

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

**Ю. М. ВОЛОВЕНКО
О. В. ШАБЛИКІНА**

ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ В ОРГАНІЧНОМУ СИНТЕЗІ

Навчальний посібник
для студентів хімічного факультету

Київ 2019

УДК 547.14

Рецензенти:

д-р хім. наук, проф. А. І. Вовк
(Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України ім. В. П. Кухаря),
д-р хім. наук, проф. О. О. Іщенко
(Інститут органічної хімії НАН України),

*Рекомендовано до друку вченою радою хімічного факультету
(протокол № 3 від 28 листопада 2018 року)*

Воловенко Ю. М.

Циклоконденсації в органічному синтезі : навч. посіб.
для студентів хімічного факультету / Ю. М. Воловенко,
О. В. Шаблікіна. – К., 2019. – 65 с.

Представлено різні синтетичні підходи, що застосовуються в органічній хімії для побудови карбо- і гетероциклічних структур шляхом утворення нових зв'язків Карбон–Карбон. Наведено приклади карбо- та гетероциклів, для одержання яких використовують між- та внутрішньомолекулярне С-алкілювання та ацилювання, альдольно-кетонову конденсацію, реакції за участю металоорганічних сполук; окремий розділ присвячено перегрупуванням. Теоретичний матеріал є частиною навчальних програм предметів "Органічна хімія" та "Органічна хімія ароматичних та гетероциклічних сполук", що вивчаються студентами другого і третього курсів ОР "Бакалавр" хімічного факультету.

Для студентів природничих факультетів закладів вищої освіти.

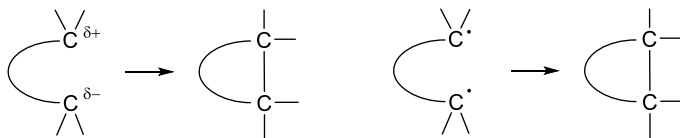
УДК 547.14

© Воловенко Ю. М., Шаблікіна О. В., 2019
© Київський національний університет імені Тараса Шевченка,

ВСТУП

Історично терміном "конденсація" позначали будь-яку реакцію, що полягала в поєднанні кількох молекул в одну та відбувалась із виділенням низькомолекулярної компоненти, переважно, води, рідше – амоніаку, спирту тощо. Фактично, до цієї групи належали процеси, що дуже відрізнялися як за класами реагентів, так і за механізмами. Коли ж ми тепер кажемо про різноманітні механізми органічних реакцій, то слово "конденсація" згадується частіше в контексті взаємодії карбонільних сполук, яка відбувається з утворенням нового зв'язку Карбон–Карбон (альдольно-кетонова конденсація, конденсація Кляйзена тощо). Якщо внаслідок такої реакції утворюється цикл, перетворення називають *циклоконденсацією*. За цією схемою можливо синтезувати досить широке коло карбо- та гетероциклічних похідних, зокрема, важливих із погляду перспектив їхнього використання.

У цьому посібнику представлені популярні в органічному синтезі циклізації, що приводять до формування моно- та поліциклічних структур, а завершальною стадією цих перетворень є формування С–С-зв'язку за одним із можливих механізмів (синхронні процеси утворення кількох зв'язків, на зразок циклізації Дільса – Альдера, тут не розглядаються):



Якщо ланцюжок, що з'єднує два реакційних центри, складається лише з атомів Карбону, продуктом реакції буде карбоциклічна сполука; якщо в ланцюжку буде один або кілька гетероатомів – матимемо гетероциклічну похідну.

Зауважимо, що для побудови циклів використовують практично всі типи реакцій, які приводять до формування зв'язків С–С, але обов'язково – на основі поліфункціональних вихідних речовин, які містять два та більше реакційних центри.

Розробка нових методів циклоконденсації як інструменту для створення різноманітних циклічних структур триває, фактично, уже понад століття. Багато із прийомів циклоконденсації (реакції Дікмана, Перкіна, Бішлера – Напіральського тощо) давно і по праву вважаються класичними й детально описані в підручниках і монографіях (перелік рекомендованої навчальної літератури наведено наприкінці посібника). Проте ця галузь продовжує активно розвиватися й нині, тому посібник містить також відомості з наукових статей останніх років.

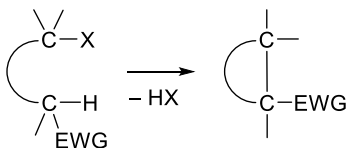
Після стислого опису певного перетворення в посібнику наводиться посилання на першоджерело, де можна самостійно ознайомитися з деталями синтетичної процедури, механізмом перетворення, переліком можливих субстратів, історією розвитку методу тощо. Коротке посилання на статтю подано в тексті у квадратних дужках у такому форматі: [*Назва Журналу*, **рік**, *том* (випуск), перша сторінка].

1. С-Алкілювання в аліфатичному ряду

1.1. Внутрішньомолекулярне С-алкілювання

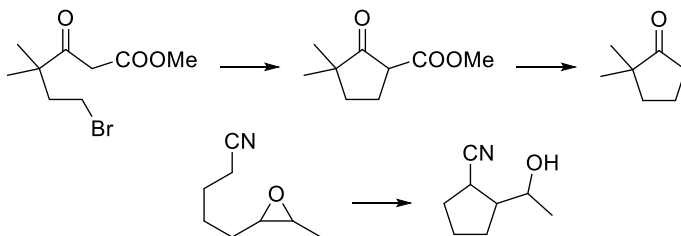
Внутрішньомолекулярне С-алкілювання, що приводить до утворення карбоциклів, можна зобразити такою загальною схемою 1.1.

Схема 1.1



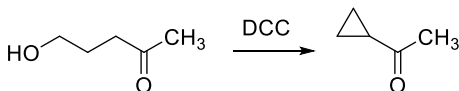
Переважають такі реакції, що відбуваються у присутності сильних основ і проходять по механізму $\text{S}_{\text{N}}2$; окрім галогеновмісних залишків, алкілюючим фрагментом може бути також епоксидний цикл (схема 1.2) [JACS, 1974, 96, 5268].

Схема 1.2



Алкілювання спиртовим фрагментом (схема 1.3) потребує жорстких умов реакції та присутності водовіднімаючих засобів [Tetrahedron Lett., 1970, 11 (13), 1011].

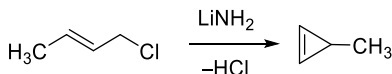
Схема 1.3



Утворення циклопропенів із алілгалогенідів шляхом внутрішньомолекулярного алкілювання (схема 1.4) супроводжується

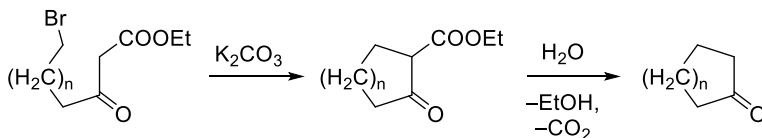
алільним перегрупуванням [Angew. Chem. Internat. Ed., 1970, 9 (10), 810].

Схема 1.4



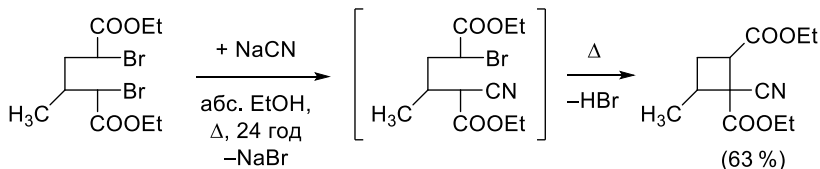
Циклізацією Хунсдіккера (схема 1.5) називають синтез макроциклічних аліфатичних кетонів шляхом внутрішньомолекулярного алкілювання активної метиленової ланки β -кетоестерів із таким декарбоксилюванням [Chem. Ber., 1943, 76, 142].

Схема 1.5



Реакція Франчिमонда – це спосіб отримання похідних бурштинової кислоти (у тому числі циклічних) із α -галогенестерів за участю аніонів CN^- . Схема 1.6 ілюструє застосування цієї реакції для одержання естерів α -ціаноциклоалкан-1,2-дикарбонових кислот [Chem. Ber., 1872, 5, 1049].

Схема 1.6

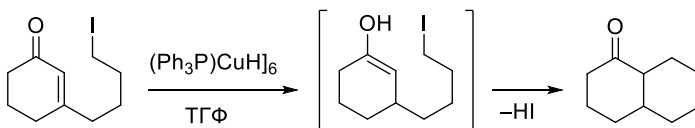


Перша стадія цього перетворення – нуклеофільне заміщення аніоном CN^- одного з атомів Галогену. Це значно підвищує CH -кислотність атома Карбону, біля якого відбулося заміщення, унаслідок чого він зазнає алкілювання іншим фрагментом α -галогенестеру.

Реагент Страйкера ($[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$) відновлює $\text{C}=\text{C}$ -зв'язок α,β -ненасичених кетонів; реакція має характер 1,4-відновлення

та відбувається через стадію утворення енолу, здатного реагувати з електрофілами, що, за наявності в молекулі алкілюючого фрагменту, може привести до замикання циклу (схема 1.7) [Tetrahedron Lett., 1990, 31, 3237].

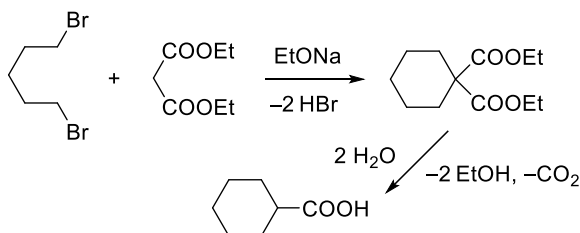
Схема 1.7



1.2. Синтези аліциклічних сполук на основі ацетooцтового та малoнoвoгo естерів

Досить велика група синтезів функціоналізованих аліциклічних молекул заснована на C-алкілюванні активної метиленової ланки ацетooцтoвoгo або малoнoвoгo естеру діалкілюючими агентами типу $X-(CH_2)_n-X$ (де X – хороша відхідна група, а $n \geq 2$). Історично такі циклізації називають *реакцією Перкіна* [Chem. Ber., 1883, 16, 1793]. Подальші перетворення продуктів алкілювання обумовлюють великий синтетичний потенціал даної групи реакцій. Так, похідні малoнoвoгo естеру зазвичай підлягають декарбoксилoванню (схема 1.8), що донині є одним із найбільш популярних способів синтезу циклоалканкарбонових кислот (схема 1.8).

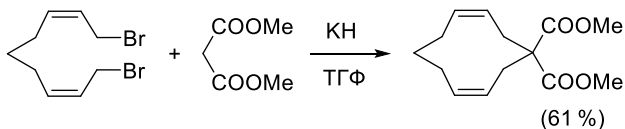
Схема 1.8



При сильному розведенні розчинів за допомогою алкілювання малонатів вдається із препаративним виходом синтезувати

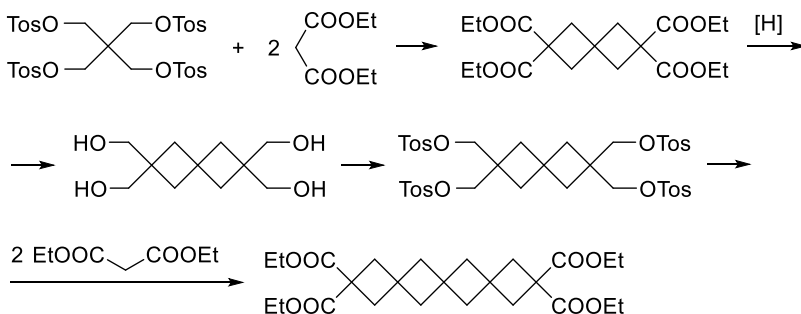
макроциклічні структури (схема 1.9) [*Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22 (42), 4193].

Схема 1.9



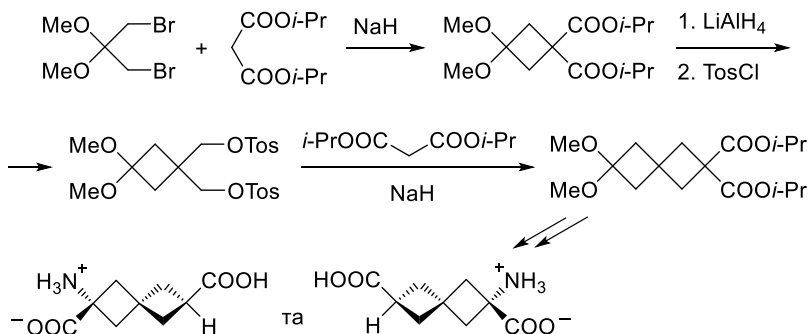
Із використанням цього методу, послідовно добудовуючи цикли (схема 1.10), синтезують оліго- та поліспірани [*Ann. Chem.*, **1966**, 694 (1), 1].

Схема 1.10



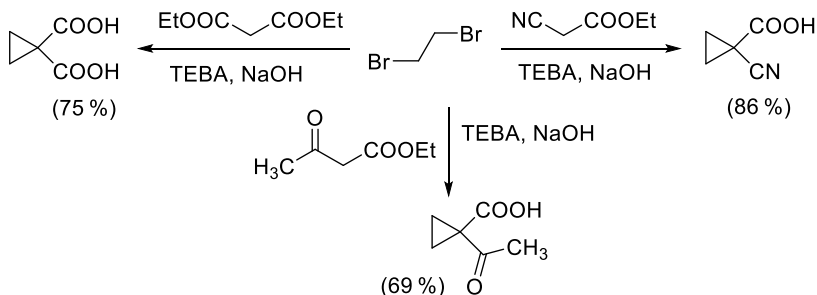
За аналогічною схемою нещодавно було добуто оптично чисті спіроциклічні циклобутановмісні амінокислоти (схема 1.11) [*Tetrahedron Asymmetry*, **2008**, 19 (24), 2924].

Схема 1.11



Подвійне алкілювання метиленової ланки ацетооцтового естеру відбувається схожим чином: при взаємодії із 1,2-дибромтаном (схема 1.12) в умовах міжфазного каталізу (що супроводжувався гідролізом естерних груп) суттєвої відмінності в поведінці малонового естеру, ціаноацетату й ацетооцтового естеру не було помічено [J. Org. Chem., **1975**, 40 (20), 2969].

Схема 1.12

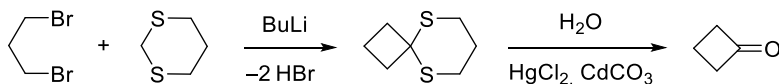


Звичайно, продукти, отримані на основі ацетооцтового естеру, завдяки наявності кетогрупи мають більше можливостей для подальшої модифікації, ніж сполуки із фрагментом малонового естеру. Інша важлива відмінність – наявність активної γ -метильної групи, яка також може реагувати з електрофілами (див. нижче схеми 2.4, 2.21 і 3.16).

