

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 OH, OR NR ₂ , NO ₂ , N ₃ , NCO SR, SOR, SO ₂ R, SO ₃ H PR ₂ , PO(OR) ₂ CN, C ₂ X ₃	<		

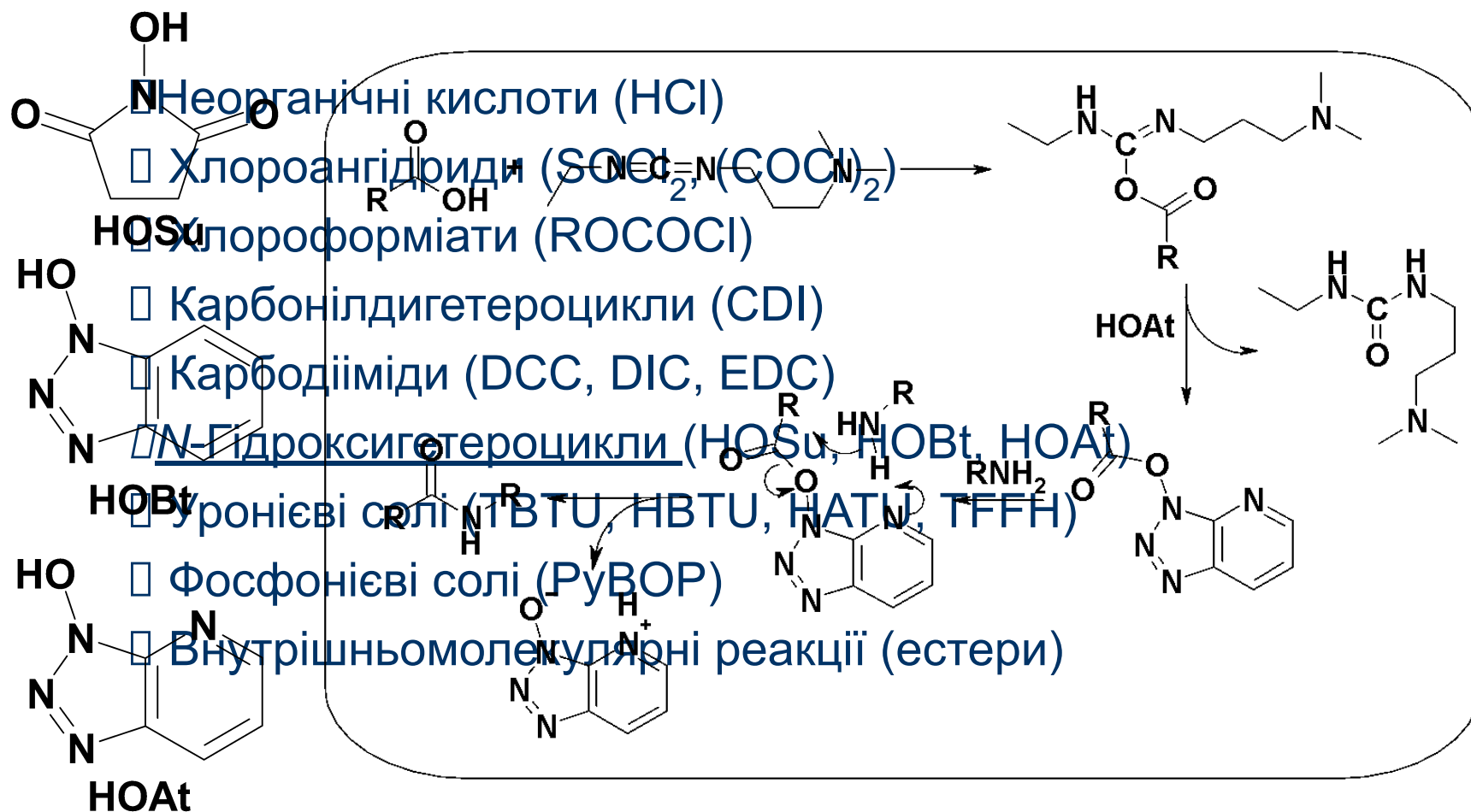
Перетворення похідних карбонових кислот

Активація карбонових кислот

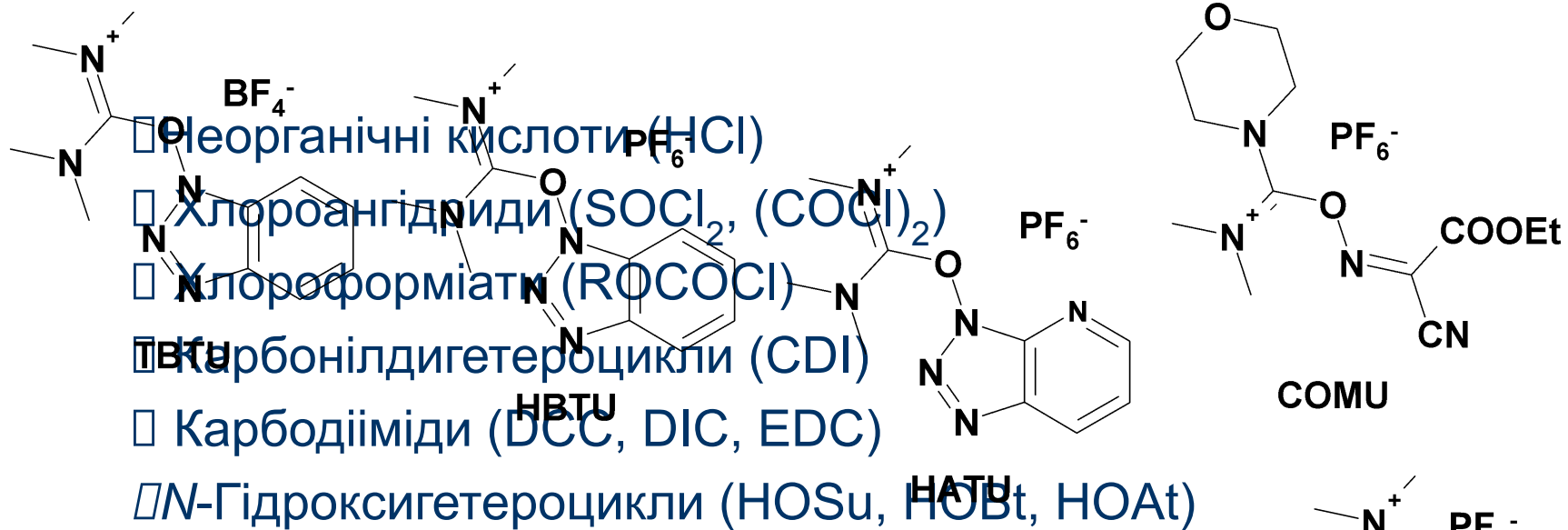
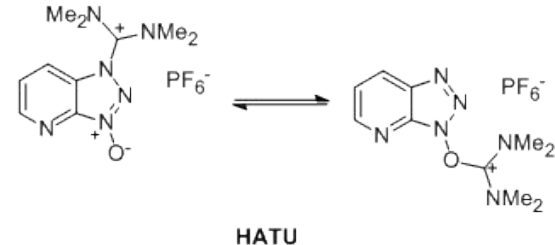
- Неорганічні кислоти (HCl)
- Хлороангідриди (SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$)
- Хлороформіати (ROCOCl)
- Карбонілдігетероцикли (CDI)
- Карбодііміди (DCC, DIC, EDC)
- *N*-Гідроксигетероцикли (HOSu, HOBT, HOAt)
- Уронієві солі (TBTU, HBTU, HATU, TFFH)
- Фосфонієві солі (PyBOP)
- Внутрішньомолекулярні реакції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

HBTU: Hexafluorophosphate Benzotriazolyl Tetramethyl Uronium

HATU: Hexafluorophosphate Azabenzotriazolyl Tetramethyl Uronium

HTFF: Tetramethyl Fluoro Formamidinium Hexafluorophosphate

COMU: (1-Cyano-2-ethoxy-2-Oxoethylidenaminoxy)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, TFFH)
- Фосфонієві солі (PyBOP)
- Внутрішньомолекулярні реакції (естери)



Перетворення функціональних груп (рівень 2)

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

Перетворення функціональних груп (рівень 1)

X:

F, Cl, Br, I

OH, OR

NR₂, NO₂, N₃, NCO

SR, SOR, SO₂R, SO₃H

PR₂, PO(OR)₂

CN, CYX

Y:

