

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

РЕАКЦІЇ КАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК

Навчальний посібник

*Рекомендовано Міністерством освіти і науки, молоді та спорту України
як навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів*



УДК 543.632(075.8)
ББК 24.234.5я73
Г69

Автори:
М. В. Горічко, В. Г. Пивоваренко

Рецензенти:
д-р фарм. наук, проф. А. М. Демченко
(Чернігівський національний педуніверситет ім. Т. Г. Шевченка)
канд. хім. наук, доц. В. С. Толмачова
(Національний педагогічний університет ім. М. П. Драгоманова)
д-р хім. наук, проф. В. С. Броварець
(Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України)

*Рекомендовано до друку вченою радою хімічного факультету
протокол № 2 від 20 жовтня 2011 року*

Г69 Органічна хімія. Реакції карбонільних сполук : навчальний посіб-
ник / М. В. Горічко, В. Г. Пивоваренко. – К. : Видавничо-поліграфічний
центр “Київський університет”, 2012. – 352 с.
ISBN 978-966-

Подано складний масив інформації щодо реакцій ключового класу органічних сполук адаптовано для початківців. У першому розділі викладено теорію будови карбонільних сполук (КС) і логіку її зв'язку з хімічними властивостями. Наведено характерні реакції КС і пояснення механізмів взаємодії, а також окремі приклади синтезів. Чотири наступні розділи призначені для поглибленого вивчення предмету.

Для студентів природничих факультетів вищих навчальних закладів.

УДК 543.632(075.8)
ББК 24.234.5я73

Гриф надано Міністерством освіти і науки, молоді та спорту України
(лист № 1/11-8099 від 28.05.12)

ISBN 978-966-

© Горічко М. В., Пивоваренко В. Г., 2012
© Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
ВПЦ “Київський університет”, 2012

Список умовних скорочень

3CC	трикомпонентна конденсація
4CC	чотирикомпонентна конденсація
9-BBN	9-борабіцикло[3.3.1]нонан
A	аденозин
Ac	ацетил
ADDP	1,1'-(азодикарбоніл)дипіперідин
AIBN	2,2'-азобісізобутиронітрил
Alpine-borane®	<i>B</i> -ізопінокамфеніл-9-борабіцикло[3.3.1]нонан
AOM	<i>n</i> -анізілоксиметил = <i>n</i> MeOC ₆ H ₄ OCH ₂ -
Ar	арил
B:	основа
[bimim]Cl•2AlCl ₃	1-бутил-3-метилімідазолій хлороалюмінат
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-динафтил
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбоніл
BT	бензотриазол
Bz	бензоїл
Cbz	бензилоксикарбоніл
CuTC	міді тіофен-2-карбоксилат
DABCO	1,4-дізабіцикло[2.2.2]октан
DBU	1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундецен-7
DCC	1,3-дициклогексилкарбодіімід
DDQ	2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінон
<i>De</i>	діастереомерний надлишок
DEAD	діетилазодикарбоксилат
(DHQ)2-PHAL	1,4-біс(9- <i>O</i> -дигідрохінін)-фталазин
(DHQD)2-PHAL	1,4-біс(9- <i>O</i> -дигідрохінідин)-фталазин
DIAD	діізопропілазодикарбоксилат
DIBAL	діізобутилалюмінію гідрид

DIPEA	діізопропілетиламін (основа Хюніга)
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамід
DMAP	4- <i>N,N</i> -диметиламінопіридин
DME	1,2-диметоксиетан
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамід
DMFDMA	диметилацеталь <i>N,N</i> -диметилформаміду
DMS	диметилсульфід
DMSO	диметилсульфоксид
DMSY	диметилсульфоксоній метилід
DMT	диметокситритил
DPPA	дифенілфосфорилазид
dppb	1,4-біс(дифенілфосфіно)бутан
dppe	1,2-біс(дифенілфосфіно)етан
dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
dppp	1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан
<i>dr</i>	діастереомерне відношення
DTBAD	ди- <i>трет</i> -бутилазодикарбонат
DTBMP	2,6-ди- <i>трет</i> -бутил-4-метилпіридин
E1	мономолекулярне елімінування
E1cB	мономолекулярне елімінування каталізоване основою
E2	бімолекулярне елімінування
EDDA	етилендіамін діацетат
<i>ee</i>	енантіомерний надлишок
Eq	еквівалент
Et	етил
EtOAc	етилацетат
HMDS	гексаметилдисілазан
HMPA	гексаметилфосфортриамід
HMTTA	1,1,4,7,10,10-гексаметилтриетилентетраамін
IBX	<i>o</i> -йодоксибензойна кислота
Imd	імідазол
KHMDS	гексаметилдисілазид калію
LAH	алюмогідрид літію
LDA	діізопропіламід літію

LHMDS	гексаметилдисілазид літію
LTMP	2,2,6,6-тетраметилпіперидид літію
M	метал
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -хлоропербензойна кислота
MCRs	багатокомпонентна реакція
Me	метил
Mes	мезитил
MPS	морфолін-полісульфід
Ms	метилсуфоніл
MWI	мікрохвильове випромінювання
MVK	метилвінілкетон
NBS	<i>N</i> -бромосукцинімід
NCS	<i>N</i> -хлоросукцинімід
NIS	<i>N</i> -йодосукцинімід
NMP	1-метил-2-піролідон
Nos	нозилат (4-нітробензенсульфонат)
<i>N</i> -PSP	<i>N</i> -фенілселенофталімід
<i>N</i> -PSS	<i>N</i> -фенілселеносукцинімід
Nu:	нуклеофіл
PCC	пірідиній хлорохромат
PDC	дихромат пірідинію
Piv	півалоїл
PMB	<i>p</i> -метоксибензил
PPA	поліфосфорна кислота (ПФК)
PPTS	толуолсульфонат пірідинію
PyPh ₂ P	α -піридилдифенілфосфін
Pyr (Py)	піридин
Red-Al	біс(метоксиетокси)алюміній гідрид на- трію
Salen	<i>N,N</i> -дісалісуліденетилендіамін
SET	одноелектронне перенесення
SIBX	стабілізована IBX
SM	вихідна речовина (starting material)
SN1	мономолекулярне нуклефільне заміщення
SN2	бімолекулярне нуклефільне заміщення
SNAr	нуклефільне заміщення в ароматичному

	циклі
TBABB	тетра- <i>n</i> -бутиламоній дибензоат
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламоній фторид
TBAO	1,3,3-триметил-6-азабіцикло[3.2.1]октан
TBDMS	<i>m</i> -бутилдиметилсіліл
TBDPS	<i>m</i> -дифенілсіліл
<i>t</i> -Bu	<i>m</i> -бутил
TDS	тексилдиметилсіліл
TEA	триетиламін
TEOC	триметилсілілетоксикарбоніл
Tf	трифторометансульфоніл (трифліл)
TFA	трифтороцтова кислота
TFAA	трифтороцтовий ангідрид
THF	тетрагідрофуран
TIPS	триізопропілсіліл
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметилетилендіамін
TMG	1,1,3,3-тетраметилгуанідин
TMP	тетраметилпіперідин
TMS	триметилсіліл
TMSCl	триметилхлоросілан
TMSCN	триметилсілілціанід
TMSI	триметилйодосілан
TMSOTf	триметилсілілтрифлат
Tol	толуен чи толіл
Tol-BINAP	2,2'-біс(ди- <i>n</i> -толілфосфіно)-1,1'-динафтил
TosMIC	<i>n</i> -толілсульфонілметил ізоціанід
Ts	тозил
UHP	комплекс сечовини з перекисом водню
Δ	кип'ятіння зі зворотним холодильником

ВСТУП

Характерною ознакою розвитку сучасних напрямків природничих наук є взаємопроникнення та поєднання класичних наукових галузей. У випадку органічної хімії це проявляється в зростанні ролі фізичних методів дослідження будови та властивостей нових сполук, а також у зростанні рівня апаратного оснащення лабораторій і в автоматизації процесів синтезу й ретросинтетичного аналізу. Як наслідок, скорочується тривалість процесу дослідження нової сполуки: від її проектування, синтезу, до доведення хімічної будови та встановлення властивостей. У той же час органічний синтез як основний і стратегічний метод створення новітніх матеріалів і речовин невинно проникає у прикладні напрямки науки: нафтохімія, фармація, медицина, агрохімія, ветеринарія, молекулярна біологія, косметологія, парфумерія, нанотехнології, харчові технології тощо. Тут органічний синтез часто стає ключем до нових результатів і відкриттів.

Статистика реакцій, які застосовуються в органічному синтезі свідчить про те, що тут домінантну роль відіграють карбонільні сполуки – похідні альдегідів, кетонів, карбонових кислот тощо. Саме їх застосування як реагентів приводить до найширшої множини структур і високих виходів при отриманні цільових продуктів. Такий високий статус карбонільних сполук не викликає здивувань, якщо врахувати їх відносну доступність і стабільність з одного боку та високу реакційну здатність – з іншого. Проте, головну увагу до цього класу мабуть привертає домінування в природі й біологічна активність окремих представників.

Карбонільна група є напрочуд збалансованим об'єктом у хімічних реакціях. Її π -система є електронodefіцитною і тому служить об'єктом для атаки електронозбагаченими частинками: нуклеофілами та відновниками. У переважній більшості випадків для такої атаки та подальшого приєднання не виникає просторових перешкод, оскільки її sp^2 -гібридизований атом карбону є просторово доступним. Отже, реакції за участі карбонільної групи є порівняно швидкими, бо мають низьку енергію активації.

Крім того, атом оксигену карбонільної групи може служити нуклеофілом при взаємодії з електронодефіцитними молекулами й іонами. Така властивість приводить до ще одного ряду реакцій, які широко використовуються в органічній хімії. Найбільш розповсюджений приклад – це кислотний каталіз – протонування карбонільної групи з метою посилення її реакційної здатності. Інші приклади – це утворення солей хлорімінію та *O*-ацилсечовин – популярних проміжних продуктів у численних органічних синтезах. Насамкінець, керованість реакцій за участю карбонільних сполук, коли шляхом регулювання умов (температури, природи середовища та каталізатора) вдається досягнути переважного утворення лише бажаного продукту, теж значно посилює популярність цього класу.

Отже, необхідність класифікації широкого загалу реакцій карбонільних сполук уже давно настала. Це і спонукало нас до написання цього посібника.

Посібник складається з двох частин: для студентів-початківців (перший розділ) і більш досвідчених читачів (усі подальші розділи). У першому розділі викладено теоретичні основи будови карбонільних сполук і логіку зв'язку будови з хімічними властивостями. Призначенням теоретичних викладок є формування у початківців правильного та повноцінного розуміння реакційної здатності органічних молекул і результатів їхньої взаємодії. Тут також наводяться ключові реакції карбонільних сполук і пояснення механізмів взаємодії, а також окремі приклади синтезів. Значну увагу приділено хімічним властивостям найпростіших представників цього класу.

Три наступні розділи присвячені реакціям карбонільних сполук з утворенням нециклічних продуктів. Вміст цих розділів систематизовано за типом реакції та за її результатом, яким є скорочення, збереження або зростання довжини карбонового ланцюга молекули під час реакції. У кожному випадку наводяться механізм взаємодії, окремі приклади реакцій і список посилань на першоджерела. Аналогічну побудову мають наступні розділи, що присвячені синтезу гетероциклічних сполук на основі карбонільних. Наведено приклади синтезу малих циклів, а та-

кож п'яти- та шестичленних гетероциклічних молекул як ароматичної, так і насиченої природи.

Автори висловлюють щиру подяку студентам Марії Ломовській, Матвію Вернидубу, Тарасу Савчуку та Денису Бондарю, які надали значну допомогу в наборі схем реакцій. Сподіваємося, що цей посібник стане у пригоді широкому колу студентів і науковців, які зацікавлені у практичному застосуванні методів органічного синтезу.

Розділ 1

Найважливіші реакції конденсації карбонільних сполук і їхні механізми

Електронна будова карбонільної групи

Важливі терміни.

Нуклеофіл – нейтральна або негативно заряджена частка, що містить неподілену пару електронів. Ця неподілена пара електронів утворює хімічний зв'язок у подальших перетвореннях.

Електрофіл – нейтральна або позитивно заряджена частка, що містить вакантну або електронодефіцитну орбіталь. Ця орбіталь утворює хімічний зв'язок у подальших перетвореннях.

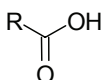
До карбонільних сполук належать усі органічні сполуки, які містять у молекулі карбонільну групу $C=O$. Це в першу чергу – альдегіди та кетони, а також – карбонові кислоти та їхні численні похідні: галогенангідриди, ангідриди, естери, тіоестери, аміди, гідразиди, солі тощо.



Альдегід



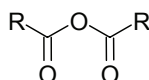
Кетон



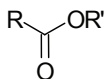
Карбонова
кислота



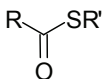
Хлорангідрид
кислоти



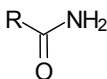
Ангідрид
кислоти



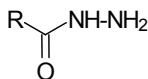
Естер



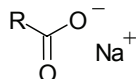
Тіоестер



Амід
кислоти

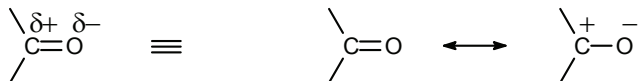


Гідразид
кислоти

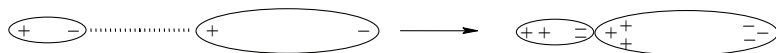


Сіль
кислоти

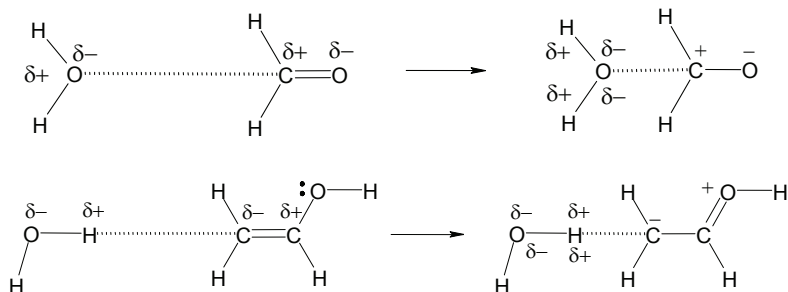
Карбонільна група утворена атомами карбону й кисню, між якими існує подвійний зв'язок. Цей зв'язок значною мірою поляризований – електронна густина зміщена в бік атома кисню внаслідок значно вищої електронегативності останнього. Поляризацію карбонільної групи показують за допомогою лівої формули або двох мезомерних структур справа:



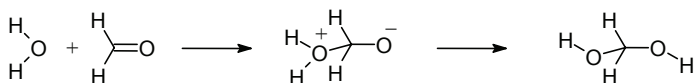
Іони та полярні молекули, якщо вони присутні в оточенні, збільшують поляризацію міжатомного зв'язку в карбонільній групі.



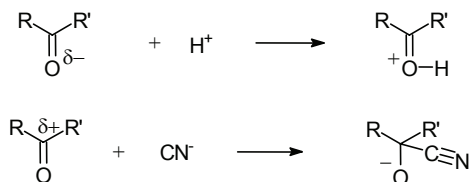
Напрямок зміщення
електронної густини



Результатом цього може бути утворення нового міжатомного зв'язку:



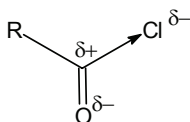
Отже, поляризація міжатомного зв'язку в карбонільній групі призводить до того, що атом карбону збіднюється електронною густиною й тому може реагувати з нуклеофілами, а атом оксигену – збагачується електронною густиною й тому може реагувати з електрофілами:



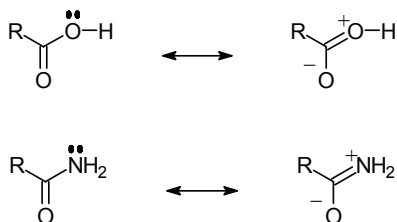
Часто такі первинні продукти взаємодії є реакційноздатними. Вони реагують із наявними в їхньому оточенні молекулами чи іонами, утворюючи більш стійкі продукти. Далі ви переконаєтесь у цьому, вивчаючи реакції карбонільних сполук.

Вплив сусідніх замісників на розподіл електронної густини в молекулі карбонільних сполук. Вплив карбонільної групи на властивості сусідніх груп

Реакційна здатність карбонільної групи регулюється замісниками, присутніми біля атома карбону. Електроноакцепторні замісники ($-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SR}$) збільшують позитивний заряд на атомі карбону, а з ним – і активність карбонілу в реакціях приєднання до нього нуклеofilів.

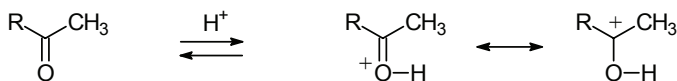


Електронодонорні замісники (алкільні й ароматичні групи, $-\text{O}^-$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$) зменшують позитивний заряд на атомі карбону і цим роблять карбонільну сполуку пасивнішою в реакціях приєднання нуклеofilів. Варто зазначити, що пасивація карбонільної групи оксигено- та нітрогеновмісними замісниками здійснюється за рахунок позитивного мезомерного впливу останніх:

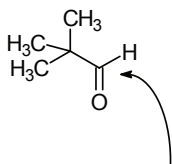


Унаслідок такого впливу солі й амідні кислот є найменш активними сполуками в реакціях конденсації.

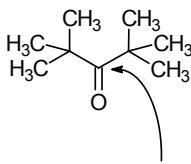
Протонування карбонільної групи (приєднання протону до атома оксигену) значно підвищує позитивний заряд на атомі карбону, а з ним – і активність карбонільної групи в реакціях приєднання.



Великі за об'ємом замісники обмежують доступ нуклеофіла до атома карбону карбонільної групи, унаслідок чого вона частково або повністю втрачає свою активність у реакціях приєднання.



Приєднання ускладнене



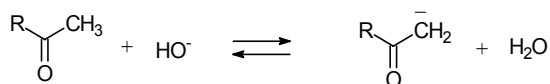
Приєднання неможливе

Слід зазначити, що й сама карбонільна група змінює властивості замісників. Наприклад, унаслідок її електроноакцепторних властивостей зв'язаний із нею атом нітрогену значно втрачає основні властивості.

Метильна, метиленова або метинова групи набувають помітних кислотних властивостей (див. явище гіперкон'югації).



Остання схема означає, що карбоніловмісна сполука в лужних умовах може утворити аніон, якщо в α -положенні до карбонілу в ній присутній атом гідрогену:



Подібні аніони є нуклеофілами. Вони здатні приєднувати електронодефіцитні атоми (електрофіли), утворюючи з ними зв'язки як за атомом карбону, так і за атомом оксигену. Наприклад:



Карбонільна сполука та її протонована форма в органічних реакціях часто виступають як електрофіли. Приєднання до них різноманітних С-нуклеофілів (у тому числі – і згаданих вище) є прикладами численних реакцій конденсації карбонільних сполук (див. далі).

Дикарбонільна сполука легше відщеплює протон (є більш сильною кислотою), ніж монокарбонільна. Оскільки нітро- та ціаногрупи теж володіють значними електроноакцепторними властивостями, їх відповідні СН-похідні теж будуть проявляти кислотні властивості. Подібні сполуки називають СН-кислотами (табл. 1).

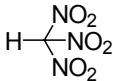
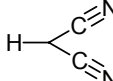
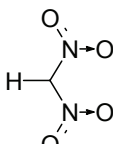
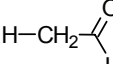
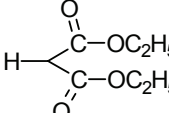
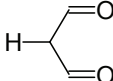
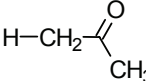
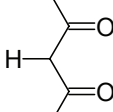
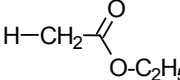
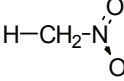
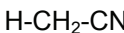
СН-кислоти часто використовуються в органічних синтезах для генерації реакційноздатних карбаніонів із метою подальшо-

го утворення С-С-зв'язку. Як бачимо з табл. 1, генерувати карбаніон із монокарбонільної або мононітросполуки можна лише при застосуванні сильної основи.

Протонування кисню карбонільної групи збільшує її електроноакцепторні властивості, а з ними – і рухливість протонів α -метиленової групи (останнє перетворення):



Таблиця 1

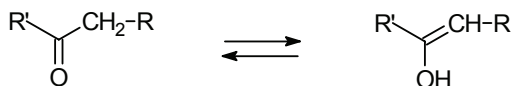
СН-кислоти			
Сполука	pK_a^*	Сполука	pK_a^*
	1,0		10,4
	4,0		13,0
			13,5
	5,0		20
	9,0		25
	10,2		25

* pK_a відповідає значенню pH , при якому іонізовано 50 % СН-кислоти.

Згадані властивості карбонільних сполук зумовлюють можливість їхньої ізомеризації, яка отримала назву кето-енольної таутомерії.

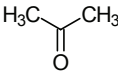
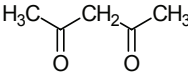
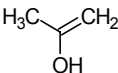
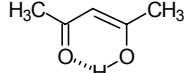
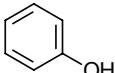
Кето-енольна таутомерія

Кетони й еноли – це структурні ізомери. У присутності слідів кислоти або основи між оксо- та енольною формами встановлюється рівновага:

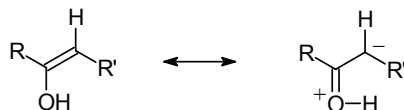


де R, R' = H, CH₃

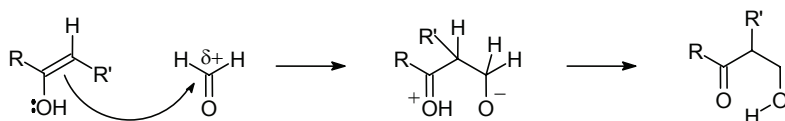
У рівноважній суміші переважає термодинамічно більш стабільна сполука. Для альдегідів і простих кетонів у такій суміші завжди домінує оксо-форма (~99,99 %). Для сполук специфічної будови співвідношення між формами в рівноважній суміші може змінюватись у широких межах. Ось деякі приклади:

Сполука			
Структура енольної форми			
Вміст енольної форми в рівноважній суміші, %	~0,0001	50	~100

π-Зв'язок енольної форми і атом карбону в α-положенні збагачені електронною густиною внаслідок позитивного мезомерного впливу гідроксигрупи:



Тому еноли здатні приєднувати електрофільні частинки або ж приєднуватися до атомів, що мають частковий позитивний заряд:

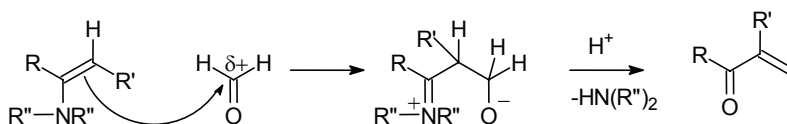


Енаміни

Подібно до альдегідів і кетонів, їхні азотисті похідні – альдіміни й кетіміни здатні до таутомеризації:

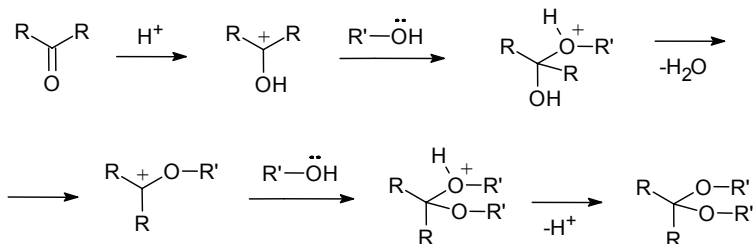


Як і у випадку енолу, π -зв'язок енаміну і атом карбону в α -положенні збагачені електронною густиною внаслідок позитивного мезомерного впливу сусідньої аміногрупи. Це робить енаміни здатними до багатьох реакцій, що характерні для активних алкенів (зокрема – до реакцій приєднання за кратним зв'язком). Енаміни застосовують у препаративних синтезах багатьох типів органічних сполук. Особливо широко використовують N,N-діалкіленаміни, які не можуть ізомеризуватися в кетімін. Наприклад:



Утворення ацеталів і кеталів

Ацетальми називаються продукти приєднання до молекули альдегіду двох молекул спирту. Відповідний продукт, утворений кетоном, називається *кеталем*. Ацеталі й кеталі утворюються у присутності сильної кислоти (наприклад, сірчаної).

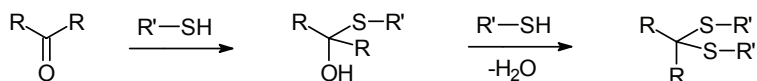


де $R, R' = H, CH_3$

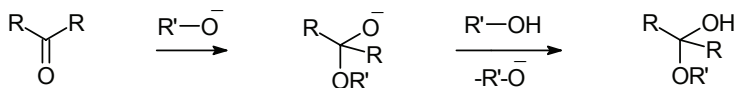
ацеталь або кеталь

У кислих умовах, у присутності води за зворотною схемою проходить гідроліз ацеталів і кеталів. У присутності луку ці сполуки стійкі до гідролізу.

Тіоацеталі і тіокеталі утворюються з відповідних тіолів легше ніж їхні оксигеновмісні аналоги, оскільки нуклеофільність атому сульфуру набагато вища, ніж атома кисню в спиртах.



У лужних умовах до молекули альдегіду або кетону може приєднатися лише одна молекула спирту. Роль каталізатора в цій реакції відіграє алкогольат лужного металу, зазвичай – натрію. Утворені сполуки називаються напівацетатами (напівкетатами).



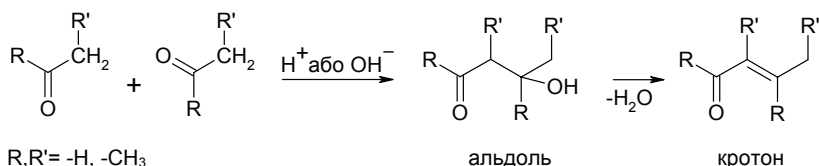
де $R, R' = H, CH_3$

напівацеталь або напівкеталь

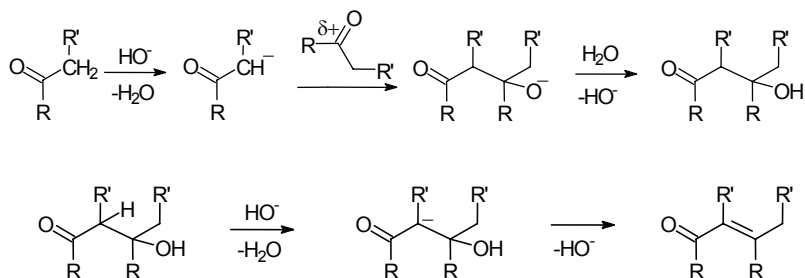
Оскільки подібні реакції є оборотними, напівацеталі і напівкеталі піддаються гідролізу як у кислих, так і в лужних умовах.

Альдольна та кротонова конденсації

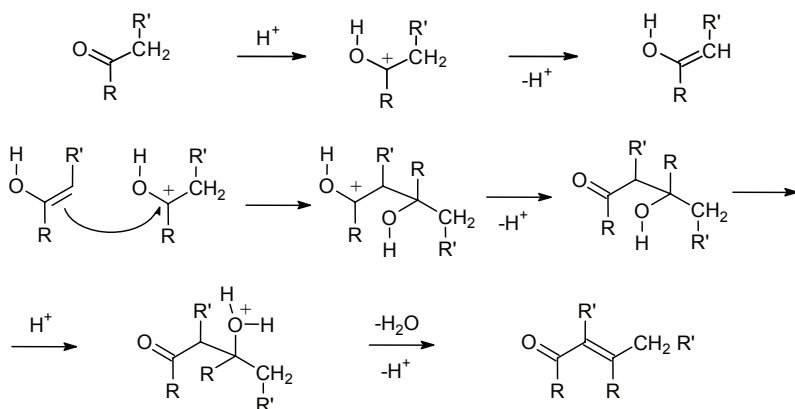
Альдегіди й кетони здатні до самоконденсації у присутності кислоти або лугу:



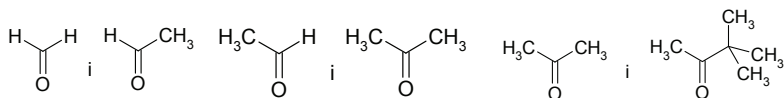
Утворений унаслідок конденсації двох альдегідів спирт називають альдолем (альдегідалкоголем), а саму конденсацію – альдольною. Продукт, що утворюється після відщеплення води від альдолю має назву кротонон. Тому послідовність реакцій з утворенням ненасиченого альдегіду або кетону називають кротоновою конденсацією. В умовах кислотного каталізу завжди виділяють лише ненасичений альдегід або кетон. А от у лужних умовах, при обережному проведенні реакції, можна виділити проміжний продукт – альдоль. Детальний механізм альдольної та кротонової конденсацій має вигляд:



У кислому середовищі спочатку утворюється енол, який далі взаємодіє з протонованою молекулою альдегіду чи кетону:

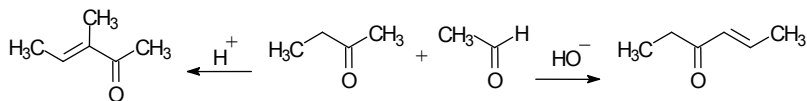


Аналізуючи механізм реакції ви помітите, що одна з молекул карбонільної сполуки взаємодіє своєю метиленою групою (або метильною $-\text{CH}_3$ чи метиновою $-\text{CH}=\text{}$), а друга – карбонільною групою $\text{C}=\text{O}$. Відповідно до цього їх називають метиленою та карбонільною компонентами реакції. Як визначити, яка зі сполук буде карбонільною, а яка метиленою компонентою реакції, коли взаємодіють два різних альдегіди чи кетони? Карбонільною компонентою завжди виступає альдегід, у якого більша просторова доступність карбонільної групи. При однаковій просторовій доступності карбонільної групи вирішальну роль відіграє величина позитивного заряду на атомі карбону в ній. Унаслідок цього, у наведених парах сполук карбонільною компонентою буде виступати перша сполука, а самоконденсація молекул другої буде мало вираженою, або зовсім невираженою в продуктах реакції:

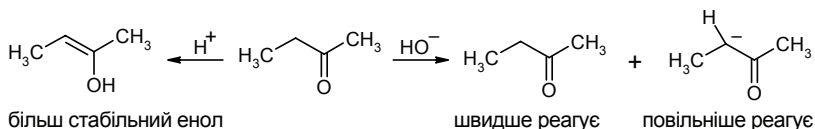


Формальдегід завжди виступає карбонільною компонентою в реакціях конденсації. При конденсації альдегіду й кетону, як правило, метиленою компонентою є кетон.

Несиметрично збудовані кетони можуть утворювати два продукти конденсації. Наприклад:



У кислому середовищі конденсація відбувається за метиленою групою метилетилкетону, а в лужному – переважно за метильною. Який із двох продуктів утвориться, визначає природа проміжних сполук. У кислому середовищі утворюється переважно більш стабільний енол із кратним зв'язком посередині молекули (він далі реагує з альдегідом), у той час, як у лужному середовищі швидше реагує просторово менш ускладнений первинний карбаніон.



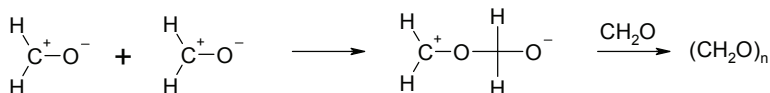
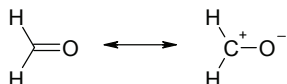
В альдольно-котоновій конденсації використовують широкий набір каталізаторів: сухий HCl, H₂SO₄, катіоніти в H⁺-формі, гідрохлориди амінів (кислотні каталізатори), водно-спиртові розчини лугів, аніоніти в OH⁻-формі, CaC₂, K₂CO₃, алкоголяти натрію, піперидин (основні каталізатори).

Конденсації найпростіших представників карбонільних сполук

Формальдегід

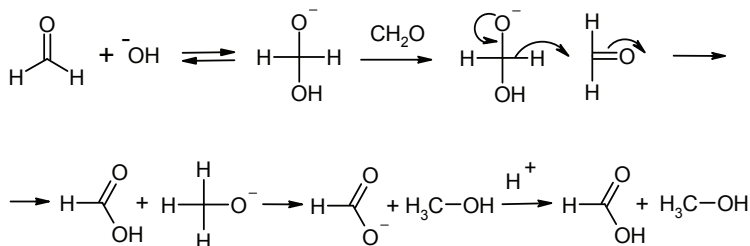
Найпростішою карбонільною сполукою є формальдегід (мурашиний альдегід). Це безбарвний газ із різким подразнюючим запахом; температура плавлення –118 °С, температура кипіння –19,2 °С. Комерційно доступним є лише водний розчин формальдегіду, що має назву формалін. Молекула формальдегіду в ньому міститься у вигляді гідрату CH₂(OH)₂ на 99,9 %. Проте в чистому вигляді формальдегід досить швидко вступає в реакції

конденсації. Як це відбувається? Уважно розглядаючи молекулу формальдегіду легко помітити, що єдиним електрофільним центром у молекулі є атом карбону карбонільної групи, а єдиним нуклеофільним центром – атом кисню карбонільної групи, оскільки лише він має неподілені електронні пари. При кімнатній температурі формальдегід досить швидко полімеризується за типом "голова до хвоста".



Цей полімер має назву параформ. При нагріванні можливий зворотний процес, тому параформ є зручним джерелом сухого формальдегіду, що, зазвичай одразу вводять в інші реакції конденсації.

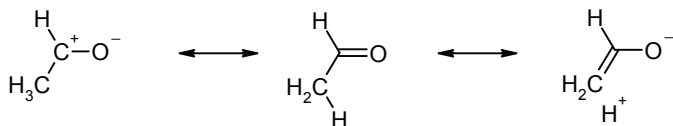
Для формальдегіду можливий ще один шлях взаємодії з самим собою – це окисно-відновне диспропорціонування при дії концентрованого лугу з утворенням метанолу й мурашиної кислоти, що отримало назву реакції Канніццаро. Механізм реакції полягає в нуклеофільному приєднанні гідроксид іона до карбонільної групи з подальшим гідридним перенесенням:



У цю реакцію вступають лише ті альдегіди, що не містять протону в α -положенні до карбонільної групи, інакше відбувається альдольна конденсація.

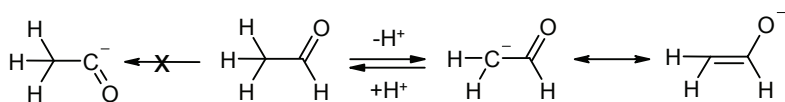
Оцтовий альдегід

Наступною карбонільною сполукою, що містить уже два атоми карбону є ацетальдегід або оцтовий альдегід. Це безбарвна рідина із задушливим запахом (розведені водні розчини мають фруктовий запах); температура кипіння 20 °С. Ацетальдегід комерційно доступний у чистому вигляді, може зберігатись роками без змін на відміну від формальдегіду. Причина – нижча електрофільність атома вуглецю карбонільної групи. Метильна група порівняно з атомом гідрогену є електронодонорною (проявляє позитивний індуктивний і мезомерний ефекти), чим гасить позитивний заряд на атомі карбону карбонільної групи



Проте ацетальдегід, потрапивши в слабко лужне чи в слабко кисле середовище, вступає в реакцію альдольної конденсації.

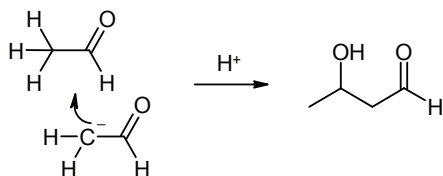
Що відбувається в лужному, чи краще сказати в основному середовищі? Оборотноє депротонування:



Цікаво, що основа відщеплює протон, який зв'язаний із сусіднім до карбонільної групи атомом карбону, незважаючи на акцепторні властивості групи СО. Це пояснюється стабільністю утвореного аніону. Енолят аніон суттєво стабільніший, оскільки в ньому можлива делокалізація негативного заряду між атомами карбону й кисню – карбаніонна орбіталь може бути копланарна з π -зв'язком карбонільної групи. В ацилкарбаніоні вони ортогональні.

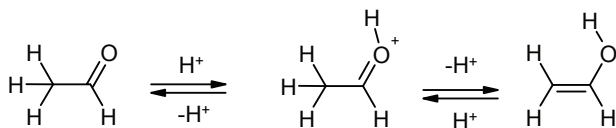
Згідно зі значенням pK_a (табл. 1), така основа як водний луг суттєво депротонує ацетальдегід. Енолят аніон є амбідентним нуклеофілом і може реагувати з електрофілами як за атомом кисню так і за атомом карбону. Із таким електрофілом як нейтральна молекула

ацетальдегіду реакція відбувається за атомом карбону (м'яким нуклеофільним центром із точки зору теорії ЖМКО, тобто тим, що краще поляризується) і утворюється С-С зв'язок (пояснить, чому).

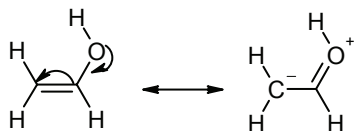


Продукт реакції має тривіальну назву "альдоль".

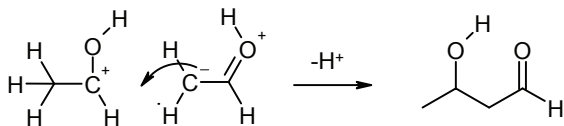
У кислих умовах механізм конденсації дещо інший. Ацетальдегід може протонуватися лише за атомом кисню. Це суттєво підвищує електрофільність атома карбону карбонільної групи. Протонування звісно оборотне і в слабко кислих умовах рівновага зміщена в бік непроторованої форми (карбонільна група менш основна ніж спиртова чи етерна). Але протонований ацетальдегід може не тільки вступити в реакцію *O*-депротонування з утворенням вихідної молекули ацетальдегіду (хоча це й головний напрямок), але і в реакцію *C*-депротонування, з утворенням молекули енолу ацетальдегіду.



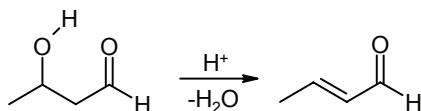
Енол ацетальдегіду можна зобразити у вигляді дипольної мезомерної структури, що показує його С-нуклеофільні властивості.



Реагуючи з протонованою молекулою ацетальдегіду, цей енол утворює альдоль

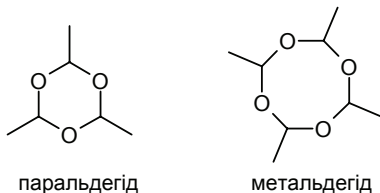


Конденсація в кислих умовах приводить до утворення кротонового альдегіду, оскільки альдол досить легко дегідратується.



Згадаємо, що для ацетальдегіду притаманна здатність до кето-енольної таутомерії. Справді, у чистому ацетальдегіді міститься незначний відсоток енолу. Зауважимо, що енол не взаємодіє з нейтральною карбонільною сполукою на відміну від енолят-аніону. У нейтральному середовищі немає ні енолят-аніону, ні протонованої форми карбонільної сполуки. Це пояснює стабільність ацетальдегіду при зберіганні.

Цікаво, що в дуже кислих умовах (концентрована сірчана кислота) реалізується конденсація аналогічна до полімеризації формальдегіду з утворенням циклічних продуктів паральдегіду (тример) і метальдегіду (тетрамер).

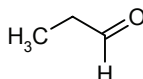
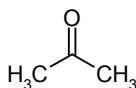


У сильно кислих умовах концентрація енолу близька до нуля, оскільки він протонується кислотою, і єдиним можливим у цих умовах нуклеофілом є атом кисню карбонільної групи.

Ацетальдегід не може вступати в реакцію Канніццаро – ні сам із собою, ні в перехресну (коли реагують дві різні карбонільні сполуки – одна відновлюється, інша окиснюється), оскільки в лужних умовах реакції швидко утворюється енолят-аніон, що дає продукти альдольно-кротонової конденсації.

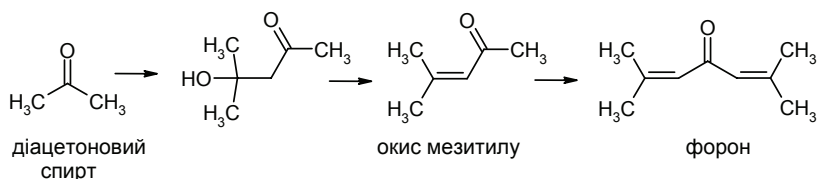
Ацетон

Існують дві карбонільні сполуки з трьома безпосередньо зв'язаними атомами карбону складу C_3H_6O . Це ацетон і пропіоновий альдегід.

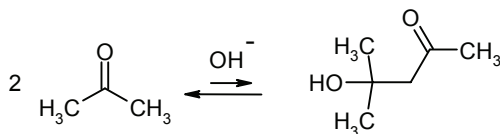


Пропіоновий альдегід та інші аліфатичні альдегіди за своїми хімічними властивостями подібні до оцтового альдегіду.

Ацетон (2-пропанон, диметилкетон) – перший представник кетонів – сполук, де карбонільна група зв'язана з двома атомами карбону. Це безбарвна рідина з характерним запахом; температура кипіння $56^\circ C$. Електрофільність атома карбону карбонільної групи в ацетоні нижча ніж в ацетальдегіді, оскільки друга метильна група також проявляє позитивний індуктивний і мезомерний ефекти. Крім цього, друга метильна група зменшує реакційну здатність ацетону внаслідок стеричних перешкод. Незважаючи на це, ацетон ще досить легко вступає в альдольно-критонові конденсації за умов лужного чи кислотного каталізу:



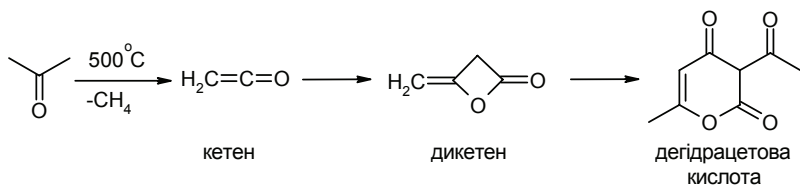
Слід пам'ятати, що альдольна конденсація – реакція оборотна. Для більшості альдегідів рівновага зміщена в бік утворення альдолу. У випадку ацетону в рівноважній суміші міститься лише декілька відсотків діацетонowego спирту.



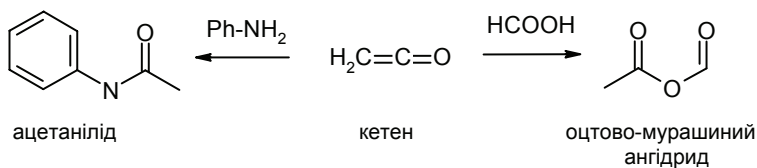
Це пояснюється просторовими перешкодами, а також тим, що подвійний зв'язок у карбонільній групі кетону на 12 кДж/моль міцніший ніж в альдегіді. Проте цю реакцію можна провести з гарним виходом, видаляючи продукт із каталітичної зони та повертаючи ацетон назад (див. методику).

Кетен і дикетен

Кетен є однією з найактивніших карбонільних сполук, яка вступає в численні реакції конденсації. У лабораторних умовах цю газоподібну сполуку отримують піролізом ацетону, і вже в перші секунди, після утворення, вона частково перетворюється на дикетен. Проте й дикетен не є стабільною речовиною. При зберіганні ця рідина швидко полімеризується, утворюючи переважно циклічний димер – дегідрацетову кислоту (який із протонів цієї сполуки є "кислим" і чому?).

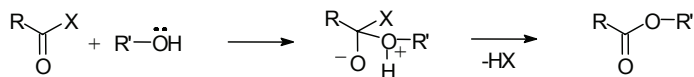


Кетен і дикетен є потужними електрофілами. Вони вступають у реакції з багатьма нуклеофільними молекулами, зокрема, із такими: аміни, спирти, вода, карбонові кислоти (див. далі – ацетооцтовий естер).



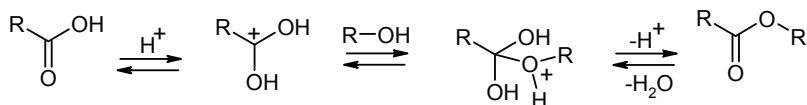
Утворення й гідроліз естерів

Естери можуть отримуватись шляхом приєднання спиртів до окремих карбоніловмісних сполук із подальшим швидким відщепленням одного з замісників. У такі реакції вступають активні похідні карбонових кислот: галогенангідриди, ангідриди, тіоестери, а також самі карбонові кислоти.



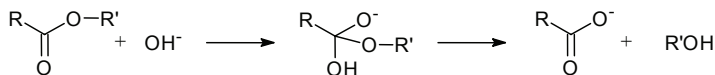
де $\text{X} = -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{SR}'' , -\text{OH}$.

У випадку ангідридів або галогенангідридів карбонових кислот для зв'язування кислоти HX , що утворюється, використовують органічні основи (піридин, триетиламін, ацетат натрію тощо). Власне карбонові кислоти в таких умовах не перетворюються в естери, а утворюють nereакційноздатні солі. Карбонові кислоти реагують зі спиртами лише в присутності каталізатора – сильної кислоти (сірчаної, хлороводною тощо). Каталізатор в реакції естерифікації є електрофільним агентом. Приєднуючись до кисню карбонільної групи, протон активує карбонову кислоту. Схема взаємодії:



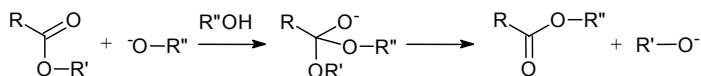
Естерифікація карбонових кислот – це оборотна реакція (записана справа наліво схема естерифікації є схемою гідролізу естерів). При додаванні води рівновага реакції зміщується в бік вихідних продуктів, а при видаленні води – у бік повного утворення естеру. Видалення води із зони реакції проводять шляхом додавання осушувачів (концентрована сірчана кислота, сульфат купруму(II), тіонілхлорид), або шляхом азеотропної відгонки суміші води з бенzenом, толуеном чи надлишком спирту.

Гідроліз естерів можна провести не лише в кислих, але й у лужних умовах, діючи на естер водним розчином гідроксиду або карбонату натрію:



Під час лужного гідролізу утворюються спирти та солі карбонових кислот.

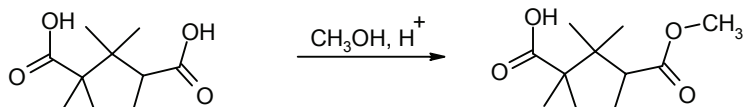
У лужних умовах можна здійснити й інше перетворення – реакцію переестерифікації, або заміну одного алкільного залишку в естері на інший (R' на R''):



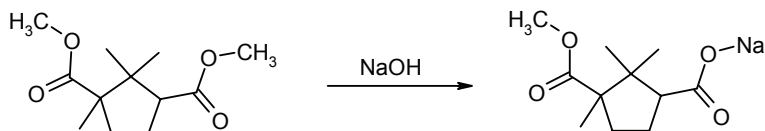
Таку реакцію слід проводити в безводному спирті, у присутності каталітичних кількостей відповідного алкоголяту натрію, тому що в присутності води або гідроксиду натрію проходить переважно реакція гідролізу естеру.

Подібний бімолекулярний механізм приєднання–відщеплення реакцій етерифікації–гідролізу реалізується для більшості субстратів. Проте варто звернути увагу ще на два інших механізми. Один з них, як і розглянутий вище, передбачає утворення естерного зв'язку саме через атом оксигену спирту, але кінетично мономолекулярний.

Давно було помічено, що реакції етерифікації–гідролізу дуже чутливі до просторових перешкод, особливо в молекулі карбонової кислоти. Так, первинні карбонові кислоти естерифікуються легко, вторинні важче, а третинні інколи практично не реагують. Ця різниця в реакційній здатності настільки суттєва, що вдається провести регіоселективну естерифікацію однієї карбоксильної групи в присутності іншої з дуже хорошим препаративним виходом. Наприклад, камфорна кислота, що містить одночасно вторинну та третинну карбоксильну групи, за умов кисло-тно-каталізованої естерифікації дає лише один напівестер за менш ускладненою (вторинною) карбоксильною групою.

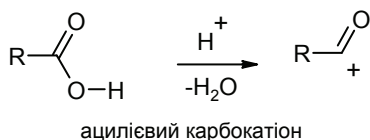


Естерифікація іншої (третинної) карбоксильної групи з утворенням повного естеру дикарбонової кислоти відбувається в цих умовах дуже повільно. Для синтезу повного естеру камфороної кислоти препаративно використовують інші методи (див. нижче). Аналогічно, і гідроліз цього повного естеру можна провести регіоселективно та з практично кількісним виходом отримати інший напівестер.

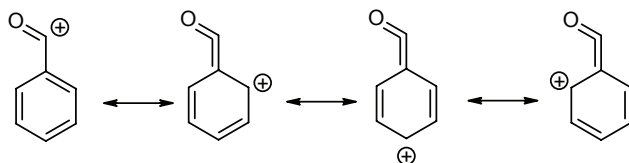


Проблема естерифікації-гідролізу також виникає у орто-заміщених бензойних кислот. Так, метиловий естер 2,6-диметилбензойної кислоти практично не вступає в реакцію лужного гідролізу саме через просторові ускладнення – у цьому випадку нуклеофіл OH⁻ не може атакувати атом карбону карбонільної групи. Проте було помічено, що реакцію можна провести, якщо цей естер розчинити в концентрованій сірчаній кислоті й розчин вилити у велику кількість води. Естерифікацію самої 2,6-диметилбензойної кислоти проводять аналогічно – розчин у концентрованій сірчаній кислоті виливають у спирт.

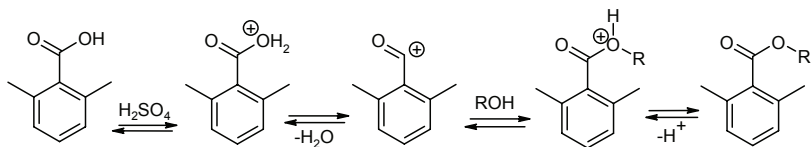
Що відбувається в розчині сірчаної кислоти? Утворення карбокатиону. Цей карбокатион називають ацилієвим.



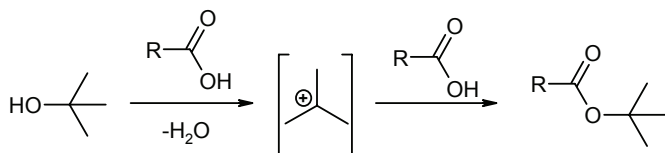
У випадку ароматичних карбонових кислот такі карбокатиони стабілізуються завдяки позитивному мезомерному ефекту бензенового ядра (аналогічно до бензильних у реакціях S_N1)



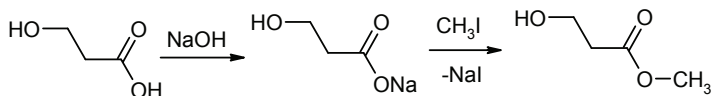
Загальний механізм реакції має вигляд:



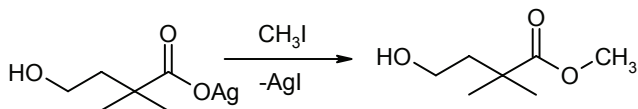
Є ще один мономолекулярний механізм естерифікації – це реакція S_N1 у спиртах, коли нуклефілом є карбонова кислота. У цьому випадку естерний зв'язок утворюється за рахунок атома кисню карбонової кислоти (на відміну від двох попередніх випадків). Зазвичай таким способом отримують естери третинних спиртів:



Карбоксильна група може бути естерифікована алкілюванням її солі. Є такі випадки коли "звичайну" естерифікацію здійснити неможливо. Наприклад, коли сама кислота містить гідроксильну групу.

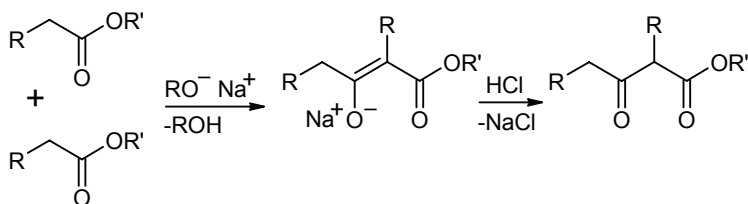


Такий метод також застосовують при синтезі естерів із великими просторовими перешкодами біля карбоксильної групи. Використання срібних солей карбонових кислот при алкілюванні йодидами дозволяє отримувати естери з виходами, близькими до кількісних.

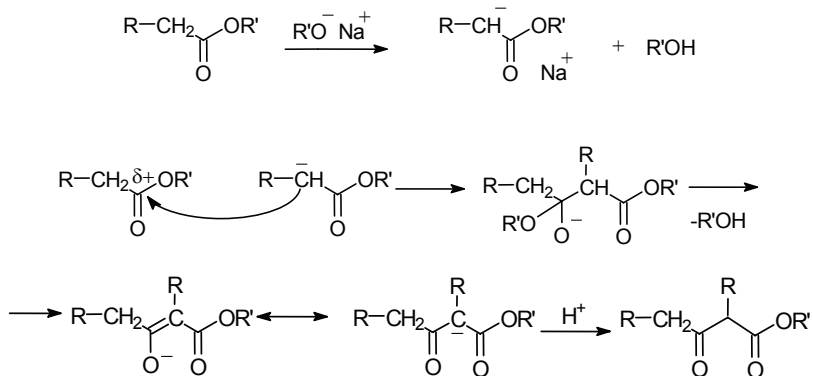


Естерна конденсація Кляйзена

Карбаніон можна згенерувати в розчині не лише з аліфатичного альдегіду чи кетону, але й з естеру аліфатичної карбонової кислоти. Проте в цьому випадку замість KOH або NaOH варто брати іншу основу – алкогольат калію або натрію, бо в присутності гідроксидів естери перетворюються на солі карбонових кислот. В останніх дуже важко відщепити протон від α -метиленової групи (*чому?*). Тому конденсацію естерів виконують у безводних спиртах (етиловому або метиловому), у присутності етилату або метилату натрію.



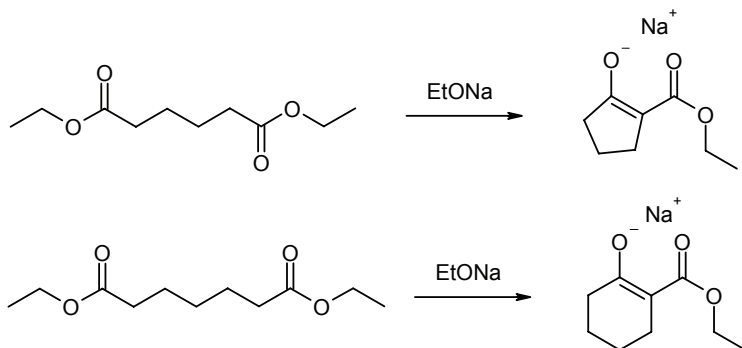
Результатом естерної конденсації є утворення солі β -кетоестеру, яку під час виділення перетворюють у власне кетоестер. Послідовність перетворень під час конденсації має вигляд:



Натрієва сіль β -кетоестеру, на відміну від солі вихідного естеру, має меншу нуклеофільність і тому дуже повільно реагує з

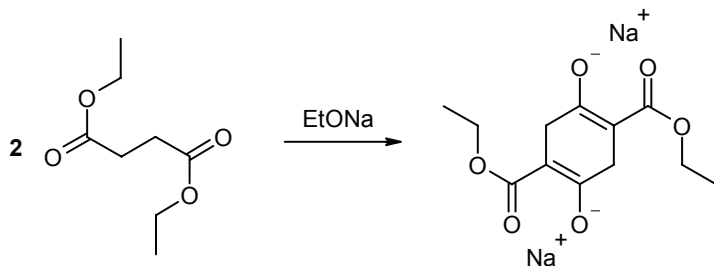
карбонільною компонентою реакції. Цим обумовлений той факт, що сіль β -кетоестеру є кінцевим і єдиним продуктом взаємодії в конденсації Клайзена.

Якщо субстратом естерної конденсації буде естер дикарбонної кислоти, то можливе утворення циклічних продуктів (конденсація Дікмана). Так, естери адипінової чи пімелінової кислот дають відповідно похідні циклопентанону та циклогексанону.

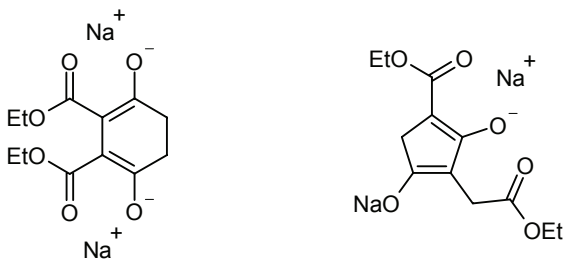


Збільшення довжини вуглецевого ланцюга в естерах дикарбонних кислот призводить до суттєвого погіршення виходу циклічних продуктів, натомість утворюються лінійні полімери. Це пояснюється зростанням напруження в середніх циклах (8–12-членні) (див табл. 2). Напруження обумовлено затіненою конформацією атомів водню метиленових ланок у циклі.

Три- та чотиричленні цикли також не утворюються завдяки високій енергії напруження. Якщо в конденсацію Дікмана ввести естер бурштинової кислоти, то утвориться похідна циклогексану.



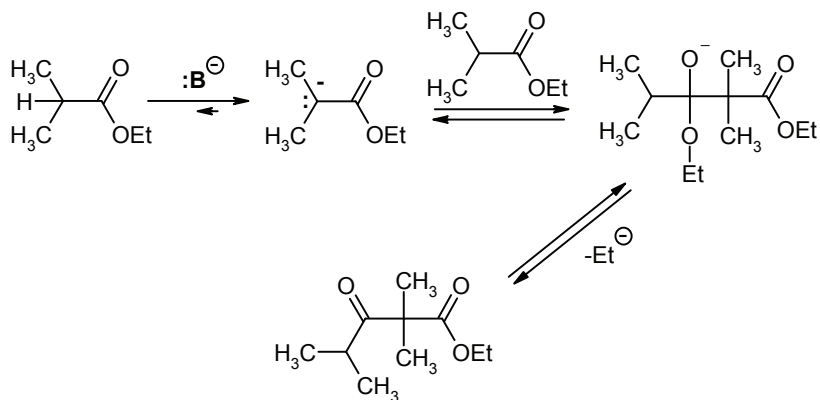
Поясніть, чому ця реакція не призводить до утворення двох інших сполук:



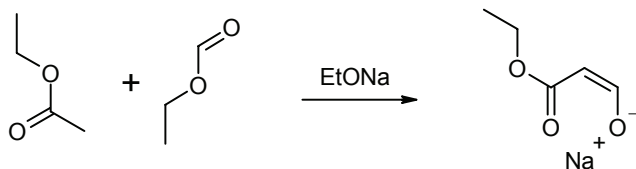
Ці сполуки не утворюються

Усі стадії естерної конденсації є оборотними. У наведених вище прикладах рівновага зміщувалась у бік утворення продуктів, завдяки утворенню стабільної солі кетоестеру (сіль зазвичай випадає в осад із реакційної суміші). Депротонування вихідного естеру такою основою як етилат чи метилат натрію відбувається в незначній мірі, оскільки значення pK_a етилацетату й етанолу відрізняються на 9 одиниць і становлять відповідно 25 і 16. Це означає, що на одну депротоновану молекулу естеру припадає приблизно мільярд нейтральних. Проте цього достатньо для успішного проведення синтезу, оскільки рівновага на останній стадії (утворення солі кетоестеру) зміщена вліво ще сильніше. Часто кажуть, що нуклеофільна компонента цієї конденсації повинна мати два рухливі атоми водню (метиленову групу) – один для утворення C–C зв'язку, інший для утворення кінцевої солі. Виникає запитання – чи можна провести цю реакцію з естерами, що містять лише один рухливий атом водню в α -положенні, наприклад, з етиловим естером ізомасляної кислоти? Препаративно це завдання вирішують за допомогою сильної та не нуклеофільної основи, що призводить до практично повного утворення аніону естеру. Рівновага на інших двох стадіях визначає вихід реакції. Зазвичай він нижчий, ніж у класичному варіанті.

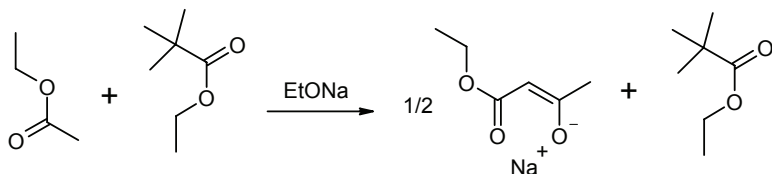
При дії лугу на β -кетоестери відбувається зворотна реакція – кислотне розщеплення. Кислотним воно називається тому, що продуктами реакції є солі вихідних карбонових кислот.



Естерну конденсацію Кляйзена можна провести також між двома різними естерами. У цьому разі теоретично може утворитись суміш чотирьох продуктів (*напишіть можливі продукти конденсації суміші етилових естерів оцтової та пропіонової кислот*). Розділити таку суміш практично досить складно, тому більшу препаративну цінність мають такі реакції конденсації, коли один з естерів не може енолізуватись (наприклад естер мурашиної кислоти).

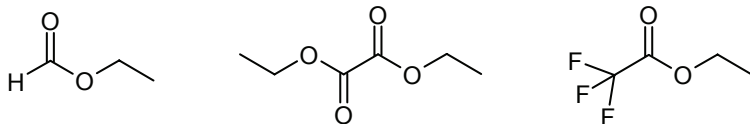


У наведеній вище реакції можна сподіватись також на конкурентне утворення натрієвої солі ацетооцтового естеру. Проте вона практично не утворюється, оскільки реакційна здатність (електрофільність атома карбону карбонільної групи) етилформиату набагато вища, ніж етилацетату. Звідси впливає ще один важливий висновок: *для успішного проведення конденсації Кляйзена між двома різними естерами потрібно щоб естер, що слугує метиленовою компонентою (утворює карбаніон) мав нижчу електрофільність карбонільної групи*. Інакше він буде реагувати сам із собою. Справді, коли взяти суміш етилових естерів оцтової та триметилоцтової (трив. наз. півалова) кислот і подіяти на неї етилатом натрію, то єдиним продуктом реакції буде натрієва сіль ацетооцтового естеру.

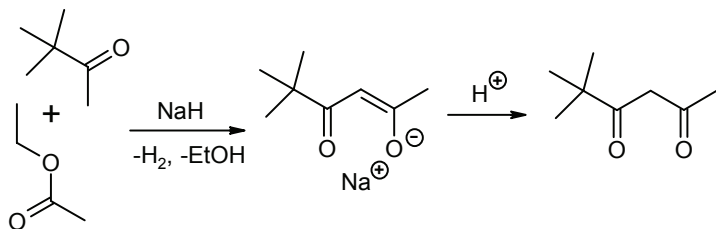


Етилпівалоат не буде брати участі у хімічних перетвореннях за цих умов, оскільки трет-бутильна група проявляє позитивний індуктивний ефект і, головне – створює просторові перешкоди. Цим вона понижує електрофільність і просторову доступність атома карбону карбонільної групи, понижуючи реакційну здатність сполуки в цілому (*Порівняйте з реакцією етерифікації, розглянутою в попередніх розділах*).

Отже, естерна конденсація Кляйзена між двома різними естерами найкраще проходить тоді, коли один із них не утворює енолят і містить акцепторний замісник. Наприклад: естери мурашиної, щавлевої, трифтороцтової кислот.



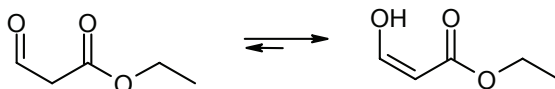
Термін "естерна конденсація" застосовують не лише до реакцій естерів між собою. Він включає в себе реакції естерів із різними С–Н кислотними сполуками, наприклад – кетонами чи нітрилами. Як продукти утворюються 1,3-дикетони та β -кетонітрили відповідно. Так, півалоїлацетон може бути отриманий із пінаколіну (метил-*трет*-бутилкетону) й етилового естеру оцтової кислоти у присутності гідриду натрію як основи.



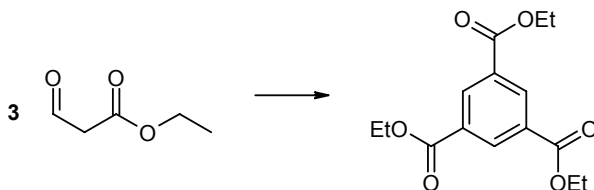
Конденсації найпростіших естерів

Першими представниками естерів карбонових кислот є естери мурашиної кислоти. Це безбарвні рідини з характерним запахом, температура кипіння 32 °С (метиловий), 54 °С (етиловий). Низька температура кипіння обмежує використання метилового естеру. Варто також зауважити, що вибір алкоголяту як конденсуючої основи повинен узгоджуватись з естером. Так, наприклад, при застосуванні етилату натрію не слід брати метилові естери, оскільки може відбутись перестерифікація й утвориться метилат натрію, основність якого може виявитись недостатньою для проведення реакції.

Естери мурашиної кислоти (форміати) завжди виступають як електрофільні компоненти естерної конденсації. Продукти реакції – солі β -формілестерів чи β -формілкетонів досить нестабільні. Їх варто використовувати в подальших перетвореннях одразу після отримання. Естероальдегіди й оксоальдегіди – сильно енолізовані сполуки, які існують переважно в α -гідроксиметиленовій формі:



Як наслідок, формілоцтовий естер швидко тримеризується з утворенням естеру 1,3,5-бензолтрикарбонової кислоти.

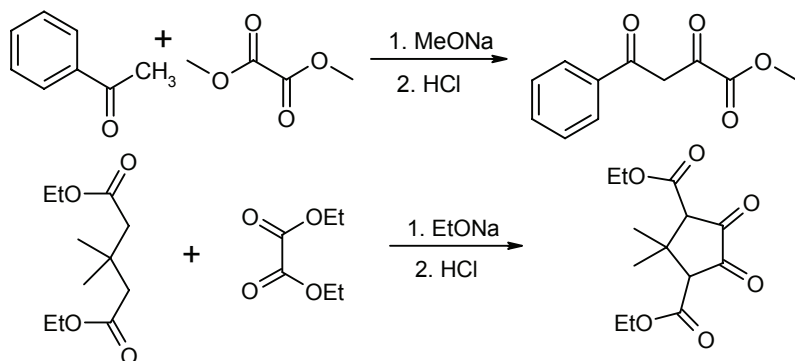


Інші представники естерів – естери оцтової кислоти. Це безбарвні рідини з характерним, досить приємним запахом. Температури кипіння: 57 °С (метиловий), 77 °С (етиловий). Метиловий естер не знайшов такого широкого застосування в реакціях конденсації як етиловий із тих самих причин, що і відповідні форміати. Етилацетат виробляється у світі в дуже великій кількості (більше мільйона тонн на рік) і використовується голов-

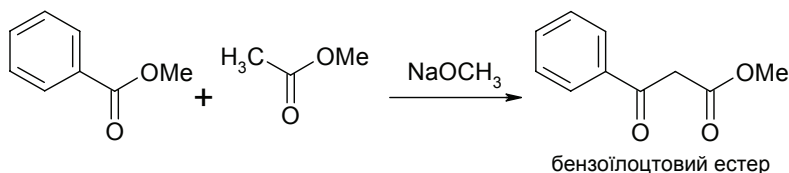
ним чином як розчинник, оскільки він дешевий, малотоксичний і не має подразливого запаху. У лабораторній практиці етилацетат застосовують як розчинник для хроматографічного очищення й екстракції, рідше – як середовище для проведення реакцій. Варто зауважити, що цей розчинник досить добре розчиняється у воді (8,3 г на 100 мл при 20 °С) і вода розчиняється в ньому.

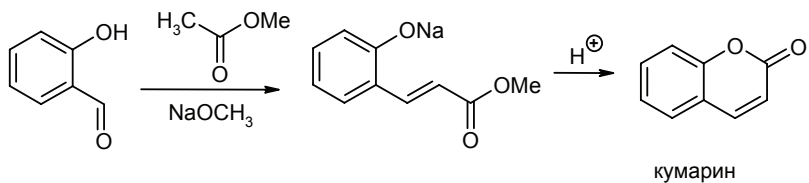
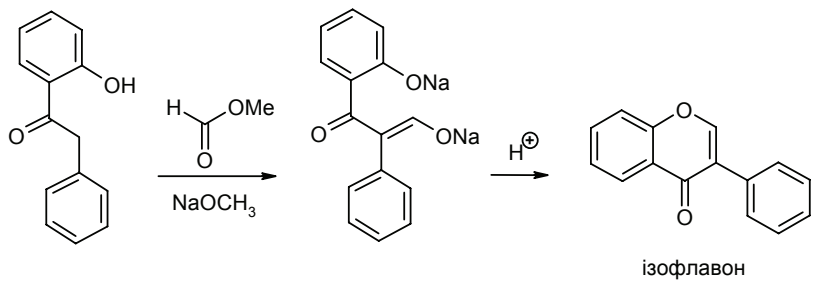
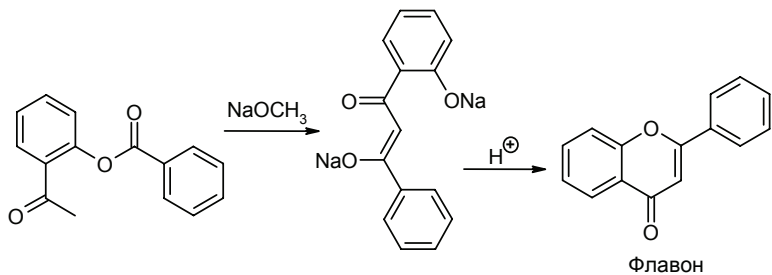
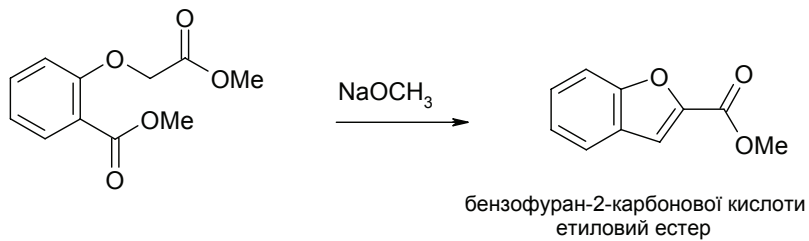
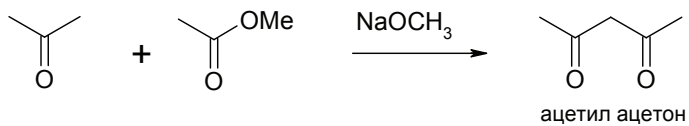
У реакціях конденсації етилацетат може виступати як нуклеофільною (карбаніон) так і електрофільною компонентою. Реагуючи сам із собою, він дає добре відомий ацетооцтовий естер, що має широке застосування в різноманітних органічних синтезах.

Найпростіші естери дикарбонових кислот – це естери щавлевої кислоти. Диметилловий естер – тверда безбарвна речовина, температура плавлення 54 °С, діетиловий – безбарвна рідина, температура кипіння 186 °С. Ці естери реагують лише як електрофільні компоненти, оскільки не здатні до енолізації, причому можливі реакції як за однією естерною групою, так і за обома одразу, наприклад:



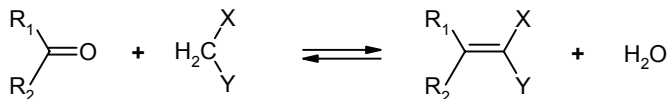
Подібні конденсації широко застосовуються для отримання проміжних сполук у синтезі різноманітних гетероциклічних похідних і для створення функціоналізованих карбоциклів. Ось окремі приклади таких синтезів:





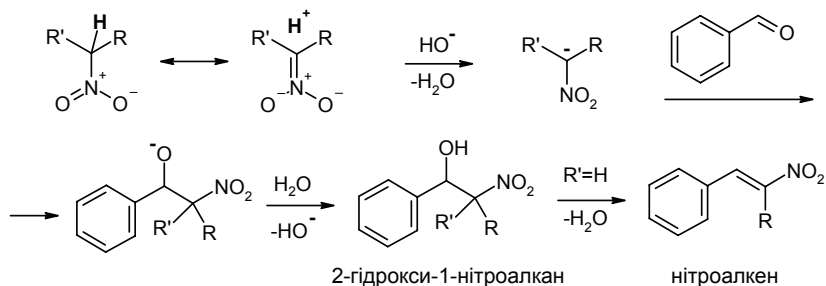
Реакція Кневенагеля

Це реакція конденсації альдегідів і кетонів із малоновою кислотою чи її естерами у присутності основ. У широкому розумінні це конденсація альдегідів і кетонів із речовинами, що містять активну метиленову групу.



Реакція Анрі

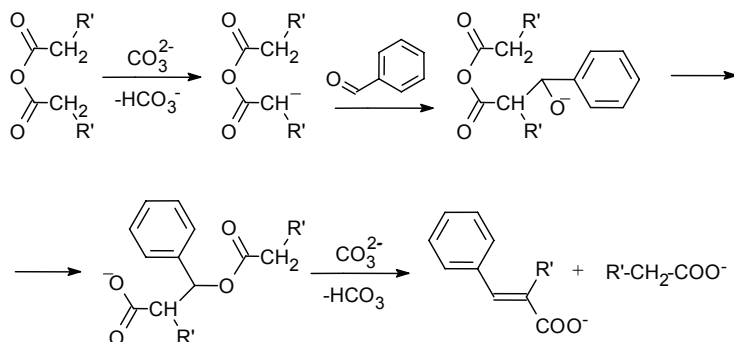
Реакція Анрі є прикладом альдольно-кетонової конденсації, коли метиленою компонентою служить нітроалкан. Як і в карбонільних сполуках, протони сусідніх до нітрогрупи алкільних груп є більш кислими внаслідок мезомерного впливу нітрогрупи. Вони легко відщеплюються основами, такими як луки, карбонат або фторид аніони чи третинний амін.



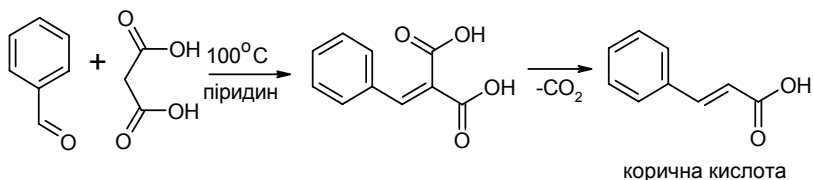
Головними продуктами реакції Анрі є 2-гідрокси-1-нітроалкани, побічними – нітроалкени. У випадку ароматичних альдегідів утворюються переважно нітроалкени внаслідок легкості відщеплення води в умовах проведення реакції.

Реакція Перкіна

Конденсація ангідридів карбонових кислот із бензальдегідом або іншими альдегідами, що не мають атомів гідрогену біля су-сідніх із карбонілом груп, називають реакцією Перкіна. Конденсацію проводять у присутності основи: калієвої солі відповідної кислоти, карбонату калію або триетиламіну. *(Чому не можна використовувати гідроксиди лужних металів?)* Механізм реакції подібний до механізму кротонової конденсації. Завдяки взаємодії, після підкислення реакційної суміші виділяють α,β -ненасичені карбонові кислоти:

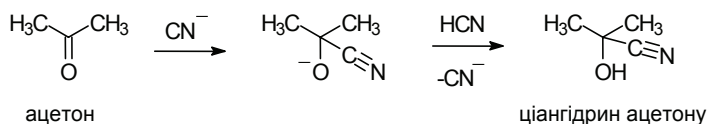


Реакція Перкіна поряд з альдольно-кротоною конденсацією є прикладом взаємодії карбонільних сполук із карбаніонами. Генерація карбаніону з ангідридів карбонових кислот починається у присутності основ лише при температурах вищих 100°C . За подібною схемою з альдегідами значно краще реагує маленова кислота *(чому?)*. Утворений продукт конденсації вже під час реакції декарбоксилюється, перетворюючись на похідну монокарбонової кислоти:



Приєднання ціановодню й ацетилену

Подібно до спиртів відбувається приєднання ціановодню та ацетилену до альдегідів і кетонів. В обох випадках, при здійсненні реакції, слід застосовувати каталізатор. У випадку ціановодню використовують ціанід натрію або калію – сполуки, що володіють збільшеною нуклеофільністю порівняно з ціановоднем:

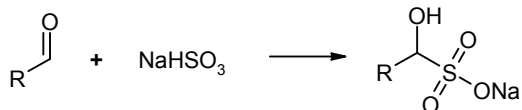


Ацетилен – значно менш реакційноздатна сполука порівняно з ціановоднем. Його взаємодію з карбонільними сполуками здійснюють при підвищених температурах у присутності каталітичної кількості ацетиленіду купруму Cu_2C_2 (синтез Реппе), або основи.



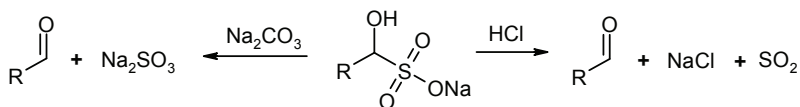
Утворення бісульфітних похідних

Альдегіди й кетони можуть реагувати з кислим сульфітом натрію чи калію. При цьому утворюються так звані бісульфітні сполуки або солі α -гідроксисульфокислот:



Бісульфітні сполуки – кристалічні речовини, що добре розчиняються у воді; при нагріванні з розчинами карбонатів луж-

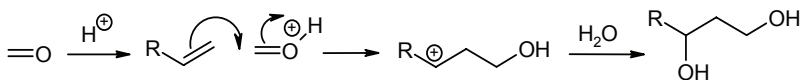
них металів чи розведеними кислотами вони знову розпадаються з утворенням вихідних альдегідів чи кетонів.



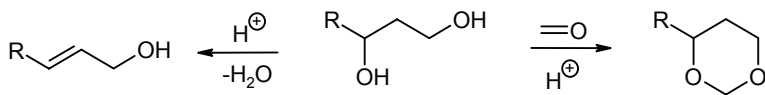
Тому ці сполуки використовують для виділення й очищення альдегідів і кетонів із сумішей з іншими речовинами. Не всі кетони вступають у цю реакцію; у неї вступають лише ті з них, що містять групи CH_3 або дві групи CH_2 , зв'язані з карбонілом.

Електрофільне приєднання альдегідів і кетонів до алкенів (реакція Прінса)

Альдегіди та кетони можуть приєднуватися до алкенів лише в умовах кислотного каталізу, оскільки алкени не є потужними нуклеофілами. Продукт реакції – карбокатіон – далі взаємодіє з наявним у розчині нуклеофілом, утворюючи спирт чи ацеталь (див. приклад у кінці розділу):

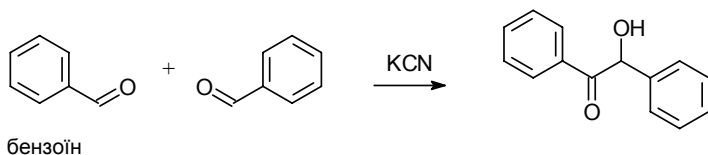


Оскільки для протонування карбонільної групи застосовується висока концентрація сильної кислоти, реакція, як правило, не закінчується утворенням 1,3-діолу. Останній часто перетворюється на циклічний ацеталь формальдегіду або новий алкен – похідний алілового спирту:

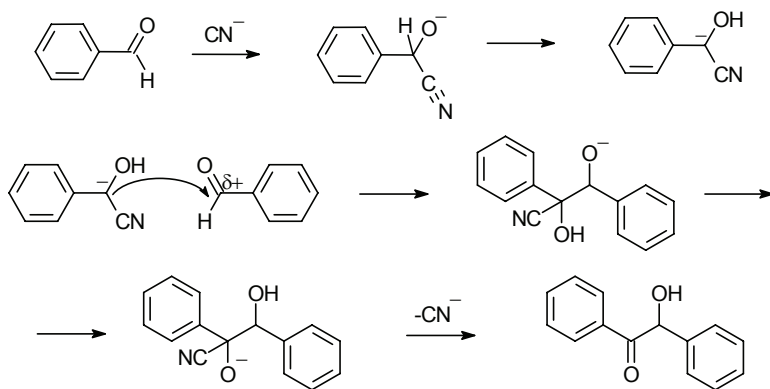


Бензоїнова конденсація

Самоконденсація ароматичних альдегідів (а також інших, що не містять протонів у α -положенні молекули) з утворенням 1-феніл-2-гідрокси-2-фенілетанонів називається бензоїною конденсацією:



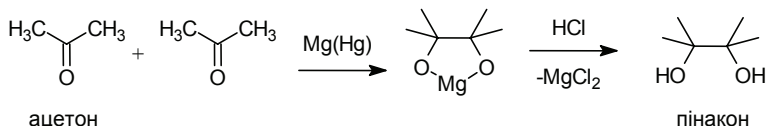
Це ще один приклад взаємодії карбаніонів з альдегідами, яка відбувається за такою схемою:



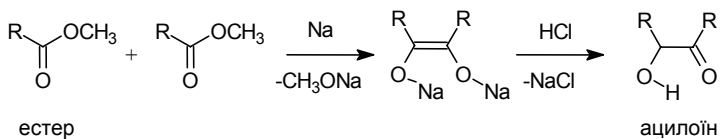
Ключову роль у цій реакції відіграє ціанід-іон. Приєднуючись до молекули альдегіду, він створює передумови для міграції протону: як і карбонільна група, CN-група полегшує відрив протону від сусідньої СН-групи (*чому?*). Після міграції протону утворюється карбаніон, більш стабільний аніон, здатний до взаємодії з молекулою альдегіду.

Пінаконова й ацилоїнова конденсації

Взаємодія лужних і лужноземельних металів із карбонільними сполуками теж може призвести до утворення продуктів конденсації. У випадку альдегідів і кетонів утворюються двоатомні спирти. Це – пінаконова конденсація:



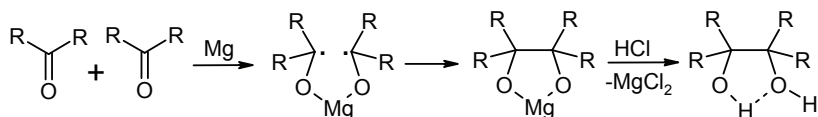
У випадку естерів утворюються α -гідроксикетони (ацилоїни), реакція має назву ацилоїнової конденсації:



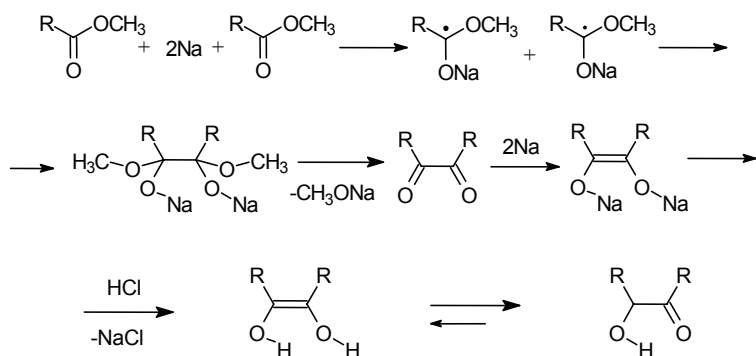
Останню реакцію слід проводити в умовах, які б не допускали взаємодії металічного натрію з розчинником (водою, спиртом тощо), бо в такому випадку продукт взаємодії матиме іншу структуру (*яку саме?*). Ацилоїнову конденсацію проводять у середовищі ароматичного вуглеводню (толуену, ксилену), або етеру. Щоб прискорити взаємодію, у всіх випадках використовують дрібнодисперсний натрій, оскільки реакція конденсації проходить на поверхні металу.

Пінаконова й ацилоїнова конденсації починаються з процесу відновлення металом карбонільної сполуки – перенесення електрону від атома металу на електронодефіцитний атом карбону карбонільної групи. Утворені аніон-радикали спарюються. Ацилоїнова конденсація є дворазовим відновленням: перший електрон переноситься на початковий естер, а потім – на проміжну дикарбонільну сполуку. Подано детальні схеми цих реакцій.

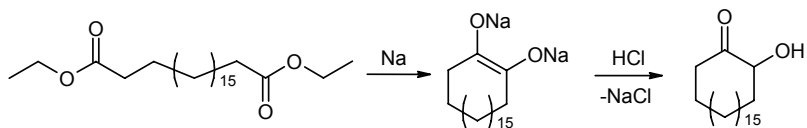
Механізм пінакенової конденсації:



Механізм ацилоїнової конденсації:



Естери вищих дикарбонових кислот в умовах конденсації утворюють циклічні продукти з хорошим виходом. Так, діетиловий естер ейкозандикарбонової кислоти можна використати для синтезу 2-гідроксциклоейкозанону (цикл C₂₀):



Естери гептандикарбонової (азелаїнової) та октандикарбонової (себацінової) кислот також дають ацилоїни із задовільним виходом, незважаючи на торсійні напруження, що виникають у середніх циклах. Це пояснюється тим, що стадія утворення С—С зв'язку – рекомбінація радикалів є настільки вигідним процесом, що вдається подолати енергетичний бар'єр утворення напруженого циклу.

Таблиця 2

**Виходи продуктів
ацилоїнової конденсації естерів дикарбонових кислот
та енергії напруження відповідних циклоалканів**

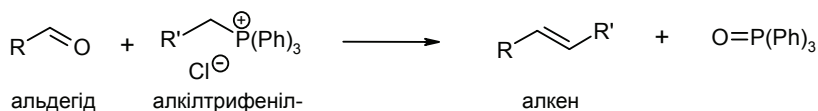
Естер дикарбонової кислоти $(\text{CH}_2)_n(\text{CO}_2\text{R})_2$	Членність циклу продукту ацилоїнової конденсації	Енергія напруження відповідного циклоалкану, кДж/моль	Вихід продукту конден- сації, %
Адипінова, n=4	6	5,3	
Пімелінова, n=5	7	32,2	
Пробкова (суберинова), n=6	8	47,3	
Азелаїнова, n=7	9	60,3	9
Себацінова, n=8	10	60,3	45
α,ω -Нонандикарбонова, n=9	11	59,7	
α,ω -Декандикарбонова, n=10	12	27,3	76
α,ω -Ундекандикарбонова (брасилова), n=11	13	32,6	67
α,ω -Додекандикарбонова, n=12	14	61,4	79
α,ω -Тридекандикарбонова, n=13	15	20,5	77
α,ω -Тетрадекандикарбонова (тапсиєва), n=14	16	21,7	84
α,ω -Пентадекандикарбонова, n=15	17	0,5	85
α,ω -Гексадекандикарбонова, n=16	18	-	96
α,ω -Октадекандикарбонова, n=12	20	-	96

Варто зазначити, що внутрішньомолекулярна циклізація Ді-кмана естерів азелаїнової та себацінової кислот не відбувається.

Реакція Віттіга

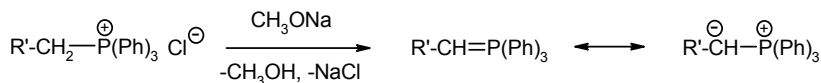
Ще одним прикладом взаємодії карбонільних сполук із карбаніонами є реакція Віттіга. Це напрочуд зручний препаратив-

ний метод отримання алкенів з альдегідів чи кетонів і фосфорорганічних сполук:

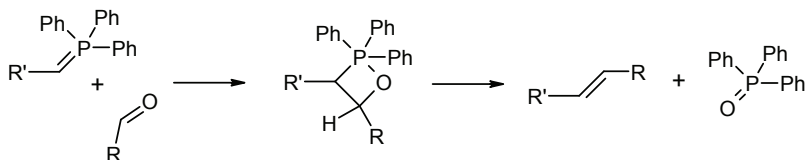


Ph= -C₆H₅ фосфоній хлорид

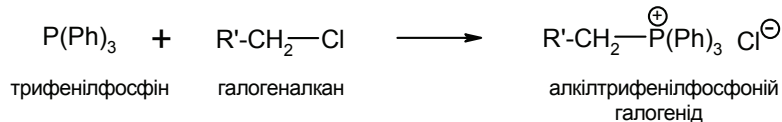
Карбаніон у цій реакції утворюється з фосфонієвої солі, яка завдяки позитивному заряду на атомі фосфору легко віддає основі протон від сусіднього з фосфором атома карбону:



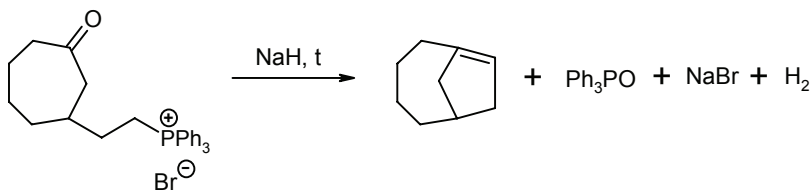
Утворений карбаніон реагує з тим атомом карбону молекули альдегіду, який несе найбільший позитивний заряд:



Оскільки вихідні фосфонієві солі можна легко отримати з простих і доступних сполук, реакція Віттіга знаходить широке застосування в синтезі алкенів різноманітної будови. Алкілфосфонієві солі отримують аналогічно до амонійних солей:



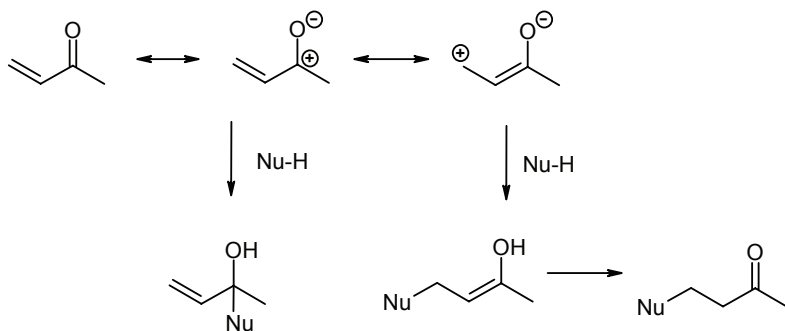
Складніший приклад, де відбувається внутрішньомолекулярна реакція Віттіга, наведений у такій схемі:



Зверніть увагу на утворення сильно напруженого біциклічного алкену з подвійним зв'язком біля місткового атома карбону, що формально заборонено правилом Бредта. Цей приклад дає деяке уявлення про потенційні можливості реакції Віттіга для синтезу напружених олефінів. Високий ступінь контролю положення подвійного зв'язку очевидна, і це без сумніву є причиною популярності реакції.

