



В.О. Янченко

Стратегія сучасного органічного синтезу

(утворення С-Н зв'язків)



**Національний університет «Чернігівський колегіум»
імені Т.Г.Шевченка**

В.О. Янченко

**Стратегія сучасного
органічного синтезу
(утворення С-Н зв'язків)**

**Навчальний посібник
для студентів закладів вищої освіти**

**Чернігів
НУЧК
2025**

УДК 547
Я66

*Рекомендовано вченою радою Національного університету
«Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка,
протокол № 1 від 29 серпня 2025.*

Рецензенти:

Курмакова І.М., –завідувач кафедри хімії, технологій та фармації Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка, професор, доктор технічних наук

Циганков С. А. – доцент кафедри хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя, кандидат хімічних наук

Янченко В.О.

Я66 Стратегія сучасного органічного синтезу (утворення С-Н зв'язків).
Навчальний посібник / **В.О. Янченко** Чернігів: НУЧК, 2025. 218 с.

У посібнику висвітлено сучасний погляд на процеси відновлення органічних субстратів. Розглянуто гідрування кратних карбон-карбон зв'язків, відновлення гідридами алюмінію, бору і їх комплексами та силанами, особливості гідрування кратних карбон-оксиген та карбон-нітроген зв'язків та заміну функціональних груп на атом гідрогену. Представлено ряд механізмів різноманітних реакцій відновлення.

Для студентів, магістрантів, аспірантів та викладачів хімічних, фармацевтичних та біологічних спеціальностей закладів вищої освіти.

© В.О. Янченко, 2025

Передмова

Процеси відновлення посідають одне з центральних місць у сучасному органічному синтезі. Завдяки здатності селективної модифікації функціональних груп, цей процес є незамінним інструментом для побудови складних молекул як у лабораторних умовах, так і в промисловості. Відновлення дозволяє перетворювати карбонільні сполуки на спирти, нітрогрупи — на аміни, а ненасичені зв'язки — на насичені, відкриваючи шлях до широкого спектра структурно та функціонально різноманітних сполук, в тому числі і аналогів природних сполук.

Особливої важливості ці процеси набули для синтезу фармацевтичних субстанцій, де ставляться високі вимоги до стереоселективності і чистоти продуктів та диктується необхідність точного контролю хімічного перебігу реакцій.

В останні роки активно розвиваються також екологічно безпечні методи відновлення — зокрема ті, що базуються на використанні водню, ферментів або електричного струму, що відповідає принципам сталої та "зеленої" хімії.

Сучасні тенденції в галузі відновлення органічних сполук спрямовані на підвищення ефективності, селективності та екологічності процесів. Одним із провідних напрямів є використання каталітичних систем на основі перехідних металів (Ru, Pd, Ir, Ni), які забезпечують високу активність і селективність за м'яких умов. Особливу увагу також приділяють асиметричному гідруванню з використанням хіральных лігандів або ферментативних систем, що дозволяє одержувати енантімерно чисті цільові продукти.

Іншим важливим вектором розвитку є впровадження принципів «зеленої хімії» — зокрема, використання молекулярного водню як екологічно безпечного відновника.

Зростає інтерес до використання м'яких боровмісних реагентів, наприклад пінаколборан, що забезпечують високу функціональну селективність.

Загалом, сучасні підходи до відновлення органічних субстратів не лише зберігають фундаментальне значення в органічному синтезі, а й відкривають нові можливості для точного та раціонального конструювання складних молекулярних систем.

У першому розділі посібника розглянуто гідрування кратних карбон-карбон зв'язків. Другий розділ присвячений відновленню гідридами та їх комплексами. Третій розділ містить дані про гідрування кратних зв'язків карбон-гетероатом, а в четвертому розглянуто заміну функціональних груп на атом гідрогену.

Кожен розділ містить посилання на літературні джерела, які можна використати для більш детального ознайомлення з описаними методами.

Запропонований посібник перш за все орієнтований на самостійну роботу здобувачів вищої освіти спеціальностей ЕЗ Хімія, І8 Фармація та А4.06 Середня освіта (Хімія) при вивченні курсів «Органічна хімія», «Механізми органічних реакцій», «Органічний синтез», «Стратегії сучасного синтезу» та «Сучасні напрямки синтезу лікарських субстанцій». На думку автора, матеріал даного посібника може бути корисним також аспірантам та викладачам хімічних, фармацевтичних та біологічних спеціальностей закладів вищої освіти, а також для здобувачів вищої освіти за спеціальністю А4.05 Середня освіта (Біологія та здоров'я людини) при вивченні курсу «Будова та властивості органічних сполук».

Розділ 1. Гідрування кратних карбон-карбон зв'язків

1.1. Каталітичне гідрування

Гідрування є одним із важливіших методів хімічної трансформації органічних сполук. Перша згадка про цю реакцію датується 1874 роком, коли було здійснено синтез етану шляхом гідрування ацетилену та етилену. Цей доволі простий експеримент став одним із перших прикладів використання молекулярного водню для насичення кратних зв'язків у присутності каталізаторів.

Потужний поштовх до розвитку процесів гідрування, як універсального методу органічного синтезу, дав французький хімік Поль Сабатьє. У своїх дослідженнях він довів, що молекулярний водень може ефективно реагувати з парами ненасичених органічних сполук на поверхні металічних каталізаторів, зокрема міді або нікелю, за температури 100–300°C. Ці дослідження стали основою для тогочасних технологій гідрування в промисловості на початку ХХ століття. Саме за ці наукові досягнення в галузі гідрування органічних сполук Сабатьє був удостоєний Нобелівської премії з хімії у 1912 році.

Не зважаючи на те, що запропонована методика мала величезне значення на початкових етапах становлення процесів гідрування, згодом вона втратила актуальність. Сучасна хімічна наука використовує значно ефективніші каталізатори, що дозволяють проводити гідрування за м'яких умов (при зниженій температурі та тиску, з вищою селективністю та стабільністю). Застарілий термічний підхід із використанням металів нині майже не застосовується.

Гідрування — це оборотна хімічна реакція, яка знаходиться в динамічній рівновазі з протилежним процесом дегідрування, тобто відщеплення молекули водню з органічної сполуки. За термодинамічними характеристиками гідрування є достатньо екзотермічним процесом: на кожен моль молекулярного водню, що вступає в реакцію, припадає

виділяється близько 105–125 кДж теплоти. Цей тепловий ефект зумовлює низку важливих особливостей, які необхідно враховувати як у лабораторних умовах, так і в промисловості.

Відповідно до принципу Ле Шательє для екзотермічної рівноважної реакція рівновага буде зсуватися у напрямку утворення продуктів (у нашому випадку — гідрованих сполук) при зниженні температури. Тобто, для досягнення максимального виходу цільового продукту доцільно проводити реакцію за якомога нижчої температури. Проте на практиці діє й інший фактор — кінетика реакції, яка сповільнюється за знижених температур. Тому необхідно досягти компромісу між термодинамічними та кінетичними факторами, що впливають на зсув рівноваги, та забезпечити достатню швидкість процесу синтезу.

У промисловому масштабі ця проблема особливо актуальна. Під час гідрування виділяється значна кількість теплоти, що може призвести до локального підвищення температури реакційної маси. Таке самовільне підвищення температури не лише знижує ефективність процесу за рахунок зміщення рівноваги у зворотньому напрямку (процес дегідрування), а й створює ризики неконтрольованого перебігу реакції або іноді навіть термічного руйнування каталізатора.

Таким чином, розуміння термодинамічної природи гідрування та її врахування на етапі розробки технологічного процесу є ключовими чинниками ефективного й безпечного впровадження цього методу у виробництво.

Каталітичне гідрування зазвичай проводиться в присутності 1–3 % платиного каталізатора. Нікель Ренея, порівняно з благородними металами, застосовується у значно більших кількостях через нижчу каталітичну активність.

Вибір розчинника істотно впливає на ефективність процесу гідрування, однак не завжди найкращі розчинники для молекулярного водню виявляються придатними для всіх реагентів. Наприклад, пентан і гексан мають високу розчинувальну здатність щодо водню, але можуть бути непридатними для розчинення субстратів. Водночас метанол і етанол розчиняють молекулярний водень у три рази гірше, однак залишаються найпоширенішими розчинниками у лабораторній практиці завдяки гарній розчинності широкого спектра органічних сполук.

Крім зазначених розчинників для проведення реакції гідрування застосовують також бензен, циклогексан, діоксан та етанову кислоту. У випадках, коли субстрат добре розчиняється у воді (наприклад, карбонові кислоти або їх солі), є можливим використання водного середовища.

Каталізатори, що використовуються для гідрування, умовно можна поділити на дві основні групи:

Гетерогенні каталізатори — тверді речовини, які не розчиняються у реакційному середовищі і утворюють окрему фазу в

рідинній системі. Взаємодія між субстратом і молекулярним воднем в даному випадку відбувається на поверхні цих твердих частинок.

Гомогенні каталізатори розчиняються у рідкій фазі, створюючи однорідну систему. Такі каталізатори часто забезпечують вищу селективність реакцій, однак можуть мати певні обмеження щодо їх стабільності та умов регенерації.

Такий поділ має суттєве значення при виборі умов процесу, типу апаратури та подальшої очистки продуктів реакції.

1.1.1. Гетерогенне гідрування

У переважній більшості випадків молекулярний водень не вступає в реакцію гідрування з органічними сполуками за температур нижче 480 °С. Реакція стає можливою лише на поверхні твердого каталізатора, який адсорбує як водень, так і органічний субстрат, забезпечуючи їх подальшу взаємодію.

Навіть за таких умов реакція каталітичного гідрування характеризується відносно високою енергією активації (у межах 6,5–16 ккал/моль, що встановлено на прикладі гідрування пропену на різних металічних каталізаторах).

Каталітичну активність металів для цього процесу можна представити наступним рядом:



Однак у промисловості та лабораторній практиці найчастіше використовують платину, паладій, нікель, а також родій і рутеній враховуючи їхню високу активність і відносну доступність.

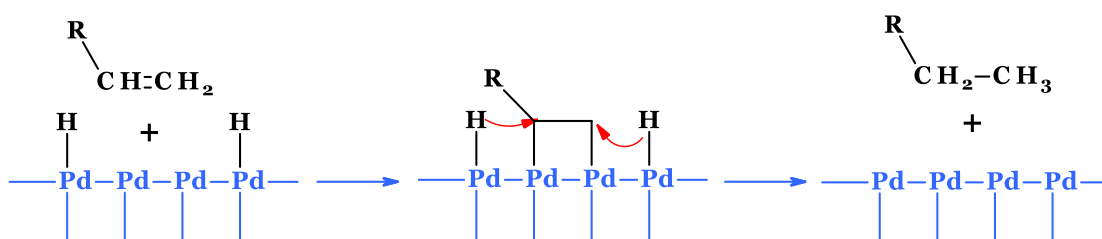


Рис. 1.1. Механізм гідрування алкєну на паладії

Вважається, що водень при контакті з каталізатором на його поверхні утворює гідриди, в той час як алкен, приєднуючись до поверхні каталізатора, утворює з ним ковалентні зв'язки. При ковалентних коливаннях молекул один із зв'язків алкєну з металом руйнується, що призводить до захоплення атомом карбону одного з найближчих атомів гідрогену. Руйнування наступного зв'язку метал-С відбувається

аналогічно. Наступна молекула алкену витісняє алкан з поверхні каталізатора і процедура відновлення повторюється (рис. 1.1).

Між приєднанням двох атомів водню може пройти певний часовий проміжок, упродовж якого можливе виникнення побічних процесів — зокрема водневого обміну, *цис-транс*-ізомеризація або міграція подвійного зв'язку. Інтенсивність таких побічних реакцій зростає за умов обмеженого насичення поверхні каталізатора воднем.

Швидкість гідрування суттєво залежить від структури субстрату. Процес відбувається швидше, якщо подвійний зв'язок менш заміщений, тобто оточений меншою кількістю об'ємних груп. Водночас електронні ефекти мають менший вплив на швидкість реакції порівняно з стеричними факторами.

Відновлення алкінів відбувається аналогічно. Реакція не зупиняється на стадії утворення алкену, який повторно гідрується до алкану за вище описаним механізмом.

Якщо ж цільовим продуктом відновлення є алкен, то використовують каталізатор Ліндлара (гетерогенний каталізатор, що складається з паладію, нанесеного на кальцію карбонат або барію сульфат, який потім пасивований різними формами плюмбуму або сульфуру).

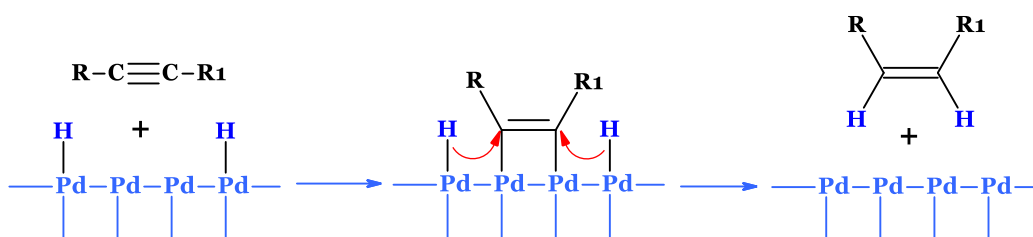


Рис. 1.2. Механізм гідрування алкіну на каталізаторі Ліндлара

Стереохімія гідрування також заслуговує на увагу: оскільки атоми водню приєднуються з одного боку площини подвійного зв'язку (з боку поверхні каталізатора), утворюються переважно продукти *цис*-конфігурації (рис. 1.2). Цей факт має важливе значення при синтезі стереоспецифічних сполук і регіоселективних похідних ненасичених вуглеводнів.

Відновлення молекулярним воднем на металічних каталізаторах є привабливим з точки зору технічної простоти виконання синтезу та легкості виділення цільового продукту. Але такий шлях відновлення дуже дієвий для простих речовин. Якщо ж в структурі субстрату наявна досить велика кількість функціональних груп, то вони також можуть відновлюватися в одних і тих же умовах. Ці обставини значно обмежують застосування даного методу для відновлення складних структур.

Крім основної реакції гідрування, процес відновлення на

металічному каталізаторі може супроводжуватися **гідрогенолізом** — розщепленням хімічного зв'язку (зокрема C–X, де X — гетероатом або функціональна група) під дією водню. Ця побічна реакція є особливо характерною для таких гетерогенних каталізаторів, як паладій, платина або нікель, і може призводити до зниження селективності гідрування. Гідрогеноліз часто відбувається у випадках, коли субстрат містить бензильні, алільні або гетероатомні функціональні групи, чутливі до розриву зв'язків при активації на поверхні металу.

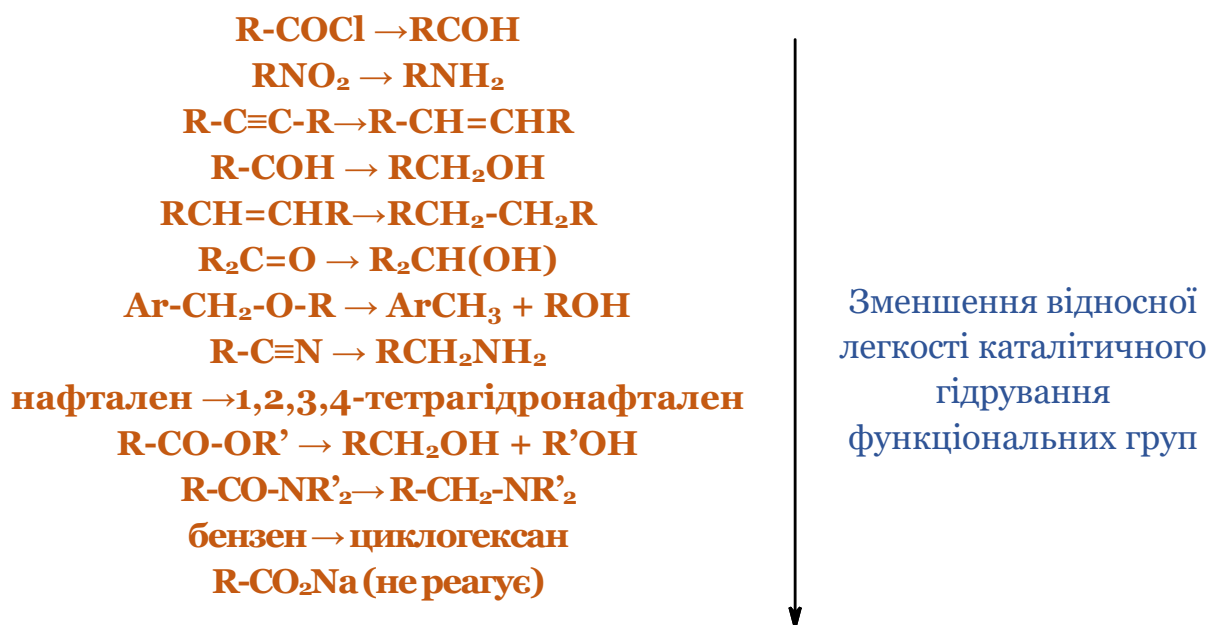
Управляти процесом відновлення можна, якщо врахувати відносну швидкість гідрування різних функціональних груп на різних каталізаторах. Платинові каталізатори значно краще гідрують карбонільну групу ніж кратний зв'язок та арильні системи. Відносну швидкість гідрування на платині можна представити наступною схемою:



У випадку паладієвих каталізаторів картина дещо міняється:



Відносна легкість каталітичного гідрування функціональних груп падає в наведеному ряду:



1.1.1. Гетерогенні каталізатори

Спочатку для каталітичного гідрування застосовували колоїдну платину та платинову губку. Однак з часом вони вийшли з ужитку і їм на зміну прийшли більш стабільні системи, чільне місце серед яких посідає платини(IV) оксид (PtO₂) — так званий **каталізатор Адамса**.

Це стабільний коричневий порошок, який під дією молекулярного водню відновлюється до металеві платини з утворенням активної поверхні з надзвичайно високою каталітичною активністю. Каталізатор активується у присутності деяких солей металів, проте є чутливим до отрут каталізаторів, наприклад, сполуки сульфуру, що значно знижують його ефективність. Водночас він залишається хімічно стійким у середовищі сильних органічних і мінеральних кислот, що значно розширює сферу його застосування.

З метою збільшення ефективності гідрування платину наносять на тверді носії — активоване вугілля, силікагель, барію сульфат тощо. Отримання таких каталітичних систем здійснюється шляхом відновлення платинохлороводневої кислоти у водних суспензіях. У результаті утворюються каталізатори з масовим вмістом платини 5, 10 або 30 %, які також демонструють високу активність, але часто проявляють пірофорні властивості.

Такі каталізатори придатні для гідрування широкого спектру органічних сполук в умовах кімнатної температури та помірного тиску (1–4 атм). Водночас вони малоефективні для відновлення карбонових кислот та естерів до відповідних спиртів.

Паладієві каталізатори за властивостями близькі до платинових. Паладію(II) оксид (PdO) синтезують із паладій(II) хлориду та натрій нітрату, а елементарний паладій — шляхом відновлення паладій(II) хлориду натрій боргідридом. Паладій також фіксують на таких носіях, як активоване вугілля, кальцій карбонат або барій сульфат, утворюючи каталізатори з масовим вмістом металу 5 або 10 %.

Паладієві каталізатори часто модифікують для досягнення високої селективності. Наприклад, паладій, нанесений на кальцій карбонат та частково деактивований, наприклад, плюмбум(II) ацетатом, відомий як **каталізатор Ліндлара**, застосовується для селективного гідрування алкінів до *цис*-алкенів. Такі системи придатні до використання в сильнокислому або сильнолужному середовищі та ефективні для гідрогенолізу бензильних захисних груп.

Нікель є універсальним та широко застосовуваним каталізатором у лабораторній і промисловій практиці. Його зазвичай наносять на кизельгур (діатоміт), у суспензії якого осаджують нікель(II) карбонат (через реакцію нікель(II) нітрату з натрій карбонатом), далі відновлюють воднем при 450 °С і сушать при температурі 110–120 °С.

Одним із найактивніших таких каталізаторів є **нікель Ренея**, який отримують із нікель-алюмінієвого сплаву шляхом його обробки гарячим розчином натрій гідроксиду (25–50 %). Алюміній розчиняється, а нікель осідає у вигляді тонкодисперсного порошку. Активність каталізатора залежить від умов приготування. Нікель Ренея можна використовувати

для відновлення майже всіх функціональних груп, він не деактивується сульфуром, що і робить його придатним для десульфування сульфурвмісних сполук.

Аналогами за активністю є каталізатори, отримані шляхом відновлення солей нікелю (зокрема, нікель(II) ацетату) натрій боргідридодом. Вони містять значну частину нікель бориду (NiB), не є пірофорними і можуть застосовуватися при кімнатній температурі й атмосферному тиску.

Нікель, який осаджується з розчину нікель(II) хлориду порошкоподібними алюмінієм або цинком, відомий як **каталізатор Урушібари** що демонструє схожу активність до нікелю Ренея.

У деяких реакціях гідрування використовують також каталізатори на основі оксидів купруму, цинку та хрому. Проте їхнє застосування обмежується високими вимогами до температури (150–200 °C) та тиску (100–150 атм). Подібні умови також характерні для каталітичних систем на основі ренію.

Багато нуклеофілів, зокрема меркаптани, сульфідиди, ціаніди та йодидиди, проявляють властивості інгібіторів щодо каталітичної активності таких металів, як платина, паладій і родій.

Видалення каталізаторних отрут із реакційної суміші можна здійснити за допомогою нікелю Ренея, який ефективно десульфує сульфурмісні сполуки утворюючи нікель(II) сульфід. Обробка реакційної суміші шляхом струшування або перемішування з цим каталізатором дозволяє деактивувати отрути, відкриваючи можливість подальшого гідрування за участі благородних металів.

Останнім часом використання наночастинок і нанопористих матеріалів відіграє важливу роль у розвитку ефективних методів гідрування. Наночастинки металів, зокрема благородних (Pt, Pd, Ru), завдяки своїй високій питомій поверхні, забезпечують високу каталітичну активність навіть при низькому вмісті металу.

Використання мікро- та нанобульбашок водню (MNB) привертає значну увагу як ефективний інструмент для безавтоклавного багатофазного гідрування систем типу газ–рідина–тверда речовина (Mase et al., 2013).

Такий підхід забезпечує підвищену концентрацію водню в рідкій фазі, що сприяє ефективнішому насиченню карбон-карбон ненасичених зв'язків без необхідності високого тиску або складного обладнання.

Використання нанопористого золотого каталізатора (AuNPore) продемонструвало високу ефективність у гетерогенному трансферному гідруванні алкінів до Z-алкенів із використанням мурашиної кислоти як джерела водню (Wagh et al., 2015). Реакція відзначається високою хемоселективністю, стереоселективністю та сумісністю з різноманітними функціональними групами (рис. 1.3).

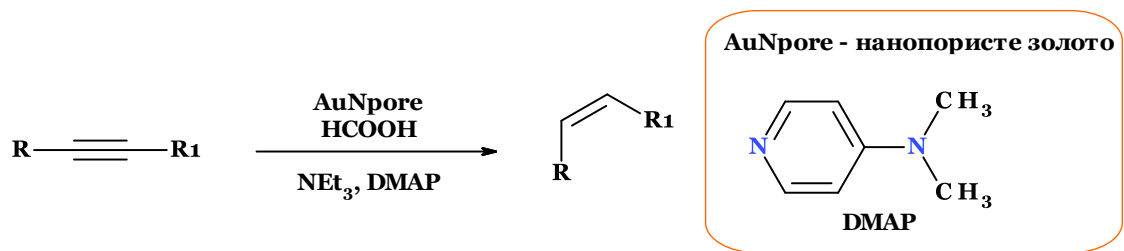


Рис. 1.3. Схема гідратування алкінів з використанням нанопористого золотого каталізатора

Описаний каталізатор забезпечує високі виходи цільових алкенів і зберігає активність після багаторазового використання без втрати ефективності.

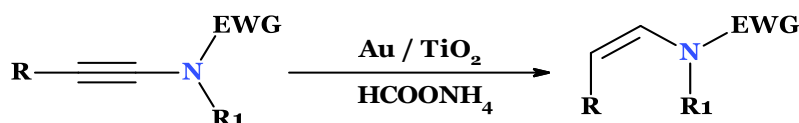


Рис. 1.4. Схема гідратування інамідів на наночастинках золота, нанесених на TiO₂

Стереоселективне гідратування інамідів (Lin et al., 2019) було досліджено на наночастинках золота нанесених на TiO₂ (Au/TiO₂), у поєднанні з недорогим амоній форміатом як джерелом водню (рис. 1.4). Воно дає змогу ефективно отримувати *Z*-енаміди з високою стереоселективністю без застосування молекулярного водню. Механізм реакції подібний до гідратування на каталізаторі Ліндлара (рис. 1.5).

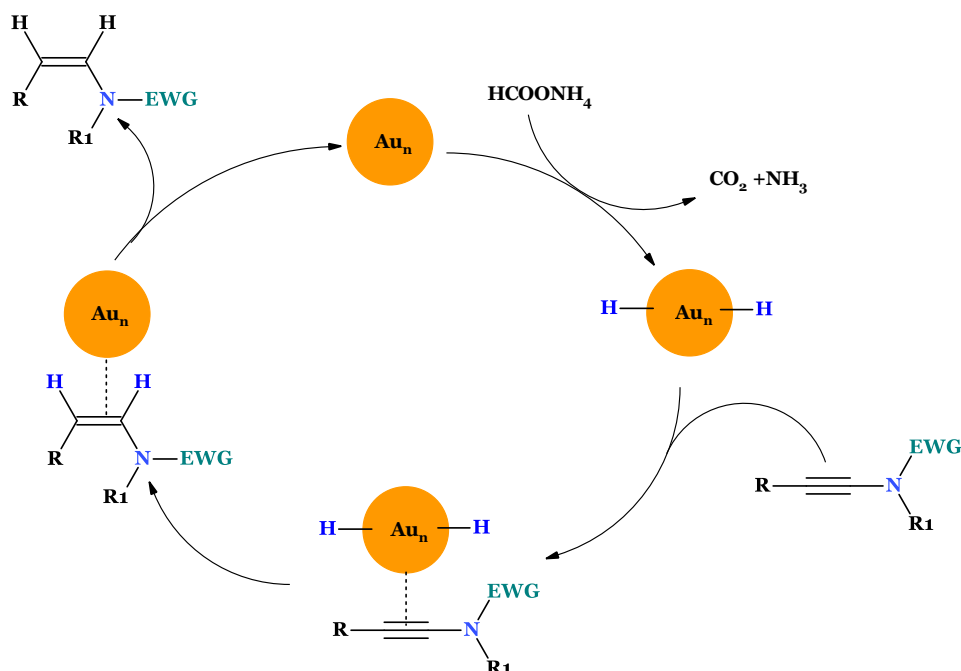


Рис. 1.5. Механізм гідратування інамідів на наночастинках золота, нанесених на TiO₂

1.1.2. Гомогенний каталіз

У процесі гомогенного гідрування як молекулярний водень, так і органічна сполука координаційно приєднуються до комплексного каталізатора, що знаходиться в одній фазі з реакційною сумішшю. Водень у таких умовах проходить через процес активації шляхом дисоціації, що є необхідною умовою його подальшого приєднання до субстрату. Активація водню може відбуватись трьома основними шляхами:

- окиснювальним приєднанням,
- гомолізом зв'язку Н–Н,
- гетеролізом зв'язку Н–Н.

Для механізму гомогенного гідрування найбільш значущим є третій шлях — гетероліз водню, за якого один із атомів водню проявляє електрофільні, а інший — нуклеофільні властивості.

Активація алкену при гомогенному каталізі відбувається через його координацію до атома перехідного металу в комплексі. Важливо зазначити, що алкени не витісняють вже зв'язані ліганди, тож їх координація відбувається лише у випадку наявності *ненасиченого комплексу* — тобто комплексу з вакантними координаційними позиціями. Ефективність зв'язування алкену значною мірою визначається просторовою доступністю подвійного зв'язку та його конфігурацією.

Характерною особливістю більшості відомих гомогенних каталітичних систем є проходження реакції через **дигідридний цикл**, оскільки координаційні комплекси алкенів не здатні ефективно активувати молекулярний водень.

Типовим прикладом є використання **каталізатора Вілкінсона** ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$). Реакція починається з утворення дигідридного комплексу шляхом приєднання H_2 . Далі відбувається координація з алкеном, його міграція і відновлювальне елімінування продукту, після чого ключовий каталітичний інтермедіат включається в черговий цикл реакції (рис. 1.6).

Ключовою, лімітуючою стадією механізму є атака алкену на дигідридний комплекс.

Незважаючи на те, що приєднання атомів гідрогену відбувається послідовно, загальний результат відповідає *син*-приєднанню, тобто обидва атоми гідрогену приєднуються з одного боку до площини подвійного зв'язку. Показано, що гідроген найчастіше атакує з менш утрудненої сторони алкену, що надалі було використано як основний принцип при створенні хіральних гомогенних каталізаторів для енантіоселективного гідрування.

Гомогенний дигідридний механізм має низку переваг порівняно з гетерогенним каталізом: короткий час життя алкільного комплексу дозволяє уникнути побічних реакцій ізомеризації та дозволяє здійснювати навіть точкове дейтерування органічних сполук.

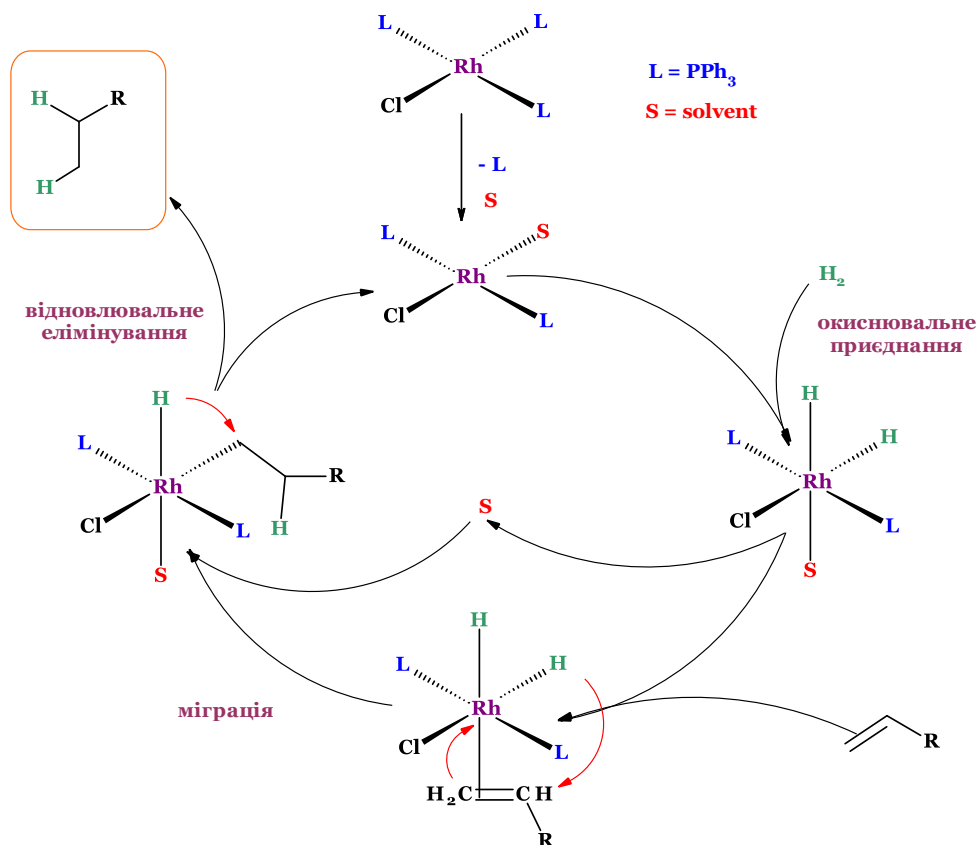


Рис. 1.6. Механізм гідрування термінального алкену на каталізаторі Вілкінсона

Гомогенне гідрування зазвичай проводять за кімнатної температури та атмосферного тиску. Воно менш ефективне і більш селективне, ніж гетерогенне гідрування, тому більше підходить для відновлення складних поліфункціональних субстратів. У промисловості такі каталізатори використовуються тільки в тих випадках, коли не вдалося підібрати відповідний гетерогенний каталізатор, що пов'язано з важкістю виділення їх із реакційної суміші. Проте, хіральний каталізатор на основі родію використовується в промисловому синтезі леводопи.

Гідрування в присутності $(RhH(PPh_3)_4)$ дозволяє селективно відновлювати подвійні карбон-карбон зв'язки не зачіпаючи карбонільну групу.

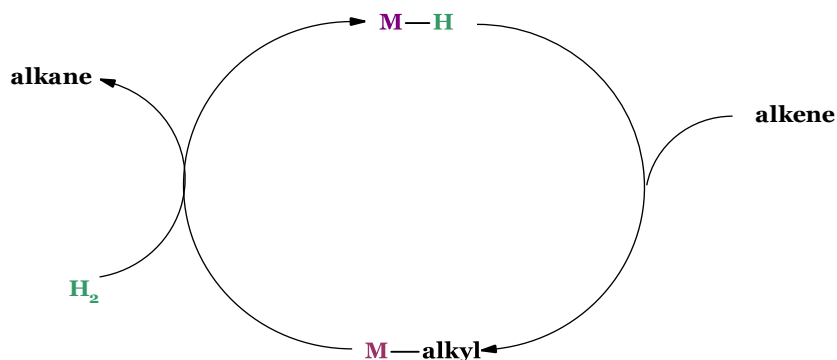


Рис. 1.7. Механізм гідрування алкенів моногідридними каталізаторами

Моногідридні каталізатори, такі як $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, реагують з алкенами (схема 1.7), утворюючи родій-алкільні проміжні продукти, які шляхом подальшої реакції з воднем регенерують вихідний моногідридний каталізатор. Цей механізм зазвичай використовується в каталізаторах гідрування, які містять зв'язок М-Н.

Трансферне гідрування є альтернативою прямому гідруванню з використанням молекулярного H_2 . Воно привертає велику увагу, оскільки процес не вимагає використання горючого газу або складного експериментального обладнання. Хоча каталітичні методи трансферного гідрування кетонів, імінів та поляризованих алкенів (наприклад, α,β -ненасичених кетонів) є добре відпрацьованими, ці каталітичні системи часто демонструють низьку ефективність та вузьку сферу застосування для реакцій трансферного гідрування неполяризованих, неактивованих подвійних зв'язків С-С.

Гідрування активованих алкенів (заміщених стирилкетонів) було здійснено за допомогою донора водню (1-фенілетанолу) при $50\text{ }^\circ\text{C}$ в присутності каталітичної кількості $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$ (рис. 1.8). Авторами дослідження (*Beaupere et al., 1979*) відмічено, що початкова швидкість відновлення збільшується, коли ароматичне кільце містить електроноакцепторні групи, і зменшується в присутності електронодонорних замісників.

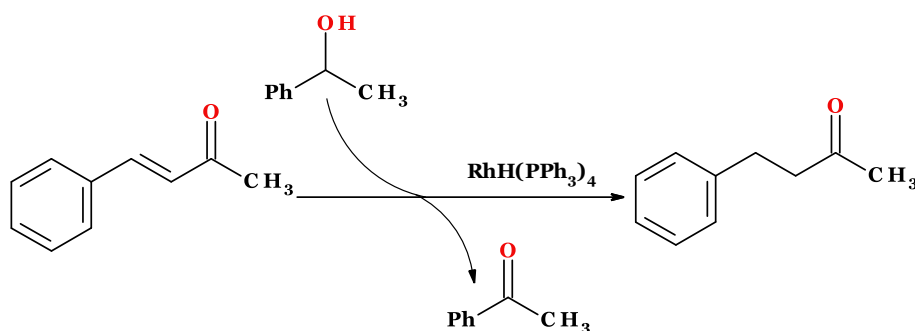


Рис. 1.8. Схема гідрування стирилкетону на каталізаторі $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$

Відомо випадки, коли моногідридні каталізатори каталізують ізомеризацію. (*E*)- α,β -ненасичені карбонільні сполуки можна селективно одержати шляхом Rh-каталізованої ізомеризації вінілових епоксидів (рис. 1.9).

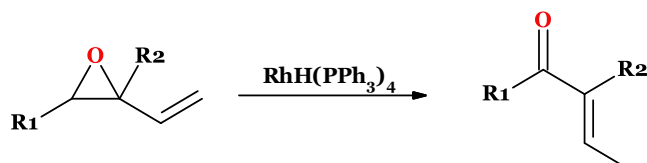


Рис. 1.9. Схема ізомеризації вінілових епоксидів на каталізаторі $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$

Механізм даного перетворення запропонований авторами (*Sato et al.*, 1989) (рис. 1.10).

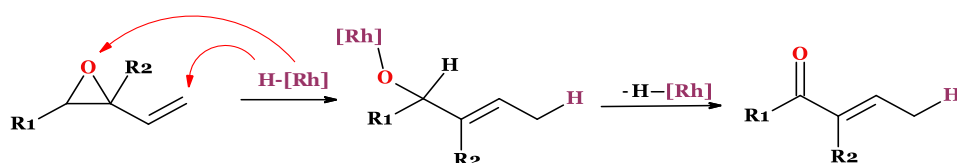
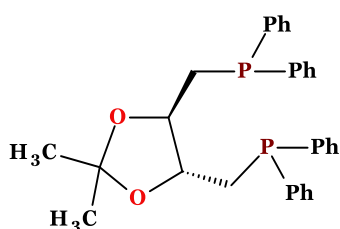


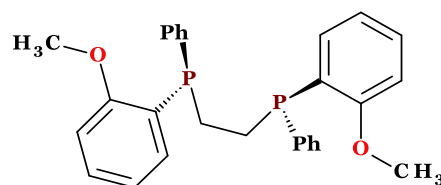
Рис. 1.10. Механізм ізомеризації вінілових епоксидів на каталізаторі $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$

1.1.3. Стереоселективне гідрування

Перші приклади асиметричного гідрування, каталізованого родієвими комплексами, були незалежно описані Г. Хорнером та В. Ноулзом у 1968 році. Ці роботи стали основою для подальшого розвитку енантіоселективного каталізу, за що В. Ноулз отримав Нобелівську премію з хімії у 2001 році. У перших дослідженнях застосовувався варіант каталітично активного комплексу Вілкінсона, модифікованого хіральним фосфіновим лігандом $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)(n\text{-C}_3\text{H}_7)(\text{CH}_3)$. Значного прогресу вдалося досягти після відкриття бідентатних хіральних фосфінових лігандів. Зокрема, А. Каган запропонував хіральний ліганд DIOP, синтезований на основі винної кислоти. Комплекс родію з DIOP каталізував енантіоселективне гідрування похідних α -(ациламіно)коричної кислоти до відповідних амінокислот з енантіомерним надлишком (*ee*) до 80 %. Пізніше було запропоновано інший ефективний ліганд — DIPAMP, що виявив ще вищу селективність.



DIOP

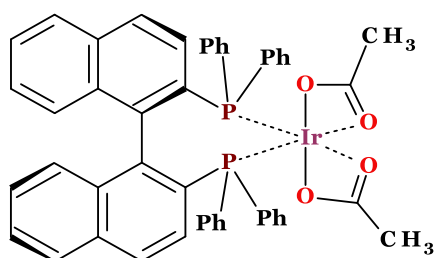


DIPAMP

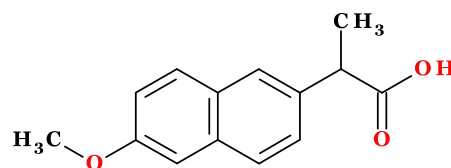
Пошук та оптимізація хіральних лігандів відкрили шлях до промислового синтезу низки природних і синтетичних α -амінокислот з енантіомерним надлишком, який у деяких випадках перевищує 90 %. Застосування подібних систем дозволяє отримувати фармацевтичні субстанції, що відповідають суворим вимогам до енантіомерної чистоти.