O

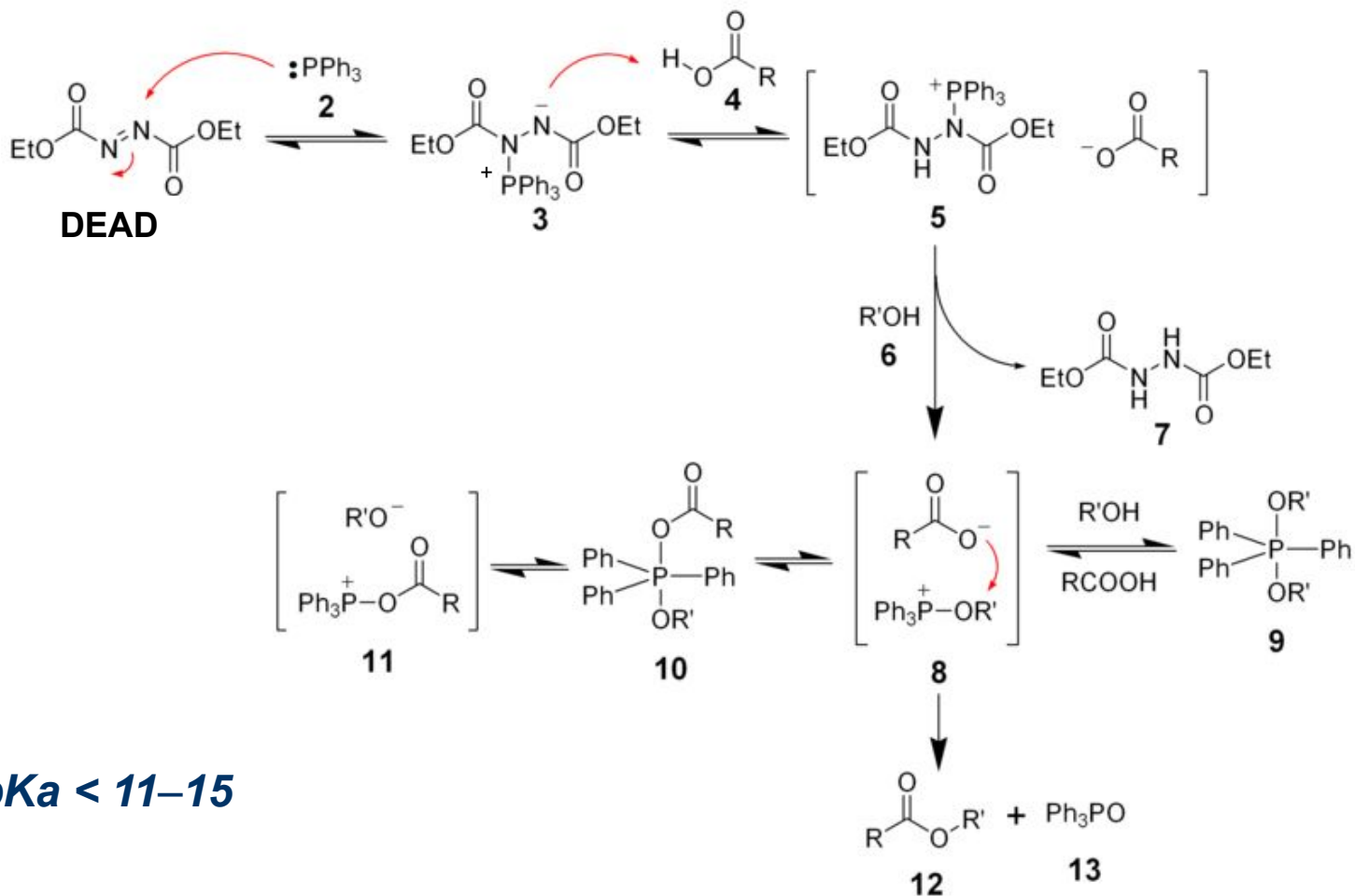
NR

S

Рівень 0	Рівень 1	Рівень 2	Рівень 3
R-CH ₂ -CH ₃	R-CH ₂ -CH ₂ -X R-CH=CH ₂	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{X} \quad \text{X} \\ \text{R}-\text{CH}-\text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Y} \end{array}$ $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}$ $\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{Y} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{Y} \end{array}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{X} \\ \\ \text{Y}$

Реакція Міцунобу

Міцунобу, 1967

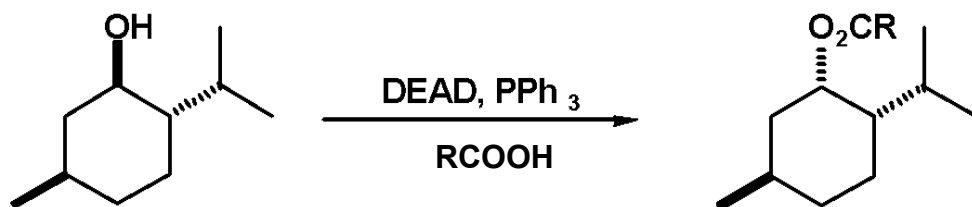


$pK_a < 11-15$

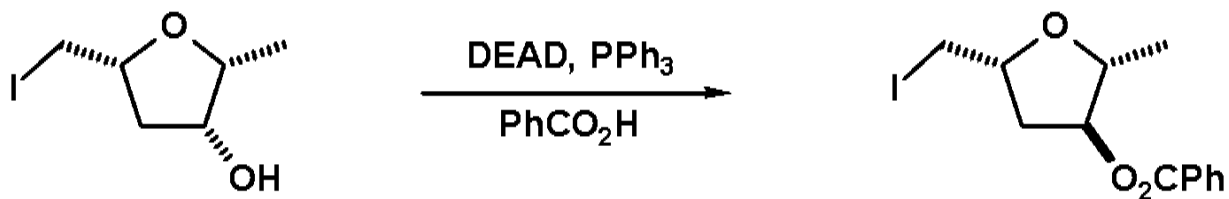
Реакція Міцунобу

O-нуклеофіли

RCOOH: метод інверсії конфігурації:



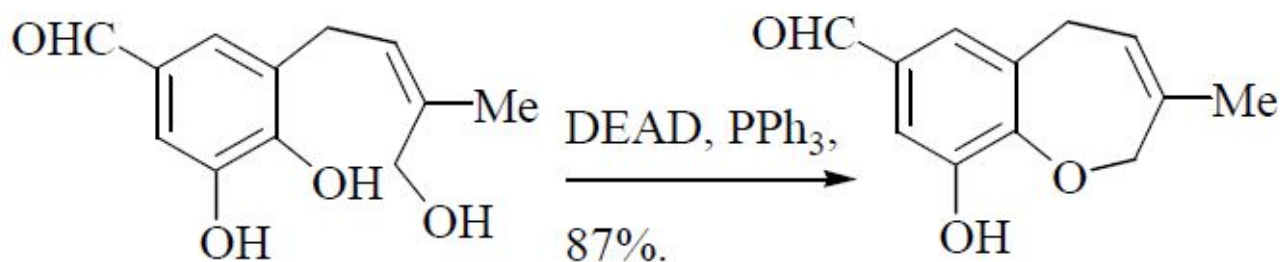
RCOOH: естерифікація лабільних субстратів



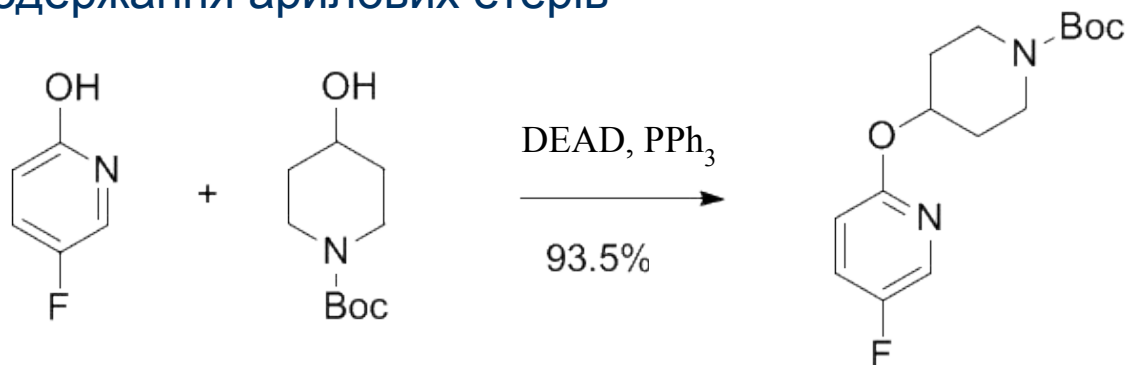
Реакція Міцунобу

O-нуклеофіли

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



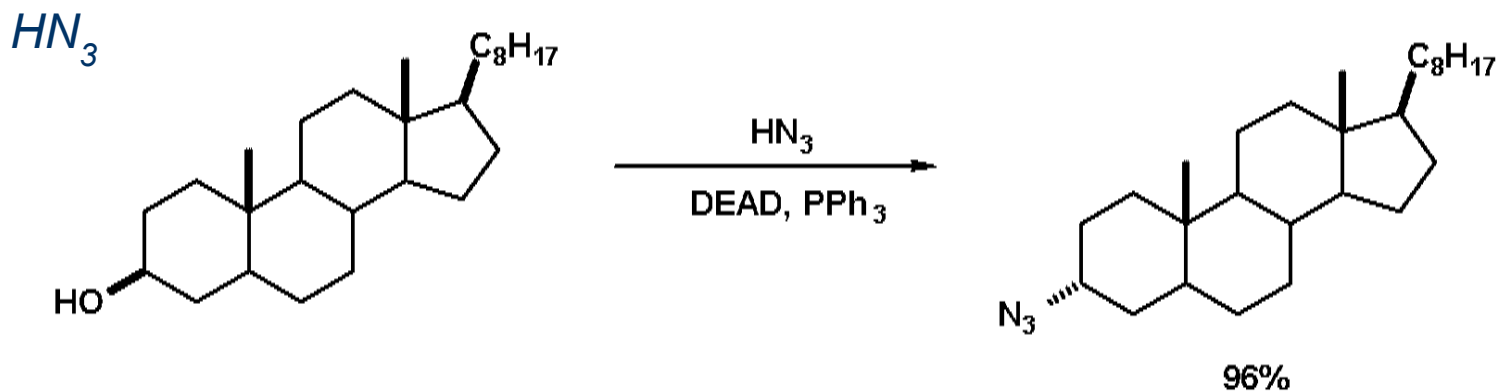
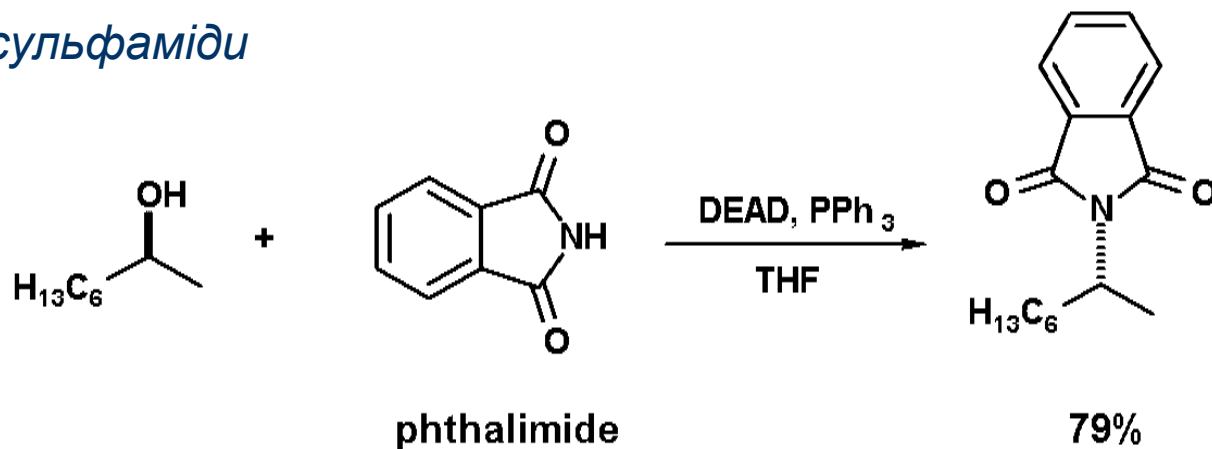
ROH: одержання арилових етерів