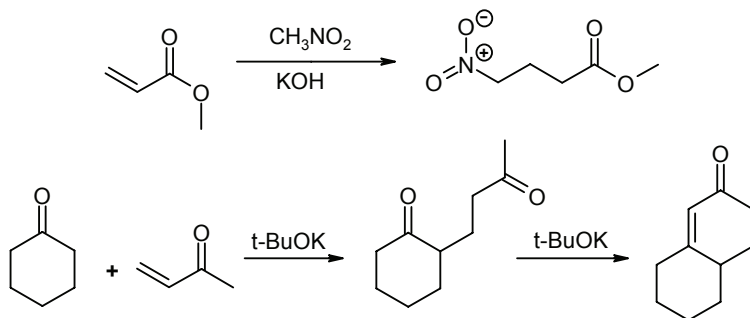
Приєднання до сполук з активованим C=C зв'язком (реакція Міхаеля)

α,β -Ненасичені карбонільні сполуки мають два електрофільних центри. Тому можуть вступати в реакції з нуклеофільними реагентами як за атомом карбону карбонільної групи так і за β - атомом карбону кратного зв'язку C=C. Ці реакції часто називають 1,2- і 1,4- приєднанням відповідно. Нижче наведені граничні валентні схеми (резонансні структури), що описують будову метилвінілкетону й можливі продукти приєднання нуклеофілу Nu-H до нього:



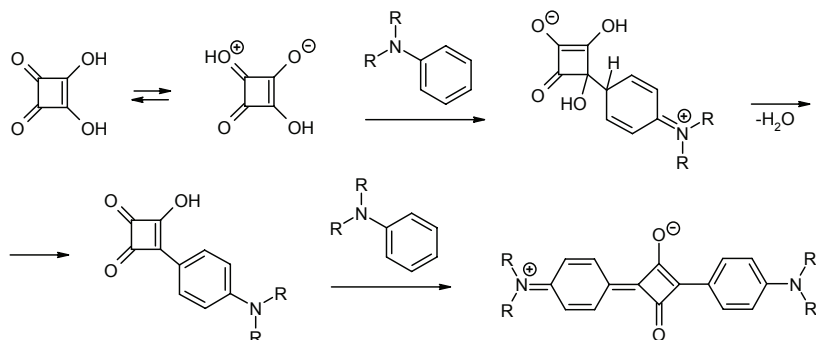
Зазвичай, більшість нуклеofilів вступають у реакцію 1,4-приєднання. Такі перетворення, коли нуклеофільний центр міститься на атомі карбону називають приєднанням за Міхаелем. У більш широкому розумінні реакція Міхаеля – це нуклеофільне приєднання до кратного С–С зв'язку.

Нижче наведено декілька прикладів таких реакцій:



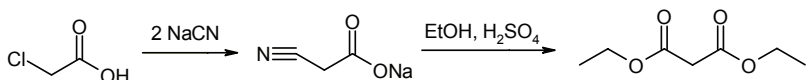
Остання реакція, коли метилвінілкетон приєднує метилен-активну карбонільну сполуку з подальшою конденсацією й утворенням шестичленного циклу має назву анелювання за Робінсоном і часто застосовується в синтезі складних поліциклічних сполук.

Цікавим прикладом α,β -ненасиченої карбонільної сполуки є квадратна кислота. У ній електроноакцепторні властивості π -системи та напруженість валентних кутів у чотиричленному циклі приводять до того, що навіть окремі ароматичні сполуки набувають здатності приєднуватися:



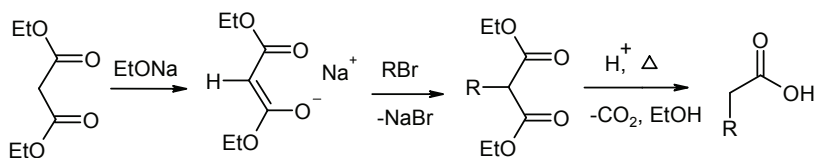
Синтези на основі маленового й ацетооцтового естерів

Маленовий естер – діетиловий естер маленової кислоти або діетилмалонат. Це безбарвна рідина з характерним фруктовим запахом температурою кипіння 199 °С. Він зустрічається в природі у винограді та суницях, використовується в парфумерії. Крім цього маленовий естер знайшов широке практичне застосування в синтетичній органічній хімії для отримання сполук найрізноманітнішої будови. Сам маленовий естер отримують у дві стадії з хлорооцтової кислоти:



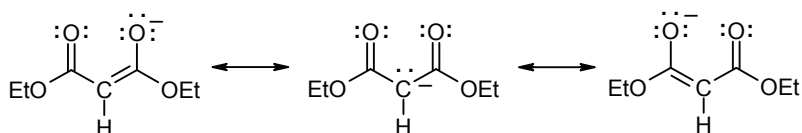
Він не дуже стійкий при зберіганні і як кожна рідка сполука що кипить без розкладу перед використанням має бути очищеною перегонкою (зазвичай при пониженому тиску).

Один з головних способів модифікації маленового естеру полягає в депротонуванні кислій метиленової групи з утворенням аніону та подальшими реакціями з електрофільними реагентами, наприклад, алкілюванні чи конденсації з карбонільними сполуками.



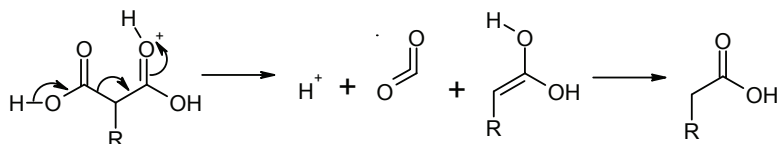
На схемі, що зображена вище, алкілбромід RBr перетворюється на заміщену оцтову кислоту RCH₂CO₂H. На першій стадії при дії етилату натрію на маленовий естер утворюється натрієва сіль маленового естеру. Застосування інших алкоголятів як основи може привести до перестерифікації, що інколи ускладнює виділення продукту алкілювання. Аніон маленового естеру – амбідентний нуклеофіл, тобто негативний заряд у ньому розпо-

ділений між атомами оксигену карбонільних груп та атомом карбону, що розташований між ними. Це можна подати такими граничними валентними схемами:



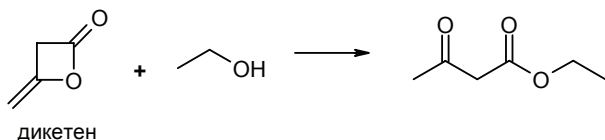
Теоретично він може реагувати з електрофільними реагентами як по атому карбону так і по атомах оксигену, однак досить міцна хелатна координація катіону натрію до оксигенів дуже знижує їхню нуклеофільність. Усе ж, коли є можливість, варто обирати більш м'який алкілюючий агент (наприклад алкілйодид ніж алкілхлорид). Також варто зауважити, що продукт алкілювання за атомом кисню, не дуже заважає виділенню кінцевого продукту, оскільки він на останній стадії розкладається до незаміщеної маленової кислоти, що при декарбоксілюванні дає оцтову кислоту.

Яким чином відбувається декарбоксілювання маленової кислоти?



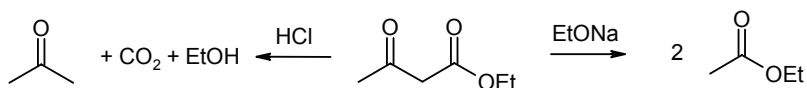
Надзвичайно важливо, що первинним продуктом декарбоксілювання є енол карбонової кислоти, який перегрупується далі на карбонову кислоту.

В аналогічну послідовність реакцій можна ввести багато інших естерів, що містять у α -положенні акцепторний замісник, наприклад CN, NC, NO₂, CH₃CO. Найширше синтетичне застосування серед них знайшов ацетооцтовий естер або етилацетоацетат. Це безбарвна рідина з характерним фруктовим запахом температурою кипіння 181 °C. У промисловості його добувають взаємодією дикетену й етилового спирту:

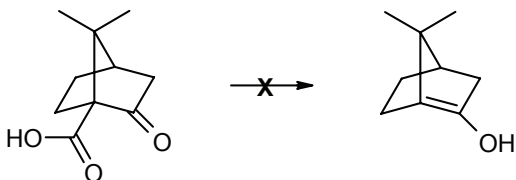


У лабораторних умовах, як нам уже відомо, цей продукт добувають естерною конденсацією двох молекул етилацетату (вихід близько 75 %).

Ацетооцтовий естер і його заміщені похідні можуть вступати в дві реакції розщеплення, а саме: *кислотне* й *кетонне*.



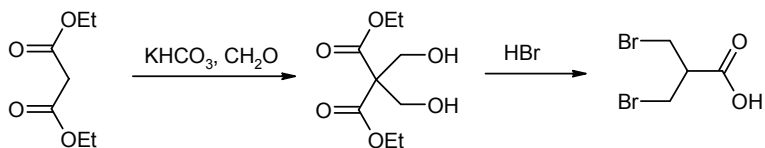
Продуктами *кетонного* розщеплення є кетони, CO_2 , і спирт. Ця реакція відбувається при нагріванні у водній кислоті й аналогічна за механізмом до розглянутої вище. Зрозуміло, що алкілування ацетооцтового естеру та подальше декарбоксилювання – досить зручний шлях синтезу різноманітних кетонів. При декарбоксилюванні β -кетокислот утворюється енольна форма кетону, відповідно у випадках коли енол нестабільний β -кетокислоти розкладаються набагато важче. Наприклад, кетопінова кислота не декарбоксилюється при нагріванні у водній HCl , оскільки енол потрапляє під заборону Бредта (неможливість існування структур із подвійним зв'язком у голові моста).



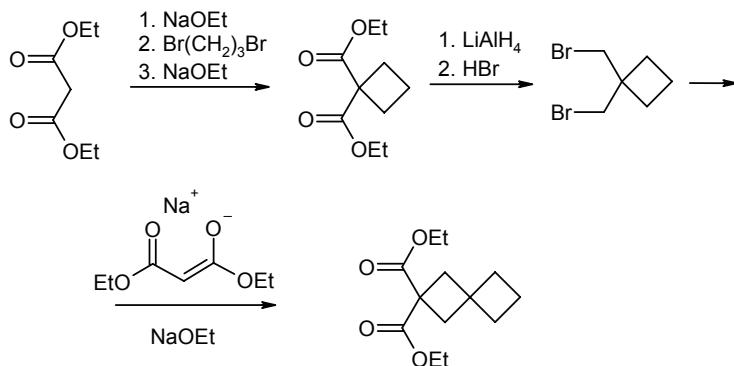
Продуктами *кислотного* розщеплення є естери карбонових кислот. Ця реакція обернена до реакції естерної конденсації й дозволяє отримувати заміщені карбонові кислоти такої ж будови, як і у випадку синтезу з малоновим естером.

Нижче наведені деякі приклади реакцій із застосуванням маленового й ацетооцтового естерів.

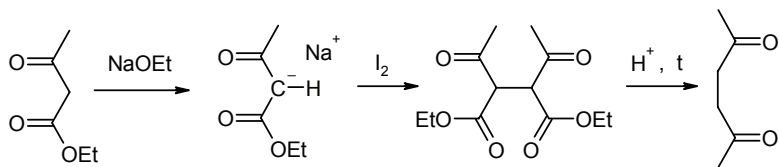
Синтез дибромометилоцтової кислоти:



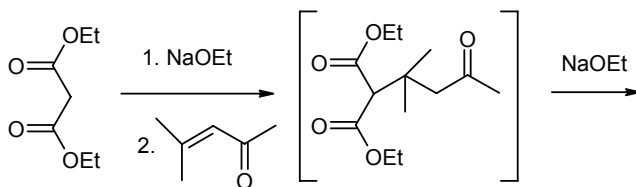
Синтез спіроциклічних систем:

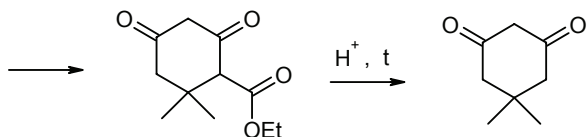


Синтез ацетонілацетону (найпростіший 1,4-дикетон):

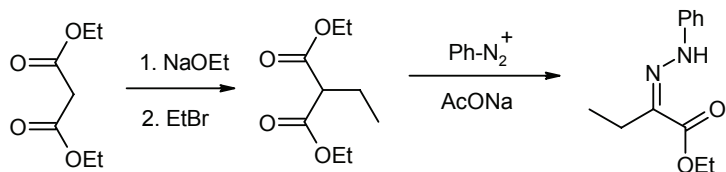


Синтез димедону – 5,5-диметил-1,3-циклогександіону (аналітичний реагент):

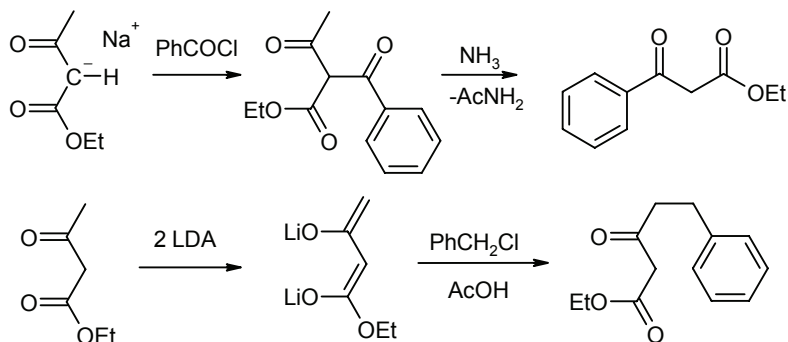




Синтез гідразонів α -кетокислот (реакція Яппа–Клінгемана):



Синтез складніших β -кетокислот:



Зауважте, що в останній схемі досить сильна основа LDA – діізопропіламід літію (pK_a спряженої кислоти діізопропіламіну становить 36) легко депротонує ацетооцтовий естер двічі. Термінальний атом карбону є найбільш нуклеофільним центром, оскільки просторово більш доступний і має вищу локалізацію (концентрацію) негативного заряду. При додаванні одного еквіваленту алкілюючого реагенту реакція відбувається регіоселективно за положенням 4. Використання слабших основ, таких як етилат натрію (pK_a спряженої кислоти етилового спирту становить 16), призводить до утворення тільки моноаніону та відповідно, реакціям за

положенням 2. Це дає можливість селективно функціоналізувати ацетооцтовий естер як за положенням 2 так і 4.

Спробуйте запропонувати синтез наведених вище сполук іншим способом.

Приклади синтезів

Отримання ацеталів

Метилаль [1]. До тонкоподрібненого параформальдегіду доливають 2,5-кратну кількість 1 %-го розчину HCl у метиловому спирті та нагрівають при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 12–15 год, причому весь параформальдегід розчиняється, і запах формальдегіду майже зникає. Розчин нейтралізують розчином NaOH і фракціонують на ефективній колонці. Вихід метилалю 80 % від теоретичного; температура кипіння $41\text{--}42\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Іншим способом метилаль отримують із 35–40 %-го формаліну при дії 2,5-кратної кількості 2 %-го розчину HCl у метиловому спирті. Для зв'язування води до розчину додають рівну кількість CaCl_2 , причому суміш розігривається. Уже через 15 хв метилаль виділяється у вигляді олії. Через 15 год його переганяють й отримують чистий метилаль із виходом 75 % від теоретичного.

Діетилацеталь бензальдегіду [2]. Змішують 37,5 г бензальдегіду з 57 г ортоетилового естеру мурашиної кислоти та 49 г етилового спирту, додають 0,15 мл концентрованої HCl , причому температура суміші швидко підвищується до $48\text{ }^{\circ}\text{C}$, переносять на водяну баню та швидко нагрівають до кипіння. Потім реакційну масу швидко охолоджують, слабко підлужують декількома краплями спиртового розчину KOH і переганяють. Після відгону спирту й естеру мурашиної кислоти при $217\text{--}223\text{ }^{\circ}\text{C}$ переганяється діацеталь бензальдегіду; вихід 63 г (99 % від теоретичного).

При застосуванні замість соляної кислоти тонкоподрібненого NH_4Cl (0,75 г) суміш кип'ятять 10 хв у колбі зі зворотним холодильником і отримують ацеталь теж із майже кількісним виходом. Як каталізатор можна застосовувати KHSO_4 (0,3 г) або FeCl_3 .

Діетилацеталь акролеїну [3]. До суміші 22 г стабілізованого акролеїну та 72 г етилового естеру ортомурашиної кислоти до-

дають гарячий розчин 1,5 г NH_4NO_3 у 15 мл абсолютного спирту; суміш кип'ять 8–10 хв у колбі зі зворотним холодильником, фільтрують і змішують темно-коричневий розчин із двократною за об'ємом кількістю етеру. Після цього розчин струшують із розведеним розчином NH_4NO_3 до припинення виділення аморфного осаду, промивають водою і сушать над K_2CO_3 . при перегонці в інтервалі 120–125 °С переганяється 37,5 г діетилацеталю акролеїну (73 % від теоретичного).

Омилення ацеталів

Фенілпропаргіловий альдегід [4]. Його діетилацеталь нагрівають 30 хв при періодичному струшуванні на паровій бані з приблизно 12 %-ою H_2SO_4 ; вихід альдегіду 70–81 % від теоретичного.

Гліцериновий альдегід [5]. Діетилацеталь гліцеринового альдегіду розщеплюють струшуванням протягом 7 діб із 0,1 н. H_2SO_4 . Вихід альдегіду 80 % від теоретичного.

Нижче наведено спосіб омилення ацеталів, що містять інші чутливі до кислот функціональні групи, наприклад, діацеталю β -метилкротонового альдегіду [5].

β -Метилкротоновий альдегід. Струшують 53 г діацеталю з 10 мл насиченого на холоді водяного розчину винної кислоти; суміш при цьому сильно охолоджують і гомогенізують. Потім при струшуванні додають 200 мл насиченого на холоді розчину CaCl_2 , унаслідок чого у вигляді олії виділяється β -метилкротоновий альдегід.

Синтези на основі альдольної конденсації

Утворення альдолів (альдегідоспиртів) або кетоспиртів відбувається під дією лужних агентів. Так, при димеризації двох молекул ацетальдегіду виходить ацетальдоль:

Ацетальдоль (за Кляйzenом [7]). У 200 мл охолодженої льодом води повільно додають 100 г свіжоприготовленого ацетальдегіду (з паральдегіду). Суміш охолоджують до $-12\text{ }^\circ\text{C}$ й обережно доливають крижаний розчин 2,5 г KCN у 100 мл води з такою швидкістю, щоб температура не піднімалася вище $-8\text{ }^\circ\text{C}$. Реакційну масу охолоджують сумішню льоду та солі протягом ще двох годин і залишають на холоді на 30 год. Потім реакційну масу насичують NaCl , продукт кілька разів екстрагують

етером, сушать і фракціонують. Вихід альдолю 40 % від теоретичного; температура кипіння 80–90 °С (20 мм рт. ст.); температура кипіння чистого альдолю 83 °С.

Прикладом реакції альдегіду з кетоном може бути отримання пентанол-2-она-4 з ацетальдегіду й ацетону [8].

Пентанол-2-он-4. До 105 г ацетону, охолодженого до –12 °С, доливають розчин 5 г KCN в 100 мл води і при подальшому охолодженні додають 40 г свіжоприготовленого ацетальдегіду. Потім суміш залишають стояти на холоді 8 год, після чого продукт екстрагують етером; витяжки струшують із насиченим розчином NaCl, сушать над Na₂SO₄ і після відгону етеру переганяють у вакуумі. Температура кипіння продукту 77–78 °С (19 мм рт. ст.).

Пропіоновий альдегід може реагувати з нітрометаном з утворенням 1-нітробутанолу-2 [9]:

1-Нітробутанол-2. Через колонку діаметром 18 мм, заповнену на 40 см амберлітом марки IRA-400 (ОН-форма) при 27–30 °С протягом 3 год повільно пропускають суміш 58 г пропіонового альдегіду, 91 г нітрометану та 50 г етилового спирту. Вихід продукту 70 % від теоретичного; температура кипіння 107–115 °С (25 мм рт. ст.); n_D^{25} 1,4432.

Реакція приєднання може відбуватися також і між ацетиленом і карбонільною сполукою:

Диметилетинілкарбінол [10]. До 300 мл рідкого аміаку при –50 °С додають маленькими шматочками 4,6 г натрію. В отриманий розчин пропускають сухий ацетилен зі швидкістю 15–20 л/годину до зникнення блакитного забарвлення. Потім до суспензії ацетиленіду натрію додають по краплях при перемішуванні протягом 1 год 14,6 мл (11,6 г) сухого ацетону (вміст води не більше 0,042 %). Реакційну масу перемішують ще 4 год при –50 °С і дають випаруватися аміаку. Безбарвний залишок розчиняють у 120 мл води і підкислюють 90 мл 50 %-ої оцтової кислоти. Карбінол із розчину екстрагують етером шість разів. Об'єднані й етерні витяжки сушать над Na₂SO₄. Після фракціонування на колонці Вігре отримують продукт із температурою кипіння 100–102 °С, n_D^{20} 1,4202; вихід 86 % від теоретичного.

У присутності КОН до карбонільної групи може приєднуватись хлороформ із утворенням похідного трихлорметилкарбінолу:

Трихлорметилдиметилкарбінол [11]. До 500 мл сухого диметилацеталу формальдегіду (метилаль) додають при енергійному перемішуванні 102 г свіжоплавленого, розтертого в порошок КОН, підтримуючи при цьому температуру -4°C . Потім при тій самій температурі додають протягом 2 год суміш 215 г хлороформу і 116 г ацетону та перемішують ще 2 год, після чого реакційну масу виливають до суміші розведеної сірчаної кислоти й льоду. Верхній шар відокремлюють, а продукт екстрагують із водного шару метилалем. Розчинник відганяють, а залишок переганяють із водяною парою. Продукт реакції отримують у вигляді голчастих кристалів; температура плавлення 91°C .

Ціангідриновий синтез

Ацетонціангідрин. Струшують 1 моль ацетону з концентрованим водним розчином 1 моль бісульфіту натрію. Суміш охолоджують і додають по краплях, при енергійному струшуванні, концентрований водний розчин 1 моль ціаніду калію, при цьому розчин знову розігрівається. Його охолоджують, відокремлюють маслоподібний ацетонціангідрин від водного шару; додаткову кількість ацетонціангідрину кілька разів екстрагують із водного шару етером. Етерні витяжки поєднують з основною кількістю продукту, струшують для видалення ацетону з розчином бісульфіту, потім із насиченим розчином NaCl і відганяють етер. Ацетонціангідрин, що зовсім не містить лугу, має температуру кипіння 82°C (23 мм рт. ст.) і температуру плавлення -19°C .

Особливе значення ціангідриновий синтез має в хімії вуглеводів. Цим способом, за методом Фішера, через лактони альдонових кислот при їхньому подальшому відновленні, можна переходити від пентоз до гексоз і далі до вищих цукрів. Правда, проміжні продукти – нітрили, які краще за все отримувати відщепленням води від відповідних оксимів, як правило при цьому виділити не можна. У той же час відповідні аміди кислот виділяються, зазвичай, у чистому вигляді.

Амід гептонової кислоти (за Кіліані [12]). Змішують 30 г тонко подрібненої галактози з 5 мл води й розрахованою кількістю приблизно 50 %-ого розчину HCN, додають краплю аміаку, щільно закривають реакційну посудину й добре струшують. При стоянні вуглевод забарвлюється в жовті кольори і поступово переходить у

розчин. Через 6–8 год починається випадання безбарвних голчастих кристаликів, при цьому суміш іноді досить сильно розігрівається. Ще через 12 год додають рівний об'єм води, струшують, відфільтровують або віджимають масу на пористій пластинці. Вихід аміду гептонової кислоти 40–50 % від теоретичного.

Присєднання діазометану до карбонільної групи

***o*-Нітрофенілетиленоксид.** При -10°C додають 10 г *o*-нітробензальдегіду до етерного розчину діазометану, уміст якого в 1,5 рази перевищує еквімолекулярне співвідношення. Після того, як альдегід розчиниться та припиниться інтенсивне виділення азоту, суміші дають нагрітися до кімнатної температури й залишають на 2 год. Після відгону етеру (під кінець – у вакуумі) залишається олія, що твердне на холоді майже повністю. Розплавлений продукт змішують із подвійним об'ємом теплового метилового спирту і поступово охолоджують до -10°C . При цьому більша частина сполуки викристалізовується в досить чистому вигляді. Маточний розчин упарюють і залишок переганяють із водяною парою. Перегонка відбувається повільно, і продукт найчастіше кристалізується вже в холодильнику. Загальний вихід *o*-нітрофенілетиленоксиду 6–8 г. Для повного очищення його кілька разів перекристалізовують із метанолу доти, поки розчин його у спирті не буде більше забарвлюватися з лугом. Отримують майже безбарвний кристалічний продукт без запаху з температурою плавлення 65°C і температурою кипіння 144°C (10 мм рт. ст.).

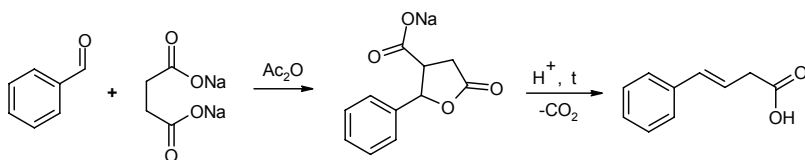
Бензоїнова конденсація

Бензоїн. Кип'ятять зі зворотним холодильником, зазвичай із додаванням води, розчин альдегіду з ціанідом калію (0,1 від маси альдегіду). Після охолодження реакційної маси випадає кристалічний бензоїн. Бензоїн, що утворюється, як правило, пофарбований у слабко-жовті кольори і дуже погано очищається від домішок. Безбарвний бензоїн [13] із температурою плавлення 137°C виходить при перекристалізації з дізоамілового етеру. Замість ціаніду калію можна використати ціаніди натрію чи барію.

Синтез Перкіна

Корична кислота [14]. Протягом 16 годин без доступу вологи повітря кип'яють зі зворотним холодильником 20 г свіжоперегнаного бензальдегіду, 30 г оцтового ангідриду та 10 г свіжорозплавленого ацетату натрію. Потім після охолодження додають воду, відганяють із водяною парою бензальдегід, що не прореагував, і частину оцтової кислоти, залишок нейтралізують розведеним лугом, фільтрують у гарячому вигляді й осаджують коричню кислоту соляною кислотою. Вихід продукту 15–17 г (57 % від теоретичного). При тривалішому нагріванні (24 год) вихід підвищується до 70–75 % від теоретичного [15].

Особливе місце займають синтези Перкіна, за яких використовується еквімолекулярне співвідношення ароматичних або аліфатичних альдегідів і бурштинової кислоти. При цьому виходять із добрим виходом γ -феніл- і γ -алкілпараконові кислоти:



Ці кислоти, при нагріванні, відщеплюють діоксид вуглецю з утворенням β,γ -ненасичених кислот і незначної кількості відповідного γ -бутиролактону.

Фенілпараконова кислота [16]. Нагрівають при 100 °С протягом 15–20 год суміш бензальдегіду, сукцинату натрію й ацетангідриду. Потім реакційну масу розчиняють у киплячій воді, охолоджений розчин струшують з етером та екстрагують фенілпараконову кислоту з етерного розчину розчином соди. Із лужного екстракту вільну кислоту осаджують соляною кислотою. Екстрагуванням сірковуглецем можна виділити ще невелику кількість фенілізокротенової кислоти. За Віттігом [17], фенілізокротенова кислота виходить із кращим виходом при 125–130 °С або при нагріванні фенілпараконової кислоти до 300 °С. Синтез параконових кислот за Віттігом вдається також і з монозаміщеними бурштиновими кислотами. Взаємодія фенілбурш-

тинової кислоти та бензальдегіду при 125 °С призводить до дифенілізокротонової кислоти [18] $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=C(C}_6\text{H}_5\text{)-CH}_2\text{-COOH}$. При термічному декарбоксилюванні параконових кислот поряд з ізокротоновими кислотами утворюються також ангідриди ітаконових кислот (алкіліден- або ариліденбурштинові кислоти) та цитраконові кислоти (заміщені малеїнові кислоти).

Реакція Кневенагеля

Активована метиленова група маленової кислоти або ціаноцтової кислоти в м'яких умовах конденсується з аліфатичними й ароматичними альдегідами, а також із кетонами. Спочатку ці реакції проводили, як і синтез Перкіна, у розчині оцтової кислоти з додаванням оцтового ангідриду, присутність якого в цій реакції не обов'язкова.

Бензиліденмаленова кислота [19]. Суміш рівних кількостей маленової кислоти та свіжоперегнаного бензальдегіду нагрівають 8–10 год на киплячій водяній бані з крижаною оцтовою кислотою (50 % від кількості маленової кислоти). При охолодженні викристалізовується з виходом 55 % від теоретичного бензиліденмаленова кислота, яку відфільтровують і промивають хлороформом. Якщо цю реакцію проводять у киплячій крижаній оцтовій кислоті, то одночасно відбувається декарбоксилювання.

Кротонова кислота [20]. Кип'ятять три дні з ефективним зворотним холодильником суміш еквімолекулярних кількостей маленового естеру та крижаної оцтової кислоти з надлишком паральдегіду і потім фракціонують.

Кневенагель [21] застосував для реакцій такого типу як катализатор слабку основу (аміак або аміни). У цьому випадку конденсація й декарбоксилювання ариліден- або алкіліденмаленові кислоти, що утворюються на першій стадії, протікали при більш низькій температурі, завдяки чому підвищувався вихід цільових продуктів.

n-Метоксикорична кислота [22]. Розчин 13,6 г анісового альдегіду та 12,6 г маленової кислоти в невеликій кількості 95 %-ого етилового спирту доливають до розчину 21 г 8 %-ого аміаку в 95 %-ому спирті й суміш нагрівають на паровій бані. Після того, як відженеться спирт, маслянистий залишок нагрівають на киплячій водяній бані до припинення виділення CO_2 і

затвердіння залишку. Продукт обробляють теплою водою й розчиняють при додаванні невеликої кількості води. Розчин декілька хвилин кип'ять із 1–2 г активованого вугілля, потім фільтрують. Теплий фільтрат доливають до надлишку охолодженої 20 %-ої H_2SO_4 ; при цьому викристалізовується вільна кислота.

Для конденсації альдегідів із ціаноцтовим естером Коуп [23] застосовував ацетат піперидину та здійснив взаємодію кетонів із ціаноцтовим естером, беручи за каталізатор ацетат амонію.

Алкіліденціаноцтовий естер. Суміш 0,5 моль ціаноцтового естеру, 0,6 моль кетону, 0,05 моль (3,85 г) ацетату амонію, 0,1 моль (6 г) крижаної оцтової кислоти та 50 мл бензену нагрівають до кипіння з пасткою Діна–Старка на масляній бані при 130–160 °С. Поступово відділяється 10–12 мл води, що містить незначну кількість ацетату амонію й ацетаміду. Після відділення води суміш кип'ять ще 1 год.

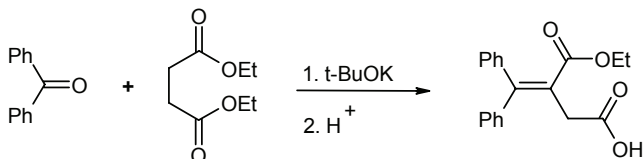
Алкіліденацетооцтовий естер. Суміш 0,5 моль ацетооцтового естеру та 0,55 моль альдегіду охолоджують до 5 °С і потім додають протягом 5–10 хв 0,5 г піперидину до 1 г спирту таким чином, щоб температура не піднімалася вище +5–10 °С. Реакційну суміш потім охолоджують до 0 °С, витримують у холодильнику 12–20 год і промивають водою, до якої додано декілька крапель крижаної оцтової кислоти (тричі по 100 мл). Промивні води екстрагують етером, етерний шар поєднують із продуктом і фракціонують у вакуумі, використовуючи колонку Відмера. Вихід 80 % від теоретичного.

Описано аналогічну реакцію, що в одну стадію призводить до естерів α,β -ненасичених карбонових кислот [24]; як метиленові компоненти використали моноестер малонової кислоти.

Метилловий естер п-диметиламінокоричної кислоти [24]. Нагрівають зі зворотним холодильником на паровій бані протягом 4 год 3 г (0,02 моль) п-диметиламінобензальдегіду, 4,8 мл (приблизно 0,04 моль) монометилового естеру малонової кислоти, 0,25 мл піперидину та 10 мл сухого піридину. Піридин потім відганяють у вакуумі, а кристалічний залишок розчиняють у 10–15 мл гарячого ацетону. До цього розчину, при перемішуванні, повільно додають по краплях воду до повного випадання осаду. Кристали відсмоктують, промивають ацетоном і сушать при 90–100 °С. Вихід продукту 3,9 г (95 % від теоретичного).

Синтез Штоббе

У той час як в описаному вище синтезі параконової кислоти виходять із бурштинової кислоти, при конденсації Штоббе реакцію проводять з естерами бурштинової кислоти або продуктами їхнього заміщення:



До карбонільних сполук, які можуть вступати в цю реакцію, належать аліфатичні, ароматичні та α,β -ненасичені альдегіди, аліфатичні, аліциклічні й ароматичні кетони, дикетони, кетоестери й ціанкетони. Як конденсуючий засіб застосовують здебільшого етилат натрію або *трет*-бутилат калію.

β -Карбетокси- γ,γ -дифенілвінілоцтова кислота [25]. До охолодженого розчину алкоголяту, отриманого з 2,15 г (0,055 моль) калію в 45 мл сухого трет-бутилового спирту, додають 9,11 г (0,05 моль) бензофенону та 13,05 г (0,075 моль) диетилового естеру бурштинової кислоти. Повітря витісняють сухим азотом, суміш помірно кип'ять протягом 30 хв і після охолодження підкислюють розведеною HCl. Спочатку відганяють у вакуумі трет-бутиловий та етиловий спирти, а залишок змішують із водою і струшують з етером. З етерного розчину моноестер екстрагують 20 %-им розчином NaOH і після підкислення лужного розчину отримують 13,94 г (90 % від теоретичного) вищезазначеної сполуки з температурою плавлення 119–123 °С. Після перекристалізації з суміші бензену та петролейного етеру температура плавлення 125–126 °С.

Синтез α,β -ненасичених альдегідів і кетонів

Бензиліденацетон [26]. У круглодонній колбі місткістю 2 л із мішалкою змішують 635 г (близько 11 моль) ацетону з 420 г (4 моль) свіжоперегнаного бензальдегіду, що не містить кислоти, і 400 мл води. До цієї суміші при перемішуванні та охолодженні водою повільно (0,5–1 год) доливають 100 мл 10 %-ого

розчину NaOH так, щоб температура в колбі підтримувалася в інтервалі 25–31 °С. Потім перемішують при кімнатній температурі ще 2–2,5 год і, нарешті, підкислюють (за лакмусом) розведеною HCl. Відокремлюють більш важкий водний шар, струшують його з 100 мл бензену; бензенові витяжки поєднують із бензиліденацетоновим шаром, промивають 100 мл води, шари розділяють і відганяють бензен на водяній бані, а залишок переганяють у вакуумі (вода майже повністю відганяється з першою фракцією). Збирають фракцію з температурою кипіння 148–160 °С (25 мм рт. ст.). Після повторної перегонки отримують від 375 до 459 г продукту з температурою кипіння 137–142 °С (16 мм рт. ст.). Вихід продукту 65–78 % від теоретичного.

За аналогічними методиками з хорошим виходом отримують фурфуриліденацетон [27] і бензиліденацетофенон [28].

Кротонова конденсація чисто аліфатичних альдегідів протікає однозначно лише в тих випадках, коли з двох молекул альдегіду одна фігурує як активна С-Н-компонента, а інша – у ролі акцептора протонів.

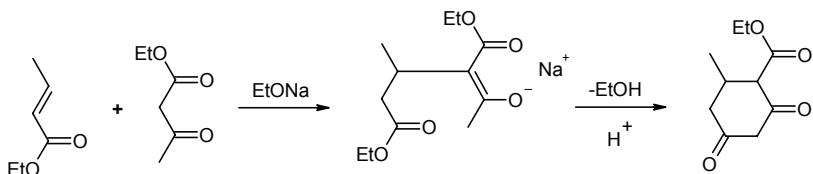
2-Етилгексен-2-аль-1 [29]. До 750 мл 1 Н розчину NaOH, нагрітого до 80 °С, при енергійному перемішуванні протягом 1,5 год додають 2520 г свіжоперегнаного *n*-масляного альдегіду (швидкість додавання визначається ефективністю зворотного холодильника і повинна бути якнайшвидшою). Температура при цьому підвищується до 93 °С. Потім суміш кип'ятять ще 1 год. Після охолодження верхній шар відокремлюють і без подальшої обробки переганяють на колонці Вігре висотою 150 см. Вихід чистого 2-етилгексеналю 1880 г (80 % від теоретичного); температура кипіння 59,5–60 °С (10 мм рт. ст.).

Приєднання до сполук з активованим С=С зв'язком (реакція Міхаеля)

Етиловий естер гептандіон-2,6-карбонової-3 кислоти. До 780 г ацетооцтового естеру додають 10 мл розчину метилату натрію (23 г натрію у 400 мл метилового спирту), потім при перемішуванні та періодичному охолодженні, щоб підтримувати температуру 30–35 °С, додають по краплинах 210 г свіжоперегнаного метилвінілкетону. Суміш залишають на ніч, реакційну масу роз-

водять метиленхлоридом, нейтралізують розведеною оцтовою кислотою та після відгону метиленхлориду переганяють у вакуумі. Отримують блідо-жовту олію; температура кипіння 127–129 °С (4,5 мм рт. ст.) вихід продукту 85–88 % від теоретичного.

Якщо адуком є не дикетони, а естери δ -кетокапронової кислоти, то внаслідок естерної конденсації утворюються похідні дигідрорезорцину:



Етиловий естер метилдигідрорезорцинкарбонової кислоти [30]. До розчину 6,9 г натрію в 100 мл абсолютного спирту додають 42 г ацетооцтового естеру, потім 34 г етилового естеру кротонової кислоти. Після нагрівання протягом 2 год на водяній бані виділяється натрієва сіль естеру метилдигідрорезорцинкарбонової кислоти. Естер у вигляді масла осаджують розведеною H₂SO₄ із водного розчину його солі. Масло швидко твердне. Після перекристалізації з гарячої води температура плавлення продукту 89–90 °С.

Пінакони

Отримання пінаконів із кетонів відбувається під дією найрізноманітніших відновників:

Бензпінакон [31]. Повільно кип'ятять протягом 15 хв при енергійному струшуванні 1 ч. бензофенону, 2 ч. цинку і 10 ч. 80 %-ої оцтової кислоти. Кристали, що випали після охолодження, відфільтровують, фільтрат ще раз кип'ятять із цинком і обробляють, як зазначено вище. Виділений бензпінакон промивають розведеною оцтовою кислотою та перекристалізують із киплячої крижаної оцтової кислоти. Продукт плавиться при 185–186 °С, розкладаючись на бензофенон і бензгідрол.

Приєднання формальдегіду до алкенів (реакція Прінса)

4-Феніл-1,3-діоксан. Суміш 675 г 37 %-ого формаліну, 48 г H_2SO_4 ($d = 1,84$) і 312 г стиролу обережно нагрівають зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 7 год. Після охолодження до суміші додають при перемішуванні 500 мл бензену. Потім бензеновий шар відокремлюють і двічі промивають по 750 мл води. Бензен видаляють перегонкою, а залишок фракціонують. Вихід 4-феніл-1,3-діоксану 353-463 г (70–88 % від теоретичного): температура кипіння 96–103 °C (2 мм рт. ст.).

Кротоновий альдегід [32]. Круглодонну тригорлу колбу місткістю 300 мл, оснащену механічною мішалкою, краплинною лійкою й довгим зворотним холодильником, занурюють в охолоджуючу баню. У колбу поміщають 128 г свіжоперегнаного ацетальдегіду і по краплях протягом 4 год, перемішуючи, доливають 82,5 г 1,25 %-го розчину їдкого натру, підтримуючи температуру 10–15 °C. За цей час реакція проходить на ~55 %. Одержують майже безбарвну рідину, подібну до гліцерину, яку нейтралізують 10,7 г 25 %-ї оцтової кислоти для припинення реакції альдолізації. Потім неочищений альдоль переганяють. Спочатку відганяється непрореагований ацетальдегід у кількості 56,2 г, потім відбувається дегідратація альдоля з утворенням кротонового альдегіду. Друга фракція, що кипить при 80–97 °C, є гетероазетропом вода-кротоновий альдегід. Її, після охолодження до 10 °C, переносять у ділільну лійку. Охолодження сприяє кращому розшаруванню гетероазетропу й одержанню кротонового альдегіду з незначним вмістом води. У водному шарі (62,6 г) міститься 11,3 г кротонового альдегіду, органічний шар (47,5 г) містить 42,7 г кротонового альдегіду. Повного зневоднення кротонового альдегіду можна досягти шляхом повторної перегонки, під час якої відганяється гетероазетротп вода-альдегід, а потім чистий продукт.

Вихід кротонового альдегіду з урахуванням регенованого ацетальдегіду складає 97,2 % від теоретичного.

Альдольне приєднання, що каталізується основою

4-Гідрокси-4-метилпентанон-2 [33]. *Установка.* Двогорла колба місткістю 500 мл з екстрактором Сокслета і зворотним холодильником, обладнаним хлоркальцієвою трубкою. В екстракторі міститься патрон, заповнений на 3/4 $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (приблизно 60 г) (*обережно, отрута!*), покритий скловолокном.

Нагрівають до кипіння 291 г (5,00 моль, ~368 мл) ацетону (переганного, температура кипіння $56^\circ\text{C}/760$ мм рт. ст.) і повільно підвищують температуру масляної бані до 130°C . Ацетон має інтенсивно капати в патрон екстрактора. Тривалість реакції 90–100 год.

Екстрактор замінюють колонкою Вігре з дефлегматором, відганяють непрореагований ацетон (температура бані 125°C) і переганяють залишок у вакуумі, одержуючи 180 г (62 %) безбарвної рідини з температурою кипіння $71\text{--}74^\circ\text{C}/21$ мм рт. ст., n_D^{20} 1,4213. Перегонка триває приблизно 2 год.

Дегідратація альдолю 1,2-елімінування третинних спиртів у присутності йоду

4-Метилпентен-3-он-2 (мезитилоксид) [33]. *Установка.* Круглодонна колба місткістю 250 мл із короткою колонкою Вігре та дефлегматором.

Повільно нагрівають суміш 163 г (1,4 моль) 4-гідрокси-4-метилпентанону-2 і 10 мг йоду (на кінчику шпателя), збираючи дистилат (відгін переривати не можна):

фракція 1: $56\text{--}80^\circ\text{C}$, ацетон + вода;

фракція 2: $80\text{--}126^\circ\text{C}$, продукт + вода;

фракція 3: $126\text{--}131^\circ\text{C}$, продукт.

Поки відганяється фракція 3, від фракції 2 відокремлюють мезитилоксид, залишок висушують над CaCl_2 (економія часу!) та переганяють його разом із фракцією 3 ще раз, одержуючи 117 г (85 %) продукту у вигляді безбарвної рідини з температурою кипіння $130^\circ\text{C}/760$ мм рт. ст., n_D^{20} 1,4439.

Естерна конденсація

Ацетооцтовий естер [34].

Подрібнення натрію. Складноестерні конденсації відбуваються із кращими виходами та помітно швидше, якщо в реакції вико-

ристовувати натрій, приготовлений у вигляді дуже дрібних кульок. Нижче наведено методику подрібнення металічного натрію.

У круглодонну колбу місткістю 500 мл зі зворотним повітряним холодильником, захищеним від вологи повітря хлоркальцієвою трубкою (повинна вільно пропускати повітря), поміщають 150 мл сухого ксилолу та 5,5 г металічного натрію (під час подрібнення спостерігаються незначні втрати). Нагрівають на електроплитці з закритою спіраллю доти, поки ксилол не закипить, а натрій не розтопиться. Потім нагрівання припиняють, швидко від'єднують колбу від холодильника, щільно закривають її заздалегідь підібраним каучуковим корком, ретельно обмотують рушником та енергійно безперервно струшують протягом 2–3 хв (доти, поки ксилол не охолоне нижче температури плавлення натрію). Якщо при цьому натрій не подрібнюється в кульки величиною менше шпилькової голівки, то його знову розтоплюють та в більш швидкому темпі повторюють операцію подрібнення. Ксилол, що охолов, декантують із подрібненого натрію, а натрій потім переносять у реакційну колбу, змиваючи незначною кількістю сухого ксилолу.

Ацетооцтовий естер. До 70 г етилацетату, поміщеного в круглодонну колбу місткістю 250 мл, додають приблизно 30 г P_2O_5 , приєднують колбу до зворотного холодильника, захищеного від вологи повітря хлоркальцієвою трубкою (хлоркальцієва трубка повинна вільно пропускати повітря), і нагрівають при слабкому кипінні приблизно 10 хв. Потім переливають етилацетат в іншу колбу та переганяють із дефлегматором, збираючи фракцію з температурою кипіння 76–77 °С. Перегін із температурою кипіння нижче 76 °С відкидають.

У круглодонну тригорлу колбу поміщають промитий абсолютним етером подрібнений натрій (приготування описано вище) та відразу додають до нього 50 г етилацетату, очищеного від домішок етилового спирту та води, як зазначено вище. Після закінчення бурхливої стадії реакції реакційну суміш обережно нагрівають протягом 30 хв на сітці, дають охолонути до 40–45 °С і додають 50 %-ву оцтову кислоту до кислої реакції на лакмус (приблизно 30 мл; надлишок оцтової кислоти додавати не слід). До отриманого розчину додають однакову за обсягом кількість заздалегідь приготовленого та профільтрованого наси-

ченого розчину NaCl (при появі осаду додають при перемішуванні незначну кількість води до його розчинення). При цьому рідина розшаровується (якщо розшарування не відбувається, екстрагують 50 *мл* етеру). Верхній шар відокремлюють, промивають 2 Н розчином Na_2CO_3 (при цьому виділяється діоксид вуглецю, тому промивання спочатку варто провести у відкритому посуді) доти, поки додавання нової порції розчину не перестане викликати виділення діоксиду вуглецю, і потім двічі промити водою до нейтральної реакції. Промитий розчин ацетооцтового естеру в надлишку етилацетату переливають у колбу Кляйзена та відганяють розчинник доти, поки температура парів, що відходять, не досягне 95 °С. Залишок переганяють у вакуумі. Вихід приблизно 18 г (60 % від теоретичного, у перерахунку на взятий для реакції металічний натрій); температура кипіння 74 °С при 14 *мм рт. ст.*; n_D^{20} 1,4195. Кипляча вище фракція представляє собою дегідрацетову кислоту.

2-Карбетоксициклопентанон [34]. У тригорлу колбу, оснащену мішалкою, краплинною лійкою і зворотним холодильником із хлоркальцієвою трубкою (хлоркальцієва трубка повинна вільно пропускати повітря), поміщають 2,3 г тонкоподрібненого металічного натрію (подрібнення натрію див. вище) та 50 *мл* сухого толуолу. Колбу поміщають на масляну баню, нагріту до 100–115 °С, і при енергійному перемішуванні протягом 15 хв додають 20,2 г діетилового естеру адипінової кислоти. Реакційну суміш витримують на масляній бані при зазначеній температурі 3 год., час від часу додаючи через холодильник сухий толуол (усього приблизно 100 *мл*), щоб вміст колби залишався досить рідким і добре перемішувався (толуол легкозаймистий). Потім охолоджують реакційну суміш у бані з льодом і повільно виливають її у 100 *мл* 10 %-ого розчину оцтової кислоти, охолодженої до 0 °С. Толуольний шар відокремлюють, промивають один раз 30 *мл* води, двічі охолодженим 7 %-ним розчином Na_2CO_3 (порції по 25 *мл*) і знову водою до нейтральної реакції. Толуол відганяють при атмосферному тиску, а залишок переганяють у вакуумі, збираючи фракцію з температурою кипіння 100–104 °С при 11 *мм рт. ст.*; n_D^{20} 1,4520. Вихід 11–12 г (75 % від теоретичного).

Ацетилацетон [35]

Одержання етилату натрію. У 1-літрову круглодонну колбу поміщають 69 г (3 грам-атоми) натрію, ретельно звільненого від кірок гідроокису, і 400 мл сухого ксилолу (примітка 1). Колбу нагрівають доти, поки натрій не розтопиться, після чого закривають її гумовим корком (примітка 2) і розпиляють натрій сильним струшуванням. Вміст колби переносять у 3-літрову тригорлу колбу, ксилол зливають, і натрій промивають за допомогою декантації двома порціями абсолютного етеру по 100 мл (примітка 3). Потім до розпиленого натрію додають 1 л абсолютного етеру; колбу встановлюють на паровій бані й оснащують її холодильником, мішалкою Гершберга та краплинною лійкою місткістю 250 мл. Холодильник і краплинну лійку захищають хлоркальцієвими трубками з гігроскопічною ватою (примітка 4). У краплинну лійку наливають 138 г (175 мл, 3 моль) абсолютного етилового спирту й запускають мішалку. Спирт доливають по краплях протягом 2–3 год, підтримуючи ледь помітне кипіння суміші. Після додавання спирту реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником при працюючій мішалці впродовж ще 6 год (примітка 5). Потім мішалку зупиняють, зворотний холодильник замінюють на холодильник Лібіха, а етер відганяють повністю, наскільки це можливо, на паровій бані (примітка 6).

Потім знову встановлюють зворотний холодильник і якнайшвидше додають до теплого етилату натрію з ділильної лійки 1200 мл етилацетату (примітка 7). негайно запускають мішалку та впродовж 15–20 хв додають до суміші по краплях 174 г (220 мл, 3 моль) ацетону, причому, для того щоб розчин кипів, колбу, якщо це потрібно, підігрівають. Додавати ацетон варто почати одразу після закінчення додавання етилацетату. Під час додавання ацетону розчин стає повністю червоним, а потім суміш набуває бурого забарвлення (примітка 8). Суміш кип'ятять протягом 1 год; після цього мішалку виключають і залишають вміст колби на 12 год при кімнатній температурі, причому за цей час випадають в осад кристали натрієвої солі продукту.

Рідину декантують у 5-літрову колбу, а натрієву сіль дикетону розчиняють і змивають у колбу за допомогою 2500 мл крижаної води. Після розчинення солі шар естеру швидко відокремлюють, наскільки це можливо (примітка 9). Водний шар двічі екстрагу-

ють етером порціями по 300 *мл* та етерні витяжки відкидають. До водного розчину додають охолоджену до 0° розведену сірчану кислоту (150 *г* концентрованої кислоти та 400 *г* колотого льоду) доти, поки реакція розчину на лакмус не буде злегка кислою. Дикетон екстрагують із розчину чотирма порціями етеру по 300 *мл*. З'єднані разом етерні витяжки сушать протягом доби над 60 *г* безводного сірчанокислового натрію в холодильній шафі. Етерний розчин декантують у 2-літрову круглодонну колбу, та сірчанокислый натрій екстрагують 100 *мл* абсолютного ефіру. Витяжки додають до етерного розчину й етер відганяють на паровій бані. Залишок переносять в іншу колбу місткістю 500 *мл*, змивають останні сліди речовини невеликою кількістю етеру та переганяють розчин, застосовуючи колонку Відмера, причому збирають фракцію, що кипить в межах 130–139° С. Цю фракцію сушать протягом 1 год над 5 *г* безводного поташу, а потім відокремлюють від осушувача і знову переганяють, користуючись колонкою Відмера. Збирають фракцію, що кипить при 134–136 °С; вихід ацетилацетону складає 115–136 *г* (38–45 % теоретич., у перерахунку на ацетон).

Примітки

1. Ксилол сушать перегонкою над натрієм.
2. На всіх стадіях синтезу слід користуватися тільки гумовими корками (що стосується також і процесу висушування реагентів), тому що в корі коркового дерева утримується певна кількість вологи. Кору варто прокип'ятити протягом 2 год у 10 %-му розчині їдконого натру, ретельно промити розведеною оцтовою кислотою та висушити.
3. Цілком придатні продажні абсолютний етиловий етер та абсолютний етиловий спирт. У разі відсутності продажних реагентів етер варто очистити так, як це робиться для застосування його в реакції Грін'яра. Одержання абсолютного спирту описане в [36].
4. Гігроскопічна вата є чудовим осушувачем, дуже зручним для використання в осушувальних трубках.
5. Тривалість нагрівання може бути різною залежно від розміру часток розпиленого натрію. Майже весь натрій слід використати до видалення етеру; однак наявність незначної кількості дрібних шматків шкоди не завдає.

6. Успіх реакції залежить від якості приготовленого етилату натрію. На цій стадії етилат натрію береться білого кольору та в дуже подрібненому стані. При його одержанні необхідно виключити можливість проникнення в прилад вологи з метою уникнення утворення їдкого натру, який помітно знижує вихід.

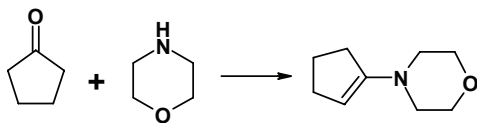
7. Етилацетат залишають стояти над хлористим кальцієм протягом двох днів, час від часу збовтуючи його. Хлористий кальцій відфільтровують, після чого препарат залишають на кілька годин над фосфорним ангідридом. Етилацетат переганяють безпосередньо над цим осушувачем.

8. Після додавання приблизно половини ацетону суміш звичайно перетворюється в щільну масу. Мішалку вимикають і продовжують додавати ацетон. Через кілька хвилин масу знову можна вільно перемішувати.

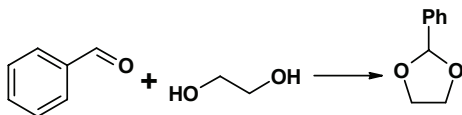
9. Шар етилацетату промивають водою, розчином бісульфіту натрію, насиченим розчином хлористого кальцію та знову водою. Подальше очищення здійснюють відповідно до вказівок, наведених у примітці 6; унаслідок чого одержують 316–400 г речовини. Кількість отриманого назад етилацетату залежить від часу, протягом якого обидва шари до їхнього поділу контактували.

Завдання

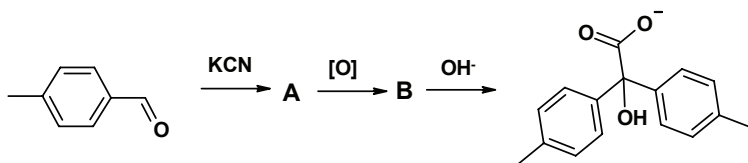
1. Запропонуйте умови для проведення реакції та механізм утворення продукту:



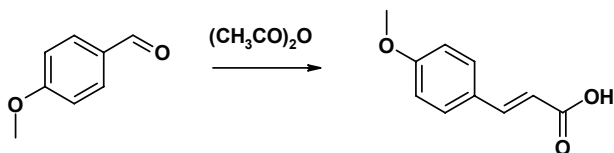
2. Запропонуйте умови для проведення реакції та механізм утворення продукту:



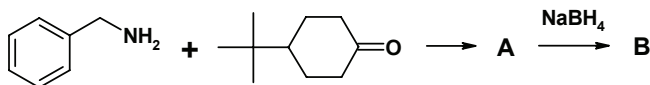
3. Розшифруйте речовини А і В, покажіть, як утворюється продукт реакції:



4. Запропонуйте умови для проведення реакції та механізм утворення продукту:

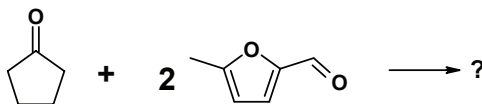


5. Розшифруйте речовини А і В, покажіть, як утворюється продукт реакції:

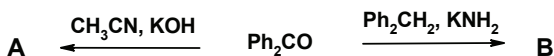


Запропонуйте умови проведення першої реакції.

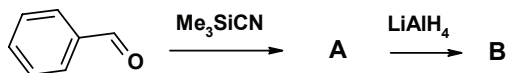
6. Запропонуйте умови для проведення реакції й механізм утворення продукту:



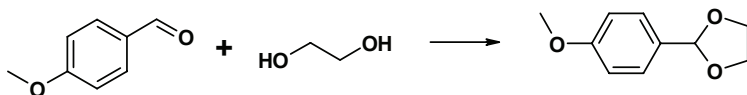
7. Розшифруйте речовини А і В, покажіть, як утворюється продукт реакції:



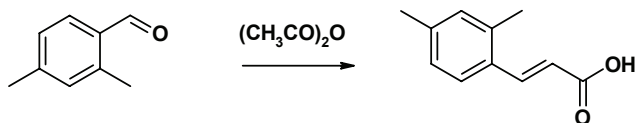
8. Розшифруйте речовини А і В, покажіть, як утворюється продукт реакції:



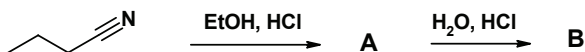
9. Запропонуйте умови для проведення реакції й механізм утворення продукту:



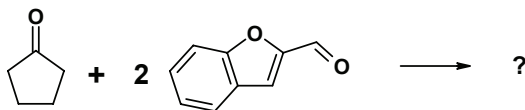
10. Запропонуйте умови для проведення реакції й механізм утворення продукту:



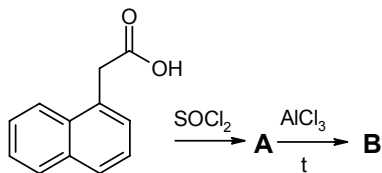
11. Розшифруйте речовини А і В, покажіть, як утворюється продукт реакції:



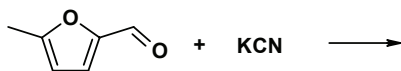
12. Запропонуйте умови для проведення реакції й механізм утворення продукту:



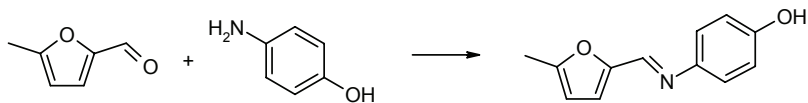
13. Розшифруйте речовини А і В, покажіть, як утворюється продукт реакції:



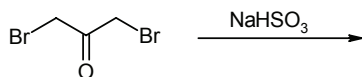
14. Запропонуйте умови для проведення реакції й механізм утворення продукту:



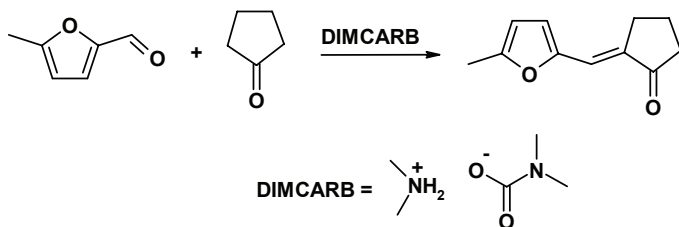
15. Запропонуйте умови для проведення реакції й механізм утворення продукту:



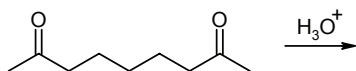
16. Запропонуйте умови для проведення реакції й механізм утворення продукту:



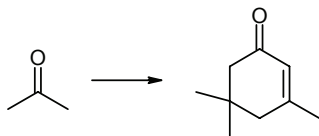
17. Запропонуйте механізм утворення продукту за хімічної участі іонного розчинника дімкарбу.



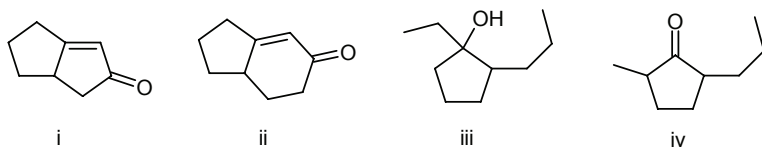
18. Запропонуйте продукт реакції й механізм його утворення:



19. Покажіть як утворюється ізофорон із трьох молекул ацетону в лужних умовах



20. Покажіть як можна отримати такі сполуки з цикlopentanону



Література

1. Fischer, E., Giebe, G. *Ber.* 1897, 30, 3054.
2. Claisen, L. *Ber.* 1896, 29, 1005; 1907, 40, 3903; 1914, 47, 3171.
3. Fischer, H.O.L., Baer, E. *Helv. chim. acta*, 1935, 18, 516.
4. Allen, C.F.H., Edens, C.O. *Org. Synth.*, 1955, *Coll. v.* 3, p. 731.
5. Witzemann, E.J. *Org. Synth.*, 1943, *Coll.*, v. 2, p. 305.
6. Fischer, F.G., Lösenberg, K. *Ann.*, 1932, 494, 272.
7. Claisen, L. *Ann.*, 1899, 306, 324; див. також Kyriakides, L.-P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1914, 36, 532.
8. Claisen, L. *Ann.* 1899, 306, 324.
9. Schmidle, C.J., Mansfield, R.C. *Ind. Eng. Chem.*, 1942, 44, 1388.
10. Hurd, C.D., McPhee, W.D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 239.
11. Weizmann, C., Bergmann, E., Suhbacher, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 1189; Bergmann, E., Ginsburg, D., Lavie, D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 5012.

12. Kiliani, H. *Ber.*, 1888, 21, 916.
13. Weißberger, A., Mainz, H., Strasser, E. *Ber.*, 1929, 62, 1952.
14. Perkin, W.H. *J. Chem. Soc.*, 1877, 31, 389; *Ber.*, 1877, 10, 299.
15. Böck, F., Lock, G., Schmidt, K. *Mh. Chem.*, 1934, 64, 401.
16. Fittig, H., Jayne, H.W. *Ann.*, 1883, 216, 99.
17. Fittig, R. *Ann.*, 1883, 216, 113.
21. *Вивчаючи в 1925 р. реакцію Кневенагеля із застосуванням в якості каталізатора спиртового аміаку, Б. М. Родіонов знайшов, що за певних умов головним продуктом стають β -амінокислоти. Це дозволило йому розробити загальний метод отримання останніх (реакція Родіонова; див. В. М. Родіонов, Вибр. праці АН СРСР, 1958 р., стор. 327).
18. Fichter, Fr., Latzko, W., *J. prakt. Chem.* 1906, 74, 330.
19. Claisen, L., Chrismer, L. *Ann.*, 1883, 218, 135.
20. Komnenos, T. *Ann.*, 1883, 218, 149; Fittig, R. *Ber.*, 1887, 26, 2088; *Ann.*, 1894, 283, 82; v. Braun, J. *Mh. Chem.*, 1896, 17, 213.
21. Knoevenagel, E. *Ber.*, 1898, 31, 2604.
22. Johnson, J.R. *Org. Reactions*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1942. v. 1, p. 249
23. Cope, A.C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, 59, 2327; 1941, 63, 3452.
24. Galat, A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 376.
25. Johnson, W. S., Petersen, J., Schneider, W.P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 76.
26. Drake, N.L., Allen P., *Org. Synth.*, 1923, 3, 17.
27. Leuck, G.J., Cejka, L. *Org. Synth.*, 1927, 7, 42.
28. Cohler, E.P., Leavitt, R.C. *Org. Synth.*, 1922, 2, 1.
29. Häusermann, M. *Helv. chim. acta.*, 1951, 34, 1487.
30. Schilling, R.V., Vorländer, D. *Ann.*, 1952, 308, 123.
31. Zagumenny, A. *Ber.*, 1881, 14, 1402; *ЖРФХО*, 1880, 12, 429.
32. *Препаративная органическая химия*, М., Госхимиздат, 1959, С. 836.
33. Титце, Айхер *Препаративная органическая химия*, М., Мир, 1999, С. 206-207.
34. Агрономов, А.Е., Шабаров Ю.С. *Лабораторные работы в органическом практикуме*. Издание второе, Москва, Химия, 1974, с. 107-108.
35. *Синтезы орг. препаратов т.3*, М., Госхимиздат, 1952, С. 92.
36. *Синтезы орг. препаратов т.1*, М., Госхимиздат, 1952, С. 555.

Розділ 2

Подовження С-ланцюга молекули за участі карбонільної сполуки

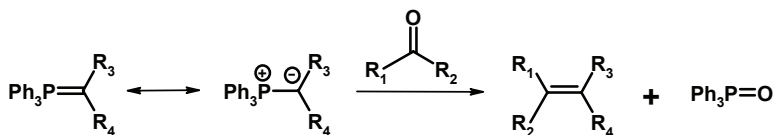
Реакції карбонільних сполук, які приводять до збільшення числа атомів карбону в молекулі продукту є найбільш поширеними в органічному синтезі. Окремі з них вже були розглянуті в розділі 1. Часто такі реакції приводять і до збільшення числа функціональних груп. Розглянемо приклади таких реакцій, починаючи з найбільш універсальних, що отримали широке застосування.

Синтез алкенів за реакцією Віттіга та її аналогами

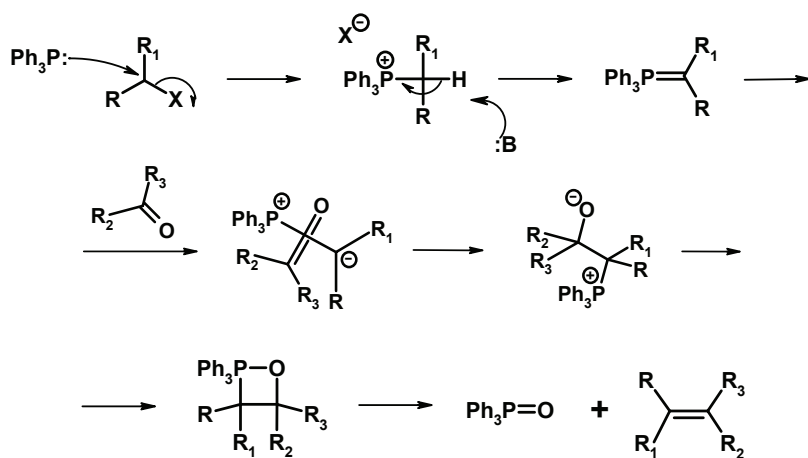
Наведені тут реакції мають одну спільну ознаку – принцип утворення С-нуклеофілу, який далі взаємодіє з карбонільною сполукою. Нуклеофіл генерують із фосфор- або кремнійорганічної сполуки.

Олефінування альдегідів і кетонів дією фосфоній слідів (реакція Віттіга)

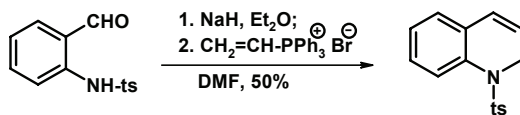
Одна з найбільш поширених у використанні реакція olefinuvannya карбонільних сполук. У ній використано здатність фосфонієвих солей *in situ* утворювати С-нуклеофіл – цвіттеріонний фосфоній ілід, що атакує карбонільну сполуку. Зазвичай отримують *Z*-олефіни. Для синтезу *E*-ізомерів застосовують модифікацію Шлоссера (див. далі).



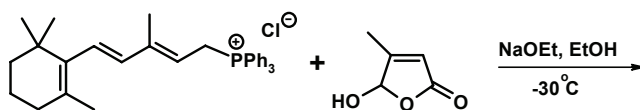
Механізм. Спочатку синтезують трифенілфосфонієві солі взаємодією трифенілфосфіну (нуклеофіл) із галогеноалканом, що містить атом Гідрогену в α -положенні. Такі фосфонієві солі утворюють фосфоній іліди при взаємодії з сильними основами, наприклад – алкоголятом натрію. Фосфоній ілід, електронадлишкова сполука, утворює π -комплекс з акцептором електронної густини – карбонільною групою альдегіду чи кетону. Після утворення ковалентного зв'язку й далі – нестабільної чотиричленної сполуки – фосфоксетану, останній розкладається до фосфіноксиду й алкену.

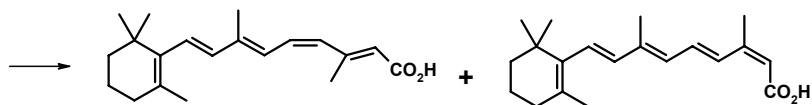


Приклад³:

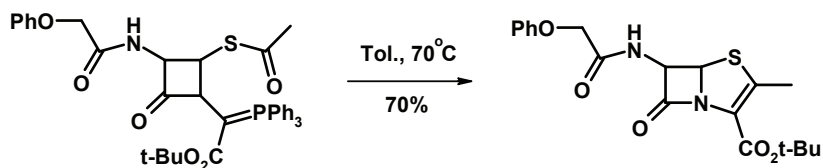


Приклад⁴:

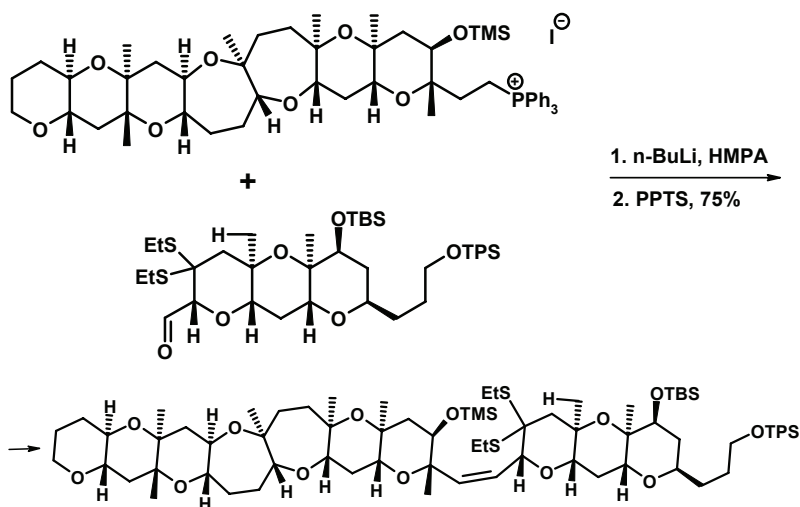




Приклад⁵:



Приклад⁹:



Посилання

1. Wittig, G., Schullkopf, U. *Ber.* 1954, 87, 1318–1330.
2. Maercker, A. *Org. React.* 1965, 14, 270–490. Огляд.
3. Schweizer, E. E., Smucker, L. D. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3146–3149.
4. Garbers, C. F., Schneider, D. F., van der Merwe, J. P. *J. Chem. Soc. (C)* 1968, 1982–1983.

5. Ernest, I., Gosteli, J., Greengrass, C. W., Holick, W., Jackman, D. E., Pfaendler, H. R., Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, *100*, 8214–8222.

6. Murphy, P. J., Brennan, J. *Chem. Soc. Rev.* 1988, *17*, 1–30. Огляд.

7. Maryanoff, B. E., Reitz, A. B. *Chem. Rev.* 1988, *89*, 863–927. Огляд.

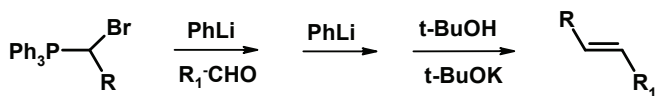
8. Vedejs, E., Peterson, M. J. *Top. Stereochem.* 1994, *21*, 1–157. Огляд.

9. Nicolaou, K. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1996, *35*, 589–607.

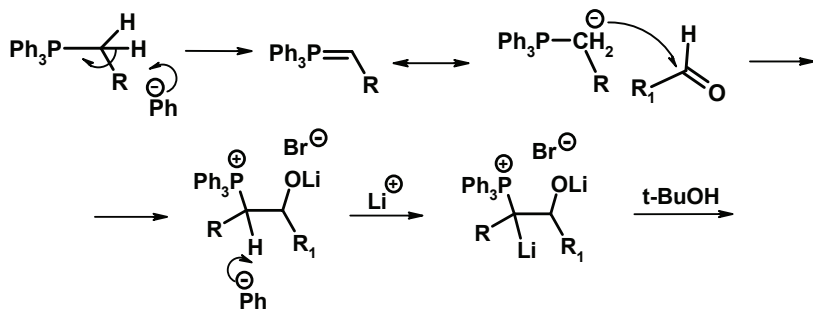
10. Rong, F. *Wittig reaction* in. In *Name Reactions for Homologations-Part I*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 588–612. Огляд.

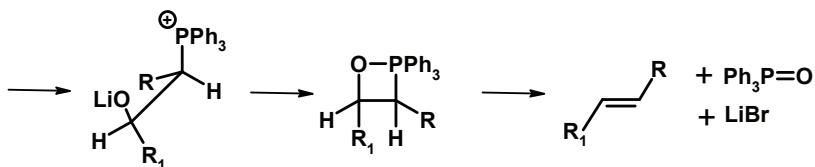
Синтез *E*-ізомерів алкенів з альдегідів і кетонів дією фосфоній ілідів (модифікація Шлоссера реакції Віттіга)

Зазвичай в умовах реакції Віттіга нестабілізовані іліди з альдегідами дають *Z*-олефіни. Модифікація Шлоссера дозволяє отримувати *E*-ізомери. Вона полягає в застосуванні літійорганічної сполуки для генерації іліду, що забезпечує зміну його конформації та подальше утворення *E*-олефінів.

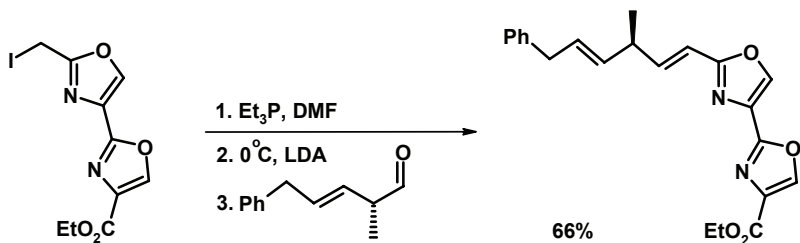


Застосування надлишку феніллітію дозволяє змінити конформацію проміжного цвіттеріону з *еритро* на *трео*:

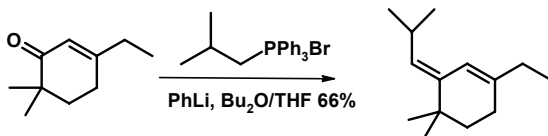




Приклад⁶:



Приклад¹⁰:



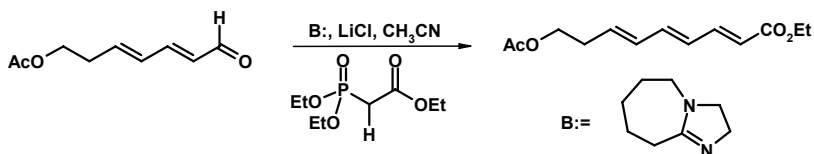
Посилання

1. (a) Schlosser, M., Christmann, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1966, 5, 126. (б) Schlosser, M., Christmann, K. F. *Ann.* 1967, 708, 1–35. (в) Schlosser, M., Christmann, K. F., Piskala, A., Coffinet, D. *Synthesis* 1971, 29–31.
2. van Tamelen, E. E., Leiden, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 2061–2062.
3. Parziale, P. A., Berson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4595–606.
4. Sarkar, T. K., Ghosh, S. K., Rao, P. S., Satapathi, T. K., Mamdapur, V. R. *Tetrahedron* 1992, 48, 6897–6908.
5. Deagostino, A., Prandi, C., Tonachini, G., Venturello, P. *Trends Org. Chem.* 1995, 5, 103–113. Огляд.
6. Celatka, C. A., Liu, P., Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5449–5452.

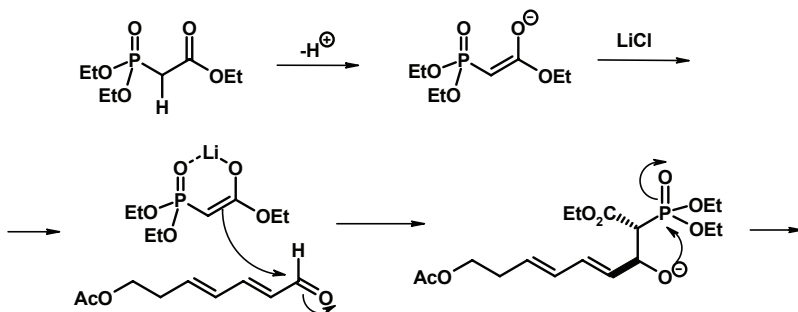
7. Panek, J. S., Liu, P. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122 11090–11097.
8. Duffield, J. J., Pettit, G. R. *J. Nat. Prod.* 2001, 64, 472–479.
9. Kraft, P., Popaj, K. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 4995–5002.
10. Kraft, P., Popaj, K. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 4806–4814.

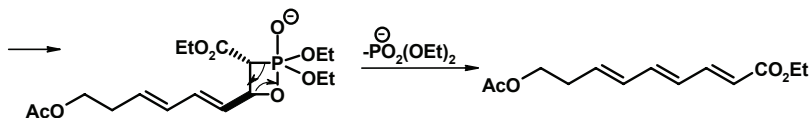
Подовження ланцюга карбонової кислоти шляхом конденсації альдегідів з активованим метилфосфонатом (реакція Хорнера–Уодсворта–Емонса)

Це – один із варіантів реакції Віттіга, у якому використовуються фосфонат зі збільшеною кислотністю метиленової групи. Активація дозволяє проводити реакцію з основочутливими альдегідами – у присутності менш сильних основ. Як правило, у цій реакції використовують α -кето- чи α -(алкоксикарбоніл)метилфосфонати у присутності слабонуклеофільної основи, наприклад – 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецену.

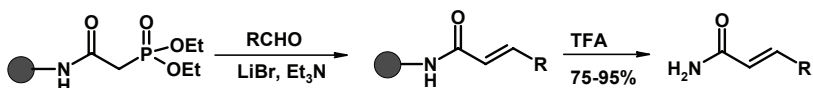


Механізм реакції аналогічний механізму реакції Віттіга. Сіль літію використовують для зниження основності утвореного карбаніону:

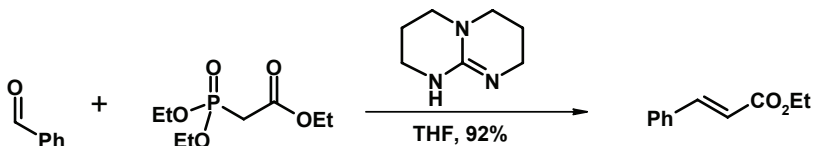




Приклад⁵:



Приклад⁸:

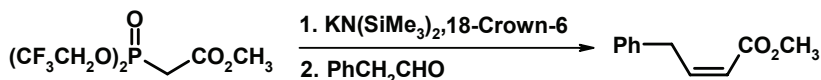


Посилання

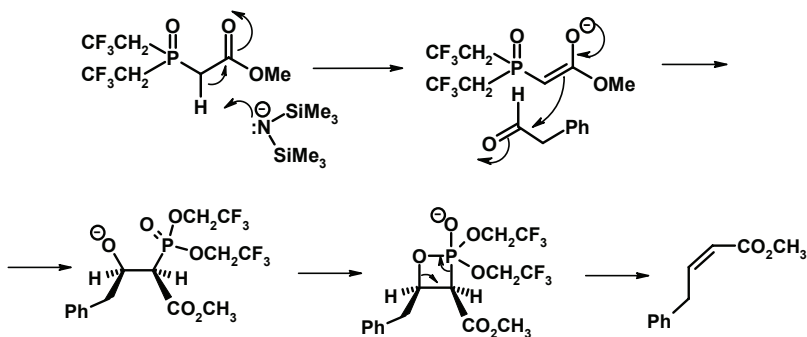
1. Blanchette, M. A., Choy, W., Davis, J. T., Essensfeld, A. P., Masamune, S., Roush, W. R., Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2183–2186.
2. Rathke, M. W., Nowak, M. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2624–2636.
3. Tius, M. A., Fauq, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 1035–1039, а також 6389–6391.
4. Marshall, J. A., DuBay, W. J. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1703–1708.
5. Johnson, C. R., Zhang, B. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 9253–9256.
6. Rychnovsky, S. D., Khire, U. R., Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 2058–2059.
7. Dixon, D. J., Foster, A. C., Ley, S. V. *Org. Lett.* 2000, 2, 123–125.
8. Simoni, D., Rossi, M., Rondannin, R., Mazzali, A., Baruchello, R., Malagutti, C., Roberti, M., Invidiata, F. P. *Org. Lett.* 2000, 2, 3765–3768.
9. Crackett, P., Demont, E., Eatherton, A., Frampton, C. S., Gilbert, J., Kahn, I., Red-shaw, S., Watson, W. *Synlett.* 2004, 679–683.
10. Ordonez, M., Hernandez-Fernandez, E., Montiel-Perez, M., Bautista, R., Bustos, P., Rojas-Cabrera, H., Fernandez-Zertuche, M., Garcia-Barradas, O. *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 2427–2436.
11. Zanato, C., Pignataro, L., Hao, Z., Gennari, C. *Synthesis* 2008, 2158–2162.

Синтез *Z*-ізомерів α,β -ненасичених карбонових кислот із використанням біс(трифторетил)фосфонату (реакція фосфонування Стілла–Дженнері)

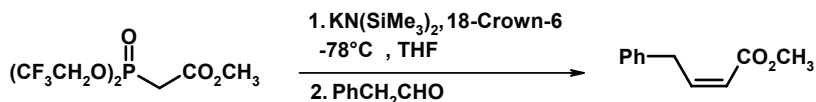
Цей варіант реакції Хорнера–Емонса (у більш загальному розумінні – реакції Віттіга), застосовується у тих випадках, коли стандартні умови (застосування діетилфосфонату) приводять до утворення суміші *E*- та *Z*-алкенів. Тут використання біс(трифторетил)фосфонату, який має збільшену електроноакцепторність атома фосфору, дозволяє провести реакцію в умовах кінетичного контролю на ключовій стадії утворення фосфоксетанового циклу. Як наслідок, утворюється лише *Z*-ізомер алкену.



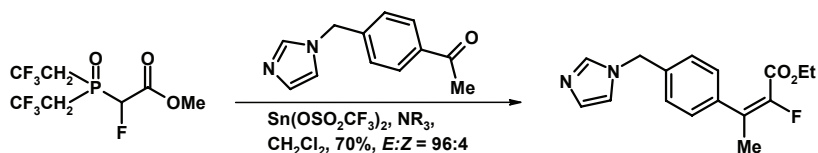
Механізм:



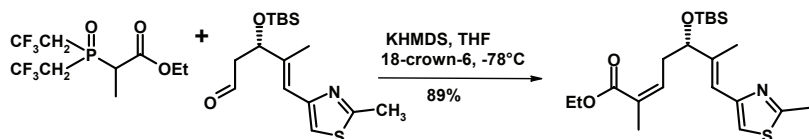
Приклад²:



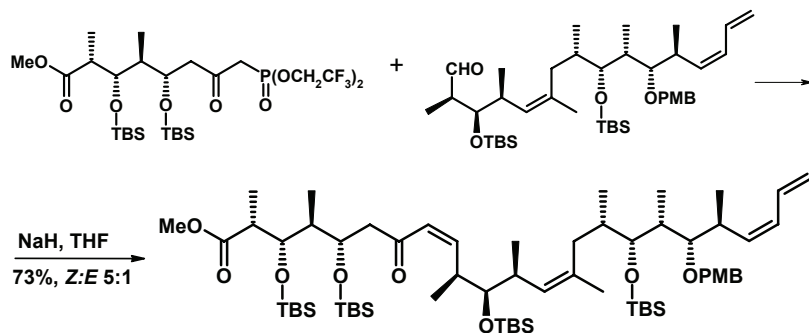
Приклад³:



Приклад⁴:



Приклад⁹:



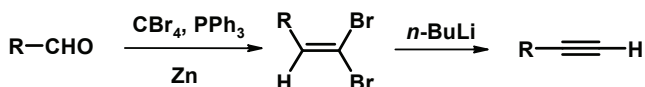
Посилання

1. Still, W. C., Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4405–4408.
2. Nicolaou, K. C., Nadin, A., Leresche, J. E., LaGreca, S., Tsuru, T., Yue, E. W., Yang, Z. *Chem. Eur. J.* 1995, 1, 467–494.
3. Sano, S. Yokoyama, K., Shiro, M., Nagao, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 2002, 50, 706–709.
4. Mulzer, J., Mantoulidis, A., Ihler, E. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 8633–8636.

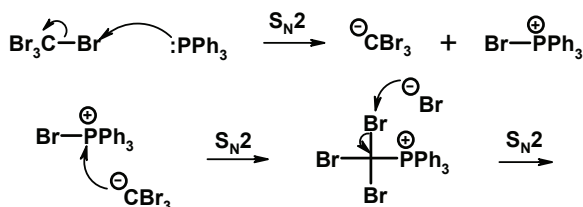
5. Paterson, I., Florence, G. J., Gerlach, K., Scott, J. P., Sereinig, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9535–9544.
6. Mulzer, J., Ohler, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 3842–3846.
7. Beaudry, C. M., Trauner, D. *Org. Lett.* 2002, 4, 2221–2224.
8. Dakin, L. A., Langille, N. F., Panek, J. S. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6812–6815.
9. Paterson, I., Lyothier, I. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5494–5507.
10. Rong, F. *Horner–Wadsworth–Emmons reaction*. In *Name Reactions for Homologations- Part I*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 420–466. Огляд.

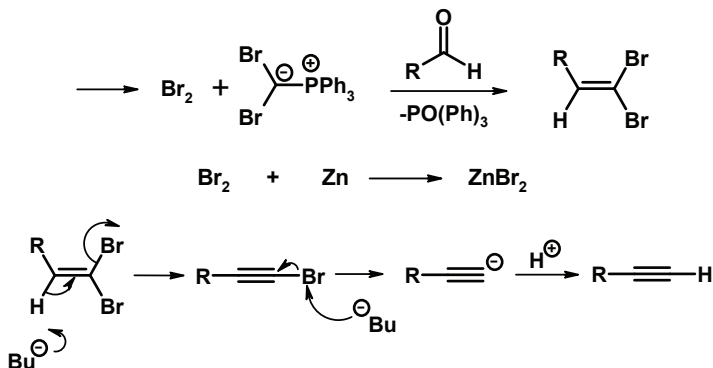
Гомологізація альдегідів з отриманням алкінів (реакція Корі–Фукса)

Це метод подовження карбонового ланцюга на один атом із подальшим перетворенням отриманого дибромоалкену в алкін дією бутиллітію.

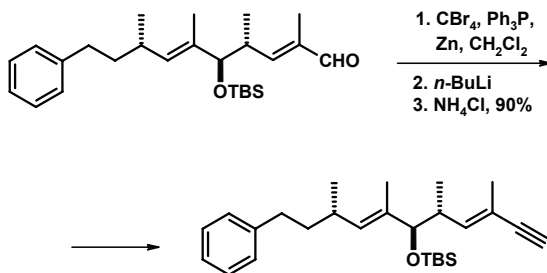


Механізм реакції Корі–Фукса досить складний. Спочатку відбувається генерація фосфоній-їлїду (див. реакцію Віттіга), який вступає у взаємодію з альдегідом. На цій стадії цинк виступає відновником вільного бромі. Далі бутиллітій, спочатку як потужна основа, віднімає протон від утвореного алкену, спричинюючи елімінування бромід-аніону. Потім бутиллітій діє як акцептор бромі, утворюючи літєву сіль алкіну. Після підкислення суміші виділяють алкін.





