



**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА
СПОРТУ УКРАЇНИ**

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ І.І.МЕЧНИКОВА

Кафедра органічної хімії

В.В. Ведута

МЕТОДИ ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ

Курс лекцій

**Частина 1. Методи утворення зв'язків С-Н, С-О, С-галоген
(методичний посібник для студентів хімічного факультету)**

Одеський національний університет
імені І.І.Мечникова
2011

У посібнику наведено лекційний матеріал по спецкурсу «Методи органічного синтезу». Перша частина охоплює вступ, основні поняття органічного синтезу та ретросинтезу, а також тематичні блоки, присвячені методам утворення зв'язків С-Н, С-О та С-галоген.

Видання призначене для студентів ІV курсу хімічного факультету, що спеціалізуються на кафедрі органічної хімії.

Автор/Укладач:

В.В. Ведута, к.х.н., доцент кафедри органічної хімії ОНУ імені І.І.Мечникова

Рецензенти:

І.В. Комаров, д.х.н., професор, завідувач кафедри органічної хімії Київського національного університету ім. Т.Г.Шевченка

В.Ф.Анікін, д.х.н., професор кафедри органічної хімії Одеського національного університету ім. І.І.Мечникова

І.С. Волошановський, д.х.н., професор, завідувач кафедри органічної хімії Одеського національного університету імені І.І.Мечникова

Рекомендовано до друку Вченою Радою хімічного факультету ОНУ імені І.І.Мечникова (Протокол №1 від 20 вересня 2011 р.)

З М І С Т

ВСТУП.....	5
ЗАВДАННЯ ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ	6
Загальні принципи планування синтезу.....	7
Вимоги до реакцій, що лежать в основі синтетичного методу.....	10
Методи синтезу, що приводять до змін вуглецевого скелету молекули (утворення і розрив зв'язку С-С)	14
Приклади реакцій побудови вуглецевого скелета	17
Приклади реакцій перетворення функціональних груп	18
МЕТОДИ УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКІВ	19
1. Методи утворення зв'язків Карбон-Гідроген	19
1.1. Реакція Буво-Блана	19
1.2. Відновлення карбонільних сполук за методом Мейервейна-Понндорфа-Верлея	20
1.3. Відновлення комплексними гідридами	20
1.4. Каталітичне гідрування	27
1.5. Відновлення подвійних С=С зв'язків за допомогою діміда	29
1.6. Відновлення карбонільних сполук в кислому середовищі	30
1.7. Відновлення карбонільних сполук в лужному середовищі	30
1.8. Відновлення карбонільних сполук в нейтральному середовищі	32
1.9. Реакція Берча	32
1.10. Заміщення функціональних груп атомом Гідрогену	33
2. Методи утворення зв'язків Карбон-Оксиген	34
2.1. Окислення спиртів до карбонільних сполук	34
2.1.1. Окислення за Джонсом	34
2.1.2. Окислення за Колінзом.....	35
2.1.3. Окислення піридинхлорохроматом (PCC)	35
2.1.4. Окислення піридиндихроматом (PDC).....	36
2.1.5. Окислення перманганатами калію, натрію, барію	37
2.1.6. Окислення двоокисом Мангану (MnO ₂)	37
2.1.7. Окислення Аргентум карбонатом (Ag ₂ CO ₃).....	38
2.1.8. Окислення з участю диметилсульфоксида (ДМСО)	38
2.1.9. Окислення з участю гіпервалентного йоду (Десс-Мартин)	40
2.1.10. Окислення за Опенауером	40
2.1.11. Окислювальне розщеплення віц-діолів	41
2.2. Окислення алкенів в епоксиди.....	42

2.2.1. Окислення алкенів пероксидами (реакція Прилежаєва)..	42
2.2.2. Енантіоселективний метод Шарплесса.....	43
2.2.3. Епоксидування діоксиранами (реагентами Мюррея).....	44
2.3. Окислення алкенів в діоли.....	45
2.3.1. Реакція Вагнера-Байера	45
2.3.2. Асиметричне дигідроксилювання за Шарплессом	45
2.3.3. Реакція Прево	46
2.4. Окислення надкислотами альдегідів та кетонів (реакція Байера-Виллігера)	47
2.5. Реакції диспропорціонування (Канніццаро-Тищенко)	48
2.6. Галоформна реакція (реакція Ейнхорна)	50
2.7. Окислювальне розщеплення зв'язків Карбон-Карбон	50
2.7.1. Озоноліз	50
2.7.2. Укорочення ланцюга карбонових кислот на одну або три метиленові ланки (деградація за Барбьє-Віландом і Мішером).....	52
2.8. Окислення активованих С-Н зв'язків діоксидом селену SeO ₂	52
2.9. Утворення зв'язків С-О в етерах, естерах, ацеталах.....	53
2.9.1. Алкілювання алкоголятів і фенолятів	53
2.9.2. Методи отримання ацеталів	55
2.9.3. Методи отримання естерів	56
2.9.4. Методи розриву зв'язку С-О. Реакції гідролізу естерів....	58
3. Способи утворення зв'язку Карбон-галоген.....	59
3.1. Утворення зв'язку Карбон-галоген на основі реакцій приєднання	59
3.2. Синтез галогенопохідних за допомогою реакцій заміщення Гідрогену.....	62
3.3. Синтез галогенопохідних за допомогою реакцій заміщення функціональних груп	67
3.4. Специфічні методи синтезу флуорорганічних сполук.....	70
ЛІТЕРАТУРА	71

ВСТУП

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

Метою вивчення спецкурсу «Методи органічного синтезу» є формування глибоких знань про перетворення органічних сполук і управління їх хімічною поведінкою. Рішення поставленої задачі вимагає від студентів як уміння теоретично спланувати синтетичний експеримент, так і практичних навичок роботи з хімічними речовинами, знання властивостей основних лабораторних реагентів і найуживаніших синтетичних методів. Через те в даному спецкурсі приділяється особлива увага правилам роботи з органічними реагентами, обладнанням та посудом.

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

Перша частина посібника включає лекційний матеріал, який охоплює вступ та загальні поняття органічного синтезу а також перші змістовні модулі, присвячені методам утворення зв'язків С-Н (в загальному сенсі – методам відновлення), зв'язків С-О (методам окиснення), а також зв'язків С-галоген (реакції галогенування).

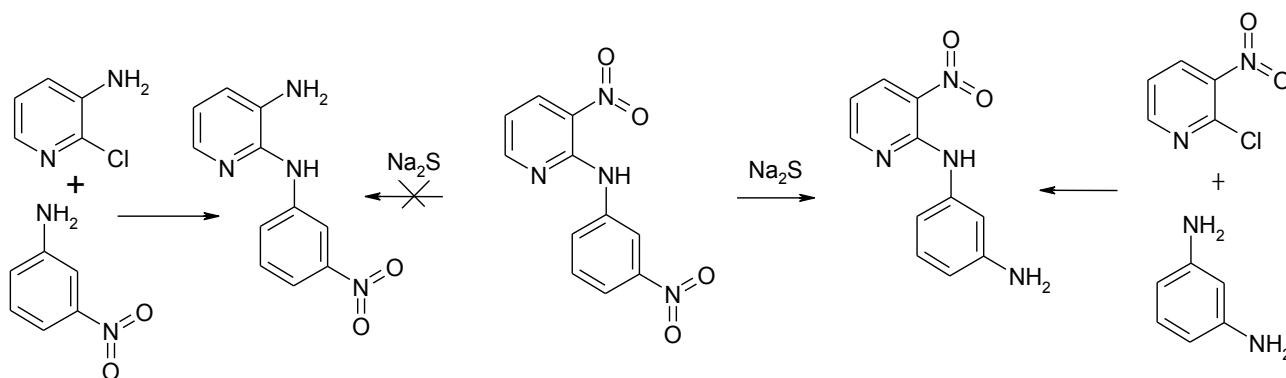
ЗАВДАННЯ ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ

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

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

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

2. Доказ будови (так званий „зустрічний синтез” зазвичай є переконливим доказом на користь передбачуваної структури). Наприклад, той факт, що Na_2S відновлює нітрогрупу саме у феніленовому а не в піридиновому циклі, можна довести саме зустрічним синтезом:



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

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

Залежно від мети використовують різні підходи до планування експерименту. Якщо потрібно тільки отримати кінцевий продукт, то при виборі методу його синтезу в першу чергу звертають увагу на надійність методу, доступність реагентів, чистоту і простоту очищення продукту, а потім вже враховують вихід реакції. Якщо ж метою є оптимізація, то метод повинен бути максимально економічним і вихід тут є найголовнішим чинником, разом з мінімальними витратами (ресурсо- і енергоємність процесу) і мінімальною шкодою для навколишнього середовища (екологічність). Якщо ж проводиться апробація нового методу синтезу, то потрібно точно дотримуватися запропонованої методики.

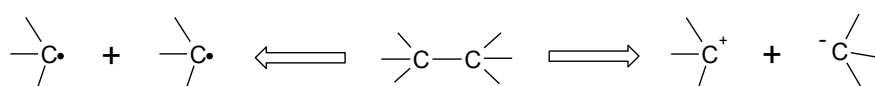
Основним завданням органічного синтезу є отримання сполук заданої хімічної будови. Планування органічного синтезу передбачає знання двох речей: структури реагуючих речовин і рушійних сил реакцій (тобто механізму їх взаємодії).

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

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

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ПЛАНУВАННЯ СИНТЕЗУ

Починаючи з середини 1960-х років, був розроблений систематичний підхід до планування синтезу. Він включає, в першу чергу, аналіз особливостей структури цільової молекули (**ТМ**, від англ. **target molecule**) і подальші маніпуляції із структурами в напрямі, зворотному до синтезу. Такий підхід отримав назву "*ретросинтетичний аналіз*" (вживається також термін "антітетичний" (antithetic, тобто протилежний синтетичному). Основоположником його є американський хімік, лауреат Нобелівської премії 1990 р. Іліас Джеймс Корі. Складання плану синтезу заданої сполуки починається з аналізу її структури – розглядаються всі можливі шляхи її отримання, для чого молекула уявно розривається в різних місцях на окремі фрагменти, що визначають можливі вихідні речовини, які аналізуються таким же чином. Цей шлях від цільової до найпростіших вихідних речовин, протилежний ходу реакцій, називається «ретросинтетичним аналізом». **Ретросинтез** – процес послідовного спрощення цільової структури шляхом уявного розриву молекули на складники. На схемі ретросинтез позначається подвійною стрілкою \rightleftharpoons . Наприклад, С-С-зв'язок може бути утворений різним чином:



Ретросинтез ґрунтується на:

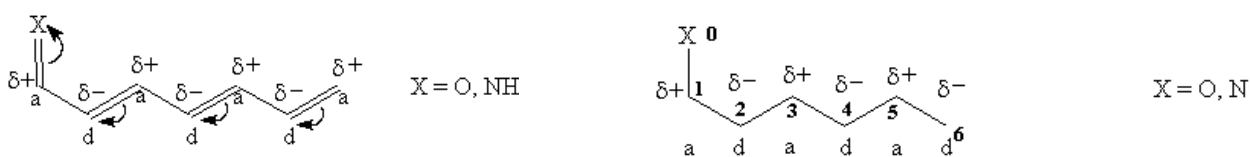
- Детальному аналізу структури цільової речовини
- Фундаментальних знаннях органічних реакцій і їх механізмів
- Розумінні стереохімії, властивостей хімічного зв'язку, реакційної здатності

•Розвиненій хімічній інтуїції

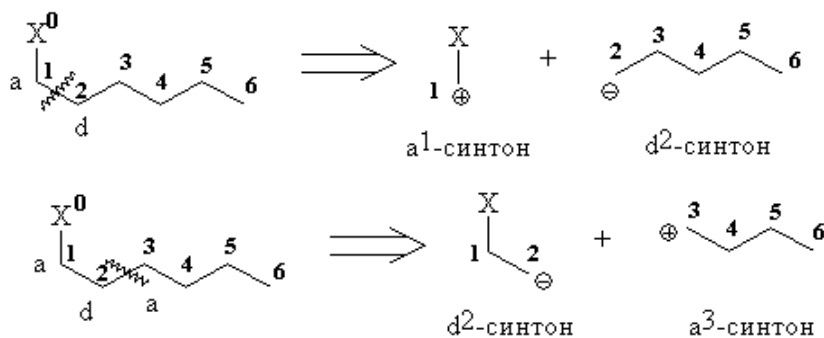
Уявна протилежність дійсної реакції називається розчленуванням; зв'язки, що розриваються при цьому, називаються **стратегічними**, а отримвані при цьому частинки – **синтонами**.

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

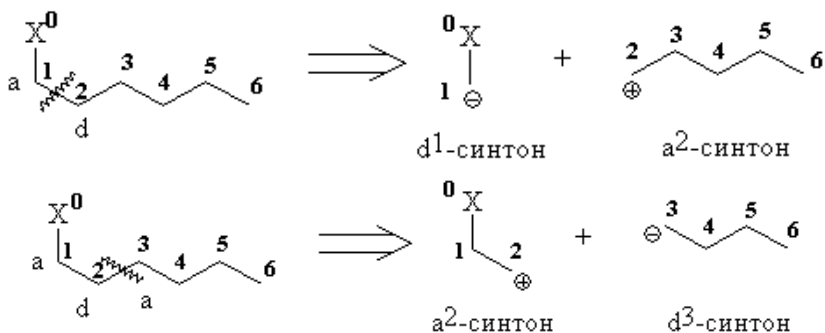
Синтони – уявні фрагменти, структурні одиниці, що створюють цільову молекулу, тобто формально результати гомо- або (частіше) гетеролітичного розриву, що є радикалами, або (частіше) електрофілами і нуклеофілами. Отже, синтони можна розділити на донорні (**d**) та акцепторні (**a**). Аналогічно, на атоми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



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



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



У англомовній літературі для таких (d^1 , a^2 , d^3) синтонів використовують термін "umpoled synthons" від німецького "die Umpolung" – обернення полярності.

Приклади синтонів:

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

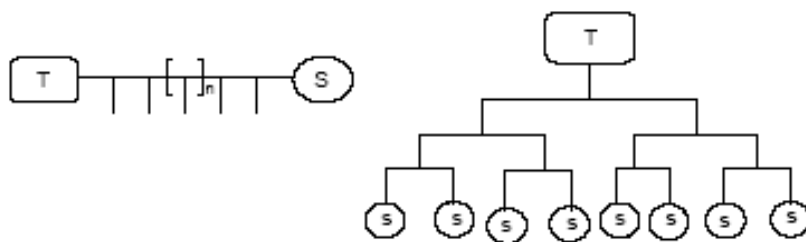
Акцепторні: $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^\oplus(a^0)$; $(\text{CH}_3)_2\text{C}^\oplus\text{-OH}(a^1)$; $^\oplus\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}(a^2)$.

Синтетичні еквіваленти – сполуки, що утворюють один і той же синтон. У одного синтону може бути декілька синтетичних еквівалентів, що розрізняються по доступності, стійкості, реакційній здатності, селективності і так далі. Наприклад, синтону ацетилю $\text{CH}_3^\oplus\text{C}=\text{O}$ відповідають: CH_3COCl , CH_3CONH_2 , $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$, $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, CH_3COOH .

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

Всі сполуки $\text{RCH}_2\text{-X}$, де X – будь-яка моноакцепторна група (галоген, OTs, OMs, OAc) можна розглядати як аналог карбокатиону або a^1 -синтону. Їх називають синтетичними аналогами або **синтетичними еквівалентами**. В загальному випадку всі металоорганічні сполуки (R-MgX , R-Li , R_2Zn та ін.) завжди мають частковий негативний заряд на Карбоні і тому є синтетичними еквівалентами карбаніонів (d^1 -синтонів) і джерелами нуклеофілів.

Ретросинтетичний аналіз можна зобразити графічно у вигляді ретросинтетичного дерева (T – цільова структура, S - вихідні речовини).



Першому способу відповідає **послідовний (лінійний) синтез**: $\text{S}_1 \rightarrow \text{S}_2 \rightarrow \text{S}_3 \rightarrow \text{S}_4 \rightarrow \text{T}$, другому – **конвергентний**: $\text{S}_1 \rightarrow \text{S}_2$; $\text{S}_3 \rightarrow \text{S}_4$; $\text{S}_3 + \text{S}_4 \rightarrow \text{T}$. За лінійною схемою молекулу починають збирати з S_1 і послідовно включають решту фрагментів. По конвергентній схемі цільову молекулу збирають з окремих фрагментів, які об'єднують в укрупнені блоки, з них вже конструюють кінцеву молекулу. Конвергентні схеми є більш загальними, придатними для синтезу не тільки однієї

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

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

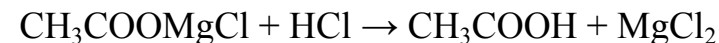
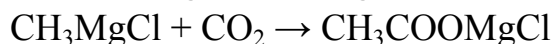
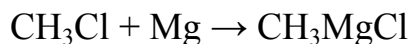
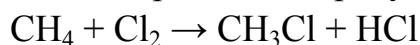
В основі синтетичного методу лежить **хімічна реакція**, тобто якась послідовність процесів, що відбувається з розривом і утворенням нових хімічних зв'язків, внаслідок чого вихідні сполуки перетворюються на продукти реакції. Не кожна хімічна реакція може бути основою синтетичного методу. Ці реакції повинні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

Вимоги до реакцій, що лежать в основі синтетичного методу:

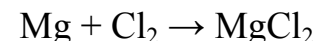
1. **Сприятлива термодинаміка.** Самовільно протікають тільки ті реакції, які термодинамічно дозволені (тобто вихідні речовини повинні мати більшу вільну енергією Гіббса, ніж кінцеві):



Остання реакція потребує обхідного шляху:



Недостатня енергія формально береться за рахунок реакції:



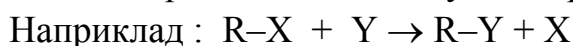
2. **Сприятлива кінетика**, тобто існування такого механізму реакції, за яким перетворення відбувається достатньо швидко і вивченість цього механізму. Тільки на підставі знання механізму ми можемо знати вплив інших чинників (температура, каталізатор, розчинник) на здійснюваний процес.

Механізм реакції – детальний опис реакції як процесу перетворення реагентів у продукти, що включає якомога повнішу характеристику складу, структури, енергії і інших властивостей інтермедіатів, продуктів і перехідних станів. Ця характеристика представляється як логічний розвиток поняття «структура» на цілий ряд станів, що утворюються по ходу реакції, тобто механізм реакції – це структура, продовжена в часі.

В ході хімічної реакції система проходить через потенційний бар'єр, який називають **енергією активації**. Наявність бар'єру пов'язана з утворенням частинок з високою енергією (перехідних станів, інтермедіатів). Мимоволі в системі мало частинок, які можуть подолати активаційний бар'єр. Крім того, не кожне зіткнення

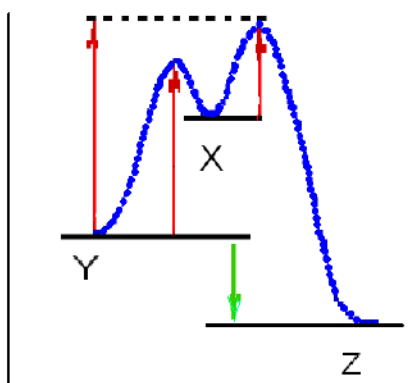
є результативним. Тому реакції відбуваються не миттєво, а впродовж певного часу, який багато в чому визначається висотою бар'єру (чим вище бар'єр, тим більше час реакції). Висота бар'єру залежить не тільки від будови і властивостей вихідних речовин і продуктів, але також і від умов реакції (каталізатора, розчинника, температури та ін.).

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




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

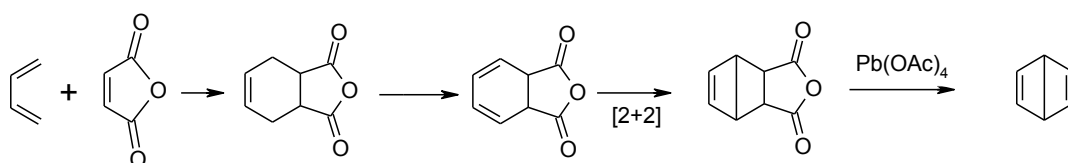
4. **Мінімум побічних процесів.** Більшість органічних сполук може піддаватися альтернативним перетворенням. Умови реакції треба підбирати таким чином, щоб потрібне перетворення переважало всі інші можливі шляхи реакції.



Так, наприклад, сполука X може перетворюватись у продукти Y або Z. Якщо Z термодинамічно більш вигідний, ніж Y, то здається, що завжди повинен утворюватись тільки Z, однак у деяких випадках можна отримати Y в якості головного продукту. Це пояснюється тим, що як правило, потенційний бар'єр перетворення $X \rightarrow Z$ більше, ніж $X \rightarrow Y$, тоді і швидкість утворення Z буде менше, ніж Y.

У випадку проведення реакції в умовах, коли потенційний бар'єр $X \rightarrow Y$ долається багатьма молекулами, а бар'єр $X \rightarrow Z$ ще не досягнений, утворюється більша кількість продукту Y. У таких випадках говорять, що відбувається **кінетичний контроль** реакції, а сам продукт Y називають кінетично контрольованим. Коли ж запас енергії в системі дозволяє подолати обидва бар'єри, а час реакції досить довгий, що між перетвореннями $X \leftrightarrow Y$ встановлюється рівновага, тоді більш вірогідним стає утворення продукту Z, який називають термодинамічно контрольованим.

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

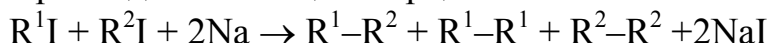


Побічним продуктом тут є звичайний бензол. Якщо намагатися зберігати бензол Дьюара, то з часом він переходить в термодинамічно більш стабільний бензол (період напівперетворення дорівнює 2 дні). В цьому випадку бензол Дьюара вважають кінетично контрольованим продуктом, а звичайний бензол – термодинамічно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

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

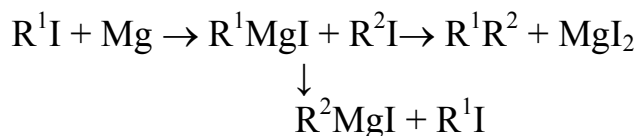
5. Селективність реакції. Реакція повинна приводити до одного єдиного продукту, або в крайньому випадку, щоб продукт переважав в суміші.

Приклади: 1. Реакція Вюрца:



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

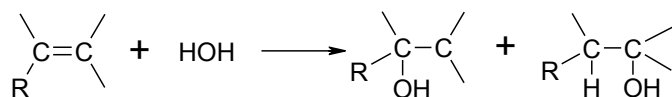
Кращі результати були отримані, коли почали застосовувати магнійорганічні сполуки, проте і в цьому випадку має місце побічний процес за рахунок обміну радикалами, що приводив до тих же побічних продуктів, що й реакція Вюрца, хоч і в меншому обсязі:



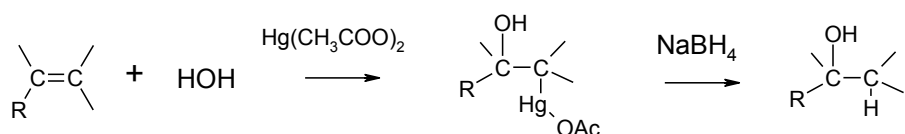
Проблему було вирішено приблизно 50 років назад, коли були винайдені модифіковані реактиви Гріньяра, так звані реагенти Гілмана (Gilman) – алкіл-літій-купрати (R_2CuLi): $R^1-X + R^2_2CuLi \rightarrow R^1-R^2$ (етер, $-20^\circ C$).

Виходи в випадку первинних галогенопохідних досягали вже 70-98%. Ця реакція вже може бути основою синтетичного методу.

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



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



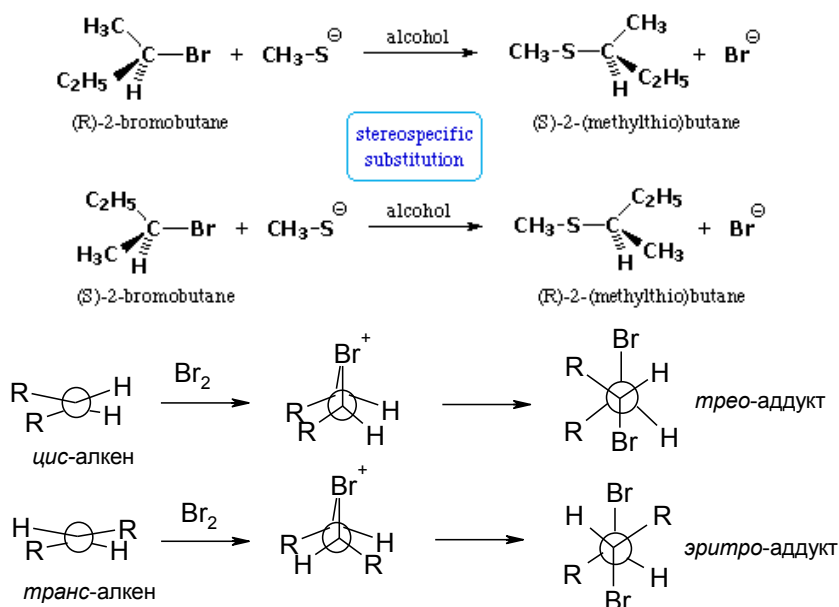
У зв'язку з цим доцільно привести визначення різних видів селективності органічних процесів.

Хемоселективність – здатність хімічного реагенту переважно реагувати з однією з двох чи більше *різних* функціональних груп. Реагент має високу хемоселективність, якщо він реагує тільки з обмеженою кількістю функціональних груп. Наприклад, борогідрид натрію більш селективний відновник ніж алюмогідрид літію.

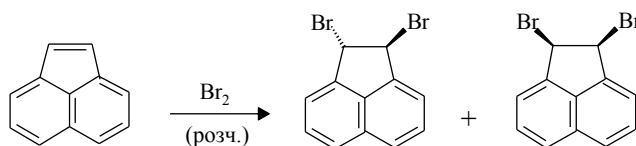
Регіоселективна реакція – така реакція, в якій один напрямок утворення або розриву зв'язків домінує над усіма іншими можливими напрямками. Реакції називаються повністю (на 100%) регіоселективними, якщо різниця повна, або частково (на x%) регіоселективними, якщо продукт реакції по одному напрямку переважає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

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

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



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



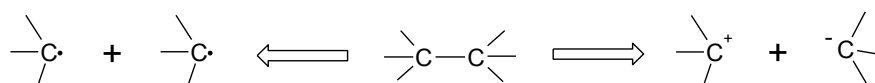
Таким чином, стереоспецифічність – це властивість реакції внаслідок її механізму, а стереоселективність – лише факт переважного утворення одного з можливих стереоізомерів, що спостерігається експериментально в певних умовах.

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

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

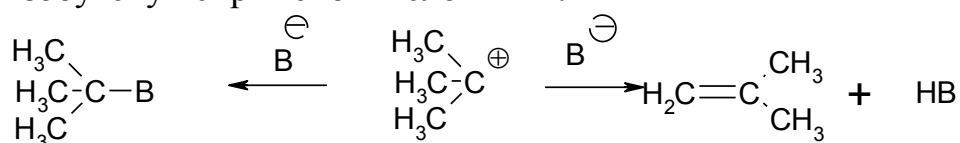
Методи синтеза, що приводять до змін вуглецевого скелету молекули (утворення і розрив зв'язку C-C)

C-C зв'язок може бути побудований різними шляхами:



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

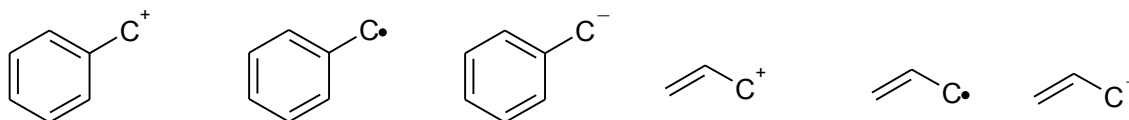
Радикальні процеси практично не використовуються в лабораторії, але більш поширені в промисловості. Лабораторні ж методи в основному засновані на реакціях C(+) і C(-) йонів, або (частіше) синтетичних еквівалентів цих частинок. Реакційна здатність йонів визначається наявністю на них електричного заряду,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



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

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

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

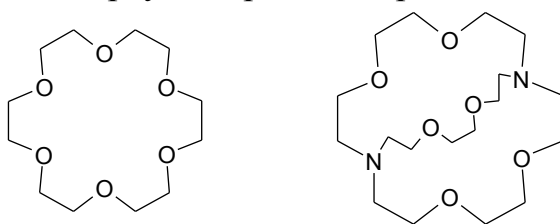


Електроноакцепторні замісники додають стабільності карбаніонам, електронодонорні – карбокатионам. Крім цього, певний вплив мають і зовнішні чинники, насамперед, сольватація. Полярні розчинники здатні ефективно сольватувати йони, знижуючи їх реакційну здатність. Так, при переході від неполярного гексану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

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

Реакційна здатність йону сильно залежить і від будови противойона. Добрими противойонами для катіонів є ті аніони, які характеризуються низькою реакційною здатністю, тобто, стабільні. Так, в молекулі CH_3Cl реакційна здатність метильного катіона невелика із-за великої вірогідності рекомбінації з активним аніоном хлору. У присутності в якості противойона таких об'ємних аніонів як $[\text{BF}_4]^-$, $[\text{SbF}_6]^-$, ClO_4^- , CF_3SO_2^- з високоделокалізованим зарядом реакційна здатність метильного катіона різко підвищується. Низька реакційна здатність противойона потрібна також і для того, щоб він був слабким нуклеофілом і не втручався в процес.