Реакція Міцунобу

N-нуклеофіли

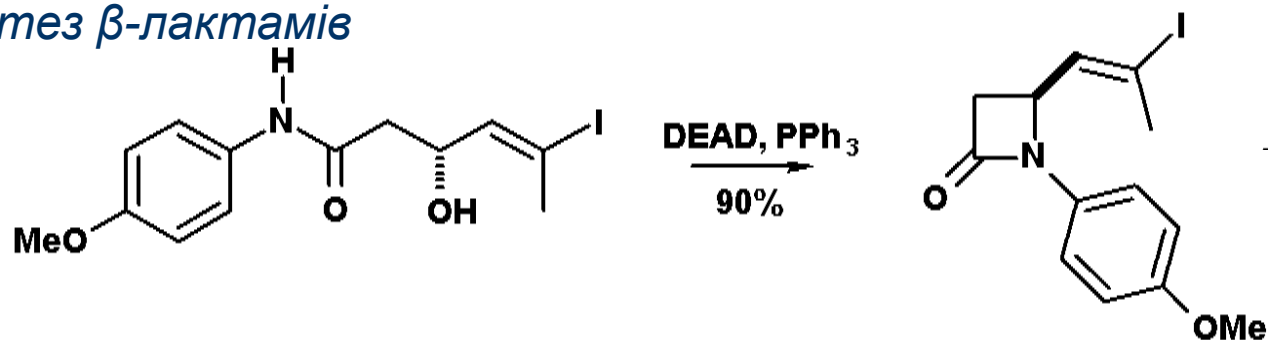
Іміди, сульфаміди



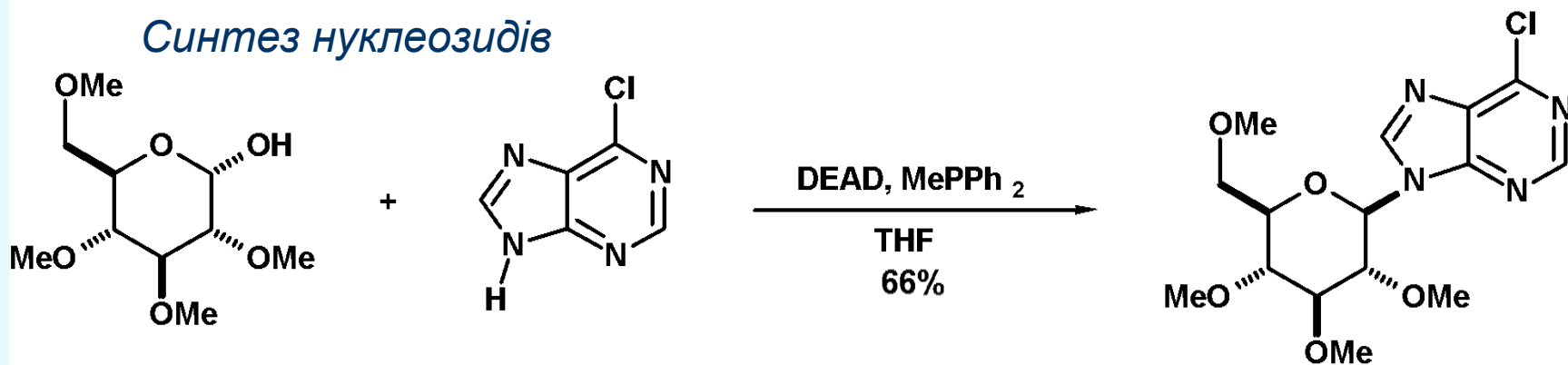
Реакція Міцунобу

N-нуклеофіли

Синтез β -лактамів

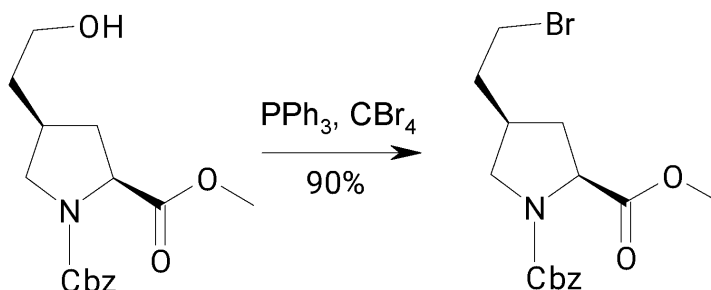


Синтез нуклеозидів



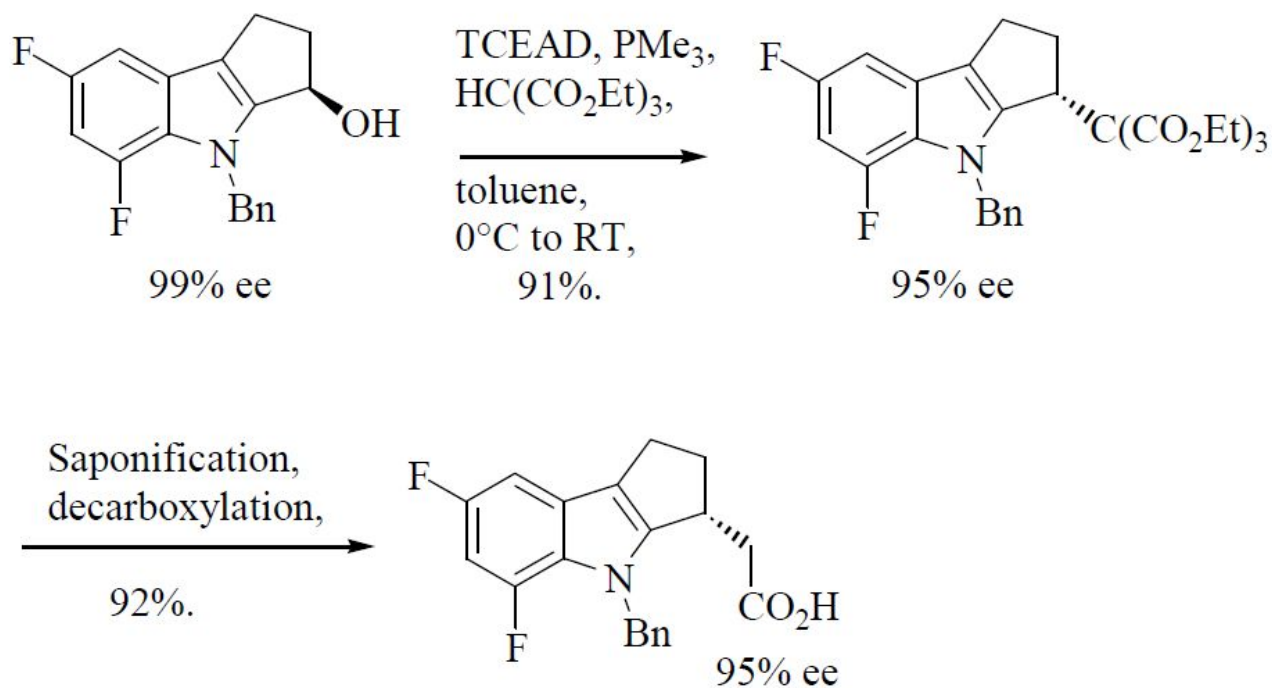
Реакція Міцунобу

Галогенідні нуклеофіли – реакція Апеля



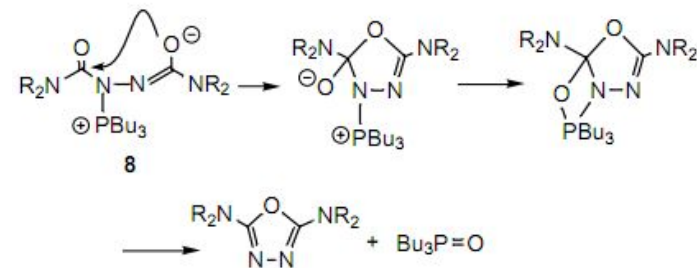
Реакція Міцунобу

S-нуклеофіли; *C*-нуклеофіли

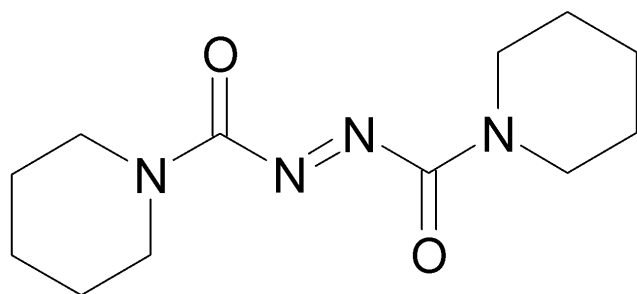


