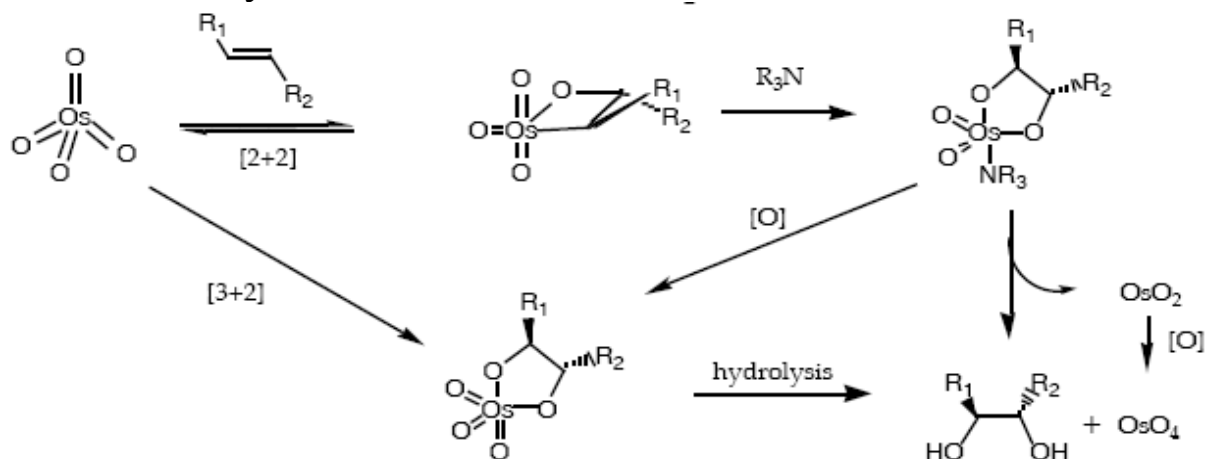
2.3.1. **Реакція Вагнера-Байера** (дія лужним розчином  $KMnO_4$ ) є найбільш поширеним загальним методом отримання діолів із алкенів:



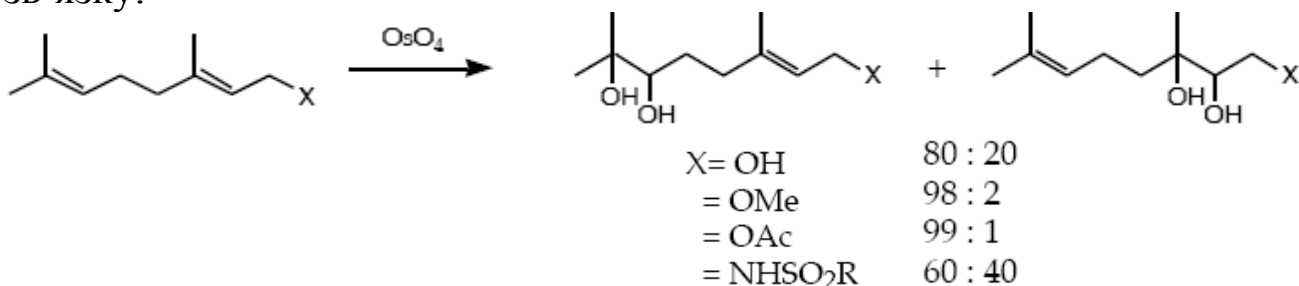
Поряд з  $KMnO_4$  для цієї реакції широко застосовується тетраоксид осмію  $OsO_4$ . Як і в випадку з  $KMnO_4$ , реакція відбувається через циклічний інтермедіат, який приводить до утворення *цис*-гліколів. Наведений нижче механізм останнім часом був багато в чому оновлений.



Новими дослідженнями встановлено, що реакція прискорюється у присутності третинного аміну, що ілюструється наступним механізмом, що включає узгоджене [2+2] і [3+2]-циклоприєднання  $OsO_4$  до алкену:

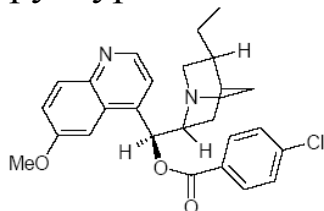


При наявності в молекулі двох подвійних зв'язків гідроксилування швидше відбувається у більш багатого на електрони зв'язку:

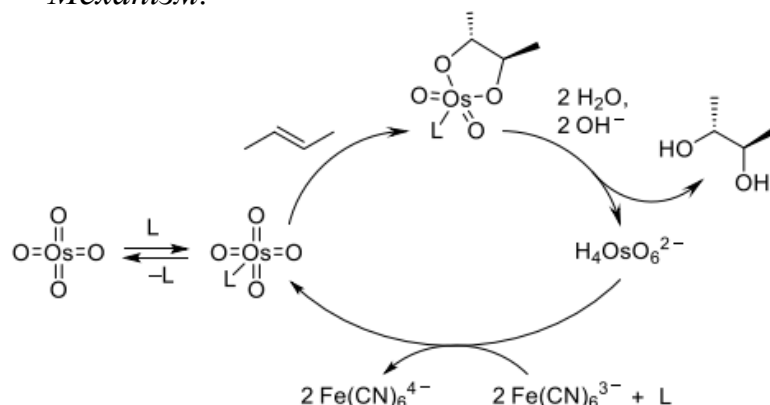


### 2.3.2. Асиметричне дигідроксилювання за Шарплессом

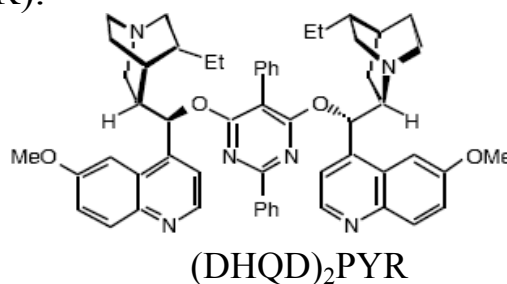
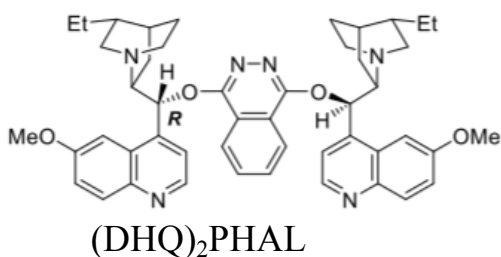
Відбувається при дії окисників  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  і **N-метилморфоліноксиду (NMO)** в присутності ліганда – хірального похідного алкалоїду хінідину наступної будови або споріднених структур:



Механізм:



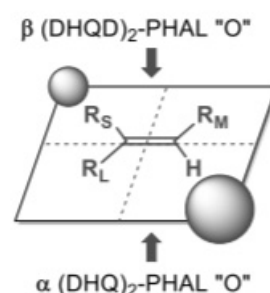
Основним окисником у цій реакції є комплекс осмію із хіральним лігандом. Оксид осмію і ліганд присутні в реакційній суміші в каталітичних кількостях; стехіометричний окисник – ферум(III) гексаціаноферат. Метод застосовується для стереоселективного *син*-дигідроксилювання. Хіральні ліганди для цієї реакції отримують на основі природних алкалоїдів – похідних дигідрохініну (DHQ, конфігурація асиметричного центру R) або дигідрохінідину (DHQD, конфігурація асиметричного центру S), приєднаних до фталазину (PHAL) або піразину (PYR).



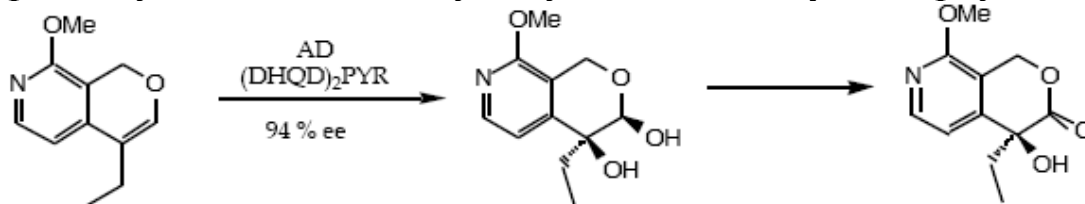
Зараз комерційно доступними є наступні суміші, які містять набір необхідних компонентів для енантіоселективного дигідроксилювання за Шарплессом (на 1 ммоль алкєну):

**AD-mix-α:** (DHQ)<sub>2</sub>-PHAL (0,01 ммоль)  
 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$  (0,002 ммоль)  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  (3 ммоль)  
 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 ммоль)

**AD-mix-β:** (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL (0,01 ммоль)  
 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$  (0,002 ммоль)  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  (3 ммоль)  
 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 ммоль)

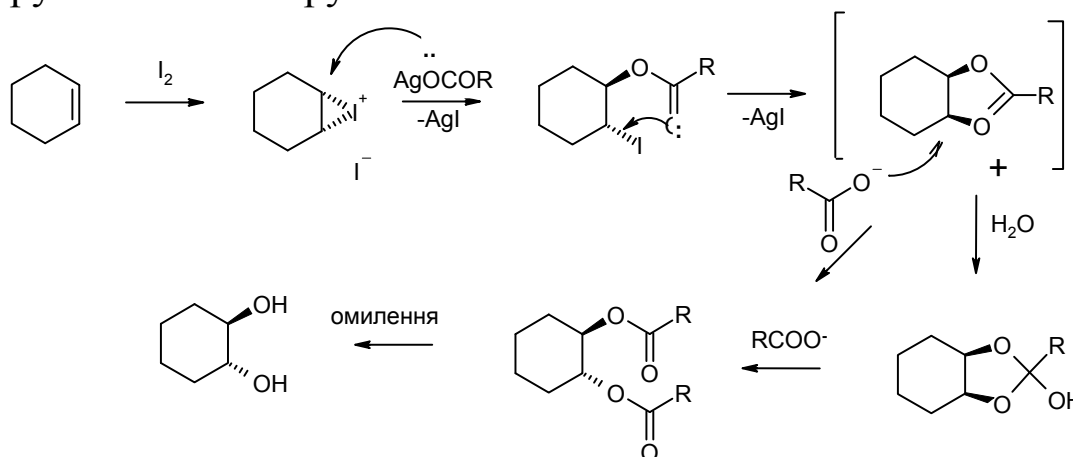


Реакція відбувається в суміші t-BuOH – H<sub>2</sub>O (1 : 1), при 0 °С протягом 6–24 год. Групи R<sub>L</sub>, R<sub>M</sub> та R<sub>S</sub> означають, відповідно, найбільший, середній та найменший замісник алкену. Суміш **AD-mix-α** дигідроксилує цей алкен знизу, а суміш **AD-mix-β** – зверху C=C.



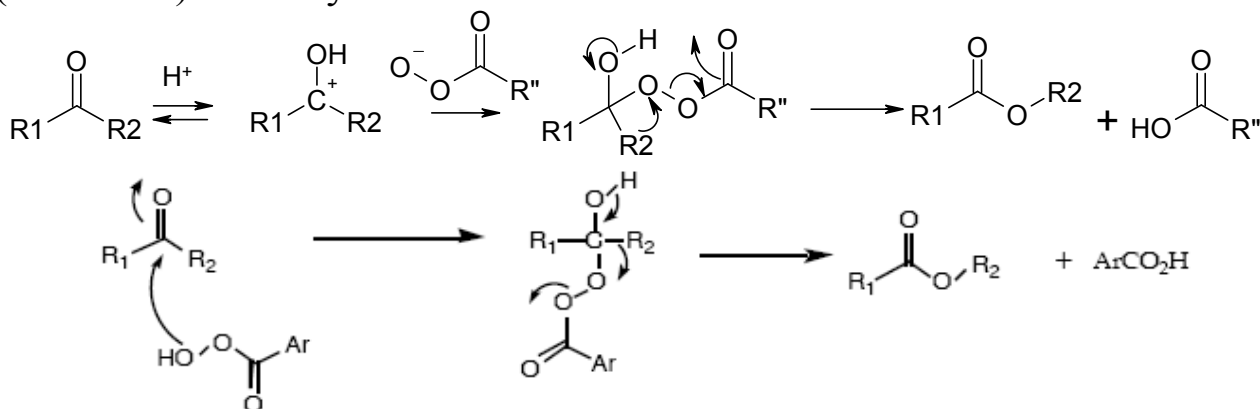
### 2.3.3. Реакція Прево (PhCOOAg, I<sub>2</sub>)

На відміну від приведених вище способів, метод Прево приводить до *транс*-діолів. Реакцію можна зупинити на стадії діестеру або моноестеру.

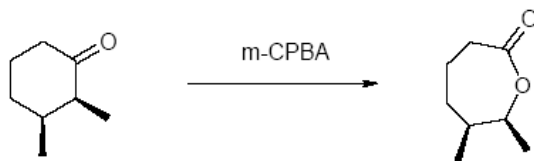


Альтернативним способом отримання *транс*-діолів є епоксидування алкена за допомогою, наприклад, mCPBA з подальшим лужним або кислотним гідролізом отриманого епоксиду.

**2.4. Окислення надкислотами альдегідів та кетонів (реакція Байєра-Віллігера)** приводить до кислот (R<sub>2</sub>=H) або естерів (R<sub>2</sub>=алкіл) за наступним механізмом:



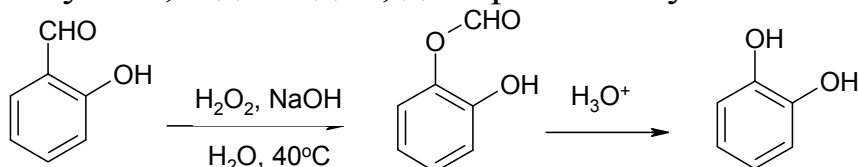
Наприклад, циклічні кетони перетворюються на лактони, які при необхідності можуть бути гідролізовані до відповідних  $\omega$ -гідроксикислот.



Міграційна здатність  $R_2$  або  $R_1$  визначається здатністю замісника делокалізувати позитивний заряд: чим вище така здатність, тим швидше відбувається міграція замісника. Тому порядок відносної рухливості груп наступний:



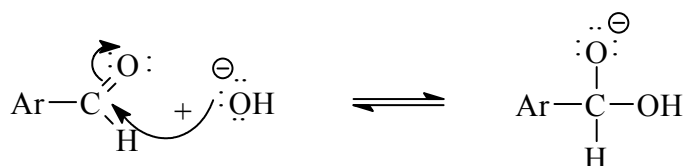
В ароматичному ряду міграцію полегшують електродонорні замісники. У випадку 1,2-дикарбонільних сполук мігрує ацильний радикал, що приводить до змішаних ангідридів, які важко отримати іншими методами. У разі альдегідів зазвичай мігрує гідроген, проте для багатих електронами альдегідів, наприклад, саліцилового, вигіднішою виявляється міграція електродонорного вуглеводневого радикалу з отриманням естеру мурашиної кислоти, який далі можна гідролізувати, відповідно, до пірокатехіну:

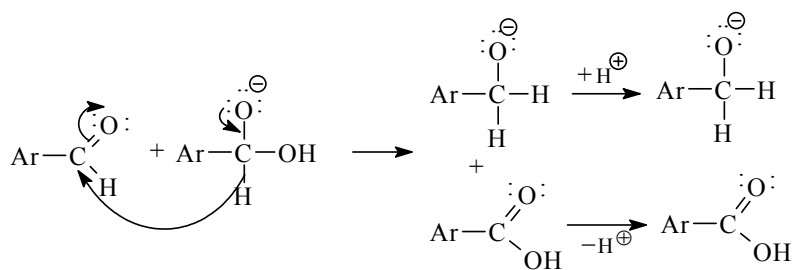


## 2.5. Реакції диспропорціонування (Канніццаро-Тищенко)

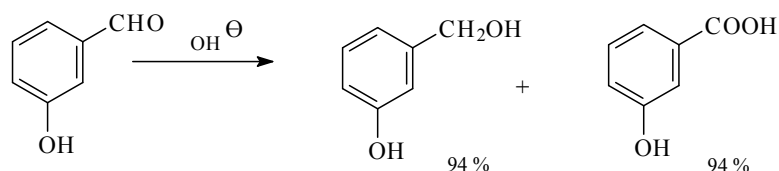
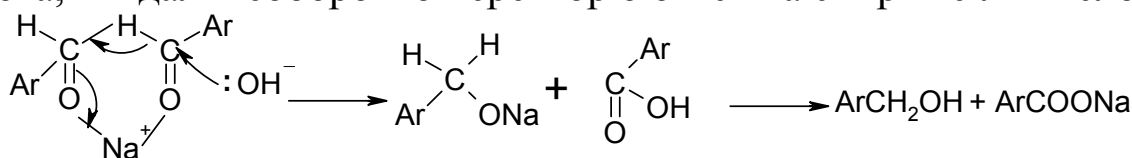
Реакціями **диспропорціонування** називають такі реакції, в яких одна й та сама речовина виступає як відновником, так і окисником.

Вважають, що реакція складається з двох послідовних стадій. Спочатку до карбонільної групи приєднується гідроксид-йон, потім проміжна сполука, що утворилася при цьому, віддає гідрид-йон іншій молекулі альдегіду:





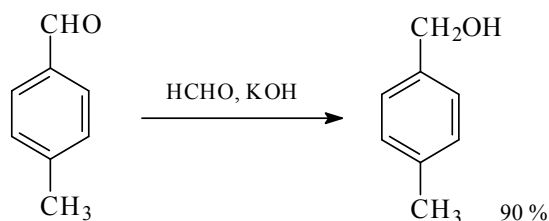
В результаті цього процесу утворюється молекула кислоти (окислений альдегід) і алкоголят-йон (відновлений альдегід) в еквімолярних кількостях. Оскільки алкоголят-йон менш стійкий (більш основний), ніж аніон карбонової кислоти, між ними відбувається обмін протоном. Зрештою, з реакційної маси випадає осад солі карбонової кислоти, а в розчині залишається спирт. У деяких літературних джерелах вважають, що механізм реакції Канніццаро споріднений до механізму відновлення за Меєрвейном-Понндорфом-Верлеєм, а саме: в реакції утворюється циклічний перехідний стан, що складається з двох молекул альдегіду, аніона гідроксила і катіона лужного металу. У цьому стані атом гідрогену зі своїми зв'язуючими електронами, переноситься з однієї молекули альдегіду до іншої (гідридний перенос). Виникають алкоголят і карбонова кислота, які далі необоротно перетворюються на спирт і сіль кислоти:



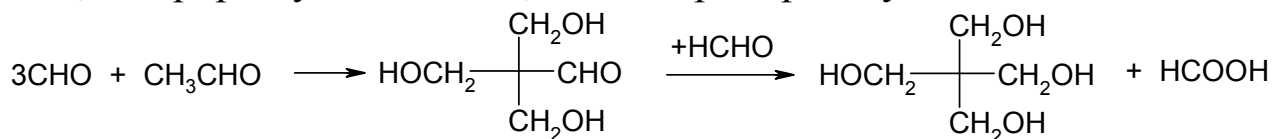
Реакція Канніццаро має обмежене застосування. Зокрема, вона не може бути здійснена з кетонами а також з тими альдегідами, які містять атоми гідрогену в  $\alpha$ -положенні. Причини цього полягають в тому, що, по-перше, для протікання реакції необхідна наявність гідрогену при карбонільному атомі карбону, який мігрує у формі гідрид-йона до карбонільного карбону іншої молекули альдегіду. По-друге, перетворення можливе лише у присутності сильних основ, тобто в умовах, коли альдегіди з незаміщеною алкільною групою в  $\alpha$ -положенні зазвичай вступають в реакцію альдольної конденсації.

Часто невигідно витратити на отримання спиртової сполуки подвійну кількість альдегіду. В цьому випадку вдаються до пере-

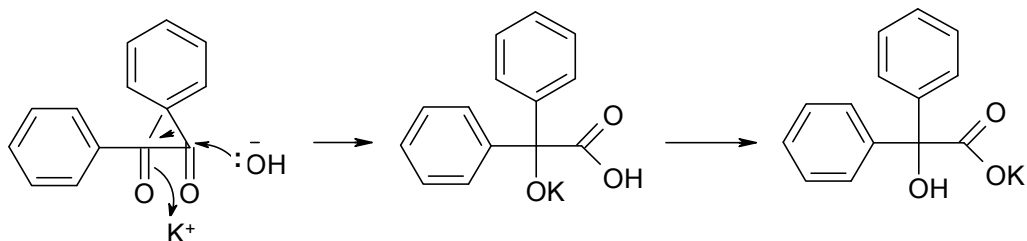
хресної реакції Канніццаро, вводячи формальдегід в якості донора гідрид-йону, який при цьому окислюється до мурашиної кислоти.



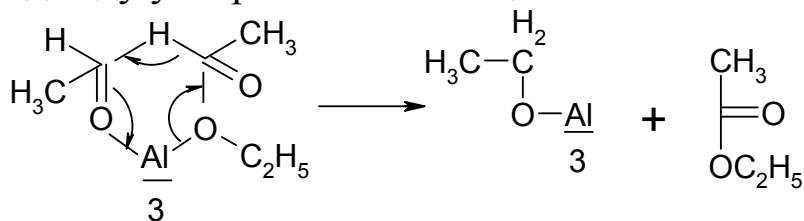
Реакція Канніццаро з іншими альдегідами, наприклад, оцтовим, відбувається тільки при надлишку формальдегіду, коли всі атоми гідрогену в  $\alpha$ -положенні до карбонільної групи вже заміщені. Такого роду процес має місце при отриманні пентаеритриту: якщо альдегід має  $\alpha$ -гідрогени, то перш за все йде альдольна конденсація, а після того, як прореагують всі  $\alpha$ -H, йде диспропорціонування.



До реакції Канніццаро споріднене *бензильне перегрупування*. Тут замість гідрид-йону переміщується фенільний залишок зі своїми зв'язуючими електронами.



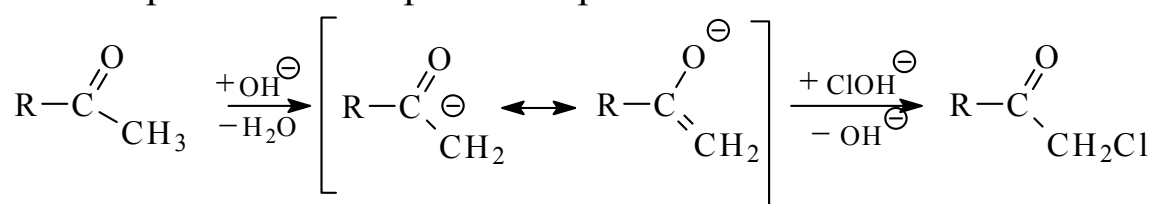
Альдегіди, що здатні до енолізації (що містять  $\alpha$ -гідрогени) також можуть реагувати за типом реакції диспропорціонування (**реакція Кляйзена-Тищенко**), якщо в якості каталізатору використовуються алкоголяти алюмінію – речовини дуже слабо-основні, щоб служити каталізаторами альдольної реакції. Продуктом реакції є естер, що утворюється з двох молекул альдегіду. При цьому треба працювати у відсутності води і спирту (чому?). Так, наприклад, з оцтового альдегіду утворюється етилацетат:



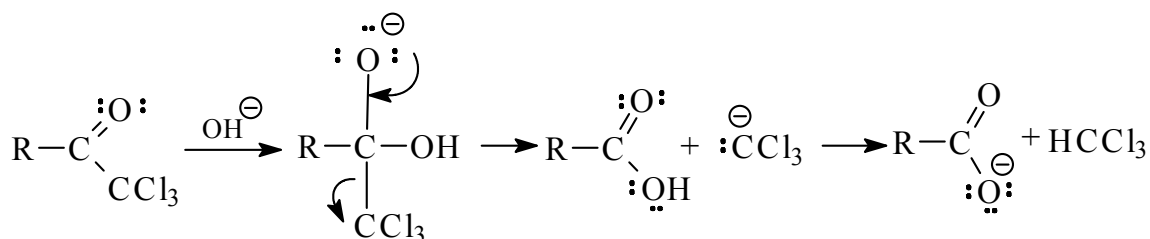


## 2.6. Галоформна реакція (реакція Ейнхорна)

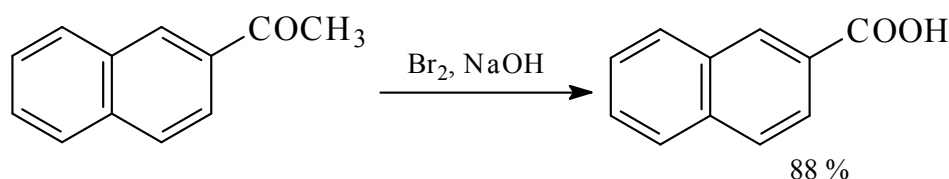
Метилкетони або спирти, що мають угруповання  $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{OH})\text{-}$ , можуть бути окислені в карбонові кислоти з укороченням ланцюга на один атом карбону. Це відбувається при їх взаємодії з хлором, бромом або йодом в сильно-лужному середовищі. Луг в цих умовах з одного боку генерує з метильною групою карбаніон, з іншого боку – утворює з молекулярним галогеном гіпогалогеніт-йон. У ньому атом галогену несе позитивний заряд і тому, по-перше, проявляє окислювальні властивості (окисляє вторинний спирт до метилкетону) і, по-друге, утворює зв'язок С-галоген з карбаніоном за рахунок своєї вакантної орбіталі і електронної пари аніона.



З появою галогену в метильній групі збільшується рухливість атомів гідрогену, що залишилися при  $\alpha$ -атомі карбону, що надалі приводить до їх повного заміщення. Після завершення галогенування гідроксид-йон приєднується до карбонільного атома карбону в тригалогенметилкетоні з утворенням О-аніона, який розщеплюється на карбонову кислоту і галоформ.



Ця реакція, відома як галоформне розщеплення, використовується в аналітичній хімії для виявлення легкоокислюваних в лужному середовищі органічних сполук (спиртів, метилкетонів та ін.). Вона знаходить також широке застосування і в органічному синтезі.

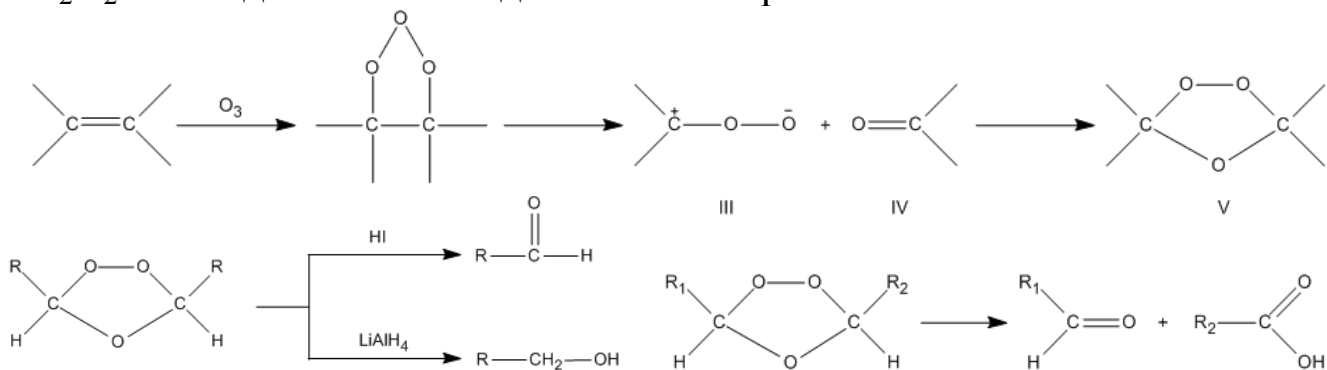


Коли в галоформну реакцію вступають  $\beta$ -дикетони, утворюються дві молекули кислоти.

## 2.7. Окислювальне розщеплення зв'язків карбон-карбон

### 2.7.1. Озоноліз

При обробці алкенів озоном (зазвичай при низьких температурах) утворюються речовини, що звуться озонідами, які можна виділити. Більшість з них вибухонебезпечні, тому їх зазвичай розкладають дією цинку в оцтовій кислоті, що приводить до утворення альдегідів або кетонів (залежно від будови вихідного алкена). Розкладання можна здійснювати під дією інших слабких відновників (тіосечовина, триметилфосфіт, диметилсульфід). Відновлення озонідів комплексними гідрідами металів або шляхом каталітичного гідрування приводить до спиртів, а окислення киснем,  $\text{H}_2\text{O}_2$  або надкислотами – до кетонів і карбонових кислот:

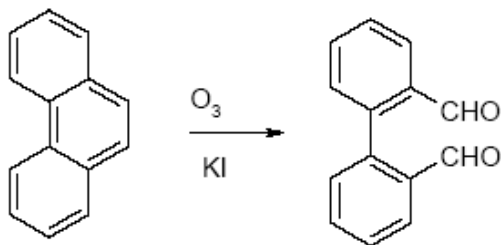


У минулому ця реакція була основою цінного аналітичного методу встановлення положення подвійного зв'язку в невідомих сполуках, але з розповсюдженням спектральних методів встановлення структури цей метод застосовується все рідше. У реакцію вступають найрізноманітніші алкени, у тому числі і циклічні, озоноліз яких приводить до продукту, що містить дві функціональні групи.



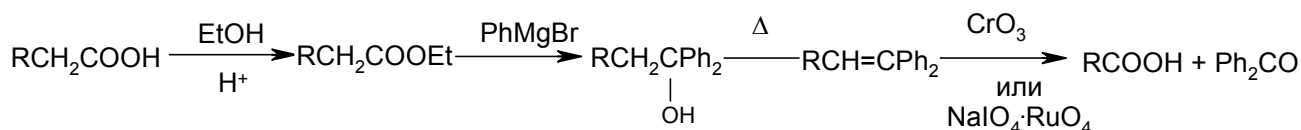
Алкени з донорними замісниками біля подвійного зв'язку реагують в багато разів швидше, ніж субстрати з акцепторними групами. В деяких випадках, якщо молекула містить об'ємні замісники, важливою побічною реакцією стає епоксидування, причому цей продукт реакції може стати основним. Озоноліз потрійних зв'язків менш поширений, і реакція відбувається не так легко, оскільки озон – електрофільний реагент і, отже, переважно

атакує подвійні зв'язки. При озонолізі алкінів зазвичай утворюються карбонові кислоти, хоча іноді виходять  $\alpha$ -дикетони. Ароматичні сполуки також вступають в реакцію, але важче, ніж алкени; вони поведуться так, як ніби в них дійсно є подвійні зв'язки, як у формулі Кекуле. Так, з бензолу виходять 3 моля гліоксалу, а з фенантрена – біфеніл-2,2'-дикарбальдегід:

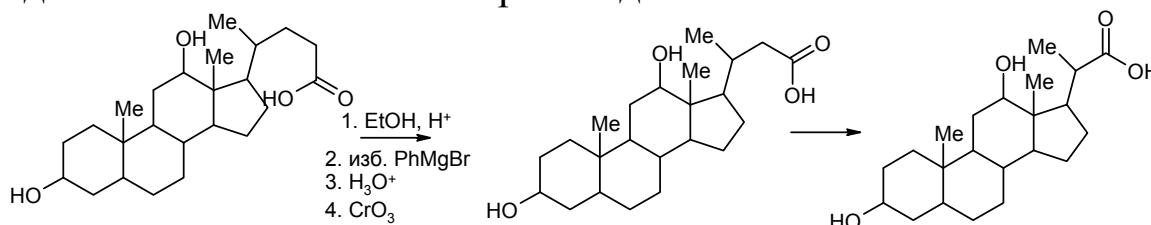


### 2.7.2. Укорочення ланцюга карбонових кислот на одну або три метиленові ланки (деградація за Барб'є-Віландом і Мішером)

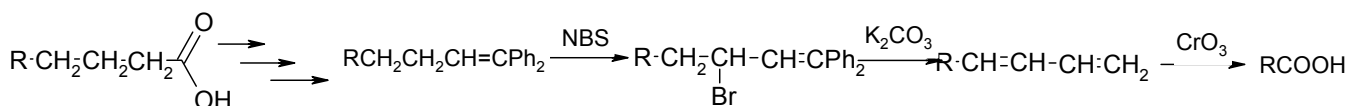
Методика **Барб'є-Віланда** для зменшення довжини вуглецевого ланцюга на один атом карбону включає окислювальне розщеплення подвійного зв'язку під дією біхромату в кислому середовищі (або системи  $\text{NaIO}_4 - \text{RuO}_4$ ):



Віланд використовував цей метод для синтезу нордезоксихолієвої кислоти шляхом послідовних перетворень холевої кислоти: етерифікації, реакції з надлишком фенілмагнійброміду з подальшим окислювальним розкладанням.



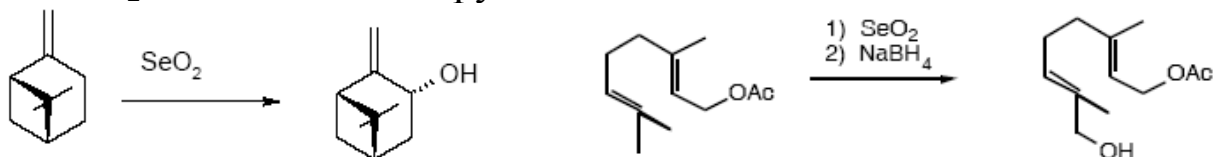
У модифікації Мішера отриманий по методу Барб'є-Віланда дифенілалкіліден обробляють N-бромосукцинімідом (НБС, NBS), отримуючи алільне бромопохідне, яке при обробці метанольним розчином  $\text{K}_2\text{CO}_3$  перетворюється на спряжений дієн. Окислення останнього хромовим ангідридом приводить до утворення кислоти, що містить на три атоми карбону менше, ніж вихідна молекула кислоти.



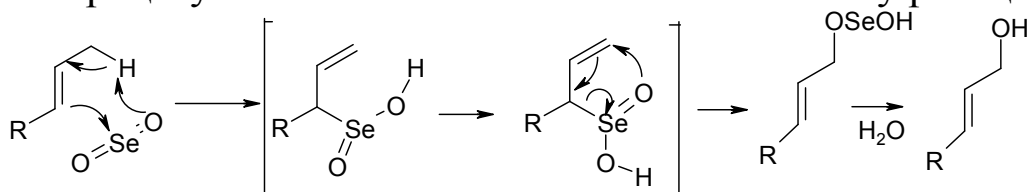
Таким чином, довгі ланцюги в карбонових кислотах можуть бути скорочені на 1-3 атоми.

## 2.8. Окислення активованих С-Н зв'язків діоксидом селену SeO<sub>2</sub>

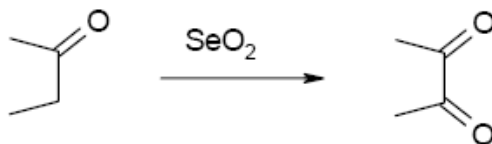
С-Н зв'язок в алільному положенні до подвійного зв'язку під дією SeO<sub>2</sub> окисляється до групи С-ОН.



Механізм процесу окислення включає в себе т.з. «енову реакцію»:

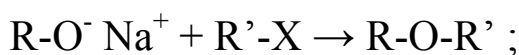


Метильні або метиленові групи в α-положенні до карбонільної групи окислюються діоксидом селену, даючи відповідно α-кетоальдегіди або α-дикетони:



## 2.9. Утворення зв'язків С-О в етерах, естерах, ацеталях

### 2.9.1. Алкілування алкоголятів і фенолятів



де R=алкіл, арил, а X=галоген (**реакція Вільямсона, 1850**), OTs.

**Закономірності:** у разі потреби синтезу несиметричних етерів, таких як, наприклад, метилізопропіловий етер, виникає питання: алкоголят якого спирту і який алкілгалогенід краще використовувати:

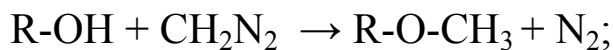
- 1)  $CH_3ONa + i-PrI \rightarrow CH_3OCH(CH_3)_2$  або
- 2)  $CH_3I + i-PrONa \rightarrow CH_3OCH(CH_3)_2$ .

Відомо, що при дії основ, якими є алкоголяти лужних металів, алкілгалогеніди можуть вступати в реакції елімінування, причому реакційна здатність росте при переході від первинного

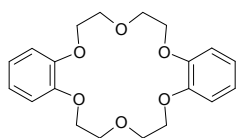
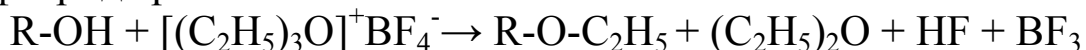
галогенопохідного до вторинного, і далі до третинного. Тому в даному випадку краще використовувати другу систему, щоб уникнути реакцій елімінування і перегрупування.

Можлива кислотна міжмолекулярна дегідратація спиртів дією конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ускладнюється внутрішньомолекулярним елімінуванням води, тому з метою отримання етерів часто використовують  $\text{H}_3\text{PO}_4$  або сухий  $\text{HCl}$ . Якщо відбувається прехрестна реакція, тобто використовується суміш спиртів, наприклад, метанолу і пропанолу, то можливе спостереження явища «метамеризації» – прагнення до симетрії: разом з метилпропіловим етером утворюватиметься і діетиловий етер.

Для отримання **метилових етерів та естерів** застосовують метилування спиртів або кислот діазометаном:

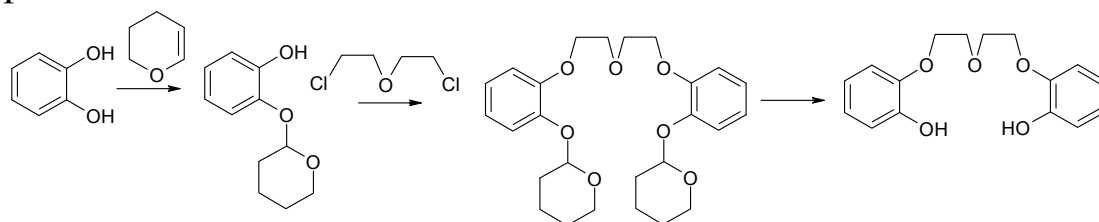


Ефективним реагентом для отримання **етилових етерів** є борофторид триетилоксонію:



До класу етерів відносяться також циклічні поліетери – краун-етери (від слова «crown» - «корона», будова цих сполук і їх комплексів, вивчена за допомогою рентгено-структурного аналізу, нагадує

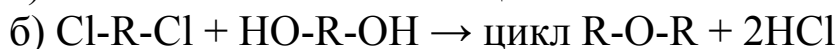
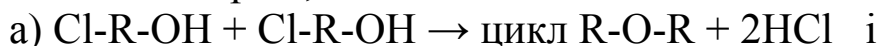
форму корони). Для отримання макроциклів використовують ті ж реакції, що і для простих етерів. Для прикладу приведемо синтез Петерса:



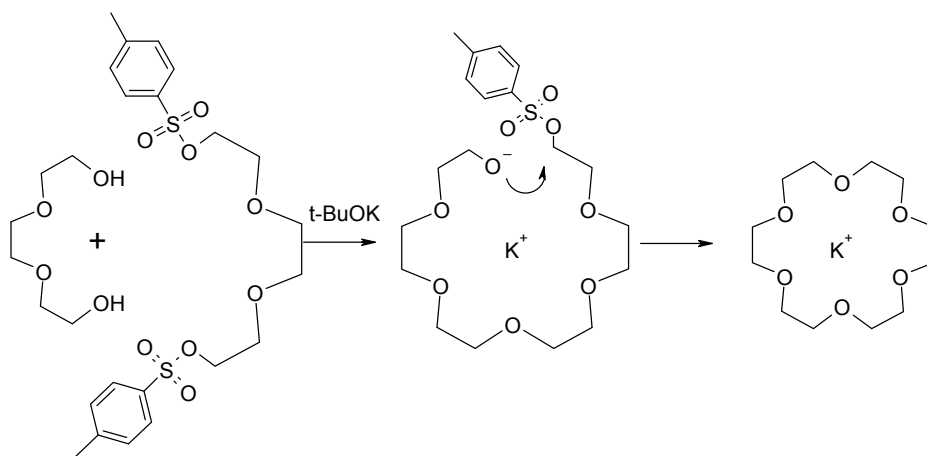
На першій стадії здійснюється захист однієї з груп  $\text{OH}$  пірокатехіну за допомогою тетрагідропірану (ТГП/ТНР). ТГП захисна група стабільна в лужному середовищі, легко усувається гідролізом в кислому середовищі. Далі незахищений фенольний гідроксил реагує з  $\beta,\beta'$ -дихлоретиловим етером (хлорекс). Після зняття захисту разом з цільовою речовиною з виходом 4 % був виділений продукт наступної структури (добензо-18-краун-6). Поява його, очевидно, була пов'язана з тим, що пірокатехін був не повністю захищений. Солі  $\text{Na}^+$  у присутності цього поліефіра розчинялися в метанолі, і Петерс вперше висловив припущення про комплекс поліетера з солями натрію. Після

цього були цілеспрямовано синтезовані інші краун-етери. У синтезі цих сполук є деякі цікаві особливості.

По-перше, з двох можливих методів тактики побудови скелета

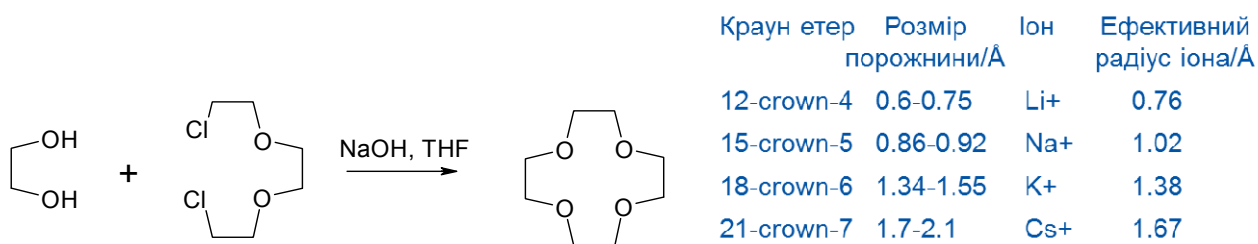


переважає другий, оскільки одночасне знаходження двох взаємно реакційноздатних функціональних груп в одній молекулі найімовірніше веде не до циклізації, а до отримання олігомерних продуктів. По-друге, отримання дибензо-18-краун-6 є набагато легшим, ніж аналогічний синтез діциклогексано-18-краун-6 і тим більш легшим, ніж синтез простого 18-краун-6. Це, очевидно, пов'язано з відстанню між гідроксигрупами і жорсткістю скелета – в аліфатичних 1,2-діолах і особливо з ациклічним скелетом ОН групи не зближені просторово. І ще одна особливість – реакція умовно складається з двох підреакцій: поєднання двох молекул в одну і внутрішньомолекулярної циклізації. Примітно, що концентрація впливає тільки на швидкість першої з них, оскільки вона вимагає зіткнення двох молекул. На реакцію внутрішньомолекулярної циклізації концентрація не впливає, навпаки, висока частота зіткнень сприяє подальшому нарощуванню скелета, тому реакції проводять у дуже розбавлених розчинах. І останнє, на швидкість і вихід реакції істотний вплив робить природа катіона, присутнього в реакційному середовищі. Так, заміна трет-бутилата калію на трет-бутилат натрію призводила до різкого зниження виходу продукту реакції. При цьому зміна концентрації реагентів лише в малому ступені позначалася на виході.



Для пояснення цього Грін припустив, що утворюється інтермедіат, в якому калій «збирає» на собі цикл, як матриця (**матричний ефект катіона**). Прояв матричного ефекту буде тим

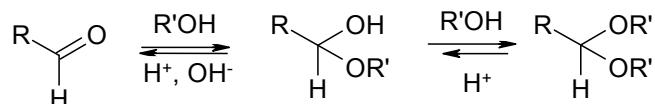
більшим, чим більша стабільність макроциклічного комплексу, що утворюється. Якщо радіус катіона відповідає розміру макроциклу, то відбувається зближення реакційних центрів, що визначає хід реакції:



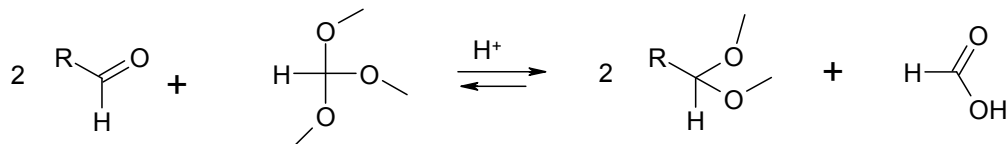
У присутності NaOH реакція отримання 12-краун-4 не відбувається. При додаванні ж солі літію продукт утворюється з виходом ~30%. Внутрішньомолекулярна порожнина 12-краун-4 замала для йона натрію і Na<sup>+</sup> розсовує реакційні центри. Літій добре вписується в цю порожнину і на йоні Li<sup>+</sup> збірка макроциклу йде.