Паралельно з розвитком родієвих систем розроблялися методи енантіоселективного гідрування на основі рутенієвих каталізаторів, зокрема під керівництвом Р. Нойорі (Нобелівська премія, 2001). Особливу ефективність виявила система $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{BINAP})$, яка забезпечувала кількісний вихід та високий енантіомерний надлишок (*ee*) при гідруванні α,β -ненасичених карбонових кислот. При цьому каталізатор демонстрував

високу ефективність: кількість використовуваного рутенієвого комплексу була в 100–600 разів меншою, ніж кількість субстрату.



(*R*)-Ru(OAc)₂(BINAP)



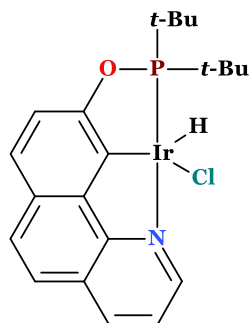
Напроксен

На основі цієї реакції було розроблено промисловий синтез енантімерно чистого напроксену — препарату класу нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

Рутенієві комплекси із хіральними фосфіновими лігандами виявилися також високоефективними при гідруванні енамідів. Ці реакції дозволили здійснити енантіоселективний синтез низки ізохінолінових алкалоїдів.

Сучасні підходи до асиметричного гідрування включають використання хіральних комплексів іридію, лігованих кліщовими лігандами типу NCP.

Іридієвий комплекс (*Y Wang et al., 2018*), що містить жорстку бензохінолінову основу, забезпечує ефективне, м'яке, хіміоселективне гідрування неактивованих кратних карбон-карбон зв'язків етанолом, утворюючи етилацетат як єдиний побічний продукт.



Каталізатор,
лігованих кліщовими
лігандами типу NCP.

Відповідними субстратами для цієї реакції є широкий спектр алкенів, включаючи багатозаміщені алкіл-алкени, арилалкени та гетероатом-заміщені алкени, а також гетероарени та внутрішні алкіни. Етанол є дуже привабливим джерелом водню з огляду на його поширеність та екологічно безпечну природу. Хоча відомо, що ряд комплексів перехідних металів каталізують трансферне гідрування з іPrOH, етанол досі рідко застосовувався для каталітичного трансферного гідрування.

Механізм трансферного гідрування алкенів представлено на рис. 1.11.

Хіральні комплекси іридію, ліговані аніонними оксазолінвмісними кліщовими лігандами типу NCP (*Qian et al., 2021*) забезпечують високу енантіоселективність при гідруванні діарилетенів. Найвищих показників енантіоселективності досягають для субстратів, що мають *орто*-замісники в одній із арильних груп. Зокрема, метильна група, а також хлор або бром

сприяють формуванню в переважній кількості одного енантіомера (рис. 1.12).

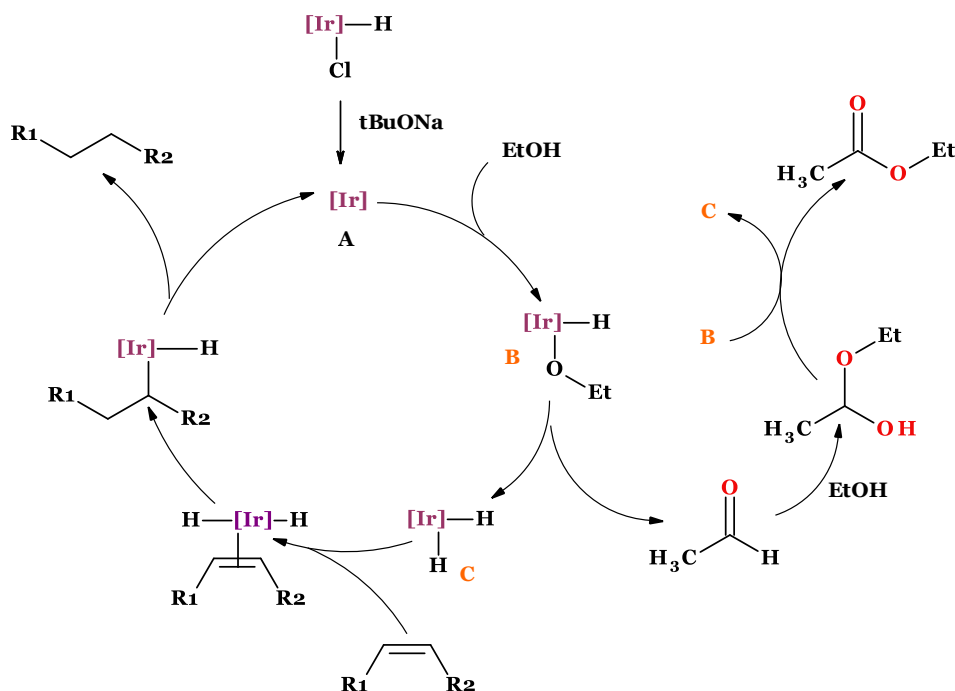


Рис. 1.11. Механізм трансферного гідрювання кратних карбон-карбон зв'язків етанолом

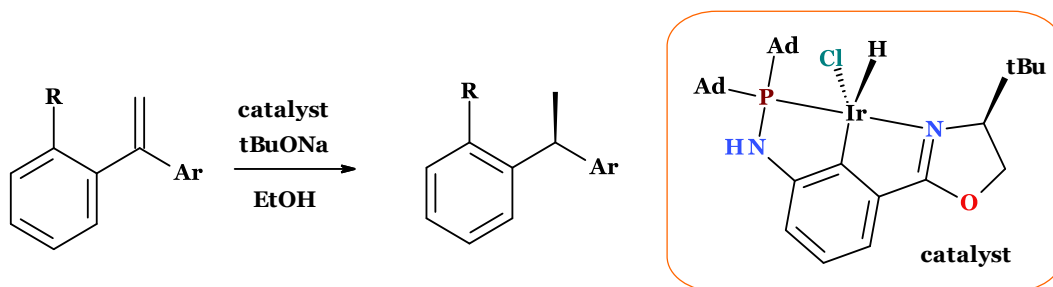


Рис. 1.12. Схема трансферного гідрювання 1,1-діарилетенів етанолом

Хіральні іридієві комплекси також виявляють високу каталітичну активність в реакції асиметричного гідрювання 1-арил-1-алкілетенів (*Tang et al., 2023*). Процес вирізняється надзвичайною енантіоселективністю та толерантністю до функціональних груп (рис. 1.13).

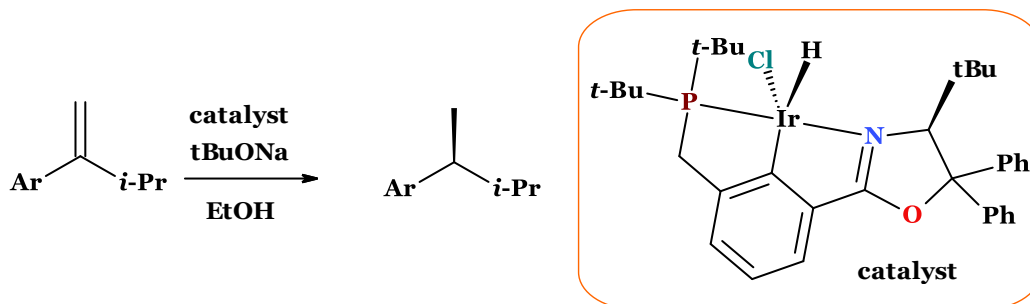


Рис. 1.13. Схема трансферного гідрювання 1-арил-1-алкілетенів етанолом

Інший хіральний іридівий комплекс з оксазоліновим циклом забезпечує трансферне гідрування 1,1-діалкілетенів етанолом (рис. 1.14), утворюючи повністю алкілзаміщені третинні стереоцентри (*Qian et al., 2024*). Механізм реакції аналогічний вище наведеній схемі (рис. 1.11).

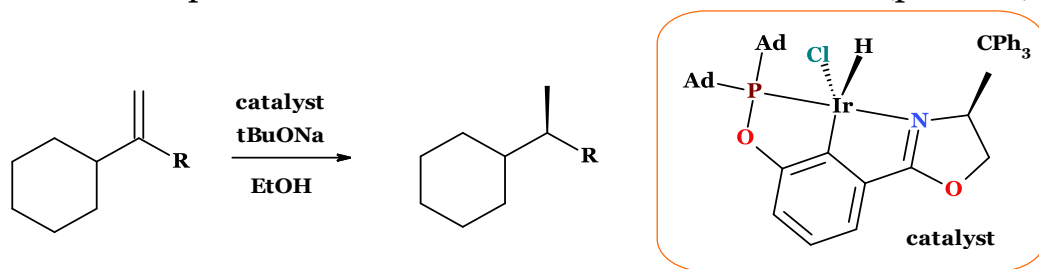


Рис. 1.14. Схема трансферного гідрування 1,1-діалкілетенів етанолом

Високо енантіоселективне гідрування 1,1-діарілетенів можна ефективно здійснювати за допомогою хірального кобальтового комплексу на основі оксазолін-імінопіридинового ліганду (*Chen et al., 2016*). Цей прекаталізатор є стабільним у звичайних умовах і дозволяє проводити реакцію гідрування за атмосферного тиску (рис. 1.15). Важливою особливістю цього процесу є виявлений о-хлорний ефект, який сприяє досягненню надзвичайно високої енантіоселективності.

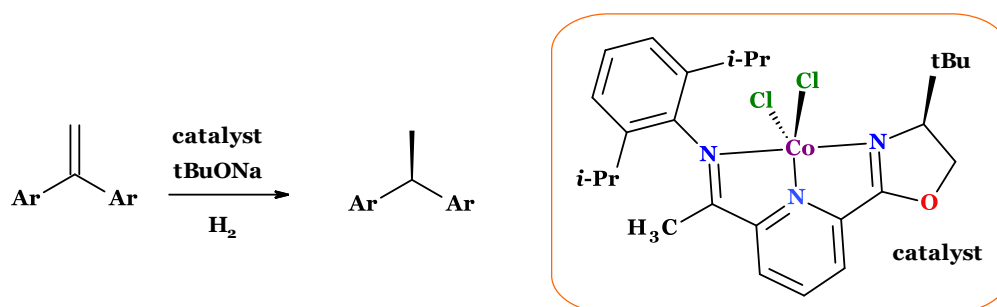


Рис. 1.15. Схема гідрування 1,1-діарілетенів

Використання ферумвмісного каталізатора з хіральним 8-оксазолінімінохіноліновим лігандом дозволяє проводити високо енантіоселективне гідрування мінімально функціоналізованих 1,1-дизаміщених алкенів (рис. 1.16). Реакція проходить за атмосферного тиску з використанням молекулярного водню та забезпечує відмінні виходи цільових хіральних алканів (*Lu et al., 2021*). Запропонований метод вирізняється простотою реалізації, високою селективністю та широкою толерантністю до функціональних груп, що робить його перспективним для застосування у синтезі фармацевтичних сполук і тонкій органічній хімії.

Нікелеві комплекси з біс(N-гетерилсилілен)ксантеновими лігандами демонструють надзвичайно високу активність при гомогенному гідруванні олефінів (рис. 1.17). Реакція відбувається за м'яких умов — при кімнатній температурі та атмосферному тиску (*Wang et al., 2017*).

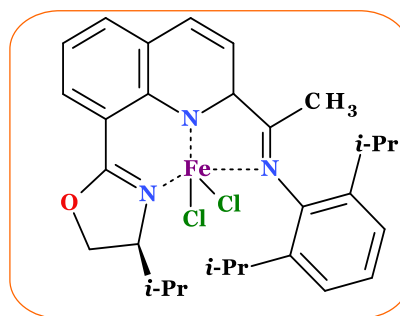
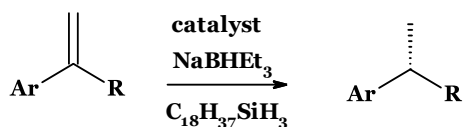


Рис. 1.16. Схема гідрювання 1,1-дизаміщених алкенів з використанням ферумвмісного каталізатора

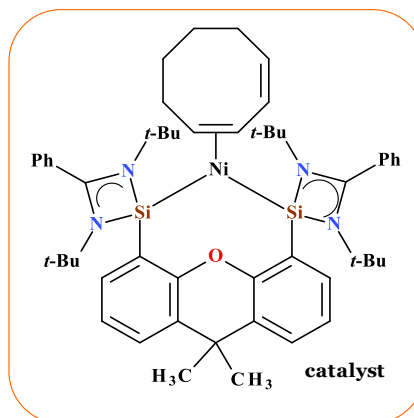
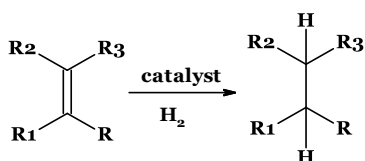


Рис. 1.17. Схема гідрювання алкенів з використанням нікельвмісного каталізатора

Квантово-хімічні розрахунки виявили новий механізм активації H_2 , у якому атоми силіцію активно беруть участь у розщепленні молекули водню й у подальшому перенесенні атомів гідрогену на олефін (рис. 1.18). Такий механізм демонструє потенціал нетрадиційних лігандів для ефективної активації малореакційноспроможних молекул у процесах гідрювання.

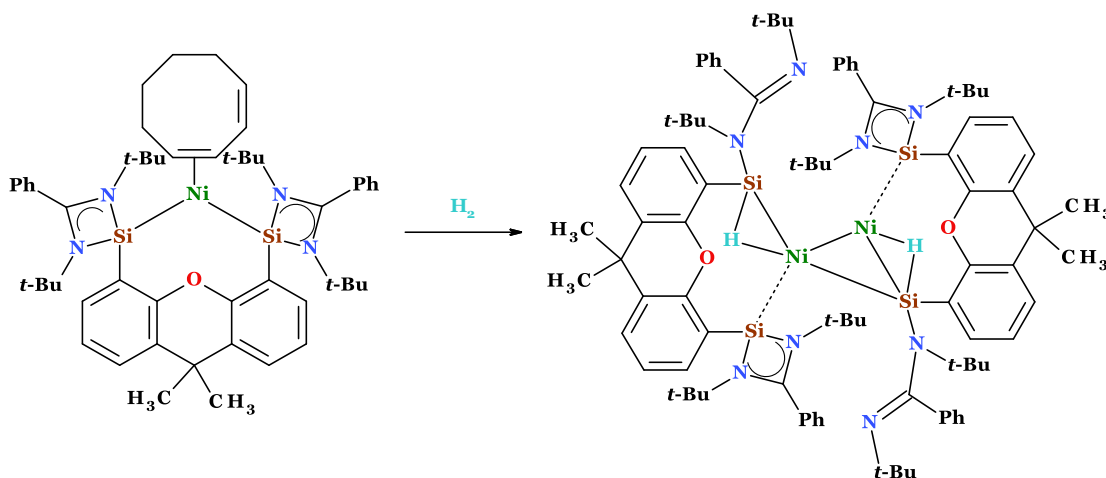


Рис. 1.18. Механізм активації H_2 з використанням нікельвмісного каталізатора з біс(N-гетерилсилілен)ксантеновим лігандом

Використання 1,2-біс(дициклогексилфосфіно)етану (DCyPE) як ліганду дозволило здійснити гідрування алкенів, каталізоване іридієм, за участі 1,4-діоксану як джерела водню (*Zhang et al., 2019*). Дана реакція демонструє високу толерантність до функціональних груп, що потенційно можуть бути відновлені, зокрема карбонільна, нітро-, ціано- та іміногрупа (рис. 1.19).

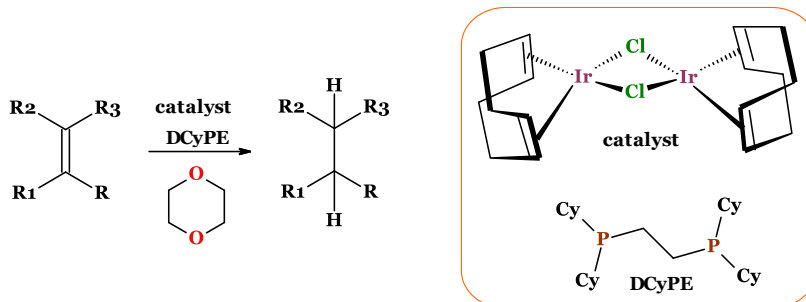


Рис. 1.19. Схема гідрування алкенів, каталізоване іридієм, за участі 1,4-діоксану як джерела водню

Реакція починається з окислювального приєднання 1,4-діоксану зв'язком C(*sp*³)-H у до центру Ir(I) в інтермедіаті **A**, що призводить до утворення моногідридного комплексу Ir(III) **B**. Подальше β-відщеплення гідриду від молекули діоксану утворює дигідрид Ir(III) **C**.

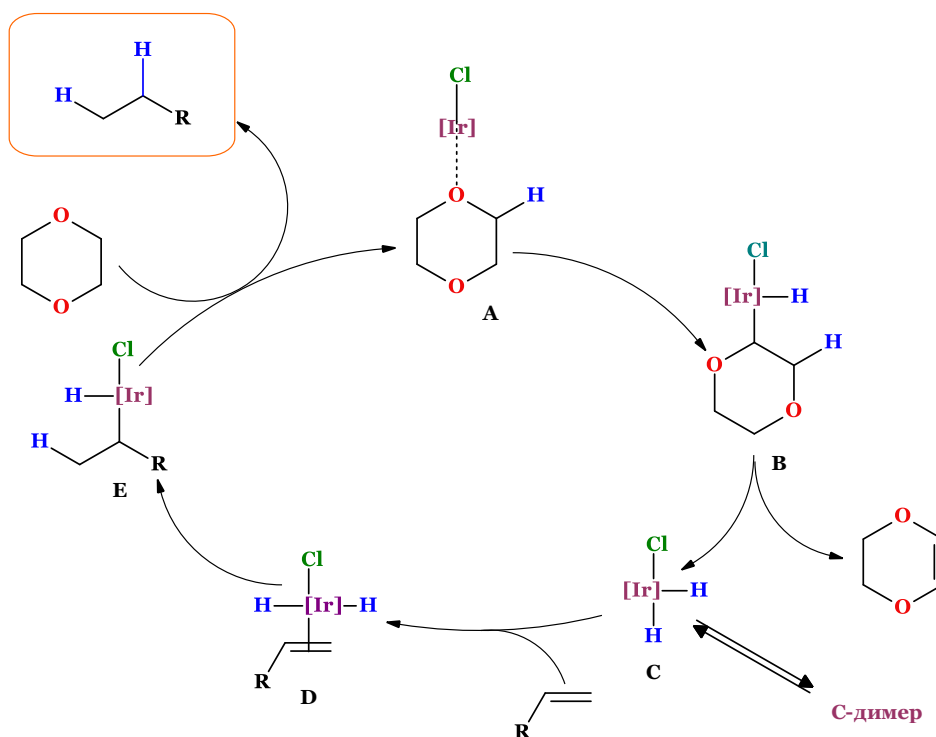


Рис. 1.20. Механізм трансферного гідрування кратних зв'язків 1,4-діоксаном

Залежно від просторових і електронних характеристик фосфінового ліганду, комплекс **C** може перебувати в рівновазі з димерним гідридним іридієвим комплексом **C-димер**, що є позациклічним інтермедіатом. Алкен координується до комплексу **C** з утворенням комплексу **D**, після чого відбувається інсерція алкену у зв'язок Ir-H, утворюючи Ir-алкільний

комплекс **Е**. Згодом відновне елімінування призводить до утворення продукту 1,2-гідрогенування і регенерації початкового комплексу **А** (рис. 1.20).

Використання електронозбагачених фосфінових лігандів сприяє ефективному окислювальному приєднанню $C(sp^3)-H$ зв'язку у 1,4-діоксані, що прискорює утворення комплексу **В**. Використання ж стерично навантажених бісфосфінових лігандів може перешкоджати димеризації комплексу **С**, тим самим зберігаючи активну форму каталізатора в мономерному стані.

Запропоновано (Soltani et al., 2009) м'який іридієвий каталіз для асиметричного трансферного гідрювання β,β -дизаміщених нітроалкенів у воді з використанням також мурашиної кислоти як відновника (рис. 1.21). Реакція проходить за низького значення рН в присутності атмосферного повітря, забезпечуючи високі виходи й енантіоселективність.

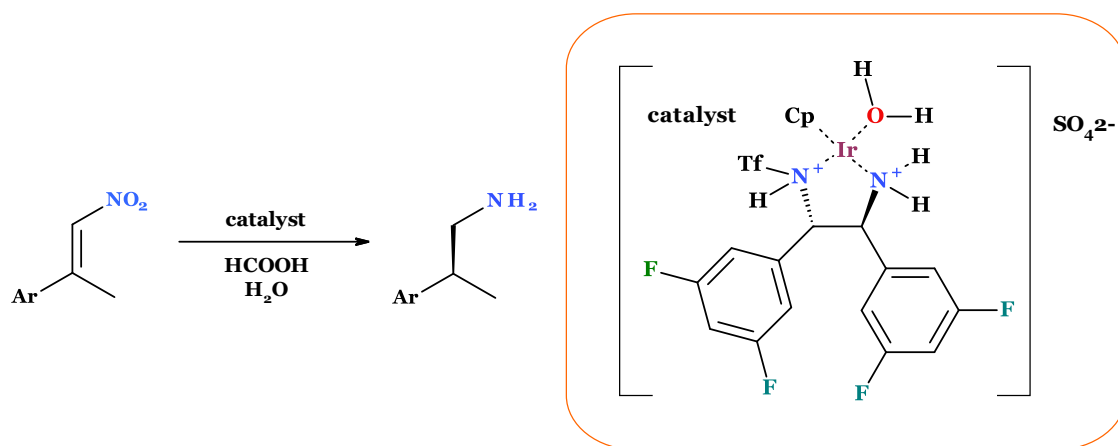


Рис. 1.21. Схема асиметричного трансферного гідрювання β,β -дизаміщених нітроалкенів

Мангановий комплекс Mn(I) з кліщовим лігандом типу PCNHCP ефективно каталізує хемоселективне гідрювання α,β -ненасичених кетонів (Dey et al., 2019) (рис. 1.22). Реакція демонструє широку функціональну толерантність, зокрема до таких груп, як галогени, естерні, амідні, нітрильні, нітрозогрупи в також до алкінів та алкенів. Для більшості субстратів гідрювання відбувається за атмосферного тиску, що робить метод зручним і практичним.

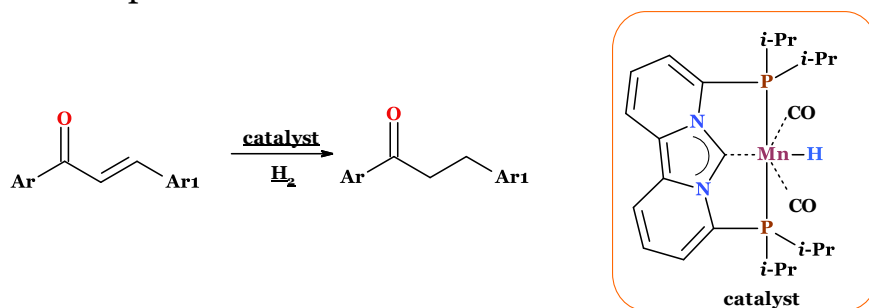


Рис. 1.22. Схема гідрювання α,β -ненасичених кетонів, каталізованого комплексом Mn(I)

Гідрування відбувається за рахунок перенесення гідрид-аніону зовнішньої сфери, а розщеплення молекули водню відбувається гетеролітично через утворення проміжного еноляту мангану *in situ* (рис. 1.23). Описаний метод виявився особливо ефективним для електронodefіцитних халконів, які гідруються значно легше порівняно з електронозбагаченими аналогами.

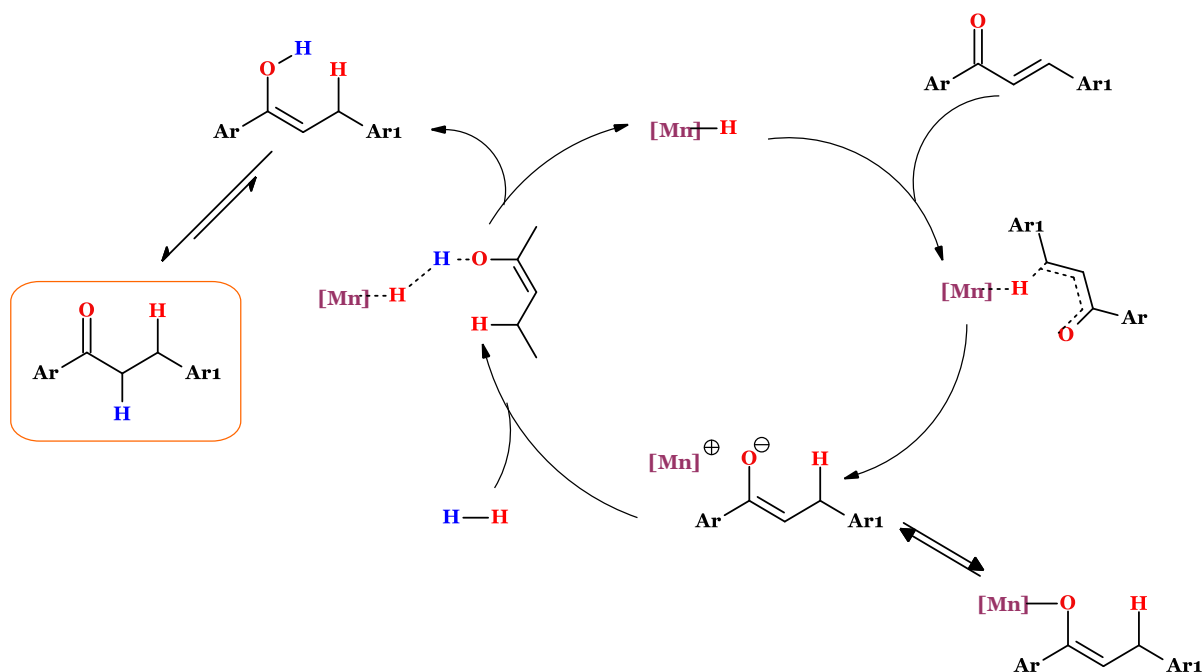


Рис. 1.23. Механізм гідрування α,β -ненасичених кетонів, каталізованого комплексом Mn(I)

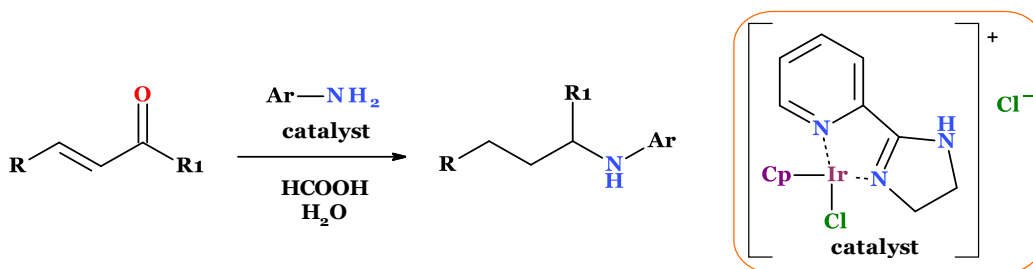


Рис. 1.24. Схема каталізованого іридієвим комплексом трансферного гідрування зв'язків C=C і C=N

Також розроблено одностадійний, екологічно чистий метод синтезу α -алкілованих амінів шляхом трансферного гідрування зв'язків C=C і C=N, каталізований іридієвим комплексом у воді з мурашиною кислотою як джерелом водню (рис. 1.24). Метод демонструє високу хемоселективність, широку толерантність до замісників та ефективність (Luo *et al.*, 2020). Він

базується на утворенні іридій-гідридного проміжного продукту з подальшими 1,4- і 1,2-приєднаннями (рис. 1.25).

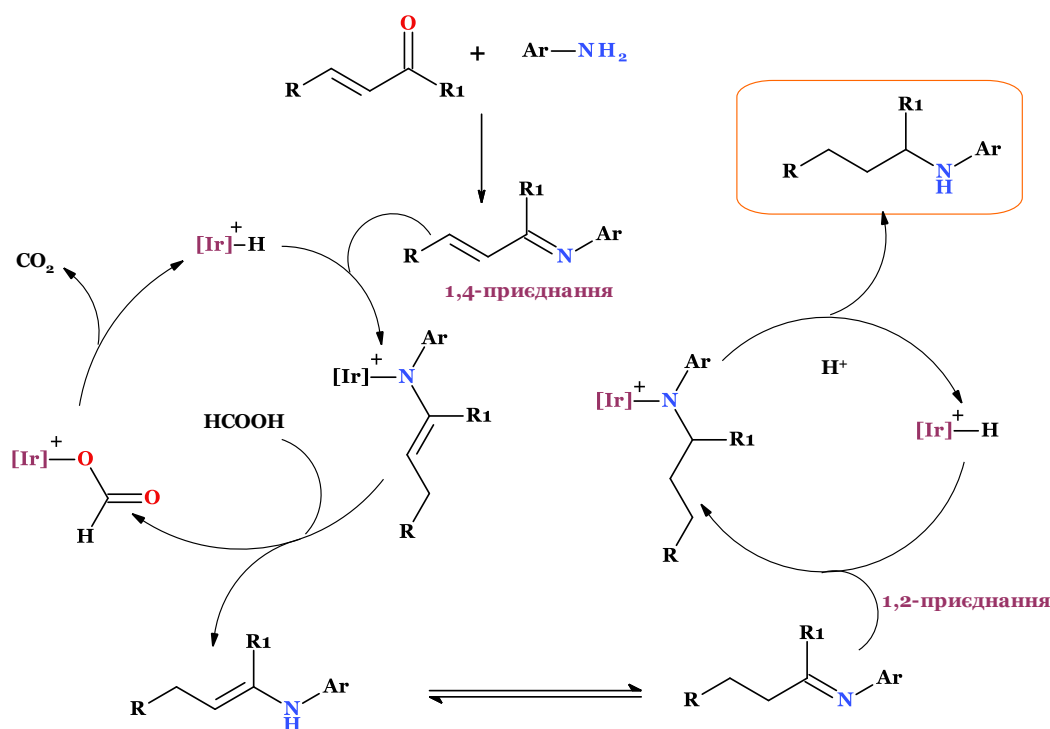


Рис. 1.25. Механізм каталізованого іридієвим комплексом подвійного трансферного гідрування зв'язків $C=C$ і $C=N$ з мурашиною кислотою як джерелом водню

Кобальт-каталізоване регіо- та стереоселективне трансферне гідрування 1,3-дієнів дозволяє ефективно одержувати широкий спектр (*Z*)-1,2-дизаміщених, а також тетразаміщених алкенів з високою стереоселективністю (рис. 1.26). Ключовою перевагою методу є використання води як джерела водню, що забезпечує екологічність і простоту процесу (Wang et al., 2024). Дослідження свідчать про участь у реакції унікального каталітичного циклу $Co(I)/Co(III)$, в межах якого відбувається 1,4-зсув кобальту по дієновій системі.

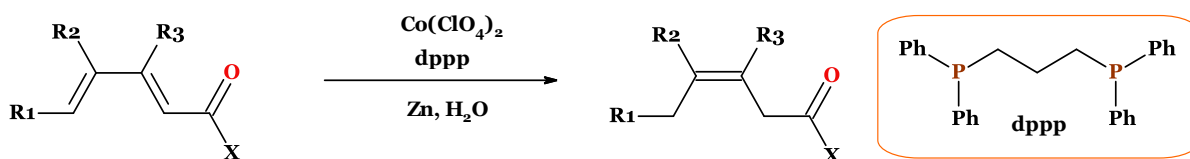


Рис. 1.26. Схема кобальт-каталізованого трансферного гідрування 1,3-дієнів

Метод характеризується високою селективністю, доступністю реагентів, м'якими умовами та здатністю до масштабування, що робить його перспективним для синтезу функціоналізованих алкенів. Механізм даної реакції включає два паралельні каталітичні цикли (рис. 1.27).

Ізомеризація олефінів за участю каталізаторів на основі перехідних металевих є важливою трансформацією, що лежить в основі багатьох хімічних процесів (Biswas et al., 2012).

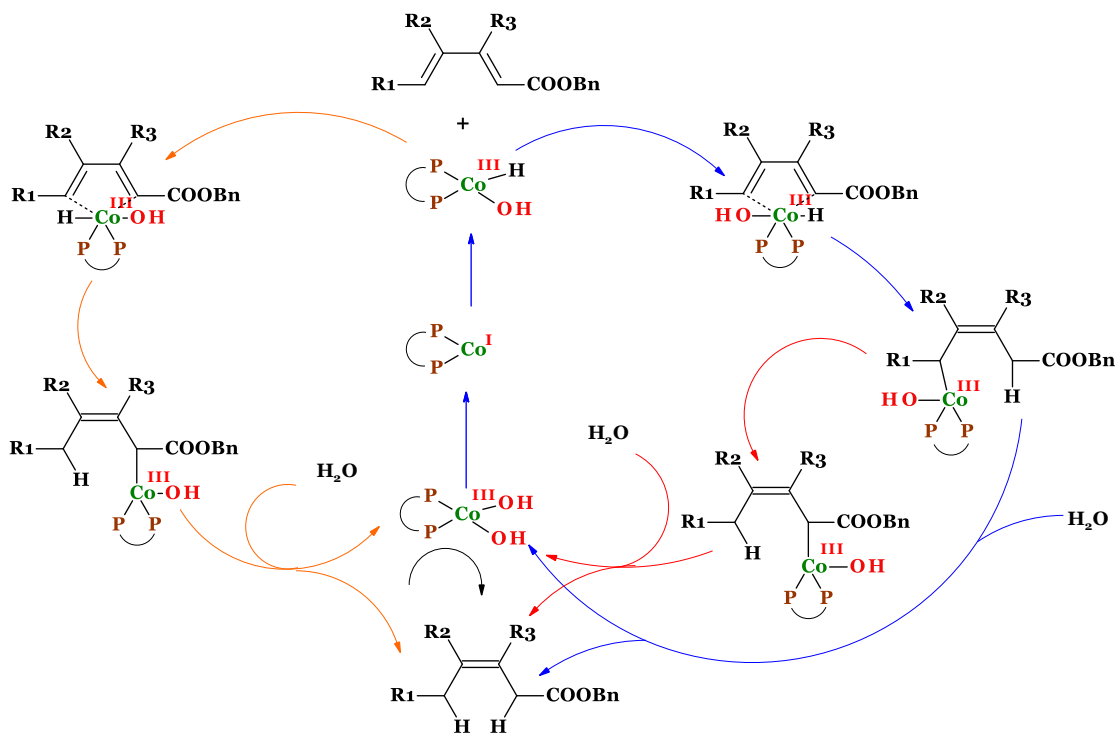


Рис. 1.27. Механізм кобальт-каталізованого трансферного гідрювання 1,3-дієнів

Найпоширеніший механізм включає приєднання металгідридного фрагменту до подвійного зв'язку з подальшим β-елімінуванням, яке й забезпечує міграцію подвійного зв'язку в системі (рис. 1.28).

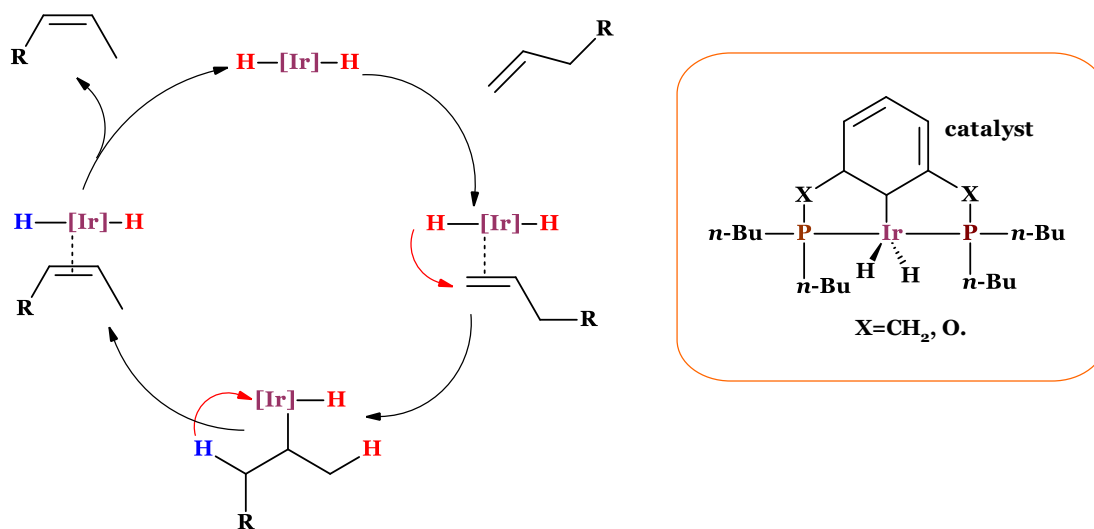


Рис. 1.28. Механізм ізомеризації олефінів за участі каталізатора

Альтернативний механізм за участю π-алільного комплексу передбачає традиційний 1,3-гідридний перенос (рис. 1.29).

Для координаційно ненасичених метал-гідридів переважає перший шлях.

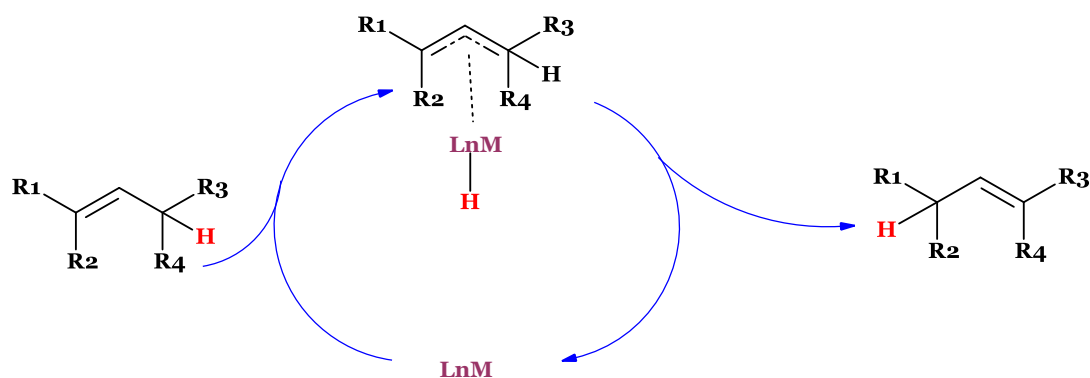


Рис. 1.29. Альтернативний механізм ізомеризації олефінів за участю π -алільного комплексу

Ефективне електрокаталітичне гідрування 1-октену можна здійснити з використанням іридєвого PCP-комплексу, як каталізатора, та води, як джерела водню (*Mollik et al., 2024*).

