

ІЗОГІПСИЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГРУП РЕАКЦІЇ ЗАМІЩЕННЯ ТА ЕЛІМІНУВАННЯ

Сучасні методи
органічного синтезу

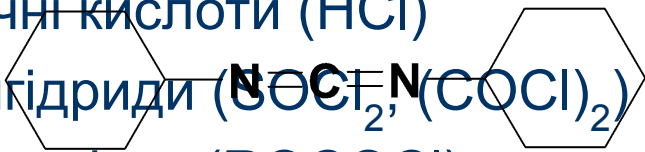

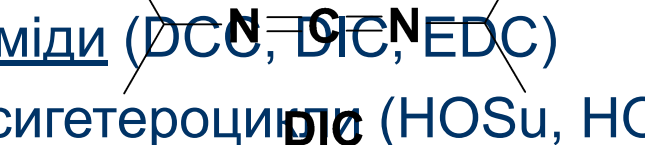
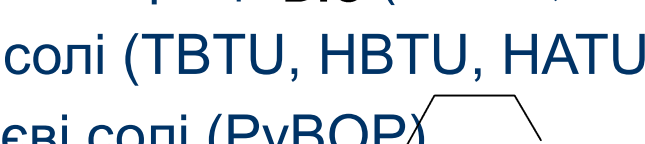
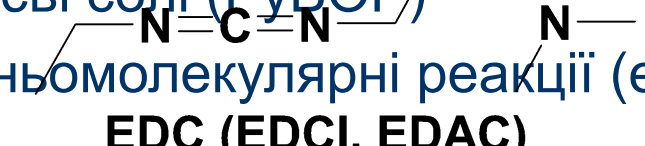



Функціональні групи

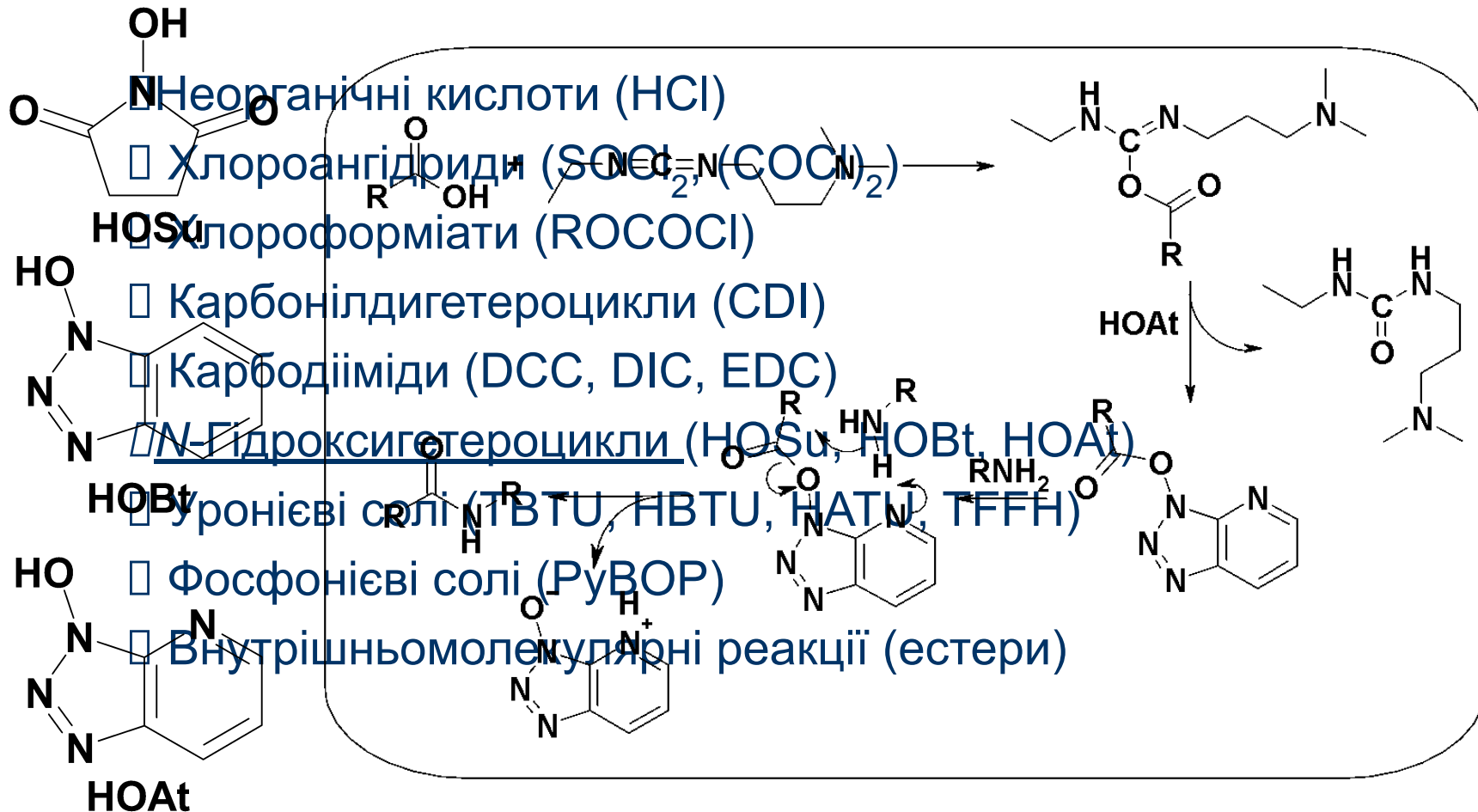
X: Рівень 0	Рівень 1	Рівень 2	Рівень 3
F, Cl, Br, I		Рівень 0	Рівень 2
OH, OR		Рівень 1	Рівень 3
NR ₂ , NO ₂ , N ₃ , NCO		Рівень 0	Рівень 2
SR, SOR, SO ₂ R, SO ₃ H	R-CH ₂ -CH ₂ -X	R-CH ₂ -CH ₂ -X	R-CH ₂ -CH ₂ -X
PR ₂ , PO(OR) ₂		R-CH ₂ -CH ₂ -X	
CN, CUX ₂ , CH ₂ -CH ₃		R-CH ₂ -CH ₂ -X	
Y:			
O		R-CH ₂ -CH ₂ -X	
NR		R-CH ₂ -CH ₂ -X	
S		R-CH ₂ -CH ₂ -X	
	R-CH=CH ₂	R-CH=CH-X	R-CH=CH-X
		R-CH ₂ -C(=Y)-H	R-CH ₂ -C(=Y)-H
		R-C(=Y)-CH ₃	R-C(=Y)-CH ₃