### 2.9.2. Методи отримання ацеталів

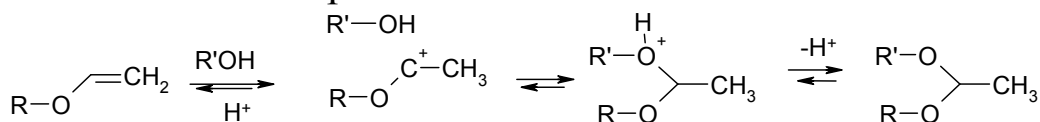
Ацеталі є вихідними сполуками для отримання гетероциклічних сполук, а також служать для захисту C=O групи. Реакція утворення ацеталю (кеталю) дією спирту на карбонільну сполуку йде в дві стадії:



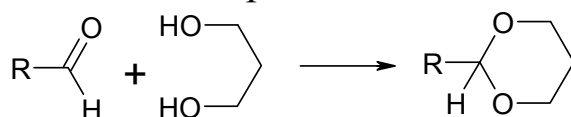
Перша стадія здійснюється як при кислотному, так і при основному каталізі, а друга – тільки при кислотному (чому?). Альтернативними способами отримання ацеталів можна вважати взаємодію альдегідів з естерами ортомурашиної кислоти:



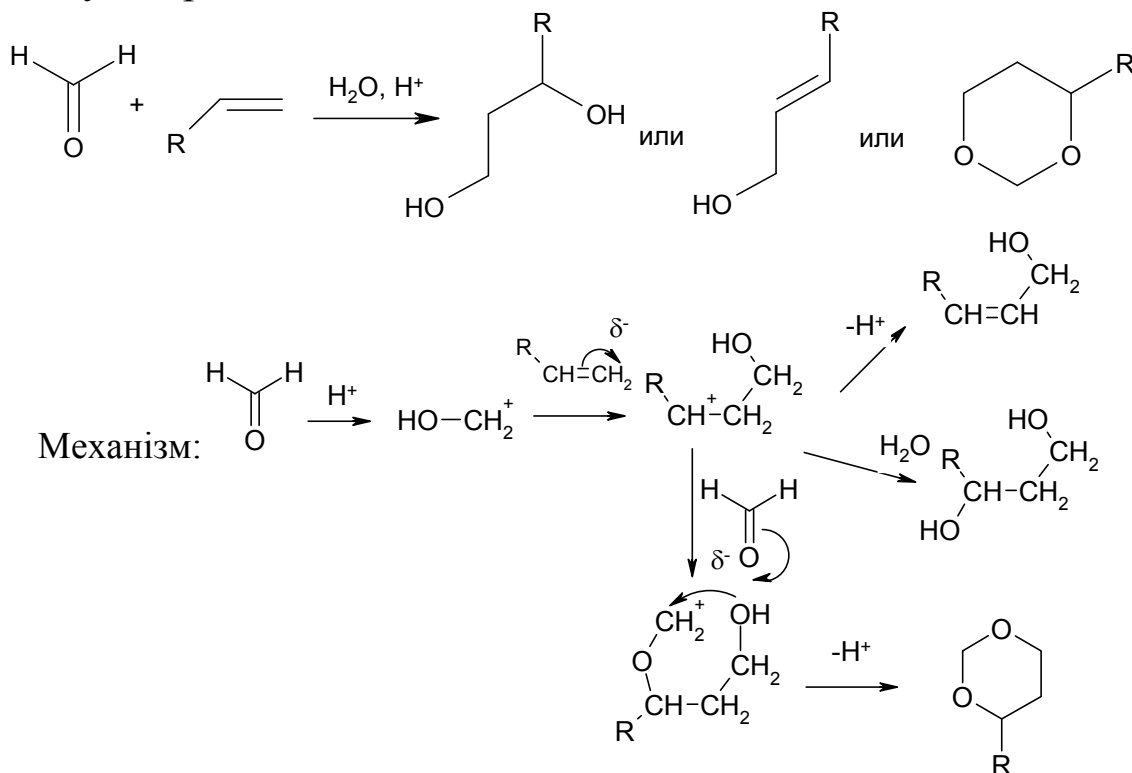
і алкохоліз вінілових етерів:



Для отримання циклічних ацеталів використовують конденсацію з двоатомними спиртами:



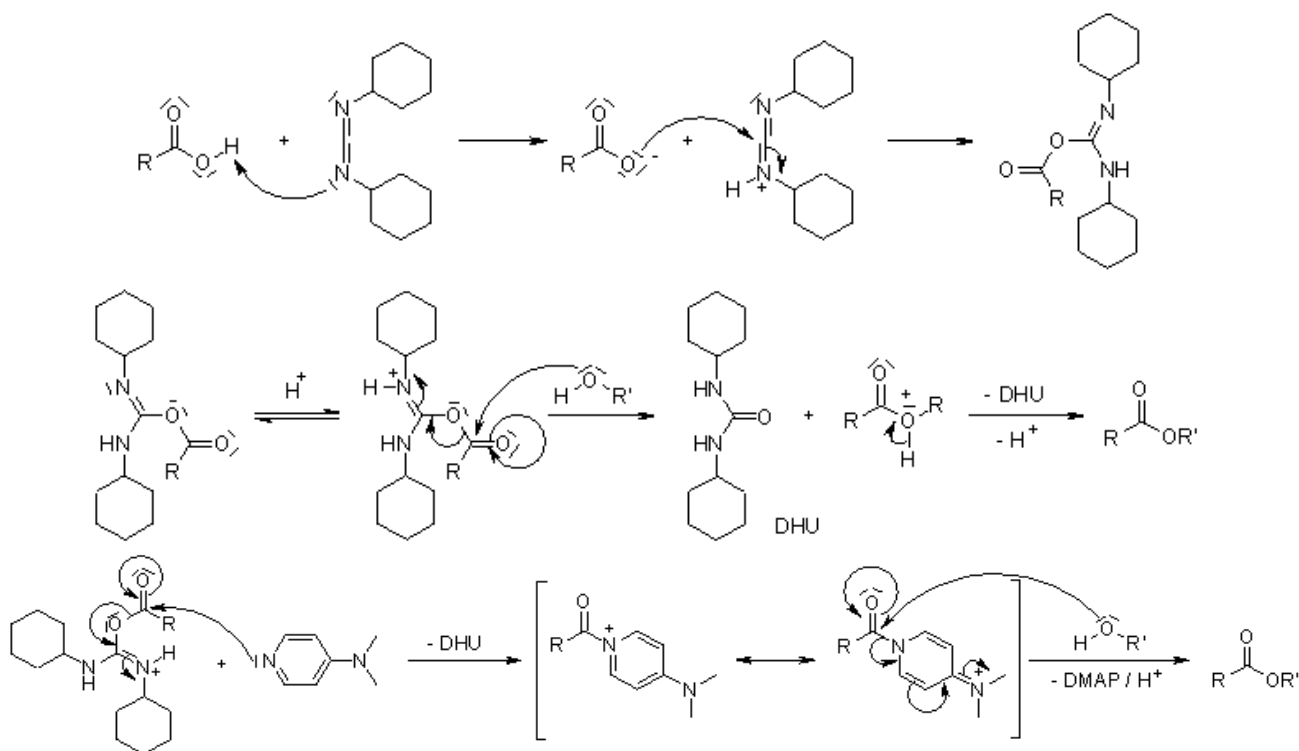
Специфічним методом отримання 1,3-діоксанів є **реакція Принса**. Алкени приєднують формальдегід і інші альдегіди і кетони в присутності кислотних каталізаторів. Можливе утворення трьох продуктів, а який з них буде домінуючим, залежить від природи алкена і умов реакції.



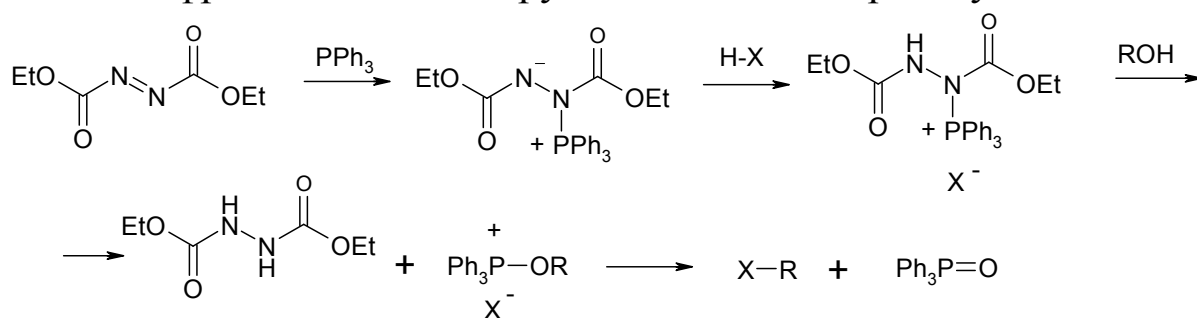
### 2.9.3. Методи отримання естерів

Найбільш поширеним і широко вживаним методом отримання естерів є реакція естерифікації. Проте із-за жорстких умов (тривале нагрівання реагентів у присутності сильної кислоти) і низького виходу (внаслідок рівноваги) класичний прийом застосовується дуже рідко. Замість цього використовують т.з. «активатори» (“coupling reagents”), що переводять низькоактивні карбонільні групи карбонових кислот в їх більш реакційноздатні функціональні похідні: диметиламінопіридин (DMAP), карбонілдіїмідазол (CDI), дициклогексилкарбодіїмід (DCC), гідроксибензотриазол (HOBT), N-гідроксисукцинімід (NHS). Використовуються також класичні ацилюючі реагенти: хлорангідриди, ангідриди. Активуюча дія цих реагентів-«активаторів» полягає в проміжному утворенні більш активних до нуклеофільної атаки карбонільних сполук:

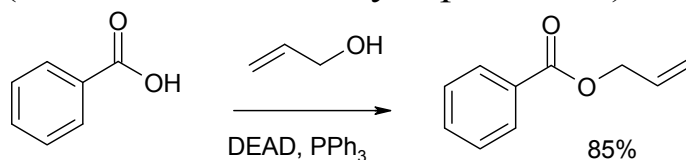




Однією з дуже широко використовуваних в сучасному органічному синтезі для отримання похідних карбонових кислот (естерів, амідів, та ін.) із спиртів  $RON$  є **реакція Міцунобу**. У цьому процесі не використовуються мінеральні кислоти, реакція йде в дуже м'яких умовах за участю системи трифенілфосфін ( $PPh_3$ ) - діетилазодикарбоксилат (DEAD). У схемі  $HX$  може бути  $R'COOH$  (тоді виходить естер  $R'COO-R$ );  $HN_3$  (азид  $R-N_3$ );  $R'CONH_2$  (амід  $R'CONH-R$ ) або активна метиленова група, як, наприклад, в малоновому естері. Зрештою реакція приводить до введення алкільного фрагмента замість рухомого атома гідрогену.



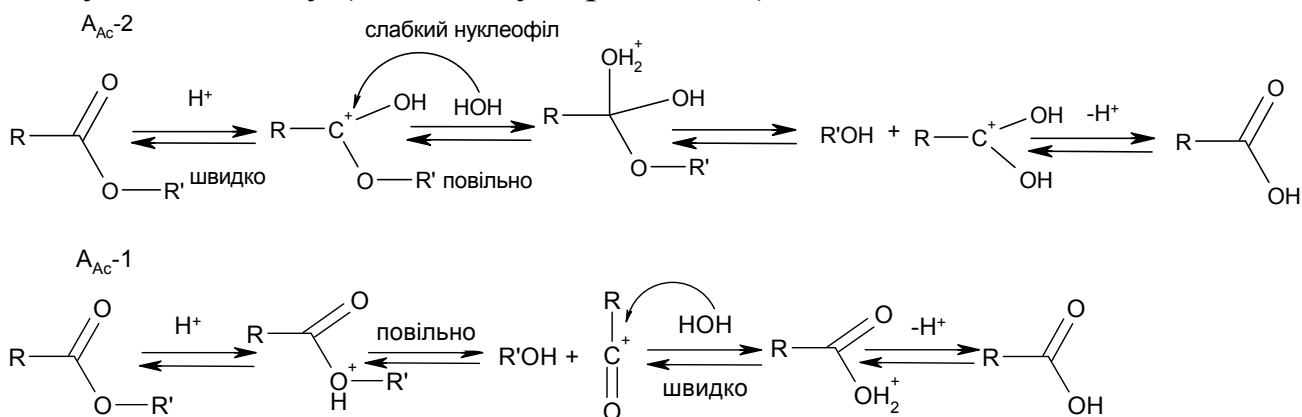
Типовим прикладом є естерифікація бензойної кислоти (слабкої) аліловим спиртом (нестійкий в кислому середовищі):



Оскільки завершуючою стадією реакції є бімолекулярна нуклеофільна реакція при спиртовому атомі вуглецю ( $X^-$  витісняє трифенілфосфіноксид за  $S_N2$  механізмом), то реакція приводить до обернення конфігурації початкового спирту.

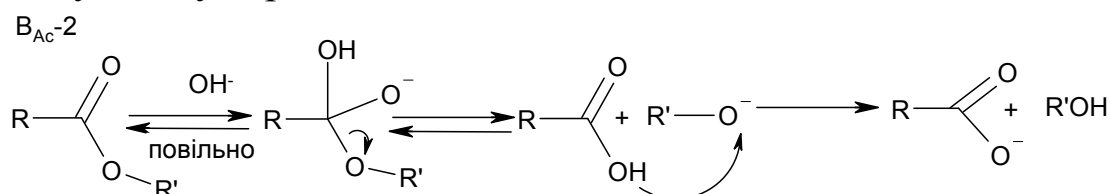
## 2.10. Методи розриву зв'язку C-O. Реакції гідролізу естерів

Механізм гідролізу естеру залежить від багатьох чинників, як внутрішніх (структурних), так і зовнішніх. Серед них найважливішими є: вид каталізу (кислотний А або основний В), місце розриву зв'язку C-O (Ac-O або Alk-O), молекулярність реакції (формально  $S_N1$  або  $S_N2$ ). Інгольд встановив, що можуть реалізуватися шість з восьми механізмів:  $A_{Ac-1}$ ,  $A_{Ac-2}$ ,  $B_{Ac-2}$ ,  $A_{Alk-1}$ ,  $B_{Alk-1}$ ,  $B_{Alk-2}$ . Два перших механізми можливі для просторово доступного ацилу (в кислому середовищі):

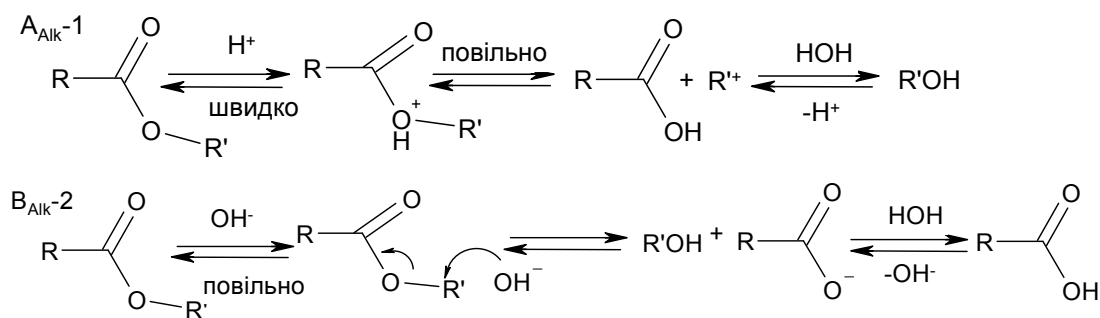


Для реалізації другого механізму необхідна висока концентрація  $H^+$ ; R повинен ефективно стабілізувати ацил-катіон. Обидві приведені моделі можуть використовуватись як можливі механізми естерифікації.

В лужному середовищі:

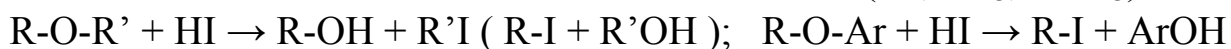


Для розриву зв'язку алкіл-оксиген необхідно, щоб алкіл утворював достатньо стійкий карбокатион, а для того, щоб концентрація протонуваних молекул естеру підтримувалася високою – потрібна підвищена концентрація  $H^+$ .



Остання модель рідко реалізується, оскільки збільшення електронодonorності R підвищує вірогідність розриву зв'язку O-ацил, а великий об'єм R' не сприяє реалізації S<sub>N</sub>2-перехідного стану.

Найміцніший зв'язок C-O – в етерах – піддається розщеплюванню тільки під дією кислот Льюїса (HI, BF<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>):

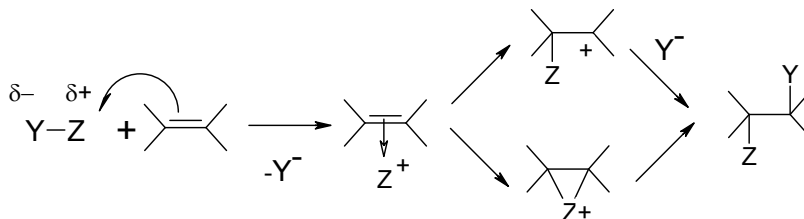


### 3. Способи утворення зв'язку карбон-галоген

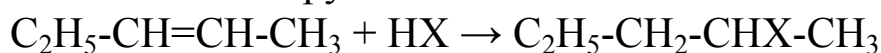
Галоген є найпростішою функціональною групою, яка складається всього з одного атому. Атом галогену може бути введений в органічну молекулу за допомогою різних реакцій, зокрема, шляхом приєднання по кратних зв'язках або шляхом заміщення гідрогену чи якої-небудь функціональної групи. Можливий також обмін галогенів, особливо ефективний в двофазних системах.

#### 3.1. Утворення зв'язку карбон-галоген на основі реакцій приєднання

Реагентами приєднання є галогени, галогеноводні, інтергалогени і гіпогалогеноводні. Найбільш поширеним є ступінчастий електрофільний механізм приєднання до кратного зв'язку, при якому молекула алкена поляризує молекулу реагенту, утворюючи з електрофільною частиною π-комплекс, який потім перегрупується у відкритий (Z=H) або циклічний (Z=Br) σ-комплекс, подальша нуклеофільна атака якого приводить до продуктів.



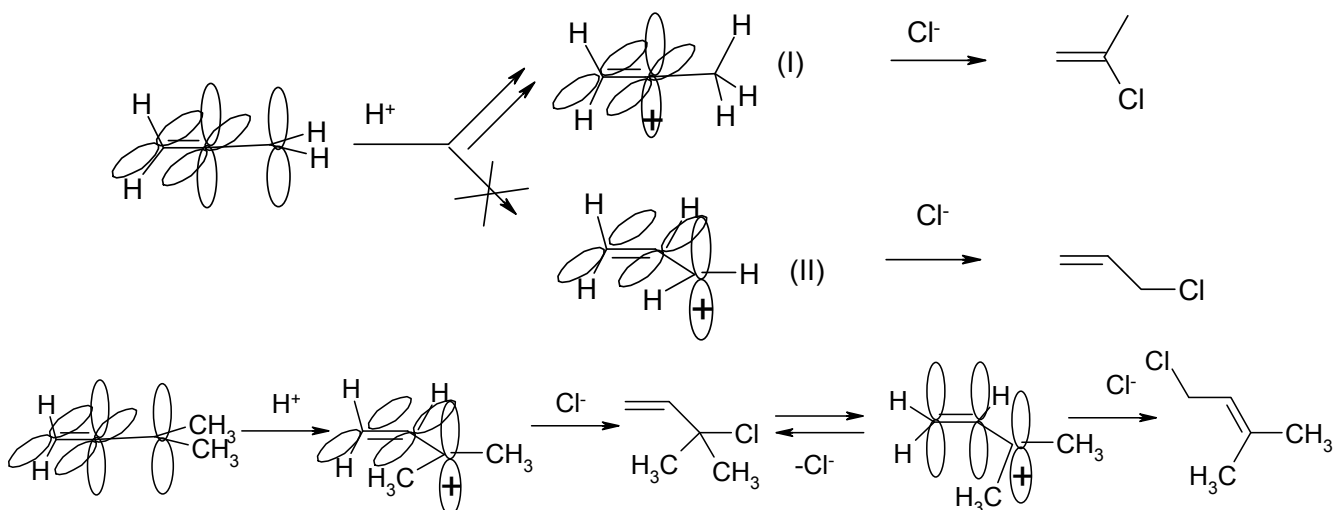
Реакції електрофільного приєднання галогеноводнів протікають в кислому середовищі, причому активність галогеноводнів безпосередньо зв'язана з силою відповідних кислот:  $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl}$ . Відповідно до цього, на початковій стадії процесу проміжно утворюються карбокатиони; причому більш стабільним виявляється той, у якого є більше можливостей делокалізації позитивного заряду. Цю закономірність ілюструє регіоселективність реакції, відома як **правило Марковникова**. Якщо ж кислоти приєднуються до алкенів з однаковою кількістю атомів гідрогену при подвійному зв'язку, то в силу вступає **Правило Зайцева-Вагнера**: гідроген йде до карбону з більшою алкільною групою:



Це можна пояснити більшим ефектом надспряження, що дає метильна група в порівнянні з етильною. Алкени, що мають при подвійному зв'язку замісники з негативним індуктивним ( $\text{CF}_3$ ) та/або мезомерним ( $\text{CHO}$ ,  $\text{COOH}$  та ін.) ефектами обумовлюють зворотну в порівнянні з правилом Марковникова орієнтацію приєднання.

Бромоводень може бути приєднаний до несиметричного алкену проти правила Марковникова в результаті радикального процесу (**ефект Караша**). Для цього реакцію ведуть у присутності перекисних сполук (перекис трет-бутилу, перекис бензоїлу, азо-біс-ізобутиронітрил).

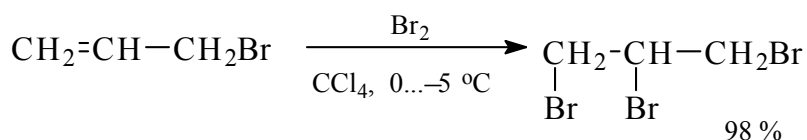
Приєднання галогеноводнів до кумульованих дієнів відбувається зазвичай за правилом Марковникова, але якщо у одного з кінцевих атомів подвійного зв'язку є два алкільні або один арильний замісник, то селективність обертається на протилежну:



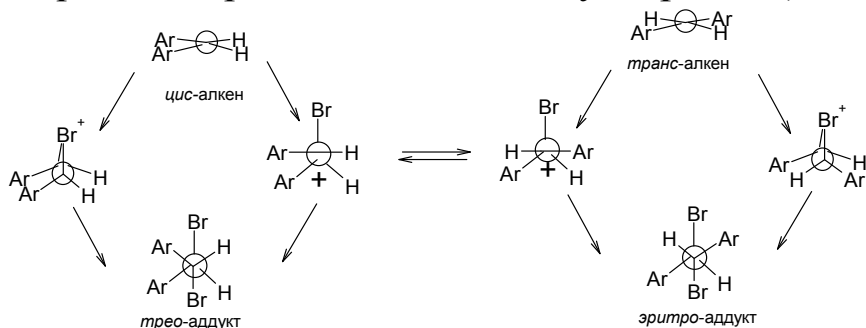
Приєднання галогенів до алкенів протікає легко і приводить до утворення віц-дігалогенопохідних. У разі бромовання важливою особливістю приєднання є *транс-стереоспецифічність*: приєднання броду до циклогексену дає тільки *транс*-1,2-дибромциклогексан:



Завдяки швидкості, простоті, загальності і наочності ця реакція знайшла використання як якісна реакція на кратний зв'язок. З цих же причин, включаючи стерео- і регіоселективність, вона може бути основою синтетичного методу.

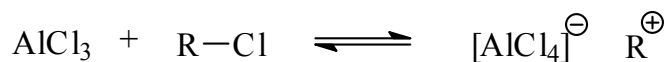


Реакційна здатність галогенів зменшується у ряді  $\text{F}_2 > \text{Cl}_2 > \text{Br}_2 > \text{I}_2$ . Йод практично не вступає в реакції приєднання. Фтор виявляється надзвичайно активним. Швидкість приєднання істотно залежить також і від будови алкена: донорні замісники прискорюють реакцію (наприклад, тетраметилетилен бродується в мільйон разів швидше за етилен), акцепторні ж, навпаки, знижують швидкість приєднання. Від будови субстрата також залежить і стереохімія реакції. Якщо подвійний зв'язок зв'язаний з ароматичною системою, то існує можливість утворення стабільного карбокатиона, який конкуруватиме з циклічним бромонієвим йоном, і це позначиться на стереохімічному результаті: разом з *транс*-дибромідами можливе утворення *цис*-дибромідів.

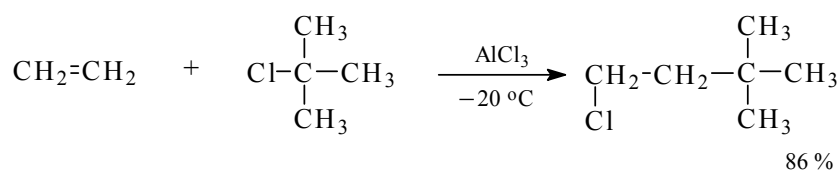


У разі присутності в реакційному середовищі інших нуклеофілів, наприклад при проведенні реакції в протонних розчинниках, можливе утворення змішаних продуктів приєднання внаслідок конкурентної атаки  $\sigma$ -комплекса нуклеофільним розчинником.

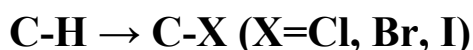
В деяких випадках в реакцію з алкенами вдається ввести галогеналкани і галогенангідриди (галогенацили). Обов'язкова присутність каталізаторів – кислот Льюїса, які забезпечують високу поляризацію зв'язку С-галоген в молекулі реагенту аналогічно тому, як це відбувається в умовах реакції Фріделя-Крафтса.



Використовуючи галогеналкани, серед яких найлегше вступають в реакцію третинні, синтезують нові похідні насичених вуглеводнів; з галогенацилів отримують галогенкетони.



### 3.2. Синтез галогенопохідних за допомогою реакцій заміщення гідрогену

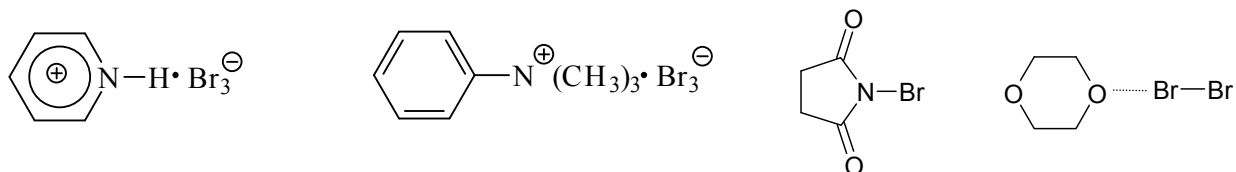


В якості реагентів застосовують:

найчастіше розчин хлору або бром у тетрахлорметані, оцтовій кислоті, хлороформі, диметилформаїді (ДМФА), воді;

**хлоруючі агенти:**  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{SbCl}_5$ , N-хлоросукцинімід (NCS);

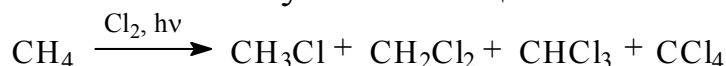
**бромуючі агенти:** N-бромосукцинімід (NBS), діоксандибромід (DDB),  $\text{CuBr}_2$ , пербромідні сполуки органічних амонійних солей; піридиній бромід пербромід, фенілтриметиламоній трибромід:



**йодуючі агенти**  $\text{I}_2$ ,  $\text{ICl}$ ,  $\text{I}_2+\text{HIO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$

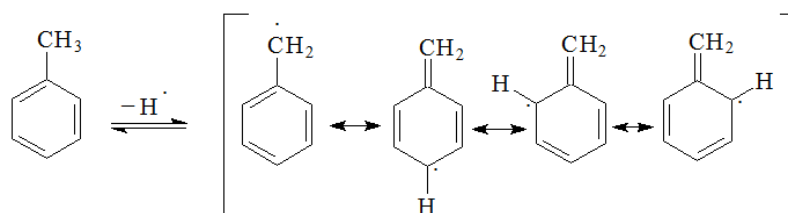
Пряме галогенування аліфатичних і ароматичних сполук вимагає підбору принципово різних умов проведення реакції внаслідок відмінностей в їх електронному характері і хімічних властивостях. У ряду аліфатичних сполук умови проведення реакції галогенування істотно залежать від активності галогену і від будови алкану, що підлягає реакції.

Так, взаємодія метану з хлором, що протікає за ланцюговим свободнорадикальним механізмом, приводить до утворення продуктів різного ступеня заміщення:

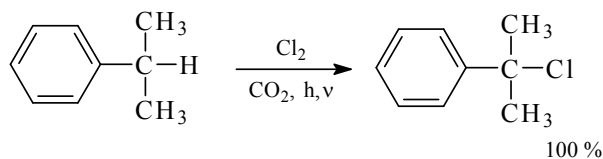


Ще складніша суміш галогенідів утворюється при хлорванні гомологів метану. Це можна пояснити тим, що при великих величинах середньої швидкості реакції хлорування різниця в швидкостях заміщення водню при третинному, вторинному і первинному С-атомах нівелюється (при 200 °С - **1:3,9:5,1**). Реакція алканів з бромом протікає більш вибірково (відношення швидкостей реакції при 200 °С **1:82:1600**). Отримання фтор- і йодалканів дією відповідних галогенів на насичені вуглеводні провести не вдається. При дії фтору відбувається руйнування молекули алкана, йод же, навпаки, не має достатньої активності і в реакцію не вступає. Тому пряме галогенування алканів в лабораторних умовах не вважається ефективним способом отримання алкілгалогенідів.

У тих випадках, коли потрібне положення в алкілі зв'язане з угрупованням, що знижує енергію зв'язку С-Н, реакція протікає більш вибірково. Це спостерігається, зокрема, коли в ролі такого угруповання виступає вініл (алільне галогенування), або арил чи гетарил (бензильне галогенування).

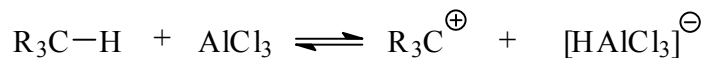


Так, при взаємодії на світлі кумолу з хлором, розбавленим  $\text{CO}_2$ , спостерігається регіоспецифічність хлорування. Це пояснюється тим, що заміщення протікає при бензильному атомі, який одночасно є ще й третинним.

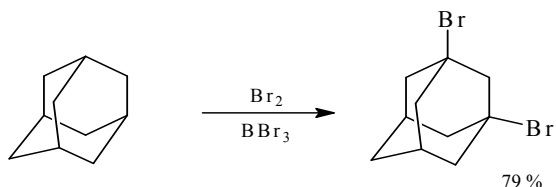


Пряме галогенування алканів по третинному атому карбону можна також проводити в присутності каталізаторів – кислот Льюїса.

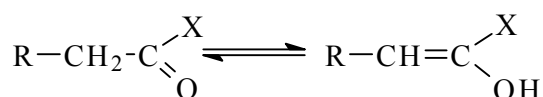
Перетворення в цьому випадку, як вважають, йде по йонному механізму, що пов'язує з можливістю утворення відносно стійкого третинного карбокатиона.



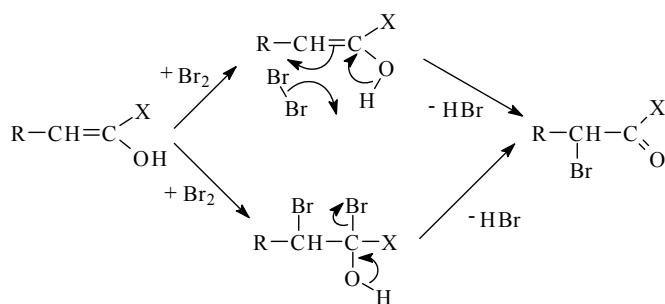
Цим способом вдається здійснити, наприклад, дибромовання адамантану:



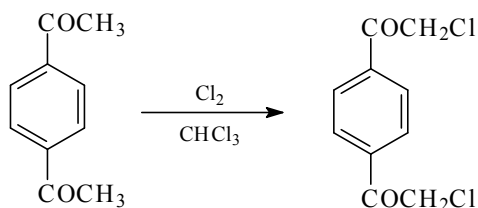
Галогенування  $\alpha$ -карбону у альдегідів, кетонів, карбонових кислот, нітроалканів протікає, як правило, легко і достатньо селективно. Це обумовлено здатністю вказаних сполук до таутомірних кето-енольних перетворень:



У молекулі енола присутній подвійний зв'язок  $C=C$ , який є місцем атаки молекули галогенуючого агента. Реакція формально представляється як заміщення, але відбувається шляхом приєднання-відщеплення, синхронно або послідовно:



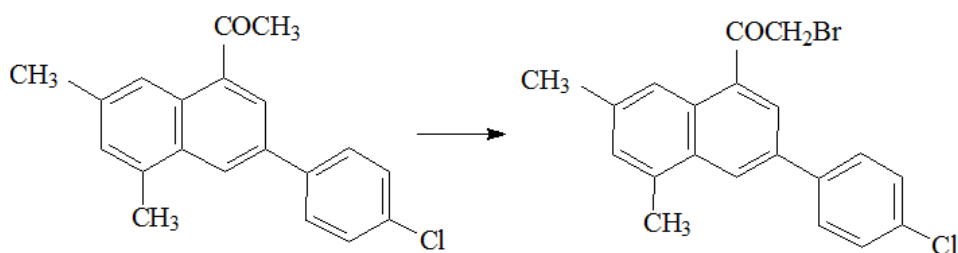
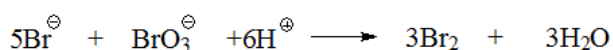
Так, 1,4-діацетилбензен дією хлору в хлороформі легко перетворюється на дихлорацетильне похідне.



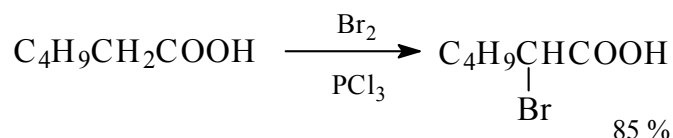
Для бромовання цінних або важкодоступних метилкетонів використовують бром у момент його утворення в результаті окисно-



відновної взаємодії бромоводневої кислоти з броматом калію. Реакцію ведуть в оцтовокислому розчині.



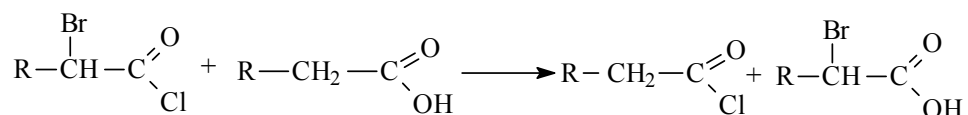
Для хлорування карбонових кислот, що мають нижчу здатність до енолізації, ніж оксо-сполуки, добрі результати дає метод **Геля-Фольгарда-Зелинського**.



Метод полягає в тому, що частину кислоти перетворюють на її галогеноангідрид, який легше утворює енол. З цією метою в реакційну суміш додають каталітичні кількості відповідного реагенту ( $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PBr}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$  або просто P).



$\alpha$ -Бромозаміщений хлороангідрид або бромангідрид вступає в обмінну взаємодію з вихідною кислотою, даючи при цьому потрібну галогенокислоту (продукт) і новий хлоро- або бромангідрид, що піддається бромованню, і процес продовжується далі.



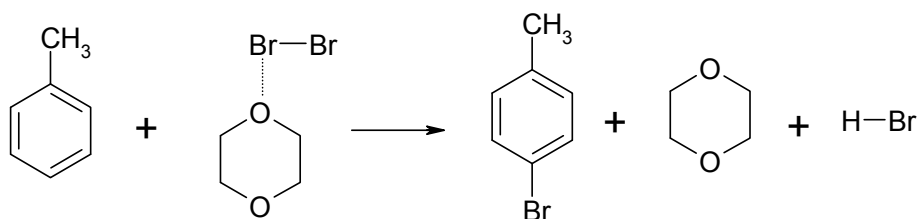
Специфічними реагентами бромовання є діоксандибромід і N-бромсукцинімід.

#### а) Бромовання діоксандибромідом (ДДБ)

1,4-Діоксан з галогенами і інтергалогенами на холоді утворює молекулярні сполуки – галогендіоксанати. Найбільш вивченим з них є ДДБ ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2 \cdot \text{Br}_2$ ).

Його отримують з кількісним виходом при взаємодії еквімолярних кількостей бромю і діоксану при 0-+5 °С. ДДБ відносно стійка кристалічна речовина помаранчевого кольору, добре розчинна в спирті, етері, бензені, CCl<sub>4</sub>, CS<sub>2</sub>. При стоянні етерного розчину ДДБ відбувається поступове розділення на два шари – нижній червоного кольору і верхній безбарвний. У воді розчиняється погано і поступово розкладається при ≥ 20 °С з розкриттям циклу і виділенням бромоводню.

ДДБ – специфічний бромуючий реагент замісного і приєднувального типів. Так, альдегіди і кетони з ДДБ утворюють тільки α-бромпохідні. Ароматичні сполуки з електронодонорними замісниками (толуен, фенол, анілін) піддаються селективному електрофільному бромованню в м'яких умовах (0-35 °С).



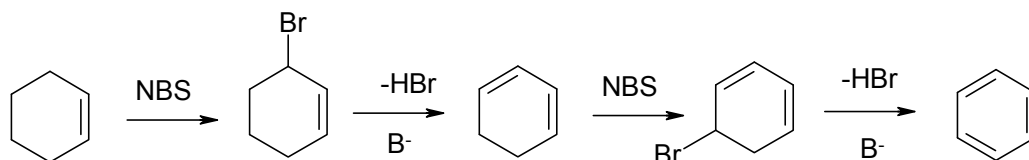
### б) Алільне бромовання алкенів N-бромосукцинімідом (NBS)

N-бромосукцинімід (NBS) є специфічним реагентом, що здійснює замісне бромовання алільного положення алкенів або α-положення алкіларенів, що не зачіпає подвійний зв'язок. Алільні сполуки зручно бромувати дією NBS в киплячому тетрахлорометані з добавкою в деяких випадках органічних перекисів, які служать джерелами радикалів.

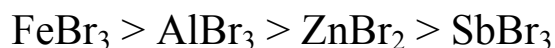


Механізм реакції *радикальний*. NBS нерозчинний в CCl<sub>4</sub>, реакція протікає в суспензії, на поверхні реагенту. Структура реагенту певною мірою подібна до структури субстрату: O=C-N-Br і C=C-C-H. В процесі реакції субстрат розташовується на поверхні реагенту таким чином, що алільний зв'язок C-H відповідає зв'язку N-Br. Експериментально доведено, що найлегше бромується CH<sub>3</sub> група в алільному положенні і практично не бромується група CHR<sub>2</sub>. Отже, при заміщенні алільних атомів Н об'ємнішими замісниками з'являються стеричні перешкоди, що не дозволяють субстрату

укладатися на реагенті. З цим же пов'язана і відсутність реакції металепсії (отримання ді- і три-бромозаміщених). Специфічні властивості NBS були використані в реакції ароматизації циклогексену (реакції Циглера-Воля):



З метою введення атома галогену в ароматичне кільце використовують, як правило, умови, відповідні для реакції електрофільного заміщення, а саме: генерування в реакційній суміші проміжних частинок, в яких галоген несе на собі частковий позитивний заряд. Найчастіше це досягається використанням кислот Льюїса, таких як галогеніди феруму(III), алюмінію(III) та ін., які, приєднуючи молекулу галогену, утворюють комплекс за рахунок переходу електронної пари одного з атомів галогену на вільну орбіталь йона металу. При цьому позитивно заряджений галоген опиняється в зовнішній сфері комплексу  $[\text{FeBr}_4]^\ominus \text{Br}^\oplus$ . Цей комплекс виконує роль електрофіла в ході атаки ароматичної молекули. По ступеню каталітичної активності кислоти Льюїса можна розташувати в ряд:

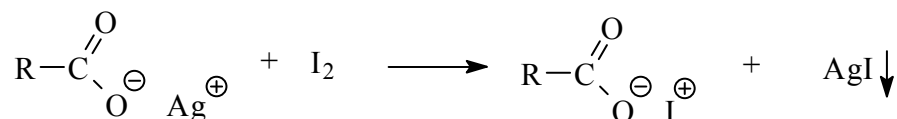


Легкість галогенування визначається будовою ароматичної системи, характером замісників в ній і природою галогену. Бензен та його гомологи вельми легко піддаються хлоруванню і бромованню в кільце в результаті дії галогену у присутності Fe у вигляді чавунних ошурків.

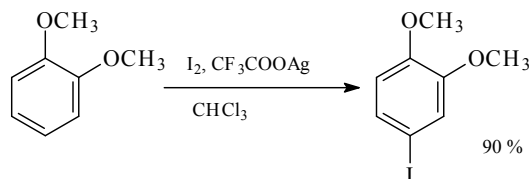
Для успішного проведення йодування аренів реакцію ведуть у присутності окислювачів ( $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HgO}$  та ін.), які необхідні для видалення йодоводню – сильного відновника, що утворюється в ході реакції, – оскільки його накопичення в реакційній суміші сприяє протіканню зворотної реакції:  $\text{Ar-H} + \text{I}_2 \rightarrow \text{Ar-I} + \text{HI}$

Іншим способом генерування електрофільного йоду є застосування ацилгипойодитів. При взаємодії молекулярного йоду з срібними солями карбонових кислот відбувається відрив йодид-аніона від молекули йоду катіоном аргентуму і стабілізація катіона йодонію карбоксилат-йонном. При цьому активність реагенту тим

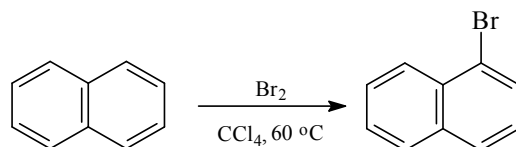
вище, чим менше основність аніону кислоти.



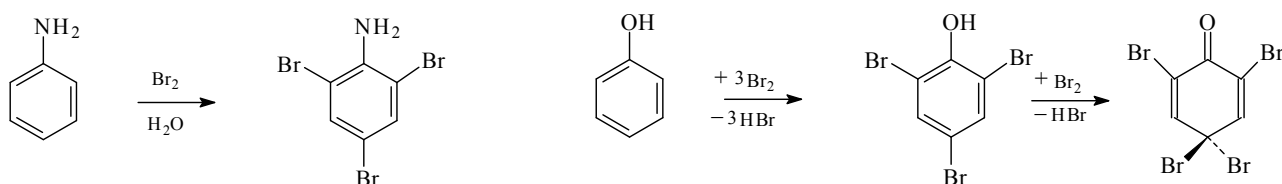
Результативність ацилгіпойодитного способу ілюструється наступним прикладом: вератрол з високим виходом перетворюється на 4-йод-1,2-диметоксибензен при дії йоду і аргентум трифторацетату в хлороформі при кімнатній температурі:



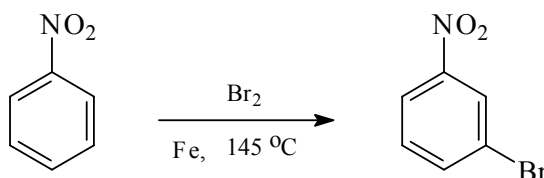
Багатоядерні конденсовані ацени галогенуються, як правило, легше ніж бензен. Так, бромовання нафталіну протікає у відсутності каталізатору при дії бром у тетрахлорометані при 60 °С, причому заміщення спрямовується в  $\alpha$ -положення. Проведення реакції при вищій температурі приводить до отримання обох бромонафталінів.



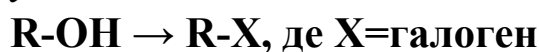
При хлоруванні і бромованні гомологів бензену в ароматичне кільце дотримуються правил орієнтації, згідно з якими алкільні замісники спрямовують електрофільну атаку переважно в орто- і пара-положення. Інші замісники, що є сильнішими донорами електронів, ніж алкільні групи ( $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ ), настільки полегшують електрофільну атаку ароматичного ядра, що галогенування гладко протікає у присутності малоактивних каталізаторів (води, діоксану) або зовсім без них. Так, анілін при дії бром у водному розчині перетворюється на 2,4,6-триброманілін. Бром у воді переводить фенол спочатку в 2,4,6-трибромофенол, потім в тетрабромоциклогексадієнон.



Галогенування ароматичного ядра, що містить електроноакцепторний замісник, протікає важче, ніж галогенування бензену. При цьому галоген спрямовується переважно в мета-положення. Так, для бромовання нітробензену потрібна, окрім активного каталізатора ( $\text{FeBr}_3$ ), ще й висока температура.



### 3.3. Синтез галогенопохідних за допомогою реакцій заміщення функціональних груп



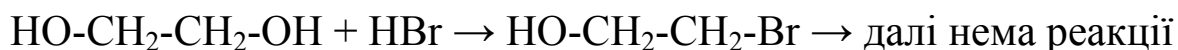
Реагенти:  $\text{PCl}_5, \text{SOCl}_2, \text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl} > \text{HF}$ . Механізм:  $\text{S}_{\text{N}}1$  або  $\text{S}_{\text{N}}2$

Субстрати: ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ) трет. > втор. ; ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) перв. > втор.

Донорні замісники підвищують стабільність карбокатионів, сприяючи  $\text{S}_{\text{N}}1$  реакціям, натомість заважають стерично  $\text{S}_{\text{N}}2$ -узгодженому заміщенню.

а) **HBr** можна використовувати в газоподібному стані (отримувати з сухої солі) або користуватися продажним 48 % водним розчином. Використовувати сульфатну кислоту в якості каталізатора не рекомендовано, щоб запобігти реакції елімінування.

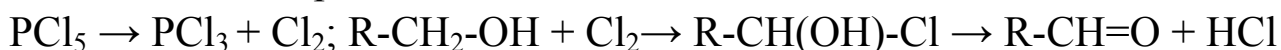
В багатоатомних спиртах легко заміщується лише одна OH група:



З фенолом бромоводень не реагує з причини кислотної природи і реагенту і субстрату. Зазвичай вихідні спирти і продукти реакції бромпохідні утворюють азеотропні суміші, які для розділення промивають 50 % розчином  $\text{CaCl}_2$ .



Побічний процес:



Тому температури повинні бути низькими.

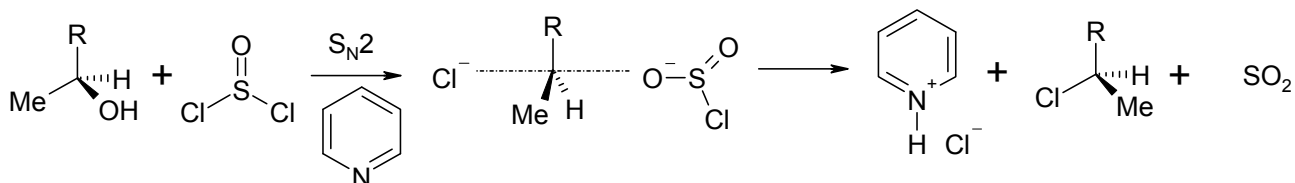


**$\text{SOCl}_2$**  – один з найкращих реагентів для отримання хлоропохідних з спиртів та карбонових кислот. Перетворює C-OH на

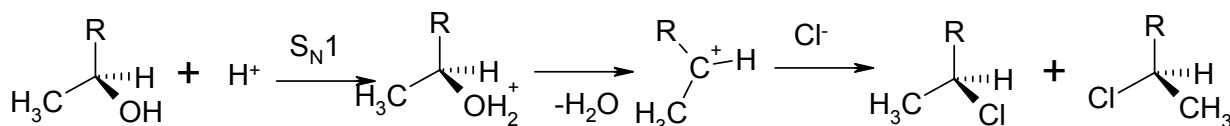
C-Cl. Виходи алкіл- і ацилхлоридів досягають 80-90 %. Відсутні побічні продукти. Реакцію в оптично активних спиртах можна провести стереоспецифічно (як з повним оберненням конфігурації, так і з повним її збереженням), і нестереоселективно (з повною або частковою рацемізацією), що залежить від обраних умов реакції, особливо, від розчинника.

### 1. Обернення конфігурації (в присутності піридину):

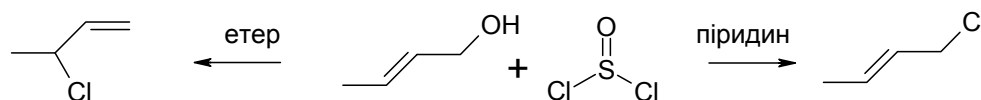
Піридиній хлорид, що утворюється на першій стадії процесу, в полярному розчиннику дисоціює з утворенням хлорид-йонів, які згодом атакують електрофільний центр з менш захищеного боку. Оскільки в полярному розчиннику йонні сполуки дисоціюють в достатньому ступені, концентрація хлорид-йонів підтримується високою, що суттєво необхідно для  $S_N2$  процесу, і в цих умовах конфігурація продукту обертається на протилежну.