Для аніонів хорошими противойонами є катіони, у яких позитивний заряд делокалізований або екранований. Наприклад, четвертинні амонієві катіони в NR_4^+X^- , такі як тетрабутиламоній мають великий розмір і є слабкими електрофілами. Відстань між таким катіоном і противойоном X^- дуже велика, тому потенційна енергія X^- зростає і навіть в слабополярному розчиннику концентрація X^- буде достатньо великою. Аналогічно, тетраалкілфосфонієвий катіон, R_4P^+ . Добрі результати дає збільшення об'єму катіона за рахунок утворення комплексу з макроциклічною сполукою – краун-етером або криптандом:

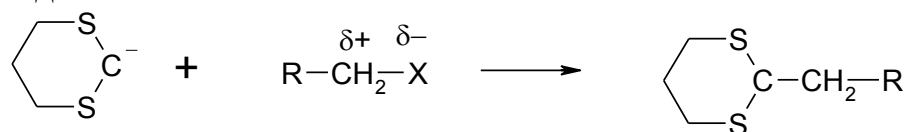


За рахунок цього збільшується відстань між катіоном і аніоном, а енергія, що виділяється при комплексоутворенні, здатна компенсувати витрати на руйнування кристалічної решітки йонної сполуки і вона стає розчинною навіть в неполярних органічних розчинниках.

З високої активності катіона або аніона виходить, що для здійснення реакції не обов'язково мати ці йони в чистому вигляді; цілком достатньо, якщо один з реагентів йонний, а другий є ковалентною сполукою з сильно поляризованим

зв'язком. В цьому випадку під впливом йонного реагенту відбувається поляризація зв'язку і атака на протилежний кінець диполя.

Наприклад:



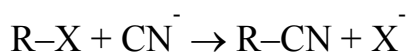
У реакційному середовищі взагалі може не бути катіонів і аніонів, але можуть бути сполуки з сильно поляризованими зв'язками, які виступають як йони, наприклад, метил трифлуоросульфат ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}-\text{CH}_3$) є джерелом метильного катіону Me^+ , а н-бутиллітій ($n\text{-Bu-Li}$)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

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

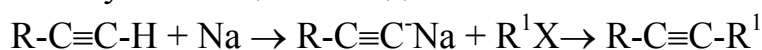
- реакції побудови вуглецевого скелета і
- реакції перетворення функціональних груп

Приклади реакцій побудови вуглецевого скелета

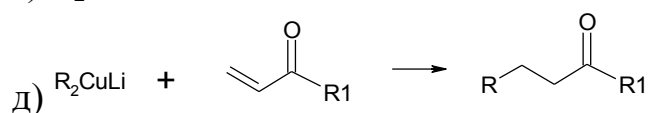
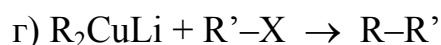
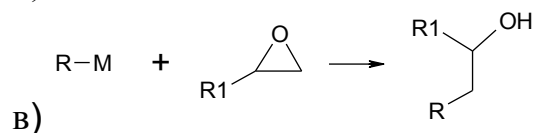
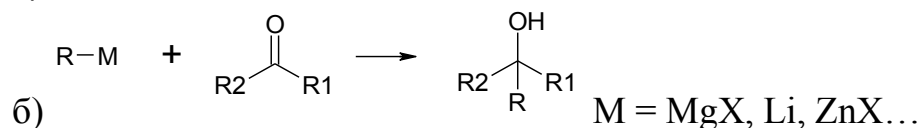
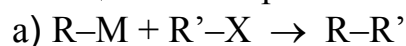
1. Використання S_N реакцій з ціанідами



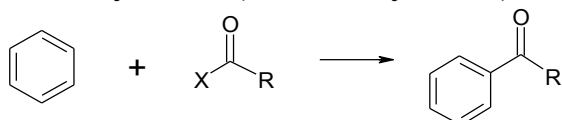
2. Алкілування ацетиленидів



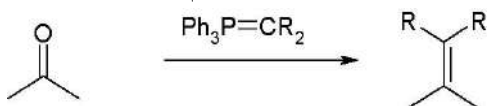
3. Реакції металоорганічних сполук:



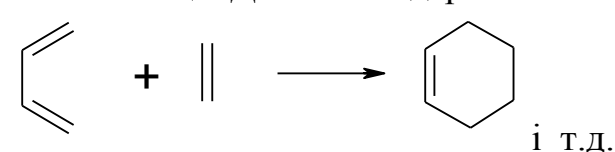
4. Ацилування (або алкілування) за Фриделем-Крафтсом:



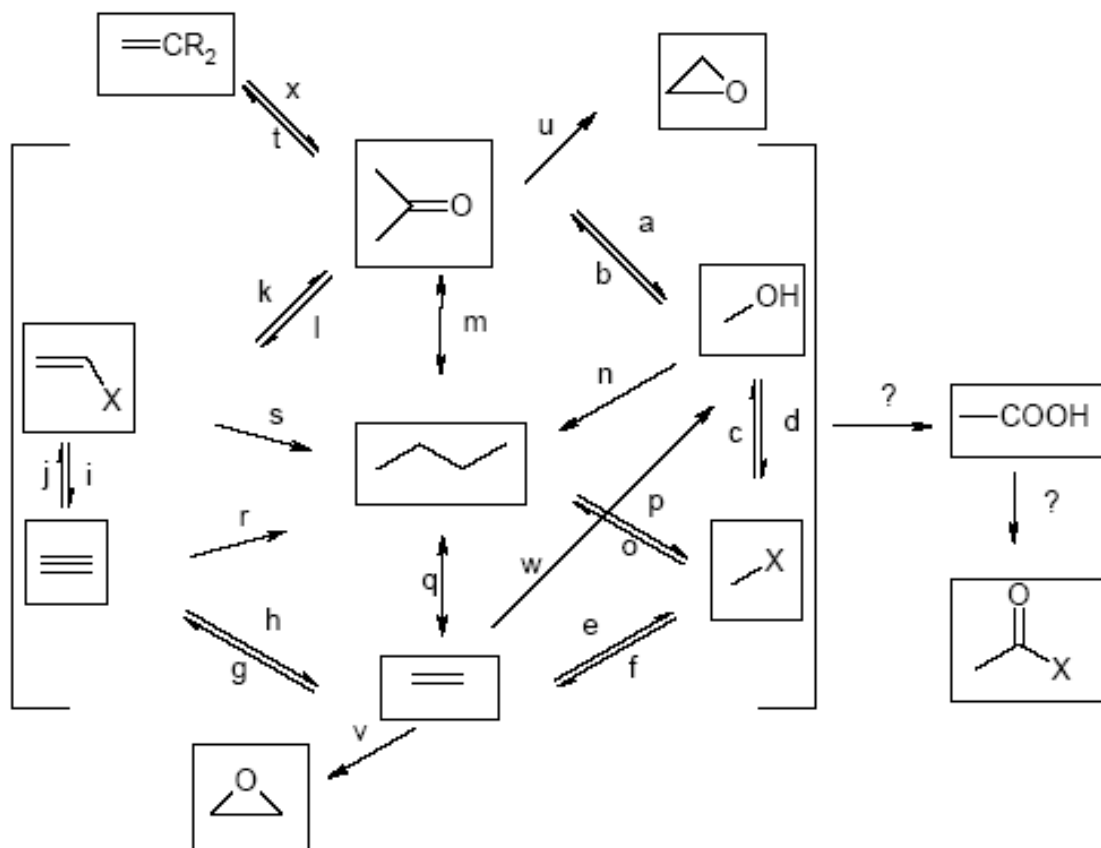
5. Реакція Віттіга



6. Реакція Дільса-Альдера



Приклади реакцій перетворення функціональних груп:



УМОВИ:

a. LiAlH_4 або NaBH_4 або $\text{H}_2/\text{кат}$	b. CrO_3
c. $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ або $\text{PPh}_3, \text{RCO}_2^-$, $\text{MeO}_2\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{CO}_2\text{Me}$ (реагент Міцунобу)	d. $\text{PCl}_5, \text{SOCl}_2$ ($\text{X}=\text{Cl}$); PBr_3 ($\text{X}=\text{Br}$); NaH потім RX ($\text{X}=\text{OR}$); PBr_3 або RSO_2Cl , фталімід калію, гідроліз ($\text{X}=\text{NH}_2$)
e. HX	f. $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ або RO^-/ROH
g. Br_2 потім NaNH_2	h. $\text{H}_2/\text{кат.}$ або $\text{Na}/\text{NH}_3/\text{EtOH}$
i. $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3$	j. HX
k. H_3O^+	l. PCl_5
m. $\text{N}_2\text{H}_4/\text{KOH}$ або $\text{Zn}(\text{Hg})/\text{HCl}$	n. RSO_2Cl потім LiAlH_4
o. LiAlH_4 або $\text{H}_2/\text{кат.}$	p. $\text{X}_2/h\nu$ або нагрів

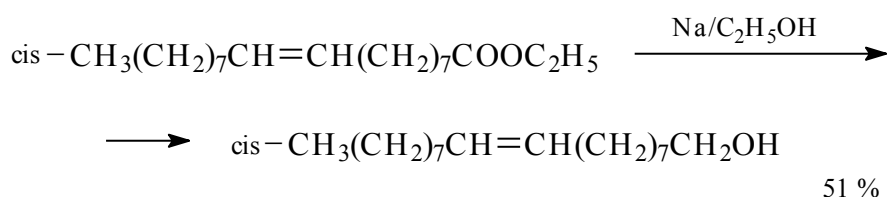
q. $\text{H}_2/\text{кат.}$	r. $2\text{H}_2/\text{кат.}$
s. надлишок $\text{H}_2/\text{кат.}$	t. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CR}_2$
u. $\text{Me}_2\text{S}^+-\text{CH}_2^-$	v. RCO_3H
w. B_2H_6 з наступною дією $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ або $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ потім NaBH_4	x. O_3 , потім Me_2S або H_2O_2

МЕТОДИ УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКІВ

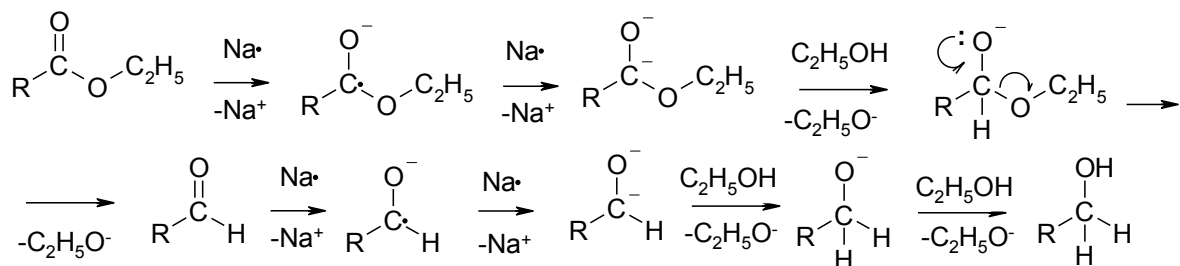
1. Методи утворення зв'язків Карбон-Гідроген

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

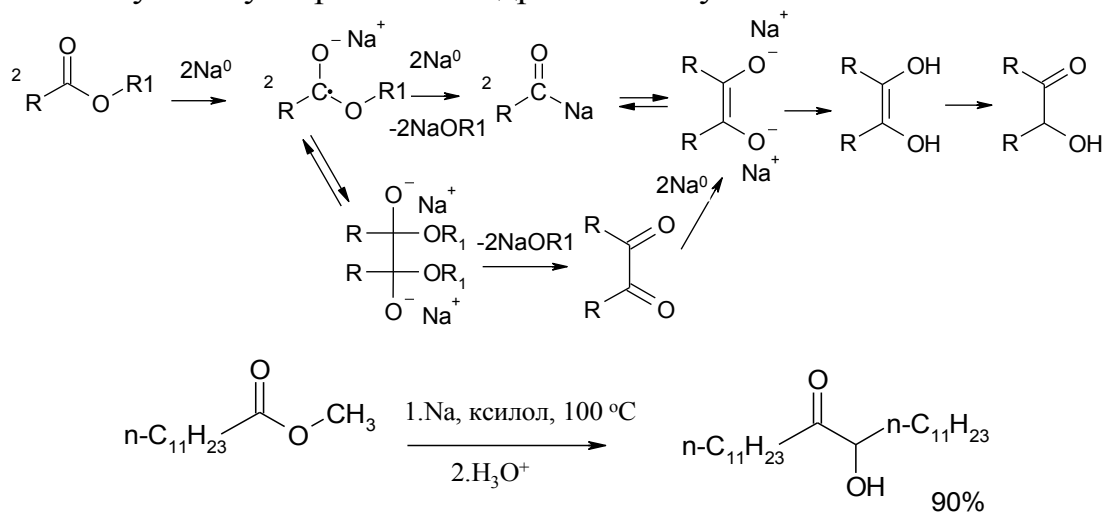
1.1. Реакція Буво-Блана. Карбонові кислоти та їх естери відновлюють воднем в момент виділення. Реакцію ведуть, додаючи невеличкими порціями металічний натрій до киплячого розчину естеру карбонової кислоти в абсолютному спирті. Наприклад, етилолеат перетворюється на олеїновий спирт з виходом 51 %.



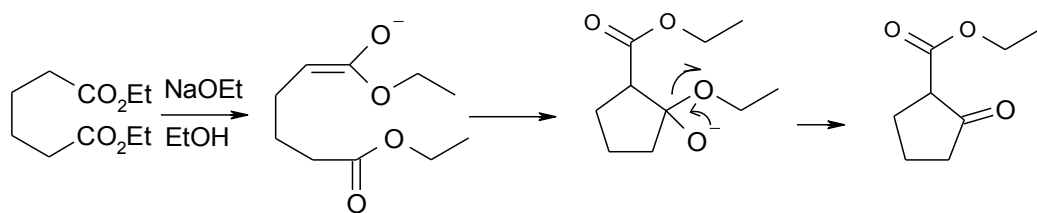
Механізм відновлення включає наступні стадії: утворення аніон-радикала, потім діаніона, відрив протону від розчинника, далі відрив алкогولات-аніону, що приводить до альдегіду, і, наприкінці, відновлення альдегіду в первинний спирт.



В якості побічного процесу можна вважати можливість **ацилоїнової конденсації**, при якій аніон-радикали, що утворюються на першій стадії відновлення, димеризуються з наступним утворенням α -гідрокисетону:

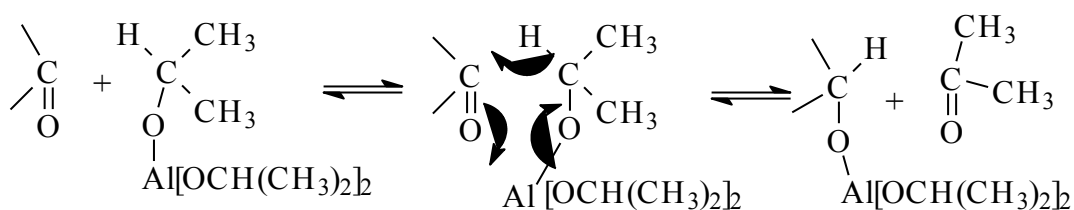


Другою реакцією, що може проходити в тих же умовах, є **конденсація Дикмана**, або внутрішньомолекулярна реакція Кляйзена:

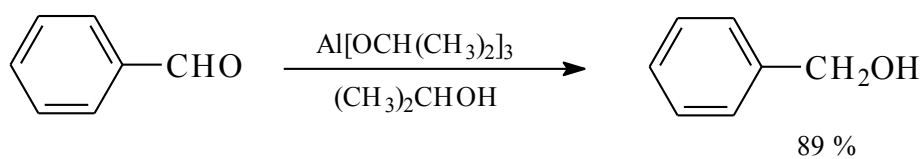


Велика ймовірність протікання побічних процесів обмежує застосування цього класичного методу.

1.2. Відновлення карбонільних сполук за методом Мейєрвейна-Понндорфа-Верлея дозволяє синтезувати спирти з альдегідів і кетонів ізопропанолятом алюмінію. Джерелом гідрид-йона є Гідроген від β -атому Карбону ізопропілового спирту. В ході реакції ізопропіловий спирт окислюється в ацетон. Вважають, що міграція гідрид-йона відбувається усередині шестицентрового перехідного стану:

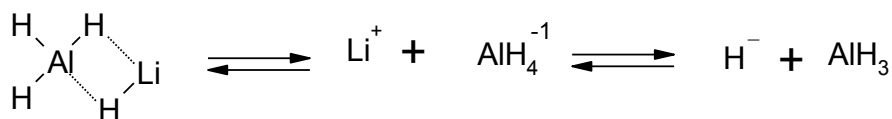


Реакція оборотна внаслідок обміну електронами між вихідною карбонільною сполукою і ізопропанолят-аніоном. Зворотний процес називається окисленням по **Оппенауєру**. Для зсуву рівноваги вправо ацетон відганяють з реакційної маси, а з алкоголяту алюмінію, що утворився, після кислотного гідролізу отримують продукт відновлення. Можна застосовувати алкоголяти алюмінію з іншими спиртами, але кращі результати отримують при використанні алкоголятів вторинних спиртів, оскільки вони є більш активними донорами гідрид-йона, ніж первинні, і тому окислюються легше. Ізопропанолят алюмінію є специфічним відновником карбонільної групи альдегідів і кетонів і не зачіпає кратні зв'язки $C=C$ та інші функціональні групи (NO_2 , $COOR$). Метод застосовується до аліфатичних і ароматичних карбонільних сполук, причому альдегіди відновлюються легше, ніж кетони:



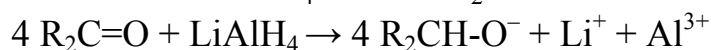
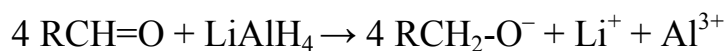
1.3. Відновлення комплексними гідридами. $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $LiBH_4$ та ін. є синтетичними еквівалентами гідрид-йону і знаходять широке використання як універсальні відновники полярних функціональних груп. Твердому стану $LiAlH_4$

приписують тетраедричну структуру. В основних розчинниках (етер, ТГФ, третинні аміни) полярний алюмогідрид піддається дисоціації:

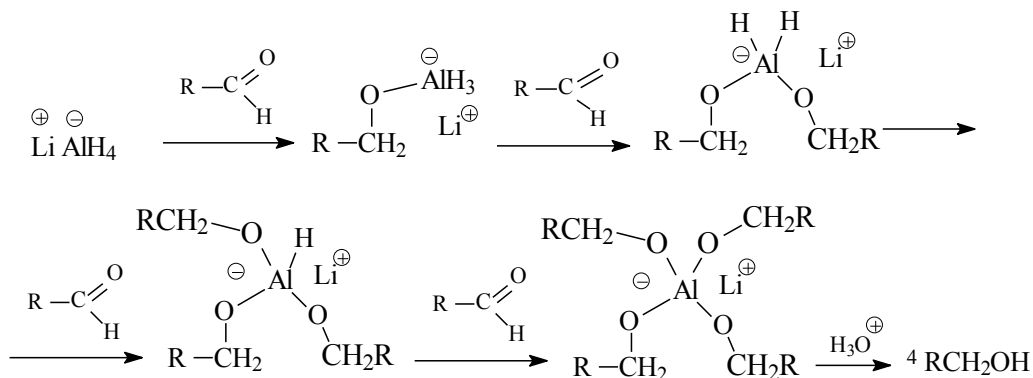


Наведена схема підтверджується тим, що розчини LiAlH_4 електропровідні, їх питома електропровідність близька до такої для етилмагнійброміду.

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

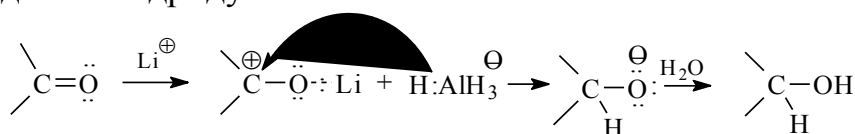


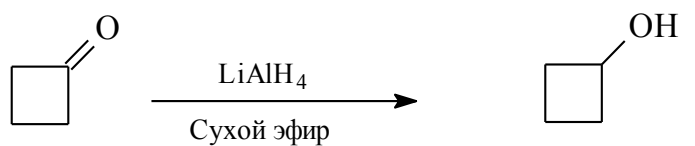
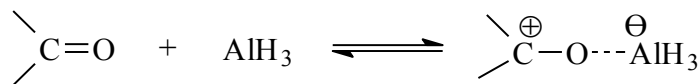
У випадку альдегідів і кетонів загально визнаним вважається наступний механізм:



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

Альтернативним варіантом є відновлення за другим механізмом, згідно з яким спочатку катіон Літію координується з карбонільним Оксигеном, після чого вже відбувається перенос гідрид-йону до електронодефіцитного атому Карбону карбонільної групи. Гідрид алюмінія, що звільняється при цьому, має властивості кислоти Льюїса і може вступати в донорно-акцепторну взаємодію з іншими молекулами оксосполук, активуючи наряду з йоном Літію карбонільні групи до приєднання гідриду:

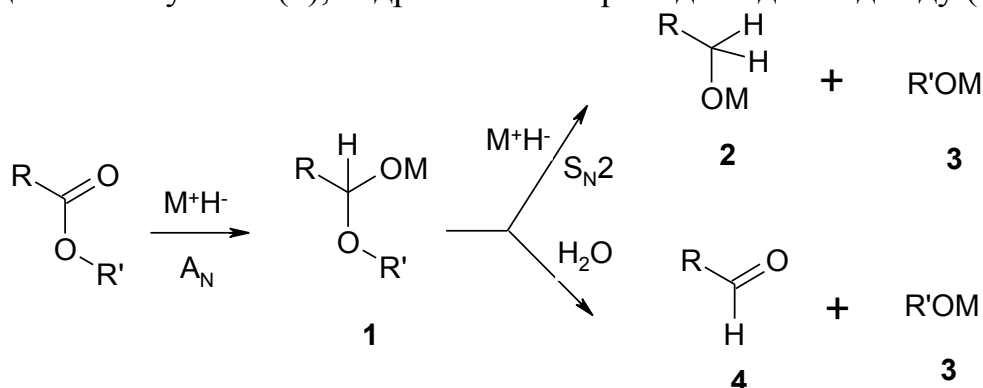




90 %

Експериментально доведено, що катіон металу комплексного гідриду в відновнювальній системі може грати роль кислотного (електрофільного) каталізатора. Каталітична дія Li^+ в випадку LiAlH_4 підтверджена наступним чином: при введенні в реакцію катіоносольватууючої добавки (краун-етеру) процес відновлення припиняється і знову поновлюється в присутності будь-якої солі Літію.

Відновлення естерів алюмогідридом літію відбувається в дві стадії, першою з яких є приєднання, що приводить до утворення напівацетального алкоголяту (1). Далі відбувається бімолекулярне нуклеофільне заміщення алкоксигрупи гідрид-іоном за участю другого гідридного еквіваленту; при цьому утворюється алкоголят (2), який при кислотній обробці реакційної суміші приводить до відповідного первинного спирту RCH_2OH . Якщо швидкості A_N і S_N реакцій приблизно однакові, то відновлення проходить до кінця. Якщо ж швидкість A_N процесу значно перевищує швидкість S_N реакції, то в реакційному середовищі накопичується (1), гідроліз якого приводить до альдегіду (4):



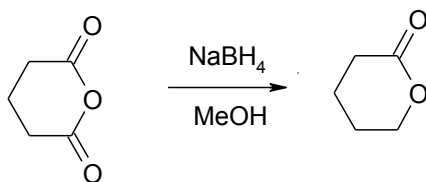
Борогідрид натрію NaBH_4 є м'якшим відновником, що дозволяє проводити селективне відновлення $\text{C}=\text{O}$ групи альдегідів, кетонів і хлорангідридів. Карбонові кислоти та їх похідні NaBH_4 не відновлюються, так само як і інші полярні і неполярні кратні зв'язки (див. табл. 1). NaBH_4 є твердою безбарвною речовиною, в сухому вигляді досить стійкий, не розкладається при нагріванні до 300°C . Відновлення цим реагентом допустимо проводити в спиртовому або навіть водному розчині, де він розкладається досить повільно. Найбільш стабільний в ізопропанолі, хоча розчинність в ньому обмежена. У вологому повітрі розкладається повільно, цей процес інгібується лугами.

Порівняльна характеристика комплексних гідридів

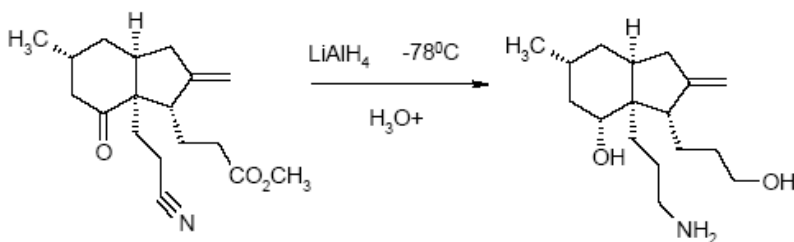
	<i>LiAlH₄</i>	<i>NaBH₄</i>
<i>Альдегіди, Кетони</i>	<i>Спирти</i>	<i>Спирти</i>
<i>Карбонові кислоти</i>	<i>Спирти</i>	-
<i>Ангідриди</i>	<i>Спирти</i>	<i>Лактони</i>
<i>Хлорангідриди</i>	<i>Спирти</i>	<i>Спирти</i>
<i>Естери</i>	<i>Спирти</i>	-
<i>Лактони</i>	<i>Діоли</i>	-
<i>Іміни</i>	<i>Аміни</i>	<i>2-гідроксілактами</i>
<i>Аміди, Лактами</i>	<i>Аміни</i>	<i>Аміни (з POCl₃)</i>
<i>Нітрили, Азиди</i>	<i>Аміни</i>	-
<i>Аліфатичні нітросполуки</i>	<i>Аміни</i>	-
<i>Ароматичні нітросполуки</i>	<i>Азосполуки</i>	-
<i>Алкілгалогеніди</i>	<i>Алкани</i>	-
<i>Сульфонати</i>	<i>Алкани</i>	-
<i>Озоніди</i>	<i>Діоли</i>	<i>Діоли</i>
<i>Сульфонаміди</i>	-	-
<i>Алкени і Алкіни</i>	-	-
<i>Переваги</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Велика гідридна ємкість; • Високий ступінь чистоти продуктів завдяки зведенню побічних процесів до мінімуму; • М'які умови реакції, зручність при роботі з малими кількостями 	<ul style="list-style-type: none"> • Висока селективність відновлення C=O груп альдегідів, кетонів і хлорангідридів; • Висока стійкість при зберіганні; • Добра розчинність в протонних розчинниках
<i>Недостатки</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Вибухонебезпечність; • Низька селективність; • Здатність реагувати зі всіма сполуками, що містять активний Гідроген; • Мала активність у відношенні сполук, нерозчинних в етері; • Необхідність ретельного оберігання від вологи 	<ul style="list-style-type: none"> • Нерозчинний в діетиловому етері, диглімі; • Низька активність

Механізм відновлення NaBH₄ зхочий с таким для LiAlH₄, але відрізняється видом каталізу. Na⁺ є слабшим електрофілом, ніж Li⁺, тому в протонному середовищі кислотний каталіз здійснюється розчинником. Цей вид каталізу підтверджується експериментальними спостереженнями – процес відновлення йде як у відсутності катіонсольватуючих добавок, так і в їх присутності.

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

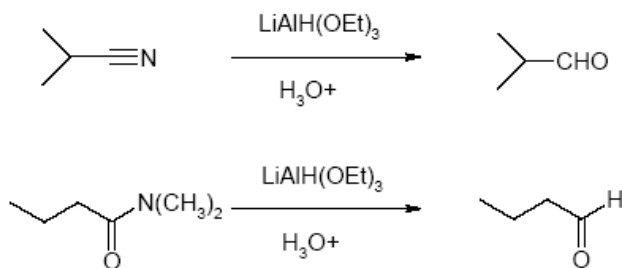


Останнім часом все більше значення набувають методи хемо- і стереоселективного відновлення з використанням модифікованих комплексних гідридів. *Селективність* – основна мета розробки нових реагентів відновлення. Під дією високоактивного і низькоселективного LiAlH₄ в наступній реакції відбувається одночасне відновлення трьох полярних груп: карбонільної, нітрильної і естерної:



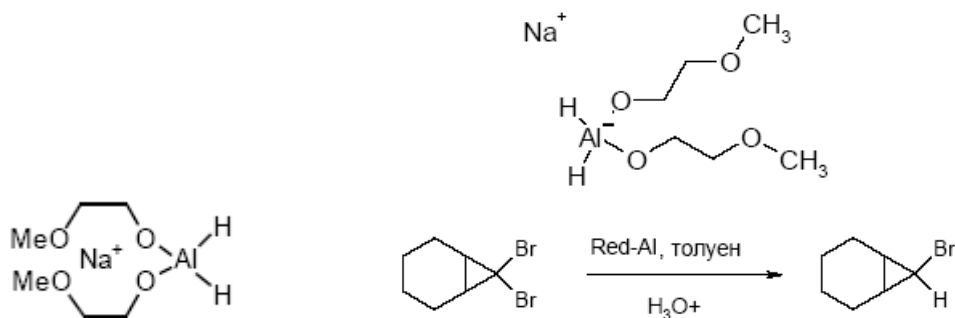
Селективного відновлення кожної з цих груп можна добитися за рахунок регулювання реакційної здатності реагенту відновлення шляхом заміни атомів Гідрогену алкільними, алкоксильними або іншими групами.