Перетворення похідних карбонових кислот

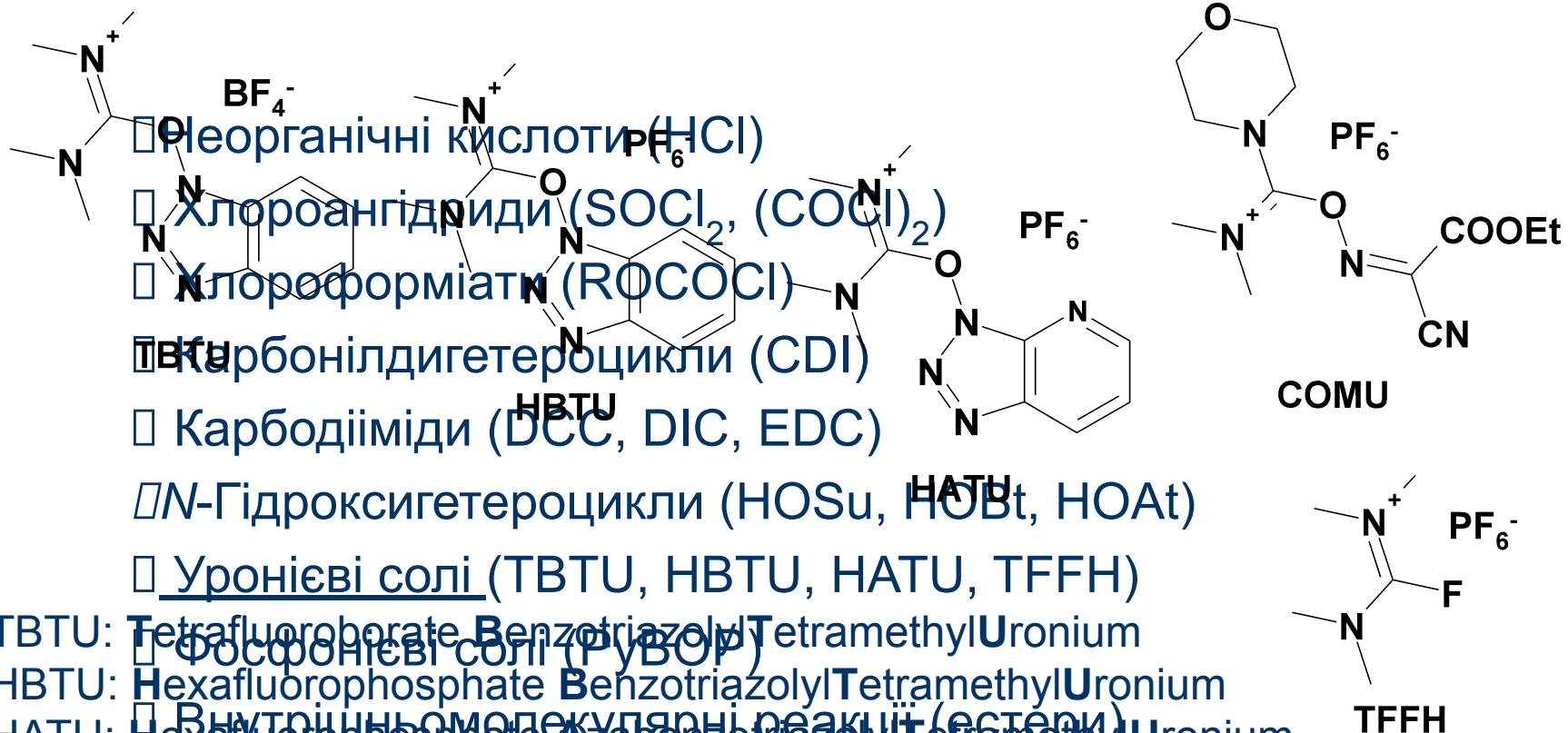
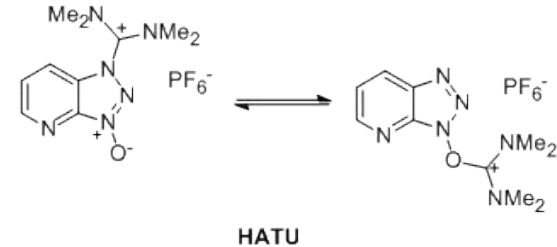
Активація карбонових кислот