1.3. Інші реакції діалкілювання

Метиленова ланка 1,3-дитіанів має СН-кислотність, достатню для здійснення у присутності сильних основ подвійного алкілювання. Унаслідок такої реакції утворюються спіроциклічні структури, що фактично є тіоацеталами алканонів. Гідроліз останніх дає можливість отримати відповідні кетони; так, саме за цією схемою синтезують циклобутанон (схема 1.13) [Org. Synth., 1971, 51, 76].

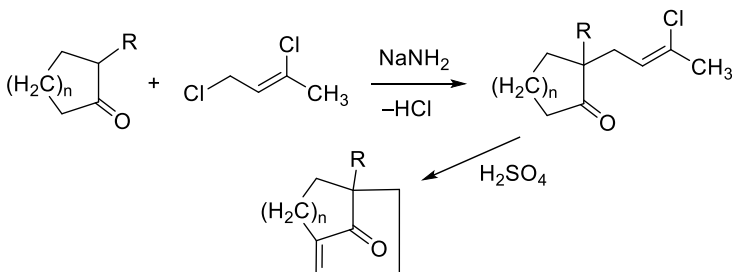
Схема 1.13



1.4. Взаємодія біс-алкілюючого агента з С-бінуклеофілом

Дією 1,3-дихлоропропенів за реакцією Віхтерле можна перетворювати моно-циклічні кетони, що містять рухливі атоми в положеннях α та α' , у біциклічні місткові сполуки (схема 1.14) [Coll. Czech. Chem. Comm., 1948, 13, 300].

Схема 1.14

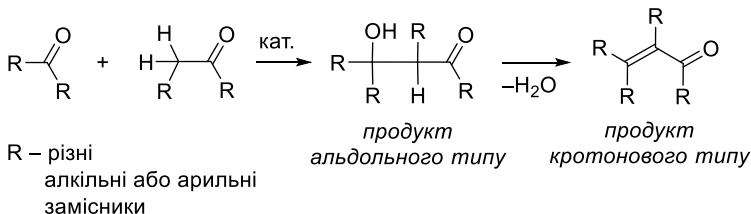


Утворення першого зв'язку С-С відбувається у присутності сильних основ за участі більш рухливого атома Галогену в алільному положенні, другого – у сильноокислому середовищі.

2. Альдольно-кетонова конденсація

Конденсація альдегідів або кетонів із метиленактивними сполуками (найчастіше – це карбонільні сполуки, α -метиленова ланка яких має достатньою СН-кислотність) може відбуватися за участі як кислотних, так і основних каталізаторів (схема 2.1).

Схема 2.1



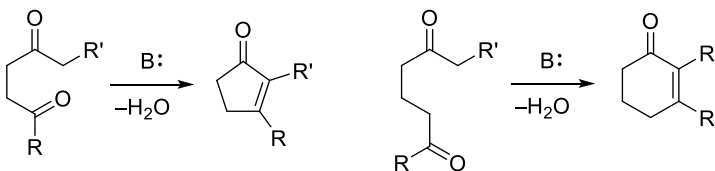
Існує багато різноманітних варіантів використання конденсації цього типу для одержання карбо- і гетероциклів; їх можна поділити на мономолекулярні процеси (реагує одна молекула із двома (або більше) функціональними групами й утворюється один новий С–С-зв'язок) і циклізації за участі двох або більше молекул (реагують кілька молекул, кожна із яких є поліфункціональною, та утворюється кілька нових С–С-зв'язків).

2.1. Мономолекулярна циклоконденсація альдольно-кетонового типу

Утворення циклічних кетонів

Циклоконденсація здатних до цього аліфатичних дикетонів переважно приводить до продуктів кетонового типу – α,β -ненасичених циклічних кетонів.

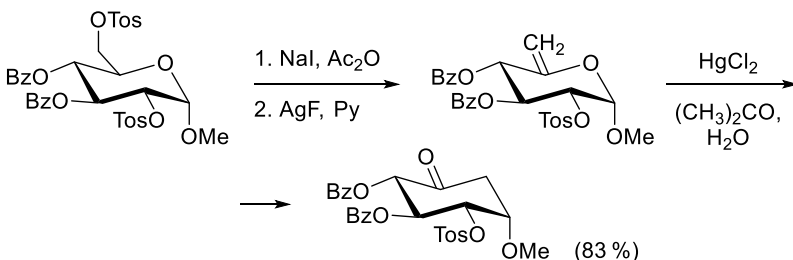
Схема 2.2



На схемі 2.2 наведено способи циклоконденсації 1,4- і 1,5-дикетонів [Org. Chem., 1976, 41 (26), 4059].

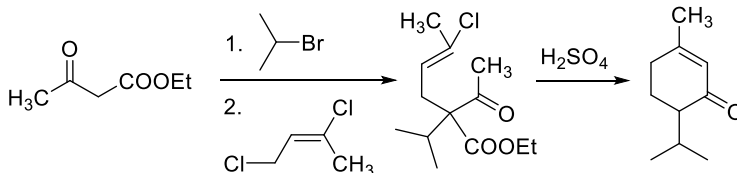
Циклогексанони з гідроксильними групами в циклі й заданою конфігурацією асиметричних центрів можна легко та з високим виходом отримати на основі гексоз за карбоциклізацією Ферієра [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1979, 1455]; завдяки наявності захисного ацетального фрагменту утворюється продукт альдольного типу (схема 2.3).

Схема 2.3



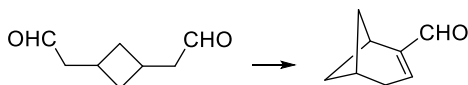
Продукт подвійного алкілювання ацетооцтового естеру [Ind. Eng. Chem., 1957, 49 (5), 822] при нагріванні у сірчаній кислоті зазнає кротонової конденсації та, одночасно, гідролізу естерної групи та декарбосилування, утворюючи рацемічний терпеноїд піперитон (схема 2.4) – компонент ефірних композицій і харчових ароматизаторів.

Схема 2.4



Кротонова конденсація дикарбонільних сполук із циклічним фрагментом приводить до утворення місткових структур (схема 2.5) [Synthesis, 1984, (6), 449].

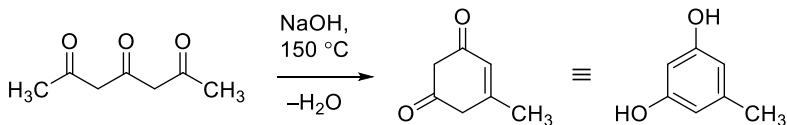
Схема 2.5



Циклізація полікетонів із подальшою ароматизацією

Замикання 1,3,5-тріонів із активною метиленовою ланкою, зазвичай, супроводжується ароматизацією утвореного циклу; таким чином, продуктом реакції буде *m*-дифенол. Найпростішим варіантом такої реакції є циклізація діацетилацетону з утворенням орцину (схема 2.6) [J. Chem. Soc., Trans., **1900**, 77, 961].

Схема 2.6

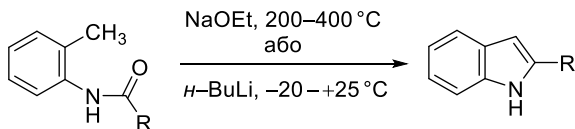


Подібні перетворення відіграють дуже важливу роль у біогенезі природних поліфенолів [Angew. Chem., **2009**, 48 (26), 4688].

Внутрішньомолекулярна кротонова конденсація в синтезі гетероциклів

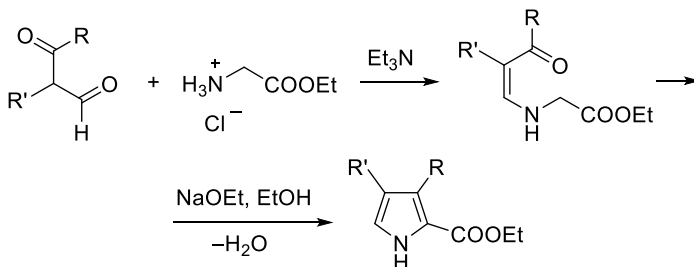
Унаслідок циклізації *o*-алкіланілідів під дією основ утворюються індоли (синтез *Маделунга*, схема 2.7), але кислотність метиленової ланки реагентів настільки невисока, що в початковому варіанті ця реакція відбувалася за жорстких умов [Chem. Ber., **1912**, 45 (1), 1128]. Використання сильних основ (наприклад, бутиллітію), дозволяє проводити такі циклізації за низьких температур [J. Org. Chem., **1981**, 46 (22), 4511].

Схема 2.7



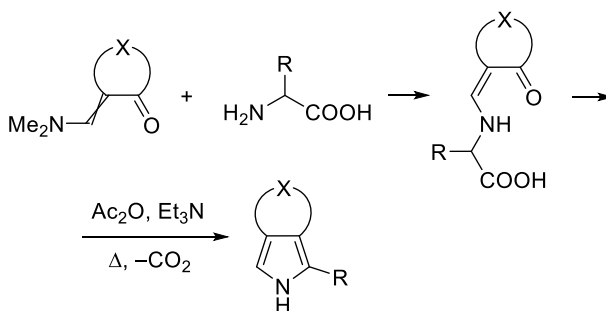
Хорошим прикладом цієї групи реакцій є також синтез піролів на основі похідних гліцину, зокрема, циклізація енамінів, що утворюються внаслідок взаємодії естеру гліцину і 1,3-дикарбонільних сполук (схема 2.8).

Схема 2.8



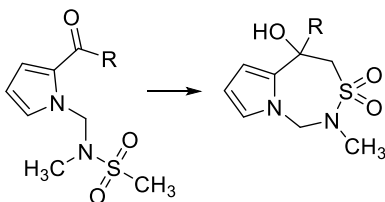
Аналогічна циклізація амінокислотних похідних із вільною карбоксильною групою (схема 2.9) супроводжується декарбоксілюванням і дозволяє отримати широке коло заміщених піролів, у тому числі гетероконденсованих по грані *c* [*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2799].

Схема 2.9



У наведених вище прикладах при гетероциклізації утворювались продукти лише кротонового типу. Проте внаслідок замикання 1,2,4-тіадіазепінового циклу, як складової гетеконденсованої системи (схема 2.10), було вилучено продукт альдольного типу [*Пат. Укр. 118493*, 25.01.2019].

Схема 2.10

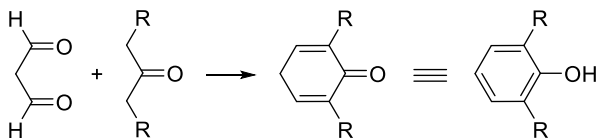


2.2. Циклоконденсація карбонільних сполук, у якій задіяно кілька молекул

Подвійна альдольно-кетонова конденсація

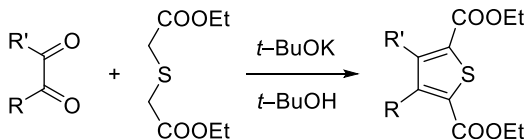
Якщо в альдольно-кетонову конденсацію вступають дві біфункціональні молекули – карбонільна компонента з двома активними C=O-групами й метиленова компонента, що містить, відповідно, дві активні метиленові ланки, – можливе утворення циклічного продукту подвійної конденсації. Особливо легко такі реакції відбуваються, якщо є способи стабілізації кінцевої структури, наприклад, унаслідок ароматизації (схема 2.11).

Схема 2.11



Приклад утворення гетероциклу за таким принципом – синтез тіофен-2,5-дикарбонових кислот за *реакцією Хінсберга* [*Chem. Ber.*, **1910**, 43, 910; *JACS*, **1965**, 87 (81), 739]: кетонова конденсація карбонільних груп 1,2-кетону із активними метиленовими ланками естеру дитіогліколевої кислоти (схема 2.12).

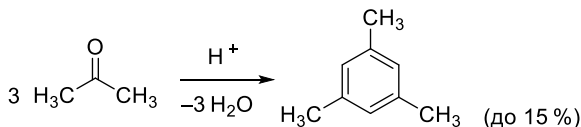
Схема 2.12



Тримеризація кетонів з утворенням заміщених бензенів

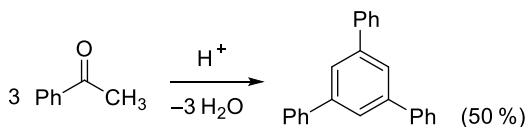
При нагріванні ацетону у присутності сильних мінеральних кислот (H_2SO_4 , H_3PO_4), унаслідок послідовних конденсацій, утворюється мезитилен (1,3,5-триметилбензен) із невисоким виходом (схема 2.13) [Org. Synth., 1922, 2, 41].

Схема 2.13



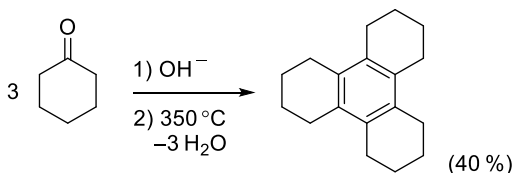
Виходи продуктів тримеризації за участі жирноароматичних кетонів (ацетофенону) дещо вищі (схема 2.14).

Схема 2.14



Залучення в подібне перетворення циклічних кетонів дозволяє отримати цікаві конденсовані жирноароматичні тетрациклічні структури (схема 2.15) [Chem. Rev., 1960, 60 (4), 313].

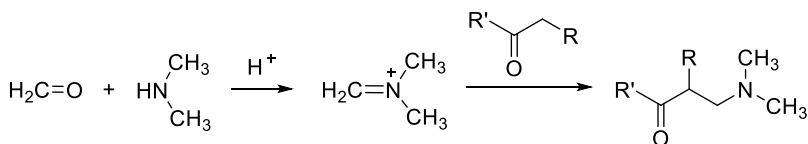
Схема 2.15



Реакція Манніха

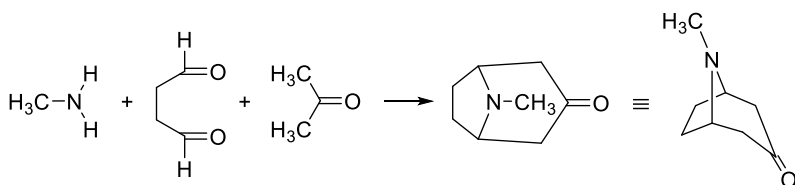
Різновидом альдольної конденсації є трикомпонентна конденсація Манніха. У класичному варіанті вона відбувається в кислому середовищі; карбонільною компонентою є амонієва сіль формальдегіду, метиленовою – карбонільна сполука з рухливими α -протонами (схема 2.16). Продукти реакції називають амінометильними похідними або *основами Манніха*.