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

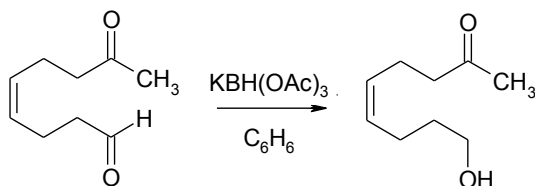


Крім того, при цьому підвищується стабільність і розчинність відновника в органічних розчинниках і в воді.

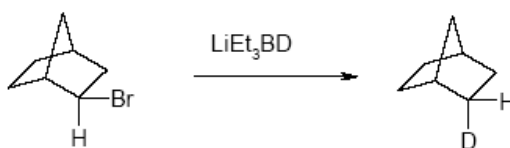
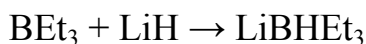
б) біс-метоксіетоксіалюмогідрид натрію (Red-Al®, Vitride®) відновлює ароматичні нітрили до амінів, не зачіпаючи аліфатичні, а також селективно відновлює C-Br зв'язки до C-H:



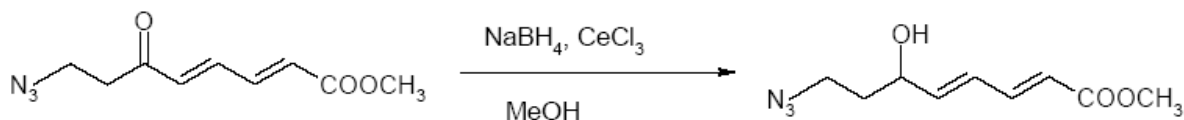
в) **тріацетоксіборогідриди натрію або калію** використовуються для селективного відновлення альдегідної групи в присутності кетонної:



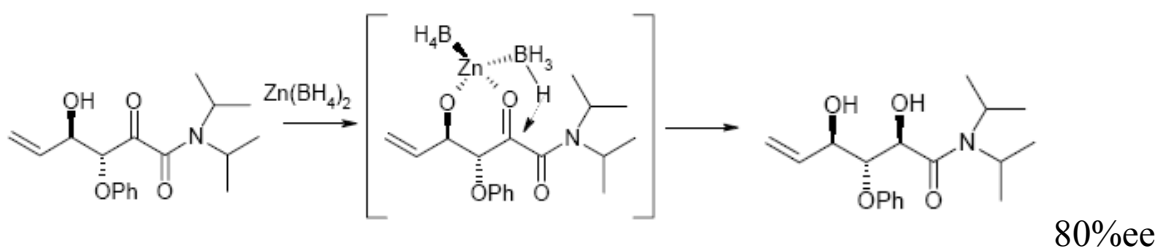
г) реагент з високою реакційною здатністю – **супергідрид (гідридотриетилборат літію)** використовується для $\text{S}_{\text{N}}2$ -заміщення галогену або сульфонату (Ms, Ts) Гідрогеном, для відновлення епоксидів в спирти і діастереоселективного відновлення карбонільної групи в спряженому з подвійним зв'язком положенні:

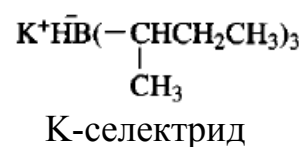
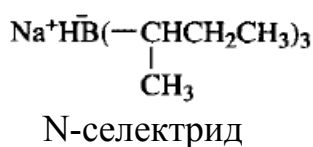
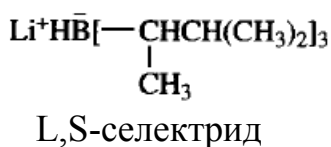
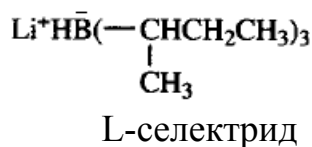
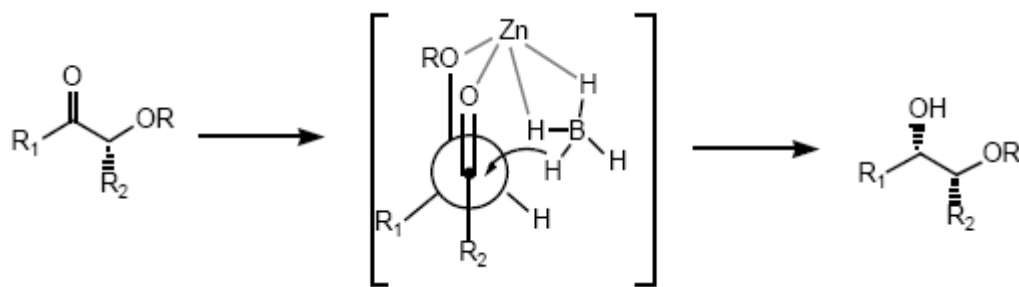


д) для хемоселективного відновлення карбонільної групи спряжених альдегідів і кетонів використовують **реагент Люче $\text{NaBH}_4 \cdot \text{CeCl}_3$**

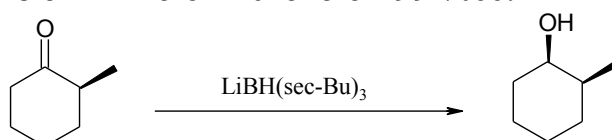


е) достатньо високу стереоселективність має відновлення прохіральних карбонільних груп **тетрагідриборатом (боргідридом) цинку $\text{Zn(BH}_4)_2$** і селектридами:

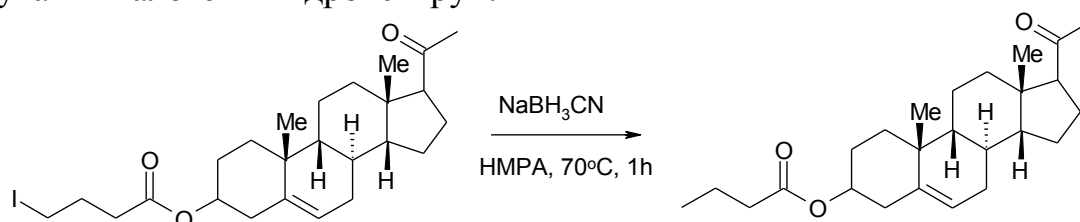




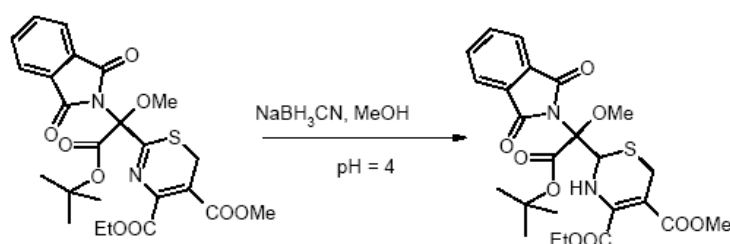
Наприклад, 2-метилциклогексанон відновлюється L-селектридом до *цис*-2-метилциклогексанолу з оптичною чистотою >99 %*ee*:



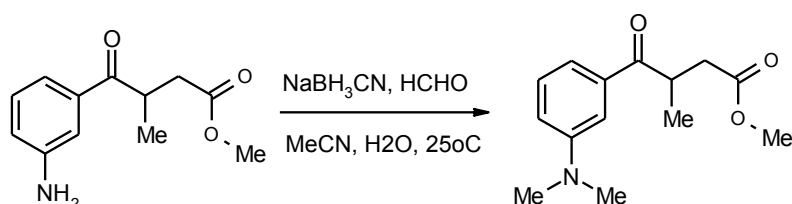
е) ціаноборогідрид (ціанотригідридоборат) натрію NaBH_3CN характеризується підвищеною стабільністю в кислому середовищі ($\text{pH} \geq 3$) і низькою реакційною здатністю, що робить цей реагент дуже селективним, зокрема для відновного елімінування галоген- і гідроксигруп.



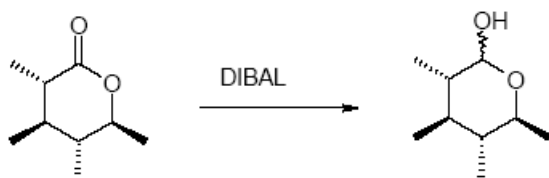
Також ціаноборогідрид натрію відновлює іміни і імінієві солі до відповідних амінів:



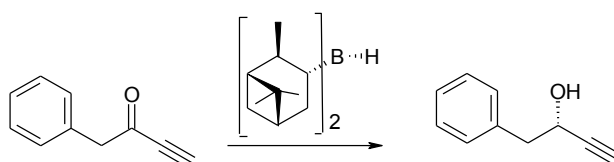
і тому доволі широко використовується для відновлювального алкілування амінів:



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



з) селективними асиметричними відновнювальними агентами є алкілзаміщені борани – похідні α -пінену. Наприклад, (-)-(1R,2S,3R,5R)-дізіпоінокамфеїлборан відновлює прохіральні карбонільні сполуки в спирти з високою асиметричною індукцією.

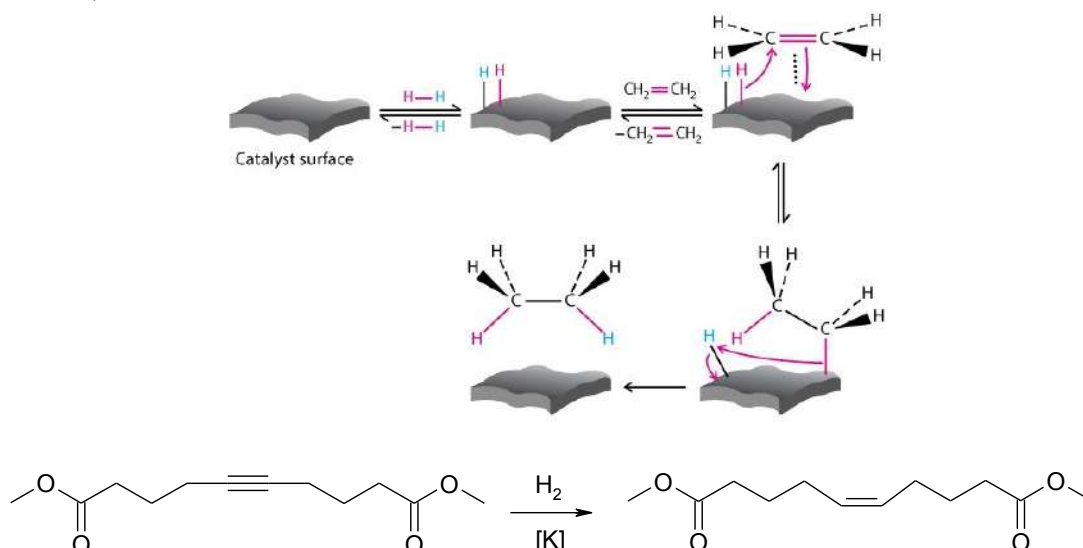


Реагенти ж) і з) не являються комплексними, хоча й відносяться до класу гідридів.

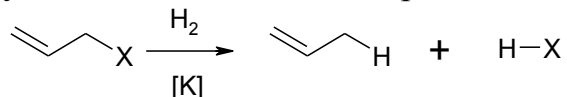
1.4. Каталітичне гідрювання

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

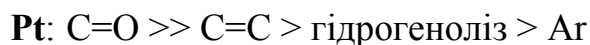
У лабораторних умовах як гетерогенні каталізатори застосовують платинову чернь, паладій, оксид платини (каталізатор Адамса), нікель Ренея, а також рутеній, родій, паладій і платину, нанесені на інертний носій, такий як активоване вугілля, силікагель, оксид алюмінію, сульфати або карбонати лужно-земельних металів. Механізм відновлення полягає в послідовній сорбції молекул водню і відновлюваної речовини на поверхні каталізатора за рахунок комплексоутворення з d-орбіталями атомів металів, перегрупованні зв'язків і подальшій десорбції продукту з поверхні. Цей механізм підтверджується переважним *цис*-відновленням:



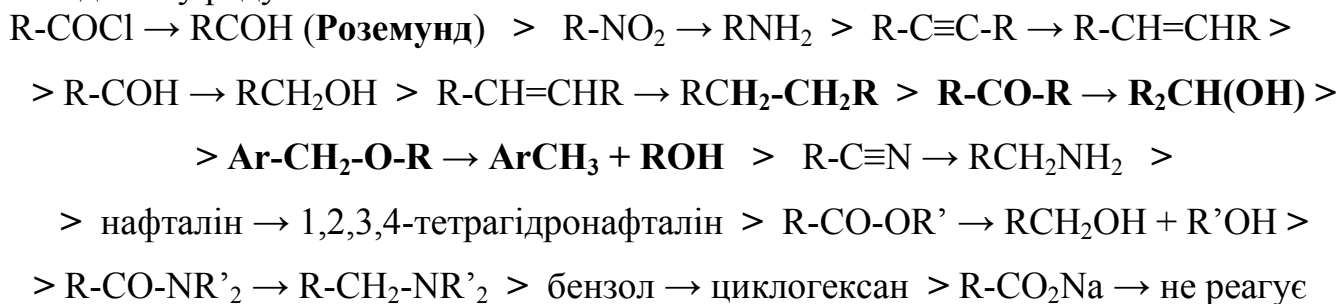
Відновлення воднем на каталізаторі привабливо технічною простотою виконання синтезу і легкістю виділення продукту. Треба пам'ятати, що досить велика кількість функціональних груп можуть відновлюватися в одних і тих же умовах. Ця обставина вельми сильно обмежує застосовність методу. Крім того, процес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



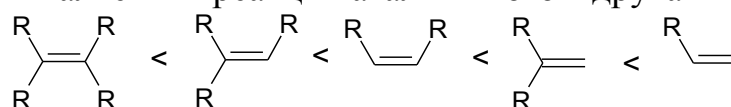
Управляти відновленням можна, якщо врахувати відносну швидкість гідрування різних функціональних груп на різних перехідних металах, наприклад:



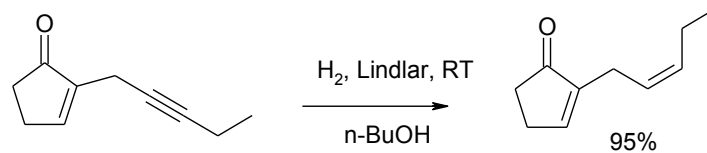
Відносна легкість каталітичного гідрування функціональних груп падає в наведеному ряду:



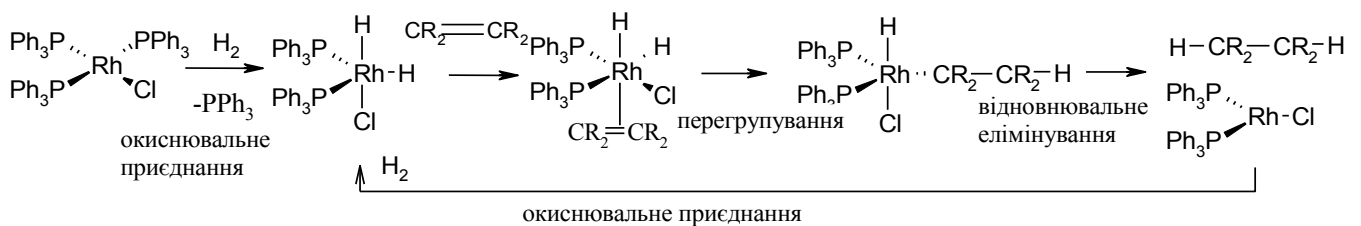
Крім того, подвійний зв'язок у менш заміщених алкенах гідрується швидше, очевидно, у зв'язку з тим, що об'ємні замісники у подвійного зв'язку перешкоджають координації алкена з каталізатором. Порядок зміни реакційної здатності заміщених алкенів в реакції каталітичного гідрування наступний:



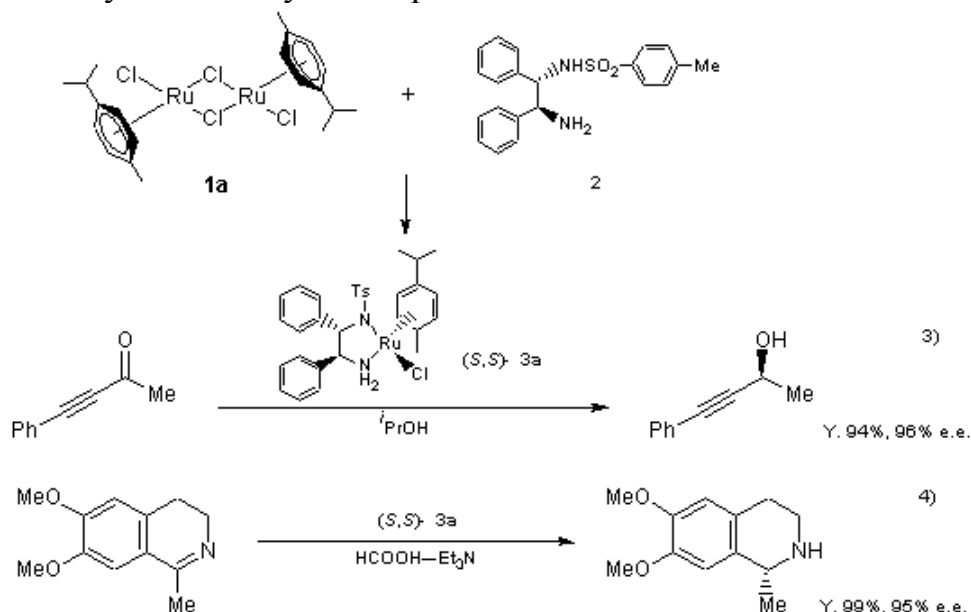
Збільшити селективність каталізатора можна, знижуючи його реакційну здатність за допомогою так званого «отруєння» каталізатору. Попередня обробка поверхні каталізатору каталітичними отрутами знижує кількість активних центрів, що приводить до більш виборчої сорбції і, як наслідок, високої селективності. Найбільш поширеними отрутами є катіони металів, меркурій, галогеніди, сполуки Сульфуру, аміни, фосфіни, а також CO і CO₂. Так, наприклад, кращим каталізатором для селективного гідрування алкінів в *цис*-алкени без *транс*-ізомеризації і без утворення алканів є каталізатор Ліндлара: Pd-CaCO₃-PbO, який є PdCl₂, осажденим на поверхні CaCO₃, відновленим форміатом натрію і дезактивований плюмбум ацетатом Pb(AcO)₂.



Особливе значення в органічному синтезі набули гомогенні каталізатори гідратування. Наприклад, тріс-трифенілфосфінродій хлорид $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}]$, який називають каталізатором **Вілкінсона**, або $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Ir}(\text{CO})\text{Cl}]$ – каталізатор **Васка**. Атоми перехідних металів в цих речовинах здатні приєднувати водень, переходячи з квадратно-планарної будови до три- або тетрагональної біпіраміди, потім координуватися з алкенами або гетероатомами інших ненасичених груп, після чого весь комплекс перегрупується і елімінує відновлений продукт:

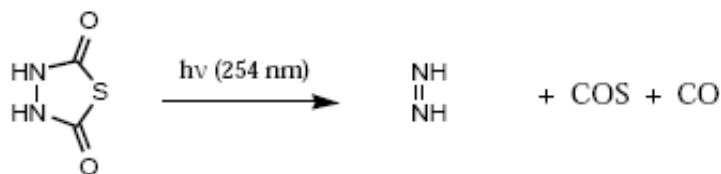
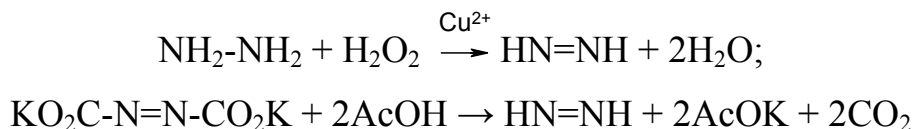


Переваги гомогенного відновлення полягають у більш селективному процесі, чутливому до стеричних ефектів, концентрації каталізатора (зазвичай селективність підвищується при зниженні концентрації каталізатора), до сольватаційних ефектів. Прикладом стереоселективного гомогенного відновлення може послужити наступний процес:

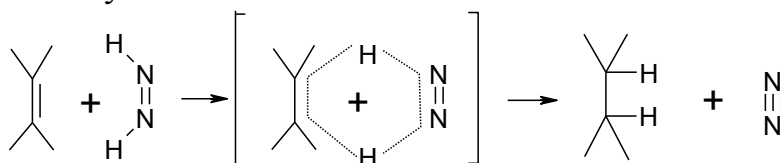


1.5. Відновлення подвійних C=C зв'язків за допомогою діїміда

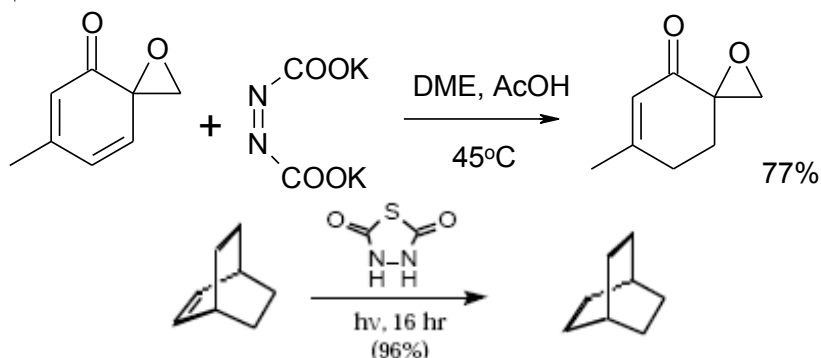
Діїмід ($\text{NH}=\text{NH}$) утворюється *in situ* окисненням гідразину в присутності солей двухвалентного купруму або термолізом азодикарбоксилата калію ($\text{KO}_2\text{C-N=N-CO}_2\text{K}$) чи фотолізом 1,3,4-тіадиазолідін-2,5-діону:



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

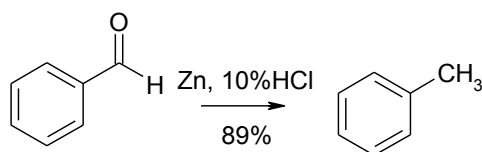


Діїмід відновлює симетричні кратні зв'язки швидше, ніж поляризовані. Високоселективний при відновленні спряжених дієнів, відновлюючи менш заміщений подвійний зв'язок; особливо часто застосовується для відновлення напружених подвійних зв'язків в місткових системах:



1.6. Відновлення карбонільних сполук в кислому середовищі

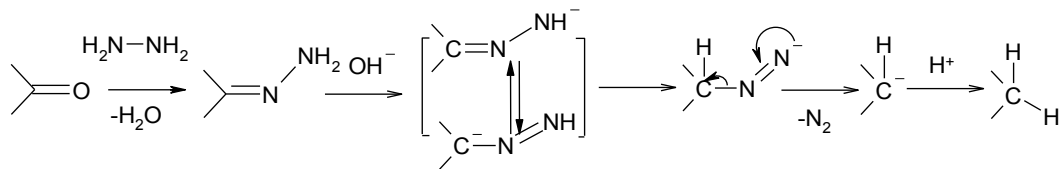
Класичним реагентом реакції декарбонілювання по **Клемменсену** є амальгама цинку **Zn/Hg** в розведеній хлоридній кислоті **HCl**. За допомогою цього методу альдегідні і кетонні карбонільні групи можуть бути перетворені в метиленові, причому частіше у такий спосіб відновлюють кетонні групи. Реакція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



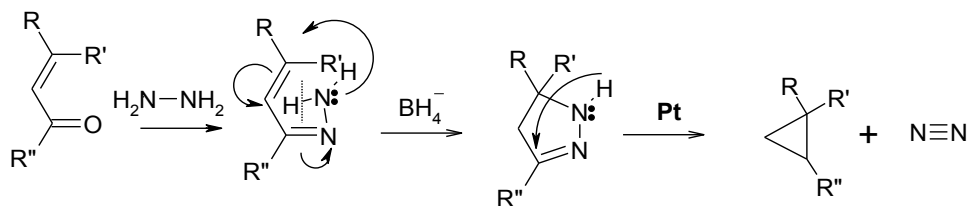
1.7. Відновлення карбонільних сполук в лужному середовищі

Декарбонілювання в кислому середовищі не завжди дає задовільні

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

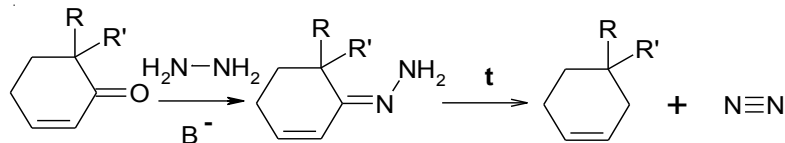


Для реакції використовують полярні апротонні розчинники (ТГФ, ДМСО, діглім $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$). В протонних розчинниках реакція блокується, т.я. проходить через стадію утворення аніонів. Якщо в речовині, що відновлюється, є ізолюваний подвійний $\text{C}=\text{C}$ зв'язок, то в умовах відновлення за Кіжнером-Вольфом він не зачіпається. Якщо ж зв'язок $\text{C}=\text{C}$ в спряженому з $\text{C}=\text{O}$ групою положенні, то можливе утворення похідного циклопропану за наступною схемою:

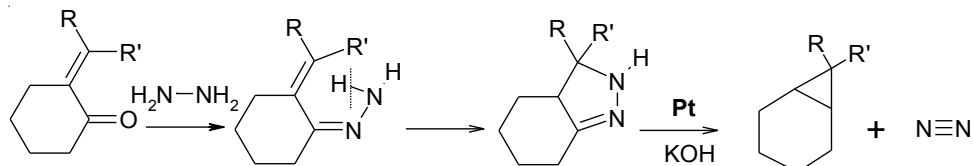


Важливість реакції Кижнера-Вольфа полягає в можливості синтезу гемінальних похідних циклопропану, недоступних іншими шляхами. У випадку екзо- і ендоциклічного спряженого подвійного зв'язку гідрогеноліз (декарбонілування) протікає по-різному, очевидно внаслідок стеричних перешкод циклізації при *s-транс*-розташуванні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

а) ендоциклічний $\text{C}=\text{C}$ зв'язок:



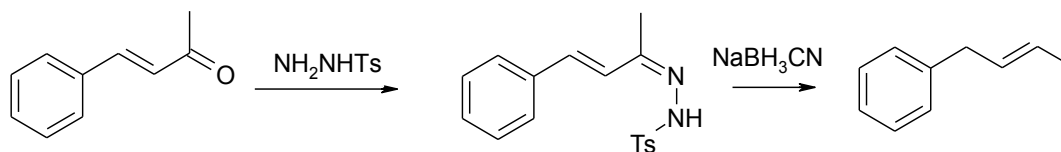
б) екзоциклічний $\text{C}=\text{C}$ зв'язок:



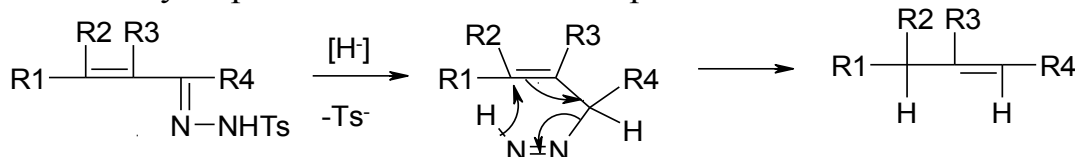
Ця реакція має велике значення в ряду терпенів, дозволяючи здійснити перехід від моно- до біциклічних систем.