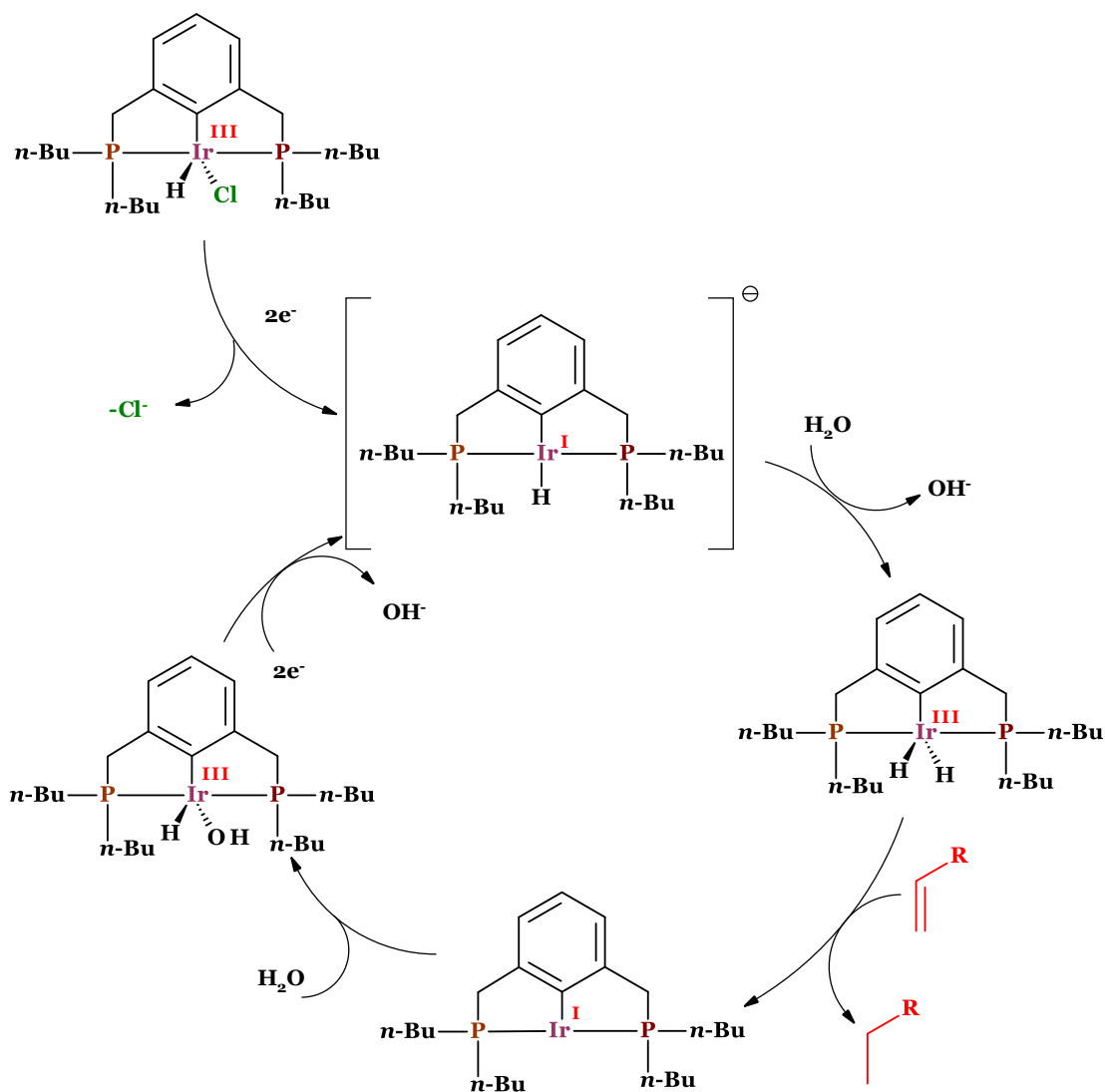


Рис. 1.30 Механізм електрокаталітичного гідрування алкенів з використанням іридєвого PCP-комплексу

Дослідження показали, що відновлення каталізатора супроводжується утворенням активного Ir(I)-гідридного комплексу, який

реагує з водою з утворенням Ir(III) дигідриду. Саме він каталізує гідрування алкену (рис. 1.30). Метод демонструє високу стабільність навіть у лужному середовищі та працює за механізмом, подібним до трансферного гідрування.

Селективне трансферне гідрування алкінів до алкенів можна здійснити із використанням комерційно доступних каталізаторів Граббса першого та другого покоління у поєднанні з мурашиною кислотою як джерела водню (рис. 1.31).

Цей підхід вирізняється високою хемоселективністю і демонструє високу толерантність до широкого спектра функціональних груп, включаючи галогени, ціаногрупу, нітрогрупу, сульфід та навіть алкени.

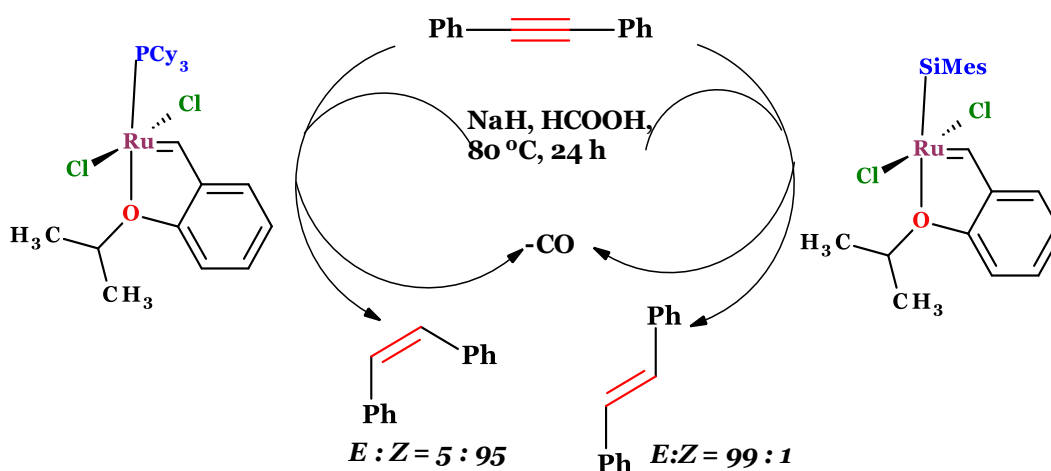


Рис. 1.31. Схема селективного трансферного гідрування алкінів до алкенів її використанням каталізаторів Граббса

Рутенієві комплекси, що використовуються в цьому процесі, зберігають свою активність до метатезису, що дозволяє інтегрувати дану систему в тандемні реакції типу "метатезис + гідрування" (*Kusy et al., 2016*). Такий підхід забезпечує ефективне й селективне одержання алкенів з алкінів, спрощуючи синтетичні маршрути й відкриваючи можливості для покрокового функціонального перетворення ненасичених систем у складному органічному синтезі.

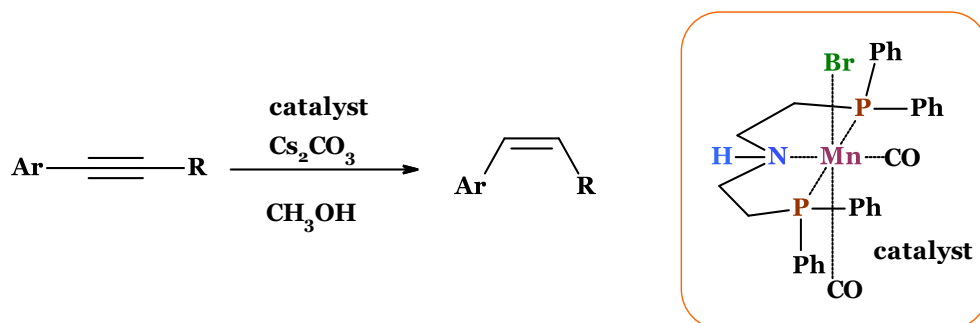


Рис. 1.32. Схема селективного трансферного гідрування алкінів до алкенів із використанням комплексів на основі мангану

Застосування комплексів на основі мангану для трансферного гідратування алкінів із використанням метанолу як джерела водню (Sklyaruk et al., 2020) забезпечує стерео- та хемоселективне відновлення до (*Z*)-алкенів із високими виходами (рис. 1.32).

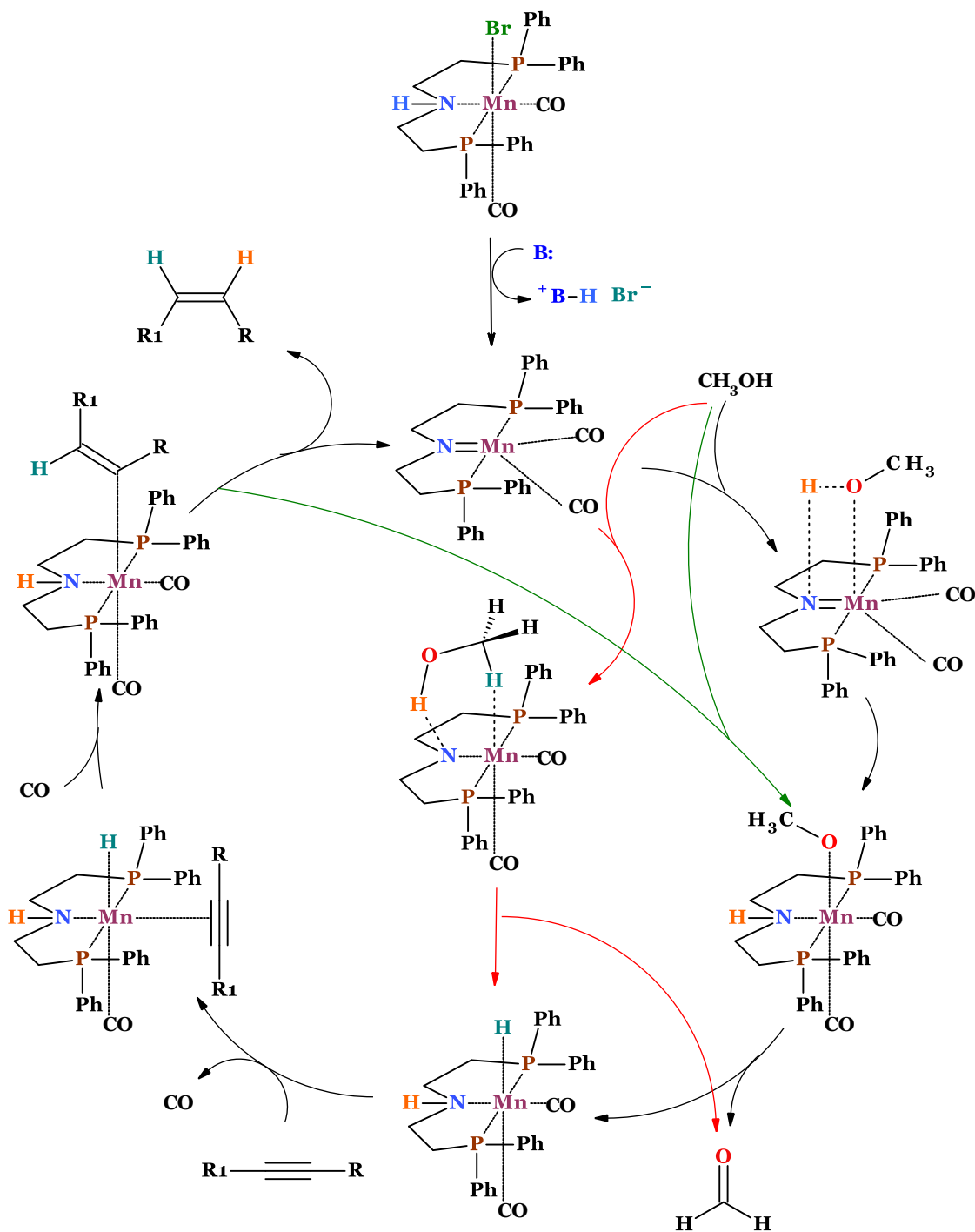


Рис. 1.33. Механізм трансферного гідратування алкінів із використанням комплексів на основі мангану

Такого плану комплекси виступають доволі масштабною альтернативою використання дорогіших металів. Метанол, як промислово доступний донор водню, забезпечує високу ефективність,

зокрема вихід досягав до 97% при співвідношенні ізомерів $Z/E = 98/2$ (рис. 1.33).

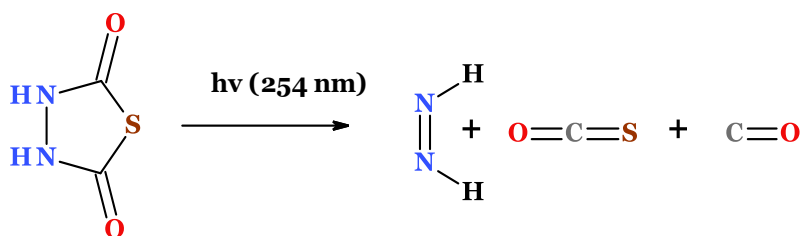
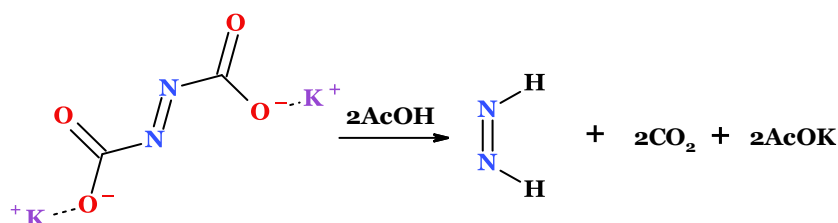
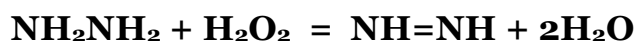
Описаний метод толерує широкий спектр замісників і гетероциклів, хоча термінальні алкіни залишаються поки неактивними.

1.2. Відновлення діїмідом

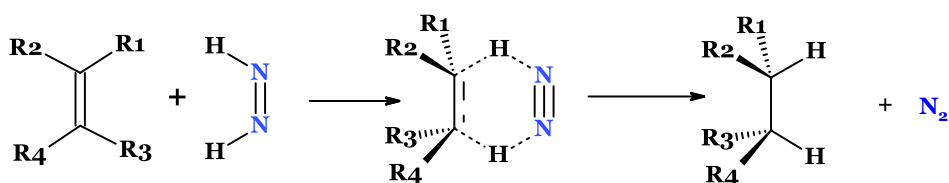
У сучасному органічному синтезі відновлення кратних С–С зв'язків за участю N–N-вмісних сполук, які *in situ* генерують діїмід, набула нового значення. Хоча така трансформація була відома ще з початку ХХ століття, лише в 1960-х роках було чітко встановлено, що саме *цис*-діїмід (діазен) виступає активним відновником.

Однак конкурентне диспропорціонування діїміду з утворенням гідразину й молекулярного азоту знижує ефективність цього процесу, вимагаючи використання значного надлишку реагента. Попри це, метод залишається актуальним завдяки своїй м'якості, селективності та здатності відновлювати менш заміщені або напружені подвійні зв'язки, наприклад у місткових циклічних системах (*Pasto et al., 2001*).

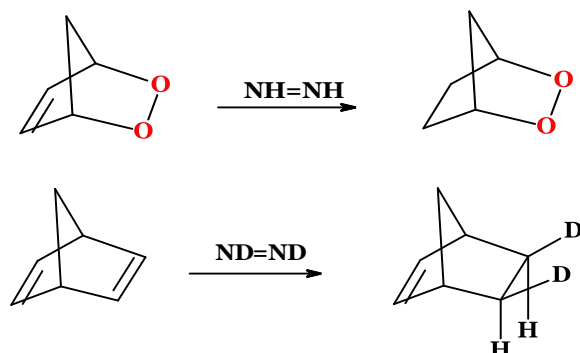
Діїмід (HN=NH) можна отримати *in situ* шляхом окиснення гідразину пероксидом водню в присутності солей Cu(II), термолізом калій азодикарбоксилату або фотолізом 1,3,4-тіадіазолідин-2,5-діону:



Процес гідрування відбувається за стереоселективним *цис*-механізмом електроциклічного приєднання. Діїмід вибірково відновлює кратні зв'язки, надаючи перевагу симетричним і менш заміщеним подвійним зв'язкам.



Особливо ефективний для селективного гідрювання спряжених дієнів і напружених алкенів у місткових системах (Miller et al., 1965).



Олефіни ефективно гідрюються за участі каталізатора на основі похідного вітаміну В2 за присутності гідразину (джерело діїміду) та атмосферного кисню. Процес відзначається високою хімічною ефективністю та екологічністю (утворенням лише води й азоту як побічних продуктів) (рис. 1.34).

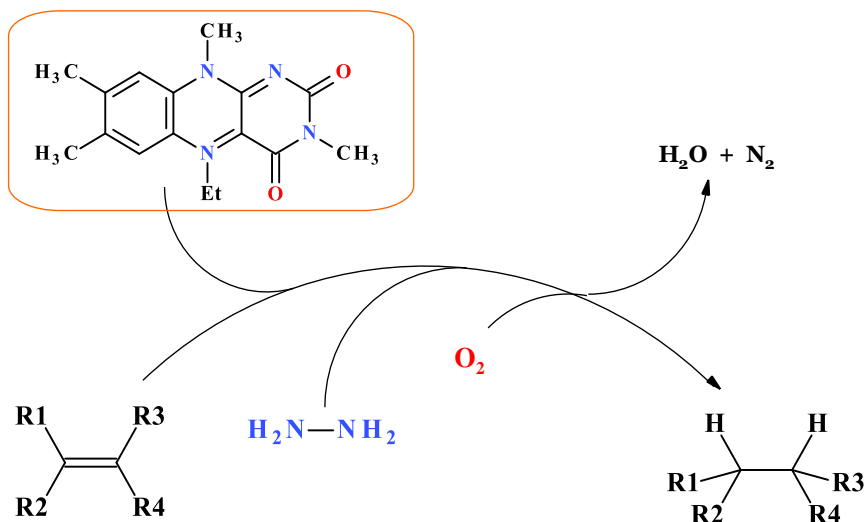


Рис. 1.34. Схема гідрювання алкенів із використанням флавіну за присутності гідразину та атмосферного кисню

Флавіни, які є складовими флавінівмісних оксидаз та монооксигеназ, привертають увагу як рідкісний клас органокаталізаторів, здатних здійснювати аеробні окисні перетворення органічних сполук у м'яких умовах. Більшість таких реакцій за участю флавіназ і синтетичних флавінових каталізаторів проходять за подібним каталізаторним циклом

(рис. 1.35), що включає: перенесення гідрогену від відновника (гідразин) до окисненого флавину; приєднання O_2 до відновленого флавину з утворенням 4а-гідропероксифлавіну (F1OOH); перенесення кисню на субстрат з наступною дегідратацією F1OH або дисоціацією H_2O_2 для регенерації каталізатора (Imada et al., 2005 & 2010).

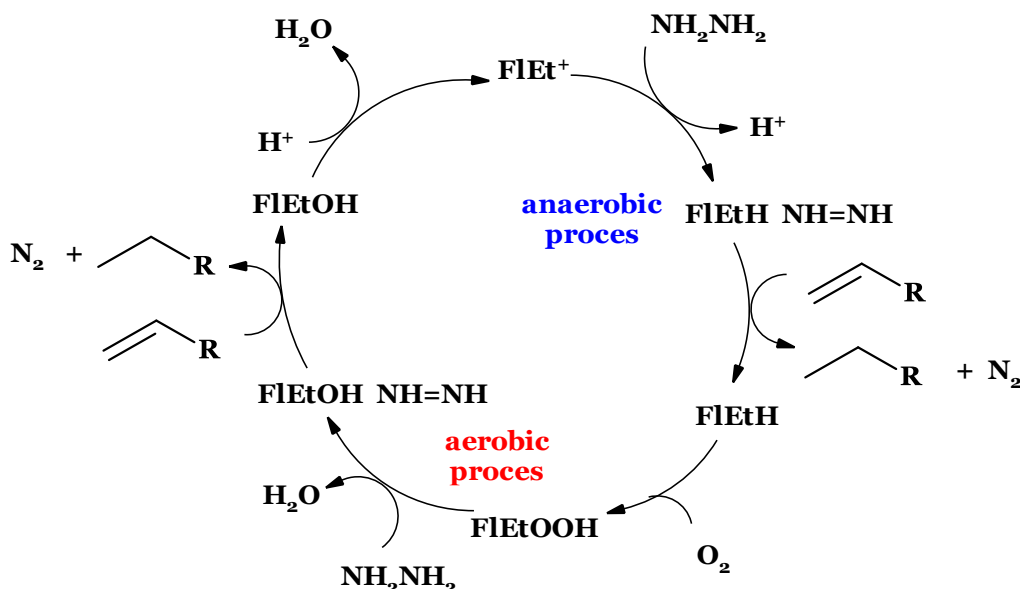


Рис. 1.35. Механізм гідрування алкенів із використанням флавінів за присутності гідразину та атмосферного кисню

1.3. Відновлення естером Ганча

Естери Ганча (похідні 1-4-дигідропіридину)— це м'які відновники, які широко застосовуються в трансферному гідруванні активованих $C=C$, $C=O$ та $C=N$ зв'язків. Їх відновлювальна здатність зростає за присутності кислот Льюїса або Бренстеда, які активують субстрат. При використанні хіральних каталізаторів реакція може відбуватись енантіоселективно, що робить метод цінним для асиметричного синтезу.

Стереогенний центр, що включає атом гідрогену як замісник, є найпоширенішим у хімії, тому розробка енантіоселективних методів гідрування протягом останніх десятиліть привернула велику увагу. Традиційно такі перетворення реалізують, як описано вище, із використанням органометалічних каталізаторів та молекулярного водню. Водночас у біологічних системах більшість стереоцентрів із гідрогеном формуються в результаті ферментативних каскадних процесів, які залучають гідридні кофактори, такі як NADH або FADH₂.

Реалізуючи такий підхід, було запропоновано енантіоселективне органокаталітичне гідридне відновлення (EOHR), у якому роль ферментів і кофакторів виконують малі органічні молекули та дігідропіридинові аналоги, зокрема естери Ганчаа. Цей метод дозволяє енантіоселективно

переносити гідроген на ненасичені субстрати, використовуючи амініні каталізатори.

Дослідники Каліфорнійського технологічного інституту (група Девіда Макміллана, який здобув Нобелівську премію з хімії 2021 року разом із Беньяміном Лістом «за розвиток асиметричного органокаталізу») представили новий біоінспірований метод для енантоселективного органокаталітичного гідридного відновлення (ЕОНР), який дозволяє ефективно переносити гідроген від естерів Ганча до еналів за допомогою каталізаторів. Цей підхід відкриває нові можливості для синтезу високочистих енантіомірів у хімічних реакціях, що використовують органокаталіз.

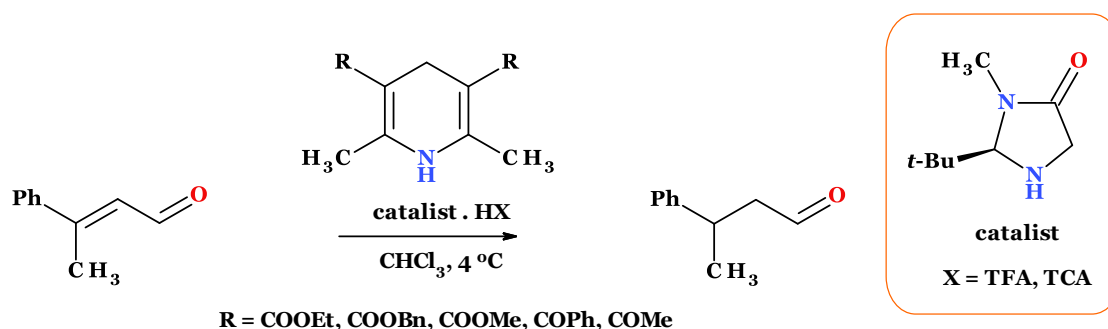


Рис. 1.36. Схема енантіоселективного органокаталітичного гідридного відновлення еналів

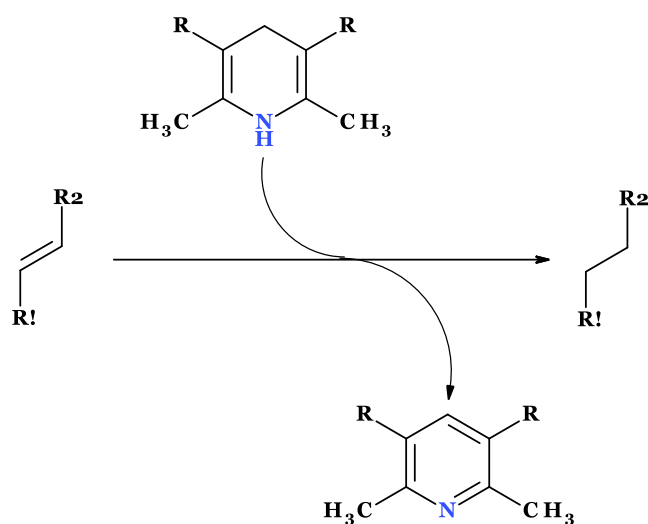


Рис. 1.37. Загальна схема трансферного гідрування із використанням естеру Ганча

Однією з основних особливостей цього методу є використання імідазолідинонових каталізаторів (*Ouellet, et al., 2005*). Вибір розчинника відіграє також важливу роль. Зокрема, CHCl_3 (хлороформ) забезпечував найкращі результати при проведенні реакції при низьких температурах. Дослідження також включало тестування різних дигідропіридиноних

реагентів, серед яких етиловий естер Ганча виявився найбільш ефективним для забезпечення високої енантоселективності (рис. 1.36).

Нольвен Мартін та Бенджамін Ліст з інституту Макса Планка створили серію солей-каталізаторів, які включають хіральні катіони та аніони, які в присутності естеру Ганча показали високу активність та енантоселективність у процесі переносу гідрогену до різних α,β -ненасичених кетонів (Martin et al., 2006). Дослідження виявило, що каталізатори на основі первинних амінів із зниженими стереообмеженнями є більш ефективними для активації кетонів (рис. 1.38).

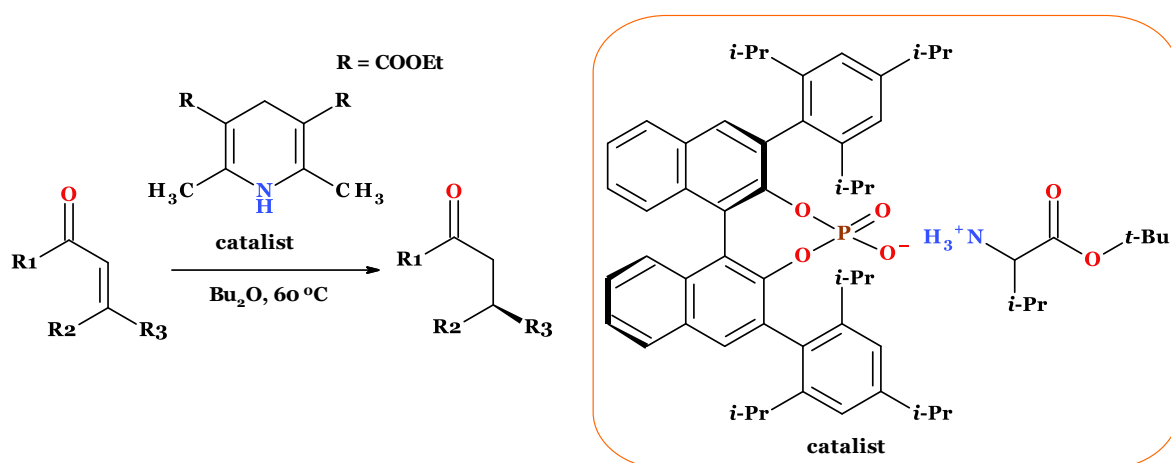


Рис. 1.38. Схема відновлення ненасичених кетонів естером Ганча

Відпрацьовано (Li et al., 2009) ефективний метод асиметричного гідрування енамідів, який базується на синергії хіральної заміщеної фосфатної та ахіральної оцтової кислот. Використання лише субстехіометричної кількості хірального каталізатора у поєднанні з доступною оцтовою кислотою дозволило досягти високої енантіоселективності та виходів навіть при мінімальній завантаженні каталізатора (рис. 1.39). Цей підхід підкреслює переваги подвійної кислотної активації та демонструє нові можливості для асиметричного синтезу.

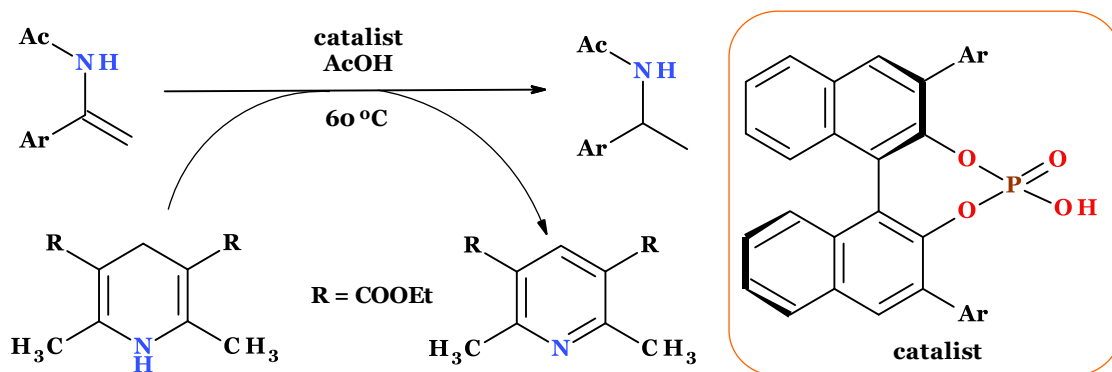


Рис. 1.39. Схема відновлення енамідів естером Ганча

Механізм цієї реакції включає в свій каталітичний цикл естер Ганча як донора атомів гідрогену (трансферне перенесення атомів гідрогену) (рис. 1.40).

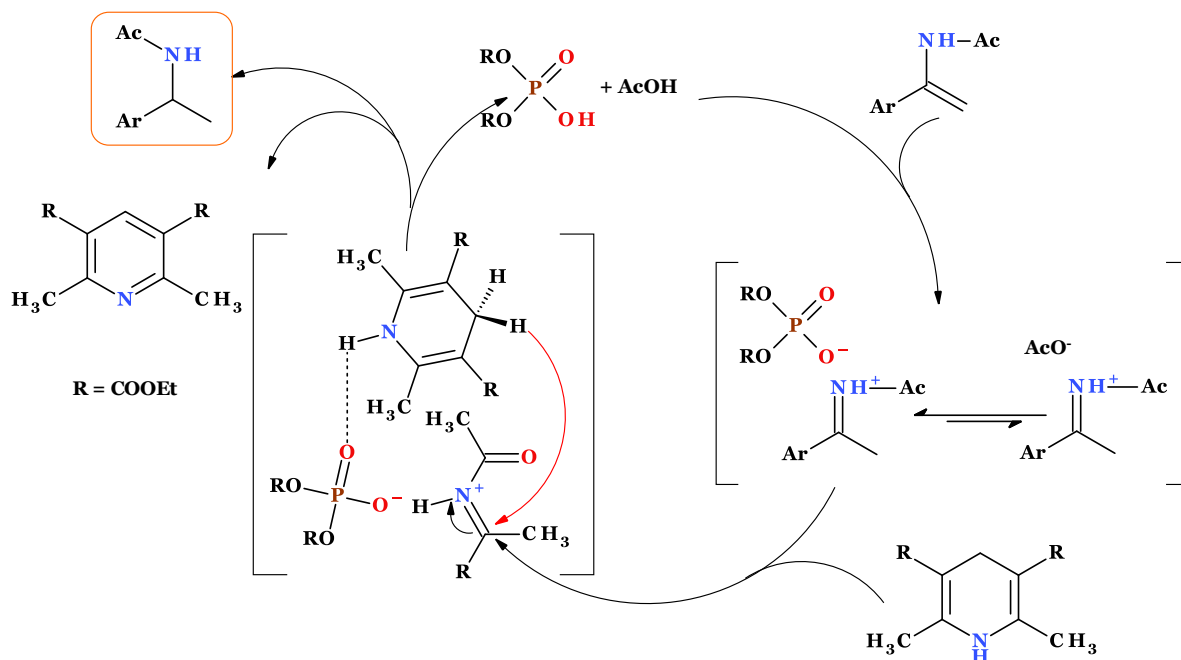


Рис. 1.40. Механізм відновлення енамідів естером Ганча

Естер Ганча, як відновлювальний агент, дозволяє здійснити каскадний процес конденсації Кневенагеля з подальшим відновленням у воді (*Wang et al., 2016*). Різні відновлені аддукти Кневенагеля можна легко синтезувати шляхом прямого алкілювання малодинітрилу, етилціаноацетату та 2-(4-нітрофеніл)ацетонітрилу відповідно (рис. 1.41).

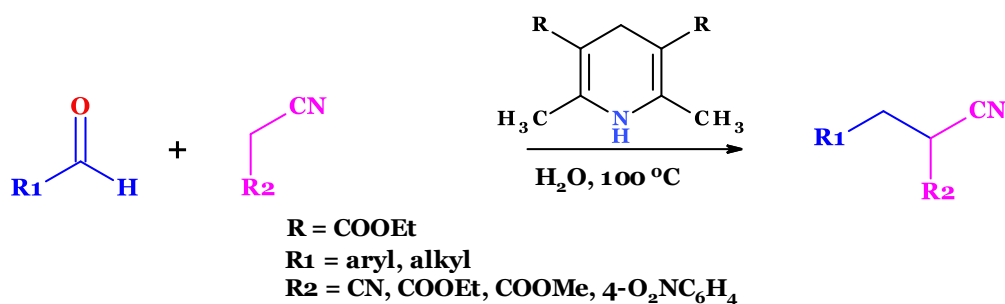


Рис. 1.41. Схема каскадного процесу «конденсації Кневенагеля – відновлення»

Розроблено (*Menche et al., 2006*) біоміметичний метод (імітує природні біосинтетичні шляхи) (рис. 1.42) прямого відновлювального амінування альдегідів та кетонів в присутності каталітичних кількостей тіосечовини та естеру Ганча як джерела водню (рис. 1.43). Він не потребує використання як кислотних, так і металовмісних каталізаторів і дозволяє ефективно синтезувати різноманітні аміни з ароматичних, аліфатичних і гетероароматичних кетонів.

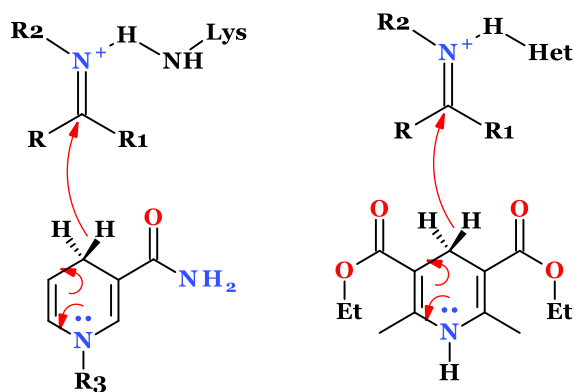


Рис. 1.42. Суть біоміметичного підходу щодо відновлювального амінування карбонільних сполук

Дослідження показали, що каталітична дія тіосечовини пов'язана із утворенням водневих зв'язків із іміновою групою, яка таким чином активується (рис. 1.44).

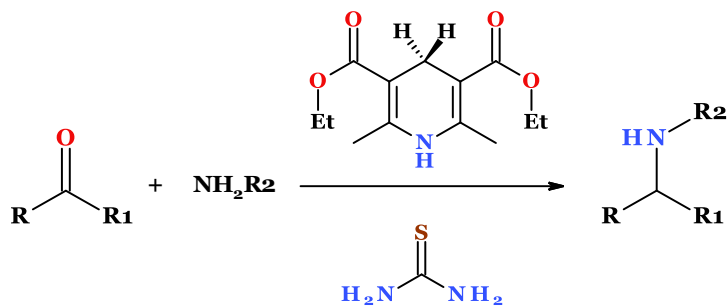


Рис. 1.43. Схема відновлювального амінування карбонільних сполук

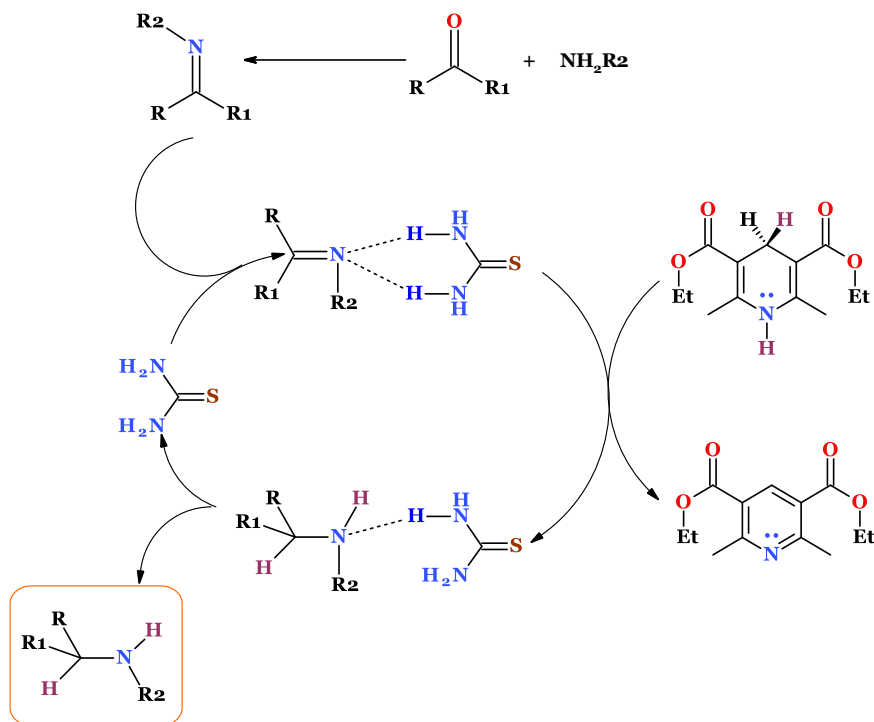


Рис. 1.44. Механізм прямого відновлювального амінування кетонів в присутності каталітичних кількостей тіосечовини та естеру Ганча

Нещодавно було представлено (Lin et al., 2021) інноваційний метод активації хромових каталізаторів за допомогою фотозбудженого естеру Ганча, що забезпечує декарбоксилююче аліювання альдегідів бутадієном (рис. 1.45) за відсутності зовнішніх фотокаталізаторів, металів або додаткових реагентів. На відміну від традиційного металофотокаталізу, який базується на дорогих перехідних металах або органічних барвниках, запропонований підхід демонструє економічну доступність та екологічність.

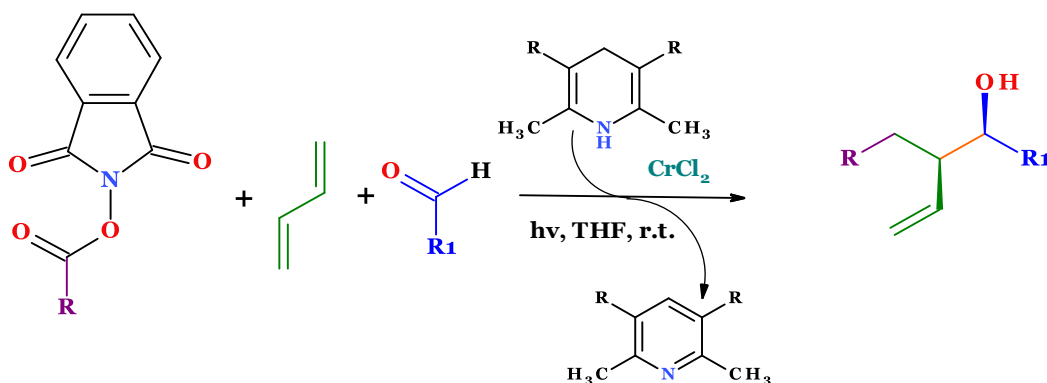


Рис. 1.45. Схема декарбоксилюючого аліювання альдегідів бутадієном

Ключовим етапом процесу є збудження естеру Ганча світлом із довжиною хвилі 400 нм, що призводить до переносу електрона (SET – одноелектронний перенос) на **Cr(III)**, утворюючи активну **Cr(II)**-форму (рис. 1.46).