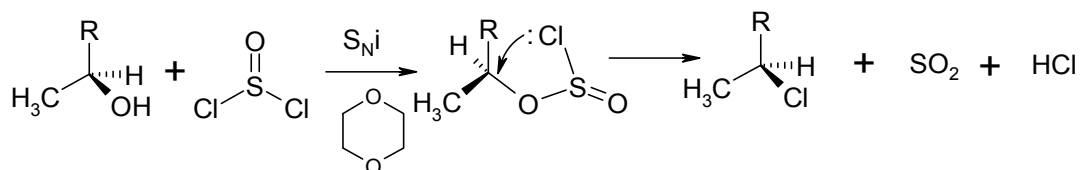
### 2. Рацемізація (в полярному розчиннику):



Реакція проходить за механізмом  $S_N1$ , через утворення карбокатиону, що зазвичай супроводжується повною або частковою рацемізацією. У ненасичених спиртів заміщення за  $S_N1$  механізмом проходить з алільним перегрупуванням:



### 3. Збереження конфігурації (в неполярному, апротонному, слабоосновному розчиннику):



В діоксані хлороводень розчиняється погано, а дисоціює ще гірше. Тому він вимушений виділятися у газоподібному стані і далі участі у

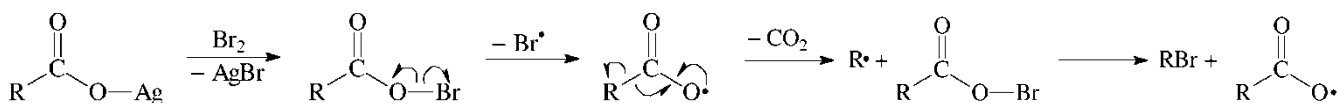
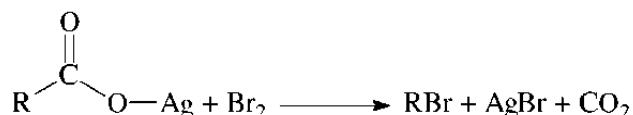
процесі не приймає. Раніше збереження конфігурації пояснювалося таким чином: реакція проходить як внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення ( $S_Ni$ ), хлор підходить з того ж боку, що й атом O, що відходить. На теперішній час доведено, що ця модель також не є універсальною і більш досконало експериментальні факти пояснює концепція тісних і сольватно-розділених йонних пар.

#### г) Обмін галогенів (реакція Фінкельштейна)

$R-X \rightarrow R-X'$  Доступний і найбільш вживаний метод отримання йодидів, т.я. йодид-йон виявляє найвищу нуклеофільність серед галогенід-йонів і тому може витиснути будь-який з них. Звичайно на хлор- або бром-похідні діють розчином NaI в ацетоні або метилетилкетоні. В цих розчинниках NaI розчиняється, а NaCl і NaBr не розчиняються, що значно полегшує виділення продукту. Дуже часто такі нуклеофільні реакції проводять в двофазній системі, використовуючи в якості каталізаторів міжфазного переносу краун-етери або четвертинні амонійні солі.

#### д) Реакція Бородіна - Хунсдіккера

При нагріванні срібних солей карбонових кислот з молекулярним бромом відбувається декарбоксилювання і утворюється алкілгалогенід, що містить на один атом C менше, ніж вихідна кислота:



### 3.4. Специфічні методи синтезу фторорганічних сполук

Фтор, самий електронегативний елемент, утворює дуже міцні ковалентні зв'язки з більшістю неметалічних елементів (див. Табл.2). Міцність зв'язку C-F і малий розмір (Ван-дер-Ваальсів радіус F 1.35 Å; H - 1.20 Å) визначають фізичні, хімічні і біологічні властивості фторопохідних, які грають важливу роль в різних областях: у виробництві термо- і хімічно стійких полімерів, спеціальних матеріалів, розчинників, лікарських і агрохімічних препаратів, реагентів і інтермедіатів для органічного синтезу.

Енергії деяких ковалентних зв'язків

Зв'язок	Енергія зв'язку, кДж/моль	Зв'язок	Енергія зв'язку, кДж/моль
F–F	159	Cl–Cl	242
H–F	566	H–Cl	431
Si–F	582	Si–Cl	381
C–F	484	C–Cl	338
P–F	490	P–Cl	319

Завдяки високій стійкості і низькій поляризованості зв'язку C–F, фтороалкани і фтороалкени стійкі до окислення, а також термічно стійкі від  $-70$  до  $+350$  °C (наприклад, широкоживаний у побуті і незамінний в хімічному лабораторному посуді тефлон). Загальною закономірністю є те, що при заміщенні в молекулі одного або декількох атомів гідрогену на фтор стабільність речовини, її стійкість до агресивних середовищ значно збільшується. А біологічна активність при цьому сильно не змінюється (через близькість ковалентних радіусів). Фтор також є сильним електроноакцепторним замісником, завдяки чому фторовані спирти виявляють підвищену кислотність, при цьому зовсім позбавлені основних властивостей.

Через надзвичайно високу реакційну здатність і токсичність молекулярного фтору і фтороводню завдання введення фтору в органічні молекули стало окремою проблемою хіміків-синтетиків і привело до розробки спеціальних методів і реагентів.

Молекулярний фтор є однією самих реакційноздатних хімічних речовин завдяки відносній слабкості зв'язку F–F і великій спорідненості фтору до інших елементів, зокрема гідрогену, карбону, силіцію (див. табл. 1). Фтор може поводитися і як фторуєчий агент, і як активний окиснювач, він легко реагує майже зі всіма простими речовинами і атакує багато складних речовин, часто з вибухом. У органічних молекулах зв'язки C–F можуть утворюватися як по вільно-радикальних, так і по йонних механізмах, часто нерозрізних.

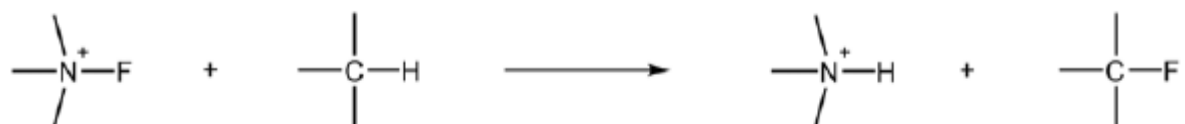
Добре відомим методом зменшення реакційної здатності фтору є використання інертних розчинників при дуже низькій температурі. Одержання алкілфторидів прямим фторуванням можливе тільки при ефективному відведенні тепла і розбавленні молекулярного фтору



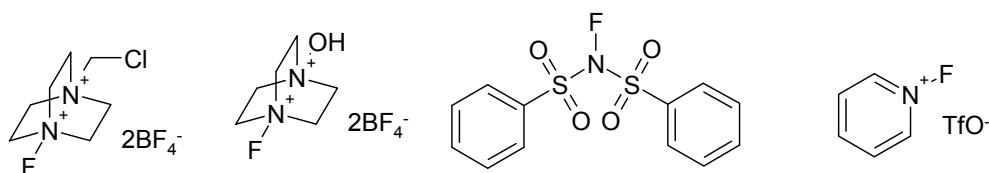
інертним газом (азотом, гелієм).

Для забезпечення вибіркової реакції і простоти використання були також запропоновані різні альтернативні реагенти фторування.

Для **електрофільного фторування** в м'яких умовах як реактиви запропоновані N-фторовані аміни, четвертинні солі амінів, аміди і сульфонаміди. Це зазвичай стійкі, прості в поводженні тверді речовини. Інша їх перевага – це відсутність необхідності роботи в спеціальному посуді, оскільки відомо, що фтороводень реагує зі склом.



Приклади таких реагентів: 1-фторо-4-хлорометил-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октан біс-тетрафтороборат [F-TEDA], 1-гідрокси-4-фторо-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октан біс-тетрафтороборат [Accufluor®], N-фторобензенсульфонімід [NFSi], N-фторопіридиній трифторметаносульфат [NFPy]:



Фториди ксенону, особливо  $\text{XeF}_2$ , можуть бути успішно використані для селективного електрофільного фторування аренів, алкенів і активних метиленових груп, а також у фторо-декарбоксілюванні карбонових кислот, складаючи альтернативу відомій **реакції Бородіна-Хунсдіккера** (див. вище).

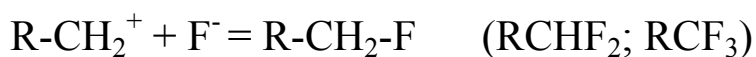


Використання  $\text{CoF}_3$  (або  $\text{CoF}_2 + \text{F}_2$ ) розроблено для фторування вуглеводнів, етерів і т.д. Однак, воно потребує високих температур і спеціального обладнання. Тепло реакції відводять введенням в реакційний простір мідної сітки або стружки, що покрита сріблом, нікелем або кобальтом. На поверхні металу в процесі реакції утворюються вищі фториди, які служать фторуючими агентами:



Механізм – окисно-відновний:

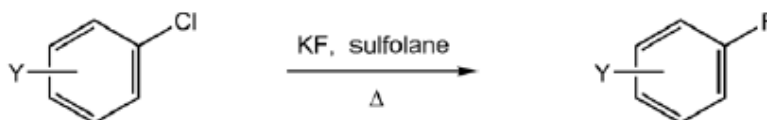




**Нуклеофільне фторування.** Фторид-аніон є найменш нуклеофільним з галогенід-іонів. Проте, заміщення інших галогенів в алкілгалогенідах може бути ефективним: через високу стабільність алкілфторидів і погану здатність  $\text{F}^-$  уходити, рівновага може бути зміщена.



Біполярні апротонні розчинники (ДМФА, ацетонітріл) дають кращі результати. Через низьку розчинність фторидів металів в органічних розчинниках ефективним є застосування краун-етерів. Найкраще розчиняється в органічних розчинниках тетрабутиламоній фторид (ТБАФ). Для заміщення хлору на фтор в ароматичній системі використовують  $\text{KF}$  у висококиплячому апротонному розчиннику (ДМСО або сульфан).



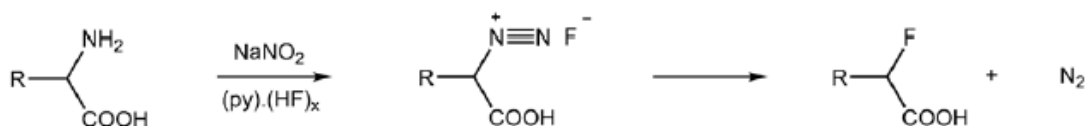
$\text{KF}$  є найдешевшим універсальним джерелом фторид-іонів і часто для отримання кращих результатів використовують термічно стабільні каталізатори міжфазного переносу (наприклад, тетрафенілфосфоній хлорид). Неорганічні фториди ( $\text{KF}$ ,  $\text{CsF}$ ,  $\text{LiF}$ ,  $\text{CaF}_2$ ,  $\text{AgF}$ ,  $\text{NaF}$ ) використовуються як м'які основи в реакціях конденсації, а також разом з ТБАФ широко застосовуються для селективного розщеплювання силілопохідних, зокрема, для зняття  $\text{O}$ -силільних захисних груп.

Фториди стибію ( $\text{SbF}_5$ ,  $\text{SbF}_3$ ) використовуються для заміщення інших галогенів, особливо у фторовуглецевій промисловості. Ці реагенти можна використовувати як в стехіометричному співвідношенні, так і в каталітичній кількості у присутності  $\text{HF}$ . Останнє широко застосовується в синтезах фторохлоровуглеводнів (фреонів).

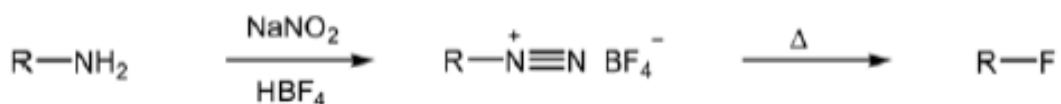
Еквіваленти фтороводню.  $\text{HF}$  є порівняно слабкою кислотою ( $\text{pK}_a=3,45$  при  $25^\circ\text{C}$ ), даючи дуже низьку концентрацію фторид-іонів. Зважаючи на порівняно низьку нуклеофільну здатність фторид-іона, можна сказати, що фтороводень є поганим реагентом,

наприклад, для конверсії С-ОН в С-Ф. Крім того, безводий HF дуже леткий (т.кип. 20 °С), токсичний і надзвичайно агресивний (руйнує шкіру, кістки, ін. тканини), а також реагує зі склом. Тому застосовують інші реагенти, формально еквівалентні HF: комплекси амінів з HF, фтороборати, фториди сульфуру.

**Комплекси амінів з HF** також є рідинами, але менш леткими, або кристалічними речовинами, тому зручніші в поводженні. Вони більш нуклеофільні ніж HF, тому їх застосування ширше. Найбільш часто вживаний реагент – HF в піридині (реагент Ола), застосування якого ефективно для перетворення у фторопохідні спиртів, алкенів, ацилхлоридів або ангідридів, для фторо-де-амінування амінокислот і ариламінів:



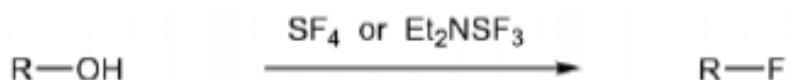
**Фтороборати** застосовуються в класичному перетворенні ариламінів у арилфториди через тетрафтороборат діазонію (**метод Шимана**), який потім ретельно сушать і піддають термолізу в чистому вигляді або в інертному розчиннику:



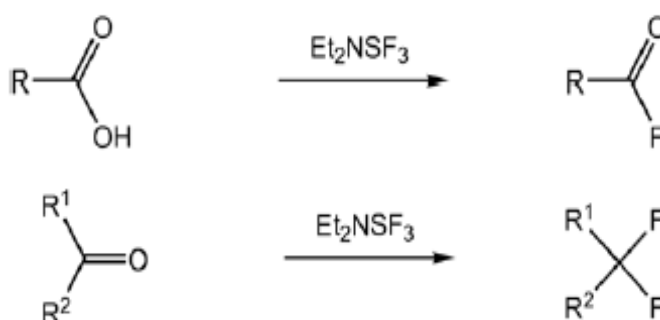
Водою цієї реакції є багатостадійність синтезу і, у зв'язку з цим, низький вихід. Пряме отримання арилдiazонієвих тетрафтороборатів з ариламінів дією нітрозоній тетрафтороборату (NOBF<sub>4</sub>) дає більш високі виходи арилфторидів. Кращі результати також можуть бути отримані при використанні діазоній гексафторофосфату або при прямому діазотуванні ариламінів в середовищі HF-піридин (див. вище). Такий тип синтезу, без виділення проміжних продуктів, називається *one-pot* (дослівно, «в одному горщику»).

**Фторид сульфуру SF<sub>4</sub>** - сильний фторуєчий агент, істотними недоліками якого є токсичність, корозійна активність і газоподібний стан. Він перетворює спирти на алкілфториди, а карбоксильні групи - в трифторметильні:





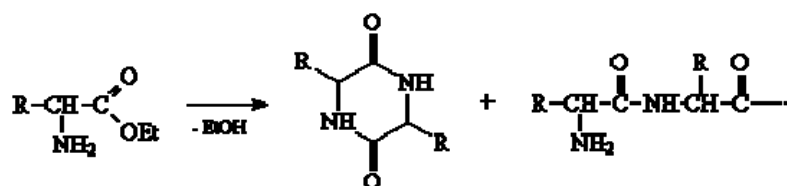
Диетиламіносурьфур трифторид ( $\text{Et}_2\text{NSF}_3$ , **DAST**), похідне від  $\text{SF}_4$ , більш зручний в поводженні і більш селективний. Зокрема, він застосовується для перетворення спиртів у фторалкани, карбонових кислот – у фторангідриди, карбонільних сполук – в гемінальні дифторпохідні. DAST має обмежену термічну стійкість, тому були запропоновані інші аналогічні реагенти, з підвищеною термостабільністю, наприклад, морфоліносурьфур трифторид (**Morpho-DAST**).



#### 4. Використання захисних груп в синтезі

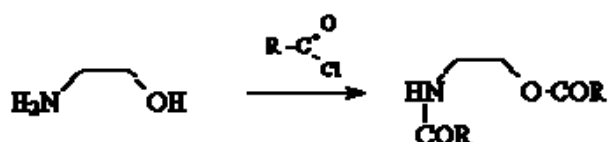
У багатостадійному синтезі, як правило, доводиться мати справу з поліфункціональними сполуками. При цьому виникають дві проблеми.

1) Не всі функціональні групи сумісні в одній молекулі. Так, наприклад, естер амінокислоти нестійкий – він легко утворює гетероцикл (дікетопіперазин) поряд з полімером:

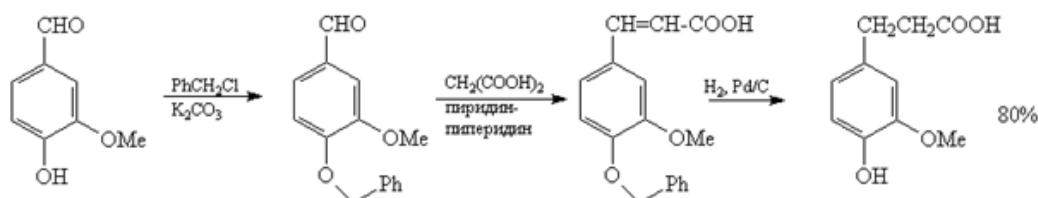


Не можна отримати магній- або літійорганічні сполуки, що містять в молекулі карбонільну або спиртову функцію, і т.д.

2) Один і той же реагент може взаємодіяти з різними функціональними групами.



У розглянутих випадках використовують вибіркoву блокаду тих чи інших функціональних груп, створюючи так звані **захисні групи**, що маскують цю функцію. Так, наприклад, реакція Кневенагеля між ваніліном і маленовою кислотою ускладнюється іншими реакціями, пов'язаними з наявністю фенольної ОН-групи. Тому ОН-групу ваніліну тимчасово блокують ("захищають"):



Таким чином, використання захисної групи включає два моменти: створення захисної групи та її видалення (після проведення необхідних змін в молекулі).

*Захист функціональних груп – процес тимчасового блокування їх небажаної реакційної здатності шляхом перетворення в інші малоактивні функціональні групи.*

#### “Добра” захисна група повинна:

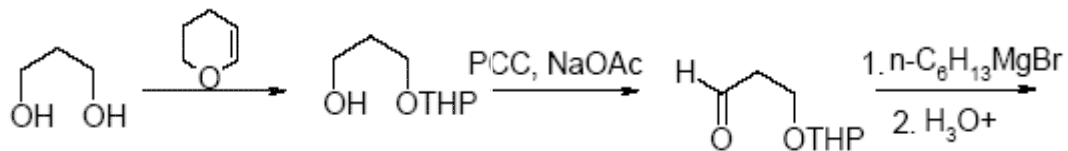
- ♦ вводитися селективно, з високим виходом та в м'яких умовах;
- ♦ бути стабільною на всіх стадіях синтезу, включаючи очистку, аж до стадії зняття;
- ♦ зніматися селективно, в як можна більш м'яких умовах, з високим виходом;
- ♦ вводитися і зніматися за допомогою доступних реагентів;
- ♦ не додавати нових стереоцентрів;
- ♦ надавати сполукам бажані фізичні властивості.

#### Групи, які найчастіше потребують захисту:

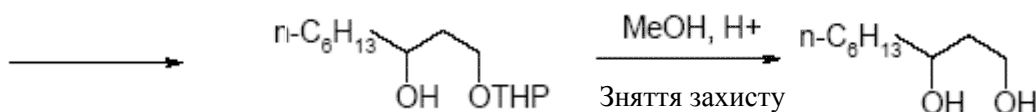
- ♦ гідроксигрупа –ОН,
- ♦ альдегідна група –С(=О)Н , кетогрупа –С(=О)–,
- ♦ аміногрупа –NH<sub>2</sub>,
- ♦ карбоксильна група –COOH.

Наприклад, захист необхідний у наступних випадках:

- ОН група заважає реакції Грін'єра, яка має проводитися в апротонному безводному середовищі, тому її треба захистити (ТНР –тетрагідропіранільна захисна група):

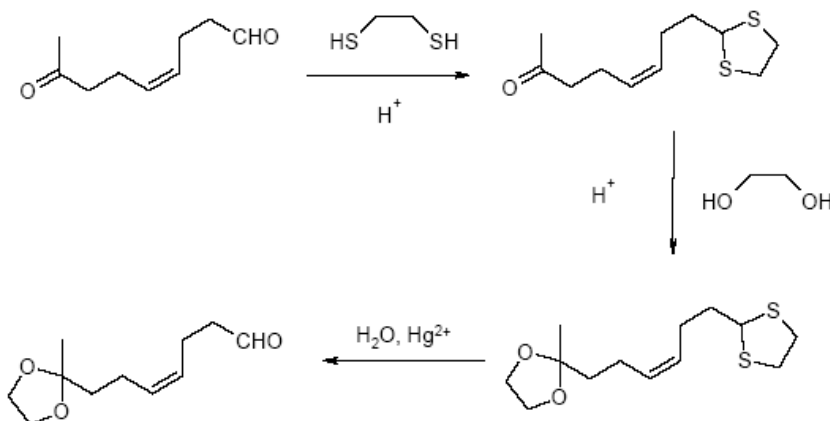


Встановлення захисту



Зняття захисту

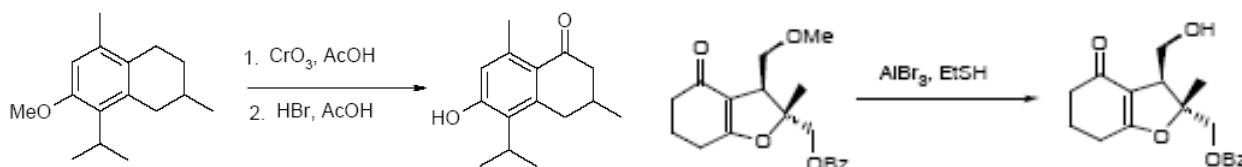
- Групи з подібною природою, наприклад, альдегідна і кетонна, завжди “заважають” одна одній:



Одну і ту ж функціональну групу можна захистити різними способами.

#### 4.1. Захист гідроксигруп

ОН групу в спиртах та напівацеталях можна захистити алкілюванням (метилуванням) дією діазометану ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) або послідовно  $\text{NaN}$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ . Знімається метильна захисна група кислотами Льюїса:  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{HI}$ ,  $\text{HBr}$  (для фенольного ОН):



Наступні групи стійкі в лужному і слабкокислому середовищі:

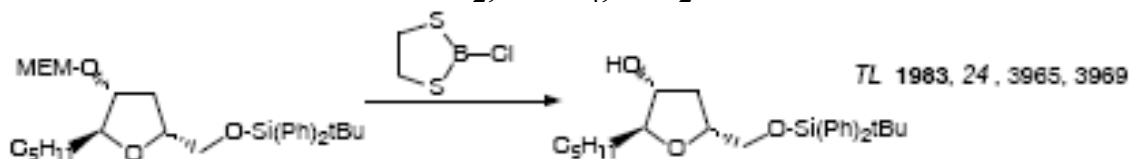
**Метоксиметильна (МОМ) захисна група**  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

Утворення: NaH, ClCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> в DMF; Зняття: Me<sub>2</sub>BBr ;

**Метоксиетоксиметильна (MEM)** група –CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

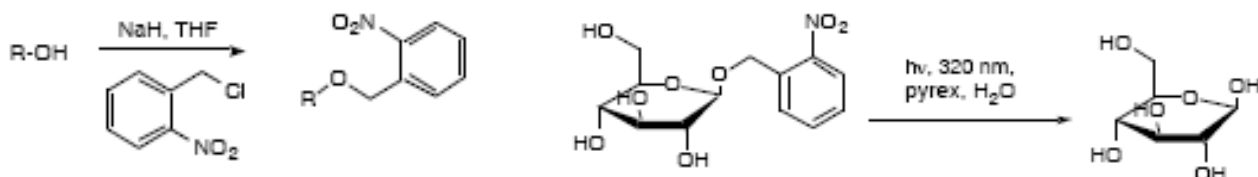
Утворення: NaH, ClCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> в DMF або THF;

Зняття: кислоти Льюїса ZnBr<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Me<sub>2</sub>BBr:

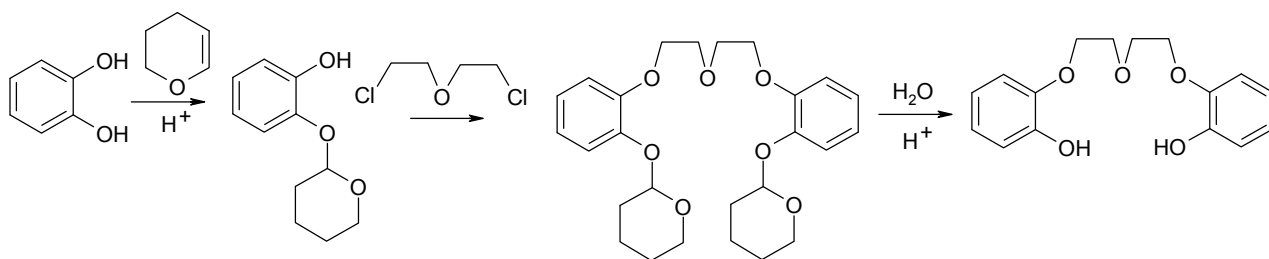


**Бензильна (Bn)** група ставиться дією NaH/KN, PhCH<sub>2</sub>Br (BnBr) або PhCH<sub>2</sub>Cl (BnCl) в THF, знімається гідрогенолізом (H<sub>2</sub>/Pd). **Bn** захисна група стійка і в кислотах і в лугах, що робить її надзвичайно широко вживаною.

Подібними до бензильної групи по типу введення і хімічній поведінці є *o*-нітробензильна (**ONB**, знімається фотохімічно) і *p*-нітробензильна (знімається селективно 2,3-дихлоро-5,6-діціанобензохіноном (**DDQ**), гідрогенолізом або електрохімічно).



**Тетрагідропіранільний (THP)** захист стійкий в лужному середовищі, ставиться дією дигідропірану в кислому середовищі в безводних умовах, знімається водною кислотою:

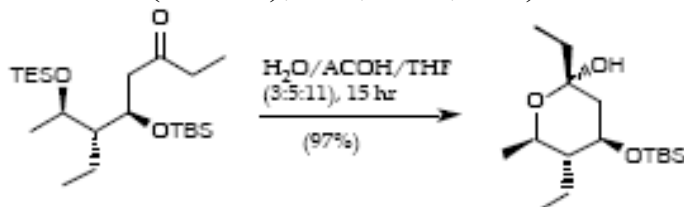


**Трет-бутильна (t-Bu)** захисна група –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Утворення: трет-бутанол або 2-метил-2-пропен (ізобутен) в присутності HCl. Зняття: дія CF<sub>3</sub>COOH або Me<sub>3</sub>SiI.

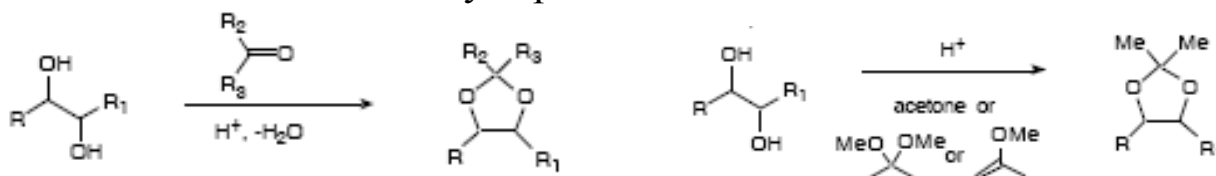
**Сілільні групи:** TMS (триметилсілільна), TES (триетилсілільна), TIPS (тріізопропілсілільна), TBDMS або TBS (диметил-*трет*-бутилсілільна), TBDPS (дифеніл-*трет*-бутилсілільна) стабільні в лужному і нейтральному середовищі; ці групи вводяться дією відповідних хлорсиланів на спирти в присутності основ:

$R-OH \rightarrow R-O-SiR_3$  реагенти:  $R_3Si-Cl$  / піридин / DMAP або  $R_3Si-Cl/CH_2Cl_2$  (DMF,  $CH_3CN$ )/імідазол/DMAP або  $R_3Si-OTf/i-Pr_2EtN/CH_2Cl_2$ .

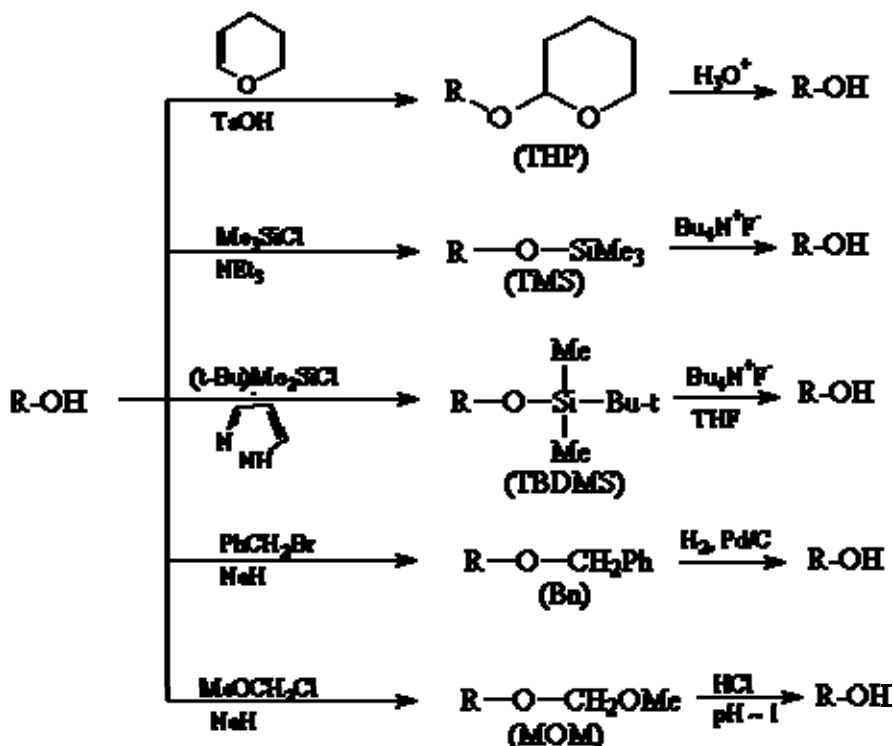
Останні дві групи (**TBDMS**, **TBDPS**) мають значний об'єм і тому селективні для захисту первинної OH групи. Знімаються фторид-іоном ( $n-Bu_4NF$  (TBAF), HF, CsF, KF) або слабкою кислотою:



**Ацетонідний захист** отримують дією на 1,2-діоли ацетону або його диметилацеталу в кислому середовищі:



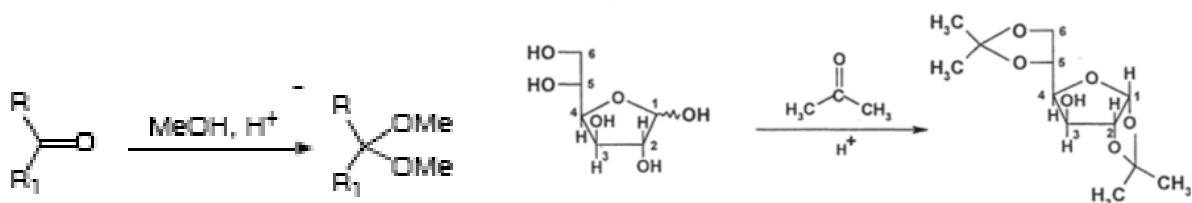
Для наочності деякі з найбільш вживаних методів захисту гідроксильної групи представлені на наступній схемі:



#### 4.2. Захист альдегідів і кетонів

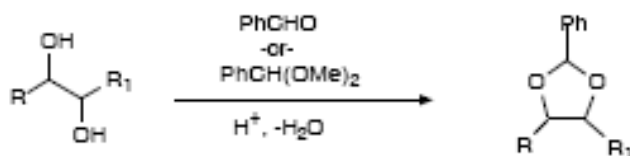
Для захисту карбонільної групи її переводять у кеталі або ацеталі (частіше – циклічні) дією спиртів або діолів у кислому середовищі:





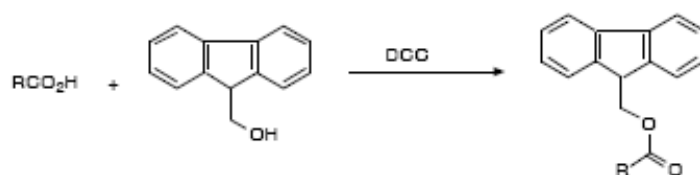
Для тієї ж мети використовують дітіокеталі і дітіоацеталі. Ці захисні групи стійкі до дії лугів, знімаються кислотами.

♦ бензиліденові ацеталі отримують дією бензальдегіда або його диметилацеталю:



### 4.3. Захист карбоксильної групи

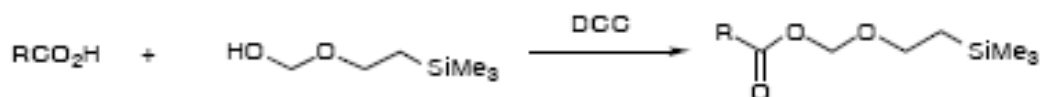
**9-флуоренілметильна (Fm)** захисна група ставиться дією на кислоту 9-флуоренілметанолу в присутності дициклогексилкарбодіїміду (DCC), знімається дією вторинного аміну (діетиламіна, піперидина)



**Бензильна (Bn)** група утворюється за допомогою активатора DCC або дією бензилового спирту на хлорангідрид кислоти; знімається гідрогенолізом ( $H_2$ , Pd/C):



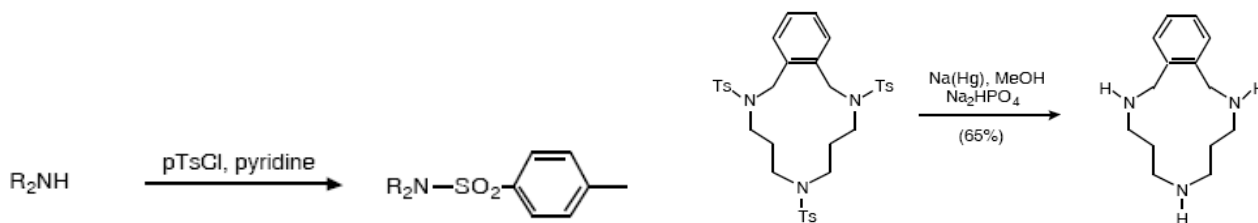
Також для захисту COOH групи використовуюють **t-Bu** та інші групи, які можна використовувати для спиртів.



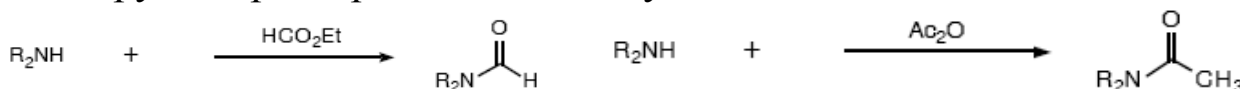
### 4.4. Захист аміногрупи $NH_2$

Найбільш поширеними захисними групами на атомі нітрогену є амідні угруповання, що значно знижують основність неподіленої пари. Таку роль виконує пара-толуолсульфонільна група, яка ставиться дією тозилхлориду (**TsCl**) в присутності основи – піридину,

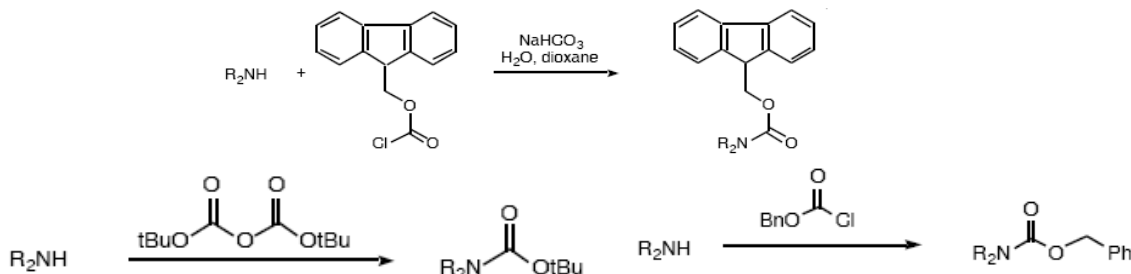
а знімається відновленням:



Таку ж роль виконують формамідні та ацетамідні ацильні групи: аміно-група перетворюється в амідну:



Найбільш широко вживаними захисними групами є N-карбамати: трет-бутоксикарбоніл- (**Boc/Вос**), карбобензилокси- (**CBz** або просто **Z**), 9-флуоренілметоксикарбоніл (**Fmoc**):



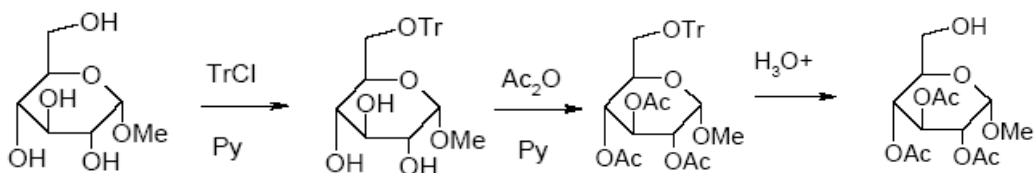
**Fmoc** група знімається дією вторинного аміну (піперідину). **Boc** група знімається дією TFA (трифтороцтової кислоти). **CBz** група знімається гідрогенолізом ( $H_2/Pd$ ).

*Досвід показує, що визначальним у виборі тієї чи іншої захисної групи є не її введення і стабільність, а зняття, тобто умови видалення захисту.*

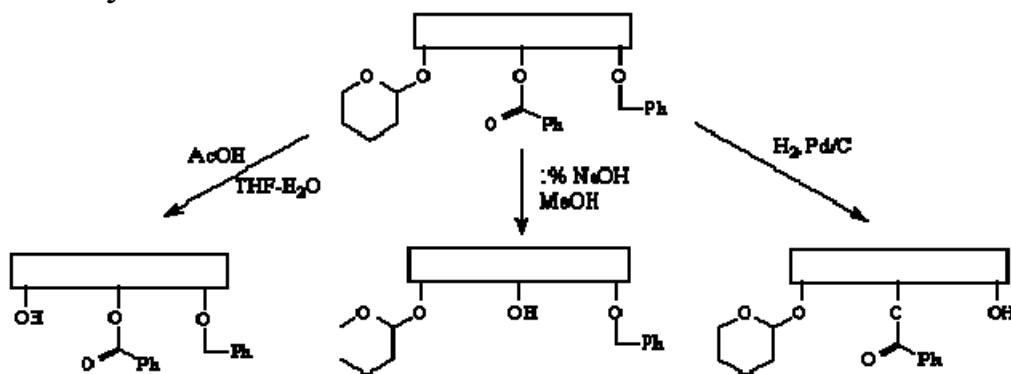
Конкретну захисну групу вибирають з урахуванням реагентів і умов реакції так, щоб в цих умовах захисна група не руйнувалася. Наприклад, група ТНР стійка в лужних умовах (рН 6-12), але нестійка до дії водних розчинів кислот і кислот Льюїса. ТНР група відносно стійка щодо дії нуклеофілів і металоорганічних сполук, до гідридів, дії відновників та окисників. Однією з найбільш популярних захисних груп для спиртів є трет-бутилдиметилсілільна (TBDMS) група. Сілілові етери спиртів з цією групою стійкі до дії багатьох реагентів, причому захисна група легко видаляється в умовах, що не зачіпають інші функціональні групи, а саме дією фторид-іонів  $F^-$ . TBDMS захист приблизно в  $10^4$  разів стійкіший до гідролізу, ніж триметилсілільний (TMS) захист.

Наразі виділяють дві основні стратегічні лінії при використанні захисних груп: а) принцип "ортогональної стабільності" і б) принцип "модульованої лабільності". Ці принципи стосуються тих випадків, коли в процесі синтезу одночасно використовуються кілька різних захисних груп.

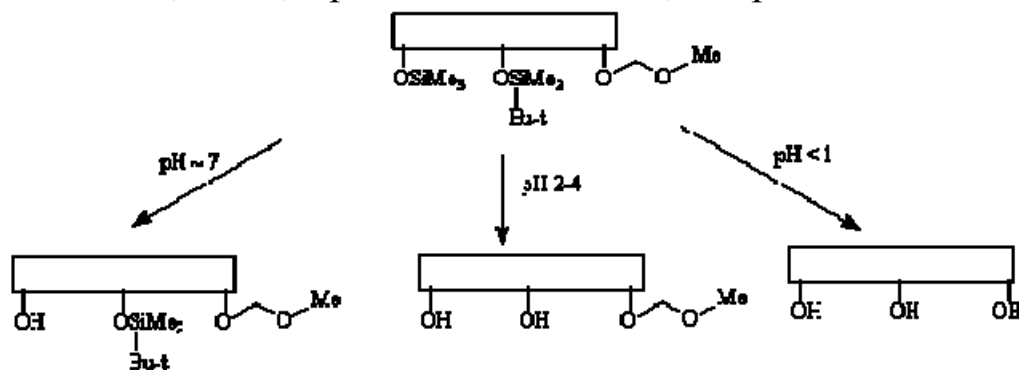
Якщо введення і зняття однієї захисної групи не заважає введенню і зняттю іншої захисної групи і навпаки, то такі захисні групи називають *ортогональними*.



Принцип ортогональної стабільності вимагає, щоб кожна з використовуваних захисних груп знімалася в таких умовах, в яких інші захисні групи залишаються без змін. Як приклад можна навести поєднання тетрагідропіранільної, бензоїльної і бензильної груп. При такому підході кожен захисну групу можна видалити на будь-якій стадії синтезу.



Принцип модульованої лабільності має на увазі, що всі використовувані захисні групи видаляються в подібних умовах, але з різною легкістю, отже, з різною швидкістю, наприклад:



При цьому найменш кислотно-чутливу метоксиметильну (МOM) захисну групу не можна видалити, не видаливши інших чутливих до кислоти захисних груп (при  $\text{pH} < 1$  зніметься не лише вона, а й усі, але при  $\text{pH} = 2-4$  вона залишиться, а знімуться більш чутливі до кислотного гідролізу групи TBDMS та TBS).

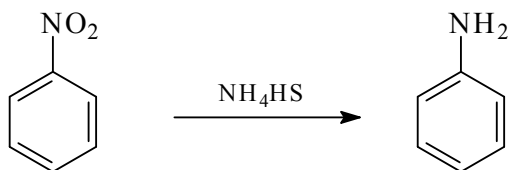
В даний час в арсеналі хіміка-синтетика є велика кількість різних захисних груп. Однак, синтез треба прагнути планувати так, щоб обійтися або зовсім без захисних груп, або звести їх застосування до мінімуму. Слід пам'ятати, що використання захисних груп в синтезі вимагає додаткових операцій. Це продовжує і здорожує синтез. Крім того, застосування захисних груп, як правило, негативно позначається на виході цільового продукту.

## 5. Методи утворення зв'язку C-N

Зв'язки C-N містяться в нітропохідних, нітрозопохідних, амінах, імінах, амідах, азо- і діазосполуках. Розглянемо лише деякі з них.

### 5.1. Синтез амінів методом відновлення

Практично всі N-вмісні функції можуть бути перетворені на аміногрупу в процесі відновлення. Найчастіше в якості вихідних використовуються нітросполуки. Відновлення нітробензола в анілін гідросульфідом амонію було вперше здійснено М.М.Зініним в 1842 році, тому реакція відновлення нітросполук в аміни носить його ім'я.



Бурхливий розвиток аніліно-фарбової промисловості в другій половині XIX століття привернув до реакції Зініна увагу багатьох дослідників. Були розроблені численні способи відновлення нітрогрупи різними реагентами. Реакція може проводитися в кислому, нейтральному і лужному середовищах, як без каталізаторів, так і з їх участю.

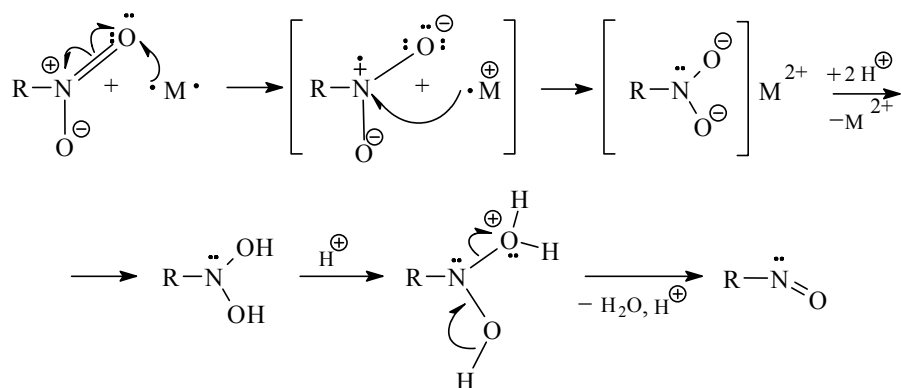
У промисловості первинні аріламіни отримують відновленням ароматичних нітросполук дією металів в кислоті. Найчастіше застосовують залізо або олово в HCl. У лабораторній практиці використовують і інші комбінації металів з кислотами:

- порошок активованого (попередньо протравленого соляною кислотою і висушеного) заліза. Відновлення ведуть в бензолі, ксилолі, у водному спирті. Порошок заліза в оцтовій кислоті застосовують також для перетворення нітроалканів в алкіламіни. Перевагою цієї реакції є те, що утворення аміну відбувається зі збереженням просторової конфігурації хірального центру;

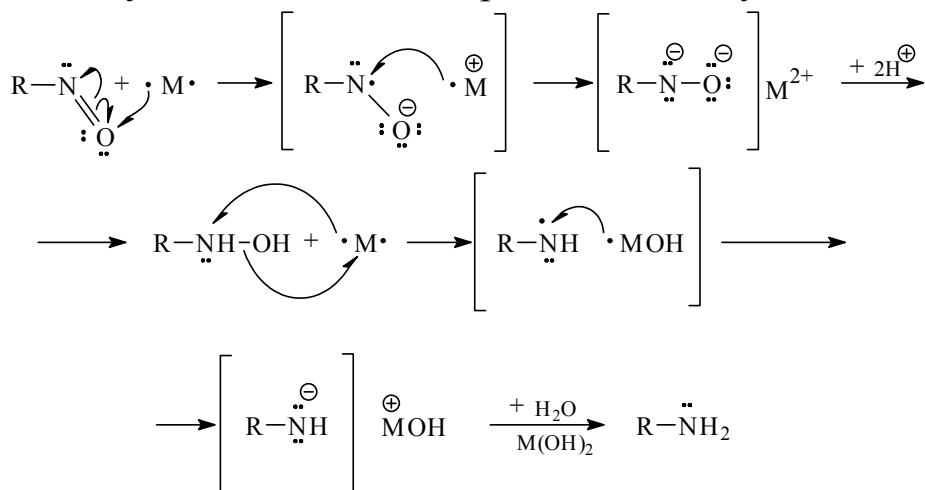
- цинковий пил є потужним відновлювальним. Проте, через те, що він дуже бурхливо реагує з соляною кислотою, його необхідно вводити в реакцію у великому надлишку. Незручність способу проявляється і в тому, що для виділення аміну, якщо він не випадає з реакційного розчину у вигляді гідрохлориду, доводиться застосовувати велику кількість лугу для переходу в розчин солей цинку у вигляді цинкатів. Більш привабливими виявилися методики із застосуванням цинкового пилу в крижаній оцтовій кислоті, де солі цинку через їх низьку розчинність випадають в осад і після закінчення реакції можуть бути легко відділені фільтруванням.