Непрямий метод гідрогенолізу в лужному середовищі полягає у відновленні тозилгідразонів $\text{R}_2\text{C}=\text{N}-\text{NHTs}$ до R_2CH_2 під дією NaBH_4 , BH_3 та ін. Відновлення α,β -ненасичених тозилгідразонів NaBH_3CN відбувається з міграцією

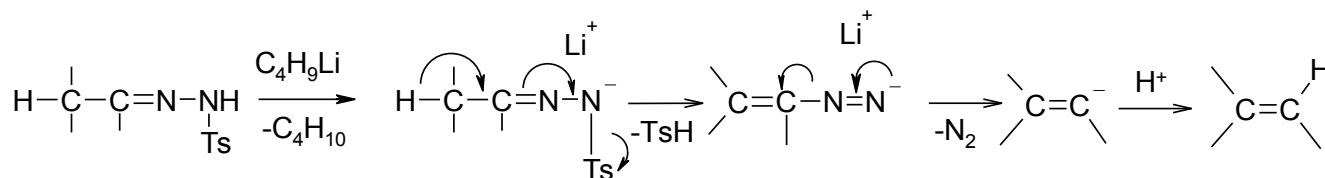
подвійного зв'язку в положення, яке раніше займала карбонільна група, навіть якщо при цьому порушується спряження подвійного зв'язку з ароматичним кільцем:



В реакції має утворюватись циклічний інтермедіат:

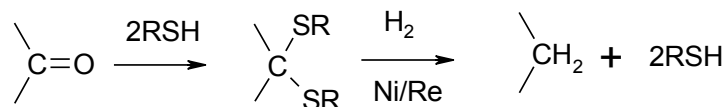


Відновлення спряжених тозилгідразонів можна вести н-бутиллітієм: через 1,4-елімінування, що приводить до винильного діазид-аніону, який після відриву молекули азоту дає вінільний карбаніон, що зв'язує протон і перетворюється на алкен:



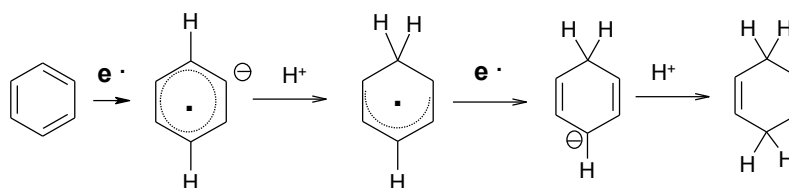
1.8. Відновлення карбонільних сполук в нейтральному середовищі

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



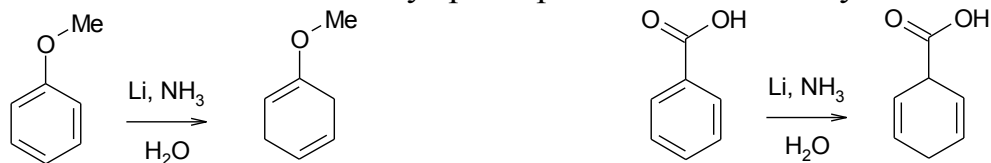
1.9. Реакція Берча

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



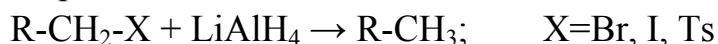
Якщо ведеться відновлення ароматичного кільця, що містить електронодонорне угруповання (алкіл-, алкокси- та ін.), то ця група опиниться у sp^2 -

гібризованого атому, що утворює подвійний зв'язок. Навпаки, відновлення ароматичних сполук з електроноакцепторними замісниками приводить до продукту, де замісник знаходиться у sp^3 -гібризованого атому:



1.10. Заміщення функціональних груп атомом Гідрогену

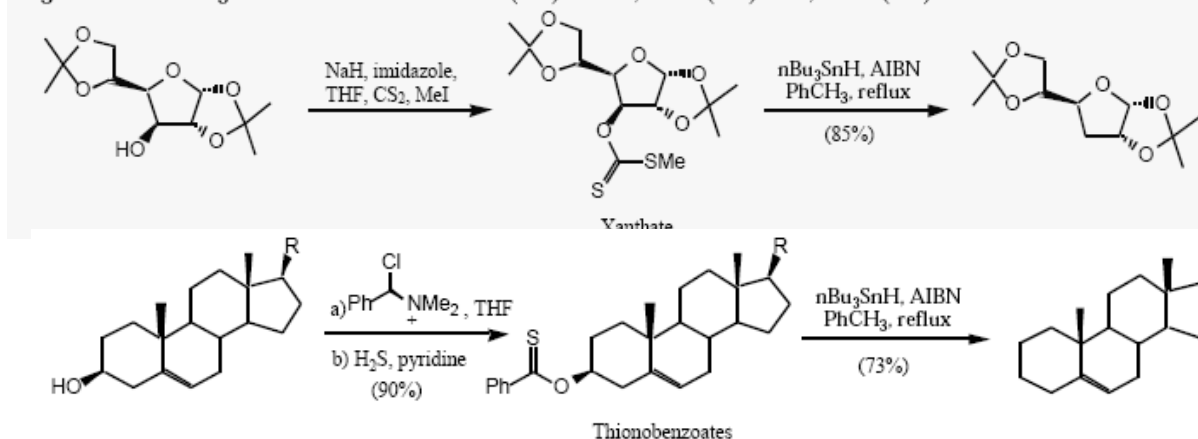
Відновлення тозилатів, алкілгалогенідів можна провести за допомогою різних відновників, серед яких найбільш активний $LiAlH_4$.



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

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

Гідроксильна група також може бути замінена на гідроген дегідроксилюванням за **Бартоном** (під дією основи і фенолхлоротіоформіату ($PhOC(S)Cl$). Фенокситіокарбонільний естер, що утворюється при цьому, може бути відновлений станум три-*n*-бутилгідридом в присутності 2,2'-азобіс-ізобутиронітрила (**АІБН**).



Нітросполуки RNO_2 відновлюються до RH під дією метилтіюлята натрію CH_3SNa в апротонному розчиннику або при взаємодії з Bu_3SnH .

2. Методи утворення зв'язків С-О

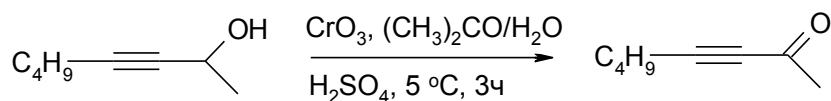
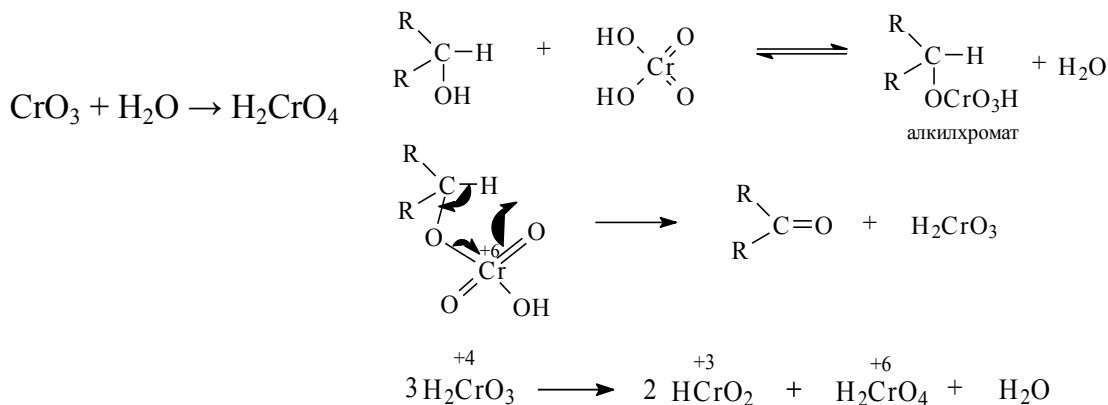
2.1. Окислення спиртів до карбонільних сполук (СН-ОН → С=О)

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

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

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

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

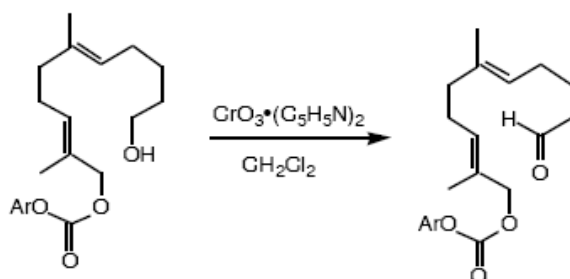
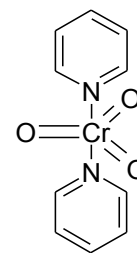


Особливості: Середовище кисле, тому метод не придатний до роботи з ацидофобними речовинами.

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

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

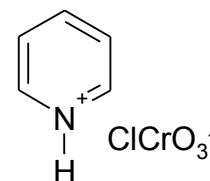
Особливості: в неводному середовищі (CH_2Cl_2) первинні та вторинні спирти окислюються до альдегідів та кетонів без переокислення. Приготований реагент можна виділити і очистити для подальшого застосування або використовувати *in situ*. Виділення зазвичай приводить до підвищення виходу. Реагент не є ані основним, ані кислотним. Використовується для окислення сполук, чутливих до дії кислот. Придатний для сполук, чутливих до гідролізу та здатних до подальшого окислення.



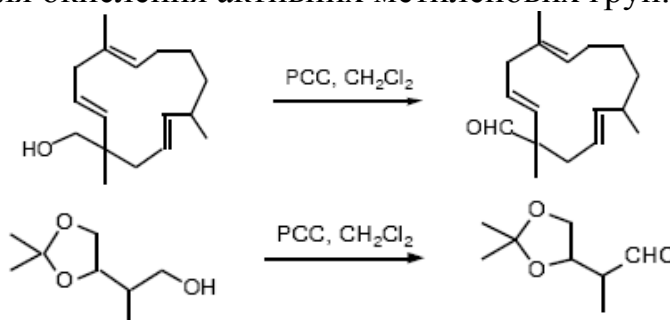
2.1.3. Окислення піридинхлорохроматом (PCC)

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

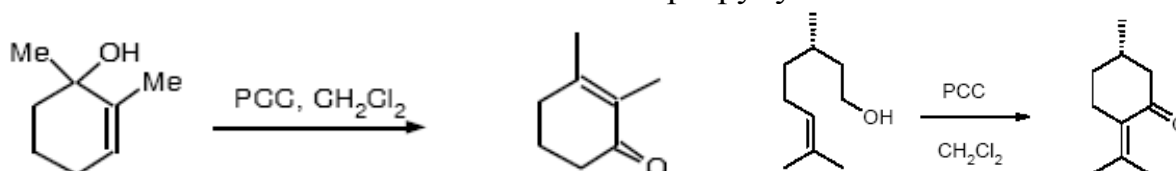
Особливості: реагент можна використовувати у близькому до стехіометричного співвідношенні з субстратом. PCC окислює первинні спирти в альдегіди, кислоти при цьому не утворюються.



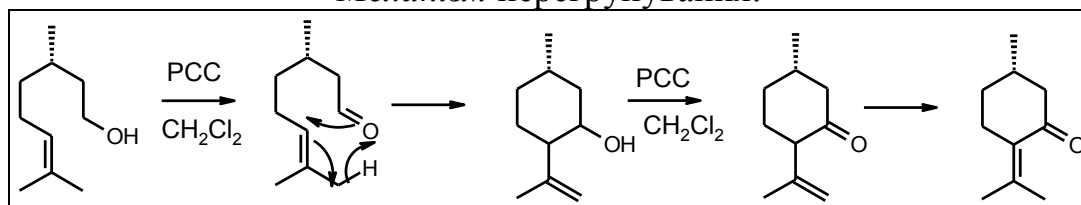
Вторинні спирти окислюються в кетони, третинні – не реагують. PCC має кислотну природу, яка може бути причиною перегрупувань. Також використовується для окислення активних метиленових груп.



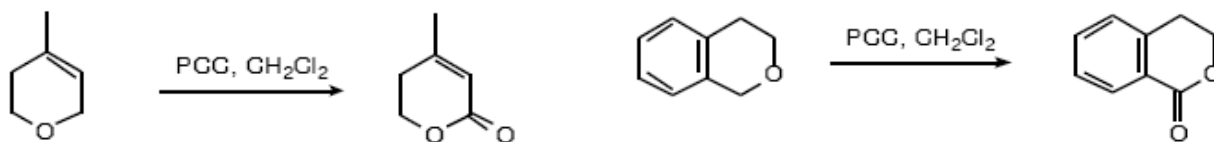
Окислювальні перегрупування:



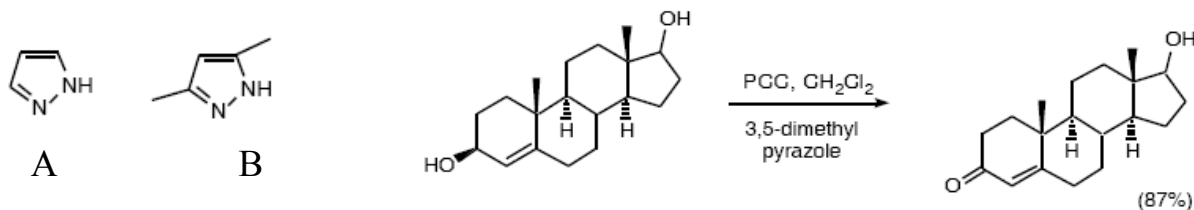
Механізм перегрупування:



Окислення активних метиленових груп:

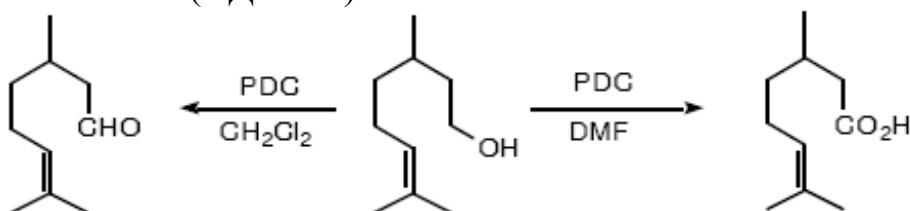
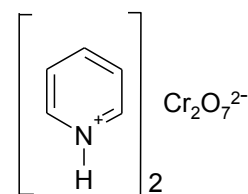


Використання PCC в присутності піразолу (A) або 3,5-диметилпіразолу (B) приводить до селективного окислення алільних OH груп:



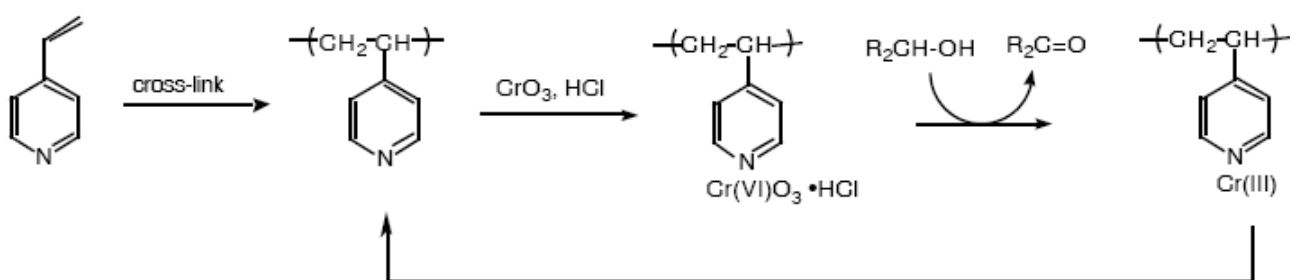
2.1.4. Окислення піридиндихроматом (PDC)

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



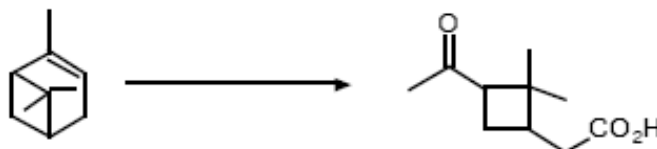
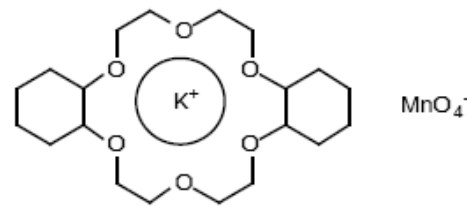
PDC ідеальний реагент для окислення алільних спиртів через те, що окислює OH групу в алільному положенні набагато швидше, ніж аліфатичну OH. Продуктом окислення алільного спирту буде α,β -ненасичена сполука.

Обробка реакційної суміші з метою відділення продукту від вихідних речовин чи реагентів, що не прореагували, а також від неорганічних продуктів реакції часто буває дуже складною і в кінцевому рахунку, приводить до зниження виходу реакції. Для спрощення виділення продукту, а також для регенерації реагенту використовується піридинхлорохромат і піридиндихромат на полімерній матриці. Наприклад, використання піридинхлорохромату на полівінілпіридині значно збільшує вихід кетону $R_2C=O$, майже до кількісного:



2.1.5. Окислення перманганатами калію, натрію, барію (KMnO_4 , NaMnO_4 , $\text{Ba}(\text{MnO}_4)_2$)

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

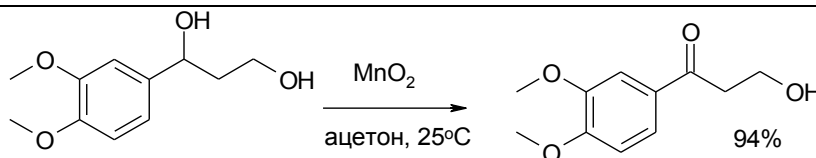
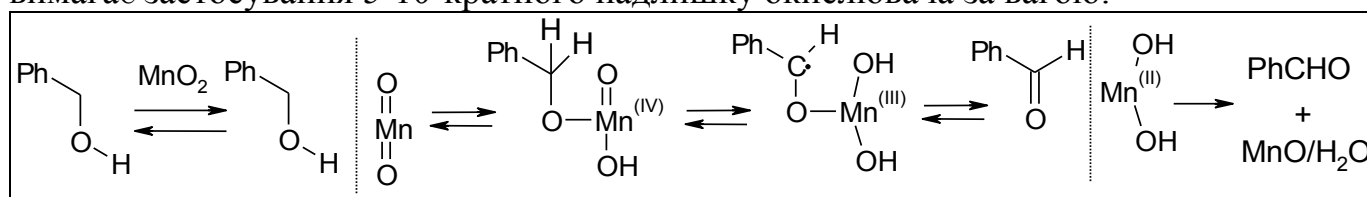


При використанні натрій перманганату NaMnO_4 реакція в бензолі відбувається в гетерогенних умовах, спирти перетворюються на кислоти або кетони, а кратні зв'язки залишаються незмінними.

При використанні перманганату барію $\text{Ba}(\text{MnO}_4)_2$ первинні спирти перетворюються на відповідні альдегіди і кетони без переокислення, кратні зв'язки також не зачіпаються, а за окислювальними властивостями $\text{Ba}(\text{MnO}_4)_2$ схожий на MnO_2 .

2.1.6. Окислення двоокисом Мангану (MnO_2)

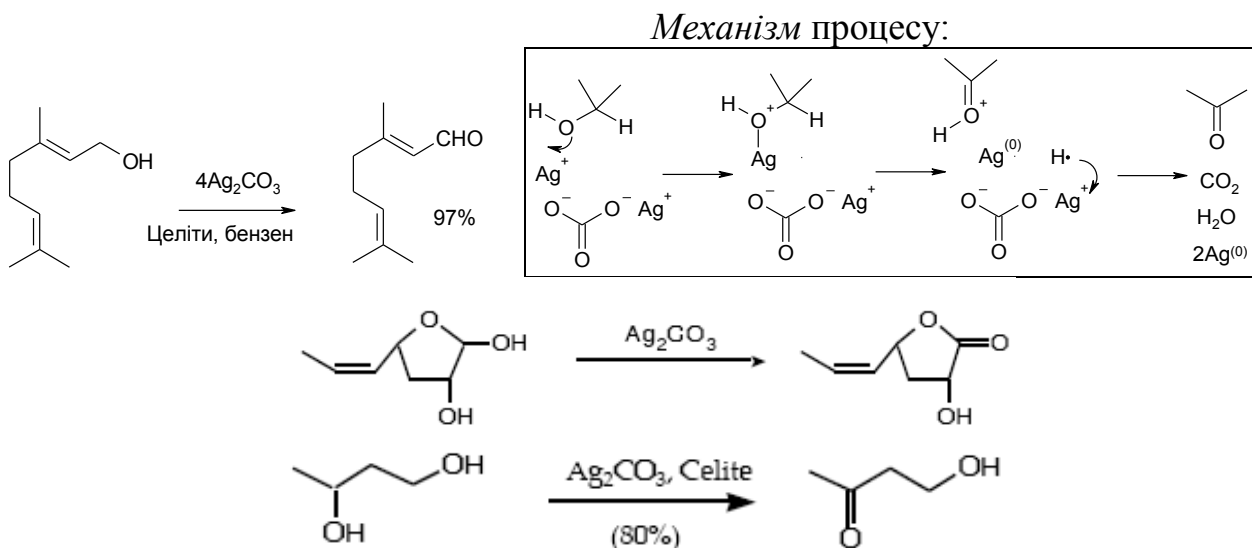
Діоксид Мангану нерозчинний в органічних розчинниках і у воді. Селективно окислює б,в-ненасичені OH групи (алільні, бензильні). Реакція окислення спиртів двоокисом Мангану йде на межі рідкої і твердої фаз і це вимагає застосування 5-10-кратного надлишку окислювача за вагою:



Активність MnO_2 суттєво залежить від способу його отримання і вибору розчинника. Зазвичай реакцію ведуть в бензолі на холоді або при кип'ятінні з одночасною азеотропною відгонкою води. Активний MnO_2 готують наступним чином: осад двоокису Мангану, попередньо отриманий взаємодією MnSO_4 з KMnO_4 , ретельно відмивають на фільтрі від луку і надлишку перманганату калію і перед використанням висушують або в сушильній шафі при $120\text{ }^\circ\text{C}$, або за допомогою відгонки води у вигляді азеотропу з бензолом.

2.1.7. Окислення Аргентум карбонатом (Ag_2CO_3)

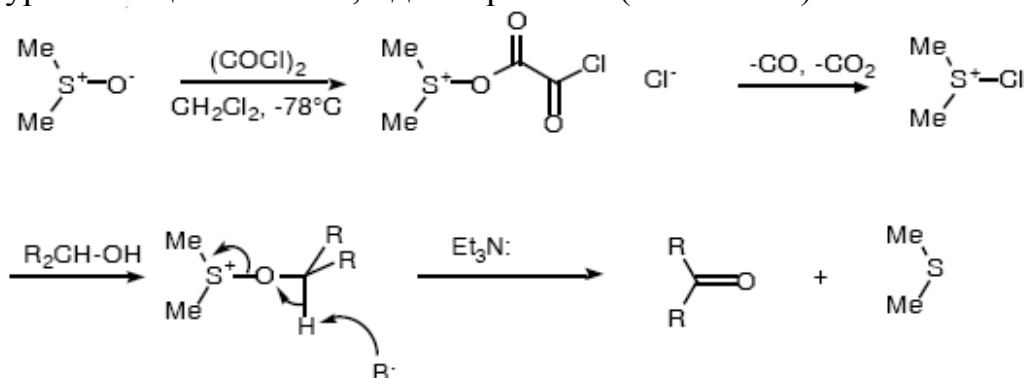
Аргентум карбонат є надзвичайно активним реагентом при окисненні спиртів в карбонільні сполуки, особливо ОН груп в алільному положенні. При нанесенні Ag_2CO_3 на целіти (різновид силікагелю), утворюється **реагент Фетизона (Fétizon's reagent)**. Виходи близькі до кількісних. Крім того, він селективно окислює найбільш реакційноздатну ОН групу в сполуці (напівацетальну скоріше за вторинну, а вторинну – скоріше за первинну):



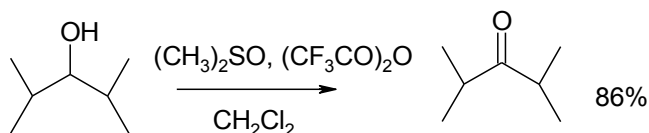
2.1.8. Окислення з участю диметилсульфоксида (ДМСО)

ДМСО ($\text{CH}_3\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$) – нейтральний і надзвичайно м'який реагент-окисник, який діє в гомогенному середовищі. Окислювальні властивості ДМСО виявляє після активації одним з наступних електрофільних реагентів: оцтового ангідриду (Ac_2O), трифтороцтового ангідриду ($(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$); тіоніл хлориду, (SOCl_2), оксаліл хлориду ($(\text{COCl})_2$). При використанні трифтороцтового ангідриду або оксалілхлориду процес називається **окисленням за Сверном**:

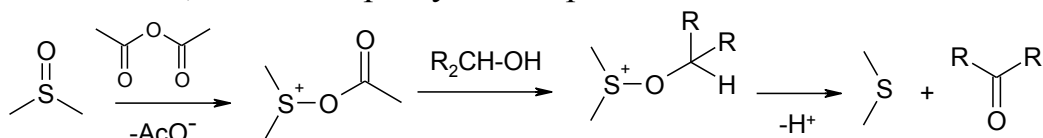
Проміжні активовані комплекси ДМСО достатньо стійкі лише при низьких температурах і в апротонних розчинниках, тому реакцію зазвичай ведуть при температурі не вище -60°C в 1,2-дихлорметані (т.пл. -97°C).



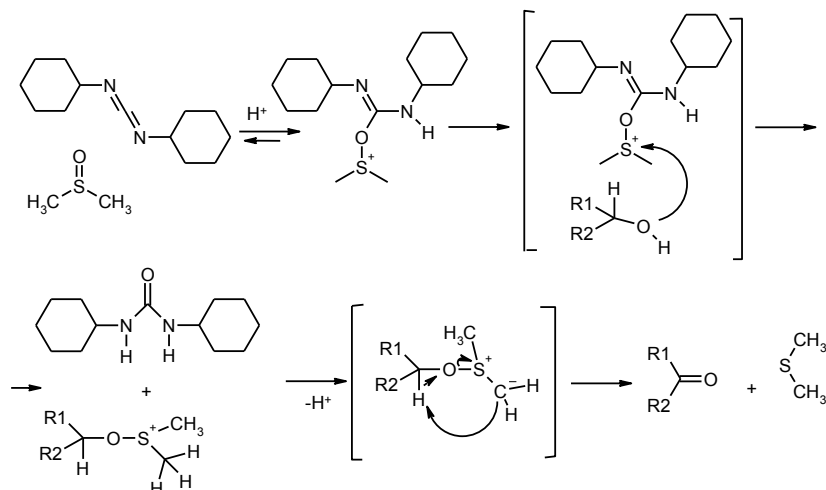
Окислення за Сверном відбувається і в стерично утруднених системах:



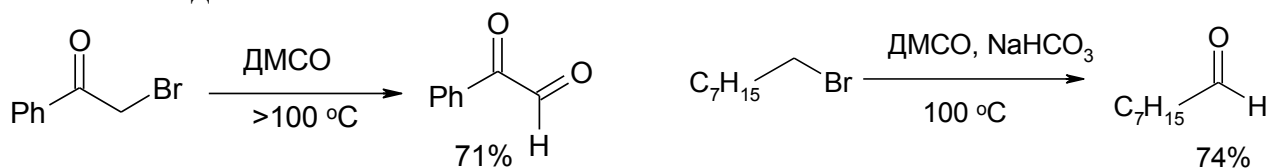
Окислення за участю ДМСО в присутності оцтового ангідриду Ac₂O можна проводити і при кімнатній температурі, причому оцтова кислота, що має утворитися, добре розчинна в воді, тому можна виділяти і очищати окислений продукт шляхом екстракції. Як і у попередньому випадку, спочатку утворюється сульфоксонієва сіль, яка потім реагує зі спиртом:



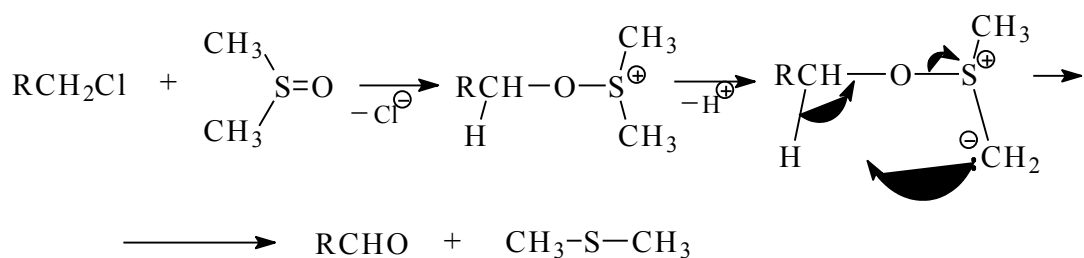
В окисненні за Моффатом ДМСО активується дициклогексилкарбодіімідом (DCC, C₆H₁₁-N=C=N-C₆H₁₁) в присутності слабкої кислоти (наприклад, оцтової):



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

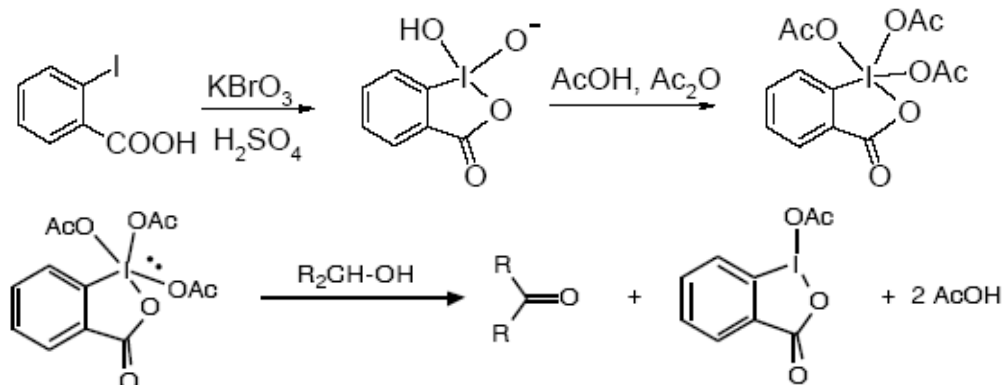


Прийнято вважати, що ДМСО завдяки своїм нуклеофільним властивостям спочатку заміщує галоген, а далі сульфонієва сіль, що утворилася, розкладається основами на диметилсульфід і альдегід.