Приклад⁸:



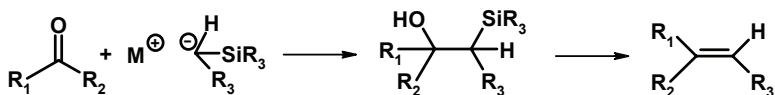
Посилання

1. Corey, E. J., Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* 1972, 13, 3769–3772.
2. Grandjean, D., Pale, P., Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3529–3530.
3. Gilbert, A. M., Miller, R., Wulff, W. D. *Tetrahedron* 1999, 55, 1607–1630.
4. Muller, T. J. J. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 6563–6566.
5. Serrat, X., Cabarocas, G., Rafel, S., Ventura, M., Linden, A., Villalgorido, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 3417–3430.
6. Okamura, W. H., Zhu, G.-D., Hill, D. K., Thomas, R. J., Ringe, K., Borchardt, D. B., Norman, A. W., Mueller, L. J. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1637–1650.
7. Tsuboya, N., Hamasaki, R., Ito, M., Mitsuishi, M., Miyashita, T., Yamamoto, Y. *J. Mater. Chem.* 2003, 13, 511–513.
8. Zeng, X., Zeng, F., Negishi, E.-i. *Org. Lett.* 2004, 6, 3245–3248.

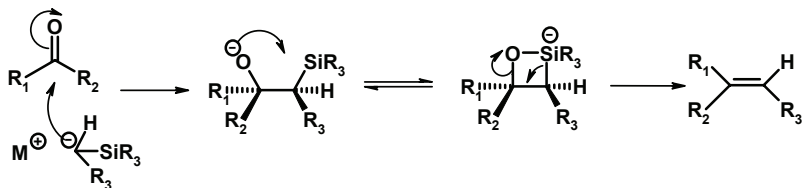
9. Quéron, E., Lett, R. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4527–4531.
10. Sahu, B., Muruganantham, R., Namboothiri, I. N. N. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2477–2489.
11. Han, X. Corey–Fuchs reaction. In: *Name Reactions for Homologations-Part I*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 393–403. Огляд.

Приєднання силільних карбаніонів до альдегідів і кетонів (олефінізація за Петерсоном)

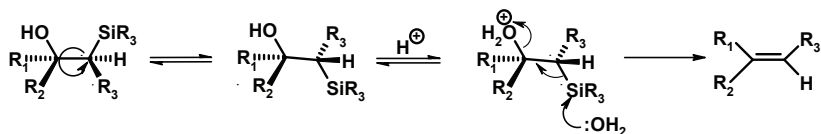
Кремнійорганічні сполуки здатні утворювати карбаніони під дією сильних основ (атом кремнію стабілізує α -карбаніон). Із α -силільних карбаніонів і карбонільних сполук добувають алкени. Таке перетворення відоме також як реакція *сила-Віттіга*, оскільки принципи генерування нуклеофілу й механізми реакції тут подібні.



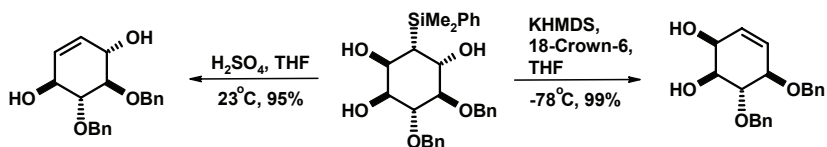
Механізм. Приєднання карбаніону є стерично контрольованим процесом: найбільш об'ємні замісники R_1 і R_3 розташовуються якнайдалі один від одного. Оскільки в основних умовах відбувається *син*-елімінування триалкілсилілоксид-аніону, утворюється *транс*-ізомер алкену:



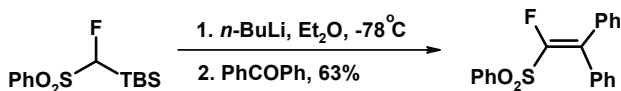
У кислих умовах гідролізу продукту конденсації здійснюється *анти*-елімінування за E2-механізмом. Тому конфігурація утвореного алкену є протилежною:



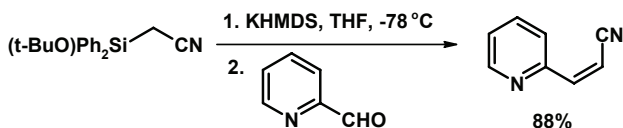
Приклад⁶:



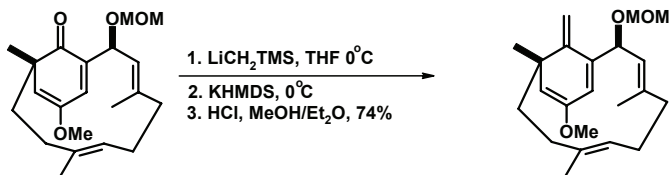
Приклад⁷:



Приклад⁸:



Приклад¹⁰:



Посилання

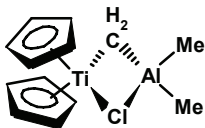
1. Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 780–784.
2. Ager, D. J. *Org. React.* 1990, 38, 1–223. Огляд.
3. Barrett, A. G. M., Hill, J. M., Wallace, E. M., Flygare, J. A. *Synlett* 1991, 764–770. Огляд.
4. van Staden, L. F., Gravestock, D., Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* 2002, 31, 195–200. Огляд.
5. Ager, D. J. *Science of Synthesis* 2002, 4, 789–809. Огляд.
6. Heo, J.-N., Holson, E. B., Roush, W. R. *Org. Lett.* 2003, 5, 1697–1700.
7. Asakura, N., Usuki, Y., Iio, H. *J. Fluorine Chem.* 2003, 124, 81–84.
8. Kojima, S., Fukuzaki, T., Yamakawa, A., Murai, Y. *Org. Lett.* 2004, 6, 3917–3920.
9. Kano, N., Kawashima, T. *The Peterson and Related Reactions in Modern Carbonyl Olefination*, Takeda, T., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004, 18–103. Огляд.
10. Huang, J., Wu, C., Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 13366.
11. Ahmad, N. M. *Peterson olefination*. In *Name Reactions for Homologations-Part I*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 521–538. Огляд.

Синтез алкенів та алкінів дією металоорганічної сполуки на карбонільну

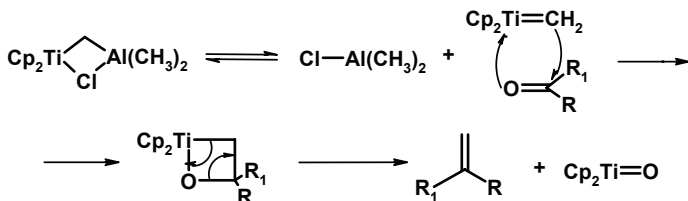
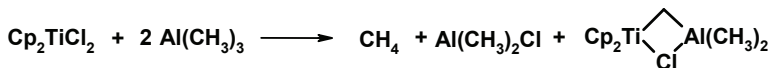
Окрім фосфор- і кремнійорганічних сполук, ще ряд металоорганічних комплексів можуть бути застосованими до утворення кратного зв'язку на місці карбонільної групи. Нижче наведені приклади таких реакцій. Слід також пам'ятати, що β -гідрокси- і β -амінокарбонільні сполуки (їх синтези – див. відповідний розділ далі) теж можуть бути легко перетворені на алкени.

**Олефінування карбонільних сполук
μ-хлоробіс(циклопентадієніл)(диметилалюміній)
-μ-метилентитаном (реагентом Теббе)**

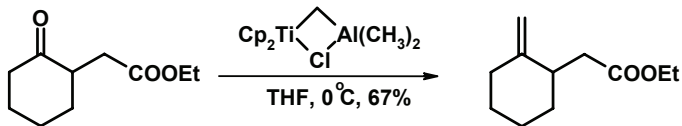
При взаємодії дихлоротитаноцену з тетраметилалюмінієм у толуені утворюється металоорганічний комплекс – μ -хлоробіс (циклопентадієніл)(диметил-алюміній)- μ -метилентитан, який при додаванні карбонільної сполуки трансформує її до відповідного *екзо*-олефіну



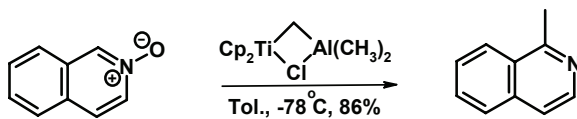
Механізм:



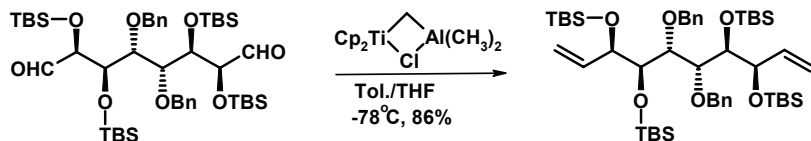
Приклад²:



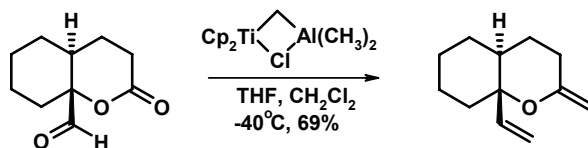
Приклад⁴:



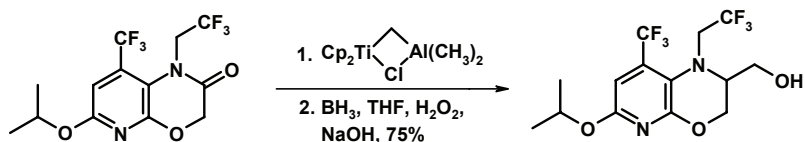
Приклад⁵:



Приклад⁶:



Приклад¹¹:



Посилання

1. Tebbe, F. N., Parshall, G. W., Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, *100*, 3611–3613.
2. Pine, S. H., Pettit, R. J., Geib, G. D., Cruz, S. G., Gallego, C. H., Tijerina, T., Pine, R.D. *J. Org. Chem.* 1985, *50*, 1212–1216.
3. Cannizzo, L. F., Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* 1985, *50*, 2386–2387.
4. Philippo, C. M. G., Vo, N. H., Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, *113*, 2762–2764.
5. Ikemoto, N., Schreiber, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, *114*, 2524–2536.
6. Pine, S. H. *Org. React.* 1993, *43*, 1–98. Огляд.
7. Nicolaou, K. C., Koumbis, A. E., Snyder, S. A., Simonsen, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, *39*, 2529–2533.
8. Straus, D. A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 2000. Огляд.

9. Payack, J. F., Hughes, D. L., Cai, D., Cottrell, I. F., Verhoeven, T. R. *Org. Syn., Coll. Vol. 10*, 2004, p 355.

10. Beadham, I., Micklefield, J. *Curr. Org. Synth.* 2005, 2, 231–250. Огляд.

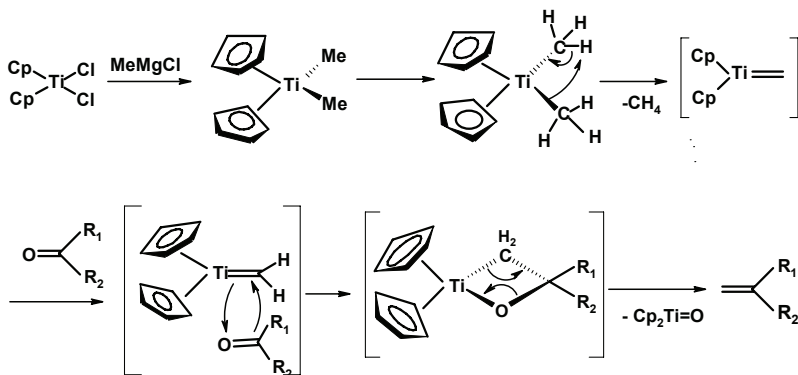
11. Long, Y. O., Higuchi, R. I., Caferro, T.s R., Lau, T. L. S., Wu, M., Cummings, M. L., Martinborough, E. A., Marschke, K. B., Chang, W. Y., Lopez, F. J., Karanewsky, D.S., Zhi, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 2967–2971.

12. Zhang, J. *Tebbe reagent*. In *Name Reactions for Homolotions-Part I*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 319–333. Огляд.

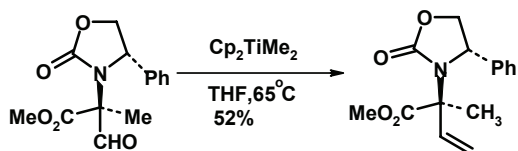
Олефінування карбонільних сполук за допомогою диметилтитаноцену (реагенту Петасіса)

Реагент Петасіса (Cp_2TiMe_2 , диметилтитаноцен) вступає у схожі на реагент Теббе реакції олефінізації з альдегідами й кетонами. Обидві реакції олефінізації мають схожий – карбеновий механізм, що включає чотиричленний циклічний оксотитановий інтермедіат. Синтезувати реагент Петасіса простіше, ніж реагент Теббе.

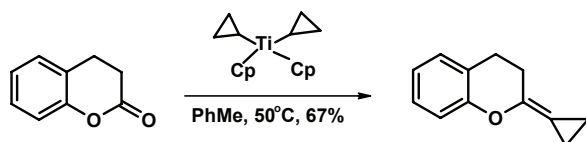
Механізм:



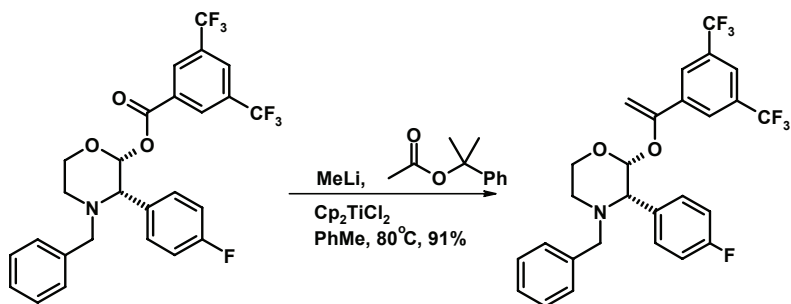
Приклад²:



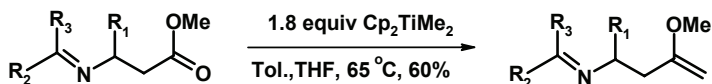
Приклад³:



Приклад⁵:



Приклад⁸:



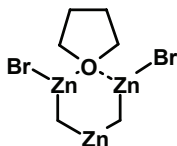
Посилання

1. Petasis, N. A., Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 6392–6394.
2. Colson, P. J., Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5918–5924.
3. Petasis, N. A., Bzowej, E. I. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 943–946.

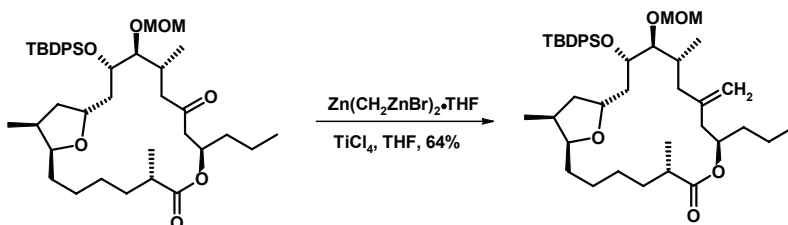
4. Payack, J. F., Hughes, D. L., Cai, D., Cottrell, I. F., Verhoeven, T. R. *Org. Synth.* 2002, 79, 19.
5. Payack, J. F., Huffman, M. A., Cai, D. W., Hughes, D. L., Collins, P. C., Johnson, B.K., Cottrell, I. F., Tuma, L. D. *Org. Pro. Res. Dev.* 2004, 8, 256–259.
6. Cook, M. J., Fleming, E. I. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 297–300.
7. Morency, L., Barriault, L. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8841–8853.
8. Adriaenssens, L. V., Hartley, R. C. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 10287–10290.
9. Naskar, D., Neogi, S., Roy, A., Mandal, A. B. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6762–6764.
10. Zhang, J. *Tebbe reagent*. In *Name Reactions for Homologations-Part I*, Li, J. J. Ed., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 319–333. Огляд.

Олефінування карбонільних сполук за допомогою циклодибромідо- μ -метилена(μ -тетрагідрофуран)-трицинку (реагенту Ністеда)

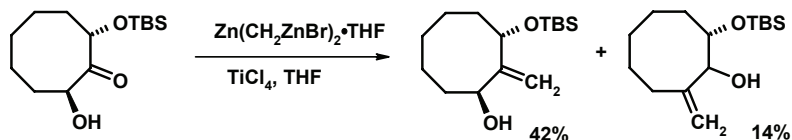
Циклодибромідо- μ -метилена(μ -тетрагідрофуран)-трицинк (реагент Ністеда) – це металоорганічний комплекс, зручний для проведення oleфінування альдегідів і кетонів. Для збільшення виходів продукту oleфінування часто проводять у присутності татрахлориду титану.



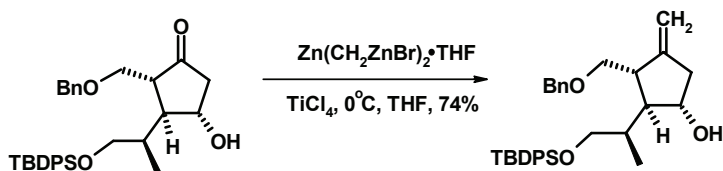
Приклад⁶:



Приклад⁸:



Приклад⁹:

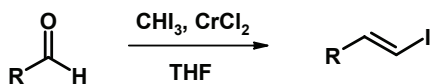


Посилання

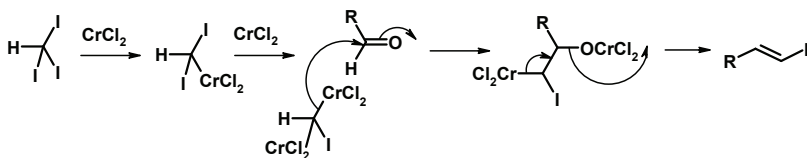
1. Nysted, L. N. *US Patent* 3,865,848 (1975).
2. Tochtermann, W., Bruhn, S., Meints, M., Wolff, C., Peters, E.-M., Peters, K., von Schnering, H. G. *Tetrahedron* 1995, 51, 1623–1630.
3. Matsubara, S., Sugihara, M., Utimoto, K. *Synlett* 1998, 313–315.
4. Tanaka, M., Imai, M., Fujio, M., Sakamoto, E., Takahashi, M., Eto-Kato, Y., Wu, X. M., Funakoshi, K., Sakai, K., Suemune, H. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5806–5816.
5. Tarraga, A., Molina, P., Lopez, J. L., Velasco, M. D. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8989–8992.
6. Apssa, C., Riveiros, R., Ragot, J., Furstner, A. J. *Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 15512–15520.
7. Clark, J. S., Marlin, F., Nay, B., Wilson, C. *Org. Lett.* 2003, 5, 89–92.
8. Paquette, L. A., Hartung, R. E., Hofferberth, J. E., Vilotijevic, I., Yang, J. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2454–2460.
9. Hanessian, S., Mainetti, E., Lecomte, F. *Org. Lett.* 2006, 8, 4047–4049.

Стереоселективне перетворення альдегідів у *E*-вінільодириди під впливом CHI_3 і CrCl_2 (реакція Такаї)

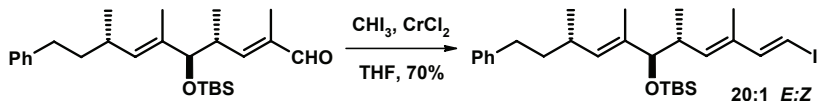
При взаємодії йодоформу та хлориду хрому(II) генерується металоорганічна сполука – нуклеофіл, який здатний м'яко взаємодіяти з альдегідами.



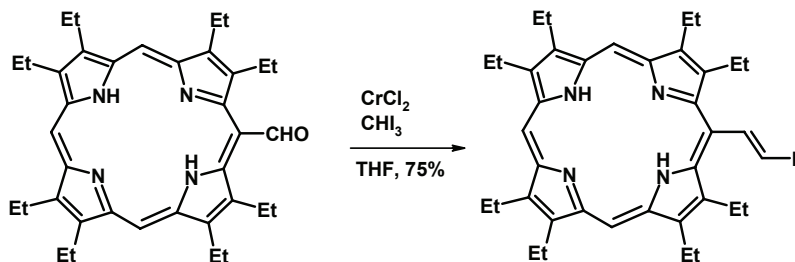
Механізм:



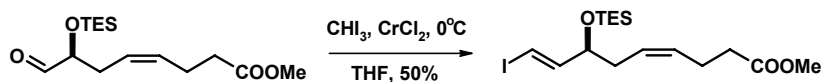
Приклад²:



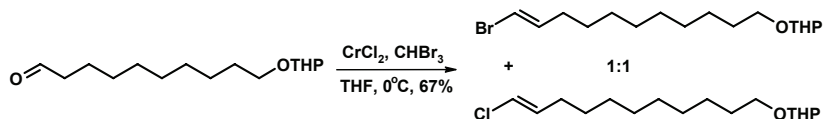
Приклад³:



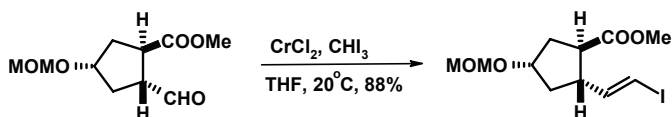
Приклад⁴:



Приклад⁹:



Приклад¹⁰:

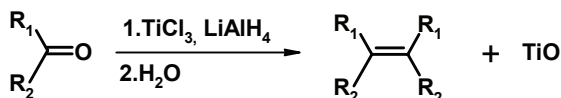


Посилання

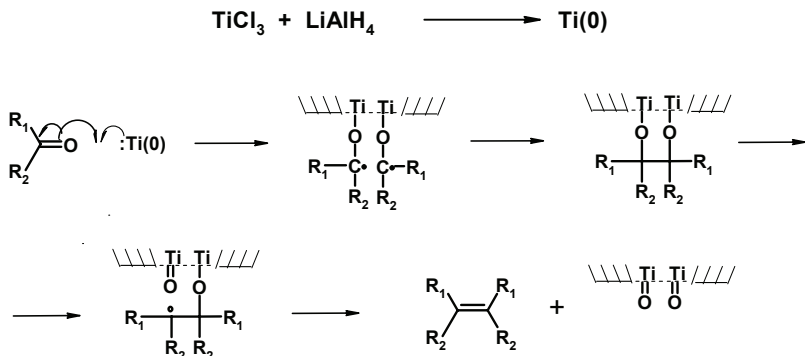
1. Takai, K., Nitta, Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7408–7410.
2. Andrus, M. B., Lepore, S. D., Turner, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12159–12169.
3. Arnold, D. P., Hartnell, R. D. *Tetrahedron* 2001, 57, 1335–1345.
4. Rodriguez, A. R., Spur, B. W. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8717–8724.
5. Dineen, T. A., Roush, W. R. *Org. Lett.* 2004, 6, 2043–2046.
6. Lipomi, D. J., Langille, N. F., Panek, J. S. *Org. Lett.* 2004, 6, 3533–3536.
7. Paterson, I., Mackay, A. C. *Synlett* 2004, 1359–1362.
8. Concellyn, J. M., Bernad, P. L., Mijica, C. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 569–571.
9. Gung, B. W., Gibeau, C., Jones, A. *Tetrahedron: Asymmetry* 2005, 16, 3107–3114.
10. Legrand, F., Archambaud, S., Collet, S., Aphecetche-Julienne, K., Guingant, A., Evain, M. *Synlett* 2008, 389–393.

Утворення алкенів шляхом відновної конденсації альдегідів або кетонів (реакція Мак-Мурі)

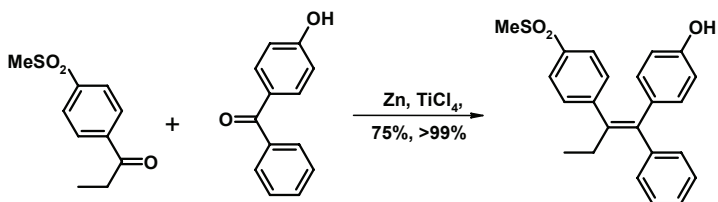
Олефінування карбонільних сполук за допомогою титану(0), що генерується при взаємодії TiCl_3 і LiAlH_4 .



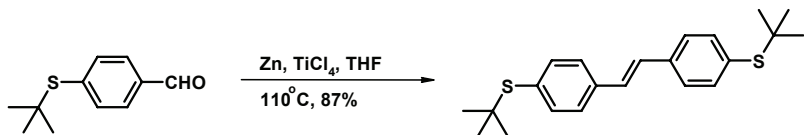
Механізм реакції полягає в адсорбції та подальшому одноелектронному відновленні карбонільної сполуки поверхнею титану(0). Утворені радикали, які на поверхні розташовані поруч, димеризуються. Далі кожен з атомів титану поверхневого комплексу віддає ще по одному електрону молекулі органічної сполуки:



Приклад⁷:



Приклад⁸:



Посилання

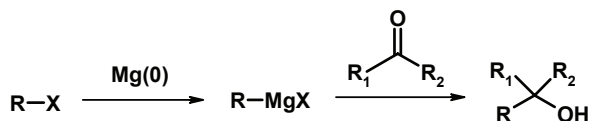
1. (a) McMurry, J. E., Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 4708–4712. (б) McMurry, J. E. *Chem. Rev.* 1989, 89, 1513–1524. Огляд.
2. Hirao, T. *Synlett* 1999, 175–181.
3. Sabelle, S., Hydrio, J., Leclerc, E., Mioskowski, C., Renard, P.-Y. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3645–3648.
4. Williams, D. R., Heidebrecht, R. W., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1843–1850.
5. Honda, T., Namiki, H., Nagase, H., Mizutani, H. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3035–3038.
6. Ephritikhine, M., Villiers, C. In: *Modern Carbonyl Olefination* Takeda, T., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004, 223–285. Огляд.
7. Uddin, M. J., Rao, P. N. P., Knaus, E. E. *Synlett* 2004, 1513–1516.
8. Stuhr-Hansen, N. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 5491–5494.
9. Zeng, D. X., Chen, Y. *Synlett* 2006, 490–492.
10. Duan, X.-F., Zeng, J., Zhang, Z.-B., Zi, G.-F. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 10283–10286.
11. Debroy, P., Lindeman, S. V., Rathore, R. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2080–2087.

Синтези спиртів взаємодією металоорганічної сполуки з карбонільною

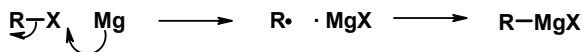
Утворення спирту, а точніше – його алкоголяту в реакції металоорганічної сполуки (С-нуклеофілу) з карбонільною (С-електрофіл) являє собою найбільш простий приклад конденсації з утворенням С-С зв'язку.

Приєднання магнієорганічних сполук до С-електрофільних центрів (реакція Грін'єра)

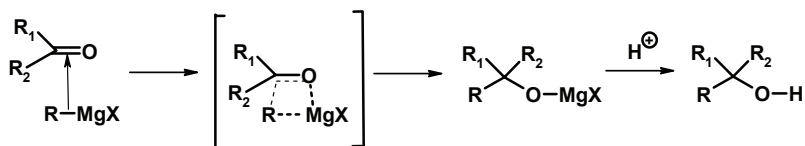
Приєднання магнієорганічних сполук (реактивів Грін'єра), утворених шляхом взаємодії алкілгалогенідів із металічним магнієм, до С-електрофілів. С-електрофілами служать карбонільні сполуки (альдегіди, кетони, естери, солі карбонових кислот, їх аміді, діоксид карбону тощо).



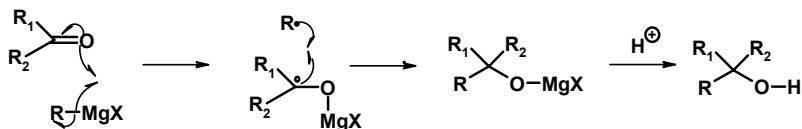
Утворення реактиву Грін'єра:



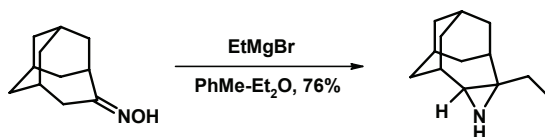
Вважають, що залежно від умов і будови магнієорганічної сполуки, реакція Грін'єра може відбуватись за іонним або радикальним механізмом. Іонний механізм полягає в нуклеофільній атаці алкілу магнієорганічної сполуки на електронодефіцитний центр (карбоніл), із подальшим синхронним перерозподілом електронної густини між атомами-учасниками процесу:



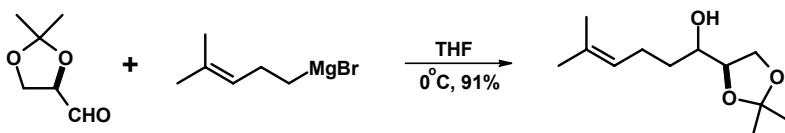
Радикальний механізм полягає в гомолітичному розриві зв'язку С-Mg з утворенням пари радикалів, які надалі рекомбінують:



Приклад⁴:



Приклад¹⁰:

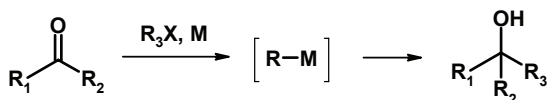


Посилання

1. Grignard, V. C. *R. Acad. Sci.* 1900, 130, 1322–1324.
2. Ashby, E. C., Laemmle, J. T., Neumann, H. M. *Acc. Chem. Res.* 1974, 7, 272–280. Огляд.
3. Ashby, E. C., Laemmle, J. T. *Chem. Rev.* 1975, 75, 521–546. Огляд.
4. Sasaki, T., Eguchi, S., Hattori, S. *Heterocycles* 1978, 11, 235–242.
5. Meyers, A. I., Flisak, J. R., Aitken, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5446–5452.
6. *Grignard Reagents*. Richey, H. G., Jr., Ed., Wiley: New York, 2000.
7. Holm, T., Crossland, I. In: *Grignard Reagents*. Richey, H. G., Jr., Ed., Wiley: New York, 2000, Chapter 1, 1–26. Огляд.
8. Shinokubo, H., Oshima, K. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2081–2091. Огляд.
9. Graden, H., Kann, N. *Cur. Org. Chem.* 2005, 9, 733–763. Огляд.
10. Babu, B. N., Chauhan, K. R. *Tetrahedron Lett.* 2008, 50, 66–67.
11. Mlinaric-Majerski, K., Kragol, G., Ramljak, T. S. *Synlett* 2008, 405–409.
12. Chen, D., Yang, C., Xie, Y., Ding, J. *Heterocycles* 2009, 77, 273–277.

Взаємодія металоорганічної сполуки з альдегідом чи кетоном (реакція сполучення Барб'є)

Різновидом реакції Грін'яра та реакції Реформатського, яку проводять *in situ*, є реакція сполучення Барб'є.

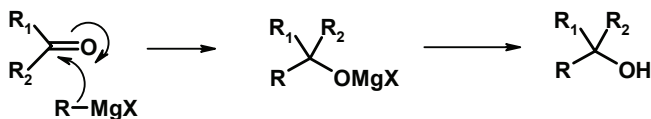


Металоорганічний інтермедіат ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Li}, \text{Sm}, \text{Zn}, \text{La}$) тут генерується *in situ* і негайно атакується карбонільною сполукою. Деякі експериментальні та теоретичні дослідження вказують на те, що реакція сполучення Барб'є може відбуватись не лише за стандартним іонним механізмом, але й за механізмом одноелектронного переносу.

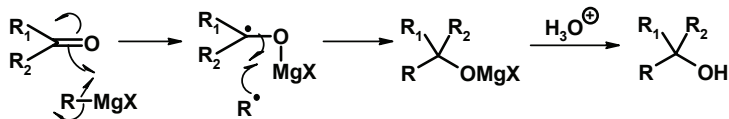
Генерування реагенту Грін'яра:



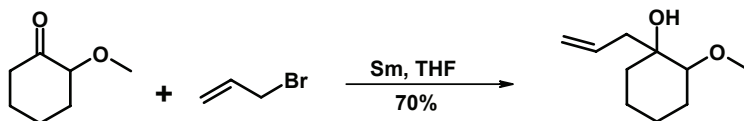
Іонний механізм:



Механізм одноелектронного переносу:



Приклад⁶:

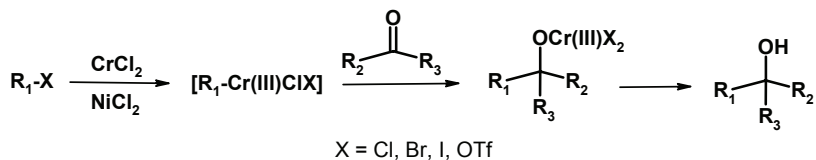


Посилання

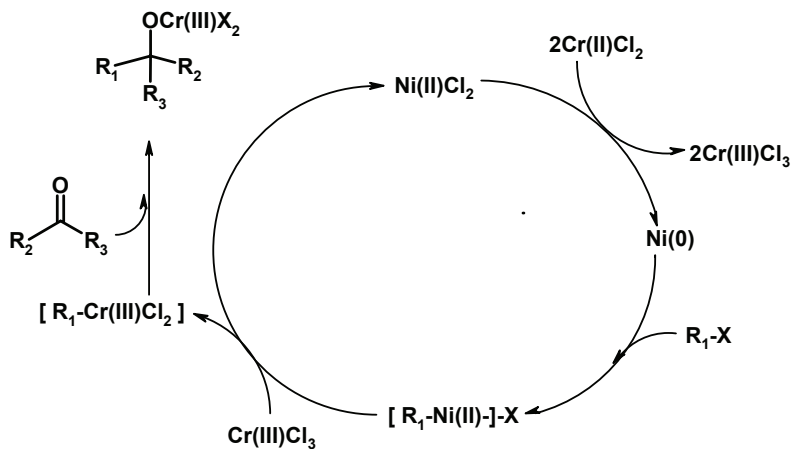
1. Barbier, P. C. R. *Hebd. Séances Acad. Sci.* 1899, 128, 110–111.
2. Grignard, V. C. R. *Hebd. Séances Acad. Sci.* 1900, 130, 1322–1324.
3. Moyano, A., Pericás, M. A., Riera, A., Luche, J.-L. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7619–7622.
4. Alonso, F., Yus, M. *Rec. Res. Dev. Org. Chem.* 1997, 1, 397–436. Огляд.
5. Russo, D. A. *Chem. Ind.* 1996, 64, 405–409. Огляд.
6. Basu, M. K., Banik, B. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 187–189.
7. Sinha, P., Roy, S. *Chem. Commun.* 2001, 1798–1799.
8. Lombardo, M., Gianotti, K., Licciulli, S., Trombini, C. *Tetrahedron* 2004, 60, 11725–11732.
9. Resende, G. O., Aguiar, L. C. S., Antunes, O. A. C. *Synlett* 2005, 119–120.
10. Erdik, E., Kocoglu, M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 4211–4214.
11. Takeuchi, T., Matsuhashi, M., Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6462–6465.

Приєднання хроморганічних сполук до альдегідів і кетонів (реакція Нозакі–Хіяма–Кіші)

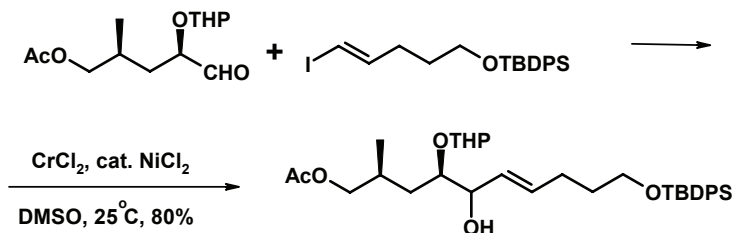
Надзвичайно універсальна реакція окисно-відновного приєднання вінілгалогенідів до карбонільних сполук в апротонному розчиннику, у присутності хромо-нікелевого біметалічного каталізатора. Її універсальність полягає в тому, що тут можуть бути використані й аліфатичні, і ароматичні альдегіди та кетони, а замість вінілгалогеніду можуть бути взяті алкеніл-, арил-, алкіл-, алкініл-, пропаргіл- та алленілгалогеніди.



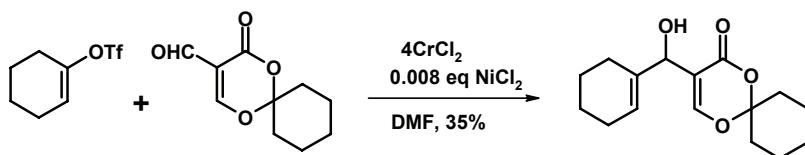
Механізм реакції² полягає в утворенні каталітичної кількості нікелю(0) під впливом відновника – $CrCl_2$. Нікель(0) взаємодіє з вінілгалогенідом, утворюючи нікельорганічну сполуку. Остання з хлоридом хрому(III) дає хроморганічну сполуку, яка здатна приєднуватись до карбонільних сполук. Отже, результатом реакції є утворення алкоголяту хрому(III), який далі піддають гідролізу і виділяють спирт – кінцевий продукт.



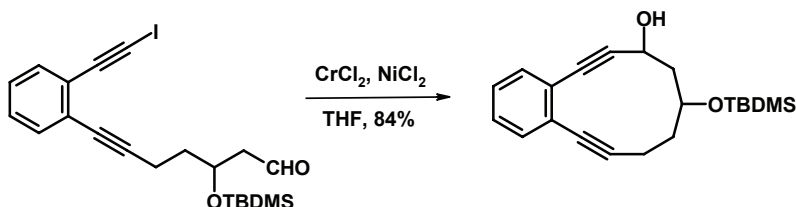
Приклад³:



Приклад⁵:



Приклад⁸, внутрішньомолекулярна реакція:



Приклад⁹, внутрішньомолекулярна реакція:



Посилання

1. (a) Okude, C. T., Hirano, S., Hiyama, T., Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 3179–3181. Hitosi Nozaki and T. Hiyama are professors at the Japanese Academy. (б) Takai, K., Kimura, K., Kuroda, T., Hiyama, T., Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5281–5284. (в) Jin, H., Uenishi, J., Christ, W. J., Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5644–5646. (г) Takai, K., Tagahira, M., Kuroda, T., Oshima, K., Utimoto, K., Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6048–6050. (д) Kress, M. H., Ruel, R., Miller, L. W. H., Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5999–6002.

2. Furstner, A., Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 12349–12357.
3. Chakraborty, T. K., Suresh, V. R. *Chem. Lett.* 1997, 565–566.
4. Furstner, A. *Chem. Rev.* 1999, 99, 991–1046. Огляд.
5. Blaauw, R. H., Benningshof, J. C. J., van Ginkel, A. E., van Maarseveen, J. H., Hiemstra, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2001, 2250–2256.
6. Berkessel, A., Menche, D., Sklorz, C. A., Schroder, M., Paterson, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42, 1032–1035.
7. Takai, K. *Org. React.* 2004, 64, 253–612. Огляд.
8. Karpov, G. V., Popik, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3792–3793.
9. Valente, C., Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 8239–8245.
10. Yet, L. *Nozaki–Hiyama–Kishi reaction*. In *Name Reactions for Homologations-Part I*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 299–318. Огляд.

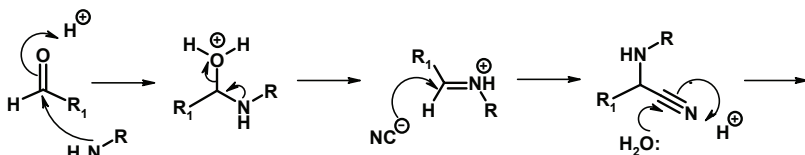
Утворення α -похідних карбонільних сполук

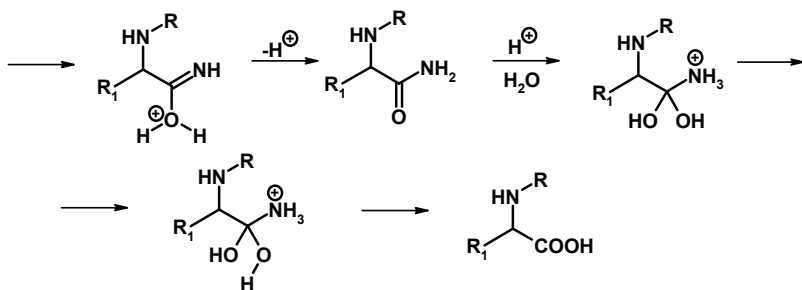
Велика множина конденсацій карбонільних сполук закінчується утворенням нової α -гідрокси- чи α -амінопохідної.

Синтез α -амінонокислот при взаємодії альдегіду або кетону з ціанідом натрію та аміном (синтез амінонокислот за Штрекером)

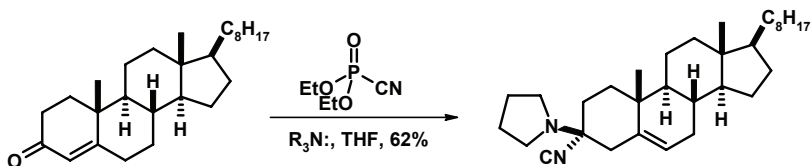
Ініційована ціанідом натрію конденсація альдегідів і кетонів з амінами до вільних α -амінонітрилів, що можуть бути гідролізовані до α -амінонокислот.

Механізм:

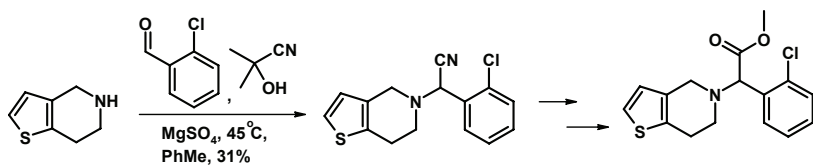




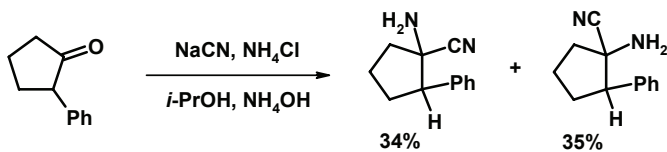
Приклад²:



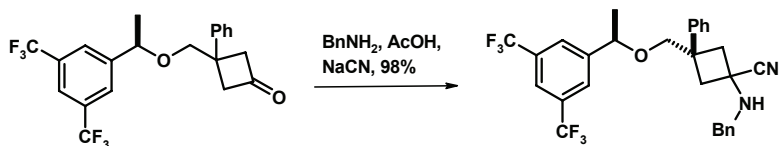
Приклад³:



Приклад⁸:



Приклад⁹:

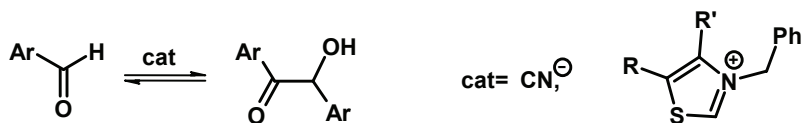


Посилання

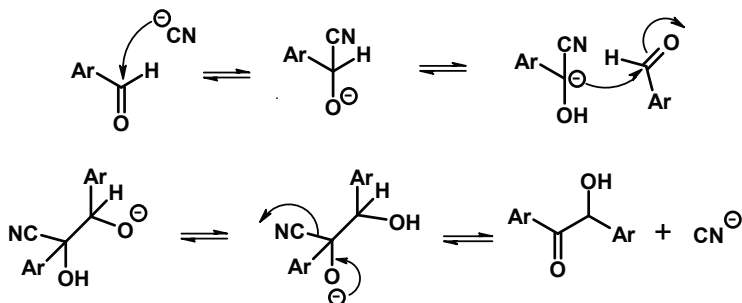
1. Strecker, A. *Ann.* 1850, 75, 27–45.
2. Harusawa, S., Hamada, Y., Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* 1979, 20, 4663–4666.
3. Burgos, A., Herbert, J. M., Simpson, I. J. *Labelled. Compd. Radiopharm.* 2000, 43, 891–898.
4. Ishitani, H., Komiyama, S., Hasegawa, Y., Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 762–766.
5. Yet, L. *Recent Developments in Catalytic Asymmetric Strecker-Type Reactions*, in *Organic Synthesis Highlights V*, Schmalz, H.-G., Wirth, T. eds., Wiley–VCH: Weinheim, Germany, 2003, 187–193. Огляд.
6. Meyer, U., Breitling, E., Bisel, P., Frahm, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, 15, 2029–2037.
7. Huang, J., Corey, E. J. *Org. Lett.* 2004, 6, 5027–5029.
8. Cativiela, C., Lasa, M., Lopez, P. *Tetrahedron: Asymmetry* 2005, 16, 2613–2523.
9. Wroblewski, M. L., Reichard, G. A., Paliwal, S., Shah, S., Tsui, H.-C., Duffy, R. A., Lachowicz, J. E., Morgan, C. A., Varty, G. B., Shih, N.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 3859–3863.
10. Galatsis, P. *Strecker amino acid synthesis*. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007, 477–499. Огляд.
11. Belokon, Y. N., Hunt, J., North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 2804–2815.

Конденсація альдегідів до α -гідроксикетонів у присутності ціаніду натрію (Бензоїнова конденсація)

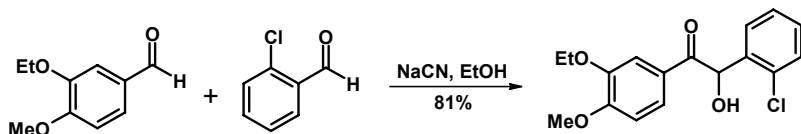
Конденсація ароматичних альдегідів у присутності ціанід-іону або четвертинних солей тіазолу приводить до утворення α -гідроксикетонів (бензоїнів). Унаслідок високої токсичності ціаніду, зараз він майже повністю витіснений солями тіазолу, які здатні каталізувати конденсацію не лише ароматичних, але й аліфатичних альдегідів.



Механізм:



Приклад²:



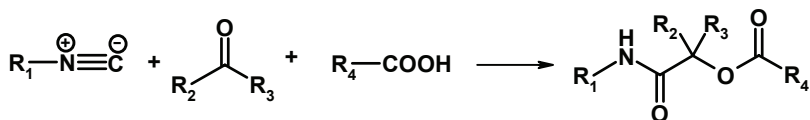
Посилання

1. Lapworth, A. J. *J. Chem. Soc.* 1903, 83, 995–1005.
2. Buck, J. S., Ide, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1932, 54, 3302–3309.
3. Ide, W. S., Buck, J. S. *Org. React.* 1948, 4, 269–304. Огляд.
4. Stetter, H., Kuhlmann, H. *Org. React.* 1991, 40, 407–496. Огляд.
5. White, M. J., Leeper, F. J. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 5124–5131.
6. Hachisu, Y., Bode, J. W., Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8432–8433.
7. Enders, D., Niemeier, O. *Synlett* 2004, 2111–2114.
8. Johnson, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 1326–1328. Огляд.
9. Linghu, X., Potnick, J. R., Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3070–3071.
10. Enders, D., Han, J. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 1367–1371.

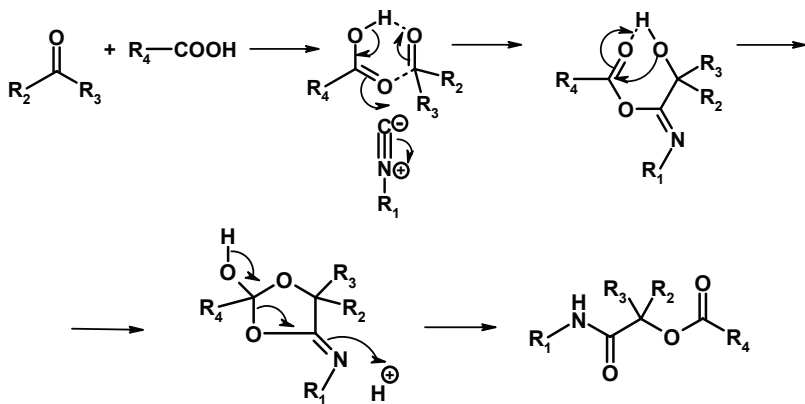
11. Cee, V. J. *Benzoin condensation*. In *Name Reactions for Homologations-Part I*, Li, J.J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 381–392. Огляд.

Синтез α -ацилоксикарбоксамідів конденсацією карбонових кислот, ізоціанідів і карбонільних сполук (реакція Пассеріні)

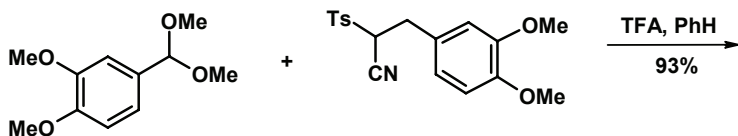
Трикомпонентна конденсація карбонових кислот, ізоціанідів і карбонільних сполук з отриманням α -ацилоксикарбоксамідів.

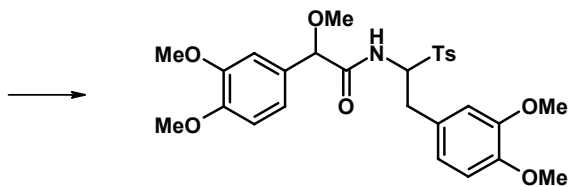


Механізм:

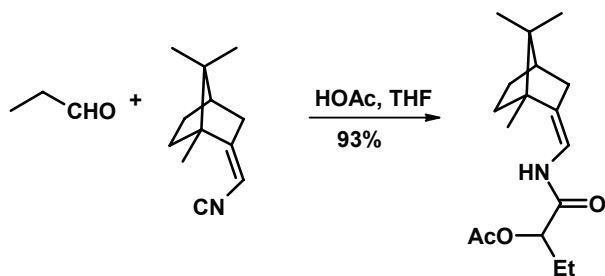


Приклад³:

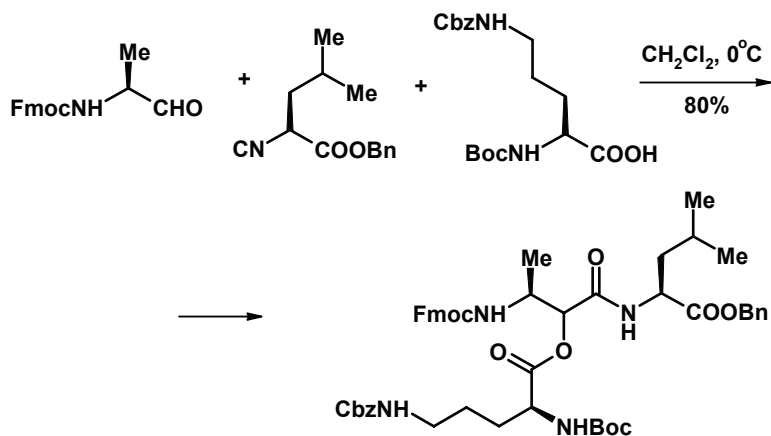




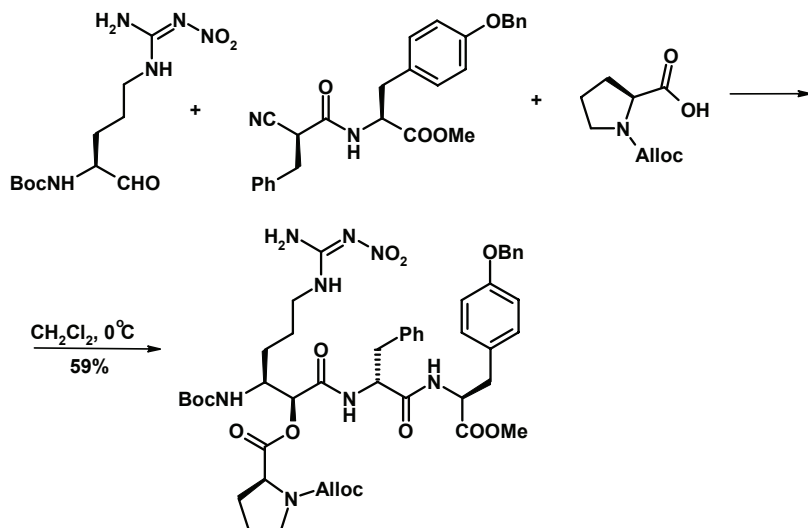
Приклад⁵:



Приклад⁶:



Приклад⁷:

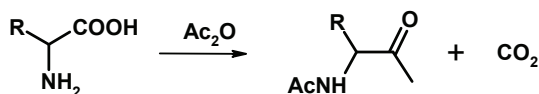


Посилання

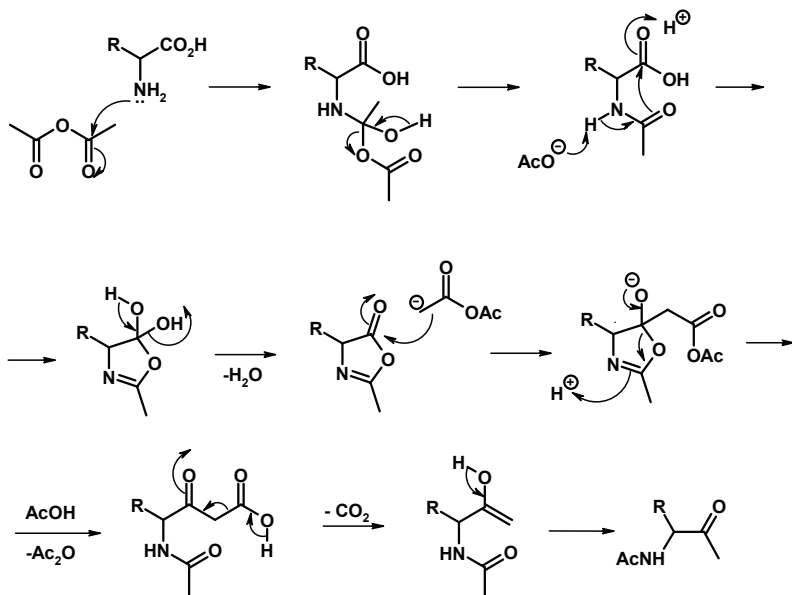
1. (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* 1921, 51, 126–129. (б) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* 1921, 51, 181–188.
2. Ferosie, I. *Aldrichimica Acta* 1971, 4, 21. Огляд.
3. Barrett, A. G. M., Barton, D. H. R., Falck, J. R., Papaioannou, D., Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1979, 652–661.
4. Ugi, I., Lohberger, S., Karl, R. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds., Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 2, p.1083. Огляд.
5. Bock, H., Ugi, I. *J. Prakt. Chem.* 1997, 339, 385–389.
6. Banfi, L., Guanti, G., Riva, R. *Chem. Commun.* 2000, 985–986.
7. Owens, T. D., Semple, J. E. *Org. Lett.* 2001, 3, 3301–3304.
8. Xia, Q., Ganem, B. *Org. Lett.* 2002, 4, 1631–1634.
9. Banfi, L., Riva, R. *Org. React.* 2005, 65, 1–140. Огляд.
10. Klein, J. C., Williams, D. R. *Passerini reaction*. In *Name Reactions for Homologations-Part II*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 765–785. Огляд.

Синтез α -ацетиламінокетонів із α -амінокислот (реакція Дакіна–Веста)

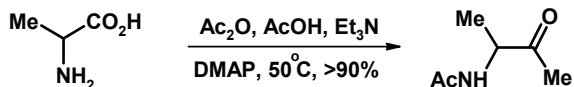
Перетворення α -амінокислот у відповідні α -ацетиламіно-алкілметилкетони через оксазолінові (азлактонні) інтермедіати здійснюється у присутності оцтового ангідриду й основи, зазвичай – піридину.



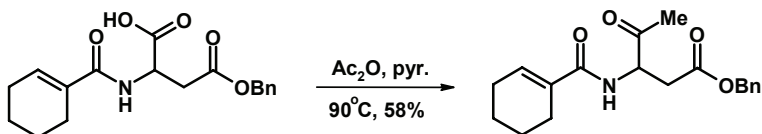
Механізм реакції Дакіна–Веста багатостадійний. Ацилювання аміногрупи в середовищі оцтового ангідриду й основи призводить до утворення оксазолону, який зазнає атаки С-нуклеофіла, утвореного з оцтового ангідриду (див. реакцію Перкіна). Утворений продукт в умовах реакції швидко перетворюється на β -кетокислоту, яка далі декарбоксилюється, утворюючи α -ацетиламінокетон:



Приклад⁶:



Приклад⁷:

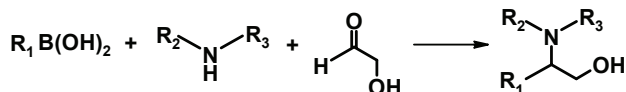


Посилання

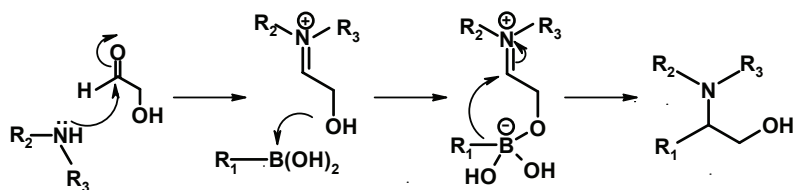
1. Dakin, H. D., West, R. *J. Biol. Chem.* 1928, 78, 91, 745–757.
2. Buchanan, G. L. *Chem. Soc. Rev.* 1988, 17, 91–109. Огляд.
3. Jung, M. E., Lazarova, T. I. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1553–1555.
4. Kawase, M., Hirabayashi, M., Koiwai, H., Yamamoto, K., Miyamae, H. *Chem. Commun.*, 1998, 641–642.
5. Kawase, M., Hirabayashi, M., Saito, S. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* 2001, 4, 283–293. Огляд.
6. Fischer, R. W., Misun, M. *Org. Proc. Res. Dev.* 2001, 5, 581–588.
7. Godfrey, A. G., Brooks, D. A., Hay, L. A., Peters, M., McCarthy, J. R., Mitchell, D. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2623–2632.
8. Khodaei, M. M., Khosropour, A. R., Fattahpour, P. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2105–2108.
9. Rafiee, E., Tork, F., Joshaghani, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 1221–1226.
10. Tiwari, A. K., Kumbhare, R. M., Agawane, S. B., Ali, A. Z., Kumar, K. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 4130–4132.

Синтез α -аміноспиртів і α -амінокислот реакцією вінілборонових кислот з альдегідами та вторинними амінами (реакція Петасіса)

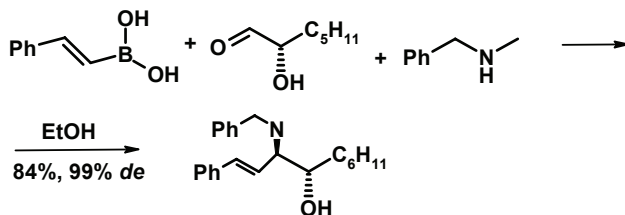
Трикомпонентна реакція вініл- або арилборонових кислот з альдегідами та вторинними амінами за механізмом є аналогом реакції Манніха, у зв'язку з чим вона відома як боронова реакція Манніха чи боронова реакція Манніха–Петасіса. Для її виконання є обов'язковою присутність у α -положенні акцептора бора – гідрокси- чи карбоксигрупи. Електрофілом, який атакує електронодефіцитну π -орбіталь діалкілімінієвого угруповання є вінільний або арильний замісник боронової кислоти.



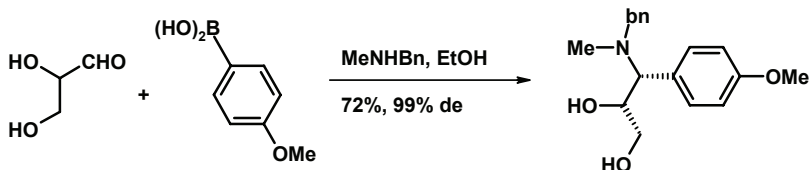
Механізм:



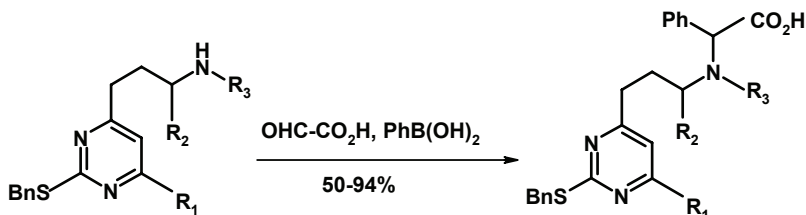
Приклад²:



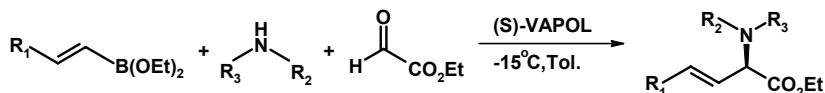
Приклад⁴:



Приклад⁹:



Приклад¹⁰, асиметрична реакція Петасіса:



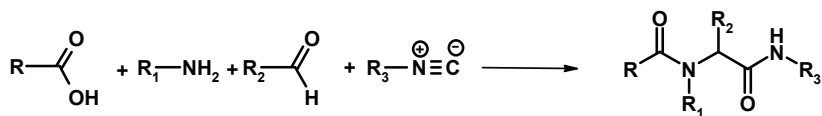
Посилання

1. (a) Petasis, N. A., Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 583–586. (б) Petasis, N. A., Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 445–446. (в) Petasis, N. A., Goodman, A., Zavialov, I. A. *Tetrahedron* 1997, 53, 16463–16470. (г) Petasis, N. A., Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 11798–11799.
2. Koolmeister, T., Sodergren, M., Scobie, M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5969–5970.
3. Orru, R. V. A., deGreef, M. *Synthesis* 2003, 1471–1499. Огляд.
4. Sugiyama, S., Arai, S., Ishii, K. *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, 15, 3149–3153.
5. Chang, Y. M., Lee, S. H., Nam, M. H., Cho, M. Y., Park, Y. S., Yoon, C. M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 3053–3056.

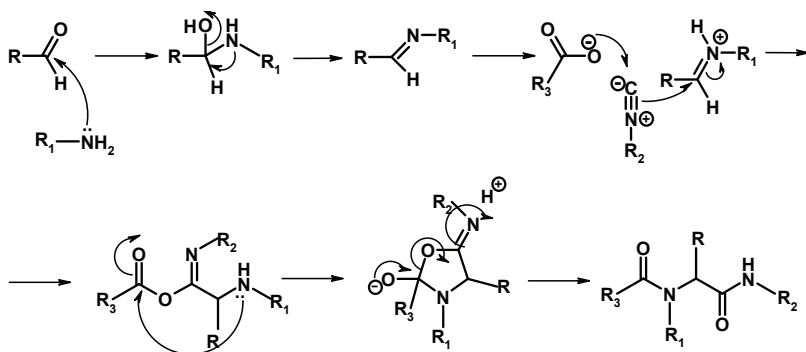
6. Follmann, M., Graul, F., Schaefer, T., Kopec, S., Hamley, P. *Synlett* 2005, 1009–1011.
7. Danieli, E., Trabocchi, A., Menchi, G., Guarna, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 1659–1668.
8. Konev, A. S., Stas, S., Novikov, M. S., Khlebnikov, A. F., Abbaspour Tehrani, K. *Tetrahedron* 2007, 64, 117–123.
9. Font, D., Heras, M., Villalgordo, J. M. *Tetrahedron* 2007, 64, 5226–5235.
10. Lou, S., Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 6922–6923.
11. Abbaspour Tehrani, K., Stas, S., Lucas, B., De Kimpe, N. *Tetrahedron* 2009, 65, 1957–1966.

Синтез діамідів за чотирикомпонентною конденсацією Угі

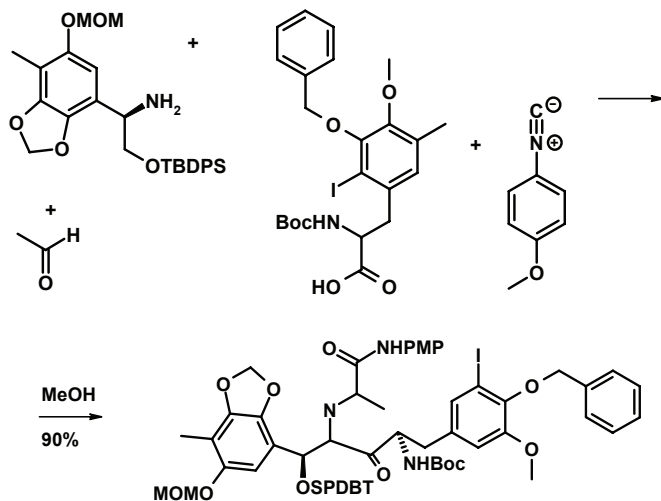
У конденсації беруть участь такі реагенти: карбонільна сполука, амін, ізоціанід і карбонова кислота. Продуктом реакції є діамід. За механізмом вона подібна до реакції Пассеріні.



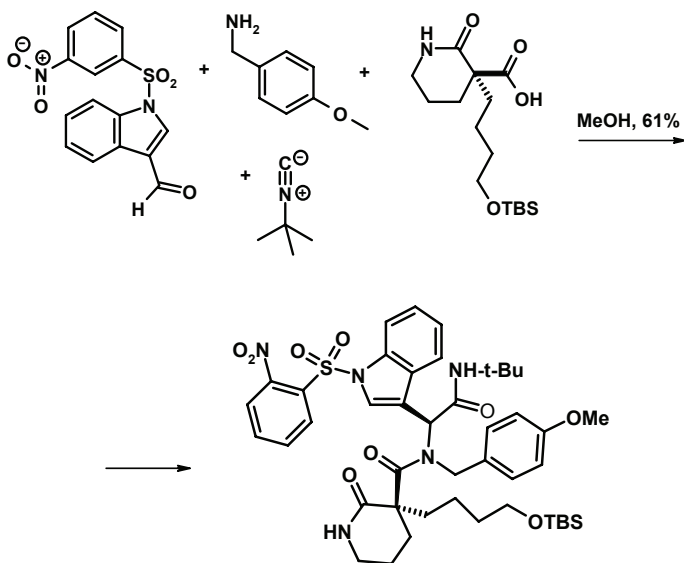
Механізм:



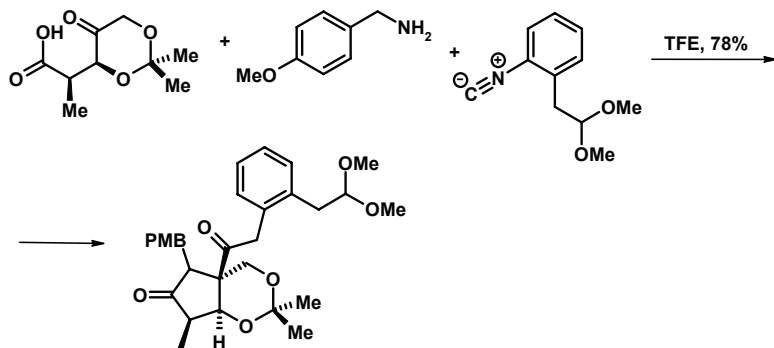
Приклад²:



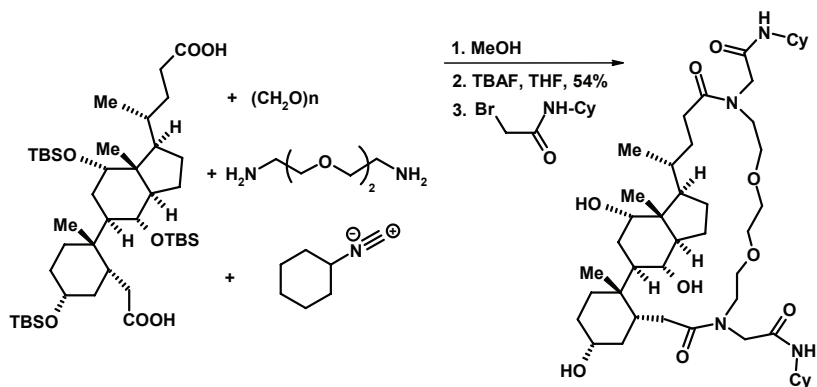
Приклад⁵:



Приклад⁷:



Приклад⁸:



Посилання

1. (a) Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1962, 1, 8–21, (б) Ugi, I., Offermann, K., Herlinger, H., Marquarding, D. *Liebigs Ann. Chem.* 1967, 709, 1–10., (в) Ugi, I., Kaufhold, G. *Ann.* 1967, 709, 11–28, (г) Ugi, I., Lohberger, S., Karl, R. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds., Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 2, 1083. Огляд, (д) Dömling, A., Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 3168. Огляд, (е) Ugi, I. *Pure Appl. Chem.* 2001, 73, 187–191. Огляд.

2. Endo, A., Yanagisawa, A., Abe, M., Tohma, S., Kan, T., Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 6552–6554.
3. Hebach, C., Kazmaier, U. *Chem. Commun.* 2003, 596–597.
4. *Multicomponent Reactions* J. Zhu, H. Bienayme, Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
5. Oguri, H., Schreiber, S. L. *Org. Lett.* 2005, *7*, 47–50.
6. Dmling, A. *Chem. Rev.* 2006, *106*, 17–89.
7. Gilley, C. B., Buller, M. J., Kobayashi, Y. *Org. Lett.* 2007, *9*, 3631–3634.
8. Rivera, D. G., Pando, O., Bosch, R., Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* 2008, *73*, 6229–6238.
9. Bongers, K. M., Wennekes, T., Filippov, D. V., Lodder, G., van der Marel, G. A., Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 3678–3688.
10. Williams, D. R., Walsh, M. J. *Ugi Reaction*. In *Name Reactions for Homologations- Part II*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 786–805. Огляд.

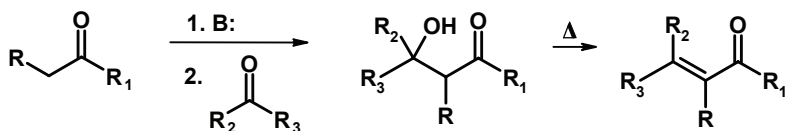
Синтез β -гідрокси- і β -кетокарбонільних сполук

β -Гідрокси- та β -кетокарбонільні сполуки є важливими син-
тонами, у зв'язку з чим методи їхнього синтезу набувають вели-
кого значення.

Утворення β -гідроксикарбонільних сполук шляхом конденсації альдегідів або кетонів (альдольна конденсація)

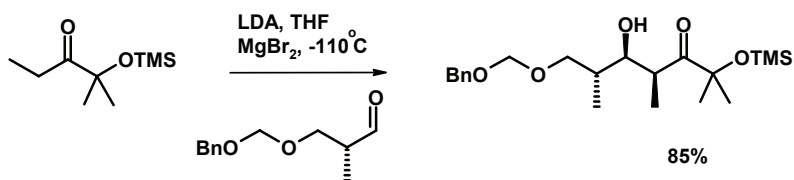
Альдольна конденсація – це сполучення енолят-іону з карбо-
нільною сполукою з метою одержання β -гідроксикарбонільної
сполуки, а іноді – із подальшою дегідратацією для одержання
кон'югованого енону. Простий випадок – це додавання еноляту
до альдегіду, що призводить до спирту, звідси і походить назва

альдоль. Більш поширеним на практиці є подальше перетворення альдолю в стабільнішу сполуку – α,β -ненасичений кетон і виділення останнього.

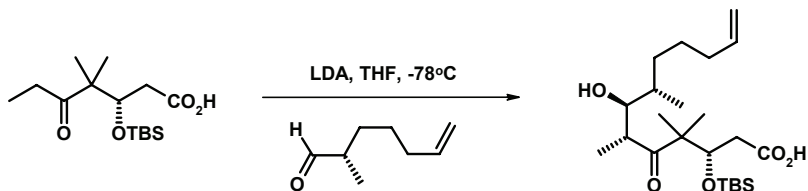


Механізм реакції наведено в розділі 1.

Приклад³:



Приклад⁸:



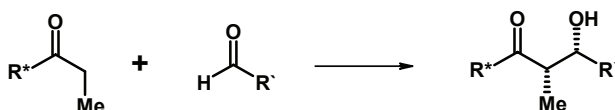
Посилання

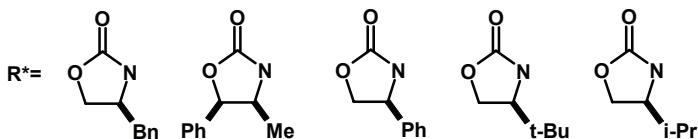
1. Wurtz, C. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1872, 17, 436–442.
2. Nielsen, A. T., Houlihan, W. J. *Org. React.* 1968, 16, 1–438. Огляд.
3. Still, W. C., McDonald, J. H., III. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1031–1034.
4. Mukaiyama, T. *Org. React.* 1982, 28, 203–331. Огляд.
5. Mukaiyama, T., Kobayashi, S. *Org. React.* 1994, 46, 1–103. Огляд.
6. Johnson, J. S., Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 325–335. Огляд.

7. Denmark, S. E., Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 432-440. Огляд.
8. (a) Borzilleri, R. M., Zheng, X., Schmidt, R. J., Johnson, J. A., Kim, S.-H., DiMarco, J. D., Fairchild, C. R., Gougoutas, J. Z., Lee, F. Y. F., Long, B. H., Vite, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 8890-8897. (б) Yang, Z., He, Y., Vourloumis, D., Vallberg, H., Nicolaou, K. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1997, 36, 166-168. (в) Nicolaou, K. C., He, Y., Vourloumis, D., Vallberg, H., Roschangar, F., Sarabia, F., Ninkovic, S., Yang, Z., Trujillo, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 7960-7973.
9. Mahrwald, R. (ed.) *Modern Aldol Reactions*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.
10. Desimoni, G., Faita, G., Piccinini, F., Toscanini, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 5228-5230.
11. Guillena, G., Najera, C., Ramon, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 2249-2293. Огляд.
12. Doherty, S., Knight, J. G., McRae, A., Harrington, R. W., Clegg, W. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 1759-1766.
13. O'Brien, E. M., Morgan, B. J., Kozlowski, M. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 6877-6880.
14. Trost, B. M., Maulide, N., Rudd, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 420-421.

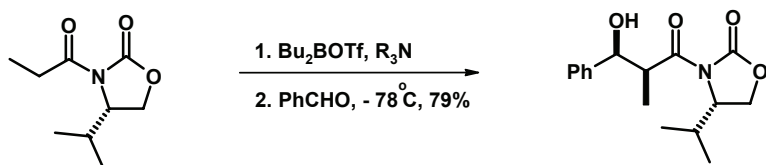
Асиметрична індукція в конденсації N-ацилоксазолідинону з альдегідами (альдольна реакція Еванса)

Асиметрична індукція в конденсації альдегіду за метиленою групою ацильного залишку здійснюється замісниками хірального центру ацилоксазолідинону, один із яких має значний об'єм. Механізм реакції аналогічний до альдольної конденсації. Каталізатором є основа (третинний амін), яка активує метиленову компоненту реакції.

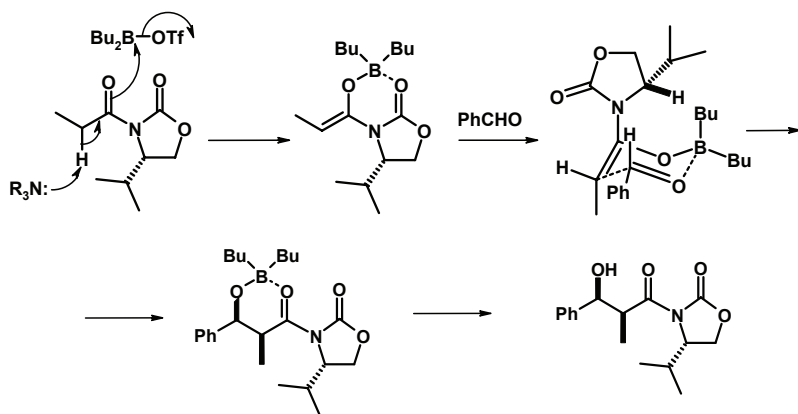




Приклад²:



Механізм:



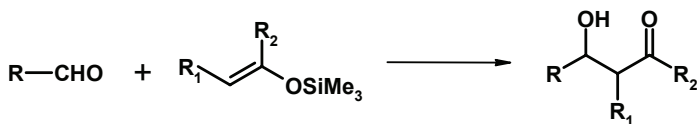
Посилання

1. (a) Evans, D. A., Bartroli, J., Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, *103*, 2127–2129. (б) Evans, D. A., McGee, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, *103*, 2876–2878.
2. Danda, H., Hansen, M. M., Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* 1990, *55*, 173–181.
3. Ager, D. J., Prakash, I., Schaad, D. R. *Aldrichimica Acta* 1997, *30*, 3–12. Огляд.
4. Braddock, D. C., Brown, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, *11*, 3591–3607.

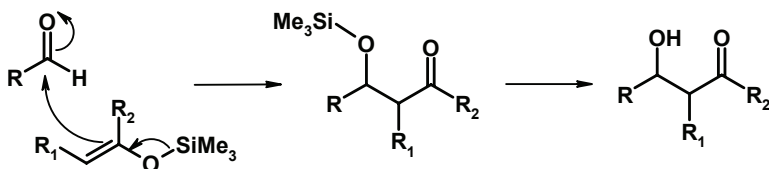
5. Matsumura, Y., Kanda, Y., Shirai, K., Onomura, O., Maki, T. *Tetrahedron* 2000, 56, 7411–7422.
6. Williams, D. R., Patnaik, S., Clark, M. P. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8463–8469.
7. Guerlavais, V., Carroll, P. J., Joullié, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 13, 675–680.
8. Li, G., Xu, X., Chen, D., Timmons, C., Carducci, M. D., Headley, A. D. *Org. Lett.*, 2003, 5, 329–331.
9. Zhang, W., Carter, R. G., Yokochi, A. F. T. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2569–2572.
10. Ghosh, S., Kumar, S. U., Shashidhar, J. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1582–1585.
11. Zhang, J. Evans aldol reaction. In *Name Reactions for Homologations-Part II*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 532–553. Огляд.

Застосування силілових ефірів енолів у отриманні альдолів (альдольна реакція Мукаями)

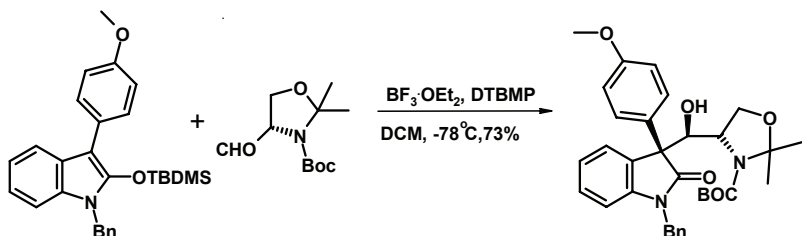
Каталізована кислотами Люїса альдольна конденсація альдегіду та силілового ефіру енолу. Тут використовуються дві переваги силілових ефірів енолів: їх збільшена електрофілільність і висока концентрація (оскільки, зазвичай енол є мінорною компонентою в рівноважній суміші з кетоном).



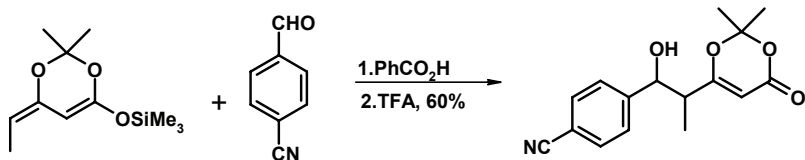
Механізм:



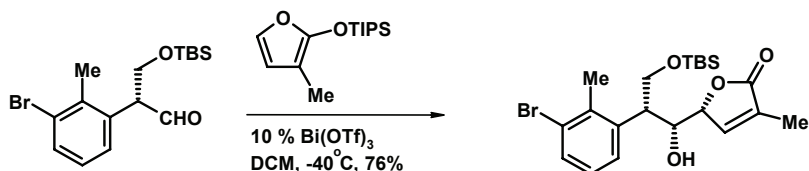
Приклад⁷:



Приклад⁸:



Приклад¹²:



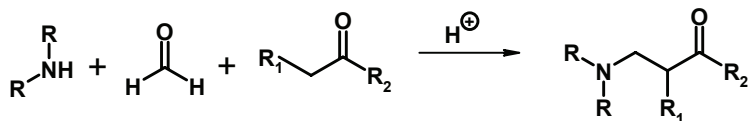
Посилання

1. (a) Mukaiyama, T., Narasaka, K., Banno, K. *Chem. Lett.* 1973, 1011–1014. (б) Mukaiyama, T., Narasaka, K., Banno, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 7503–7509.
2. Ishihara, K., Kondo, S., Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 9125–9128.
3. Armstrong, A., Critchley, T. J., Gourdel-Martin, M.-E., Kelsey, R. D., Mortlock, A. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2002, 1344–1350.
4. Clézio, I. L., Escudier, J.-M., Vigroux, A. *Org. Lett.* 2003, 5, 161–164.

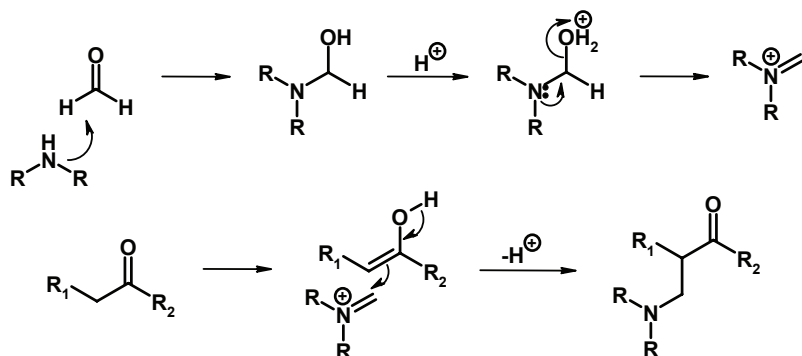
5. Ishihara, K., Yamamoto, H. *Boron and Silicon Lewis Acids for Mukaiyama Aldol Reactions*. In *Modern Aldol Reactions* Mahrwald, R., Ed., 2004, 25–68. Огляд.
6. Mukaiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 5590–5614. Огляд.
7. Adhikari, S., Caille, S., Hanbauer, M., Ngo, V. X., Overman, L. E. *Org. Lett.* 2005, 7, 2795–2797.
8. Acocella, M. R., Massa, A., Palombi, L., Villano, R., Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6141–6144.
9. Jiang, X., Liu, B., Lebreton, S., De Brabander, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 6386–6387.
10. Webb, M. R., Addie, M. S., Crawforth, C. M., Dale, J. W., Franci, X., Pizzonero, M., Donald, C., Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* 2008, 64, 4778–4791.
11. Frings, M., Atodiresi, I., Runsink, J., Raabe, G., Bolm, C. *Chem. Eur. J.* 2009, 15, 1566–1569.
12. Gao, S., Wang, Q., Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 1410–1412.

Амінометилування енолів і фенолів похідними метилендіалкілімінію (реакція Манніха)

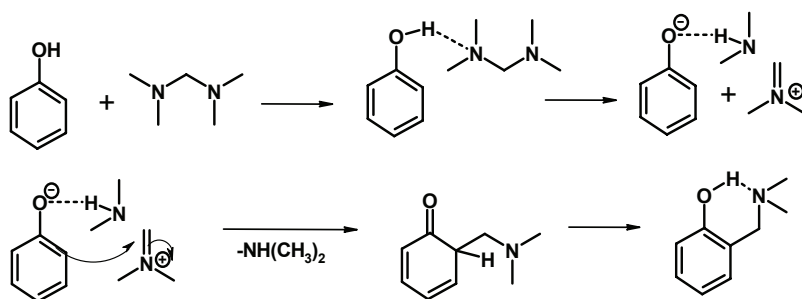
С-Аміноалкілювання електронозбагачених сполук – енолів і фенолів електронодефіцитним катіоном метиленімінію, або його аналогом – *bis*-(діалкіламіно)метаном який утворюється завдяки взаємодії вторинного аміну з альдегідом (найчастіше – формальдегідом).



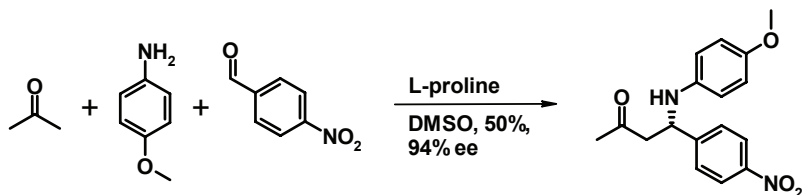
Механізм. Ключовою стадією реакції Манніха є генерація активних інтермедіатів – енолу й катіону метиленімінію, що в простих випадках здійснюється *in situ*:



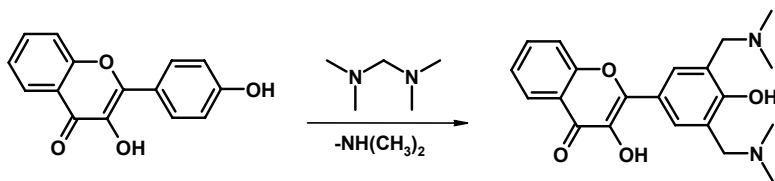
Як виняток використовують активніші похідні альдегідів (див. далі – застосування солі Ешенмозера):



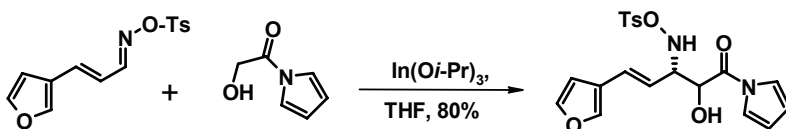
Приклад²:



Приклад³:



Приклад⁹:

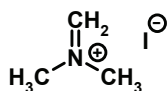


Посилання

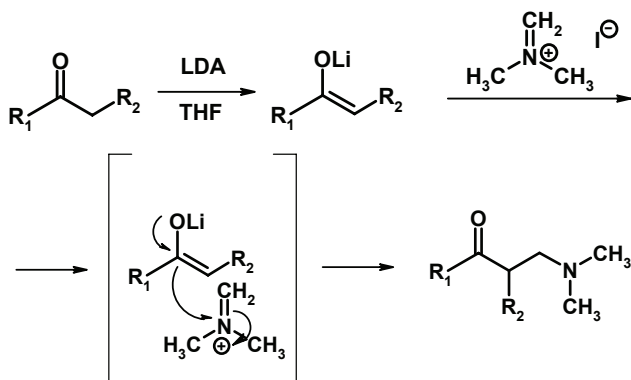
1. Mannich, C., Krösche, W. *Arch. Pharm.* 1912, 250, 647–667.
2. List, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 9336–9337.
3. V.F. Valuk, G. Duportail, V.G. Pivovarenko. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2005, 175, 226–231.
4. Schlienger, N., Bryce, M. R., Hansen, T. K. *Tetrahedron* 2000, 56, 10023–10030.
5. Bur, S. K., Martin, S. F. *Tetrahedron* 2001, 57, 3221–3242. Огляд.
6. Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 895–904. Огляд.
7. Padwa, A., Bur, S. K., Danca, D. M., Ginn, J. D., Lynch, S. M. *Synlett* 2002, 851–862. Огляд.
8. Notz, W., Tanaka, F., Barbas, C. F., III. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 580–591. Огляд.
9. Harada, S., Handa, S., Matsunaga, S., Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 4365–4368.
10. Córdova, A. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 102–112. Огляд.
11. Lou, S., Dai, P., Schaus, S. E. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 9998–10008.
12. Hahn, B. T., Fröhlich, R., Harms, K., Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 9985–9988.
13. Galatsis, P. *Mannich reaction. In Name Reactions for Homologations-Part II*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 653–670. Огляд.

Диметиламінометилування фенолів, енолів і кетонів за допомогою солі Ешенмозера

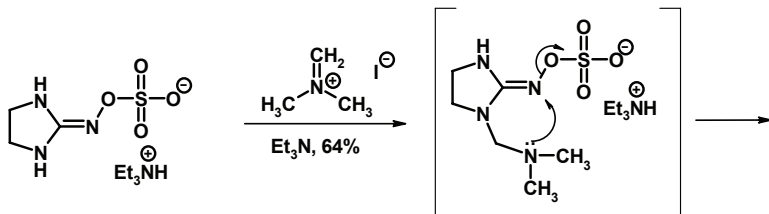
Диметилметиліденамоній йодид (сіль Ешенмозера) – потужний амінометилуючий агент, що використовується при добуванні похідних типу $RCH_2N(CH_3)_2$. Еноляти, енолсилілетери та навіть більш кислі кетони добре амінометилуються цим реагентом в умовах реакції Манніха.

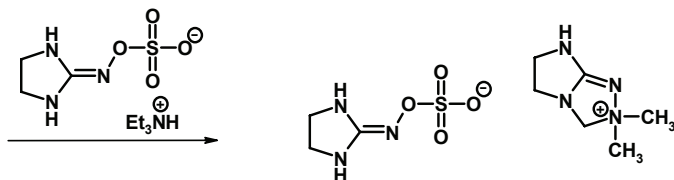


Механізм взаємодії аналогічний до реакції Манніха:

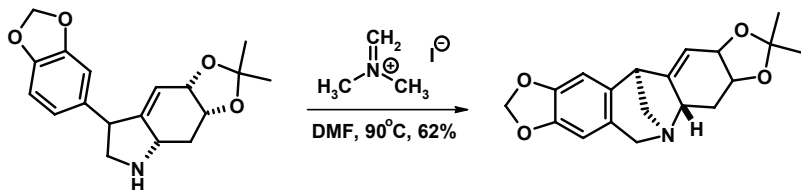


Приклад⁴:





Приклад⁵:

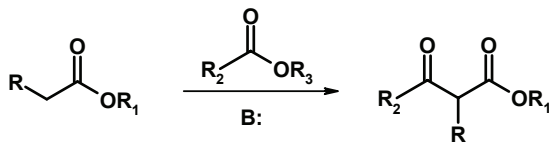


Посилання

1. Schreiber, J., Maag, H., Hashimoto, N., Eschenmoser, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1971, 10, 330–331.
2. Kleinman, E. F. *Dimethylmethylenammonium Iodide and Chloride*. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Ed: Paquette, L. A.) 2004, John Wiley & Sons, New York. Огляд.
3. Nicolaou, K. C., Reddy, K. R., Skokotas, G., Sato, F., Xiao, X. Y., Hwang, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 3558–3575.
4. Saczewski, J., Gdaniec, M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7624–7627.
5. Hong, A.-W., Cheng, T.-H., Raghukumar, V., Sha, C.-K. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7580–7585.
6. Cesario, C., Miller, M. *J. Org. Lett.* 2009, 11, 449–452.