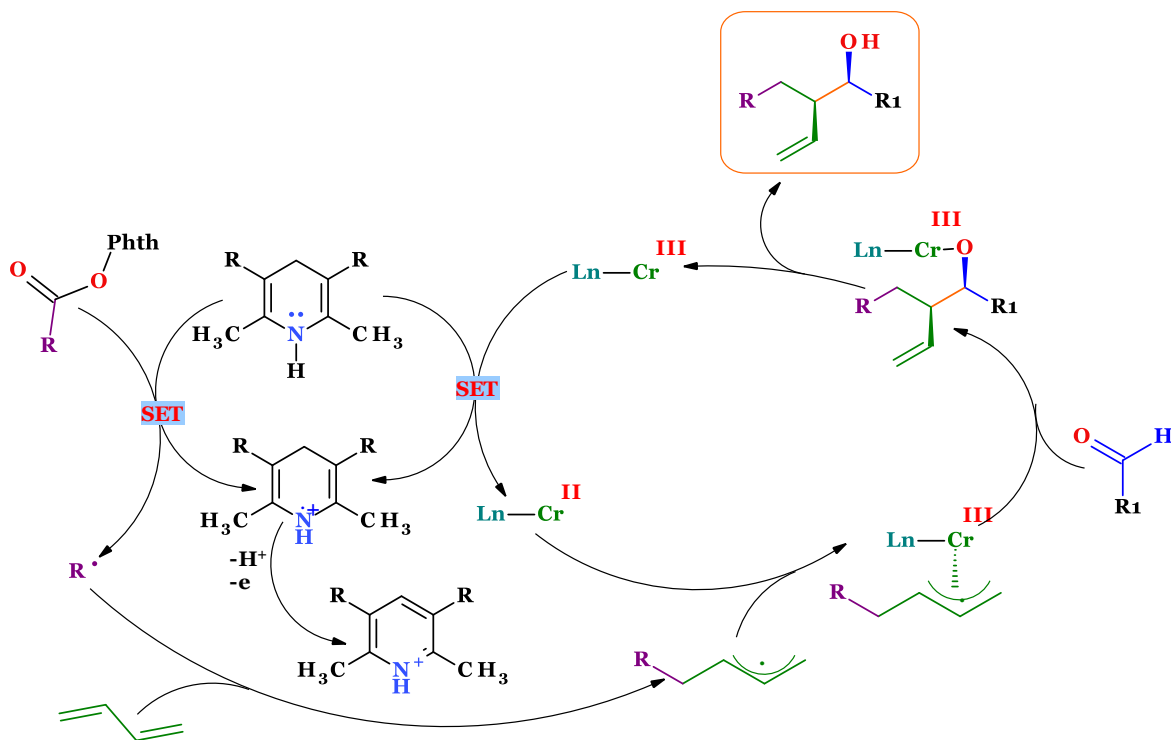


Рис. 1.46. Механізм декарбоксилюючого аліювання альдегідів бутадієном

Отриманий каталізатор сприяє трикомпонентній реакції між альдегідом, бутадієном та похідним аліфатичної кислоти, генеруючи гомоалілові спирти. Розроблена система продемонструвала високу ефективність у тетрагідрофурані (THF)), чутливість до довжини хвилі опромінення (400 нм), а також хорошу толерантність до функціональних груп. Крім зазначеного, метод було адаптовано до асиметричного каталізу, що розширює його застосування в енантіоселективному синтезі. Експериментально підтверджено, що естер Ганча виконує подвійну роль: він не лише відновлює **Cr(III)**, а й генерує алкільні радикали з естерів NHPI (N-гідроксифталіміду), які залучаються до процесу алілювання.

Таким чином, ця стратегія є ефективним та екологічним підходом до побудови зв'язків $C(sp^3)-C(sp^3)$, яка використовує доступні альдегіди та аліфатичні кислоти як джерело алкільних радикалів.

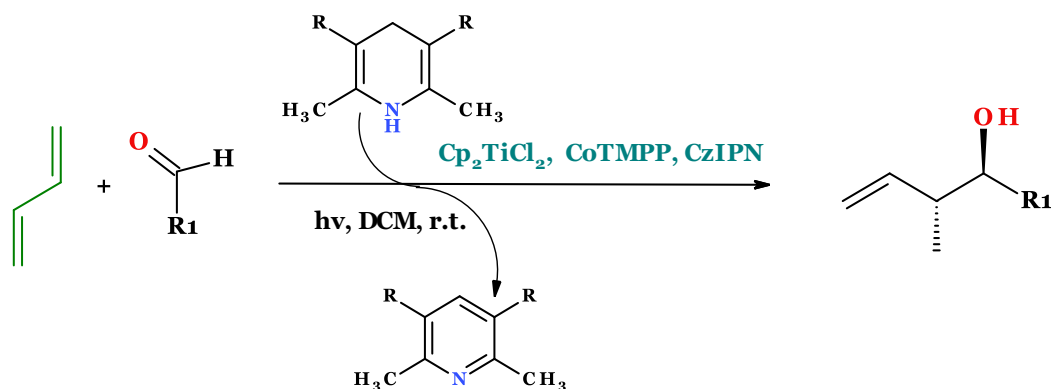


Рис. 1.47. Схема радикального кротилування альдегідів 1,3-бутадієном

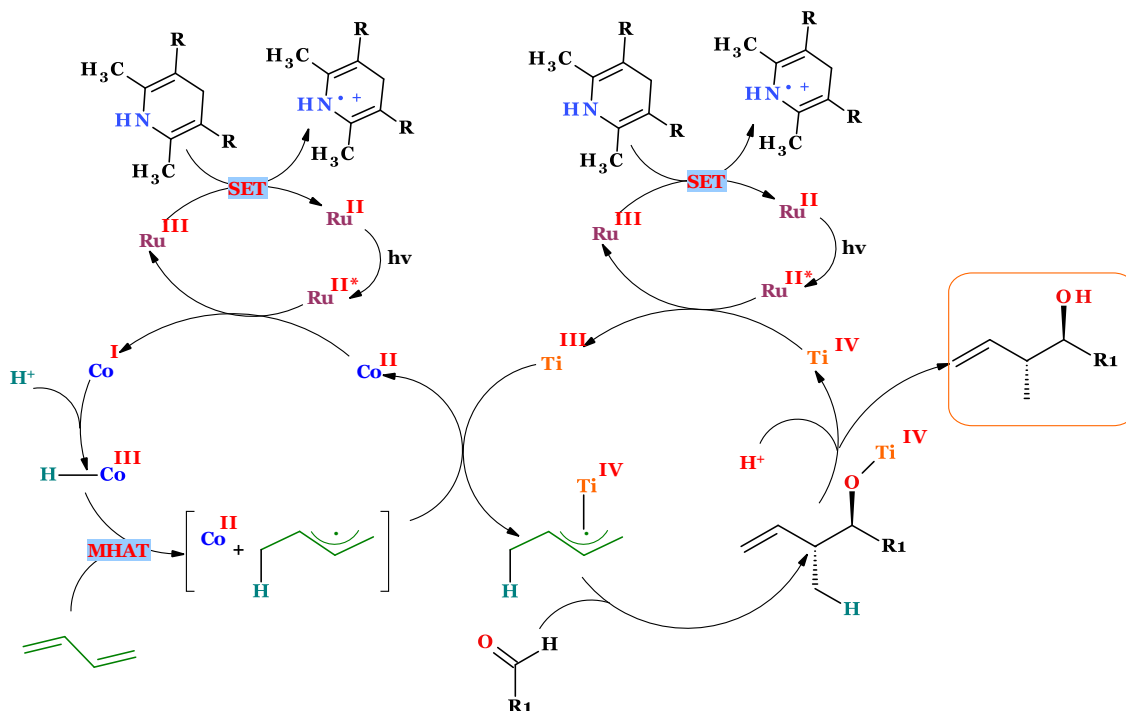


Рис. 1.48. Механізм радикального кротилування альдегідів 1,3-бутадієном

У новітньому дослідженні (*Yan et al., 2023*) представлено метод радикального кротилювання альдегідів 1,3-бутадієном шляхом двокаталізного (кобальт-титан) фотовідновлення (рис. 1.47).

Реакція базується на перенесенні атома гідрогену від метал-гідридного комплексу (МНАТ) з утворенням алільних радикалів, які перехоплюються титаном через утворення нуклеофільного л-алільного комплексу з подальшим алілюванням альдегіду (рис. 1.48). Це, за словами авторів, є першим прикладом фотохімічного МНАТ-функціоналізування дієнів, яке забезпечує високу регіо- та діастереоселективність.

1.4. Відновлення ароматичних сполук

Відновлення ароматичних сполук є ключовим напрямом сучасного органічного синтезу, що дозволяє перетворювати ароматичне ядро в насичені або частково насичені циклічні сполуки. Основні методи відновлення ароматичних систем включають каталітичне гідрування з використанням металевих каталізаторів (родій, паладій, платина, нікель) з підвищеним тиском водню, а також трансферне гідрування, де джерелом водню виступають інші реагенти, наприклад, спирти або тетрагідроксидиборон.

Сучасні підходи до гідрування ароматичних сполук спрямовані на підвищення селективності, збереження функціональних груп та мінімізацію побічних реакцій.

Гідрування бензену до циклогексану (ключовий проміжний продукт у виробництві капролактаму та інших похідних), — важливий промисловий процес який проводять у рідкій або газовій фазі воднем за наявності каталізатора (Ni, Pt, Pd). Зазвичай вони іммобілізовані на носіях, наприклад, на алюміній оксиді. Для стабільної роботи каталізатора необхідно проводити очищення водню від сульфурвмісних речовин та CO (зокрема, метануванням або промиванням лугами) (*Campbell, 2011*).

Відновлення за Берчем (*Birch, 1944*).— це часткове відновлення ароматичних сполук, яке дозволяє перетворити похідні бензену на 1,4-циклогексидієни. Даний метод належить до радикальних реакцій і проводиться за участі лужного металу (наприклад, Na або Li) у рідкому амоніаку в присутності донора протонів, найчастіше спирту (етанолу чи *трет*-бутанолу). На відміну від каталітичного гідрування, яке повністю відновлює ароматичне кільце до циклогексану, реакція Берча зупиняється на стадії дієнової системи.

Класичний приклад реакції Берча — відновлення нафталену до 1,4,5,8-тетрагідронафталену (рис. 1.49).

У першому етапі відновлення незаміщеного бензену за Берчем електрон передається на найнижчу незаповнену молекулярну орбіталь (LUMO) ароматичного кільця, утворюючи проміжну частинку, в якій один

атом карбону набуває аніонного характеру, а інший — радикального. Далі утворений карбаніон протонується молекулою спирту (наприклад, етанолу). Подальше приєднання електрона формує новий карбаніон, який знову протонується другим еквівалентом спирту, утворюючи кінцевий 1,4-дигідрований продукт (Brückner, 2014). (рис. 1.50).

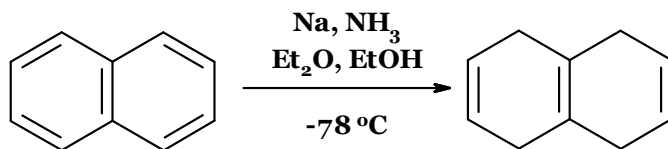


Рис. 1.49. Схема відновлення нафталену до 1,4,5,8-тетрагідронафталену

Варто зазначити, що подвійні зв'язки, які залишились в кільці, завжди розташовуються один навпроти одного, тобто утворене кільце не має кон'югованої системи. Це і є характерною особливістю відновлення за Берчем.

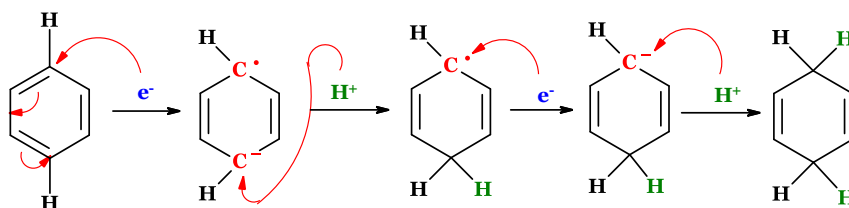


Рис. 1.50. Механізм відновлення бензену в умовах реакції Берча

У контексті реакції Берча ацени розділяють залежно від їхньої реакційної здатності та електронної природи на три основні групи (Rabideau *al.*, 2004):

1. Неактивовані або дезактивовані ацени;
2. Активовані ацени;
3. Сполуки, що набувають ароматичності при відновленні до діаніону.

До першої групи належать бензен, алкілбензени, алкоксибензени, а також похідні аніліну. Вони не мають електронноакцепторних груп, тому важко утворюють стабільні аніон-радикали і для їхнього успішного відновлення в умовах Берча необхідно додавання джерела протонів, зазвичай спирту, оскільки амоніак не є достатньо кислим для ефективного протонування інтермедіатів (рис. 1.50).

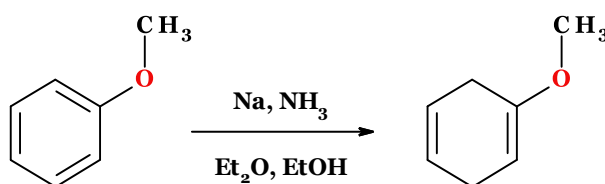


Рис. 1.50. Схема відновлення анізолу в умовах реакції Берча

Такі субстрати піддаються відновленню яке можна описати двома, по суті, ідентичними механізмами (*орто*- та *мета*-механізми) (рис. 1.51).

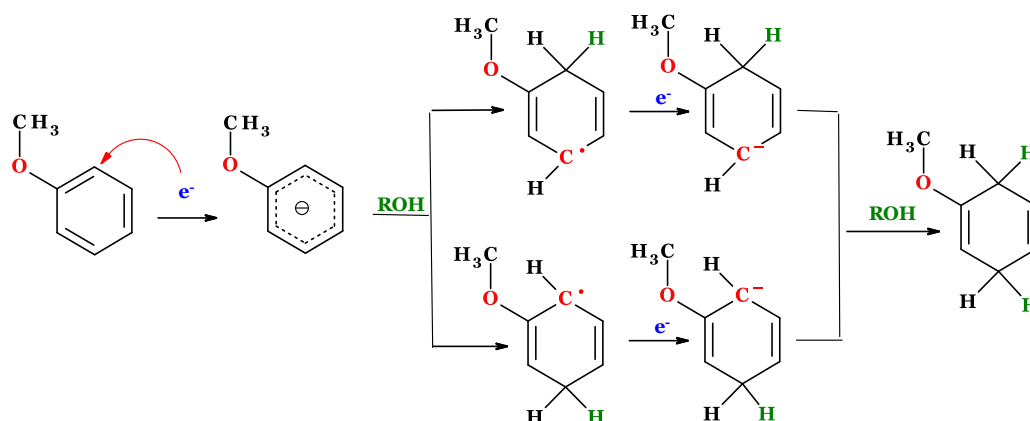


Рис. 1.51. Механізм відновлення анізолу в умовах реакції Берча

Активовані ацени, наприклад бензойна кислота, біфеніл, нафтаден, антрацен, азулен та багато інших поліциклічних ароматичних сполук здатні стабілізувати аніон-радикали або навіть утворювати стабільні діаніони (Ar^{2-}) у присутності лужного металу. Такі системи достатньо активні, щоб протонуватись навіть амоніаком, тому використання спирту в реакційній суміші не є обов'язковим а в деяких випадках навіть небажаним, оскільки може призводити до повного відновлення системи. Субстрати другої групи відновлюються в *іпсо*- та *пара*-положення (рис. 1.52).

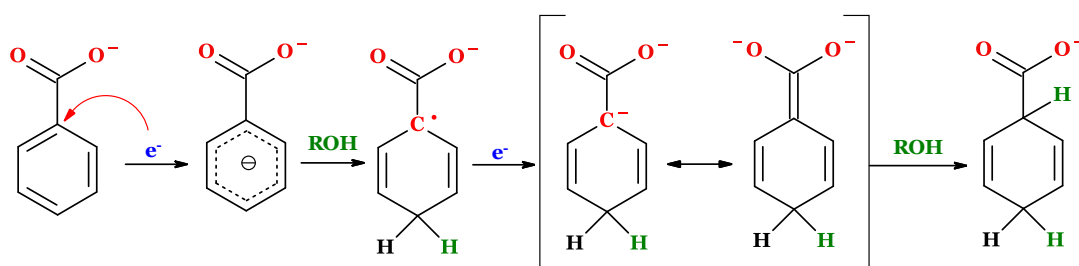


Рис. 1.52. Механізм відновлення бензойної кислоти в умовах реакції Берча

У випадку активованих аценів постає можливість тандемного відновлення-алкілювання за Берчем. Так, наприклад, *трет*-бутил бензоат (Clive et al., 2007) було відновленню за Берчем, а утворений проміжний аніон алкілювали 1,3-дібромобутаном (рис. 1.53).

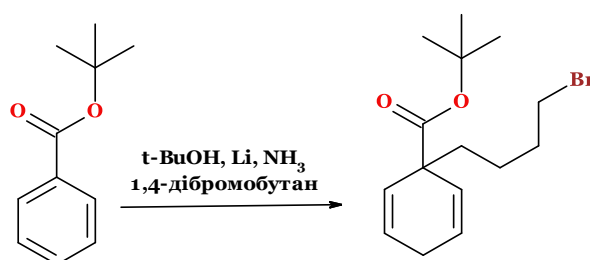


Рис. 1.53. Схема тандемного відновлення-алкілювання за Берчем

Гетероциклічні системи також можна алкілювати таким чином. Застосування біс-(метоксіетил)аміну як джерела протонів та нафталену як переносника електронів дозволило отримати продукти відновного алкілювання піролінів та дигідрофуранів з помірними та гарними виходами (Donohoe et al., 2000 & 2002). Важливо, що дана реакція не потребує використання рідкого амоніаку як розчинника, що робить її перспективною для масштабного синтезу (рис. 1.54).

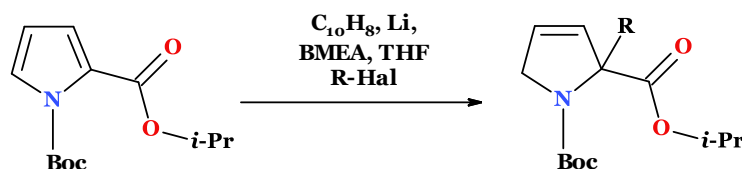


Рис. 1.54. Схема тандемного відновлення-алкілювання за Берчем естеру пірол-2-карбонової кислоти

Сполуки, що набувають ароматичності при відновленні до діаніону (наприклад, похідні циклооктатетраєну), тобто відповідають правилу Гюккеля, надзвичайно є стабільним. Унаслідок цього такі діаніони не прагнуть до протонування, що ускладнює подальше їх перетворення.

Отримані за реакцією Берча циклогексادیєни можуть ізомеризуватись під дією кислот. У той час як дигідробензойна кислота ізомеризується тільки після додавання кислоти, для анізолу спирт уже є достатньо сильною кислотою (20% кон'югованого продукту за стандартних умов), а похідні аніліну (Clayden et al., 2001) завжди утворюють тільки кон'юговані продукти (рис. 1.55).

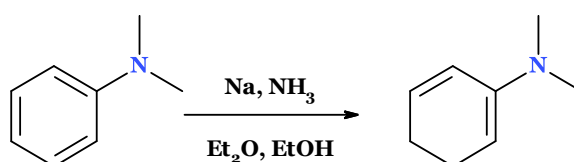


Рис. 1.55. Схема відновлення N,N-диметиланіліну в умовах реакції Берча

Нещодавно представлено новий, значно вдосконалений метод хемоселективного відновлення за типом Берча, який не потребує використання рідкого амоніаку (Lei et al., 2018). Він ґрунтується на застосуванні диспергового натрію з 15-краун-5 етером (рис. 1.56).

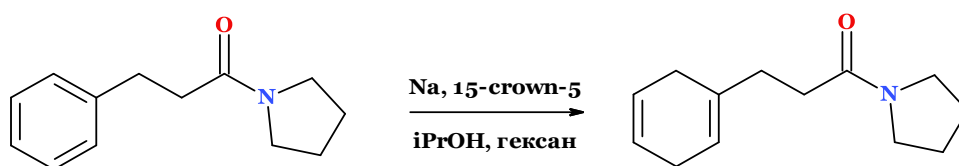


Рис. 1.56. Схема відновлення із застосуванням диспергового натрію з 15-краун-5 етером

Описано (Wang et al., 2021) відновлення функціоналізованих аренів методом трансферного гідрування за участі рутенієвого катализатора та тетрагідроксиборону (рис. 1.56).

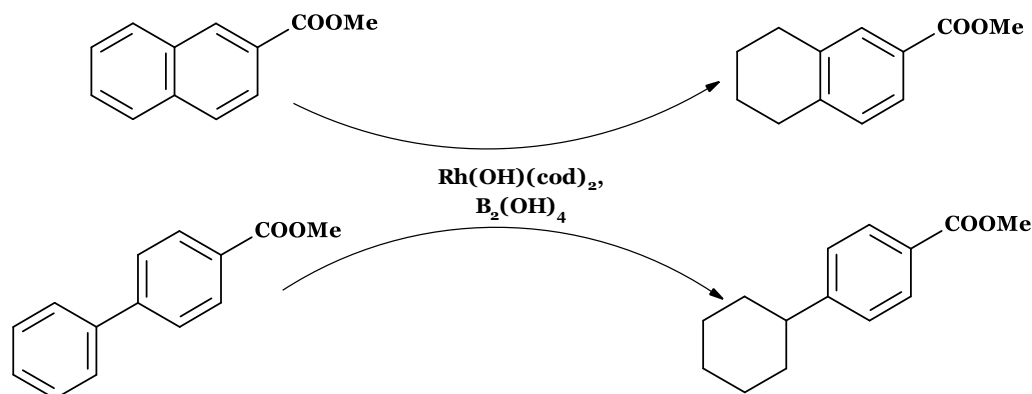


Рис. 1.57. Схема трансферного гідрування аренів за участі тетрагідроксиборону

Завдяки простоті виконання, а також доступності катализатора та диборонового реагенту, метод має перспективи для практичного застосування в лабораторному органічному синтезі.

Літературні джерела до розділу 1

- Gallezot, P. (2002). Hydrogenation – Heterogeneous. In Encyclopedia of Catalysis, I. Horváth (Ed.). doi.org/10.1002/0471227617.eoc114
- Jardine, F. H. (1987). Mechanism of homogeneous hydrogenation. The Metal–Carbon Bond (1987), 4, 1049-1072. doi.org/10.1002/9780470771778.ch12
- de Vries, J. G., & Elsevier, C. J. (2007). Handbook of homogeneous hydrogenation. WeinheimWiley-VCH. doi:10.1002/9783527619382
- Noyori R. Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis. — Wiley, 1994. — 400 p.
- Sanfilippo, D. and Rylander, P.N. (2009). Hydrogenation and dehydrogenation. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, (Ed.). doi.org/10.1002/14356007.a13_487.pub2
- Mase, N., Isomura, S., Toda, M., & Watanabe, N. (2013). Micro and nanobubble based strategy for gas-liquid-solid multiphase reactions: palladium-catalysed hydrogenation of carbon-carbon unsaturated bonds. *Synlett*, 24(17), 2225–2228. doi:10.1055/s-0033-1339798
- Wagh, Y. S., & Asao, N. (2015). Selective transfer semihydrogenation of alkynes with nanoporous gold catalysts. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(2), 847–851. doi:10.1021/jo502313d
- Lin, L., Zeng, X., & Xu, B. (2019). Synthesis of Z-Enamides through heterogeneous gold-catalyzed stereoselective hydrogenation of ynamides. *The Journal of Organic Chemistry*. 84(17), 11240-11246.

- doi:10.1021/acs.joc.9b01450
- Beupere, D.; Bauer, P.; Uzan, R. (1979). Réduction catalytique de cétones α,β -éthyléniques à température modérée par. *Can. J. Chem.* *57*, 218.
doi.org/10.1139/v79-03
 - Sato, S.; Matsuda, I.; Izumi, Y., J. (1989). Rhodium-catalyzed isomerization of 1,3-diene monoepoxides to α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Organomet. Chem.* *359*, 255-266.
doi.org/10.1016/0022-328X(89)85435-X
 - Wang, Y., Huang, Z., Leng, X., Zhu, H., Liu, G., & Huang, Z. (2018). Transfer hydrogenation of alkenes using ethanol catalyzed by a NCP pincer iridium complex: scope and mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, *140*(12), 4417-4429.
doi.org/10.1021/jacs.8b01038
 - Qian, L., Yu, C., Gan, L., Tang, X., Wang, Y., Liu, G., Leng, X., Sun, Z., Guo, Y., Xue, X. S., & Huang, Z. (2024). Iridium-catalyzed enantioselective transfer hydrogenation of 1,1-dialkylethenes with ethanol: scope and mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, *146*(5), 3427-3437.
doi.org/10.1021/jacs.3c12985
 - Qian, L., Tang, X., Huang, Z., Wang, Y., Liu, G., & Huang, Z. (2021). Chiral iridium complexes of anionic NCP pincer ligand for asymmetric transfer hydrogenation of 1,1-diarylethenes with ethanol. *Organic Letters*, *23*(22), 8978-8983.
doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03455
 - Tang, X., Qian, L., Liu, G., & Huang, Z. (2023). Iridium-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of 1-aryl-1-alkylethenes with ethanol. *Organic Letters*, *25*(26), 4950-4954.
doi.org/10.1021/acs.orglett.3c01880
 - Chen, J., Chen, C., Ji, C., & Lu, Z. (2016). Cobalt-catalyzed asymmetric hydrogenation of 1,1-diarylethenes. *Organic Letters*, *18*(7), 1594-1597.
doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00453
 - Lu, P., Ren, X., Xu, H., Lu, D., Sun, Y., & Lu, Z. (2021). Iron-catalyzed highly enantioselective hydrogenation of alkenes. *Journal of the American Chemical Society*, *143*(32), 12433-12438.
doi.org/10.1021/jacs.1c04773
 - Wang, Y., Kostenko, A., Yao, S., & Driess, M. (2017). Divalent silicon-assisted activation of dihydrogen in a bis(*n*-heterocyclic silylene)xanthene nickel(0) complex for efficient catalytic hydrogenation of olefins. *Journal of the American Chemical Society*, *139*(38), 13499-13506.
doi.org/10.1021/jacs.7b07167
 - Zhang, D., Iwai, T., & Sawamura, M. (2019). Iridium-catalyzed alkene-selective transfer hydrogenation with 1,4-dioxane as hydrogen donor. *Organic Letters*, *21*(15), 5867-5872.
doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01989
 - Dey, K., & de Ruiter, G. (2024). Chemoselective hydrogenation of α,β -unsaturated ketones catalyzed by a manganese(i) hydride complex. *Organic Letters*, *26*(20), 4173-4177.

- doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00277
20. Wang, H., Jie, X., Su, T., Wu, Q., Kuang, J., Sun, Z., Zhao, Y., Chong, Q., Guo, Y., Zhang, Z., & Meng, F. (2024). Cobalt-catalyzed chemo- and stereoselective transfer semihydrogenation of 1,3-dienes with water as a hydrogen source. *Journal of the American Chemical Society*, *146*(33), 23476–23486.
doi.org/10.1021/jacs.4c06925
 21. Luo, R., Xia, Y., Ouyang, L., Liao, J., & Yang, X. (2020). Construction of α -alkylated amines by iridium complex-catalyzed one-step transfer hydrogenation of C=C and C=N bonds. *Synthesis*, *53*(10), 1821–1827.
doi:10.1055/a-1344-2126
 22. Soltani, O., Ariger, M. A., & Carreira, E. M. (2009). Transfer hydrogenation in water: enantioselective, catalytic reduction of (E)- β,β -disubstituted Nitroalkenes. *Organic Letters*, *11*(18), 4196–4198.
doi:10.1021/ol901332e
 23. Biswas, S., Huang, Z., Choliy, Y., Wang, D. Y., Brookhart, M., Krogh-Jespersen, K., & Goldman, A. S. (2012). Olefin isomerization by iridium pincer catalysts. experimental evidence for an η^3 -allyl pathway and an unconventional mechanism predicted by DFT calculations. *Journal of the American Chemical Society*, *134*(32), 13276–13295.
doi:10.1021/ja301464c
 24. Mollik, P., Drees, M., Frantz, A. M., & Halter, D. P. (2024). Electrocatalytic transfer hydrogenation of 1-octene with [(tBuPCP)Ir(H)(Cl)] and water. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, *63*(31), e202317844.
doi.org/10.1002/anie.202317844
 25. Kusy, R., & Grela, K. (2016). E- and Z-Selective transfer semihydrogenation of alkynes catalyzed by standard ruthenium olefin metathesis catalysts. *Organic Letters*, *18*(23), 6196–6199.
doi:10.1021/acs.orglett.6b03254
 26. Sklyaruk, J., Zubar, V., Borghs, J. C., & Rueping, M. (2020). Methanol as the hydrogen source in the selective transfer hydrogenation of alkynes enabled by a manganese pincer complex. *Organic Letters*, *22*(15), 6067–6071.
doi:10.1021/acs.orglett.0c02151
 27. Pasto, D. J. (2001). Diimide. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*.
 28. Miller, C. E. (1965). Hydrogenation with diimide. *Journal of Chemical Education*, *42*(5), 254.
 29. Imada, Y., Iida, H., & Naota, T. (2005). Flavin-catalyzed generation of diimide: an environmentally friendly method for the aerobic hydrogenation of olefins. *Journal of the American Chemical Society*, *127*(42), 14544–14545.
doi:10.1021/ja053976q
 30. Imada, Y., Kitagawa, T., Ohno, T., Iida, H., & Naota, T. (2010). Neutral flavins: green and robust organocatalysts for aerobic hydrogenation of olefins. *Organic Letters*, *12*(1), 32–35.
doi:10.1021/ol902393p
 31. Ouellet, S. G., Tuttle, J. B., & MacMillan, D. W. C. (2005). Enantioselective organocatalytic hydride reduction. *Journal of the American Chemical Society*, *127*(1), 32–33.

- doi:10.1021/ja043834g
32. Martin, N. J. A., & List, B. (2006). Highly enantioselective transfer hydrogenation of α,β -unsaturated ketones. *Journal of the American Chemical Society*, *128*(41), 13368–13369.
doi:10.1021/ja065708d
33. Li, G., & Antilla, J. C. (2009). Highly enantioselective hydrogenation of enamides catalyzed by chiral phosphoric acids. *Organic Letters*, *11*(5), 1075–1078.
doi:10.1021/ol80286ou
34. Wang, Z., He, T., Shi, R., Gong, Y., Jiang, G., Liu, M., & Qian, S. (2016). Base-Promoted cascade approach for the preparation of reduced knoevenagel adducts using Hantzsch esters as reducing agent in water. *Synlett*, *27*(12), 1864–1869.
doi:10.1055/s-0035-1562099
35. Menche, D., Hassfeld, J., Li, J., Menche, G., Ritter, A., & Rudolph, S. (2006). Hydrogen bond catalyzed direct reductive amination of ketones. *Organic Letters*, *8*(4), 741–744.
doi:10.1021/ol053001a
36. Lin, S., Chen, Y., Yan, H., Liu, Y., Sun, Y., Hao, E., Shi, C., Zhang, D., Zhu, N., & Shi, L. (2021). Activation of chromium catalysts by photoexcited Hantzsch ester for decarboxylative allylation of aldehydes with butadiene. *Organic Letters*, *23*(20), 8077–8081.
doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03098
37. Yan, H., Shan, J. R., Zhang, F., Chen, Y., Zhang, X., Liao, Q., Hao, E., & Shi, L. (2023). Radical crotylation of aldehydes with 1,3-butadiene by photoredox cobalt and titanium dual catalysis. *Organic Letters*, *25*(42), 7694–7699.
doi.org/10.1021/acs.orglett.3c03003
38. Campbell, M. L. (2011). Cyclohexane. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.
doi:10.1002/14356007.a08_209.pub2
39. Birch, A. J. (1944). 117. Reduction by dissolving metals. Part I. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 430.
40. doi:10.1039/jr9440000430
41. Brückner, R. (2014). Reaktionsmechanismen. 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, München 2004, S. 808–809.
42. Rabideau, P. W., & Marcinow, Z. (2004). The Birch reduction of aromatic compounds. *Organic Reactions*, *42*, 1-334.
doi:10.1002/0471264180.or042.01
43. Clive, D. L. J., & Sunasee, R. (2007). Formation of benzo-fused carbocycles by formal radical cyclization onto an aromatic ring. *Organic Letters*, *9*(14), 2677–2680.
doi:10.1021/ol070849l
44. Donohoe, T. J., Harji, R. R., & Cousins, R. P. (2000). The partial reduction of heterocycles: an alternative to the Birch reduction. *Tetrahedron Letters*, *41*(9), 1331–1334.
doi:10.1016/s0040-4039(99)02315-1

45. Donohoe, T. J., & House, D. (2002). Ammonia free partial reduction of aromatic compounds using lithium di-tert-butylbiphenyl (LiDBB). *The Journal of Organic Chemistry*, *67*(14), 5015–5018.
doi:10.1021/jo0257593
46. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., & Wothers, P. (2001). *Organic Chemistry*. Oxford Univ. Press, Oxford, 585.
47. Lei, P., Ding, Y., Zhang, X., Adijiang, A., Li, H., Ling, Y., & An, J. (2018). A practical and chemoselective ammonia-free birch reduction. *Organic Letters*, *20*(12), 3439–3442.
doi:10.1021/acs.orglett.8b00891
48. Wang, Y., Chang, Z., Hu, Y., Lin, X., & Dou, X. (2021). Mild and selective rhodium-catalyzed transfer hydrogenation of functionalized arenes. *Organic Letters*, *23*(5), 1910–1914.
doi:10.1021/acs.orglett.1c00341

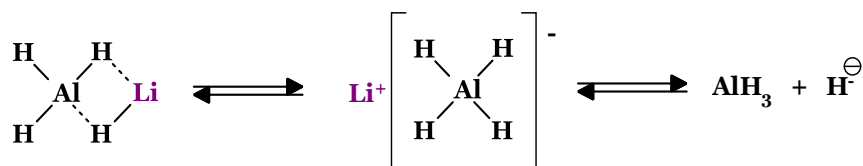
Розділ 2. Відновлення гідридами та їх комплексами

Відновлення гідридами і комплексними гідридами є важливою та широко застосовуваною стратегією в органічному синтезі для перетворення різноманітних функціональних груп, таких як карбонільні, карбоксильні, нітрильні, нітрогрупи та інші, що робить їх універсальними реагентами в органічному синтезі.

2.1. Відновлення сполуками алюмінію

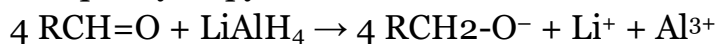
2.1.1. Літій тетрагідроалюмінат

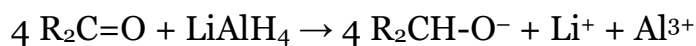
LiAlH_4 є потужним відновником і синтетичним еквівалентом гідрид-йону. Його використовують для відновлення широкого спектра полярних функціональних груп, таких як карбонільні групи (кетони, альдегіди), естери, аміди, нітрильні групи та інші. У твердому стані йому приписують тетраедричну структуру. В основних розчинниках (етер, ТГФ, третинні аміни) полярний алюмогідрид зазнає дисоціації:



Це підтверджується електропровідністю цих розчинів (їх питома електропровідність майже така як у етилмагнійброміду).

Відновлення карбонільних сполук відбувається за механізмом бімолекулярного нуклеофільного приєднання. Цей процес є багатостадійним і залежить від характеру групи, що відновлюється. Мольне співвідношення «субстрат-відновник» визначається ступенем окиснення атома карбону в групі, яка відновлюється:





У випадку альдегідів і кетонів загально визнаним вважається механізм представлений на рис. 2.1.

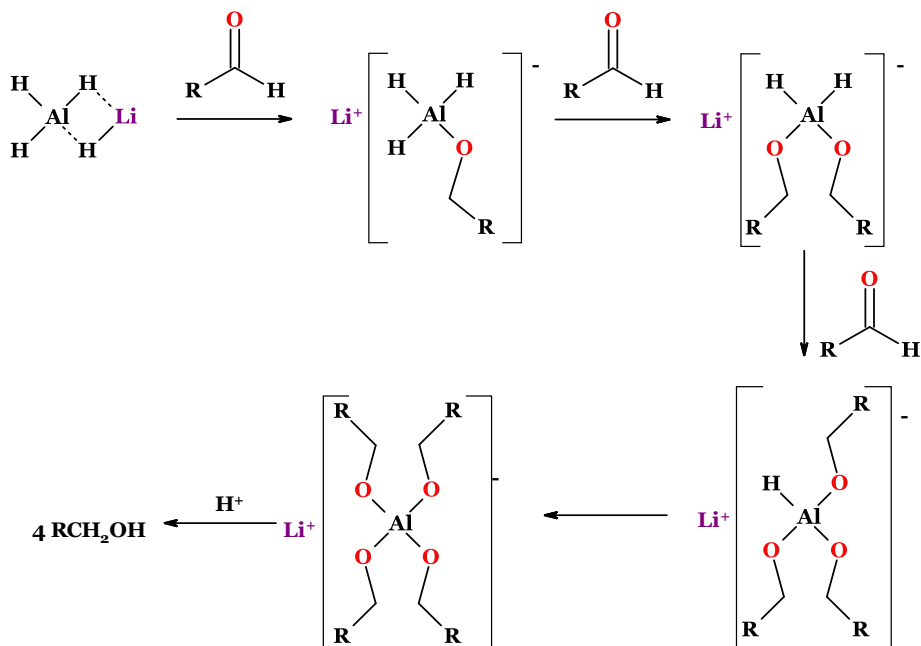


Рис. 2.1. Механізм відновлення альдегідів за допомогою LiAlH_4

Як видно із схеми, в якості відновника виступає не тільки гідрид-йон, але й ряд комплексних алюмогідридних йонів.

Альтернативним варіантом є відновлення за іншим механізмом, згідно з яким спочатку катіон літію координується до карбонільного оксигену, після чого і відбувається перенос гідрид-йону до електронodefіцитного атому карбону карбонільної групи.

Гідрид алюмінію, який виділяється при цьому, проявляє властивості кислоти Льюїса і завдяки донорно-акцепторній взаємодії може вступати в реакцію з іншими молекулами оксисполук, активуючи їх карбонільні групи до приєднання гідрид-аніону (рис. 2.2).

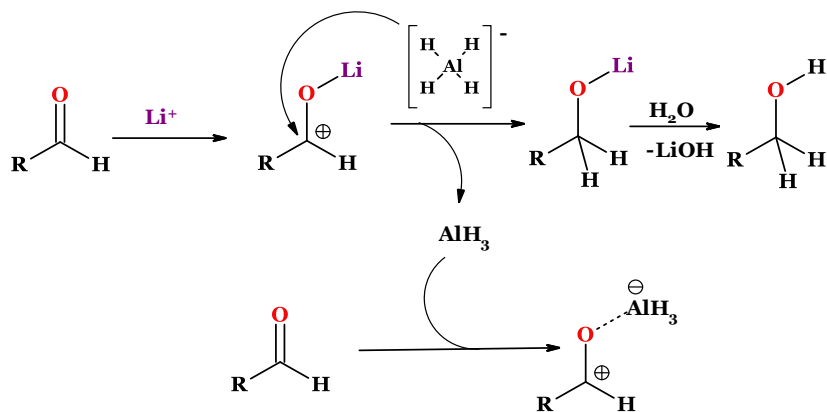


Рис. 2.2. Альтернативний механізм відновлення альдегідів за допомогою LiAlH_4

Катіон літію комплексного гідриду у процесі відновлення може грати роль кислотного (електрофільного) каталізатора, що підтверджено введенням в реакцію катіоносольватууючої добавки (краун-етеру). У такому випадку процес відновлення припиняється і знову поновлюється при додаванні будь-якої солі літію.