Схема 2.16



Однак карбонільними компонентами можуть виступати й інші альдегіди та кетони, що надає певні можливості для побудови циклічних молекул. Так, у синтезі тропінонів за Робінсоном (схема 2.17) карбонільною компонентою є бурштиновий діальдегід, метиленовою – ацетон (або сіль ацетондикарбонової кислоти), який реагує за положенням α та α' , а метиламін формує місток цієї каркасної структури [J. Chem. Soc., 1917, 111, 762].

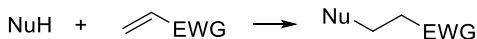
Схема 2.17



Тандем приєднання за Міхаелем – альдольно-критонова конденсація

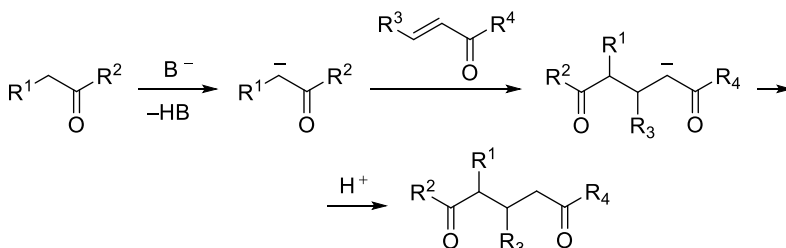
Приєднання нуклеofilів до активованих електроно-акцепторною групою $\text{C}=\text{C}$ -зв'язків (*реакція Міхаеля*) можна зобразити такою загальною схемою 2.18:

Схема 2.18



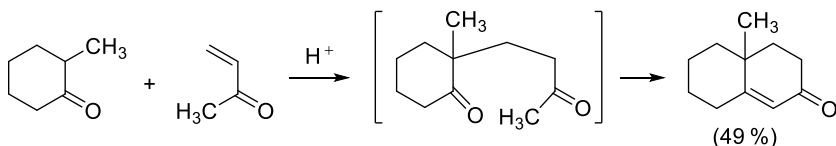
Якщо нуклеофілом є метиленактивна карбонільна сполука, а електрофілом – α,β -ненасичений кетон або альдегід (схема 2.19), утворюється дикарбонільна похідна, яка в подальшому може залучатися до циклоконденсації.

Схема 2.19



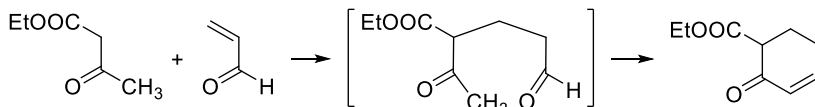
Наведені вище діони (схема 2.22), що внаслідок внутрішньо-молекулярної альдольно-кратонової конденсації утворюють циклогексенони, легко отримати саме за допомогою реакції Міхаеля; до того ж проміжний аддукт часто не може бути виділений. Так, класичне *анелювання за Робінсоном* (схема 2.20) відбувається внаслідок тривалого нагрівання циклічних кетонів із вініл-кетонами в кислому середовищі [J. Chem. Soc., 1937, 53].

Схема 2.20



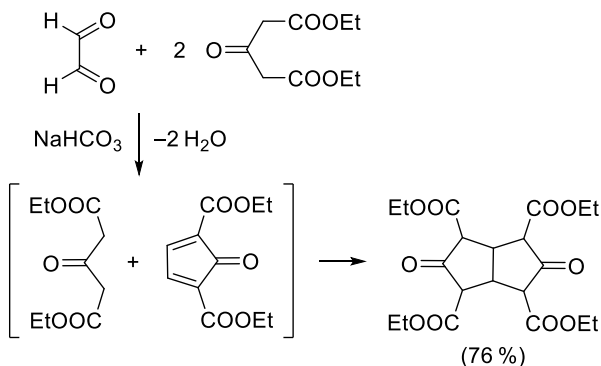
Подібні перетворення особливо легко відбуваються за участі сполук із високою CH -кислотністю, наприклад, ацетооцтового естеру (схема 2.21).

Схема 2.21



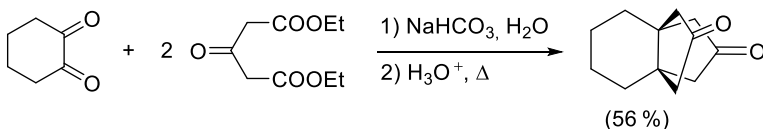
Наявність у вихідних молекулах додаткових функціональних груп дозволяє в таких реакціях утворювати одночасно кілька циклів, як, наприклад, це відбувається в *анелюванні Вейса* (схема 2.22) [Tetrahedron Lett., 1968, 9 (47), 4885].

Схема 2.22



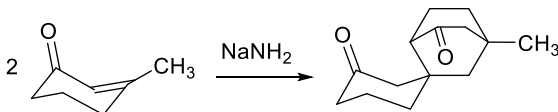
Особливо цікавий варіант реакції Вейса відбувається за участі циклічних α -дикарбонільних сполук (схема 2.23).

Схема 2.23



α,β -Ненасичені циклічні кетони, що утворюються внаслідок кротонової конденсації (див. вище), є не лише акцепторами в реакції Міхаеля, а й метиленактивними сполуками. Це демонструє, зокрема, димеризація 3-метилциклогекс-3-енону (схема 2.24), метильна та метиленова групи якого володіють CH -кислотністю, та утворення каркасної карбоциклічної сполуки [JACS, 1958, 80 (20), 5517].

Схема 2.24

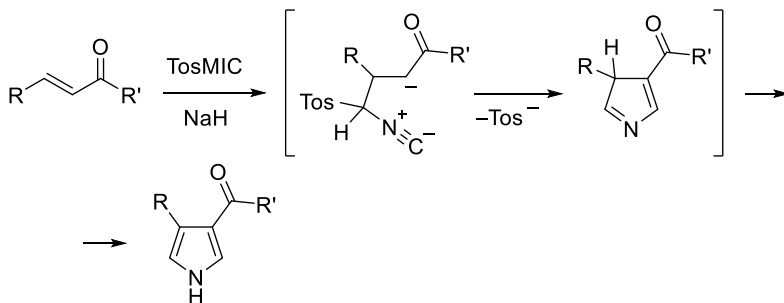


Метилізоціанід-аніони в реакції Міхаеля

Ця група циклокондсацій об'єднує оригінальні підходи до синтезу нітрогеновмісних гетероциклів.

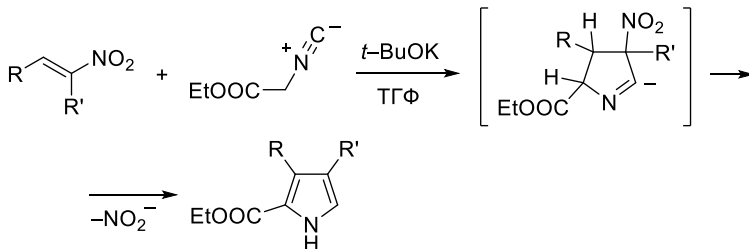
Тозилметилізоціанід-аніон приєднується, як нуклеофіл, до активованого кратного зв'язку, утворюючи інтермедіат, що швидко циклізується у 3*H*-пірол, який, у свою чергу, переходить у більш стабільний 1*H*-пірол (схема 2.25). Це перетворення відбувається за участі як α,β -ненасичених карбонільних сполук (утворюються 3-ацилпіроли), так і ненасичених нітросполук (утворюються 3-нітропіроли) [Synlett, 2005, (2), 363].

Схема 2.25



Якщо в аналогічній реакції задіяти ізоціаноацетат та α,β -ненасичені нітросполуки, у процесі циклізації відбувається відщеплення нітрит-аніону (схема 2.26). Цікаво, що сполуками з активованим C=C-зв'язком можуть виступати навіть нітроарени [Synlett, 2000, (2), 213].

Схема 2.26

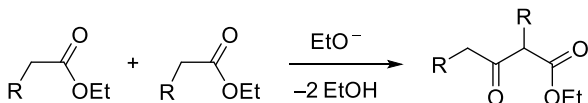


3. С-Ацилювання в аліфатичному ряду

3.1. Внутрішньомолекулярна естерна конденсація

Конденсація двох молекул естеру з активною α -метиленовою ланкою під дією сильних основ (EtONa, NaH) приводить до утворення β -кетоестерів (схема 3.1).

Схема 3.1



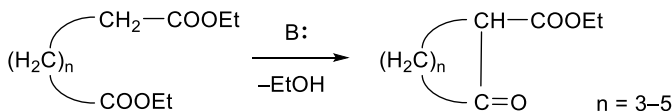
У літературі ця реакція має назву "конденсація Кляйзена", але тим самим терміном позначаються інші реакції (наприклад, конденсація за участі ароматичних альдегідів як карбонільних компонент та естерів як метиленових), тому в цьому розділі використовуватиметься термін *естерна конденсація*.

В аналогічні конденсації можуть вступати нітрили карбонових кислот із активною метиленовою, а також – у набагато більш жорстких умовах – самі карбонові кислоти.

Конденсація Дікмана

Найпростішим способом застосування естерної конденсації для утворення карбоциклів є внутрішньомолекулярна конденсація естерів дикарбонових кислот, яку називають реакцією Дікмана (схема 3.2). Найкраще ця реакція відбувається тоді, коли утворюються 5-, 6- і 7-членні карбоцикли, тобто, коли вихідні сполуки містять 4–6 атомів між естерними групами.

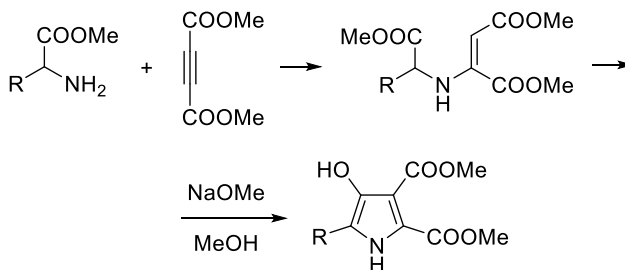
Схема 3.2



У гетероциклічному ряду аналогічна конденсації Дікмана циклізація застосовувалася, зокрема, для синтезу 3-гідроксипіролів на основі α -амінокислот [J. Chem. Educ., 1996, 73 (10), 986],

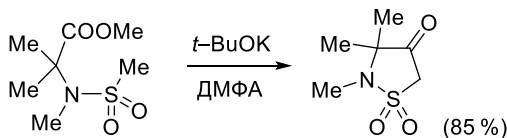
у цій реакції нуклеофільним центром виступає атом Карбону енамінового фрагменту (схема 3.3).

Схема 3.3



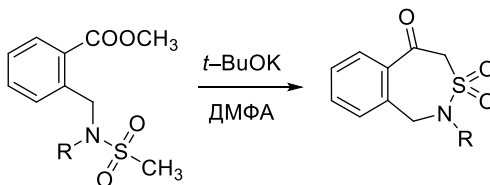
Циклоконденсація може відбуватися за участі естерної групи й метиленової ланки, активованої сульфамідним фрагментом, тобто, за *реакцією сульфа-Дікмана*. Це перетворення стало результативним методом синтезу 1λ₆-ізотіазолідин-1,1,4-тріонів (схема 3.4) [*Tetrahedron*, **2019**, 75 (9), 1231],

Схема 3.4



а також 3,2-бензотіазепін-3,3-діоксидів (схема 3.5) [*Пат. Укр.* 118492, 25.01.2019].

Схема 3.5



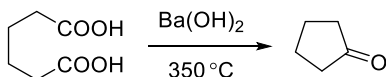
Циклізація дикарбонових кислот

Циклоконденсація дикарбонових кислот відбувається набагато важче, ніж естерів, зазвичай, при температурі понад 300 °С,

тому, звичайно, супроводжується декарбосилуванням; таким чином, продуктом реакції є аліциклічні кетони.

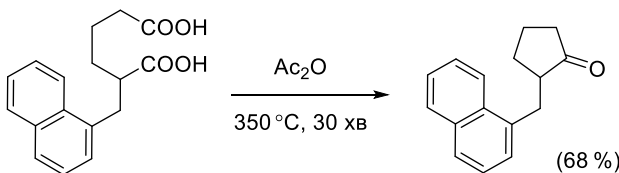
Так, високотемпературна циклізація адипінової кислоти з утворенням циклопентанону (схема 3.6) проходить або під дією гідроксиду барію (фактично циклізується барієва сіль),

Схема 3.6



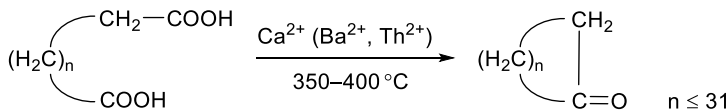
або у присутності оцтового ангідриду (*реакція Блана*) [Bull. Soc. Chem. Fr., **1908**, 3, 778]. За цим методом можна отримати циклопентанони з різними замісниками (схема 3.7).

Схема 3.7



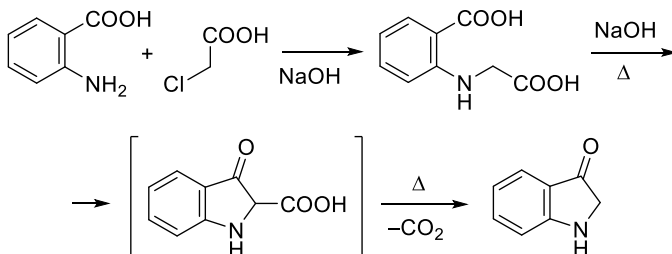
Для одержання макроциклічних кетонів (*реакція Ружички*) проводять піроліз солей відповідних дикарбонових кислот у вакуумі (схема 3.8). Кальцієві та барієві солі в цьому випадку дають дуже низький вихід, дещо кращий результат можна отримати при використанні торієвих солей [Helv. Chim. Acta, **1926**, 9, 249].

Схема 3.8



Хоча для одержання гетероциклів цю високотемпературну реакцію використовують рідко, не можна не згадати класичний синтез індоксилу (схема 3.9), одне із перетворень, що дало початок синтетичному виробництву барвника індиго.

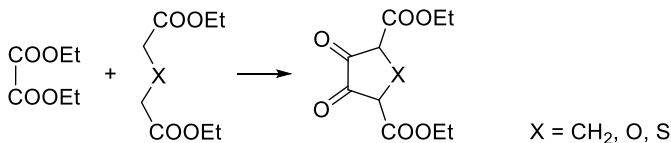
Схема 3.9



Подвійна естерна конденсація

Випадок подвійної естерної конденсації з утворенням карбонциклу гарно ілюструє реакція між естерами оксалатної та глутарової кислот (схема 3.10); перша виступає біфункціональною карбонільною компонентою, а друга – як біфункціональна метиленова [Ann. Chem., **1949**, 563, 31]. За аналогічною реакцією на основі естерів, відповідно, дигліколевої або дитіогліколевої кислот можна синтезувати похідні тетрагідрофуран(тіофен)-3,4-діонів.