Swamy, K. C. K., Kumar, N. N. B.; Balaraman, E. Kumar, K. V. P. P. "Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications" *Chem. Rev.* **2009**, 109(6), 2551–2651

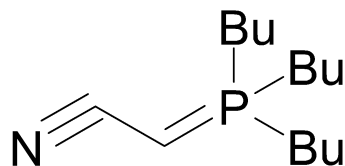
Реакція Міцунобу



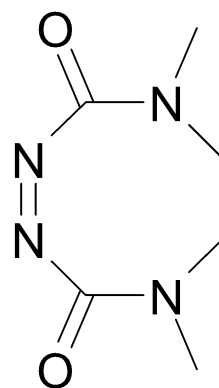
Модифікації



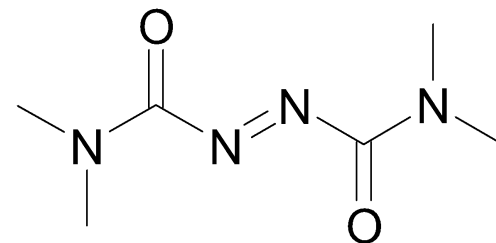
ADDP



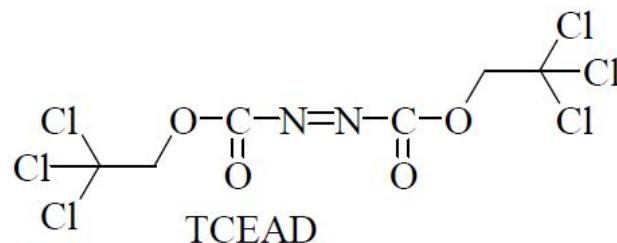
CMBP



DHTD



TMAD



TCEAD

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