Відновлення естерів алюмогідридом літію відбувається в дві стадії, першою з яких є приєднання, що приводить до утворення напівацетального алкоголяту. Далі відбувається бімолекулярне нуклеофільне заміщення алкокси-групи гідрид-йоном за участю другого гідридного еквіваленту; при цьому утворюється алкоголят, який при обробці реакційної суміші кислотою приводить до відповідного первинного спирту RCH_2OH . У випадку коли швидкості реакцій A_N і S_N приблизно однакові – відновлення проходить до кінця. Якщо ж швидкість A_N процесу значно перевищує швидкість S_N реакції, то в реакційному середовищі накопичується перший продукт, гідроліз якого приводить до альдегіду (рис. 2.3).

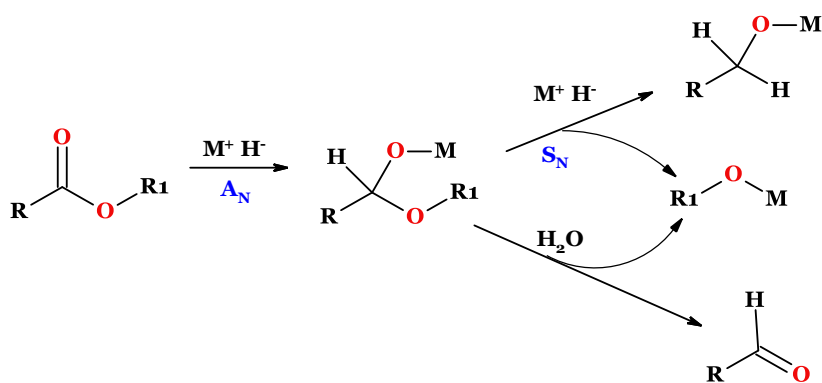


Рис. 2.3. Механізм відновлення естерів за допомогою $LiAlH_4$

Відновлення амідів та нітрилів дозволяє отримувати первинні аміни.

Недавно представлено новий ефективний метод синтезу основ Манніха на основі фенолу або нафт-1-олу (*Tsoungas et al., 2009*) з використанням *орто*-перегрупування Снікуса-Фріса (*Riggs et al., 2008*) та наступним відновленням до основ Манніха, які є універсальними проміжними продуктами в органічному синтезі (рис. 2.4). Автори вказують, що об'ємні замісники в положенні 8 карбаматів нафт-1-олу підвищують ефективність перегрупування за рахунок пери-взаємодій та зняття напруги.

Відновлення амідів за допомогою таких відновників, як $LiAlH_4$ або $9-BBN$, забезпечує достатньо високі виходи, тоді як слабші агенти, такі як $NaBH_4$, вимагають активації карбонільної групи.

При відновленні аліламідів $LiAlH_4$ може також відновлювати і подвійний зв'язок алільної групи.

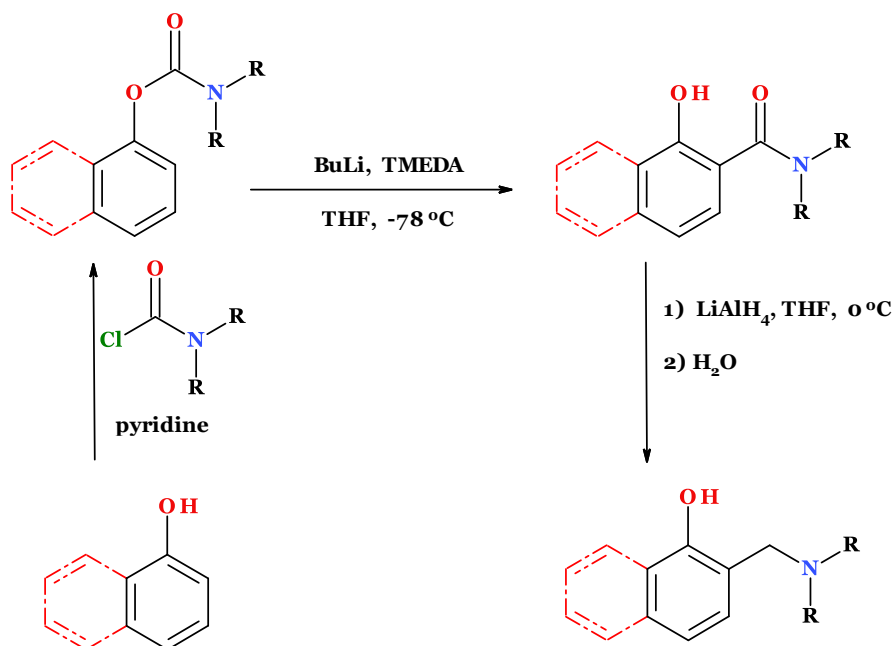


Рис. 2.4. Схема синтезу основ Манніха на основі фенолу або нафт-1-олу

Таким чином, можна отримати нероздільну суміш продуктів (аліламінів та *n*-пропіламінів) (рис. 2.5). У результаті досліджень було виявлено, що найкращим розчинником для таких перетворень є *t*BuOMe при температурі реакційної суміші біля 35 °C (Thiedemann *et al.*, 2014).

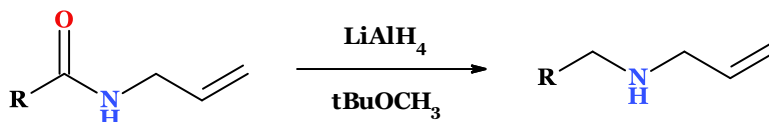


Рис. 2.5. Схема відновленні аліламідів LiAlH_4

ЯМР-дослідження та експерименти з дейтеруванням показали, що атака алільного подвійного зв'язку відбувається як послідовна реакція після утворення продукту (зі значно повільнішою швидкістю порівняно з відновленням амідів).

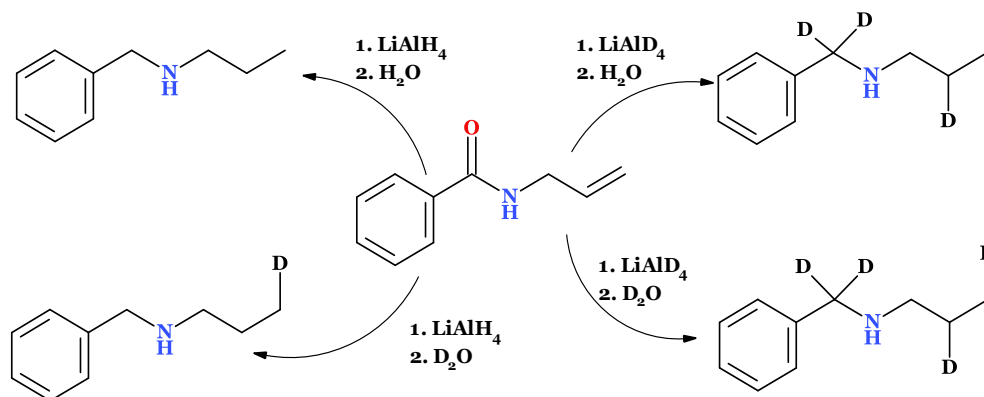


Рис. 2.6. Схема шляхів дейтерування продуктів відновлення аліламідів

Однак, якщо амід стерично утруднений в α -положенні, температуру потрібно буде підвищити, а час реакції буде довшим. Саме в таких випадках може спостерігатися супутнє відновлення алільного подвійного зв'язку.

Таким чином, відновлення аліламідів LiAlH_4 є дуже корисним методом, але необхідно ретельно аналізувати реакцію на наявність надмірно відновлених побічних продуктів, які можна дуже легко не помітити.

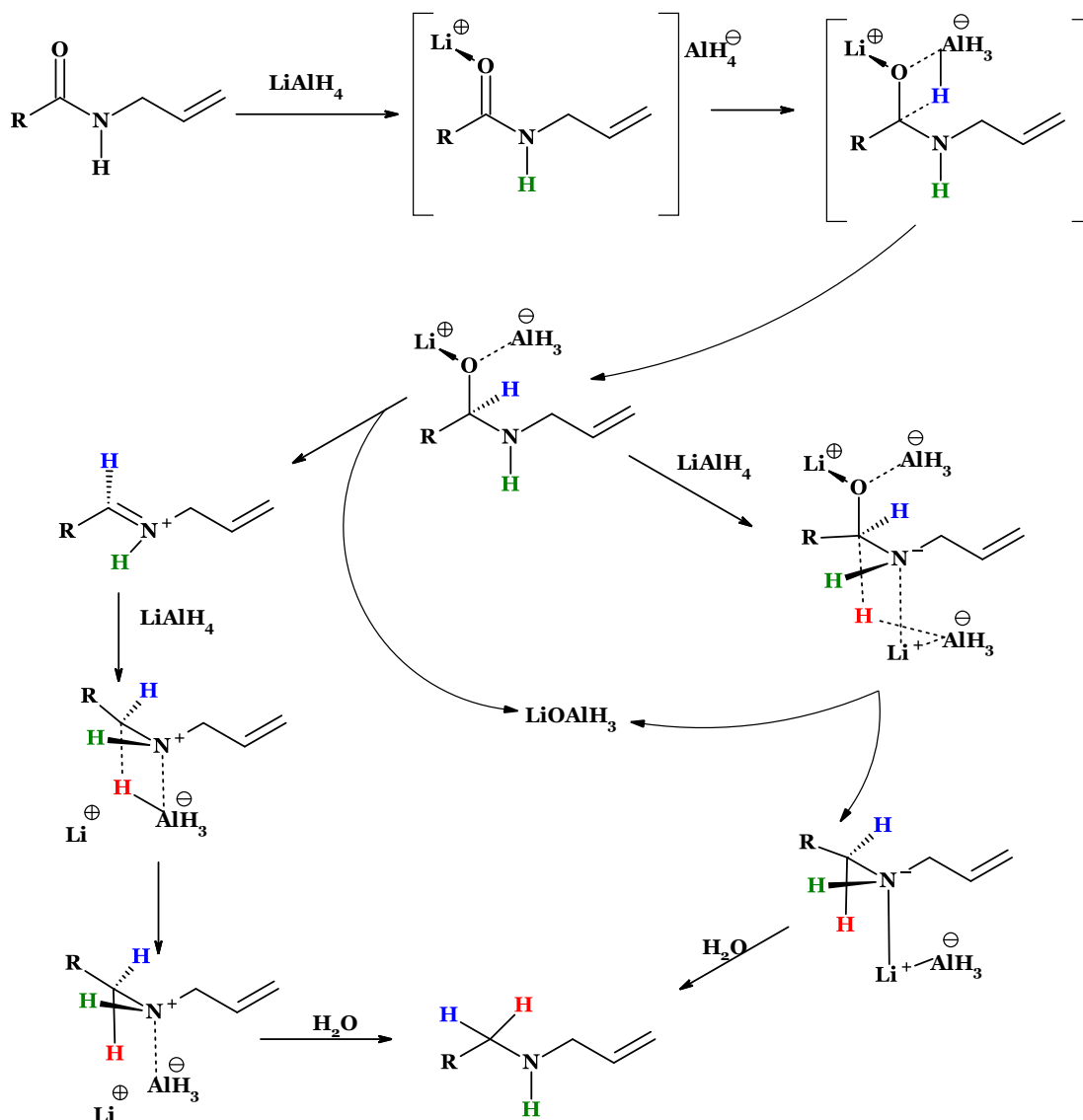


Рис. 2.7. Механізм відновлення аліламідів LiAlH_4

Вторинні α -хлорокетиміни реагують з літій тетрагідроалюмінатом (*De Kimpere et al., 1990*) в етері з утворенням сумішей *цис*- і *транс*-1,2,3-тризаміщених азиридинів шляхом нуклеофільного приєднання гідриду через імінозв'язок і подальшого внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення (рис. 2.8).

Третинні α -хлоркетиміни реагують аналогічно з утворенням 1,2,2,3-тетразаміщених азиридинів, а α,α -дихлоркетиміни з утворенням виключно *цис*-азиридинів.

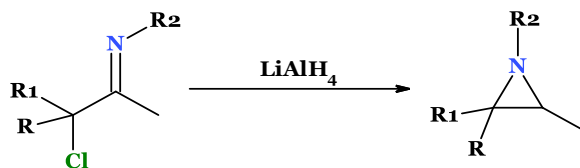


Рис. 2.8. Схема синтезу азиридинів на основі α -хлоркетимінів

Літій тетрагідроалюмінат також був застосований для синтезу термінальних монофлуорованих алкенів із трифлуорометильованих алкенів (Poutrel et al., 2020). Реакція гідродифлуорування відбувається через стадії гідроалюмінування та стереоселективного елімінування флуору, забезпечуючи високі виходи та діастереоселективність (переважно утворюється *E*-ізомер) (рис. 2.9).

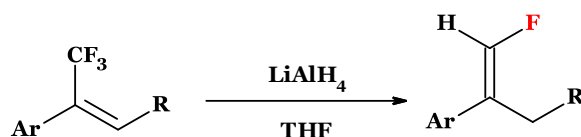


Рис. 2.9. Схема синтезу термінальних монофлуорованих алкенів із трифлуорометильованих алкенів

Даний метод демонструє широку функціональну толерантність та придатність до створення складних флуоровмісних молекул.

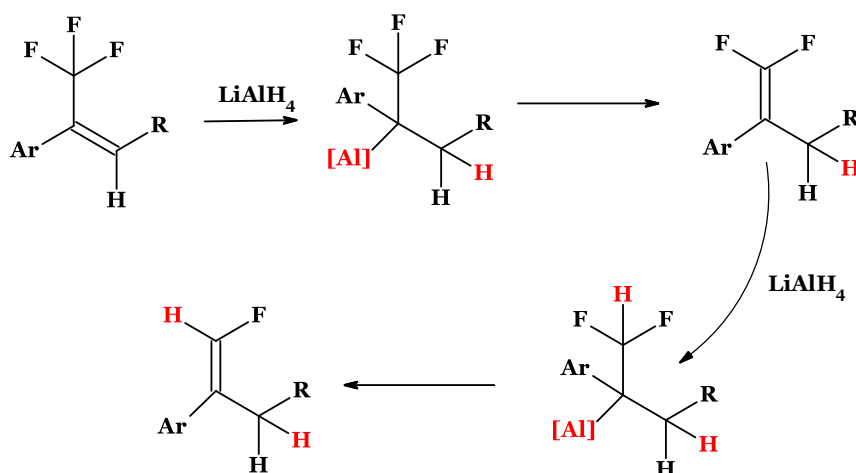


Рис. 2.10. Механізм гідродифлуорування α -трифлуорометилалкенів з утворенням термінальних монофлуороалкенів

Запропонований механізм гідродифлуорування α -трифлуорометилалкенів з утворенням термінальних монофлуороалкенів складається з декількох етапів. На першому етапі відбувається гідроалюмінування початкової сполуки з утворенням проміжного алюмінійвмісного комплексу. Далі відбувається перше елімінування флуорид-іону з

утворенням *гем*-дифлуорометилалкєну. Друге гїдроалюмїнування призводить до формування нестїйкого промїжного продукту, з якого в результатї стереоселективного елїмїнування флуорид-їону утворюється (*E*)-монофлуороалкен (рис. 2.10).

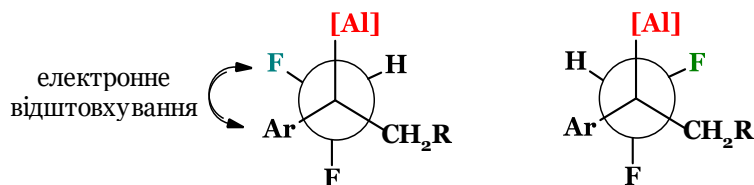


Рис. 2.11. Проекції Ньюмена перехідних станів

Селективність реакції пояснюється конформаційними факторами: у перехідному стані, що веде до *E*-ізомеру, уникнено електронного відштовхування між атомом флуору та ароматичним кільцем, тоді як у конфїгурації, що приводить до *Z*-продукту, таке відштовхування дестабілізує систему (рис. 2.11).

2.1.2. Тріалкоксїалюмогїдриди

Використання трїалкоксїалюмогїдридів дозволяє при відновленні амїдів і нїтрїлїв отримувати альдегїди. Крім того, при цьому підвищується стабїльнїсть і розчиннїсть відновника в органїчних розчинниках і в водї.

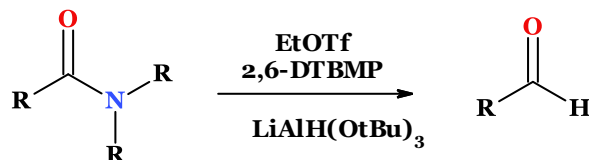


Рис. 2.12. Схема відновлення стерично вимогливих *N,N*- дїїзопропіламїдів на альдегїди

Так у послїдовному одностадійному перетворенні стерично вимогливих *N,N*- дїїзопропіламїдів на альдегїди (Xiao et al., 2018), амїди активуються за допомогою EtOTf з утворенням їмїдатїв, якї відновлюються за допомогою LiAlH(OR)₃ (R= t-Bu, Et) з утворенням альдегїдїв шляхом гїдролїзу промїжних адуктїв (рис. 2.12).

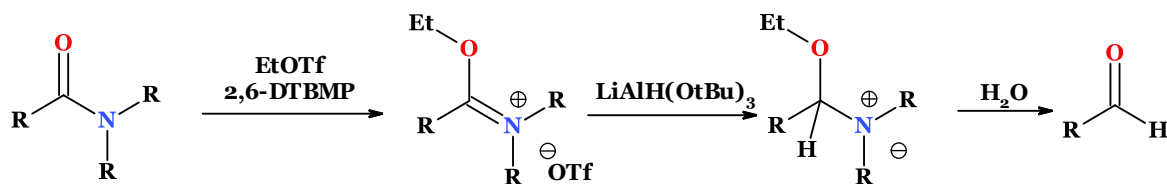


Рис. 2.13. Механїзм відновлення стерично вимогливих *N,N*- дїїзопропіламїдїв за допомогою LiAlH(OtBu)₃

Ненуклеофїльна основа 2,6-DTBMP (2,6-дїтретбутил-4-метилпїрїдїн) значно покращує ефективнїсть реакції (рис. 2.13).

В іншому дослідженні здійснено подібне відновлення в присутності реагента Шварца (*Zhao et al., 2013*). Така одностадійна трансформація відзначається дуже коротким часом реакції, високою хемоселективністю та чудовою толерантністю до різноманітних функціональних груп (рис. 2.14).

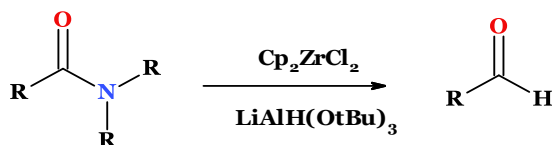
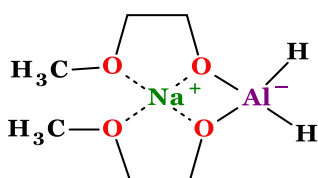


Рис. 2.14. Схема відновлення амідів до альдегідів у присутності реагента Шварца

2.1.3. Натрій біс-метоксіетоксіалюмогідрид



Натрій біс-метоксіетоксі-алюмогідрид

Натрій біс-метоксіетоксіалюмогідрид (SMEAN, Red-Al®, Vitride®) є високов'язкою рідиною за кімнатної температури. Він термічно стабільний до 205 °С, після чого починає енергійно розкладатися. Проявляє відновлювальні властивості, повністю порівняльні з LiAlH_4 , що робить його цінним альтернативним відновлювальним реагентом.

Практичні переваги SMEAN полягають у тому, що він не займається під впливом вологого повітря або O_2 , має кращу розчинність в ароматичних розчинниках (наприклад, розчин у толуені з концентрацією понад 70 мас.% є комерційно доступним) і етерах. тоді як LiAlH_4 розчинний лише в етерах, а реакції можна проводити за вищих температур (до 200 °С) (*Gugelchuk et al., 2007*).

Карбонові кислоти, естери, ангідриди та хлорангідриди кислот, альдегіди та кетони за дії Red-Al ефективно перетворюються на спирти. Циклічні ангідриди і лактони в свою чергу відновлюються до діолів, також деякі епоксиди можуть бути відновлені до спиртів (за температури вище 0 °С).

Нітрили, аміди, іміни, азидосполуки, нітросполуки, ізоціанати, уретани, сульфаніламід, оксими, лактами та іміди можуть бути відновлені за дії натрій біс-метоксіетоксіалюмогідриду до амінів, а відновлення кетоксимів та їхніх О-алкільних похідних призводить до утворення азиридинів. Нітроарени відновлюються до азоксиаренів а азоарени до гідразоаренів.

Алкілсульфонати можуть бути перетворені за тих же умов на алкани або спирти. Дисульфідиди відновлюються до тіолів, а сульфоксидиди до сульфідидів. Сульфони зазвичай інертні або дають низькі виходи сульфідидів.

Галогеноалкани, галогеноарени та силіційорганічні галогеніди піддаються гідрогенолізу до алканів, аренів та силану відповідно.

γ -Гідрокси- α,β -ацетиленові естери є вихідними речовинами для синтезу γ -гідрокси- α,β -алкеноатів шляхом *транс*-селективного приєднання двох атомів гідрогену або одного атома гідрогену та одного атома йоду до потрійного зв'язку (рис. 2.15). Такі підходи забезпечують високостереоселективне одержання β -заміщених та α,β -дизаміщених алкеноатів. Реакція проводиться протягом 25 хвилин в THF при температурі $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Виходи цільвих продуктів складають 40-80 % (Meta et al., 2004).

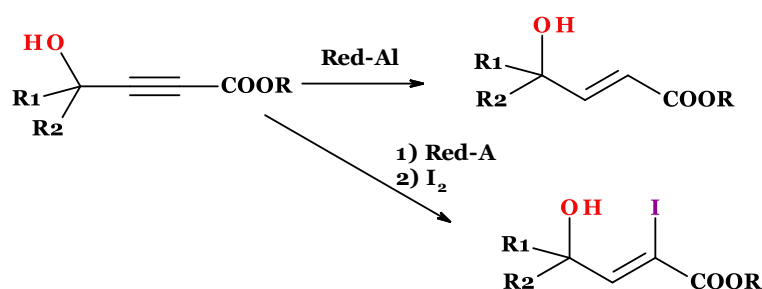


Рис. 2.15. Схема відновлення γ -гідрокси- α,β -ацетиленових естерів

Цис-*N*-трифлілазиридины відновлюються селективно 10 еквівалентами Red-Al у толуені за температури $-40\text{--}0\text{ }^\circ\text{C}$ до відповідних вихідних азиридинів (рис. 2.16) з виходами до 87% (Miyamoto et al., 2012).

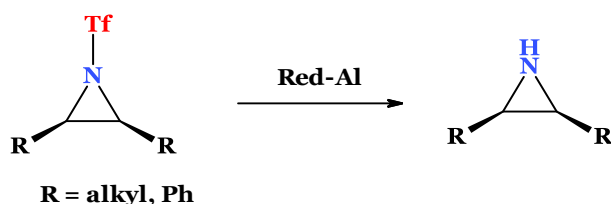


Рис. 2.16. Схема відновлення *цис*-*N*-трифлілазиридинів за допомогою Red-Al

N,N-діалкілтрифліламіди також були успішно розщеплені за аналогічних умов реакції (рис. 2.17).

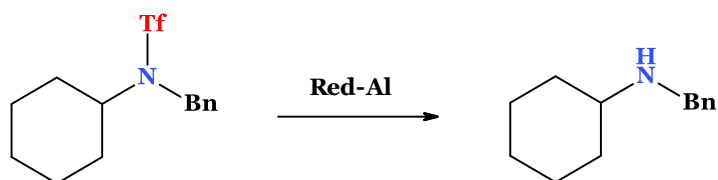


Рис. 2.17. Схема відновлення *N,N*-діалкілтрифліламіде за допомогою Red-Al

L-лактиди піддаються полімеризації (Li et al., 2004) з розкриттям циклу у толуольному розчині з використанням біс(2-метоксиетокси)алюміній гідриду натрію (Red-Al) в якості ініціатора (рис. 2.18). Результати експерименту показують, що Red-Al має типові характеристики ініціатора живої полімеризації ($110\text{ }^\circ\text{C}$, 48 год), яка дає

білосніжний полімер з високою ізотактичністю ($\geq 95,2\%$) та помірною молекулярною масою ($M = 2,3 \times 10^4$).

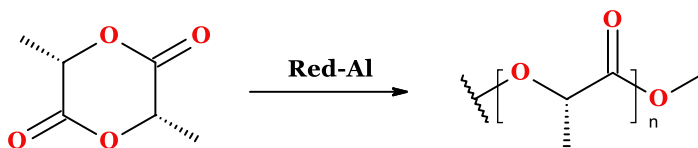


Рис. 2.18. Схема полімеризації з розкриттям циклу *L*-лактидів в присутності Red-Al як ініціатора

Шляхом алкілування проміжних продуктів, що утворюються *in situ* при обробці пропаргілових спиртів комерційним реагентом Vitride (Red-Al) було здійснено стереоселективний синтез тризаміщених алілових спиртів. Це, на думку авторів (*Langille et al., 2006*), є першим методом, де реалізовано *транс*-гідрометалювання, який особливо ефективний для отримання 1,4-дієнів. Me_3Si -заміщений пропаргіловий спирт дозволив продемонструвати дивергентні шляхи реакції, де використання Red-Al або $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ призводить до утворення комплементарних продуктів (рис. 2.19).

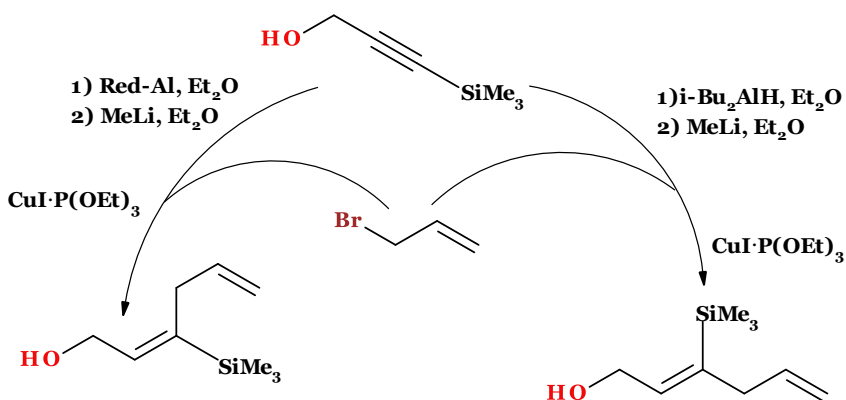


Рис. 2.19. Схема стереоселективного синтезу тризаміщених алілових спиртів

Відновлення заміщеного 2-(метилтіо)імідазолу за допомогою Red-Al (*Choshi et al., 2006*), дозволяє замінити метилтіогрупу на атом гідрогену (рис. 2.20).

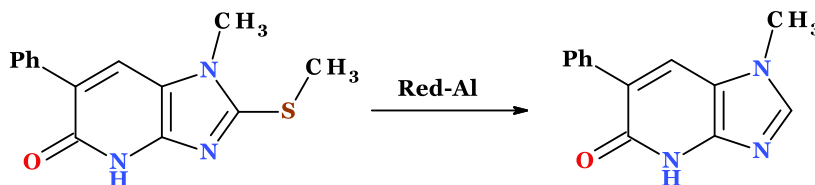


Рис. 2.20. Схема відновлення заміщеного 2-(метилтіо)імідазолу за допомогою Red-Al

2.1.4. Діізобутилалюміній гідрид (DIBAL-H)

Диізобутилалюмінію гідрид (DIBAL-H) є пірофорним, його розчини дуже енергійно реагують з киснем повітрям, H_2O та спорідненими сполуками, що обумовлює його пожежонебезпечність. Розчини в ТГФ слід використовувати лише за температури нижче $70\text{ }^\circ\text{C}$, оскільки вище цієї температури відбувається розщеплення етерів (Galatsis, et al., 2008).

DIBAL-H є селективним гідридним реагентом, який ефективно відновлює альдегіди, кетони, карбонові кислоти, естери та галогенангідриди до відповідних спиртів. Амідиди відновлюються до амінів, тоді як нітрили дають альдегіди після гідролізу проміжного іміну. Ізоціанати під дією DIBAL-H також трансформуються в іміни, а нітросполуки — у гідроксиламіни. DIBAL-H відновлює дисульфідиди до тіолів, однак сульфідиди, сульфони й сульфоокислотиди залишаються інертними за умов реакції в толуені при $0\text{ }^\circ\text{C}$. Алкілгалогенідиди не реагують з DIBAL-H, проте тозилатиди селективно гідруються до відповідних алканів. Діізобутилалюміній гідрид застосовується також для селективного відновлення лактонів в лактолів (рис. 2.21).

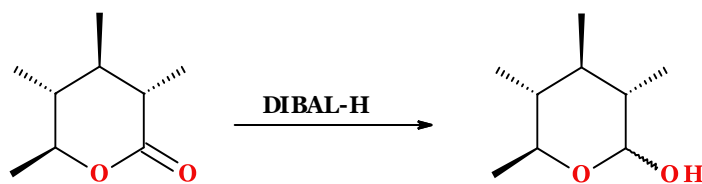


Рис. 2.21. Схема селективного відновлення лактонів в лактолів

При приєднанні алкілгідридів алюмінію (реакція гідроалюмінінування) до алкенів та алкінів у випадку несиметрично заміщених кратних зв'язків регіохімія регулюється взаємодією стеричних і електронних факторів (Eisch, 1991), так що приєднання можуть відбуватися у високорегіоселективно (рис. 2.22).

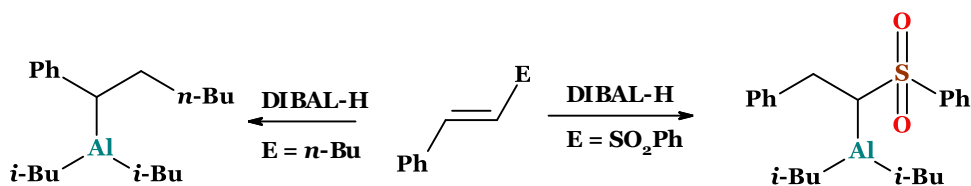


Рис. 2.22. Схема приєднання DIBAL-H до алкену з урахуванням електронних факторів

Вінільні або алкінільні карбон-алюмінієві зв'язки загалом більш реакційноздатні, ніж алкільні карбон-алюмінієві (Eisch, 1991). Так, при додаванні CO_2 до гідроалюмінінованого похідного дифенілацетилену утворюється *цис*- α -фенілкорична кислота з виходом до 96%, а гідроліз призводить до виділення *цис*-стильбену (рис. 2.23).

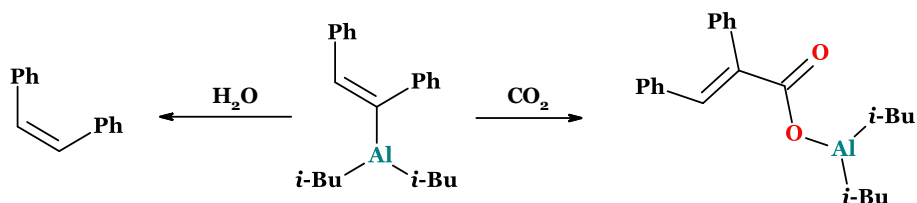


Рис. 2.23. Схема взаємодії гідроалюмінованого похідного дифенілацетилену з водою та CO₂

У випадку, коли в результаті гідроалюмінінування алюміній зв'язаний тільки з sp^3 -гібридизованими атомами карбону, вбудовування молекули CO₂ відбувається за любим зв'язком карбон-алюміній (Eisch, 1991), що в результаті призводить до утворення суміші продуктів (рис. 2.24).

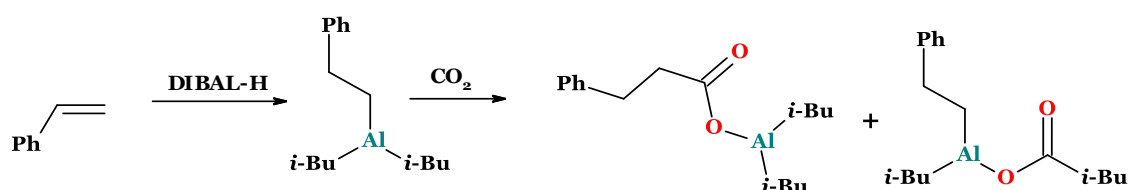


Рис. 2.24. Схема взаємодії гідроалюмінованого похідного стирену з CO₂

Описано ефективний метод гідроалюмінінування термінальних алкінів із використанням DIBAL-H в присутності комплексів нікелю як каталізатора (Gao et al., 2010). У випадку використання Ni(dppp)Cl₂ (3 моль %) реакція йде з перевагою утворення β-гідрованих продуктів, тоді як у присутності Ni(PPh₃)₂Cl₂ змінює напрямок на α-селективність. Отримані вінілалюмінієві похідні легко перетворюються на відповідні вінілгалогеніди за допомогою електрофілів (наприклад, Br₂) (рис. 2.25).

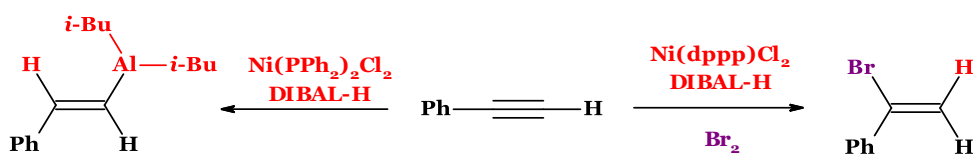


Рис. 2.25. Схема гідроалюмінінування термінальних алкінів DIBAL-H в присутності комплексів нікелю

Шляхом відновлення пропаргілхлоридів за допомогою DIBAL-H у присутності мідного каталізатора синтезовано ряд аленів (Kim et al., 2018). Реакція відбувається з використанням доступного купрумвмісного комплексу із N-гетероциклічним карбеном, який забезпечує отримання широкого спектра функціоналізованих аленів з регіо- і стереоселективністю та високими виходами (рис. 2.26).

Гідроалюмінінування 1-аза-бут-1-ен-3-інів забезпечує селективний доступ до пропаргіламінів шляхом відновлення C=N-зв'язку або до 1-аза-бута-1,3-дієнів шляхом відновлення потрійного зв'язку (Dahlkamp et al., 2018).

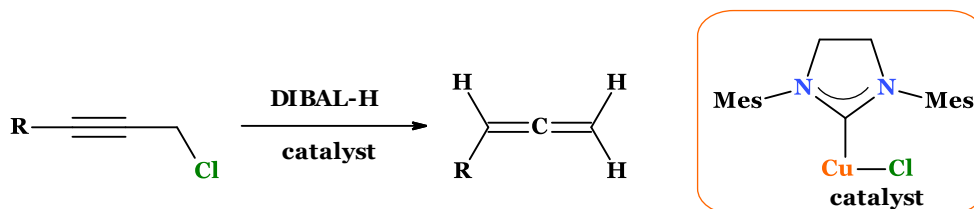


Рис. 2.26. Схема синтезу аленів шляхом відновлення пропаргілхлоридів DIBAL-H

Хемоселективність реакції визначається стеричними властивостями реагентів (DIBAL-H), структурою субстрату та температурою. В окремих випадках ізольовано алюмініві інтермедіати типу 5-алюміназолів, які після гідролізу перетворюються на 1-азабутадієни (рис. 2.27).

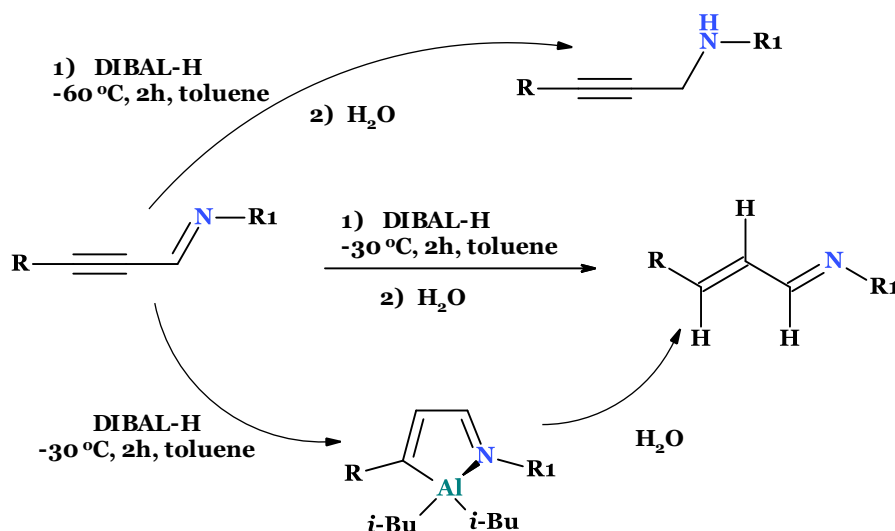


Рис. 2.27. Схема гідроалюмініювання 1-аза-бут-1-ен-3-інів

Реакцією 1-силілалк-3-ен-1-інів з діалкілалюмогідридами отримано ряд симетричних 1,2,3,5-тетразаміщених бензенів (Kinoshita *et al.*, 2011) як єдиних регіоізомерів (рис. 2.28).

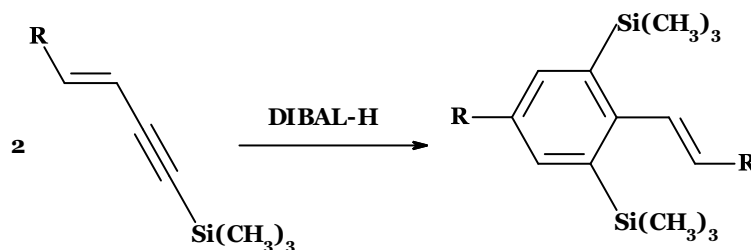


Рис. 2.28. Схема димеризації 1-силілалк-3-ен-1-інів

Цей тип циклічної димеризації із перебудовою каркаса пояснюється механізмом, що включає послідовне гідроалюмініювання, ізомеризацію алкену, карбоалюмініювання, розрив карбон-карбон зв'язку та ретро-гідроалюмініювання (рис. 2.29).

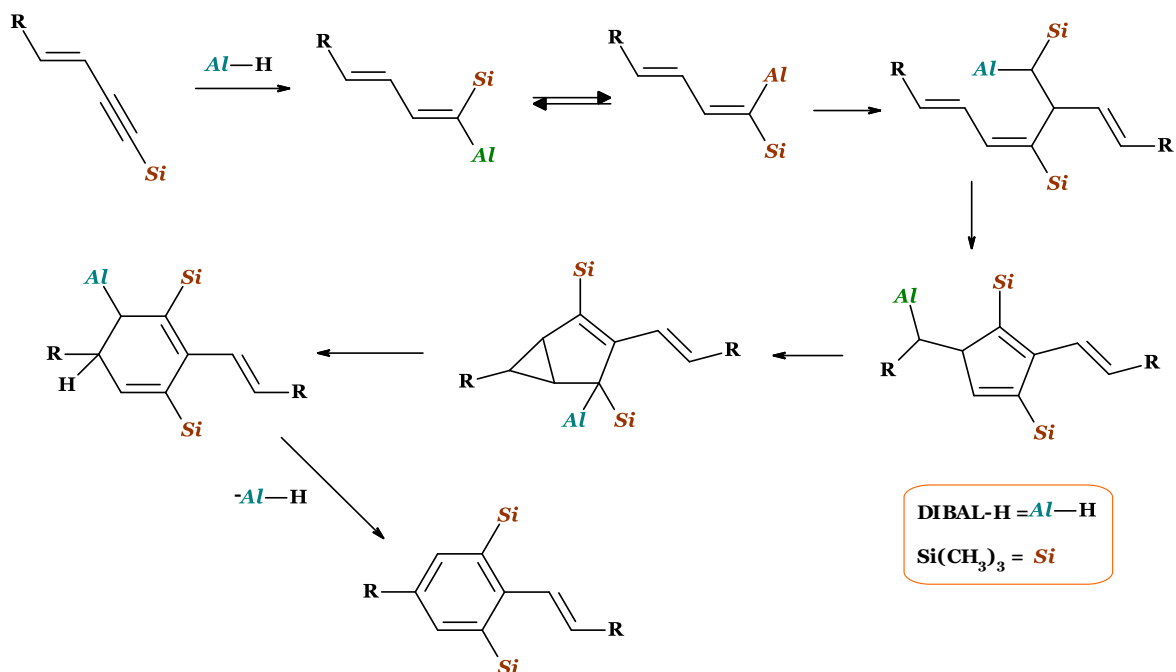


Рис. 2.29. Механізм димеризації 1-силілалк-3-ен-1-инів

Регіоспрямований синтез полізаміщених бензенів на основі силільованих 1,3-дієн-5-инів реалізується за допомогою DIBAL-H як ініціатора (Kinoshita et al., 2014). Гідроалюмінівання алкінового фрагмента ініціює ароматичну циклізацію, яка, як правило, протікає без перегрупування або втрати наявних замісників (рис. 2.30).