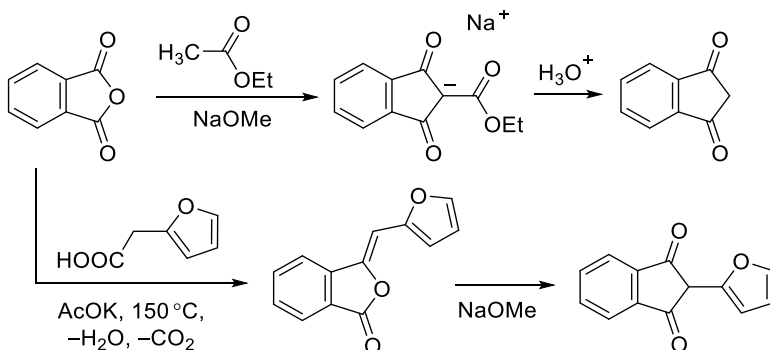
Схема 3.10



3.2. Ацилювання нуклеофільного Карбону ангітридами карбонових кислот

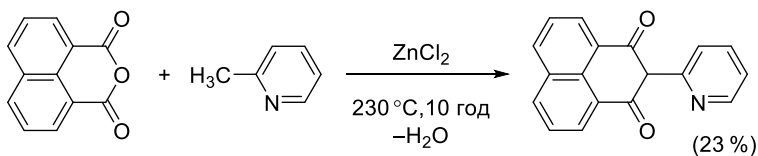
Подвійне ацилювання циклічними ангітридами (карбонільна компонента) фрагменту з СН-кислотністю (метиленова компонента) приводить до циклічних 1,3-дикарбонільних сполук; для такого типу реакцій у літературі є термін "ангїтридна конденсація". Так, реакції за участі фталевого ангїтриду приводять до утворення індан-1,3-діонів [Изв. АН Латв. ССР, **1969**, В, 649]; проміжними продуктами є іліденфталіди (схема 3.11).

Схема 3.11



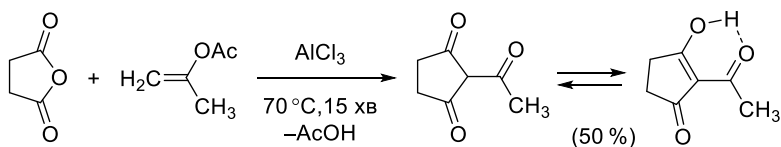
Схожим чином реагує ангідрид нафталенової кислоти (схема 3.12) з утворенням, відповідно, шестичленних циклів [J. Pract. Chem., **1939**, 153, 177].

Схема 3.12



Щоб застосувати в аналогічній реакції ангідрид бурштинової кислоти (схема 3.13), метиленова компонента має бути у фіксованій енольній формі, оскільки бурштиновий ангідрид сам має рухливі СН-протони, конкуренцію яких потрібно виключити [Acta Chem. Scand., **1963**, 17, 1801].

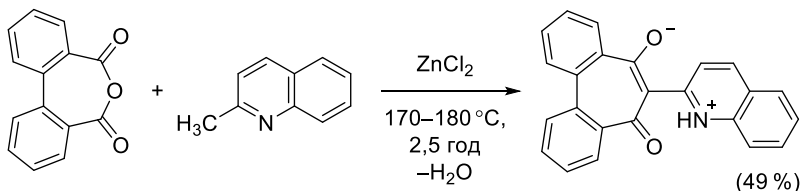
Схема 3.13



Такі 1,3-дикарбонільні циклічні сполуки переважно існують в енольній формі. Продукт реакції ангідриду діфенової кислоти

з 2-метилхіноліном (схема 3.14) має будову цвіттер-іона [J. Pract. Chem., **1939**, 153, 189].

Схема 3.14

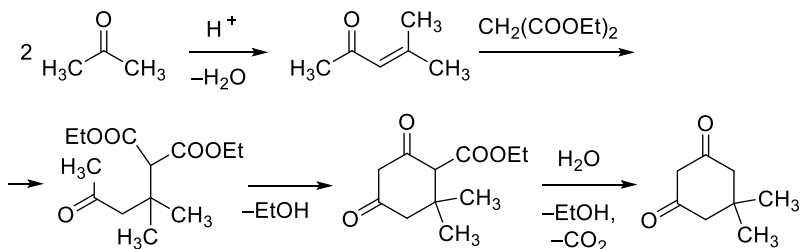


Потрібно сказати, що наведені в даному підрозділі ангідридні циклоконденсації характеризуються великою кількістю побічних процесів і невисокими виходами цільових продуктів.

3.3. Ацилювання активної α -метиленової ланки кетонів карбоксильною або естерною групою

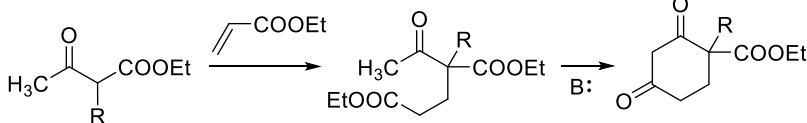
Окис мезитилу – продукт конденсації ацетону – реагує у присутності основ із малоновим естером за Міхаелем, даючи діестер із кетогрупою (схема 3.15). Наступні стадії циклоконденсації: ацилювання активованого кетогрупою метильного фрагменту, гідроліз естерної групи та декарбоксилювання, – дозволяють отримати дімедон [Org. Synth., **1935**, 15, 16].

Схема 3.15



Продукти приєднання за Міхаелем акрилатів до ацетооцтового естеру також є зручними субстратами для синтезу 1,3-циклогександіонів (схема 3.16) [Synlett, **2012**, 23 (8), 1199].

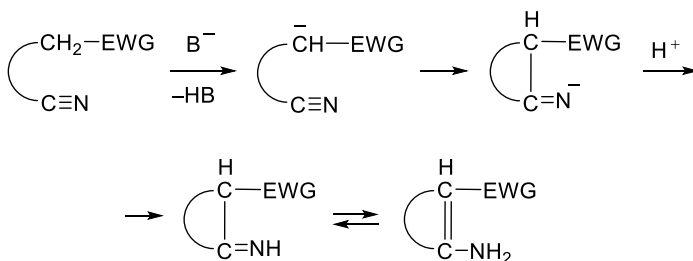
Схема 3.16



3.4. Циклоконденсація за участі нітрильної групи як електрофіла

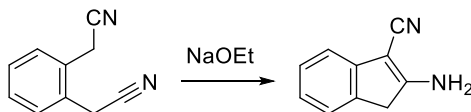
Цей тип циклоконденсації можна зобразити загальною схемою 3.17, уточнивши, що продукти реакції переважно перебувають у таутомерній формі енаміну.

Схема 3.17



Якщо активуюча EWG – нітрильна, а ланцюг, що з'єднує два реакційних центри, складається лише з атомів Карбону, таку конденсацію (аналогічну реакції Дікмана для діестерів) називають *циклізацією Торпа*. Уперше її описали Мур і Торп на прикладі 1,2-(диціанометил)бензену (схема 3.18) [*J. Chem. Soc.*, **1908**, 93, 165].

Схема 3.18

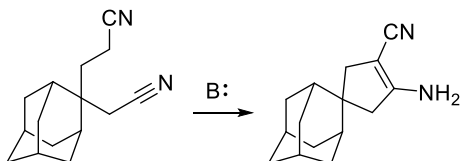


У подальшому Циглер розробив методику циклоконденсації динітрилів із довгим ланцюгом як спосіб отримання макроциклічних енамініонітрилів (*реакція Торпа – Циглера*).

Найкращих результатів можна досягти, коли внаслідок реакції Торпа утворюються п'яти- та шестичленні цикли, а продукти з напруженими малими циклами є гіпотетичними нестійкими інтермедіатами; реакція чутлива до стеричних ефектів і уповільнюється у випадку просторово ускладнених нітрилів.

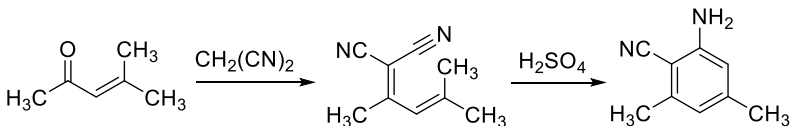
Окрім моноциклічних і конденсованих структур за реакцією Торпа можуть бути синтезовані спіроциклічні системи (схема 3.19) [*J. Med. Chem.*, **1972**, 15 (2), 132].

Схема 3.19



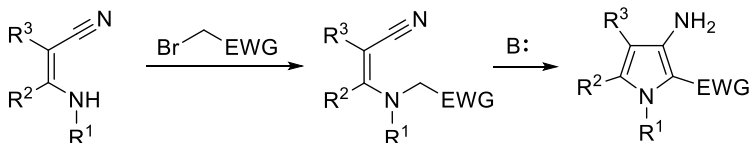
Згаданий вище окис мезитилу внаслідок кротонової конденсації з малоновим нітрилом утворює продукт, здатний до циклізації, аналогічній реакції Торпа (схема 3.20). Електрофільним центром у цій реакції є одна з нітрильних груп, нуклеофільним – метильна група, активована нітрильними групами через систему спряжених зв'язків; утворюється ароматична сполука – 2-аміно-4,6-диметилбензонітрил [*Pol. J. Chem.*, **1978**, 52 (7–8), 1389].

Схема 3.20



Якщо в основному ланцюжку функціоналізованого нітрилу є атом Нітрогену, наслідком реакції Торпа буде нітрогеновмісний гетероцикл. Так, продукти алкілювання α -галогенокарбонільними сполуками аміногрупи в положенні 3 акрилонітрилів у присутності основ (триетиламін або метилат натрію) зазнають гетероциклізації з утворенням амінопіролів (схема 3.21) [*Adv. Het. Chem.*, **1998**, 72, 79].

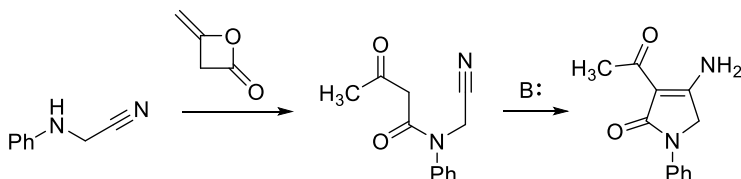
Схема 3.21



EWG = CN, COOEt, COR

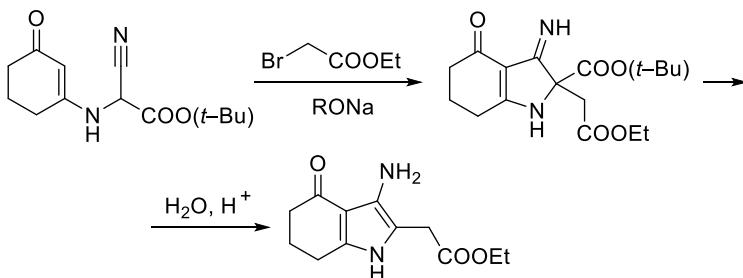
N-Ціанометилацетилацетаміди в аналогічних умовах також циклізуються в амінопіролідони (схема 3.22) [J. Phar. Soc. Jpn., 1972, 92 (12), 1515].

Схема 3.22



Багатостадійний процес за участі циклогексан-1,3-діону, естерів аміноціанооцтової кислоти та бромоацетату дає змогу отримати похідну тетрагідроаміноіндоліну (схема 3.23); у цьому випадку роль *C*-нуклеофілу, із яким взаємодіє нітрильна група, відіграє енаміновий фрагмент [Chem. Pharm. Bull., 1973, 21 (11), 2571].

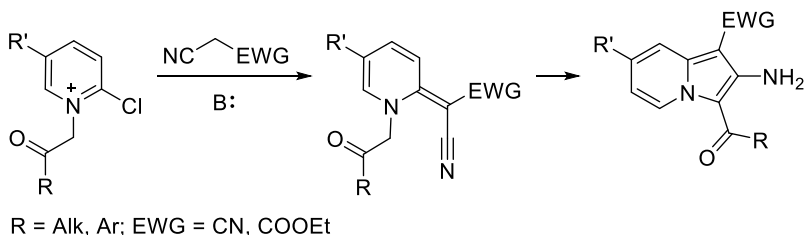
Схема 3.23



Не менш цікавим є спосіб синтезу заміщених 2-аміноіндолінів на основі продуктів конденсації солей 2-хлоро-

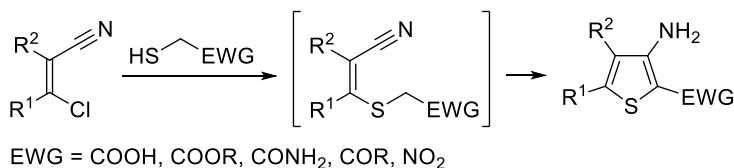
піридинію з нітрильними похідними маленової кислоти (схема 3.24): отримані таким чином похідні акрилонітрилів утворюють цикл за рахунок нітрильної групи й активної метиленової ланки біля атома Нітрогену піридиновій системи [Chem. Ber., 1977, 110 (4), 1294].

Схема 3.24



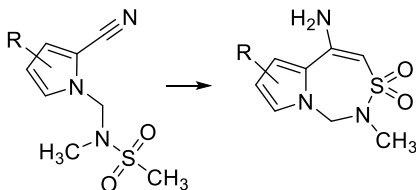
Аналогічні реакції за участі сульфуровмісних похідних є більш різноманітними, що пов'язано з більшою доступністю вихідних сполук. Переважно S-алкільовані похідні 3-меркаптоакрилонітрилів навіть важко виділити (схема 3.25): вони відразу циклізуються в заміщені амініотіофени [Adv. Het. Chem., 1998, 72, 79].

Схема 3.25



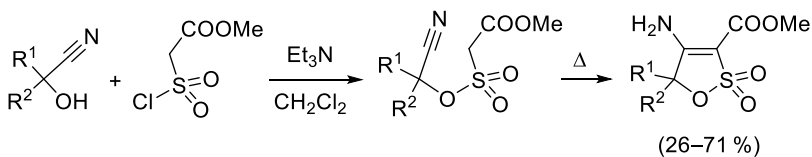
У ще одній сульфа-модифікації реакції Торпа активними метиленовими ланками виступає метилсульфоновий фрагмент (схема 3.26), що дає можливість синтезувати досить складні гетероциклічні системи [Пат. Укр. 118493, 25.01.2019].