- гранульоване (або губчасте) олово або хлорид олова(II) в соляній кислоті також вважаються прекрасними відновниками, але виділення аміну буває утруднене тим, що при нейтралізації реакційної маси іноді утворюються малорозчинні станати.

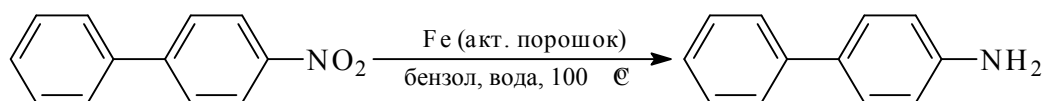
Відповідно до сучасних уявлень, відновлення нітрогрупи металами в кислоті або в воді починається з безпосереднього перенесення одного електрона від атома металу до атома кисню нітрогрупи. Після цього ще один електрон атома металу переноситься на атом нітрогену і гасить на ньому позитивний заряд. При цьому виникає частка, в якій обидва атоми кисню несуть негативні заряди. Цей діаніон здатний відщепити протони не тільки від кислоти, але і від води. В результаті приєднання двох протонів він перетворюється в гем-діол, який через стадію протонування одного з гідроксилів втрачає молекулу води і протон, переходячи в нітрососполуку.



Реакція зазвичай не зупиняється на стадії утворення нітросполуки і відновлення відбувається далі за аналогічною схемою спочатку до N-заміщеного гідроксиламіну, який в ряді випадків може бути виділений, і, нарешті, до аміну.



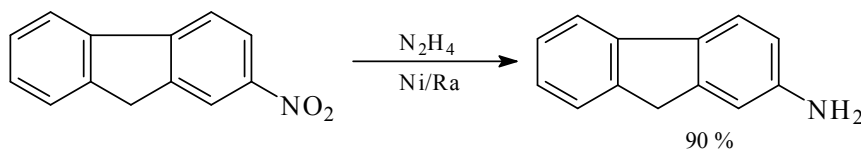
При відновленні металами в кислоті або в воді первинні ароматичні аміни отримують, як правило, з високими виходами:



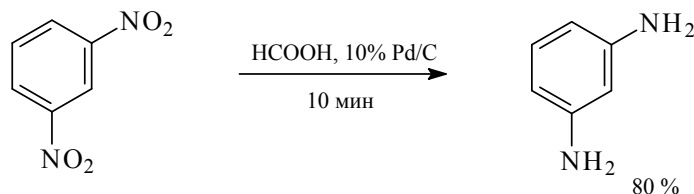
92 % в виде гидрохлорида

До широко розповсюджених способів синтезу амінів з нітросполук відноситься каталітичне гідрування. В якості каталізаторів застосовують платину (при низькому тиску) і нікель Ренея (при високому тиску), а також платину, паладій і родій на твердих носіях (вугілля, оксид алюмінію). Каталізатори застосовують не тільки в методиках відновлення воднем, а й при використанні інших відновників:

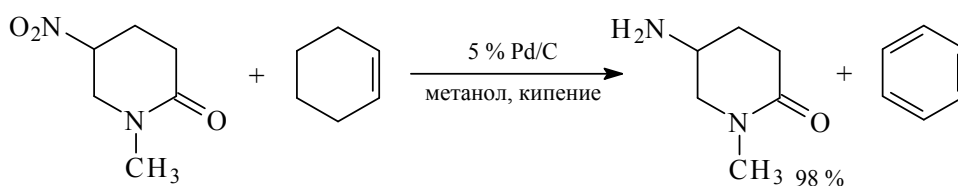
- алюмогідрид літію / паладій на вугіллі, гідразин / нікель Ренея



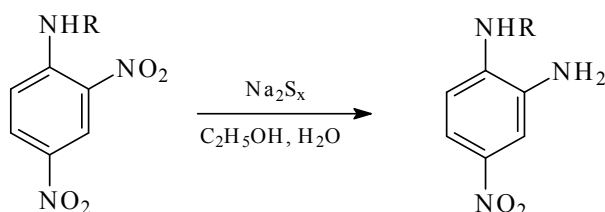
- фосфорноватиста кислота, мурашина кислота / 10 % Pd/C



- циклогексен / 5 % Pd/C

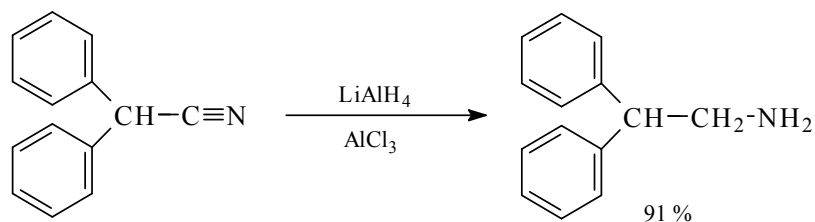


Для хімічного перетворення нітросполук в аміни широко застосовуються дітїоніт натрію ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ), цинк в водно-спиртовому розчині їдкою натру і інші відновники. В ароматичних динітросполуках дією полісульфіду натрію у водному спирті або точно розрахованою кількістю хлориду олова в соляній кислоті може бути відновлена одна нітрогрупа і збережена друга.

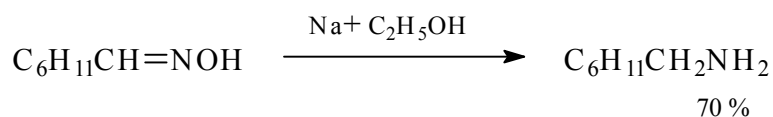


Практично всі згадані відновники придатні для перетворення в аміни продуктів неповного відновлення нітросполук: азоксі-, азосполук, N,N-дізаміщених гідразину, арілгідроксіламінів і C-нітрозосполук.

Отримання амінів можна здійснити шляхом відновлення N-вмісних функціональних похідних карбонових кислот: нітрилів, амідів, азидів, гідразидів. Найбільш вживаним відновником є алюмогідрид літію в поєднанні з безводним алюміній хлоридом в ефірі.



Вихідними сполуками в синтезах амінів можуть бути оксими і гідрозони альдегідів і кетонів, які відновлюються з високими виходами воднем на каталізаторах: платина або паладій на вугіллі, **нікель Ренея** (під тиском 3 атмосфери), або алюмогідридом літію. Знаходить застосування і старий спосіб відновлення натрієм в етиловому спирті (аналогічний способу отримання спиртів з естерів за **Буво і Бланом**).



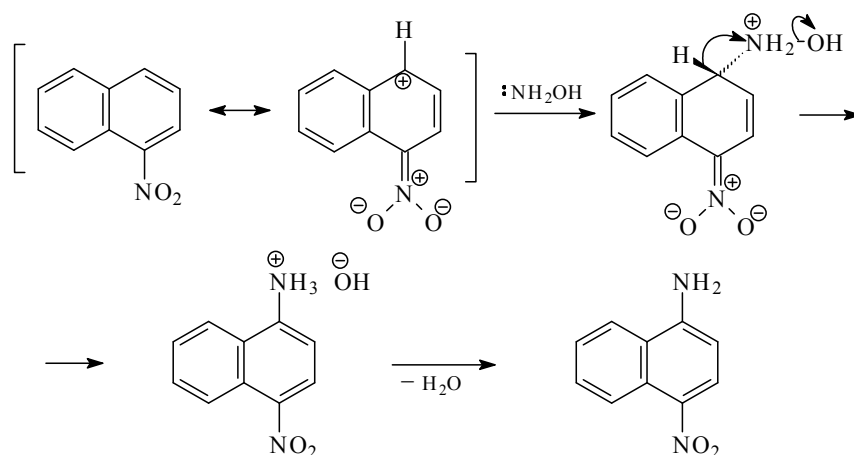
## 5.2. Отримання амінів за допомогою реакцій заміщення

Формально аміни є продуктами заміщення атомів гідрогену в аміаку органічними радикалами (не випадково застосовується "амінна" номенклатура: метиламін, дифеніламін і класифікація за ступенем заміщення аміаку: первинні, вторинні і третинні аміни). Тому аміак (або амін) в реакціях заміщення подекуди розглядають як субстрат, а алкілюючі речовини як реагенти. Однак амінний нітроген може реагувати у вигляді досить обмеженого числа реакційних частинок, головним чином, нуклеофілів: аміаку або амінів, амід-йона, нітрена. Органічні молекули, навпаки, більш різноманітні за будовою і саме в них під час реакції утворення аміну за допомогою заміщення відбуваються значні структурні зміни. Тому аміак (або амін) частіше розглядають як нуклеофільний реагент, а субстратом вважають органічну молекулу (наприклад, галогенід).

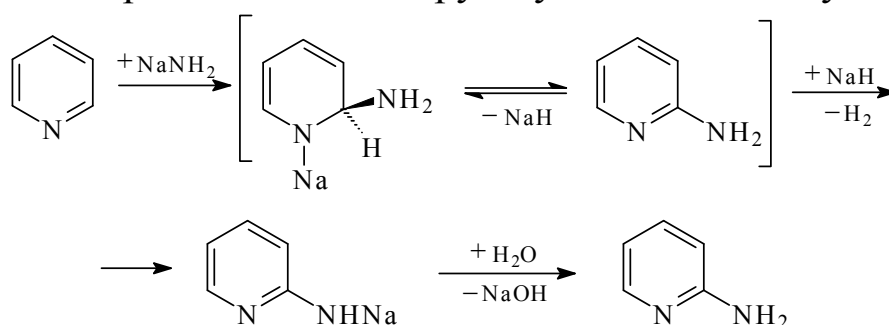
На відміну від більшості реакцій відновлення, реакції заміщення дозволяють синтезувати не тільки первинні, але також вторинні і третинні аміни. Амінування ароматичних сполук вдається провести лише в тих випадках, коли кільце активоване електроноакцепторними замісниками. Заміщення орієнтується в орто- і пара-положення щодо груп, які активують. В якості нуклеофілів застосовують амідні натрію і калію, гідроксиламін в присутності лугу. Труднощі нуклеофільного



заміщення гідрогену пояснюються тим, що гідрид-йон є "поганою" групою, що відходить, і тому для успішного проведення реакції необхідні умови для швидкого перетворення його в стабільну форму. З цією метою в одних випадках застосовують окислювачі, в інших – в якості акцептора гідрид-йона використовують сам субстрат. Зокрема, на прикладі амінування гідроксиламіном в сильно лужному середовищі експериментально доведено, що гідрид-йон не відщеплюється від аніонного  $\sigma$ -комплексу, а в ході його ароматизації і формування продукту реакції виявляється в складі аміногрупи.



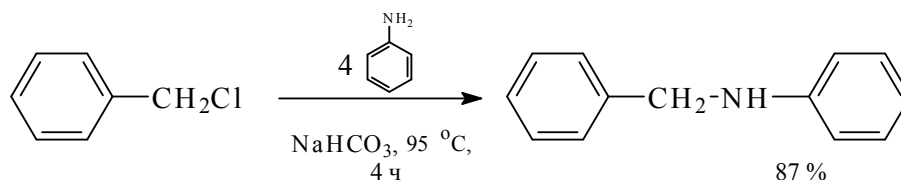
Аміногрупа може бути введена в  $\alpha$ -положення до піридинового атому азоту дією амідю натрію (**реакція Чичибабіна**). У цьому перетворенні гідрид-йон, що утворюється на стадії ароматизації  $\sigma$ -комплексу, спочатку акцептується катіоном натрію і потім видаляється разом з протоном з аміногрупи у вигляді молекули водню.



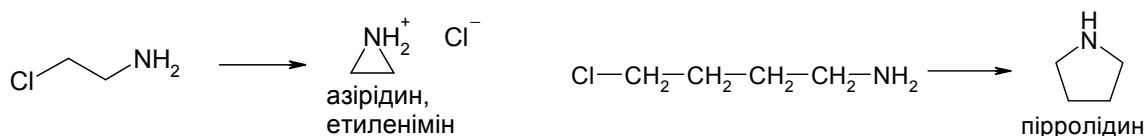
Реакцію ведуть, як правило, при нагріванні піридину з великим надлишком амідю натрію в N,N-диметиланіліні. Високі виходи амінів іноді вдається отримати при проведенні реакції в присутності окислювача в рідкому аміаку, в якому аміді металів частково розчиняються і диссоційовані. Амінування за Чичибабіним робить доступними амінопохідні багатьох азаетероциклів.



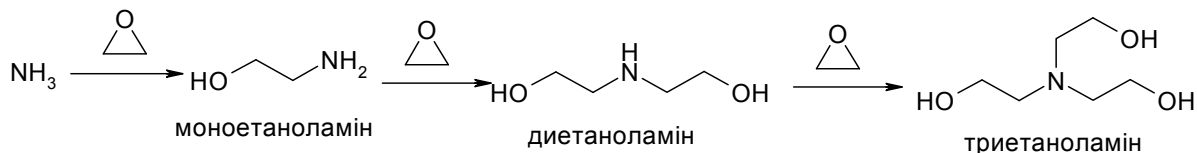
Аміногрупа може бути введена в молекули аліфатичних і ароматичних сполук шляхом заміщення галогену. В аліфатичному ряду дією на галогенопохідні аміаком або амінами отримують первинні, вторинні і третинні аміни. Реакція алкілування аміаку або амінів підпорядковується закономірностям нуклеофільного заміщення при атомі карбону органічного галогеніда. При однакових за будовою вуглеводневих залишках R легше заміщується йод, важче фтор ( $\text{R-I} > \text{R-Br} > \text{R-Cl} \gg \text{R-F}$ ). Будова вуглеводневого субстрату грає вирішальну роль в напрямку реакції по моно- чи бімолекулярному механізму. Для заміщення третинних галогенідів, аліл- і бензилгалогенідів характерний механізм  $\text{S}_{\text{N}}1$ , в якому лімітуючою стадією є утворення карбокатиона. Первинні галогеналкани, навпаки, здатні до утворення лише нестійких катіонів, і тому заміщення протікає за механізмом  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Слід мати на увазі, що реакції нуклеофільного заміщення нерідко супроводжуються реакціями елімінування, в результаті яких утворюються алкени. При взаємодії аміаку (або первинного аміну) з галогенопохідними, продукти реакції (первинні або вторинні аміни) можуть конкурувати з нуклеофілом і реагувати з субстратом з подальшим утворенням вторинних або третинних амінів і навіть четвертинних амонійних солей. Для придушення побічних реакцій рекомендують використовувати надлишок нуклеофіла (3-4 еквіваленти).



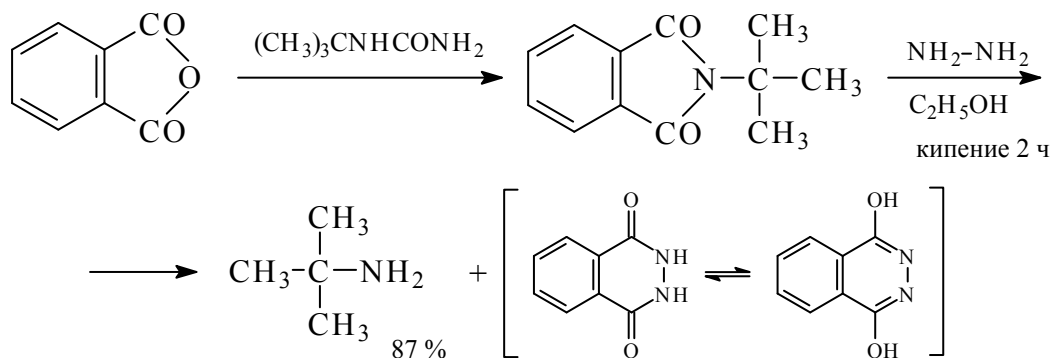
Можна піддавати амінолізу крім галогенопохідних також і спирти, проте ця реакція протікає під тиском і використовується тільки в промисловості. Внутрішньомолекулярні реакції алкілування амінів приводять до гетероциклів:



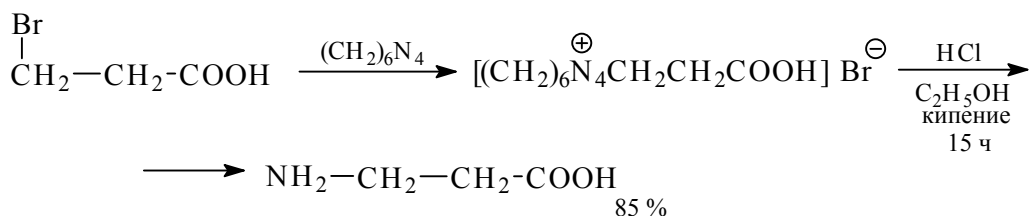
За допомогою алкілювання аміаку окисом етилену отримують етаноламіни:



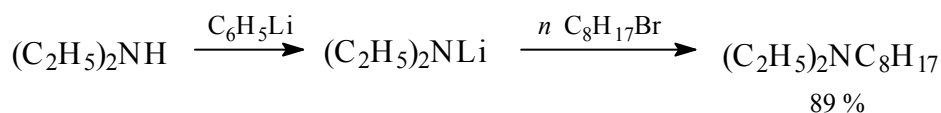
Отримання виключно первинних амінів здійснюють за **реакцією Габріеля** – взаємодією фталіміду калію з відповідним галогенопохідним з подальшим гідролізом або, частіше, гідразінолізом N-алкілфталіміда. Слід пам'ятати, що третинні галогенопохідні **не** алкілюють фталімід калію, натомість утворюють алкени. Тому N-*трет*-алкілфталіміди отримують з фталевого ангідриду і N-*трет*-алкілмочевин.



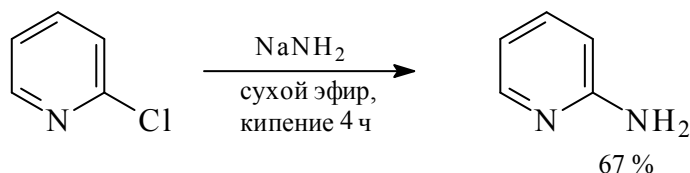
Первинні аміни без побічного утворення вторинних і третинних можуть бути синтезовані з аліл- або бензилгалогенідів і гексаметилентетраміну (уротропіну) з подальшою обробкою проміжної четвертинної аммонійної солі концентрованою соляною кислотою в спиртовому середовищі (**реакція Делепіна**).



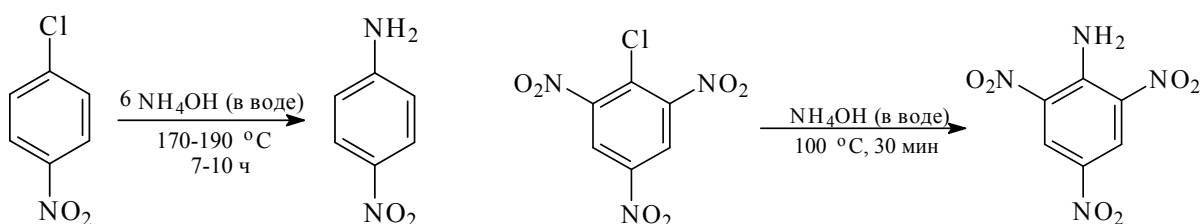
Заміщення галогенів аміногрупою може бути здійснено в рідкому аміаку дією відповідних амідів літію, натрію або калію. Для синтезу третинних амінів зручно використовувати амід літію в сухому ефірі.



Аміди лужних металів можуть бути використані для синтезу алкіл-, арил- та гетариламінів. Реакція проходить досить гладко і виходи амінів високі:

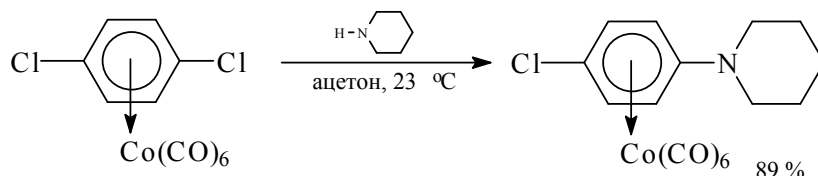


Утворення ароматичних амінів з аміаку (або амінів) і галогенаренів при наявності в їх кільці електроноакцепторних замісників протікає як ароматичне нуклеофільне заміщення з проміжним утворенням аніонного  $\sigma$ -комплексу, в стабілізації якого бере участь замісник. Як правило, з пониженням електронної густини в ароматичному кільці під впливом акцепторних замісників в орто- і пара-положеннях реакція протікає в більш м'яких умовах (дією слабшого нуклеофіла і при нижчих температурах). Це пояснюється участю замісника в делокалізації негативного заряду в аніонному  $\sigma$ -комплексі. Наприклад, перетворення пара-нітрохлорбензола в пара-нітроанілін з високим виходом відбувається лише при 170-190 °С в автоклаві з надлишком водного аміаку, тоді як для синтезу 2,4,6-тринітроаніліна з 1,3,5-тринітро-4-хлорбензолу досить температури 100 °С.

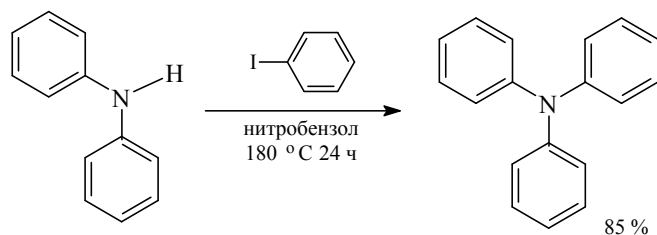


Активация ароматичних галогенідів до нуклеофільної атаки спостерігається при утворенні  $\pi$ -комплексів з перехідними металами. Найбільш часто в синтезах використовують комплекси з гексакарбонілом кобальту, оскільки вони відносно стабільні і можуть бути отримані безпосередньо з ароматичної сполуки і  $Co(CO)_6$ . Активувачий ефект гексакарбонілу кобальта можна порівняти з ефектом пара-нітрогрупи, тому, наприклад, вельми пасивний до дії

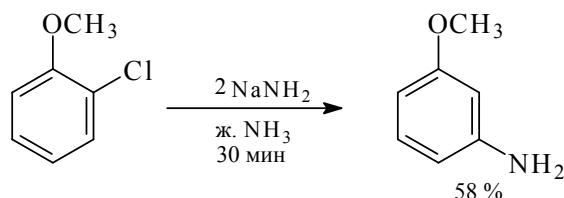
нуклеофілів пара-дихлорбензол в умовах  $\pi$ -координації з  $\text{Co}(\text{CO})_6$  дією піперидина перетворюється в N-(пара-хлорфеніл)піперидин вже при  $23^\circ\text{C}$  в ацетоновому розчині. Після проведення реакції комплекс продукту виділяють і розкладають м'яким окисненням або за допомогою витіснення ароматичного ліганду потужнішим  $\pi$ -донорним лігандом – піридином, амінами, фосфінами і т. д.



У деяких випадках для активації галогенарена застосовують порошок металеві міді. Наприклад, синтез тріфеніламіна з йодбензолу і дифеніламіну ведуть шляхом тривалого нагрівання реагентів в нітробензолі в присутності порошкоподібної міді і поташу в якості основи (**реакція Ульмана**).

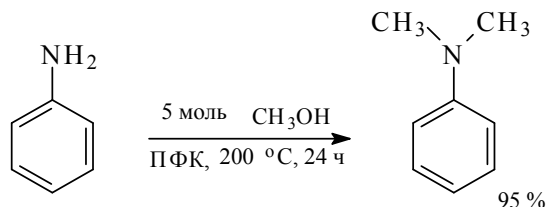


За відсутності активуючих замісників реакція нуклеофільного заміщення галогенів на амінний нітроген вимагає жорстких умов і протікає значною мірою як реакція відщеплення-приєднання через проміжне утворення дегідробензола. На користь цієї точки зору свідчить, зокрема, той факт, що, заміщення в орто-хлоранізолі відбувається головним чином так, що аміногрупа в продукті виявляється не у того атома С, від якого йде хлор, а у сусіднього з ним (перетворення такого типу називають реакціями кіне-заміщення).

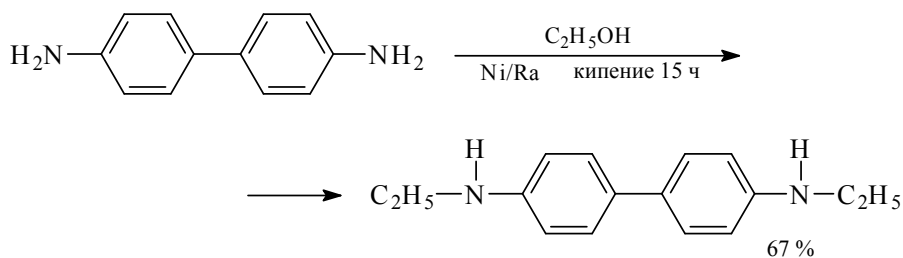


Амінний атом нітрогену може заміщати кислотні залишки в молекулах алкілових естерів сірчаної або фосфорної кислоти, аренсульфокислот, в молекулах яких електрофільні центри розташовані на  $\alpha$ -атомі С алкільного радикала. Як правило, для проведення реакції потрібно нагрівання реакційної суміші, але в ряді

випадків, особливо з нижчими естерами сірчаної кислоти, наприклад, з диметилсульфатом, реакція йде дуже інтенсивно і екзотермічно. Добрими реагентами для алкілювання малоосновних амінів служать алкілполіфосфати. Наприклад, N,N-диметиланілін в промисловості отримують з аніліну і суміші поліфосфорної кислоти з метанолом.

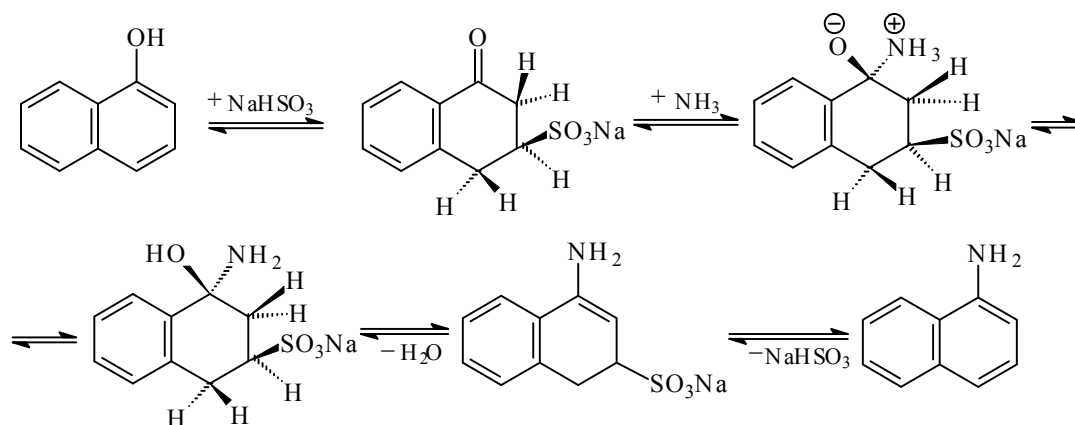


До функціональних груп, які можуть бути заміщені нуклеофільним атомом нітрогену, відноситься також і гідроксил. В аліфатичних спиртах нормальні умови нуклеофільного заміщення гідроксилу не підходять для проведення реакції амінолізу, так як в кислих середовищах, де гідроксил є "гарною" групою, що відходить, не може існувати амід-йон, який необхідний в якості сильного нуклеофіла. Проте, для промислових умов синтезу алкіламінів підібрані каталізатори, в присутності яких спиртовий гідроксил заміщується аміногрупою. Зазвичай застосовують оксидні каталізатори: оксиди алюмінію, торію, кремнію, а також металеві каталізатори, які зазвичай використовуються в реакціях гідрування: мідь, нікель, платина. У лабораторній практиці застосовується методика, заснована на взаємодії спиртів з твердими або висококиплячими амінами в присутності нікелю Ренея. Цим способом отримують, як правило, вторинні і третинні аміни.

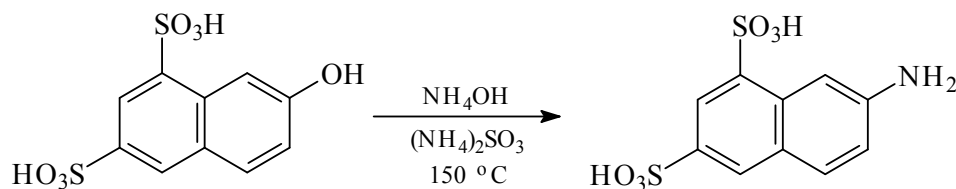


Феноли натомість використовуються в якості вихідних речовин в синтезах амінів доволі часто. Найбільш легко дегідроксіамінування відбувається в резорцині і нафтолі в присутності гідросульфата натрію в якості каталізатора (**реакція Бухерера**). Це пояснюють тим, що каталізатор, приєднуючись до ароматичного кільця, порушує його ароматичність і робить можливим зміщення таутомірної рівноваги циклічного енола в бік утворення оксоформи. Вуглецевий атом карбонільної групи піддається нуклеофільній атаці аміним реагентом, потім енамін, що утворюється, відщеплює гідросульфат, в

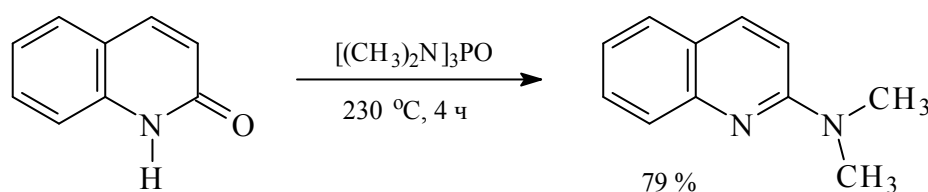
результаті чого кільце повертається в ароматичний стан.



Наприклад, 7-амінонафталін-1,3-дисульфоїкислоту, що є напів-продуктом в промисловому синтезі азобарвників, отримують нагріванням відповідного нафтола з водним аміаком в присутності сульфїту амонїю.



Гетероциклїчні гїдроксисполуки, що їснують переважно в оксоформї, можуть бути перетворенї в диметиламінопохїднї шляхом нагрївання в гексаметаполї (так скорочено називають гексаметил-тріамїд фосфорної кислоти), який одночасно виконує роль висококиплячого полярного розчинника і реагента.

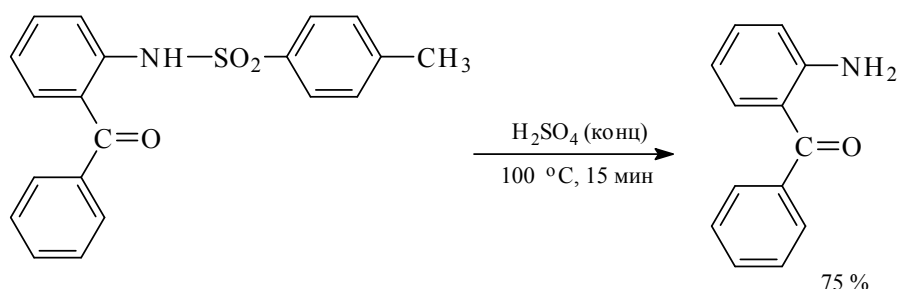


Амінний нїтроген в синтезах амінів не завжди виступає в ролї нуклеофїльного реагенту. Відомї також перетворення, в яких він виконує роль групи, що відходить. Зокрема, в кінцевї стадїї реакції Габрієля амін утворюється в результатї гїдролїзу (або гїдразїнолїзу) N-алкіліміда фталєвої кислоти. Гїдролїз кислотних похїдних амінів (амїдів, ізоціанатів, уретанів) є одним з надїйнїших способів отримання первинних і вторинних амінів. Реакцію проводять в умовах кислотного або основного каталїзу. Амїди ароматичних кислот

гідролізують зазвичай в кислому середовищі, а аліфатичних кислот – в лужному. Амід карбонових кислот переходять в аміни досить легко, арілсульфаміди – важче. Перетворення каталізується кислотами Льюїса ( $\text{BF}_3$  в метанолі) або дією концентрованої сірчаної або соляної кислоти:



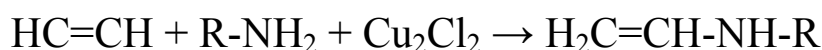
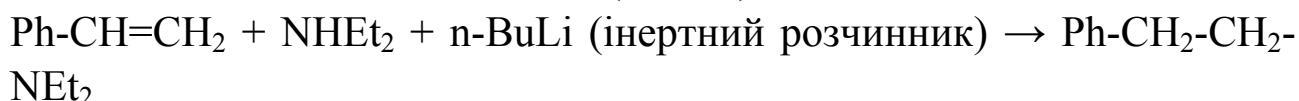
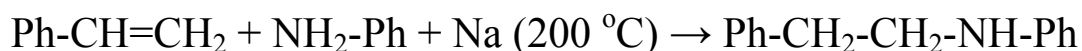
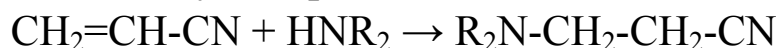
Гідроліз сульфамідів має велике значення в органічному синтезі, так як застосовується на завершальній стадії синтезу, що включає в себе захист вельми лабільної аміногрупи. Максимально поширеною захисною групою сульфамідної природи є тозил (п-толуолсульфоніл):



Реакція отримання сульфамідів протікає дуже легко. В отриманому сульфаміді зв'язок N-H поляризований і під дією основи утворюється аніон  ${}^{\ominus}\text{NR-Ts}$ , який є нуклеофілом і вступає далі в реакції алкілування, таким чином здійснюється перехід первинного аміну у вторинний. Цей метод є одним з найбільш надійних методів отримання вторинних амінів.

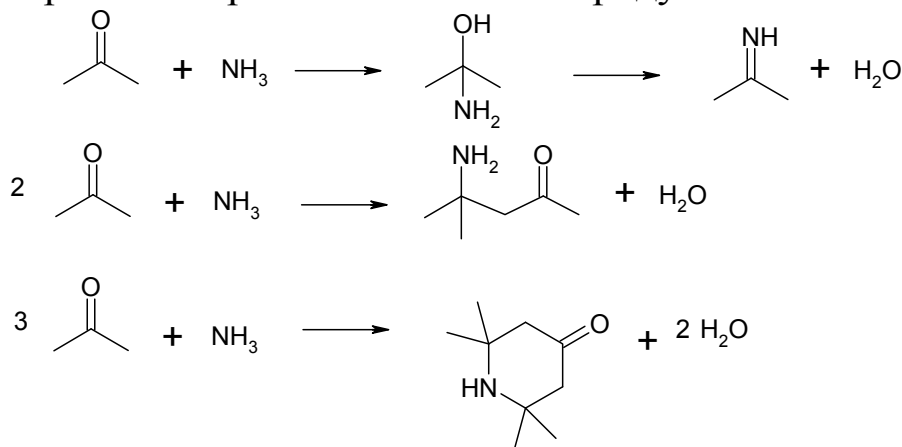
### 5.3. Отримання амінів за допомогою реакцій приєднання до неполярних і полярних кратних зв'язків

Аміни і аміак зазвичай не приєднуються до подвійного зв'язку етилену, однак легко приєднуються до  $\text{C}=\text{C}$  зв'язків, у яких є електронегативні замісники (феніл,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COR}$ ,  $-\text{CN}$ ). Механізм приєднання – нуклеофільний:

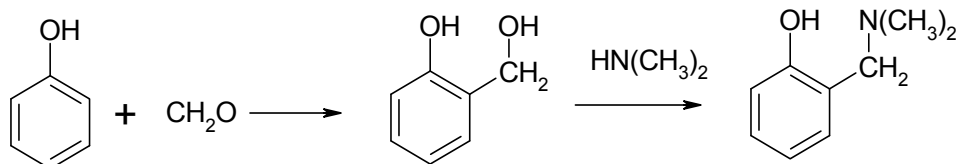
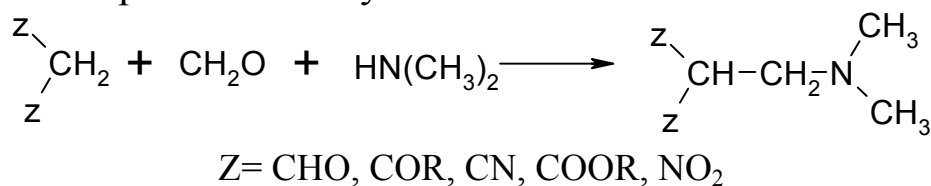




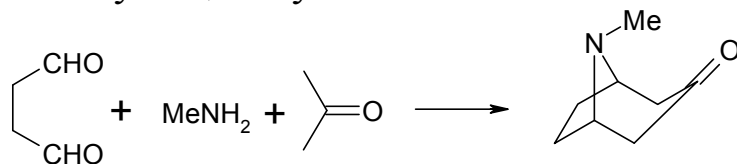
Приєднання аміаку, гідразину, гідроксиламіну і амінів до зв'язку C=O відбувається за механізмом A<sub>N</sub>. Утворюються альдіміни, гідразони, оксими і основи Шиффа. Залежно від будови карбонільної сполуки і співвідношення реагентів, далі може відбуватися тримеризація альдіміна, а в разі надлишку карбонільної сполуки можуть утворюватися різні кисеньвмісні продукти:



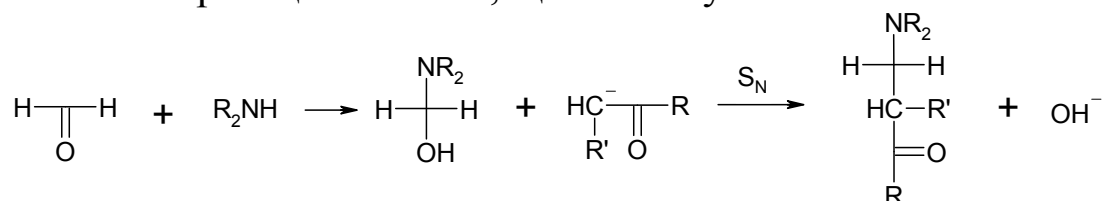
**Реакція Манніха (амінометилування)** - конденсація сполук з активною метиленою (або метиновою) групою з формальдегідом в присутності вторинного аміну:



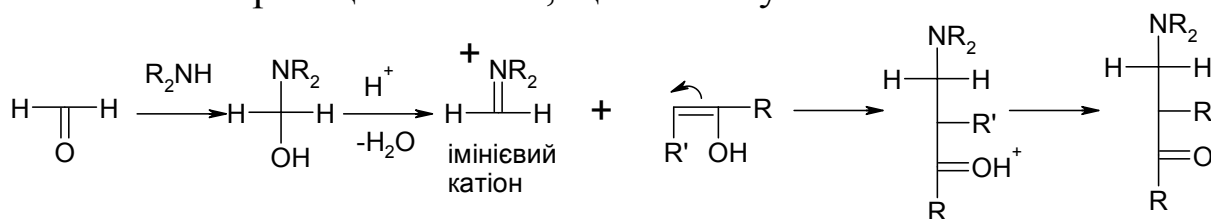
Реакція Манніха являє собою важливий шлях біосинтезу природних сполук, в основному, алкалоїдів. Класичним прикладом є синтез тропінона, здійснений в 1917 р. Робінсоном з бурштинового альдегіду, метиламіну і ацетону:



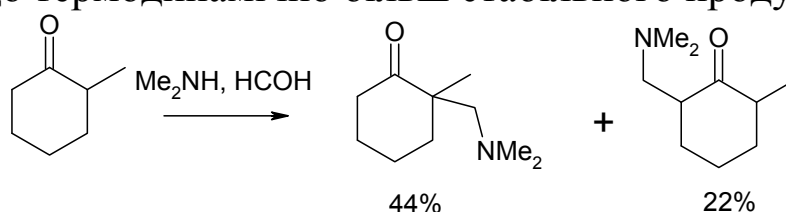
Механізм реакції Манніха, що каталізується основами:



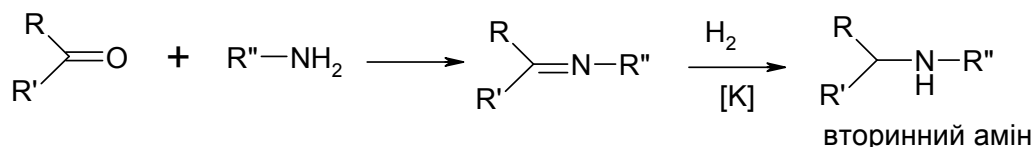
Механізм реакції Манніха, що каталізується кислотами:



Цікаво відзначити регіоселективність реакції, яка зазвичай призводить до термодинамічно більш стабільного продукту:

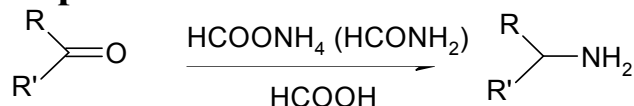


**Відновне алкілування** - один з кращих способів отримання вторинних амінів:

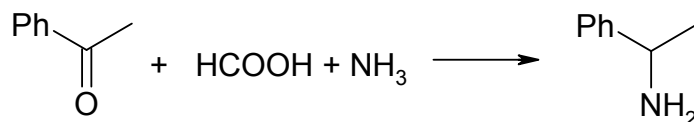


Недолік – відновлення проходить при підвищеному тиску (75 атм) на нікелі Ренея, що є пірофорним.

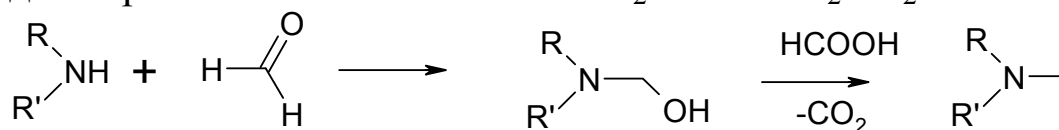
### Реакція Лейкарта-Валлаха



Мурашина кислота виступає в якості відновника, форміат амонію або формамід – джерело аміногрупи. Оскільки реакція йде в середовищі HCOOH, то немає сенсу окремо отримувати форміат амонію – в реакційну суміш карбонільної сполуки з мурашиною кислотою просто додають аміак:



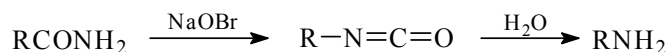
**Реакція Ешвайлера-Кларка** – обробка первинного або вторинного аміну формальдегідом і мурашиною кислотою – використовується для отримання метиламінів:  $RNH_2 \rightarrow RNMe_2$  і  $R_2NH \rightarrow R_2NMe$ .



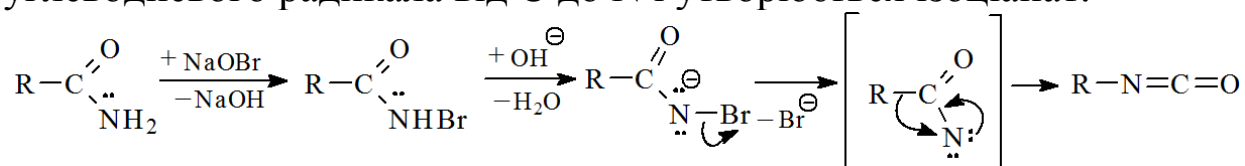
Для цих же цілей використовують водний розчин формальдегіду і борогідрида або ціанборогідрида натрію.

## 5.4. Синтези амінів в ході молекулярних перегрупувань

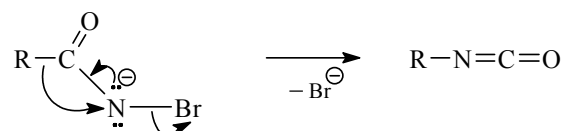
5.4.1. **Розщеплення амідів за Гофманом.** Первинні аміни можуть бути отримані з амідів карбонових кислот не тільки в результаті гідролізу або відновлення, але так само в ході їх розщеплення гіпогалогенітами. В цьому випадку замісником при атомі Нітрогену стає вуглеводневий радикал кислотного залишку.



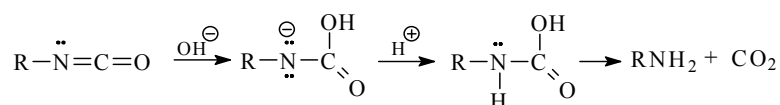
Вважають, що спочатку при амідному атомі Нітрогену відбувається заміщення одного з атомів гідрогену на бром, потім N-бромамід під дією основи перетворюється в N-аніон, який, втрачаючи бромід-іон, переходить в нітрен. У нітрени відбувається перенос вуглеводневого радикала від С до N і утворюється ізоціанат.



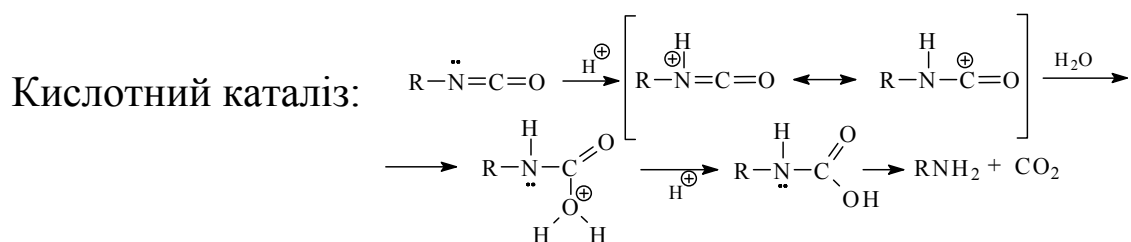
Існує й інша точка зору, згідно з якою ізоціанат утворюється в результаті синхронного переміщення електронних пар в N-аніоні, обминаючи стадію генерування нітрени.



Ізоціанати можуть бути виділені як індивідуальні речовини, але, як правило, вони негайно гідролізуються до аміну в лужному реакційному середовищі. Гідроліз ізоціанатів каталізується як основами, так і кислотами.

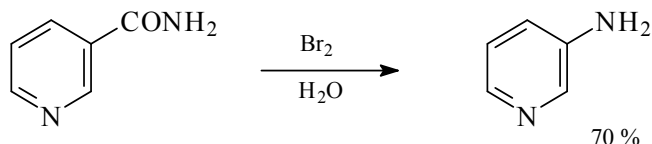


Основний каталіз:



Гофманівське розщеплення амідів дозволяє синтезувати тільки первинні аміни. До того ж реакція обмежена умовою необхідності відсутності в молекулі амиду замісників, нестійких до дії

гіпогалогеніта або луку.