2.1.9. Окислення з участю гіпервалентного йоду (Десс-Мартин)

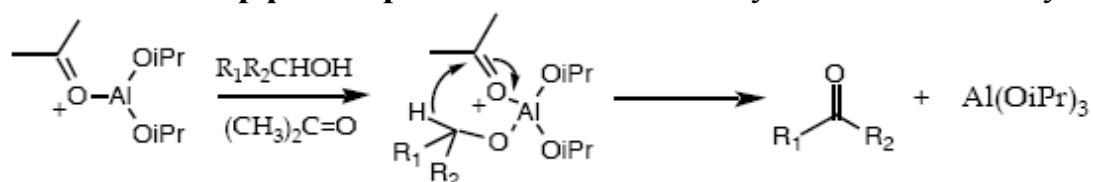
Окислення спиртів в альдегиди і кетони в м'яких умовах при кімнатній температурі) і в нейтральному середовищі (розчинник – 1,2-дихлоретан) відбувається за участю **періодіану** (реагента **Десса-Мартіна**), який отримують обробкою 2-йодобензойної кислоти броматом калію: в кислому середовищі з наступною обробкою оцтовим ангідридом в оцтовій кислоті



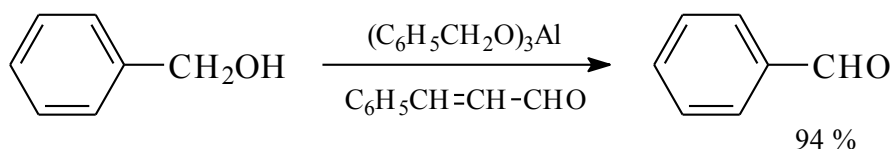
Діапазон використання цієї реакції – окислення первинних і вторинних ОН груп в сполуках зі складним набором функціональних груп або окислення ОН груп в сполуках, що стійкі лише у вузькому інтервалі умов реакції.

2.1.10. Окислення за Опенауером

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



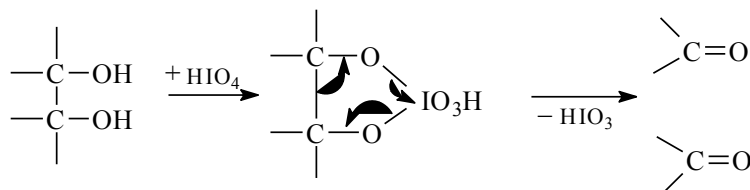
Для отримання альдегідів рекомендують використовувати алкогольят того спирту, який окислюють, а в якості акцептора гідрид-іона - альдегіди, що мають більш високу температуру кипіння, ніж альдегід, що синтезують.



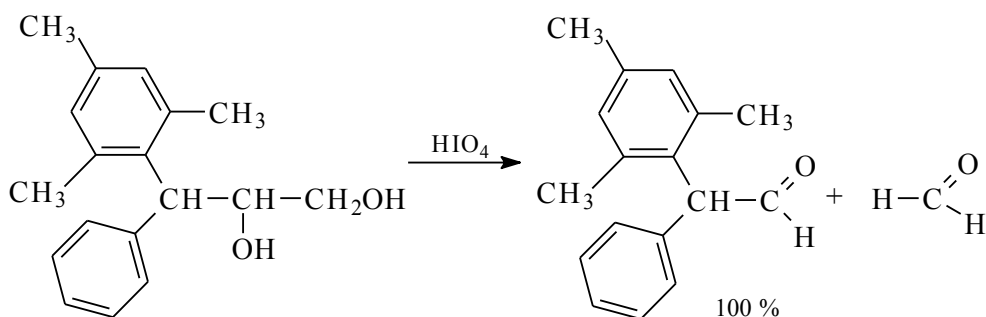
Серед небажаних процесів можна вказати реакцію конденсації (за Тищенко). Карбонільні сполуки, що утворюються або використовуються в ролі реагентів, в присутності основ (алкоголята алюмінію) можуть піддаватися конденсації, що знижує вихід цільових продуктів.

2.1.11. Окислювальне розщеплення віц-діолів

Попередниками альдегідів і кетонів можуть служити також двоатомні спирти - 1,2-гліколі. Їх окислення здійснюють йодною кислотою HIO_4 у водному розчині або Плюмбум тетраацетатом $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ в органічних середовищах (хлороформ, метиленхлорид). В ході реакції зв'язок між атомами Карбону спиртових груп розривається, при цьому утворюються дві молекули карбонільних сполук. Вважають, що механізм реакції включає проміжне утворення циклічного ефіру окисника з обома гідроксильними групами:



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

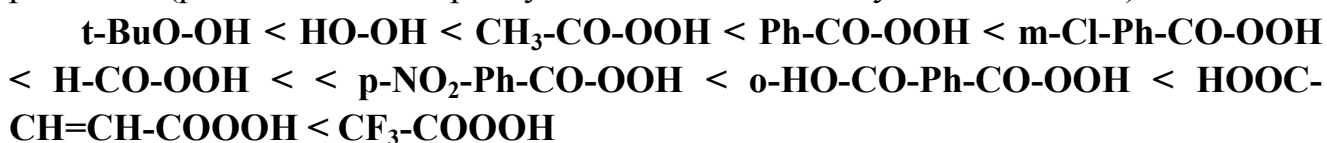


2.2. Окислення алкенів в епоксиди ($C=C \rightarrow \begin{matrix} C & - & C \\ & \diagdown & / \\ & O & \end{matrix}$)

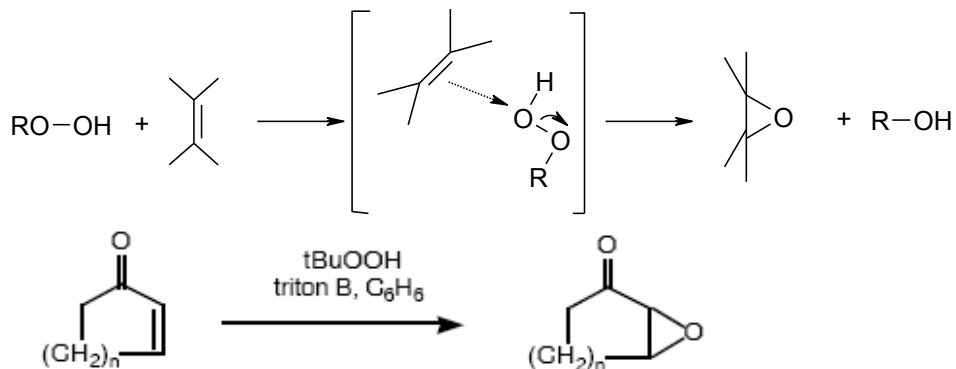
Епоксиди представляють інтерес як напівпродукти перетворення алкенів в *транс*-1,2-діоли або інші 1,2-біфункціональні сполуки. Коротко зупинимося на деяких найбільш поширених реакціях їх отримання і реагентах для цієї мети.

2.2.1. Окислення алкенів пероксидами (реакція Прилежаєва)

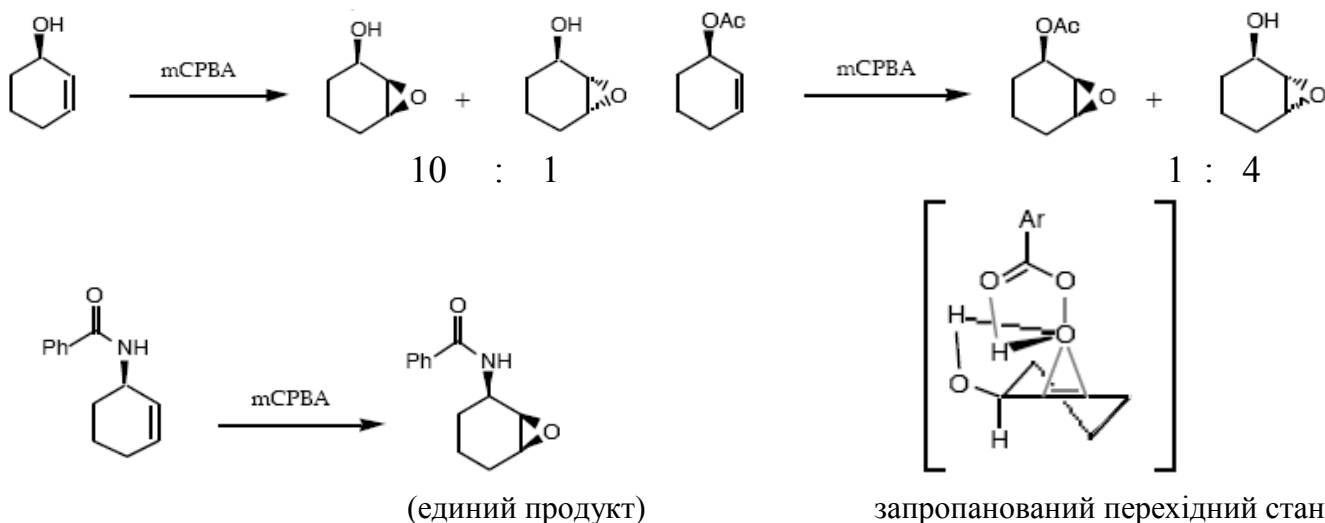
Пероксиди є джерелом електрофільного Оксигену і реагують з нуклеофільним р-зв'язком алкену. Всі придатні пероксиди можна умовно розділити на три класи: пероксид водню, алкілпероксиди і пероксикислоти. Приклади таких реагентів (розташовані в порядку збільшення епоксидуючої здатності):



Механізм:

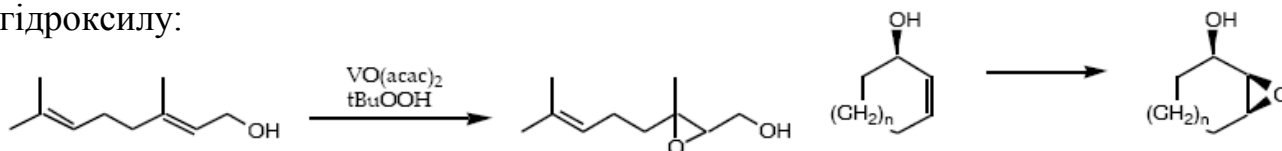


Найбільш поширеним реагентом для епоксидування є *m*-хлорнадбензойна кислота (**mCPBA, m-chloroperbenzoic acid**) в етері або хлороформі. Цікава стереоселективність спостерігається при епоксидуванні ендоциклічних подвійних зв'язків, що містять в алільному положенні OH або NH групи:

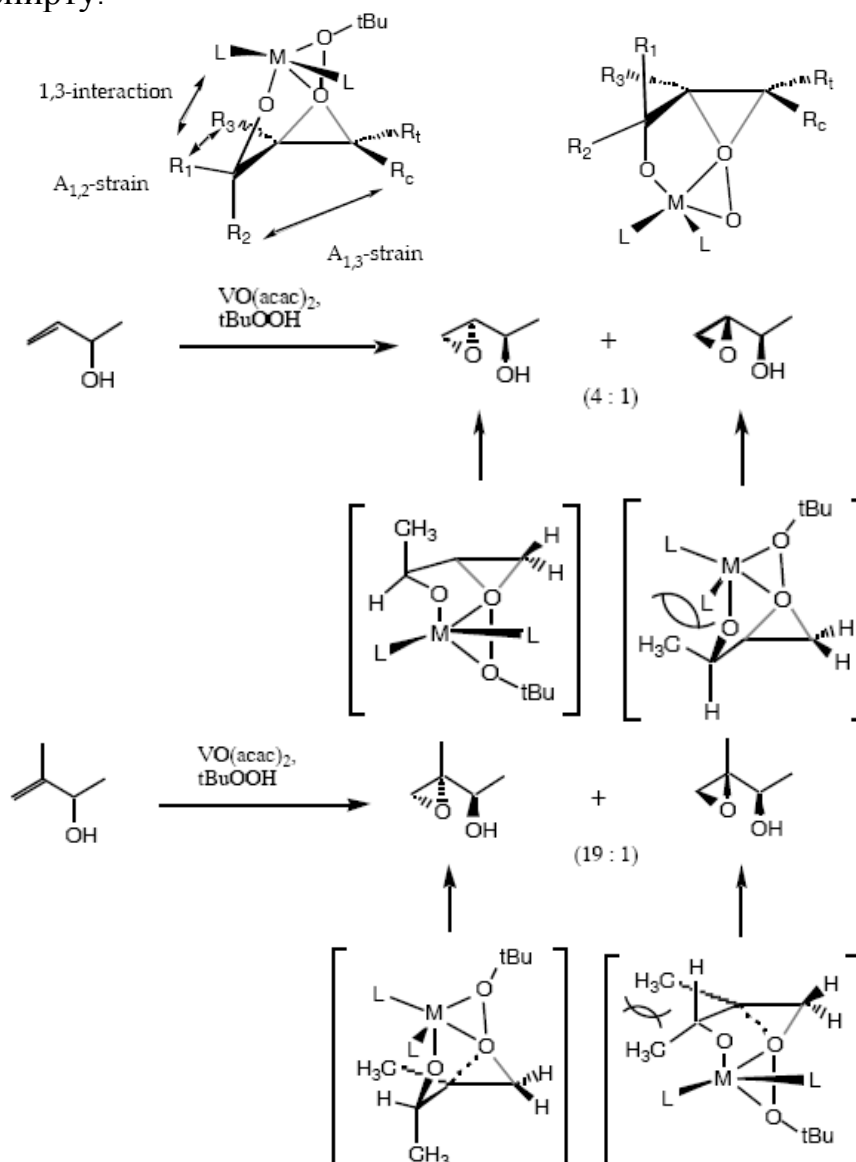


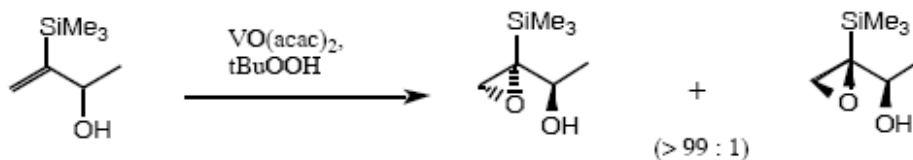
2.2.2. Енантіоселективний метод Шарплесса

Реагент Шарплесса: (**t-BuOOH** або **PhC(CH₃)₂OOH**; в присутності каталізатора **VO(acac)₂**, **Mo(CO)₆** або **Ti(Oi-Pr)₄**) регіоселективно епоксидує алільні та гомо-алільні спирти; **не** епоксидує ізольовані подвійні зв'язки; епоксидування відбувається стереоселективно по відношенню до алільного гідроксилу:



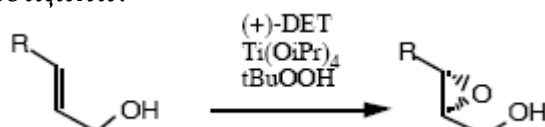
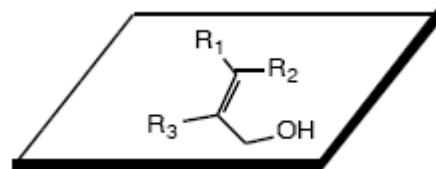
При епоксидуванні ациклічних систем для прогнозування стереохімічного результату необхідний ретельний конформаційний аналіз, т.я. можуть реалізовуватися два перехідні стани, відносний внесок яких залежить від будови початкового спирту:





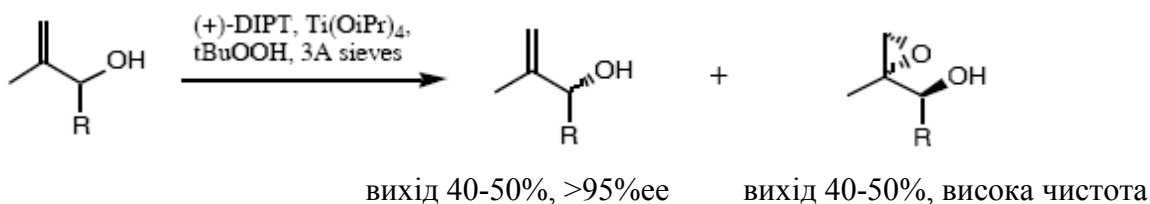
При використанні системи [t-BuOOH, Ti(Oi-Pr), (+) або (-) діетилтарtrat, 3E молекулярні сита] діє наступне емпіричне правило:

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



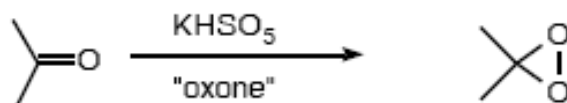
Виходи досягають 50-100%, оптична чистота >95 %ee.

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

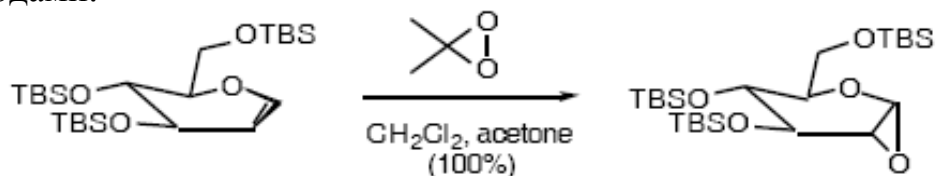


2.2.3. Епоксидування діоксиранами (реагентами Мюррея)

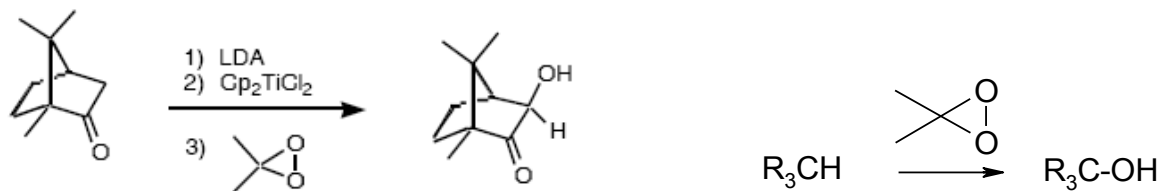
Діоксирани отримують при окисленні карбонільних сполук кислотою калієвою сіллю надсульфатної кислоти (кислоти **Каро**, **KHSO₅**) або т.з. «оксоном» («Oxone[®]», **2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄**)



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

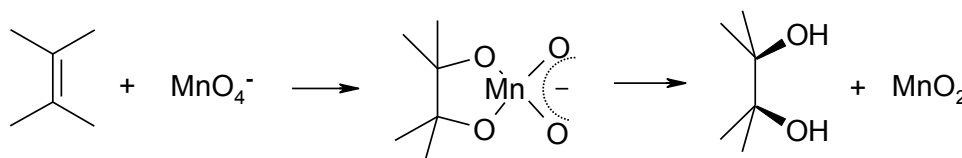


Крім того, діоксирани окислюють сульфіді до сульфоксидів і сульфонів, аміни - до N-оксидів, альдегіди - до карбонових кислот, вторинні спирти - в кетони, а первинні спирти - в суміш альдегіду і кислоти. Також діоксирани можуть бути з успіхом застосовані для гідроксилювання енолятів і гідроксилювання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

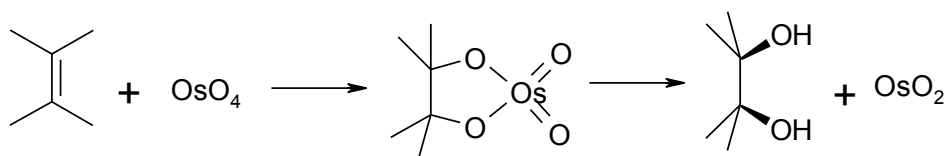


2.3. Окислення алкенів в діоли ($C=C \rightarrow C(OH)-C(OH)$)

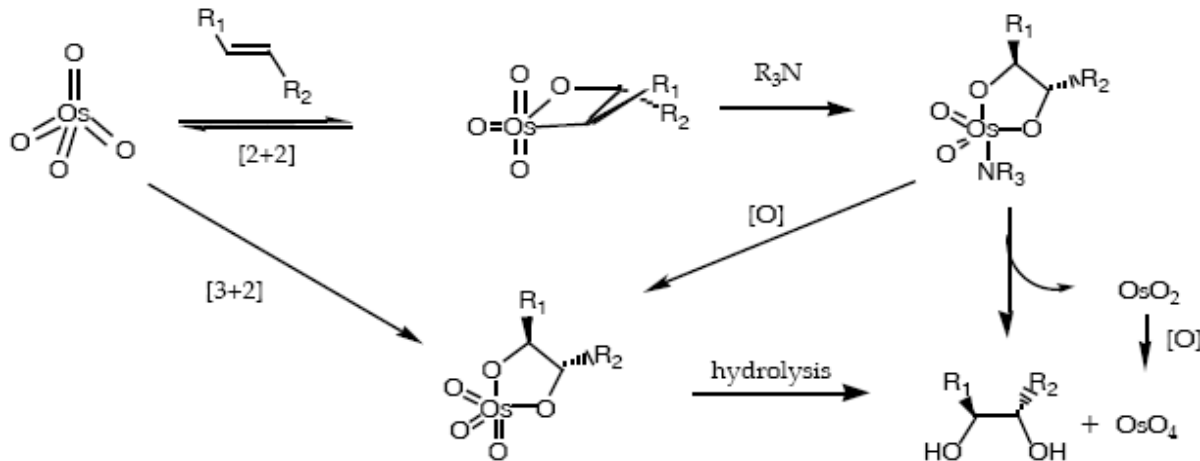
2.3.1. Реакція Вагнера-Байера (дія лужним розчином $KMnO_4$) є найбільш поширеним загальним методом отримання діолів із алкенів:



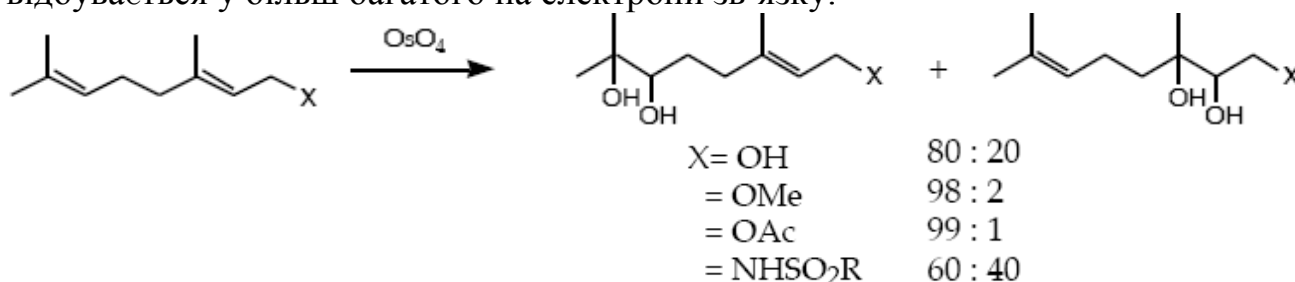
Поряд з $KMnO_4$ для цієї реакції широко застосовується тетраоксид осмію OsO_4 . Як і в випадку з $KMnO_4$, реакція відбувається через циклічний перехідний стан, який приводить до утворення *цис*-гліколів. Наведений нижче механізм останнім часом був багато в чому оновлений.



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

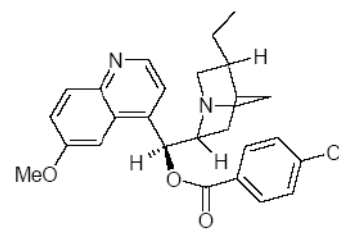


При наявності в молекулі двох подвійних зв'язків гідроксилювання швидше відбувається у більш багатого на електрони зв'язку:

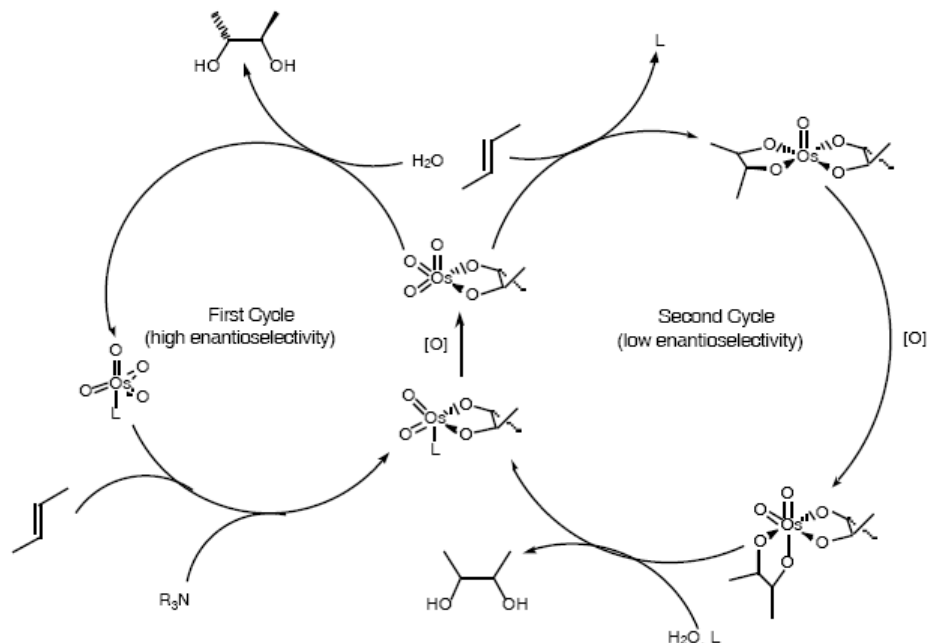


2.3.2. Асиметричне дигідроксилювання за Шарплессом

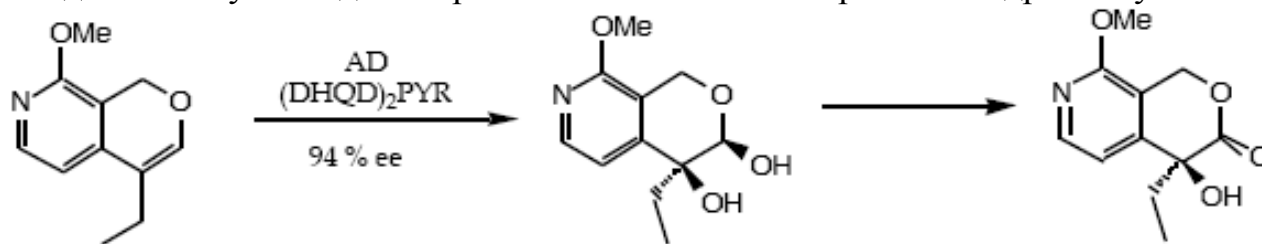
Відбувається при дії окисників OsO_4 і *N*-метилморфолінооксида (NMO) в присутності ліганда – хірального похідного алкалоїду хінідину наступної будови або споріднених структур:



Механізм:

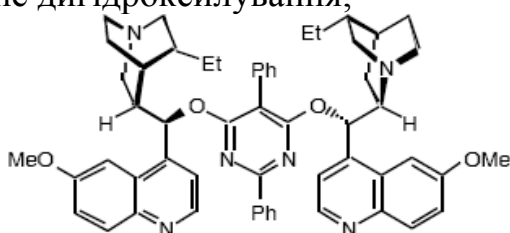


Метод застосовується для стереоселективного асиметричного гідроксилювання:



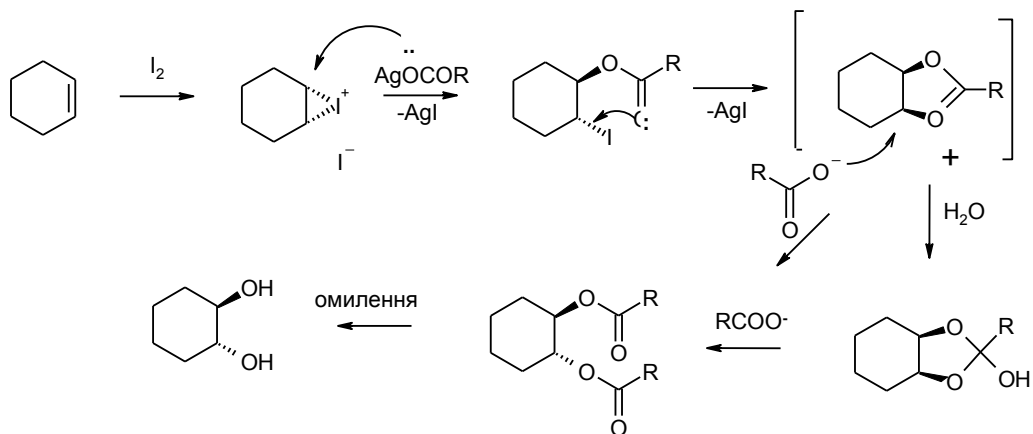
AD – асиметричне дигідроксилювання;

$(\text{DHQD})_2\text{PYR}$ -

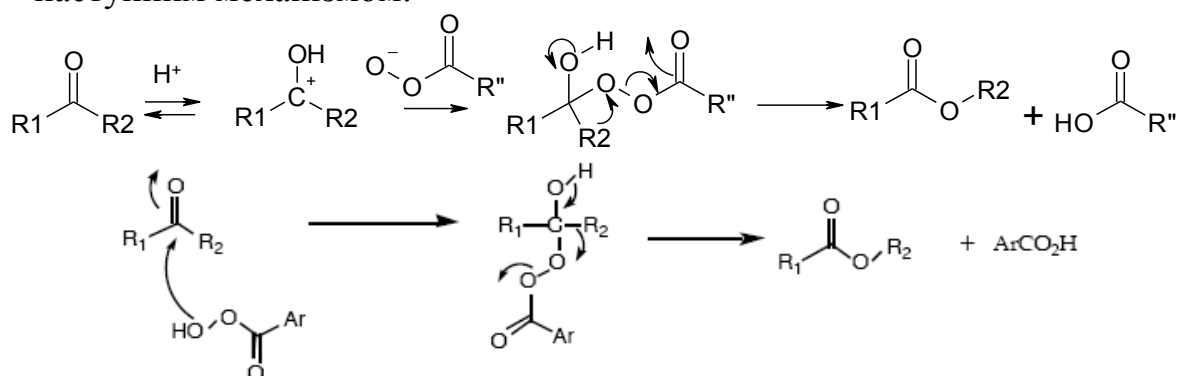


2.3.3. Реакція Прево (PhCOOAg , I_2)

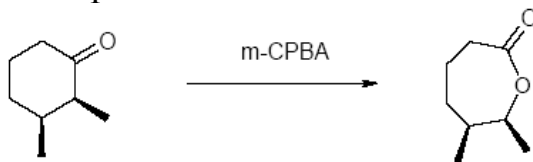
На відміну від приведених вище способів, метод Прево приводить до *транс*-діолів. Реакцію можна зупинити на стадії дієстеру або моноєстеру. Альтернативним способом отримання *транс*-діолів є епоксидування алкена за допомогою, наприклад, *m*CPBA з подальшим лужним або кислотним гідролізом отриманого епоксиду.