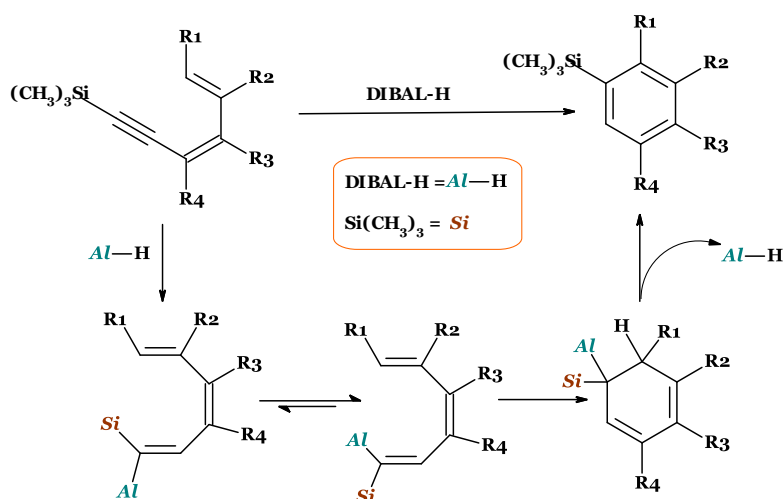


Рис. 2.30. Механізм синтезу полізаміщених бензенів на основі силільованих 1,3-дієн-5-инів

Відновлення *o*-(триметилсилілетиніл)стиренів (Kinoshita et al., 2014) за допомогою DIBAL-H відбувається через послідовне гідроалюмінівання алкіну, ізомеризацію алкеніалюмінатів та внутрішньомолекулярне карбоалюмінівання, яке приводить до утворення 2-триметилсиліл-1H-інденів (рис. 2.31).

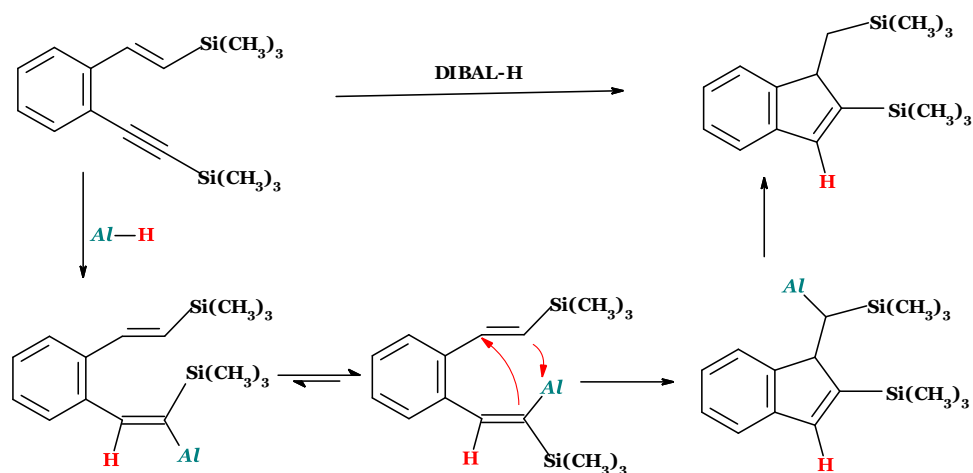


Рис. 2.31. Механізм відновлення *o*-(триметилсилілетиніл)стиренів за допомогою DIBAL-H

Також було розроблено ефективний прямий метод синтезу бензотіофеноксидів (Uchida *et al.*, 2020) із 1-бромо-2-[2-(триметилсилі)етиніл]бензенів шляхом їх гідроалюмінінування та літіювання із наступним використанням тіонілхлориду як доступного джерела сульфоксидної групи (рис. 2.32). При збільшенні кількості тіонілхлориду реакція забезпечує селективне утворення бензотіофенів.

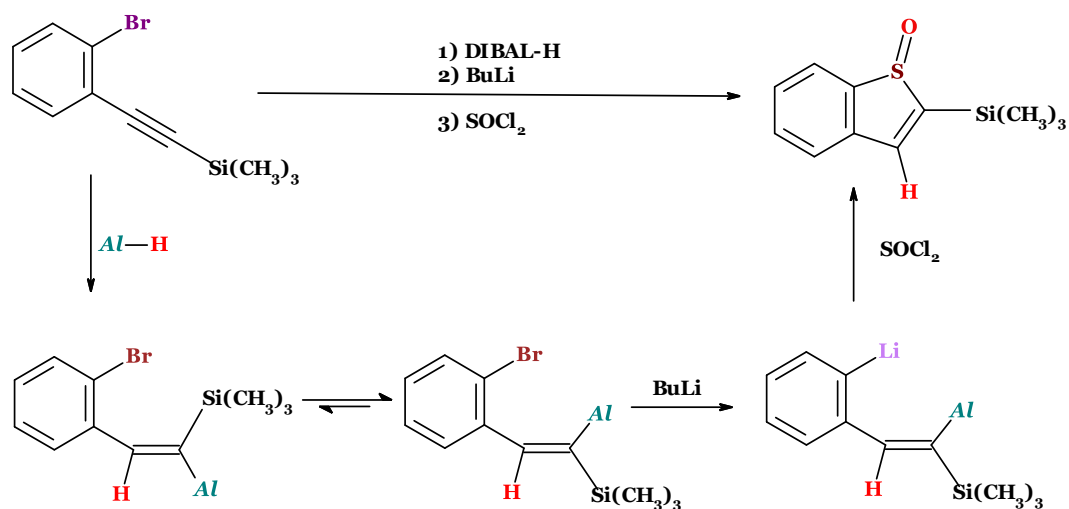


Рис. 2.32. Механізм синтезу бензотіофеноксидів

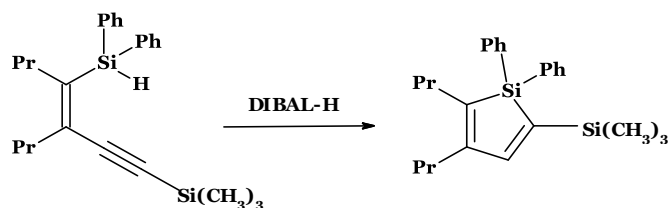


Рис. 2.33. Схема синтезу силолів реакцією 1-гідросиліл-4-силіл-1,3-енінів з діізобутилалюміній гідридом

Подібним чином вдалося синтезувати з відносно гарними виходами несиметрично мультизаміщені силולי реакцією 1-гідросиліл-4-силіл-1,3-енінів з діізобутилалюміній гідридом (Kinoshita et al., 2017).

Механізм реакції включає гідроалюмінінування алкінілсилану DIBAL-H, геометричну ізомеризацію та подальше утворення внутрішньо-молекулярного карбон-силіцій зв'язку. Оскільки відомо, що триорганосилільні групи при *sp*-гібридизованому атомі карбону сприяють гідроалюмінінуванню алкінів та подальшій геометричній ізомеризації, то суттєва роль алкінілсилану в даній циклізації узгоджується із запропонованим механізмом (рис. 2.34)

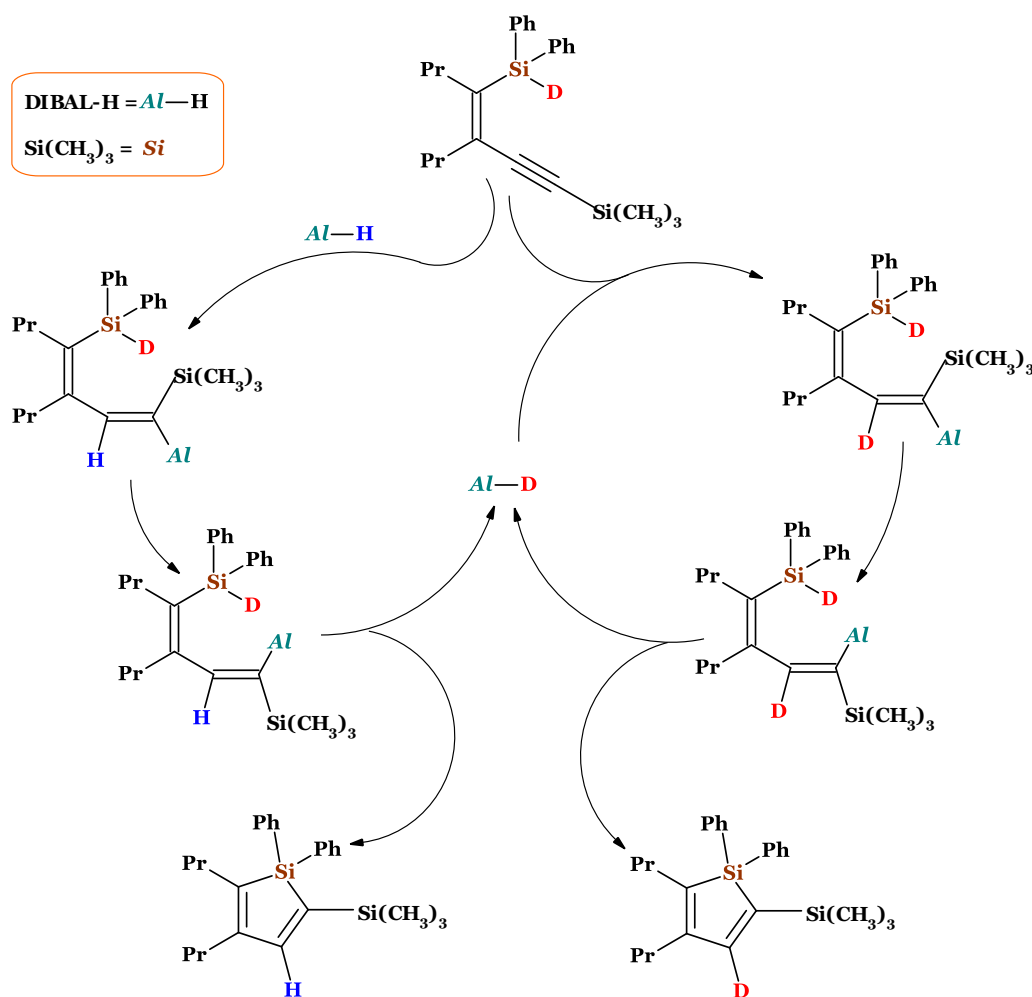


Рис. 2.34. Механізм синтезу силолів реакцією 1-гідросиліл-4-силіл-1,3-енінів з діізобутилалюміній гідридом

Циклізація субстехіометричною кількістю DIBAL-H передбачає регенерацію DIBAL-H в реакції утворення карбон-силіцій зв'язку. Щоб довести цю гіпотезу, було проведено експеримент з дейтерієм (рис. 2.34). Реакція дейтерованого еніну з еквівалентом DIBAL-H при 80 °C протягом 1 год дала недейтерований та дейтерований силол з виходами 34% і 51% відповідно. На основі запропонованого механізму цей результат можна пояснити серією подій. Перша послідовність реакцій генерує DIBAL-D,

який в наступній послідовності реакційній призводить до утворення дейтерованого силолу.

Цей метод можна застосувати і для синтезу бензосилолів, використовуючи 2-гідросиліл-1-(силілетиніл)бензени як субстрати (рис. 2.35).

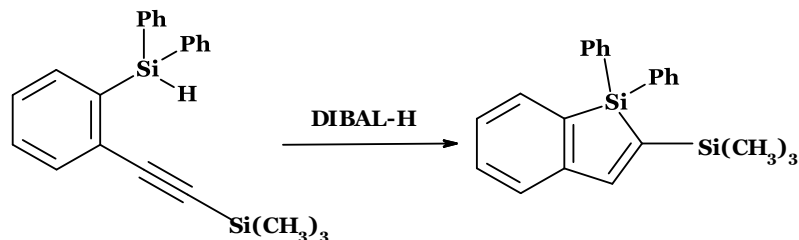


Рис. 2.35. Схема синтезу бензосилолів

Реакцією 1-гідрогерміл-4-силіл-1,3-енінів з 0,5 еквівалентами діізобутилалюміній гідриду отримано ряд 2-силілгермолів, зокрема бензогермолів, з гарними виходами (рис. 2.36).

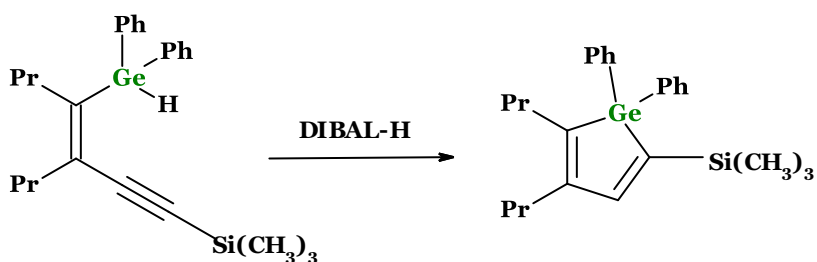


Рис. 2.36. Схема синтезу гермолів

Механізм реакції подібний до синтезу силолів (рис. 2.37).

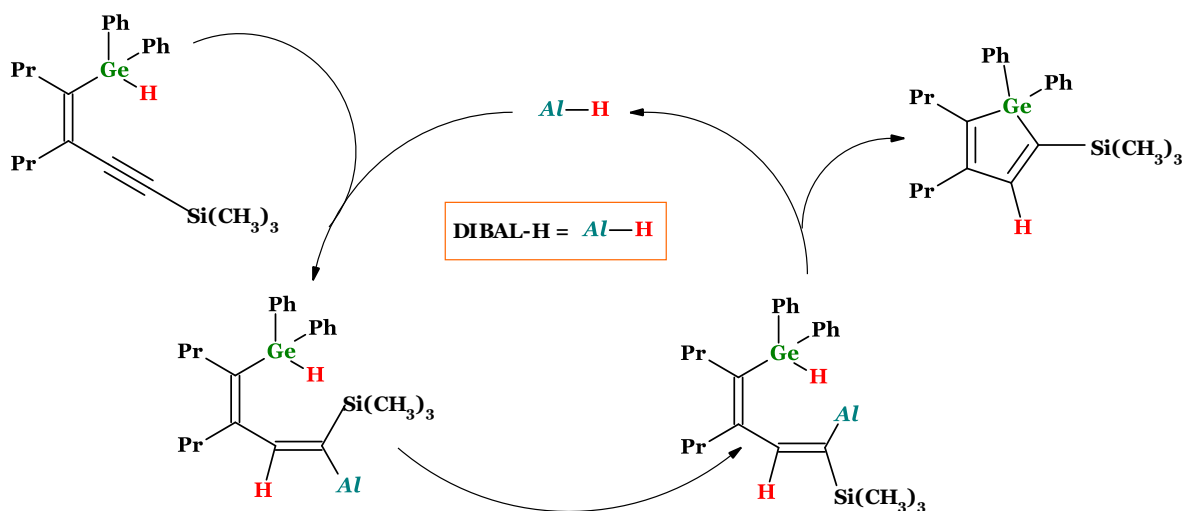


Рис. 2.37. Схема синтезу гермолів

Діізобутилалюміній гідрид також може приймати участь в заміщенні деяких функціональних груп. Так, авторами (*Zhao et al., 2018*) було

описано метод гідродеметоксильовання *орто*-метоксибенз(нафт)-амідів в присутності каталітичної кількості $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (рис. 2.38).

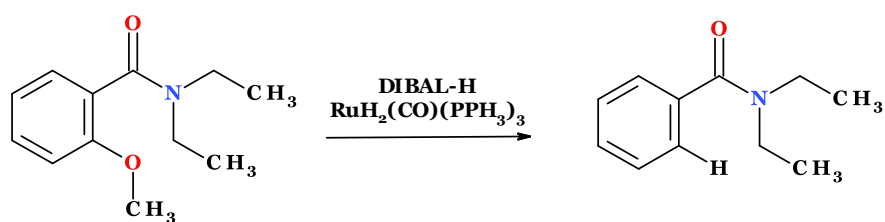


Рис. 2.38. Схема гідродеметоксильовання *орто*-метоксибензаміду

Обробка 3-[(алкоксикарбоніл)алкіл]-заміщених кон'югованих циклоалкенонів діізобутилалюміній гідридом при -78°C призводить до утворення спіроетерів (Yeh et al., 2006), тоді як відповідні 3-(карбоксіалкіл)-заміщені циклоалкенони в тих же умовах утворюють спіролактони (рис. 2.39).

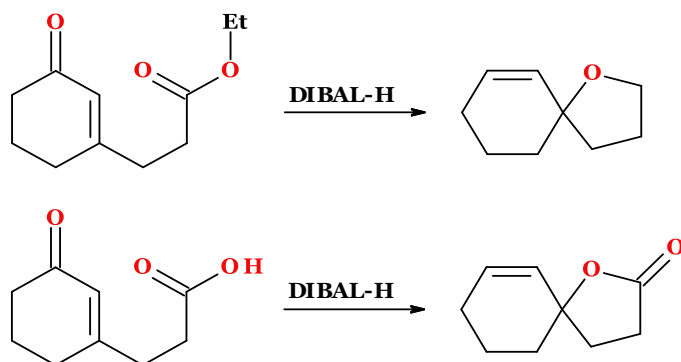
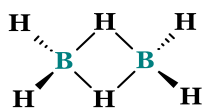


Рис. 2.39. Схема відновлення заміщених циклоалкенонів

2.2. Відновлення сполуками бору

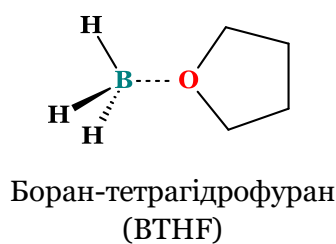
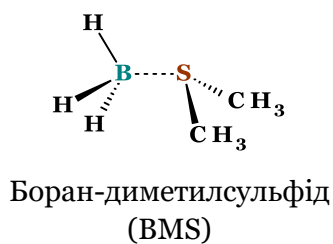
2.2.1. Відновлення бораном



Диборан

Диборан (B_2H_6) є найпростішим бораном, але через свою пірофорність і газоподібний стан він є складним для використання у органічному синтезі. Замість нього як відновник часто застосовують інші борани, такі як декаборан, який менш реакційноздатний.

Для полегшення роботи з бораном використовують його комплекси з основами Льюїса, такі як боран-тетрагідрофуран (ВТНФ) та боран-диметилсульфід (ВМС). Обидва реагенти доступні в розчинах (наприклад в ТГФ) і є зручнішими для використання, ніж диборан. Проте, вони також є леткими і горючим, що варто враховувати при роботі з ними. ВМС стабільніший за ВТНФ, але має доволі неприємний запах.



ВТНФ і ВМС активно використовуються у гідроборуванні та відновленні різних функціональних груп. Вони особливо корисні в оксаборолідиновому каталізі (CBS) для асиметричного відновлення кетонів (**відновлення Корі-Бакші-Шибата**) (Corey et al., 2006). Зазвичай використовують MeCBS (R = Me), однак змінюючи цей замісник, можна покращити стереоселективність процесу. Каталізатор CBS виступає одночасно як кислота Льюїса (активує кетон), так і як хіральний допоміжний агент (керує напрямом атаки борогідридного фрагмента). Це забезпечує високу швидкість реакції і високий енантіоселективний контроль, що повністю зумовлений структурою каталізатора (рис. 2.40).

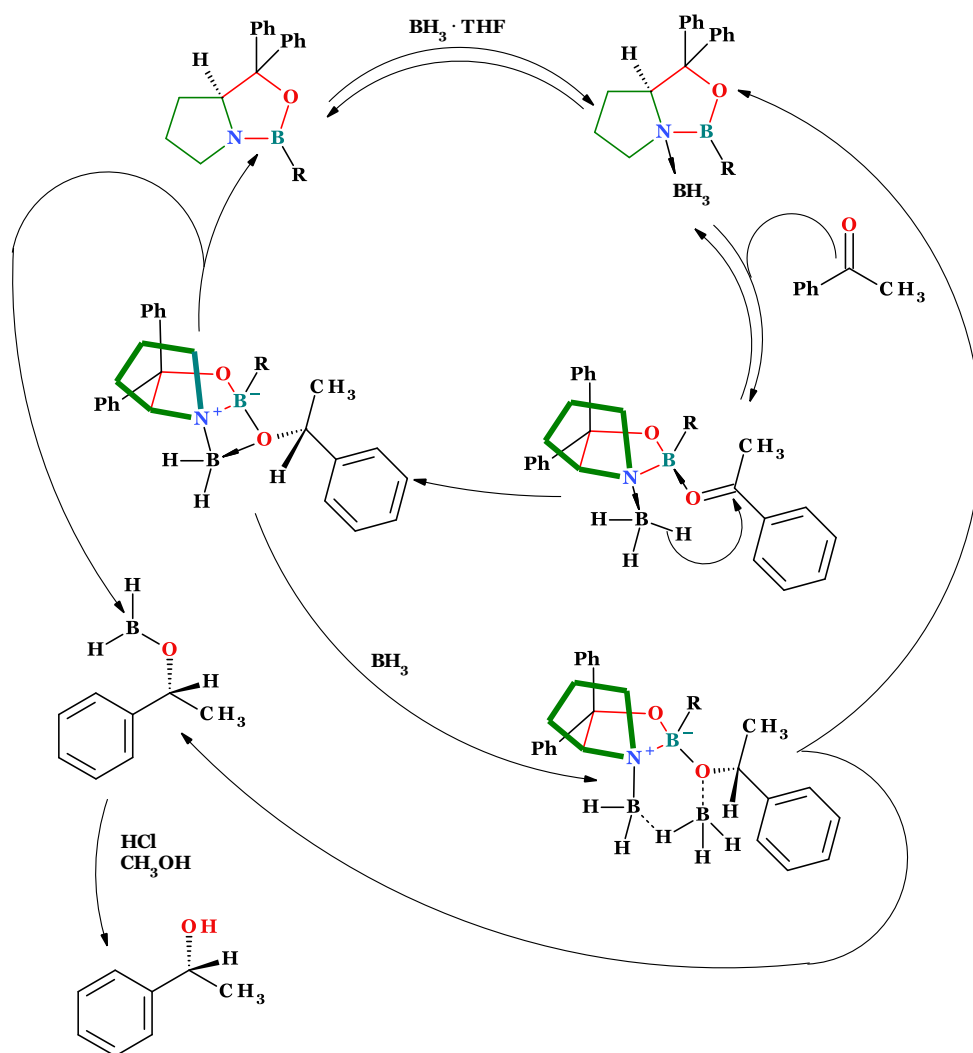


Рис. 2.40. Механізм відновлення Корі-Бакші-Шибата

Хіральний оксазаборолідиновий каталізатор, одержують *in situ* із хірального лактаму та борану при кімнатній температурі (Kawanami et al., 2003). Приготування каталізатора не потребує багато часу і не вимагає використання дорогих реагентів (рис. 2.41).

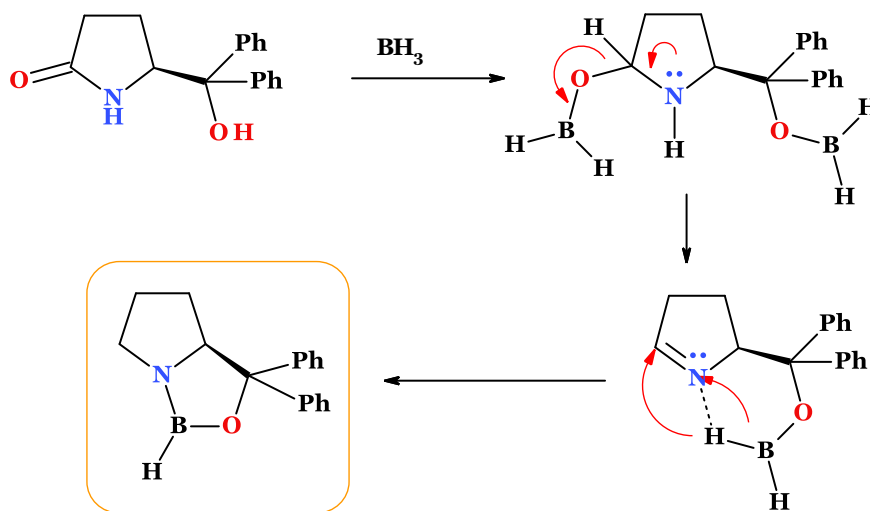


Рис. 2.41. Схема синтезу *in situ* хірального оксазаборолідинового каталізатора

Каталітичне асиметричне відновлення (Du et al., 2006) електроннедефіцитних і електронозбагачених кетонів бораном також було успішно реалізовано з високою енантіоселективністю за участі C₃-симетричного хірального ліганду (рис. 2.42).

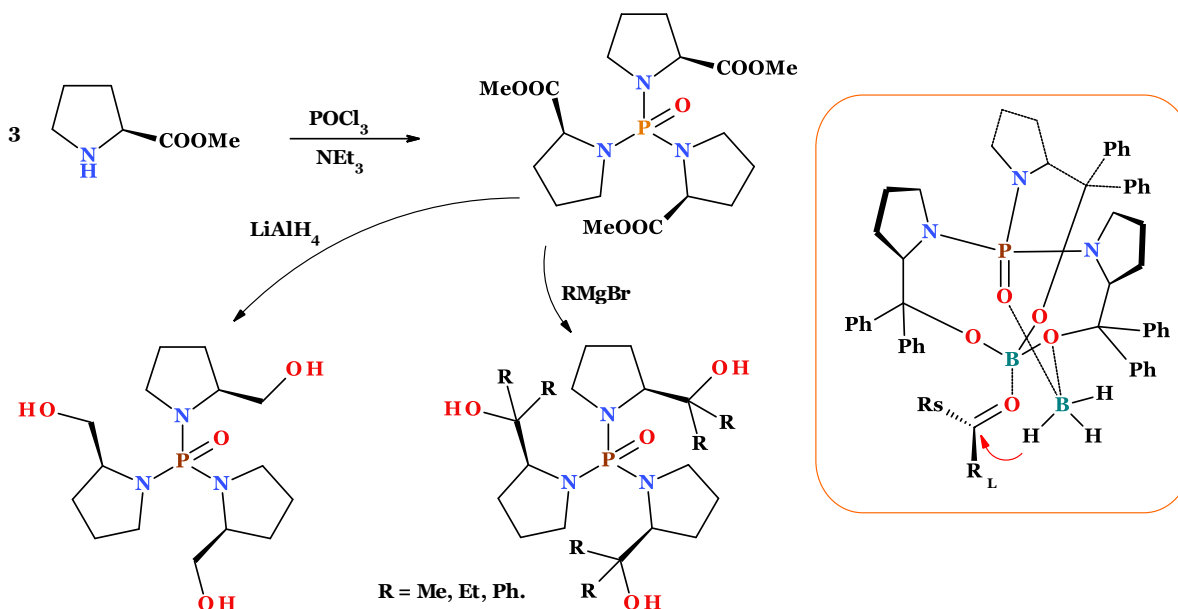


Рис. 2.42. Схема синтезу ліганду — трис(β-гідроксифосфораміду) та ймовірний перехідний стан в процесі відновлення кетону бораном

Часто відновлення є складовою більш складних перетворень. Описано оксоацилоксилювання алкенів і енольних етерів карбоновими кислотами в присутності I₂ як каталізатора, яке забезпечує синтез α-

ацилоксикетонів (Reddi *et al.*, 2006). Цей регіоселективний окиснювальний процес відбувається за участі стехіометричних кількостей ТВНП (трет-бутилгідропероксиду) та Et₃N в DMSO. Але такий каталіз дозволяє також здійснювати безпосереднє гідроксиацилоксилювання алкенів шляхом наступного додавання BH₃·SMe₂, що призводить до утворення моно захищених похідних діолів з відмінними виходами (рис. 2.43).

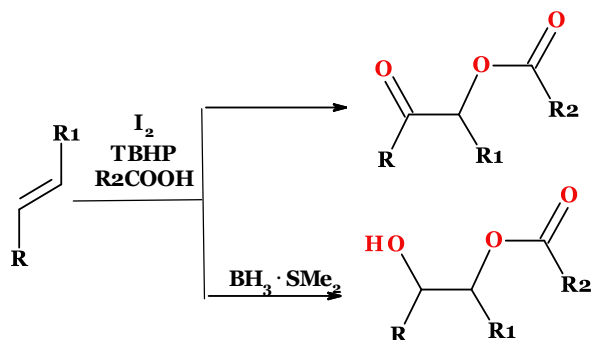


Рис. 2.43. Схема окси(гідрокси)ацилоксилювання алкенів

Механізм реакції представлено на рис. 2.44.

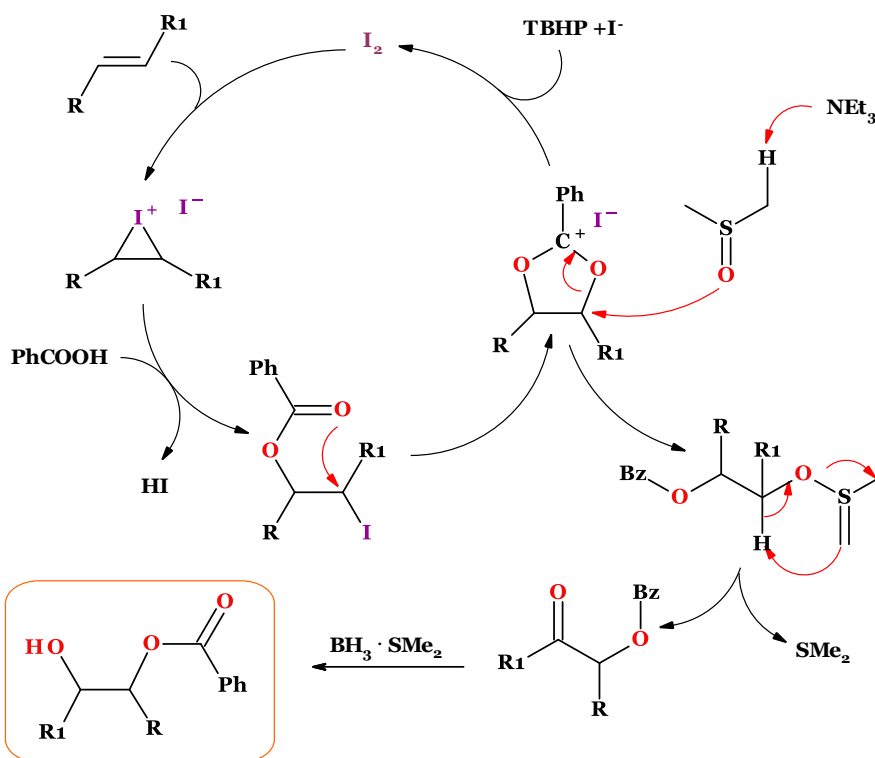
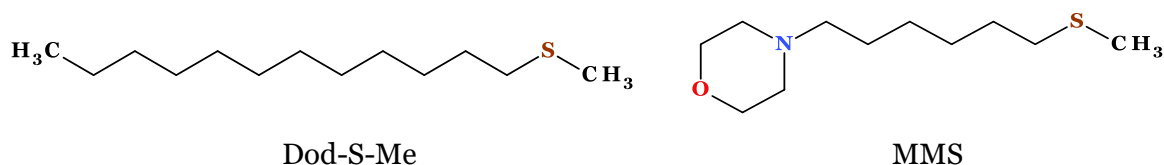


Рис. 2.44. Механізм окси(гідрокси)ацилоксилювання алкенів

Крім того, BMS застосовується для прямого відновлення карбонових кислот до спиртів, а ВТНП — для відновлення амідів до амінів.

Також розроблено два нових без запаху носіїв борану — Dod-S-Me (*n*-C₁₂H₂₅-S-Me) та метил-6-морфоліно-гексилсульфід (MMS), які є

ефективною альтернативою традиційному, але сильно неприємно пахнучому диметилсульфіду (DMS) (Nishide et al., 2004).



Dod-S-Me утворює стабільний комплекс з бораном (DodBMS), який виявляє високу ефективність у реакціях гідроборування та відновлення, забезпечуючи високі виходи та має здатність легко регенерувати. MMS, що містить термінальну морфолінову групу, утворює суміш боранових комплексів, які також ефективні в гідроборуванні, хоча для розділення продуктів іноді потрібно надлишок окисника. Обидва носії — перероблювані, менш токсичні та екологічно безпечніші, ніж традиційні.

2.2.2. Відновлення декабораном

Декаборан ($B_{10}H_{14}$) не чутливий до повітря та вологи. Його температура плавлення становить $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, а температура кипіння — $213\text{ }^{\circ}\text{C}$, що значно полегшує роботу з ним у порівнянні з дибораном. Попри відносно помірну відновну здатність, декаборан може використовуватись як м'який відновник, особливо в протонних розчинниках або при додаванні активаторів. У таких умовах він ефективно відновлює нітросполуки, а також використовується в реакціях синтезу етерів та відновлювального амінування.

За кімнатної температури в атмосфері азоту ароматичні альдегіди легко перетворюються на відповідні етери в середовищі метанолу або етанолу за допомогою декаборану (Lee et al., 1999) з високими виходами (95-99%) (рис. 2.45).

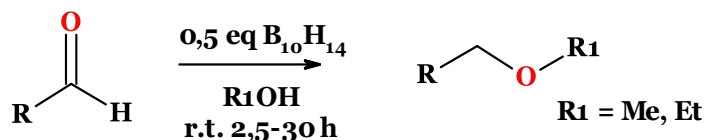


Рис. 2.45. Схема синтезу етерів із альдегідів в присутності декаборану

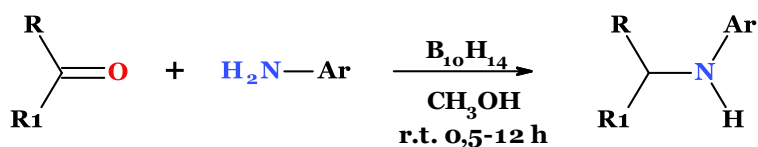
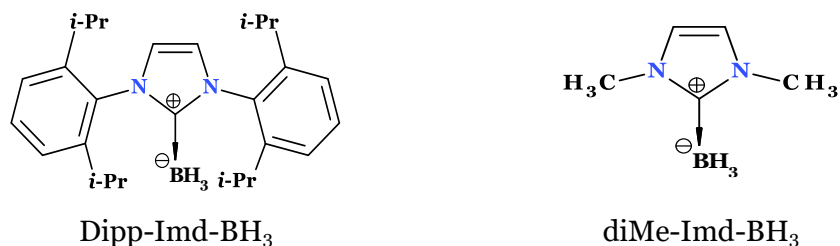


Рис. 2.46. Схема відновлювального амінування в присутності декаборану

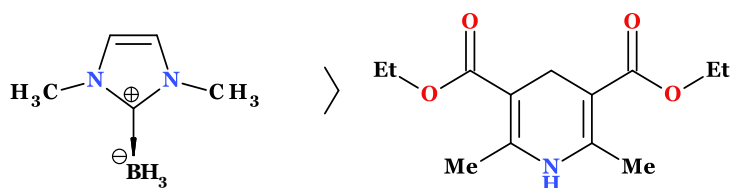
Альдегіди та кетони легко перетворюються на відповідні вторинні аміни в реакції з ароматичними амінами в метанолі за участі декаборану (Bae et al., 2000) при кімнатній температурі в атмосфері азоту (рис. 2.46).

2.2.3. Відновлення ННС-боранами

Останнім часом спостерігається стрімке зростання інтересу до хімії N-гетероциклічних карбенових боранів (ННС-боранів). ННС-BH₃ зазвичай є кристалічними, зручними для роботи сполуками, які можна легко синтезувати та очищувати. Вони часто демонструють високу стійкість до дії повітря, сильних основ, слабких кислот (включаючи воду й оцтову кислоту). Серед найбільш вивчених представників — Dipp-Imd-BH₃ та diMe-Imd-BH₃, які наразі активно використовуються в радикальних і металоорганічних реакціях.



За параметрами нуклеофільності Dipp-Imd-BH₃ та diMe-Imd-BH₃ в цілому ННС-борани класифікують як найреакційніші нейтральні донори гідрид-іонів.



Вони здатні відновлювати електронодефіцитні C=N і C=C зв'язки з утворенням стабільних боровмісних продуктів, що свідчить про значний, ще не реалізований потенціал цих сполук як нейтральних органічних відновників (*Horn et al., 2011*) (рис. 2.47).

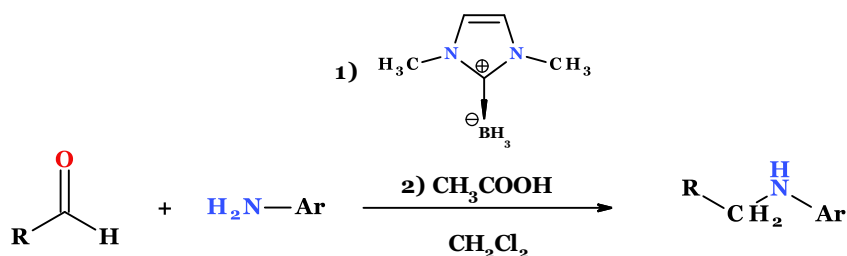


Рис. 2.47. Схема відновлювального амінування в присутності diMe-Imd-BH₃

Описано (*Kawamoto et al., 2020*) відновлення вторинних алкілнітрилів та малонітрилів до алканів за допомогою 1,3-диметилімідазол-2-іліден-борану (diMeImd-BH₃) (рис. 2.48). Реакція відбувається через утворення радикала борану, який додається до нітрильного зв'язку з утворенням імінільного радикала, після чого

відбувається β -розщеплення з утворенням NHC-BH₂CN і алкільного радикала (рис. 2.49).

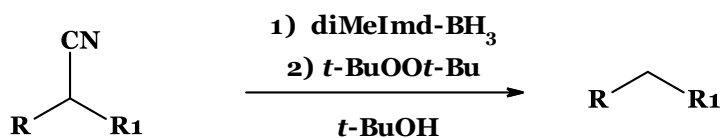


Рис. 2.48. Схема відновлення алкілнітрилів в присутності diMe-Imd-BH₃

Метод демонструє вищу функціональну толерантність, ніж класичне відновлення за участі NaBH₄, та забезпечує м'які умови дефункціоналізації нітрилів і відкриває перспективи для подальшого використання імінільних радикалів.