Схема 3.26



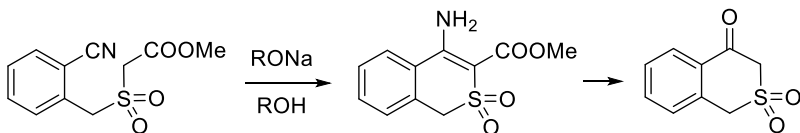
Завдяки сучасним розробкам у сфері CSIC (Carbanion mediated Sulfonate (Sulfonamido) Intramolecular Cyclization) реакцій вдалося синтезувати ряд γ -сультамів і γ -сультонів (схема 3.27) [*Tetrahedron Lett.*, **2018**, 59 (16), 1581].

Схема 3.27



Цікаво, що при циклоконденсації 2-((2-ціанобензил)-сульфоніл)ацетату (схема 3.28), залежно від тривалості процесу, можна добути як енамінову похідну, так і продукт її гідролізу – ізохромен-4-он-2,2-діоксид [*Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53 (33), 4296].

Схема 3.28

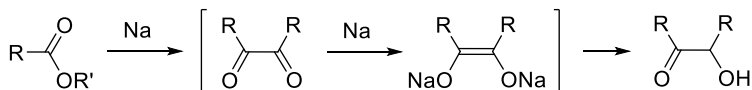


4. Конденсація за участі двох карбонільних груп

4.1. Ацилоїнова конденсація

Відновна конденсація двох естерних груп (схема 4.1) відбувається в інертних розчинниках під дією металічного натрію (потрібно 4 екв) з утворенням α -гидроксикетонів – ацилоїнів.

Схема 4.1



Реакція здійснюється за радикальним механізмом, тому їй перешкоджають навіть сліди атмосферного кисню.

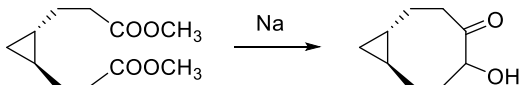
Внутрішньомолекулярно ацилоїнова конденсація (*реакція Буво – Хенслі – Прелога – Шолля*) добре проходить при утворенні великих циклів (схема 4.2), від 7 атомів Карбону [*Helv. Chim. Acta*, **1947**, 30, 1741, 1837].

Схема 4.2



1,2-Дизаміщені циклічні похідні дають біциклічні конденсовані ацилоїни; наприклад, так було синтезовано 5-гидроксибіцикло[6.1.0]нонан-4-он (схема 4.3) [*JACS*, **1971**, 93 (7), 1673].

Схема 4.3



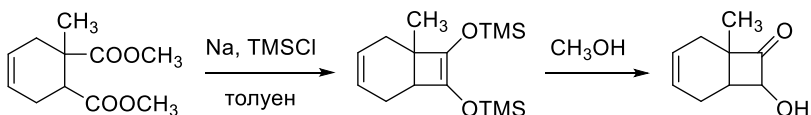
Цю реакцію можна використовувати для синтезу циклофанів (схема 4.4); ключовим фактором успішності таких синтезів є сильне розведення й активне перемішування реакційної суміші [*Chem. Rev.*, **1964**, 64 (5), 573].

Схема 4.4



Ацилоїни з меншою кількістю атомів Карбону в циклі (4–6) можна отримати у присутності триметилхлорсилану (схема 4.5) [Tetrahedron Lett., **1968**, 9 (5), 587].

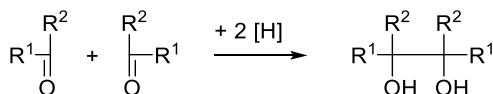
Схема 4.5



4.2. Пінаконова конденсація

У відновному середовищі кетони здатні утворювати димерні продукти – віцинальні третинні діоли (схема 4.6), які називають пінаконами (пінаколами), а саму конденсацію – пінаконовою.

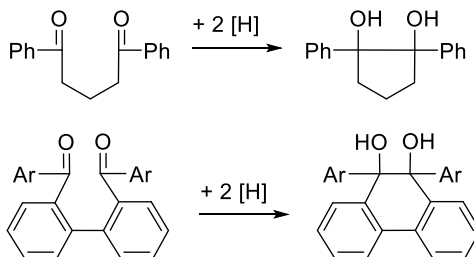
Схема 4.6



Для здійснення пінаконової конденсації переважно застосовують електрохімічне відновлення, або відновлення в умовах реакції Клеменсена (цинковий пил або амальгама цинку в соляній кислоті); рідше – інші метали або металорганічні сполуки.

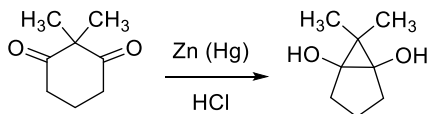
Є багато прикладів пінаконової циклоконденсації дикарбонільних сполук, як аліфатичних, так і ароматичних (схема 4.7).

Схема 4.7



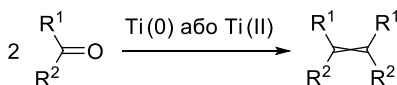
За допомогою пінакової конденсації можна сформувати навіть стерично напружені конденсовані біциклічні системи (схема 4.8) [Org. React., 1975, 22, 401].

Схема 4.8

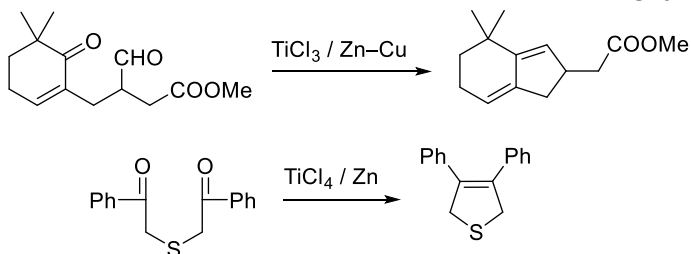


З огляду на механізм перетворення, різновидом пінакової конденсації *реакція МакМаррі* – сполучення карбонільних сполук в присутності сполук перехідних металів низької валентності (Ti(0) або Ti(II)) [Chem. Rev. 1989, 89, 1513], що є зручним методом синтезу тетразаміщених олефінів (схема 4.9),

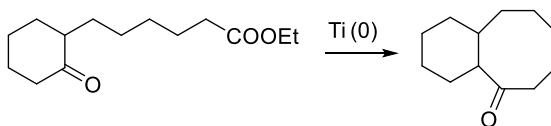
Схема 4.9



у тому числі карбо- та гетероциклічних (схема 4.10).

Схема 4.10

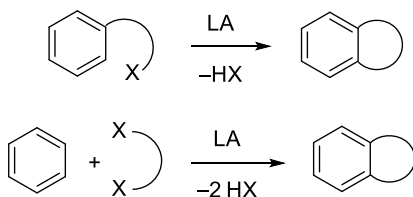
Якщо одна із реагуючих груп – естерна (схема 4.11), продуктом перетворення буде кетон:

Схема 4.11

5. С-Алкілювання та С-ацилювання ароматичних циклів з утворенням конденсованих систем

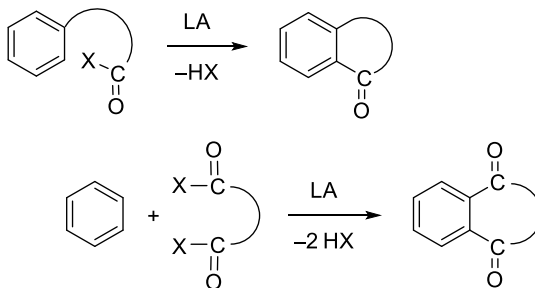
Різноманітні приклади алкілювання ароматичних сполук за Фріделем – Крафтсом для створення нових циклів можна розділити на дві групи: це внутрішньомолекулярні процеси та *біс*-алкілювання (ацилювання) біфункціональними реагентами. Такі реакції приводять до утворення конденсованих систем (схема 5.1).

Схема 5.1



За аналогією з алкілюванням, циклізація при ацилюванні ароматичних сполук за Фріделем – Крафтсом також може мати як внутрішньомолекулярний, так і міжмолекулярний характер (схема 5.2).

Схема 5.2

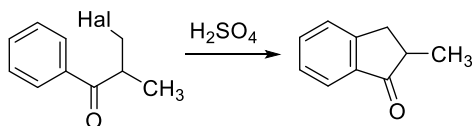


5.1. Внутрішньомолекулярне С-алкілювання за Фріделем – Крафтсом

Наявність інших функціональних груп у ланцюзі, що з'єднує ароматичний цикл та алкілюючу групу, надає можливості для

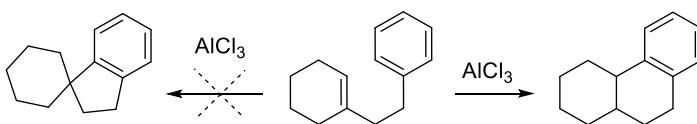
створення функціоналізованих карбоциклів (схема 5.3) [*JACS*, **1976**, 98 (25), 8119].

Схема 5.3



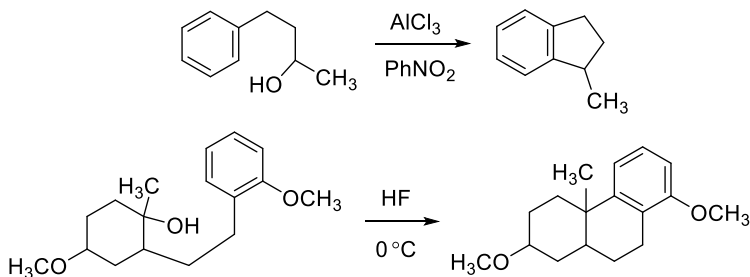
Якщо алкілюючим фрагментом є алкен, теоретично можливе утворення різних ізомерів за рахунок наявності двох атомів Карбону, здатних приєднуватись до ароматичного кільця (схема 5.4), але на практиці переважно утворюється один – більш вигідний – ізомер [*J. Chem. Soc.*, **1935**, 767].

Схема 5.4



Внутрішньомолекулярне алкілювання може відбуватися і за участі спиртів як алкілюючих груп (схема 5.5) [*J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, 56 (1), 185; *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73 (1), 317].

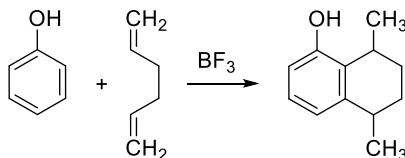
Схема 5.5



5.2. Міжмолекулярне С-алкілювання за Фріделем – Крафтсом

Для подвійного алкілювання ароматичних циклів можна застосовувати дигалогеніди, алкадієни (схема 5.6) або діоли (циклічні етери також є потенціальними діалкілюючими агентами).

Схема 5.6



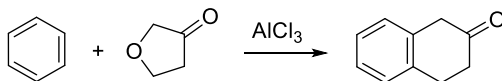
Якщо ароматична сполука сама містить алкілюючий фрагмент, міжмолекулярне алкілювання може проходити за участі двох ідентичних молекул (схема 5.7) [*J. Het. Chem.*, 1965, 2 (1), 100].

Схема 5.7



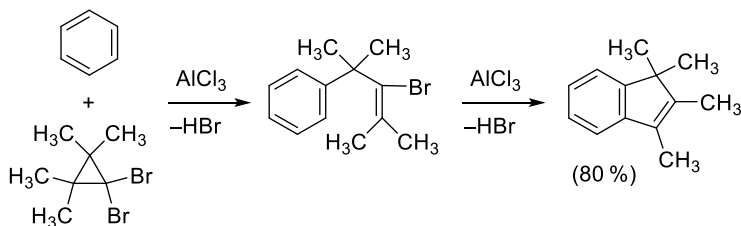
Діалкілюючі агенти можуть містити інші функціональні групи, які не беруть участі в реакції (схема 5.8) [*Org. Rect.*, 1948, 3, 18].

Схема 5.8



Для синтезу заміщеного індену було використано 1,1-дибромпропан (схема 5.9): перше алкілювання відбувається за рахунок циклопропанового фрагменту та супроводжується дегідрогалогенуванням; у ході другого алкілювання відбувається ізомеризація карбонового скелету [*J. Org. Chem.*, 1966, 31 (1), 81].

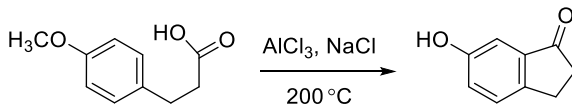
Схема 5.9



5.3. Внутрішньомолекулярне С-ацилювання за Фріделем – Крафтсом

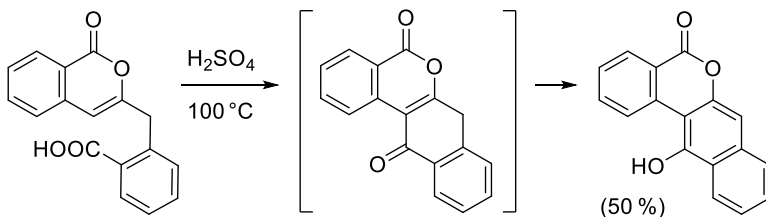
Утворення 6-гідроксиіндан-1-ону із 3-(4-метоксифеніл)пропіонової кислоти шляхом внутрішньомолекулярного ацилювання (схема 5.10) відбувається в досить жорстких умовах [Bull. Soc. Chem. Fr., **1971**, 2673]. Імовірною причиною цього є стеричні ускладнення на стадії σ -комплексу.

Схема 5.10



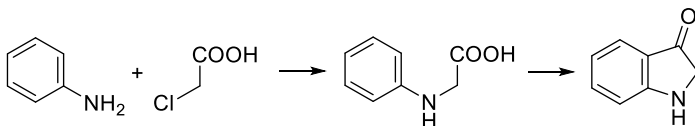
Циклоконденсація 3-(*o*-карбоксибензил)ізокумарину здійснюється помітно легше (схема 5.11), як через більш сприятливу просторову будову субстрату, так і завдяки можливості таутомеризації новоутвореного карбоциклу в ароматичну систему [Fr. Ukr. J. Chem., **2017**, 5 (2), 62].

Схема 5.11



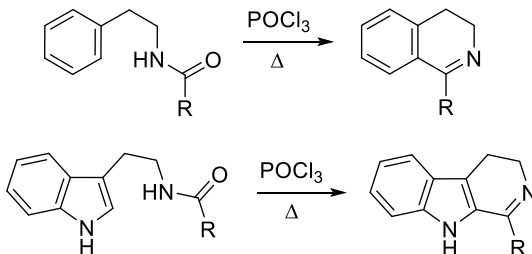
Типовий приклад цього класу реакцій у гетероциклічному ряду – синтез уже згаданого індоксилу із солі *N*-фенілгліцину (схема 5.12).