- Неорганічні кислоти (HCl)
- Хлороангідриди (SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$)

- Хлороформіати (ROCOCl)

- Карбонілдігетероцикли (CDI)

- Карбодііміди (DCC, DIC, EDC)

- *N*-Гідроксигетероцикли (HOSu, HOBT, HOAt)

- Уронієві солі (TBTU, HBTU, HATU, TFFH)
- Фосфонієві солі (PyBOP)

- Внутрішньомолекулярні реакції (естери)
EDC (EDCI, EDAC)

Перетворення похідних карбонових кислот



Перетворення похідних карбонових кислот



- Неорганічні кислоти (HCl)
 - Хлороангідриди (SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$)
 - Хлороформіати (ROCOCl)
 - Карбонілдігетероцикли (CDI)
 - Карбодііміди (DCC, DIC, EDC)
 - *N*-Гідроксигетероцикли (HOSu, HOBT, HOAt)
 - Уронієві солі (TBTU, HBTU, HATU, TFFH)
- TBTU: Tetrafluoroborate Benzotriazolyl Tetramethyluronium
 HBTU: Hexafluorophosphate Benzotriazolyl Tetramethyluronium
 HATU: Hexafluorophosphate Azabenzotriazolyl Tetramethyluronium
 HTTF: Tetramethylfluoroformamidinium Hexafluorophosphate
 COMU: (1-Cyano-2-ethoxy-2-Oxoethylideneaminoxy)dimethylamino-morpholinocarbenium hexafluorophosphate

Перетворення похідних карбонових кислот

- Неорганічні кислоти (HCl)
- Хлороангідриди (SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$)
- Хлороформіати (ROCOCl)
- Карбонілгетероцикли (CDI)
- Карбодіміди (DCC, DIC, EDC)
- *N*-Гідроксигетероцикли (HOSu, HOBT, HOAt)
- Уронієві солі (TBTU, HBTU, HATU, HBTU, HBTU, HBTU)
- Фосфонієві солі (PyBOP)
- Внутрішньомолекулярні реакції (естери)

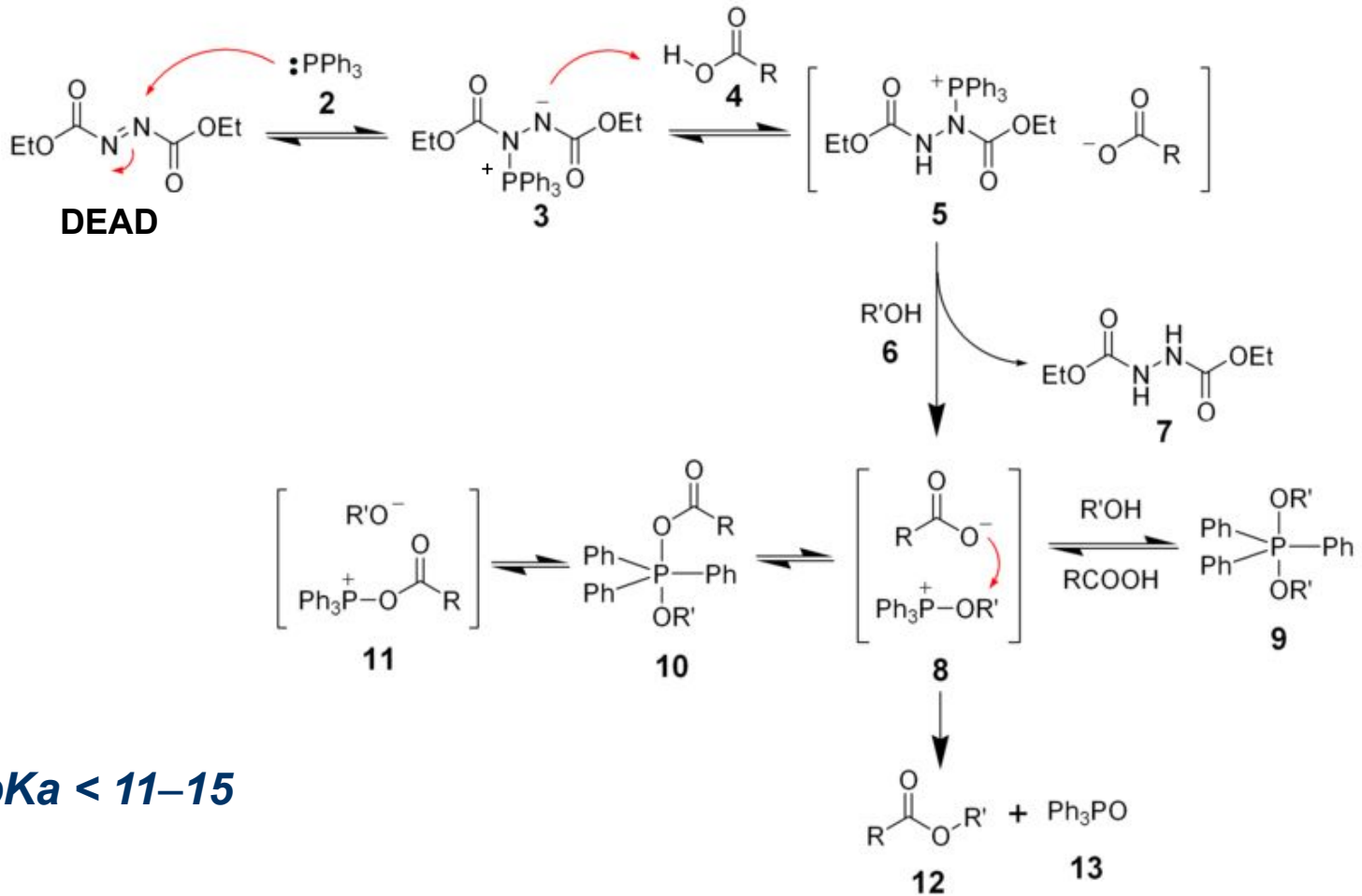


Перетворення функціональних груп (рівень 2)