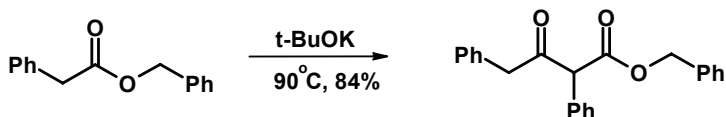
Синтез β -кетоестерів шляхом конденсації естерів (конденсація Кляйзена)

Каталізована основами конденсація естерів з утворенням β -кетоестерів, яка відбувається в безводному середовищі. Каталізатори: алкоголят або гідрид натрію.

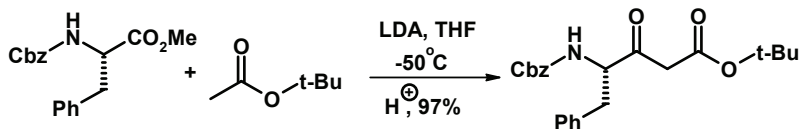


Механізм реакції подано в розділі 1.

Приклад⁴:



Приклад⁶:

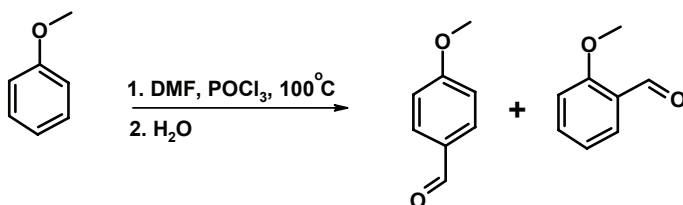


Посилання

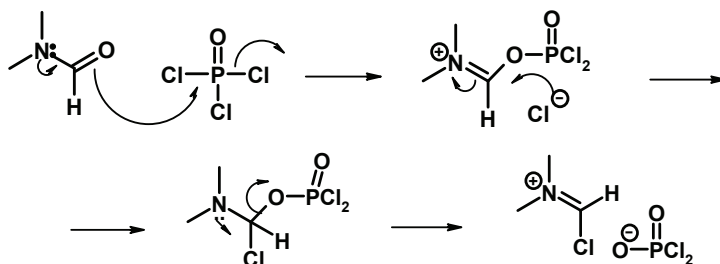
1. Claisen, R. L., Lowman, O. *Ber.* 1887, 20, 651.
2. Hauser, C. R., Hudson, B. E. *Org. React.* 1942, 1, 266–302. Огляд.
3. Schäfer, J. P., Bloomfield, J. J. *Org. React.* 1967, 15, 1–203. Огляд.
4. Yoshizawa, K., Toyota, S., Toda, F. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7983–7985.
5. Heath, R. J., Rock, C. O. *Nat. Prod. Rep.* 2002, 19, 581–596. Огляд.
6. Honda, Y., Katayama, S., Kojima, M., Suzuki, T., Izawa, K. *Org. Lett.* 2002, 4, 447–449.
7. Mogilaiah, K., Reddy, N. V. *Synth. Commun.* 2003, 33, 73–78.
8. Linderberg, M. T., Moge, M., Sivadasan, S. *Org. Pro. Res. Dev.* 2004, 8, 838–845.
9. Kawata, A., Takata, K., Kuninobu, Y., Takai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 7793–7795.
10. Iida, K., Ohtaka, K., Komatsu, T., Makino, T., Kajiwarra, M. J. *Labelled Compd. Radiopharm.* 2008, 51, 167–169.

Формілювання електронозбагачених алкенів та аренів хлороформімінієвими солями (реакція Вільсмайера–Хаака)

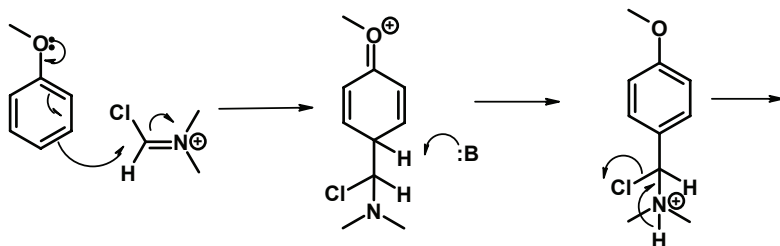
Реагент Вільсмайера–Хаака, хлорімінієва сіль, є слабким електрофілом. Тому ця реакція відбувається краще з електронозбагаченими субстратами – фенолами, енолами, енамінами й особливо – з діалкіламінобензенами.

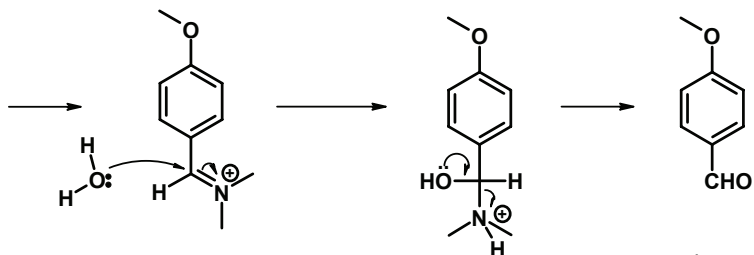


Механізм:

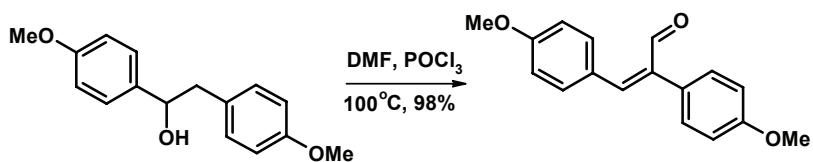


Реагент Вільсмайера–Хаака: N,N-диметилхлороформіміній дихлорофосфат

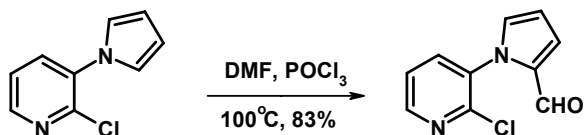




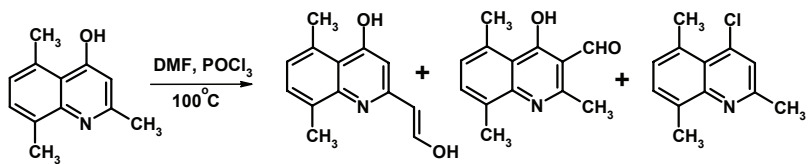
Приклад²:



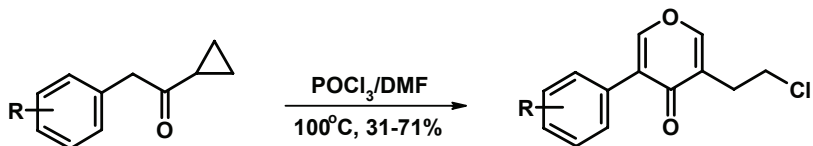
Приклад³:

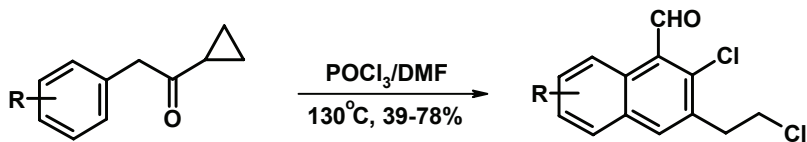


Приклад⁹:



Приклад¹⁰:



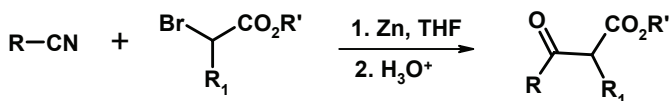


Посилання

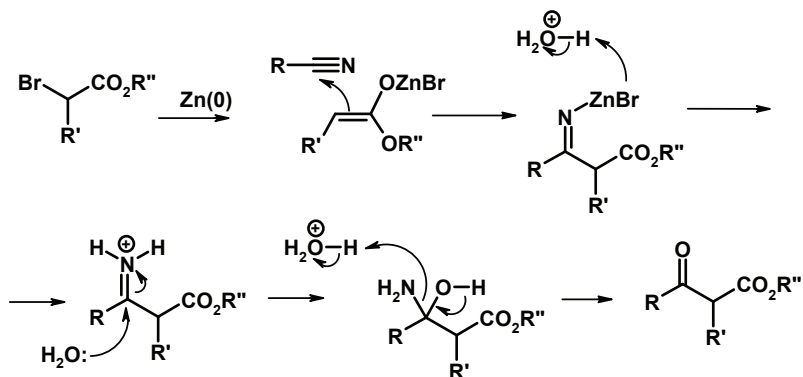
1. Vilsmeier, A., Haack, A. *Ber.* 1927, 60, 119–122.
2. Reddy, M. P., Rao, G. S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1981, 2662–2665.
3. Lancelot, J.-C., Ladureй, D., Robba, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33, 3122–3128.
4. Marson, C. M., Giles, P. R. *Synthesis Using Vilsmeier Reagents* CRC Press, 1994. (Book).
5. Seybold, G. J. *J. Prakt. Chem.* 1996, 338, 392–396 Огляд.
6. Jones, G., Stanforth, S. P. *Org. React.* 1997, 49, 1–330. Огляд.
7. Jones, G., Stanforth, S. P. *Org. React.* 2000, 56, 355–659. Огляд.
8. Tasneem, *Synlett* 2003, 138–139. (Review of the Vilsmeier–Haack reagent).
9. Nandhakumar, R., Suresh, T., Jude, A. L. C., Kannan, V. R., Mohan, P. S. *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 1128–1136.
10. Tang, X.-Y., Shi, M. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 8317–8320.
11. Pundeer, R., Ranjan, P., Pannu, K., Prakash, O. *Synth. Commun.* 2009, 39, 316–324.

Конденсація нітрилів із цинкоорганічними сполуками (реакція Блейза)

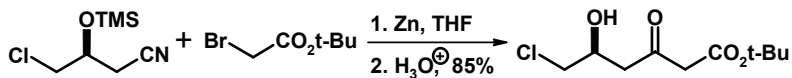
Аналогом реакції Реформатського є реакція Блейза. Це синтез β -кетоестерів із нітрилів, α -галогеноестерів і цинку.



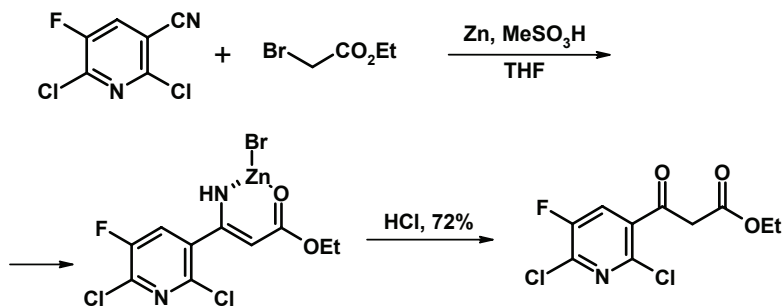
У розчині енолят цинку має будову *O*-еноляту. При взаємодії з нітрилом цей амбідентний аніон реагує м'яким нуклеофільним центром:



Приклад⁵:



Приклад⁶:



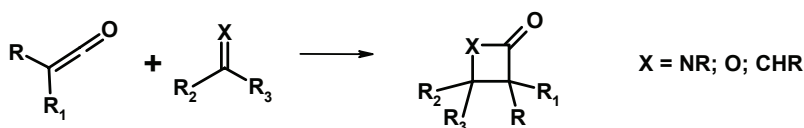
Посилання

1. (a) Blaise, E. E. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1901, 132, 478–480. (b) Blaise, E. E. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1901, 132, 978–980.
2. Beard, R. L., Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2091–2096.

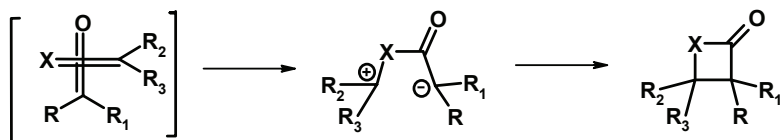
3. Deutsch, H. M., Ye, X., Shi, Q., Liu, Z., Schweri, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* 2001, 36, 303–311.
4. Creemers, A. F. L., Lugtenburg, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6324–6334.
5. Shin, H., Choi, B. S., Lee, K. K., Choi, H.-w., Chang, J. H., Lee, K. W., Nam, D. H., Kim, N.-S. *Synthesis* 2004, 2629–2632.
6. Choi, B. S., Chang, J. H., Choi, H.-w., Kim, Y. K., Lee, K. K., Lee, K. W., Lee, J. H., Heo, T., Nam, D. H., Shin, H. *Org. Proc. Res. Dev.* 2005, 9, 311–313.
7. Pospíšil, J., Markó, I. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3516–3517.
8. Rao, H. S. P., Rafi, S., Padmavathy, K. *Tetrahedron* 2008, 64, 8037–8043. Огляд.
9. Chun, Y. S., Lee, S.-g., Ko, Y. O., Shin, H. *Chem. Commun.* 2008, 5098–5100.

Синтез β -лактамів шляхом [2+2]-циклоприєднання кетенів до імінів (циклоприєднання кетенів за Штаудінгером)

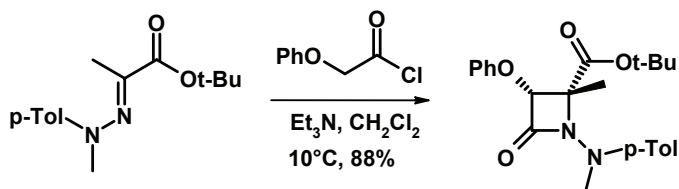
Крім імінів у цю реакцію можуть вступати також олефіни з утворенням цикlobутанону й карбонільні сполуки з утворенням β -лактонів.



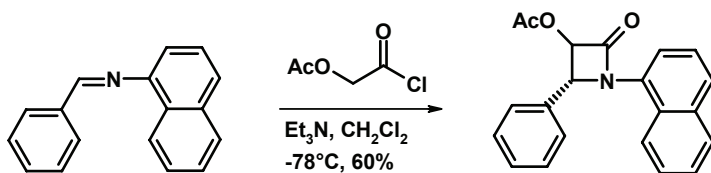
Механізм. Ключовою стадією реакції є утворення π -комплексу між π -дефіцитним кетеном і π -донором – іміном, гідрозоном або оксимом:



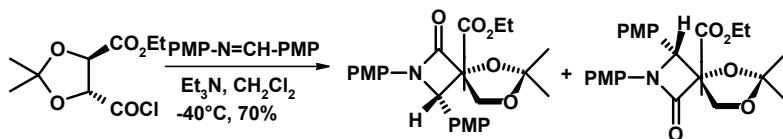
Приклад⁶:



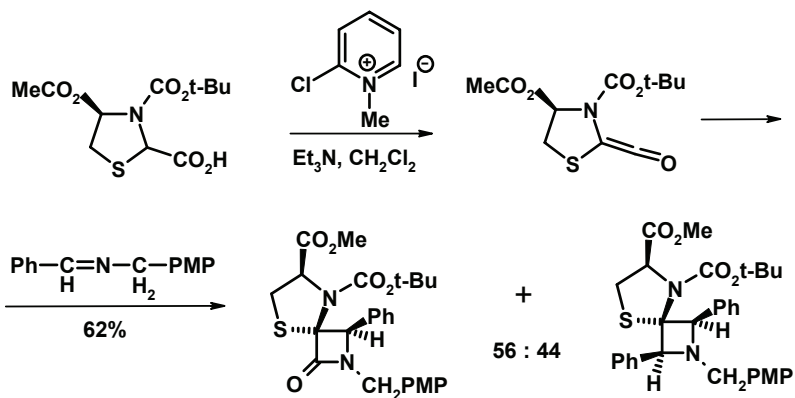
Приклад⁷:



Приклад⁹:



Приклад¹⁰:



Посилання

1. Staudinger, H. *Ber.* 1907, 40, 1145–1146.
2. Cooper, R. D. G., Daugherty, B. W., Boyd, D. B. *Pure Appl. Chem.* 1987, 59, 485–492. Огляд.
3. Snider, B. B. *Chem. Rev.* 1988, 88, 793–811. Огляд.
4. Hyatt, J. A., Raynolds, P. W. *Org. React.* 1994, 45, 159–646. Огляд.
5. Orr, R. K., Calter, M. A. *Tetrahedron* 2003, 59, 3545–3565. Огляд.
6. Bianchi, L., Dell'Erba, C., Maccagno, M., Mugnoli, A., Novi, M., Petrillo, G., Sancassan, F., Tavani, C. *Tetrahedron* 2003, 59, 10195–10201.
7. Banik, I., Becker, F. F., Banik, B. K. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 12–15.
8. Banik, B. K., Banik, I., Becker, F. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 13, 3611–3622.
9. Chincholkar, P. M., Puranik, V. G., Rakeeb, A., Deshmukh, A. S. *Synlett* 2007, 2242–2246.
10. Cremonesi, G., Dalla Croce, P., Fontana, F., La Rosa, C. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 554–561.

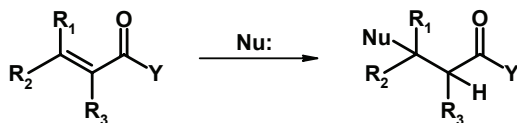
Приєднання С-нуклеофілу до α,β -ненасиченої карбонільної сполуки й інші подібні реакції

Значна множина органічних реакцій оснований на приєднанні С-нуклеофілу до α,β -ненасиченої карбонільної сполуки. Основоположником таких перетворень став американський учений Артур Міхаель.

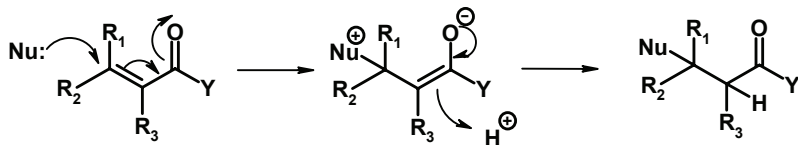
Приєднання нуклеофілів до π -дефіцитних спряжених алкенів (реакція Міхаеля)

Реакція має надзвичайно широке й різноманітне застосування. Загальним прикладом приєднання за Міхаелем є 1,4-приєднання

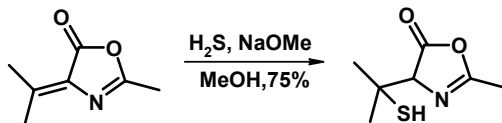
C-, O-, N- P- або S-нуклеофілу до α,β -ненасиченої карбонільної сполуки. Ця реакція також відома як спряжене приєднання.



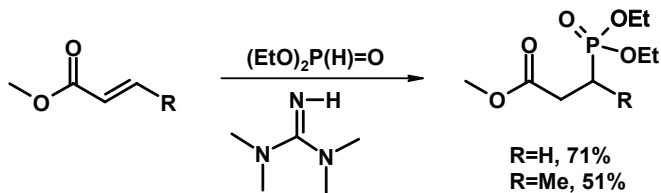
Механізм:



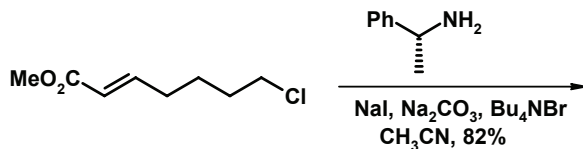
Приклад³:

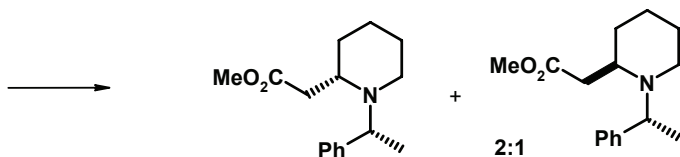


Приклад⁷:



Приклад⁹:



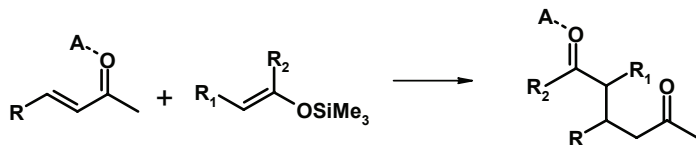


Посилання

1. Michael, A. *J. Prakt. Chem.* 1887, 35, 349.
2. Hunt, D. A. *Org. Prep. Proced. Int.* 1989, 21, 705–749.
3. D'Angelo, J., Desmaële, D., Dumas, F., Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* 1992, 3, 459–505.
4. Lipshutz, B. H., Sengupta, S. *Org. React.* 1992, 41, 135–631. Огляд.
5. Hoz, S. *Acc. Chem. Res.* 1993, 26, 69–73. Огляд.
6. Ihara, M., Fukumoto, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1993, 32, 1010–1022. Огляд.
7. Simoni, D., Invidiata, F. P., Manferdini, M., Lampronti, I., Rondanin, R., Roberti, M., Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 7615–7618.
8. Enders, D., Saint-Dizier, A., Lannou, M.-I., Lenzen, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 29–49. (Огляд реакцій «фосфа-Міхаеля»).
9. Chen, L.-J., Hou, D.-R. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 715–720.
10. Sakaguchi, H., Tokuyama, H., Fukuyama, T. *Org. Lett.* 2008, 10, 1711–1714.
11. Thaler, T., Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, 48, 645–648.

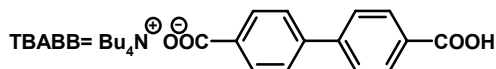
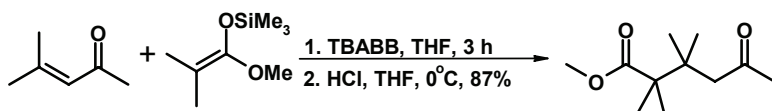
Приєднання силілових ефірів енолів до π -дефіцитних спряжених алкенів (реакція Мукаями–Міхаеля)

Каталізована кислотами Люїса реакція приєднання за Міхаєлем силілового ефіру фенолу до α,β -ненасичених сполук. Тут використовуються дві переваги силілових ефірів енолів: їхня збільшена електрофільність і висока концентрація (оскільки зазвичай енол є мінорною компонентою в рівноважній суміші з кетоном). Механізм реакції подібний до механізму реакції Міхаеля.

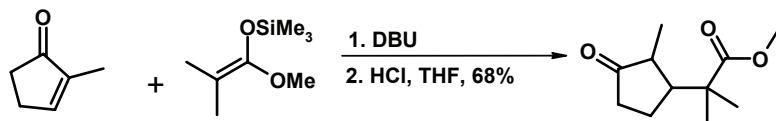


A – кислота Льюиса.

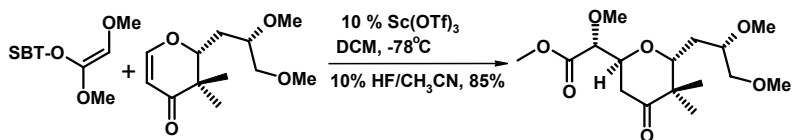
Приклад²:



Приклад⁵:



Приклад⁸:



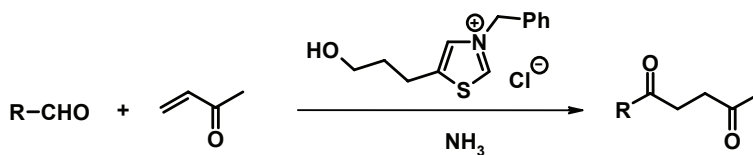
Посилання

1. (a) Mukaiyama, T., Narasaka, K., Banno, K. *Chem. Lett.* 1973, 1011–1014. (б) Mukaiyama, T., Narasaka, K., Banno, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 7503–7509. (в) Mukaiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 5590–5614. Огляд.
2. Gnaneshwar, R., Wadgaonkar, P. P., Sivaram, S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6047–6049.

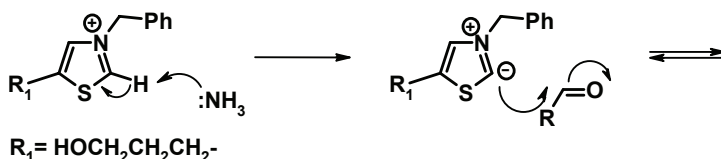
3. Wang, X., Adachi, S., Iwai, H., Takatsuki, H., Fujita, K., Kubo, M., Oku, A., Harada, T. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 10046–10057.
4. Jaber, N., Assie, M., Fiaud, J.-C., Collin, J. *Tetrahedron* 2004, 60, 3075–3083.
5. Shen, Z.-L., Ji, S.-J., Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 507–508.
6. Wang, W., Li, H., Wang, J. *Org. Lett.* 2005, 7, 1637–1639.
7. Ishihara, K., Fushimi, M. *Org. Lett.* 2006, 8, 1921–1924.
8. Jewett, J. C., Rawal, V. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 6502–6504.
9. Liu, Y., Zhang, Y., Jee, N., Doyle, M. P. *Org. Lett.* 2008, 10, 1605–1608.
10. Takahashi, A., Yanai, H., Taguchi, T. *Chem. Commun.* 2008, 2385–2387.

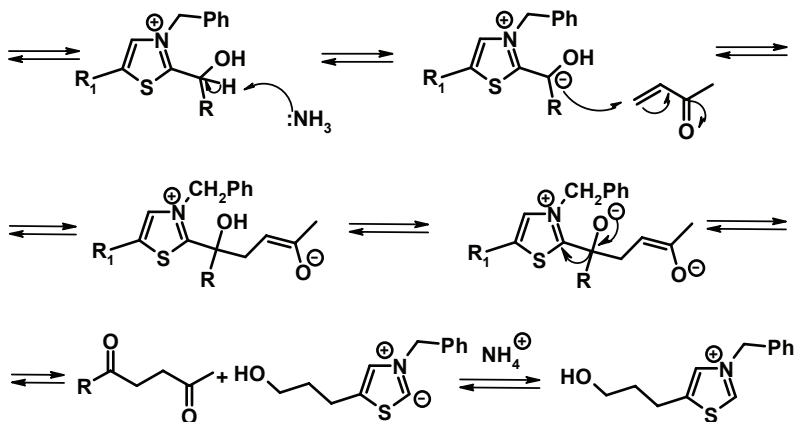
Приєднання альдегідів до α,β -ненасичених карбонільних сполук (реакція Штеттера)

Оригінальний метод добування 1,4-дикарбонільних похідних з альдегідів і α,β -ненасичених кетонів або естерів. Його оригінальність полягає у тому, що π -дефіцитна сполука – альдегід за допомогою каталізатора перетворюється на електрононадлишковий нуклеофіл (див. також механізм бензоїнової конденсації). Тіазольний каталізатор виступає в ролі безпечної заміни ціанід-аніону. Ця реакція також відома як реакція Міхаеля–Штеттера.

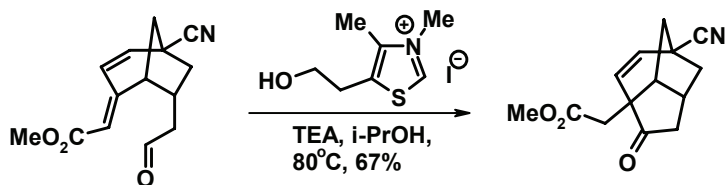


Механізм:

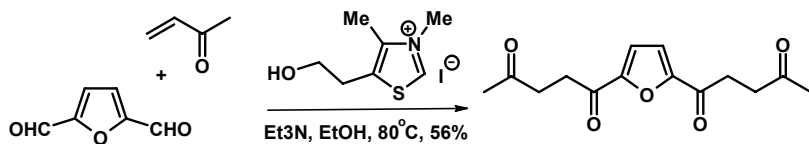




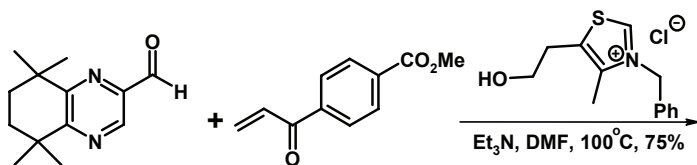
Приклад², внутрішньомолекулярна реакція Штеттера:

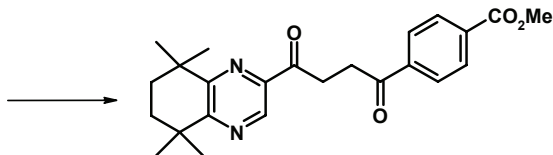


Приклад³:

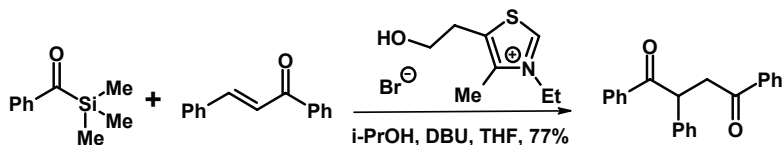


Приклад⁵:





Приклад⁹, реакція сіла-Штеттера:



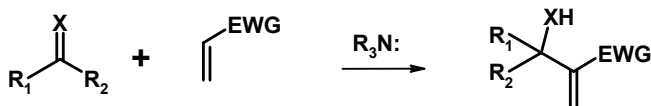
Посилання

1. (a) Stetter, H., Schreckenberger, H. *Angew. Chem.* 1973, 85, 89.
(б) Stetter, H. *Angew. Chem.* 1976, 88, 695–704. Огляд. (в) Stetter, H., Kuhlmann, H., Haese, W. *Org. Synth.* 1987, 65, 26.
2. Trost, B. M., Shuey, C. D., DiNinno, F., Jr., McElvain, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 1284–1285.
3. El-Haji, T., Martin, J. C., Descotes, G. *J. Heterocycl. Chem.* 1983, 20, 233–235.
4. Harrington, P. E., Tius, M. A. *Org. Lett.* 1999, 1, 649–651.
5. Kikuchi, K., Hibi, S., Yoshimura, H., Tokuhara, N., Tai, K., Hida, T., Yamauchi, T., Nagai, M. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 409–419.
6. Kobayashi, N., Kaku, Y., Higurashi, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 1747–1750.
7. Read de Alaniz, J., Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6284–6289.
8. Reynolds, N. T., Rovis, T. *Tetrahedron* 2005, 61, 6368–6378.
9. Mattson, A. E., Bharadwaj, A. R., Zuhl, A. M., Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5715–5724.
10. Cee, V. J. *Stetter Reaction*. In *Name Reactions for Homologations-Part I*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 576–587. Огляд.

Приєднання карбонільних сполук до π -акцепторних алкенів у присутності третинних амінів (реакція Бейліса–Хілмана)

Унікальним прикладом взаємодії двох електронозбіднених сполук є реакція Бейліса–Хілмана (інша назва – реакція Мортіса–Бейліса–Хілмана).

Загальна схема:

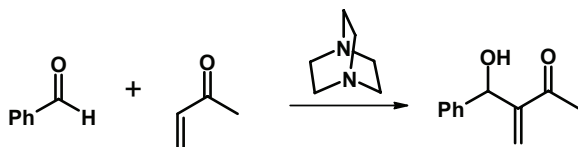


$X = O, NR_2,$

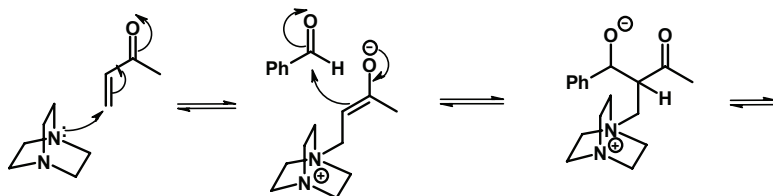
$EWG = CO_2R, COR, CHO, CN, SO_2R, SO_3R, PO(OEt)_2, CONR_2, CH_2=CHCO_2Me$

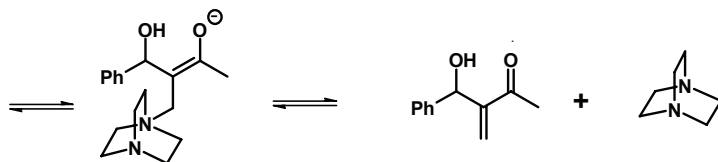
Тут електронозбіднений алкен приєднує третинний амін. Утворений аддукт має природу енолу (C-електрофіл) і тому є здатним до взаємодії з карбонільною сполукою. Алкенами можуть виступати акрилові естери, акрилонітрили, похідні акрилового альдегіду, вінілкетони та вінілсульфони. У свою чергу, електрофілами можуть бути альдегіди, α -алкоксикарбонілкетони, альдіміни й акцептори Міхаеля.

Приклад:



Механізм:





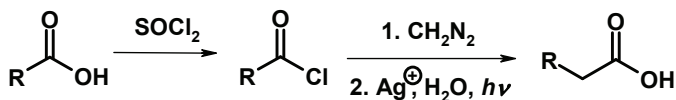
Посилання

1. Baylis, A. B., Hillman, M. E. D. Ger. Pat. 2,155,113, (1972).
2. Basavaiah, D., Rao, P. D., Hyma, R. S. *Tetrahedron* 1996, 52, 8001–8062. Огляд.
3. Ciganek, E. *Org. React.* 1997, 51, 201–350. Огляд.
4. Wang, L.-C., Luis, A. L., Agapiou, K., Jang, H.-Y., Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 2402–2403.
5. Frank, S. A., Mergott, D. J., Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 2404–2405.
6. Reddy, L. R., Saravanan, P., Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 6230–6231.
7. Krishna, P. R., Narsingam, M., Kannan, V. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4773–4775.
8. Sagar, R., Pant, C. S., Pathak, R., Shaw, A. K. *Tetrahedron* 2004, 60, 11399–11406.
9. Mi, X., Luo, S., Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2338–2341.
10. Matsui, K., Takizawa, S., Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3680–3681.
11. Price, K. E., Broadwater, S. J., Jung, H. M., McQuade, D. T. *Org. Lett.* 2005, 7, 147–150.
12. Limberakis, C. *Morita–Baylis–Hillman reaction*. In *Name Reactions for Homologations- Part I*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 350–380. Огляд.

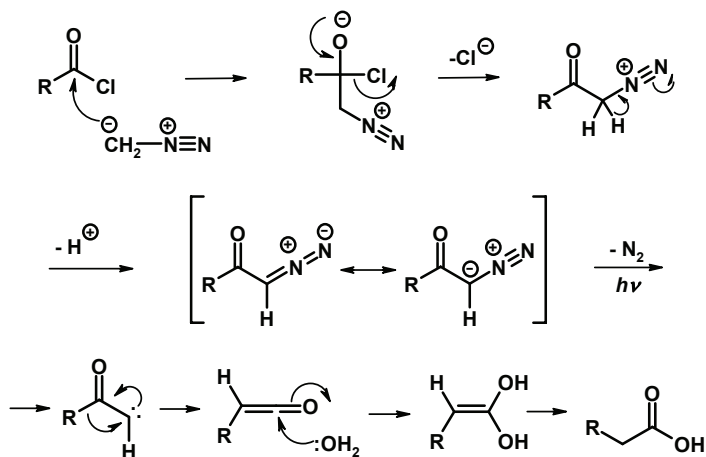
Перегрупування карбонільних сполук, що приводять до подовження карбонового ланцюга

Подовження карбонового ланцюга при взаємодії хлорангідридів карбонових кислот із діазометаном (гомологізація Арндта–Айстерта)

Така одноуглецева гомологізація карбонових кислот із використанням діазометану широко застосовується на практиці, оскільки є досить простою у виконанні.



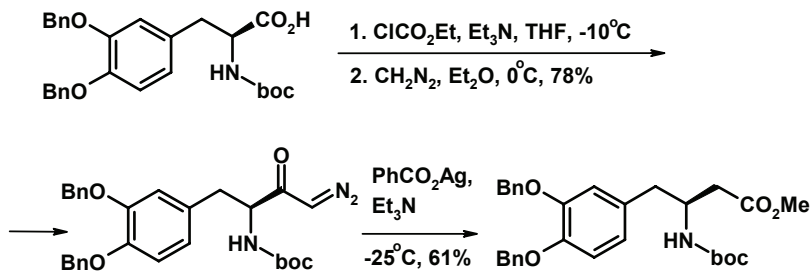
Механізм:



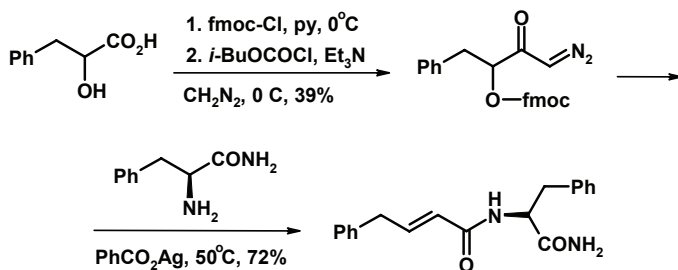
Перегрупування діазокетону в кетен отримало назву перегрупування Вольфа. Оскільки ефективність кожного з перетворень у на-

веденій послідовності мало залежить від будови вихідної карбонової кислоти, така гомологізація дає високі виходи цільового продукту.

Приклад⁷:



Приклад⁹:



Посилання

1. Arndt, F., Eistert, B. *Ber.* 1935, 68, 200-208.
2. Podlech, J., Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1995, 34, 471-472.
3. Matthews, J. L., Braun, C., Guibourdenche, C., Overhand, M., Seebach, D. In *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids* Juaristi, E. ed., Wiley-VCH: New York, N. Y. 1997, 105-126. Огляд.
4. Katritzky, A. R., Zhang, S., Fang, Y. *Org. Lett.* 2000, 2, 3789-3791.
5. Vasanthakumar, G.-R., Babu, V. V. S. *Synth. Commun.* 2002, 32, 651-657.
6. Chakravarty, P. K., Shih, T. L., Colletti, S. L., Ayer, M. B., Snedden, C., Kuo, H., Tyagarajan, S., Gregory, L., Zakson-Aiken,

M., Shoop, W. L., Schmatz, D. M., Wyvratt, M. J., Fisher, M. H., Meinke, P. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 147–150.

7. Gaucher, A., Dutot, L., Barbeau, O., Hamchaoui, W., Wakselman, M., Mazaleyra, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* 2005, 16, 857–864.

8. Podlech, J. In *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids (2nd Edn.)* John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 93–106. Огляд.

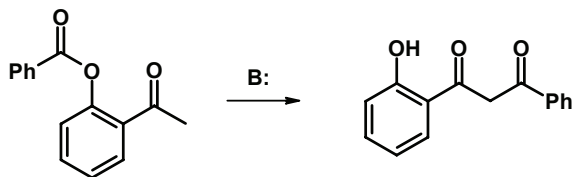
9. Spengler, J., Ruiz-Rodriguez, J., Burger, K., Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4557–4560.

10. Toyooka, N., Kobayashi, S., Zhou, D., Tsuneki, H., Wada, T., Sakai, H., Nemoto, H., Sasaoka, T., Garraffo, H. M., Spande, T. F., Daly, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 5872–5875.

11. Fuchter, M. J. *Arndt–Eistert Homologation*. In *Name Reactions for Homologations Part I*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 336–349. Огляд.

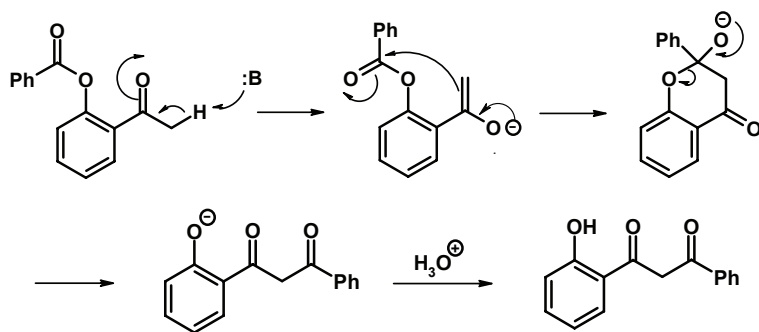
Внутрішньомолекулярне С-ацилювання алкіларилкетонів (перегрупування Бейкера–Венткатарамана)

Реакція перенесення ацильної групи в умовах основного каталізу з перетворенням *орто*-ацилоксиарилкетонів на β -дикетони.

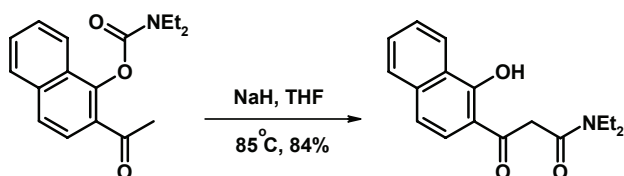


Каталізатором у перегрупуванні є гідрид, алкоголят, і навіть гідроксид натрію. Цікаво, що таке перетворення стало одним з основних методів синтезу похідних флавору та 4-гідроксикумарину, оскільки β -дикетони наведеної будови в умовах кислотного каталізу дають відповідні гетероциклічні сполуки з кількісними виходами.

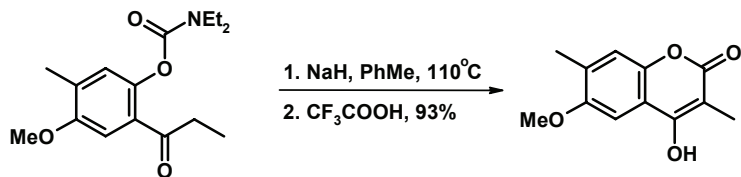
Механізм:



Приклад⁵:



Приклад⁶:



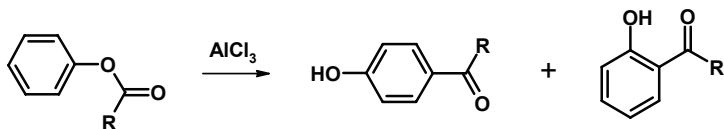
Посилання

1. Baker, W. *J. Chem. Soc.* 1933, 1381-1389.
2. Mahal, H. S., Venkataraman, K. *J. Chem. Soc.* 1934, 1767-1771.
3. Kraus, G. A., Fulton, B. S., Wood, S. H. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3212-3214.
4. Reddy, B. P., Krupadanam, G. L. D. *J. Heterocycl. Chem.* 1996, 33, 1561-1565.

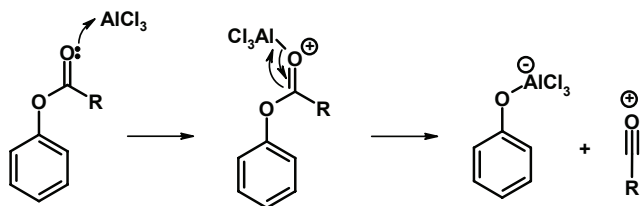
5. Kalinin, A. V., da Silva, A. J. M., Lopes, C. C., Lopes, R. S. C., Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4995–4998.
6. Kalinin, A. V., Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4999–5002.
7. Thasana, N., Ruchirawat, S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 4515–4517.
8. Santos, C. M. M., Silva, A. M. S., Cavaleiro, J. A. S. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 4575–4585.
9. Krohn, K., Vidal, A., Vitz, J., Westermann, B., Abbas, M., Green, I. *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 3051–3057.
10. Abdel Ghani, S. B., Weaver, L., Zidan, Z. H., Ali, H. M., Keevil, C. W., Brown, R. C. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 518–522.

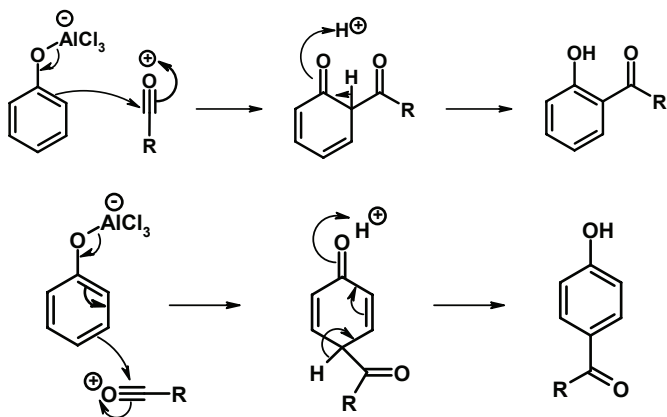
Перегрупування арилових естерів у (гідроксиарил) кетони (перегрупування Фріса)

Перегрупування естерів фенолів в 2- або 4-ацилфеноли в присутності кислот Льюїса. Також відоме як перегрупування Фріса–Фінка. Воно є внутрішньомолекулярною реакцією ацилювання за Фріделем–Крафтсом. Зазвичай утворюється суміш *орто*- і *пара*-ізомерів, у якій переважає *орто*-ізомер.

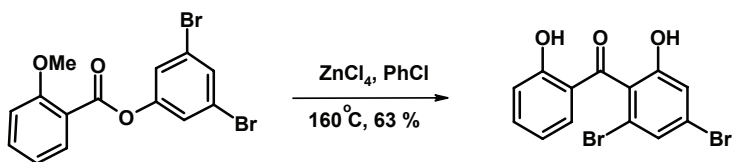


Механізм перегрупування аналогічний до механізму реакції Фріделя–Крафтса:

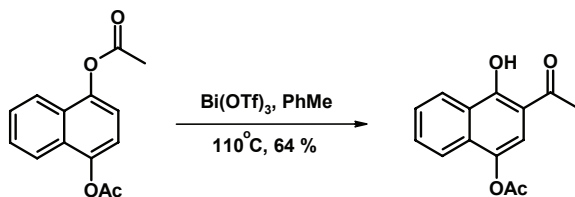




Приклад⁵:



Приклад⁶:



Посилання

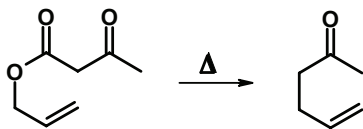
1. Fries, K., Finck, G. *Ber.* 1908, 41, 4271–4284
2. Martin, R. *Org. Prep. Proced. Int.* 1992, 24, 369–435. Огляд.
3. Boyer, J. L., Krum, J. E., Myers, M. C., Fazal, A. N., Wigal, C. T. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4712–4714.
4. Guisnet, M., Perot, G. *The Fries rearrangement. In Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis* 2001, 211–216. Огляд.

5. Tisserand, S., Baati, R., Nicolas, M., Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8982–8983.

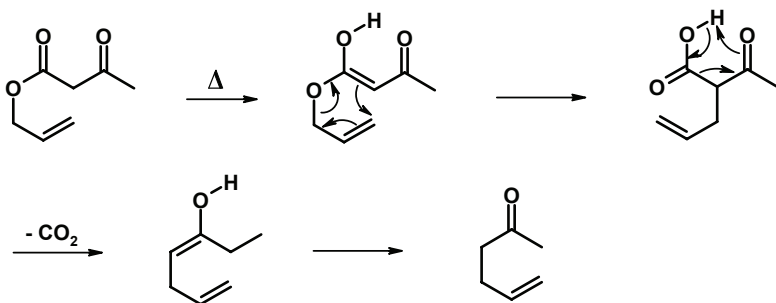
6. Ollevier, T., Desyroy, V., Asim, M., Brochu, M.-C. *Synlett* 2004, 2794–2796.

Перегрупування β -кетоестерів у кетони (перегрупування Каррола)

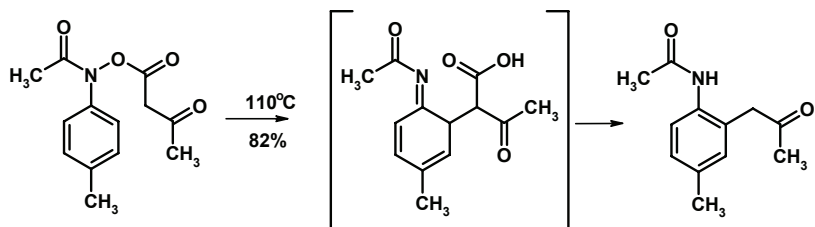
Варіацією перегрупування Клайзена є термічне перегрупування β -кетоестерів із подальшим декарбоксилюванням та утворенням γ -незаміщених кетонів.



Механізм. Це приклад [3,3]-сигматропного перегрупування – електроциклічної реакції, що здійснюється шляхом синхронного зміщення електронної густини в циклічній системі. Перегрупування β -кетоестерів стає можливим лише внаслідок утворення фенольної форми:



Приклад 1 (гетеро-перегрупування Каррола)⁶:



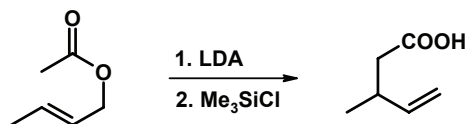
Посилання

1. (a) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* 1940, 704–706. (б) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* 1941, 507–511.
2. Ziegler, F. E. *Chem. Rev.* 1988, 88, 1423–1452. Огляд.
3. Echavarren, A. M., Mendosa, J., Prados, P., Zapata, A. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 6421–6424.
4. Enders, D., Knopp, M., Runsink, J., Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1995, 34, 2278–2280.
5. Enders, D., Knopp, M. *Tetrahedron* 1996, 52, 5805–5818.
6. Coates, R. M., Said, I. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 2355–2357.
7. Hatcher, M. A., Posner, G. H. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5009–5012.
8. Jung, M. E., Duclos, B. A. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 107–109.
9. Defosseux, M., Blanchard, N., Meyer, C., Cossy, J. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4626–4647.
10. Williams, D. R., Nag, P. P. *Claisen and Related Rearrangements*. In *Name Reactions for Homologations-Part II*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 33–87. Огляд.

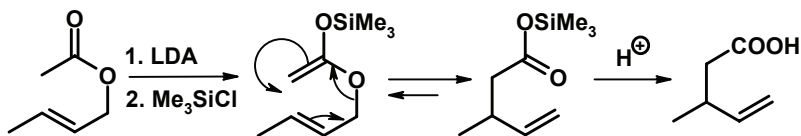
Перегрупування силільних похідних алілових естерів у карбонові кислоти (перегрупування Ірланда–Кляйзена)

Перегрупування аллілтриметилсилілкетенацеталів, отриманих взаємодією енолятів алілових естерів із триметилсилілхлоридом. Продуктами перегрупування є γ,δ -незаміщені карбонові кислоти.

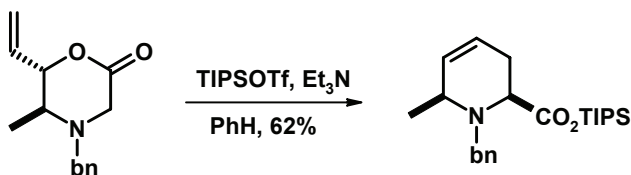
За механізмом воно схоже на перегрупування Каррола. Перегрупування Ірланда–Кляйзена виявляє значну перевагу, порівняно з іншими варіантами перегрупування Кляйзена, з огляду на контроль за співвідношенням *E/Z* ізомерів і м'якість умов.



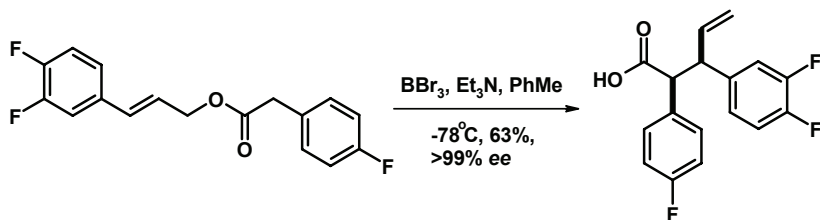
Механізм:



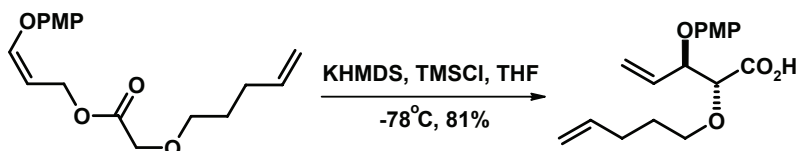
Приклад³:



Приклад⁸. Застосування хірального ліганда для координації з атомом бору призвело до отримання одного з енантіомерів із 99 %-вим енантіомерним надлишком:



Приклад⁹:



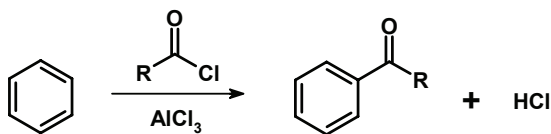
Посилання

1. (a) Ireland, R. E., Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, *94*, 5897–5898. (б) Ireland, R. E., Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, *98*, 2868–2877.
2. Begley, M. J., Cameron, A. G., Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1986, 1933–1938.
3. Angle, S. R., Breitenbucher, J. G. *Tetrahedron Lett.* 1993, *34*, 3985–3988.
4. Pereira, S., Srebnik, M. *Aldrichimica Acta* 1993, *26*, 17–29. Огляд.
5. Ganem, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1996, *35*, 936–945. Огляд.
6. Corey, E., Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, *118*, 1229–1230.
7. Chai, Y., Hong, S.-p., Lindsay, H. A., McFarland, C., McIntosh, M. C. *Tetrahedron*, 2002, *58*, 2905–2928. Огляд.
8. Churcher, I., Williams, S., Kerrad, S., Harrison, T., Castro, J. L., Shearman, M. S., Lewis, H. D., Clarke, E. E., Wrigley, J. D. J., Beher, D., Tang, Y. S., Liu, W. *J. Med. Chem.* 2003, *46*, 2275–2278.
9. Fujiwara, K., Goto, A., Sato, D., Kawai, H., Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* 2005, *46*, 3465–3468.
10. Williams, D. R., Nag, P. P. *Claisen and Related Rearrangements. In: Name Reactions for Homologations-Part II*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 45–51. Огляд.

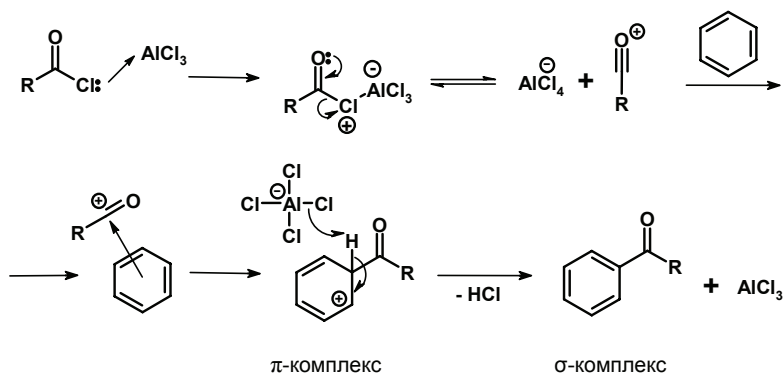
Інші синтези на основі карбонільних сполук

Синтез арилкетонів шляхом С-ацилювання ароматичних сполук (реакція Фріделя–Крафтса)

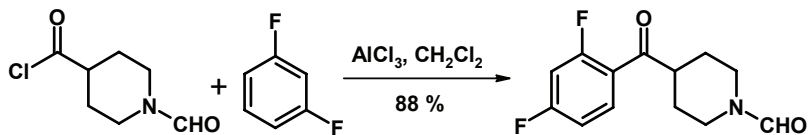
Найбільш поширений метод уведення ацильної групи в ароматичний субстрат шляхом взаємодії ароматичної сполуки з ацилгалогенідом чи ангідридом у присутності кислот Льюїса. Присутність кислот Льюїса вимагає застосування низькоосновних розчинників: нітробензену, дихлорометану, карбон дисульфіду тощо.



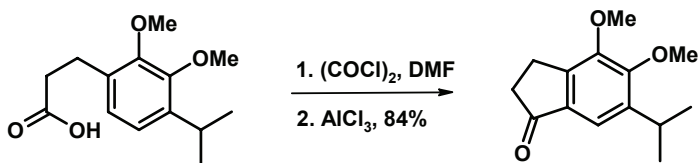
Механізм реакції полягає у активації агенту ацилювання кислотою Льюїса. Активна сполука (ацилій-катион або його аналог) утворює π -комплекс з ароматичною сполукою, який здатний до приєднання за кратним зв'язком ароматичної сполуки. Продукт приєднання (σ -комплекс) надалі перетворюється в більш стабільну сполуку – кетон:



Приклад⁶:



Приклад⁷:

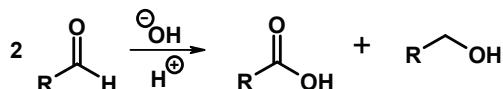


Посилання

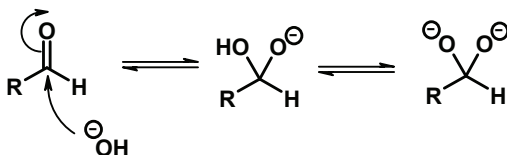
1. Friedel, C., Crafts, J. M. *Compt. Rend.* 1877, 84, 1392–1395.
2. Pearson, D. E., Buehler, C. A. *Synthesis* 1972, 533–542. Огляд.
3. Hermecz, I., Mészáros, Z. *Adv. Heterocyclic Chem.* 1983, 33, 241–330. Огляд.
4. Metivier, P. *Friedel-Crafts Acylation. In: Friedel-Crafts Reaction* Sheldon, R. A., Bekkum, H., eds., Wiley-VCH: New York. 2001, 161–172. Огляд.
5. Basappa, Mantelingu, K., Sadashira, M. P., Rangappa, K. S. *Indian J. Chem. B.* 2004, 43B, 1954–1957.
6. Olah, G. A., Reddy, V. P., Prakash, G. K. S. *Chem. Rev.* 2006, 106, 1077–1104. Огляд.
7. Simmons, E.M., Sarpong, R. *Org. Lett.* 2006, 8, 2883–2886.
8. Bourderioux, A., Routier, S., Beneteau, V., Merour, J.-Y. *Tetrahedron* 2007, 63, 9465–9475.
9. Fillion, E., Dumas, A. M. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 2920–2923.
10. de Noronha, R. G., Fernandes, A. C., Romao, C. C. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1407–1410.

Самоокиснення-відновлення альдегідів у присутності лугу (реакція Канніццаро)

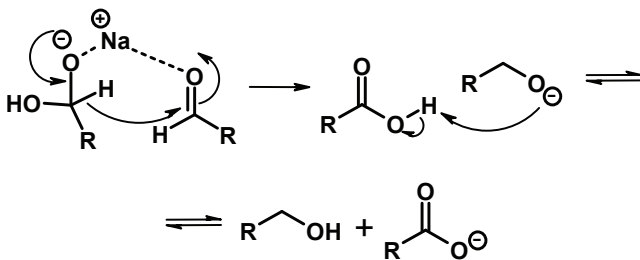
За відсутності α -гідрогену в молекулі аліфатичного альдегіду реакція альдольно-кетонової конденсації стає неможливою. У таких випадках відбувається окисно-відновна реакція, у яку вступають не лише згадані аліфатичні, а й ароматичні альдегіди та формальдегід. За допомогою останнього часто проводять перекресну реакцію Канніццаро, відновлюючи інший альдегід до спирту. За основу використовують гідроксид натрію.



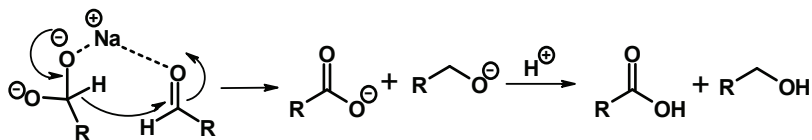
Механізм. Принцип каталізу основою полягає в генерації з альдегіду моно- (шлях А) або діаніону (шлях Б). В обох випадках катіон металу, координуючи реагенти, сприяє міжмолекулярній міграції гідрид-аніону (гідридний зсув).



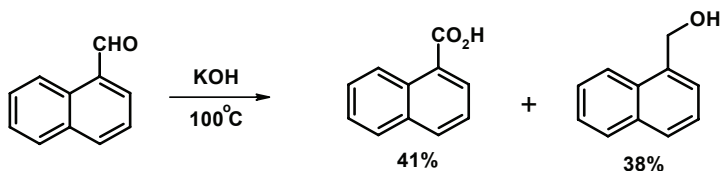
Можливий шлях А:



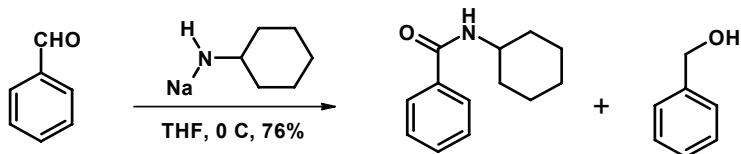
Можливий шлях Б:



Приклад⁴ – дія порошкоподібного гідроксиду калію на 1-формілнафтален:



Приклад⁶:



Посилання

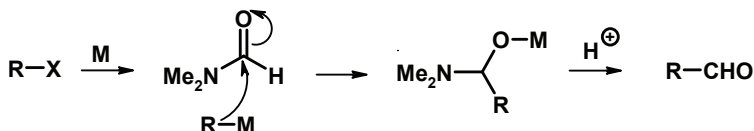
1. Cannizzaro, S. *Ann.* 1853, 88, 129–130.
2. Geissman, T. A. *Org. React.* 1944, 1, 94–113. Огляд.
3. Russell, A. E., Miller, S. P., Morken, J. P. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8381–8383.
4. Yoshizawa, K., Toyota, S., Toda, F. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7983–7985.
5. Reddy, B. V. S., Srinvas, R., Yadav, J. S., Ramalingam, T. *Synth. Commun.* 2002, 32, 219–223.
6. Ishihara, K., Yano, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 1983–1986.
7. Curini, M., Epifano, F., Genovese, S., Marcotullio, M. C., Rosati, O. *Org. Lett.* 2005, 7, 1331–1333.
8. Basavaiah, D., Sharada, D. S., Veerendhar, A. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5771–5774.

9. Ruiz-Sanchez, A. J., Vida, Y., Suau, R., Perez-Inestrosa, E. *Tetrahedron* 2008, 64, 11661–11665.

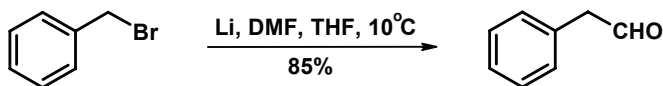
10. Yamabe, S., Yamazaki, S. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 951–961.

Синтез альдегідів взаємодією металоорганічних сполук із диметилформамідом (синтез Буво)

Перетворення алкіл- або арилгалогенідів на відповідні металоорганічні реагенти ($M = \text{Li}, \text{Mg}$ або Na) і подальша їхня взаємодія з ДМФА призводить до утворення гемінальних аміноспиртів, які далі шляхом гідролізу перетворюються на альдегіди. У цій реакції використовується збільшена стабільність солей аміноспиртів порівняно з солями напівацеталей (утворюються в цих же умовах з естерів). Використання естерів мурашиної кислоти в синтезі Буво створює проблеми внаслідок розпаду напівацеталей до альдегідів і подальшої їх взаємодії з металоорганічною сполукою.



Приклад³, характерний тим, що значне скорочення часу взаємодії досягається диспергуванням літійорганічної сполуки в розчиннику за допомогою ультразвуку:



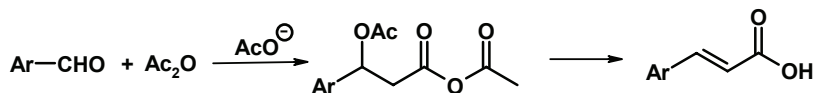
Посилання

1. Bouveault, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1904, 31, 1306-1322, 1322–1327.
2. Sice, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 3697–3700.
3. Pétrier, C., Gemal, A. L., Luche, J.-L. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3361–3364.
4. Comins, D. L., Brown, J. D. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1078–1083.

5. Einhorn, J., Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1793–1796.
6. Meier, H., Aust, H. *J. Prakt. Chem.* 1999, 341, 466–471.

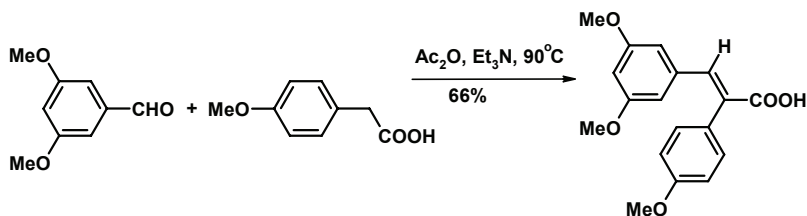
Синтез α,β -ненасичених кислот шляхом конденсації ариальдегідів з ангідридами (реакція Перкіна)

У випадку, коли альдегід не містить атомів гідрогену в α -положенні, в основних умовах стає можливою його конденсація з ангідридами карбонових кислот. Основою виступає аніон карбонової кислоти, який утворюється з її солі.

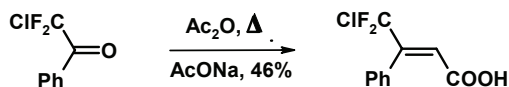


Механізм реакції подано в розділі 1.

Приклад⁷:



Приклад⁹:



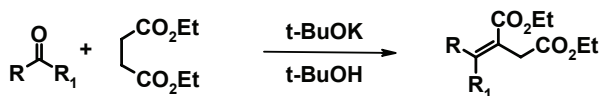
Посилання

1. Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* 1868, 21, 53.
2. Gaset, A., Gorrichon, J. P. *Synth. Commun.* 1982, 12, 71–79.

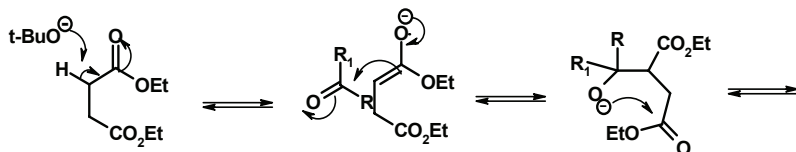
3. Kinastowski, S., Nowacki, A. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3723–3724.
4. Koepp, E., Vögtle, F. *Synthesis* 1987, 177–179.
5. Brady, W. T., Gu, Y.-Q. *J. Heterocycl. Chem.* 1988, 25, 969–971.
6. Pálincó, I., Kukovecz, A., Török, B., Körtvélyesi, T. *Monatsh. Chem.* 2001, 131, 1097–1104.
7. Gaukroger, K., Hadfield, J. A., Hepworth, L. A., Lawrence, N. J., McGown, A. T. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8135–8138.
8. Solladié, G., Pasturel-Jacopé, Y., Maignan, J. *Tetrahedron* 2003, 59, 3315–3321.
9. Sevenard, D. V. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7119–7126.
10. Chandrasekhar, S., Karri, P. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 2249–2251.
11. Lacova, M., Stankovicova, H., Bohac, A., Kotzianova, B. *Tetrahedron* 2008, 64, 9646–9653.

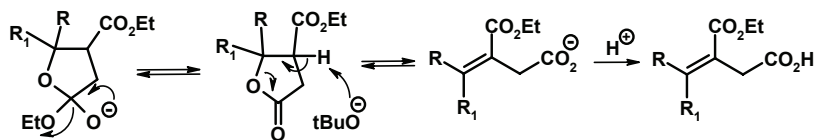
Основна конденсація діетилсукцинату з карбонільними сполуками (конденсація Штоббе)

Похідні ненасичених дикарбонових кислот отримують конденсацією діетилсукцинату або його похідних із карбонільними сполуками у присутності основи.

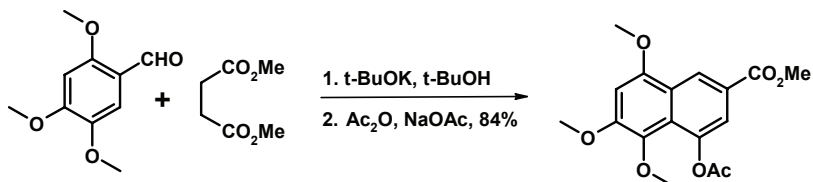


Механізм реакції подібний до механізму кротонової конденсації:

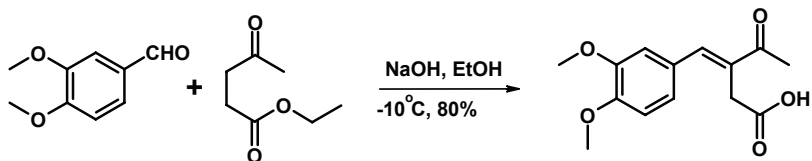




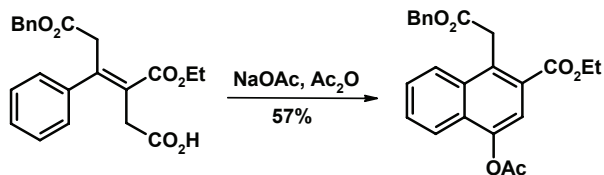
Приклад⁵, Конденсація Штоббе й циклізація:



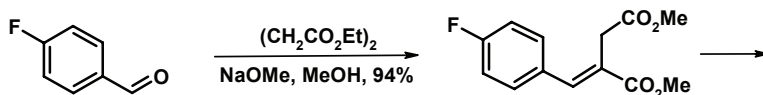
Приклад⁶:

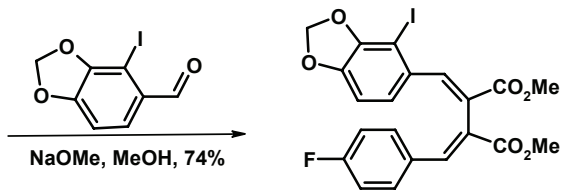


Приклад⁷, конденсація продукту реакції Штоббе:



Приклад⁹, двостадійна конденсація Штоббе:



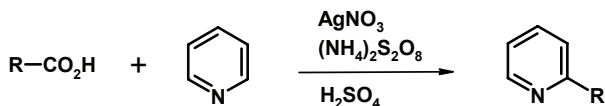


Посилання

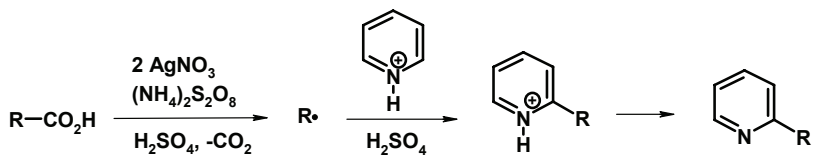
1. Stobbe, H. *Ber.* 1893, 26, 2312.
2. Zerrer, R., Simchen, G. *Synthesis* 1992, 922–924.
3. Yvon, B. L., Datta, P. K., Le, T. N., Charlton, J. L. *Synthesis* 2001, 1556–1560.
4. Liu, J., Brooks, N. R. *Org. Lett.* 2002, 4, 3521–3524
5. Giles, R. G. F., Green, I. R., van Eeden, N. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 4416–4423.
6. Mahajan, V. A., Shinde, P. D., Borate, H. B., Wakharkar, R. D. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1009–1012.
7. Sato, A., Scott, A., Asao, T., Lee, M. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4692–4695.
8. Kapferer, T., Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 2119–2133.
9. Mizufune, H., Nakamura, M., Mitsudera, H. *Tetrahedron* 2006, 62, 8539–8549.
10. Lowell, A. N., Fennie, M. W., Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1911–1918.

Радикальне алкілювання π -дефіцитних гетероциклічних сполук (реакція Мінісці)

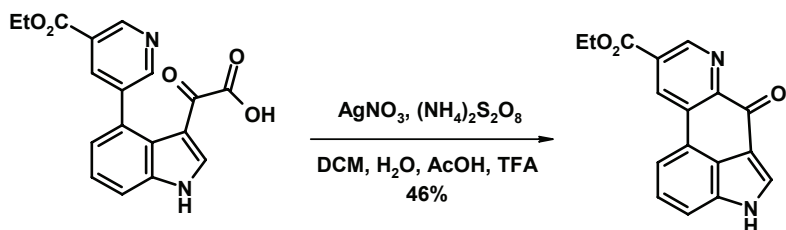
Реакція приєднання нуклеофільних радикалів, які отримують *in situ* з карбонових кислот до протонованого гетероароматичного субстрату.



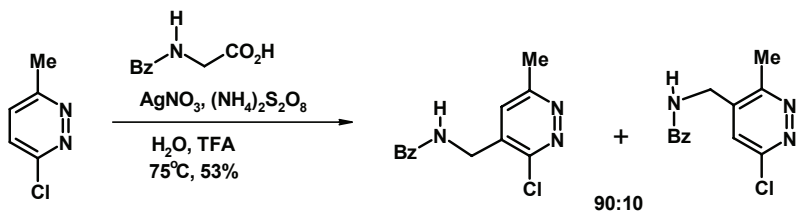
Механізм:



Приклад⁶:



Приклад⁷:



Посилання

1. Minisci, F, Bernardi, R, Bertini, F, Galli, R, Perchinummo, M. *Tetrahedron* 1971, 27, 3575–3579.
2. Minisci, F. *Synthesis* 1973, 1–24. Огляд.
3. Minisci, F. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 27–32. Огляд.
4. Katz, R. B., Mistry, J., Mitchell, M. B. *Synth. Commun.* 1989, 19, 317–325.
5. Biyouki, M. A. A., Smith, R. A. J., Bedford, J. J., Leader, J. P. *Synth. Commun.* 1998, 28, 3817–3825.
6. Doll, M. K. H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1372–1374.

7. Cowden, C. J. *Org. Lett.* 2003, 5, 4497–4499.
8. Kast, O., Bracher, F. *Synth. Commun.* 2003, 33, 3843–3850.
9. Benaglia, M., Puglisi, A., Holczknecht, O., Quici, S., Pozzi, G. *Tetrahedron* 2005, 61, 12058–12064.
10. Palde, P. B., McNaughton, B. R., Ross, N. T., Gareiss, P. C., Mace, C. R., Spitale, R. C., Miller, B. L. *Synthesis* 2007, 2287–2290.
11. Brebion, F., Nájera, F., Delouvrié, B., Lacôte, E., Fensterbank, L., Malacria, M. *J. Heterocycl. Chem.* 2008, 45, 527–532.

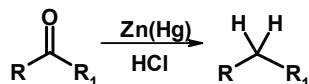
Розділ 3

Реакції карбонільних сполук, що проходять зі збереженням числа атомів карбону в молекулі

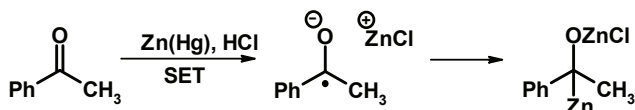
Відновлення карбонільної групи до метиленової

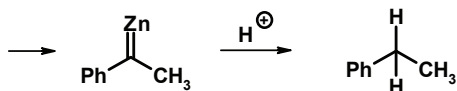
Відновлення альдегідів і кетонів до відповідних метиленових сполук за допомогою цинку у соляній кислоті (відновлення за Клеменсеном)

Одним із класичних методів відновлення альдегідів і кетонів до відповідних метиленових сполук є використання амальгами цинку у соляній кислоті.

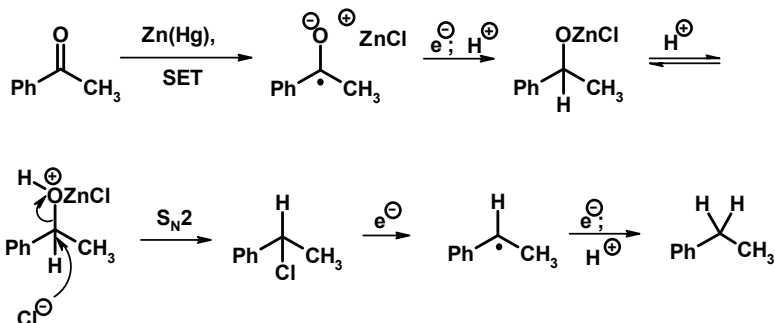


Реакція відбувається за одним із можливих механізмів на поверхні контакту амальгами цинку з розчином карбонільної сполуки. Цинк-карбеноїдний механізм, як лаконічніший, є більш імовірним, особливо – за високих концентрацій цинку в амальгамі:

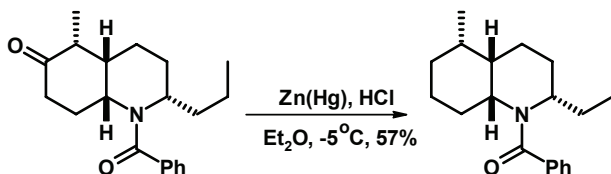




Радикально-аніонний механізм:



Приклад⁶, відновлення кето-групи за присутності амідного угруповання:



Посилання

1. Clemmensen, E. *Ber.* 1913, 46, 1837–1843.
2. Martin, E. L. *Org. React.* 1942, 1, 155–209. Огляд.
3. Vedejs, E. *Org. React.* 1975, 22, 401–422. Огляд.
4. Talpatra, S. K.; Chakrabarti, S.; Mallik, A. K.; Talapatra, B. *Tetrahedron* 1990, 46, 6047–6052.
5. Martins, F. J. C.; Viljoen, A. M.; Coetzee, M.; Fourie, L.; Wessels, P. L. *Tetrahedron*, 1991, 47, 9215–9224.
6. Naruse, M.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1996, 1113–1124.

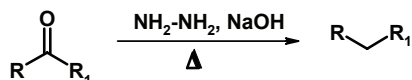
7. Kappe, T.; Aigner, R.; Roschger, P.; Schnell, B.; Stadlbauer, W. *Tetrahedron* 1995, 51, 12923–12928.

8. Alessandrini, L.; Ciuffreda, P.; Santaniello, E.; Terraneo, G. *Steroids* 2004, 69, 789–794.

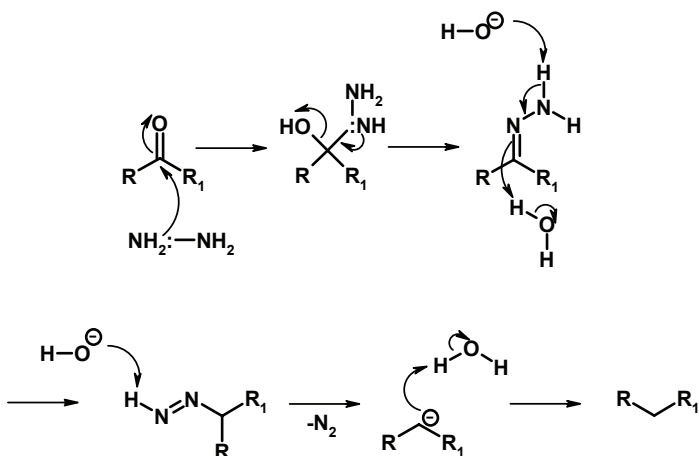
9. Dey, S. P.; Dey, D. K.; Dhara, M. G.; Mallik, A. K. *J. Indian Chem. Soc.* 2008, 85, 717–720.

Відновлення карбонільної групи до метиленової гіdraзином в присутності основи (відновлення за Кіжнером–Вольфом)

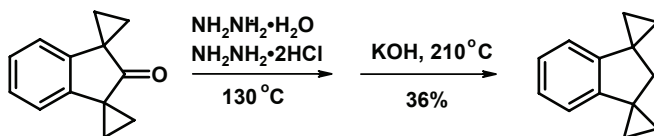
Невисока стійкість гідразонів у лужних умовах дозволяє проводити відновлення карбонільної групи до метиленової, використовуючи гідразин.



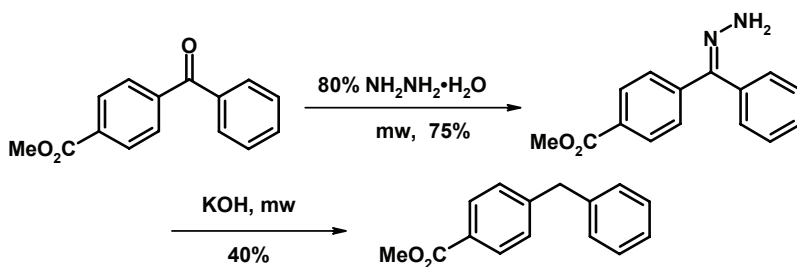
Механізм:



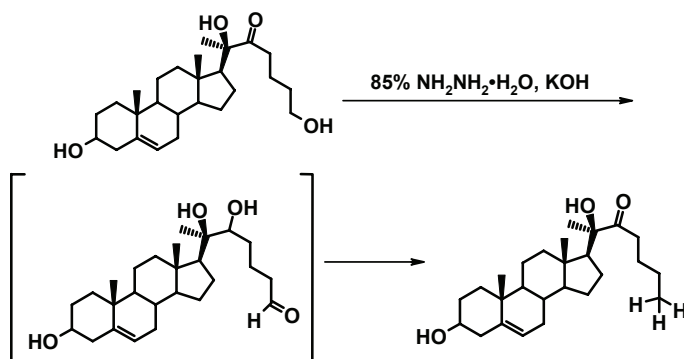
Приклад⁵, модифікація Хуанг-Мінлона з втратою етилену:



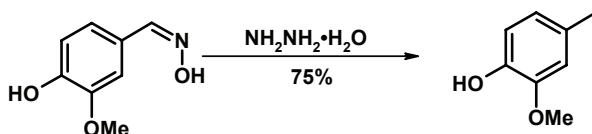
Приклад⁷:



Приклад⁸:



Приклад¹⁰, модифікація Хуанг-Мінлона:



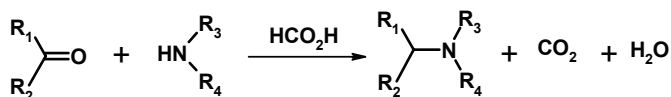
Посилання

1. (a) Kishner, N. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* 1911, 43, 582–595.
(б) Wolff, L. *Ann.* 1912, 394, 86. (в) Huang, Minlon *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 2487–2488. (г) Huang, Minlon *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 3301–3303.
2. Todd, D. *Org. React.* 1948, 4, 378–422. Огляд.
3. Cram, D. J.; Sahyun, M. R. V.; Knox, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 1734–1735.
4. Murray, R. K., Jr.; Babiak, K. A. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 2556–2557.
5. Lemieux, R. P.; Beak, P. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1353–1356.
6. Taber, D. F.; Stachel, S. J. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 903–906.
7. Gadhwal, S.; Baruah, M.; Sandhu, J. S. *Synlett* 1999, 1573–1592.
8. Szendi, Z.; Forgy, P.; Tasi, G.; Вцскей, Z.; Nyerges, L.; Sweet, F. *Steroids* 2002, 67, 31–38.
9. Bashore, C. G.; Samardjiev, I. J.; Bordner, J.; Coe, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3268–3272.
10. Pasha, M. A. *Synth. Commun.* 2006, 36, 2183–2187.
11. Song, Y.-H.; Seo, J. *J. Heterocycl. Chem.* 2007, 44, 1439–1443.
12. Shibahara, M.; Watanabe, M.; Aso, K.; Shinmyozu, T. *Synthesis* 2008, 3749–3754.

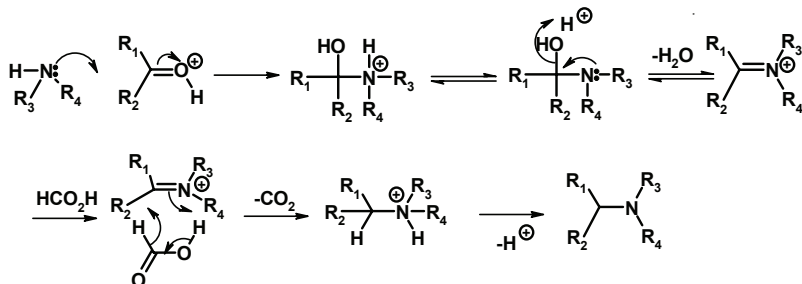
Відновлення карбонільної групи до спиртової чи аміногрупи

Відновне амінування кетонів у присутності надлишку мурашиної кислоти (реакція Лейкарта–Валлаха)

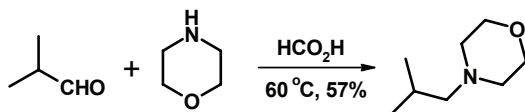
Аміни можна синтезувати амінуванням кетонів у присутності надлишку мурашиної кислоти, яка в умовах реакції виступає відновником. Коли в ролі карбонільної сполуки виступає формальдегід, то цю реакцію також називають відновним алкілюванням амінів.



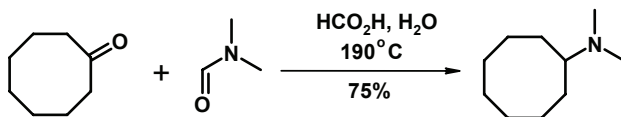
Механізм:



Приклад⁴:



Приклад⁶:



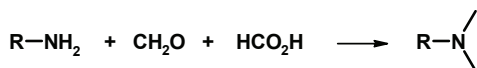
Посилання

1. Leuckart, R. *Ber.* 1885, 18, 2341–2344.
2. Wallach, O. *Ann.* 1892, 272, 99.
3. Moore, M. L. *Org. React.* 1949, 5, 301–330. Огляд.
4. DeBenneville, P. L.; Macartney, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 3073–3075.
5. Lukasiewicz, A. *Tetrahedron* 1963, 19, 1789–1799.
6. Bach, R. D. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 1647–1649.

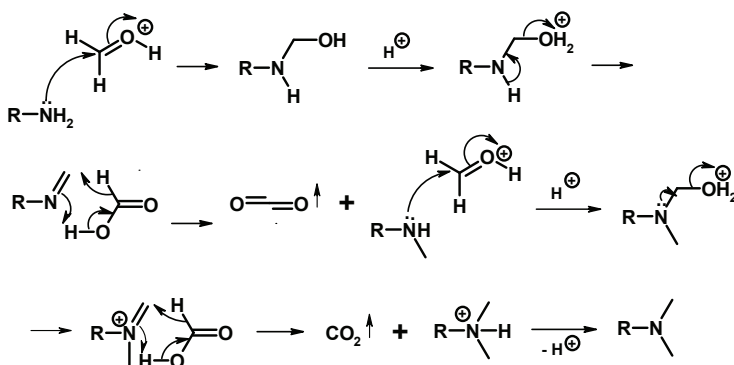
7. Musumarra, G.; Sergi, C. *Heterocycles* 1994, 37, 1033–1039.
8. Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Ruiz, P. M.; San Antonio, R. M.; Alcazar, M. P. M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1499–1505.
9. Kitamura, M.; Lee, D.; Hayashi, S.; Tanaka, S.; Yoshimura, M. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 8685–8687.
10. Brewer, A. R. E. *Leuckart–Wallach reaction*. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007, 451–455. Огляд.
11. Muzalevskiy, V. M.; Nenajdenko, V. G.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S.; Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* 2008, 129, 1052–1055.

Метилювання первинних і вторинних амінів до третинних за допомогою формальдегіду та мурашиної кислоти (відновне алкілювання амінів за Ешвайлером–Кларке)

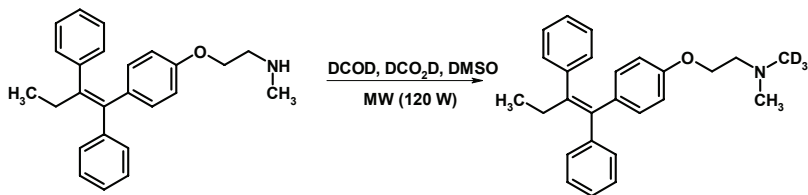
Варіантом реакції Лейкарта–Валаха є відновне метилювання первинних і вторинних амінів за допомогою формальдегіду й мурашиної кислоти.



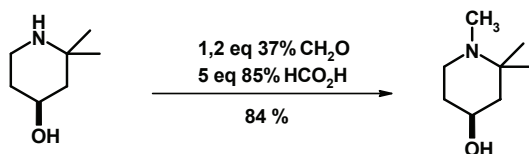
Таке відновлення має схожий механізм:



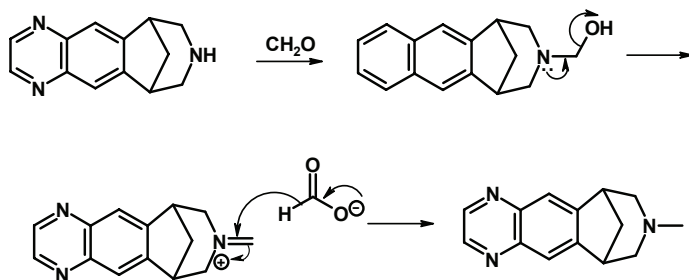
Приклад⁷:



Приклад⁹:



Приклад¹⁰:



Посилання

1. (a) Eschweiler, W. *Chem. Ber.* 1905, 38, 880–892. (б) Clarke, H. T.; Gillespie, H. B.; Weisshaus, S.Z. *J. Am. Chem. Soc.* 1933, 55, 4571–4587.
2. Moore, M. L. *Org. React.* 1949, 5, 301–330. Огляд.
3. Pine, S. H.; Sanchez, B. L. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 829–832.
4. Bobowski, G. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 929–931.
5. Alder, R. W.; Colclough, D.; Mowlam, R. W. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7755–7758.
6. Bulman Page, P. C.; Heaney, H.; Rassias, G. A.; Reignier, S.; Sampler, E. P.; Talib, S. *Synlett* 2000, 104–106.