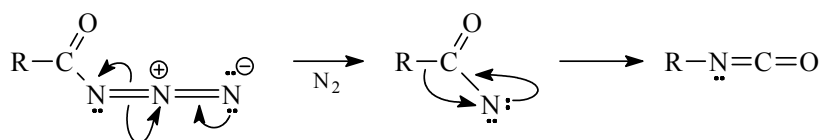


В якості побічного процесу можна вказати можливість утворення нітрилів при дегідратації амідів, особливо якщо R – довгий вуглеводневий радикал. Уникнути цього можна в присутності сильних основ і при низькій температурі. Зазвичай реакцію ведуть дією на амід гіпоброміту натрію (або сумішшю NaOH і Br<sub>2</sub>). Якщо в алкільному радикалі більше 6-7 атомів С, то вихід сильно знижується, його можна підняти використанням суміші Br<sub>2</sub> і CH<sub>3</sub>ONa. В цьому випадку продуктом приєднання до ізоціанату буде карбонат RNHCOOMe, який легко виділяється і може далі гідролізуватися.

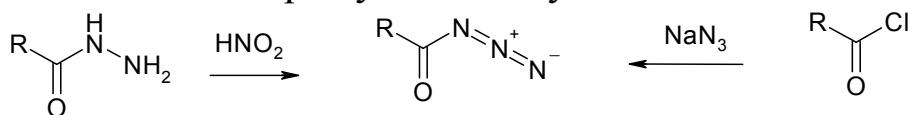
Аналогічна реакція може бути здійснена обробкою амідів тетраацетатом свинцю. Іншим реагентом, який перетворює RCONH<sub>2</sub> в RNH<sub>2</sub> (де R = алкіл), є 1,1-біс(трифтороацетоксі)іодобензол PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

**5.4.2. Перегрупування Курциуса.** Крім розщеплення амідів за Гофманом для отримання амінів застосовуються інші реакції, в яких ізоціанати утворюються як проміжні сполуки або можуть бути виділені як індивідуальні речовини. Утворення ізоціанатів спостерігається, наприклад, при піролізі ацилазидів, які, в свою чергу можуть бути синтезовані різними способами, в тому числі дією нітритної кислоти на гідразиди карбонових кислот, або азидом натрію на хлорангідриди кислот (**перегрупування Курциуса**), а також при взаємодії карбонових кислот з HN<sub>3</sub> в присутності каталізаторів - сірчаної кислоти або кислот Льюїса - (**реакція Шмідта**). Реакції Гофмана, Курциуса і Шмідта доповнюють і можуть замінити одна одну, надаючи експериментатору відносну свободу вибору оптимальних умов для синтезу амінів.

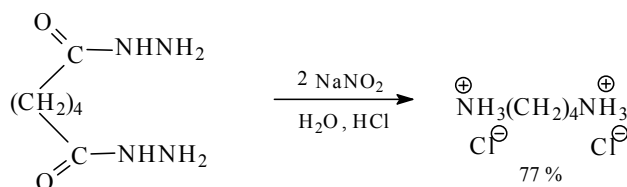
Схема перетворення ацилазидів в ізоціанати аналогічна шляху перегрупування нітрону в реакції Гофмана.



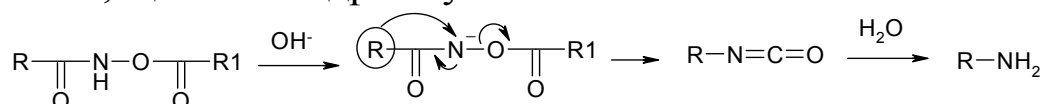
Ацилазиди можна отримувати наступними способами:



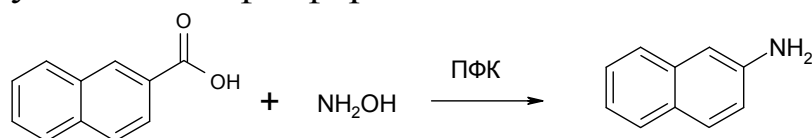
Реакція Курціуса застосовна до всіх без винятку кислот, каталізується кислотами Льюїса. В якості вихідної речовини можна використовувати і складні ефіри (естери). У реакції не будуть зачіпатися подвійні зв'язки, однак для амінокислот необхідний ацильний захист аміногрупи. Путресцин, наприклад, у вигляді дигідрохлориду отримують за Курціусом з дігідразиду адипінової кислоти і нітриту натрію в солянокислому розчині. Діазотування ведуть при охолодженні нижче 10 °С, потім ізоціанат, не виділяючи, гідролізують нагріванням розчину.



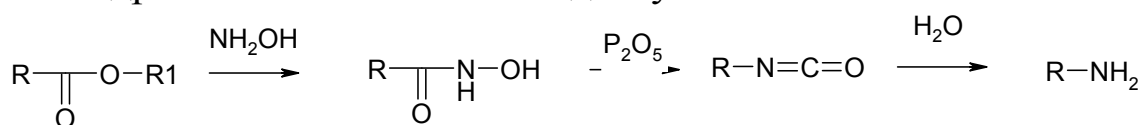
**5.4.3. Перегрупування Лоссена.** При дії основ, а іноді просто при нагріванні О-ацилпохідні гідроксамових кислот перетворюються в ізоціанати, що легко гідролізуються:



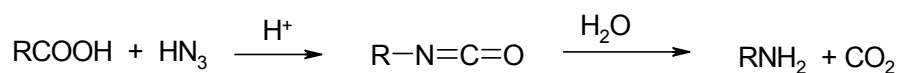
Ця реакція дозволяє безпосередньо перетворювати кислоти в аміни. Для ароматичних кислот реакція протікає в одну стадію при 150 °С в присутності поліфосфорної кислоти.



Однак реакція використовується значно рідше попередньої, оскільки гідроксамові кислоти малодоступні.

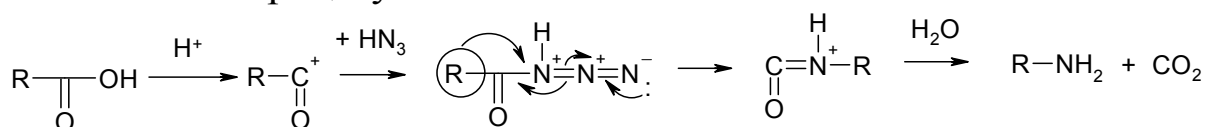


**5.4.4. Реакція Шмідта.** Під назвою реакція Шмідта об'єднуються три реакції, що включають приєднання азотистоводневої кислоти  $\text{HN}_3$  до карбонових кислот, альдегідів та кетонів, а також до спиртів і алкенів. Найтипівіша з них:

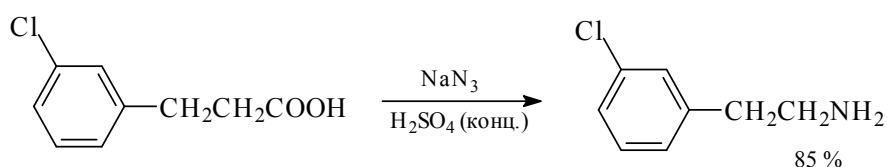


Універсальним каталізатором є сірчана кислота.

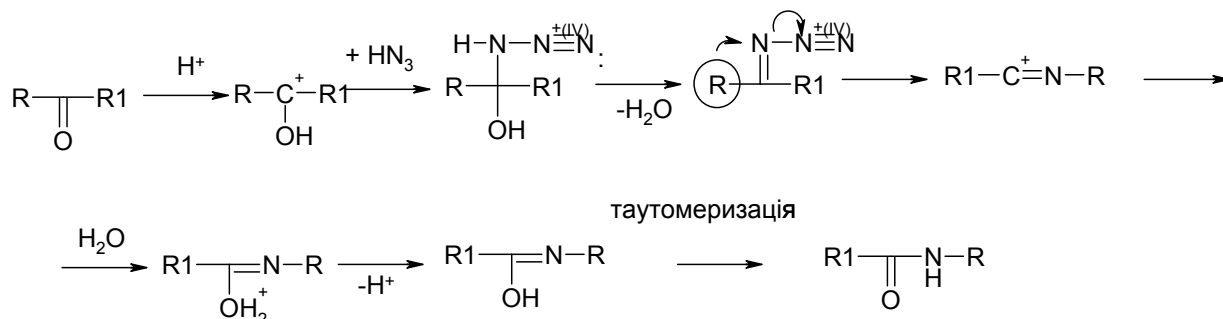
Механізм процесу:



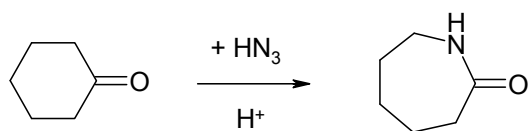
Наприклад, 2-(мета-хлорфеніл)етиламін синтезують з відповідної кислоти шляхом нагрівання її з азидом натрію в сірчаній кислоті при 50 °С протягом 5 годин. Амін виділяють спочатку у вигляді сульфату, який випадає в осад при виливанні кислого реакційного розчину на лід, потім сіль розкладають лугом і отримують чистий амін.



Реакція кетона з азотистоводневою кислотою є способом «впровадження» групи NH між CO групою і R, з перетворенням кетона в амід:

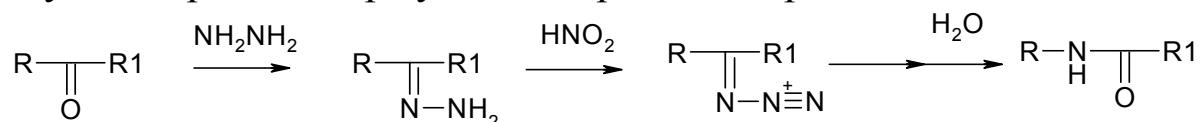


Групи R можуть бути арильними або алкільними, причому діалкілкетони реагують швидше алкіларилкетонів, а ті в свою чергу швидше діарилкетонів. Для реакцій діарилкетонів необхідна сірчана кислота, а для перетворення діалкілкетонів досить сили концентрованої соляної кислоти. Діалкілкетони і циклічні кетони реагують значно швидше, ніж арилкетони, карбонові кислоти або спирти, тому ці функціональні групи можуть знаходитися в одній молекулі, не заважаючи реакціям один одного. Циклічні кетони з HN<sub>3</sub> утворюють лактами:

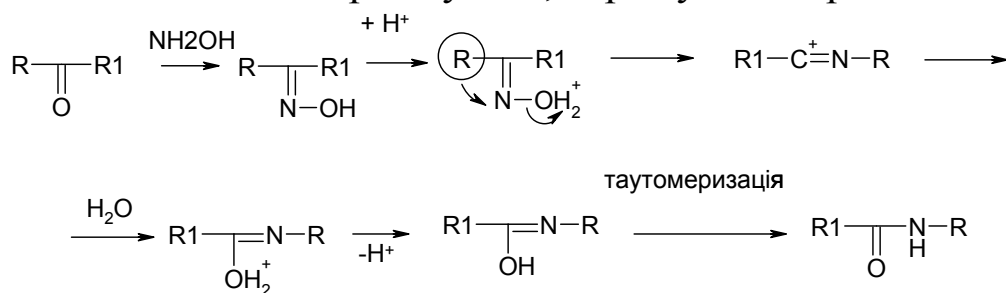


В алкіларилкетонах до нітрогену мігрує швидше арильна група.

5.4.5. **Перегрупування Пірсона** являє собою процес, аналогічний перегрупуванню Шмідта за винятком методу отримання азиду: в цій реакції бере участь гідрозон і нітритна кислота:

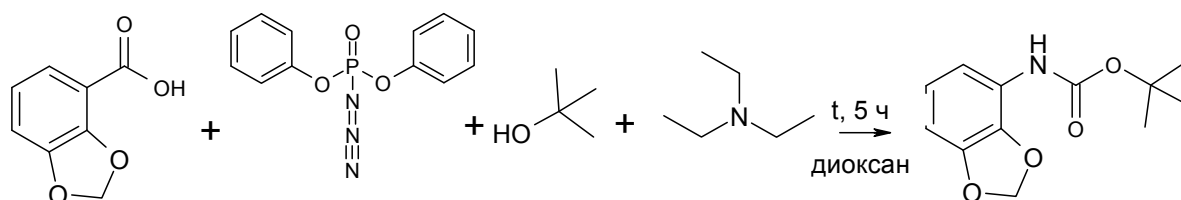


5.4.6. **Перегрупування Бекмана.** При обробці оксимів  $\text{PCl}_5$  (іноді використовують мурашину, сірчану, соляну, поліфосфорну кислоти або ін. кислі реагенти) вони перетворюються в заміщені амід, які потім можна гідролізувати, отримуючи первинний амін:



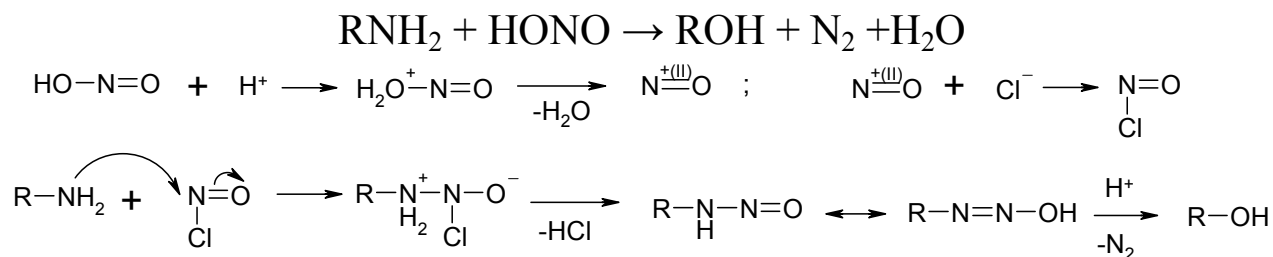
Неважко помітити, що механізм багато в чому повторює реакцію Шмідта. Оксими більш стабільні, ніж азиди, тому перегрупування Бекмана використовують частіше, ніж реакцію Шмідта.

В якості нових, сучасних реагентів для утворення зв'язку C-N можна привести діфенілфосфорилазид  $(\text{PhO})_2\text{P}(=\text{O})\text{N}_3$ , під дією якого, наприклад, 2,3-метілендіоксібензойна кислота з високим виходом може бути перетворена в відповідний карбамат:

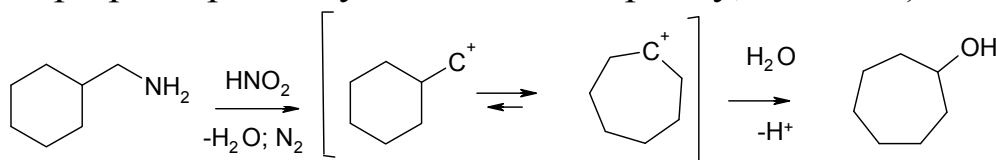


### 5.5. Методи деструкції зв'язків C-N (дезамінування)

Найбільш поширеним методом дезамінування первинних аліфатичних амінів є дія нітритної кислоти:



Крім спирту можуть утворюватися й інші продукти, що зпричинено здатністю карбокатиону до перегрупувань та елімінації  $\text{H}^+$ . Так, н-бутиламін дає 25 % н-бутанолу, 13 % 2-бутанолу і 36 % 1-бутену. Досить специфічним способом отримання циклоалканолів є перегрупування Дем'янова, яке відбувається при ізомеризації первинного катіона у вторинний з розкриттям циклу (такий процес вигідний при розмірі циклу до 7 атомів карбону, далі – ні):

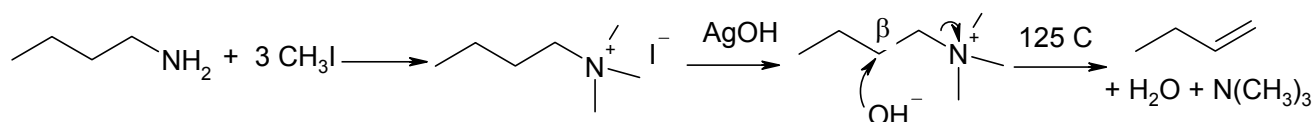


**Завдання 1.** Напишіть всі можливі продукти дезамінування 4-амінобут-1-ена дією нітритної кислоти. Який з продуктів і чому буде переважати?

Дія нітритної кислоти на ароматичні первинні аміни призводить до утворення солей діазонію, які можна відновити до аренив, а також перетворити в інші функціональні похідні. Зокрема, при розкладанні солі діазонію нагріванням її водного розчину утворюється фенол.

**Завдання 2.** Напишіть відповідне рівняння.

**Гофманівське розкладання четвертинних амонієвих солей:**



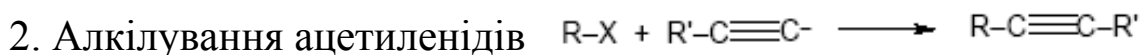
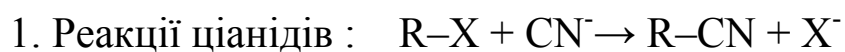
За правилом Гофмана переважно утворюються 1-алкени.

**Завдання 3.** Напишіть продукти наступних перетворень піперідина (1. 2 моль  $\text{CH}_3\text{I}$ ; 2.  $\text{AgOH}$ ; 3.  $\text{CH}_3\text{I}$ ; 4.  $\text{AgOH}$ )

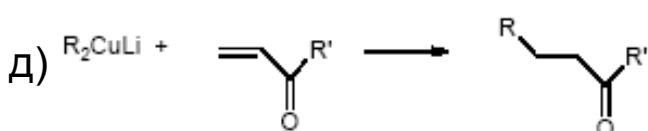
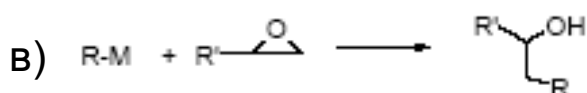
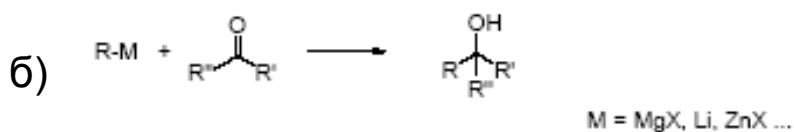
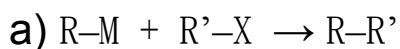


## 6. Методи утворення зв'язків С-С

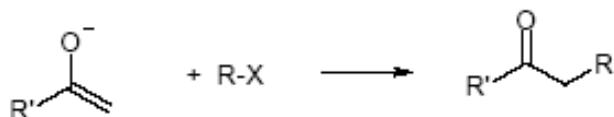
Реакції побудови вуглецевого скелета, які можуть лежати в основі синтетичних методів, можна згрупувати в такі групи:



3. Реакції металорганічних сполук (Вюрца, Вюрца-Фіттіга, Гриньяра)



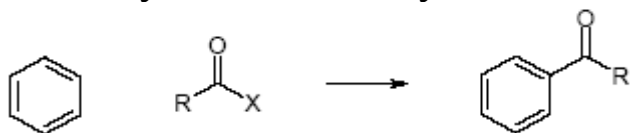
4. Алкілування енолятів



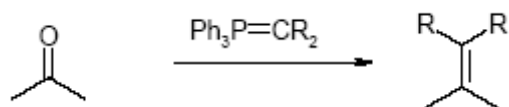
5. Альдольна конденсація



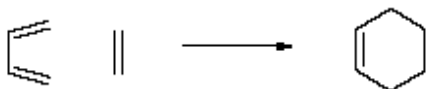
6. Ацилування та алкілування за Фриделем-Крафтсом



7. Реакція Віттіга

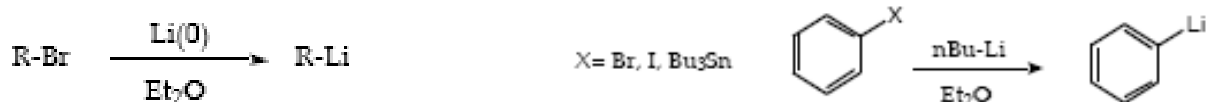


8. Реакція циклоприєднання (Дільса-Альдера)

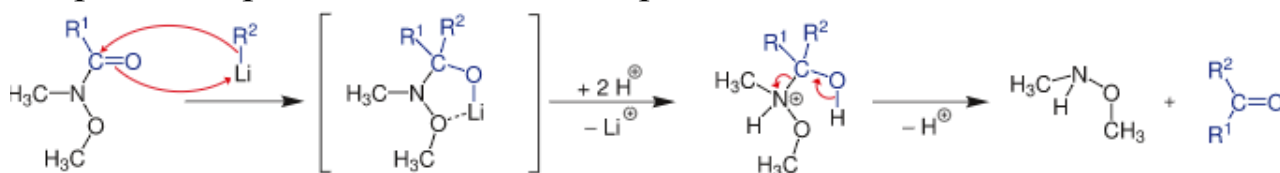


## 6.1. Утворення зв'язку С-С

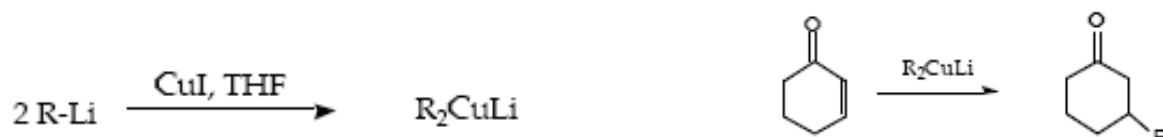
6.1.1. *Літійорганічні сполуки* є синтетичними еквівалентами карбаніонів і мають застосування в якості сильних основ і нуклеофільних агентів, як і реактиви Грин'єра. Літійорганічні сполуки отримують взаємодією алкілгалогенідів з літієм. Вініл- та ариллітійпохідні отримують обміном «галоген - метал» дією на відповідний вініл- або арилгалогенід н-бутиллітію (n-BuLi):



Досить широко використовуються в органічному синтезі в якості основ (депротонуючих агентів) також в якості нуклеофільних агентів, наприклад в реакції з амідом Вайнреба:

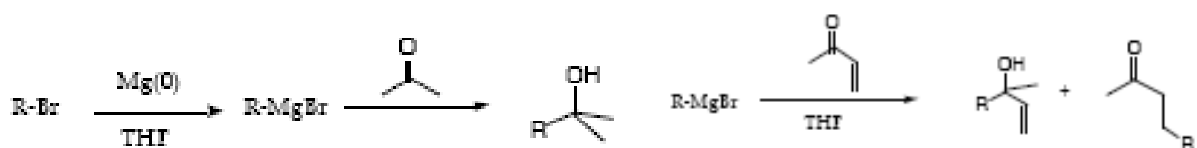


6.1.2. *Купруморганичні сполуки* отримують з літійорганічних під дією солей одновалентного купруму. Вони приєднуються до  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів регіоселективно по 1,4-типу і дають кращі виходи при реакціях з галогеналканами.



### 6.1.3. Синтези з використанням реактивів Грин'єра

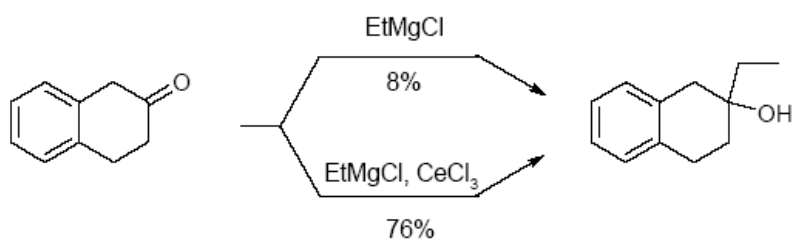
А) *Взаємодія магнійорганічних сполук з карбонільними* приводить до утворення спиртів. Зазвичай до стружки магнію в діетиловому етері або тетрагідрофурані (ТГФ) дуже повільно додають алкіл- або арилгалогенід (щоб уникнути сполучення алкілмагнійгалогеніда з надлишком алкілгалогеніду). Після розчинення магнію додають карбонільну сполуку і гідролізують галогенмагнієві алкоголяти розведеною соляною кислотою. Якщо утворюються спирти, які в кислому середовищі легко дегідратуються (третинні), то замість HCl використовують водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . В реакції з  $\alpha,\beta$ -ненасиченими карбонільними сполуками приєднання реактивів Грин'єра може протікати як по 1,2-, так і по 1,4-типу:



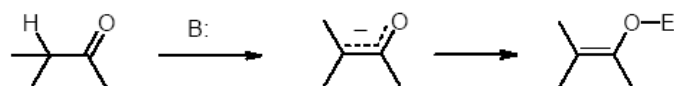
Селективно провести реакцію по шляху 1,2-приєднання можна в присутності  $\text{CeCl}_3$ , а по шляху 1,4-приєднання - в присутності  $\text{CuI}$ , фактично діючи органокупратами (див.6.1.2).



Реакції отримання спиртів з карбонільних сполук за допомогою реактивів Гриньяра протікають зазвичай з досить високими виходами. Однак, існує кілька побічних процесів, які можуть конкурувати з нуклеофільним приєднанням і приводити до зниження виходу цільового спирту. Основними з них є процеси відновлення і енолізації. Процес відновлення є переважаючим, якщо і вихідна карбонільна сполука, і реактив Гриньяра просторово зашаржені вуглеводневими радикалами, і за умови, що реактив Гриньяра містить в  $\beta$ -положенні протон, який може в перехідному стані перейти до карбонільного карбону. Хлорид церію в даному синтезі перетворює магнійорганічну сполуку в церійорганічну ( $\text{R-MgBr} + \text{CeCl}_3 \rightarrow \text{RCeCl}_2 + \text{MgBrCl}$ ), електрофільний центр якої менш схильний до координації з карбонільним киснем і перешкоджає переносу гідрогену з  $\beta$ -положення до карбонільного карбону. Тим самим, знижується внесок побічної реакції відновлення і вихід продукту нуклеофільного приєднання зростає:

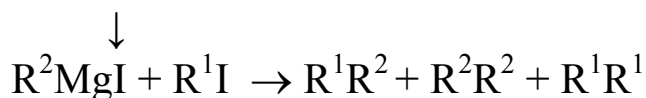
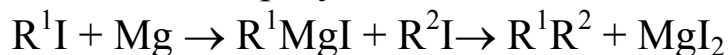


Кількісного виходу досягти не вдається через ймовірність ще одного побічного процесу – енолізації. Реактив Гриньяра є не тільки нуклеофілом, а й основою, і, атакуючи  $\alpha$ -положення карбонільної сполуки, перетворює її в карбаніон, що стабілізується за рахунок утворення енола:



Здатність до енолізації збільшується при збільшенні об'єму вуглеводневих залишків реактиву Гриньяра і карбонільної сполуки. Гідроліз енолята при обробці реакційної суміші призводить до регенерації вихідної карбонільної сполуки.

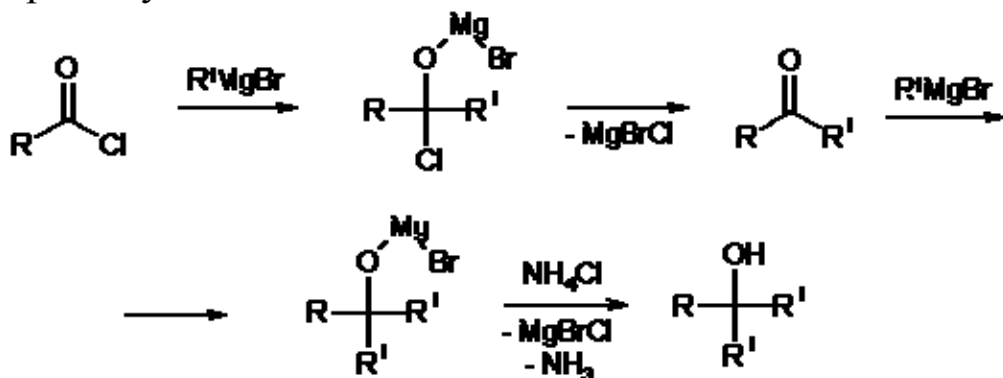
Б) *Взаємодія магнійорганічних сполук з алкілгалогенідами* відбувається за  $S_N2$ -подібним механізмом і дає досить низькі виходи перехресних продуктів. Високих виходів можна досягти тільки при використанні таких реакційноздатних реактивів Гриньяра, як алілмагнійгалогеніди з активними галогенідами (метилйодид, аліл-бромід, бензилбромід). Менш реакційноздатні галогеніди можуть реагувати в присутності каталізаторів – сполук перехідних металів. Однак високої селективності домогтися не вдається через реакцію «переметалування» і в результаті – "статистичного" розподілу продуктів.



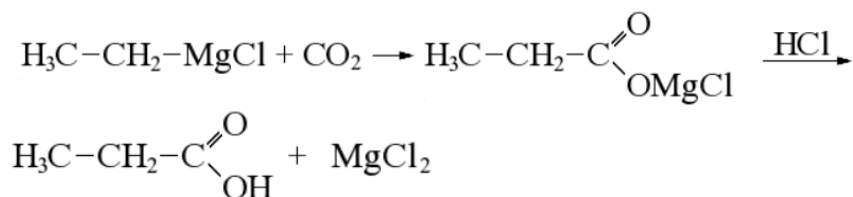
Завдання 1) *Напишіть всі можливі продукти реакції етилмагній-броміда з пропілбромідом).*

Завдання 2) *Як би Ви запропонували отримати 1-дейтеробутан, використовуючи реактив Гриньяра?*

В) *Взаємодія магнійорганічних сполук з ацилгалогенідами* протікає з послідовним утворенням кетонів, а потім – третинних спиртів. Аналогічно протікає реакція з естерами – початкова стадія деградації по Барб'є-Віланду. Реакція алкілмагнійбромідів з амідами, N-алкіламідами і нітрилами карбонових кислот зазвичай зупиняється на кетоні, причому виходи досить низькі.

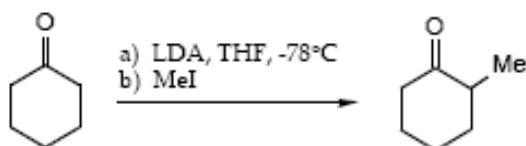


Г) Реакція алкілмагнійгалогенідів з  $CO_2$  призводить до карбонових кислот. Препаративно свіжоприготований реактив Гриньяра виливають на сухий лід, після закінчення реакції реакційну суміш обробляють кислотою.

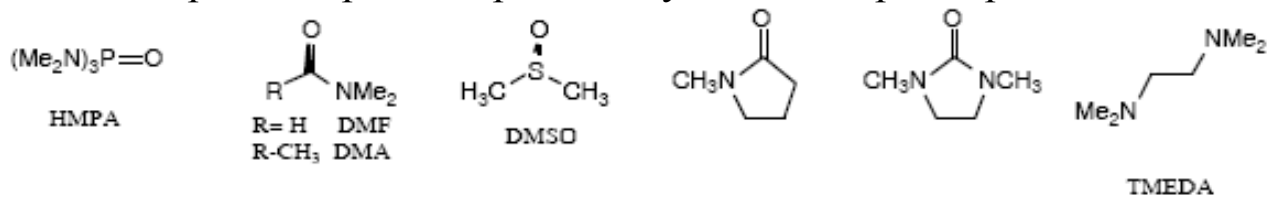


#### 6.1.4. Алкілування енолятів

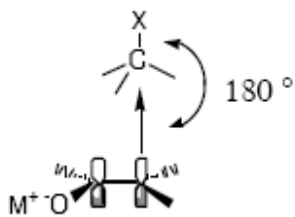
Найкраще в реакцію вступають первинні галогенпохідні, реакція з вторинними галогенопохідними протікає повільно і неоднозначно, а з третинними – взагалі не йде.



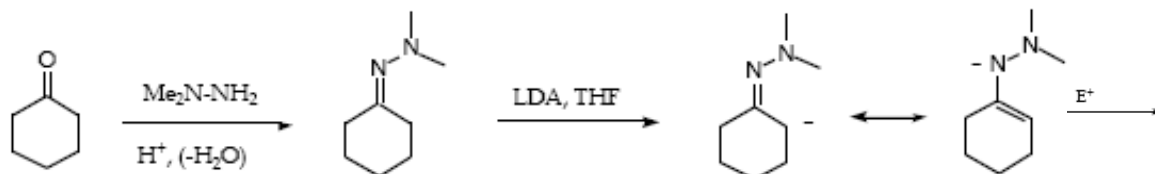
Швидкість реакції зростає при застосуванні полярних розчинників:

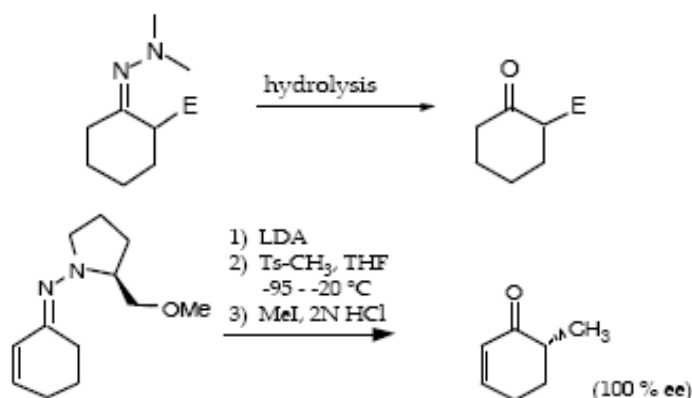


Механізм реакції –  $S_N2$ , відбувається обернення конфігурації алкілгалогеніда:

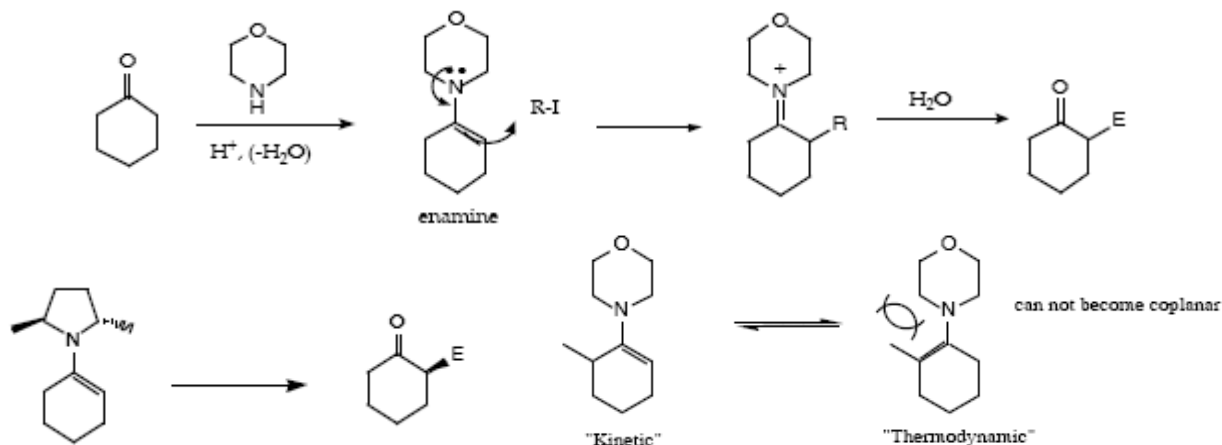


Ізoeлектронні кетонам іміни і гідразони алкілюються аналогічно, причому реакцію можна проводити енантіоселективно, використовуючи хіральні реагенти:





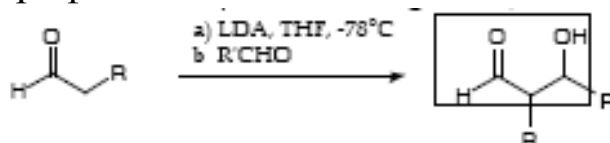
Використання проміжного утворення енамінів зазвичай має на меті протікання реакції під кінетичним контролем і запобігає діалкілуванню. Використовуючи хіральні енаміни, можна отримати оптично чисті продукти алкілування:



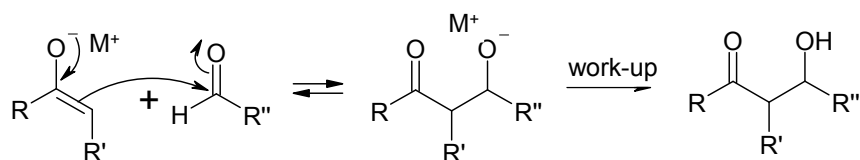
### 6.1.5. Альдольна конденсація

Завдання 3). Напишіть рівняння альдольної конденсації ацетона, метилетилкетона, їх суміші.

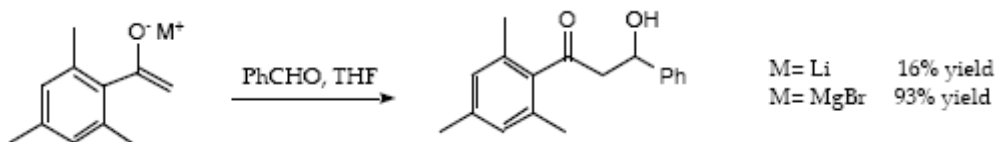
Для запобігання побічних процесів в класичному підході використовували карбонільні сполуки, які не здатні до енолізації (наприклад, конденсація бензальдегіда з оцтовим ангідридом або етилацетатом (**Перкіна**)), або такі, що утворюють дуже стабільні еноляти (наприклад, малоновий або ацетооцтовий естер). У сучасному підході використовують послідовне приєднання нуклеофілів і електрофілів:



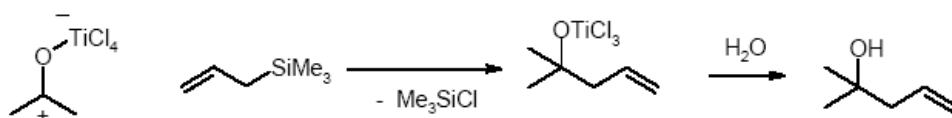
Альдольна конденсація – це рівновага, яка зміщується в бік продукту за допомогою кислотної обробки:



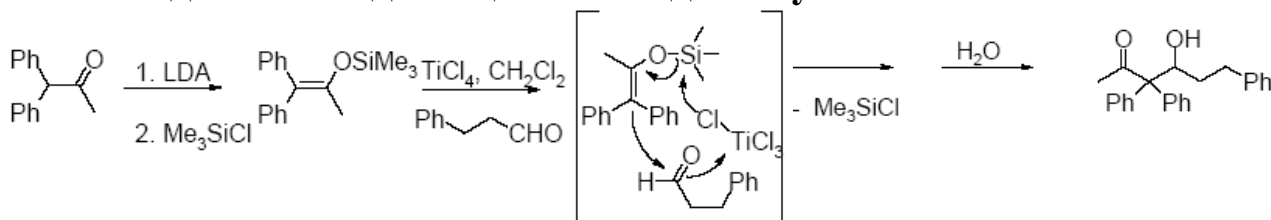
Вплив катіона  $M^+$  на реакційну здатність енолятів:  $Li^+ < Na^+ < K^+ < R_4N^+$ . У разі стерично ускладнених кетонів рівновага зміщується в бік вихідних речовин. Змістити рівновагу в бік альдолю можна, використовуючи ще більш «м'які» катіони:  $Zn^{2+}$  і  $Mg^{2+}$ .



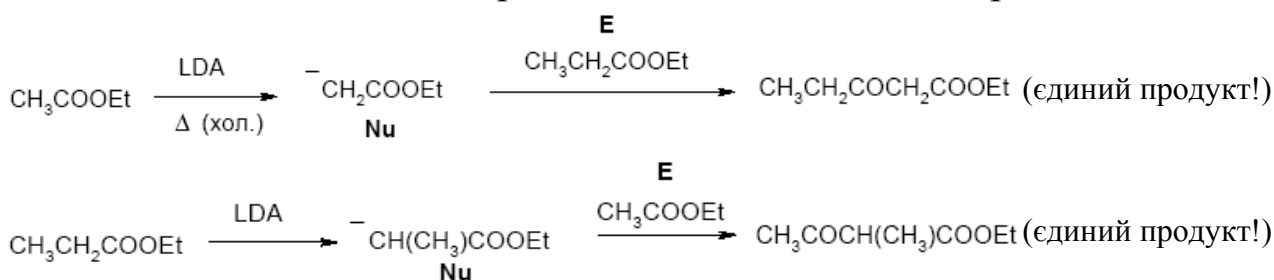
Дуже широко використовуються електрофільні каталізатори, такі як, наприклад, хлорид титану, що генерують на карбонільному карбоні катіонний центр, що більш здатний до приєднання нуклеофіла:



Альдольна конденсація за методом **Мукаями**:

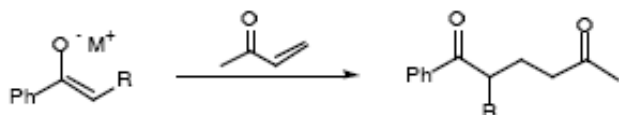


Аналогічним чином проводять конденсацію естерів:

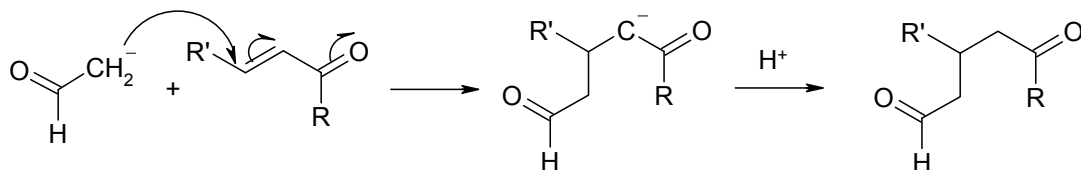


### 6.1.6. Реакція Міхаеля

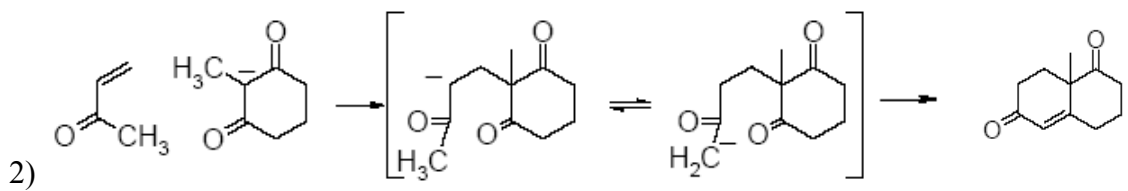
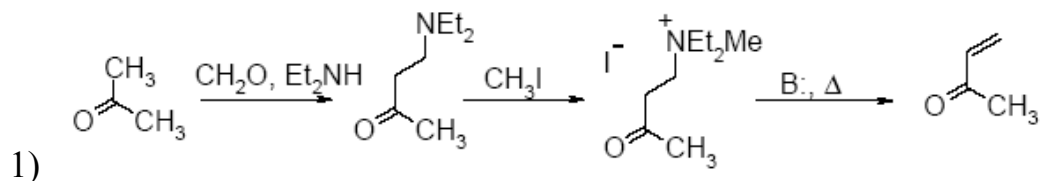
1,4-Приєднання до енолятів  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук приводить до 1,5-дикарбонільних сполук:



$\alpha,\beta$ -Ненасичені карбонільні сполуки представляють інтерес у зв'язку з тим, що спряжена група  $C=C-C=O$  легко поляризується і може виступати або як O-нуклеофіл або як C-нуклеофіл. У загальному випадку реакція протікає в такий спосіб: основа генерує нуклеофіл з частки  $Z-CH_2$  або  $Z-CH_2-Z'$  (де  $Z$  і  $Z' = CHO, COR, COOR, NO_2, CN, SO_2R$  та ін.). Нуклеофіл атакує електрофільний центр з найменшою електронною густиною спряженої системи  $C=C-Y$  (де  $Y = CHO, COR, CN, NO_2$ , тобто будь-яка електроноакцепторна група в спряженому положенні з подвійним зв'язком). У наведеному прикладі  $Y = COR, Z = CON$ .

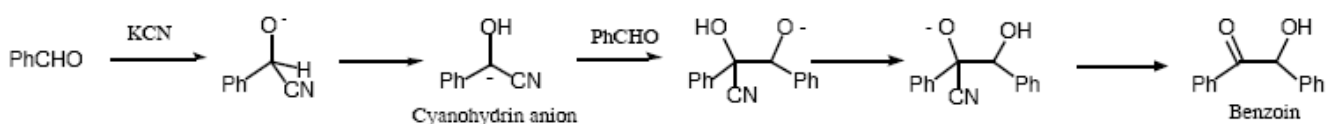


Реакція Міхаеля є початковою стадією анелювання за Робінсоном:



Завдання 4). У наведеній під номером 1 схемі вкажіть назви застосованих реакцій і прізвища авторів цих методів.

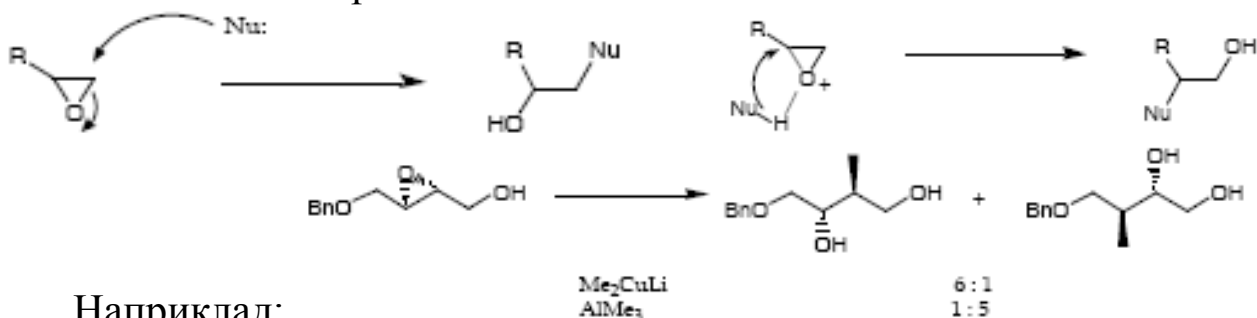
6.1.7. **Бензоїнова конденсація** є різновидом реакції конденсації карбонільних сполук, не здатних до енолізації, при цьому одна карбонільна група перетворюється в спиртову за рахунок атома гідروجена сусідньої групи. Процес каталізується цианід-іонами:



6.1.8. **Утворення C-C зв'язку в реакціях розкриття епоксидного циклу**



Може протікати як в кислому, так і в лужному середовищі. Залежно від умов, йде з різною швидкістю і стереохімією. Так, в лужному середовищі реакція йде за  $S_N2$ -подібним механізмом, швидкість істотно залежить від стеричного оточення нуклеофільного центру реагенту. У кислому середовищі більш ймовірний  $S_N1$ -подібний механізм, де нуклеофіл атакує центр, найбільш стабілізований в карбокатионі:

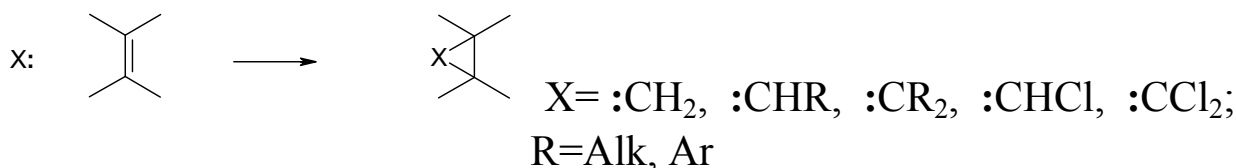


Наприклад:

### 6.1.9. Утворення С-С зв'язків в результаті реакцій циклоприєднання

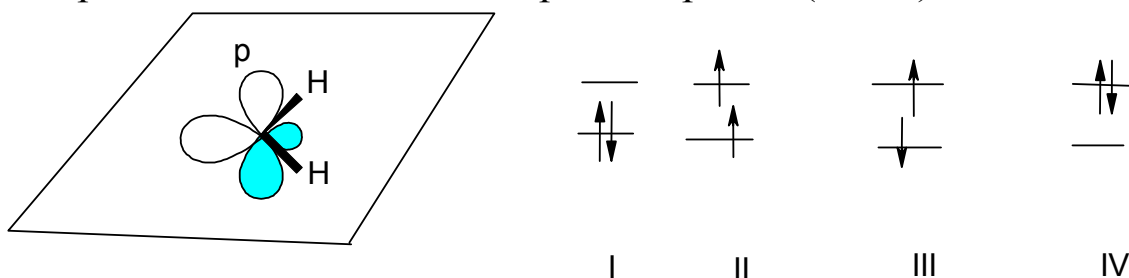
Реакцією циклоприєднання (РЦП) називають узгоджений процес, в якому дві або більше частинки, що містять ненасичені функціональні групи, утворюють одну циклічну молекулу. Процес протікає синхронно, з одночасним розривом старих зв'язків і утворенням нових. РЦП є різновидом великого класу реакцій, названих періциклічними реакціями. РЦП є важливим синтетичним методом отримання карбо- і гетероциклічних сполук, що містять 3 - 6 атомів в циклі. Реакції циклоприєднання можуть бути представлені такими типами взаємодій:  $[2 + 1]$ ,  $[2 + 2]$ ,  $[3 + 2]$ ,  $[4 + 2]$ .