Схема 5.12



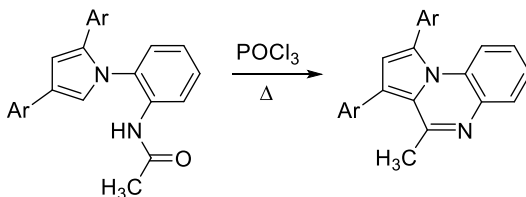
Шляхом циклізації *N*-ацил(гет)арилетиламінів (*реакція Бішлера – Навіральського*), що відбувається за рахунок електрофільної атаки атомом Карбону амідної групи *o*-положення ароматичного циклу, синтезують 3,4-дигідроізохіноліни, 3,4-дигідро- β -карболіни (схема 5.13) та інші схожі конденсовані структури, хоча механізм утворення певних похідних може дещо відрізнятися.

Схема 5.13



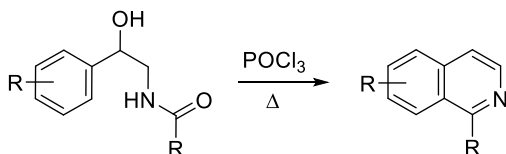
Аналогічний прийом було використано також при побудові конденсованих гетероциклів із вузловим атомом Нітрогену – піроло[1,2-*a*]хіноксалінів (схема 5.14) [ХТС, 2009, (10), 1734].

Схема 5.14



3,4-Дигідроізохіноліни, продукти реакції Бішлера – Напіральського, перетворюють на відповідні ізохіноліни шляхом каталітичного дегідрування; але є спосіб отримати ізохінолінові похідні уже на стадії циклізації. Так, у модифікації *Пікте – Гамса* [Chem. Ber., **1910**, 43 (2), 2384] використовуються арилетиламіни, здатні до дегідратації (схема 5.15).

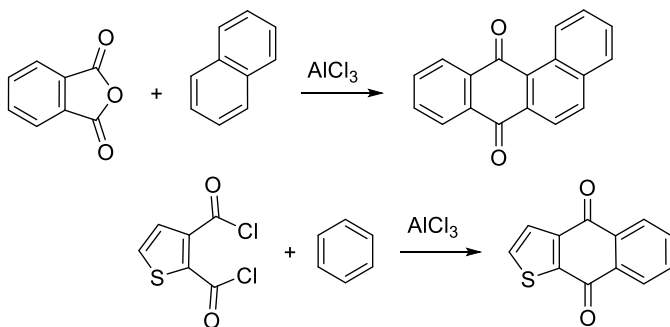
Схема 5.15



5.4. Міжмолекулярне С-ацилювання за Фріделем – Крафтсом

За допомогою цієї групи реакцій легко синтезувати конденсовані поліциклічні діоксопохідні (схема 5.16), наприклад, антрахінони, тетрафен-7,12-хінони [Monatsh. Chem., **1948**, 79 (2), 112] та їхні гетероаналоги [J. Org. Chem., **1977**, 42, 3717].

Схема 5.16

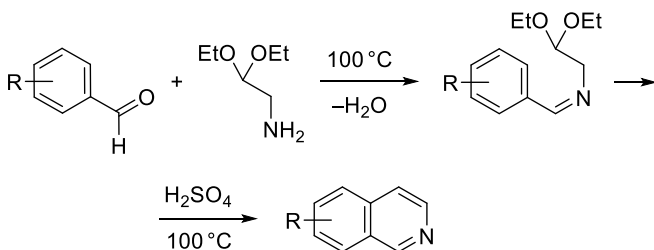


5.5. Інші циклоконденсації з електрофільною атакою ароматичного циклу

Окрім згаданої вище реакції Бішлера – Напіральського, є ще один класичний метод синтезу ізохінолінів, що використовує

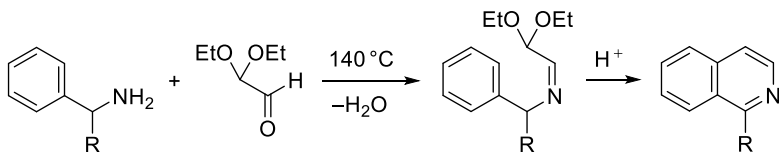
стадію електрофільної атаки ароматичного циклу, – метод *Померанца – Фріча* [*Monatsh. Chem.*, **1893**, 14 (1), 116; *Chem. Ber.*, **1893**, 26 (1), 419]. Електрофільним фрагментом тут виступає ацетальна група похідної, отриманої внаслідок взаємодії ароматичного альдегіду з ацеталем 2-аміноацетальдегіду (схема 5.17); наявність в ароматичному циклі електрондонорних замісників (наприклад, метоксигруп) пришвидшує реакцію.

Схема 5.17



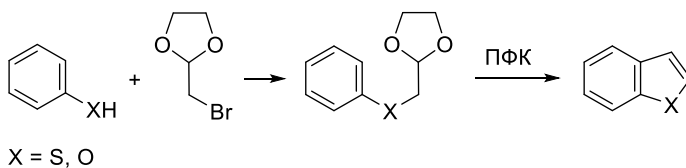
Стандартна методика Померанца – Фріча незручна для синтезу ізохінолінів із замісником у положенні 1 гетероциклу, тому в цьому випадку використовують модифікований метод [*Helv. Chim. Acta*, **1948**, 31, 914]: циклізацію продукту реакції α -заміщених бензиламінів з ацеталем гліоксаля (схема 5.18).

Схема 5.18



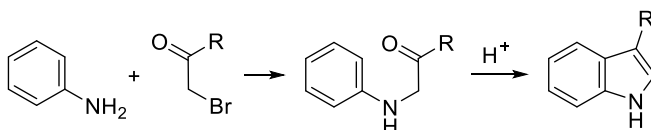
Аналогічно з арилтіо- та арилоксоацетальдегідів отримують, відповідно, бензотіофени (схема 5.19) [*Monatsh. Chem.*, **1960**, 91, 1070] і бензофурани.

Схема 5.19



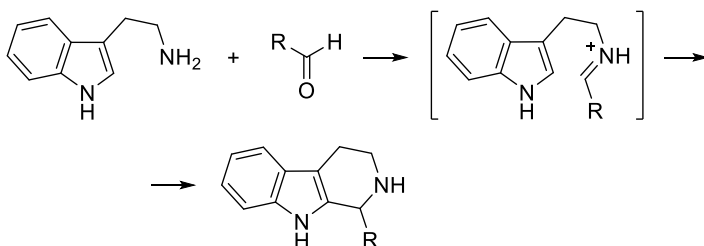
Методика синтезу індолів за реакцією *Бішлера* (схема 5.20), порівняно з початковим варіантом [Chem. Ber., **1892**, 25, 2860], натеper значно удосконалена, і дозволяє провести циклізацію за м'яких умов і з меншою кількістю побічних продуктів [Chem. Sci., **2013**, 4, 29].

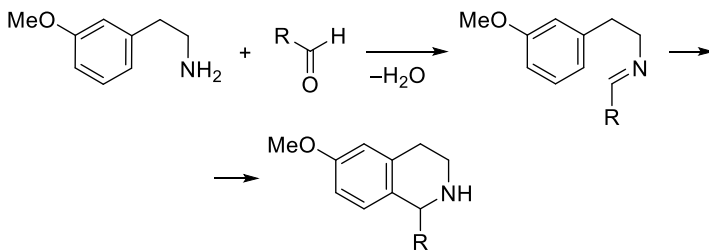
Схема 5.20



У синтезі *Пікте – Шпенглера* [Chem. Rev., **1995**, 95, 1797] циклізація відбувається за участі іміногрупи (схема 5.21) і є по суті внутрішньомолекулярним амінометилуванням. Оскільки електрофільність імінового фрагменту невисока, оптимальні субстрати для цього перетворення – сполуки з електронозбагаченим ароматичним фрагментом, наприклад, триптаміни або похідні фенілетиламіну із гідроксильними або метоксильними групами.

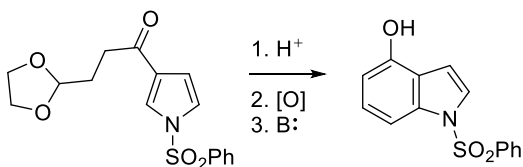
Схема 5.21





При утворенні бензоконденсованих гетероциклічних систем частіше добудовують гетероцикл до бензенового ядра; але анелювання бензену до гетероциклу теж можливе. Зокрема, є кілька важливих методів синтезу індолів із піролів [*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1045], які використовують стадію внутрішньомолекулярної електрофільної атаки гетероциклу (схема 5.22).

Схема 5.22



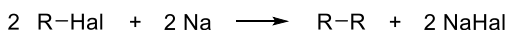
6. Використання металоорганічних сполук для синтезу карбоциклів

6.1. Реакція Вюрца

Реакція, відкрита Вюрцем у 1855 р., – це конденсація аліфатичних алкілгалогенідів у присутності металічного натрію; взаємодію ароматичного й аліфатичного алкілгалогенідів називають реакцією *Вюрца – Фімміга*.

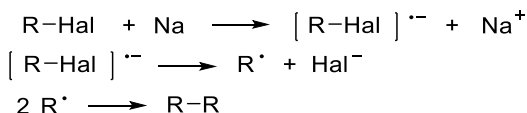
Загальна схема реакції виглядає так:

Схема 6.1



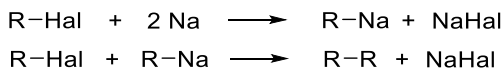
Механізм реакції можна уявити або як рекомбінацію двох радикалів (схема 6.2),

Схема 6.2



або як процес за участі проміжної натрієорганічної сполуки (схема 6.3).

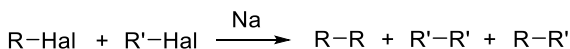
Схема 6.3



Базовим вважається другий механізм, хоча можливість утворення вільних радикалів варто враховувати у випадку активних субстратів.

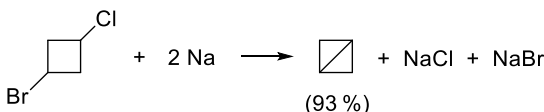
Унаслідок високої активності органічних реагентів і, головне, – натрію, реакція у сольватуючих розчинниках швидко відбувається вже за низьких температур (наприклад, у ТГФ при -80°C). Основною проблемою реакції Вюрца є утворення суміші продуктів у перехресній конденсації (схема 6.4).

Схема 6.4



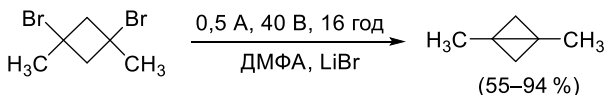
Тому реакцію Вюрца у її класичному варіанті застосовують рідко; більше практичне значення має проведення цього процесу в дві стадії, із виділенням натрієорганічної похідної. Однією зі сфер, де використання реакції Вюрца досі залишається актуальним, є саме утворення важкодоступних циклічних структур. Так можна синтезувати малі цикли, зокрема, циклопропан (*реакція Фрюнда – Густавсона*), навіть у складі напружених конденсованих структур на зразок біциклобутану (схема 6.5) [Org. Synth., 1971, 51, 55].

Схема 6.5



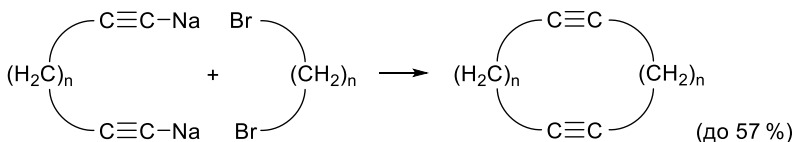
Ще одним методом замикання системи біциклобутану є електрохімічний варіант реакції Вюрца (схема 6.6) [JACS, 1967, 89 (17), 4442].

Схема 6.6



Також відносно високих виходів можна досягти, використовуючи біфункціональні ацетиленіди натрію в синтезі макроциклічних діїнів (схема 6.7) [J. Chem. Soc., 1963, 73]:

Схема 6.7



Як це часто буває при утворенні макроциклів, сильне розбавлення розчину значно підвищує вихід цільового продукту.

6.2. Купруморганичні сполуки. Реакція Ульмана

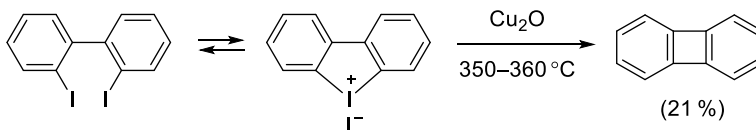
Реакція Ульмана, що проходить через стадію купруморганичних сполук (схема 6.8), має велике значення для синтезу похідних біфенілу:

Схема 6.8



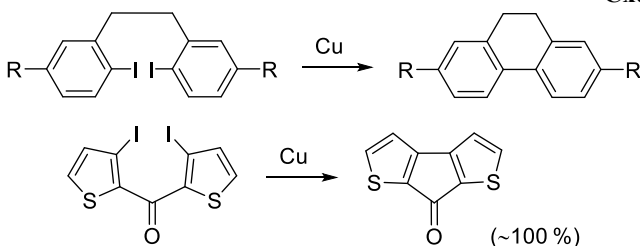
Одними з найбільш цікавих прикладів циклоконденсації за Ульманом є утворення біфенілену (схема 6.9) [JACS, 1941, 63 (5), 1187]

Схема 6.9



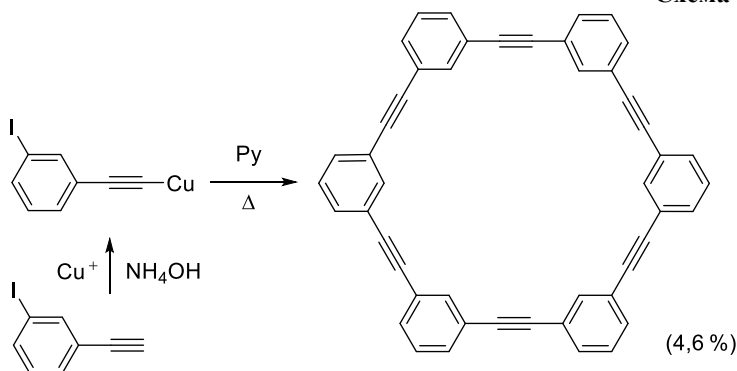
та інших конденсованих трициклічних систем (схема 6.10) [Chem. Rev., 1946, 38 (1), 139].

Схема 6.10



Через стадію утворення ацетиленідів Купруму відбувається синтез ацетиленових циклофанів (схема 6.11) за реакцією Стефенса – Кастро [Angew. Chem., 2005, 44 (25), 3806].

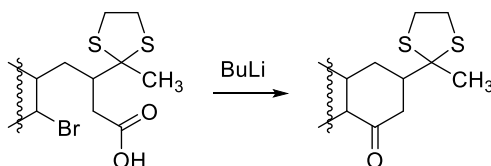
Схема 6.11



6.3. Літієорганічні сполуки

Внутрішньомолекулярна реакція [JACS, 1977, 99 (14), 4822] між фрагментом галогеналкану та карбоксильною групою (точніше, у реакційній суміші вона міститься у формі карбоксилат-аніону) відбувається через стадію утворення *in situ* літієорганічної похідної шляхом обмінної реакції з бутиллітієм (схема 6.12).