CMBP: **C**yano**M**ethylenetri**B**utyl**P**hosphorane

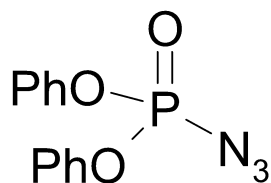
TMAD: **T**etra**M**ethyl**A**zo**D**icarboxamide

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

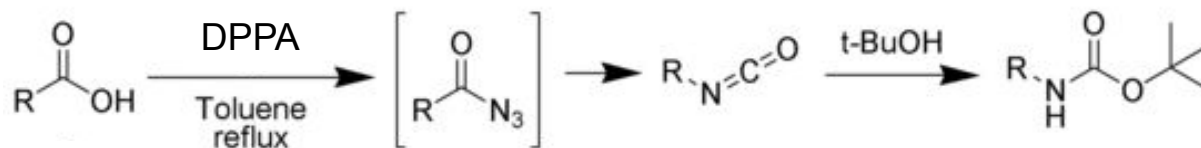
TCEAD: Bis (**T**riChloro**E**thyl**A**zo**D**icarboxylate)

Перетворення COOH на X

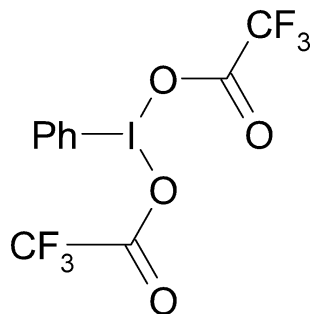
Реакція Курціуса



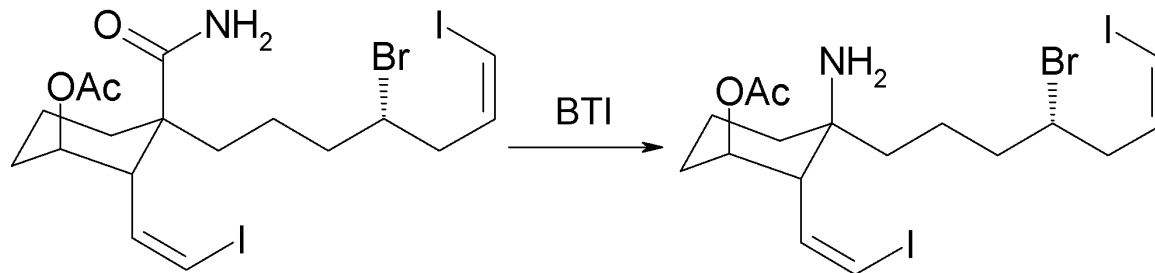
DPPA



Реакція Гофмана



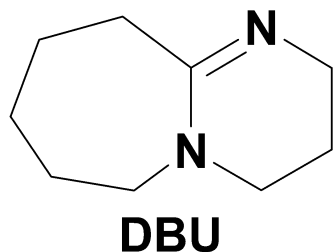
BTI (PIFA)