Рівень 0	Рівень 1	Рівень 2	Рівень 3
$R-CH_2-CH_3$	$R-CH_2-CH_2-X$	$\begin{array}{c} R-CH-CH_2 \\ \quad \\ X \quad X \end{array}$ $\begin{array}{c} R-CH-CH \\ \quad \diagdown \quad / \\ \quad \quad Y \end{array}$ $R-C \equiv C-H$ $R-CH=CH-X$ $\begin{array}{c} R-CH_2-C-H \\ \quad \quad \parallel \\ \quad \quad Y \end{array}$ $\begin{array}{c} R-C-CH_3 \\ \parallel \\ Y \end{array}$	$R-CH_2-C(X)Y$

Реакція Міцунобу

Міцунобу, 1967

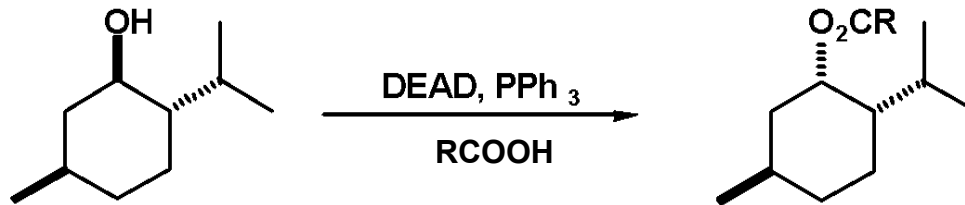


$pK_a < 11-15$

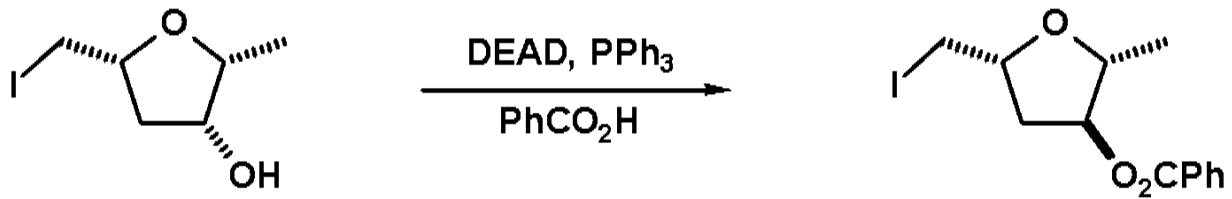
Реакція Міцунобу

O-нуклеофіли

RCOOH: метод інверсії конфігурації:



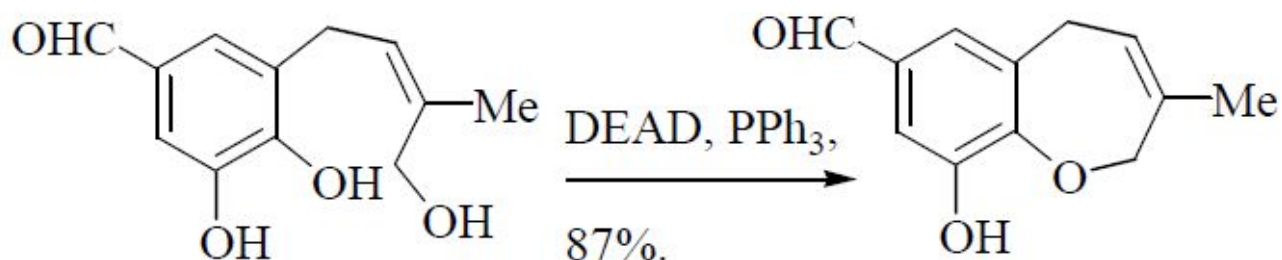
RCOOH: естерифікація лабільних субстратів



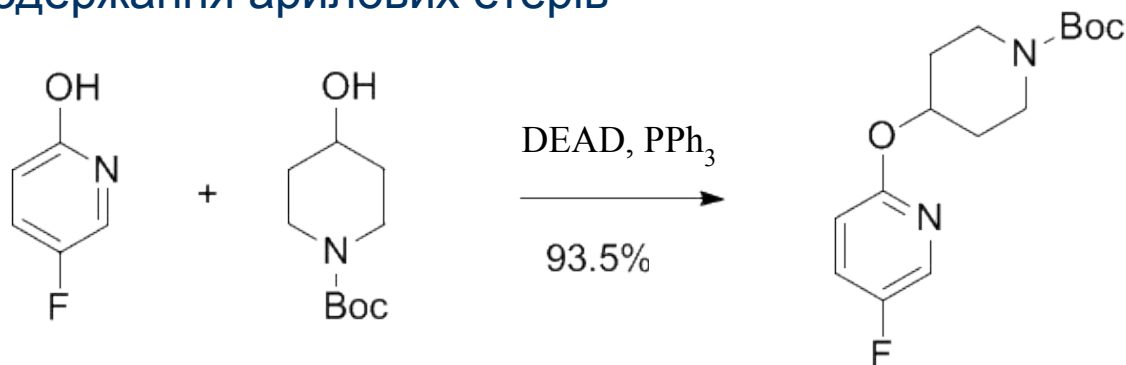
Реакція Міцунобу

O-нуклеофіли

ROH: недостатня кислотність у випадку аліфатичних і більшості ароматичних субстратів (внутрішньомолекулярні реакції)