7. Harding, J. R.; Jones, J. R.; Lu, S.-Y.; Wood, R. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 9487–9488.

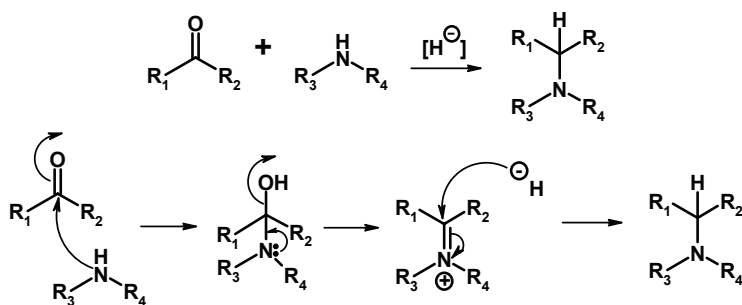
8. Brewer, A. R. E. *Eschweiler–Clarke reductive alkylation of amine*. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*; Li, J. J., Corey, E. J., eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007, 86–111. Огляд.

9. Weis, R.; Faist, J.; di Vora, U.; Schweiger, K.; Brandner, B.; Kungl, A. J.; Seebacher, W. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43, 872–879.

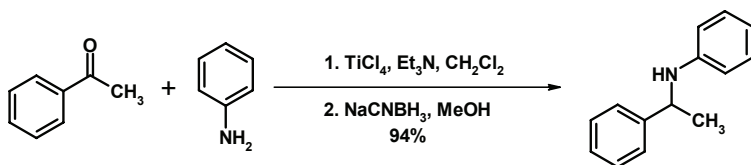
10. Waterman, K. C.; Arikpo, W. B.; Fergione, M. B.; Graul, T. W.; Johnson, B. A.; Macdonald, B. C.; Roy, M. C.; Timpano, R. J. *J. Pharm. Sci.* 2008, 97, 1499–1507.

Перетворення карбонільної групи на алкіламіногрупу (відновне амінування за Берчем)

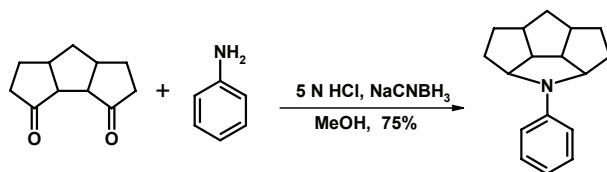
Карбонільні сполуки з вторинними амінами досить легко утворюють іміни. Відновлення іміну призводить до відповідного аміну. У такому відновленні часто використовують ціаноборогідрид натрію $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$.



Приклад⁴:



Приклад⁵:

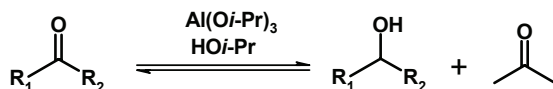


Посилання

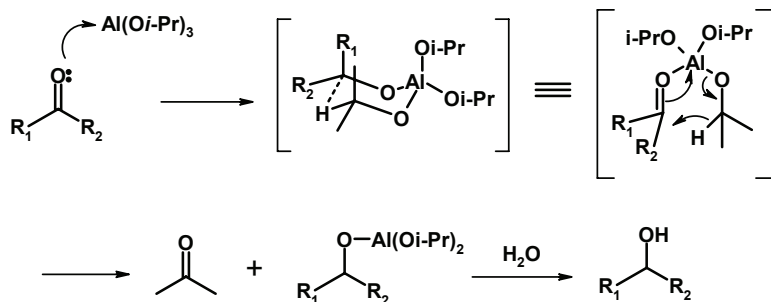
1. Borch, R. F.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, *91*, 3996–3997.
2. Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, *93*, 2897–2904.
3. Borch, R. F.; Ho, B. C. *J. Org. Chem.* 1977, *42*, 1225–1227.
4. Barney, C. L.; Huber, E. W.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1990, *31*, 5547–5550.
5. Mehta, G.; Prabhakar, C. *J. Org. Chem.* 1995, *60*, 4638–4640.
6. Lewin, G.; Schaeffer, C. *Heterocycles* 1998, *48*, 171–174.
7. Lewin, G.; Schaeffer, C.; Hocquemiller, R.; Jacoby, E.; Léonce, S.; Pierré, A.; Atassi, G. *Heterocycles* 2000, *53*, 2353–2356.
8. Lee, O.-Y.; Law, K.-L.; Ho, C.-Y.; Yang, D. *J. Org. Chem.* 2008, *73*, 8829–8837.
9. Sullivan, B.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 5211–5213.
10. Koszelewski, D.; Lavandera, I.; Clay, D.; Guebitz, G. M.; Rozzell, D.; Kroutil, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, *47*, 9337–9340.

Відновлення кетонів до вторинних спиртів за допомогою $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ в ізопропанолі (відновлення Месрвейна–Пондорфа–Верлея)

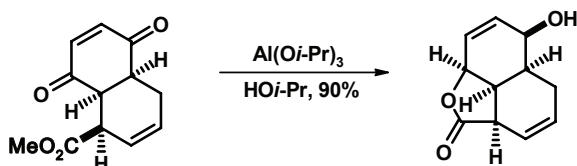
Відновлення кетонів до відповідних спиртів використовуючи $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ в ізопропанолі. Зворотна реакція називається окиснення за Оппенгауером.



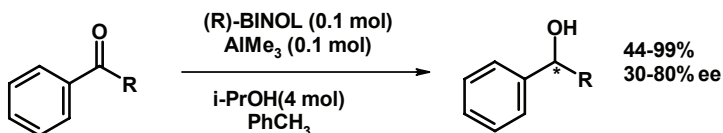
Механізм:



Приклад²:



Приклад⁴:



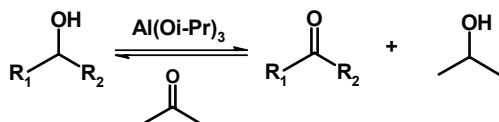
Посилання

1. Meerwein, H.; Schmidt, R. *Ann.* 1925, 444, 221–238.
2. Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *Tetrahedron* 1958, 2, 1–57.
3. de Graauw, C. F.; Peters, J. A.; van Bekkum, H.; Huskens, J. *Synthesis* 1994, 1007–1017. Огляд.
4. Campbell, E. J.; Zhou, H.; Nguyen, S. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 1020–1022.
5. Sominsky, L.; Rozental, E.; Gottlieb, H.; Gedanken, A.; Hoz, S. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1492–1496.

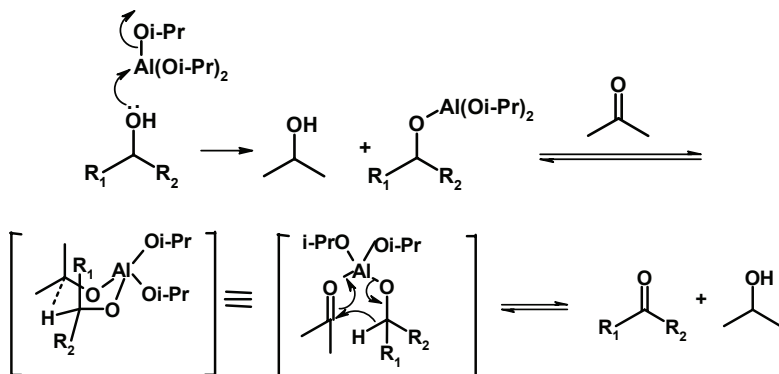
6. Cha, J. S. *Org. Proc. Res. Dev.* 2006, 10, 1032–1053.
7. Manaviazar, S.; Frigerio, M.; Bhatia, G. S.; Hummersone, M. G.; Aliev, A. E.; Hale, K. J. *Org. Lett.* 2006, 8, 4477–4480.
8. Clay, J. M. *Meerwein–Ponndorf–Verley reduction*. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007, 123–128. Огляд.
9. Dilger, A. K.; Gopalsamuthiram, V.; Burke, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 16273–16277.

Окиснення вторинних спиртів до кетонів у присутності ізопропілату алюмінію й ацетону (окиснення Оппенауера)

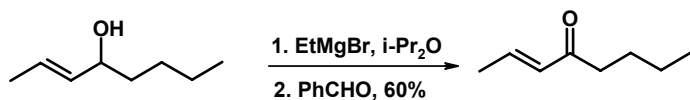
Алкоксил-каталітичне окиснення вторинних спиртів. Реакція, зворотна до реакції Меєрвейна–Понндорфа–Верлея. У ній, окрім алкоголятів алюмінію, використовують також магнієві алкоголяти.



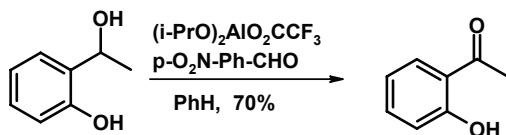
Механізм:



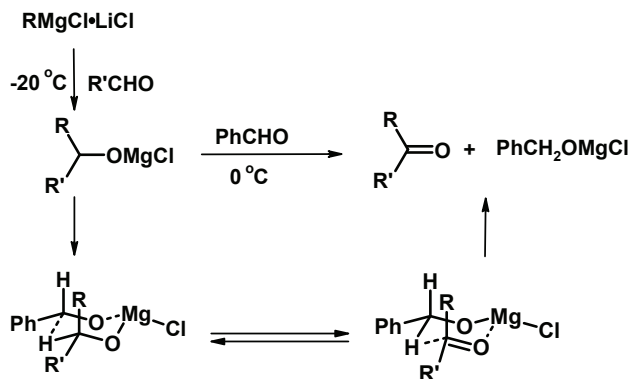
Приклад³:



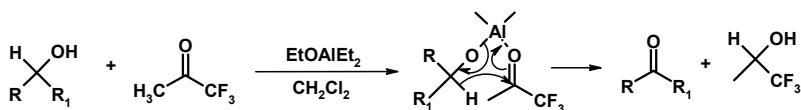
Приклад⁶:



Приклад⁸:



Приклад¹⁰:



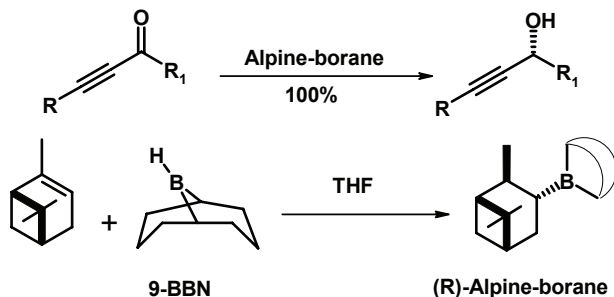
Посилання

1. Oppenauer, R. V. *Rec. Trav. Chim.* 1937, 56, 137–144.
2. Djerassi, C. *Org. React.* 1951, 6, 207–235. Огляд.
3. Byrne, B.; Karras, M. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 769–772.

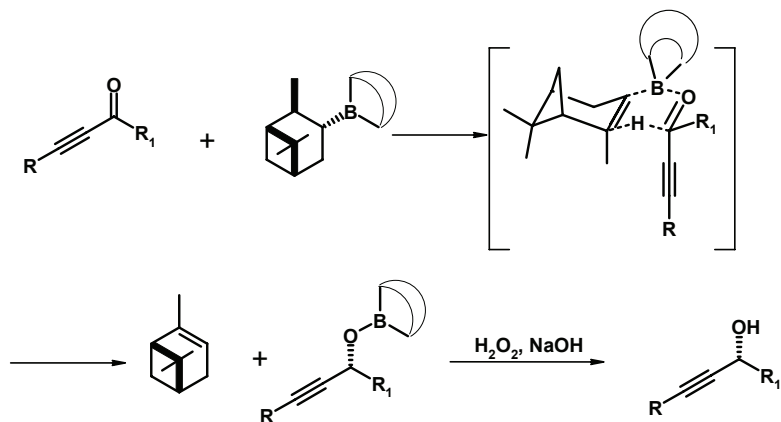
4. Ooi, T.; Otsuka, H.; Miura, T.; Ichikawa, H.; Maruoka, K. *Org. Lett.* 2002, 4, 2669–2672.
5. Suzuki, T.; Morita, K.; Tsuchida, M.; Hiroi, K. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1601–1602.
6. Auge, J.; Lubin-Germain, N.; Seghrouchni, L. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 819–822.
7. Hon, Y.-S.; Chang, C.-P.; Wong, Y.-C. Byrne, B.; Karras, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3313–3315.
8. Kloetzing, R. J.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* 2006, 13, 215–227.
9. Fuchter, M. J. *Oppenauer oxidation*. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007, 265–373. Огляд.
10. Mello, R.; Martinez-Ferrer, J.; Asensio, G.; Gonzalez-Nunez, M. E. *J. Org. Chem.* 2008, 72, 9376–9378.
11. Borzatta, V.; Capparella, E.; Chiappino, R.; Impala, D.; Poluzzi, E.; Vaccari, A. *Cat. Today* 2009, 140, 112–116.

**Асиметричне відновлення кетонів
до вторинних спиртів при дії
 β -ізопінокамфеїл-9-борабіцикло[3.3.1]нонану
(відновлення за Мідландом)**

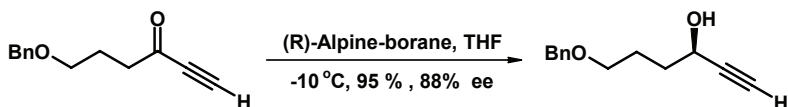
Асиметричне відновлення кетонів при дії Alpine-borane®.
Alpine-borane® = β -ізопінокамфеїл-9-борабіцикло[3.3.1]нонан.



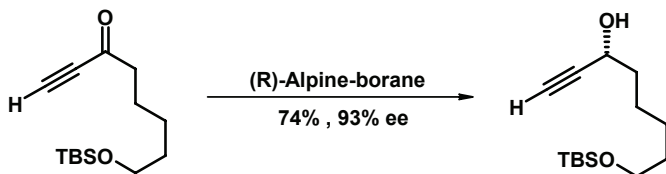
Механізм:



Приклад⁶:



Приклад⁸:



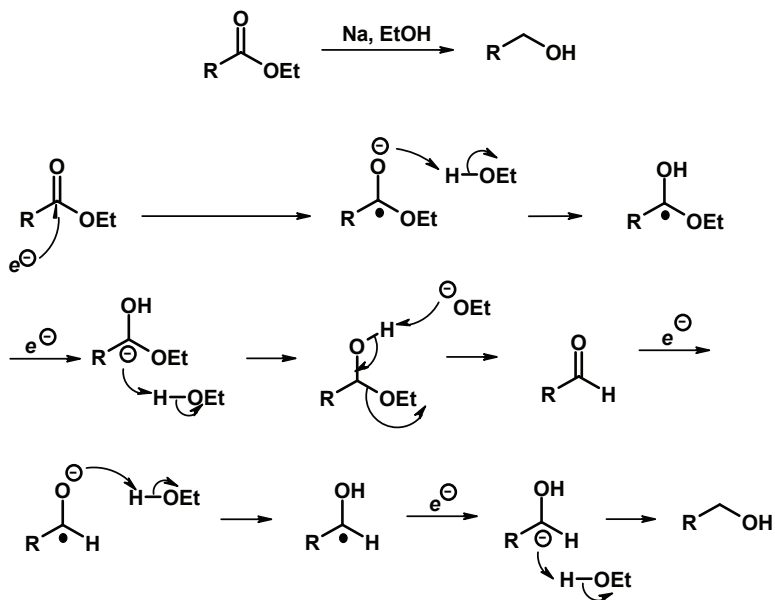
Посилання

1. Midland, M. M.; Greer, S.; Tramontano, A.; Zderic, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, *101*, 2352–2355.
2. Midland, M. M.; McDowell, D. C.; Hatch, R. L.; Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, *102*, 867–869.
3. Brown, H. C.; Pai, G. G. *J. Org. Chem.* 1982, *47*, 1606–1608.
4. Brown, H. C.; Pai, G. G.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, *106*, 1531–1533.

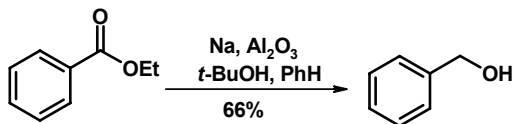
5. Singh, V. K. *Synthesis* 1992, 605–617. Огляд.
6. Williams, D. R.; Fromhold, M. G.; Earley, J. D. *Org. Lett.* 2001, 3, 2721–2724.
7. Mulzer, J.; Berger, M. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 891–898.
8. Kiewel, K.; Luo, Z.; Sulikowski, G. A. *Org. Lett.* 2005, 7, 5163–5165.
9. Clay, J. M. *Midland reduction*. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007, 40–45. Огляд.

Відновлення естерів до спиртів металічним натрієм у спиртових розчинах (реакція Буво–Блана)

Відновлення естерів можна провести металічним натрієм у спиртових розчинах. У таких умовах відновником є не лише сам метал у місці його контакту з розчином, але й атомарний водень, який утворюється при взаємодії натрію зі спиртом.



Приклад²:

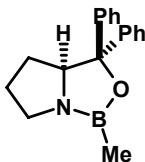


Посилання

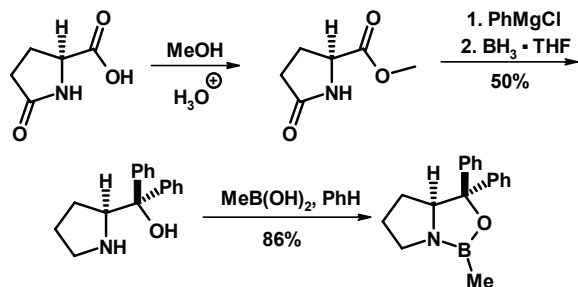
1. Bouveault, L.; Blanc, G. *Compt. Rend. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1903, 136, 1676–1678.
2. Bouveault, L.; Blanc, G. *Bull. Soc. Chim.* 1904, 31, 666–672.
3. Rühlmann, K.; Seefluth, H.; Kiriakidis, T.; Michael, G.; Jancke, H.; Kriegsmann, H. J.
1. *Organomet. Chem.* 1971, 27, 327–332.
4. Seo, B.-I.; Wall, L. K.; Lee, H.; Buttrum, J. W.; Lewis, D. E. *Synth. Commun.* 1993, 23, 15–22.
5. Singh, S.; Dev, S. *Tetrahedron* 1993, 49, 10959–10964.
6. Schopohl, M. C.; Bergander, K.; Kataeva, O.; Föehlich, R.; Waldvogel, S. R. *Synthesis*, 2003, 2689–2694.

Асиметричне відновлення кетонів боранами у присутності хірального оксазаборалідинового каталізатора (реагенту Корі–Бакіші–Шибата)

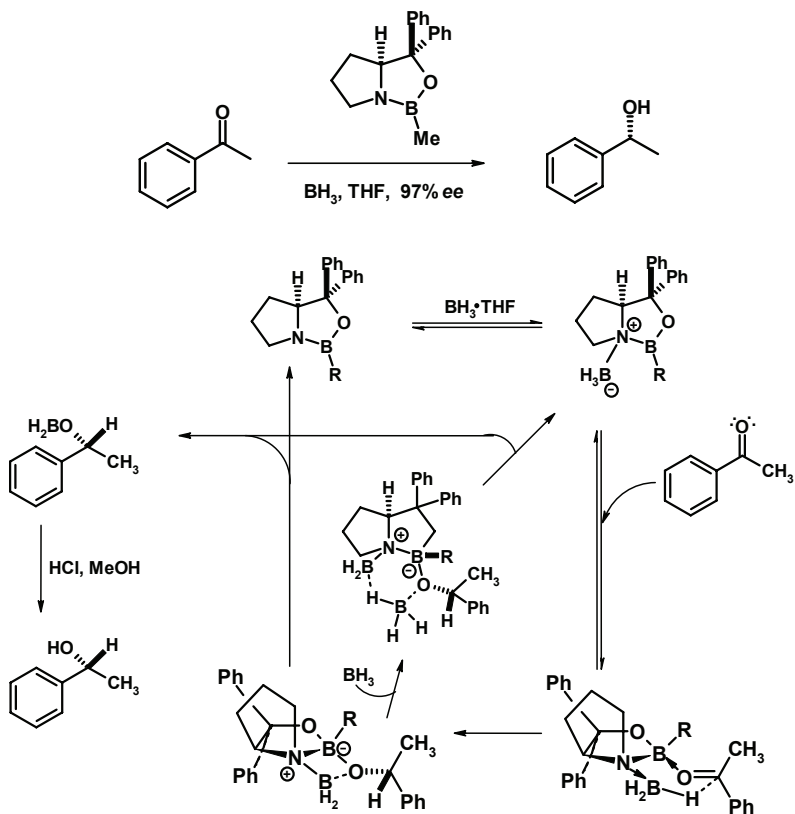
Реагент Корі–Бакіші–Шибата – це хіральний каталізатор, похідна проліну. Також відомий як оксазаборалідин Корі. Використовується в енантіоселективному відновленні кетонів боранами, асиметричних реакціях Дільса–Альдера та [3+2]-циклоприсоединенні.



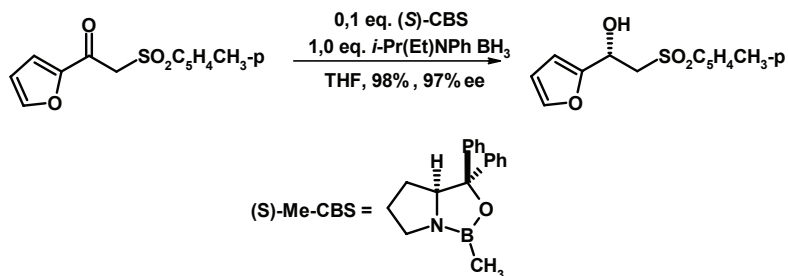
Одержання:



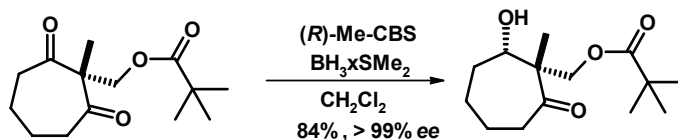
Механізм і каталітичний цикл:



Приклад⁶:



Приклад⁹:



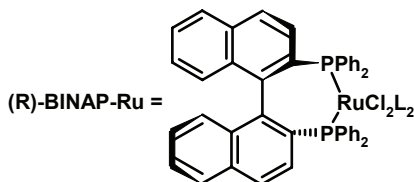
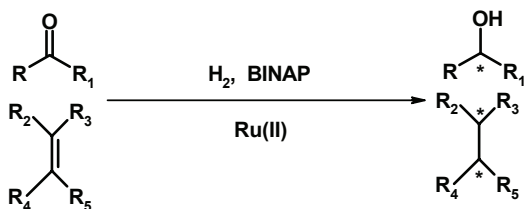
Посилання

- (a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5551–5553. (б) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 7925–7926. (в) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 2861–2863.
- Огляди: (a) Corey, E. J. *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 1209–1216. (б) Wallbaum, S.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymm.* 1992, 3, 1475–1504. (в) Singh, V. K. *Synthesis*, 1992, 605–617. (г) Deloux, L.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* 1993, 93, 763–784. (д) Taraba, M.; Palecek, J. *Chem. Listy* 1997, 91, 9–22. (е) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1986–2012. (є) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1650–1667. (ж) Itsuno, S. *Org. React.* 1998, 52, 395–576. (з) Cho, B. T. *Aldrichimica Acta* 2002, 35, 3–16. (и) Glushkov, V. A.; Tolstikov, A. G. *Russ. Chem. Rev.* 2004, 73, 581–608. (і) Cho, B. T. *Tetrahedron* 2006, 62, 7621–7643.
- (a) Mathre, D. J.; Thompson, A. S.; Douglas, A. W.; Hoogsteen, K.; Carroll, J. D.; Corley, E. G.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2880–2888. (б) Xavier, L. C.; Mohan, J. J.; Mathre, D. J.; Thompson, A. S.; Carroll, J. D.; Corley, E. G.; Desmond, R. *Org. Synth.* 1997, 74, 50–71.

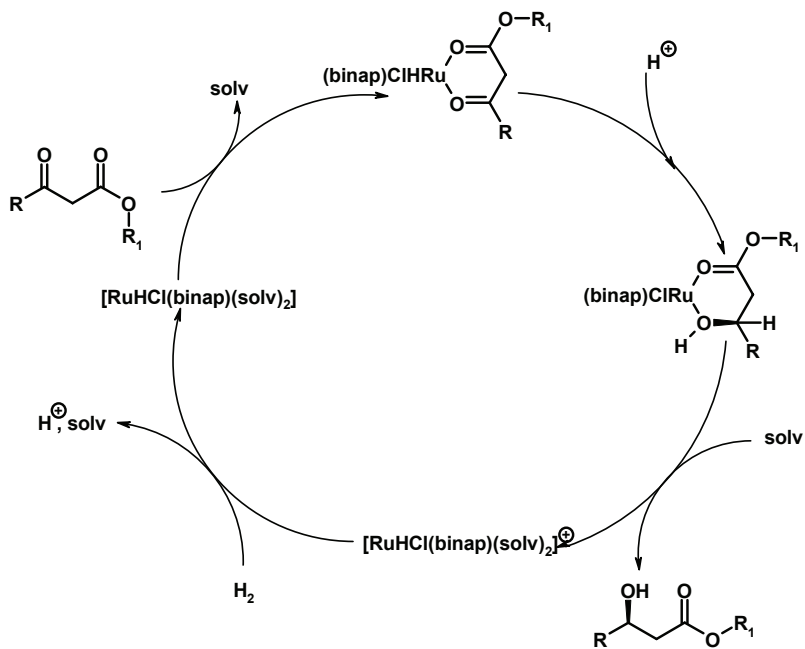
4. Corey, E. J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4837–4840.
5. Clark, W. M.; Tickner-Eldridge, A. M.; Huang, G. K.; Pridgen, L. N.; Olsen, M. A.; Mills, R. J.; Lantos, I.; Baine, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 4550–4551.
6. Cho, B. T.; Kim, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* 2001, 12, 2043–2047.
7. Price, M. D.; Sui, J. K.; Kurth, M. J.; Schore, N. E. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 8086–8089.
8. Degni, S.; Wilen, C.-E.; Rosling, A. *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, 15, 1495–1499.
9. Watanabe, H.; Iwamoto, M.; Nakada, M. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4652–4658.
10. Zhou, G.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11958–11959.
11. Yeung, Y.-Y.; Hong, S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 6310–6311.
12. Patti, A.; Pedotti, S. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 1891–1897.

Асиметричне відновлення карбонільних сполук до вторинних спиртів каталізоване BINAP-комплексами рутенію(II) (асиметричне гідрювання за Нойорі)

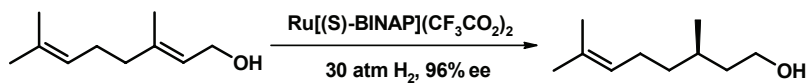
Асиметричне відновлення карбонільних сполук та алкенів шляхом гідрювання, каталізоване BINAP-комплексами рутенію(II).



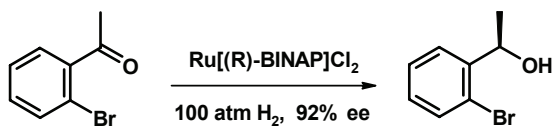
Каталітичний цикл:



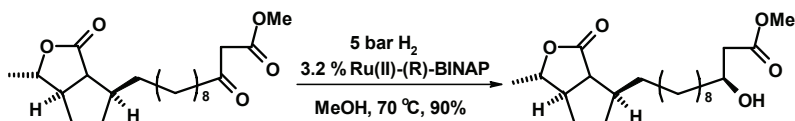
Приклад¹⁶:



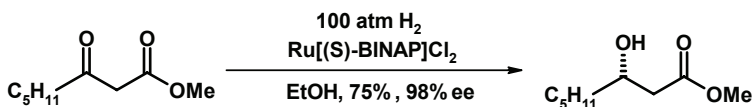
Приклад¹⁸:



Приклад⁹:



Приклад¹⁰:



Посилання

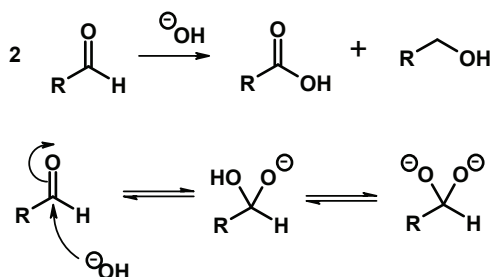
- (a) Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, *108*, 7117–7119. (б) Takaya, H.; Ohta, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.; Kasahara, I.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* 1987, *109*, 1596–1598. (в) Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, *110*, 629–631. (г) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, H.; Takaya, H.; Sayo, H.; Kumobayashi, S.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, *109*, 5856–5858. (д) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, *40*, 40–73. Огляд. (е) Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, *41*, 2008–2022. Огляд.
- Noyori, R. In *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Ojima, I., ed.; Wiley: New York, 1994, Chapter 2. Огляд.
- Chung, J. Y. L.; Zhao, D.; Hughes, D. L.; McNamara, J. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* 1995, *36*, 7379–7382.
- Bayston, D. J.; Travers, C. B.; Polywka, M. E. C. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, *9*, 2015–2018.
- Berkessel, A.; Schubert, T. J. S.; Mueller, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 8693–8698.
- Fujii, K.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* 2003, *5*, 733–736.
- Ishibashi, Y.; Bessho, Y.; Yoshimura, M.; Tsukamoto, M.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, *44*, 7287–7290.
- Lall, M. S. *Noyori asymmetric hydrogenation*. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007, 46–66. Огляд.

9. Bouillon, M. E.; Meyer, H. H. *Tetrahedron* 2007, 63, 2712–2723.
 10. Case-Green, S. C.; Davies, S. G.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Thomson, J. E. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 2620–2631.

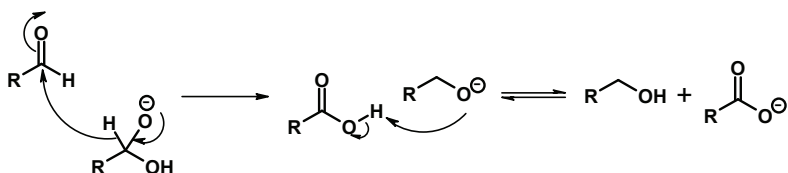
Інші окисно-відновні реакції

Диспропорціонування альдегідів до первинних спиртів і кислот (реакція Канніцаро)

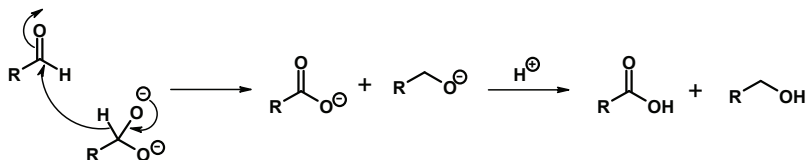
За відсутності α -гідрогенів у молекулі альдегіду в лужних умовах стає можливим його відновлення іншим альдегідом подібної будови, або ж самоокиснення-самовідновлення. Така реакція має назву реакції Канніцаро. Як альдегід-відновник у ній часто використовують формальдегід. Реакція використовується для отримання відповідних спиртів і карбонових кислот.



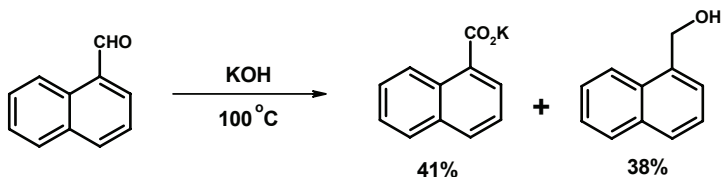
Можливий шлях А:



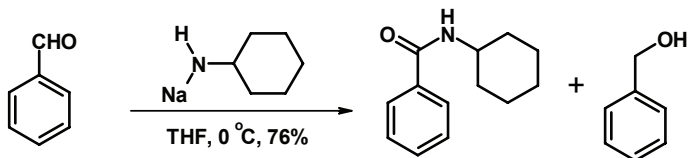
Можливий шлях Б:



Приклад⁴:



Приклад⁶:



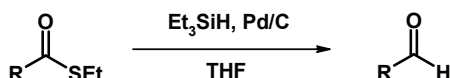
Посилання

1. Cannizzaro, S. *Ann.* 1853, 88, 129–130.
2. Geissman, T. A. *Org. React.* 1944, 1, 94–113. Огляд.
3. Russell, A. E.; Miller, S. P.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8381–8383.
4. Yoshizawa, K.; Toyota, S.; Toda, F. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7983–7985.
5. Reddy, B. V. S.; Srinvas, R.; Yadav, J. S.; Ramalingam, T. *Synth. Commun.* 2002, 32, 219–223.
6. Ishihara, K.; Yano, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 1983–1986.
7. Curini, M.; Epifano, F.; Genovese, S.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Org. Lett.* 2005, 7, 1331–1333.
8. Basavaiah, D.; Sharada, D. S.; Veerendhar, A. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5771–5774.

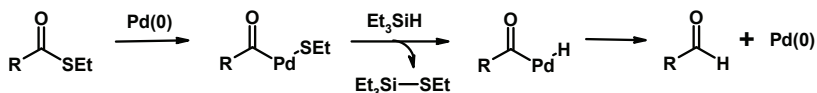
9. Ruiz-Sanchez, A. J.; Vida, Y.; Suau, R.; Perez-Inestrosa, E. *Tetrahedron* 2008, 64, 11661–11665.
 10. Yamabe, S.; Yamazaki, S. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 951–961.

Відновлення тіоестерів до альдегідів (відновлення за Фукаямою)

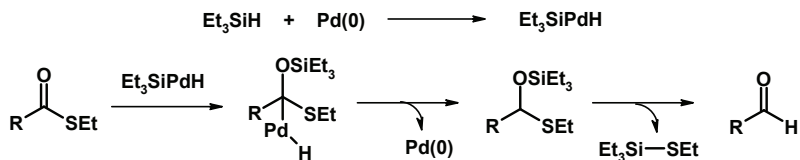
Синтез альдегідів із тіоестерів із використанням триетилсилану в умовах каталізу Pd/C.



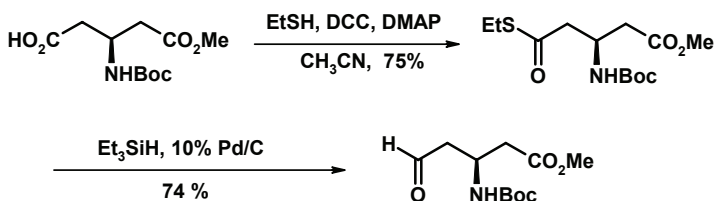
Механізм:
Шлях А



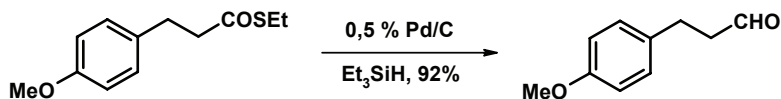
Шлях Б



Приклад³:



Приклад⁸:

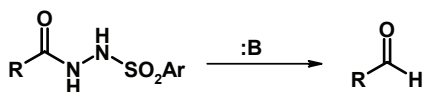


Посилання

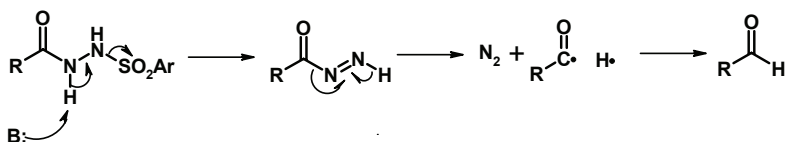
1. Fukuyama, T.; Lin, S.-C.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, *112*, 7050–7051.
2. Kanda, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, *115*, 8451–8452.
3. Fujiwara, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett* 2000, 1667–1673.
4. Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Lin, S.-C.; Li, L.; Fukuyama, T. *Synthesis* 2002, 1121–1123.
5. Evans, D. A.; Rajapakse, H. A.; Stenkamp, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, *41*, 4569–4573.
6. Shimada, K.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, *125*, 4048–4049.
7. Kimura, M.; Seki, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, *45*, 3219–3223.
8. Miyazaki, T.; Han-ya, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* 2004, 477–480.

Відновлення карбонових кислот до альдегідів через ацилбензенсульфонілгідрозини (відновлення за Мак-Фадісоном–Стівенсом)

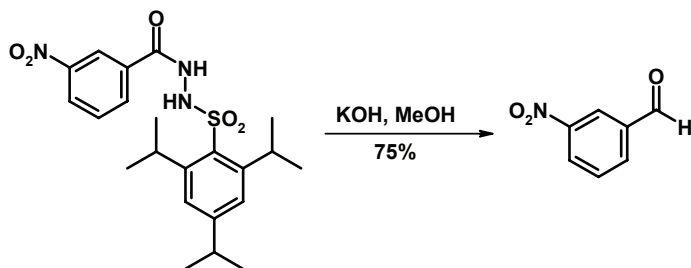
Реакція ацилбензенсульфонілгідрозинів з основами приводить до утворення відповідних альдегідів



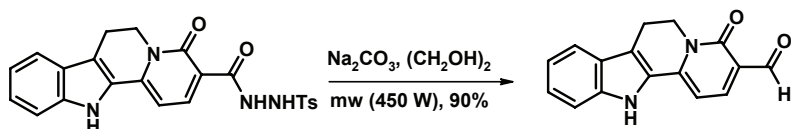
Механізм:



Приклад⁸:



Приклад¹⁰:

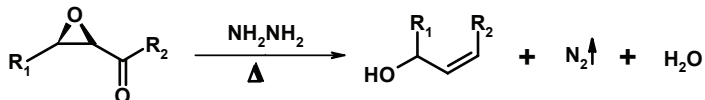


Посилання

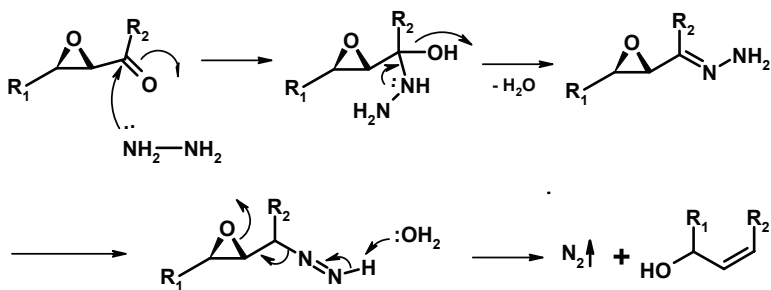
1. McFadyen, J. S.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* 1936, 584–587.
2. Newman, M. S.; Cafilisch, E. G., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 862–864.
3. Sprecher, M.; Feldkimel, M.; Wilchek, M. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 3664–3666.
4. Babad, H.; Herbert, W.; Stiles, A. W. *Tetrahedron Lett.* 1966, 7, 2927–2931.
5. Graboyes, H.; Anderson, E. L.; Levinson, S. H.; Resnick, T. M. *J. Heterocycl. Chem.* 1975, 12, 1225–1231.
6. Eichler, E.; Rooney, C. S.; Williams, H. W. R. *J. Heterocycl. Chem.* 1976, 13, 841–844.
7. Nair, M.; Shechter, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1978, 793–796.
8. Dudman, C. C.; Grice, P.; Reese, C. B. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 4645–4648.
9. Manna, R. K.; Jaisankar, P.; Giri, V. S. *Synth. Commun.* 1998, 28, 9–16.
10. Jaisankar, P.; Pal, B.; Giri, V. S. *Synth. Commun.* 2002, 32, 2569–2573.

Відновлення α,β -епоксикетонів за допомогою гідразину до аллілових спиртів (реакція Вартона)

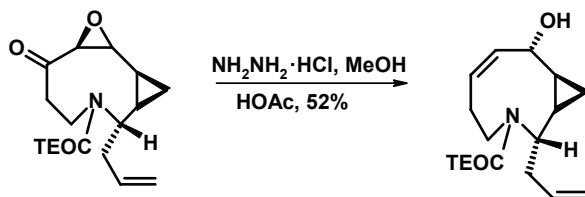
Відновлення α,β -епокси кетонів за допомогою гідразину до аллілових спиртів.



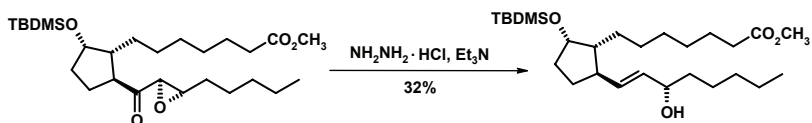
Механізм:



Приклад⁵:



Приклад⁶:

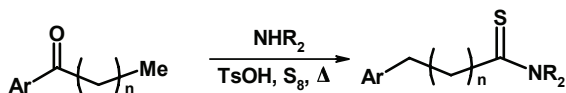


Посилання

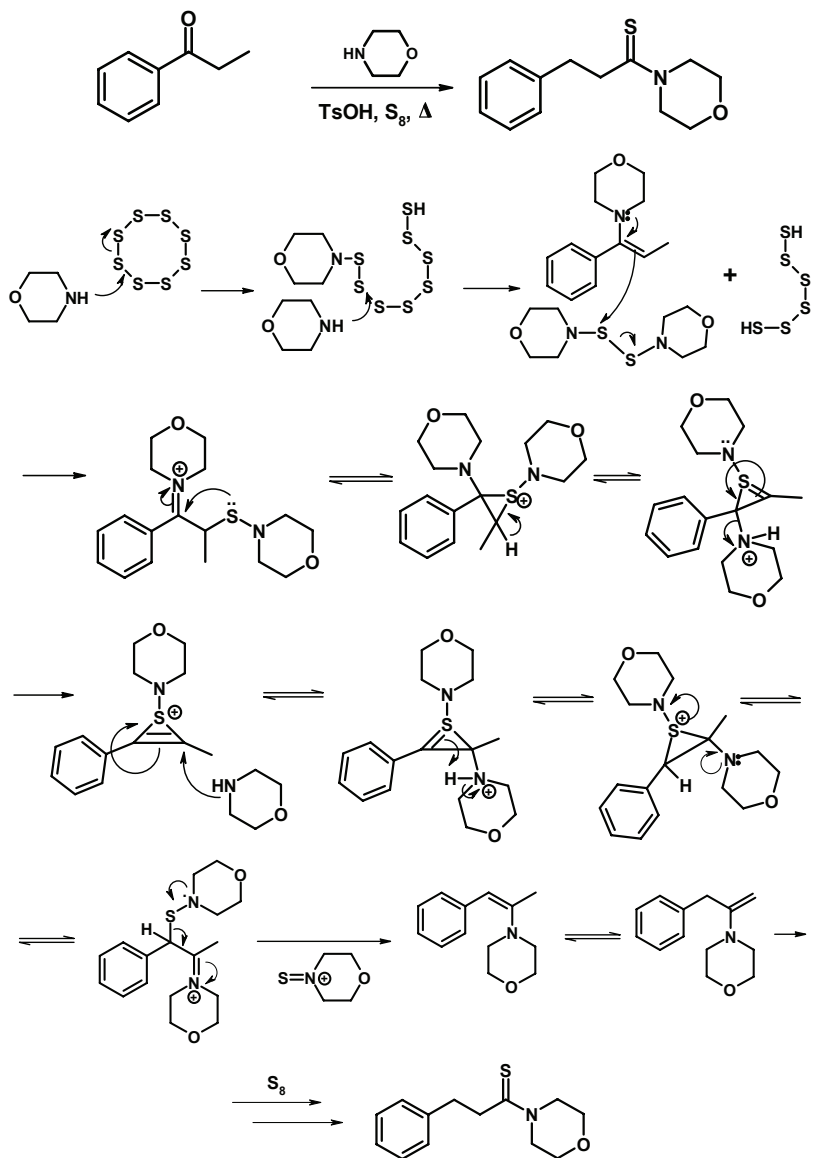
1. (a) Wharton, P. S.; Bohlen, D. H. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 3615–3616. (б) Wharton, P. S. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 4781–4782.
2. Caine, D. *Org. Prep. Proced. Int.* 1988, 20, 1–51. Огляд.
3. Dupuy, C.; Luche, J. L. *Tetrahedron* 1989, 45, 3437–3444. Огляд.
4. Thomas, A. F.; Di Giorgio, R.; Guntern, O. *Helv. Chim. Acta* 1989, 72, 767–773.
5. Kim, G.; Chu-Moyer, M. Y.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2003–2004.
6. Yamada, K.-i.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3666–3672.
7. Di Filippo, M.; Fezza, F.; Izzo, I.; De Riccardis, F.; Sodano, G. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 3247–3249.
8. Takagi, R.; Tojo, K.; Iwata, M.; Ohkata, K. *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 2031–2036.
9. Li, J. J. *Wharton reaction*. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*;
10. Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007, 152–158. Огляд.

Перетворення кетонів у термінальні тіоаміди при дії сірки та амінів (реакція Вільгеродта–Кіндлера)

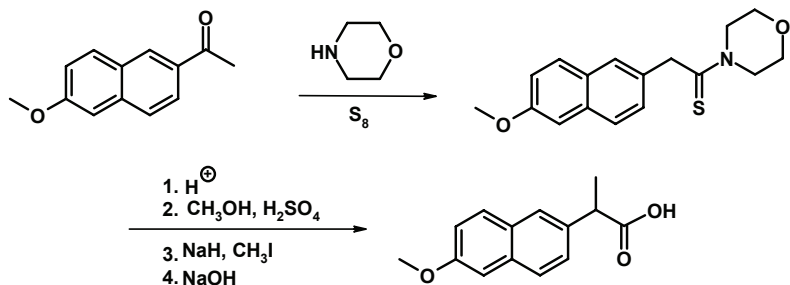
Перетворення кетонів у тіоаміди, із міграцією функціональної групи в термінальне положення



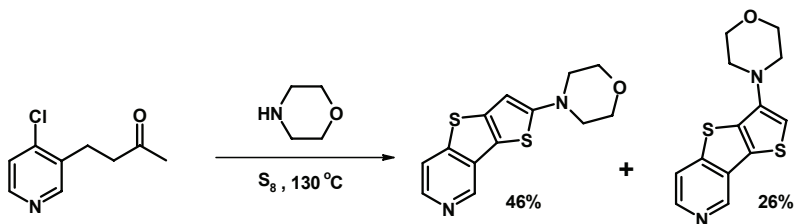
У механізмі, запропонованому Кармаком, міграція карбонільного центра від метиленового атома карбону до метиленового здійснюється через досить складний механізм із тричленним сірковмісним гетероциклічним інтермедіатом.



Приклад³, реакція Вільгеродта–Кіндлера відкрила можливість синтезу рацемічного Напроксену:



Приклад¹⁰:

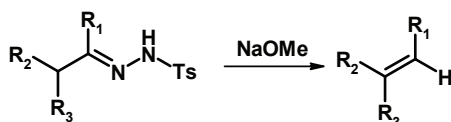


Посилання

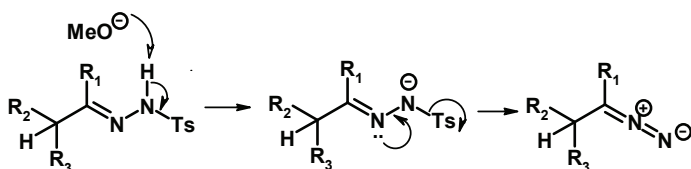
1. (a) Willgerodt, C. *Ber.* 1887, 20, 2467–2470. (б) Kindler, K. *Arch.Pharm.* 1927, 265, 389–415.
2. Carmack, M.; Spielman, M. A. *Org. React.* 1946, 3, 83–107. Огляд.
3. Harrison, I. T.; Lewis, B.; Nelson, P.; Rooks, W.; Roskowski, A.; Tomolonis, A.; Fried, J. H. *J. Med. Chem.* 1970, 13, 203–205.
4. Carmack, M. *J. Heterocycl. Chem.* 1989, 26, 1319–1323.
5. Nooshabadi, M.; Aghapoor, K.; Darabi, H. R.; Mojtahedi, M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7549–7552.
6. Alam, M. M.; Adapa, S. R. *Synth. Commun.* 2003, 33, 59–63.
7. Reza Darabi, H.; Aghapoor, K.; Tajbakhsh, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4167–4169.
8. Purrello, G. *Heterocycles* 2005, 65, 411–449. Огляд.
9. Okamoto, K.; Yamamoto, T.; Kanbara, T. *Synlett* 2007, 2687–2690.
10. Kadzimirsz, D.; Kramer, D.; Sripanom, L.; Oppel, I. M.; Rodziewicz, P.; Doltsinis, N. L.; Dyker, G. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4644–4649.

Розклад N-тозилгідрозонів з утворенням алкенів (реакція Бамфорда–Стівенса)

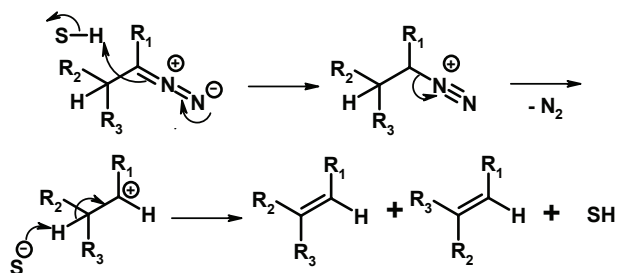
Розклад N-тозилгідрозонів до карбокатионів або карбенів під впливом основи в кінцевому результаті дає алкени. Таке перетворення має назву реакції Бамфорда–Стівенса. Механізм її подібний до реакції Шапіро. Спочатку використовували такі основи, як Na, NaOMe, LiH, NaNH, NaNH₂, але згодом були запропоновані алкіллітій і реактиви Грін'єра. Як наслідок, у реакції Бамфорда–Стівенса представлені більш заміщені олефіни як продукти термодинамічного контролю, тоді як у реакції Шапіро переважно утворюються менш заміщені олефіни як продукти кінетичного контролю.



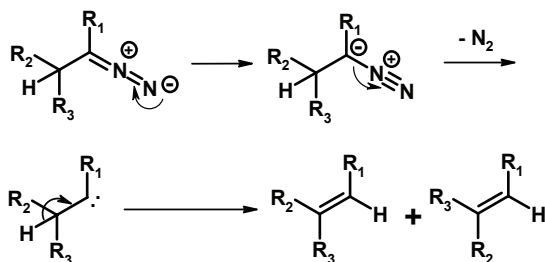
Механізм:



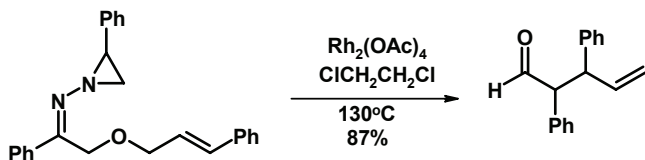
У протонному розчиннику:



У апротонному розчиннику:



Приклад (із подальшим перегрупуванням Кляйзена):



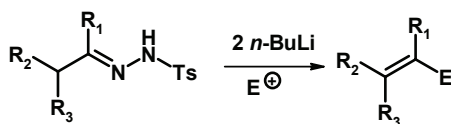
Посилання

1. Bamford, W. R.; Stevens, T. S. M. *J. Chem. Soc.* 1952, 4735–4740.
2. Felix, D.; Müller, R. K.; Horn, U.; Joos, R.; Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* 1972, 55, 1276–1319.
3. Shapiro, R. H. *Org. React.* 1976, 23, 405–507. Огляд.
4. Adlington, R. M.; Barrett, A. G. M. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 55–59. (Огляд по реакції Шапіро).
5. Chamberlin, A. R.; Bloom, S. H. *Org. React.* 1990, 39, 1–83. Огляд.
6. Sarkar, T. K.; Ghorai, B. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1992, 17, 1184–1185.
7. Chandrasekhar, S.; Rajaiah, G.; Chandraiah, L.; Swamy, D. N. *Synlett* 2001, 1779–1780.
8. Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Porcelloni, M.; Studley, J. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 1430–1433.
9. May, J. A.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12426–12427.

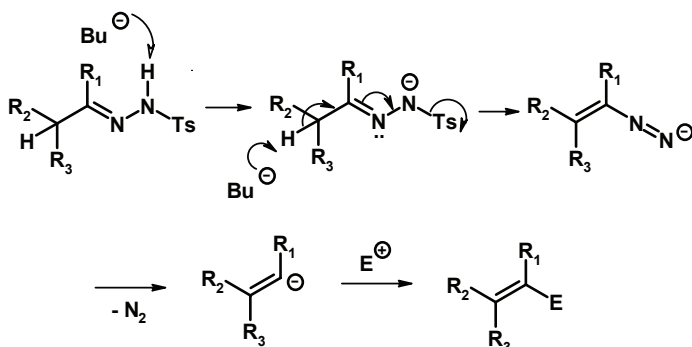
10. Zhu, S.; Liao, Y.; Zhu, S. *Org. Lett.* 2004, 6, 377–380.
11. Baldwin, J. E.; Bogdan, A. R.; Leber, P. A.; Powers, D. C. *Org. Lett.* 2005, 7, 5195–5197.
12. Paul Humphries, P. *Bamford–Stevens reaction*. In *Name Reactions for Homologations- Part II*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 642–652. Огляд.

Розклад N-тозилгідразонів з утворенням мало заміщених алкенів (реакція Шапіро)

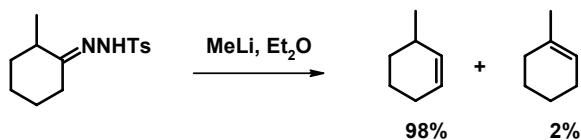
Реакція Шапіро – це різновид реакції Бамфорда–Стівенса. Спочатку, як основу використовували сполуки алкіл літію та реактиви Гріньяра, у сучасному варіанті реакції використовують Na, NaOMe, LiH, NaN, NaNH₂ та інші. Як результат, реакцією Шапіро в основному одержують малозаміщені олефіни (кінетичні продукти), тоді як у реакції Бамфорда–Стівенса утворюються більш заміщені алкени (термодинамічні продукти).



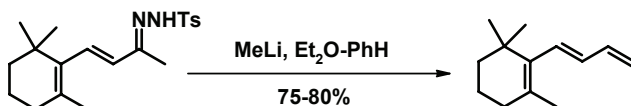
Механізм:



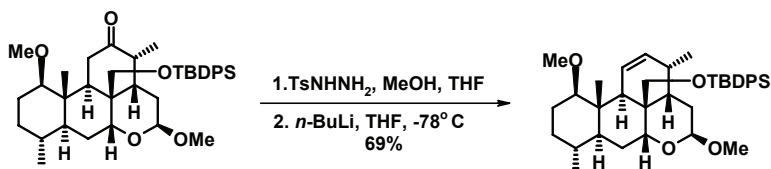
Приклад²:



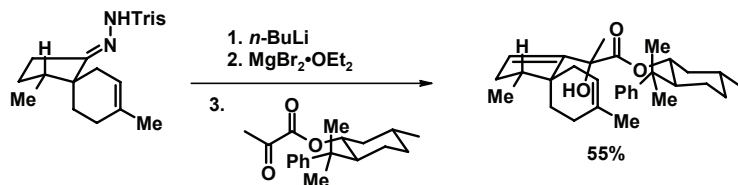
Приклад³:



Приклад⁷:



Приклад⁸:



Посилання

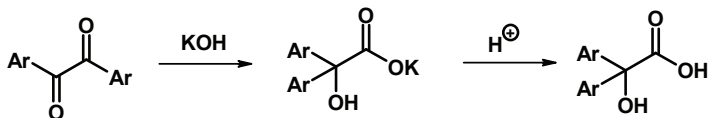
1. Shapiro, R. H.; Duncan, J. H.; Clopton, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 471–472.
2. Shapiro, R. H.; Heath, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 5734–5735.
3. Dauben, W. G.; Lorber, M. E.; Vietmeyer, N. D.; Shapiro, R. H.; Duncan, J. H.; Tomer, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 4762–4763.

4. Shapiro, R. H. *Org. React.* 1976, 23, 405–507. Огляд.
5. Adlington, R. M.; Barrett, A. G. M. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 55–59. Огляд.
6. Chamberlin, A. R.; Bloom, S. H. *Org. React.* 1990, 39, 1–83. Огляд.
7. Grieco, P. A.; Collins, J. L.; Moher, E. D.; Fleck, T. J.; Gross, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 6078–6093.
8. Tamiya, J.; Sorensen, E. J. *Tetrahedron* 2003, 59, 6921–6932.
9. Wolfe, J. P. *Shapiro reaction*. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*; Li, J. J., Corey, E. J., eds, John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007, 405–413.
10. Bettinger, H. F.; Mondal, R.; Toenshoff, C. *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 3000–3004.

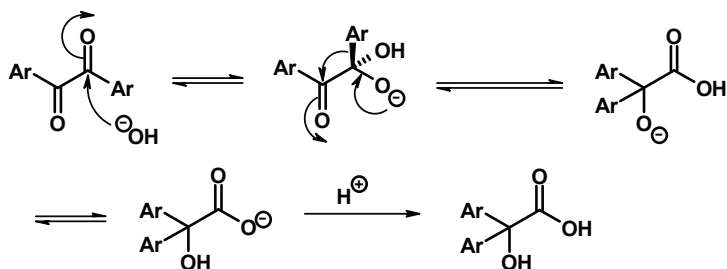
Перегрупування

Перетворення α -діарилкетонів у похідні α -гідроксикарбонових кислот (бензилове перегрупування)

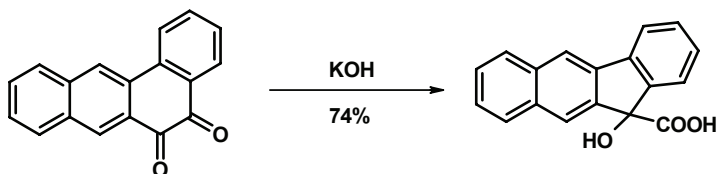
У лужних умовах α -діарилкетони перегруповуються до похідних α -гідроксикарбонових кислот. Найпростіший приклад такої реакції – перегрупування бензилу в бензилову (дифенілгліколеву) кислоту.



Механізм. Спочатку відбувається приєднання основи до карбонільної групи з подальшою міграцією арилу до атома карбону іншої карбонільної групи:



Приклад:

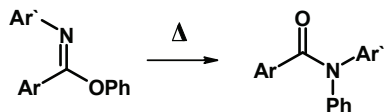


Посилання

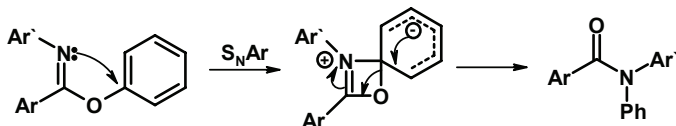
1. Liebig, J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1838, 27.
2. Zinin, N. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1839, 31, 329.
3. Georgian, V.; Kundu, N. *Tetrahedron* 1963, 19, 1037–1049.
4. Robinson, J. M.; Flynn, E. T.; McMahan, T. L.; Simpson, S. L.; Trisler, J. C.; Conn, K. B. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6709–6712.
5. Fohlsch, B.; Radl, A.; Schwetzler-Raschke, R.; Henkel, S. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 4357–4365.
6. Patra, A.; Ghorai, S. K.; De, S. R.; Mal, D. *Synthesis* 2006, 15, 2556–2562.
7. Selig, P.; Bach, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 5082–5084.
8. Kumar, R. R.; Balasubramanian, M. *Benzilic Acid Rearrangement*. In *Name Reactions for Homologations-Part II*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 395–405. Огляд.

Перетворення *O*-ариліміноєстерів у аміді (перегрупування Чепмена)

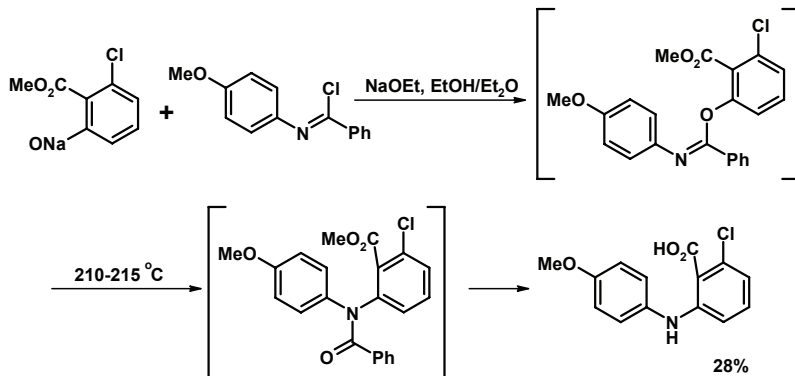
O-Ариліміноєстери, що зазвичай отримують з імідоїлхлоридів і фенолятів, вступають у термічне перегрупування з утворенням амідів.



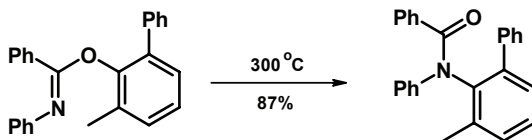
Механізм:



Приклад²:



Приклад⁴:

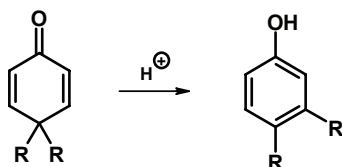


Посилання

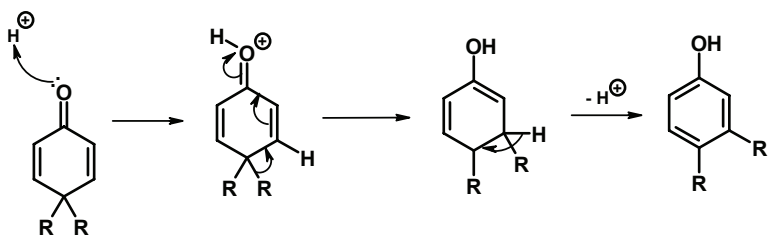
1. Chapman, A. W. *J. Chem. Soc.* 1925, 127, 1992–1998.
 2. Dauben, W. G.; Hodgson, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 3479–3480.
 3. Schulenberg, J. W.; Archer, S. *Org. React.* 1965, 14, 1–51.
- Огляд.
4. Relles, H. M. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 2245–2253.
 5. Shawali, A. S.; Hassaneen, H. M. *Tetrahedron* 1972, 28, 5903–5909.
 6. Kimura, M.; Okabayashi, I.; Isogai, K. *J. Heterocycl. Chem.* 1988, 25, 315–320.
 7. Farouz, F.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 3305–3308.
 8. Dessolin, M.; Eisenstein, O.; Golfier, M.; Prange, T.; Sautet, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1992, 132–134.
 9. Shohda, K.-I.; Wada, T.; Sekine, M. *Nucleosides Nucleotides* 1998, 17, 2199–2210.
 10. Marsh, A.; Nolen, E. G.; Gardinier, K. M.; Lehn, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 397–400.
 11. Almeida, R.; Gomez-Zavaglia, A.; Kaczor, A.; Cristiano, M. L. S.; Eusebio, M. E. S.; Maria, T. M. R.; Fausto, R. *Tetrahedron* 2008, 64, 3296–3305.

Перегрупування 4,4-дизаміщених циклогексادیєнонів на 3,4-дизаміщені феноли (дієнон-фенолове перегрупування)

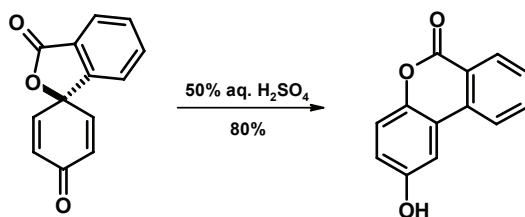
Перегрупування 4,4-дизаміщених циклогексادیєнонів на 3,4-дизаміщені феноли, каталізоване кислотами.



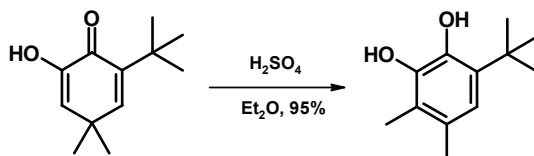
Механізм:



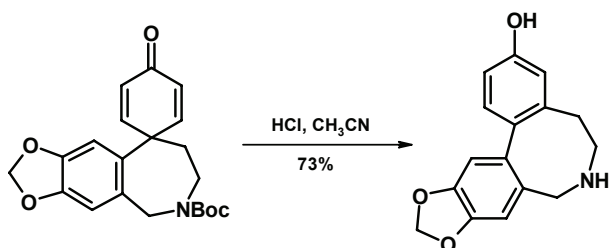
Приклад⁴:



Приклад⁵:



Приклад⁹:

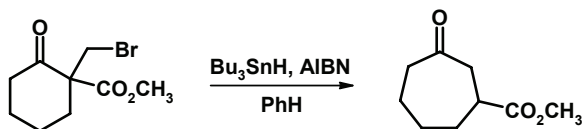


Посилання

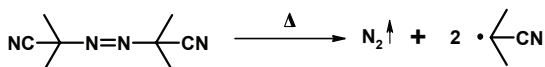
1. Shine, H. J. In *Aromatic Rearrangements*; Elsevier: New York, 1967, 55–68. Огляд.
2. Schultz, A. G.; Hardinger, S. A. *J. Org. Chem.* 1991, *56*, 1105–1111.
3. Schultz, A. G.; Green, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, *114*, 1824–1829.
4. Hart, D. J.; Kim, A.; Krishnamurthy, R.; Merriman, G. H.; Waltos, A.-M. *Tetrahedron*, 1992, *48*, 8179–8188.
5. Frimer, A. A.; Marks, V.; Sprecher, M.; Gilinsky-Sharon, P. *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 1831–1834.
6. Oshima, T.; Nakajima, Y.-i.; Nagai, T. *Heterocycles* 1996, *43*, 619–624.
7. Draper, R. W.; Puar, M. S.; Vater, E. J.; Mcphail, A. T. *Steroids* 1998, *63*, 135–140.
8. Kodama, S.; Takita, H.; Kajimoto, T.; Nishide, K.; Node, M. *Tetrahedron* 2004, *60*, 4901–4907.
9. Bru, C.; Guillou, C. *Tetrahedron* 2006, *62*, 9043–9048.
10. Sauer, A. M.; Crowe, W. E.; Henderson, G.; Laine, R. A. *Tetrahedron Lett.* 2007, *48*, 6590–6593.

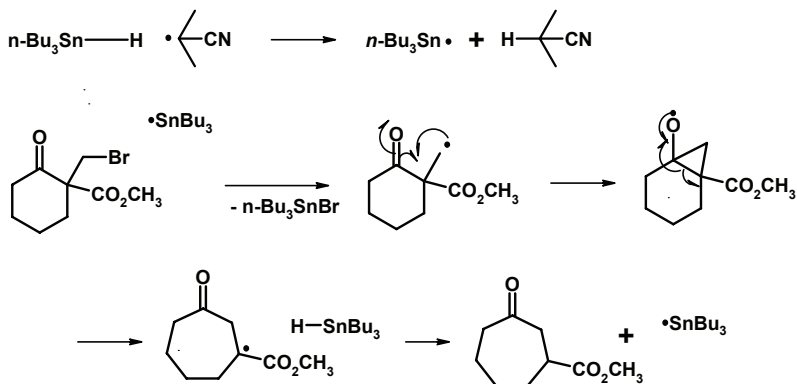
Розширення циклу 2-(ω -галогеналкіл)-циклоалканонів через радикальні інтермедіати (розширення циклу за Даудом–Беквізом)

Таке перетворення застосовується для розширення циклу 2-галогенметилциклоалканонів при дії станільних радикалів.

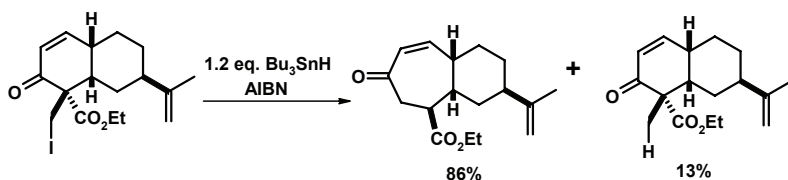


Механізм:

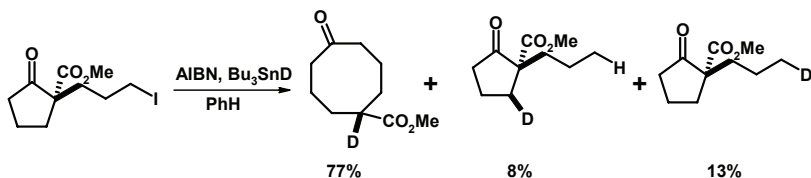




Приклад⁴:



Приклад⁹:



Посилання

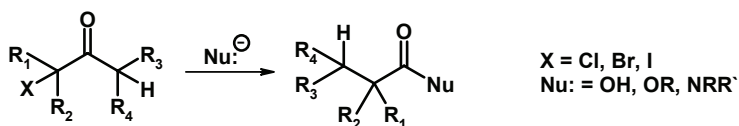
1. Dowd, P.; Choi, S.-C. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, *109*, 3493–3494.

2. (a) Beckwith, A. L. J.; O'Shea, D. M.; Gerba, S.; Westwood, S. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 666–667. (б) Beckwith, A. L. J.; O'Shea, D. M.; Westwood, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, *110*, 2565–2575. (в) Dowd, P.; Choi, S.-C. *Tetrahedron*, 1989, *45*, 77–90. (г) Dowd, P.; Choi, S.-C. *Tetrahedron Lett.* 1989, *30*, 6129–6132.

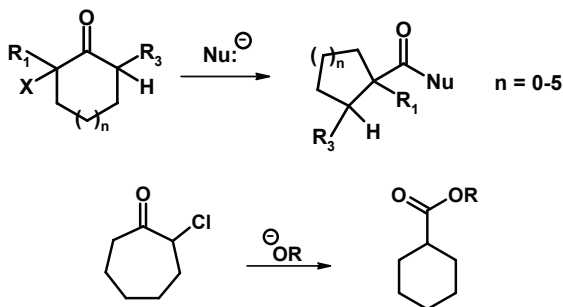
3. (e) Dowd, P.; Choi, S.-C. *Tetrahedron* 1991, 47, 4847–4860.
4. Dowd, P.; Zhang, W. *Chem. Rev.* 1993, 93, 2091–2115. Огляд.
5. Banwell, M. G.; Cameron, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 525–526.
6. Studer, A.; Amrein, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 3080–3082.
7. Kantorowski, E. J.; Kurth, M. J. *Tetrahedron* 2000, 56, 4317–4353. Огляд.
8. Sugi, M.; Togo, H. *Tetrahedron* 2002, 58, 3171–3177.
9. Ardura, D.; Sordo, T. L. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8691–8694.
10. Ardura, D.; Sordo, T. L. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9417–9423.

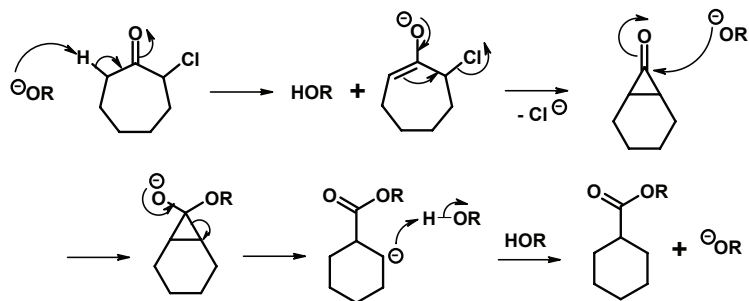
Перетворення α -галогенокетонів, здатних до енолізації, на похідні карбонових кислот (перегрупування Фаворського)

Перетворення α -галогенокетонів, здатних до енолізації, на естери, карбонові кислоти чи аміді через перегрупування під дією алкоксидів, гідроксидів або амінів.

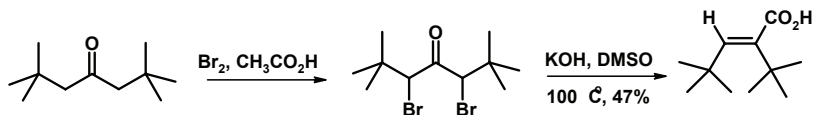


Перегрупування Фаворського часто використовують у реакціях звуження циклу:

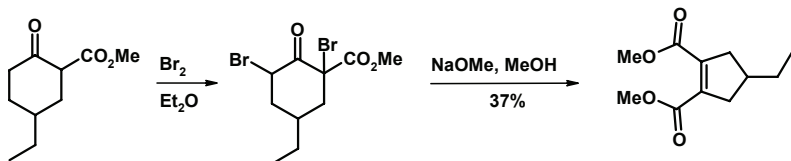




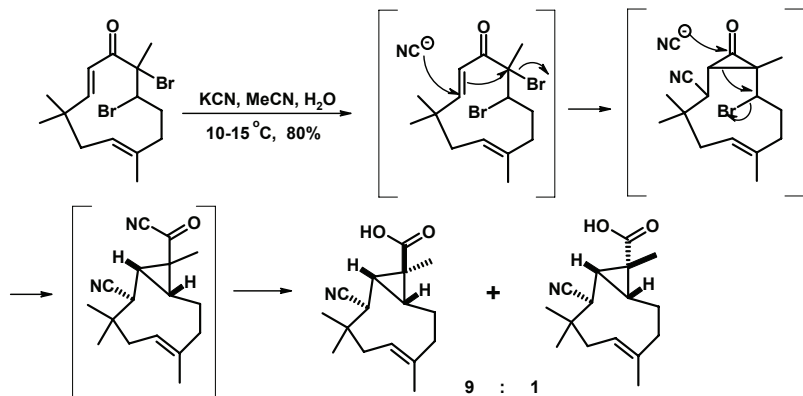
Приклад²:



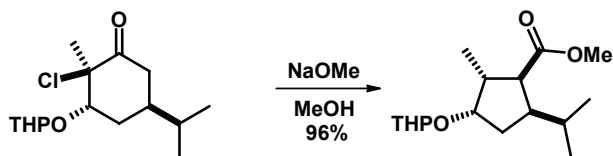
Приклад⁶:



Приклад⁸:



Приклад¹⁰:

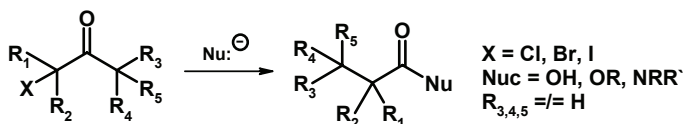


Посилання:

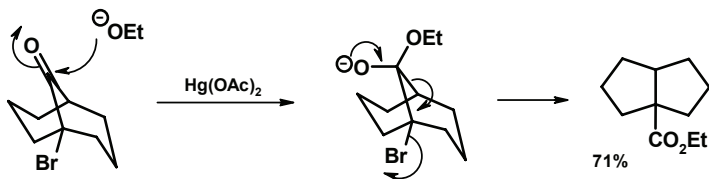
1. (a) Favorskii, A. E. *J. Prakt. Chem.* 1895, 51, 533–563. (б) Favorskii, A. E. *J. Prakt. Chem.* 1913, 88, 658.
2. Wagner, R. B.; Moore, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 3655–3658.
3. Wenkert, E.; Bakuzis, P.; Baumgarten, R. J.; Leicht, C. L.; Schenk, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 3208–3216.
4. Chenier, P. J. *J. Chem. Ed.* 1978, 55, 286–291. Огляд.
5. Barreta, A.; Waegell, B. In *Reactive Intermediates*; Abramovitch, R. A., ed.; Plenum Press: New York, 1982, 2, 527–585. Огляд.
6. White, J. D.; Dillon, M. P.; Butlin, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9673–9674.
7. Dhavale, D. D.; Mali, V. P.; Sudrik, S. G.; Sonawane, H. R. *Tetrahedron* 1997, 53, 16789–16794.
8. Kitayama, T.; Okamoto, T. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2667–2672.
9. Mamedov, V. A.; Tsuboi, S.; Mustakimova, L. V.; Hamamoto, H.; Gubaidullin, A. T.; Litvinov, I. A.; Levin, Y. A. *Chem. Heterocyclic Compd.* 2001, 36, 911. Огляд.
10. Pogrebnoi, S.; Saraber, F. C. E.; Jansen, B. J. M.; de Groot, A. *Tetrahedron* 2006, 62, 1743–1748.
11. Filipski, K. J.; Pfefferkorn, J. A. *Favorskii rearrangement*. In *Name Reactions for Homologations-Part II*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 238–252. Огляд.

Перетворення α -галогенокетонів, не здатних до енолізації, на похідні карбонових кислот (квазі-перегрупування Фаворського)

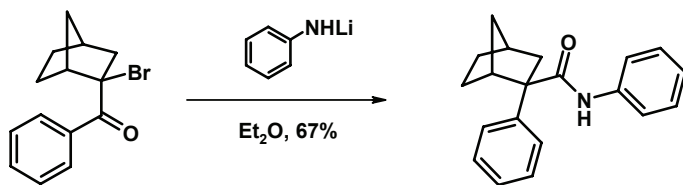
За відсутності атомів гідрогену, здатних до енолізації, класичне перегрупування Фаворського неможливе. Замість цього, реакція може перебігати за семібензильним механізмом, таке перегрупування розглядають як квазі-перегрупування Фаворського.



Приклад¹:



Приклад⁵:



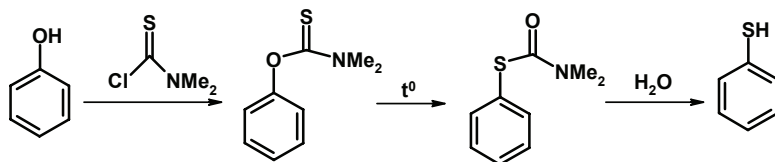
Посилання

1. Cope, A. C.; Graham, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 4702–4706.
2. Smissman, E. E.; Diebold, J. L. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 4005–4007.
3. Sasaki, T.; Eguchi, S.; Toru, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3390–3391.
4. Baudry, D.; Begue, J. P.; Charpentier-Morize, M. *Tetrahedron Lett.* 1970, 2147–2150.

5. Stevens, C. L.; Pillai, P. M.; Taylor, K. G. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 3158–3161.
6. Harmata, M.; Wacharasindhu, S. *Org. Lett.* 2005, 7, 2563–2565.
7. Harmata, M.; Wacharasindhu, S. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 725–728.
8. Filipski, K.J.; Pfefferkorn, J. A. *Favorskii rearrangement*. In *Name Reactions for Homologations-Part II*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 438–452. Огляд.
9. Harmata, M.; Wacharasindhu, S. *Synthesis* 2007, 2365–2369.

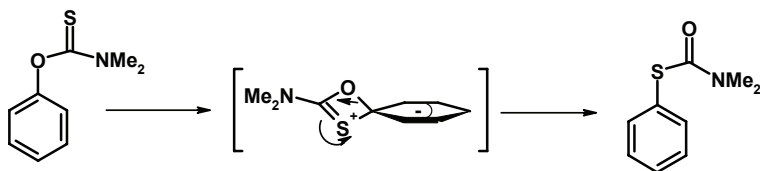
Перетворення фенолу у відповідний тіофенол через арилтіокарбаміновий естер (перегрупування Ньюмана–Куарта)

Трансформація фенолу у відповідний тіофенол, варіація реакції Смайlsa:

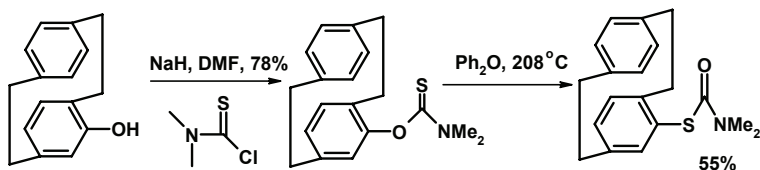


Перегрупування Ньюмана–Куарта – одне із серії пов'язаних перегрупувань: перегрупування Шонберга та перегрупування Чепмена, у яких арильні групи мігрують внутрішньомолекулярно між віддаленими атомами. Перегрупування Шонберга на атом сульфуру в діарилтіокарбонаті включає 1,3-міграцію арильної групи з атома оксигену. Перегрупування Чепмена включає аналогічну міграцію, але до атома нітрогену.

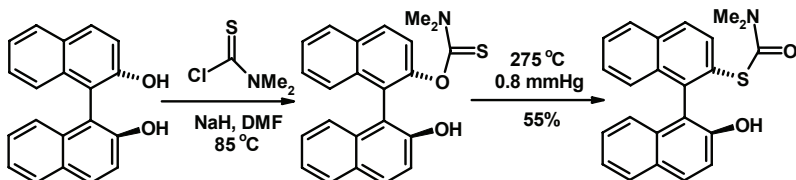
Механізм:



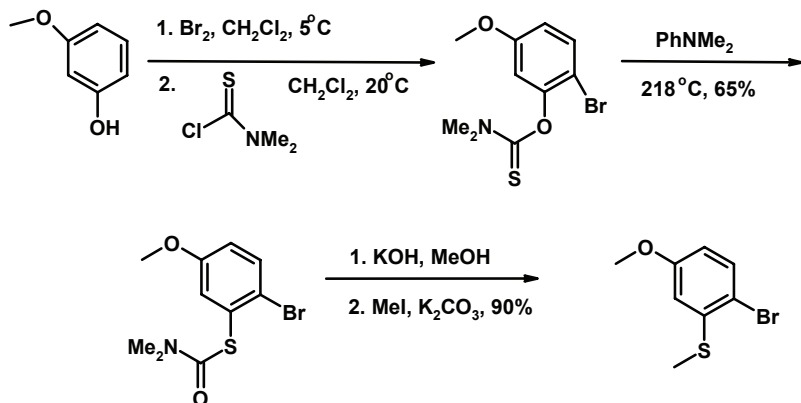
Приклад⁵:



Приклад⁶:



Приклад⁷:



Посилання

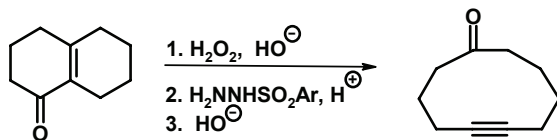
1. (a) Kwart, H.; Evans, E. R. *J. Org. Chem.* 1966, *31*, 410–413. (б) Newman, M. S.; Karnes, H. A. *J. Org. Chem.* 1966, *31*, 3980–3984. (в) Newman, M. S.; Hetzel, F. W. *J. Org. Chem.* 1969, *34*, 3604–3606.
2. Cossu, S.; De Lucchi, O.; Fabbri, D.; Valle, G.; Painter, G. F.; Smith, R. A. *J. Tetrahedron* 1997, *53*, 6073–6084.

3. Lin, S.; Moon, B.; Porter, K. T.; Rossman, C. A.; Zennie, T.; Wemple, J. *Org. Prep. Proc. Int.* 2000, 32, 547–555.
4. Ponaras, A. A.; Zain, Ц. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette, L. A., Ed.; Wiley & Sons: New York, 1995, 2174–2176. Огляд.
5. Kane, V. V.; Gerdes, A.; Grahn, W.; Ernst, L.; Dix, I.; Jones, P. G.; Hopf, H. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 373–376.
6. Albrow, V.; Biswas, K.; Crane, A.; Chaplin, N.; Easun, T.; Gladiali, S.; Lygo, B.; Woodward, S. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 2813–2819.
7. Bowden, S. A.; Burke, J. N.; Gray, F.; McKown, S.; Moseley, J. D.; Moss, W. O.; Murray, P. M.; Welham, M. J.; Young, M. J. *Org. Proc. Res. Dev.* 2004, 8, 33–44.
8. Nicholson, G.; Silversides, J. D.; Archibald, S. J. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6541–6544.
9. Gilday, J. P.; Lenden, P.; Moseley, J. D.; Cox, B. G. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 3130–3134.
10. Lloyd-Jones, G. C.; Moseley, J. D.; Renny, J. S. *Synthesis* 2008, 661–689.
11. Tilstam, U.; Defrance, T.; Giard, T.; Johnson, M. D. *Org. Proc. Res. Dev.* 2009, 13, 321–323.

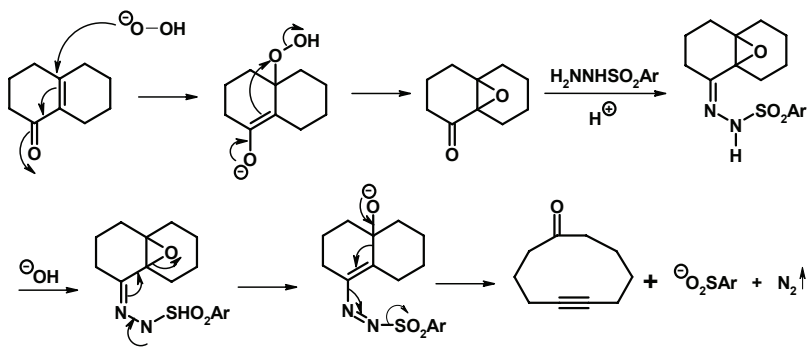
Інші синтези на основі карбонільних сполук, що проходять зі збереженням числа атомів карбону в молекулі

Перетворення α,β -епоксисульфонілгідразонів на ацетилени (фрагментація за Ешенмозером–Танабе)

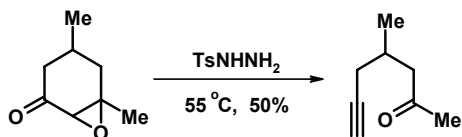
Фрагментація α,β -епоксикетонів через проміжні α,β -епоксисульфонілгідразони.



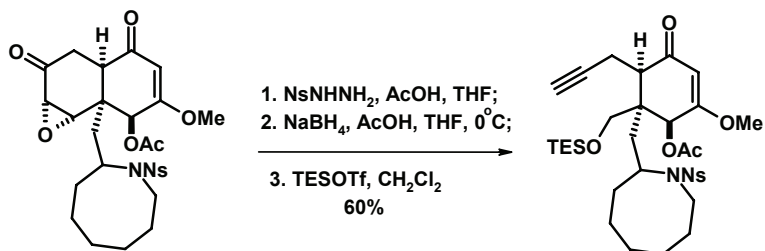
Механізм:



Приклад⁷:



Приклад⁹:

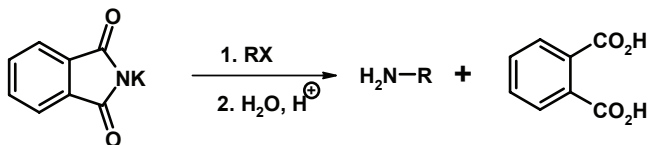


Посилання

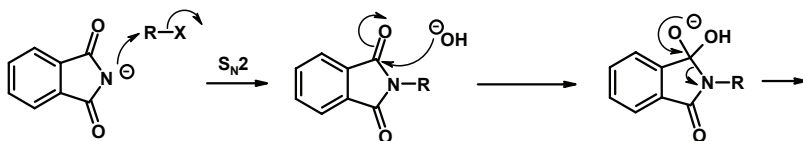
1. Eschenmoser, A.; Felix, D.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* 1967, 50, 708–713.
2. Tanabe, M.; Crowe, D. F.; Dehn, R. L. *Tetrahedron Lett.* 1967, 3943–3946.
3. Felix, D.; Müller, R. K.; Horn, U.; Joos, R.; Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* 1972, 55, 1276–1319.
4. Batzold, F. H.; Robinson, C. H. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 313–317.
5. Covey, D. F.; Parikh, V. D. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5315–5318.
6. Chinn, L. J.; Lenz, G. R.; Choudary, J. B.; Nutting, E. F.; Papaioannou, S. E.; Metcalf, L. E.; Yang, P. C.; Federici, C.; Gauthier, M. *Eur. J. Med. Chem.* 1985, 20, 235–240.
7. Dai, W.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1900–1908.
8. Mück-Lichtenfeld, C. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1366–1375.
9. Kita, Y.; Toma, T.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* 2008, 10, 3251–3253.

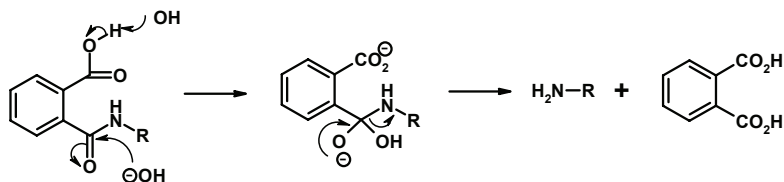
Селективний синтез первинних амінів з алкіл галогенідів і фталіміду калію (синтез амінів за Габріелем)

Синтез первинних амінів із використанням фталіміду калію й алкілгалогенідів.