Уже відомим Вам прикладом циклоприєднання  $[2+1]$  є утворення епоксидів (оксіранів) при окисленні алкенів надкислотами (**реакція Прилежаєва**). Циклоприєднанням  $[2+1]$  є утворення нових С-С зв'язків в результаті приєднання так званих **карбенів** (бірадикалів карбону) до  $\pi$ -зв'язку.



Карбени вельми реакційноздатні сполуки і тому час їх життя вкрай малий ( $10^{-3} - 10^{-6}$  с). Вони мають низьку поточну концентрацію

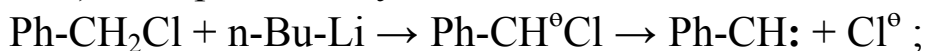
в умовах звичайних реакцій. Будова карбена і його реакційна здатність залежать від того, які орбіталі атома карбону займають ці два електрони. Відповідно, найбільш ймовірними електронними станами карбену є синглетний (два електрони мають антипаралельні спіни) і триплетний (два електрони мають паралельні спіни). Своєрідність будови і реакційної здатності карбенів ґрунтується на різних варіантах заселеності електронних рівнів (I – IV):



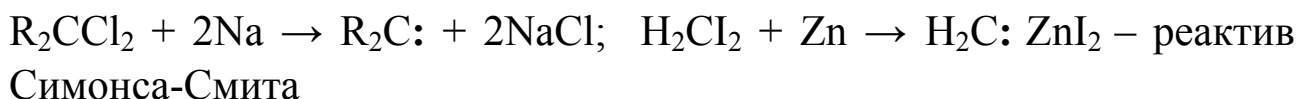
Триплетні карбени (II) за властивостями повинні бути близькі до вільних радикалів, хоча більш реакційноздатні (тому що мають не одну, а дві напівзаповнені орбіталі). Реакційна здатність синглетних карбенів (I) двоїста: нуклеофільні властивості обумовлені низькою по енергії двічі зайнятою МО (I). Вакантна МО має невисоку енергію і надає їм електрофільні, катіоноподібні властивості. За даними досліджень метилен-карбен має кут Н-С-Н  $103^\circ$  і довжину С-Н зв'язку 0.112 нм, що трохи більше ніж в ацетилені (0.106 нм), обидва вільних електрони займають  $sp^2$ -гібридну орбіталь, р-орбіталь вільна. Синглетний стан є більш реакційноздатним, ніж триплетний. Стан карбену може також залежати від способу його отримання.

#### Методи генерації карбенів:

1) дегідрогалогенування:



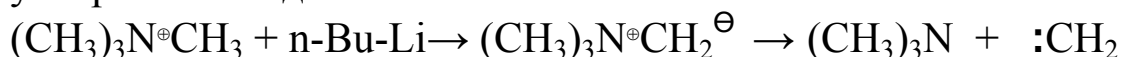
2) дегалогенування дигалогеналканів:



3) термічне або фотохімічне розкладання діазометану і кетенів:



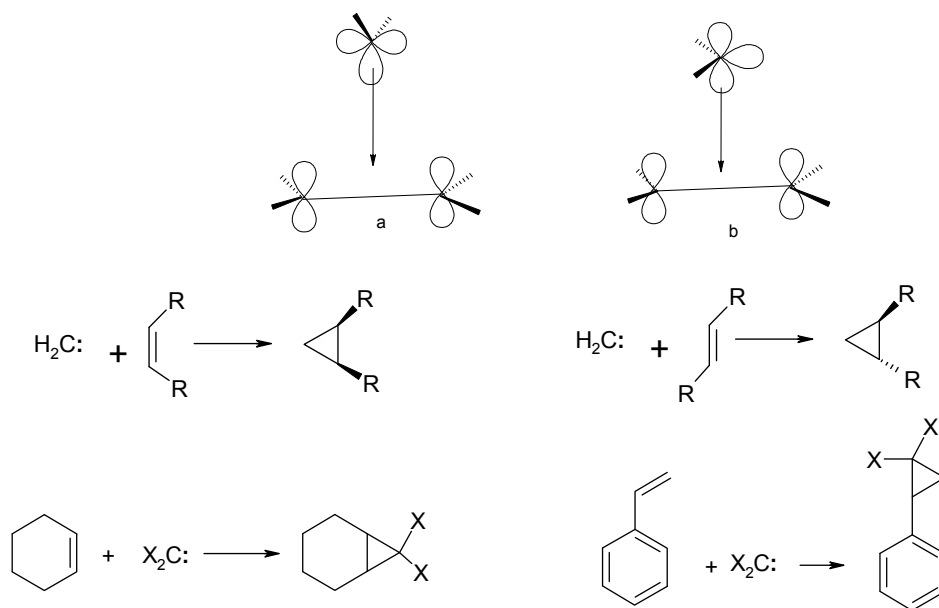
3) розклад солей тетралкіламонію під дією основ з проміжним утворенням ілідів:



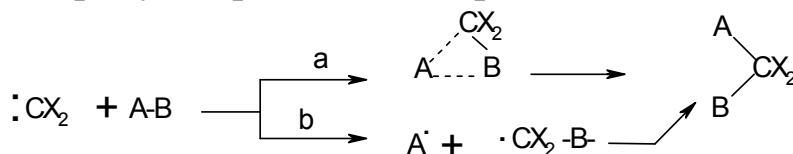
Для карбенів характерні 2 типи реакцій:

- 1) приєднання до кратного зв'язку;
- 2) впровадження по зв'язку C-H, O-H, N-H, S-H.

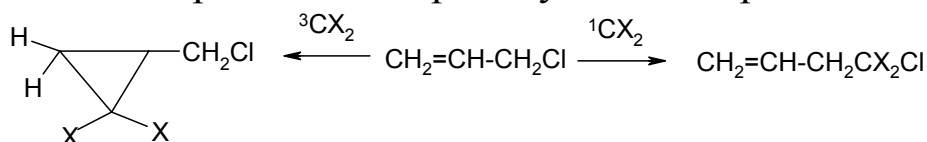
Приєднання карбенів до C=C зв'язку проходить строго *цис*-стереоспецифічно. Молекула карбену орієнтується своєю вакантною p-орбітальною на один з атомів кратного зв'язку (електрофільна атака p-орбіталі на π-ВЗМО алкена):



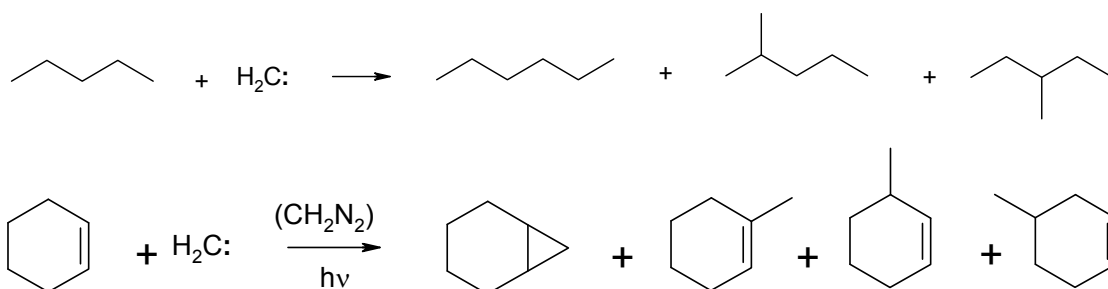
Для синглетних карбенів також характерно впровадження по σ-зв'язку. Припускають, що цей процес йде за синхронним «трьохцентровим» механізмом (а) без утворення проміжного продукту. Альтернативний механізм впровадження вільнорадикальний (b), тому що в газовій фазі крім продуктів реакції впровадження знаходять ще й продукти рекомбінації радикалів.



Молекула акцептора, що містить два реакційних центри (алілхлорид), по різному реагує з синглетним і триплетним карбенами: синглетний карбен вступає в реакцію впровадження по зв'язку C-Cl, триплетний карбен легше приєднується до кратного зв'язку:

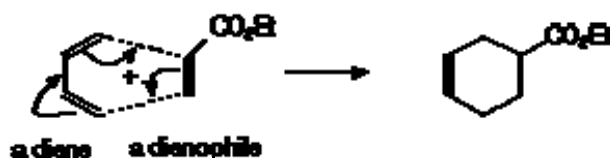


У загальному випадку, при наявності близьких по енергії зв'язків відбувається нерегіоселективна реакція:

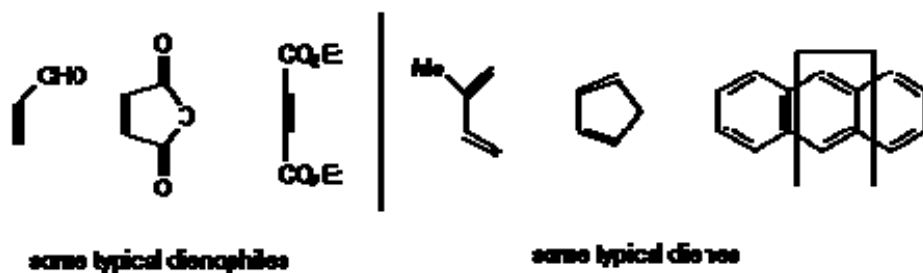


Практичне застосування знайшов метод отримання метилових естерів з відповідних кислот дією діазометана (*напишіть рівняння*).

Іншим типом РЦП є відкрита О.Дільсом і К.Альдером в 1928 р. реакція [4 + 2] циклоприсднання, названа «дієновим синтезом», що носить ім'я авторів. За роботу в цій галузі автори отримали Нобелівську премію з хімії в 1950 р. У сучасній органічній хімії ця реакція є одним з найбільш надійних методів утворення 6-членного циклу. Спряжений дієн (4  $\pi$ -електрони) взаємодіє зі сполукою з кратним зв'язком, так званим «дієнофілом» (2  $\pi$ -електрони), утворюючи заміщений циклогексен.

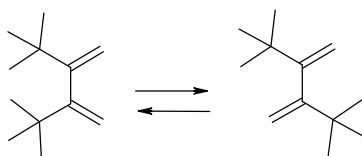


Дієнофілом може бути алкен або алкін, що містить одну або дві акцепторні групи (CHO, COR, COOH, NO<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>R і т.д.). Він може бути також циклічним, як малеїновий ангідрид. В якості дієнофіла може виступати і сам дієн. Дієни можуть мати відкритий ланцюг або бути карбо- або гетероциклами (наприклад, фуран, тіофен). Більш активними є дієни з високою електронною густиною, тобто що містять донорні замісники. З дуже активними дієнофілами (наприклад, NC-C $\equiv$ C-CN) в реакцію циклоприсднання може вступати навіть бензол (*напишіть рівняння*).



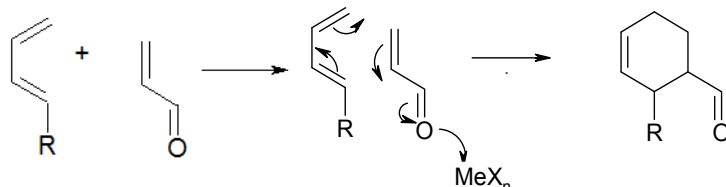
### Особливості реакції

1. Стеричні ефекти. Якщо в 2 і 3 положенні 1,3-дієна знаходяться громіздкі замісники, то їх взаємне відштовхування приводить до значної дестабілізації *s*-цис-конформації дієна і ізомеризації його в *s*-транс-дієн, який не може брати участь в утворенні 6-членного циклічного перехідного стану:

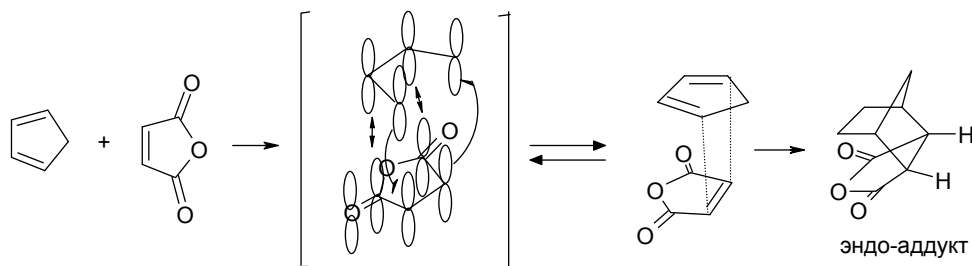


2. Реакції каталізуються кислотами Льюїса, які підвищують поляризацію зв'язків в дієнофілі.

3. Висока регіоселективність процесу: в реакційній суміші переважає продукт узгодженого переносу електронів:

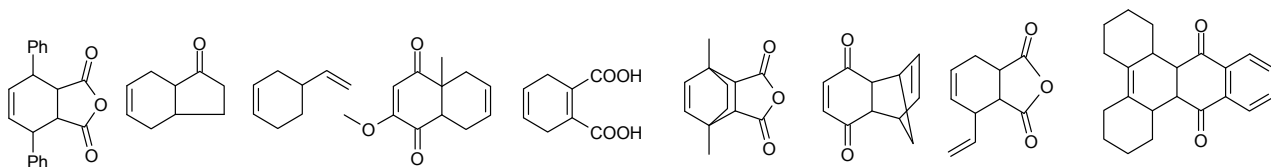


4. Висока стереоселективність процесу: реакція протікає як цис-приєднання до подвійного зв'язку і **ендо-приєднання** до дієну. **Ендо-приєднання** обумовлено тим, що йому сприяють додаткові взаємодії між орбіталями дієна і циклічного дієнофіла тільки при *ендо*-розташуванні реагентів. При *екзо*-розташуванні такі взаємодії слабкі.



З цієї ж причини реакція транс-пента-1,3-дієну (піперілен) з акриловими естерами призводить в основному до цис-дизаміщених циклогексену (напишіть рівняння реакції).

Завдання 5). З яких реагентів можна отримати наступні речовини? Напишіть відповідні реакції.

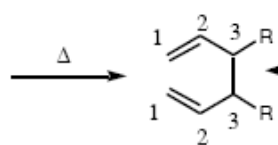
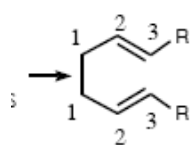


### 6.1.10. Сігматронні перегрупування

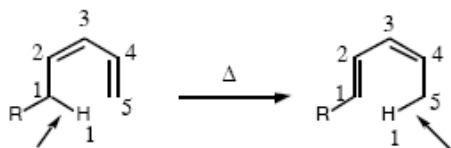
Номенклатура

[3,3] перегрупування

Зв'язок, що  
рветься

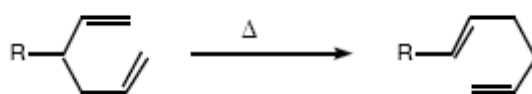


Зв'язок, що  
утворюється

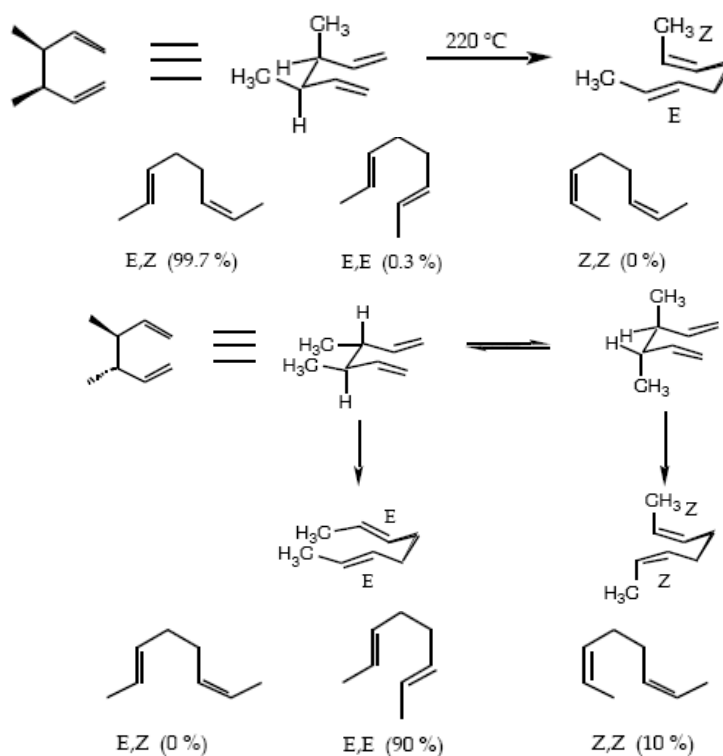


[1,5]-гідридний зсув

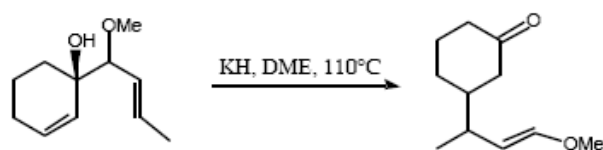
**[3,3] Сігматронне перегрупування Коупа** відбувається при нагріванні.

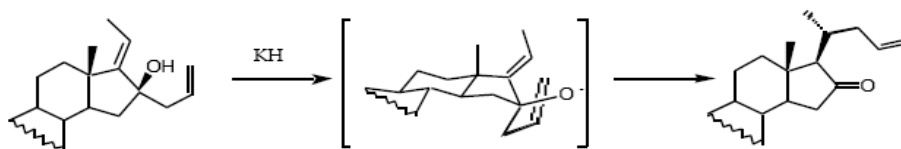


Реакція проходить через кріслоподібний перехідний стан з високою стереоселективністю:

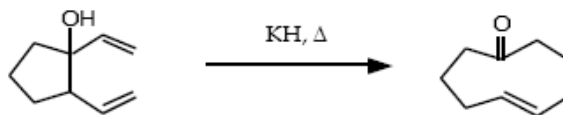


Перегрупування Коупа для О-вмісних алкенів (ОН і алкокси-похідних) проходить в м'якших умовах і каталізується основами (окси-перегрупування Коупа):

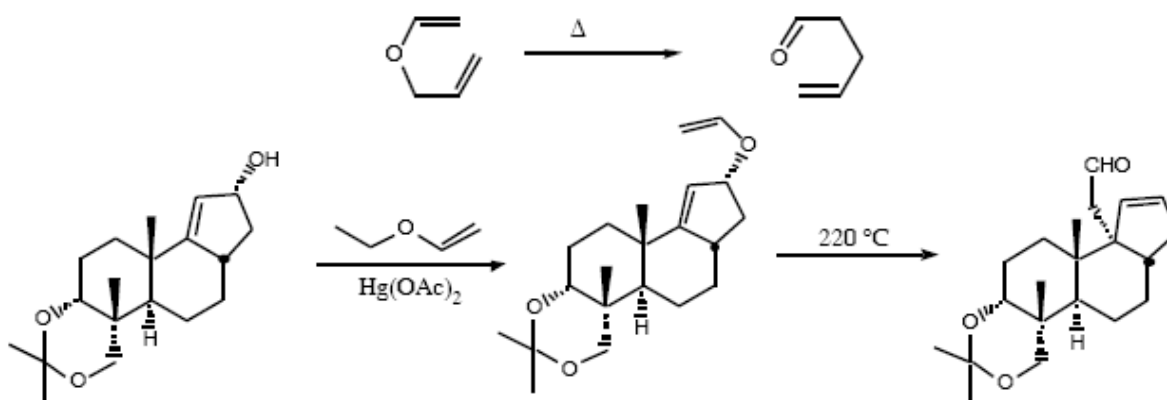




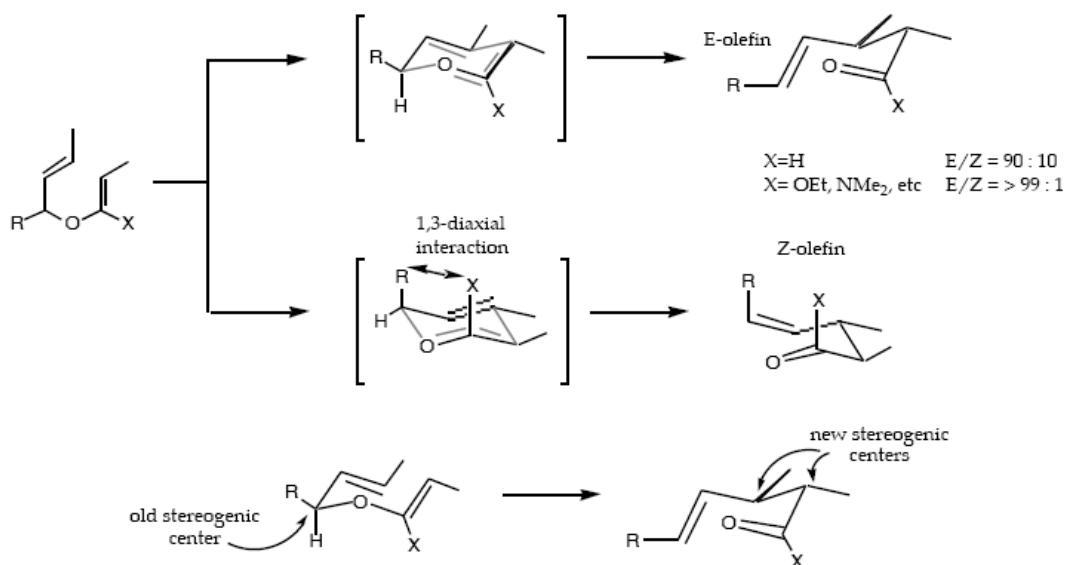
Таке перегрупування успішно використовується для розширення карбоцикла з отриманням, наприклад, 9-членного циклу, який важко отримати іншими методами.



**Перегрупування Кляйзена** – алілвінілові етери при нагріванні перетворюються в  $\gamma,\delta$ -ненасичені карбонільні сполуки:



Реакція проходить через 6-членний циклічний кріслоподібний перехідний стан. Це підтверджує і стереохімія реакції, в якій при транс-конфігурації подвійних зв'язків вихідних речовин утворюються переважно транс-продукти. Велику роль в стереохімії перехідного стану грає 1,3-діаксіальне відштовхування, яке перешкоджає утворенню цис-алкенів.

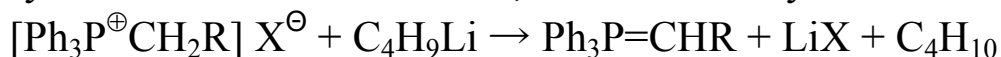




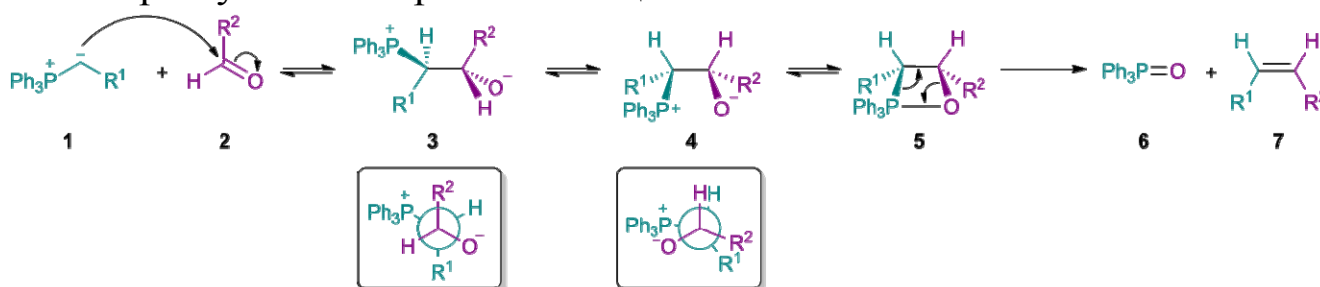
## 6.2. Утворення зв'язку C = C

6.2.1. *Реакція Віттіга* або *олефінування Віттіга* – хімічна реакція, при якій у результаті взаємодії альдегіду або кетону з трифенілфосфонієвим ілідом утворюється алкен та трифенілфосфіноксид. Реакція була відкрита у 1953 р. Георгом Віттігом, за що він отримав у 1979 р. Нобелівську премію з хімії. У випадку реакції з простими ілідами утворюється лише Z-алкен.

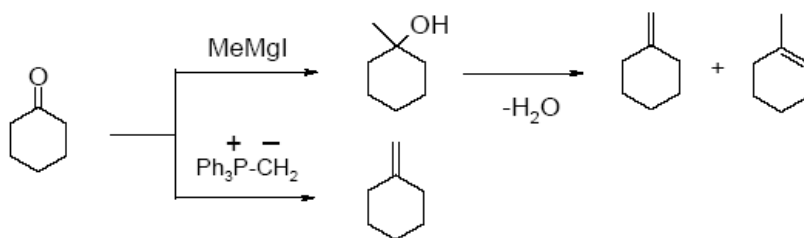
Реакція складається з 2 стадій: 1) утворення ілідів фосфора (або фосфоранів). Реагенти Віттіга зазвичай отримують з відповідних солей фосфонію, які в свою чергу утворюються в результаті реакції трифенілфосфіна з алкілгалогенідами. Триалкілфосфонієва сіль депротонується сильними основами, такими як н-бутиллітій:



2) реакція іліда **1** з карбонільною сполукою **2**. Об'ємні замісники іліду **1** впливають на стереохімічний результат нуклеофільного приєднання, у результаті якого утворюється бетаїн **3**. Варто відмітити, що в молекулі бетаїну **3** замісники R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>, як і PPh<sub>3</sub><sup>⊕</sup> та O<sup>⊖</sup>, знаходяться в транс-діаксіальному положенні один до одного. Обертання C-C зв'язку призводить до утворення бетаїну **4**, який потім перетворюється на оксафосфетан **5**, що в результаті реакції елімінування перетворюється на Z-алкен **7** та оксид трифенілфосфіну **6**. З простими реагентами Віттіга (ілідами) перший етап проходить досить легко і з кетонами, і з альдегідами, тому саме розкладання бетаїну (з утворенням **5**) визначає загальну швидкість реакції. Однак при використанні стабілізованих ілідів (де R<sup>1</sup> стабілізує негативний заряд на карбоні) перший крок є найповільнішим і загальна швидкість реакції утворення алкенів зменшується і більша частина продукту буде E-алкен. Це також пояснює чому стабілізовані іліди погано реагують із стерично заміщеними кетонами.

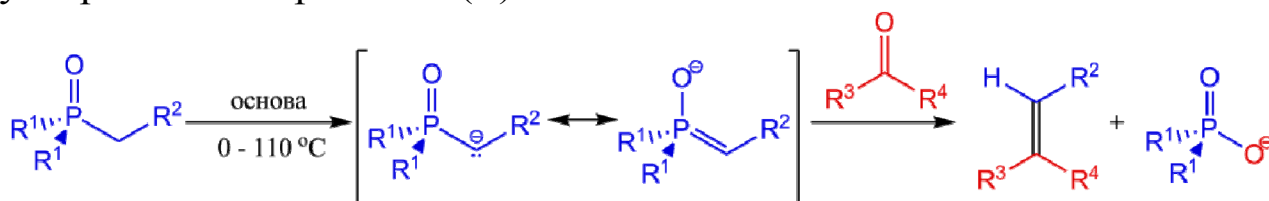


### Переваги реакції Віттіга:

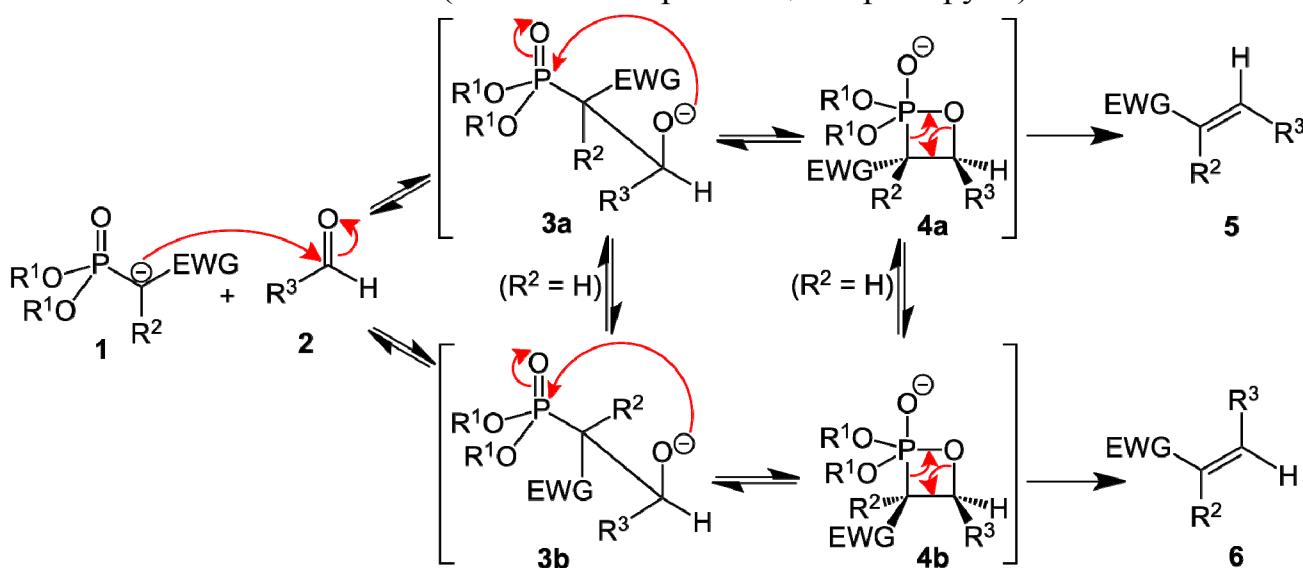


Модифікація: з використанням алкілфосфітів замість фосфінів.

**Реакція Хорнера-Водсворта-Еммонса** (також **олефінування Хорнера-Водсворта-Еммонса**) – реакція отримання олефінів з альдегідів (або кетонів) та фосфонатних карбаніонів. Під час реакції утворюються переважно (E)-алкени.



Механізм (EWG – електроноакцепторна група):



*Реакція Хорнера—Водсворта—Еммонса має низку переваг порівняно з реакцією Віттіга:*

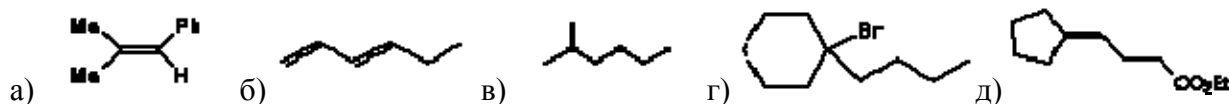
1. Процедура отримання початкових алкілфосфонатів є легшою (зазвичай використовують **реакцію Арбузова**) та дешевшою, ніж отримання фосфонієвих солей;
2. Фосфонатні стабілізовані карбаніони є більш нуклеофільними (і більш основними), ніж відповідні трифенілфосфонієві іліди у реакції Віттіга, тому вони легко реагують практично з усіма альдегідами і кетонами при м'якших умовах;

3. Заміщені кетони, які не є реакційноздатними у реакції Віттіга, досить легко вступають у реакцію олефінування Хорнера-Водсворта-Еммонса;
4.  $\alpha$ -Кетон фосфонатного аніону може бути й далі функціоналізований різними електрофілами (наприклад, алкілгалогенідами) перед олефінуванням, тоді як фосфонієві іліди не піддаються такому м'якому алкілюванню;
5. Супутні продукти реакції Хорнера-Водсворта-Еммонса – диалкілфосфати, які легко відмиваються водою, тому значно простіше відділити їх від отриманих алкенів, ніж відділити нерозчинний у воді трифенілфосфіноксид.

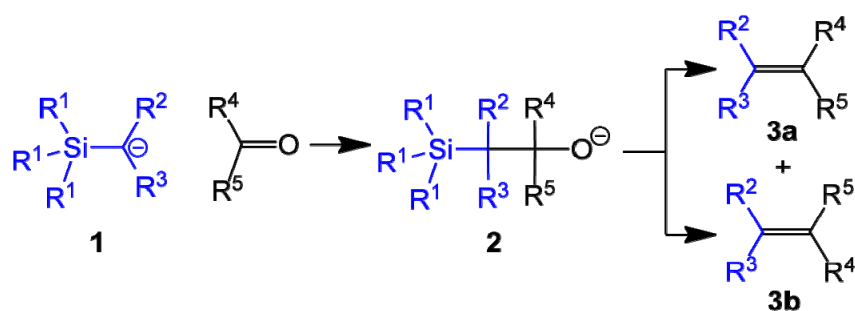
*Основні характеристики реакції олефінування  
Хорнера-Водсворта-Еммонса:*

1. Висока (E)-селективність для дизаміщених алкенів при значно м'якших умовах ніж у реакції Віттіга;
2. (E)-Селективність збільшується при збільшенні розміру алкільних замісників  $R^1$  та  $R^2$  (найкращим є використання сполук з R-ізопропіл);
3. Стереоселективність дуже сильно залежить від субстрату, але може бути обернена й утворювати переважно (Z)-алкени при використанні сполук з малими за розміром алкільними замісниками  $R^1$  та  $R^2$  (наприклад, метильними) та при використанні сильно дисоційованої основи (трет-бутоксид калію).

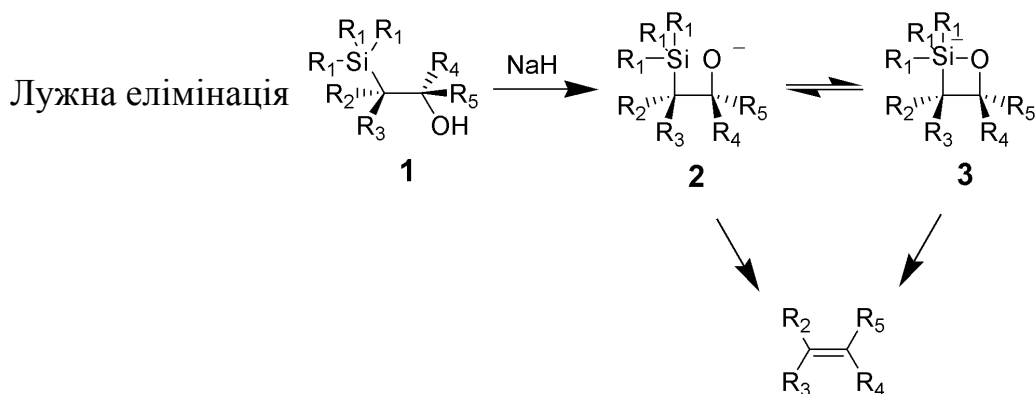
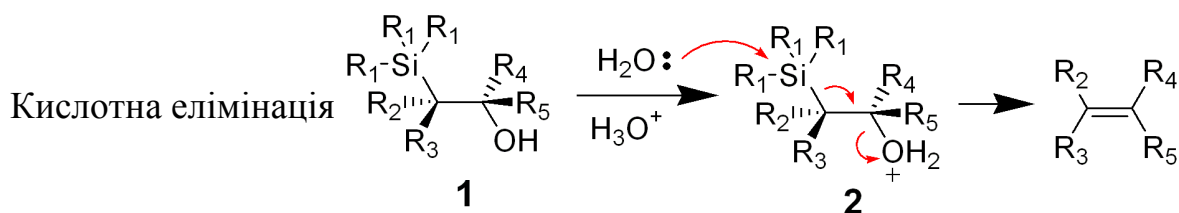
*Завдання б). Як можна отримати наступні сполуки, використовуючи на одній зі стадій реакцію Віттіга?*



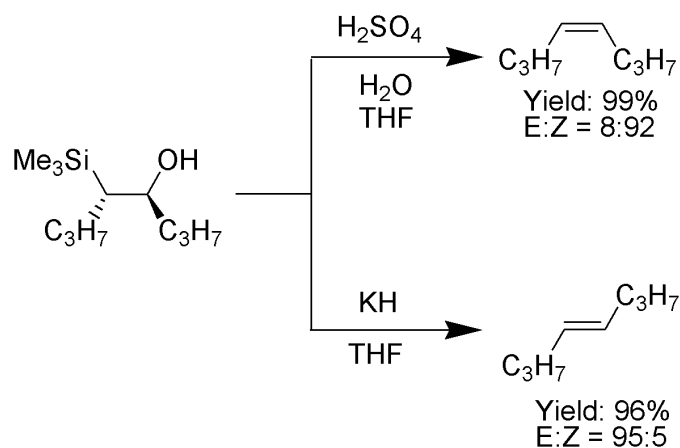
**6.2.2. Реакція Петерсона** На першому етапі внаслідок атаки  $\alpha$ -силілкарбаніона **1** на електрофільний атом карбону карбонільної сполуки формується аддукт **2** (бета-гидроксисилан). На другому етапі реакції від аддукту елімінує силанолят  $R_3SiO^-$ , що приводить до формування алкену. Рушійною силою реакції є висока термодинамічна стабільність зв'язку Si-O (809 кДж/моль), що формується на другому етапі реакції.



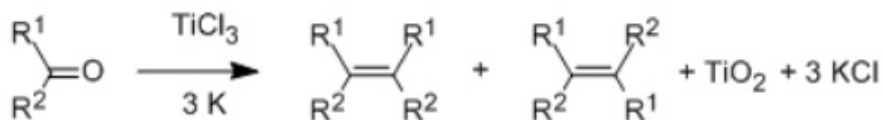
В залежності від характеру замісників на  $\alpha$ -силілкарбаніоні другий етап реакції може бути спонтанним, або, навпаки, потребувати жорстких умов. Привабливою особливістю реакції Петерсона є залежність її селективності від умов, в яких проводиться другий етап реакції. Таким чином один діастереомер 2 може в кислотних та лужних умовах давати два різних *E/Z*-ізомери, 3a або 3b. Іншою привабливістю є літкість побічних продуктів реакції, що дозволяє легке розділення реакційної суміші. Зазвичай це триметилсиланол Me<sub>3</sub>SiOH, або гексаметилдисілоксан Me<sub>3</sub>SiOSiMe<sub>3</sub>.



Приклад:



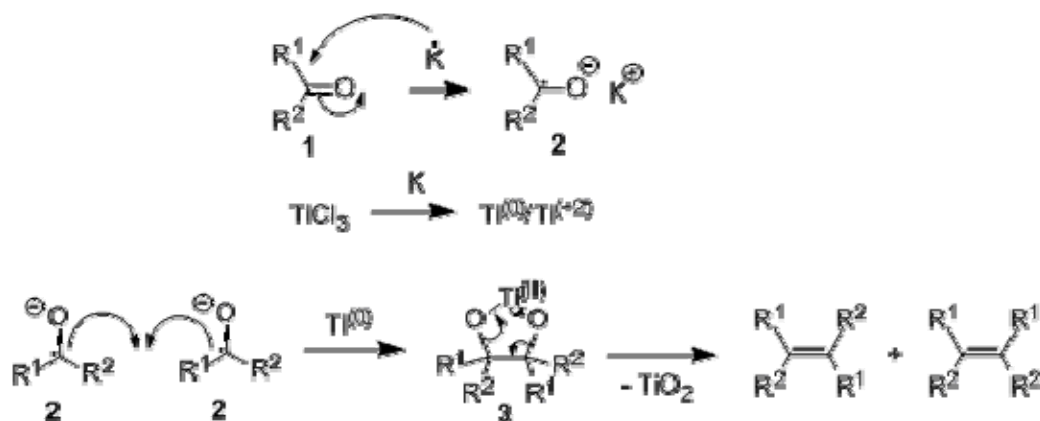
6.2.3. *Сполучення карбонільних сполук (реакція МакМуррі)* - реакція відновлювальної конденсації карбонільних сполук в присутності низьковалентного титану, що приводить до утворення алкенів. Відкрита в 1974 р. МакМуррі, який надалі широко її досліджував.



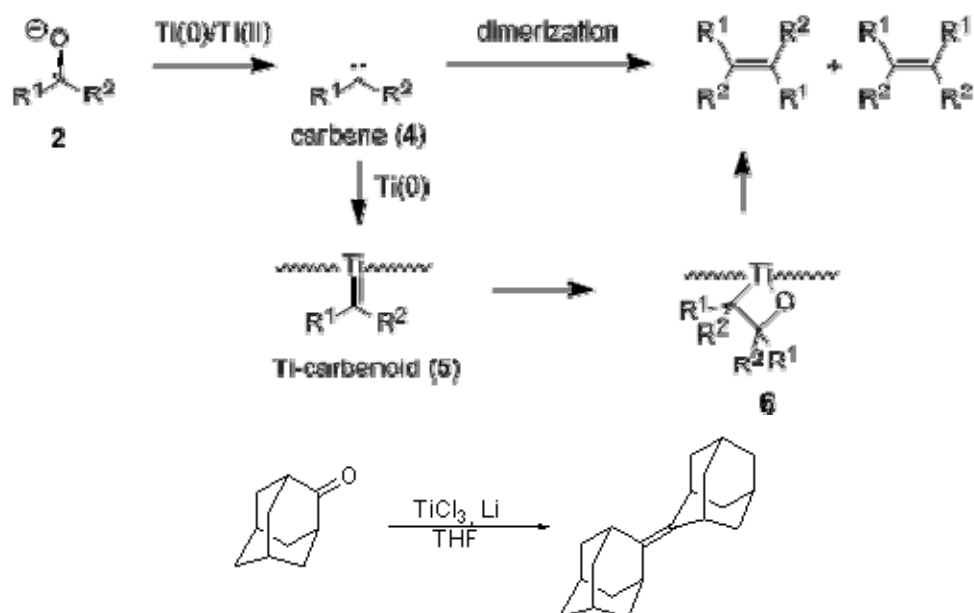
*Особливості реакції МакМуррі:*

1. Реакція на кетонах протікає неселективно (див. Механізм нижче), хоча в деяких випадках спостерігається невелика Е-селективність,
2. Реакцію зручно використовувати для гомоконденсації альдегідів і кетонів. Однак, крос-конденсація стає можливою, коли один з реактивів використовується у великому надлишку або реакція протікає внутрішньомолекулярно (наприклад, макроціклізація) (для придушення крос-конденсації в останньому випадку використовується велике розведення).
3. Низьковалентний титан, який представляє мабуть суміш Ti(0)-Ti(II), зручно отримувати *in situ* відновленням TiCl<sub>3</sub> цинком, міддю і т.п.
4. Метод найкраще підходить для отримання стерично ускладнених алкенів (включаючи тетразаміщені), які складно отримати іншими методами.
5. Умови реакції досить жорсткі, багато функціональних груп легко відновлюються.
6. Альдегіди реагують швидше кетонів.

За класичним механізмом, реакція починається з одноелектронного переносу від калію до карбонільної сполуки (**1** → **2**). Далі, аніон-радикал **2** конденсується в присутності низьковалентного титану з утворенням тітанацікла **3**, який розпадається (рушійна сила - утворення термодинамічно вигідного зв'язку Ti-O) з утворенням алкена і оксиду титану (IV). Так як можливі дві орієнтації аніон-радикалів **2** при приєднанні - реакція протікає неселективно з утворенням обох ізомерних алкенів.

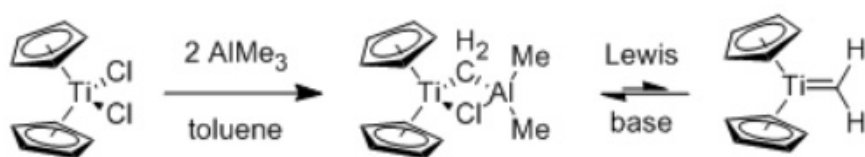


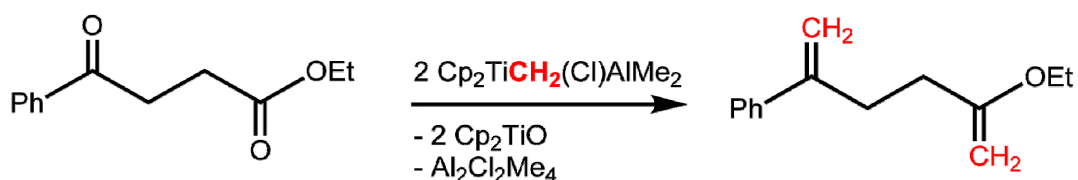
Відповідно до сучасних уявлень, можливо утворення карбену **4**, який або безпосередньо димеризується з утворенням суміші алкенів, або утворює титано-карбеноїд **5**, який реагує з карбонільною сполукою, через утворення тітанацикла **6**, приводячи до суміші алкенів.