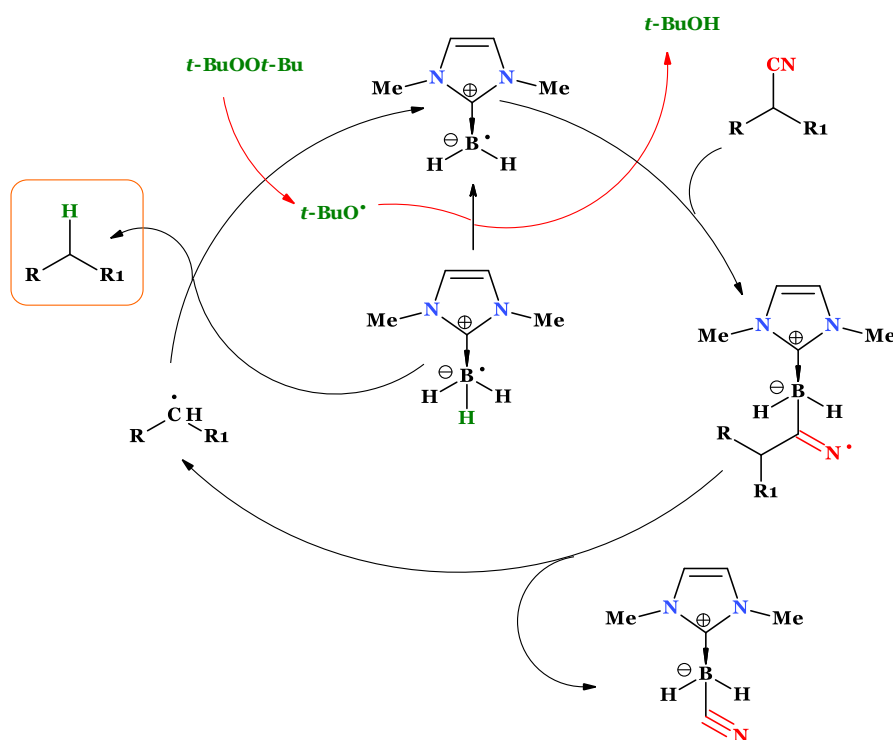


Рис. 2.49. Механізм відновлення алкілнітрилів в присутності diMe-Imd-BH₃

Нещодавно розроблено (Wan et al., 2024) новий метод фотоіндукованого міжмолекулярного радикального гідроалкілювання олефінів із використанням N-гетероциклічних карбенів (NHC) (рис. 2.50).

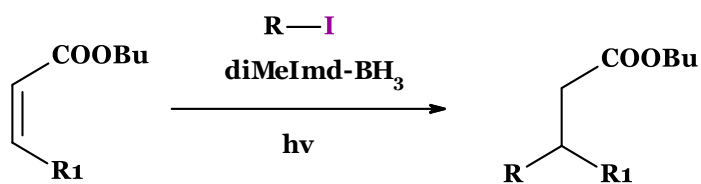


Рис. 2.50. Схема фотоіндукованого міжмолекулярного радикального гідроалкілювання олефінів

Процес відбувається під дією УФ-випромінювання та ґрунтується на перенесенні атома галогену, яке генерує радикали для відновного

радикального гідроалкілювання та гідроарилування електронодефіцитних олефінів (рис. 2.51). Дослідження показало, що NHC-боран забезпечує високу ефективність у стадіях перенесення атома галогену та перенесення атома гідрогену, дозволяючи проводити реакцію з різними йодідами та електронозбідненими алкенами за м'яких умов без надлишку реагентів або високих температур.

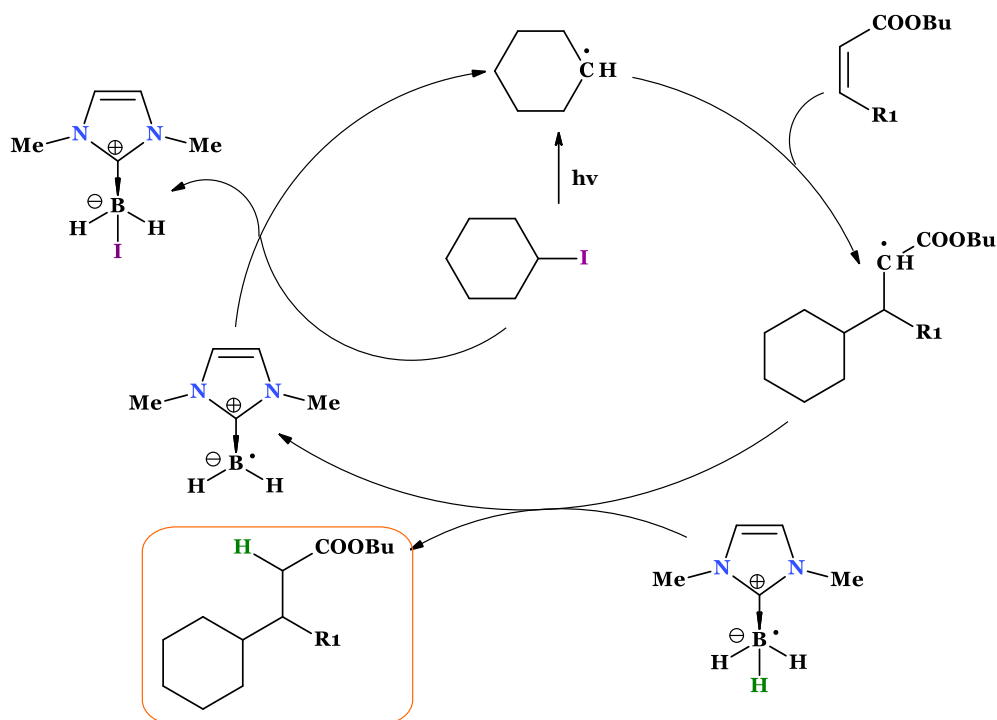


Рис. 2.51. Схема фотоіндукованого міжмолекулярного радикального гідроалкілювання олефінів

Тріазоловмісний комплекс N-гетероциклічного карбену (NHC-боран) виявився ефективним реагентом для діастереоселективного відновлення широкого спектра кетимінів, захищених *tert*-бутансульфініловою групою (Liu et al., 2015). Цей реагент забезпечує високу діастереоселективність і в багатьох випадках перевершує або дорівнює за ефективністю традиційним відновникам, таким як NaBH₄, NaBH₃CN, *l*-селектрид, рутенієві каталізатори або BH₃-THF (рис. 2.52).

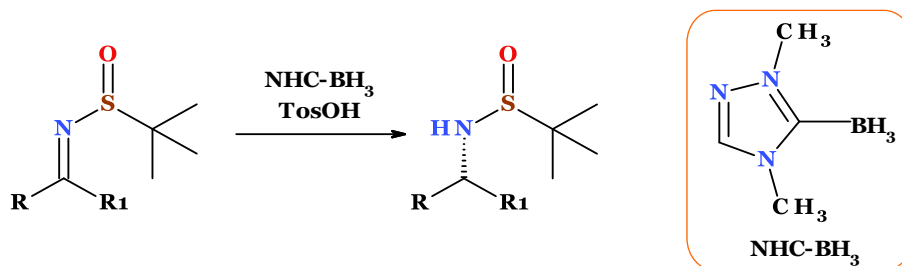


Рис. 2.52. Схема відновлення кетимінів за допомогою NHC-борану

2.2.4. Відновлення аміноборанами

Незважаючи на відносну стабільність у вигляді комплексів, деякі аміноборани — такі як діізопропіламіноборан, α -піколін-боран, $\text{H}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$, $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$, $\text{DMAP}\cdot\text{BH}_3$ або амінодиборанат натрію — також можуть використовуватись як відновники.

Діізопропіламіноборан ($\text{BH}_2\text{N}(\text{iPr})_2$) у присутності каталітичної кількості LiBH_4 ефективно відновлює широкий спектр аліфатичних та ароматичних нітрилів (*Haddenham, et al., 2009*) з високими виходами (рис. 2.48). Цей реагент також здатен селективно відновлювати нітрили в присутності некон'югованих алкенів і алкінів. Проте селективне відновлення нітрилу у присутності альдегіду є неможливим, оскільки альдегіди також відновлюються (рис. 2.53).

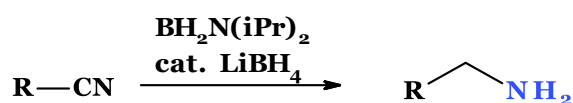


Рис. 2.53. Схема відновлення нітрилів за допомогою діізопропіламіноборану

α -Піколін-боран (2-метилпіридин-боран, Pic-BH_3) є стабільним, легко дозованим твердим реагентом, який зберігається без помітного розкладу. Завдяки своїм властивостям він становить ефективну альтернативу класичним боргідридним системам у реакціях відновного амінування. Особливо цінним є те, що Pic-BH_3 можна застосовувати в метанолі, воді або навіть в умовах без розчинника. Його стабільність, зручність у поводженні та відсутність неприємного запаху роблять цей реагент привабливим як для академічних досліджень, так і для практичного застосування в органічному синтезі.

Запропоновано (*Sato et al., 2004*) ефективний одноколбовий метод відновлювального амінування альдегідів та кетонів амінами з використанням α -піколін-борану у присутності невеликої кількості оцтової кислоти (рис. 2.54).

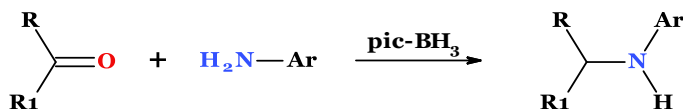


Рис. 2.54. Схема відновлювального амінування в присутності α -піколін-борану

Каталітична кількість титан(IV) хлориду значно прискорює відновлення кетонів $\text{H}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$ у діетиловому етері за кімнатної температури (*Ramachandran et al., 2022*). Спирти утворюються з дуже високими виходами протягом 30 хв, навіть з кетонів, для яких зазвичай потрібно 24 год чи більше в некаталітичних умовах (рис. 2.55).

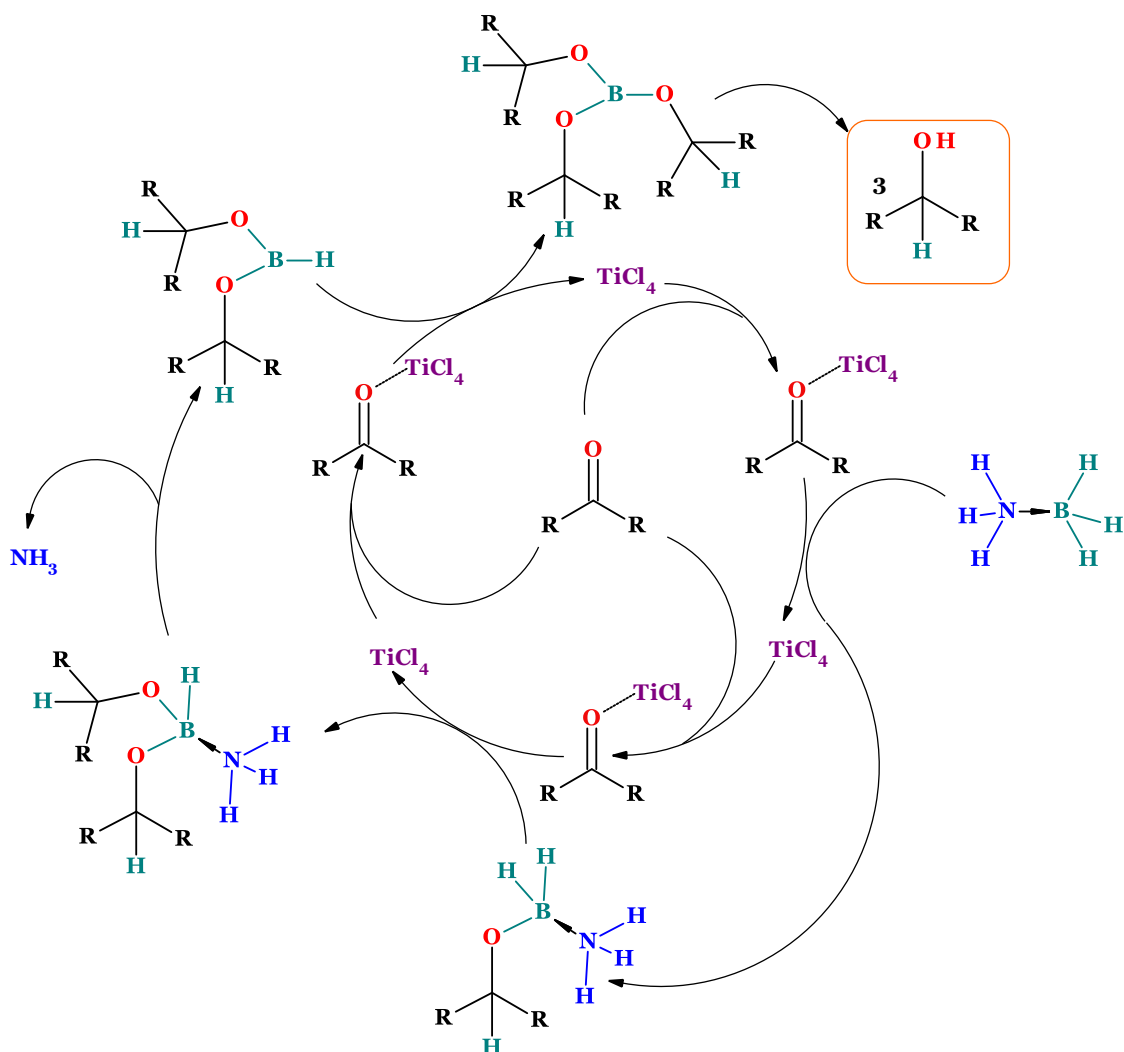


Рис. 2.55. Механізм відновлення кетонів $\text{H}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$ в присутності TiCl_4

Боран-триметиламіновий комплекс ($\text{BH}_3\cdot\text{NMe}_3$) виявився ефективним відновником для селективного метилювання та формілювання амінів. 6-Аміно-2-піколін виступає як вискоєфективний каталізатор метилювання різноманітних вторинних амінів. У разі відсутності цього каталізатора реакція протікає переважно з формілюванням первинних і вторинних амінів із високим виходом (рис. 2.56).

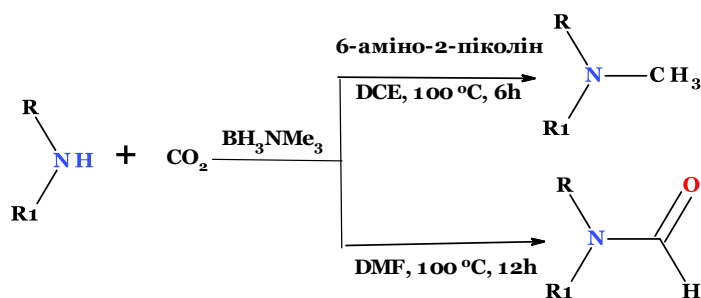
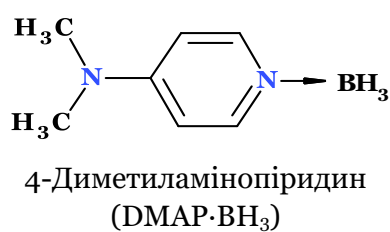


Рис. 2.56. Схема відновлювального селективного метилювання та формілювання амінів



Комплекс борану з 4-диметиламінопіридином (DMAP·BH₃) може виступати джерелом борильного радикала для здійснення відновлювального десульфуризування (Yu et al., 2018) з утворенням амінів у присутності тіофенолу (PhSH) (рис. 2.57-58).

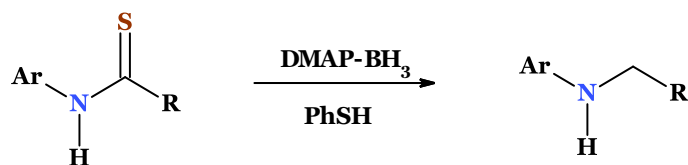


Рис. 2.57. Схема відновлення тіоамідів до амінів

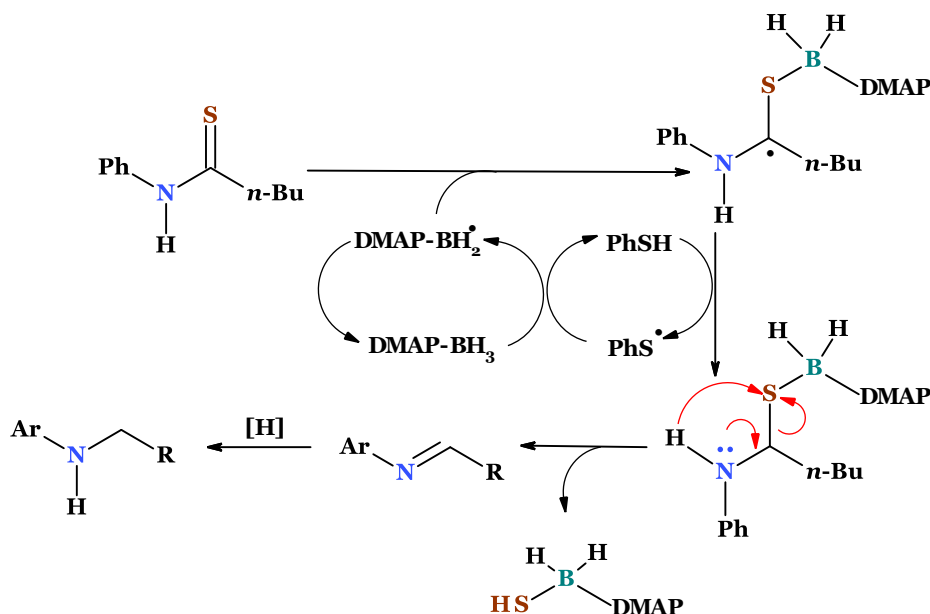


Рис. 2.58. Механізм відновлення тіоамідів до амінів

Натрій амінодиборанат (NaNH₂(BH₃)₂, NaADBH) вирізняється високою ефективністю та хемоселективністю в реакціях відновлення. Цей реагент здатний швидко і вибірково відновлювати кислоти (Wang et al., 2021), альдегіди та кетони (Wang et al., 2021) до відповідних спиртів за м'яких умов. При цьому стеричні та електронні ефекти майже не впливають на перебіг реакції, що робить NaADBH універсальним відновником у тонкому органічному синтезі (рис. 2.59).

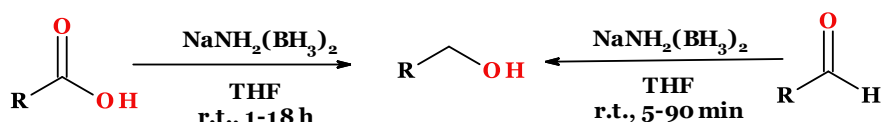


Рис. 2.59. Схема відновлення тіоамідів кислот та альдегідів за допомогою NaNH₂(BH₃)₂

З погляду відновної здатності NaADBH займає проміжне положення між NaBH₄ та LiAlH₄, але має переваги у вигляді стабільності, простоти у використанні, високої селективності та відмінних виходів реакції. Таким чином, NaADBH є перспективним і зручним реагентом для селективного

відновлення функціональних груп, що розширює можливості застосування борвмісних систем у м'якому органічному синтезі.

2.2.5. Відновлення NaBH_4

Натрій борогідрид (NaBH_4) є м'яким і селективним відновником, здатним ефективно відновлювати альдегіди, кетони та хлорангідриди до відповідних спиртів. Водночас, він не реагує з карбоновими кислотами, їх похідними або іншими кратними зв'язками, що забезпечує високу хімічну вибірковість. Речовина є твердою, безбарвною, стабільною до температури 300°C у сухому стані. У розчинах на основі спиртів (особливо ізопропанолу) або води NaBH_4 повільно розкладається, але лужне середовище сповільнює цей процес. Механізм його дії подібний до LiAlH_4 , однак каталіз у випадку NaBH_4 відбувається через розчинник, оскільки Na^+ має слабші електрофільні властивості, ніж Li^+ . Це підтверджується тим, що реакція ефективно проходить як у присутності, так і без додаткових сольватуючих агентів.

Каталітична система на основі кобальт(II) хлориду та діізопропіламіну в присутності натрій борогідриду виявила високу ефективність у хемоселективному відновленні різноманітних естерів до відповідних спиртів за м'яких умов (*Sudalai et al., 2009*). Ненасичені естери при цьому також ефективно відновлюються до насичених спиртів з високими виходами (рис. 2.60).

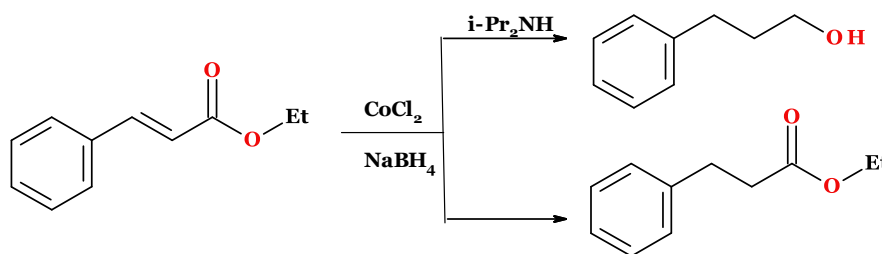


Рис. 2.60. Схема відновлення натрій борогідридом естерів

Розроблено зручний метод селективного відновлення амідів та лактамів до відповідних амінів, який передбачає активацію за допомогою Tf_2O (*Xiang et al., 2010*) з подальшим відновленням натрій борогідридом у THF при кімнатній температурі (рис. 2.61).

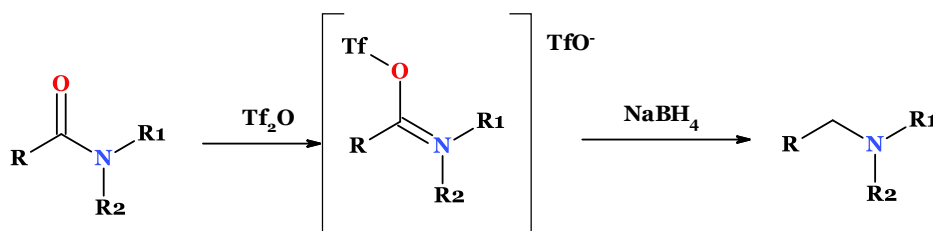


Рис. 2.61. Схема відновлення натрій борогідридом амідів або лактамів з активацією за допомогою Tf_2O

Каталізоване нікель боридом відновлення нітрилів дає змогу отримувати Вос-захищені аміни (*Wang et al., 2021*). Використання нікель(II) хлориду у поєднанні з надлишком натрій борогідриду є екологічно безпечним (рис. 2.62).

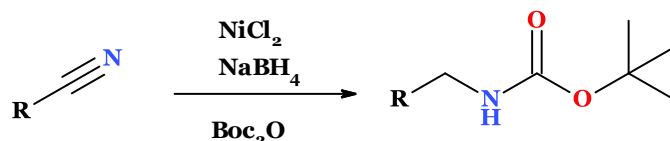


Рис. 2.62. Схема відновлення нітрилів до Вос-захищених амінів

Для хемоселективного відновлення карбонільної групи спряжених альдегідів і кетонів використовують реагент Люче $\text{NaBH}_4 \cdot \text{CeCl}_3$ (*Namy et al., 2007*).

2.2.6. Відновлення натрій тріацетоксіборогідридом

Тріацетоксіборогідриди натрію або калію використовуються для селективного відновлення альдегідної групи в присутності кетонної, а також м'яким і селективним відновником для відновлювального амінування (*Abdel-Magid et al., 1996*) альдегідів і кетонів (рис. 2.63). Оптимальним розчинником для такого процесу є 1,2-дихлоретан, але реакцію також можна проводити і в тетрагідрофурані або, рідше, в ацетонітрилі. Для кетонів, як каталізатор, може використовуватись також оцтова кислота. Наведений метод толерує кислоточутливі групи (ацеталі, кеталі) та відновлювані функціональні групи (потрійні і подвійні зв'язки, нітро- і ціангрупи). У випадках, коли відновлювальне амінування альдегідів первинними амінами супроводжується діалкілюванням, запропоновано покрокову процедуру: спочатку утворення іміну в MeOH, далі – відновлення NaBH_4 .

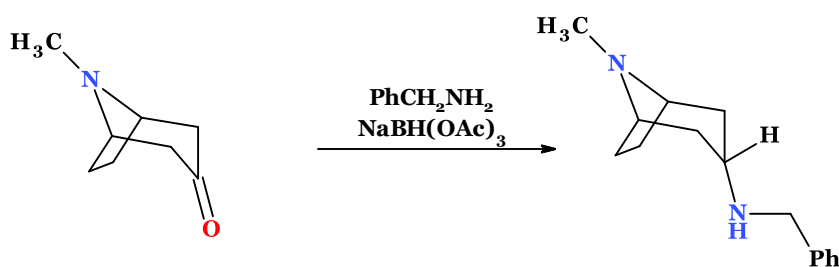


Рис. 2.63. Схема відновлювального амінування в присутності натрій тріацетоксіборогідриду

Цікавим є одноколбовий метод синтезу заміщених піперазин-2-онів, що базується на каскадній реакції відновлювального амінування, трансамідування та внутрішньомолекулярної циклізації (*Beshore et al., 2002*). В якості вихідних речовин використовуються N-(2-оксоетил)аміди та метилові естери α -амінокислот (рис. 2.64). Найкращі результати було

отримано при використанні оцтової кислоти в ацетонітрилі, що сприяло ефективному перебігу стадій трансамідування та циклізації. Наведений метод дозволяє отримувати піперазинони з гарними виходами та демонструє перспективність для синтезу біоактивних сполук, зокрема в розробці інгібіторів ферментів (завдяки конформаційній жорсткості та подібності піперазинонових структур до пептидів).

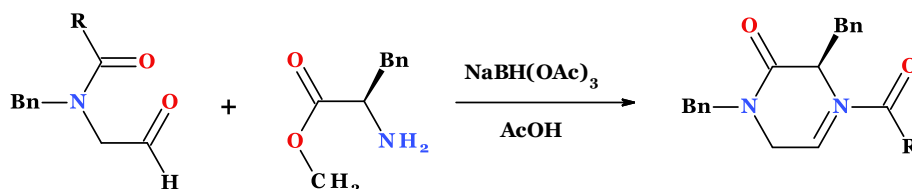


Рис. 2.64. Схема синтезу заміщених піперазин-2-онів

Також було продемонстровано (Zhang et al., 2003) пряме відновлювальне амінування мукохлорної кислоти. Взаємодія з алкіл-, арил- або бензиламинами та подальшим відновленням дозволяє синтезувати N-заміщені 3,4-дихлоро-1,5-дигідропірол-2-они (рис. 2.65).

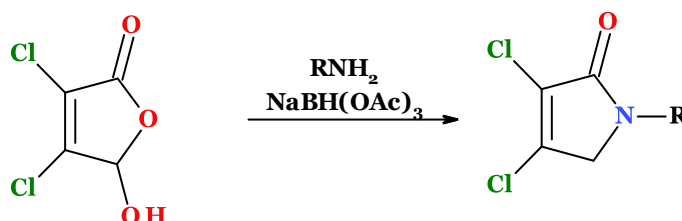


Рис. 2.65. Схема відновлювального амінування мукохлорної кислоти

C₂-симетричний діол 2,6-біс(1-гідроксіетил)піридин здатен автокаталізувати енантіоселективне відновлення 2,6-діацетилпіридину (Zhang et al., 2003) з утворенням того ж діолу в тій же енантіомерній формі (рис. 2.66). За участі трифлату цинку та каталітичної кількості цього хірального діолу досягається 90% перетворення вихідного діону, при цьому отриманий продукт характеризується енантіомерним надлишком 40%, а діастереомерним — 47%.

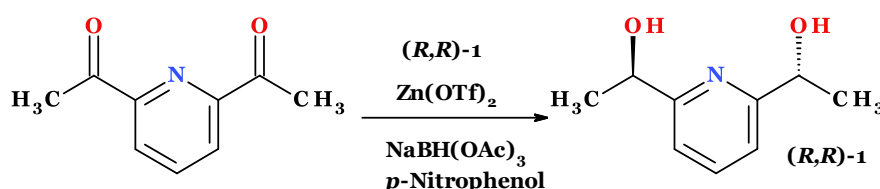


Рис. 2.66. Схема енантіоселективного відновлення 2,6-діацетилпіридину

На першому етапі *p*-нітрофенол з натрій триацетоксиборогідридом утворює новий борогідридний реагент — трис(*p*-нітрофенокси)борогідрид. Як і ряд спиртів з підвищеною кислотністю, *p*-нітрофенол може

ефективно заміщувати ацетатні ліганди в борогідридному комплексі, утворюючи стабільні трис(алкокси)похідні, які відрізняються стійкістю до диспропорціонування (що відрізняє їх від класичних алкоксиборогідридів). Відсутність енантіоселективності в реакціях без *p*-нітрофенолу вказує на те, що саме утворений борогідрид відіграє вирішальну роль у генерації активного каталізатора (рис. 2.67).

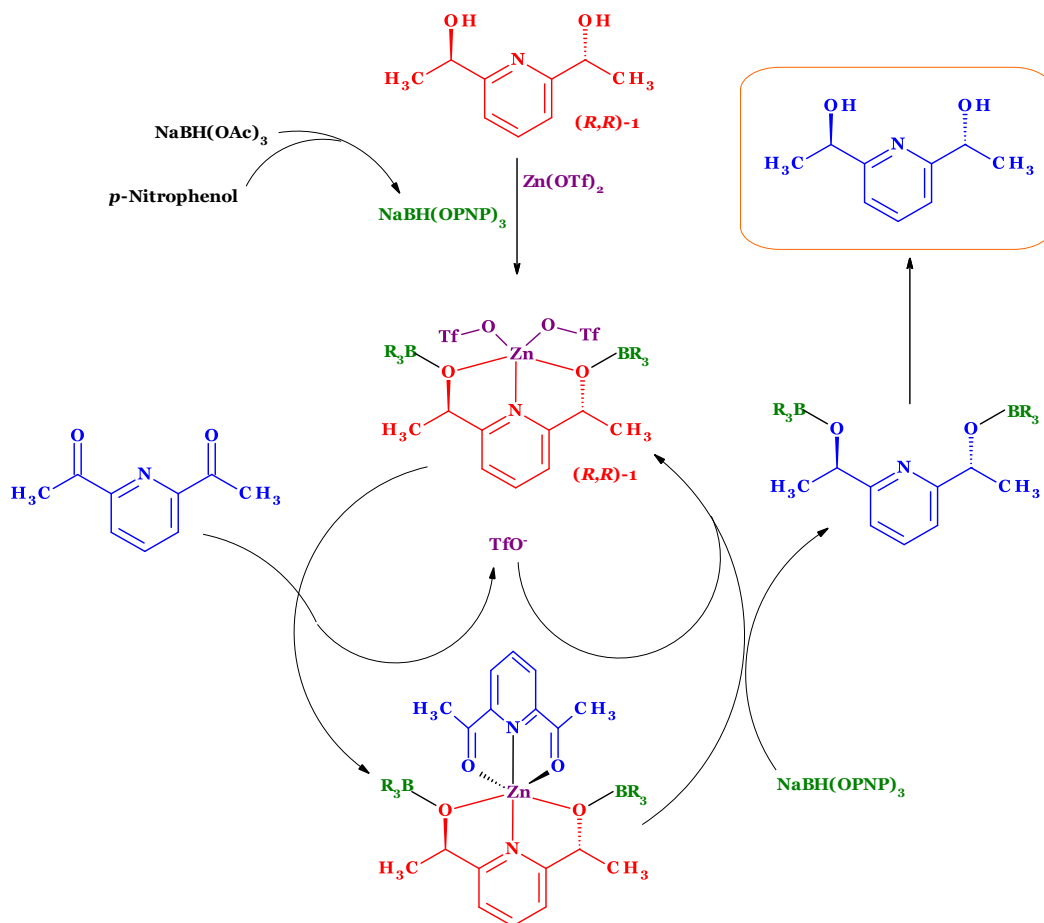


Рис. 2.67. Схема енантіоселективного відновлення 2,6-діацетилпіридину

2.2.7. Відновлення літій тріетилборогідридом

Літій тріетилборогідрид (LiBHET_3 , супергідрид) — надзвичайно реакційноздатний відновлювальний реагент, який застосовують для $\text{S}_{\text{N}}2$ -заміщення галогенів або сульфонатних груп (наприклад, мезилату або тозилату) гідрид-іоном. Крім того, він ефективно відновлює епоксиди до відповідних спиртів (*Krishnamurthy et al., 1973*). У випадку несиметричних епоксидів реакція зазвичай протікає з високою регіо- та стереоселективністю, причому гідрид атакує менш стерично утруднене положення епоксидного циклу (рис. 2.68).

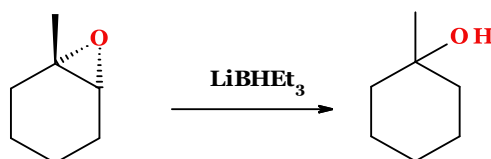


Рис. 2.68. Схема відновлення епоксиду LiBHET_3

Первинні спирти піддаються ефективному відновленню з виходами 60–95 % через відповідні дифенілфосфатні похідні літій тріетилборогідриду у ТГФ при кімнатній температурі (Chowdhury et al., 2016). Метод демонструє високу селективність, тобто дозволяє відновлювати первинну спиртову групу навіть у присутності вторинної (рис. 2.69).

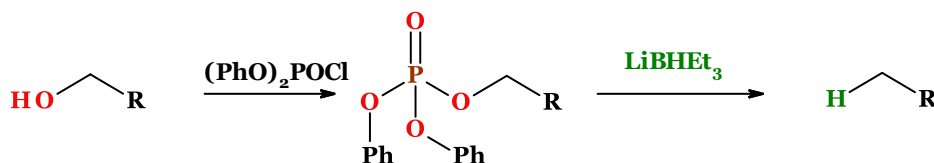


Рис. 2.69. Схема відновлення первинних спиртів LiBHET₃

Відновлення (*Rs*)-*N*-*трет*-бутилсульфінілхлороімінів дозволяє отримати хіральні азиридины з гарними виходами. При використанні NaBH₄ у ТГФ за присутності 10 еквівалентів MeOH утворюються (*Rs,S*)-β-хлоросулфініламідні проміжні продукти, подальша обробка яких KOH призводить до кількісного утворення (*RS,S*)-*N*-(*трет*-бутилсульфініл)азиридинів (Denolf et al., 2007). Натомість отримання іншого епімеру — (*Rs,R*)-*N*-(*трет*-бутилсульфініл)азиридину — досягається шляхом заміни відновника на LiBHET₃ (рис. 2.70).

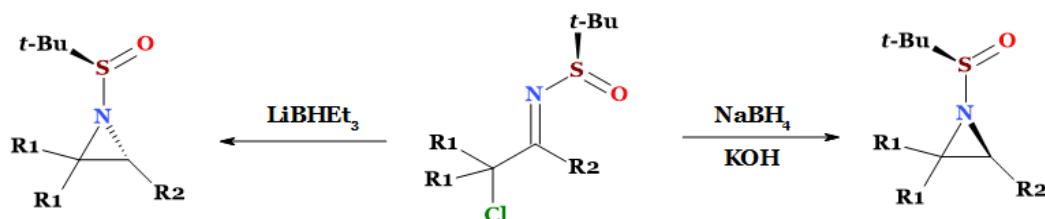


Рис. 2.70. Схема відновлення (*Rs*)-*N*-*трет*-бутилсульфінілхлороімінів

2.2.8. Відновлення натрій ціаноборогідридом

Натрій ціаноборогідрид (NaBH₃CN) характеризується підвищеною стабільністю в кислому середовищі (pH ≥ 3) і низькою реакційною здатністю, що робить цей реагент дуже селективним, зокрема для відновного елімінування галоген- та гідроксигруп. Однак у присутності сильних кислот може вивільнитись високотоксичний HCN, тому натрій триацетоксиборогідрид зазвичай вважається безпечнішою альтернативою.

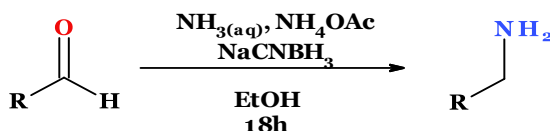


Рис. 2.71. Схема відновлювального амінування альдегідів в присутності NaBH₃CN

Також NaBH₃CN відновлює іміни і імінієві солі до відповідних амінів і тому доволі широко використовується для відновлювального алкілювання амінів. Оптимізація умов відновного амінування альдегідів і геміацеталів у присутності амоніаку (Dangerfield et al., 2016) дала змогу

селективно одержувати первинні аміни з незначним або нульовим утворенням вторинних і третинних амінів як побічних продуктів (рис. 2.71).

Манган(VI) оксид використовується як окисник для одnoreакторного методу прямого перетворення спиртів на аміни (Blackburn et al., 2001). У поєднанні з полімер-іммобілізованим ціаноборогідридом (PSCBH) реалізується послідовна трансформація: окиснення спирту, утворення іміну та його подальше відновлення. Цей підхід дозволяє ефективно отримувати вторинні й третинні аміни без необхідності виділення проміжних продуктів (рис. 2.72).

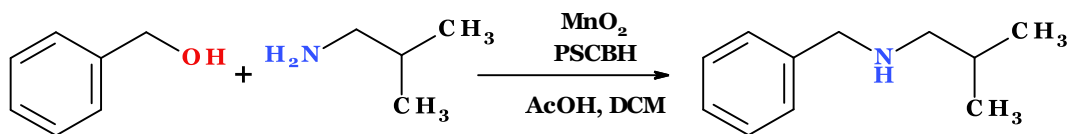


Рис. 2.72. Схема амінування спиртів

Раніше Гізе було встановлено, що алкілйодиди здатні вступати в реакцію C–C сполучення з електронодефіцитними алкенами в присутності каталітичної кількості трибутилстанумгідриду (Giese et al., 1984) (рис. 2.73).

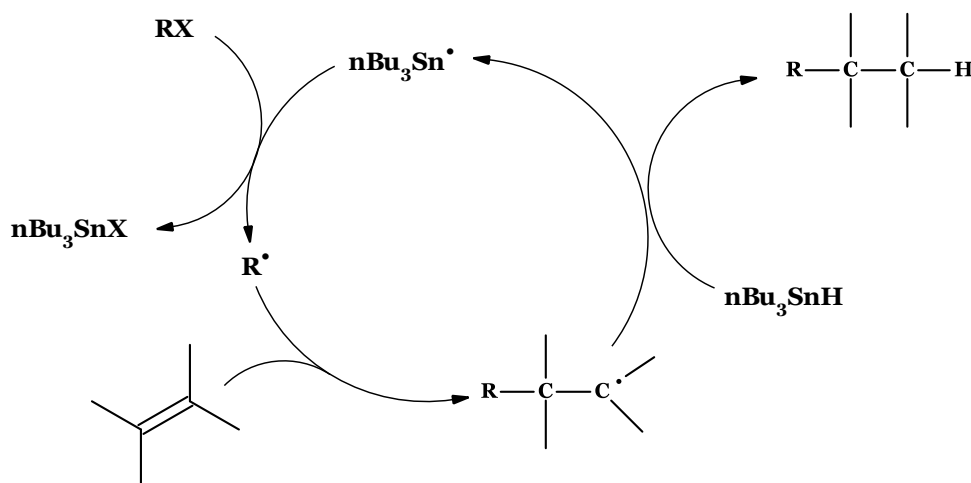


Рис. 2.73. Механізм реакції Гізе

Цікаво, що реакцію можна проводити не лише з галогенідами, але й із відповідними спиртами, що відкрило нові можливості для функціоналізації органічних субстратів.

Безолов'яна реакція Гізе протікає за участі натрій ціаноборогідриду. Реакція відбувалась хемоселективно по відношенню до зв'язку C–I, тоді як зв'язки C–Br і C–Cl залишалися неактивними (Ryu et al., 2008). Запропоновано механізм, який включає перенесення атома йоду з наступним відновленням отриманого зв'язку C–I гідридом. Механізм було доведено шляхом дейтерової мітки (рис. 2.74).