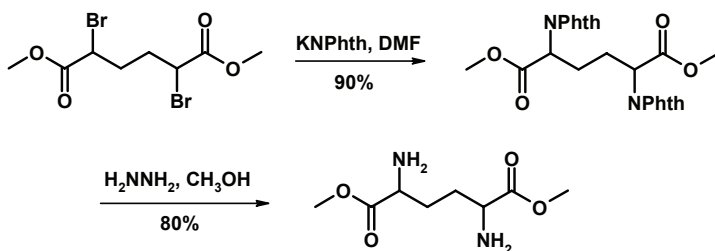


Механізм:

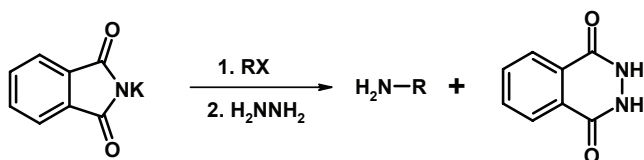




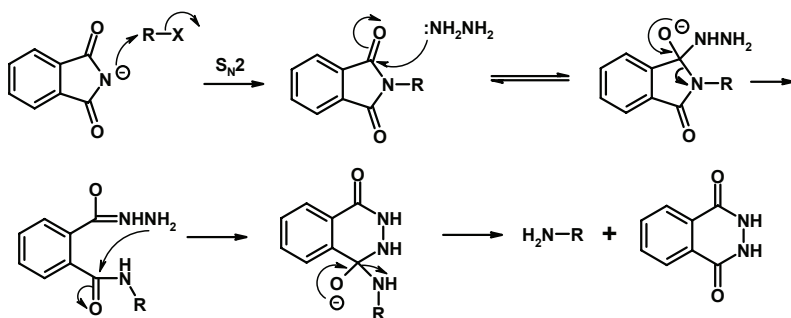
Приклад²:



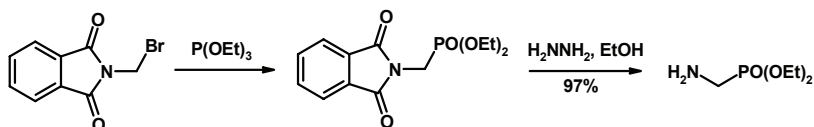
Існує варіант синтезу Габрієля, у якому для витіснення первинного аміну з відповідного фталіміду використовується гідразин (процедура Інґа–Манске):



Механізм:



Приклад¹⁷:

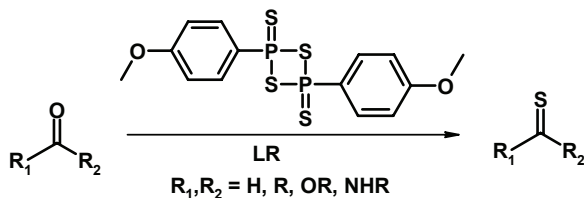


Посилання

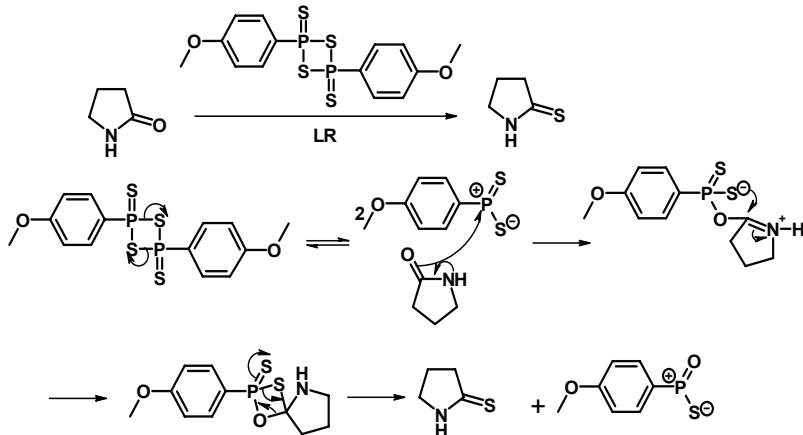
1. Gabriel, S. *Ber.* 1887, 20, 2224–2226.
2. Sheehan, J. C.; Bolhofer, V. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 2786–2788.
3. Han, Y.; Hu, H. *Synthesis* 1990, 122–124.
4. Ragnarsson, U.; Grehn, L. *Acc. Chem. Res.* 1991, 24, 285–289. Огляд.
5. Toda, F.; Soda, S.; Goldberg, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1993, 2357–2361.
6. Sen, S. E.; Roach, S. L. *Synthesis*, 1995, 756–758.
7. Khan, M. N. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8063–8068.
8. Iida, K.; Tokiwa, S.; Ishii, T.; Kajiware, M. *J. Labelled. Compd. Radiopharm.* 2002, 45, 569–570.
9. Tanyeli, C.; Özçubukçu, S. *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 1167–1170.
10. Ahmad, N. M. *Gabriel synthesis*. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007, 438–450. Огляд.
11. Al-Mousawi, S. M.; El-Asasery, M. A.; Al-Kanderi, N. H. *ARKIVOC* 2008, (16), 268–278.
12. Ing, H. R.; Manske, R. H. F. *J. Chem. Soc.* 1926, 2348–2351.
13. Ueda, T.; Ishizaki, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1967, 15, 228–237.
14. Khan, M. N. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4536–4541.
15. Hearn, M. J.; Lucas, L. E. *J. Heterocycl. Chem.* 1984, 21, 615–622.
16. Khan, M. N. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8063–8063.
17. Tanyeli, C.; Özçubukçu, S. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 1167–1170.
18. Ariffin, A.; Khan, M. N.; Lan, L. C.; May, F. Y.; Yun, C. S. *Synth. Commun.* 2004, 34, 4439–4445.
19. Ali, M. M.; Woods, M.; Caravan, P.; Opina, A. C. L.; Spiller, M.; Fetting, J. C.; Sherry, A. D. *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 7250–7258.

Перетворення карбонільної групи у тіокарбонільну за допомогою 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіадифосфетан- -2,4-дисульфід (реагенту Лоусона)

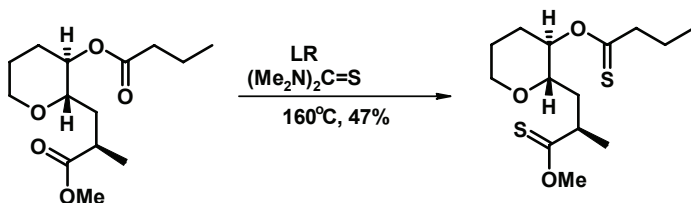
2,4-Біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіадифосфетан-2,4-дисульфід (LR) перетворює карбонільні групи (альдегідну, кетонну, амідну, лактамну, естерну й лактонну) у відповідні тіокарбонільні сполуки.



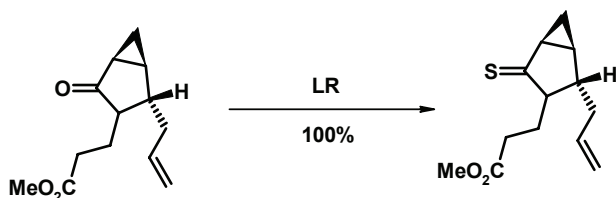
Механізм:



Приклад⁴:



Приклад⁵:



Посилання

1. Scheibye, S.; Shabana, R.; Lawesson, S. O.; Romming, C. *Tetrahedron* 1982, 38, 993–1001.
2. Navech, J.; Majoral, J. P.; Kraemer, R. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5885–5886.
3. Cava, M. P.; Levinson, M. I. *Tetrahedron* 1985, 41, 5061–5087. Огляд.
4. Nicolaou, K. C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M. E.; Nugiel, D. A.; Abe, Y.; Bal Reddy, K.; DeFrees, S. A.; Reddy, D. R.; Awartani, R. A.; Conley, S. R.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 10227–10238.
5. Kim, G.; Chu-Moyer, M. Y.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2003–2005.
6. Luheshi, A.-B. N.; Smalley, R. K.; Kennewell, P. D.; Westwood, R. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 123–127.
7. Ishii, A.; Yamashita, R.; Saito, M.; Nakayama, J. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1555–1558.
8. Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. *Chem. Rev.* 2007, 107, 5210–5278. Огляд.

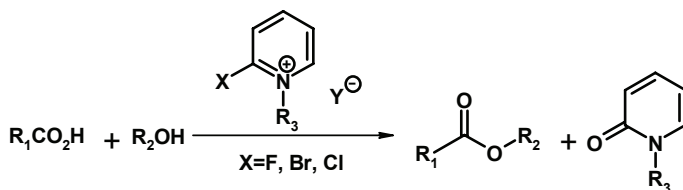
9. Diana, P.; Carbone, A.; Barraja, P.; Montalbano, A.; Martorana, A.; Dattolo, G.; Gia, O.; Dalla Via, L.; Cirrincione, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 2342–2346.

10. Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Tetrahedron* 2008, 64, 8773–8779.

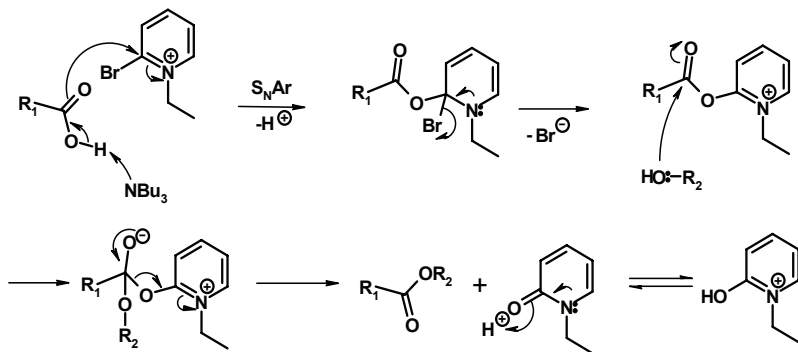
11. de Moreira, D. R. M. *Synlett* 2008, 463–464. Огляд.

Активация карбонильной группы за помощью 2-хлоро-1-метилпиридиниум йодида (реагенту Мукаями)

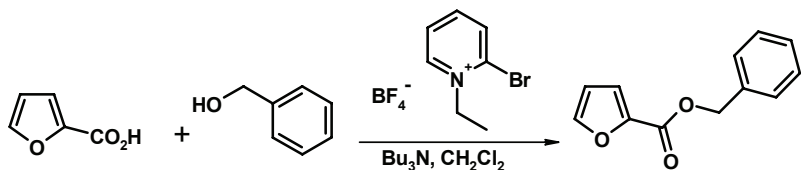
Реагент Мукаями – 2-хлоро-1-метилпиридиниум йодид используется для активации карбонильной группы карбоновых кислот у реакциях эстерификации или у образования амидов.



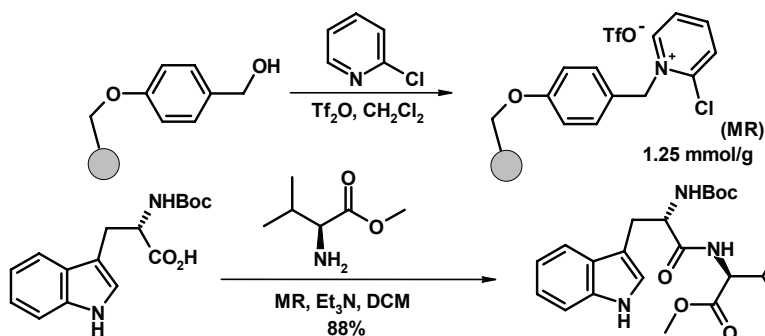
Механізм:



Приклад^{1в}:



Приклад⁵:



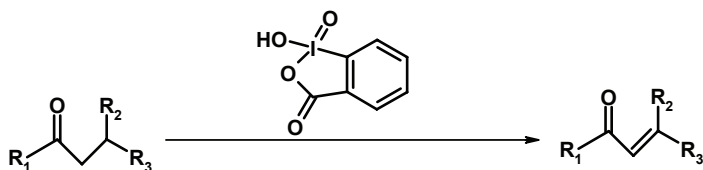
Посилання

1. (a) Mukaiyama, T.; Usui, M.; Shimada, E.; Saigo, K. *Chem. Lett.* 1975, 1045–1048. (б) Hojo, K.; Kobayashi, S.; Soai, K.; Ikeda, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* 1977, 635–636. (в) Mukaiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1979, 18, 707–708. (г) Huang, H.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* 1984, 1465–1466.
2. Nicolaou, K. C.; Bunnage, M. E.; Koide, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 8402–8403.
3. Yong, Y. F.; Kowalski, J. A.; Lipton, M. A. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1540–1542.
4. Folmer, J. J.; Acero, C.; Thai, D. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8170–8182.
5. Crosignani, S.; Gonzalez, J.; Swinnen, D. *Org. Lett.* 2004, 6, 4579–4582.
6. Mashraqui, S. H.; Vashi, D.; Mistry, H. D. *Synth. Commun.* 2004, 34, 3129–3134.

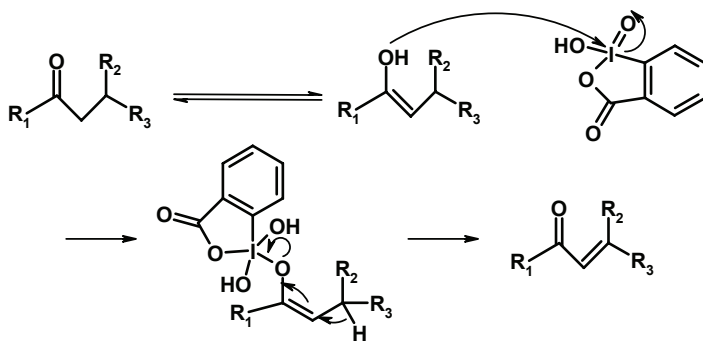
7. Donati, D.; Morelli, C.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2817–2819.
8. Vandromme, L.; Monchaud, D.; Teulade-Fichou, M.-P. *Synlett* 2006, 3423–3426.
9. Ren, Q.; Dai, L.; Zhang, H.; Tan, W.; Xu, Z.; Ye, T. *Synlett* 2008, 2379–2383.
10. Matsugi, M.; Suganuma, M.; Yoshida, S.; Hasebe, S.; Kunda, Y.; Hagihara, K.; Oka, S. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6573–6574.

α,β -Дегідрування альдегідів і кетонів о-йодоксибензойною кислотою (IBX дегідрування за Ніколау)

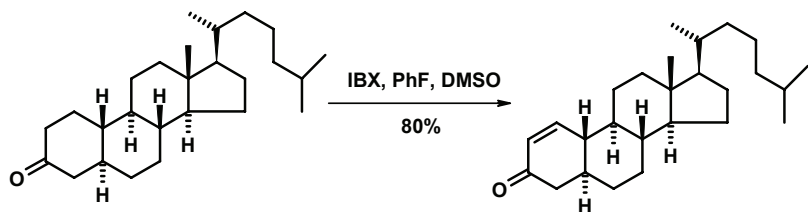
α,β -Дегідрування альдегідів і кетонів зі стехіометричними кількостями о-йодоксибензойної кислоти (IBX), альтернатива окисненню Сегузи.



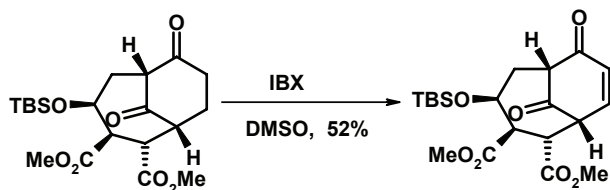
Альтернативно був запронований SET-механізм. Силільні етери енолів – також підходжі субстрати.



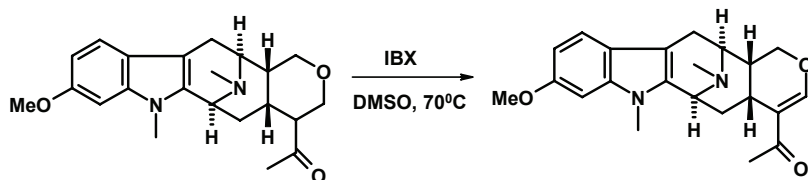
Приклад^{1а}:



Приклад³:



Приклад⁷:



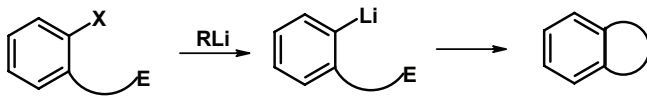
Посилання

1. (a) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 7596–7597. (б) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 993–996. (в) Nicolaou, K. C.; Gray, D. L.; Montagnon, T.; Harrison, S. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 996–1000.
2. Nagata, H.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* 2001, 3, 1737–1740.
3. Ohmori, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2002, 755–767.
4. Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Shoji, M. *Tetrahedron* 2002, 58, 9839–9846.

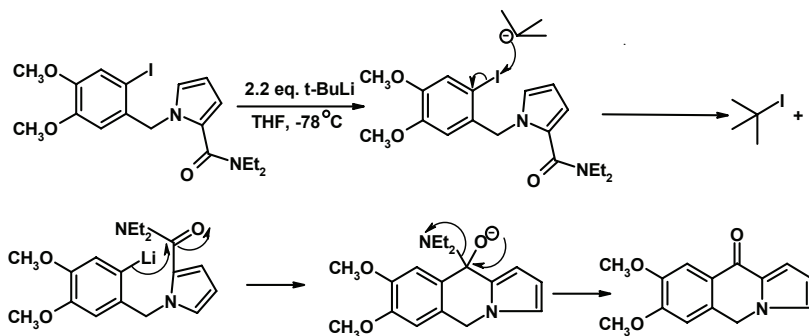
5. Shimokawa, J.; Shirai, K.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 1559–1562.
6. Smith, N. D.; Hayashida, J.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* 2005, 7, 4309–4312.
7. Liu, X.; Deschamp, J. R.; Cook, J. M. *Org. Lett.* 2002, 4, 3339–3342.
8. Herzon, S. B.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5342–5344.
9. Moorthy, J. N.; Singhal, N.; Senapati, K. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 80–84.
10. Pouysegue, L.; Marguerit, M.; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. *Org. Lett.* 2008, 10, 5211–5214.

Внутрішньомолекулярна циклізація ариллітєвих похідних (циклізація Пархама)

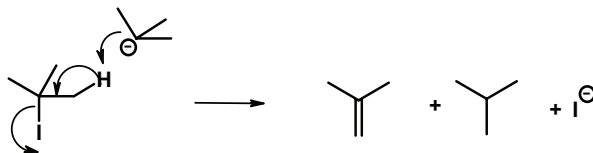
Циклізація Пархама – реакція обміну галогенів на літій з утворенням арил- і гетариллітєвих похідних, і їхньої подальшої внутрішньомолекулярної циклізації з електрофільною частиною.



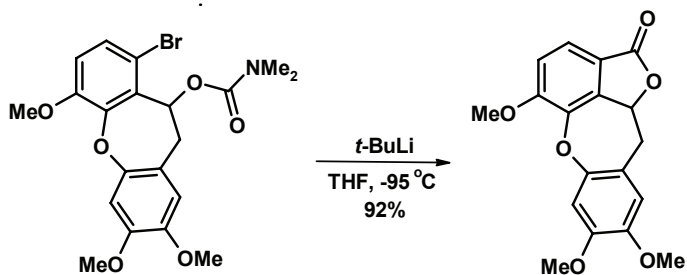
Наприклад:



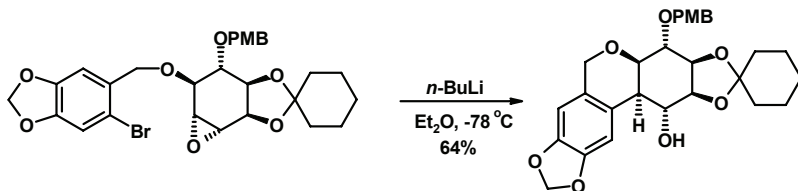
Інша частина *трет*-бутилітію реагує так:



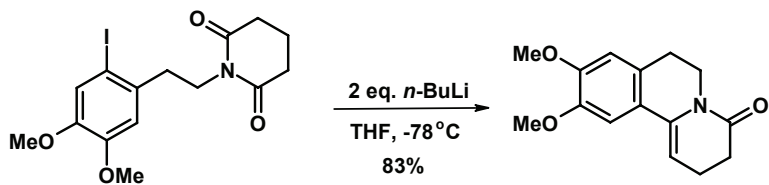
Приклад²:



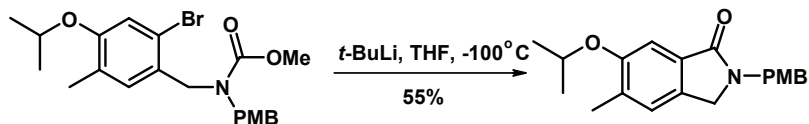
Приклад⁴:



Приклад⁵:



Приклад⁹:

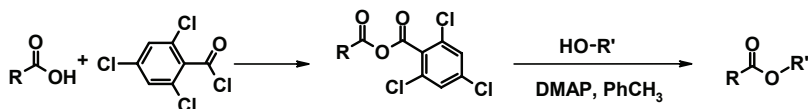


Посилання

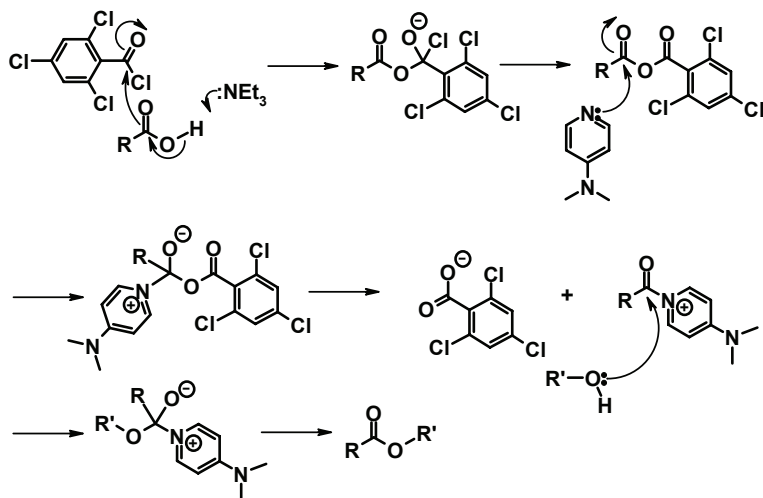
1. (a) Parham, W. E.; Jones, L. D.; Sayed, Y. *J. Org. Chem.* 1975, *40*, 2394–2399. William E. Parham was a professor at Duke University. (б) Parham, W. E.; Jones, L. D.; Sayed, Y. *J. Org. Chem.* 1976, *41*, 1184–1186. (в) Parham, W. E.; Bradsher, C. K. *Acc. Chem. Res.* 1982, *15*, 300–305. Огляд.
2. Paleo, M. R.; Lamas, C.; Castedo, L.; Domínguez, D. *J. Org. Chem.* 1992, *57*, 2029–2033.
3. Gray, M.; Tinkl, M.; Snieckus, V. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: Exeter, 1995; Vol. 11; p 66. Огляд.
4. Gauthier, D. R., Jr.; Bender, S. L. *Tetrahedron Lett.* 1996, *37*, 13–16.
5. Collado, M. I.; Manteca, I.; Sotomayor, N.; Villa, M.-J.; Lete, E. *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 2080–2092.
6. Mealy, M. M.; Bailey, W. F. *J. Organomet. Chem.* 2002, *646*, 59–67. Огляд.
7. Sotomayor, N.; Lete, E. *Current Org. Chem.* 2003, *7*, 275–300. Огляд.
8. González-Temprano, I.; Osante, I.; Lete, E.; Sotomayor, N. *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 3875–3885.
9. Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; Lebrun, S. *Org. Biomol. Chem.* 2005, *3*, 2305–2309.
10. Gribble, G. W. *Parham cyclization*. In *Name Reactions for Homologations-Part II*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 749–764. Огляд.

Активация карбоксильной группы 2,4,6-трихлорбензоилхлоридом (эстерификация Ямагуши)

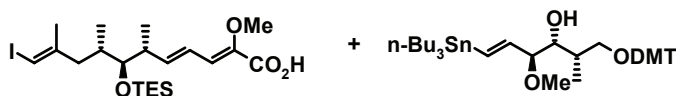
Естерифікація використовуючи 2,4,6-трихлорбензоїлхлорид (реагент Ямагуші).

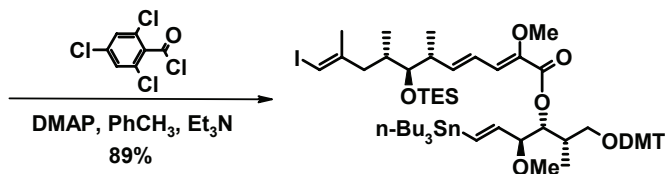


Стеричне ускладнення хлорзаміщених блоків приводить до атаки іншого карбонільного атома кисню змішаного ангідриду (інтермедіату).

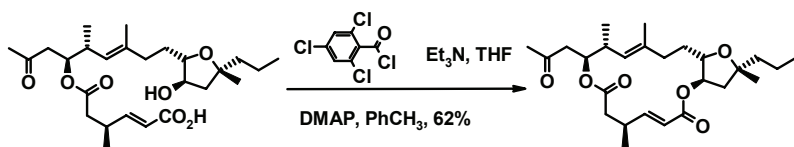


Приклад⁵, міжмолекулярне сполучення:

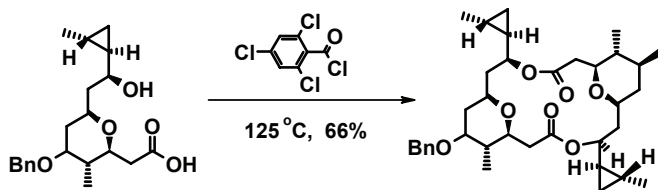




Приклад⁷, внутрішньомолекулярне сполучення:



Приклад⁸, димеризація:



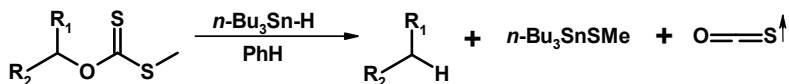
Посилання

1. (a) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1979, 52, 1989–1993. (б) Kawanami, Y.; Dainobu, Y.; Inanaga, J.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1981, 54, 943–944.
2. Richardson, T. I.; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron* 1999, 55, 8977–8996.
3. Paterson, I.; Chen, D. Y.-K.; Aceca, J. L.; Franklin, A. S. *Org. Lett.* 2000, 2, 1513–1516.
4. Hamelin, O.; Wang, Y.; Depr is, J.-P.; Greene, A. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 4314–4316.
5. Qu iron, E.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4533–4537.
6. Mlynarski, J.; Ruiz-Caro, J.; Furstner, A. *Chem., Eur. J.* 2004, 10, 2214–2222.

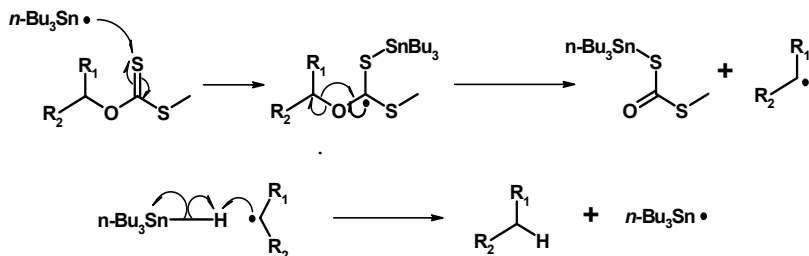
7. Lepage, O.; Kattnig, E.; Furstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15970–15971.
8. Smith, A. B. III.; Simov, V. *Org. Lett.* 2006, 8, 3315–3318.
9. Ahmad, N. M. *Yamaguchi esterification*. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007, 545–550. Огляд.
10. Wender, P. A.; Verma, V. A. *Org. Lett.* 2008, 10, 3331–3334.
11. Carrick, J. D.; Jennings, M. P. *Org. Lett.* 2009, 11, 769–772.

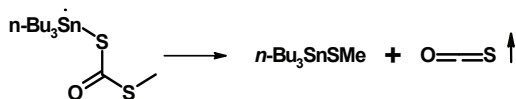
Відновлення спиртів до алканів через тіокарбонільні естери (деоксигенація за Бартоном–Маккомбі)

Цікавим прикладом відновлення спиртів до алканів є реакція Бартона–Маккомбі. У ній спирт перетворюють у тіокарбонільну похідну, яку далі відновлюють три-*n*-бутилстананом або ж іншим похідним гідриду Стануму. Три-*n*-бутилстанан легко утворює радикал – навіть при взаємодії з киснем повітря. Реакція проходить за радикальним механізмом, у процесі якого формується якісна відхідна група – COS.

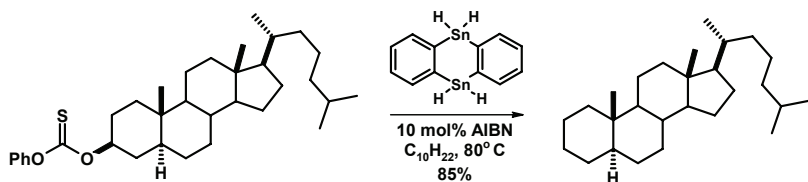


Механізм:





Приклад²:

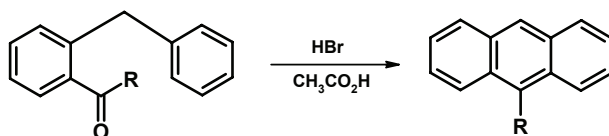


Посилання

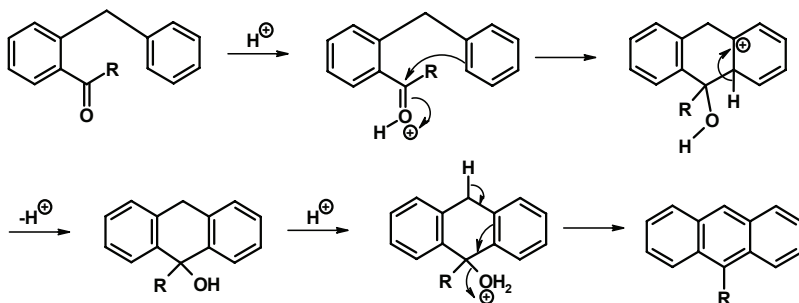
1. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1975, 1574–1585.
2. Gimisis, T.; Ballestri, M.; Ferreri, C.; Chatgililoglu, C.; Boukherroub, R.; Manuel, G., *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3897–3900.
3. Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1997, 36, 673–685.
4. Lopez, R. M.; Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6949–6950.
5. Hansen, H. I.; Kehler, J. *Synthesis* 1999, 1925–1930.
6. Boussaguet, P.; Delmond, B.; Dumartin, G.; Pereyre, M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3377–3380.
7. Cai, Y.; Roberts, B. P. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 763–766.
8. Clive, D. L. J.; Wang, J. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1192–1198.
9. Rhee, J. U.; Bliss, B. I.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1492–1493.
10. Gómez, A. M.; Moreno, E.; Valverde, S.; López, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 1830–1840.
11. Deng, H.; Yang, X.; Tong, Z.; Li, Z.; Zhai, H. *Org. Lett.* 2008, 10, 1791–1793.
12. Mancuso, J. *Barton–McCombie deoxygenation*. In *Name Reactions for Homologations-Part I*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 614–632. Огляд.

Синтез антраценів циклізацією *o*-ацилдиарилметанів (реакція Брадшера)

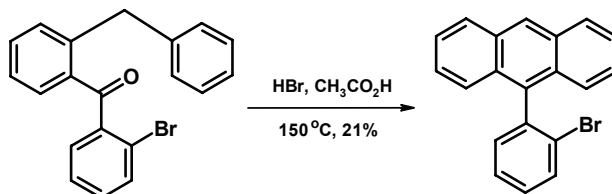
В умовах кислотного каталізу альдегіди легко взаємодіють із фенолами, утворюючи полімери. У випадку неактивованих аренів таку взаємодію провести важче. Доцільною на практиці є внутрішньомолекулярна реакція з утворенням похідних антрацену. Вона має назву реакції Брадшера.



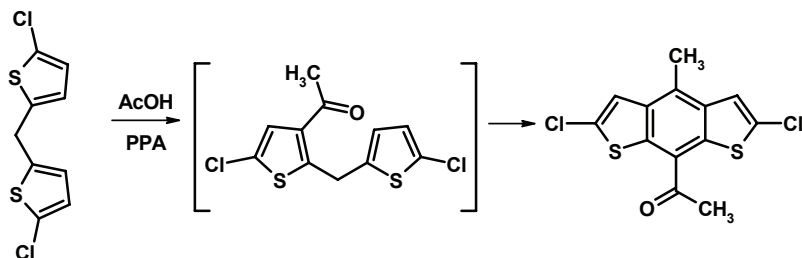
Механізм:



Приклад²:



Приклад ⁵:



Посилання

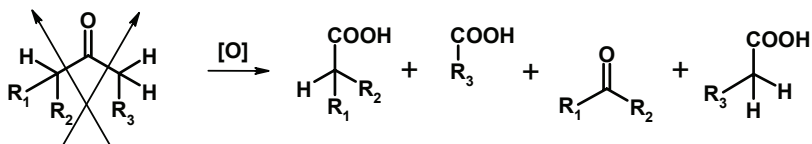
1. (a) Bradsher, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, 62, 486–488. (б) Bradsher, C. K.; Smith, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1943, 65, 451–452. (в) Bradsher, C. K.; Vingiello, F. A. *J. Org. Chem.* 1948, 13, 786–789. (г) Bradsher, C. K.; Sinclair, E. F. *J. Org. Chem.* 1957, 22, 79–81.
2. Vingiello, F. A.; Spangler, M. O. L.; Bondurant, J. E. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 2091–2094.
3. Brice, L. K.; Katstra, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 2669–2670.
4. Saraf, S. D.; Vingiello, F. A. *Synthesis* 1970, 655.
5. Ahmed, M.; Ashby, J.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1970, 1094–1095.
6. Ashby, J.; Ayad, M.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1974, 1744–1747.
7. Bradsher, C. K. *Chem. Rev.* 1987, 87, 1277–1297. Огляд.
8. Nicolas, T. E.; Franck, R. W. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6904–6911.
9. Magnier, E.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 837–840.
10. Soll, C. E.; Franck, R. W. *Heterocycles* 2006, 70, 531–540.

Розділ 4

Реакції карбонільних сполук, що приводять до скорочення С-ланцюга молекули

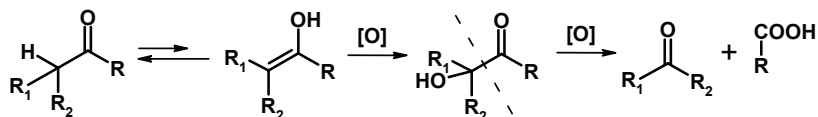
Окисне розщеплення кетонів до карбонових кислот, правило Попова

Хоча кетони є стійкими до дії окисників, потужні окисні середовища, такі як лужний розчин перманганату калію, гаряча концентрована азотна кислота або ж сполуки хрому(VI) у сірчаній кислоті здатні їх розщеплювати до карбонових кислот. Згідно з правилом Попова, при цьому утворюються всі 4 імовірні карбонові кислоти. Коли ж кетон містить вторинні алкільні замісники, замість скороченої карбонової кислоти, утворюється новий кетон:

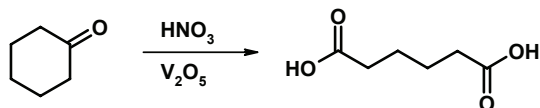


Вважають, що окиснюється енольна форма кетону. Саме тому найшвидше зазнає окиснення зв'язок вторинного алкілу з карбонільною групою (π -система відповідної енольної форми найбільш збагачена електронною густиною), а *трет*-алкіл- та арилкетони взагалі не піддаються окисненню, оскільки утворення енольної форми в такому разі є неможливим. Цю властивість використовують у синтезі важкодоступних *трет*-алкіл- та арилкарбонових кислот.

Механізм:

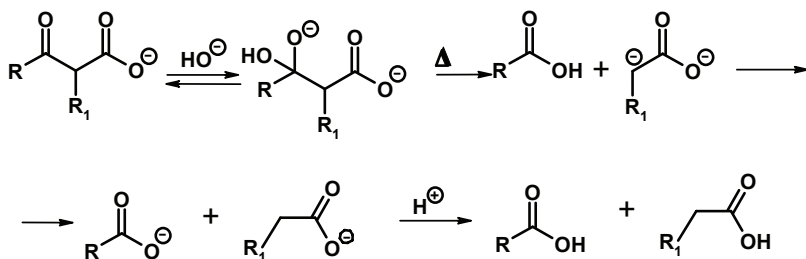


Приклад:

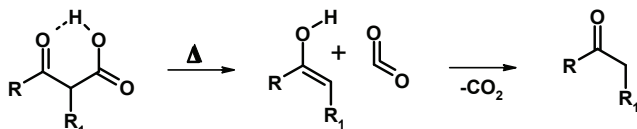


Кислотне та кетонне розщеплення β -кетокарбонових кислот

Із лугами естери β -кетокарбонових кислот і самі кислоти утворюють солі, які при нагріванні розкладаються, утворюючи солі двох карбонових кислот. Тому така реакція отримала назву кислотного розщеплення.



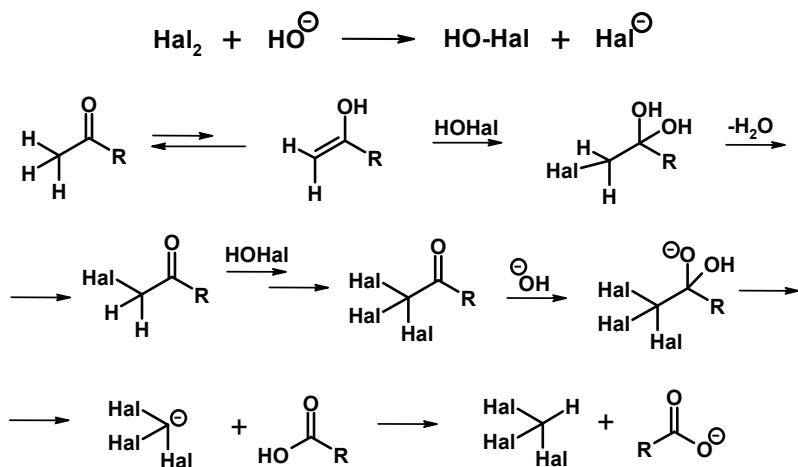
При нагріванні β -кетокарбонових кислот (яке часто проводять у підкисленому розчині), вони легко декарбоксилуються, утворюючи кетон. Така реакція отримала назву кетонного розщеплення.



Отже, кислотне розщеплення β -кетокислот відбувається при нагріванні в лужних умовах, а кетонне – у кислотах. За аналогічними механізмами розщеплюються інші β -дикарбонільні сполуки.

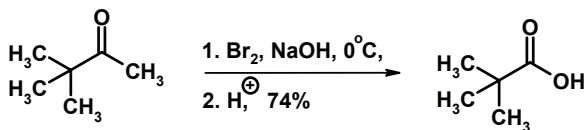
**Лужне розщеплення метилкетонів
галогенами до галоформу та карбоксилату
(галоформна реакція)**

Це – один зі зручних методів отримання важкодоступних карбонових кислот, зокрема похідних *трет*-бутилкарбонової та *трет*-бутилоцтової кислот. Реакція заснована на здатності енольної форми кетонів і їх карбаніонів приєднувати гіпо-галогеніти. У таких умовах кетон поступово перетворюється на тригалогенкетон. Далі тригалогенкетон зазнає нуклеофільної атаки гідроксид-аніоном, утворюючи карбоксилат-аніон і галоформ.

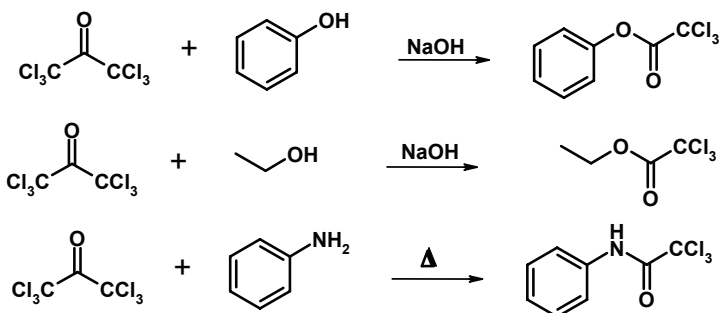


Hal= Cl, Br, I

Приклад ¹:



Одним із найбільш активних відносно до нуклеofilів галогенкетонів є гексахлорацетон, який взаємодіє з фенолами та спиртами (у слабколужних умовах), а також з амінами:

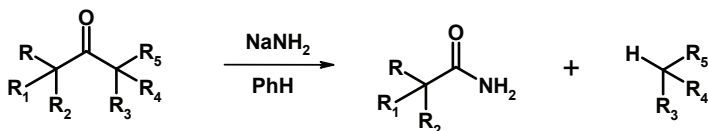


Посилання

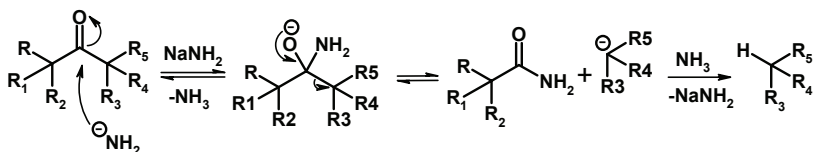
1. *Синтезы органических препаратов. Сборник 1.* Москва, Иностранная Литература, 1949, с. 412.

Розщеплення кетону до аміду й алкану (реакція Халера–Баєра)

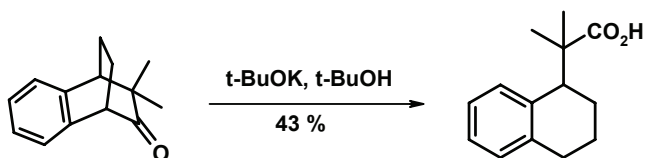
Кетони, які не здатні до енолізації, у присутності сильної основи – аміду натрію утворюють амід і відповідний розгалужений алкан.



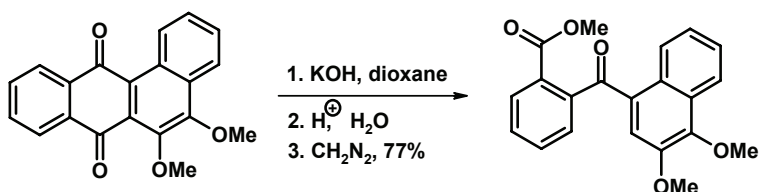
За механізмом ця реакція схожа на більш поширену реакцію – кислотне розщеплення β -кетоестерів (див. далі), із тією відмінністю, що знижена С-кислотність кетонів вимагає застосування більш сильної основи:



Приклад⁴:



Приклад⁹:



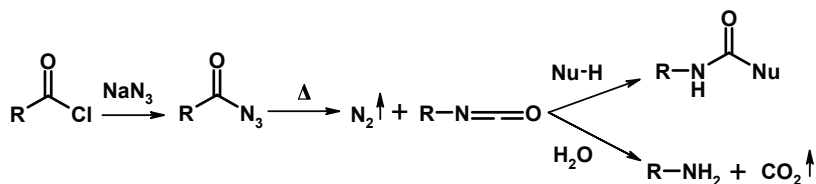
Посилання

1. Haller, A., Bauer, E. *Compt. Rend.* 1908, 147, 824–829.
2. Gilday, J. P., Gallucci, J. C., Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1399–1408.
3. Paquette, L. A., Gilday, J. P., Maynard, G. D. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5044–5053.
4. Paquette, L. A., Gilday, J. P. *Org. Prep. Proc. Int.* 1990, 22, 167–201.
5. Mehta, G., Praveen, M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 279–280.
6. Mehta, G., Venkateswaran, R. V. *Tetrahedron* 2000, 56, 1399–1422 Огляд.

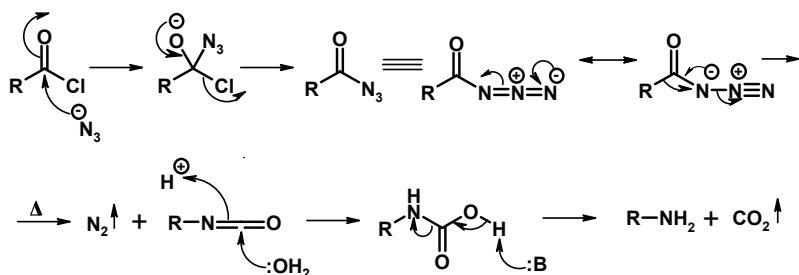
7. Arjona, O., Medel, R., Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1287–1288.
8. Ishihara, K., Yano, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 1983–1986.
9. Patra, A., Ghorai, S. K., De, S. R., Mal, D. *Synthesis* 2006, 2556–2562.
10. Braun, I., Rudroff, F., Mihovilovic, M. D., Bach, T. *Synthesis* 2007, 24, 3896–3906.

Перегрупування азидів карбонових кислот в ізоціанати (перегрупування Курціуса)

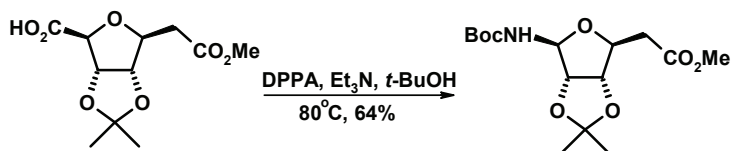
Алкіл-, вініл- та арилзаміщені ацилазиди при нагріванні або освітленні вступають у перегрупування з відщепленням молекули азоту й утворенням ізоціанатів. Подальша взаємодія ізоціанатів із нуклеофілами, часто *in situ*, призводить до карбаматів, сечовин та інших *N*-ацилпохідних. При реакції з водою утворюються відповідні аміни. Усі перетворення починають із синтезу азиду карбонової кислоти.



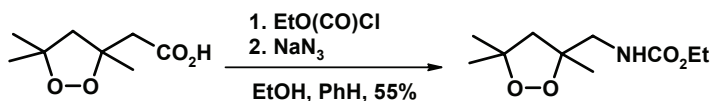
Механізм:



Приклад³:



Приклад⁴:

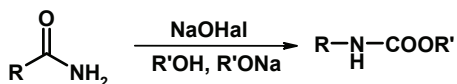
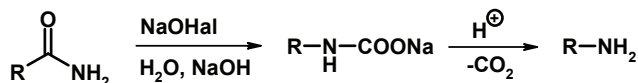


Посилання

1. Curtius, T. *Ber.* 1890, 23, 3033–3041.
2. Ng, F. W., Lin, H., Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9812–9824.
3. Van Well, R. M., Overkleeft, H. S., van Boom, J. H., Coop, A., Wang, J. B., Wang, H., van der Marel, G. A., Overhand, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 1704–1710.
4. Dussault, P. H., Xu, C. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7455–7457.
5. Holt, J., Andreassen, T., Bakke, J. M., Fiksdahl, A. *J. Heterocycl. Chem.* 2005, 42, 259–264.
6. Crawley, S. L., Funk, R. L. *Org. Lett.* 2006, 8, 3995–3998.
7. Tada, T., Ishida, Y., Saigo, K. *Synlett* 2007, 235–238.
8. Sawada, D., Sasayama, S., Takahashi, H., Ikegami, S. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 1064–1068.
9. Rojas, C. M. Curtius Rearrangements. In: *Name Reactions for Homologations-Part II*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 136–163 Огляд.

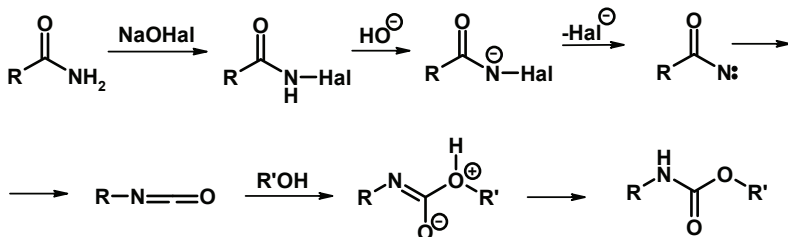
Перегрупування галогенамідів у ізоціанати (перегрупування Гофмана)

Це – метод отримання аміну чи уретану з аміду. Аміди карбонових кислот після галогенування в лужних умовах перетворюються на галогенаміди. Останні в цих умовах здатні утворювати активні інтермедіати – нітрени, які миттєво перегруповуються в ізоціанати. Ізоціанати – теж активні π -дефіцитні сполуки. Вони взаємодіють із нуклеофілом (водою, спиртом), що міститься в реакційній суміші, перетворюючись на карбамати чи уретани. При підкисленні карбамати декарбоксилуються, утворюючи сіль аміну.

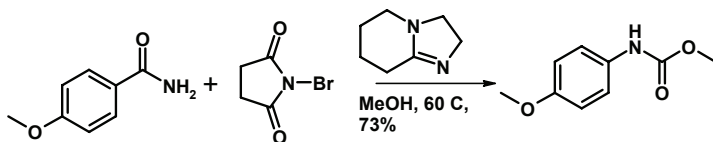


Hal= Cl, Br, I

Механізм реакції аналогічний до перегрупувань Курціуса, Лоссена та Шміда (відноситься до секстетних перегрупувань, див. також перегрупування Вольфа):



Приклад¹:

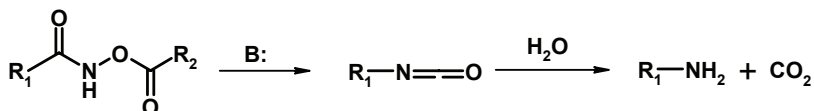


Посилання

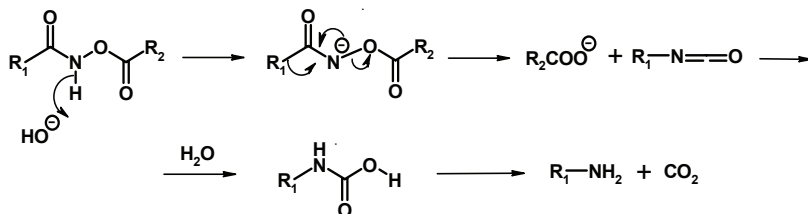
1. J. W. Keillor, X. Huang, *Org. Synth.* 2002, 78, 234-236.

Перегрупування естерів гідроксамових кислот у ізоціанати (перегрупування Лоссена)

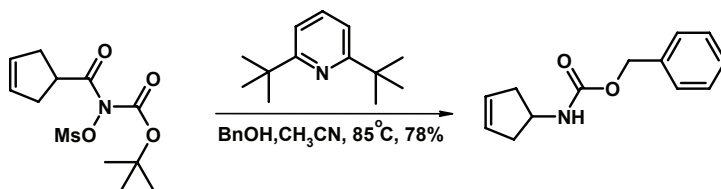
Перегрупування Лоссена є аналогом перегрупувань Гофмана та Курціуса. Усі три реакції між собою відрізняються лише методом генерування нітренового інтермедіата, який і перегрупується в ізоціанат. У методі Лоссена це здійснюється шляхом термічного чи основно-опосередкованого розпаду активованих гідроксаматів, які *in situ* генеруються з відповідних гідроксамових кислот. Активація гідроксамових кислот досягається шляхом *O*-ацилювання, *O*-арилування, хлорування чи *O*-сульфонілування. Гідроксамові кислоти можуть також бути активовані фосфорною кислотою, карбодіімідом, в умовах реакції Міцунобу, силілуванням тощо. Умови перегрупування Лоссена дозволяють виділити активні продукти реакції – ізоціанати у чистому вигляді.



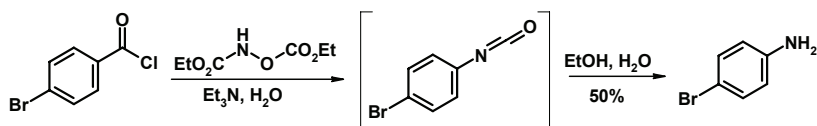
Механізм:



Приклад⁶:



Приклад⁷:



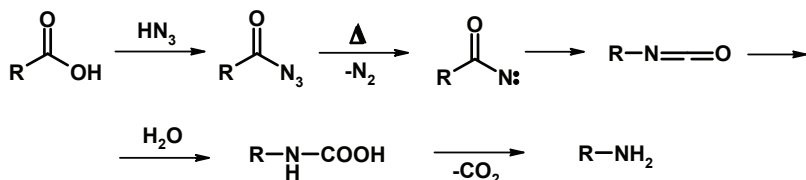
Посилання

1. Lossen, W. *Ann.* 1872, 161, 347.
2. Bauer, L., Exner, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1974, 13, 376.
3. Lipczynska-Kochany, E. *Wiad. Chem.* 1982, 36, 735–756.
4. Casteel, D. A., Gephart, R. S., Morgan, T. *Heterocycles* 1993, 36, 485–495.
5. Zalipsky, S. *Chem. Commun.* 1998, 69–70.
6. Stafford, J. A., Gonzales, S. S., Barrett, D. G., Suh, E. M., Feldman, P. L. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 10040–10044.
7. Anilkumar, R., Chandrasekhar, S., Sridhar, M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5291–5293.
8. Abbady, M. S., Kandeel, M. M., Youssef, M. S. K. *Phosphorous, Sulfur and Silicon* 2000, 163, 55–64.
9. Ohmoto, K., Yamamoto, T., Horiuchi, T., Kojima, T., Hachiya, K., Hashimoto, S., Kawamura, M., Nakai, H., Toda, M. *Synlett.* 2001, 299–301.
10. Choi, C., Pfefferkorn, J. A. Lossen rearrangement. In: *Name Reactions for Homologations-Part II*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 200–209 Огляд.

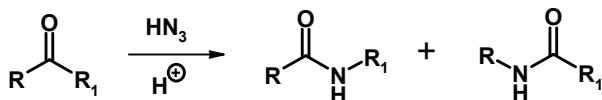
Перегрупування кетонів і карбонових кислот у присутності гідроген азиду (реакція Шмідта)

Альдегіди, кетони, карбонові кислоти, спирти й алкени взаємодіють із гідроген азидом. Утворені продукти при нагріванні розкладаються, утворюючи нітрени й азот. Нітрени, як надзвичайно реакційно здатні інтермедіати, зазнають перегрупувань молекулярного скелета. Із карбонових кислот утворюються аміни (див. також перегрупування Курціуса, що має ідентичний механізм), зі спиртів та алкенів – іміни. У випадках альдегідів і кетонів утворюються аміді карбонових кислот.

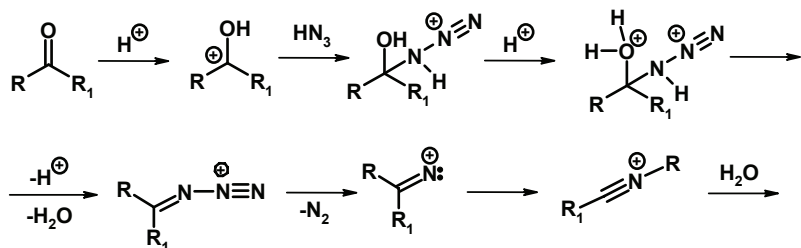
Для карбонових кислот:

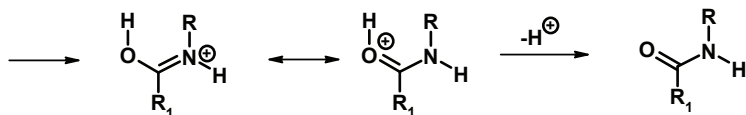


Для альдегідів і кетонів:

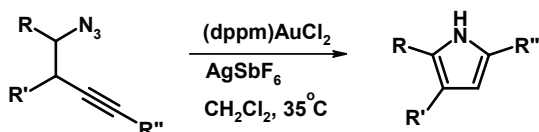


Механізм:





Приклад¹:

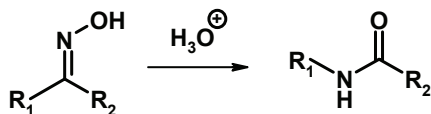


Посилання

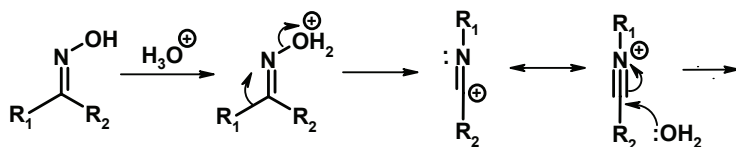
1. D. J. Gorin, N. R. Davis, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11260–11261.

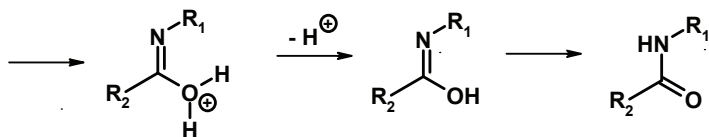
Каталізоване кислотами Льюїса перегрупування оксимів в аміди (перегрупування Бекмана)

У присутності сильних кислот оксими утворюють нітрени – надзвичайно нестабільні сполуки з секстетом електронів біля атома нітрогену. Нітрени миттєво перетворюються в аміди шляхом міграції алкільного або арильного карбаніону. Будову продукту в такому перегрупуванні визначає конфігурація вихідного оксиму: завжди мігрує група, яка перебуває у *транс*-положенні до OH-групи оксиму.

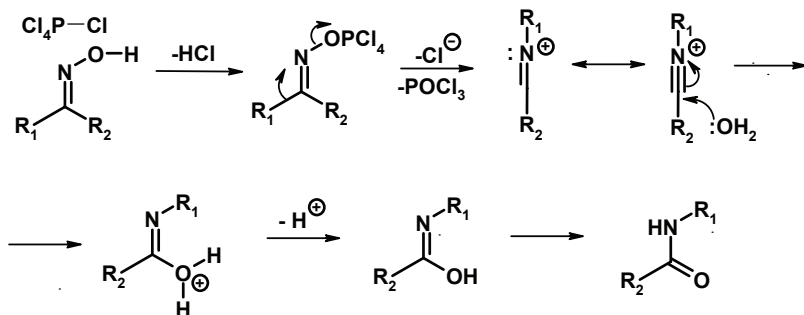


Механізм каталізу протонними кислотами:

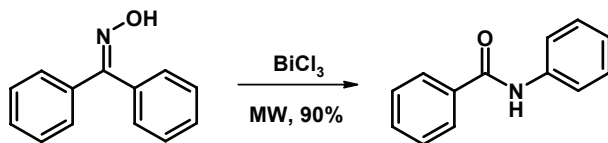




У присутності PCl_5 :



Приклад³:



Посилання

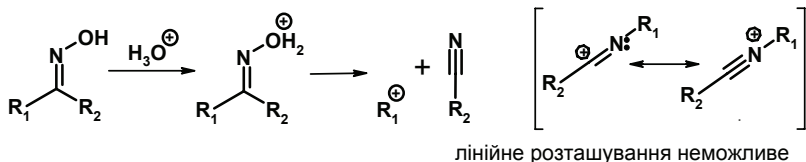
1. Beckmann, E. *Chem. Ber.* 1886, 89, 988.
2. Gawley, R. E. *Org. React.* 1988, 35, 1–420. Огляд.
3. Thakur, A. J., Boruah, A., Prajapati, D., Sandhu, J. S. *Synth. Commun.* 2000, 30, 2105–2011.
4. Khodaei, M. M., Meybodi, F. A., Rezai, N., Salehi, P. *Synth. Commun.* 2001, 31, 2047–2050.
5. Torisawa, Y., Nishi, T., Minamikawa, J.-i. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 387–390.
6. Hilmey, D. G., Paquette, L. A. *Org. Lett.* 2005, 7, 2067–2069.
7. Fernández, A. B., Boronat, M., Blasco, T., Corma, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 2370–2373.

8. Collison, C. G., Chen, J., Walvoord, R. *Synthesis* 2006, 2319–2322.

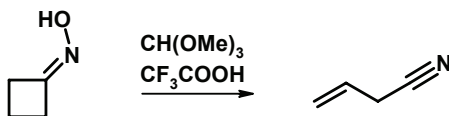
9. Kumar, R. R., Vanitha, K. A., Balasubramanian, M. *Beckmann rearrangement. In: Name Reactions for Homologations-Part II*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009, 274–292 Огляд.

Синтез нітрилів шляхом перегрупування оксимів стерично напружених кетонів (аномальне перегрупування Бекмана)

Коли мігруючий замісник (у вищенаведених прикладах – R_1) зі стеричних причин не може мігрувати до атома нітрогену, продуктом перегрупування Бекмана є нітрил. Таке протікання реакції часто спостерігається для оксимів напружених циклічних кетонів, коли лінійне розташування замісників, яке необхідне для стабілізації перехідного стану "звичайного" перегрупування неможливе:



Приклад:

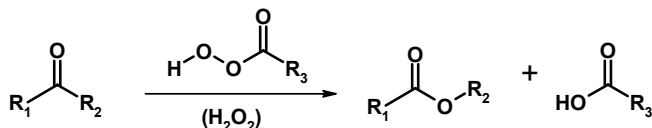


Посилання:

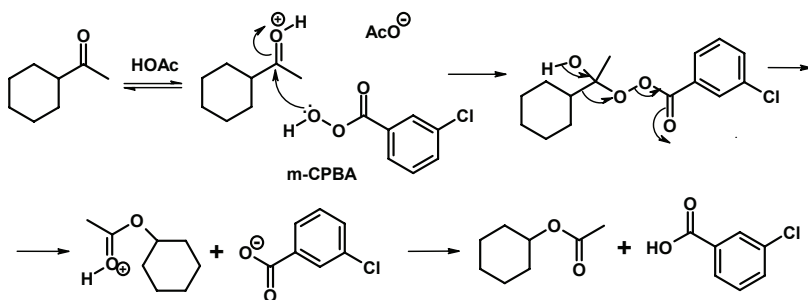
1. Wang, C., Rath, N. P., Covey, D. F. *Tetrahedron* 2007, 63, 7977–7984.

Перекисне перегрупування альдегідів і кетонів в естери (перегрупування Байєра–Вілігера)

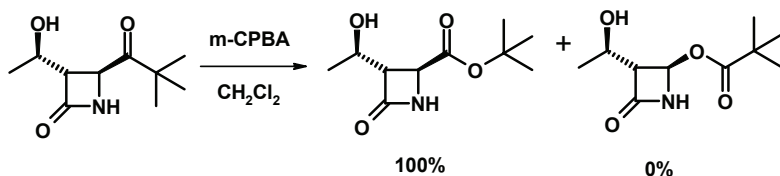
В умовах кислотного каталізу алкілальдегіди й кетони здатні взаємодіяти з пероксокислотами та пероксидом гідрогену, утворюючи естери внаслідок перегрупування проміжного аддукту. У цій реакції найбільш збагачена електронною густиною алкільна група (найбільш заміщений вуглець) мігрує першою. Загальний порядок міграції: третинний алкіл > циклогексил > вторинний алкіл > бензил > >феніл > первинний алкіл > метил >>> H. Для заміщених арилів: $n\text{-MeO-Ar} > n\text{-Me-Ar} > n\text{-Cl-Ar} > n\text{-Br-Ar} > n\text{-MeO-Ar} > n\text{-O}_2\text{N-Ar}$.



Механізм:



Приклад⁵:

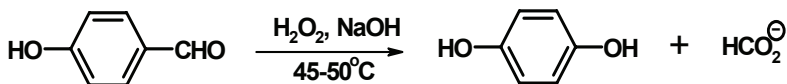


Посилання

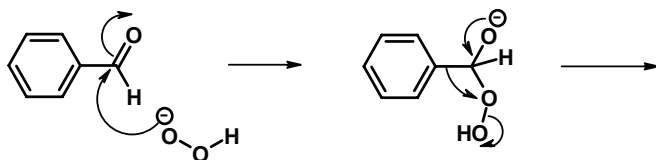
1. A. Baeyer, A., Villiger, V. *Ber.* 1899, 32, 3625–3633.
2. Krow, G. R. *Org. React.* 1993, 43, 251–798. Огляд.
3. Renz, M., Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 4, 737–750. Огляд.
4. Wantanabe, A., Uchida, T., Ito, K., Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 4481–4485.
5. Laurent, M., Ceresiat, M., Marchand-Brynaert, J. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3194–3197.
6. Brady, T. P., Kim, S. H., Wen, K., Kim, C., Theodorakis, E. A. *Chem. Eur. J.* 2005, 11, 7175–7190.
7. Curran, T. T. *Baeyer–Villiger oxidation*. In: *Name Reactions for Functional Group Transformations*, Li, J. J., Corey, E. J., eds., John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007, 160–182. Огляд.
8. Demir, A. S., Aybey, A. *Tetrahedron* 2008, 64, 11256–11261.
9. Baj, S., Chrobok, A. *Synth. Commun.* 2008, 38, 2385–2391.
10. Malkov, A. V., Friscourt, F., Bell, M., Swarbrick, M. E., Kovcovsky, P. *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 3996–4003.

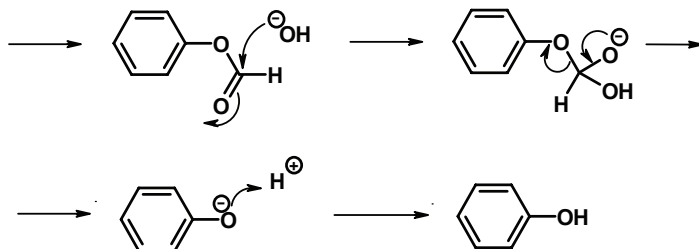
Перетворення арилальдегіду або арилкетону у фенол (окиснення за Дакіном)

Окиснення ароматичних альдегідів чи кетонів у феноли при дії пероксиду водню в лужному середовищі є варіантом реакції Байєра–Вілігера, яку з ароматичними сполуками проводять у лужних умовах.

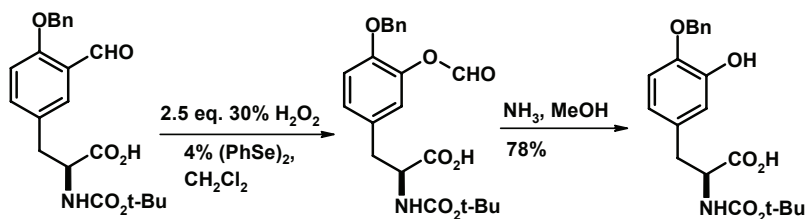


Механізм:

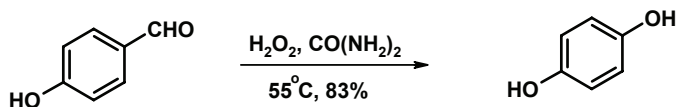




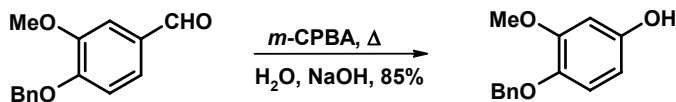
Приклад⁶:



Приклад⁷:



Приклад⁹:



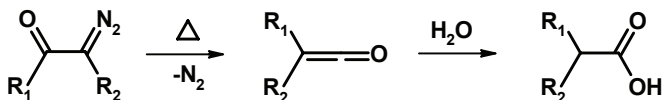
Посилання

1. Dakin, H. D. *Am. Chem. J.* 1909, 42, 477–498.
2. Hocking, M. B., Bhandari, K., Shell, B., Smyth, T. A. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 4208–4215.
3. Matsumoto, M., Kobayashi, H., Hotta, Y. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 4740–4741.

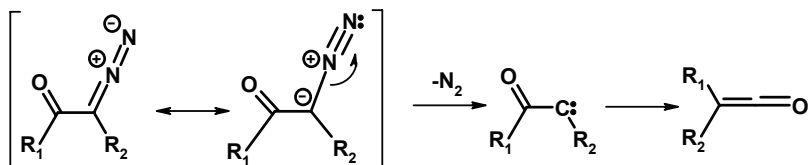
4. Zhu, J., Beugelmanns, R., Bigot, A., Singh, G. P., Bois-Choussy, M. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 7401–7404.
5. Guzmán, J. A., Mendoza, V., García, E., Garibay, C. F., Olivares, L. Z., Maldonado, L. A. *Synth. Commun.* 1995, 25, 2121–2133.
6. Jung, M. E., Lazarova, T. I. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1553–1555.
7. Varma, R. S., Naicker, K. P. *Org. Lett.* 1999, 1, 189–191.
8. Lawrence, N. J., Rennison, D., Woo, M., McGown, A. T., Hadfield, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 51–54.
9. Teixeira da Silva, E., Camara, C. A., Antunes, O. A. C., Barreiro, E. J., Fraga, C. A. M. *Synth. Commun.* 2008, 38, 784–788.
10. Alamgir, M., Mitchell, P. S. R., Bowyer, P. K., Kumar, N., Black, D. St. C. *Tetrahedron*, 2008, 64, 7136–7142.

Перегрупування діазокетонів у кетени (перегрупування Вольфа)

Діазокетони є досить нетривкими сполуками, які при нагріванні або освітленні утворюють карбени – сполуки, що містять шестиелектронний атом карбону. Карбени, як дуже реакційноздатні сполуки, швидко зазнають перегрупування. У випадку α -діазокетонів вони утворюють кетени.

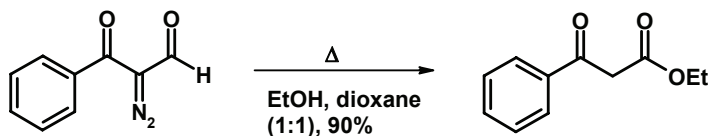


Механізм:

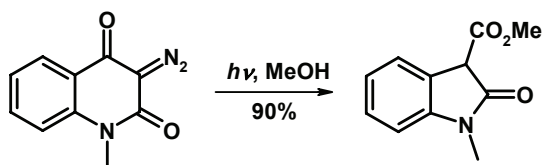


Оброблення кетену водою дає відповідну гомологічну карбонову кислоту.

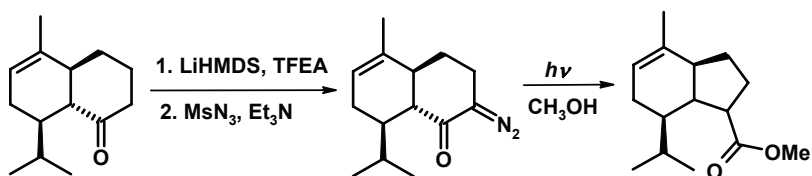
Приклад²:



Приклад³:



Приклад⁴:



Посилання

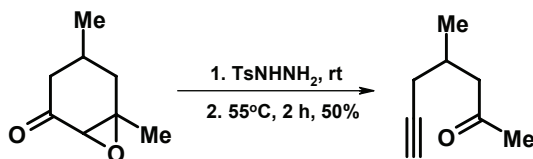
1. Wolff, L. *Ann.* 1912, 394, 23–108.
2. Zeller, K.-P., Meier, H., Müller, E. *Tetrahedron* 1972, 28, 5831–5838.
3. Kappe, C., Fäber, G., Wentrup, C., Kappe, T. *Ber.* 1993, 126, 2357–2360.
4. Taber, D. F., Kong, S., Malcolm, S. C. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7953–7956.
5. Yang, H., Foster, K., Stephenson, C. R. J., Brown, W., Roberts, E. *Org. Lett.* 2000, 2, 2177–2179.
6. Kirmse, W. "100 years of the Wolff Rearrangement" *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 2193–2256. Огляд.
7. Julian, R. R., May, J. A., Stoltz, B. M., Beauchamp, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4478–4486.

- Розщеплення α,β -епоксидів
альдегідів і кетонів сульфонілгідрозидами
(фрагментація за Ешенмозером–Танабе)**

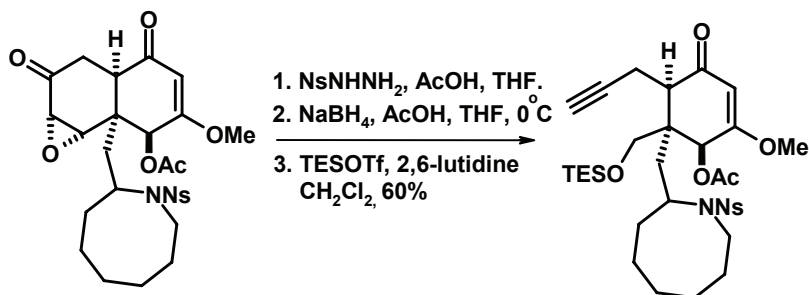
$$\begin{array}{c} \text{R}_2 \quad \text{R}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \quad \text{R}_1 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \xrightarrow[\text{3. OH}^\ominus]{\begin{array}{l} \text{1. H}_2\text{O}_2, \text{OH}^\ominus \\ \text{2. H}_2\text{NNHSO}_2\text{Ar, H}^\oplus \end{array}} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_2 \text{C} \text{R}_3 \end{array} + \text{R} \text{C} \equiv \text{CR}_1$$

The reaction scheme illustrates the synthesis of alkynes from 1,3-dicarbonyl compounds. It begins with a 1,3-dicarbonyl compound reacting with hydroxylamine (HO-NH_2) to form a diazo intermediate. This intermediate then reacts with a sulfonamide ($\text{H}_2\text{NNHSO}_2\text{Ar}$) in the presence of an acid catalyst (H^+) to form a diazo sulfonate. Finally, treatment with hydroxide (OH^-) leads to the formation of the alkyne ($\text{R-C}\equiv\text{C-R}_1$), a sulfonamide (SO_2Ar^-), and nitrogen gas (N_2).

Приклад⁷:



Приклад⁹:

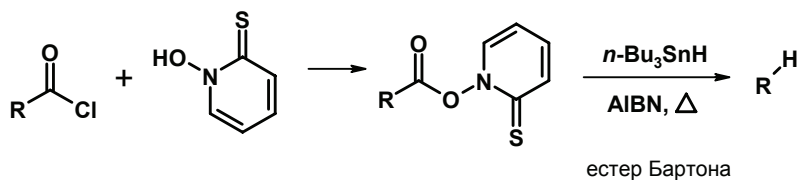


Посилання

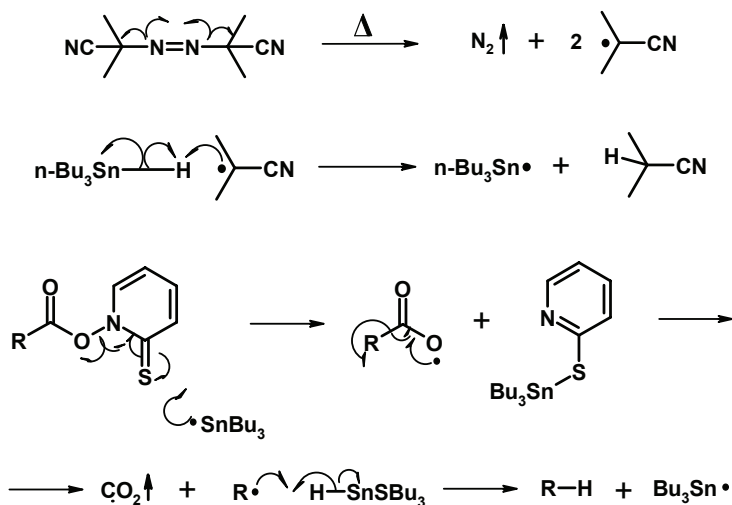
1. Eschenmoser, A., Felix, D., Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* 1967, 50, 708–713.
2. Tanabe, M., Crowe, D. F., Dehn, R. L. *Tetrahedron Lett.* 1967, 3943–3946.
3. Felix, D., Müller, R. K., Horn, U., Joos, R., Schreiber, J., Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* 1972, 55, 1276–1319.
4. Batzold, F. H., Robinson, C. H. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 313–317.
5. Covey, D. F., Parikh, V. D. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5315–5318.
6. Chinn, L. J., Lenz, G. R., Choudary, J. B., Nutting, E. F., Papaioannou, S. E., Metcalf, L. E., Yang, P. C., Federici, C., Gauthier, M. *Eur. J. Med. Chem.* 1985, 20, 235–240.
7. Dai, W., Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1900–1908.
8. Mück-Lichtenfeld, C. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1366–1375.
9. Kita, Y., Toma, T., Kan, T., Fukuyama, T. *Org. Lett.* 2008, 10, 3251–3253.

Перетворення карбонової кислоти в алкан за допомогою N-гідрокситіопіридо-2 (радикальне декарбоксилювання за Бартоном)

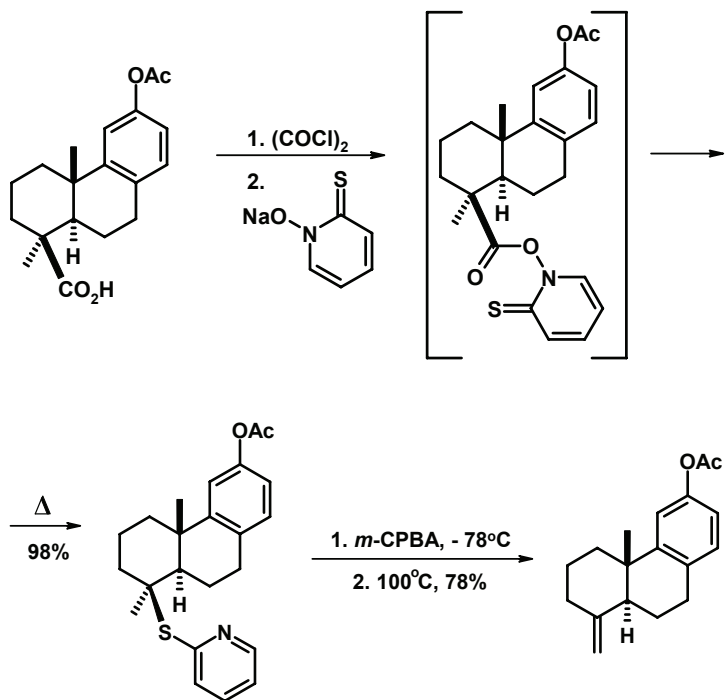
Один із методів "м'якого" перетворення карбонових кислот в алкани полягає у взаємодії їхніх хлорангідридів із N-гідрокситіопіридоном-2. Утворений N-ацилокситіопіридон-2 (естер Бартона) далі за радикальним механізмом взаємодіє з трибутилстананом, утворюючи діоксид карбону й алкан. Тут використана здатність карбоксил-радикалів легше втрачати CO₂ порівняно з карбоксилат-аніонами.



Механізм:



Приклад³:



Посилання

1. Barton, D. H. R., Crich, D., Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1983, 939–941.
2. Barton, D. H. R., Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.* 1986, 58, 675–684.
3. Cochane, E. J., Lazer, S. W., Pinhey, J. T., Whitby, J. D. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7111–7114.
4. Barton, D. H. R. *Aldrichimica Acta* 1990, 23, 3. Огляд.
5. Crich, D., Hwang, J.-T., Yuan, H. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 6189–6198.
6. Yamaguchi, K., Kazuta, Y., Abe, H., Matsuda, A., Shuto, S. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9255–9262.
7. Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis* Oxford University Press: Oxford, UK, 2003.

8. Carry, J.-C., Evers, M., Barriere, J.-C., Bashiardes, G., Bensoussan, C., Gueguen, J.-C., Dereu, N., Filoche, B., Sable, S., Vuilhorgne, M., Mignani, S. *Synlett* 2004, 316–320.
9. Brault, L., Denance, M., Banaszak, E., El Maadidi, S., Battaglia, E., Bagrel, D., Samadi, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 42, 243–247.
10. Guthrie, D. B., Curran, D. P. *Org. Lett.* 2009, 11, 249–251.

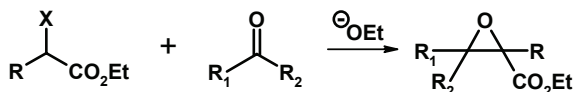
Розділ 5

Синтез гетероциклічних сполук

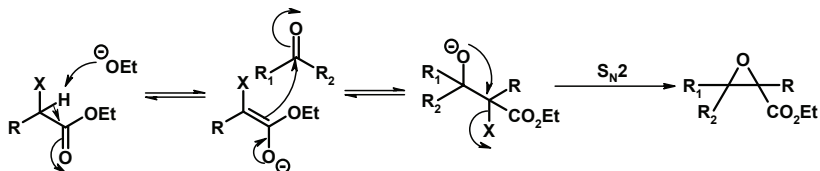
Синтез малих (3- і 4-членних) гетероциклічних сполук

Синтез α,β -епоксиестерів альдольною конденсацією α -галогеноестерів із карбонільними сполуками (конденсація Дарзана)

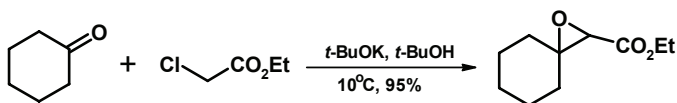
α,β -Епоксиди синтезують шляхом каталізованої основою конденсації α -галогеноестерів із карбонільними сполуками.



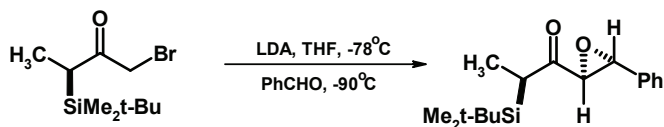
Механізм:



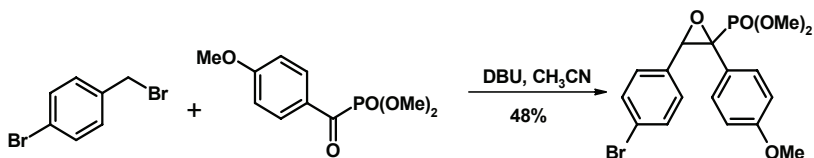
Приклад⁴:



Приклад⁶:



Приклад¹⁰:

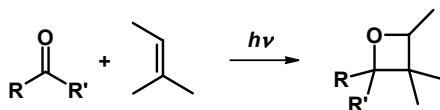


Посилання

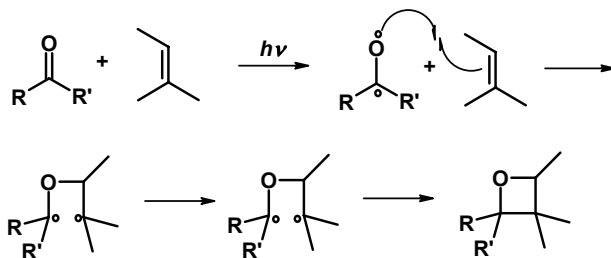
1. Darzens, G. A. *Compt. Rend. Acad. Sci.* 1904, 139, 1214–1217.
2. Newman, M. S.; Magerlein, B. *J. Org. React.* 1949, 5, 413–441. Огляд.
3. Ballester, M. *Chem. Rev.* 1955, 55, 283–300. Огляд.
4. Hunt, R. H.; Chinn, L. J.; Johnson, W. S. *Org. Syn. Coll.* IV, 1963, 459.
5. Rosen, T. *Darzens Glycidic Ester Condensation In Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 2, 409–439. Огляд.
6. Enders, D.; Hett, R. *Synlett* 1998, 961–962.
7. Davis, F. A.; Wu, Y.; Yan, H.; McCoull, W.; Prasad, K. R. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2410–2419.
8. Myers, B. J. *Darzens Glycidic Ester Condensation. In Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 15–21. Огляд.
9. Achard, T. J. R.; Belokon, Y. N.; Ilyin, M.; Moskalenko, M.; North, M.; Pizzato, F. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 2965–2969.
10. Demir, A. S.; Emrullahoglu, M.; Pirkin, E.; Akca, N. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 8992–8997.

Синтез оксетанів шляхом фотоциклізації карбонільних сполук з алкенами (реакція Патерно–Бюхі)

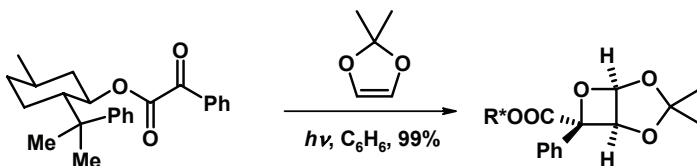
Фотоіндукована електроциклізація карбонільної сполуки й алкену з утворенням полізаміщених оксетанових кільцевих систем.



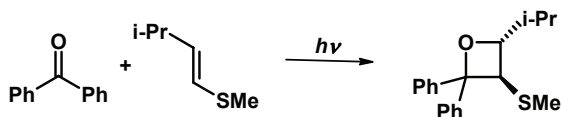
Механізм. Після поглинання фотона карбонільна сполука стає більш потужним π -акцептором, що приводить до утворення π -комплексу й далі – ковалентного C–O зв'язку зі стерично найменш навантаженим атомом карбону алкену. Утворений бірадикал після переходу у синглетний стан перетворюється в кінцевий продукт – оксетан:



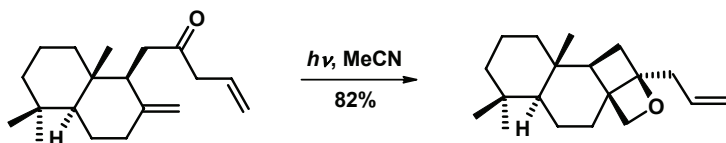
Приклад²:



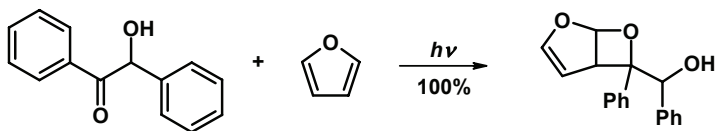
Приклад⁴:



Приклад⁶:



Приклад⁸:



Посилання

1. (a) Paterny, E., Chieffi, G. *Gazz. Chim. Ital.* 1909, 39, 341 361.
(b) Buchi, G., Inman, C. G., Lipinsky, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 4327 4331.
2. Koch, H., Runsink, J., Scharf, H.-D. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3217 3220.
3. Carless, H. A. J. In *Synthetic Organic Photochemistry*, Horspool, W. M., Ed., Plenum Press: New York, 1984, 425. Огляд.
4. Morris, T. H., Smith, E. H., Walsh, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 964 965.
5. Porco, J. A., Jr., Schreiber, S. L. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds., Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 5, 151–192. Огляд.
6. de la Torre, M. C., Garcia, I., Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6611–6618.
7. Griesbeck, A. G., Mauder, H., Stadtmüller, S. *Acc. Chem. Res.* 1994, 27, 70 75. Огляд.

8. D'Auria, M., Emanuele, L., Racioppi, R. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3877–3880.

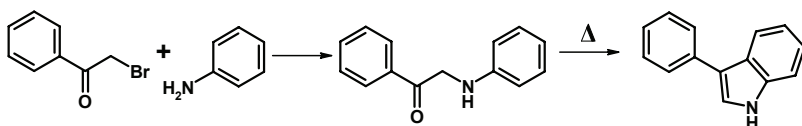
9. Liu, C. M. *Paternó-Büchi Reaction*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds., Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 44–49. Огляд.

10. Cho, D. W., Lee, H.-Y., Oh, S. W., Choi, J. H., Park, H. J., Mariano, P. S., Yoon, U. C. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4539–4547.

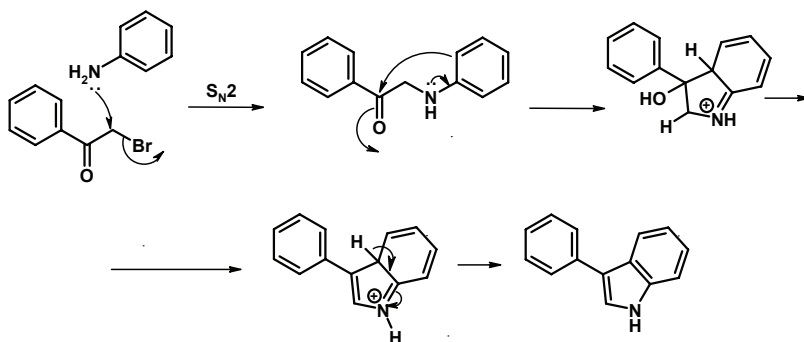
Синтез п'ятичленних гетероциклічних сполук

Синтез 3-ариліндолів з α -галогенокетонів та анілінів (індольний синтез Бішлера–Мохлау)

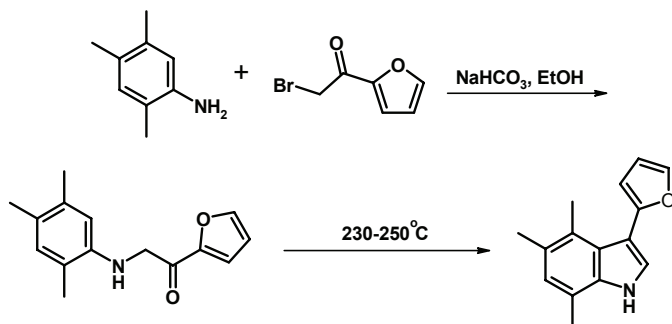
Індольний синтез Бішлера–Мохлау, також відомий як індольний синтез Бішлера, це синтез 3-ариліндолів циклізацією α -ариламінокетонів у присутності надлишку анілінів.