2.4. Окислення надкислотами альдегідів та кетонів (реакція Байєра-Виллігера) приводить до кислот ($R_2=H$) або естерів ($R_2=$ алкіл) за наступним механізмом:



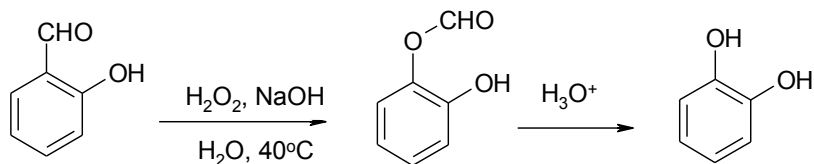
Наприклад, циклічні кетони перетворюються на лактони, які при необхідності можуть бути гідролізовані до відповідних оксикислот.



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

3° алкіл > циклогексил ~ 2° алкіл ~ бензил ~ феніл > вініл > 1° алкіл > циклопропіл > метил

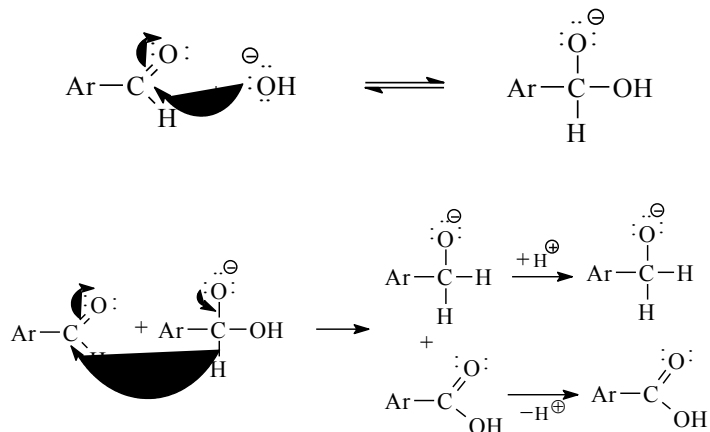
В ароматичному ряду міграцію полегшують електродонорні замісники. У випадку 1,2-дикарбонільних сполук мігрує ацильний радикал, що приводить до змішаних ангідридів, які важко отримати іншими методами. У разі альдегідів зазвичай мігрує Гідроген, проте для багатих електронами альдегідів, наприклад, саліцилового,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



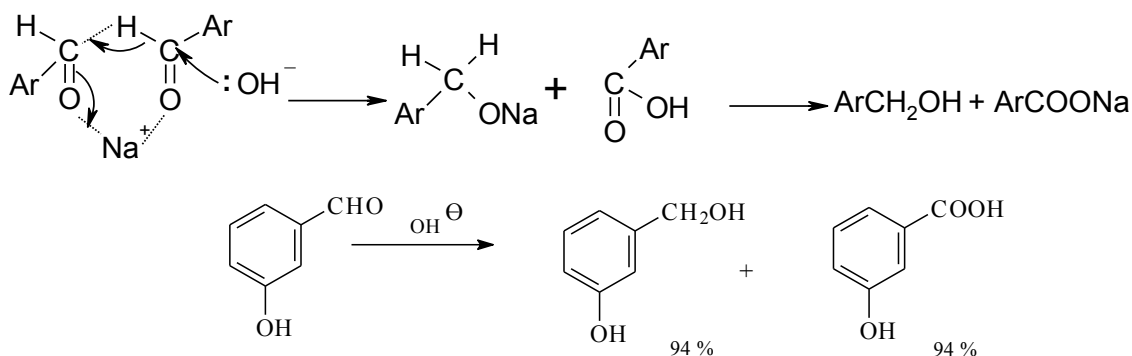
2.5. Реакції диспропорціонування (Канніццаро-Тищенко)

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

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

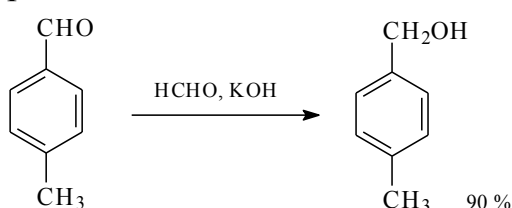


В результаті цього процесу утворюється молекула кислоти (окислений альдегід) і алкоголят-іон (відновлений альдегід) в еквімолярних кількостях. Оскільки алкоголят-іон менш стійкий, ніж аніон карбонової кислоти, між ними відбувається обмін протоном. Зрештою з реакційної маси випадає осад солі карбонової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

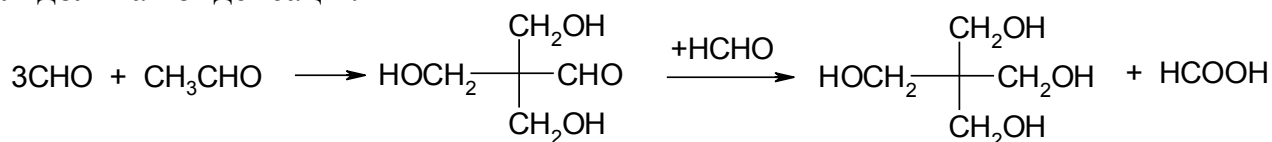


Реакція Канніццаро має обмежене застосування. Зокрема, вона не може бути здійснена з кетоном а також з тими альдегідами, які містять атоми Гідрогену в б-положенні. Причини цього полягають в тому, що, по-перше, для протікання реакції необхідна наявність Гідрогену при карбонільному атомі Карбону, який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

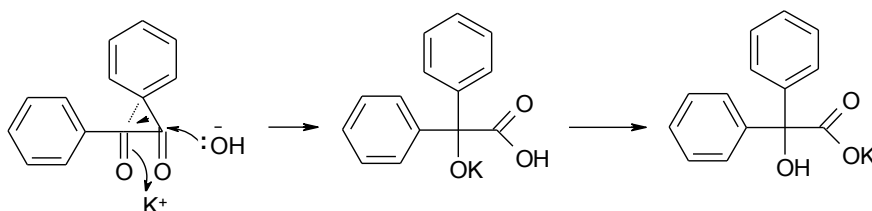
Часто не вигідно витратити на отримання спиртової сполуки подвійну кількість альдегіду. В цьому випадку вдаються до перехресної реакції Канніццаро, вводячи формальдегід в якості донора гідридної групи, який при цьому окислюється до мурашиної кислоти.



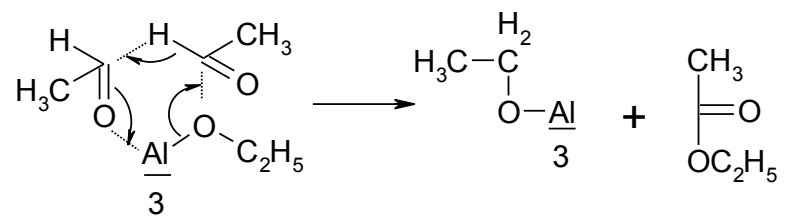
Реакція Канніццаро з іншими альдегідами, наприклад, оцтовим, відбувається тільки при надлишку формальдегіду, коли всі атоми Гідрогену в б-положенні до карбонільної групи вже заміщені. Такого роду процес має місце при отриманні пентаеритриту: якщо альдегід має б-Гідроген, то йде перш за все альдольна конденсація.



До реакції Канніццаро споріднене бензильне перегрупування. Тут замість Гідрогену переміщується фенільний залишок зі своїми зв'язуючими електронами.

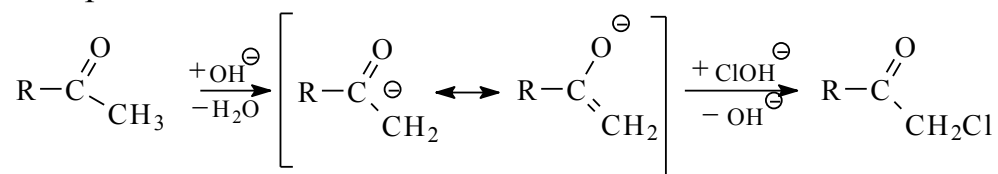


Альдегіди, що здатні до енолізації (що містять б Гідрогени) також можуть реагувати за типом реакції Канніццаро, якщо як каталізатор використовуються алкоголяти алюмінію (**реакція Кляйзена-Тищенко**) - речовини дуже слабо-основні, щоб служити каталізаторами альдольної реакції. При цьому треба працювати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

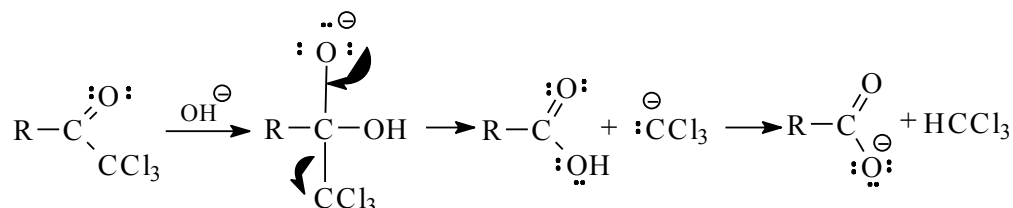


2.6. Галоформна реакція (реакція Ейнхорна)

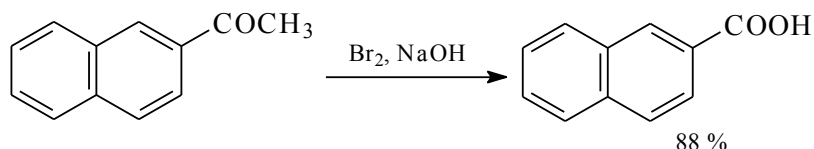
Метилкетони або спирти, що мають угруповання $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{OH})$, можуть бути окислені в карбонові кислоти з укороченням ланцюга на один атом Карбону. Це відбувається при їх взаємодії з хлором, бромом або йодом в сильно-лужному розчині. Луг в цих умовах з одного боку генерує з метильною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



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



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



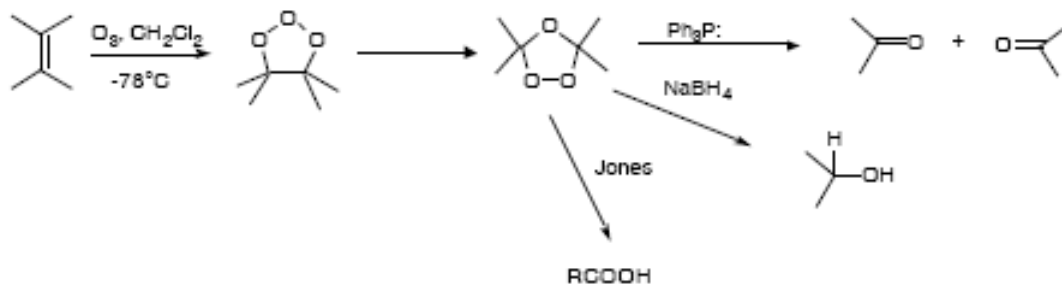
Коли в галоформну реакцію вступають β -дикетони, утворюються дві молекули кислоти.

2.7 Окислювальне розщеплення зв'язків Карбон-Карбон

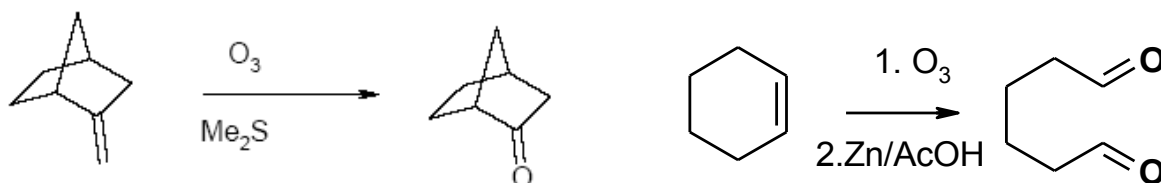
2.7.1 Озоноліз

При обробці алкенів озоном (зазвичай при низьких температурах) утворюються речовини, що зветься озонідами, які можна виділити. Більшість з

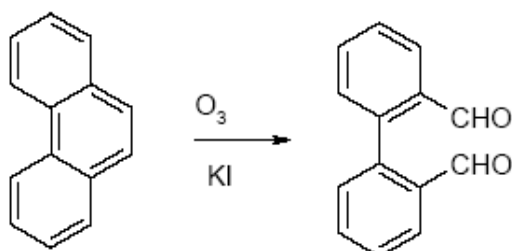
них вибухонебезпечні, тому їх зазвичай розкладають дією цинку в оцтовій кислоті, що приводить до утворення альдегідів або кетонів (залежно від будови вихідного алкена). Розкладання можна здійснювати під дією інших слабких відновників (тіосечовина, триметилфосфіт, диметилсульфід). Відновлення озонідів комплексними гідридами металів або шляхом каталітичного гідрування приводить до спиртів, а окислення киснем, H_2O_2 або надкислотами - до кетонів і карбонових кислот:



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

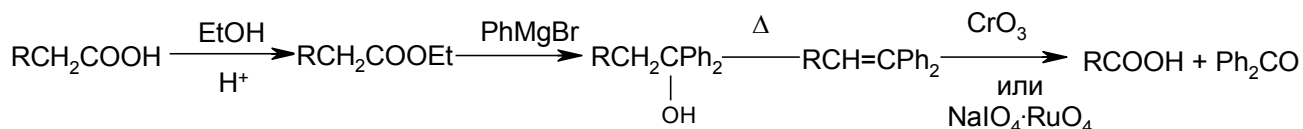


Алкени з донорними замісниками біля подвійного зв'язку реагують в багато разів швидше, ніж субстрати з акцепторними групами. В деяких випадках, якщо молекула містить об'ємні замісники, важливою побічною реакцією стає епоксидування, причому цей продукт реакції може стати основним. Озonoліз потрійних зв'язків менш поширений, і реакція відбувається не так легко, оскільки озон - електрофільний реагент і, отже, переважно атакує подвійні зв'язки. При озonoлізі алкінів зазвичай утворюються карбонові кислоти, хоча іноді виходять α -дикетони. Ароматичні сполуки також вступають в реакцію, але важче, ніж алкени; вони поведуться так, як ніби в них дійсно є подвійні зв'язки, як у формулі Кекуле. Так, з бензолу виходять 3 моля гліоксалу, а з фенантрена - діальдегід:

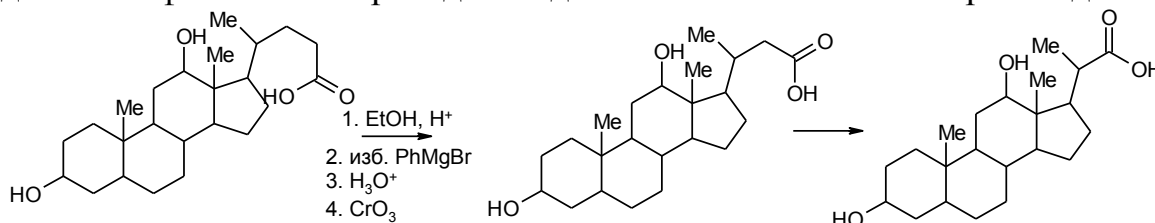


2.7.2. Укорочення ланцюга карбонових кислот на одну або три метиленові ланки (деградація за Барбьє-Віландом і Мішером).

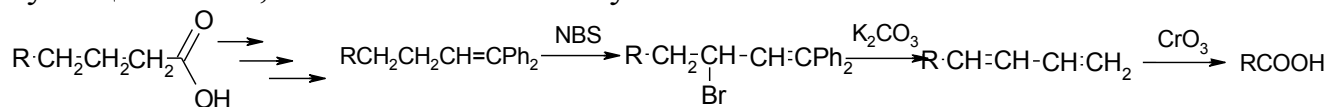
Методика **Барбьє-Віланда** для зменшення довжини вуглецевого ланцюга на один атом Карбону включає окислювальне розщеплювання подвійного зв'язку під дією біхромату в кислому середовищі (або системи $\text{NaIO}_4 - \text{RuO}_4$):



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



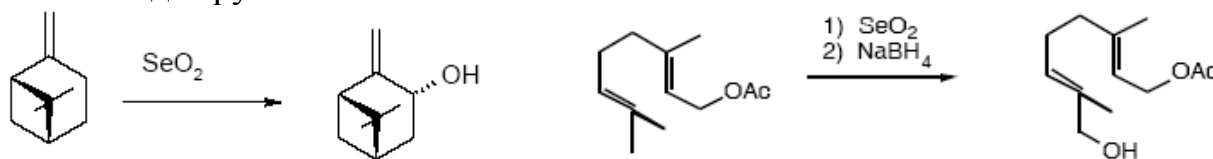
У модифікації Мішера отриманий по методу Барбьє-Віланда дифенілалкиліден обробляють N-бромсукцинімідом (НБС, NBS), отримуючи алільне бромпохідне, яке при обробці метанольним розчином K_2CO_3 перетворюється на спряжений дієн. Окислювальне розкладання останнього хромовим ангідридом приводить до утворення кислоти, що містить на три атоми вуглецю менше, ніж початкова молекула кислоти.



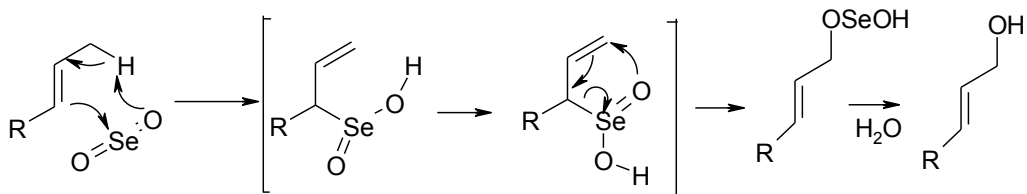
Таким чином, довгі ланцюги в карбонових кислотах можуть бути укорочені на 1-3 атоми

2.8. Окислення активованих С-Н зв'язків діоксидом селену SeO_2

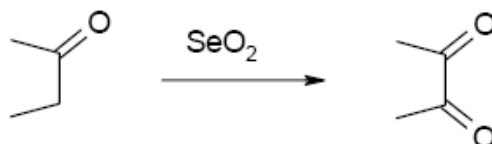
С-Н зв'язок в алільному положенні до подвійного зв'язку під дією SeO_2 окисляється до групи С-ОН.



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

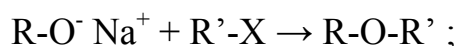


Метильні або метиленові групи в α -положенні до карбонільної групи окислюються діоксидом селену, даючи відповідно α -кетоальдегиди або α -дикетони:



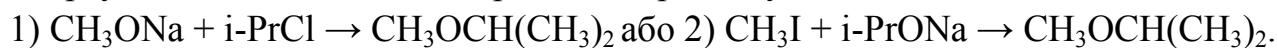
2.9. Утворення зв'язків C-O в етерах, естерах, ацеталях

2.9.1. Алкілювання алкоголятів і фенолятів



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

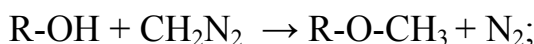
Закономірності: у разі потреби синтезу несиметричних простих ефірів, таких як, наприклад, метилізопропіловий ефір, виникає питання: алкоголят якого спирту і який алкілгалогенід краще використовувати:



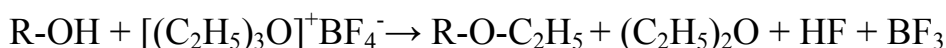
Відомо, що при дії основ, якими є алкоголяти лужних металів, алкілгалогеніди можуть вступати в реакції елімінування, причому реакційна здатність росте при переході від первинного галогенопохідного до вторинного, і далі до третинного. Тому в даному випадку краще використовувати другу систему, щоб уникнути реакцій елімінування і перегрупування.

Можлива кислотна міжмолекулярна дегідратація спиртів дією конц. H_2SO_4 ускладнюється внутрішньомолекулярним елімінуванням води, тому з метою отримання простих етерів часто використовують H_3PO_4 або сухий HCl. Якщо відбувається прехрестна реакція, тобто використовується суміш спиртів, наприклад, метанолу і пропанолу, то можливе спостереження явища «метамеризації» - прагнення до симетрії: разом з метилпропіловим етером утворюватиметься і діетиловий ефір.

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



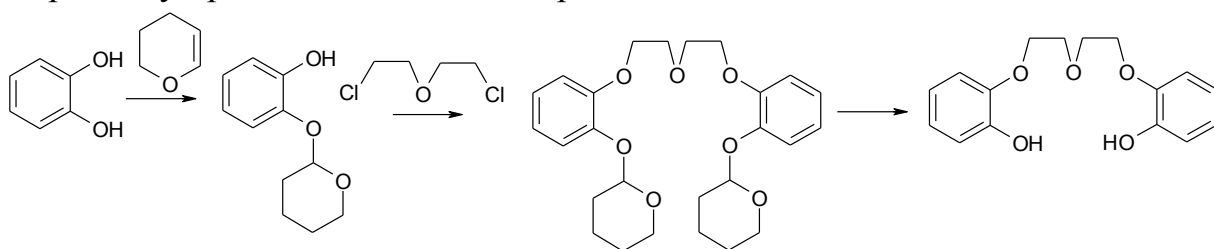
Ефективним реагентом для отримання **етилових етерів** є борфторид триетилоксонію:



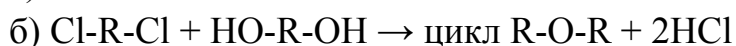
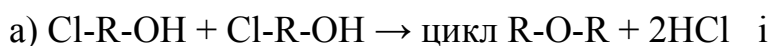
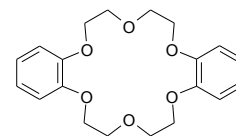
Для отримання циклічних етерів використовують біфункціональні сполуки: двоатомні спирти, галогеногідрини, а також реакцію циклоприєднання (Дільса-Альдера):



До класу етерів відносяться також циклічні поліетери - краун-етери (від слова «crown» - «корона», будова цих сполук і їх комплексів, вивчена за допомогою рентгено-структурного аналізу, нагадує форму корони). Для отримання макроциклів використовують ті ж реакції, що і для простих етерів. Для прикладу приведемо синтез Петерса:

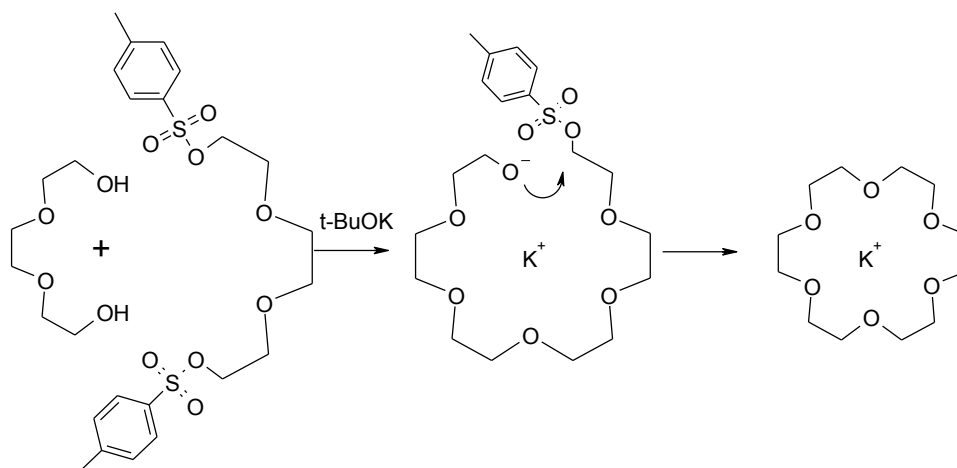


На першій стадії здійснюється захист однієї з груп ОН пірокатехіну за допомогою тетрагідропірану (ТГП/ТНР). ТГП захисна група стабільна в лужному середовищі, легко усувається гідролізом в кислому середовищі. Далі незахищений фенольний гідроксил реагує з в,в'-діхлоретиловим етером (хлорекс). Після зняття захисту разом з цільовою речовиною з виходом 4% був виділений продукт наступної структури (добензо-18-краун-6). Поява його, очевидно, була пов'язана з тим, що пірокатехін був не повністю захищений. Солі Na^+ у присутності цього полієфіра розчинялися в метанолі, і Петерс вперше висловив припущення про комплекс полієфіра з солями натрію. Після цього були цілеспрямовано (направлено) синтезовані інші полієфіри. У синтезі цих сполук є деякі цікаві особливості. По-перше, з двох можливих методів тактики побудови скелета

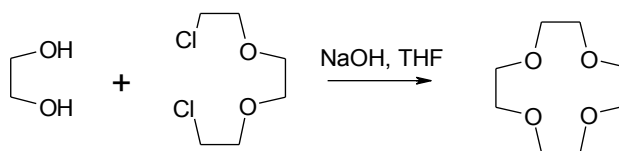


переважно другий, оскільки одночасне знаходження двох взаємно реакційноздатних функціональних груп в одній молекулі найімовірніше веде не до циклізації, а до отримання олігомерних продуктів. По-друге, отримання добензо-18-краун-6 є набагато легшим, ніж аналогічний синтез діциклогексано-18-краун-6 і тим більш легшим, ніж синтез простого 18-краун-6. Це, очевидно, пов'язано з відстанню між гідроксигрупами і жорсткістю скелета - в аліфатичних 1,2-діолах і особливо з ациклічним скелетом ОН групи не зближені просторово. І ще одна особливість - реакція умовно складається з двох підреакцій: поєднання двох молекул в одну і внутрішньомолекулярної циклізації. Примітно, що

концентрація впливає тільки на швидкість першої з них, оскільки вона вимагає зіткнення двох молекул. На реакцію циклізації концентрація не впливає, навпаки, висока частота зіткнень сприяє подальшому нарощуванню скелета. І останнє, на швидкість і вихід реакції істотний вплив робить природа катіона, присутнього в реакційному середовищі. Так, Грін проводив реакцію синтезу 18-краун-6. Заміна трет-бутилата Калію на трет-бутилат Натрію призводила до різкого зниження виходу продукту реакції. При цьому зміна концентрації реагентів лише в малому ступені позначалася на виході.



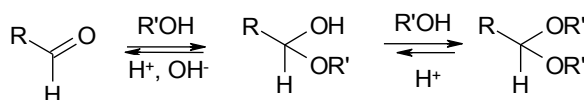
Для пояснення цього Грін припустив, що утворюється інтермедіат, в якому калій як би збирає на собі цикл, як матриця (матричний ефект катіона). Прояв матричного ефекту буде тим більшим, чим більша стабільність макроциклічного комплексу, що утворюється. Якщо радіус катіона відповідає розміру макроциклу, то відбувається зближення реакційних центрів, що визначає хід реакції. Ще один приклад:



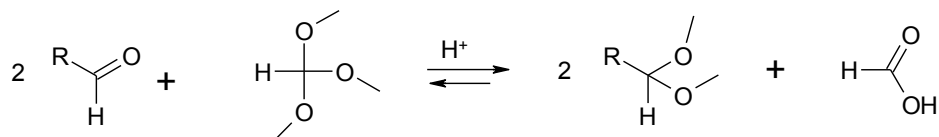
У присутності NaOH реакція отримання 12-краун-4 не відбувається. При додаванні ж солі літію продукт утворюється з виходом ~30%. Внутрішньомолекулярна порожнина 12-краун-4 мала для йона натрію і Na^+ розсовує реакційні центри. Літій чудово вписується в цю порожнину і на йоні літію збірка макроциклу йде.