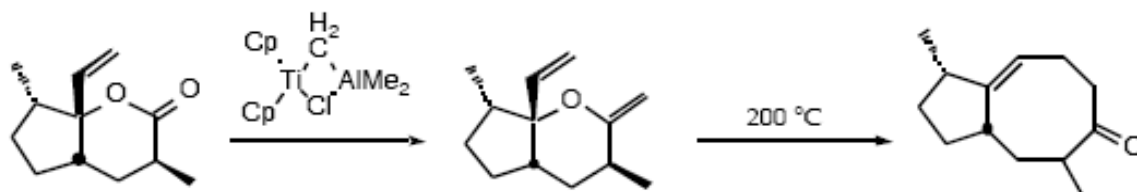
#### 6.2.4. Метилування кетонів і лактонів реагентом Теббе $(C_5H_5)_2TiCH_2ClAl(CH_3)_2$

Реагент Теббе є джерелом реакційноздатного метилідентитаноцена  $(C_5H_5)_2Ti=CH_2$ , утворення якого прискорюється в присутності основ Льюїса, наприклад, тетрагідрофурана або піридину:

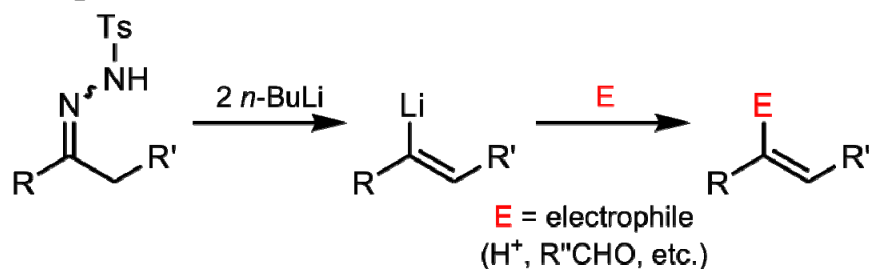




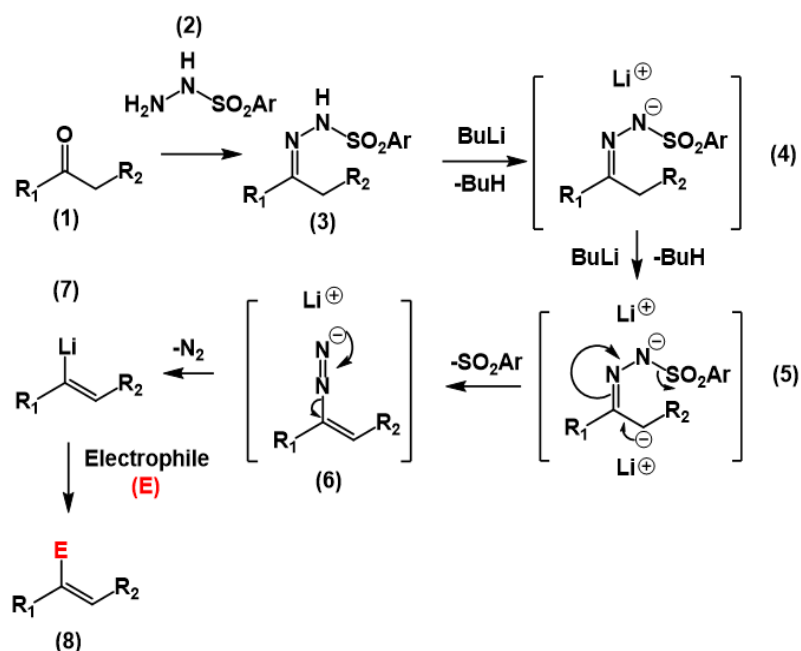
Рушійною силою реакції є оксофільність титану. Результат процесу нагадує реакцію Віттіга, однак реагент Теббе має набагато ширшу сферу застосування. Так, він здатний метиленувати не тільки альдегіди і кетони, а й естери і аміди, перетворюючи їх в вінілові етери і енаміни:



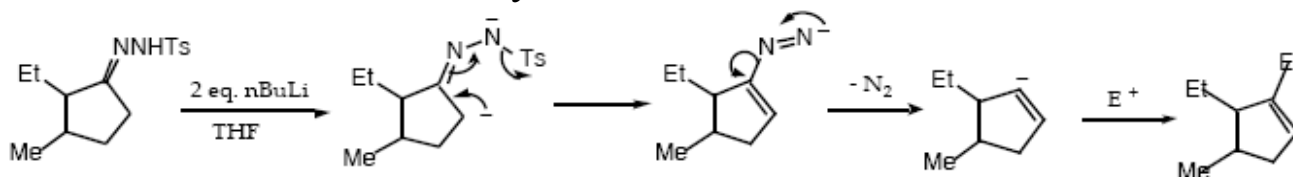
6.2.5. **Реакція Шапіро.** Дія сильної основи на тозилгідразон кетону або альдегіду перетворює його в алкен. Реакцію виявив Роберт Шапіро в 1967 р.



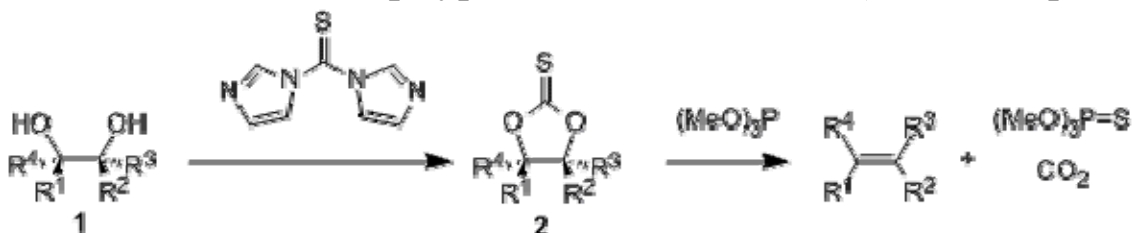
Кетон або альдегід **1** вступає в реакцію з п-толуолсульфонілгідразидом **2** з утворенням п-толуолсульфонілгідрозону (або тозилгідрозону **3**).



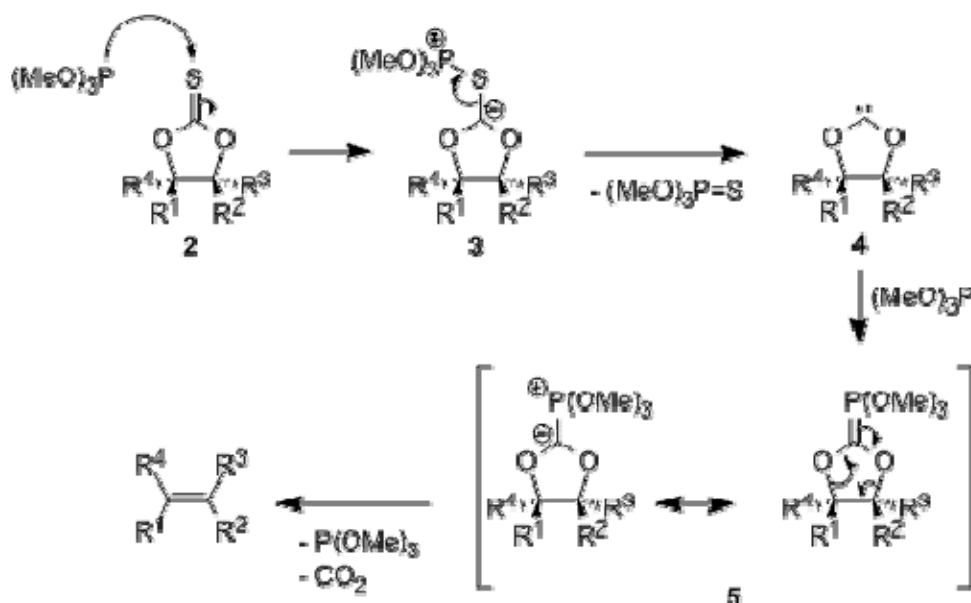
Два еквіваленти сильної основи, такої як н-бутиллітій, депротонують спочатку N-H зв'язок (4) а далі менш кислий протон  $\alpha$ -C-H, утворюючи карбаніон 5. Потім карбаніон елімінує арилсульфоніл (тозил)-аніон, утворюючи подвійний зв'язок C=C в аніоні діазонію 6. Потім цей аніон діазонію елімінує молекулярний азот, в результаті чого утворюється вініллітій 7, який потім може реагувати з різними електрофілами, включаючи просту нейтралізацію водою або кислотою до алкену 8.



6.2.6. **Реакція Корі-Вінтера** це двохстадійний метод отримання алкенів з 1,2-діолів, через розкладання проміжних циклічних тіонкарбонатів під дією триалкілфосфітів. Запропонована Корі і Вінтером в 1963 році. Реакція протікає шляхом син-елімінування, що стереоспецифічно призводить до відповідних алкенів. Геометрія алкенів залежить від конфігурації вихідного діола (цис- або транс-).



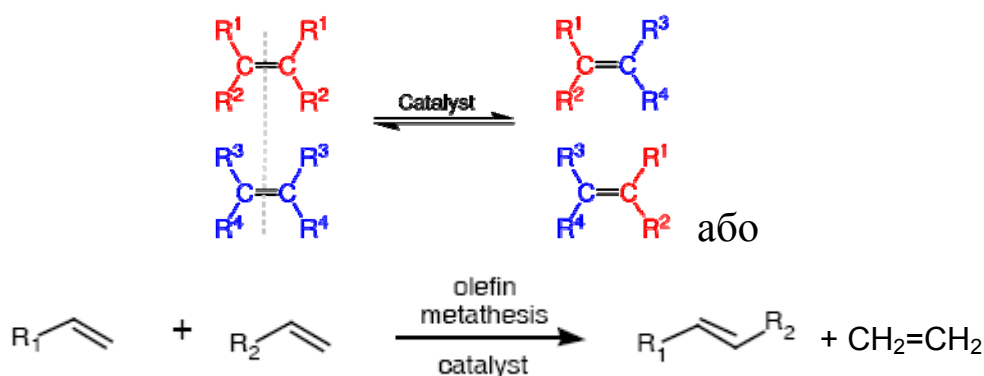
Механізм





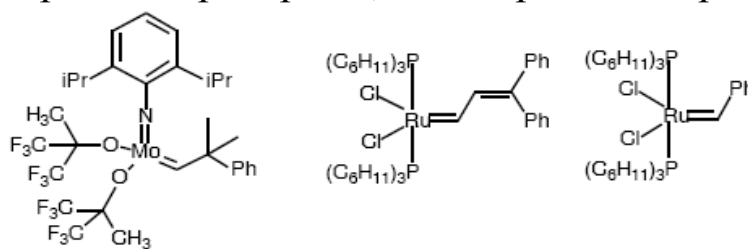
Реакція починається з нуклеофільної атаки атома Сульфуру триалкілфосфіном (2→3). Інтермедіат 3 відщеплює тіофосфат (за рахунок утворення міцного зв'язку P=S), утворюючи Карбен 4, який вступає в реакцію з другою молекулою триалкілфосфіна (4→5), що призводить до сін-розкладання іліда 5 і стереоспецифічного утворення алкена.

6.2.7. **Реакція метатезиса алкенів** – хімічна реакція, в процесі якої при подвійних зв'язках алкенів відбувається перерозподіл замісників:



За відкриття процесу метатезису алкенів Роберт Граббс, Річард Шрок і Ів Шовен були удостоєні Нобелівської премії в галузі хімії (2005 рік).

За час, що минув з моменту свого відкриття, метатезис алкенів знайшов широке застосування в лабораторній практиці, а також в промисловому органічному синтезі. Він використовується у виробництві лікарських препаратів, полімерних матеріалів та ін.



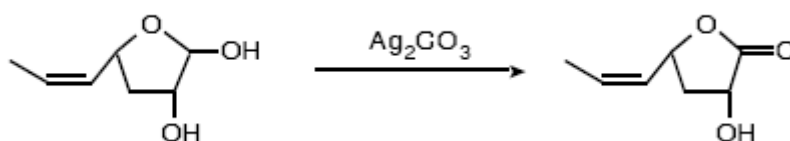
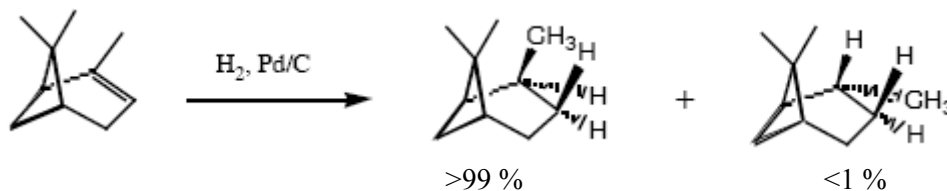
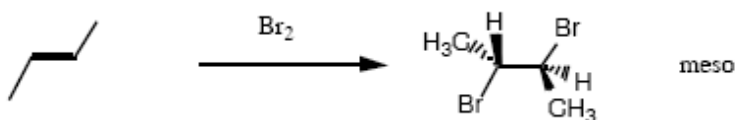
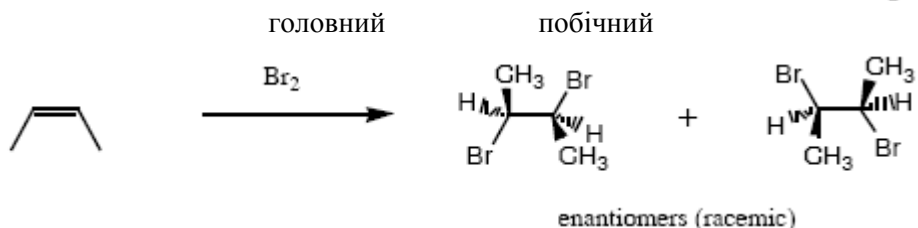
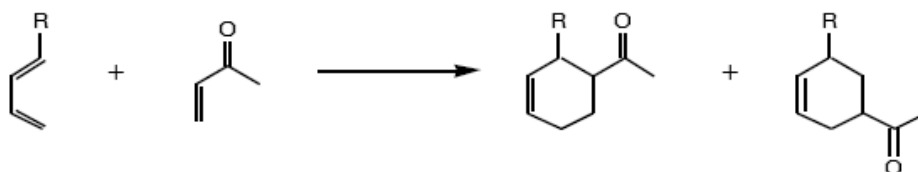
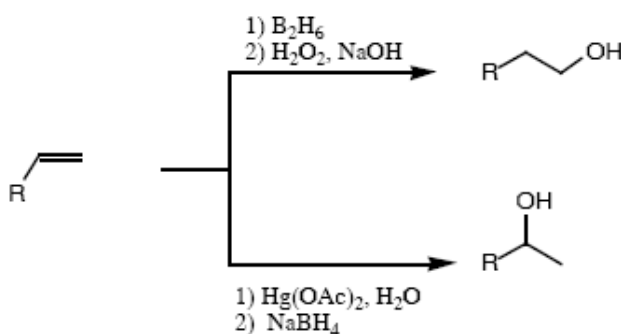
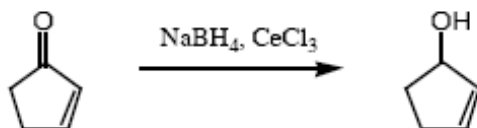
Каталізатори: Schrock's Catalyst      Grubbs' Catalyst

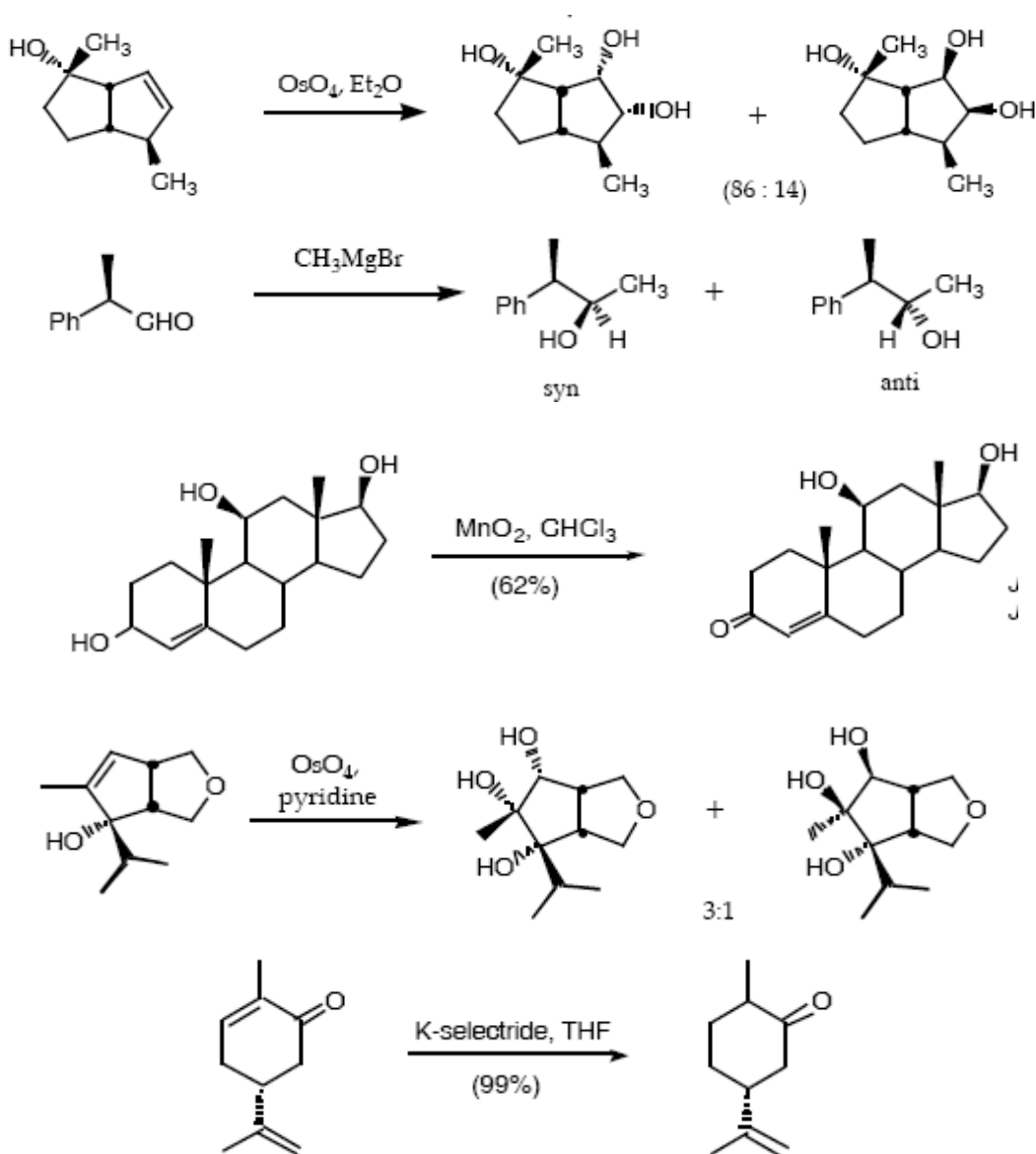


# ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

## Тема 1. Основні положення органічного синтезу

1. Проаналізуйте наведені нижче реакції. Які з них є регіо- або стереоселективними, хемоселективними, стереоспецифічними, нуклеофільними, електрофільними, радикальними?





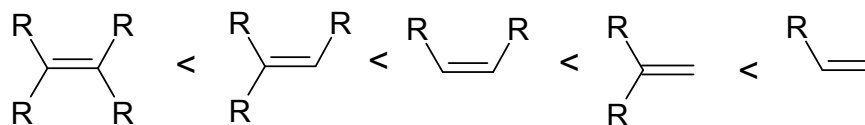
- З наведеного списку синтонів знайдіть природні та неприродні, для кожного з них наведіть приклад синтетичного еквіваленту: а)  $^{\oplus}\text{CH}_2\text{-CH=CH-C(=O)H}$ , б)  $\text{CH}_2=\text{CH}^{\ominus}$ , в)  $\text{CCl}_3\text{-CH}_2^{\oplus}$ , г)  $\text{CH}_3\text{O}^{\ominus}$ , д)  $^{\ominus}\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$ , е)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}^{\oplus}(=\text{O})$ .
- Розрахуйте вміст кожного ізомеру (R і S) в гіпотетичній суміші, якщо відомий енантіомерний надлишок R ізомеру, рівний 80% ee.
- Який діастереомерних надлишок S,S-ізомеру винної кислоти, якщо його вміст у суміші з мезо-винною кислотою (S,R) дорівнює 59%?
- Розрахуйте вміст кожного ізомеру (R і S) в гіпотетичній суміші, якщо відомий енантіомерний надлишок S ізомеру, рівний 90% ee.
- Який діастереомерних надлишок R,R-ізомеру винної кислоти, якщо його вміст у суміші з мезо-винною кислотою (S,R) дорівнює 61%?

7. Напишіть структурні формули радикалів, дозволених правилами номенклатури для застосування в вигляді скорочень: Me (метил), Et (етил), Pr (пропіл), i-Pr (і-пропіл), Bu (н-бутил), sec-Bu (втор-бутил), t-Bu (трет-бутил), i-Bu (і-бутил), BOC або Boc (трет-бутоксикарбоніл), Fmoc (9-флуоренілметоксикарбоніл), Ms (мезил), Ts (тозил, або пара-толуолсульфоніл), Bn (бензил), Vz (бензоїл), Ph (феніл), Ac (ацетил), Tf (трифторацетил), 2-Py (2-піридил), THP (тетрагідропіраніл), TMS (триметилсиліл).

## Тема 2. Методи утворення зв'язків С-Н

1. Напишіть формули наступних реагентів: діїмід, діізобутилалюміній гідрид (DIBAL), гідразин, цианборгідрид натрію, триацетоксиборогідрид калію, триетоксиборогідрид натрію, Реагент Люче, L-селектрид, біс-метоксіетоксіалюмогідрид натрію.
2. Чому додавання 12-краун-4 зупиняє реакцію відновлення ацетону алюмогідридом літію, а борогідридом натрію – ні ?
3. Чому добавка 18-краун-6 не робить ніякого впливу на швидкість відновлення карбонільної сполуки алюмогідридом літію, а добавка LiCl прискорює реакцію?
4. Наведіть по 2 приклади гетерогенних та гомогенних каталізаторів гідрування  $C=C$  зв'язку.
5. Порівняйте гомогенний і гетерогенний каталіз в реакціях відновлення  $C\equiv C$  зв'язку до  $C=C$ . Оцініть стереоселективність обох процесів. Напишіть схеми реакцій.
6. Опишіть переваги та недоліки каталітичного відновлення в гомогенних і гетерогенних умовах, приведіть механізм гомогенного відновлення.
7. Напишіть умови і механізм реакції відновлення бензальдегіда борогідридом натрію.
8. Опишіть умови і механізм відновлення карбонільної групи ацетофенону алюмогідридом літію.
9. Чому діїмід не відновлює подвійні зв'язки  $C=O$ ? Напишіть механізм відновлення подвійного  $C=C$  зв'язку діїмідом. Якими джерелами діїміда користуються в лабораторії?

10. Поясніть наступний порядок зміни реакційної здатності заміщених алкенів до каталітичного відновлення:



11. Напишіть механізм реакції Берча на прикладі толуену.

12. Чому в реакції Берча з бензойної кислоти виходить 2,5-циклогексадієнкарбонова кислота, а з метоксибензола - 1-метокси-1,4-циклогексадієн?

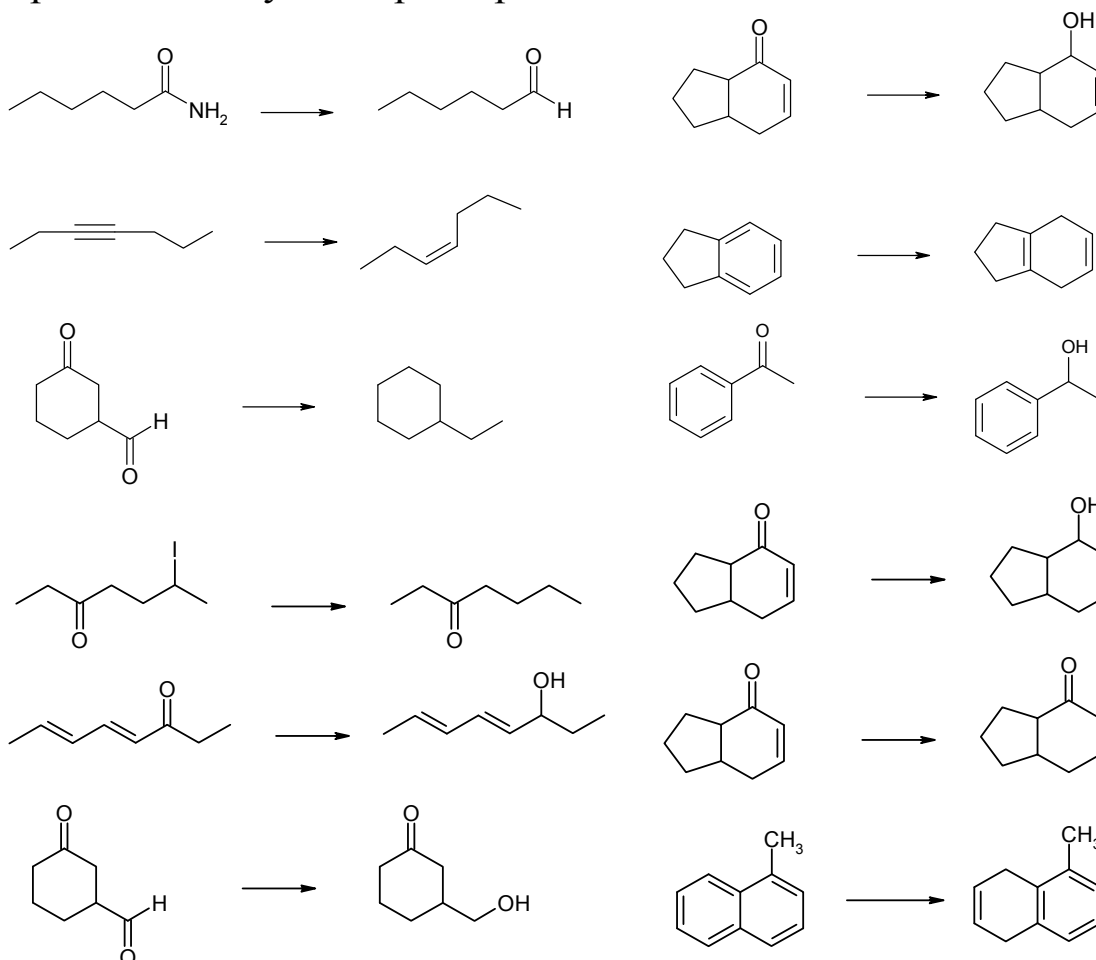
13. Напишіть механізм відновлення кротонового альдегиду ізопропілатом алюмінію.

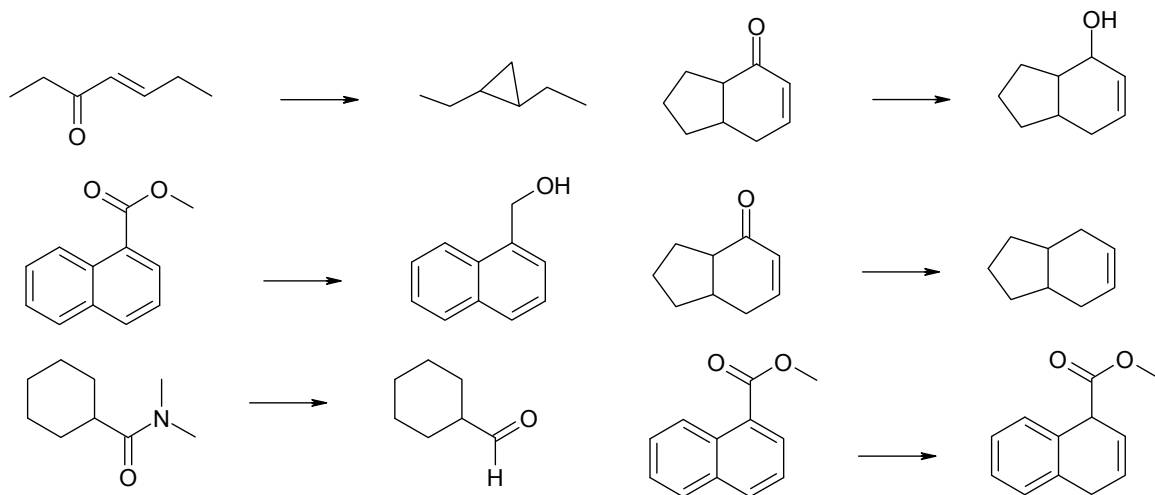
14. Чому комплексні гідриди не можуть відновлювати ізольовані C=C зв'язки алкенів?

15. Дайте порівняльну  $\text{NaBH}_4$  і  $\text{LiAlH}_4$  як реагентів відновлення.

16. Поясніть селективне утворення цис-алкенів при відновленні алкінів на каталізаторі Ліндлара.

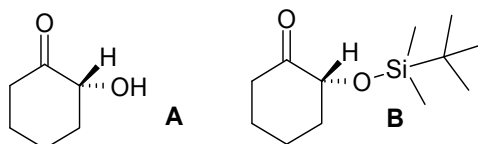
17. Напишіть реагенти, за допомогою яких можна селективно провести наступні перетворення.



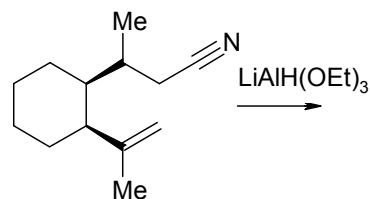
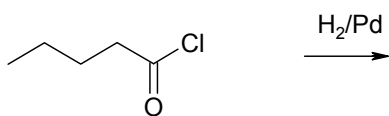
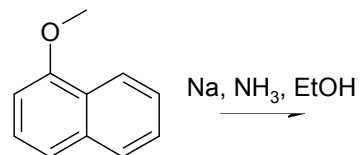
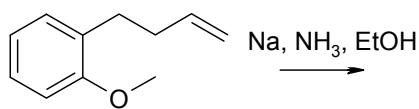
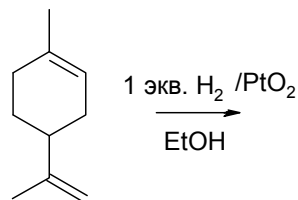
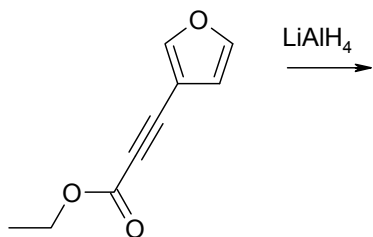


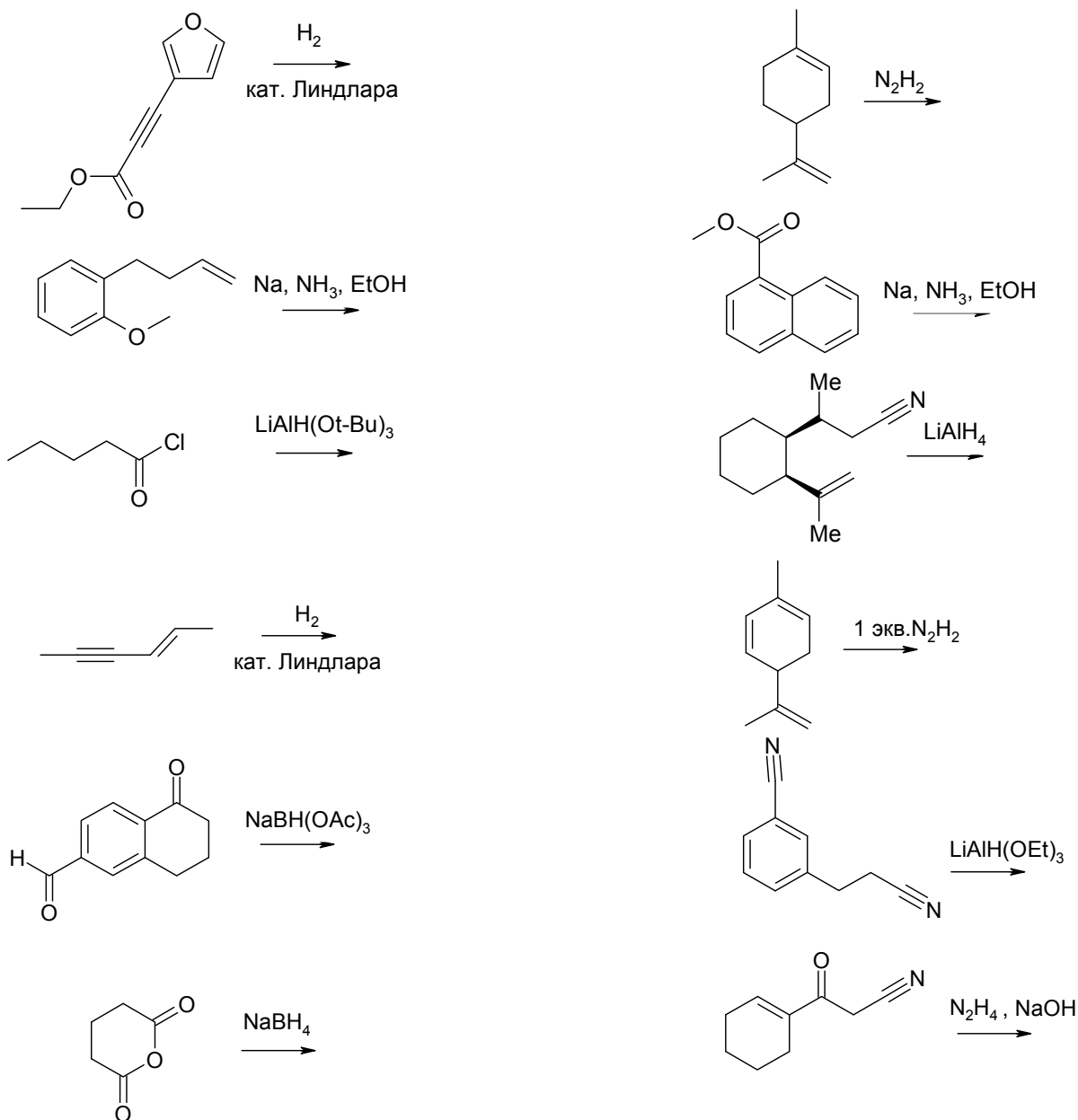
18. Чому L-Selectride при відновленні карбонільних сполук дає набагато більшу стереоселективність, ніж борогідрид натрію?

19. Чому відновлення сполук А і В борогідридом цинку призводить до протилежних стереохімічних результатів (яких саме)? Напишіть схеми реакцій.



20. Напишіть будову продуктів наступних реакцій:

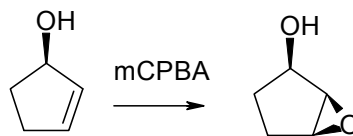




### Тема 3. Методи утворення зв'язків С-О

1. Напишіть формули наступних реагентів: реагент Джонса, диметиламінопіридин (DMAP), піридин хлорохромат (PCC), карбонілдіімідазол (CDI), реагент Десса-Мартіна, мета-хлорнадбензойна кислота (MCPBA), N-гідроксисукцинімід (NHS), піридин дихромат (PDC), Оксон (Oxone), реагент Колінза, піридин дихромат (PDC), діциклогексилкарбодіімід (DCC), трет-бутилгідропероксид, гідроксибензотриазол (HOBT), трифторнадуксусна кислота, диетилазодикарбоксилат (DEAD), (S,S)-диетилтарtrat, реагент Мюррея (діоксиран), оксаліл хлорид, диметилсульфоксид (DMSO).

2. В якому середовищі – кислому або лужному – швидше протікають реакції гідролізу естерів? Чому? Напишіть механізми.



3. Поясніть стереохімію реакції:

4. Напишіть механізм галоформної реакції на прикладі ацетофенону.

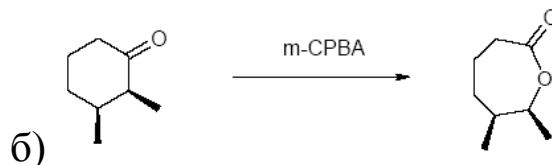
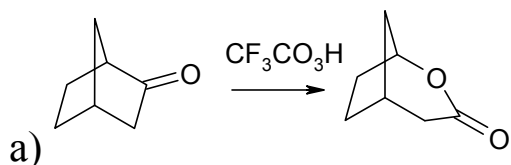
5. Чому ацетон дає реакцію утворення йодоформу в лужному розчині йоду, а ацетилацетон – ні? Напишіть рівняння реакцій.

6. Напишіть реакції озноліза бутадієну-1,3 і циклопентену. Опишіть їх механізм.

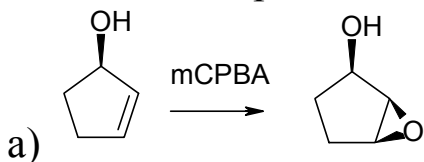
7. Напишіть механізм озноліза ізопрену.

8. Чому заміна трет-бутилату калію на трет-бутилат натрію при синтезі 18-краун-6 призводить до різкого зниження виходу продукту, а добавка KCl прискорює реакцію?

9. Поясніть регіоселективність реакцій а), б):



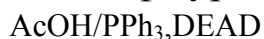
10. Поясніть стереохімію реакції (а):



11. Яким способом можна підвищити розчинність неорганічних окисників ( $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ) в органічних розчинниках?

12. Дайте порівняльну характеристику  $\text{KMnO}_4$  і  $\text{MnO}_2$  як окислювальних агентів.

13. Поясніть за допомогою механізмів реакцій оборнення і збереження конфігурації 3-бутен-2-олу в схемі перетворень:



(S)-3-бутен-2-ол  $\rightarrow$  (R)-3-бутен-2-іл ацетат  $\rightarrow$  (R)-3-бутен-2-ол

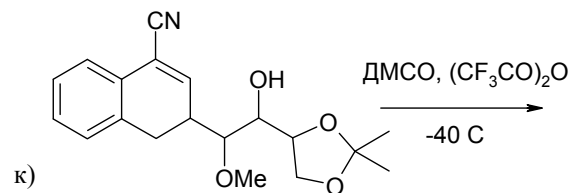
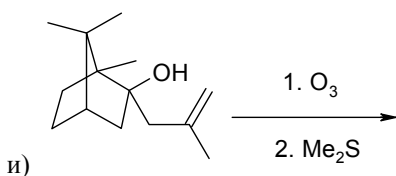
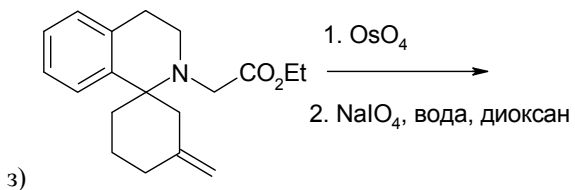
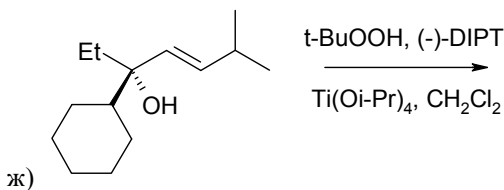
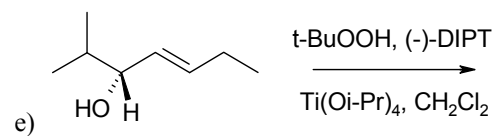
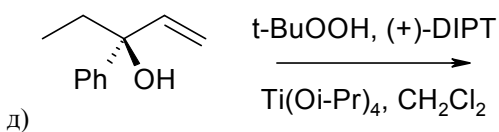
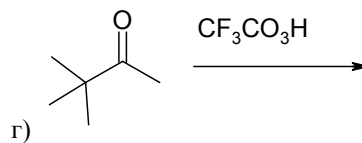
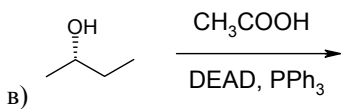
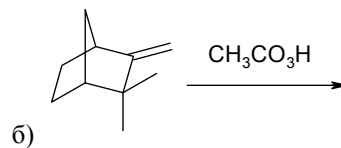
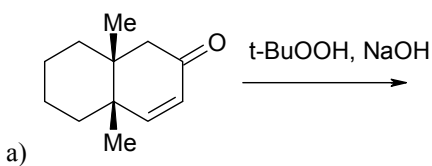
14. Напишіть механізм окислення бензилового спирту за Сверном.

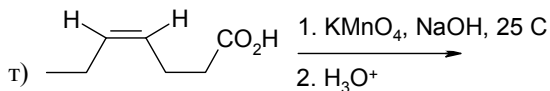
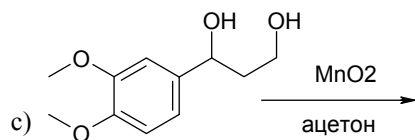
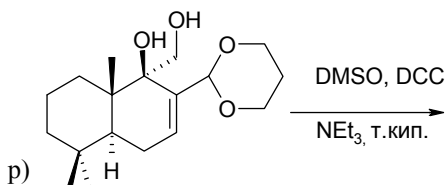
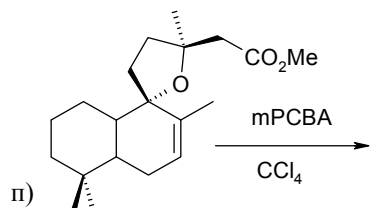
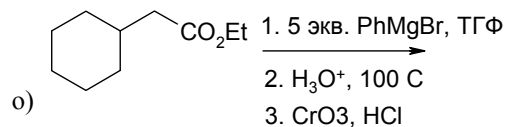
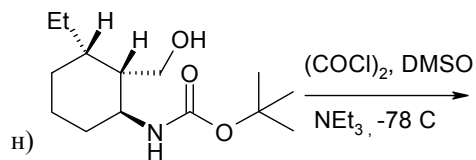
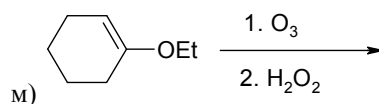
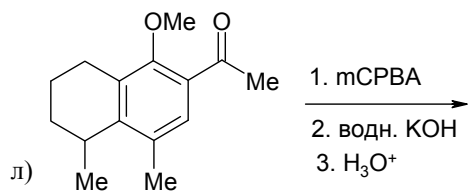
15. Напишіть механізм окислення бензилового спирту за Моффатом.

16. В якому середовищі – кислому або лужному – протікають реакції утворення напівацеталів та ацеталів? Напишіть механізми.



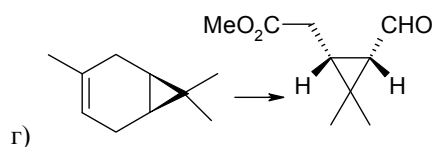
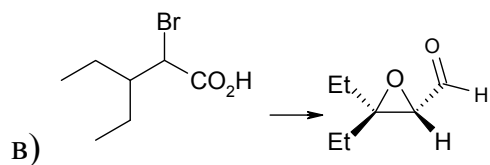
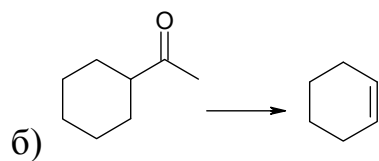
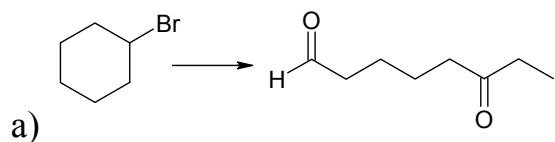
17. Напишіть рівняння реакції взаємодії триметилоцтового альдегіду з формаліном в лужному середовищі (реакція Канніццаро). Наведіть її механізм.
18. Напишіть рівняння реакції п-нітробензофенона з м-хлорнадбензойною кислотою (реакція Байєра-Віллігера).
19. Напишіть механізм реакції Міцунобу на прикладі взаємодії бензойної кислоти з бензиловим спиртом.
20. Наведіть приклади «матричного» ефекту катіона на синтез макроциклічних краун-етерів.
21. Чому реакція Вагнера протікає як стереоспецифічне синдигідроксилювання подвійного зв'язку? Доведіть це на прикладі дигідроксилювання малеїнової і фумарової кислот.
22. Наведіть структурні формули продуктів наступних реакцій. Врахуйте регіо- і стереоселективність перетворень (механізми реакцій). Де можливо, вкажіть іменні реакції.





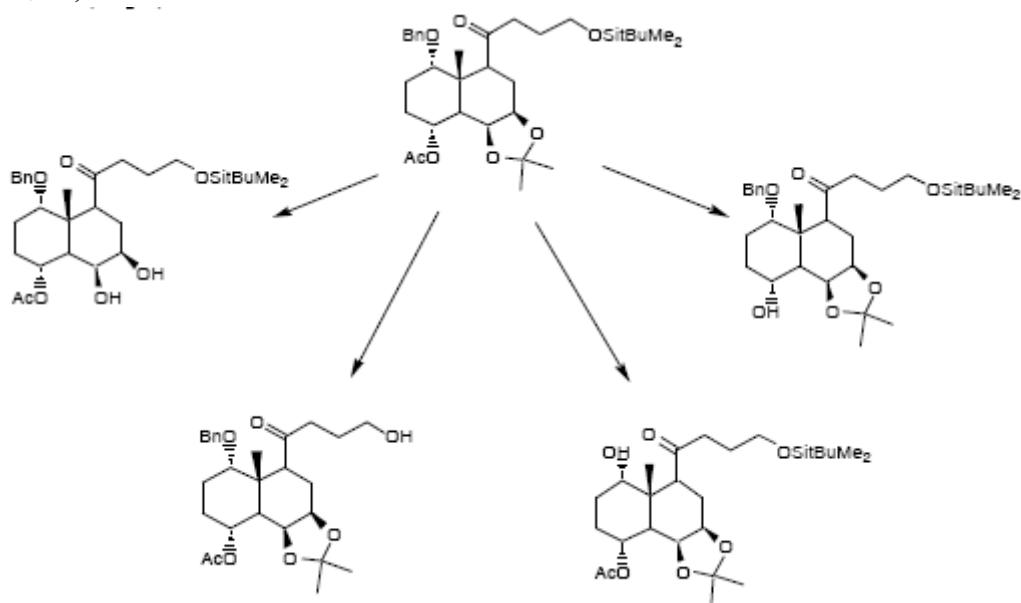
(за даними ІЧ та ЯМР в продукті є C=O і OH групи, але немає COOH)

23. Запропонуйте відповідні шляхи синтезу, приведіть всі необхідні реагенти і структури проміжних речовин.