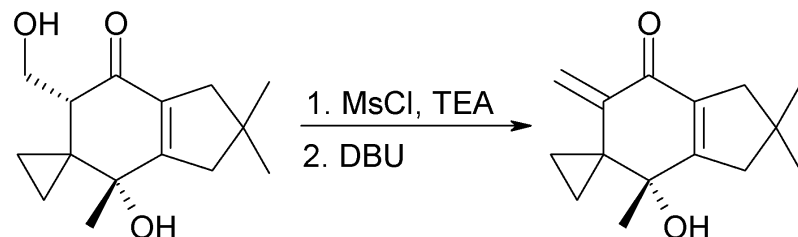
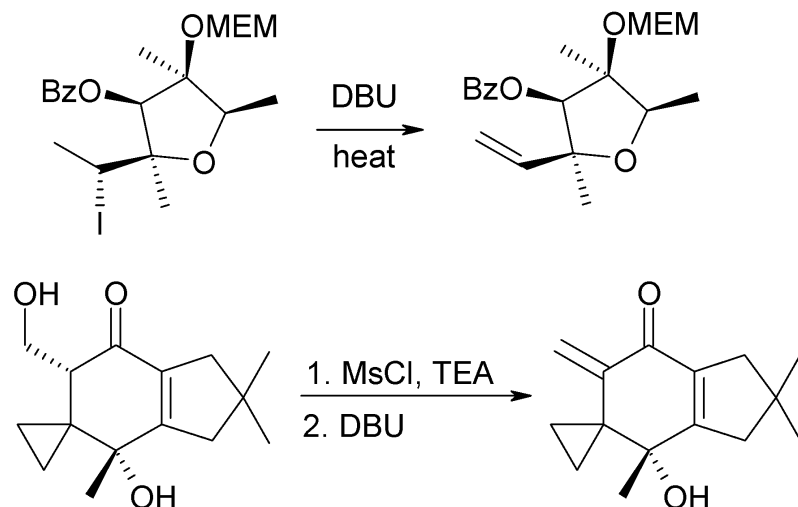
DPPA – **Di**Phenyl**P**hosphoryl**A**zide
BTI - **Bi**s**Tr**ifluoroacetoxy**I**odobenzene

Реакції елімінування

“Класичні” E2-елімінування

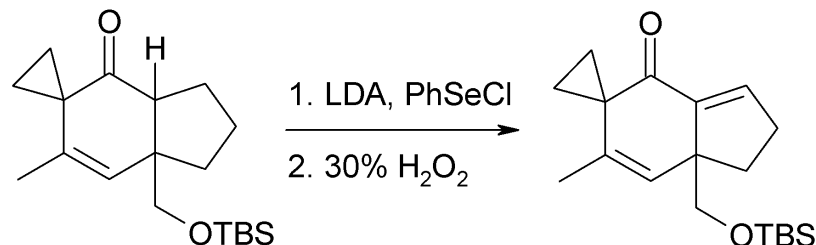


Елімінується:
HI
 RSO_2OH
 $Me_3N \cdot HX$



Елімінування селеноксидів

PhSeCl
PhSeBr
N-PSP
PhSeSePh

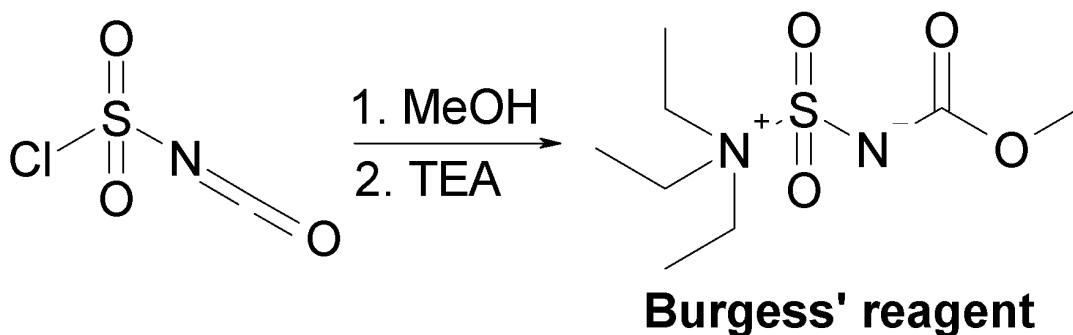


Реакції елімінування

Піролітичне син-елімінування

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

Дегідратація за участі реагента Бургеса



**Вторинні спирти
Третинні спирти
Первинні аміди
Формаміди**