2.9.2. Методи отримання ацеталів

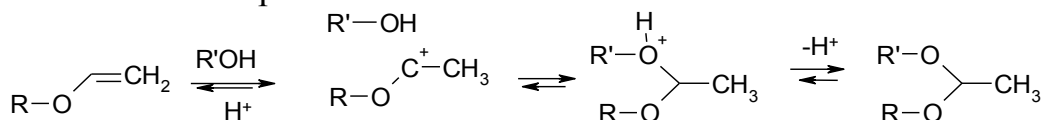
Ацеталі є вихідними сполуками для отримання гетероциклічних сполук, а також служать для захисту $\text{C}=\text{O}$ групи. Реакція утворення ацеталю (кеталю) дією спирту на карбонільну сполуку йде в дві стадії:



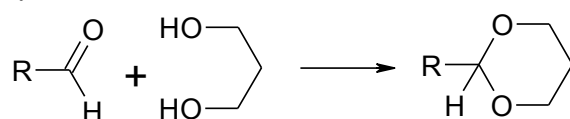
Перша стадія здійснюється як при кислотному, так і при основному каталізі, а друга - тільки при кислотному (чому?). Альтернативними способами отримання ацеталів можна вважати взаємодію альдегідів з ефірами ортомурашиної кислоти:



і алкохоліз вінілових естерів:

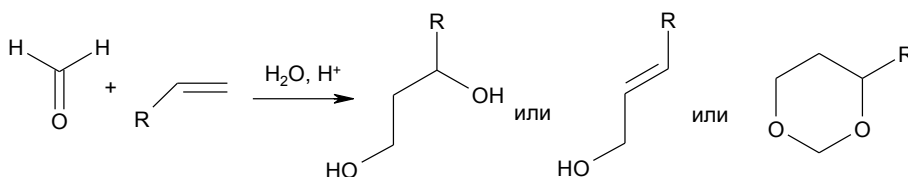


Для отримання циклічних ацеталів використовують конденсацію з двоатомними спиртами:

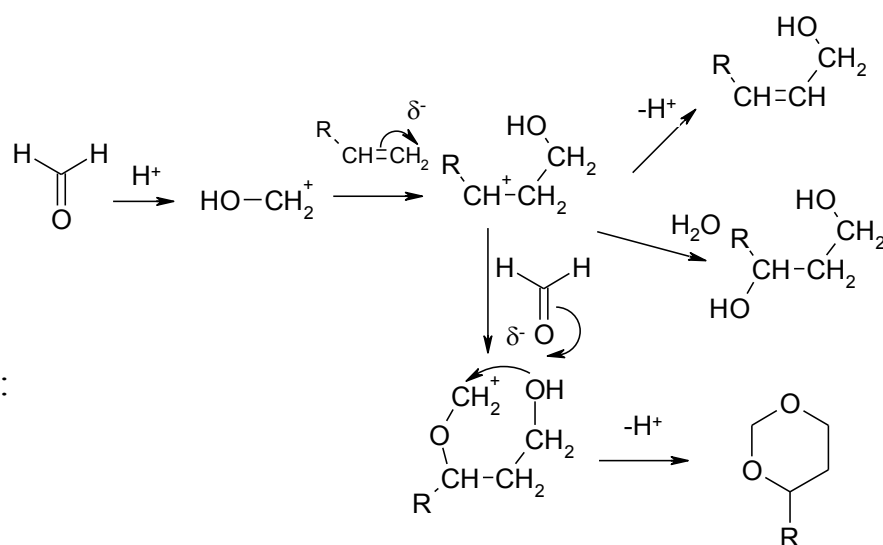


Специфічним методом отримання 1,3-діоксанів є реакція Прінса:

Алкени приєднують формальдегід і інші альдегіди і кетони в присутності кислотних катализаторів. Можливе утворення трьох продуктів, а який з них буде домінуючим, залежить від природи алкена і умов реакції.



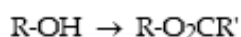
Механізм:



2.9.3. Методи отримання естерів

Найбільш поширеним і широко вживаним методом отримання естерів є реакція естерифікації. Проте із-за жорстких умов (тривале нагрівання реагентів у присутності сильної кислоти) і низького виходу (внаслідок рівноваги) класичний прийом застосовується дуже рідко. Замість цього використовують усілякі добавки, т.з. «активатори» (“coupling reagents”), що переводять низькоактивні карбонільні групи карбонових кислот в їх більш реакційноздатні функціональні похідні:

Esters

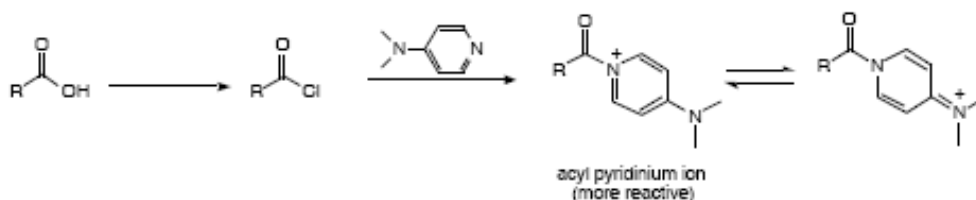


Formation: - "activated acid", base, solvent, (DMAP)

Activated Acids *Chem. Soc. Rev.* 1983, 12, 129 *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978, 17, 569.

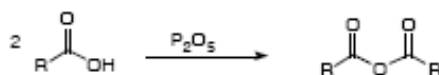
$RCO_2H \rightarrow$ "activated acid" \rightarrow carboxylic acid derivative (ester, amide, etc.)

Acid Chlorides



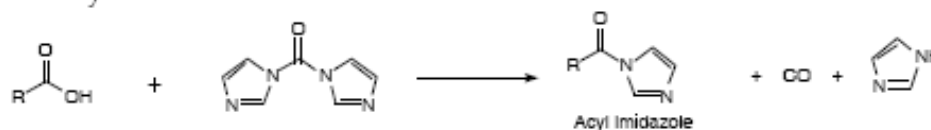
1. $SOCl_2$
2. PCl_5
3. $(COCl)_2$

Anhydrides

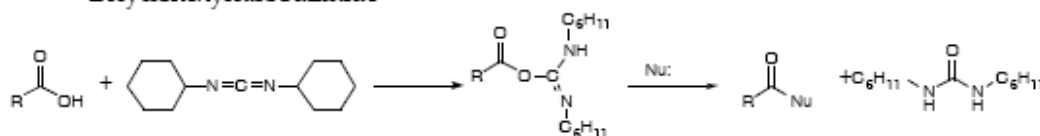


Activating Agents:

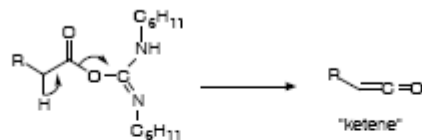
Carbonyl Diimidazole



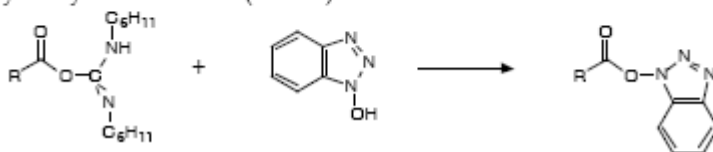
Dicyclohexylcarbodiimide



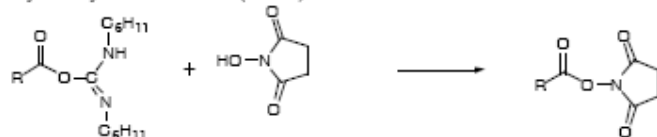
Ketene formation is a common side reaction- scrambling of chiral centers



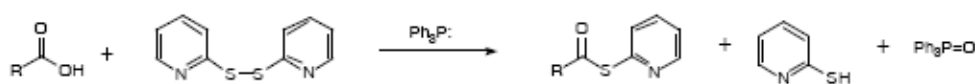
Hydroxybenzotriazole (HOBT) - reduces ketene formation



N-Hydroxysuccinimide (NHS)

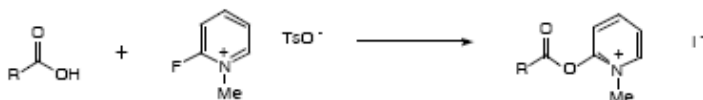


2,2'-Dipyridyl Disulfide (Aldrithiol, Corey Reagent)
Aldrichimica Acta 1971, 4, 33

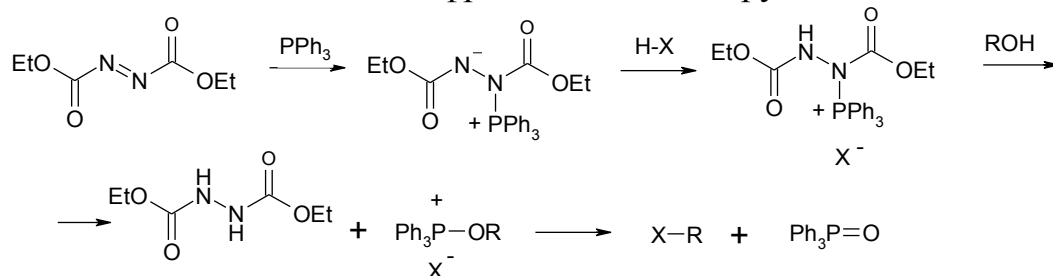


Mukaiyama's Reagent (2-Chloro-1-methyl pyridinium Iodide or 2-Fluoro-1-methyl pyridinium p-toulenesulfonate)

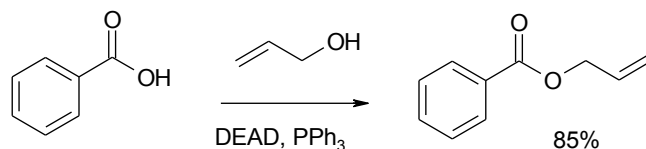
Aldrichimica Acta 1987, 20, 54
Chem Lett. 1975, 1045; 1159; 1976, 49; 1977, 575



Однією з дуже широко використовуваних в сучасному органічному синтезі для отримання похідних карбонових кислот (естерів, амідів, та ін.) із спиртів ROH є реакція Міцунобу. У цьому процесі не використовуються мінеральні кислоти, реакція йде в дуже м'яких умовах за участю системи трифенілфосфін-діетилазодикарбоксилат (**DEAD**). У схемі **HX** може бути R'COOH (тоді виходить естер R'COO-R); HN₃ (азид R-N₃); R'CONH₂ (амід R'CONH-R) або активна метиленова група, як, наприклад, в малоновому естері. Зрештою реакція приводить до введення алкільного фрагмента замість рухомого атома водню.



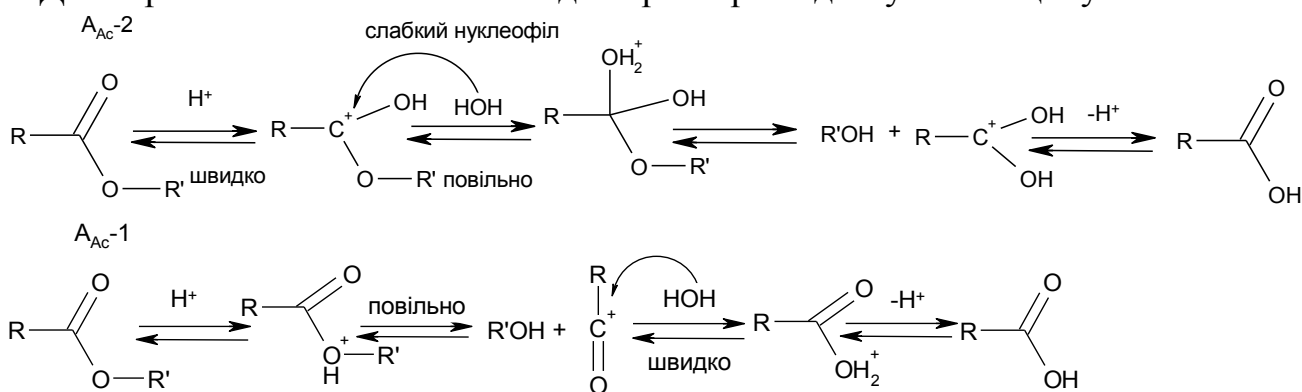
Типовим прикладом є етерифікація бензойної кислоти (слабкої) аліловим спиртом (нестійкий в кислому середовищі)



Оскільки завершуючою стадією реакції є бімолекулярна нуклеофільна реакція при спиртному атомі вуглецю, коли X- витісняє трифенілфосфіноксид, то реакція приводить до обернення конфігурації початкового спирту

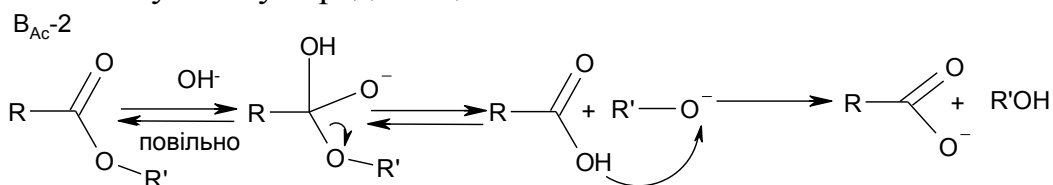
2.9.4. Методи розриву зв'язку C-O. Реакції гідролізу естерів

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

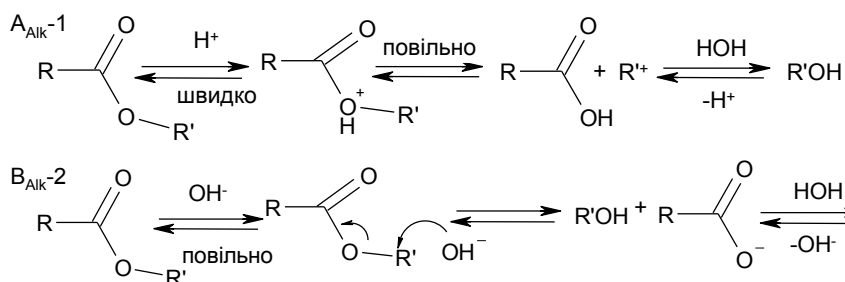


Для реалізації другого механізму необхідна висока концентрація H⁺; R повинен ефективно стабілізувати ацил-катіон. Обидві приведені моделі можуть використовуватись як можливі механізми етерифікації

В лужному середовищі:

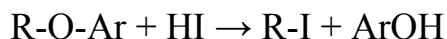


Для розриву зв'язку алкіл-Оксиген необхідно, щоб алкіл утворював достатньо стійкий карбокатион, а для того, щоб концентрація протонованих молекул ефіру підтримувалася високою - потрібна підвищена концентрація H⁺.



Остання модель рідко реалізується, оскільки збільшення електронодонорності R підвищує вірогідність розриву зв'язку O-ацил, а великий об'єм R' не сприяє реалізації S_N2-перехідного стану.

Найміцніший зв'язок C-O - в етерах - піддається розщеплюванню тільки під дією кислот Льюїса (HI, BF₃, AlCl₃):

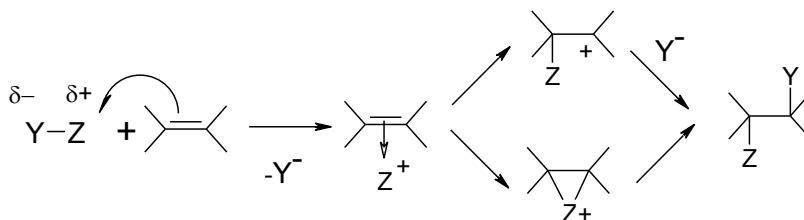


3. Способи утворення зв'язку Карбон-галоген

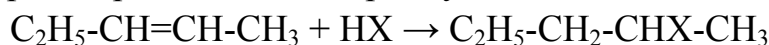
Галоген є найпростішою функціональною групою, яка складається всього з одного атома. Атом галогену може бути введений в органічну молекулу за допомогою різних реакцій, зокрема, шляхом приєднання по кратних зв'язках або шляхом заміщення гідрогену чи якої-небудь функціональної групи. Можливий також обмін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

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

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



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

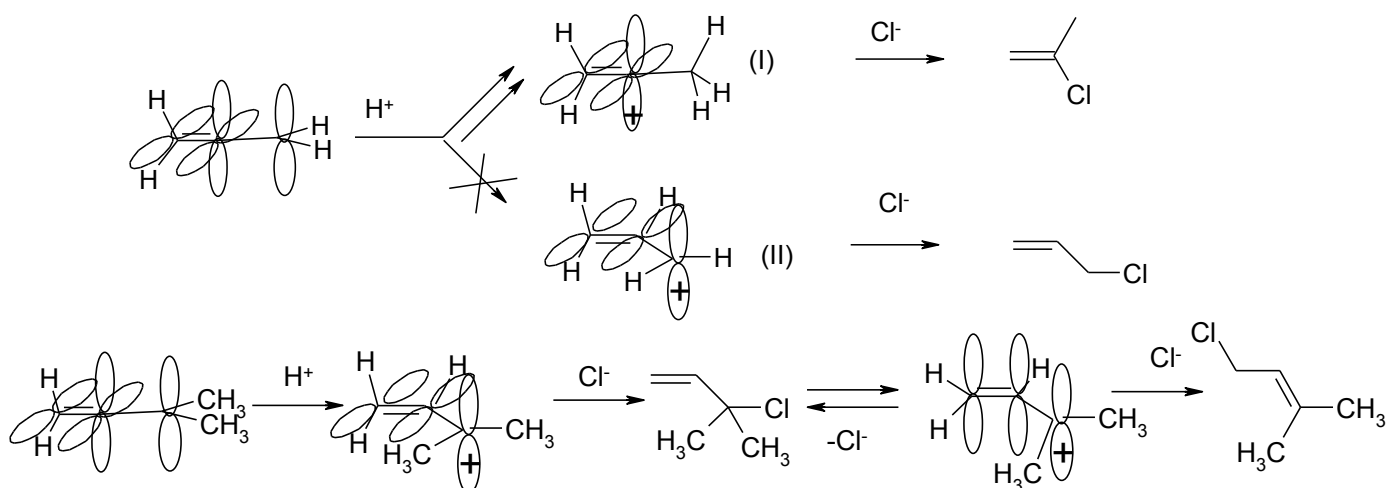


Це можна пояснити більшим ефектом надспряження, що дає метильна група в порівнянні з етильною. Алкени, що мають при подвійному зв'язку замісники з негативним індуктивним (CF₃) і/або мезомерним (CHO, COOH та ін.)

ефектами обумовлюють зворотну в порівнянні з правилом Марковникова орієнтацію приєднання.

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

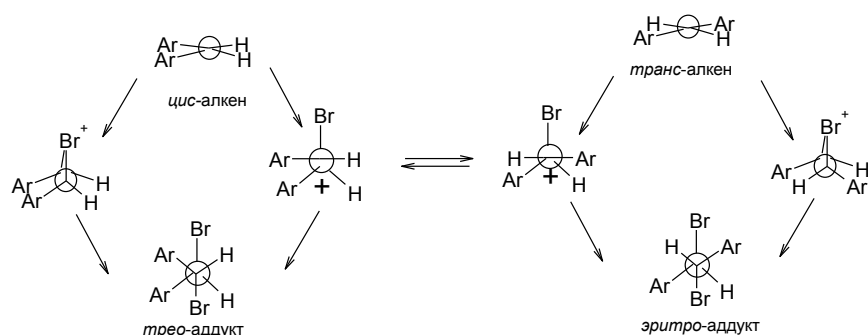
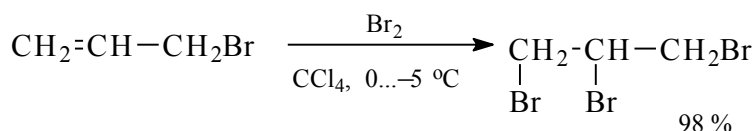
Приєднання галогеноводнів до кумульованих дієнів відбувається зазвичай за правилом Марковникова, але якщо у одного з кінцевих атомів подвійного зв'язку є два алкільні або один арильний замісник, то стереоселективність обертається на протилежну:



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



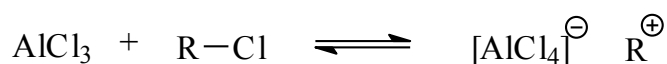
Завдяки швидкості, простоті, спільності і наочності ця реакція знайшла використання як якісна реакція на кратний зв'язок. По цих же причинах, включаючи стерео- і регіоселективність, вона може бути основою синтетичного методу.



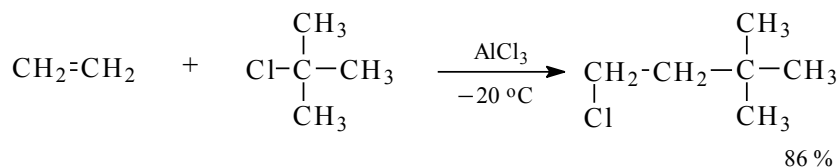
Реакційна здатність галогенів зменшується у ряді $\text{F}_2 > \text{Cl}_2 > \text{Br}_2 > \text{I}_2$. Йод практично не вступає в

реакції приєднання. Флуор виявляється надзвичайно активним. Швидкість приєднання істотно залежить також і від будови алкена: донорні замісники прискорюють реакцію (наприклад, тетраметилетилен бромуються в мільйон разів швидше за етилен), акцепторні ж, навпаки, знижують швидкість приєднання. Від будови субстрата також залежить і стереохімія реакції. Якщо подвійний зв'язок зв'язаний з ароматичною системою, то існує можливість утворення стабільного карбкатиона, який конкуруватиме з циклічним бромонієвим йоном, і це позначиться на стереохімічному результаті – разом з *транс*-дибромідами можливе утворення *цис*-дибромідів. У присутності ж в реакційному середовищі інших нуклеofilів, наприклад при проведенні реакції в протонних розчинниках, можливе утворення змішаних продуктів приєднання, очевидно, унаслідок конкурентної атаки нуклеофілом σ -комплекса, що проміжно утворюється.

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



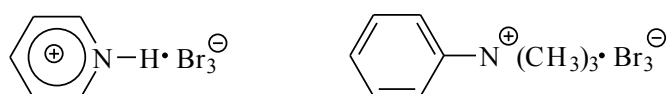
Використовуючи галогеналкани, серед яких найлегше вступають в реакцію третинні, синтезують нові похідні насичених вуглеводнів; з галогенацилів отримують галогенкетони.



3.2. Синтез галогенопохідних за допомогою реакцій заміщення Гідрогену C-H → C-X (X=Cl, Br, I)

Як реагенти застосовують

- найчастіше розчин хлора або бромиду в тетрахлорметані, оцтовій кислоті, хлороформі, диметилформаміді (ДМФА), воді, а також:
- **хлоруючі агенти** SOCl_2 , SO_2Cl_2 , PCl_5 , PCl_3 , SbCl_5 , N-хлоросукцинімід
- **бромуючі агенти** N-бромосукцинімід (NBS), діоксандибромід (ДДБ), піридин дибромід, CuBr_2 , пербромідні сполуки органічних амонійних солей; піридиній бромід пербромід, фенілтриметиламоній трибромід:

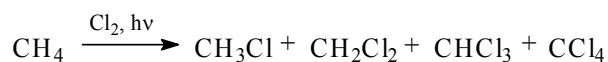


- **іодуючі агенти** I_2 , ICl , $\text{I}_2+\text{HIO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$

Пряме галогенування аліфатичних і ароматичних сполук вимагає підбору

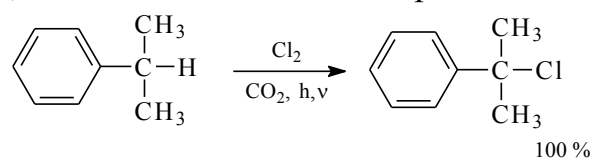
принципово різних умов проведення реакції унаслідок відмінностей в їх електронному характері і хімічних властивостях. У ряду аліфатичних сполук умови проведення реакції галогенування істотно залежать від активності галогену і від будови алкану, що підлягає реакції.

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

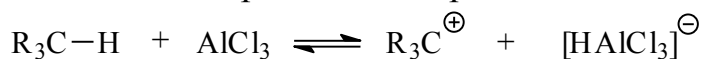


Ще складніша суміш галогенідів утворюється при хлоруванні гомологів метану. Це можна пояснити тим, що при великих величинах середньої швидкості реакції хлорування різниця в швидкостях заміщення водню при третинному, вторинному і первинному С-атомах нівелюється (при 200 °С - **1:3,9:5,1**). Реакція алканів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

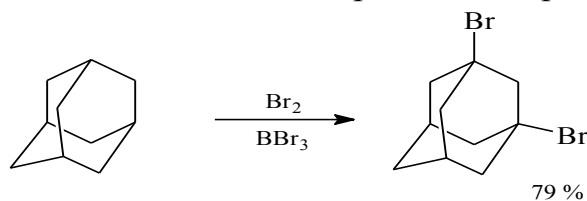
У тих випадках, коли потрібне положення в алкілі пов'язане з угрупованням, що знижує енергію зв'язку С-Н, реакція протікає більш вибірково. Це спостерігається, зокрема, коли в ролі такого угруповання виступає вініл (алільне галогенування), або арил чи гетарил (бензильне галогенування). Так, при взаємодії на світлі кумолу з хлором, розбавленим CO₂, спостерігається регіоспецифічність хлорування. Це пояснюється тим, що заміщення протікає при бензильному атомі, який одночасно є ще й третинним.



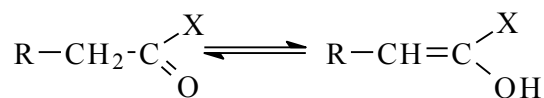
Пряме галогенування алканів по третинному атому Карбону можна також вести в присутності каталізаторів – кислот Льюїса. Перетворення в цьому випадку, як вважають, йде по йонному механізму, що пов'язують з можливістю утворення відносно стійкого третинного карбокатиона.



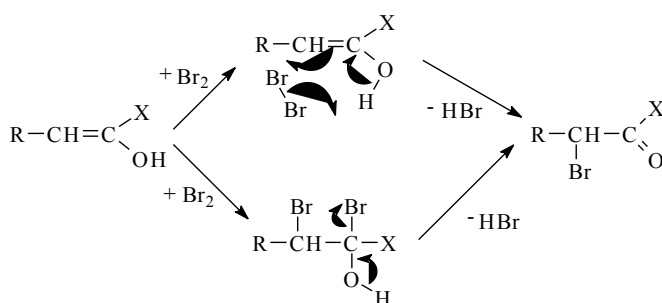
Цим способом вдається здійснити, наприклад, дибромування адамантану:



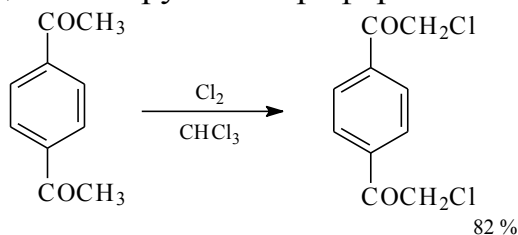
Галогенування α -Карбону у альдегідів, кетонів, карбонових кислот, нітро-алканів протікає, як правило, легко і достатньо селективно. Це, ймовірно, обумовлено здатністю вказаних сполук до таутомірних кето-енольних перетворень:



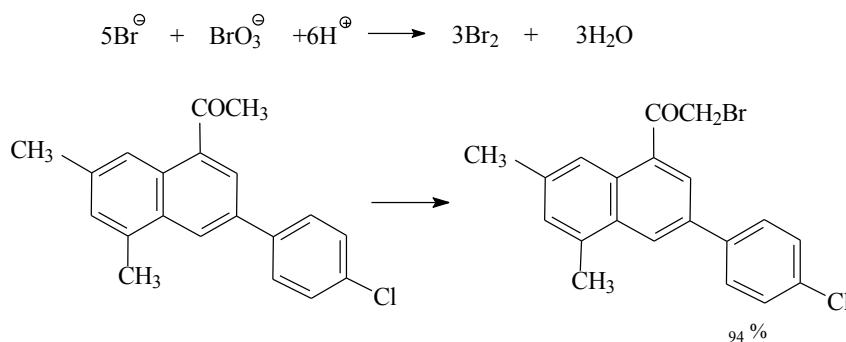
У молекулі енола присутній подвійний зв'язок $\text{C}=\text{C}$, який і є місцем атаки молекули галогенуючого реагенту. Реакція лише формально представляється як заміщення, але протікає по шляху приєднання-відщеплення, синхронно або послідовно:



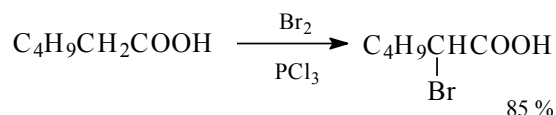
1,4-Діацетилбензен дією хлору в хлороформі легко перетворюється на дихлорацетильне похідне.



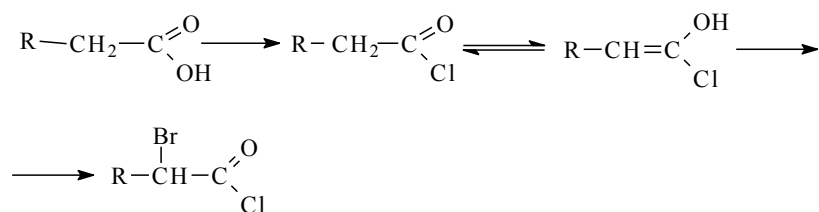
Для бромовання цінних або важкодоступних метилкетонів використовують бром у момент його утворення в результаті окисно-відновної взаємодії бромоводневої кислоти з броматом калію. Реакцію ведуть в оцтовокислому розчині.



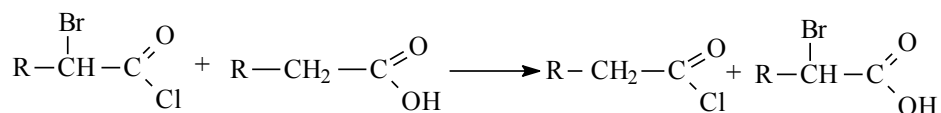
Для хлорування карбонових кислот, що мають нижчу здатність до енолізації, ніж оксо-сполуки, добрі результати дає метод Геля-Фольгарда-Зелинського.