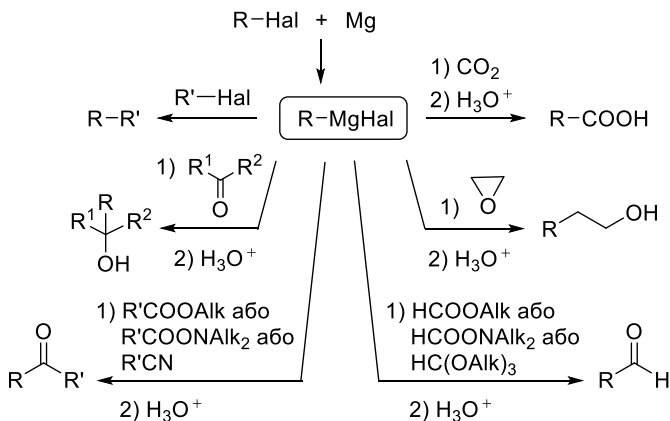
Схема 6.12



6.4. Циклізації за участі реактивів Грін'єра

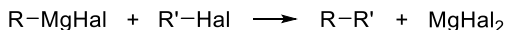
Реактиви Грін'єра – магнеїєорганічні сполуки складу RMgHal – є цінною синтетичною сировиною (схема 6.13), оскільки можуть отримуватися на основі широкого кола алкіл- та арилгалогенідів і здатні досить легко взаємодіяти з різноманітними C -електрофілами.

Схема 6.13



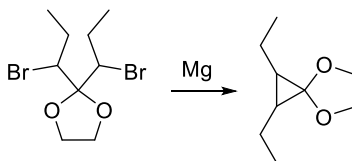
Взаємодія реактивів Гріньяра з алкілгалогенідами, тобто, *реакція Вюрца – Гріньяра*, аналогічна власне реакції Вюрца та приводить до утворення алканів (схема 6.14).

Схема 6.14



Цей процес часто є конкурентним при синтезі самих реактивів Гріньяра; і стає основним при дії магнію на 1,3-дигалогенопропани. Наприклад, так було отримано ацеталь 2,3-діетилциклопропанону (схема 6.15) [Bull. Soc. Chim. Fr., 1973, 382].

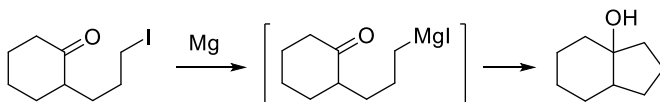
Схема 6.15



Одні з перших синтезів за участі магнієорганічних реагентів і карбонільних сполук (альдегідів, кетонів, похідних карбонових кислот) були проведені за *реакцією Барб'є* [Compt. Rend., 1899, 128, 110], у ході якої алкілмагнійгалогенід утворювався *in situ*. Зараз цю методику використовують переважно для синтезу

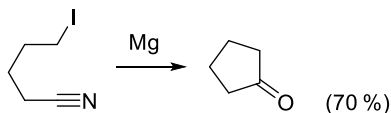
циклічних структур. Так, ω -галогенокетони при дії магнію через стадію магнієорганічних сполук утворюють циклічні спирти (схема 6.16).

Схема 6.16



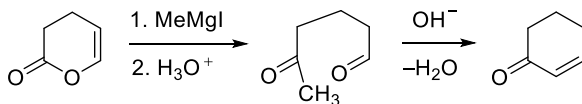
При дії магнію на нітрили ω -галогенозаміщених кислот (схема 6.17) внутрішньомолекулярна реакція Барб'є відбувається з препаративними виходами й дозволяє отримати циклічні кетони [Synthesis, 1977, (1), 18].

Схема 6.17



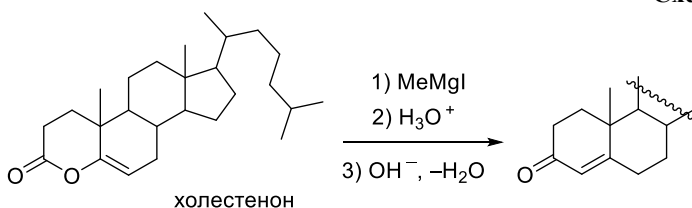
Реакція Фуджімото – Белью пропонує цікавий спосіб перетворення δ -лактонів, утворених карбоксильною функцією та енольною формою кетогрупи (схема 6.18), у циклогексенони за допомогою метилмагнійїодиду [JACS, 1951, 73 (4), 1856].

Схема 6.18



На першій стадії відбувається взаємодія метилмагнійїодиду з естерною групою, унаслідок чого утворюється метилкетон (у подальшому ця метильна група буде метиленою складовою). Розкриття лактонового циклу дає ще одну кетогрупу (карбонільна складова). Нарешті, унаслідок циклоконденсації в лужному середовищі утворюється продукт кротонового типу. Ці перетворення використовуються в хімії стероїдів (схема 6.19) [Synthesis, 1969, 49].

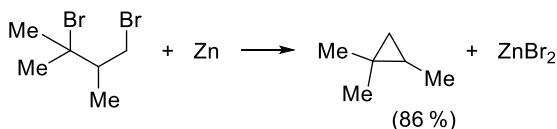
Схема 6.19



6.5. Цинкоорганічні похідні

Як і натрій і магній, цинк можна застосовувати для замикання 1,3-дигалогенопропанів у циклопропани (схема 6.20).

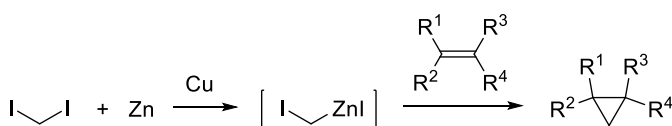
Схема 6.20



Перевага використання саме цинку полягає в тому, що реакцію можна проводити навіть у водному середовищі [JACS, 1952, 74 (2), 287].

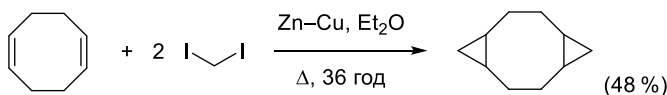
Іншим варіантом застосовування цинкоорганічних сполук для одержання циклопропанів є *реакція Сіммонса – Сміта*: взаємодія алкенів із диіодометаном у присутності пари Zn–Cu, що проходить в абсолютному апротонному розчиннику (зазвичай, діетиловий етер). Вважається, що активним інтермедіатом у цьому перетворенні є ICH_2ZnI (схема 6.21); а замість пари Zn–Cu можна використовувати суміш Zn–CuCl, або пару Zn–Ag, яка дає кращі виходи цільових продуктів. Реакція відбувається стереоспецифічно: із *цис*-алкенів утворюється *цис*-циклопропани, із *транс*-алкенів – *транс*-циклопропани).

Схема 6.21



Використання в цій реакції сполук із ендосиклічним C=C-зв'язком дозволяє отримати конденсовані циклопропани (схема 6.22) [*J. Org. Chem.*, **1961**, 26 (9), 3122].

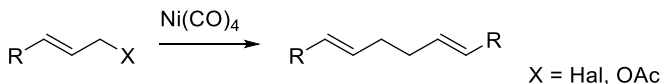
Схема 6.22



6.6. Інші металоорганічні похідні

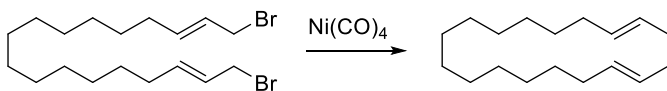
Карбоніл нікелю здатен каталізувати ряд перетворень алільних субстратів, зокрема, алільну конденсацію (схема 6.23).

Схема 6.23



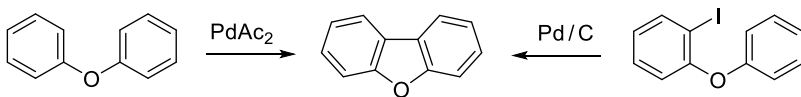
Цю реакцію можна використовувати для одержання макроциклів із 1,5-дієновим фрагментом (схема 6.24) [*J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89 (11), 2757]:

Схема 6.24



Звичайно, зараз паладій-каталізовані реакції утворення зв'язку C—C представлені дуже широко; особливо важливими ці перетворення є в хімії олефінів та аренів. Як приклади циклізацій можна навести два методи синтезу дибензофурану (схема 6.25): із дифенілового етеру у присутності ацетату паладію [*J. Org. Chem.*, **1975**, 40 (9), 1365] і з *o*-йодофенілового етеру у присутності паладію на вугіллі [*J. Org. Chem.*, **2015**, 80 (13), 6590].

Схема 6.25

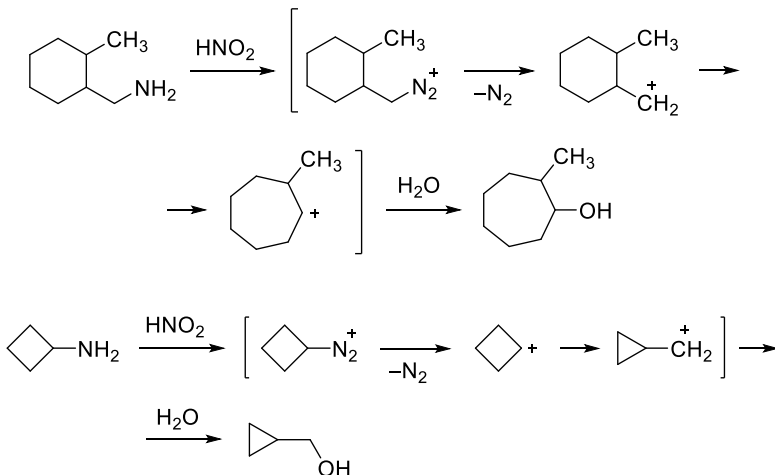


7. Звуження або розширення циклів

7.1. Рециклізація через стадію утворення карбокатиону

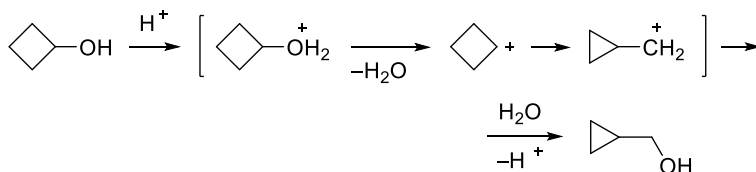
Перетворення первинних аліфатичних амінів при дії азотистої кислоти на спирти відбувається через послідовне утворення солей діазонію та карбокатионів. Останні часто зазнають перегрупування в більш стабільні структури, що у випадку циклічних похідних може привести до розширення чи звуження циклу (схема 7.1); такі реакції називають *перегрупуванням Дем'янова* [Org. React., 2011, 157].

Схема 7.1



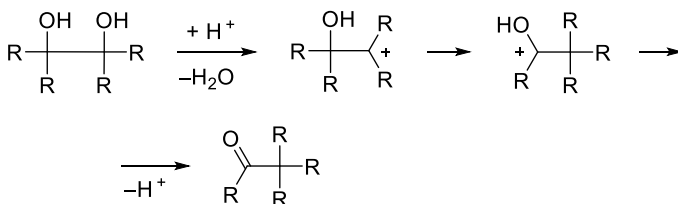
Схожим чином відбувається перегрупування циклічних спиртів у кислому середовищі (схема 7.2) [JACS, 1971, 93 (7), 1682].

Схема 7.2



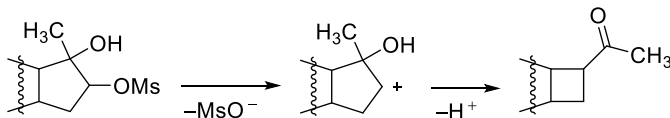
Уже згадані пінакони здатні в кислому середовищі до перегрупування зі зміною карбонового скелету (схема 7.3); рушійною силою *пінаколінового перегрупування* є стабілізація карбокатиону, що утворюється після відщеплення однієї з OH-груп. У реакцію вступають як самі діоли, так і деякі їхні похідні, зокрема, естери сульфокислот (схема 7.4).

Схема 7.3



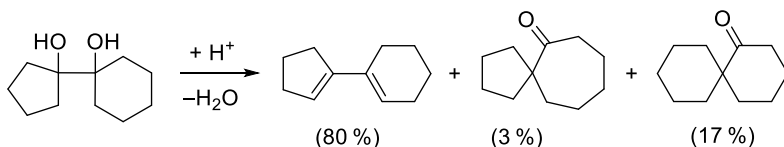
Перегрупування циклічних пінаконів, зазвичай, приводить до звуження циклу (схема 7.4).

Схема 7.4



Дегідратація циклічних пінаконів не завжди супроводжується зміною основного скелету, і відповідні продукти перегрупування утворюються лише в невеликій кількості (схема 7.5) [J. Org. Chem., 1963, 28 (10), 2690].

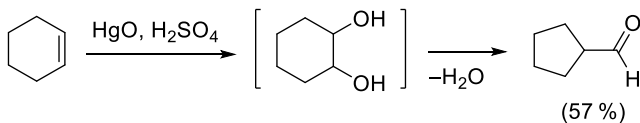
Схема 7.5



Гідратація алкенів у кислому середовищі та присутності HgO (*реакція Деніже*) має окисний характер і приводить до утворення віцинальних діолів, що в умовах реакції можуть зазнавати пінаколінового перегрупування. Тому алкени з ендосиклічним

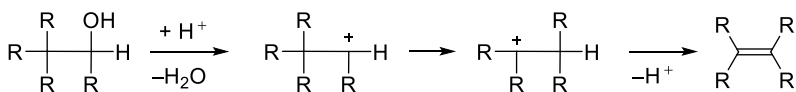
подвійним зв'язком у реакції Деніже перетворюються в карбонільні похідні з меншим розміром циклу (схема 7.6) [Bull. Soc. Chem. Fr., **1898**, 19, 494; *Synthesis*, **1971**, 527].

Схема 7.6



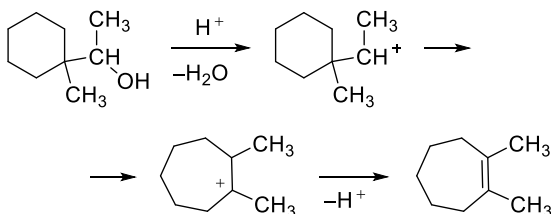
Зворотна пінаколіновому перегрупуванню ізомеризація карбонового скелету відбувається при дегідратації спиртів, що містять четвертинний атом Карбону (схема 7.7), і називається *ретропінаколіновим перегрупуванням*.

Схема 7.7



У випадку циклічних сполук (схема 7.8) цей процес може супроводжуватися як розширенням, так і звуженням циклу (за аналогією з перегрупуванням Дем'янова).