Механізм:



Приклад⁵:

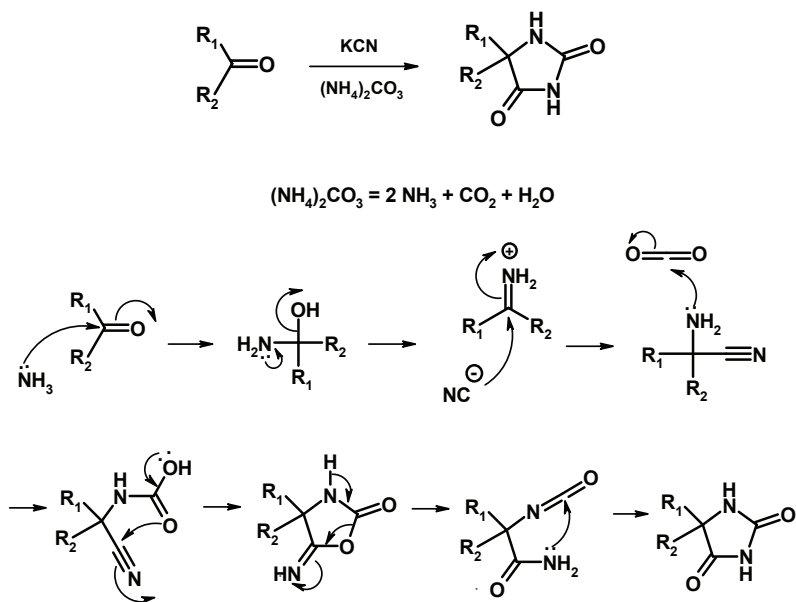


Посилання

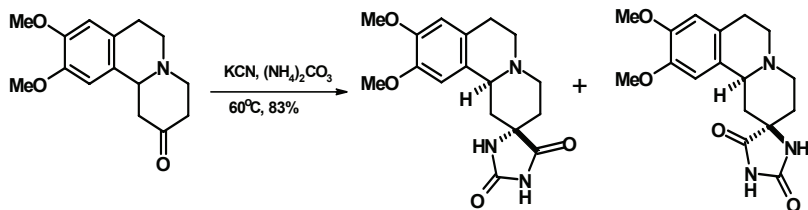
1. Möhlau, R. *Ber.* 1881, *14*, 171–175.
2. Bischler, A.; Fireman, P. *Ber.* 1893, *26*, 1346–1349.
3. Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, 1970, 164.
4. Buu-Hoi, N. P.; Saint-Ruf, G.; Deschamps, D.; Bigot, P. *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 2606–2609.
5. Houlihan, W. J., Ed.; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Indoles*, Wiley & Sons: New York, 1972.
6. Bigot, P.; Saint-Ruf, G.; Buu-Hoï, N. P. *J. Chem. Soc., Perkin I* 1972, 2573–2576.
7. Bancroft, K. C. C.; Ward, T. J. *J. Chem. Soc., Perkin I* 1974, 1852–1858.
8. Coïc, J. P.; Saint-Ruf, G.; Brown, K. *J. Heterocycl. Chem.* 1978, *15*, 1367–1371.
9. Henry, J. R.; Dodd, J. H. *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 8763–8764.
10. Pchalek, K.; Jones, A. W.; Wekking, M. M. T.; Black, D. S. C. *Tetrahedron* 2005, *61*, 77–82.
11. Sridharan, V.; Perumal, S.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Synlett* 2006, 91–95.

Синтез гідантоїнів з альдегідів та кетонів при взаємодії з ціанідом амонію (реакція Бюхерера–Бергса)

Утворення гідантоїнів із карбонільних сполук за участю ціаніду калію (KCN) і карбонату амонію $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ або з ціаногідринів і карбонату амонію. Належить до категорії мультикомпонентних реакцій.



Приклад⁵:

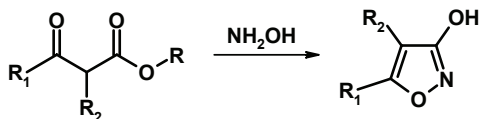


Посилання

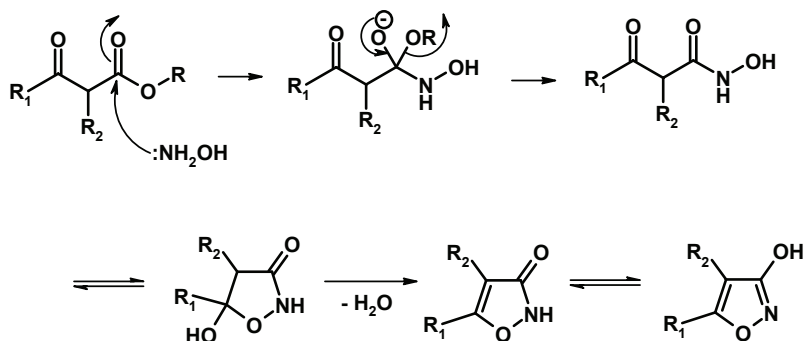
1. Berge, H. Ger. Pat. 566,094, 1929.
2. Bucherer, H. T., Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* 1934, 140, 291–316. (Механізм).
3. Ware, E. *Chem. Rev.* 1950, 46, 403–470. Огляд.
4. Wieland, H. In *Houben Weyl's Methoden der organischen Chemie*, Vol. XI/2, 1958, p. 371. Огляд.
5. Menéndez, J. C.; Díaz, M. P.; Bellver, C.; Söllhuber, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* 1992, 27, 61–66.
6. Domínguez, C.; Ezquerro, A.; Prieto, L.; Espada, M.; Pedregal, C. *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, 511–514.
7. Zaidlewicz, M.; Cytarska, J.; Dzielendziak, A.; Ziegler-Borowska, M. *ARKIVOC*, 2004, iii, 11–21.
8. Li, J. J. *Bucherer–Bergs Reaction*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 266–274. Огляд.
9. Sakagami, K.; Yasuhara, A.; Chaki, S.; Yoshikawa, R.; Kawakita, Y.; Saito, A.; Taguchi, T.; Nakazato, A., *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 4359–4366.
10. Wuts, P. G. M.; Ashford, S. W.; Conway, B.; Havens, J. L.; Taylor, B.; Hritzko, B.; Xiang, Y.; Zakarias, P. S. *Org. Proc. Res. Dev.* 2009, 13, 331–335.

Утворення 3-ізоксазололів при взаємодії гідроксиламіну з β -кетоестерами (ізоксазольний синтез Кляйзена)

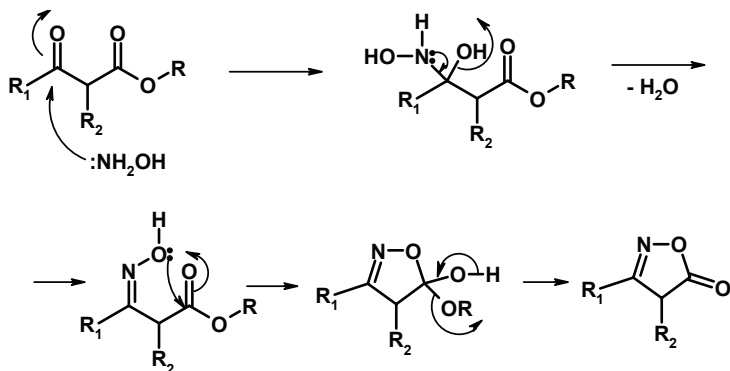
Циклізація β -кетоестерів і гідроксиламіну з утворенням 3-гідроксіізоксазололів (3-ізоксазололів).



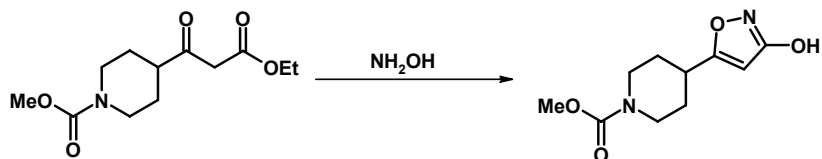
Механізм:



Побічна реакція:



Приклад⁷:



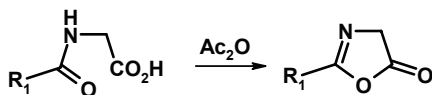
Посилання

1. (a) Claisen, L; Lowman, O. E. *Ber.* 1888, 21, 784. (б) Claisen, L.; Zedel, W. *Ber.*, 1891, 24, 140. (в) Hantzsch, A. *Ber.* 1891, 24, 495–506.

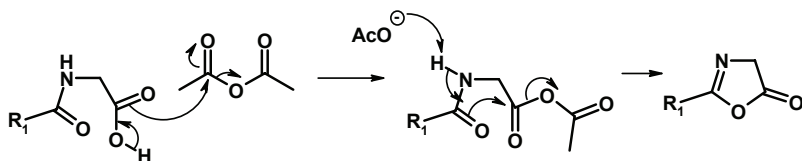
2. Barnes, R. A. In *Heterocyclic Compounds*; Elderfield, R. C., Ed.; Wiley: New York, 1957; Vol. 5, p 474. Огляд.
3. Loudon, J. D. In *Chemistry of Carbon Compounds*; Rodd, E. H., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1957; Vol. 4a, p. 345. Огляд.
4. McNab, H. *Chem. Soc. Rev.* 1978, 7, 345–358. Огляд.
5. Chen, B.-C. *Heterocycles* 1991, 32, 529–597. Огляд.
6. Frolund, B.; Kristiansen, U.; Brehm, L.; Hansen, A. B.; Krogs-gaard-Larsen, K.; Falch, E. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 3287–3296.
7. Sorensen, U. S.; Falch, E.; Krogs-gaard-Larsen, K. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1003–1007.
8. Madsen, U.; Bräuner-Osborne, H.; Frydenvang, K.; Hvene, L.; Johansen, T.N.; Nielsen, B.; Sánchez, C.; Stensbøl, T.B.; Bischoff, F.; Krogs-gaard-Larsen, K. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1051–1059.
9. Brooks, D. A. *Claisen Isoxazole Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 220–224. Огляд.

Утворення оксазол-5-онів дегідратацією α -ациламінокислот (азлактоновий синтез Ерленмейера–Пльохля)

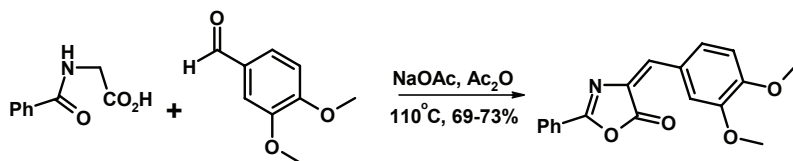
Отримання 5-оксазolonів (або "азалактонів") циклізацією ацилгліцинів у присутності оцтового ангідриду.



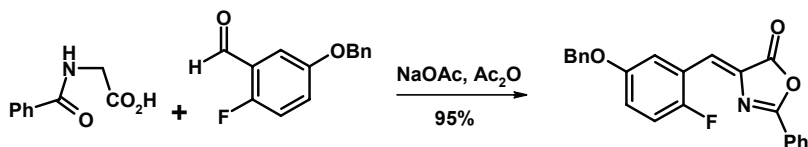
Механізм:



Приклад²:



Приклад⁹:

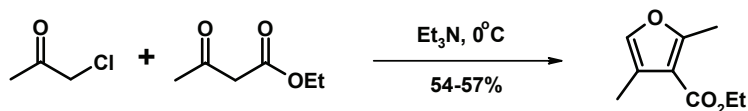


Посилання

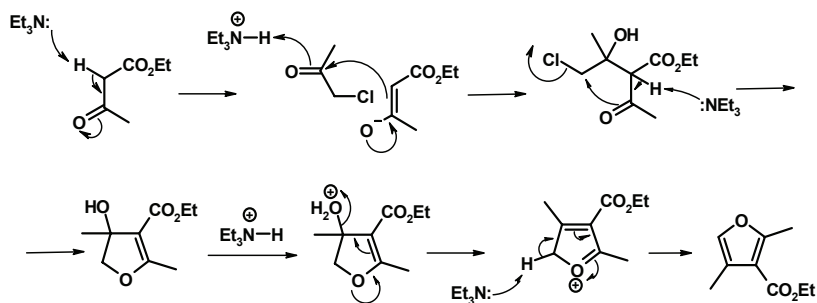
1. (a) Plöchl, J. *Ber.* 1884, *17*, 1616–1624. (б) Erlenmeyer, E., Jr. *Ann.* 1893, *275*, 1–3.
2. Buck, J. S.; Ide, W.S. *Org. Synth. Coll. II*, 1943, 55.
3. Carter, H. E. *Org. React.* 1946, *3*, 198–239. Огляд.
4. Baltazzi, E. *Quart. Rev. Chem. Soc.* 1955, *9*, 150–173. Огляд.
5. Filler, R.; Rao, Y. S. *New Development in the Chemistry of Oxazolines*, In *Adv. Heterocyclic Chem*; Katritzky, A. R.; Boulton, A. J., Eds; Academic Press, Inc: New York, 1977, Vol. 21, 175–206. Огляд.
6. Mukerjee, A. K.; Kumar, P. *Heterocycles* 1981, *16*, 1995–2034. Огляд.
7. Mukerjee, A. K. *Heterocycles* 1987, *26*, 1077–1097. Огляд.
8. Combs, A. P.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* 1992, *33*, 6419–6422.
9. Konkel, J. T.; Fan, J.; Jayachandran, B.; Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* 2002, *115*, 27–32.
10. Brooks, D. A. *Erlenmeyer–Plöchl Azlactone Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 229–233. Огляд.

Утворення фуранів із α -галогеноальдегідів чи α -галогенкетонів і 1,3-дикарбонільних сполук (синтез фуранів за Фейстом–Бенарі)

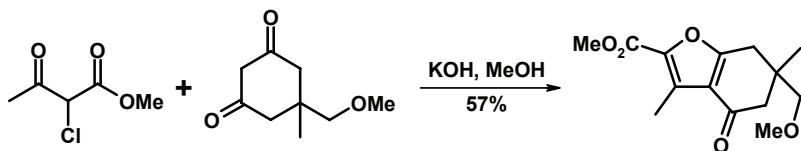
Реакція α -галогенкетонів із β -кетоестерами з утворенням фуранів.



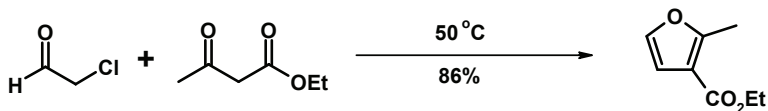
Механізм:



Приклад^{2,3}:



Приклад⁴:

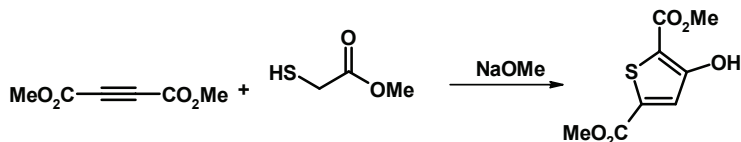


Посилання

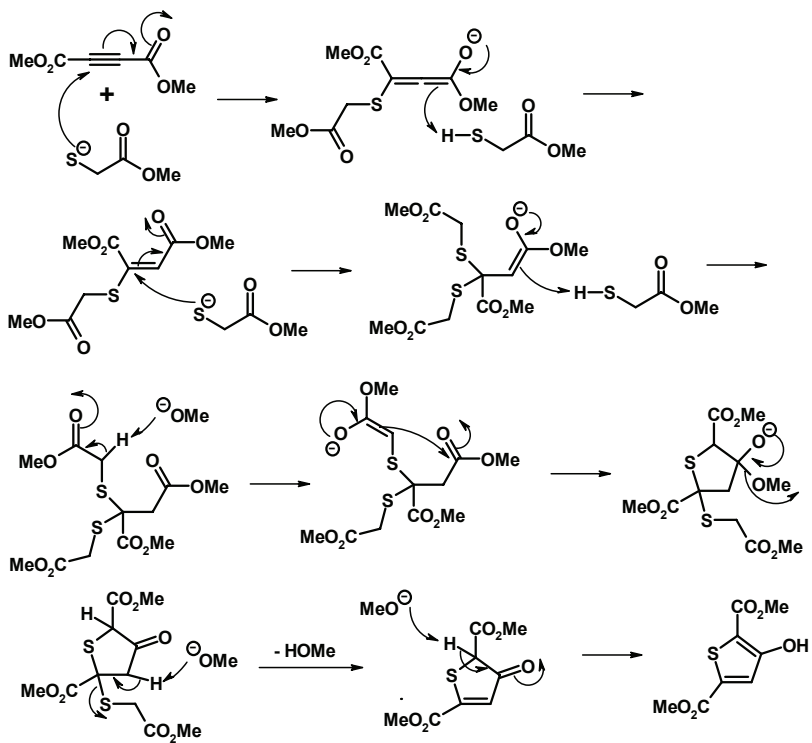
1. (a) Feist, F. *Ber.* 1902, 35, 1537–1544. (б) Bénary, E. *Ber.* 1911, 44, 489–492.
2. Gopalan, A.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 1756–1757.
3. Gopalan, A.; Magnus, P. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2317–2321.
4. Padwa, A.; Gasdaska, J. R. *Tetrahedron* 1988, 44, 4147–4160.
5. Dean, F. M. *Recent Advances in Furan Chemistry. Part I.* In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R., Ed.; Academic Press: New York, 1982; Vol. 30, 167–238. Огляд.
6. Cambie, R. C.; Moratti, S. C.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *Synth. Commun.* 1990, 20, 1923–1929.
7. Friedrichsen, W. *Furans and Their Benzo Derivatives: Synthesis.* In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V.; Bird, C. V. Eds.; Pergamon: New York, 1996; Vol. 2, 351–393. Огляд.
8. König, B. *Product Class 9: Furans.* In *Science of Synthesis: Houben–Weyl Methods of*
 1. *Molecular Transformations*; Maas, G., Ed.; Georg Thieme Verlag: New York, 2001; Cat. 2, Vol. 9, 183–278. Огляд.
9. Shea, K. M. *Feist–Bénary Furan Synthesis.* In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 160–167. Огляд.
10. Ranu, B. C.; Adak, L.; Banerjee, S. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 4613–4617.

Синтез тіофенів конденсацією похідних тіогліколевої кислоти з активованими алкінами (синтез тіофенів за Фіселманом)

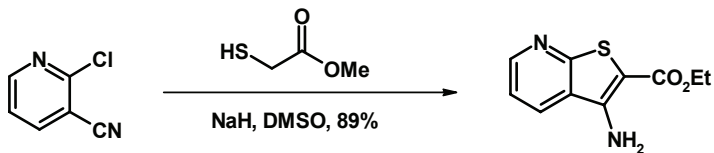
Реакція конденсації похідних тіогліколевої кислоти з α,β -ацетиленовими естерами, що відбувається в умовах лужного каталізу з утворенням 3-гідроксипохідних 2-тіофен карбонових кислот.



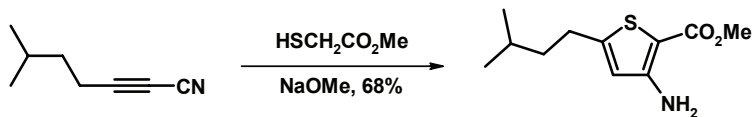
Механізм:



Приклад⁷:



Приклад⁹:

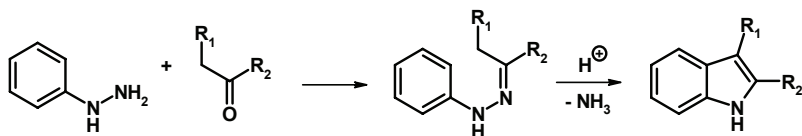


Посилання

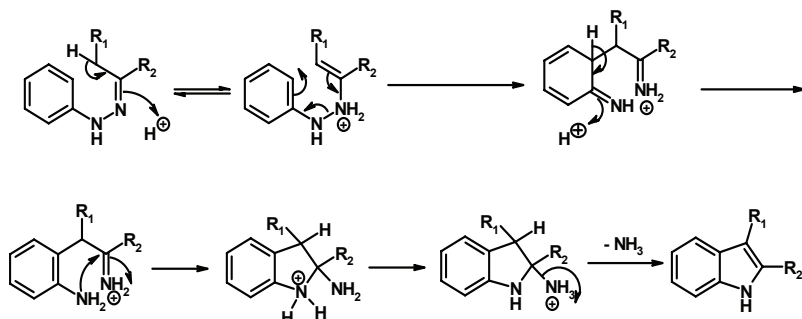
1. Fiesselmann, H.; Schipprak, P. *Ber.* 1954, 87, 835–841; Fiesselmann, H.; Schipprak, P.; Zeitler, L. *Ber.* 1954, 87, 841–848; Fiesselmann, H.; Pfeiffer, G. *Ber.* 1954, 87, 848; Fiesselmann, H.; Thoma, F. *Ber.* 1956, 89, 1907–1912; Fiesselmann, H.; Schipprak, P. *Ber.* 1956, 89, 1897–1902.
2. Gronowitz, S. In *Thiophene and Its Derivatives, Part 1*, Gronowitz, S., Ed.; Wiley & Sons: New York, 1985, 88–125. Огляд.
3. Nicolaou, K. C.; Skokotas, G.; Furuya, S.; Suemune, H.; Nicolaou, D. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1990, 29, 1064–1068.
4. Mullican, M. D.; Sorenson, R. J.; Connor, D. T.; Thueson, D. O.; Kennedy, J. A.; Conroy, M. C. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2186–2194.
5. Donoso, R.; Jordan de Urries, P.; Lissavetzky, J. *Synthesis* 1992, 526–528.
6. Ram, V. J.; Goel, A.; Shukla, P. K.; Kapil, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997, 7, 3101–3106.
7. Showalter, H. D. H.; Bridges, A. J.; Zhou, H.; Sercel, A. D.; McMichael, A.; Fry, D. W. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 5464–5474.
8. Shkinyova, T. K.; Dalinger, I. L.; Molotov, S. I.; Shevelev, S. A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4973–4975.
9. Redman, A. M.; Johnson, J. S.; Dally, R.; Swartz, S.; Wild, H.; Paulsen, H.; Caringal, Y.; Gunn, D.; Renick, J.; Osterhout, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 9–12.
10. Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis*, 2002, 1096.
11. Mullins, R. J.; Williams, D. R. *Fiesselmann Thiophene Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 184–192. Огляд.

Утворення індолів з арилгідразинів і α -метилен кетонів (синтез індолів за Фішером)

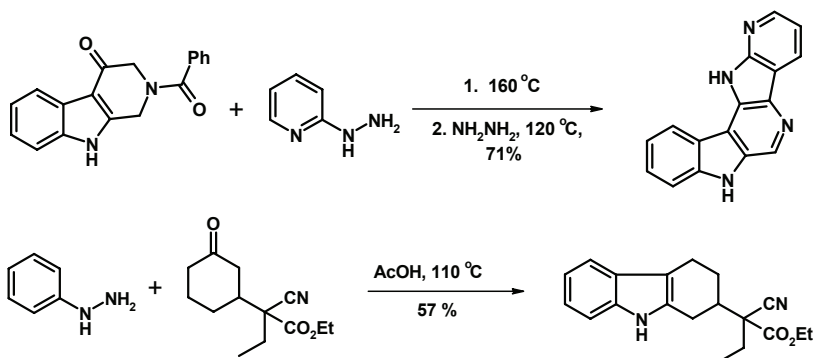
Циклізація арилгідразонів з утворенням індолів.



Механізм:



Приклад³:



Посилання

1. (a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber.* 1883, *16*, 2241–2245. Н. Еміль Фішер (1852–1919), можливо найбільш відомий хімік-органік. Він народився в Ойскірхені, недалеко від Бонна, Німеччина. Коли він був хлопчиком, його батько, Лоренц, сказав про нього: "Хлопчик занадто дурний, щоб йти в бізнес, так заради бога, нехай робить свої дослідження." Фішер навчався в Бонні, а потім у Страсбурзі під керівництвом Адольфа фон Байєра. Фішер отримав Нобелівську премію з хімії в 1902 р. (на три роки раніше за свого вчителя, фон Байєра) за його синтетичні дослідження в області цукру та пуринових груп. (б) Fischer, E.; Hess, O. *Ber.* 1884, *17*, 559.

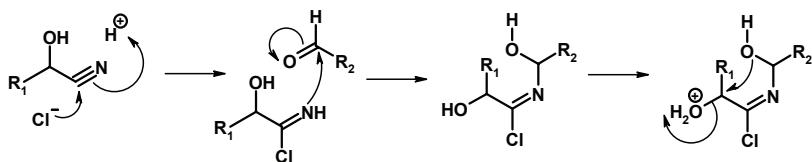
2. Robinson, B. *The Fisher Indole Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, NY, 1982. (Book).
3. Martin, M. J.; Trudell, M. L.; Arauzo, H. D.; Allen, M. S.; LaLoggia, A. J.; Deng, L.; Schultz, C. A.; Tan, Y.; Bi, Y.; Narayanan, K.; Dorn, L. J.; Koehler, K. F.; Skolnick, P.; Cook, J. M. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 4105–4117.
4. Hughes, D. L. *Org. Prep. Proc. Int.* 1993, 25, 607–632. Огляд.
5. Bosch, J.; Roca, T.; Armengol, M.; Fernández-Forner, D. *Tetrahedron* 2001, 57, 1041–1048.
6. Ergün, Y.; Patir, S.; Okay, G. *J. Heterocycl. Chem.* 2002, 39, 315–317.
7. Pete, B.; Parlagh, G. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2537–2539.
8. Li, J.; Cook, J. M. *Fischer Indole Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 116–127. Огляд.
9. Borregán, M.; Bradshaw, B.; Valls, N.; Bonjoch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 2130–2134.
10. Donald, J. R.; Taylor, R. J. K. *Synlett* 2009, 59–62.

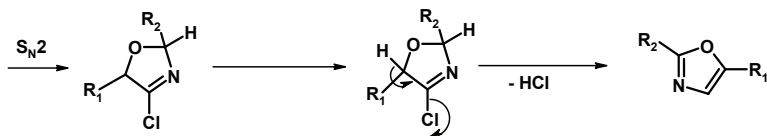
Взаємодія α -гідроксинітрилів та ароматичних альдегідів з утворенням оксазолів (синтез оксазолів за Фішером)

Синтез оксазолів шляхом конденсації еквімолярних кількостей α -гідроксинітрилів з ароматичними альдегідами, що проводиться в сухому ефірі у присутності сухого хлориду водню.

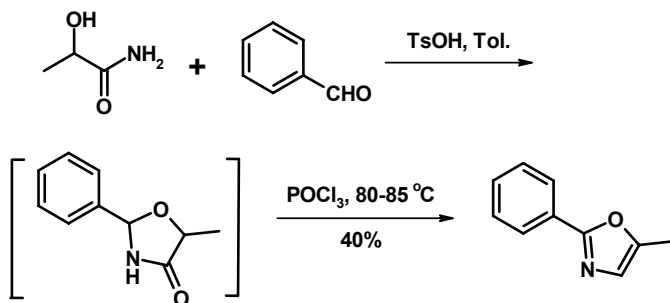


Механізм:

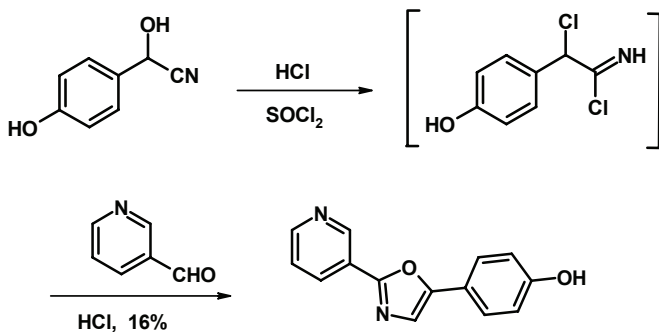




Приклад⁴:



Приклад⁸:



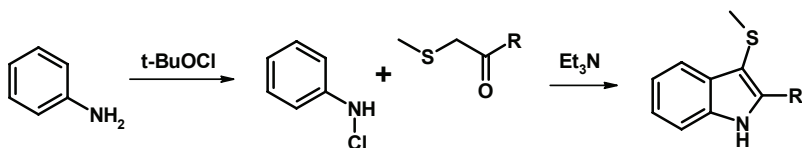
Посилання

1. Fischer, E. *Ber.* 1896, 29, 205.
2. Ladenburg, K.; Folkers, K.; Major, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1936, 58, 1292–1294.
3. Wiley, R. H. *Chem. Rev.* 1945, 37, 401–442. Огляд.
4. Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H. *J. Chem. Soc.* 1949, 1028–1030.
5. Cornforth, J. W. In *Heterocyclic Compounds 5*; Elderfield, R. C. Ed.; Wiley & Sons: New York, 1957, 5, 309–312. Огляд.

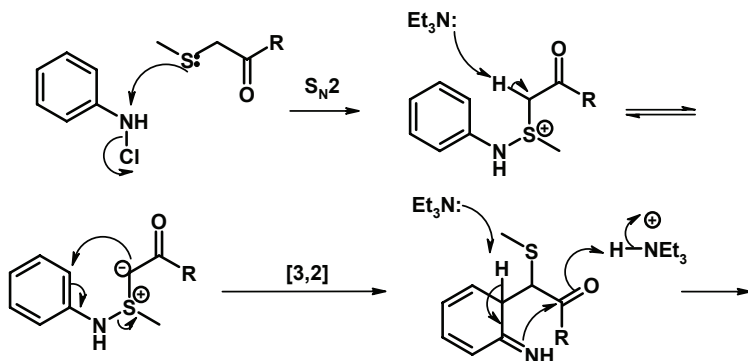
6. Crow, W. D.; Hodgkin, J. H. *Tetrahedron Lett.* 1963, 2, 85–89.
7. Brossi, A.; Wenis, E. J. *Heterocycl. Chem.* 1965, 2, 310–312.
8. Onaka, T. *Tetrahedron Lett.* 1971, 4393–4394.
9. Brooks, D. A. *Fisher Oxazole Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 234–236. Огляд.

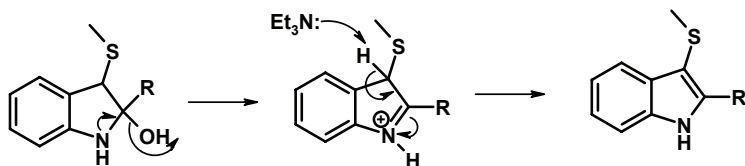
Утворення 3-тіоалкоксиіндолів окиснювальною конденсацією анілінів і α -алкілмеркаптокарбонільних сполук (синтез індолів за Гасманом)

Синтез індолів за Гасманом включає в себе одностадійний процес в якому алкілгіпохлорит, β -карбонілсульфід та основа послідовно додаються до аніліну (або до заміщеного аніліну) унаслідок чого утворюється 3-тіоалкоксиіндол. Після цього сірковмісний замісник можна легко видалити гідрогенолізом на нікелі Ренея.

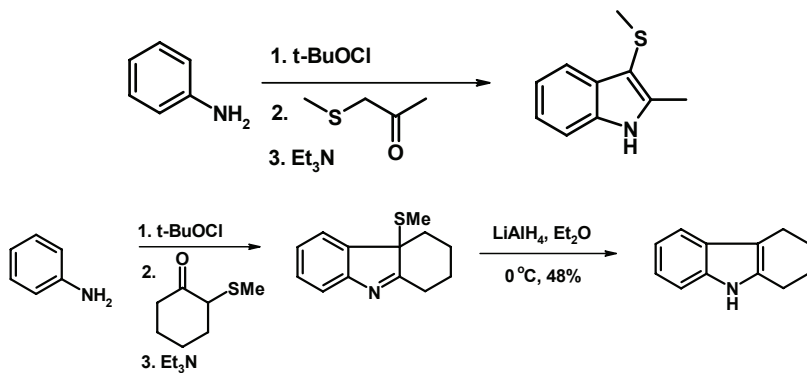


Механізм:





Приклад¹:

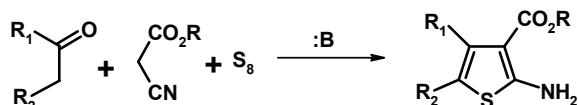


Посилання

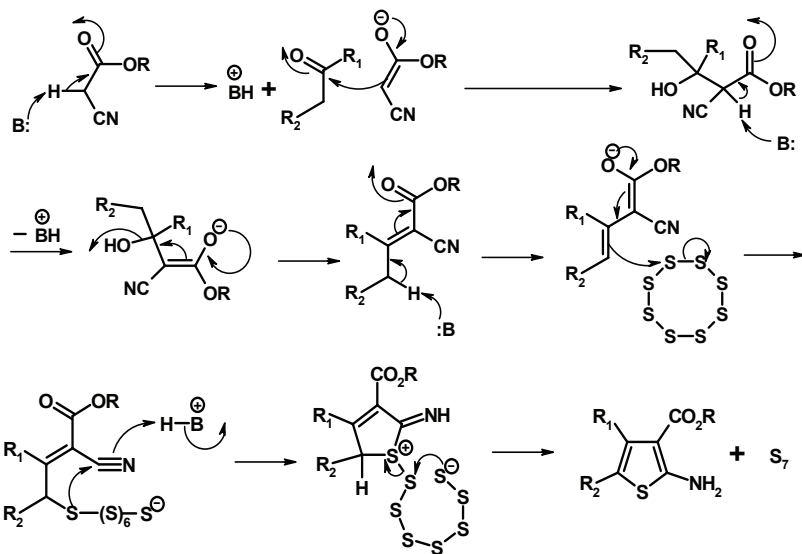
1. (a) Gassman, P. G.; van Bergen, T. J.; Gilbert, D. P.; Cue, B. W., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 5495–5508. (б) Gassman, P. G.; van Bergen, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 5508–5512. (в) Gassman, P. G.; Gruetzmacher, G.; van Bergen, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 5512–5517.
2. Wierenga, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 5621–5623.
3. Ishikawa, H.; Uno, T.; Miyamoto, H.; Ueda, H.; Tamaoka, H.; Tominaga, M.; Nakagawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1990, 38, 2459–2462.
4. Smith, A. B., III; Sunazuka, T.; Leenay, T. L.; Kingery-Wood, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8197–8198.
5. Smith, A. B., III; Kingery-Wood, J.; Leenay, T. L.; Nolen, E. G.; Sunazuka, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 1438–1449.
6. Savall, B. M.; McWhorter, W. W.; Walker, E. A. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8696–8697.
7. Li, J.; Cook, J. M. *Gassman Indole Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 128–131. Огляд.

Утворення 2-амінотіофенів з α -метилєн кетонів, метилєн активних нітрилів і сірки (синтез амінотіофенів за Гевальдом)

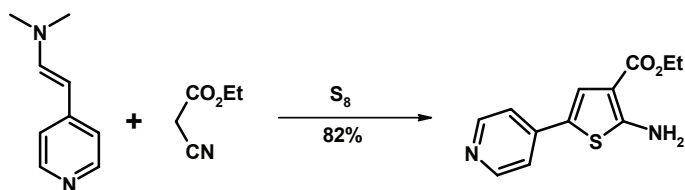
Лужно-каталізоване утворення амінотіофенів з кетону, нітрилу
з активною α -метилєнєвою компонентою й елементарної сірки.



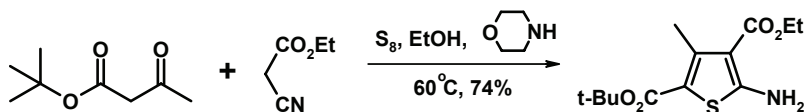
Механізм:



Приклад⁴:



Приклад⁷:

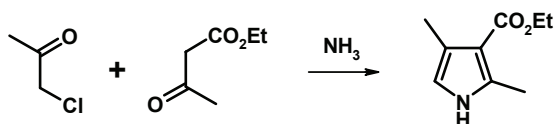


Посилання

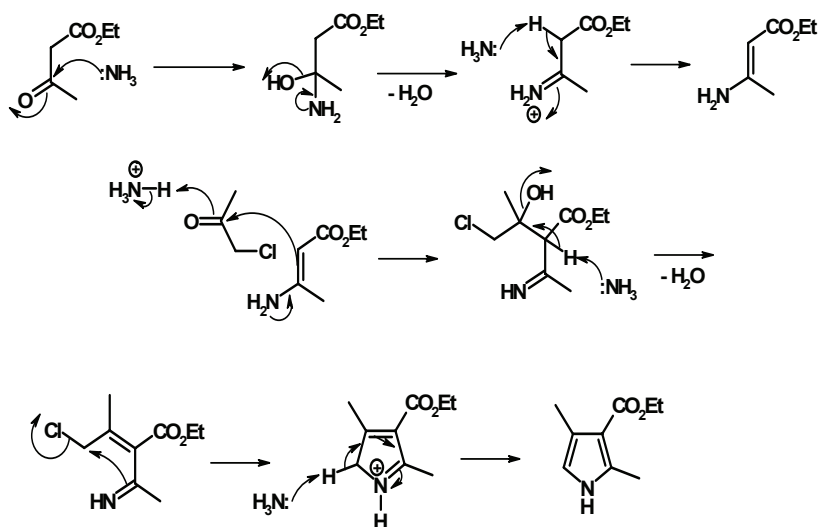
1. (a) Gewald, K. *Z. Chem.* 1962, 2, 305–306. (б) Gewald, K.; Schinke, E.; Böttcher, H. *Chem. Ber.* 1966, 99, 94–100. (в) Gewald, K.; Neumann, G.; Böttcher, H. *Z. Chem.* 1966, 6, 261. (г) Gewald, K.; Schinke, E. *Chem. Ber.* 1966, 99, 271–275.
2. Mayer, R.; Gewald, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1967, 6, 294–306. Огляд.
3. Gewald, K. *Chimia* 1980, 34, 101–110. Огляд.
4. Bacon, E. R.; Daum, S. J. *J. Heterocycl. Chem.* 1991, 28, 1953–1955.
5. Sabnis, R. W. *Sulfur Reports* 1994, 16, 1–17. Огляд.
6. Sabnis, R. W.; Rangnekar, D. W.; Sonawane, N. D. *J. Heterocycl. Chem.* 1999, 36, 333–345. Огляд.
7. Gütschow, M.; Kuerschner, L.; Neumann, U.; Pietsch, M.; Löser, R.; Koglin, N.; Eger, K. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 5437.
8. Tinsley, J. M. *Gewald Aminothiophene Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 193–198. Огляд.
9. Barnes, D. M.; Haight, A. R.; Hameury, T.; McLaughlin, M. A.; Mei, J.; Tedrow, J. S.; Dalla Riva Toma, J. *Tetrahedron* 2006, 62, 11311–11319.
10. Tormyshev, V. M.; Trukhin, D. V.; Rogozhnikova, O. Yu.; Mikhulina, T. V.; Troitskaya, T. I.; Flinn, A. *Synlett.* 2006, 2559–2564.
11. Puterová, Z.; Andicsová, A.; Végh, D. *Tetrahedron* 2008, 64, 11262–11269.

Утворення піролів реакцією α -хлорометил кетонів із β -кетоестерами й аміаком (синтез піролів за Ганчем)

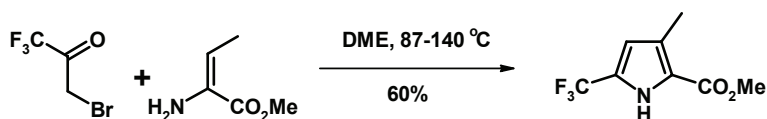
Реакція α -хлорометилкетонів із β -кетоестерами й аміаком з утворенням піролів.



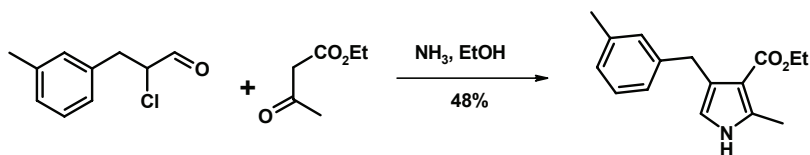
Механізм:



Приклад⁴:



Приклад⁷:

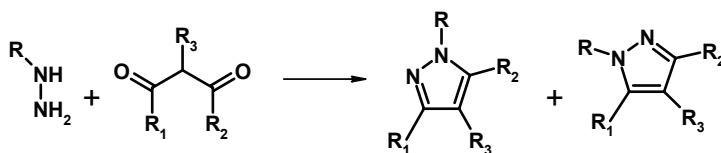


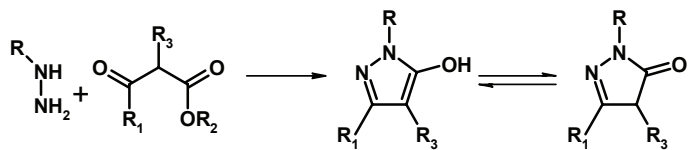
Посилання

1. Hantzsch, A. *Ber.* 1890, 23, 1474–1483.
2. Katritzky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I. *Tetrahedron* 1987, 43, 5171–5186.
3. Kirschke, K.; Costisella, B.; Ramm, M.; Schulz, B. *J. Prakt. Chem.* 1990, 332, 143–147.
4. Kameswaran, V.; Jiang, B. *Synthesis* 1997, 530–532.
5. Trautwein, A. W.; Süßmuth, R. D.; Jung, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 2381–2384.
6. Ferreira, V. F.; De Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Org. Prep. Proced. Int.* 2001, 33, 411–454. Огляд.
7. Matiychuk, V. S.; Martyak, R. L.; Obushak, N. D.; Ostapiuk, Yu. V.; Pidlypnyi, N. I. *Chem. Heterocycl. Compounds* 2004, 40, 1218–1219.

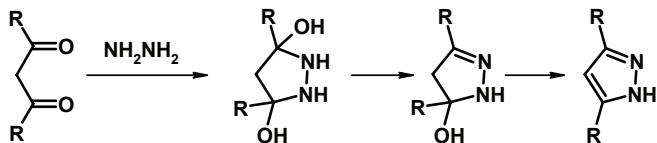
Утворення піразолів з гідразинів і 1,3-дикарбонільних сполук (синтез піразолів за Кнорром)

Реакція гідразинів і заміщених гідразинів із 1,3- дикарбонільними сполуками приводить до утворення піразолів і піразолонів.

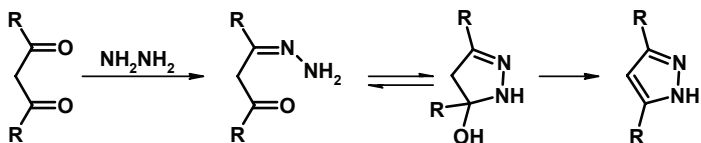




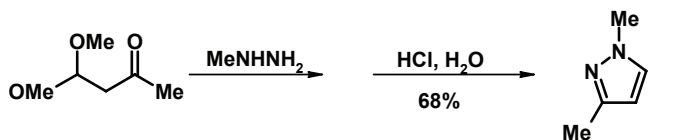
Механізм:



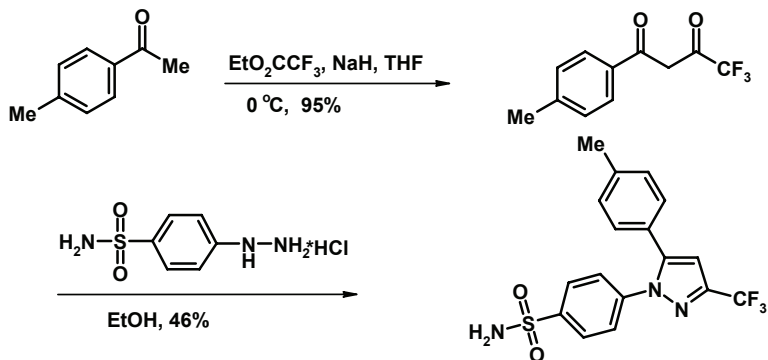
Або:



Приклад²:



Приклад⁸:

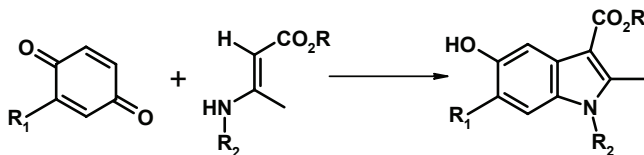


Посилання

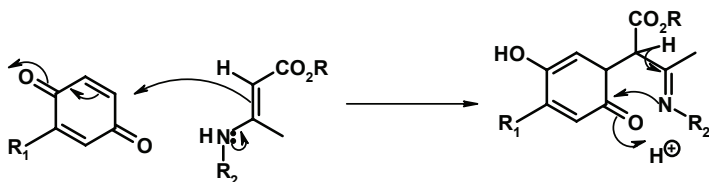
1. (a) Knorr, L. *Ber.* 1883, 16, 2597. (б) Knorr, L. *Ber.* 1884, 17, 546, 2032. (в) Knorr, L. *Ber.* 1885, 18, 311. (г) Knorr, L. *Ann.* 1887, 238, 137.
2. Burness, D. M. *J. Org. Chem.* 1956, 21, 97–101.
3. Jacobs, T. L. in *Heterocyclic Compounds*, Elderfield, R. C., Ed.; Wiley: New York, 1957, 5, 45. Огляд.
4. Houben–Weyl, 1967, 10/2, 539, 587, 589, 590. Огляд.
5. Elguero, J., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds; Elsevier: Oxford, 1996, 3. Огляд.
6. Stanovnik, E.; Svete, J. In *Science of Synthesis*, 2002, 12, 15; Neier, R., Ed.; Thieme. Огляд.
7. Sakya, S. M. *Knorr Pyrazole Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds, Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 292–300. Огляд.
8. Ahlstrom, M. M.; Ridderstrom, M.; Zamora, I.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 4444–4452.

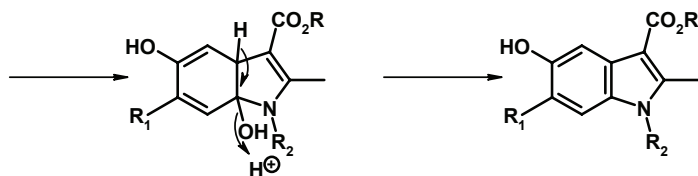
Конденсація *n*-бензохінону та β -амінокротонату з утворенням 5-гідроксиіндолів (синтез індолів за Неніцеску)

Синтез заміщених 5-гідроксиіндолів конденсацією *n*-бензохінону та β -амінокротонату. Аналогічно отримують і 5-гідроксибензофурани при реакції *n*-бензохінону з енолами.

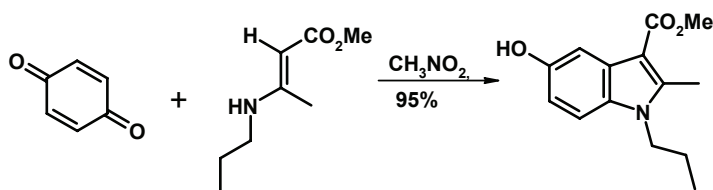


Механізм:

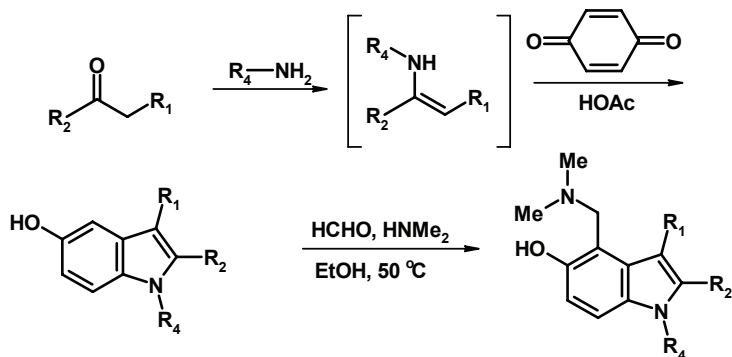




Приклад⁶:



Приклад⁷:



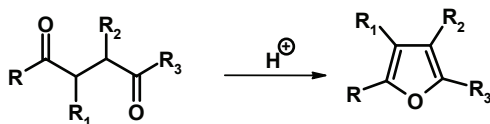
Посилання

1. Nenitzescu, C. D. *Bull. Soc. Chim. Romania* 1929, 11, 37–43.
2. Allen, G. R., Jr. *Org. React.* 1973, 20, 337–454. Огляд.
3. Kinugawa, M.; Arai, H.; Nishikawa, H.; Sakaguchi, A.; Ogasa, T.; Tomioka, S.; Kasai, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1995, 2677–2681.
4. Mukhanova, T. I.; Panisheva, E. K.; Lyubchanskaya, V. M.; Alekseeva, L. M.; Sheinker, Y. N.; Granik, V. G. *Tetrahedron* 1997, 53, 177–184.

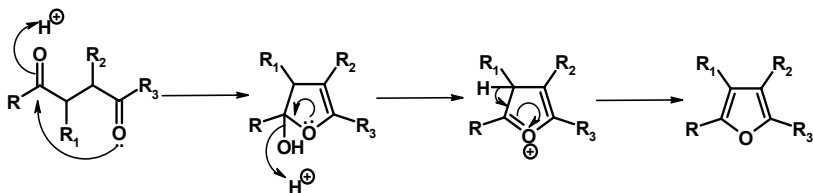
5. Ketcha, D. M.; Wilson, L. J.; Portlock, D. E. *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 6253–6257.
6. Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K. *Bioorg. Med. Chem.* 2002, *10*, 2415–2418.
7. Bohme, T. M.; Augelli-Szafran, C. E.; Hallak, H.; Pugsley, T.; Serpa, K.; Schwarz, R. D. *J. Med. Chem.* 2002, *45*, 3094–3102.
8. Schenck, L. W.; Sippel, A.; Kuna, K.; Frank, W.; Albert, A.; Kucklaender, U. *Tetrahedron* 2005, *61*, 9129–9139.
9. Li, J.; Cook, J. M. *Nenitzescu indole synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 145–153. Огляд.
10. Velezheva, V. S.; Sokolov, A. I.; Kornienko, A. G.; Lyssenko, K. A.; Nelyubina, Y. V.; Godovikov, I. A.; Peregudov, A. S.; Mironov, A. F. *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 7106–7109.

Циклізація 1,4-дикетонів у фурани (синтез фуранів за Паалем–Кнорром)

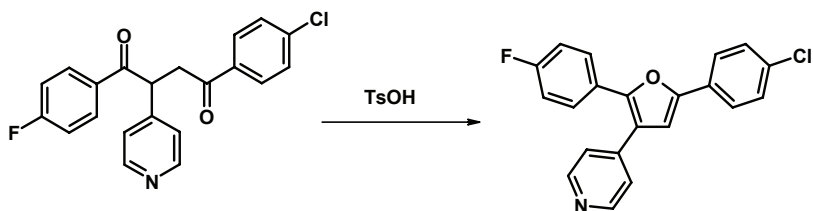
Кислотно-каталізована реакція циклізації 1,4-дикетонів чи альдегідів у фурани:



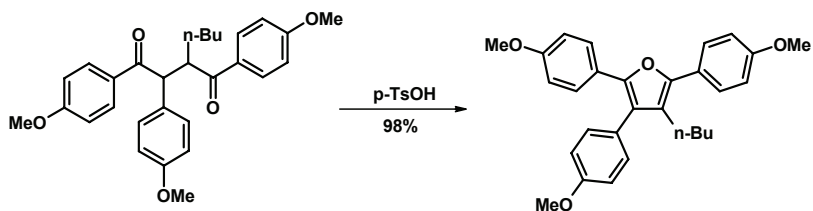
Механізм:



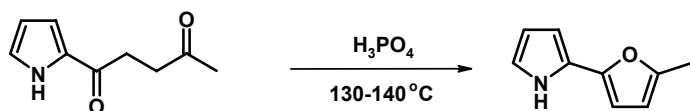
Приклад³:



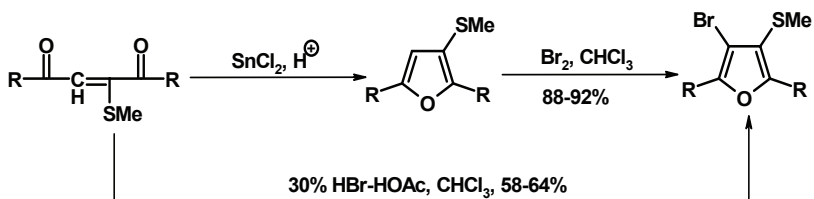
Приклад⁶:



Приклад⁹:



Приклад¹⁰:



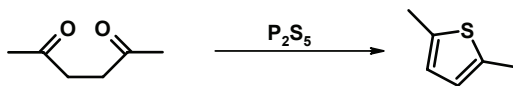
Посилання

1. (a) Paal, C. *Ber.* 1884, 17, 2756–2767. (б) Knorr, L. *Ber.* 1885, 17, 2863–2870. (в) Paal, C. *Ber.* 1885, 18, 367–371.

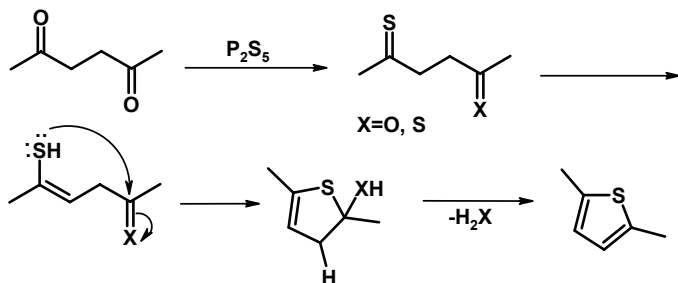
2. Friedrichsen, W. Furans and Their Benzo Derivatives: Synthesis. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, 1996; Vol. 2, 351–393. Огляд.
3. de Laszlo, S. E.; Visco, D.; Agarwal, L.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 2689–2694.
4. Gupta, R. R.; Kumar, M.; Gupta, V. *Heterocyclic Chemistry*, Springer: New York, 1999; Vol. 2, 83–84. Огляд.
5. Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed.; Blackwell Science: Cambridge, 2000; 308–309. Огляд.
6. Mortensen, D. S.; Rodriguez, A. L.; Carlson, K. E.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 3838–3848.
7. König, B. Product Class 9: Furans. In *Science of Synthesis: Houben Weyl Methods of Molecular Transformations*; Maas, G., Ed.; Georg Thieme Verlag: New York, 2001; Cat. 2, Vol. 9, 183–278. Огляд.
8. Shea, K. M. *Paal–Knorr Furan Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 168–181. Огляд.
9. Kaniskan, N.; Elmali, D.; Civcir, P. U. *ARKIVOC* 2008, xii, 17–29.
10. Yin, G.; Wang, Z.; Chen, A.; Gao, M.; Wu, A.; Pan, Y. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 3377–3383.

Циклізація 1,4-дикетонів у тіофени (синтез тіофенів за Паалем)

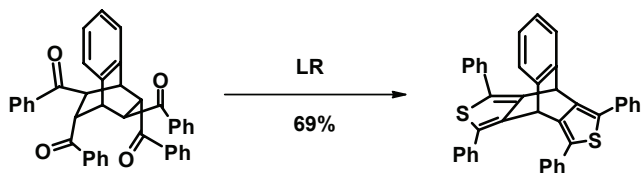
Синтез тіофенів при приєднанні атома сульфуру до 1,4-дикетонів і подальшим дегідруванням.



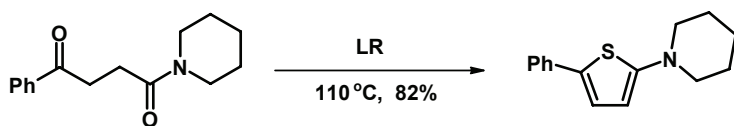
Реакція тепер часто здійснюється з використанням реагенту Лоуссона (LR)



Приклад²:



Приклад³:



Посилання

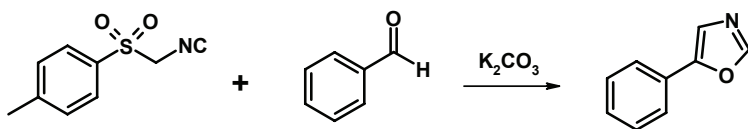
1. (a) Paal, C. *Ber.* 1885, 18, 2251–2254. (б) Paal, C. *Ber.* 1885, 18, 367–371.
2. Thomsen, I.; Pedersen, U.; Rasmussen, P. B.; Yde, B.; Andersen, T. P.; Lawesson, S.-O. *Chem. Lett.* 1983, 809–810.
3. Parakka, J. P.; Sadannandan, E. V.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4308–4310.
4. Kikuchi, K.; Hibi, S.; Yoshimura, H.; Tokuhara, N.; Tai, K.; Hida, T.; Yamauchi, T.; Nagai, M. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 409–423.
5. Sonpatki, V. M.; Herbert, M. R.; Sandvoss, L. M.; Seed, A. J. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7283–7286.
6. Kiryanov, A. A.; Sampson, P.; Seed, A. J. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7925–7929.

7. Mullins, R. J.; Williams, D. R. *Paal Thiophene Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 207–217. Огляд.

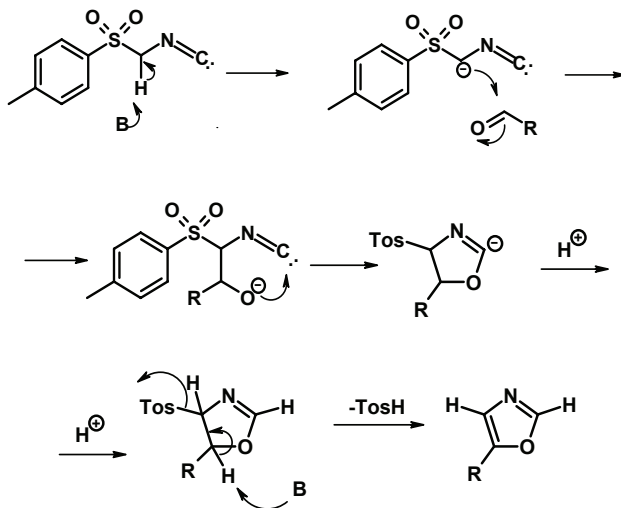
8. Kaniskan, N.; Elmali, D.; Cıvı, P. U. *ARKIVOC* 2008, *xii*, 17–29.

Синтез оксазолів з альдегідів і тозилметилізоціаніду (синтез оксазолів за Ван Льоеном)

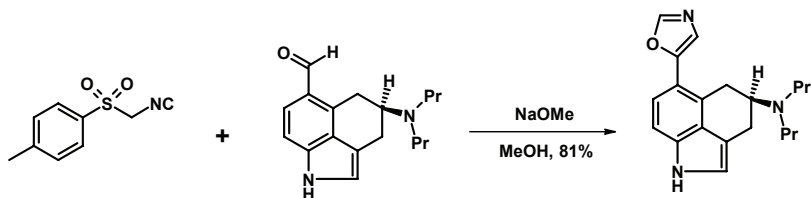
5-Заміщені оксазоли утворюються внаслідок взаємодії *n*-толілсульфонілметил ізоціаніду (TosMIC, також відомий як реагент ван Льоєна) з альдегідами у протонних розчинниках при температурі.



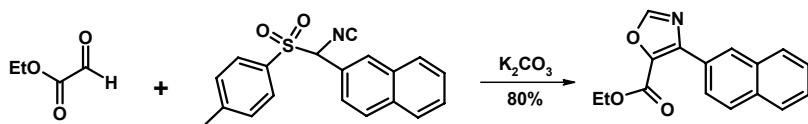
Механізм:



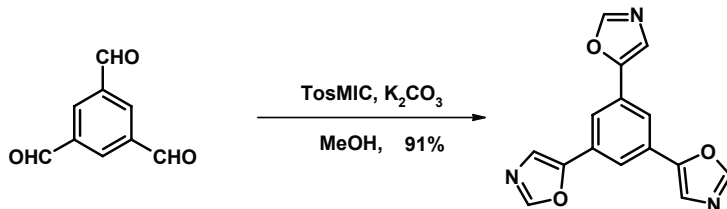
Приклад³:



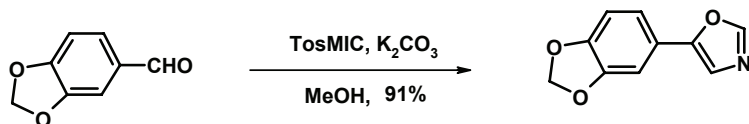
Приклад⁵:



Приклад⁹:



Приклад¹⁰:



Посилання

- (а) van Lousen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* 1972, 13, 2369–2381. (б) Possel, O.; van Leusen, A. M. *Heterocycles* 1977, 7, 77–80. (в) Saikachi, H.; Kitagawa, T.; Sasaki, H.; van Leusen, A. M. *Chem. Pharm. Bull.* 1979, 27, 793–796.

(г) van Nispen, S. P. J. M.; Mensink, C.; van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 3723–3726.

2. van Leusen, A. M.; van Leusen, D. In *Encyclopedia of Reagents of Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, 1995; Vol. 7, 4973–4979. Огляд.

3. Anderson, B. A.; Becke, L. M.; Booher, R. N.; Flaugh, M. E.; Harn, N. K.; Kress, T. J.; Varie, D. L.; Wepsiec, J. P. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 8634–8639.

4. Kulkarni, B. A.; Ganesan, A. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 5633–5636.

5. Sisko, J.; Kassick, A. J.; Mellinger, M.; Filan, J. J.; Allen, A.; Olsen, M. A. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1516–1524.

6. Barrett, A. G. M.; Cramp, S. M.; Hennessy, A. J.; Procopiou, P. A.; Roberts, R. S. *Org. Lett.* 2001, 3, 271–273.

7. Herr, R. J.; Fairfax, D. J.; Meckler, H.; Wilson, J. D. *Org. Process Res. Dev.* 2002, 6, 677–681.

8. Brooks, D. A. *van Leusen Oxazole Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 254–259. Огляд.

9. Kotha, S.; Shah, V. R. *Synthesis* 2007, 3653–3658.

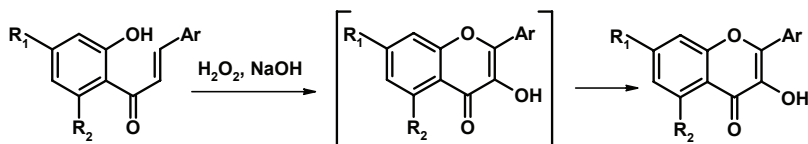
10. Besseliivre, F.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S.; Piguel, S. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 3278–3280.

Синтез шестичленних гетероциклічних сполук

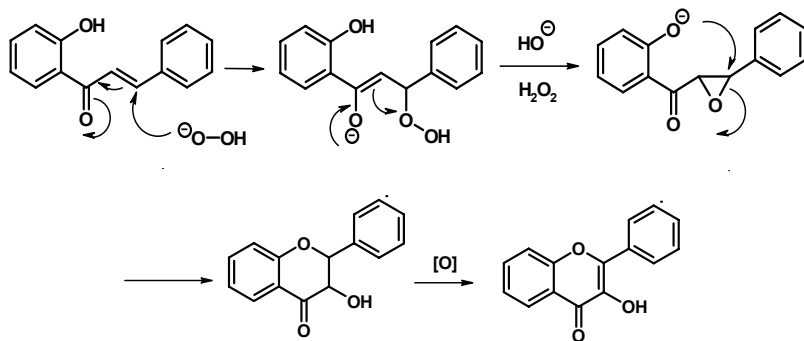
У цій частині будуть розглянуті реакції карбонільних сполук що призводять до утворення шестичленних гетероциклічних сполук. Багато з них мають велике практичне значення, оскільки дозволяють отримати різноманітні природні сполуки та їхні аналоги, а також численні біологічно активні препарати.

Утворення флавонолів окисненням 2'-гідроксихалконів (реакція Альгара–Флінна–Оямади)

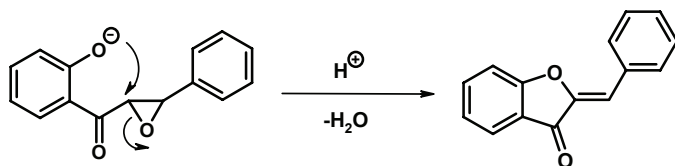
Окиснення 2'-гідроксихалконів до 2-арил-3-гідрокси-4*H*-бензопіран-4-онів (флавонолів). Реакцію проводять у водному чи спиртовому лужному розчині, а як окисник використовують перекис водню. Незважаючи на посередні виходи, ця реакція є цінним препаративним методом синтезу флавонолів, оскільки дозволяє отримувати цільові продукти з дешевих вихідних речовин в одну стадію.



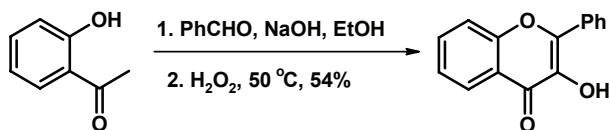
Механізм:



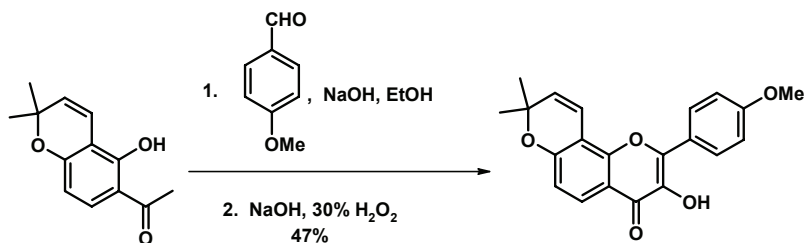
Побічна реакція – утворення ауронів:



Приклад³:



Приклад⁵:



Посилання

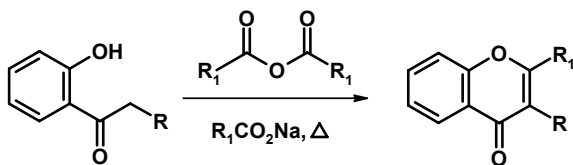
1. Algar, J.; Flynn, J. P. *Proc. Roy. Irish. Acad.* 1934, *B42*, 1–8.
2. Oyamada, T. *J. Chem. Soc. Jpn* 1934, *55*, 1256–1261.
3. Oyamada, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1935, *10*, 182–186.
4. Wheeler, T. S. *Record Chem. Progr.* 1957, *18*, 133–161. Огляд
5. Smith, M. A.; Neumann, R. M.; Webb, R. A. *J. Heterocycl. Chem.* 1968, *5*, 425–426.
6. Wagner, H.; Farkas, L. In *The Flavonoids*; Harborne, J. B.; Mabry, T. J.; Mabry H., Eds.; Academic Press: New York, 1975, *1*, 127–213. Огляд.
7. Wollenweber, E. In *The Flavonoids: Advances in Research*; Harborne, J. B.; Mabry, T. J., Eds; Chapman and Hall: New York, 1982; 189–259. Огляд.
8. Wollenweber, E. In *The Flavonoids: Advances in Research Since 1986*; Harborne, J. B., Ed.; Chapman and Hall: New York, 1994, 259–335. Огляд.
9. Bennett, M.; Burke, A. J.; O'Sullivan, W. I. *Tetrahedron* 1996, *52*, 7163–7178.
10. Bohm, B. A.; Stuessy, T. F. *Flavonoids of the Sunflower Family (Asteraceae)*; Springer-Verlag: New York, 2000. Огляд.

11. Limberakis, C. *Algar–Flynn–Oyamada Reaction*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 496–503. Огляд.

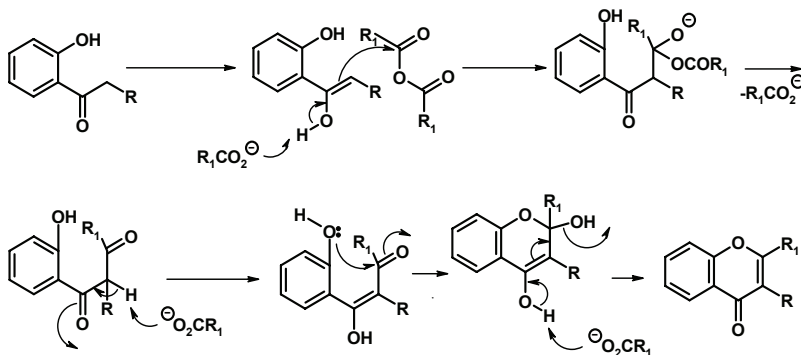
12. Li, Z.; Ngojeh, G.; DeWitt, P.; Zheng, Z.; Chen, M.; Lainhart, B.; Li, V.; Felpo, P. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 7243–7245.

Синтез хромонів з *o*-гідроксиарилкетонів та альдегідів (реакція Алана–Робінсона)

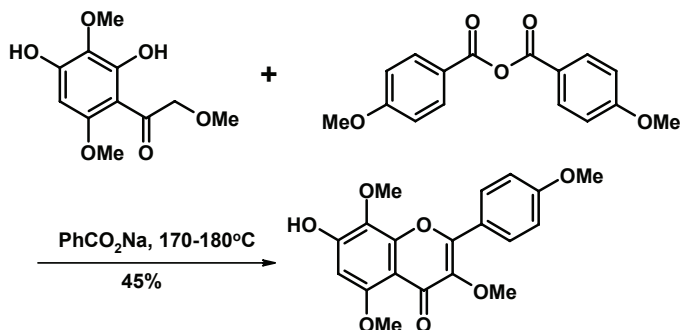
Синтез флавонів та ізофлавонів при нагріванні *o*-гідроксиарилкетонів з ароматичними альдегідами.



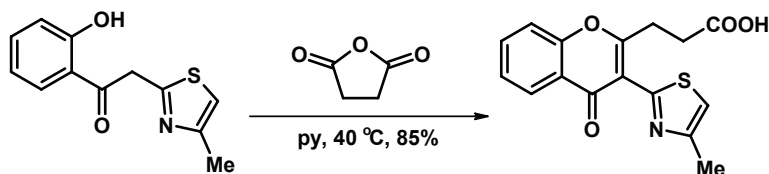
Механізм:



Приклад⁶:



Приклад⁹:



Посилання

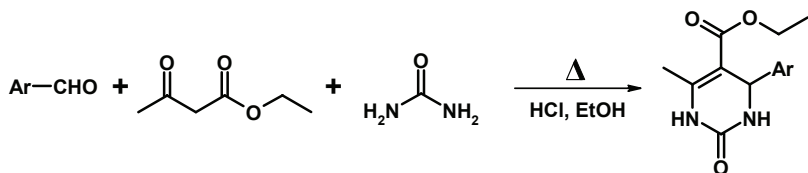
1. Allan, J.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* 1924, 125, 2192–2195. Роберт Робінсон (Велика Британія, 1886–1975) Нобелівський лауреат із хімії 1947 р. за дослідження алкалоїдів.
2. Szell, T.; Dozsai, L.; Zarandy, M.; Menyharth, K. *Tetrahedron* 1969, 25, 715–724.
3. Wagner, H.; Maurer, I.; Farkas, L.; Strelisky, J. *Tetrahedron* 1977, 33, 1405–1409.
4. Dutta, P. K.; Bagchi, D.; Pakrashi, S. C. *Indian J. Chem., Sect. B* 1982, 21B, 1037–1038.
5. Patwardhan, S. A.; Gupta, A. S. *J. Chem. Res., (S)* 1984, 395.
6. Horie, T.; Tsukayama, M.; Kawamura, Y.; Seno, M. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4702–4709.
7. Horie, T.; Tsukayama, M.; Kawamura, Y.; Yamamoto, S. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 4465–4472.
8. Horie, T.; Kawamura, Y.; Tsukayama, M.; Yoshizaki, S. *Chem. Pharm. Bull.* 1989, 37, 1216–1220.

9. Poyarkov, A. A.; Frasinuk, M. S.; Kibirev, V. K.; Poyarkova, S. A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2006, 32, 277–279.

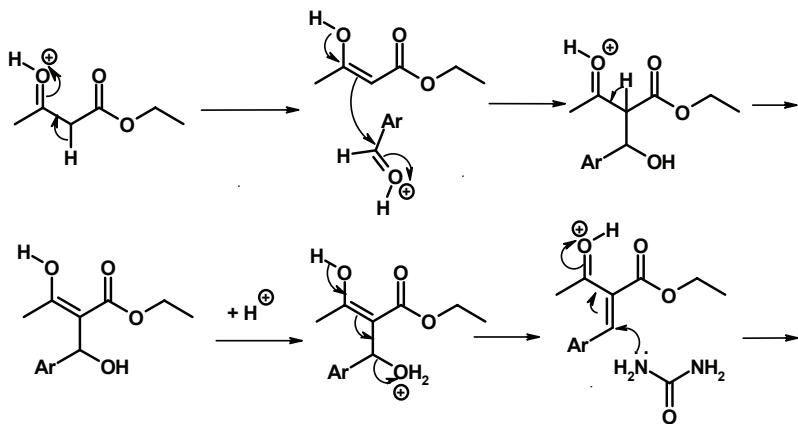
10. Peng, C.-C.; Rushmore, T.; Crouch, G. J.; Jones, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 16, 4064–4074.

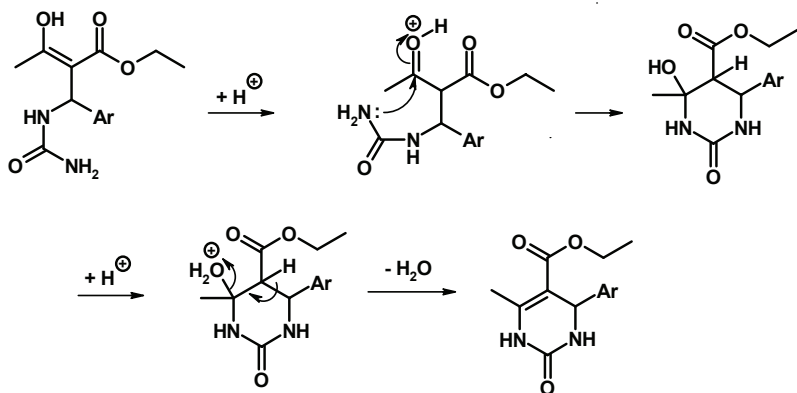
Трикомпонентний синтез дигідропіримідонів з альдегіду, сечовини та β -дикарбонільної сполуки (синтез піримідонів за Біджинеллі)

Одностадійна конденсація ароматичного альдегіду, сечовини та β -дикарбонільної сполуки у кислому етанольному розчині. Належить до класу трансформацій, що отримали назву мультикомпонентних реакцій.

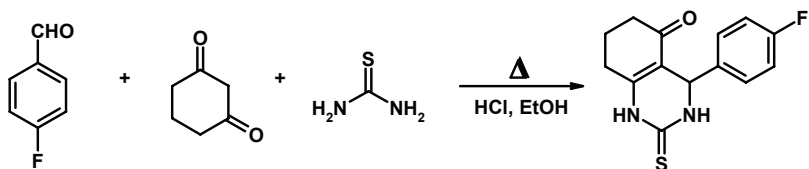


Механізм:





Приклад⁴:

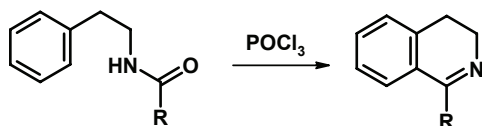


Посилання

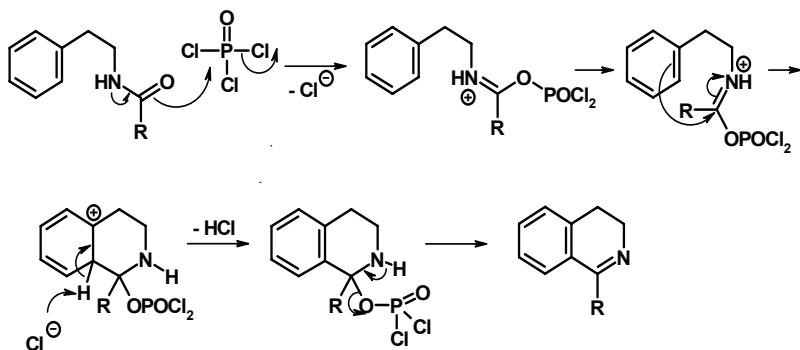
1. Biginelli, P. *Ber.* 1891, 24, 1317.
2. Kappe, C. O. *Tetrahedron* 1993, 49, 6937–6963. Огляд.
3. Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 879–888. Огляд.
4. Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* 2000, 35, 1043–1052. Огляд.
5. Ghorab, M. M.; Abdel-Gawad, S. M.; El-Gaby, M. S. A. *Farmaco* 2000, 55, 249–255.
6. Bose, D. S.; Fatima, L.; Mereyala, H. B. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 587–590.
7. Kappe, C. O.; Stadler, A. *Org. React.* 2004, 68, 1–116. Огляд.
8. Limberakis, C. Biginelli Pyrimidone Synthesis. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 509–520. Огляд.
9. Banik, B. K.; Reddy, A. T.; Datta, A.; Mukhopadhyay, C. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7392–7394.

Циклізація β -фенетиламідів у дигідроізохіноліні (реакція Бішлера–Напірального)

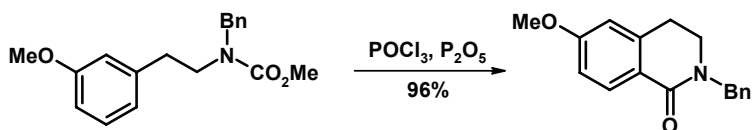
Отримання дигідроізохінолінів із β -фенетиламінів при кип'ятінні у оксихлориді фосфору. Оскільки процес включає стадію внутрішньо молекулярного електрофільного заміщення в ароматичному ядрі тому кращі виходи спостерігаються для субстратів з донорними замісниками.



Механізм:



Приклад⁴:

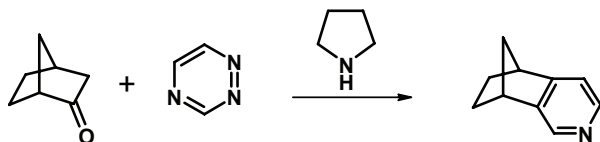


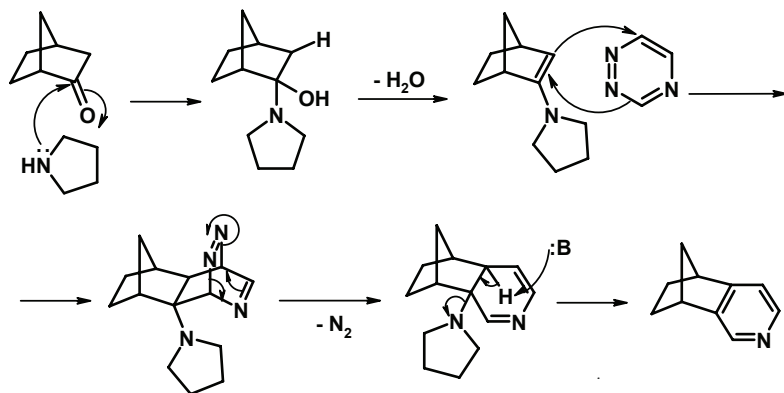
Посилання

1. Bischler, A.; Napieralski, B. *Ber.* 1893, 26, 1903–1908.
2. Aubé, J.; Ghosh, S.; Tanol, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 9009–9018.
3. Sotomayor, N.; Domínguez, E.; Lete, E. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4062–4072.
4. Wang, X.-j.; Tan, J.; Grozinger, K. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 6609–6612.
5. Ishikawa, T.; Shimooka, K.; Narioka, T.; Noguchi, S.; Saito, T.; Ishikawa, A.; Yamazaki, E.; Harayama, T.; Seki, H.; Yamaguchi, K. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 9143–9151.
6. Banwell, M. G.; Harvey, J. E.; Hockless, D. C. R., Wu, A. W. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4241–4250.
7. Capilla, A. S.; Romero, M.; Pujol, M. D.; Caignard, D. H.; Renard, P. *Tetrahedron*, 2001, 57, 8297–8303.
8. Wolfe, J. P. Bischler–Napieralski Reaction. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 376–385. Огляд.
9. Ho, T.-L.; Lin, Q.-x. *Tetrahedron* 2008, 64, 10401–10405.
10. Csomós, P.; Fodor, L.; Bernáth, G.; Csámpai, A.; Sohár, P. *Tetrahedron* 2009, 65, 1475–1480.

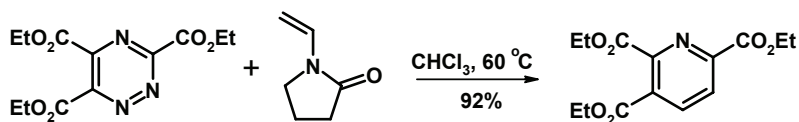
Синтез піридинів з 1,2,4-триазинів та донорних алкенів (піридиновий синтез Богера)

Піридиновий синтез шляхом гетеро-реакції Дільса-Альдера 1,2,4-триазинів з дієнофілами (наприклад, енамінами), що супроводжується виділенням азоту. Ця реакція дозволяє отримувати в одну стадію сполуки, що переважно важко отримати іншим шляхом.





Приклад³:



Посилання

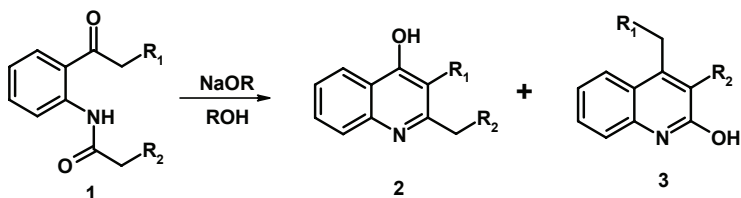
1. Boger, D. L.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2179–2182.
2. Boger, D. L. *Tetrahedron* 1983, 39, 2869–2939. Огляд.
3. Boger, D. L.; Panek, J. S.; Yasuda, M. *Org. Synth.* 1988, 66, 142–150.
4. Boger, D. L. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon, 1991, Vol. 5, 451–512. Огляд.
5. Behforouz, M.; Ahmadian, M. *Tetrahedron* 2000, 56, 5259–5288. Огляд.
6. Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* 2001, 57, 6099–6138. Огляд.
7. Jayakumar, S.; Ishar, M. P. S.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* 2002, 58, 379–471. Огляд.
8. Lahue, B. R.; Lo, S.-M.; Wan, Z.-K.; Woo, G. H. C.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* 2006, 69, 7171–7182.
9. Galatsis, P. *Boger Reaction*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 323–339. Огляд.

10. Catozzi, N.; Bromley, W. J.; Wasnaire, P.; Gibson, M.; Taylor, R. J. K. *Synlett* 2007, 2217–2221.

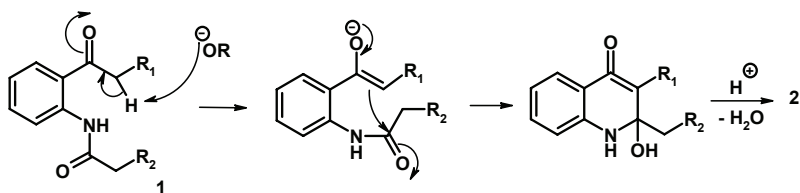
11. Lawecka, J.; Bujnicki, B.; Drabowicz, J.; Rykowski, A. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 719–722.

Конденсація 2-ацетамідоацетофенонів в хінолони (хіноліновий синтез Кампса)

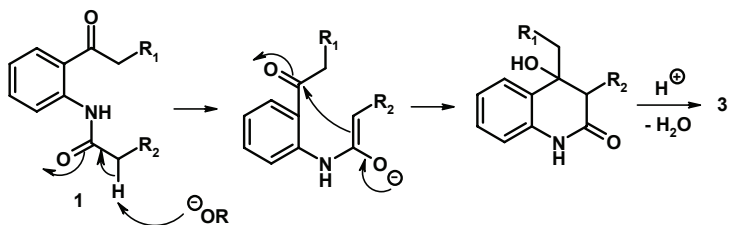
Каталізована основами внутрішньомолекулярна конденсація 2-ацетамідоацетофенону (**1**) у 2-(та, можливо, 3)-заміщений хінолін-4-ол (**2**), чи 4-(та, можливо, 3)-заміщений хінолін-2-ол (**3**) або з отриманням їхньої суміші.



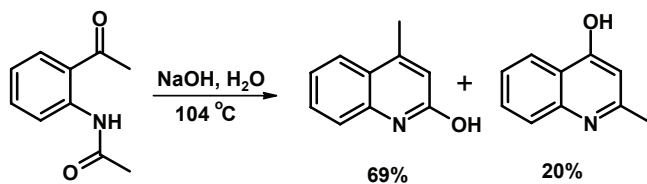
Шлях А:



Шлях Б:



Приклад¹:

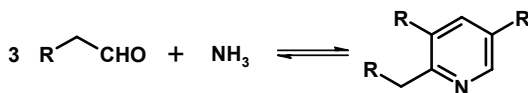


Посилання

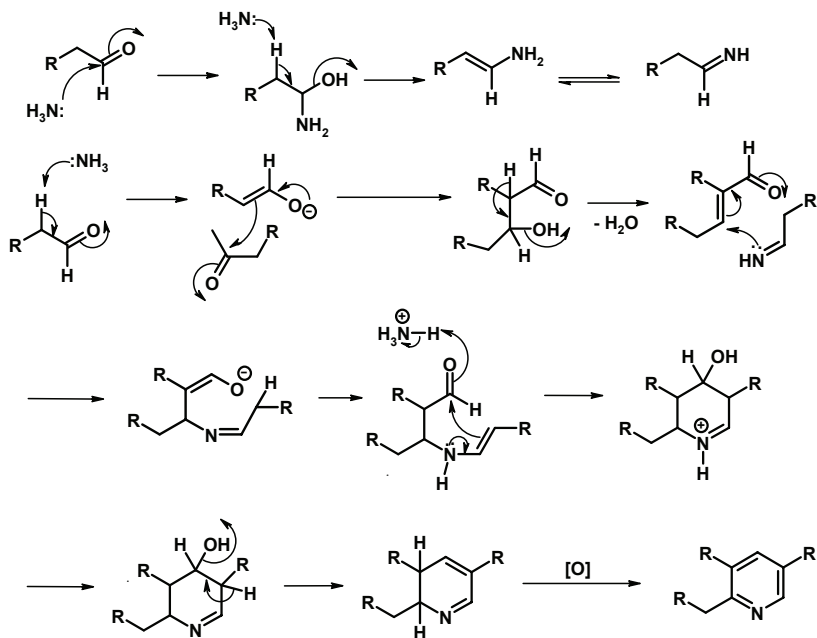
1. (a) Camps, R. *Chem. Ber.* 1899, 32, 3228–3234. (б) Camps, R. *Arch. Pharm.* 1899, 237, 659–691.
2. Elderfield, R. C.; Todd, W. H.; Gerber, S. *Heterocyclic Compounds* Vol. 6, Elderfield, R. C., ed.; Wiley and Sons, New York, 1957, 576. Огляд.
3. Clemence, F.; LeMartret, O.; Collard, J. J. *Heterocycl. Chem.* 1984, 21, 1345–1353.
4. Hino, K.; Kawashima, K.; Oka, M.; Nagai, Y.; Uno, H.; Matsumoto, J. *Chem. Pharm. Bull.* 1989, 37, 110–115.
5. Witkop, B.; Patrick, J. B.; Rosenblum, M. J. *Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 2641–2647.
6. Barret, R.; Ortilon, S.; Mulamba, M.; Laronze, J. Y.; Trentesaux, C.; Lévy, J. J. *Heterocycl. Chem.* 2000, 37, 241–244.
7. Pflum, D. A. Camps *Quinolinol Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 386–389. Огляд.

Утворення піридинів з альдегідів та аміаку (піридиновий синтез Чічібабіна)

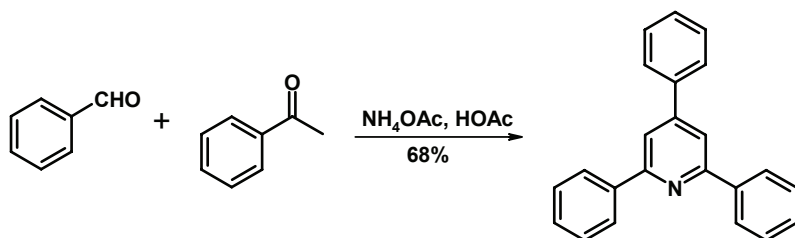
Конденсація альдегідів з аміаком з утворенням піридинів. Для найпростіших альдегідів використовується промисловістю.



Механізм:



Приклад⁴:



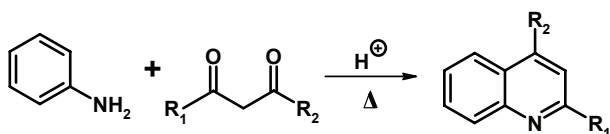
Посилання

1. Chichibabin, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* 1906, 37, 1229.
2. Sprung, M. M. *Chem. Rev.* 1940, 40, 297–338. Огляд.
3. Frank, R. L.; Riener, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 4182–4183.
4. Weiss, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 200–202.