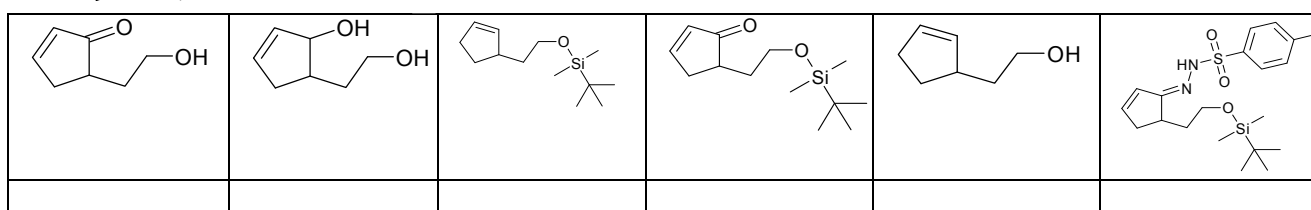
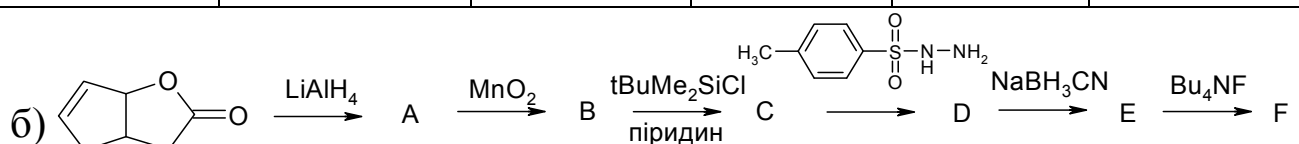
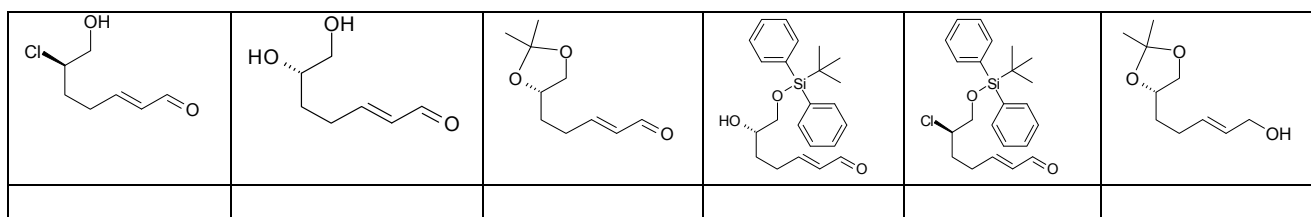
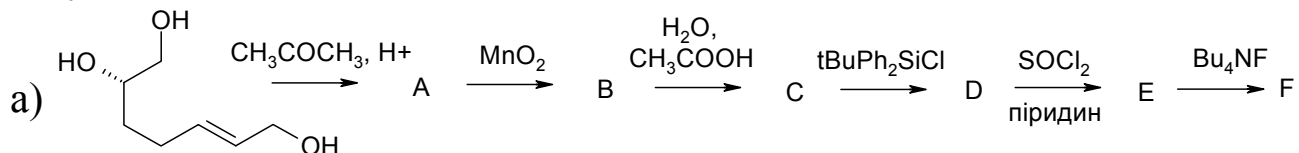


## Тема 4. Методи галогенування та використання захисних груп

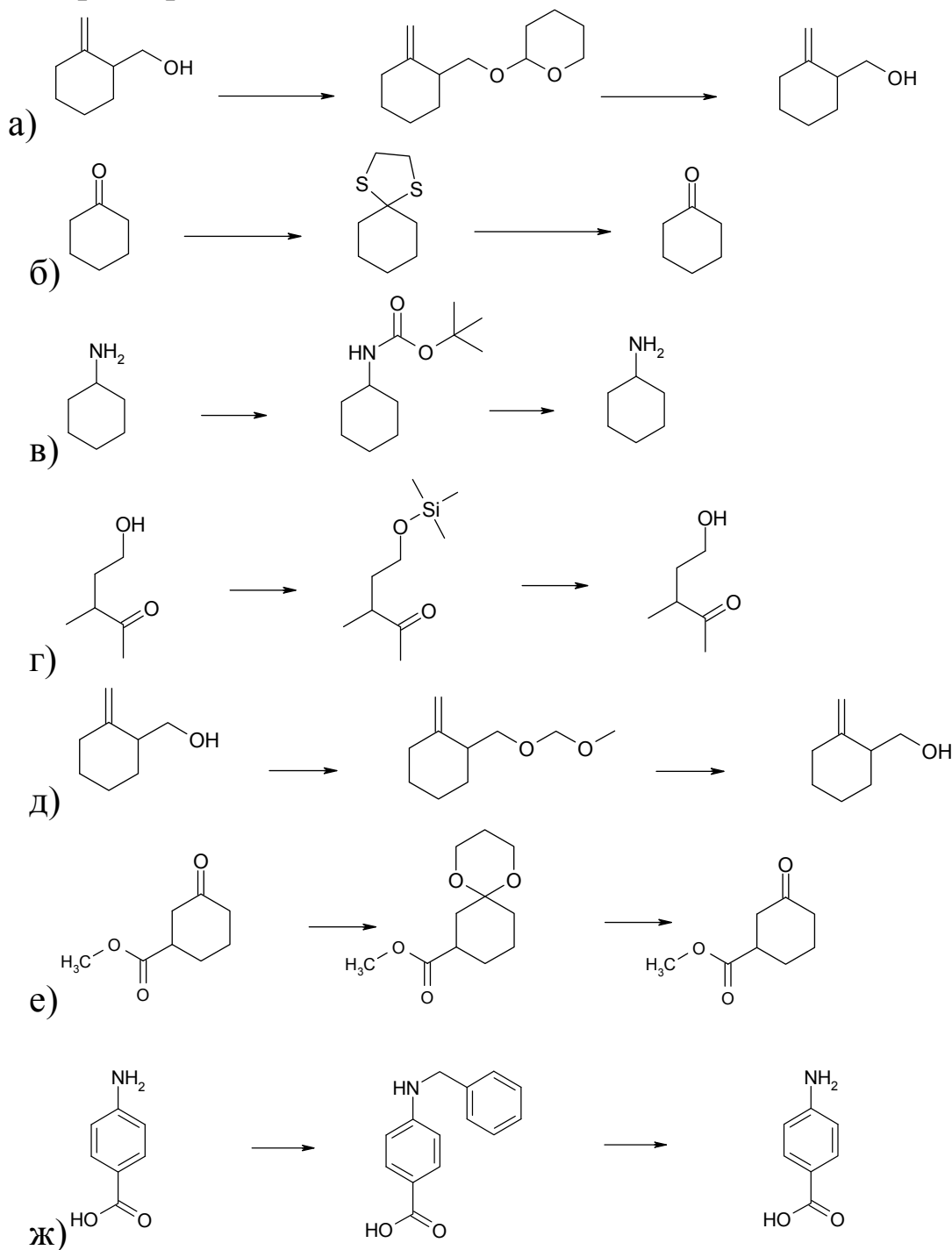
1. Напишіть формули та дайте повні назви наступних реагентів:  $\text{FmocCl}$ ,  $\text{TBDPSCl}$ ,  $\text{ONBCl}$ ,  $\text{TsCl}$ ,  $\text{TfPI}$  (TfP),  $\text{TIPSCl}$ ,  $\text{TBAF}$  (TBAF),  $\text{CBZ-Cl}$ ,  $\text{VzCl}$ ,  $\text{VnBr}$ ,  $\text{MOMCl}$ ,  $\text{TMSCl}$ ,  $\text{Ts}_2\text{O}$ ,  $\text{TrCl}$ .
2. Оберіть реагенти, за допомогою яких можна селективно провести наступні перетворення: А)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ ; Б)  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}^+$ ; В) водний розчин  $\text{NaOH}$ , Г)  $\text{H}_2/\text{Pd}$

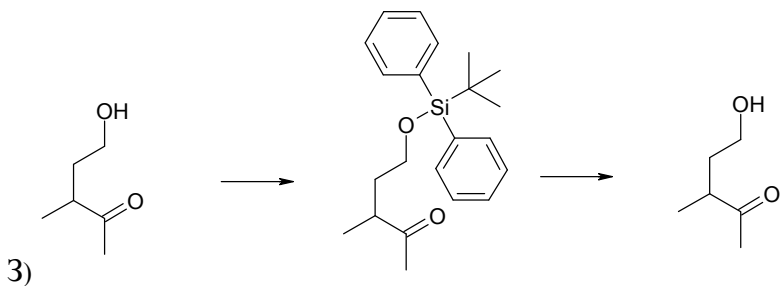


3. Оберіть правильні структурні формули речовин А-Ф, наведених в наступній схемі перетворень, враховуючи надані реагенти та умови:

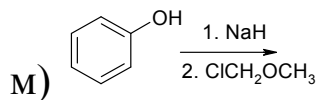
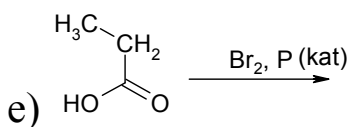
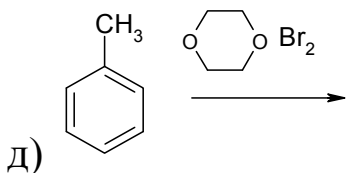
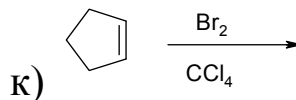
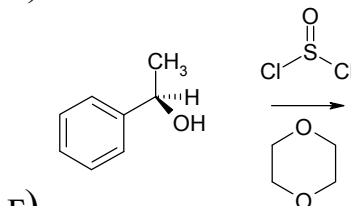
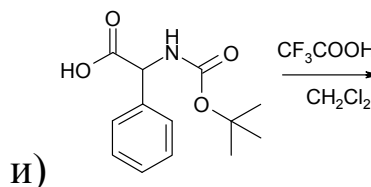
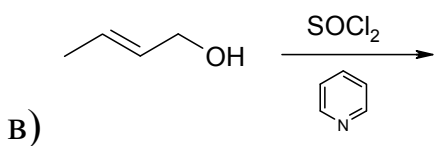
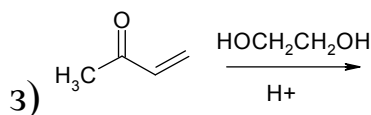
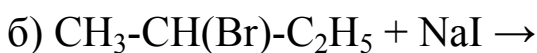
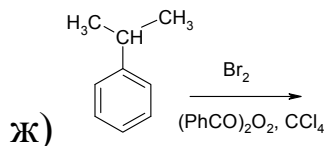
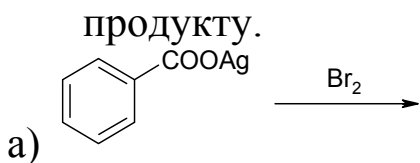


4. Напишіть формули наступних реагентів: N-бромсукцинімід (NBS), діоксандібромід (ДДБ), тетрагідропіран (ТГП), діазометан, тетрабутиламоній фторид (ТБАФ, ТВАФ), триметилхлоросілан, хлористий тіоніл, бензилоксикарбоніл хлорид (CBzCl), 9-флуоренілметанол, трифенілметил (тритил) хлорид, флуоренілметоксикарбоніл хлорид (FmocCl), біс-третбутоксикарбонат.
5. Напишіть реагенти та умови, в яких можна провести наступні перетворення:

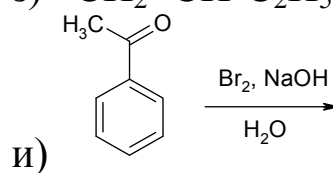
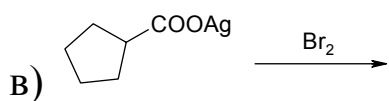
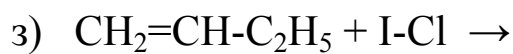
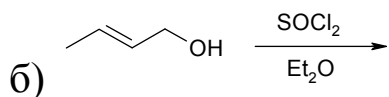
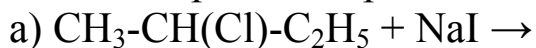


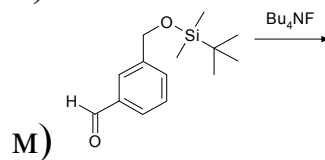
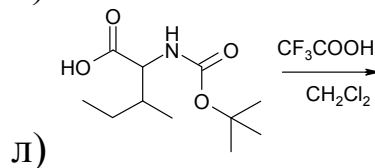
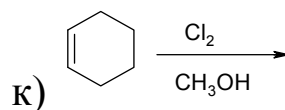
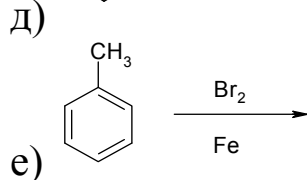
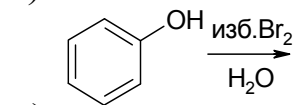
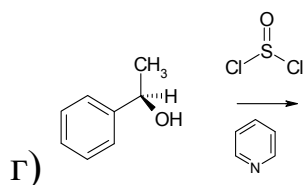


6. Закінчіть рівняння реакцій. Може утворюватись більше одного продукту.

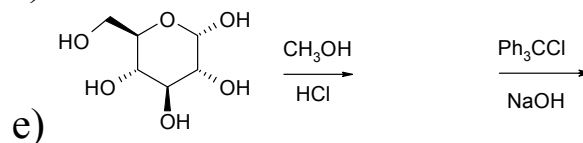
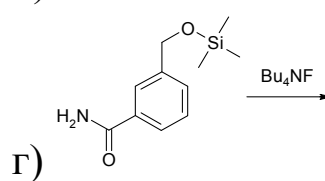
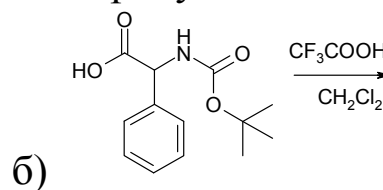
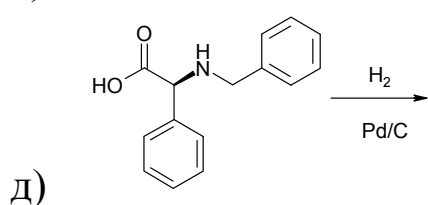
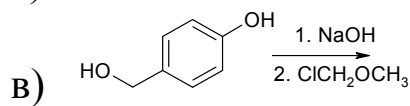
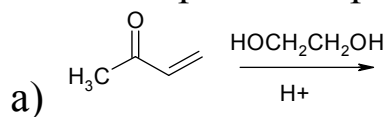


7. Закінчіть рівняння реакцій. Наведіть всі продукти.





8. Закінчіть рівняння реакцій. Наведіть всі продукти.



9. Напишіть формули наступних реагентів: діоксан дібромід (ДДБ), тетрабутиламоній фторид (ТБАФ), N-фторобензолсульфонімід (NFSi), хлорокис фосфору, піридиній бромід пербромід, диетиламіносульфур трифторид (DAST), N-бромсукцинімід (NBS), сульфурил хлорид, тіоніл хлорид, тетрафтороборатна кислота.

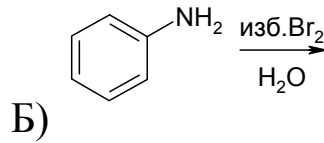
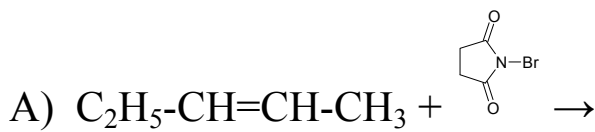
10. Напишіть реакцію бромовання ацетилацетону еквімолярної кількістю діоксандиброміду. Чи можна назвати її регіоселективною?

11. Опішіть умови протікання реакції тіонілхлориду з хіральною спиртами, що приводить до обернення або збереження конфігурації.

12. Напишіть механізми реакції бромовання ацетону і масляної кислоти. Поясніть необхідність використання каталізатора (якого?) в реакції з кислотою.

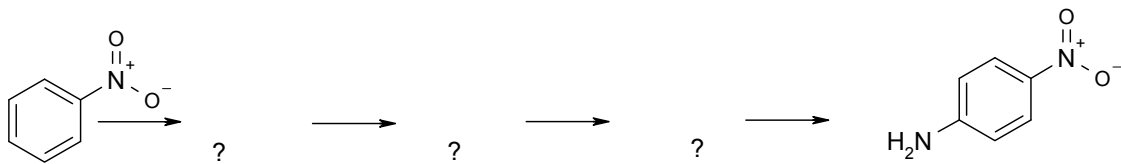
13. Напишіть послідовність реакцій, якими можна ввести атом фтору в мета-положення бензойної кислоти (метод Шимана).

14. Закінчіть рівняння реакцій:



### Тема 5. Методи утворення зв'язків C-N

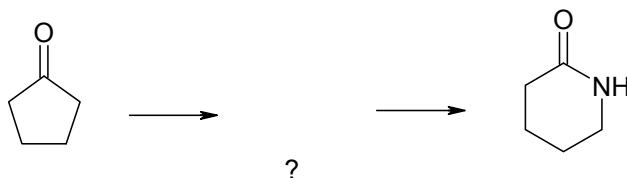
1. Доповніть ланцюжок перетворень, відповідно до якого можна з нітробензолу отримати п-нітроанілін.



2. Наведіть механізм реакції Чичибабіна.

3. Який алкен утворюється при термічному розкладі гідроксиду н-гексилтриметиламмонію? Напишіть схему реакції.

4. Яким способом (способами) можна з циклопентанона отримати лактид - циклічний амід 5-амінопентанової кислоти? Доповніть ланцюжок перетворень.



5. Який стереохімічний результат наступної реакції (R-ізомер, S-ізомер або рацемат), якщо вихідна сполука (S)-2-бромобутан?

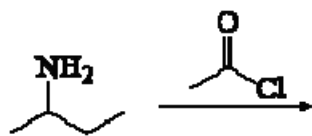


6. Чи є різниця в продуктах нітрування нітробензола і нітрозобензола? Напишіть схеми реакцій, вкажіть умови їх протікання і дайте пояснення.

7. Який продукт переважає в реакційній суміші нітрування аніліну? Чому? Напишіть механізм реакції.

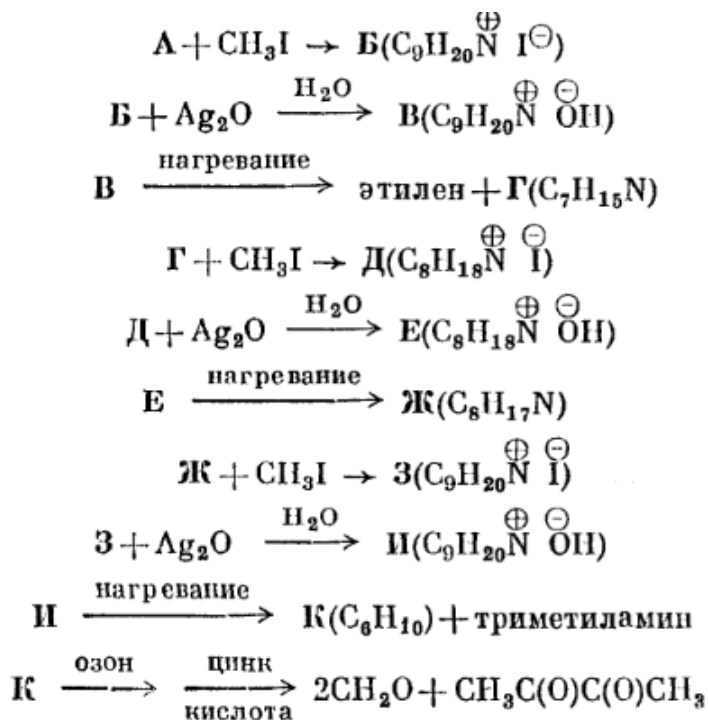
8. Напишіть рівняння реакції взаємодії 2,2-диметилпропанаміда з бромом в розчині NaOH. Назвіть прізвище автора цього методу.

9. Яка сполука утвориться в наступній реакції? Яка буде її конфігурація?



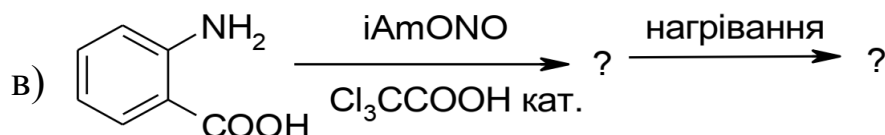
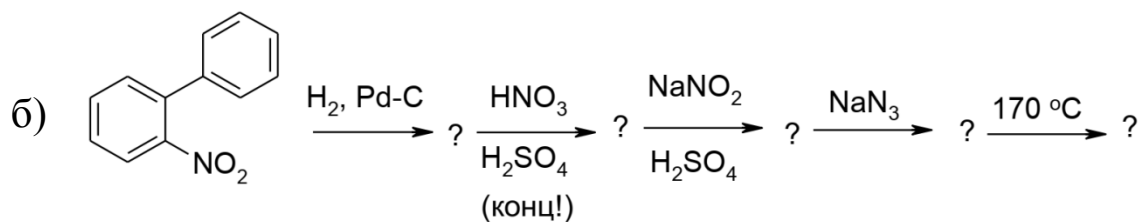
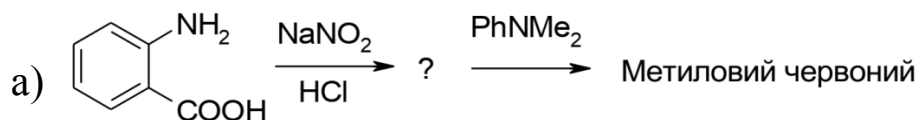
(R)-бутан-2-амін

10. Намалуйте структурні формули вихідної і проміжних сполук А-К в схемі:

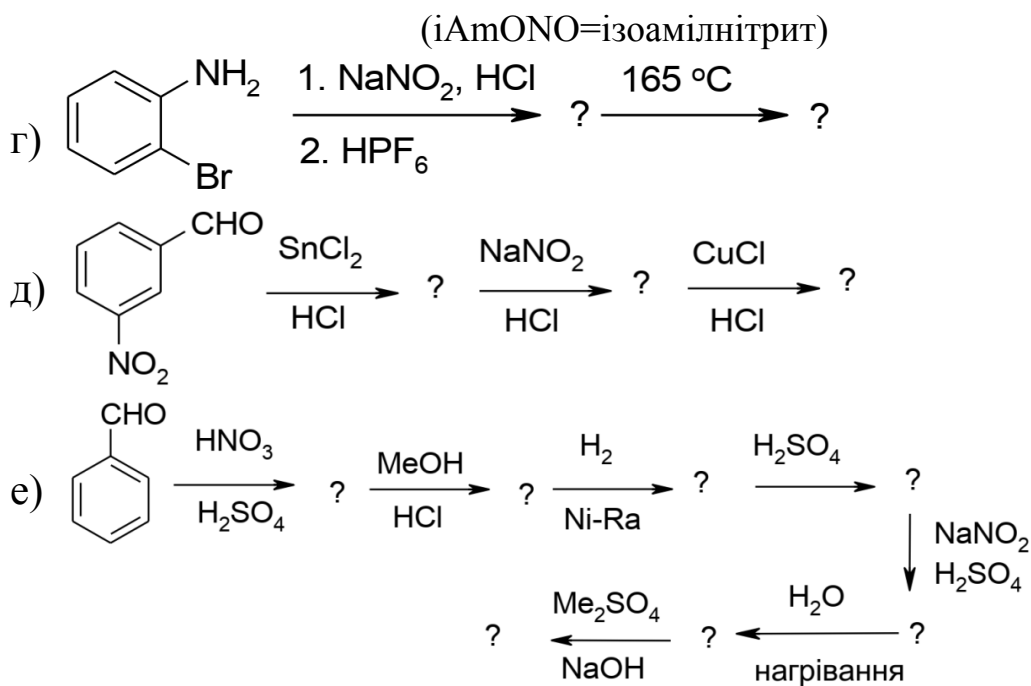


11. Напишіть всі можливі продукти дезамінування 1-бутанаміна дією нітритної кислоти. Які з продуктів будуть переважати? Чому?

12. Наведіть формули продуктів в наступних перетвореннях:

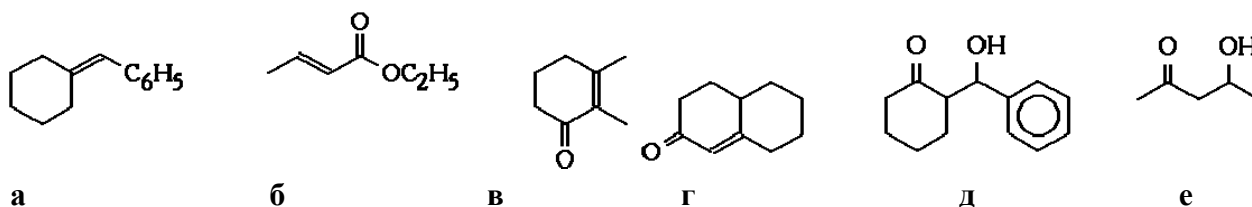




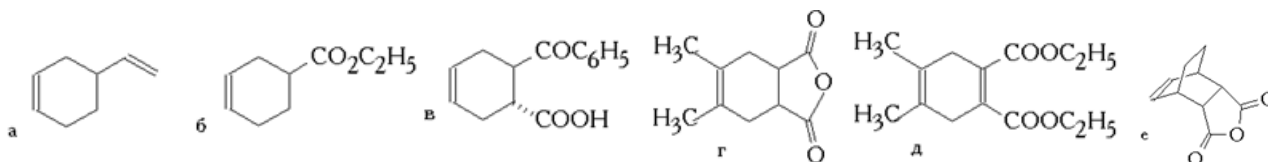


## Тема 6. Методи утворення зв'язків С-С

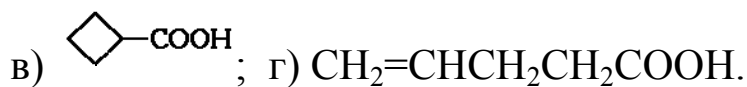
1. Наведені нижче вуглеводні та їх функціональні похідні можуть бути отримані за допомогою внутрішньо- або міжмолекулярних реакцій альдегідів і кетонів. Запропонуйте структури вихідних сполук, а також реагенти, необхідні для здійснення таких конденсацій. Назвіть вихідні і кінцеві речовини.



2. Запропонуйте структури і дайте назви дієнів та дієнофілів, які привели до утворення наведених нижче речовин:



3. Запропонуйте послідовність реакцій, за допомогою яких з малонового ефіру і будь-яких інших реагентів можна отримати наступні сполуки: а)  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ , б)  $\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ,

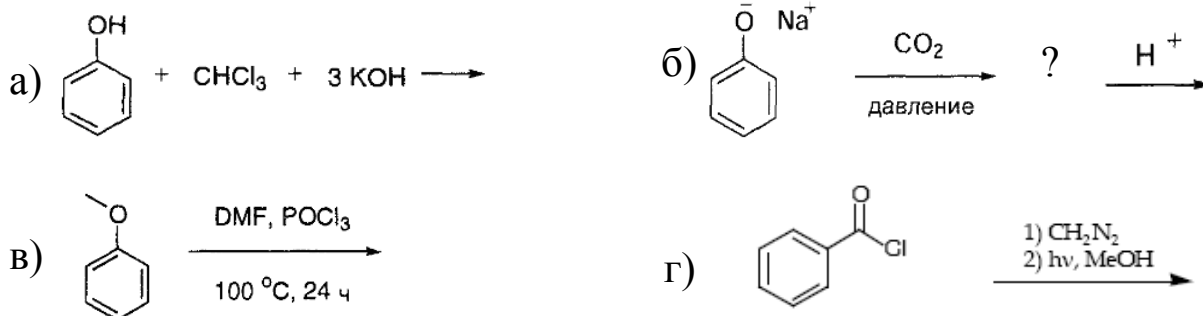


4. Запропонуйте послідовність реакцій, за допомогою яких з ацетооцтового ефіру можна отримати такі сполуки:  
 а)  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ , б)  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ,  
 в)  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ , г)  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ .

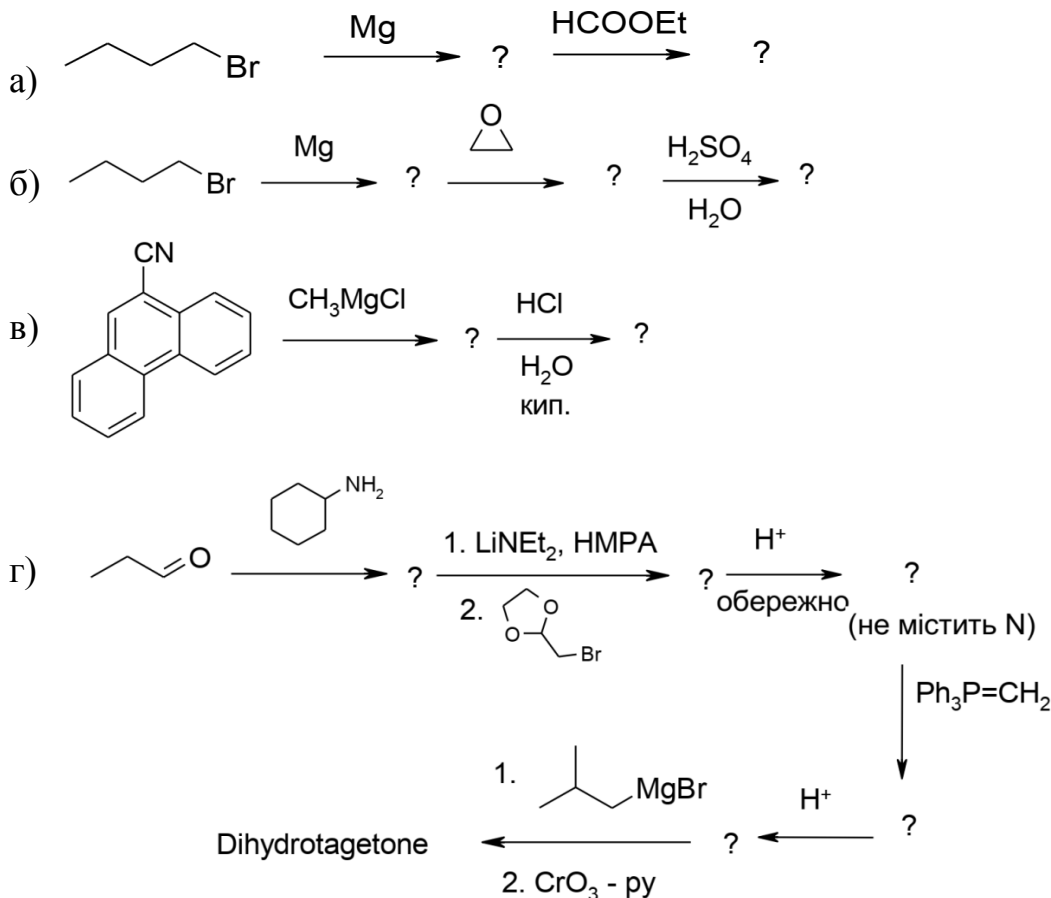
5. Як можна отримати наступні сполуки, використовуючи на одній зі стадій реакцію Віттіга?



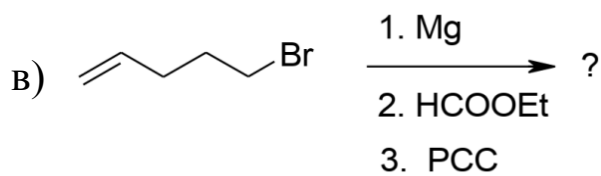
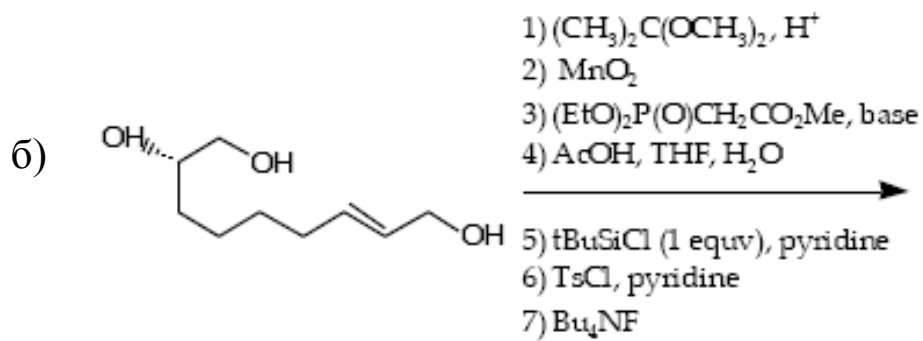
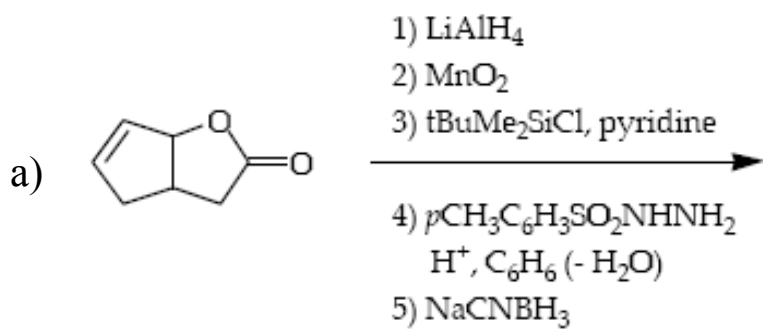
6. Завершіть рівняння реакцій. Де можливо, вкажіть іменні реакції.



7. Напишіть продукти наступних перетворень:



8. Напишіть повні ланцюжки перетворень, вказавши всі проміжні речовини



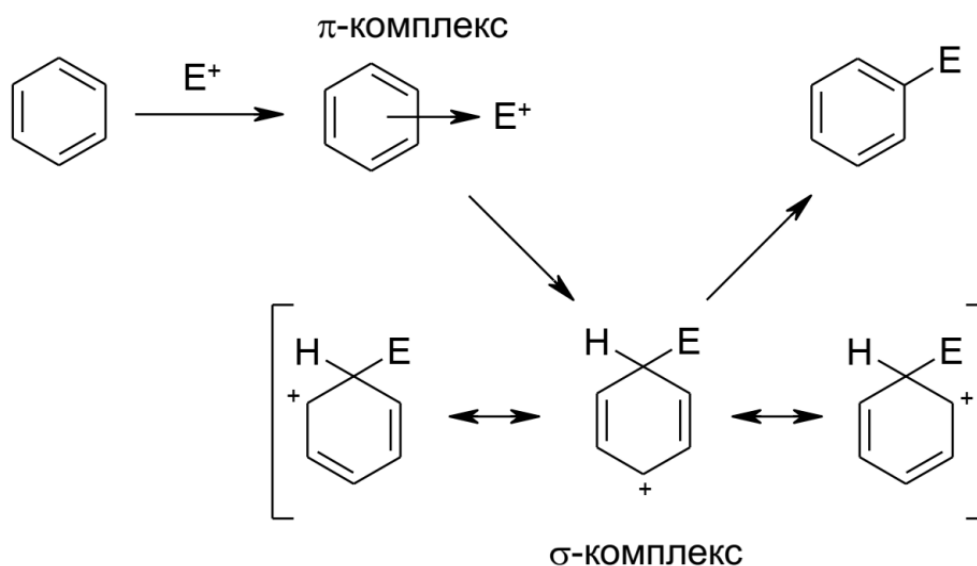
## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воловенко Ю. М., Шаблікіна О. В. Циклоконденсації в органічному синтезі - К.: Вид-во КНУ, 2019. – 65с.
2. Гордієнко О. В. Вибрані методи синтезу органічних сполук. Практикум Навчальний посібник для студентів хімічних факультетів вищих навчальних закладів. - К.: Вид-во КНУ, 2019. – 37с.
3. Григоренко О. О., Шаблікіна О. В. Сучасні методи органічного синтезу підручник для студ. хім. ф-ту. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2020. – 572 с.
4. Григоренко О. О. Органічна хімія в реакціях: Навчальний посібник для студентів хімічного факультету. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2013. – 114 с.
5. Защитные группы в органической химии. / Под ред. Дж. МакОми. – Пер. с англ. – М.: Мир, 1976. – 392 с.
6. Іщенко В. В., Ковтуненко В. О. Синтези на основі магній- та цинк-органічних сполук : Навчальний посібник для студентів хімічного та біологічного факультетів. – К .: ВПЦ «Київський університет», 2004. – 28 с.
7. Ласло П. Логика органического синтеза: В 2-х томах / Пер. с фр. – М.Мир,1998. – Т. 1: Теоретические представления и основные факты. – 229 с. Т. 2: Примеры и иллюстрации. – 200 с.
8. Ли Дж. Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций / Пер. с англ. В. М. Демьянович. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 456 с.
9. Мищенко Г. Л., Вацуро К. В. Синтетические методы органической химии. – М.: Химия, 1982. – 440 с.
10. Смит В. А. Органический синтез: наука и искусство / В. А. Смит, А. Ф. Бочков, Р. Кейпл. – М. : Мир, 2001. – 573 с.
11. Смит В. А. Основы современного органического синтеза / В. А. Смит, А. Д Дильман. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 750 с.

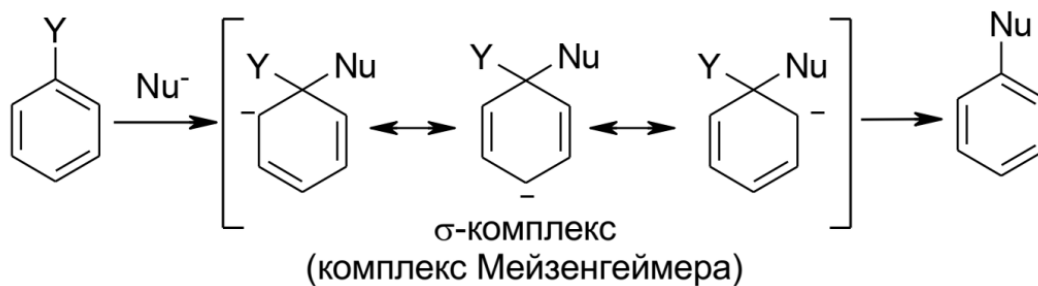
12. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. – М.: Мир, 2015. – 704 с.
13. Хиля О. В., Воловенко Ю. М. Аліфатичні аміни та амінування : Навчальний посібник для студентів хімічного та біологічного факультетів. – К.: ВПЦ «Київський університет», 2006. – 44 с.
14. Shelhaas M., Waldmann H. Protecting group strategies in organic synthesis. *Angew. Chemie, Int. Ed. Eng.* – 1996, vol. 35, – p. 2056–2083.
15. Smith M. B. *Organic Synthesis.* – N.Y.: Academic Press, 2016. – 1083 p.
16. Tsuji J. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century* / J. Tsuji. – John Wiley & Sons, 2004. – 670 p.
17. Warren S. *Designing Organic Syntheses. A Programmed Introduction to the Synthon Approach* – John Wiley & Sons, 1991. – 285 p.

Додаток  
**Механізми основних хімічних реакцій**

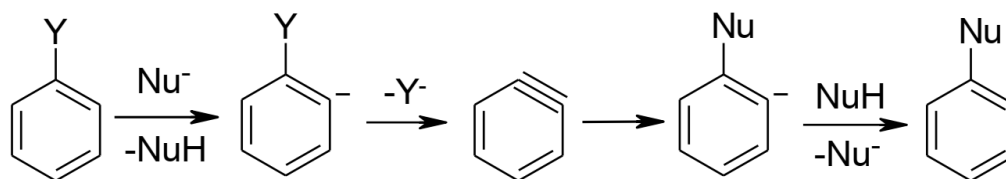
**Механізм електрофільного заміщення в ароматичному ядрі:**



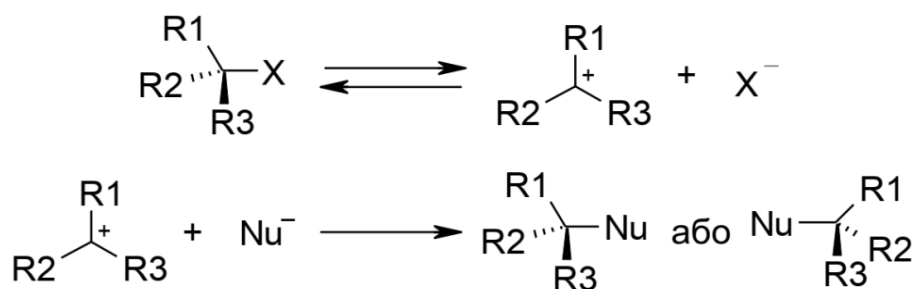
**Механізм нуклеофільного заміщення  $S_NAr$ :**



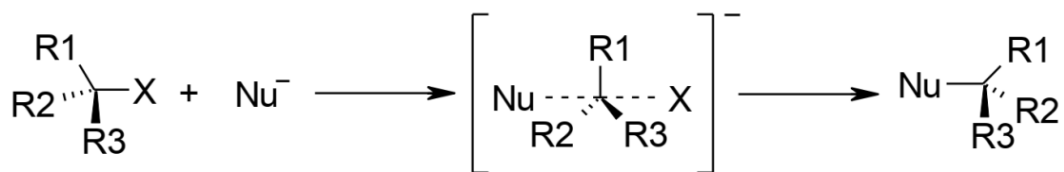
**Ариновий (бензиновий) механізм**



**Механізм  $S_N1$ :**

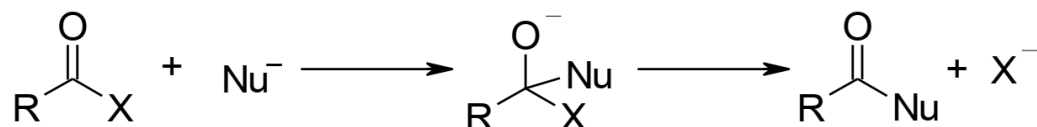


### Механізм S<sub>N</sub>2:

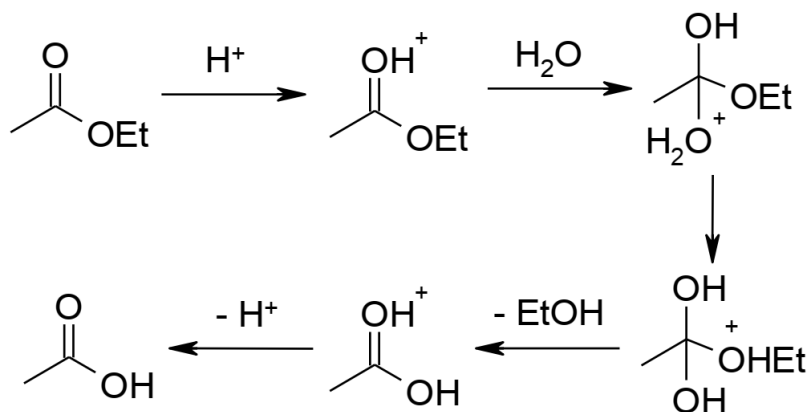


### Нуклеофільне заміщення в похідних карбонових кислот.

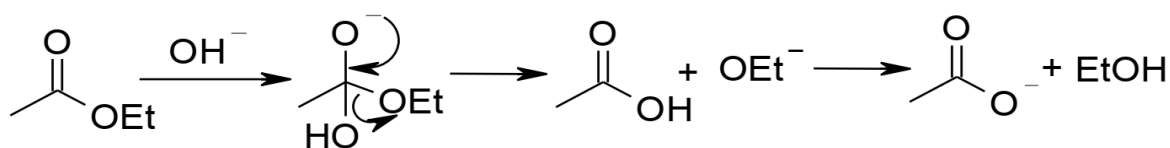
Тетраедричний механізм (у загальному вигляді):



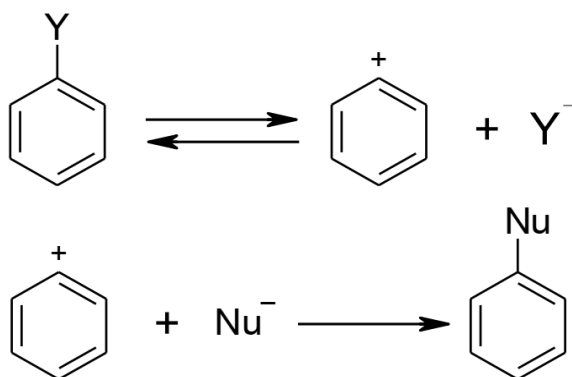
Гідроліз естерів у кислому середовищі:



Гідроліз естерів у лужному середовищі:

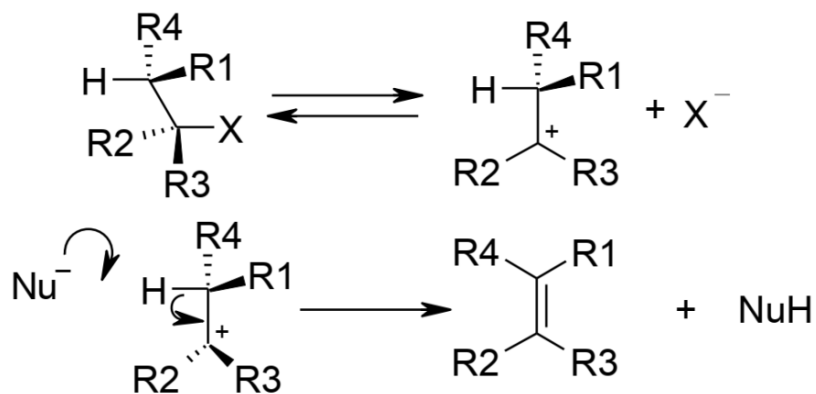


Механізм S<sub>N</sub>1 в ароматичному ряду:

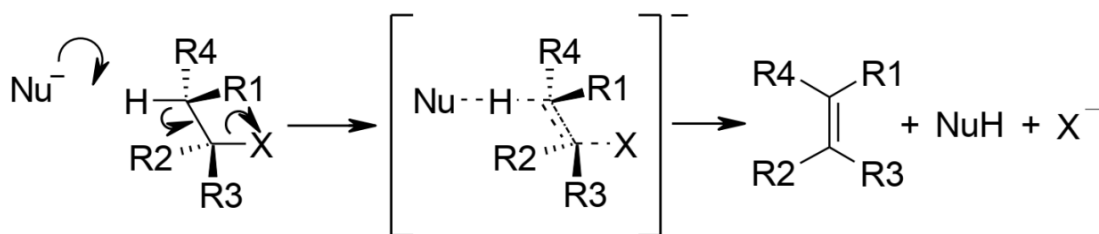


## Механізми елімінування.

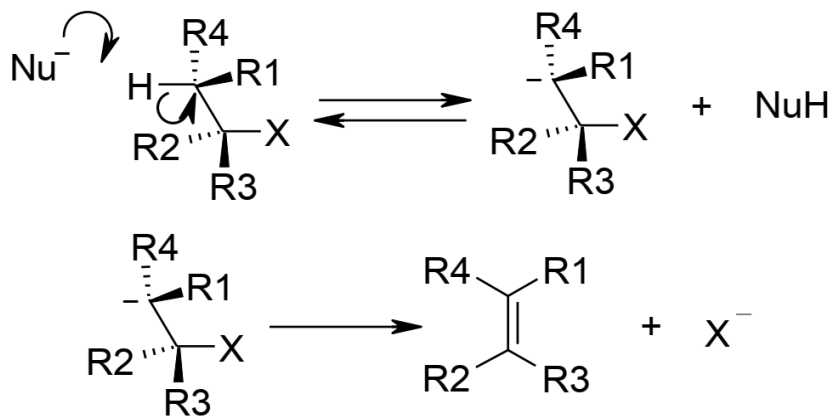
Механізм E1:



Механізм E2:



Механізм E1cB:





Навчальне видання

**Ведута Віра Василівна**  
**Федько Надія Федорівна**

## **ОРГАНІЧНИЙ СИНТЕЗ**

Навчально-методичний посібник  
для здобувачів першого (бакалаврського) рівня освіти  
за спеціальністю 014 Середня освіта (Хімія)

В авторській редакції

Підп. до друку 25.05.2021. Формат 60x84/16  
Умов.-друк. арк. 8,25. Тираж 16 пр.  
Зам. № 2219.

Видавець і виготовлювач  
**Одеський національний університет імені І. І. Мечникова**  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4215 від 22.11.2011 р.

Україна, 65082, м. Одеса, вул. Єлісаветинська, 12  
Тел.: (048)723 28 39. E-mail: [druk@onu.edu.ua](mailto:druk@onu.edu.ua)