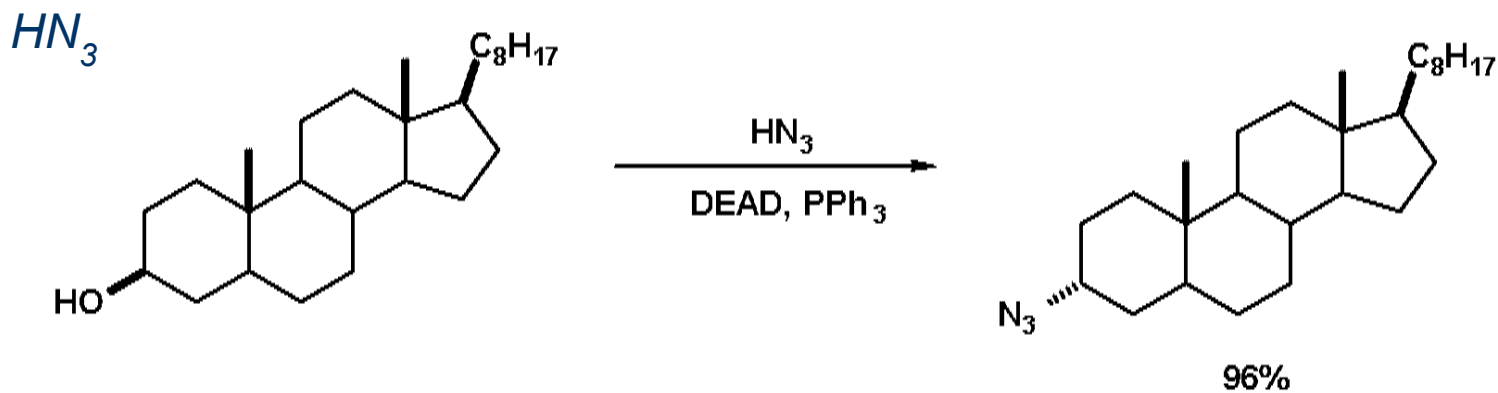
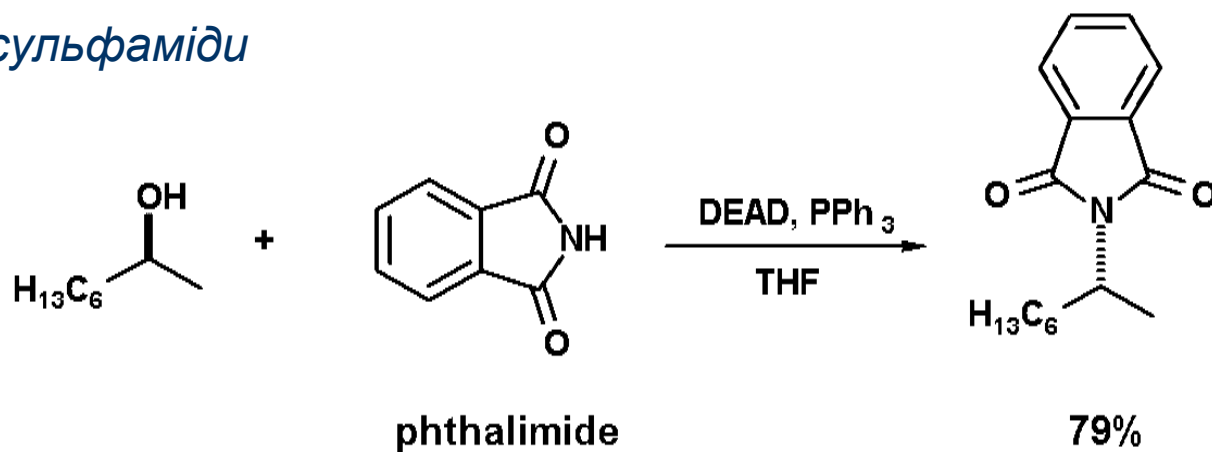
ROH: одержання арилових етерів