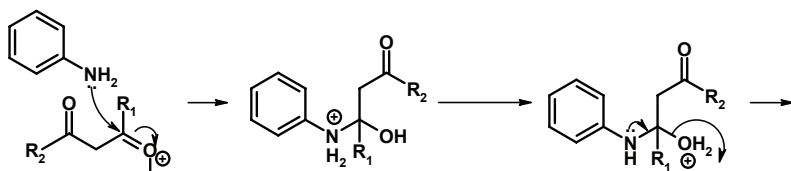
5. Kessar, S. V.; Nadir, U. K.; Singh, M. *Indian J. Chem.* 1973, *11*, 825–826.
6. Shimizu, S.; Abe, N.; Iguchi, A.; Dohba, M.; Sato, H.; Hirose, K.-I. *Microporous Mesoporous Materials* 1998, *21*, 447–451.
7. Galatas, P. Chichibabin (Tschitschibabin) *Pyridine Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 308–309. Огляд.
8. Snider, B. B.; Neubert, B. J. *Org. Lett.* 2005, *7*, 2715–2718.
9. Wang, X.-L.; Li, Y.-F.; Gong, C.-L.; Ma, T.; Yang, F.-C. *J. Fluorine Chem.* 2008, *129*, 56–63.
10. Burns, N. Z.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, *47*, 205–208.
11. Liaw, D.-J.; Wang, K.-L.; Kang, E.-T.; Pujari, S. Pu.; Chen, M.-H.; Huang, Y.-C.; Tao, B.-C.; Lee, K.-R.; Lai, J.-Y. *J. Polymer Sci., A: Polymer Chem.* 2009, *47*, 991–1002.

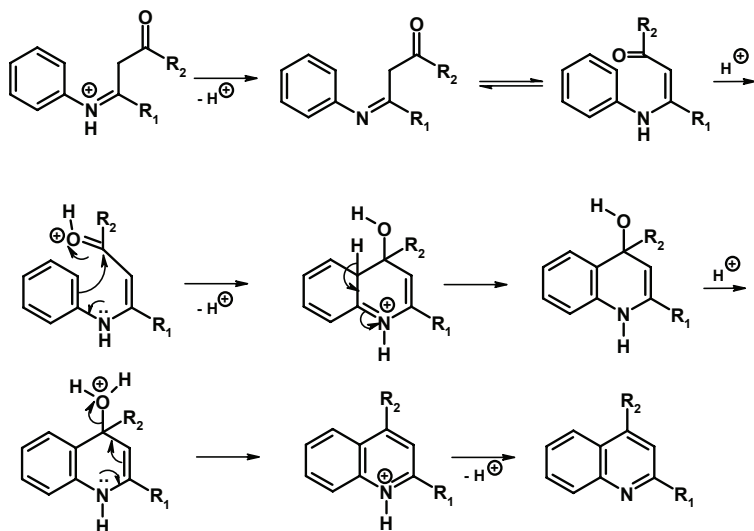
Утворення хінолінів з анілінів та β -дикетонів (хіноліновий синтез Комбе)

Каталізована кислотами конденсація анілінів та β -дикетонів з утворенням хінолінів.

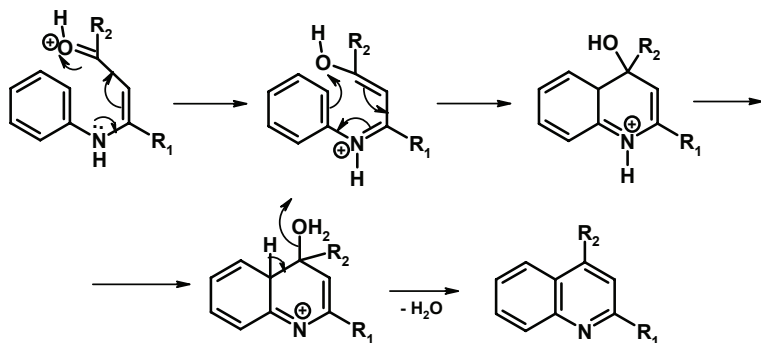


Механізм:

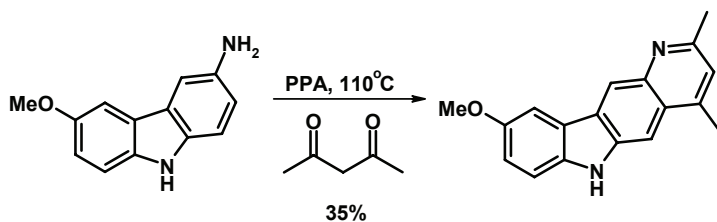




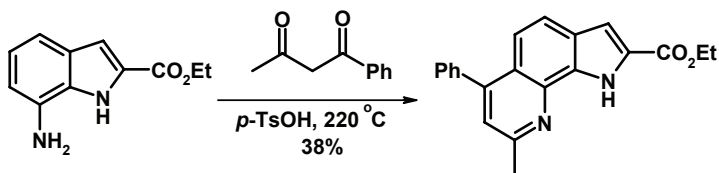
Також можливий електроциклічний механізм:



Приклад⁶:



Приклад⁷:

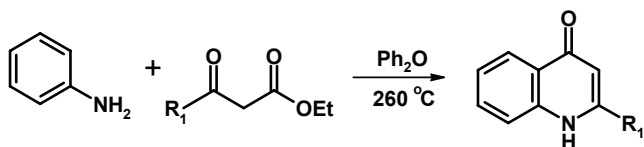


Посилання

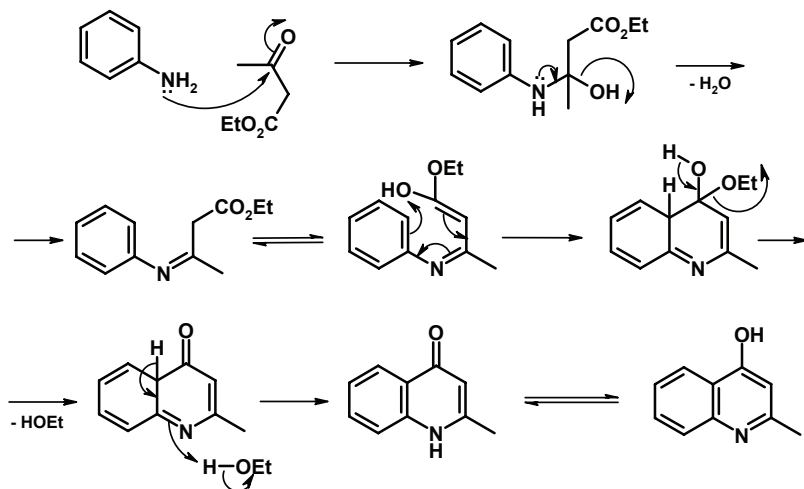
1. Combes, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1888, 49, 89.
2. Roberts, E. and Turner, E. *J. Chem Soc.* 1927, 1832–1857. Огляд.
3. Elderfield, R. C. In *Heterocyclic Compounds*, Elderfield, R. C., ed.; Wiley & Sons: New York, 1952, vol. 4, 36–38. Огляд.
4. Popp, F. D. and McEwen, W. E. *Chem. Rev.* 1958, 58, 321–401. Огляд.
5. Jones, G. In *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Jones, G., ed.; Wiley & Sons, New York, 1977, Quinolines Vol. 32, 119–125. Огляд.
6. Alunni-Bistocchi, G.; Orvietani, P., Bittoun, P., Ricci, A.; Lescot, E. *Pharmazie* 1993, 48, 817–820.
7. El Ouar, M.; Knouzi, N.; Hamelin, J. *J. Chem. Res. (S)* 1998, 92–93.
8. Curran, T. T. *Combes Quinoline Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 390–397. Огляд.

Утворення хінолонів з анілінів та β -кетоестерів (реакція Конрада-Лімпаха)

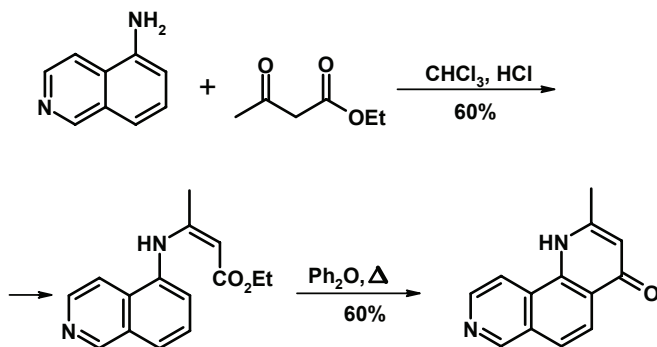
Термічна або каталітична (каталізатор - кислота) конденсація β -кетоестерів, що призводить до хінолін-4-онів.



Механізм:



Приклад³:



Посилання

1. Conrad, M.; Limpach, L. *Ber.* 1887, 20, 944.
2. Manske, R. F. *Chem Rev.* 1942, 30, 113–114. Огляд.
3. Misani, F.; Bogert, M. T. *J. Org. Chem.* 1945, 10, 347–365
4. Reitsem, R. H. *Chem. Rev.* 1948, 43, 43–68. Огляд.
5. Elderfield, R. C. In *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Elder-

field, R. C., Wiley & Sons, New York, 1952, vol. 4, 31–36. Огляд.

6. Jones, G. In *Heterocyclic Compounds*, Jones, G., ed.; John Wiley & Sons, New York, 1977, Quinolines, Vol 32, 137–151. Огляд.

7. Deady, L. W.; Werden, D. M. *Synth. Commun.* 1987, 17, 319–328.

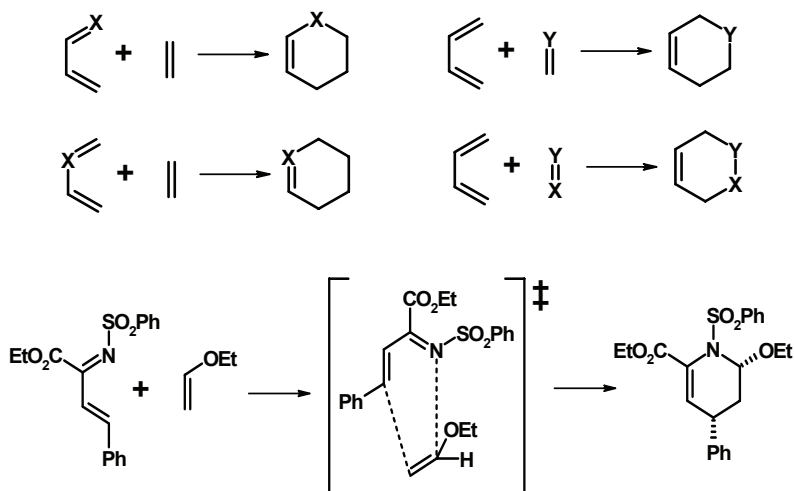
8. Kemp, D. S.; Bowen, B. R. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5077–5080.

9. Curran, T. T. *Conrad–Limpach Reaction*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 398–406. Огляд.

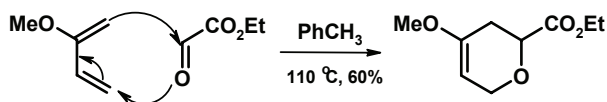
10. Chan, B. K.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* 2008, 72, 8489–8495.

[4+2] циклоприсєднання з утворенням гетероциклів (гетеро-реакція Дільса-Альдера)

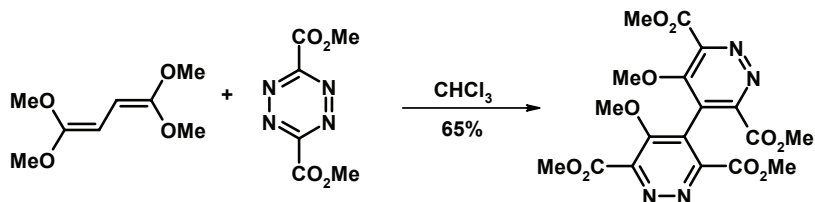
Присєднання гетеро-дієну до дієнофілу або гетеро-дієнофілу до дієну. Типовим прикладом є аза- та окса-варіанти реакції Дільса-Альдера.



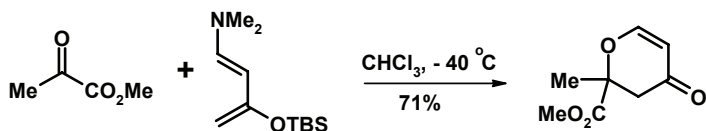
Приклад¹:



Приклад²:



Приклад⁴:

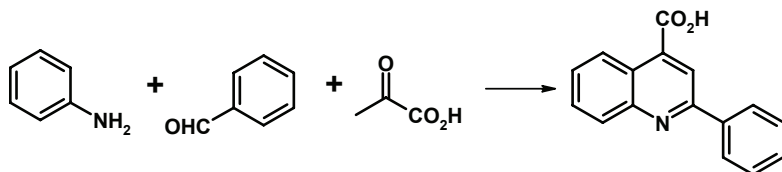


Посилання

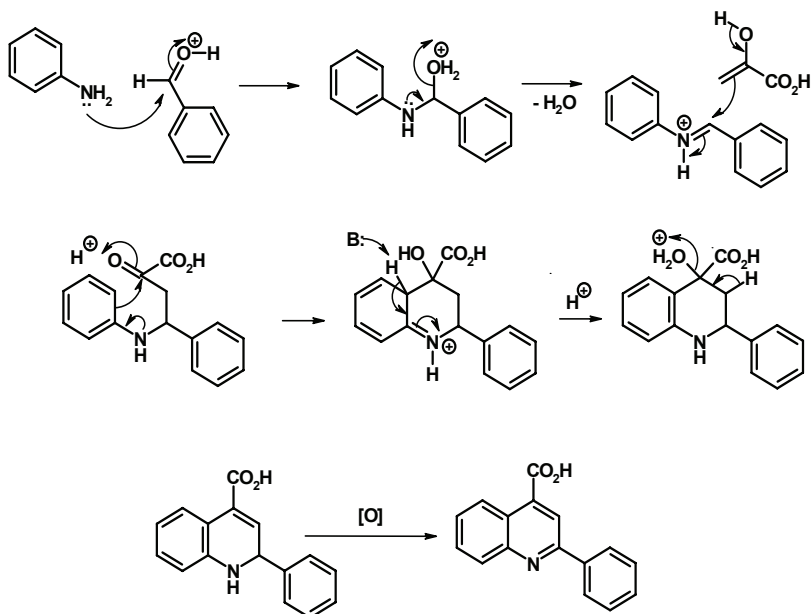
1. Wender, P. A.; Keenan, R. M.; Lee, H. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, *109*, 4390–4392.
2. Boger, D. L. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon, 1991, Vol. 5, 451–512. Огляд.
3. Boger, D. L.; Baldino, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, *115*, 11418–11425.
4. Huang, Y.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* 2000, *2*, 3321–3323.
5. Jørgensen, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2093–2102. Огляд.
6. Lipinska, T. M. *Tetrahedron* 2006, *62*, 5736–5747.
7. Evans, D. A.; Kvaerno, L.; Dunn, T. B.; Beauchemin, A.; Raymer, B.; Mulder, J. A.; Olhava, E. J.; Juhl, M.; Kagechika, K.; Favor, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, *130*, 16295–16309.

Синтез хінолін-4-карбонових кислот з аніліну, піруватної кислоти та альдегіду (синтез хінолінів за Дебнером)

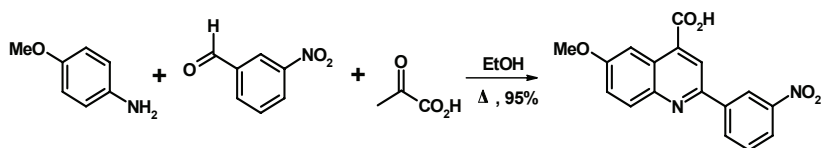
Синтез хінолін-4-карбонових кислот з аніліну, піруватної кислоти та альдегіду.



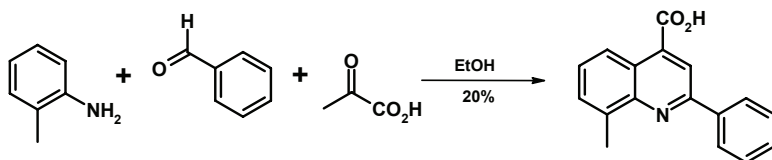
Механізм:



Приклад²:



Приклад⁶:

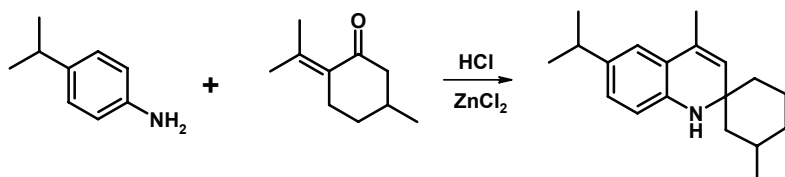


Посилання

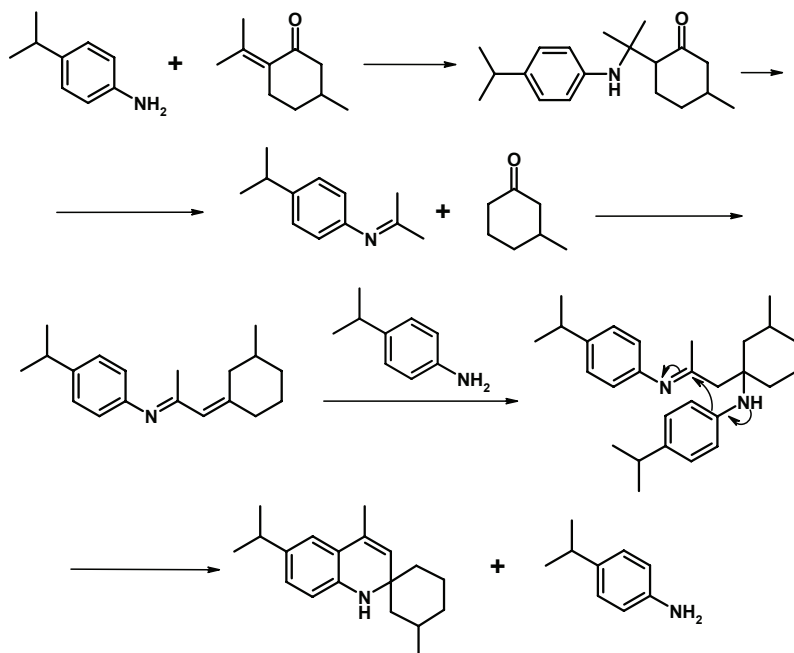
1. Doebner, O. G. *Ann.* 1887, 242, 265.
2. Mathur, F. C.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* 1934, 1520–1523.
3. Elderfield, R. C. *Heterocyclic Compounds*; Elderfield, R. C., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1952, Vol. 4, *Quinoline, Isoquinoline and Their Benzo Derivatives*, 25–29. Огляд.
4. Jones, G. In *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Jones, G., ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1977, Vol. 32; *Quinolines*, 125–131. Огляд.
5. Atwell, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* 1989, 32, 396–401.
6. Herbert, R. B.; Kattah, A. E.; Knagg, E. *Tetrahedron* 1990, 46, 7119–7138.
7. Gopalsamy, A.; Pallai, P. V. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 907–910.
8. Pflum, D. A. *Doebner quinoline synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 407–410. Огляд.

Синтез хінолінів з анілінів і α,β -ненасичених альдегідів і кетонів (реакція Дебнера–Міллера)

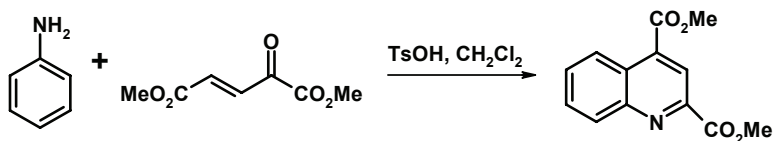
Реакція Дебнера–Міллера це варіант хінолінового синтезу за Скраупом. Для її пояснення може бути використаний той самий механізм. Це підтверджується дослідженнями з використанням ^{13}C -мічених α,β -незаміщених кетонів.



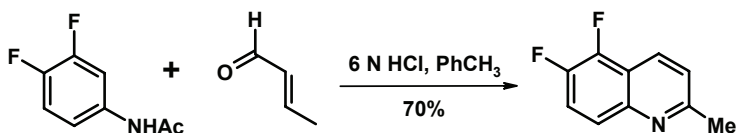
Механізм:



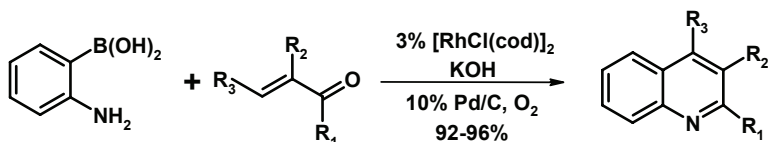
Приклад⁵:



Приклад⁶:



Приклад¹⁰:



Посилання

1. Doebner, O.; von Miller, W. *Ber.* 1883, 16, 2464.
2. Corey, E. J.; Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 5599–5600.
3. Eisch, J. J.; Dluzniewski, T. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1269–1274.
4. Zhang, Z. P.; Tillekeratne, L. M. V.; Hudson, R. A. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5133–5134.
5. Carrigan, C. N.; Esslinger, C. S.; Bartlett, R. D.; Bridges, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9, 2607–2712.
6. Sprecher, A.-v.; Gerspacher, M.; Beck, A.; Kimmel, S.; Wiestner, H.; Anderson, G. P.; Niederhauser, U.; Subramanian, N.; Bray, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 965–970.
7. Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Blanda, G. *Org. Lett.* 2000, 2, 3731–3734.
8. Moore, A. *Skraup Doebner–von Miller Reaction*. In *Name*

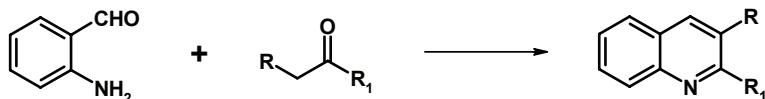
Reactions in Heterocyclic Chemistry; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 488–494. Огляд.

9. Denmark, S. E.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* 2006, *71*, 1668–1676. (Механізм).

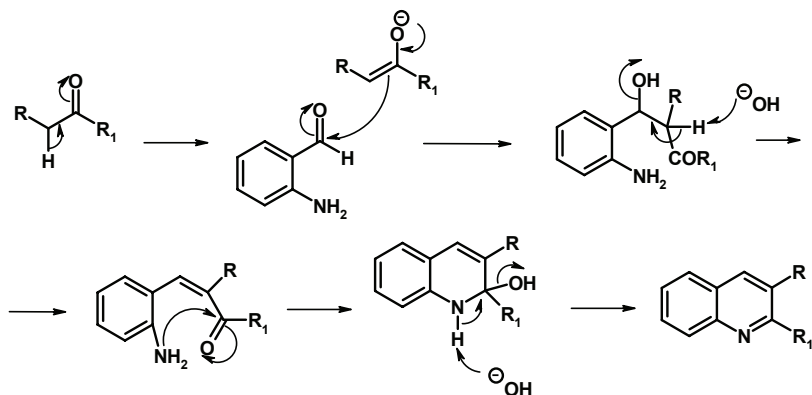
10. Horn, J.; Marsden, S. P.; Nelson, A.; House, D.; Weingarten, G. G. *Org. Lett.* 2008, *10*, 4117–4120.

Синтез хінолінів із *o*-амінокарбонільних ароматичних сполук (синтез хінолінів за Фрідландером)

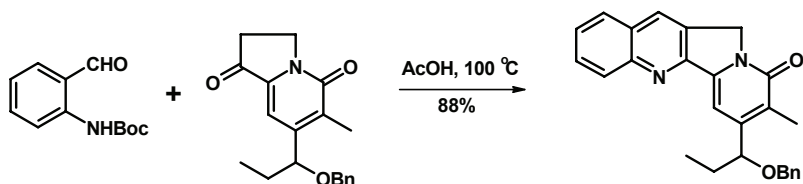
Синтез полягає у взаємодії *орто*-аміноальдегідів чи -кетонів з іншим альдегідом чи кетоном, у якому міститься хоча б одна α -метиленова компонента з утворенням заміщеного хіноліну. Реакція може проводитись у присутності кислот, основ або при нагріванні.



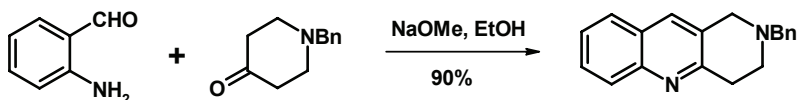
Механізм:



Приклад⁵:



Приклад⁷:

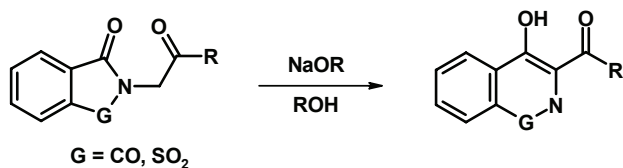


Посилання

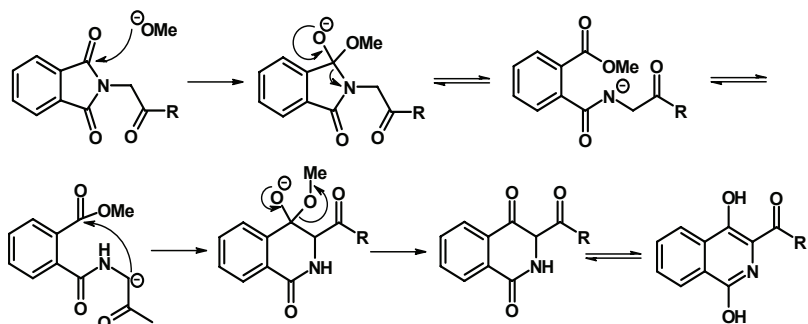
1. Friedländer, P. *Ber.* 1882, 15, 2572–2575.
2. Elderfield, R. C. In *Heterocyclic Compounds*, Elderfield, R. C., ed.; Wiley & Sons: New York, 1952, 4, *Quinoline, Isoquinoline and Their Benzo Derivatives*, 45–47. Огляд.
3. Jones, G. In *Heterocyclic Compounds, Quinolines*, vol. 32, 1977; Wiley & Sons: New York, 181–191. Огляд.
4. Cheng, C.-C.; Yan, S.-J. *Org. React.* 1982, 28, 37–201. Огляд.
5. Shiozawa, A.; Ichikawa, Y.-I.; Komuro, C.; Kurashige, S.; Miyazaki, H.; Yamanaka, H.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 2522–2529.
6. Gladiali, S.; Chelucci, G.; Mudadu, M. S.; Gastaut, M.-A.; Thummel, R. P. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 400–405.
7. Henegar, K. E.; Baughman, T. A. *J. Heterocycl. Chem.* 2003, 40, 601–605.
8. Dormer, P. G.; Eng, K. K.; Farr, R. N.; Humphrey, G. R.; McWilliams, J. C.; Reider, P. J.; Sager, J. W.; and Volante, R. P. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 467–477.
9. Pflum, D. A. *Friedländer Quinoline Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 411–415. Огляд.
10. Vander Mierde, H.; Van Der Voot, P.; De Vos, D.; Verpoort, F. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 1625–1631.

Перегрупування фталімідів у ізохіноліни (перегрупування Габрієля–Кольмана)

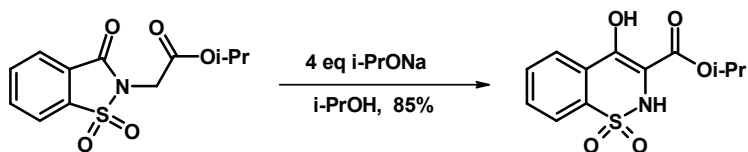
Реакція енолу амідилацетату з утворенням ізохінолін 1,4-діолу.



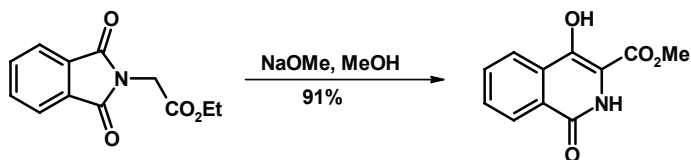
Механізм:



Приклад⁶:



Приклад⁹:



Посилання

1. (a) Gabriel, S.; Colman, J. *Ber.* 1900, 33, 980–995. (б) Gabriel, S.; Colman, J. *Ber.* 1900, 33, 2630–2634. (в) Gabriel, S.; Colman, J. *Ber.* 1902, 35, 1358–1368.
2. Allen, C. F. H. *Chem. Rev.* 1950, 47, 275–305. Огляд.
3. Gensler, W. J. *Heterocyclic Compounds*, Vol. 4, R. C. Elderfield, Ed., Wiley & Sons., New York, N.Y., 1952, 378. Огляд.
4. Hill, J. H. M. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 620–622. (Механізм).
5. Lombardino, J. G.; Wiseman, E. H.; McLamore, W. M. *J. Med. Chem.* 1971, 14, 1171–1175.
6. Schapira, C. B.; Perillo, I. A.; Lamdan, S. *J. Heterocycl. Chem.* 1980, 17, 1281–1288.
7. Lazer, E. S.; Miao, C. K.; Cywin, C. L.; et al. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 980–989.
8. Pflum, D. A. *Gabriel–Colman Rearrangement*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 416–422. Огляд.
9. Kapatsina, E.; Lordon, M.; Baro, A.; Laschat, S. *Synthesis* 2008, 2551–2560.

Синтез хінолонів з анілінів та алкоксиметиленмалонових естерів (реакція Гулда–Якобса)

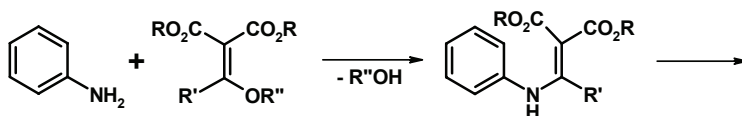
Реакція Гулда–Якобса є послідовністю таких перетворень:

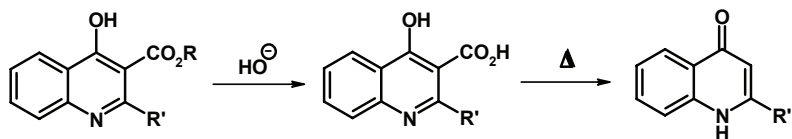
а) реакція заміщення між аніліном та алкоксиметиленмалоновим естером або з ацилмалоновим естером унаслідок якої утворюється анілінметиленмалоновий естер.

б) циклізація в 4-гідрокси-3-карбоалкоксихінолін (4-гідроксихіноліни існують переважно в 4-оксоформі).

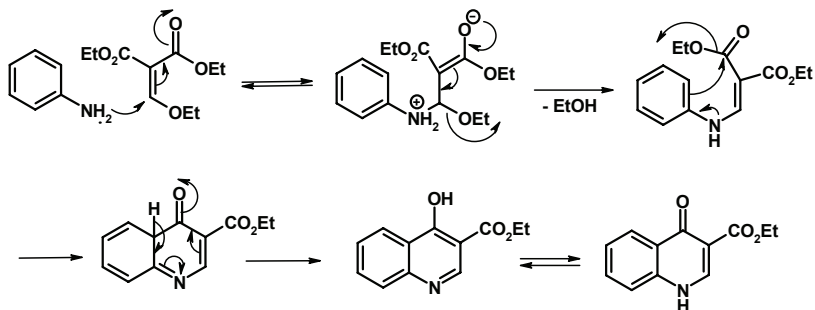
в) омилення до кислоти.

г) декарбоксилювання з утворенням 4-гідроксихіноліну.

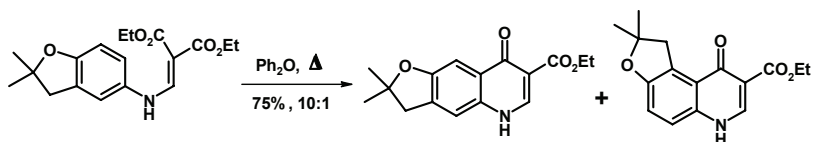




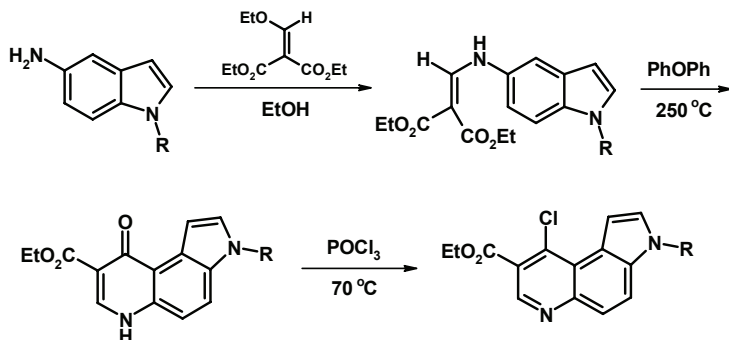
Механізм:



Приклад³:



Приклад⁸:

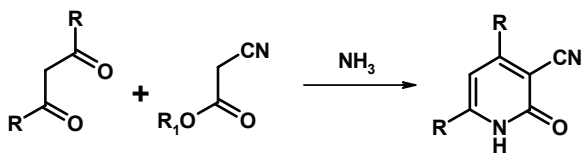


Посилання

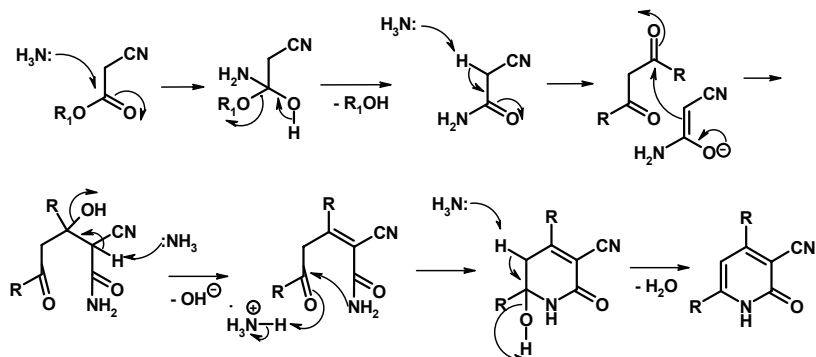
1. Gould, R. G.; Jacobs, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, *61*, 2890–2895.
2. Reitsema, R. H. *Chem. Rev.* 1948, *53*, 43–68. Огляд.
3. Cruickshank, P. A., Lee, F. T., Lupichuk, A. *J. Med. Chem.* 1970, *13*, 1110–1114.
4. Elguero J., Marzin C., Katritzky A. R., Linda P., *The Tautomerism of Heterocycles*, Academic Press, New York, 1976, 87–102. Огляд.
5. Wang, C. G., Langer, T., Kiamath, P. G., Gu, Z. Q., Skolnick, P., Fryer, R. I. *J. Med. Chem.* 1995, *38*, 950–957.
6. Milata, V.; Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Zálupský, P. *Targets in Heterocyclic Systems* 2000, *4*, 167–203. Огляд.
7. Curran, T. T. *Gould–Jacobs Reaction*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 423–436. Огляд.
8. Ferlin, M. G.; Chiarello, G.; Dall'Acqua, S.; Maciocco, E.; Mascia, M. P.; Pisu, M. G.; Biggio, G. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, *13*, 3531–3541.
9. Desai, N. D. *J. Heterocycl. Chem.* 2006, *43*, 1343–1348.
10. Kendre, D. B.; Toche, R. B.; Jachak, M. N. *J. Heterocycl. Chem.* 2008, *45*, 1281–1286.

Конденсація ціаноцтового естеру з β -дикетонами (конденсація Гуареші–Торпа)

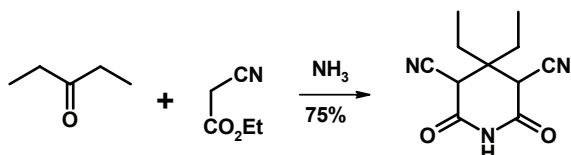
Конденсація ціаноцтового естеру з β -дикетонами у присутності аміаку з утворенням 2-піридону.



Механізм:



Приклад⁶ (синтез іміду Гуареші):

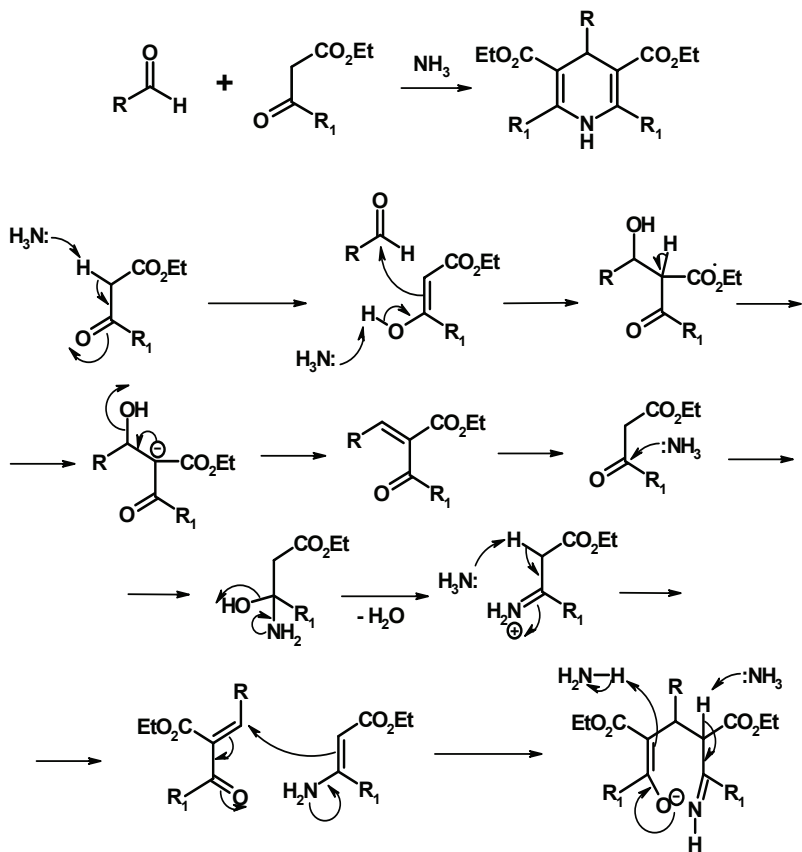


Посилання

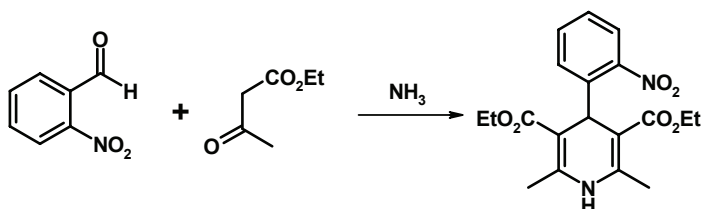
1. (a) Guareschi, I. *Mem. R. Accad. Sci. Torino* 1896, II, 7, 11, 25. (б) Baron, H.; Renfry, F. G. P.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* 1904, 85, 1726–1961.
2. Vogel, A. I. *J. Chem. Soc.* 1934, 1758–1765.
3. McElvain, S. M.; Lyle, R. E. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 384–389.
4. Brunskill, J. S. A. *J. Chem. Soc. (C)* 1968, 960–966.
5. Brunskill, J. S. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1972, 2946–2950.
6. Holder, R. W.; Daub, J. P.; Baker, W. E.; Gilbert, R. H. III; Graf, N. A. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 1445–1451.
7. Krstic, V.; Mistic-Vukovic, M.; Radojkovic-Velickovic, M. *J. Chem. Res. (S)* 1991, 82.
8. Galatsis, P. *Guareschi–Thorpe Pyridine Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 307–308. Огляд.

Трикомпонентна конденсація альдегіду, β -кетоестеру й аміаку з утворенням дигідропіридинів (синтез дигідропіридинів за Ганчем)

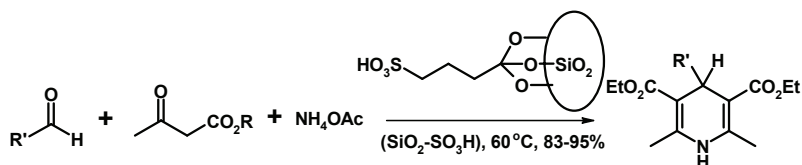
Синтез 1,4-дигідропіридинів шляхом конденсації альдегіду, β -кетоестеру й аміаку. 1,4-Дигідропіридини Ганча, популярні відновники в органокаatalізі.



Приклад² (синтез Ніфедипіну):



Приклад⁹:

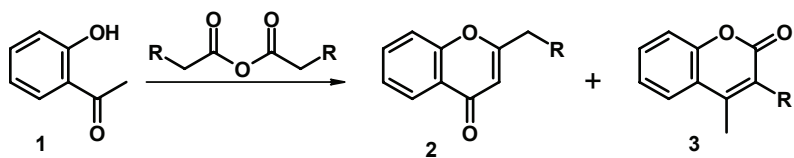


Посилання

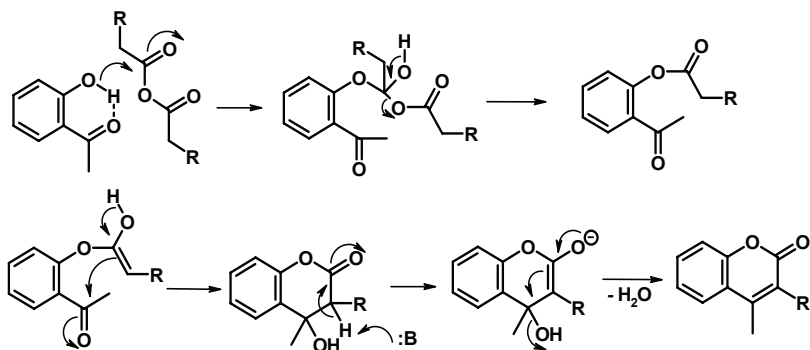
1. Hantzsch, A. *Ann.* 1882, 215, 1–83.
2. Bossert, F.; Vater, W. *Naturwissenschaften* 1971, 58, 578–585.
3. Balogh, M.; Hermecz, I.; Naray-Szabo, G.; Simon, K.; Meszaros, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1986, 753–757.
4. Katritzky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I. *Tetrahedron* 1987, 43, 5171–5187.
5. Menconi, I.; Angeles, E.; Martinez, L.; Posada, M. E.; Toscano, R. A.; Martinez, R. *J. Heterocycl. Chem.* 1995, 32, 831–833.
6. Raboin, J.-C.; Kirsch, G.; Beley, M. *J. Heterocycl. Chem.* 2000, 37, 1077–1080.
7. Sambongi, Y.; Nitta, H.; Ichihashi, K.; Futai, M.; Ueda, I. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3499–3501.
8. Galatsis, P. *Hantzsch Dihydro-Pyridine Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 304–307. Огляд.
9. Gupta, R.; Gupta, R.; Paul, S.; Loupy, A. *Synthesis* 2007, 2835–2838.
10. Metallinos, C.; Barrett, F. B.; Xu, S. *Synlett* 2008, 720–724.

Синтез кумаринів з *o*-ацилфенолів (реакція Костанецькі)

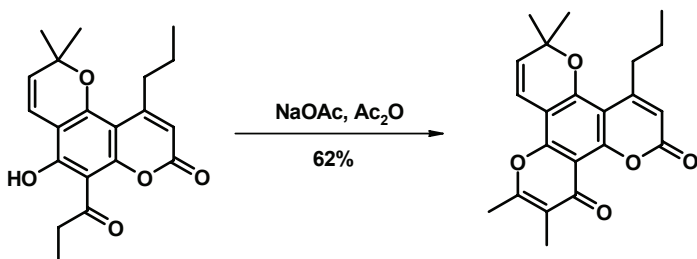
Також відома як Костанецькі–Робінсона. Перетворення 1→2 називається реакцією Алана–Робінсона, тоді як 1→3 реакція Костанецькі (ацилювання):



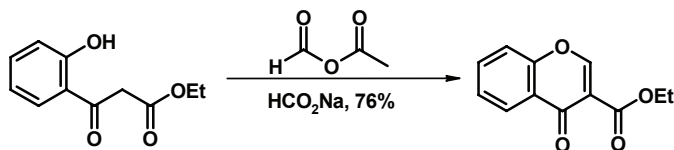
Механізм:



Приклад²:



Приклад³:

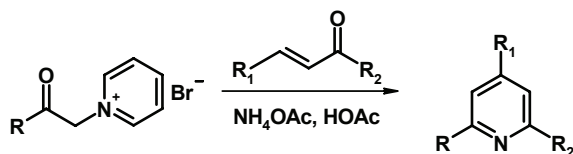


Посилання

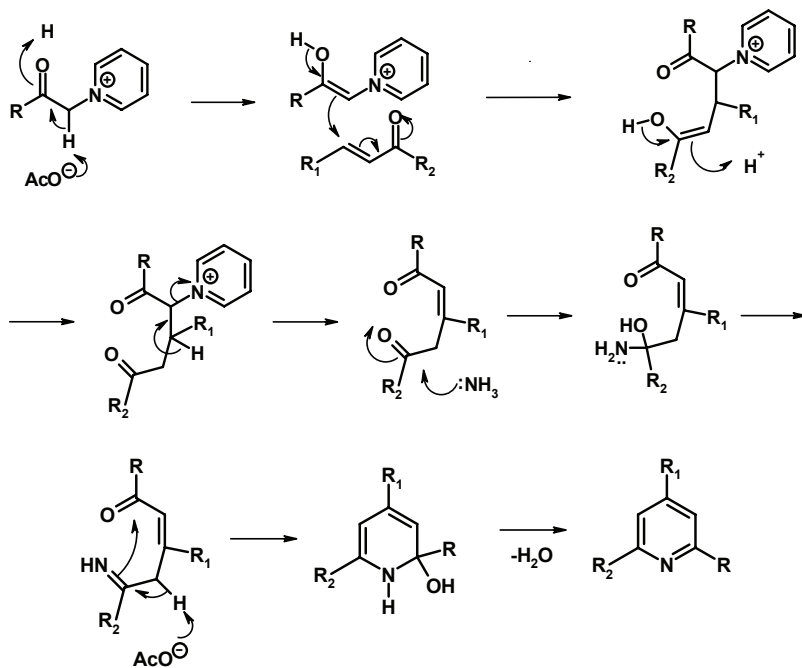
1. von Kostanecki, S.; Rozycki, A. *Ber.* 1901, 34, 102–109.
2. Pardanani, N. H.; Trivedi, K. N. *J. Indian Chem. Soc.* 1972, 49, 599–604.
3. Flavin, M. T.; Rizzo, J. D.; Khilevich, A.; et al. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 1303–1313.
4. Mamedov, V. A.; Kalinin, A. A.; Gubaidullin, A. T.; Litvinov, I. A.; Levin, Y. A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2003, 39, 96–100.
5. Limberakis, C. *Kostanecki–Robinson Reaction*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 521–535. Огляд.

Синтез піридинів із солей α -піридинійметилкетонів і α,β -ненасичених кетонів (синтез піридинів за Кренке)

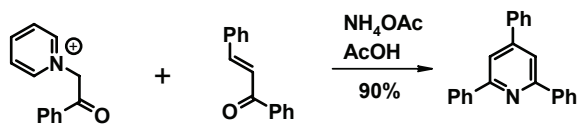
Синтез піридинів із солей α -піридинійметилкетонів і α,β -ненасичених кетонів.



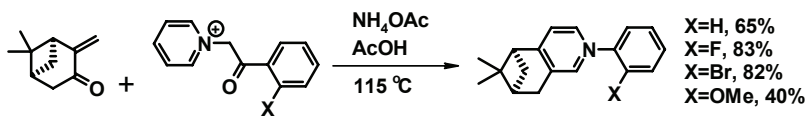
Механізм:



Приклад¹⁶:



Приклад⁶:

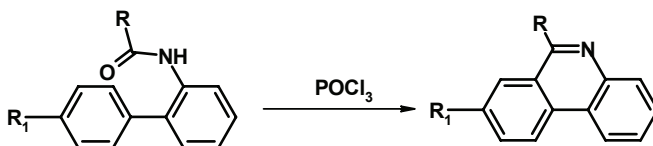


Посилання

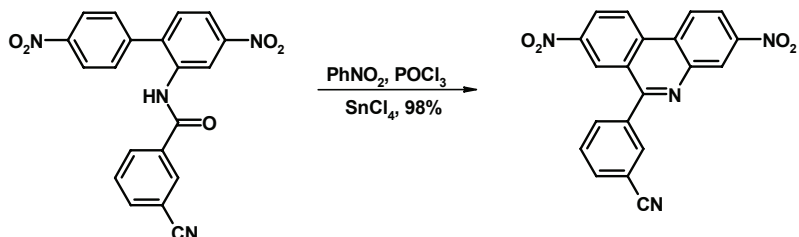
1. (a) Zecher, W.; Kröhnke, F. *Ber.* 1961, 94, 690–697. (б) Kröhnke, F.; Zecher, W. *Angew. Chem.* 1962, 74, 811–817. (в) Kröhnke, F. *Synthesis* 1976, 1–24. Огляд.
2. Potts, K. T.; Cipullo, M. J.; Ralli, P.; Theodoridis, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3584–3586.
3. Newkome, G. R.; Hager, D. C.; Kiefer, G. E. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 850–853.
4. Kelly, T. R.; Lee, Y.-J.; Mears, R. J. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 2774–2781.
5. Bark, T.; Von Zelewsky, A. *Chimia* 2000, 54, 589–592.
6. Malkov, A. V.; Bella, M.; Stara, I. G.; Kocovsky, P. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3045–3048.
7. Cave, G. W. V.; Raston, C. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2001, 3258–3264.
8. Malkov, A. V.; Bell, M.; Vassieu, M.; Bugatti, V.; Kocovsky, P. *J. Mol. Cat. A: Chem.* 2003, 196, 179–186.
9. Galatsis, P. *Kröhnke Pyridine Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 311–313. Огляд.
10. Yan, C.-G.; Wang, Q.-F.; Cai, X.-M.; Sun, J. *Central Eur. J. Chem.* 2008, 6, 188–198.

Синтез фенантридинів циклізацією *o*-ациламінобіфенілів (реакція Моргана–Волла)

Циклізація *o*-ациламінобіфенілів у фенантридини при дії оксихлориду фосфору в киплячому нітробензолі.



Приклад⁶:

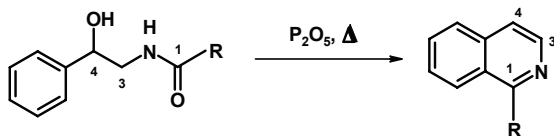


Посилання

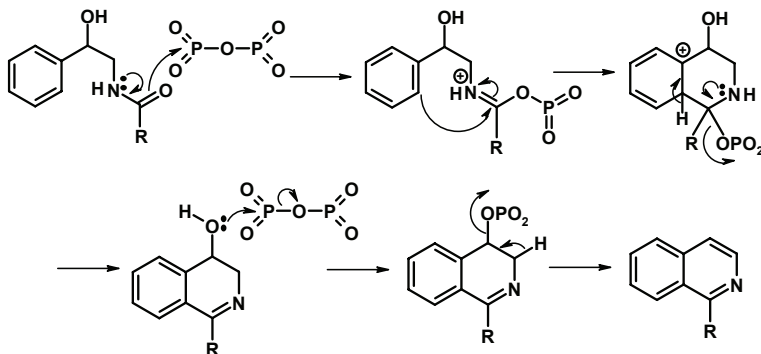
1. (a) Pictet, A.; Hubert, A. *Ber.* 1896, 29, 1182–1189. (б) Morgan, C. T.; Walls, L. P. *J. Chem. Soc.* 1931, 2447–2456. (в) Morgan, C. T.; Walls, L. P. *J. Chem. Soc.* 1932, 2225–2231.
2. Gilman, H.; Eisch, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 4423–4426.
3. Hollingsworth, B. L.; Petrow, V. *J. Chem. Soc.* 1961, 3664–3667. Огляд.
4. Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* 1980, 36, 1279–1300.
5. Atwell, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 774–779.
6. Peytou, V.; Condom, R.; Patino, N.; Guedj, R.; Aubertin, A.-M.; Gelus, N.; Bailly, C.; Terreux, R.; Cabrol-Bass, D. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 4042–4043.
7. Holsworth, D. D. *Pictet–Hubert Reaction*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 465–468. Огляд.

Циклізація α -гідрокси- β -фенетиламідів в ізохіноліні (синтез ізохіноліну за Пікте–Гамсом)

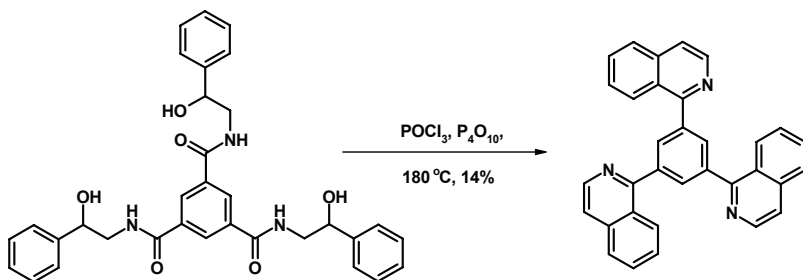
Похідні ізохінолінінів отримують з ацильованих α -гідрокси- β -фенетиламінів під дією дегідратуючих агентів: пентаоксид фосфору чи оксихлорид фосфору в інертному розчиннику при нагріванні.



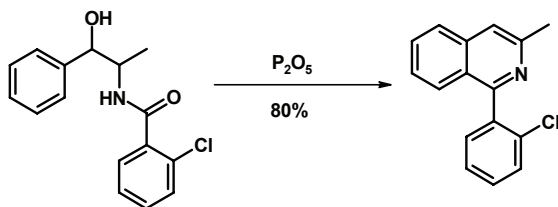
P_2O_5 насправді існує у формі P_4O_{10} , структура якого нагадує адамантан.



Приклад⁴:



Приклад⁷:

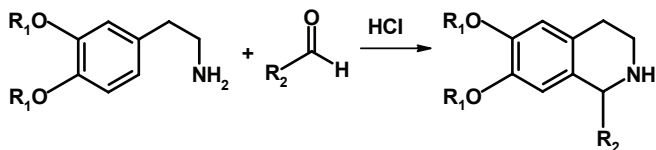


Посилання

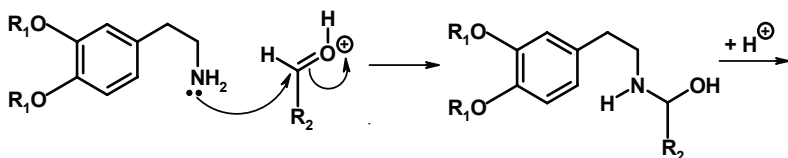
1. (a) Pictet, A.; Kay, F. W. *Ber.* 1909, 42, 1973–1979. (б) Pictet, A.; Gams, A. *Ber.* 1909, 42, 2943–2952.
2. Ardabilchi, N.; Fitton, A. O.; Frost, J. R.; Oppong-Boachie, F. *Tetrahedron Lett.* 1977, 18, 4107–4110.
3. Ardabilchi, N.; Fitton, A. O.; Frost, J. R.; Oppong-Boachie, F. K.; Hadi, A. H. A.; Sharif, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1979, 539–543.
4. Dyker, G.; Gabler, M.; Nouroozian, M.; Schulz, P. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 9697–9700.
5. Poszavacz, L.; Simig, G. *J. Heterocycl. Chem.* 2000, 37, 343–348.
6. Poszavacz, L.; Simig, G. *Tetrahedron* 2001, 57, 8573–8580.
7. Manning, H. C.; Goebel, T.; Marx, J. N.; Bornhop, D. *J. Org. Lett.* 2002, 4, 1075–1081.
8. Holsworth, D. D. *Pictet–Gams Isoquinoline Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 457–465. Огляд.

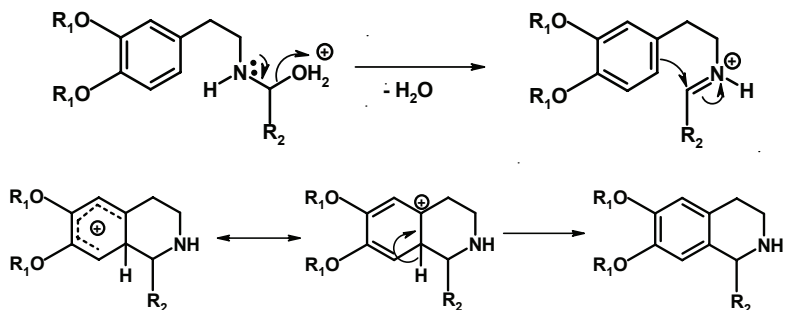
Циклізація β -фенетиламінів з альдегідами в тетрагідроізохіноліні (синтез тетрагідроізохіноліну за Пікте–Шпенглером)

Добування тетрагідроізохінолінів конденсацією β -арилетиламінів із карбонільними сполуками з подальшою циклізацією.

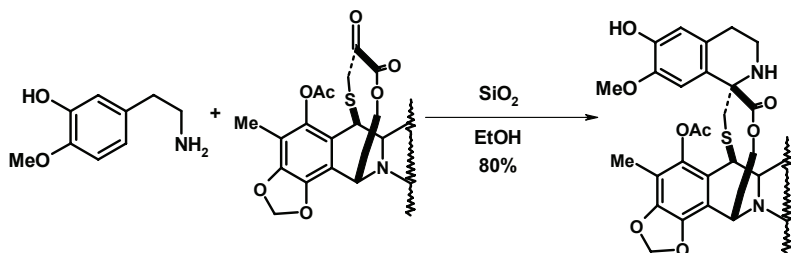


Механізм:

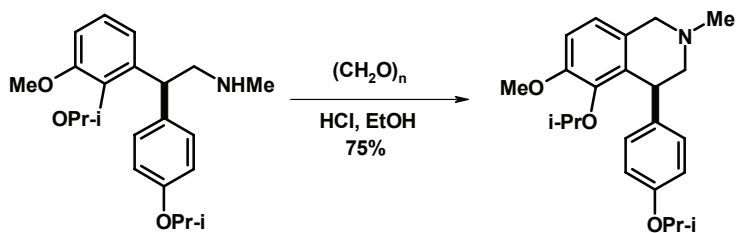




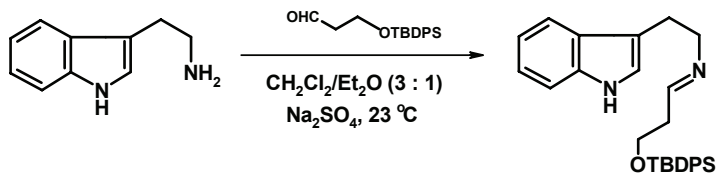
Приклад⁴:

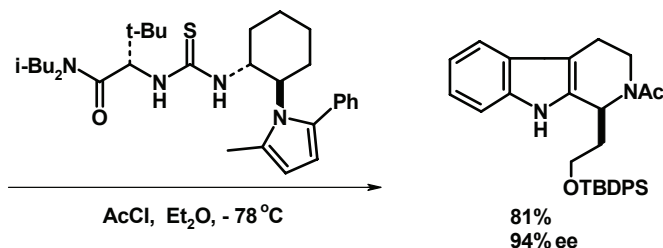


Приклад⁷:

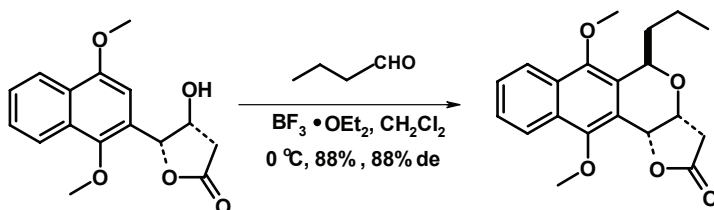


Приклад⁹, асиметричний варіант Пікте–Шпенглера:





Приклад¹⁰, окса-Пікте-Шпенглер:

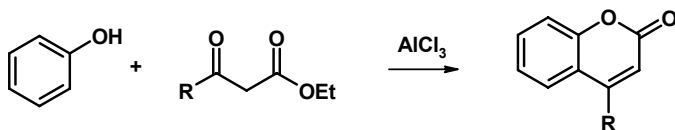


Посилання

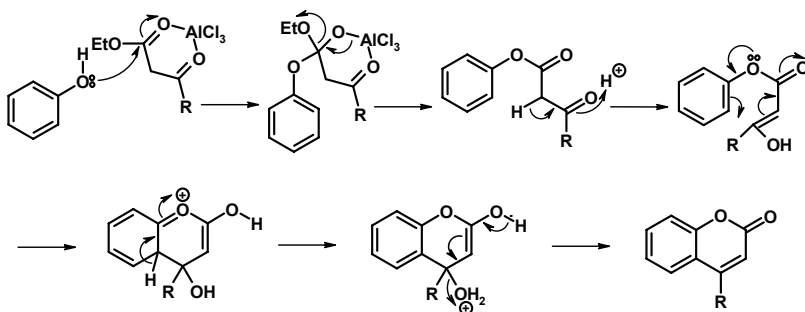
1. Pictet, A.; Spengler, T. *Ber.* 1911, *44*, 2030–2036.
2. Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* 1995, *95*, 1797–1842. Огляд.
3. Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, *118*, 9202–9203.
4. Zhou, B.; Guo, J.; Danishefsky, S. *J. Org. Lett.* 2002, *4*, 43–46.
5. Yu, J.; Wearing, X. Z.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 543–547.
6. Tsuji, R.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, *14*, 177–180.
7. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.; Lebrun, S. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, *14*, 1309–1320.
8. Tinsley, J. M. *Pictet–Spengler Isoquinoline Synthesis*. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005, 469–479. Огляд.
9. Mergott, D. J.; Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* 2008, *10*, 745–748.
10. Eid, C. N.; Shim, J.; Bikker, J.; Lin, M. *J. Org. Chem.* 2009, *74*, 423–426.

Утворення кумаринів із фенолів і β -кетоестерів (синтез кумаринів за Пехманом)

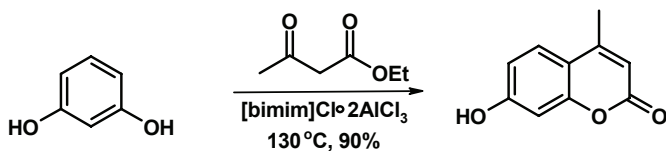
Каталізована кислотами Льюїса конденсація фенолів із β -кетоестерами з утворенням кумарину.



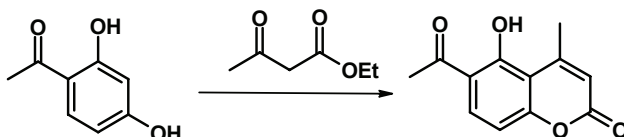
Механізм:



Приклад⁶:



Приклад⁸:



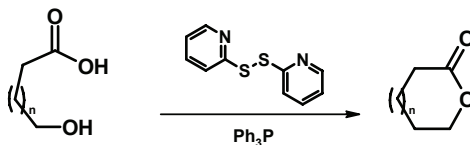
Посилання

1. von Pechmann, H.; Duisberg, C. *Ber.* 1883, 16, 2119.
2. Corrie, J. E. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 2151–2997.
3. Hua, D. H.; Saha, S.; Roche, D.; Maeng, J. C.; Iguchi, S.; Baldwin, C. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 399–403.
4. Li, T.-S.; Zhang, Z.-H.; Yang, F.; Fu, C.-G. *J. Chem. Res., (S)* 1998, 38–39.
5. Potdar, M. K.; Mohile, S. S.; Salunkhe, M. M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 9285–9287.
6. Khandekar, A. C.; Khandilkar, B. M. *Synlett.* 2002, 152–154.
7. Smitha, G.; Sanjeeva Reddy, C. *Synth. Commun.* 2004, 34, 3997–4003.
8. De, S. K.; Gibbs, R. A. *Synthesis* 2005, 1231–1233.
9. Manhas, M. S.; Ganguly, S. N.; Mukherjee, S.; Jain, A. K.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 2423–2425.
10. Rodriguez-Dominguez, J. C.; Kirsch, G. *Synthesis* 2006, 1895–1897.

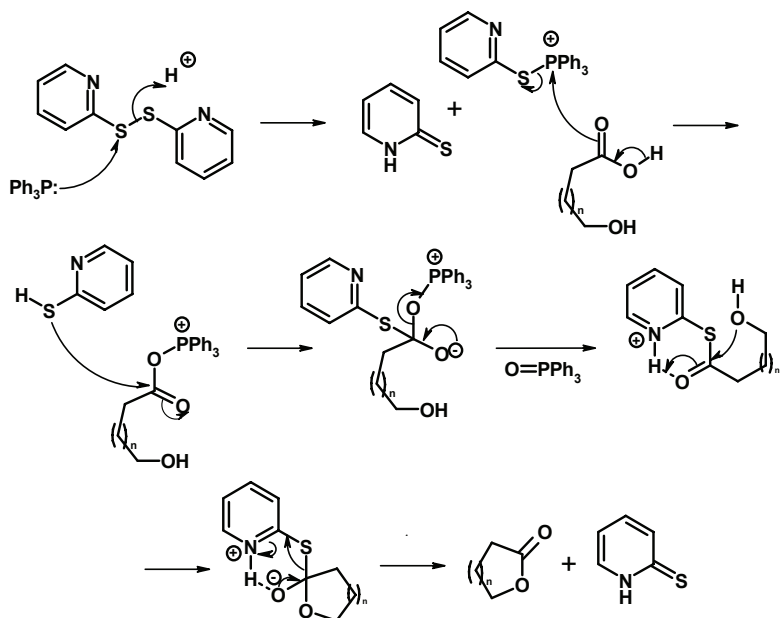
Синтез макроциклічних гетероциклічних сполук

Утворення макроциклічних лактонів з гідрокислот у присутності α,α -дипіридилдисульфіді та трифенілфосфіну (макролактонізація Корі–Ніколау)

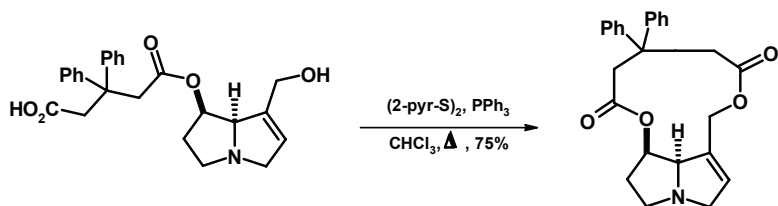
Макролактонізація ω -гідрокислот з використанням 2,2'-дипіридилдисульфіді. Також відома як метод подвійної активації за Корі–Ніколау.



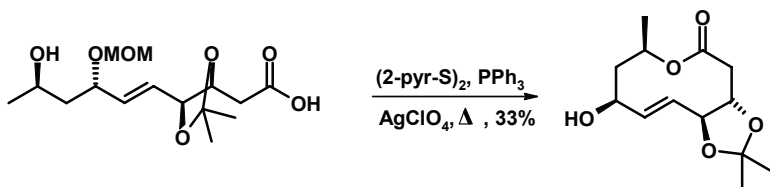
Механізм:



Приклад³:



Приклад⁶:



Посилання

1. Corey, E. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 5614–5616.
2. Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* 1977, 33, 683–710. Огляд.
3. Devlin, J. A.; Robins, D. J.; Sakdarat, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1982, 1117–1121.
4. Barbour, R. H.; Robins, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1985, 2475–2478.
5. Barbour, R. H.; Robins, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1988, 1169–1172.
6. Andrus, M. B.; Shih, T.-L. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8780–8785.
7. Lu, S.-F.; O'yang, Q. Q.; Guo, Z.-W.; Yu, B.; Hui, Y.-Z. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 8400–8405.
8. Sasaki, T.; Inoue, M.; Hiramata, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5299–5303.
9. Zhu, X.-M.; He, L.-L.; Yang, G.-L.; Lei, M.; Chen, S.-S.; Yang, J.-S. *Synlett* 2006, 3510–3512.

Список рекомендованої літератури

1. Общая органическая химия / ред. Ф. Бартон та У. Оллис. – М., 1986. – Т. 2.
2. *Реутов, О.А. и др.* Органическая химия. / Реутов, О.А., Курц, А.Л., Бутин, К.П. – М., 2009, ч. 3.
3. *Сайкс, П.* Механизмы реакций в органической химии / Сайкс, П. – М., 1991.
4. *Марч, Дж.* Органическая химия / Марч, Дж. : в 4-х т. – М., 1987.
5. *Терней, А.* Современная органическая химия / Терней, А. : в 2-х т. – М., 1986.
6. *Робертс, Дж. и др.* Основы органической химии / Робертс, Дж. : в 2-х т. – М., 1978.
7. *Несмеянов, А.Н. и др.* Начала органической химии / Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. : в 2-х т. – М., 1974.
8. *Моррисон, З. и др.* Органическая химия / Моррисон, З., Бойд, Р. – М., 1974.
9. *Ярмолюк, С.М. и др.* Органічна хімія / Ярмолюк, С.М.; Чирва, В.Я., Толкачова, Н.В., Земляков, О.Є. – Л., 2009.
10. *Ластухін, Ю.О. и др.* Органічна хімія / Ластухін, Ю.О., Воронов, С.А. – Л., 2001.
11. Ли, Дж. Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций / Ли, Дж. Дж. : пер. с англ. В. М. Демьянович. – М., 2006.
12. *Li, J. J.* Name Reactions. A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications. Fourth Expanded Edition. – Berlin; Heidelberg, 2009.
13. *Mundy, B.P.* Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis. Second Edition / Mundy, B. P., Ellerd, M. G., Favalaro, F.G.Hoboken. – NJ, 2005.
14. *Kürti, L.* Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis. Background and Detailed Mechanisms / Kürti, L., Czakó, B. L., 2005.
15. *Laue, T.* Named Organic Reactions / Laue, T., Plagens, A. : 2nd Edition. – Atrium, 2005.

ЗМІСТ

ВСТУП	9
--------------------	----------

Розділ 1. Найважливіші реакції конденсації карбонільних сполук і їхні механізми	12
--	-----------

Електронна будова карбонільної групи.	12
Вплив сусідніх замісників на розподіл електронної густини в молекулі карбонільних сполук. Вплив карбонільної групи на властивості сусідніх груп.	14
Кето-енольна таутомерія.	18
Енаміни.	19
Утворення ацеталів і кеталів.	20
Альдольна та кротонова конденсації.	21
Конденсації найпростіших представників карбонільних сполук.	24
Утворення та гідроліз естерів.	30
Естерна конденсація Кляйзена.	34
Конденсації найпростіших естерів.	39
Реакція Кневенагеля.	42
Реакція Анрі.	42
Реакція Перкіна.	43
Приєднання ціановодню та ацетилену.	44
Утворення бісульфатних похідних.	45
Електрофільне приєднання альдегідів і кетонів до алкенів (реакція Прінса).	45
Бензоїнова конденсація.	46
Пінаконова та ацилоїнова конденсації.	47
Реакція Віттіга.	50
Приєднання до сполук з активованим C=C зв'язком (реакція Міхаеля).	51
Синтези на основі малонового й ацетооцтового естерів.	53
Приклади синтезів.	58
Завдання.	75
Література.	79

Розділ 2. Подовження C-ланцюга молекули за участі карбонільної сполуки	81
---	-----------

Синтез алкенів за реакцією Віттіга та її аналогами	81
Олефінування альдегідів і кетонів дією фосфоній ілідів (реакція Віттіга)	81
Синтез <i>E</i> -ізомерів алкенів з альдегідів і кетонів дією фосфоній ілідів (модифікація Шлоссера реакції Віттіга)	84
Подовження ланцюга карбонової кислоти шляхом конденсації альдегідів з активованим метилфосфонатом (реакція Хорнера–Уордсворта–Емонса)	86
Синтез <i>Z</i> -ізомерів α, β -ненасичених карбонових кислот із використанням біс(трифторетил)фосфонату (реакція фосфонування Стілла–Дженнері)	88
Гомологізація альдегідів з отриманням алкінів (реакція Корі–Фукса)	90
Приєднання силільних карбаніонів до альдегідів і кетонів (олефінізація за Петерсоном)	92
 Синтез алкенів та алкінів дією металоорганічної сполуки на карбонільну	94
Олефінування карбонільних сполук μ -хлоробіс(циклопентадієніл)-(диметиалюміній)- μ -метилентитаном (реагентом Теббе)	95
Олефінування карбонільних сполук за допомогою диметилтитаноцену (реагенту Петасіса)	97
Олефінування карбонільних сполук за допомогою циклодибромідо- μ -метилена(μ -тетрагідрофуран)-трицинку (реагенту Ністеда)	99
Стереоселективне перетворення альдегідів у <i>E</i> -вініліюдиди під впливом CHI_3 і CrCl_2 (реакція Такаї)	101
Утворення алкенів шляхом відновної конденсації альдегідів або кетонів (реакція Мак-Мурі)	103
 Синтези спиртів взаємодією металоорганічної сполуки з карбонільною	105
Приєднання магнієорганічних сполук до С-електрофільних центрів (реакція Грін'єра)	105
Взаємодія металоорганічної сполуки з альдегідом чи кетоном (Реакція сполучення Барб'є)	107
Приєднання хроморганічних сполук до альдегідів і кетонів (реакція Нозакі–Хіяма–Кіші)	108

Утворення α-похідних карбонільних сполук	111
Синтез α -амінонокислот при взаємодії альдегіду або кетону з ціанідом натрію й аміном (синтез амінокислот за Штрекером).....	111
Конденсація альдегідів до α -гідроксикетонів у присутності ціаніду натрію (Бензоїнова конденсація).....	114
Синтез α -ацилоксикарбоксамідів конденсацією карбонових кислот, ізоціанідів та карбонільних сполук (реакція Пассеріні).....	115
Синтез α -ацетиламінокетонів з α -амінонокислот (реакція Дакіна–Веста).....	118
Синтез α -аміноспиртів і α -амінонокислот реакцією вінілборонових кислот з альдегідами та вторинними амінами (реакція Петасіса).....	120
Синтез діамідів за чотирикомпонентною конденсацією Угі.....	122
 Синтез β-гідрокси- та β-кетокарбонільних сполук	125
Утворення β -гідроксикарбонільних сполук шляхом конденсації альдегідів або кетонів (альдольна конденсація).....	126
Асиметрична індукція у конденсації N-ацилоксазолідиону з альдегідами (альдольна реакція Еванса).....	128
Застосування силілових ефірів енолів у отриманні альдолів (альдольна реакція Мукаями).....	130
Амінометилування енолів і фенолів похідними метилендіалкілімінію (реакція Манніха).....	132
Диметиламінометилування фенолів, енолів і кетонів за допомогою солі Ешенмозера.....	134
Синтез β -кетоестерів шляхом конденсації естерів (Конденсація Кляйзена).....	136
Формілювання електронозбагачених алкенів та аренів хлороформімінівими солями (реакція Вільсмайера–Хаака).....	137
Конденсація нітрилів із цинкорганічними сполуками (реакція Блейза).....	140
Синтез β -лактамів шляхом [2+2]-циклоприєднання кетенів до імінів (циклоприєднання кетенів за Штаудінгером).....	141
 Приєднання C-нуклеофілу до α,β-ненасиченої карбонільної сполуки й інші подібні реакції	143
Приєднання нуклеофілів до π -дефіцитних спряжених алкенів (реакція Міхаеля).....	144

Приєднання силілових ефірів енолів до π -дефіцитних спряжених алкенів (реакція Мукаями–Міхаеля).....	146
Приєднання альдегідів до α, β -ненасичених карбонільних сполук (реакція Штеттера)	147
Приєднання карбонільних сполук до π -акцепторних алкенів у присутності третинних амінів (Реакція Бейліса–Хілмана)	150
Перегрупування карбонільних сполук, що приводять до подовження карбонового ланцюга	152
Подовження карбонового ланцюга при взаємодії хлорангідридів карбонових кислот із діазометаном (гомологізація Арндта–Айстерта).....	152
Внутрішньомолекулярне С-ацилювання алкіларилкетонів (перегрупування Бейкера–Венткатарамана).....	154
Перегрупування арилових естерів у (гідроксиарил)кетони (перегрупування Фріса)	156
Перегрупування β -кетоестерів у кетони (перегрупування Каррола)	157
Перегрупування силільних похідних алілових естерів у карбонові кислоти (перегрупування Ірlanda–Кляйзена)	159
Інші синтези на основі карбонільних сполук	161
Синтез арилкетонів шляхом С-ацилювання ароматичних сполук (реакція Фріделя–Крафтса)	161
Самоокиснення-відновлення альдегідів у присутності луку (реакція Канніццаро)	163
Синтез альдегідів взаємодією металоорганічних сполук із диметилформамідом (синтез Буво)	165
Синтез α, β -ненасичених кислот шляхом конденсації арилальдегідів з ангідридами (реакція Перкіна)	166
Основна конденсація діетилсукцинату з карбонільними сполуками (конденсація Штоббе)	167
Радикальне алкілювання π -дефіцитних гетероциклічних сполук (реакція Мінісці)	169
Розділ 3. Реакції карбонільних сполук, що проходять зі збереженням числа атомів карбону в молекулі	172
Відновлення карбонільної групи до метиленової.....	172

Відновлення альдегідів і кетонів до відповідних метиленових сполук за допомогою цинку у соляній кислоті (відновлення за Клеменсеном)	172
Відновлення карбонільної групи до метиленової гідразином у присутності основи (відновлення за Кіжнером–Вольфом)	174
Відновлення карбонільної групи до спиртової чи аміногрупи	176
Відновне амінування кетонів у присутності надлишку мурашиної кислоти (реакція Лейкарта–Валлаха)	176
Метилування первинних і вторинних амінів до третинних за допомогою формальдегіду та мурашиної кислоти (відновне алкілювання амінів за Ешвайлером–Кларке)	178
Перетворення карбонільної групи на алкіламіногрупу (відновне амінування за Берчем)	180
Відновлення кетонів до вторинних спиртів за допомогою $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ в ізопропанолі (відновлення Меєрвейна–Пондорфа–Верлея)	181
Окиснення вторинних спиртів до кетонів у присутності ізопропілату алюмінію й ацетону (окиснення Оппенауера)	183
Асиметричне відновлення кетонів до вторинних спиртів при дії β -ізопінокамфеїл-9-борабіцикло[3.3.1]нонану (відновлення за Мідландом)	185
Відновлення естерів до спиртів металічним натрієм у спиртових розчинах (реакція Буво–Блана)	187
Асиметричне відновлення кетонів боранами у присутності хірального оксазаборалідинового каталізатора (реагенту Корі–Бакіші–Шибата)	188
Асиметричне відновлення карбонільних сполук до вторинних спиртів каталізоване BINAP комплексами рутенію(II) (асиметричне гідрування за Нойорі)	191
Інші окисно-відновні реакції	194
Диспропорціонування альдегідів до первинних спиртів і кислот (реакція Канніццаро)	194
Відновлення тіоестерів до альдегідів (відновлення за Фукаямою)	196
Відновлення карбонових кислот до альдегідів через ацилбензенсульфонілгідразини (відновлення за Мак–Фадієном–Стівенсом)	197

Відновлення α , β -епоксикетонів за допомогою гідразину до аллілових спиртів (реакція Вартона).....	199
Перетворення кетонів у термінальні тіоаміди при дії сірки й амінів (реакція Вільгеродта–Кіндлера)	200
Розклад N-тозилгідразонів з утворенням алкенів (реакція Бамфорда–Стівенса).....	203
Розклад N-тозилгідразонів з утворенням малозаміщених алкенів (реакція Шапіро).....	205
Перегрупування	207
Перетворення α -діарилкетонів у похідні α -гідроксикарбонових кислот (бензилове перегрупування)	207
Перетворення O-ариліміноєтерів у аміди (перегрупування Чепмена)	209
Перегрупування 4,4-дизаміщених циклогексادیєнонів на 3,4-дизаміщені феноли (дієнон-фенолове перегрупування)	210
Розширення циклу 2-(ω -галогеналкіл)циклоалканонів через радикальні інтермедіати (розширення циклу за Даудом–Беквізом)	212
Перетворення α -галогенкетонів, здатних до енолізації, на похідні карбонових кислот (перегрупування Фаворського)	214
Перетворення α -галогенкетонів, не здатних до енолізації, на похідні карбонових кислот (квазі-перегрупування Фаворського)	217
Перетворення фенолу у відповідний тіофенол через арилтіокарбаміновий естер (перегрупування Ньюмана–Куарта)	218
Інші синтези на основі карбонільних сполук, що проходять зі збереженням числа атомів карбону в молекулі	220
Перетворення α , β -епоксисульфонілідразонів на ацетилени (фрагментація за Ешенмозером–Танабе)	220
Селективний синтез первинних амінів з алкіл галогенідів і фталіміду калію (синтез амінів за Габріелем)	222
Перетворення карбонільної групи у тіокарбонільну за допомогою 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіадифосфетан-2,4-дисульфиду (реагенту Лоуссона).....	225
Активация карбонільної групи за допомогою 2-хлоро-1-метилпіридиніум йодиду (реагенту Мукаями).....	227
α , β -Дегідровання альдегідів і кетонів o-йодоксибензойною кислотою (IBX дегідровання за Ніколау)	229

Внутрішньомолекулярна циклізація ариллітєвих похідних (циклізація Пархама)	231
Активация карбоксильної групи 2,4,6-трихлоробензоїлхлоридом (естерифікація Ямагуші)	234
Відновлення спиртів до алканів через тіокарбонільні естери (деоксигенація за Бартоном–Маккомбі).....	236
Синтез антраценів циклізацією <i>o</i> -ацилдиарилметанів (реакція Брадшера)	238
Розділ 4. Реакції карбонільних сполук, що приводять до скорочення C-ланцюга молекули	240
Окисне розщеплення кетонів до карбонових кислот, правило Попова	240
Кислотне й кетонне розщеплення β -кетокарбонових кислот	241
Лужне розщеплення метилкетонів галогенами до галоформу та карбоксилату (галоформна реакція)	242
Розщеплення кетону до амиду та алкану (реакція Халера–Басра)	243
Перегрупування азидів карбонових кислот в ізоціанати (перегрупування Курціуса).....	245
Перегрупування галогенамідів у ізоціанати (перегрупування Гофмана)	247
Перегрупування естерів гідроксамових кислот у ізоціанати (перегрупування Лоссена)	248
Перегрупування кетонів і карбонових кислот у присутності гідроген азиду (реакція Шмідта)	250
Каталізоване кислотами Льюїса перегрупування оксимів в аміди (перегрупування Бекмана)	251
Синтез нітрилів шляхом перегрупування оксимів стерично напружених кетонів (аномальне перегрупування Бекмана)	253
Перекисне перегрупування альдегідів і кетонів в естери (перегрупування Байєра–Вілігера)	254
Перетворення ариальдегіду або арилкетону у фенол (окиснення за Дакіном).....	255
Перегрупування діазокетонів у кетени (перегрупування Вольфа)	257
Розщеплення α,β -споксидів альдегідів і кетонів сульфонілгідратида- ми (фрагментація за Ешенмозером–Танабе)	259

Перетворення карбонової кислоти в алкан за допомогою N-гідрокситіопіридону-2 (радикальне декарбоксилування за Бартоном)	261
Розділ 5. Синтез гетероциклічних сполук	264
Синтез малих (3- і 4-членних) гетероциклічних сполук.....	264
Синтез α,β -епоксиестерів альдольною конденсацією α -галогеноестерів із карбонільними сполуками (конденсація Дарзана)	264
Синтез оксетанів шляхом фотоциклізації карбонільних сполук з алкенами (реакція Патерно–Бюхі)	266
Синтез п'ятичленних гетероциклічних сполук.	268
Синтез 3-ариліндолів із α -галогенокетонів та анілінів (індольний синтез Бішлера–Мохлау)	268
Синтез гідантоїнів з альдегідів та кетонів при взаємодії з ціанідом амонію (реакція Бюхерера–Бергса)	270
Утворення 3-ізоксазолів при взаємодії гідроксиламіну з β -кетоестерами (ізоксазольний синтез Кляйзена)	271
Утворення оксазол-5-онів дегідратацією α -ациламінокислот (азлактоновий синтез Ерленмейера–Пльохля)	273
Утворення фуранів з α -галогеноальдегідів чи α -галогенокетонів та 1,3-дикарбонільних сполук (синтез фуранів за Фейстом–Бенарі)	275
Синтез тіофенів конденсацією похідних тіогліколевої кислоти з активованими алкінами (синтез тіофенів за Фіселманом)	276
Утворення індолів з арилгідразинів і α -метилен кетонів (синтез індолів за Фішером)	278
Взаємодія α -гідроксинітрилів та ароматичних альдегідів з утворенням оксазолів (синтез оксазолів за Фішером)	280
Утворення 3-тіоалкоксиндолів окиснювальною конденсацією анілінів і α -алкілмеркаптокарбонільних сполук (синтез індолів за Гасманом)	282
Утворення 2-амінотіофенів з α -метилен кетонів, метилен активних нітрilів та сірки (синтез амінотіофенів за Гевальдом)	284
Утворення піролів реакцією α -хлорометил кетонів із β -кетоестерами й аміаком (синтез піролів за Ганчем)	286

Утворення піразолів із гідразинів і 1,3-дикарбонільних сполук (синтез піразолів за Кнорром)	288
Конденсація <i>n</i> -бензохінону та β -амінокротонату з утворенням 5-гідроксиіндолів (синтез індолів за Неніцеску)	290
Циклізація 1,4-дикетонів у фурани (синтез фуранів за Паалем–Кнорром)	292
Циклізація 1,4-дикетонів у тіофени (синтез тіофенів за Паалем)	294
Синтез оксазолів з альдегідів і тозилметилізоціаніду (синтез оксазолів за Ван Льюеном)	295
Синтез шестичленних гетероциклічних сполук	298
Утворення флавонів окисненням 2'-гідроксихалконів (реакція Альгара–Флінна–Оямади)	298
Синтез хромонів з <i>o</i> -гідроксиарилкетонів та альдегідів (реакція Аллана–Робінсона)	300
Трикомпонентний синтез дигідропіримідонів з альдегіду, сечовини та β -дикарбонільної сполуки (синтез піримідонів за Біджинеллі)	302
Циклізація β -фенетиламідів у дигідроізохіноліни (реакція Бішлера–Напірального)	304
Синтез піридинів з 1,2,4-триазинів донорних алкенів (піридиновий синтез Богера)	306
Конденсація 2-ацетамідоацетофенонів в хінолони (хіноліновий синтез Кампса)	307
Утворення піридинів з альдегідів та аміаку (піридиновий синтез Чічібабіна)	309
Утворення хінолінів з анілінів і β -дикетонів (хіноліновий синтез Комбе)	310
Утворення хінолонів з анілінів і β -кетоестерів (реакція Конрада–Лімпаха)	313
[4+2] циклоприсєднання з утворенням гетероциклів (гетеро-реакція Дільса–Альдера)	314
Синтез хінолін-4-карбонових кислот з аніліну, піруватної кислоти та альдегіду (синтез хінолінів за Дебнером)	316
Синтез хінолінів з анілінів і α,β -ненасичених альдегідів і кетонів (реакція Дебнера–Міллера)	318
Синтез хінолінів з <i>o</i> -амінокарбонільних ароматичних сполук (синтез хінолінів за Фрідландером)	320

Перегрупування фталімідів у ізохіноліни (перегрупування Габрієля–Кольмана).....	322
Синтез хінолонів з анілінів та алкоксиметилєнмалонових естерів (реакція Гулда–Якобса)	323
Конденсація ціаноцтового естеру з β -дикетонами (конденсація Гуареші–Торпа)	325
Трикомпонентна конденсація альдегіду, β -кетоестеру й аміаку з утворенням дигідропіридинів (синтез дигідропіридинів за Ганчем).....	327
Синтез кумаринів з <i>o</i> -ацилфенолів (реакція Костанецькі).....	329
Синтез піридинів з солей α -піридинійметилкетонів і α,β -ненасичених кетонів (синтез піридинів за Кренке).....	330
Синтез фенантридинів циклізацією <i>o</i> -ациламінобіфенілів (реакція Морган–Волла)	332
Циклізація α -гідрокси- β -фенетиламідів в ізохіноліни (синтез ізохіноліну за Пікте–Гамсом)	333
Циклізація β -фенетиламінів з альдегідами в тетрагідроізохіноліни (синтез тетрагідроізохіноліну за Пікте–Шпенглером)	335
Утворення кумаринів із фенолів і β -кетоестерів (синтез кумаринів за Пехманом).....	337
Синтез макроциклічних гетероциклічних сполук	339
Утворення макроциклічних лактонів із гідроксикислот у присутності α,α -дипіридилдисульфиду та трифенілфосфіну (макролактонізація Корі–Ніколау)	339
Список рекомендованої літератури.....	342

Навчальне видання

ГОРІЧКО Мар'ян Віталійович,
ПІВОВАРЕНКО Василь Георгійович

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

РЕАКЦІЇ КАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК

Навчальний посібник

Редактор Грицаюк О. В.

Оригінал-макет виготовлено Видавничо-поліграфічним центром "Київський університет"
Виконавець Гаркуша В.В.



Формат 60x84^{1/16}. Ум. друк. арк. 20,46. Наклад 200. Зам. № 211-5896.
Вид. № ХЗ. Гарнітура Times New Roman. Папір офсетний. Друк офсетний.
Підписано до друку 30.12.11

Видавець і виготовлювач – Видавничо-поліграфічний центр “Київський університет”,

б-р Т. Шевченка, 14, м. Київ, 01601

☎ (38044) 239 32 22; (38044) 239 31 72; тел./факс (38044) 239 31 28

e-mail: vpc@univ.kiev.ua

<http://vpc.univ.kiev.ua>

Свідцтво суб'єкта видавничої справи /ДК № 1103 від 31.10.02