Метод полягає в тому, що частину кислоти перетворюють на її галогенангідрид, який легше утворює енол. З цією метою в реакційну суміш додають каталітичні кількості відповідного реагенту. (PCl_5 , PCl_3 , PBr_5 , SOCl_2).



α -Бромозаміщений хлорангідрид, що утворюється, вступає в обмінну взаємодію з вихідною кислотою, даючи при цьому потрібний продукт і хлорангідрид, що виникає одночасно з ним, піддається бромованню і процес продовжується далі.



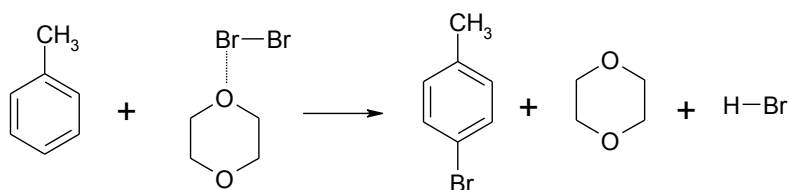
Специфічними реагентами бромовання є діоксандибромід і N-бромсукцинімід

а) Бромовання діоксандибромідом (ДДБ)

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

Його отримують з кількісним виходом при взаємодії еквімолярних кількостей броміду і діоксану при 0-+5 °С. ДДБ відносно стійка кристалічна речовина помаранчевого кольору, добре розчинна в спирті, етері, бензені, CCl_4 , CS_2 . При стоянні етерного розчину ДДБ відбувається поступове розділення на два шари – нижній червоного кольору і верхній безбарвний. У воді розчиняється погано і поступово розкладається при ≥ 20 °С з розкриттям циклу і виділенням бромоводню.

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

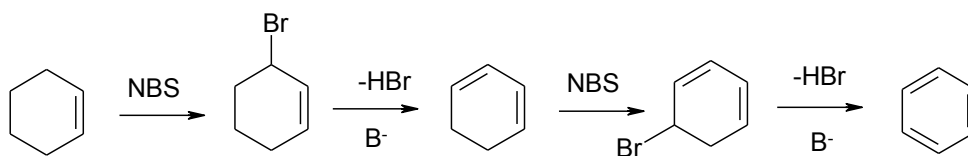


б) Селективне бромовання алкенів N-бромсукцинімідом (NBS).

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

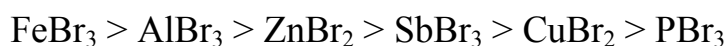


Механізм реакції *радикальний*. NBS нерозчинний в CCl_4 , і реакція протікає в суспензії, на поверхні реагенту. Структура реагенту певною мірою подібна до структури субстрату: $\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{Br}$ і $\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$. В процесі реакції субстрат розташовується на поверхні реагенту таким чином, що алільний зв'язок $\text{C}-\text{H}$ відповідає зв'язку $\text{N}-\text{Br}$. Експериментально доведено, що найлегше бромується CH_3 алільна група і практично не бромується група CHR_2 . Отже, при заміщенні алільних атомів H об'ємнішими замісниками з'являються стеричні перешкоди, що не дозволяють субстрату укладатися на реагенті. З цим же пов'язана і відсутність реакції металепсії (отримання ді- і три-бромозаміщених). Специфічні властивості NBS були використані в реакції ароматизації циклогексену (**реакції Циглера-Воля**):



З метою введення атома галогену в ароматичне кільце використовують, як правило, умови, відповідні для успішного протікання реакції електрофільного заміщення. Такі умови мають на увазі генерування в реакційній суміші проміжних частинок, до складу яких входить галоген, що несе на собі позитивний заряд. Найчастіше це досягається використанням кислот Льюїса, таких як галогеніди феруму (III), алюмінію (III) та ін., які, приєднуючи молекулу галогену, утворюють комплекс, за рахунок переходу електронної пари одного з атомів бром на вільну орбіталь йона металу. При цьому позитивно заряджений бром опиняється в зовнішній сфері комплексу

Цей комплекс виконує роль електрофіла в ході атаки ароматичної молекули. По ступеню каталітичної активності кислоти Льюїса можна розташувати в ряд:

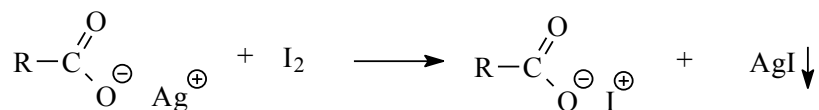


Легкість галогенування визначається будовою ароматичної системи,

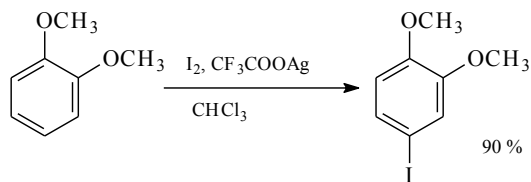
характером замісників в ній і природою галогену. Бензен і його гомологи вельми легко піддаються хлоруванню і бромованню в кільце в результаті дії галогену у присутності чавунних ошурків.

Для успішного проведення йодування аренів реакцію ведуть у присутності окислювачів (HNO_3 , HgO та ін.), які необхідні для видалення йодоводню – сильного відновника, що утворюється в ході реакції, – оскільки його накопичення в реакційній суміші сприяє протіканню зворотної реакції: $\text{Ar-H} + \text{I}_2 \leftrightarrow \text{Ar-I} + \text{HI}$

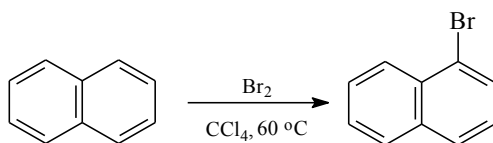
У числі інших умов генерування електрофільного йоду слід назвати застосування ацилгіпойодитів. При взаємодії молекулярного йоду з срібними солями карбонових кислот відбувається відрив йодид-аніона від молекули йоду катіоном срібла і стабілізація катіона йодонія карбоксилат-іоном. При цьому активність реагенту тим вище, чим менше основність аніону кислоти.



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

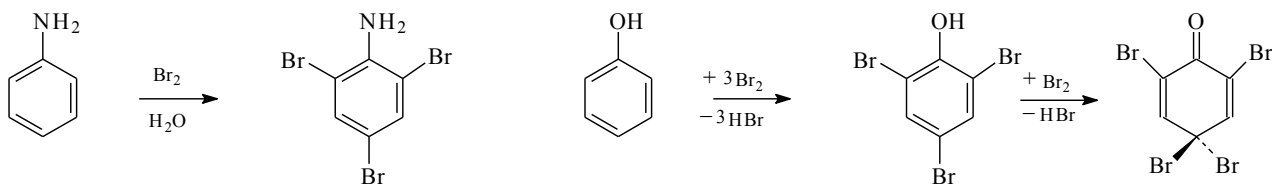


Багатоядерні конденсовані ариени галогенуються, як правило, легше ніж бензен. Так, бромовання нафталіну протікає у відсутності каталізатору при дії бром у тетрахлорметані при 60°C ; причому заміщення спрямовується в α -положення. Проведення реакції при вищій температурі приводить до отримання обох ізомерів бромонафталіна.

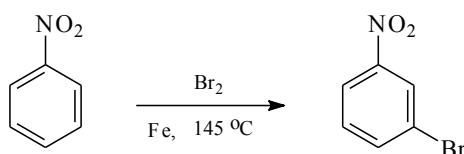


При хлоруванні і бромованні гомологів бензену в ароматичне кільце дотримуються правил орієнтації, згідно з якими алкільні замісники спрямовують електрофільну атаку переважно в орто- і пара-положення. Інші замісники, що є сильнішими донорами електронів, ніж алкільні групи (NH_2 , OH), настільки полегшують електрофільну атаку ароматичного ядра, що галогенування гладко протікає у присутності малоактивних каталізаторів (води, діоксану) або зовсім без них. Так, анілін при дії бром у водному розчині перетворюється на 2,4,6-триброманілін. Бром у воді переводить фенол спочатку в 2,4,6-трибромфенол,

потім в тетрабромциклогексидієнон.



Галогенування ароматичного ядра, що містить електроноакцепторний замісник, протікає важче, ніж галогенування бензену. При цьому галоген спрямовується переважно в мета-положення. Так, для бромовання нітробензену потрібна, окрім активного каталізатора (FeBr_3), ще й висока температура.



3.3. Синтез галогенопохідних за допомогою реакцій заміщення функціональних груп

R-OH \rightarrow R-X, де X=галоген

Реагенти: PCl_5 , SOCl_2 , $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl} > \text{HF}$. Механізм: $\text{S}_{\text{N}}1$ або $\text{S}_{\text{N}}2$

Субстрати: ($\text{S}_{\text{N}}1$) трет. > втор. ; ($\text{S}_{\text{N}}2$) перв. > втор. Донорні замісники підвищують стабільність карбокатионів, сприяючи $\text{S}_{\text{N}}1$ реакціям, натомість заважають стерично $\text{S}_{\text{N}}2$ -узгодженому заміщенню.

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

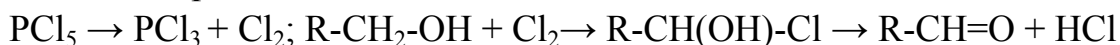
В багатоатомних спиртах легко заміщується лише одна OH група:



З фенолом бромоводень не реагує з причини кислотної природи реагенту і субстрату. Зазвичай вихідні спирти і продукти реакції бромпохідні утворюють азеотропні суміші, які для розділення промивають 50% розчином CaCl_2 .



Побічний процес:



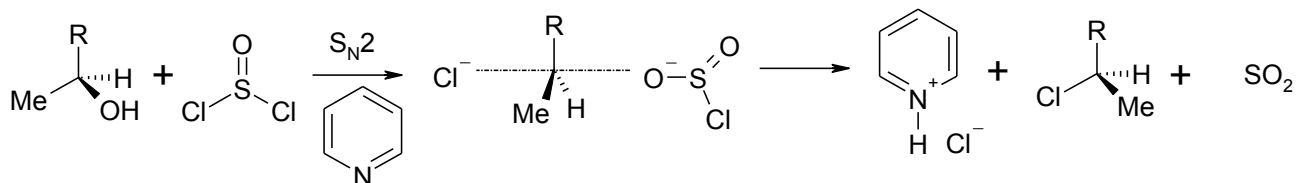
Тому температури повинні бути низькими.



Один з найкращих реагентів для отримання хлорпохідних з спиртів та карбонових кислот. Перетворює C-OH на C-Cl. Є зручним реагентом для синтезу алкіл- і ацилхлоридів. Виходи досягають 80-90%. Відсутні побічні продукти. Реакцію в оптично активних спиртах можна провести стереоспецифічно (як з

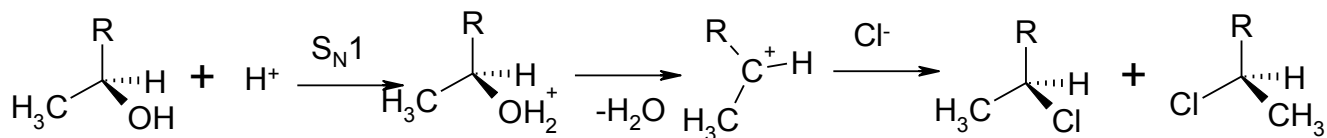
повним оберненням конфігурації, так і з повним її збереженням), і нестереоселективно (з повною або частковою рацемізацією), що залежить від обраних умов реакції, а особливо, від розчинника.

1. Обернення конфігурації (в присутності піридину)

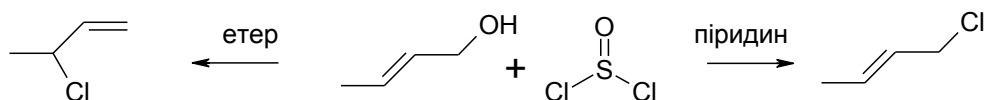


Піридиній хлорид, що утворюється на першій стадії процесу, в полярному розчиннику дисоціює з утворенням хлорид-йонів, які згодом атакують електрофільний центр з менш захищеного боку. Оскільки в полярному розчиннику йонні сполуки дисоціюють в достатньому ступені, концентрація хлорид-йонів підтримується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

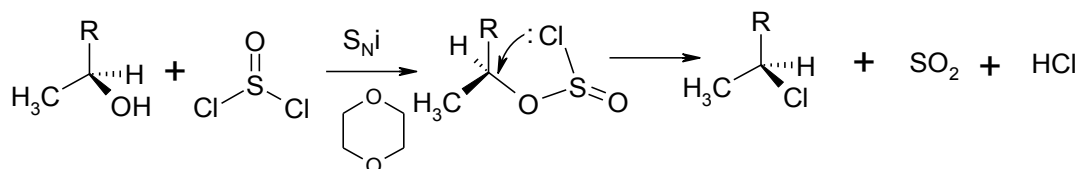
2. Рацемізація (в полярному розчиннику) Реакція проходить за механізмом S_N1 , через утворення карбокатиону, що зазвичай супроводжується повною або частковою рацемізацією:



У ненасичених спиртів заміщення за S_N1 механізмом проходить з алільним перегрупуванням:



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



В

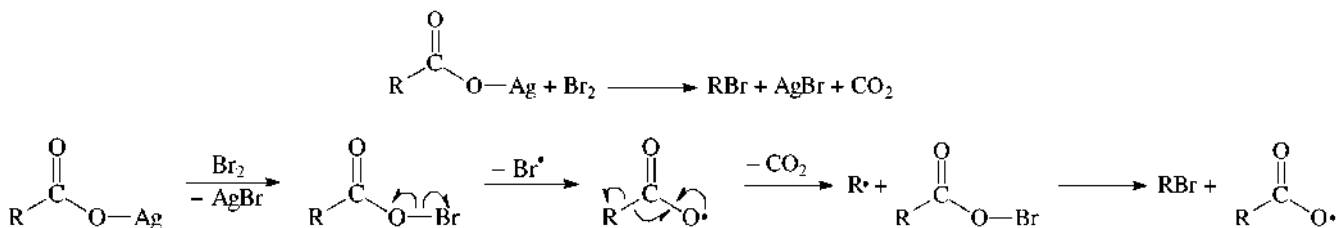
діоксані хлороводень розчиняється погано, а дисоціює ще гірше. Тому він вимушений виділятися у газоподібному стані і далі участі у процесі не приймає. Раніше збереження конфігурації пояснювалося таким чином: реакція проходить як внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення (S_Ni), Хлор підходить з того ж боку, що й атом О, що відходить. На теперішній час доведено, що ця модель також не є універсальною і більш досконало експериментальні факти пояснює концепція тісних і сольватно-розділених йонних пар.

г) Обмін галогенів (реакція Фінкельштейна)

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

д) реакція **Бородіна – Хунсдіккера** – бром-де-карбоксилювання

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



3.4. Специфічні методи синтезу фторорганічних сполук

Фтор, самий електронегативний елемент, утворює дуже міцні ковалентні і йонні зв'язки з більшістю інших елементів (див. Табл.1)

Таблиця 1. Енергії деяких ковалентних зв'язків

Зв'язок	Енергія зв'язку, ккал/моль	Енергія зв'язку, кДж/моль
F–F	38	159
Cl–Cl	58	242
H–F	136	566
H–Cl	103	431
C–H	98	411
C–F	116	484
C–Cl	81	338
Si–F	139	582
Si–Cl	91	381
P–F	117	490
P–Cl	76	319

Міцність зв'язку C-F і малий розмір (Ван-дер-Ваальсов радіус Флуору 1.35 А; Гідрогену - 1.20 А) визначають фізичні, хімічні і біологічні властивості фторпохідних, які грають важливу роль в різних областях: у виробництві термо- і хімічно стійких полімерів, спеціальних матеріалів, розчинників, лікарських і агрохімічних препаратів, реагентів і інтермедіатів для органічного синтезу. Завдяки високій стійкості і низькій поляризованості зв'язку C-F, фторалкани і фторалкени стійкі до окислення, а також термічно стійкі від -70 до +350 °С (наприклад, широкоживаний у побуті і незамінний в хімічному лабораторному посуді тефлон). Загальною закономірністю є те, що при заміщенні в молекулі одного або декількох атомів Гідрогену на Флуор стабільність речовини, її стійкість до агресивних середовищ значно збільшується. А біологічна активність при цьому сильно не змінюється (із-за близькості ковалентних радіусів). Фтор також є сильним електроноакцепторним замісником, завдяки чому фторовані спирти виявляють підвищену кислотність, але при цьому зовсім позбавлені основних властивостей.

Із-за надзвичайно високої реакційної здатності і токсичності фтору і фтороводною завдання введення Флуору в органічні молекули стало окремою проблемою хіміків-синтетиків і привело до розробки спеціальних методів і реагентів.

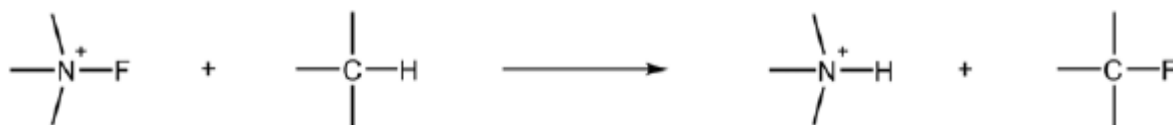
Елементарний фтор є однією самих реакціонноздатних хімічних речовин завдяки відносній слабкості зв'язку F-F і великій спорідненості Флуору до інших елементів, зокрема Гідрогену, Карбону, Силіцію (див. табл. 1). Фтор може поводитися і як фторуєчий агент, і як активний окислювач, він легко реагує

майже зі всіма простими речовинами і атакує багато складних речовин, часто з вибухом. У органічних молекулах зв'язки С-Ф можуть утворюватися як по вільно-радикальних, так і по йонних механізмах, часто нерозрізних. Одержання алкілфторидів прямим фторуванням можливе тільки при ефективному відведенні тепла і розбавленні молекулярного фтору інертним газом (азотом, гелієм).

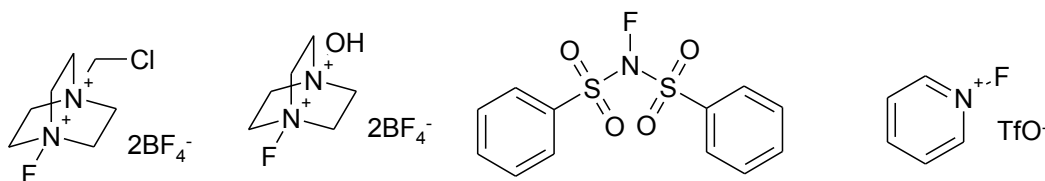
Елементарний фтор може також бути використаний в суперкислих, полярних середовищах, щоб сприяти селективному гетеролітичному фторуванню і уникнути неселективного вільно радикального ходу реакції.

Іншим добре відомим методом зменшення реакційної здатності фтору є використання інертних розчинників при дуже низькій температурі. Для забезпечення вибіркової реакції і простоти використання були також запропоновані різні альтернативні реагенти фторування.

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



Приклади таких реагентів: 1-фтор-4-хлорометил-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октан біс-тетрафторборат [F-TEDA]., 1-гідрокси-4-фтор-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октан біс-тетрафторборат [Accufluor® NFTh], N-фторобензенсульфоніamid [NFSi], N-фторопіридиній трифторметансульфонат [NFPy]



Фториди ксенону, особливо XeF_2 , можуть бути успішно використані для селективного електрофільного фторування аренів, алкенів і активних метиленових груп, а також у фторо-де-карбоксілюванні карбонових кислот, складаючи альтернативу відомій реакції Бородіна-Хунсдіккера (див. вище).

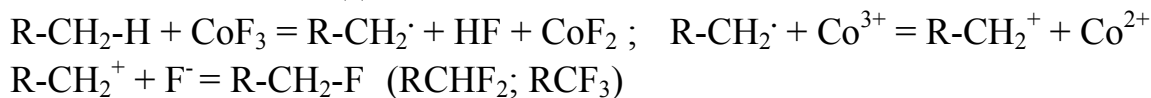


Використання CoF_3 (або $\text{CoF}_2 + \text{F}_2$) розроблено для фторування вуглеводнів, етерів і т.д. Однак, воно потребує високих температур і спеціального обладнання. Тепло реакції відводять введенням в реакційний простір мідної сітки

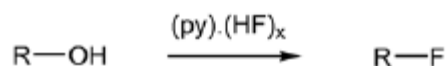
або стружки, що покрита сріблом, нікелем або кобальтом. На поверхні металу в процесі реакції утворюються вищі фториди, які служать фторуєчими агентами:



механізм – окисно-відновний:



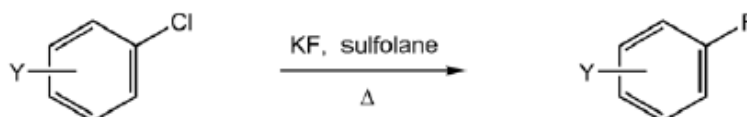
У 1940-і роки Симонс (J. H. Simons) запропонував використовувати електрохімічний метод введення фтору: використовуючи рідкий HF як розчинник з добавкою (або без неї) йонних фторидів (супутніх реагентів). Цей метод став надійним способом промислового отримання перфторованих вуглеводнів.



Нуклеофільне фторування. Фторид-аніон є найменш нуклеофільним з галогенід-іонів. Проте, заміщення інших галогенів в алкілгалогенідах може бути ефективним: із-за високої стабільності алкілфторидів і поганої здатності F⁻ уходити, рівновага може бути зміщена направо.



Біполярні апротонні розчинники (ДМФА, ацетонітріл) дають кращі результати. Із-за низької розчинності фторидів металів в органічних розчинниках ефективним є застосування краун-етерів. Найкраще розчиняється в органічних розчинниках тетрабутиламоній фторид (ТБАФ). Для заміщення Хлору на Флуор в ароматичній системі використовують KF у висококиплячому апротонному розчиннику (ДМСО або сульфолан).

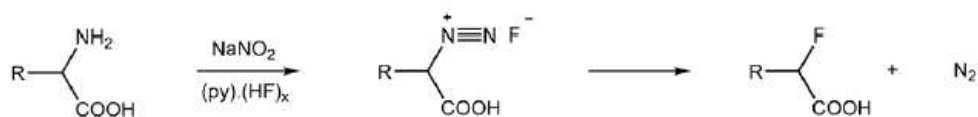


KF є найдешевшим універсальним джерелом фторид-іонів і часто для отримання кращих результатів використовують термічно стабільні каталізатори міжфазного переносу (наприклад, тетрафенілфосфоній хлорид). Неорганічні фториди (KF, CsF, LiF, CaF₂, AgF, NaF) використовуються як м'які основи в реакціях конденсації, а також разом з ТБАФ широко застосовуються для селективного розщеплювання силілохідних, зокрема, для зняття О-силільних захисних груп.

Фториди Стибію (SbF₅, SbF₃) використовуються для заміщення інших галогенів, особливо у фторовуглецевій промисловості. Ці реагенти можна використовувати як в стехіометричному співвідношенні, так і в каталітичній кількості у присутності HF. Останнє широко застосовується в синтезах фторохлоровуглеводнів (фреонів).

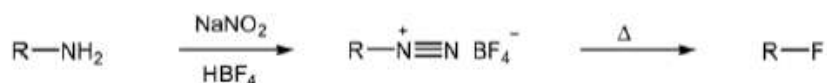
Еквіваленти фтороводню. HF є порівняно слабкою кислотою ($pK_a=3,45$ при 25°C), даючи дуже низьку концентрацію фторид-іонів. Зважаючи на порівняльно низьку нуклеофільну здатність фторид-іона, можна сказати, що фтороводень є поганим реагентом, наприклад, для конверсії C-OH в C-F. Крім того, безводий HF дуже легкий (т.кип. 20°C), токсичний і надзвичайно агресивний (руйнує шкіру, кістки, ін. тканини), а також реагує зі склом. Тому застосовують інші реагенти, формально еквівалентні HF: комплекси амінів з HF, фторборати, фториди Сульфуру.

Комплекси амінів з HF також є рідинами, але менш леткими, або кристалічними речовинами, тому зручніші в поводженні. Вони більш нуклеофільні ніж HF, тому їх застосування ширше. Найбільш часто вживаний



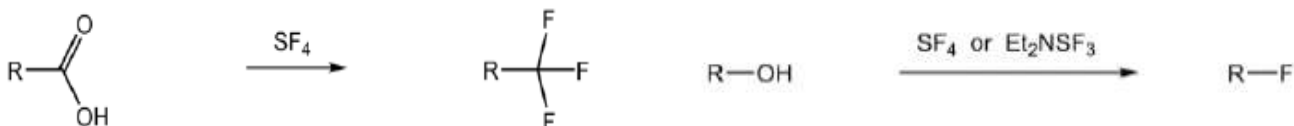
реагент – HF в піридині (реагент Ола), застосування якого ефективно для перетворення у фторпохідні спиртів, алкенів, ацилхлоридів або ангідридів, для фторо-де-амінування амінокислот і ариламінів:

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



Водою цієї реакції є багатостадійність синтезу і, у зв'язку з цим, низький вихід. Пряме отримання арилдiazонієвих тетрафтороборатів з ариламінів нітрозоній тетрафторборату (NOBF_4) дає більш високі виходи арилфторидів. Кращі результати також можуть бути отримані при використанні діазоній гексафторфосфату або при прямому діазотуванні ариламінів в середовищі HF-піридин (див. вище). Такий тип синтезу, без виділення проміжних продуктів, називається *one-pot* (дослівно, «в одному горщику»).

Фторид Сульфуру SF_4 - сильний фторуєчий агент, істотними недоліками якого є токсичність, корозійна активність і газоподібний стан. Він перетворює спирти на алкілфториди, а карбоксильні групи - в трифторметильні:



Диетиламіносурфур трифторид (Et_2NSF_3 , DAST), похідне від SF_4 , більш зручний в поводженні і більш селективний. Зокрема, він застосовується для перетворення спиртів у фторалкани, карбонових кислот - у фторангідриди, карбонільних сполук - в гемінальні діфторпохідні. DAST має обмежену термічну стійкість,

тому були запропоновані інші аналогічні реагенти, з підвищеною термостабільністю, наприклад, морфоліносульфур трифторид (Morpho-DAST).



Літера тура

1. **Маки Р., Смит Л.** Путеводитель по органическому синтезу. - М.: Мир. 1985.
2. **Бочков А.Ф., Смит В.А.** Органический синтез. - М.: Наука. 1987.
3. **Мандельштам Т.В.** Стратегия и тактика органического синтеза.-Л., 1989
4. **Марч Дж.** Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов: В 4 т. – М.: Мир. 1987.
5. **W.A.Smit, A.F.Bochkov, R. Caple.** Organic Synthesis – the Science behind the Art. – Cambridge, 1998.или **Смит В., Бочков А., Кейпл Р.** Органический синтез: наука и искусство. – М.:Мир, 2001
6. **М.В.Smith. Organic Synthesis.** – N.Y., 1994.
7. **Ласло П.** Логика органического синтеза: В 2-х томах / Пер. фр. - М.Мир,1998. - Т.1: Теоретические представления и основные факты. - 229 с. Т.2: Примеры и иллюстрации. - 200 с
8. **Вейганд К., Хильгетаг Г.** Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия. 1968.
9. **Бюлер К., Пирсон Д.** Органические синтезы.- М.: Мир. 1973. Ч. 1., Ч.2
- 10.**Мищенко Г.Л., Вацуρο К.В.** Синтетические методы органической химии. -М.: Химия, 1982.
- 11.**Вацуρο К.В., Мищенко Г.Л.** Именные реакции в органической химии. -М.: Химия, 1976.
- 12.Защитные группы в органической химии. / Под ред. Дж. МакОми. - М.: Мир. 1976.
- 13.**Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П.** Органическая химия. В 4-х частях. – М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004.
- 14.**Курц А.Л., Ливанцов М.В., Чепраков А.В., Ливанцова Л.И., Зайцева Г.С., Кабачник М.М.** Задачи по органической химии с решениями. – М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. - 264 с.
- 15.**Физер Л., Физер М.** Реагенты для органического синтеза. – М.:Мир. – 1970
- 16.**Warren S.** Designing Organic Syntheses. A Programmed Introduction to the Synthon Approach
- 17.**Титце Л., Айхер Т.** Препаративная органическая химия. М.:, Мир, 1999.
- 18.**Пейн Ч., Пейн Л.** Как выбрать путь синтеза органического соединения. М.:, Мир, 1973.
- 19.**Евстигнеева Р.П.** Тонкий органический синтез. М. : Химия. 1991. 184 с.
- 20.Общая органическая химия. / Под ред. Н.К. Кочеткова. М.: Мир. 1982. В 12 тт.
- 21.**Юрьев Ю.К.** Практические работы по органической химии. М.: Изд-во МГУ. 1964. Вып. 1, 2

22. **Уэйкфилд Б.** Методы синтеза с использованием литийорганических соединений. М.: Мир. 1991.
23. **Левина Р.Я., Скварченко В.Р., Шабаров Ю.С.** Практические работы по органической химии. М.: Изд-во МГУ. 1978. Вып. 5.
24. Органические реакции. М.: ИЛ. 1948. Т.1-14
25. Химия алкенов. / Под ред. С. Патая. М.: Химия. 1969.
26. **Нефедов О.М., Иоффе А.И., Менчиков Л.Г.** Химия карбенов. М.: Химия. 1990.
27. Органикум. Практикум по органической химии. М.: Мир. 1979. Ч.1,2.