Реакція Міцунобу

N-нуклеофіли

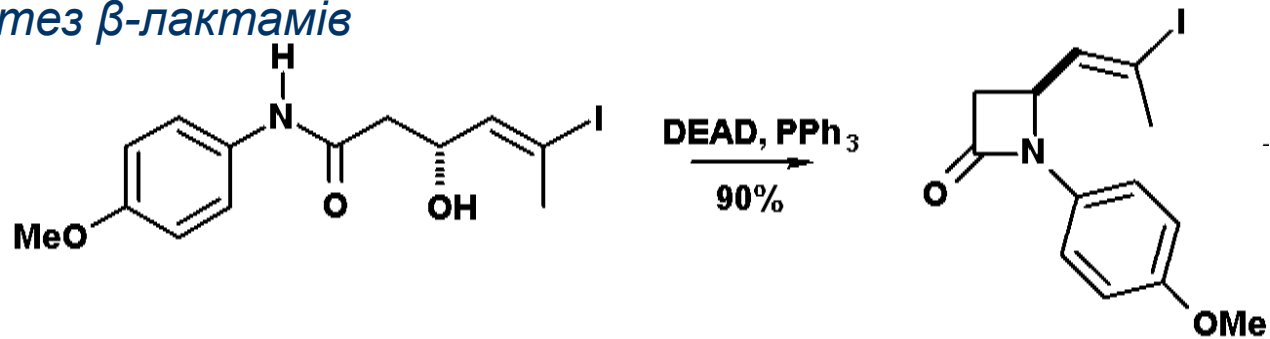
Іміди, сульфаміди



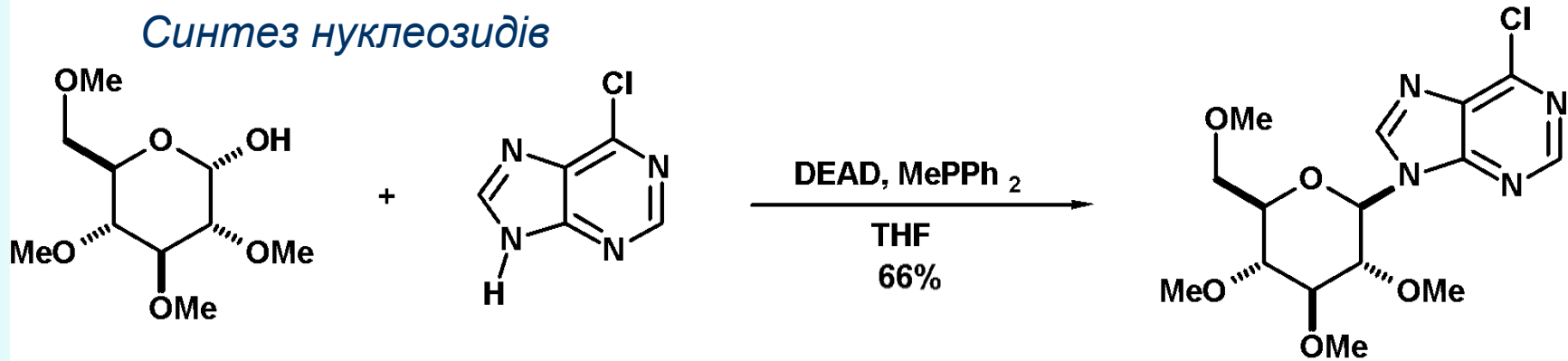
Реакція Міцунобу

N-нуклеофіли

Синтез β -лактамів

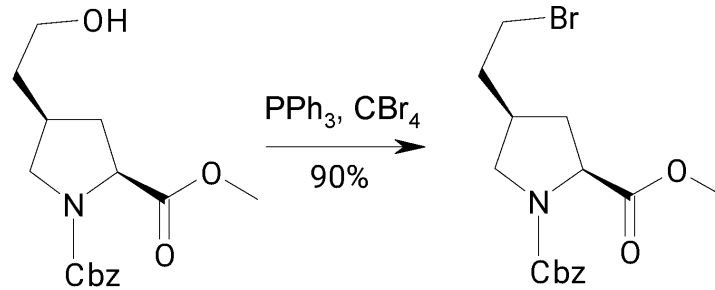


Синтез нуклеозидів



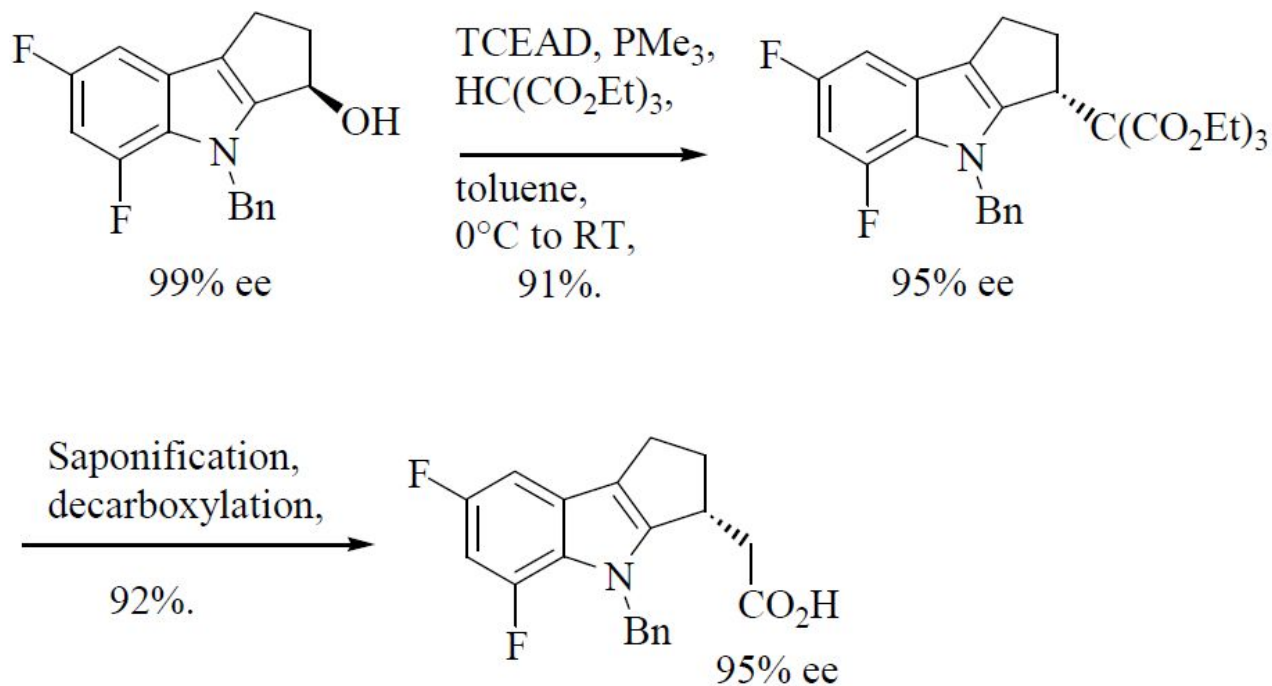
Реакція Міцунобу

Галогенідні нуклеофіли – реакція Апеля



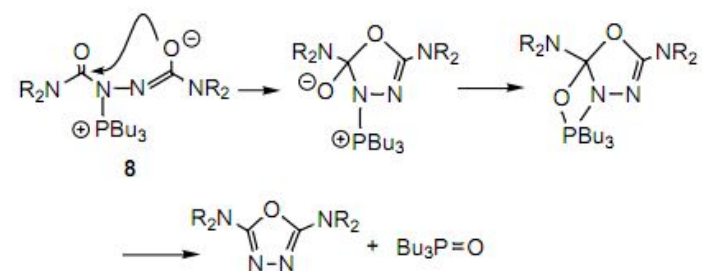
Реакція Міцунобу

S-нуклеофіли; *C*-нуклеофіли

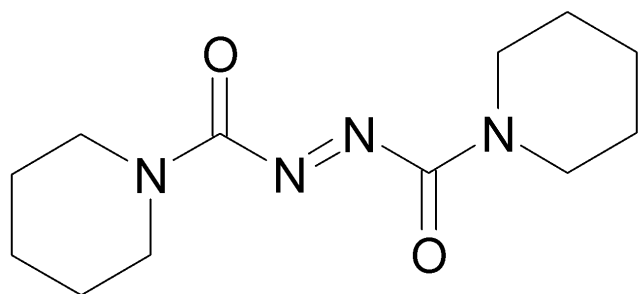


Swamy, K. C. K., Kumar, N. N. B.; Balaraman, E. Kumar, K. V. P. P. "Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications" *Chem. Rev.* **2009**, 109(6), 2551–2651