Схема 7.8

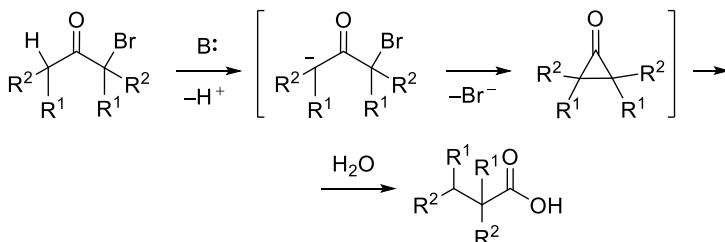


7.2. Рециклізація через стадію утворення карбаніону

α -Галогенкетони, у яких у положенні α' є рухливі протони, в основному середовищі зазнають *перегрупування Фаворського – Валлаха*, перетворюючись на карбонові кислоти (якщо основа – це водний поташ) або естери (у безводному середовищі із вико-

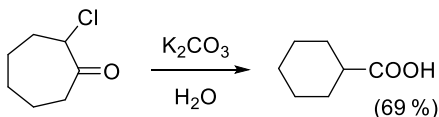
ристанням як основи алкоголятів металів). Проміжною сполукою в цій реакції є нестабільний циклопропанон (схема 7.9), що утворюється шляхом внутрішньомолекулярного C-алкілювання. Оскільки напрям розщеплення циклопропанону не завжди вдається передбачити, у цій реакції доцільно застосовувати симетрично побудовані сполуки.

Схема 7.9



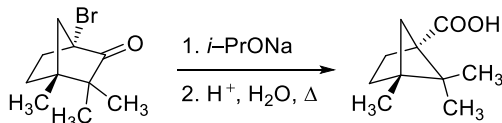
У випадку циклічних кетонів (схема 7.10) унаслідок перегрупування Фаворського відбувається звуження циклу [*J. Prakt. Chem.*, **1895**, 51, 533].

Схема 7.10



Звуження циклу вдалося здійснити навіть у випадку жорсткого біциклічного каркасу (схема 7.11) – на оптично чистій бромпохідній епіфенхону [*Tetrahedron Asymmetry*, **2015**, 26 (15–16), 810].

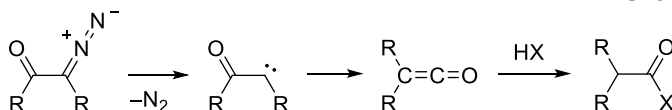
Схема 7.11



7.3. Рециклізація через стадію утворення карбену

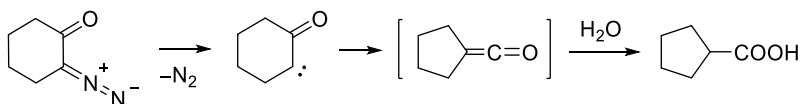
При термічному, фотолітичному або каталітичному (каталізатор – солі Ag, Cu, Pt, рідше – третинні аміни) розкладі діазокетонів утворюються карбени, які швидко перегруповуються в реакційноздатні кетени. Цю реакцію називають *перегрупуванням Вольфа – Шреттера* [Liebigs Ann. Chem., **1902** 325 (2), 129; Angew. Chem., **1975**, 87 (1), 52] і використовують для ізомеризації карбонового скелету в м'яких умовах. Самі кетени рідко вдається вилучити: вони взаємодіють із нуклеофілами, що є в реакційній суміші, утворюючи похідні карбонових кислот (схема 7.12).

Схема 7.12



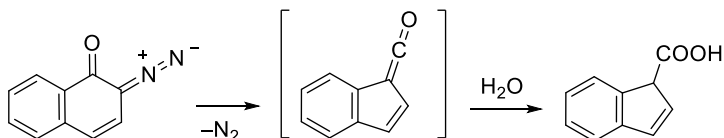
У випадку діазокетонів циклічної (схема 7.13) будови ця реакція є одним із методів зруження циклу.

Схема 7.13



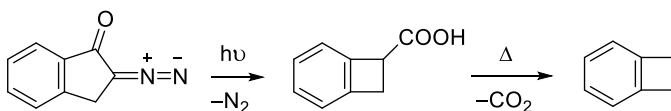
Аналогічне перегрупування відбувається також у ряду хінон-діазидів (*перегрупування Зюса*, схема 7.14) [Liebigs Ann. Chem., **1944**, 556 (1), 65].

Схема 7.14



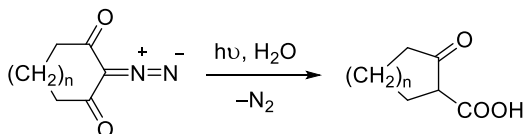
Схильність до такого перегрупування виявляють навіть сполуки, що внаслідок реакції утворюють напружені циклічні структури (схема 7.15).

Схема 7.15



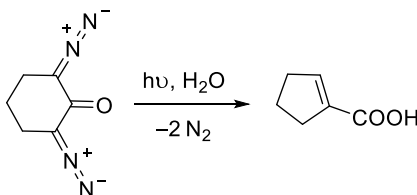
Циклічні 2-діазо-1,3-дикетони внаслідок перегрупування Вольфа перетворюються на циклічні α -кетокислоти зі зменшенням циклу на один атом Карбону (схема 7.16).

Схема 7.16



А циклічні 1,3-*bis*-діазо-2-кетони утворюють α,β -ненасичені циклокарбонові кислоти (схема 7.17), також зі зменшенням циклу.

Схема 7.17

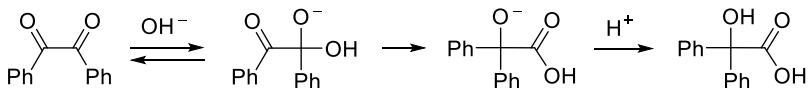


В останніх двох реакціях, щоб уникнути утворення суміші продуктів, варто застосовувати вихідні сполуки симетричної будови.

7.4. Бензилове перегрупування

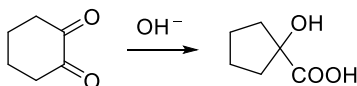
У сильнолужному середовищі α -дикетони (найчастіше, ароматичні) здатні перегрупуватися в α -гідрокси- α,α -діарил-карбонові кислоти (схема 7.18).

Схема 7.18



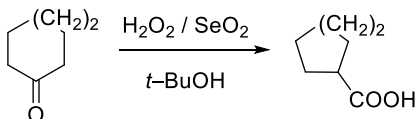
Тривіальна назва найпростішого ароматичного кетону, для якого характерне подібне перегрупування і на прикладі якого ця реакція була вперше виявлена, – бензил, звідси й назва самого перегрупування. Окрім як для ароматичних або гетероароматичних похідних ця реакція має значення і в ряду аліциклічних α -дикетонів, де використовується для звуження циклу (схема 7.19), зокрема, для модифікації стероїдів [Q. Rev. Chem. Soc., 1960, 14 (3), 221].

Схема 7.19



Для звуження циклу монофункціональних кетонів можна також застосовувати *перегрупування Пейна – Сміта* (схема 7.20), що відбувається у присутності окисників [J. Org. Chem., 1957, 22 (12), 1678].

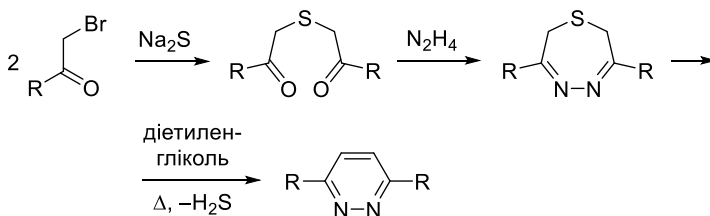
Схема 7.20



7.5. Рециклізація гетероциклів

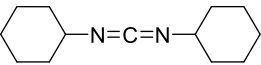
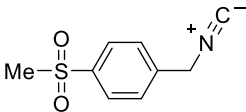
Синтетичні прийоми, пов'язані зі зміною розміру циклу шляхом перебудови зв'язків Карбон–Карбон, у гетероциклічному ряду використовують значно рідше, ніж для карбоциклів; але й тут є ряд цікавих і практично значимих перетворень.

Схема 7.21



Наприклад, при сильному нагріванні 2,7-дигідро-1,4,5-тіадеазепінів (ці сполуки легко добути із бромокетонів, сульфиду та гідразину) відбувається відщеплення H_2S і зменшення розміру циклу (схема 7.21). Цей метод є зручним для синтезу важкодоступних піразинів із об'ємними замісниками в положеннях 3 і 6 [*Bull. Chem. Soc. Japan*, **1989**, 62 (8), 2608].

Список умовних скорочень і позначень

ДМФА	диметилформа́мід
ПФК	поліфосфорна кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
DCC	<i>N,N'</i> -дициклогексилкарбодіімід, 
EWG	електроноакцепторна група (electron withdrawing group)
LA	кислота Льюїса (Lewis acid)
TEBA	триетилбензи́ламоній, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{BnN}^+$
TMS	триметилсилі́л, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$
TosMIC	тозилметилізоціанід, 

Рекомендована література

1. Агрономов А. Е. Избранные главы органической химии / А. Е. Агрономов. – М. : Химия, 1990. – 560 с.
2. Баби́чев Ф. С. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и С–Н, О–Н и S–Н-групп / Ф. С. Баби́чев, Ю. Л. Шаранин, В. П. Литвинов и др. / ред. Ф. С. Баби́чев. – К. : Наук. думка, 1985. – 200 с.
3. Бюлер К. Органические синтезы : в 2 ч. / К. Бюлер, Д. Пирсон. – М. : Мир, 1973.
4. Горі́чко М. В. Органічна хімія. Реакції карбонільних сполук / М. В. Горі́чко, В. Г. Пивоваренко. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2012. – 352 с.
5. Джоуль Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс. – М. : Мир, 2004. – 728 с.
6. Кери Ф. Углублённый курс органической химии : в 2 кн. / Ф. Кери, Р. Сандберг. – М. : Химия, 1981.
7. Кочешков К. А. Синтетические методы в области металлоорганических соединений лития, натрия, калия, рубидия и цезия / К. А. Кочешков, Т. В. Талалаева. – М. ; Л. : Изд. АН СССР, 1949. – 378 с.
8. Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура : в 4-х т. / Дж. Марч. – М. : Мир, 1987–1988. – Т. 1–4.
9. Мищенко Г. Л. Синтетические методы органической химии / Г. Л. Мищенко, К. В. Вацуро. – М. : Химия, 1982. – 440 с.
10. Общая органическая химия / ред. Д. Бартон, У. Д. Оллис : в 12 т. / пер. с англ. / ред. Н. К. Кочетков. – М. : Химия, 1981–1988. – Т. 1–12.
11. Ошкая В. П. Ангидридная конденсация / В. П. Ошкая. – Рига, «Зинатне», 1973. – 204 с.
12. Реутов О. А. Органическая химия : в 4 ч. / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. – 4-е изд. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – Ч. 1–4.
13. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии / П. Сайкс. – 3-е изд. – М. : Химия, 1977. – 320 с.

14. Смит В. Органический синтез – наука и искусство / В. Смит, А. Бочков, Р. Кейпл. – М. : Мир, 2001. – 574 с.
15. Смит В. А. Основы современного органического синтеза / В. А. Смит, А. Д. Дильман. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 750 с.
16. Терней А. Современная органическая химия : в 2 т. / А. Терней. – 2-е изд. – М. : Мир, 1981. – Т. 1, 2.
17. Химическая энциклопедия : в 5 т. / ред. И. Л. Кнунянц, Н. С. Зефилов. – М. : Сов. энциклопедия (т. 1–4), М. : Большая Российская энциклопедия, 1988–1998. – (Т. 5).
18. Hassner A. Organic Syntheses Based on Name Reactions / A. Hassner, I. Namboothiri. – 3rd ed. – Elsevier, 2011. – 612 p.
19. McMurry J. E. Organic Chemistry / John E. McMurry. – 9th ed. – Cengage Learning, 2015. – 1518 p.
20. Organic Chemistry / J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers. – Oxford University Press, 2001. – 1516 p.
21. Rizzo C. J. Advanced Organic Reactions (lecture notes) / C. J. Rizzo. <http://www.vanderbilt.edu/AnS/Chemistry/Rizzo/chem223/chem223.htm>

ЗМІСТ

ВСТУП	3
1. С-Алкілювання в аліфатичному ряду	5
1.1. Внутрішньомолекулярне С-алкілювання	5
1.2. Синтези аліциклічних сполук на основі ацетооцтового та малонового естерів	7
1.3. Інші реакції діалкілювання	10
1.4. Взаємодія біс-алкілюючого агента з С-бінуклеофілом	10
2. Альдольно-критонова конденсація	11
2.1. Мономолекулярна циклоконденсація альдольно- критонового типу	11
2.2. Циклоконденсація карбонільних сполук, у якій задіяно кілька молекул	15
3. С-Ацилювання в аліфатичному ряду	21
3.1. Внутрішньомолекулярна естерна конденсація	21
3.2. Ацилювання нуклеофільного Карбону ангідридами карбонових кислот	24
3.3. Ацилювання активної α -метиленової ланки кетонів карбоксильною або естерною групою	26
3.4. Циклоконденсація за участі нітрильної групи як електрофіла	27
4. Конденсація за участі двох карбонільних груп	32
4.1. Ацилоїнова конденсація	32
4.2. Пінаконова конденсація	33

5. С-Алкілювання та С-ацилювання ароматичних циклів з утворенням конденсованих систем	36
5.1. Внутрішньомолекулярне С-алкілювання за Фріделем – Крафтсом	36
5.2. Міжмолекулярне С-алкілювання за Фріделем – Крафтсом	38
5.3. Внутрішньомолекулярне С-ацилювання за Фріделем – Крафтсом	39
5.4. Міжмолекулярне С-ацилювання за Фріделем – Крафтсом	41
5.5. Інші циклоконденсації з електрофільною атакою ароматичного циклу	41
6. Використання металоорганічних сполук для синтезу карбоциклів	45
6.1. Реакція Вюрца	45
6.2. Купруморганічні сполуки. Реакція Ульмана	47
6.3. Літієорганічні сполуки	48
6.4. Циклізації за участі реактивів Гріньяра	48
6.5. Цинкоорганічні похідні	51
6.6. Інші металоорганічні похідні	52
7. Звуження або розширення циклів	53
7.1. Рециклізація через стадію утворення карбокатіону	53
7.2. Рециклізація через стадію утворення карбаніону	55
7.3. Рециклізація через стадію утворення карбену	57
7.4. Бензилове перегрупування	58
7.5. Рециклізація гетероциклів	59
Список умовних скорочень і позначень	61
Рекомендована література	62