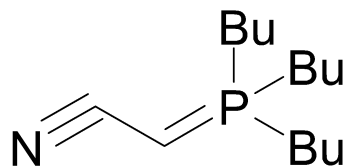
Реакція Міцунобу



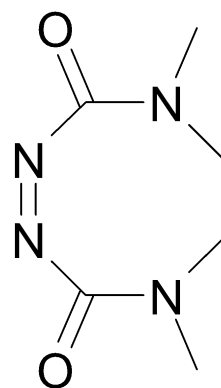
Модифікації



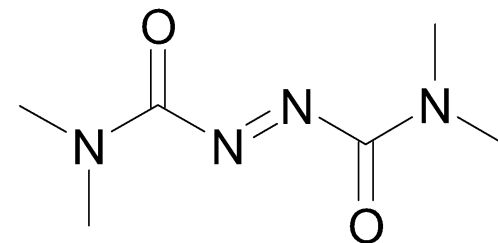
ADDP



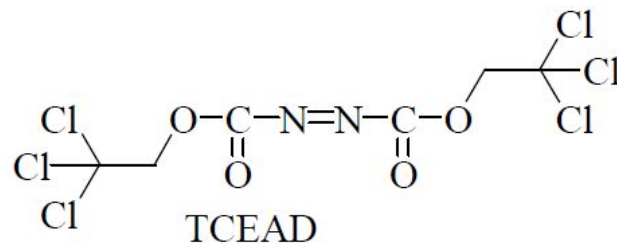
CMBP



DHTD



TMAD



TCEAD

ADDP: **A**zo**D**icarbonyl**D**i**P**iperidine

CMBP: **C**yano**M**ethylenetri**B**u**P**hosporane

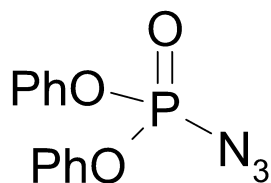
TMAD: **T**etra**M**ethyl**A**zo**D**icarboxamide

DHTD: **D**imethyl**H**exahydro**T**etrazocin**D**ione

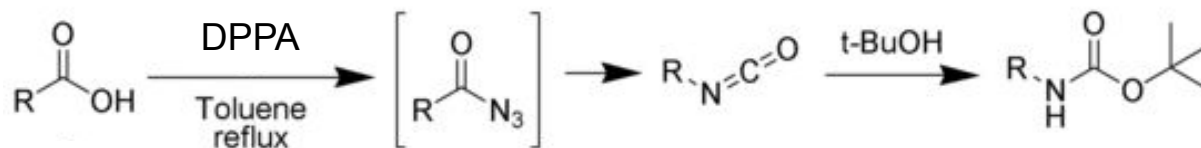
TCEAD: Bis (**T**ri**C**hloro**E**thyl**A**zo**D**icarboxylate)

Перетворення COOH на X

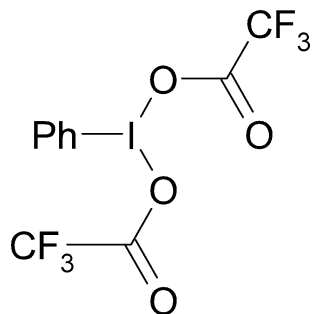
Реакція Курціуса



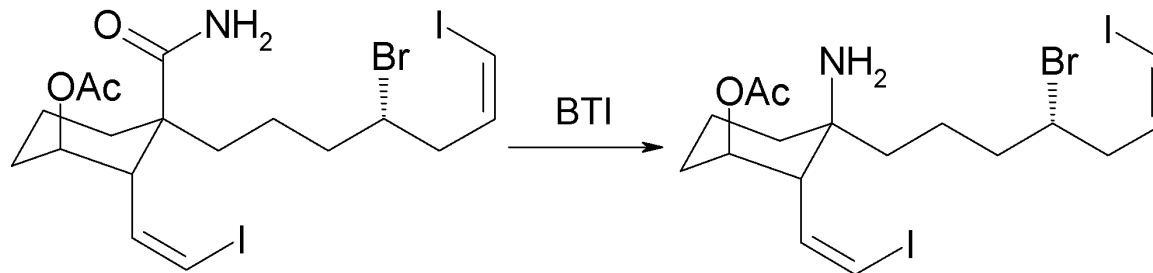
DPPA



Реакція Гофмана



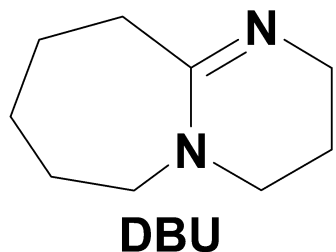
BTI (PIFA)



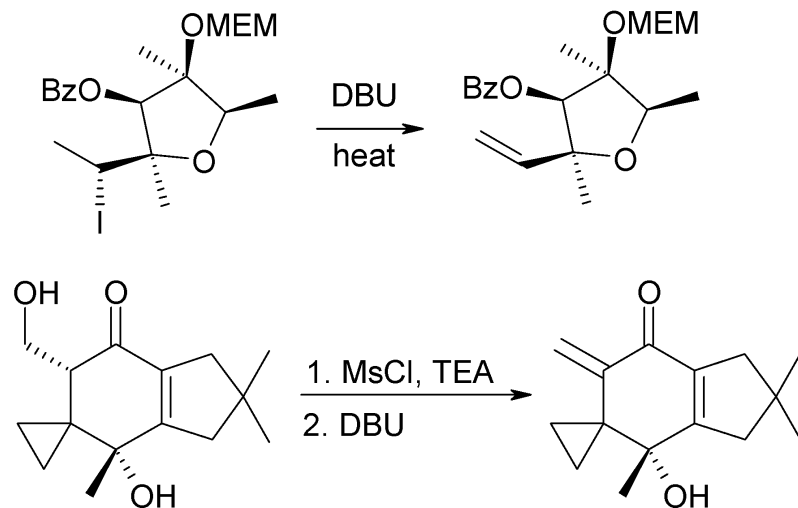
DPPA – **Di**Phenyl**P**hosphoryl**A**zide
BTI - **Bi**s**T**rifluoroacetoxy**I**odobenzene

Реакції елімінування

"Класичні" E2-елімінування

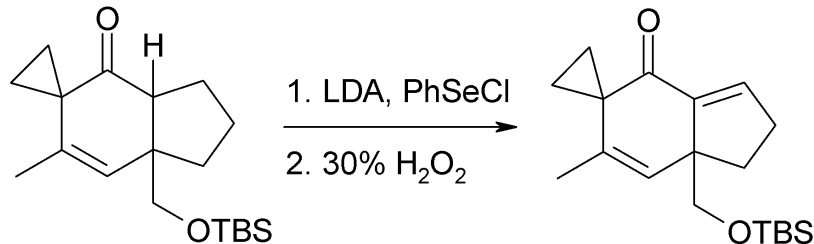


Елімінується:
HI
 RSO_2OH
 $Me_3N \cdot HX$



Елімінування селеноксидів

PhSeCl
PhSeBr
N-PSP
PhSeSePh

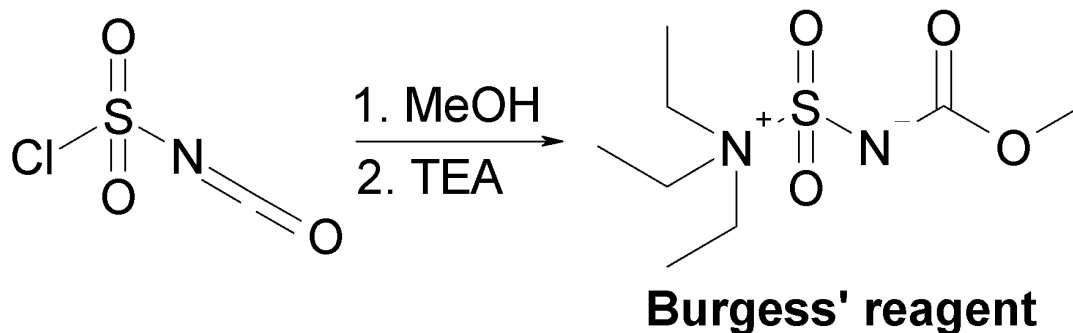


Реакції елімінування

Піролітичне син-елімінування

- Елімінування за Коупом (*N*-оксиди)
- Елімінування за Чугаєвим (ксантати)

Дегідратація за участі реагента Бургеса



**Вторинні спирти
Третинні спирти
Первинні аміди
Формаїди**