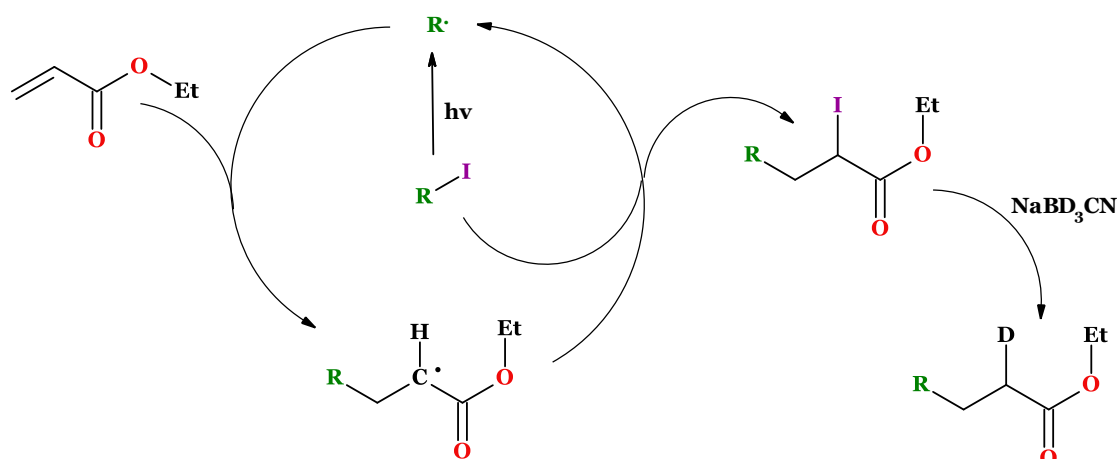


Рис. 2.74. Механізм безолов'яної реакції Гізе за участі натрій ціаноборогідриду.

2.2.9. Відновлення 9-борабіцикло[3.3.1]нонаном (9-BBN)

9-Борабіцикло[3.3.1]нонан (9-BBN) є м'яким реагентом, що ефективно використовується для відновлення карбонільних сполук, ацилгалогенідів, а також алкенів. На відміну від деяких інших борорганічних реагентів, 9-BBN не утворює комплексів із третинними амінами, що дає змогу здійснювати повне відновлення амідів до амінів при використанні стехіометричної кількості реагенту.

9-Борабіцикло[3.3.1]нонан (9-BBN) отримують реакцією 1,5-циклооктадієну з бораном, зазвичай у етерних розчинниках (наприклад, діетиловому етері або THF) і є комерційно доступним як у вигляді розчину в тетрагідрофурані (THF), так і у твердому стані (рис. 2.75).

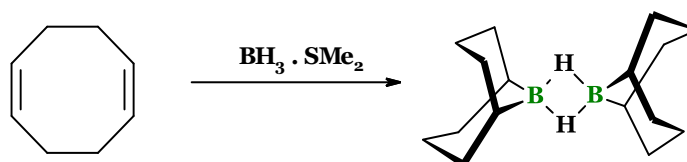


Рис. 2.75. Схема синтезу 9-борабіцикло[3.3.1]нонану

Завдяки високій регіоселективності 9-BBN при гідроборуванні алкенів, можливо вибірково отримувати термінальні спирти (при подальшому окисненні проміжних органоборанів перекисом водню (H_2O_2) у лужному середовищі). На відміну від борану, стеричний об'єм 9-BBN значно пригнічує утворення 2-заміщених ізомерів, що підвищує чистоту продукту.

Описано хемоселективний метод відновлення третинних лактамів (N-алкіллактамів) до циклічних амінів із використанням 9-борабіцикло[3.3.1]нонану (Collins, et al., 1999). Цей підхід демонструє високу селективність, дозволяючи проводити відновлення в присутності

естерних груп, що недосяжно при застосуванні традиційних реагентів, таких як гідриди літію та алюмінію (рис. 2.76).

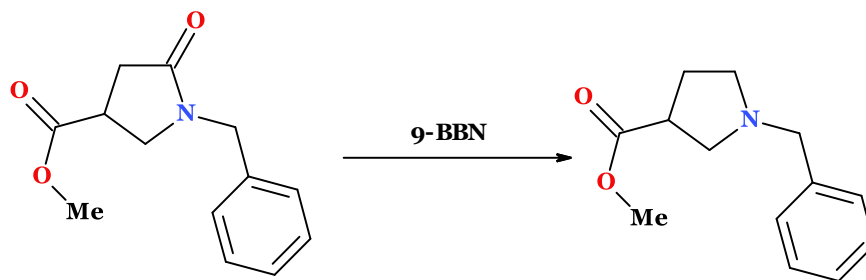


Рис. 2.76. Схема хемоселективного відновлення лактамів за допомогою 9-BBN

Метод є ефективним для 5- та 6-членних лактамів та забезпечує одержання амінів високої чистоти без утворення побічних продуктів (розімкнені аміни чи єнаміни).

У роботі (Nicholson *et al.*, 2021) представлено новий підхід до хемоселективного відновлення та гідрофункціоналізації енонів, що базується на трансборюванні В–О/В–Н. Традиційно в органічному синтезі застосовують стехіометричні кількості органоборанів як відновників, однак це дослідження продемонструвало можливість застосування їх як каталізаторів (рис. 2.77).

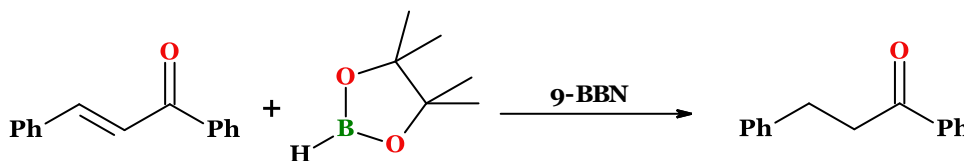


Рис. 2.77. Схема хемоселективного відновлення халкону

Реакція включає 1,4-гідроборювання енонів з наступним трансборюванням через НВрпн, що забезпечує роботу каталізатора в каталітичному циклі (рис. 2.78). Метод виявив високу хемоселективність і добру сумісність з різними функціональними групами, дозволяючи ефективно отримувати насичені кетони з енонів без потреби у захисних групах.

З метою подальшого розширення синтетичних можливостей запропонованого методу відновлення та застосування утвореного О-Врпн-еноляту, було протестовано низку електрофілів для вивчення можливості послідовної гідрофункціоналізації енону.

Відомо, що 1,4-гідроборювання енонів зазвичай приводить до утворення (*Z*)-енолятів, отже одержання *син*-продуктів альдольної конденсації узгоджується з цим механізмом. Також описаний метод виявився придатним і для бромовання (рис. 2.79).

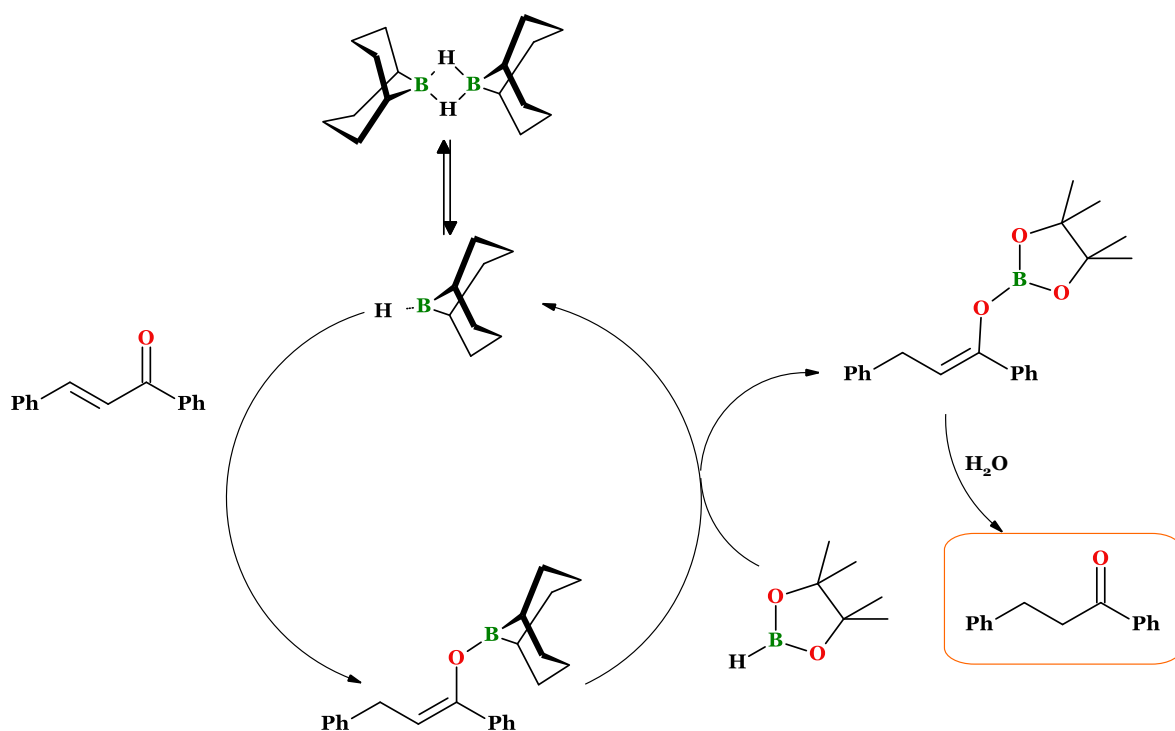


Рис. 2.78. Механізм хемоселективного відновлення халкону за допомогою 9-BBN

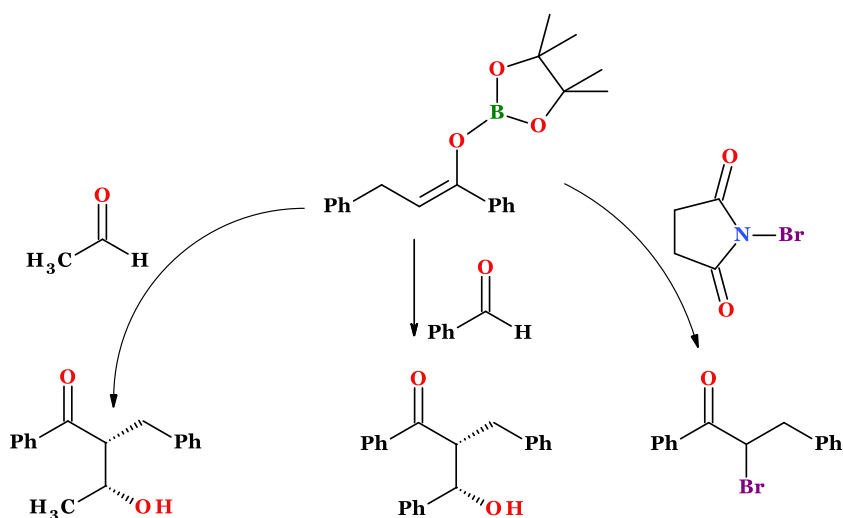


Рис. 2.79. Схема послідовної гідрофункціоналізації енону через проміжний O-Bpin-енолят

Таким чином, запропонований підхід становить альтернативу каталізу за участі перехідних металів і відкриває нову стратегію для хемоселективного відновлення та функціоналізації енонів.

2.3. Відновлення сполуками силіцію

Силани, залежно від їхньої структури, можуть виступати як донори гідроген-радикалу або як донори гідрид-аніону. Ці властивості зумовлюють їх широке застосування в органічному синтезі, зокрема в реакціях відновлення.

До основних класів сіланів належать:

1. Прості алкілсилани — наприклад, тріетилсилан (Et_3SiH), діетилсилан (Et_2SiH_2), тріізопропілсилан (iPr_3SiH);
2. Фенілсилани — фенілсилан (PhSiH_3), дифенілсилан, трифенілсилан;
3. Алкілсилоксани, такі як: поліметилгідросилоксан (PMHS), діетоксисилан (DEMS), тріетоксисилан ($(\text{EtO})_3\text{SiH}$), триметоксисилан ($(\text{MeO})_3\text{SiH}$);
4. Галогенсилани — наприклад, трихлорсилан (HSiCl_3);
5. Трис(триметилсиліл)силан ($(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$) — надзвичайно ефективний радикальний відновник, завдяки своїй унікальній структурі.

Трис(триметилсиліл)силан вирізняється серед інших своєю високою селективністю та активністю у радикальних процесах, тому його часто застосовують у радикальних відновленнях та в хімії вільних радикалів.

У даному підрозділі будуть розглянуті деякі з них.

2.3.1. Відновлення тріетилсиланом

Описано новий, зручний та ефективний однореакторний метод синтезу несиметричних етерів шляхом прямого відновної дезоксигенізації естерів із використанням каталітичної системи індій(III) броміду (InBr_3) та тріетилсилану (Et_3SiH) (*Sakai et al., 2007*) (рис. 2.80). На відміну від традиційних методів (синтез за Вільямсоном або конденсація спиртів за участі кислот), що часто вимагають жорстких умов або токсичних реагентів, цей підхід є м'яким та екологічно безпечнішим.

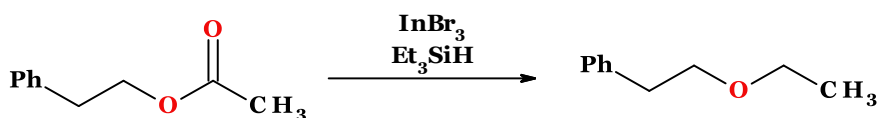


Рис. 2.80. Схема відновлення естерів до етерів за участі Et_3SiH

Оптимізація умов реакції показала, що найкращим розчинником є хлороформ, а наявність InBr_3 є критичною для досягнення високих виходів реакції. Метод виявився ефективним для широкого спектра естерів, включаючи сполуки з функціональними групами, такими як нітро-, бромо- та тіофеновий фрагменти, що свідчить про високу функціональну толерантність.

Передбачуваний механізм реакції включає *in situ* генерацію радикалу індію, який ініціює перенесення атома гідрогену та утворення етерного зв'язку (рис. 2.81). Цікаво, що в той час як естери легко відновлюються до етерів, амідні та тіоацетатні групи не реагують за аналогічних умов, що свідчить про високу селективність методу.

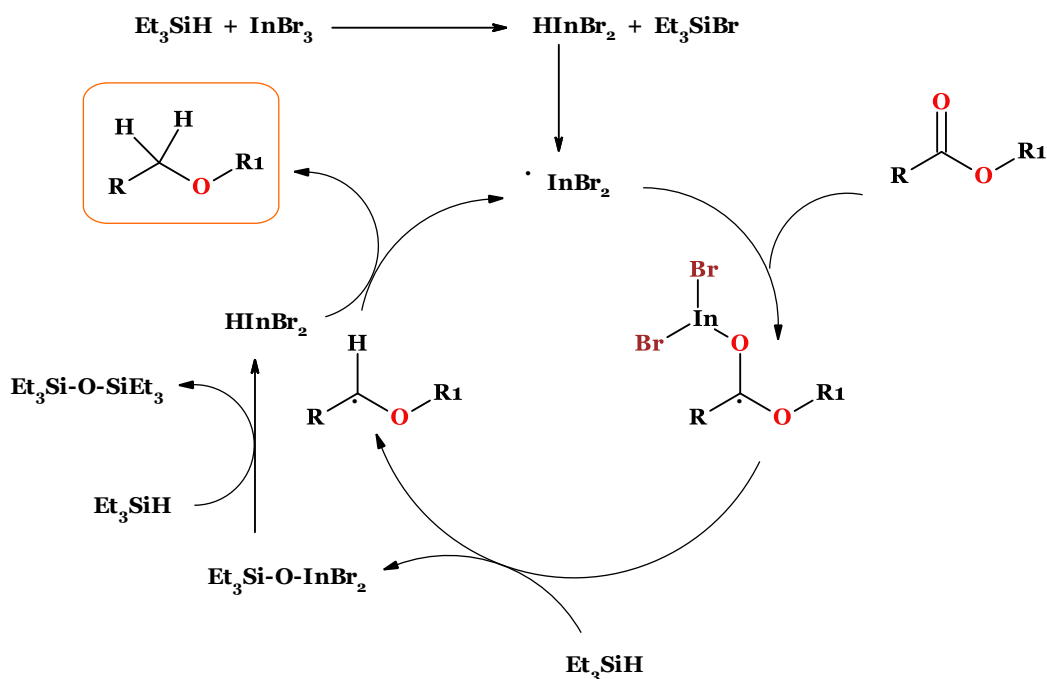


Рис. 2.81. Механізм відновлення естерів до етерів за участі Et_3SiH

Нещодавно (*Jiang & Xiao., 2020*) досліджено нову систему відновлення, що поєднує молекулярний йод (I_2) та тріетилсилан (HSiEt_3) для ефективного перетворення α -кетоестерів до відповідних α -гідроксоестерів (рис. 2.82).

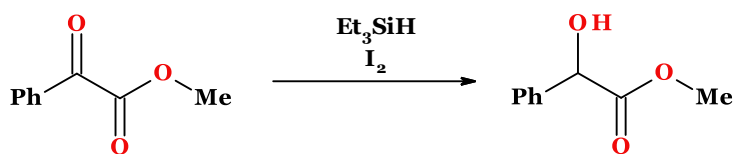


Рис. 2.82. Схема відновлення α -кетоестерів до α -гідроксоестерів за участі Et_3SiH

Ця методика є перспективною для м'якого та селективного відновлення карбонільних сполук, особливо в синтезі складних молекул з чутливими функціональними групами.

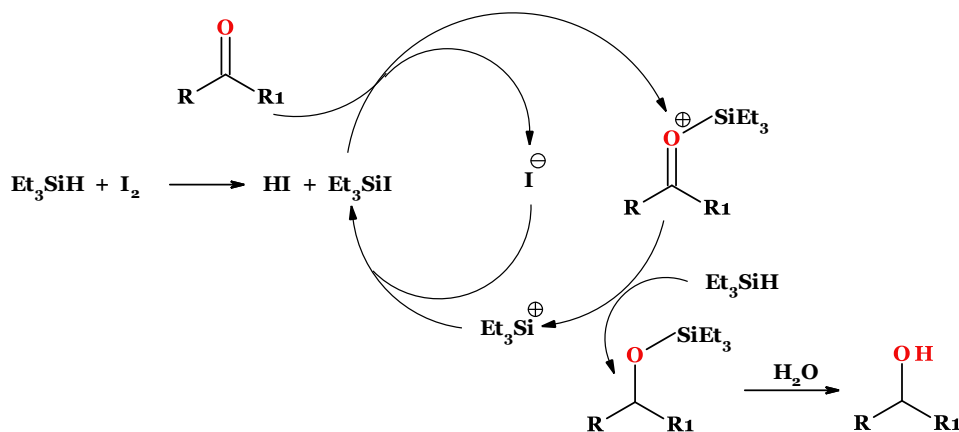


Рис. 2.83. Механізм відновлення кетонів за участі Et_3SiH

Також виявлено (Jiang et al., 2020), що комбінація молекулярного йоду та гідросилану ефективно відновлює N-сульфонілальдіміни до відповідних N-алкілсульфонамідів (рис. 2.84).

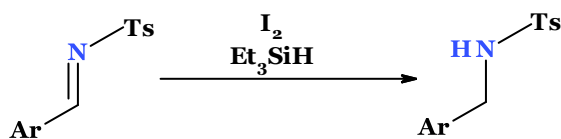


Рис. 2.84. Схема відновлення N-сульфонілальдімінів до відповідних N-алкілсульфонамідів за участі Et_3SiH

На основі отриманих результатів було запропоновано два можливі механізми. У першому механізмі активну роль відіграє йодосилан (Et_3SiI). Спочатку молекулярний йод реагує з тріетилсиланом, утворюючи йодоводень та Et_3SiI . Далі N-сульфонілімін реагує з Et_3SiI , утворюючи силілімінієвий катіон і аніон йоду. Цей катіон відновлюється ще однією молекулою Et_3SiH з утворенням силільованого аміну та регенерацією I^-SiEt_3 . На завершальному етапі гідроліз дає кінцевий продукт — N-алкілсульфонамід (рис. 2.85).

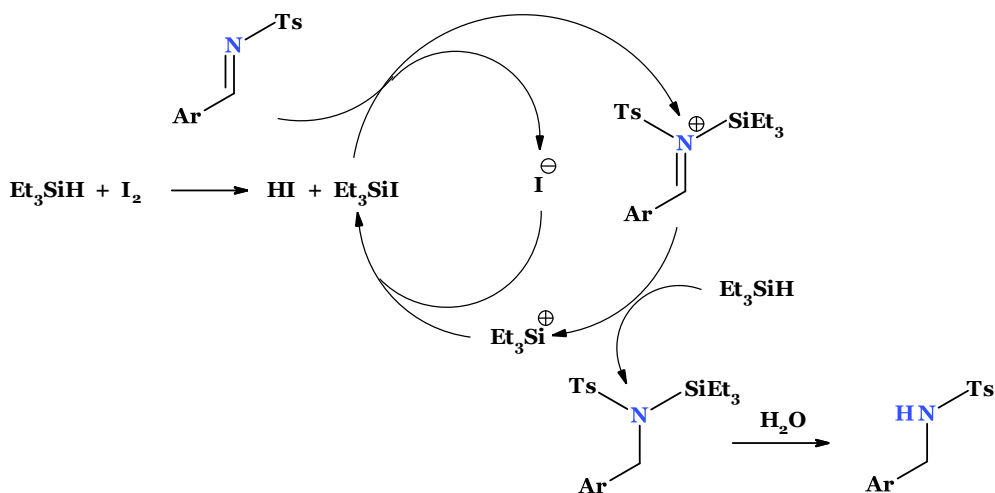


Рис. 2.85. Перший варіант механізму відновлення N-сульфонілальдімінів до відповідних N-алкілсульфонамідів за участі Et_3SiH

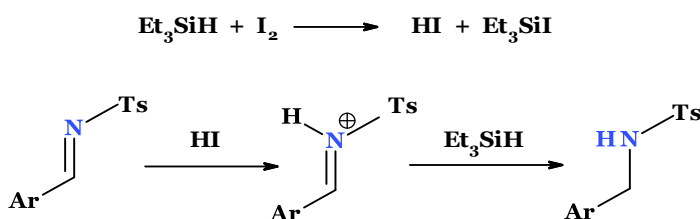


Рис. 2.86. Другий варіант механізму відновлення N-сульфонілальдімінів до відповідних N-алкілсульфонамідів за участі Et_3SiH

За другим механізмом роль активного реагенту виконує HI . Як і в першому випадку, I_2 спочатку реагує з Et_3SiH з утворенням HI та Et_3SiI . Потім HI протонує імін, утворюючи активований імінієвий проміжний

продукт, який відновлюється HSiEt_3 до цільового N-алкілсульфонаміду (рис. 2.86).

Відновлення 2-піридинілових естерів за участі гідросиланів у присутності паладієвого каталізатора є ефективним методом для одержання аліфатичних, ароматичних та α, β -ненасичених альдегідів (Chatani et al., 2006) (рис. 2.87). Реакція демонструє хорошу толерантність до різних функціональних груп, включаючи флуоро-, метокси-, альдегідні, ацетальні та естерні замісники.

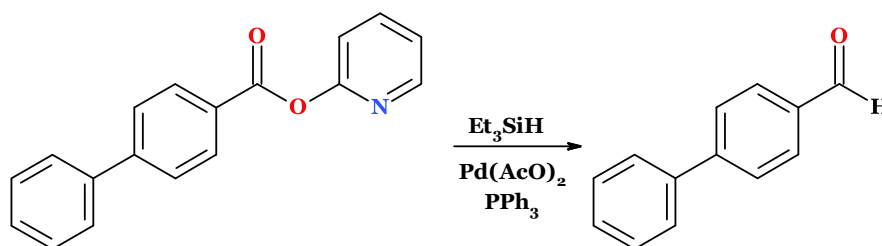


Рис. 2.87. Схема відновлення 2-піридинілових естерів до альдегідів

Аліфатичні карбонові кислоти та їх похідні (ацилхлориди та естери) а також альдегіди ефективно відновлюються за допомогою тріетилсилану (Et_3SiH) у присутності каталізатора $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (Gevorgyan et al., 2001) до алканів (рис. 2.88).

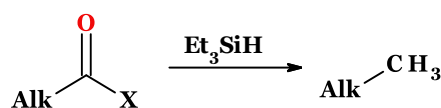


Рис. 2.88. Схема відновлення аліфатичних карбонільних сполук до алканів

Ймовірний механізм реакції з використанням 4 еквівалентів Et_3SiH представлено на рис. 2.89.

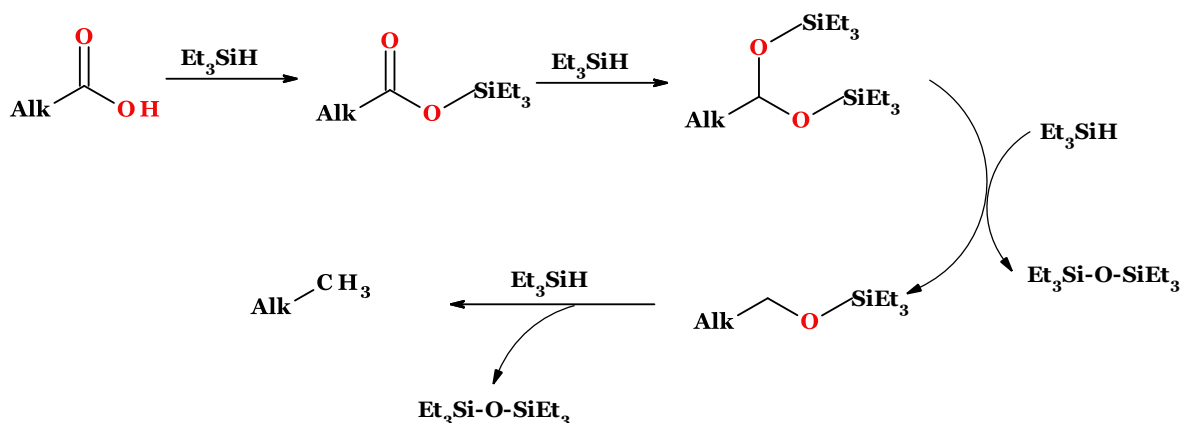


Рис. 2.89. Ймовірний механізм відновлення аліфатичних карбонових кислот до алканів

Ароматичні карбонові кислоти та інші карбонільні сполуки м'яко відновлюються до відповідних бензилових спиртів, захищених тріетилсилільною групою (TES).

2.3.2. Відновлення діетилсиланом

Відновлення вторинних амідів до імінів та вторинних амінів було успішно реалізовано за допомогою доступних іридієвих каталізаторів, зокрема $[\text{Ir}(\text{COE})_2\text{Cl}]_2$, з використанням діетилсилану як відновника (Cheng, et al., 2015). Реакція проходить поетапно через утворення іміносполуки, яку можна ізолювати при використанні лише 2 еквівалентів силану. Авторами запропоновано механізм відновлення амідів за участі комплексу X, який каталізує послідовні гідросилілювання карбонільного ($\text{C}=\text{O}$) та імінового ($\text{C}=\text{N}$) зв'язків (рис. 2.90).

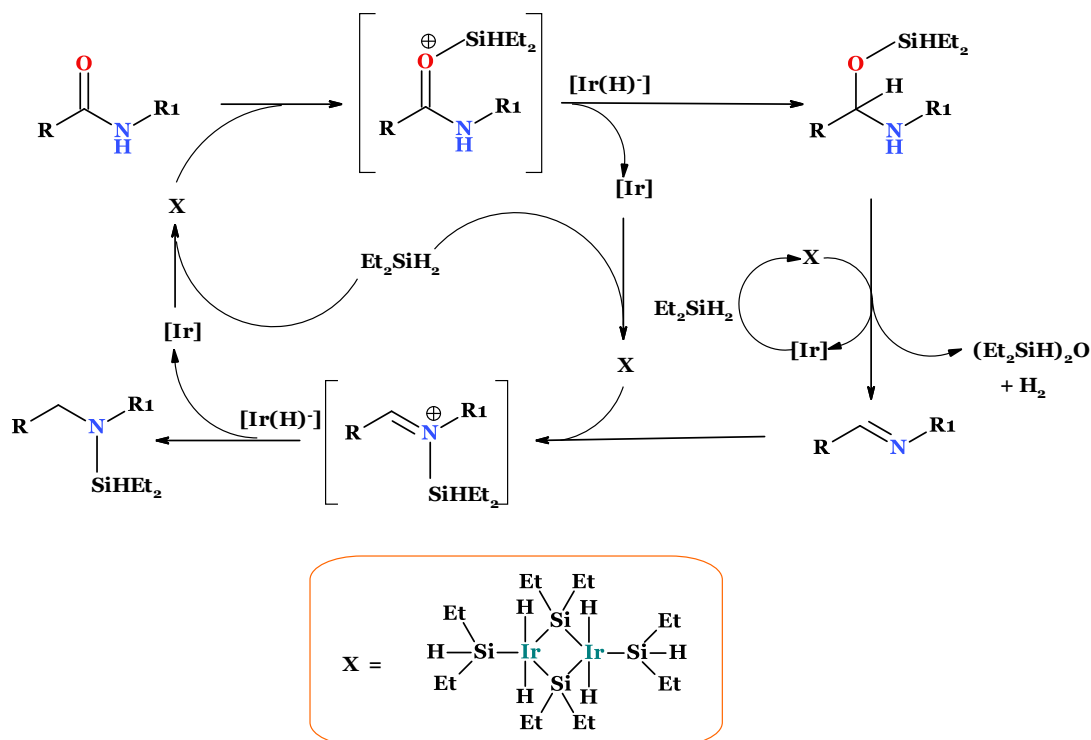


Рис. 2.90. Механізм відновлення амідів до вторинних амінів за участі Et_2SiH_2

Запропонована система демонструє високу ефективність і добру толерантність до різноманітних функціональних груп.

Алкільні та (гетеро)арильні нітрили ефективно перетворювались на первинні аміни або іміни за м'яких умов (використанням $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ як каталізатора та гідросиланів як відновника) (Gandhamsetty et al., 2015) (рис. 2.91).

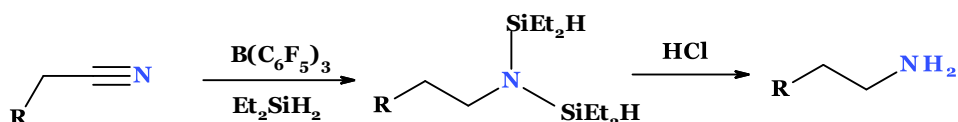


Рис. 2.91. Схема відновлення нітрilів до амінів за участі Et_2SiH_2

Було встановлено, що вибір гідросилану визначає селективність процесу: повне відновлення нітрilів відбувалося легко, тоді як застосування стерично утруднених силанів сприяє частковому відновленню з утворенням N-силілімінів (рис. 2.92).

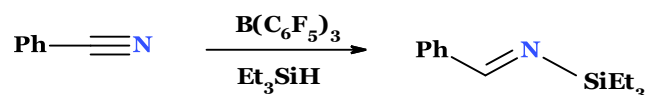


Рис. 2.92. Схема часткового відновлення нітрилів з утворенням N-силілімінів

Також було досліджено відновлення заміщених N-гетероароматичних сполук (заміщені хіноліни, хіноксаліни та N-оксиди хінолінів) із використанням гідросиланів як відновників (*Gandhamsetty et al., 2017*). Попередні дослідження показали, що початковий етап полягає в 1,4-приєднанні гідросилану до хіноліну з утворенням 1,4-дигідрохіноліну, за яким слідує перенесення водню та утворення тетрагідрохіноліну як кінцевого продукту (рис. 2.93).

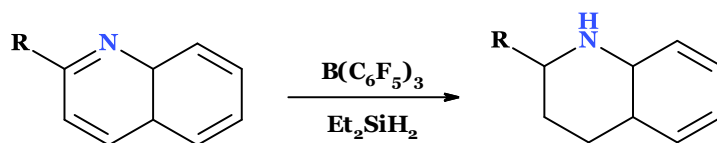


Рис. 2.93. Схема відновлення заміщених хінолінів за участі Et_2SiH_2

Метод також ефективний для відновлення хінолінів, що містять аміно- або гідроксогрупи, при цьому відбувалося виділення водню внаслідок дегідросилілювання цих функціональних груп.

2.3.3. Відновлення дифенілсиланом

Пряме відновлення карбонових кислот до альдегідів є одним із фундаментальних перетворень в органічному синтезі. Використання стабільного на повітрі нікелевого прекаталізатора в комбінації з диметилдикарбонатом як активатором та силановим відновником (дифенілсилан) дозволяє ефективно здійснити це перетворення для широкого спектра субстратів з високими виходами та без небажаного відновлення до спиртів (*Iosub et al., 2019*). Описаний метод дозволяє синтез дейтерованих альдегідів.

Авторами запропоновано ймовірний механізм цієї реакції. На першому етапі вже через 15 хв при кімнатній температурі основною формою у розчині є симетричний ангідрид, який може піддаватися окиснювальному приєднанню до активного Ni^0 , що утворюється внаслідок відновлення Ni^{2+} цинком. Далі, утворений комплекс взаємодіє з дифенілсиланом з утворенням ацилгідридного комплексу, який зазнає відновлювального елімінування у утворення цільового альдегіду та відновленого активного Ni^0 -каталізатора (рис. 2.94).

Каталітична система $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2/\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ продемонструвала високу ефективність у реакціях відновного амінування альдегідів анілінами, забезпечуючи синтез вторинних і третинних амінів із хорошими виходами (*Li et al., 2016*).

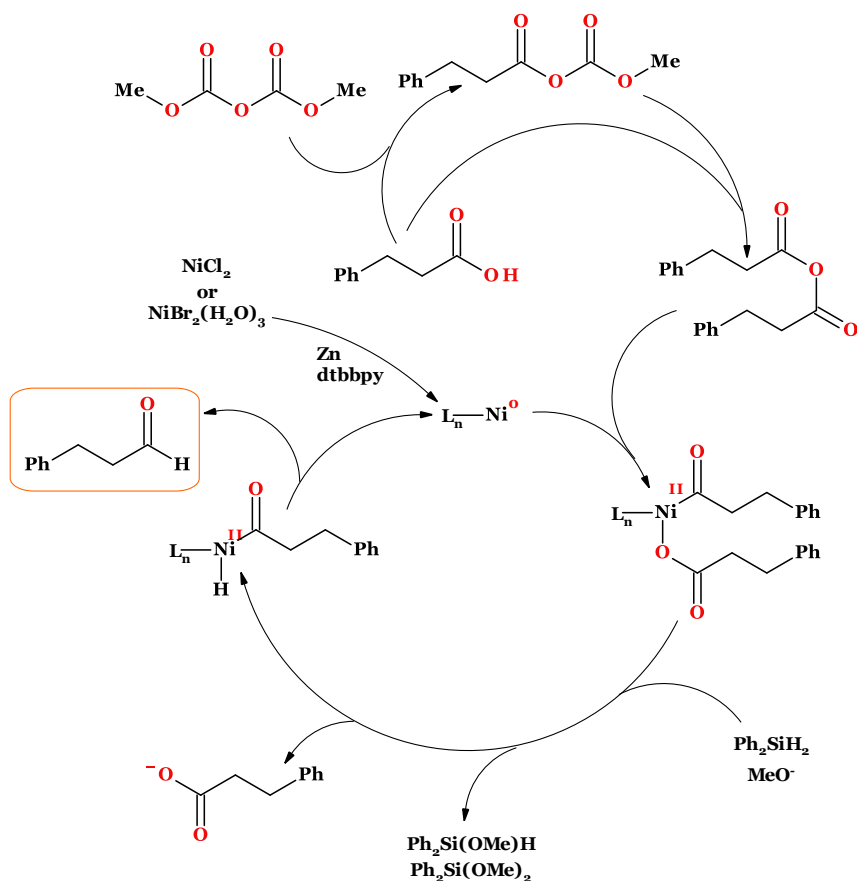


Рис. 2.94. Механізм відновлення карбонових кислот до альдегідів за участі Ph_2SiH_2

Метод відзначається високою хемоселективністю та сумісністю з широким спектром функціональних груп, зокрема NO_2 , CN , CO_2Me , F , Cl , Br , OMe , Me , фуриловими та алкільними замісниками.

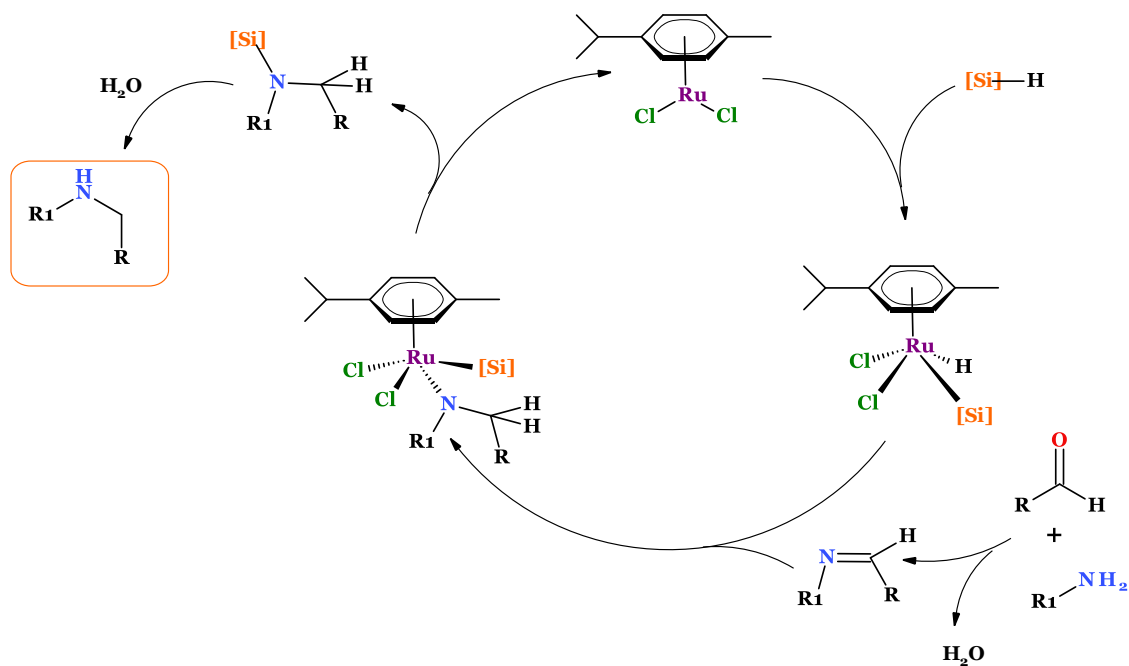


Рис. 2.95. Механізм відновного амінування альдегідів каталітичною системою $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2/\text{Ph}_2\text{SiH}_2$

Запропонований механізм (рис. 2.95) передбачає окиснювальне приєднанням гідросилану до рутенієвого центру каталізатора. Далі утворений в реакційній суміші імін (з альдегіду та аніліну) координується до рутенієвого комплексу та вбудовується в його структуру, утворюючи проміжний комплекс типу «N–Ru–Si». Після відновлювального елімінування утворюється N-силіламін, який після гідролізу дає відповідний амін як кінцевий продукт.

2.3.4. Відновлення фенілсиланом

Фенілсилан був використаний для ефективного відновлення амідів до амінів за кімнатної температури з використанням стабільного дифлуоротрифенілсилікату тетрабутиламонію (*Vinayagam et al., 2023*). Дослідження свідчать, що ТВАТ і силан утворюють реакційноздатний октаедричний силікатний комплекс, який активує карбонільну групу й забезпечує перенесення гідрид-аніону (рис. 2.96).

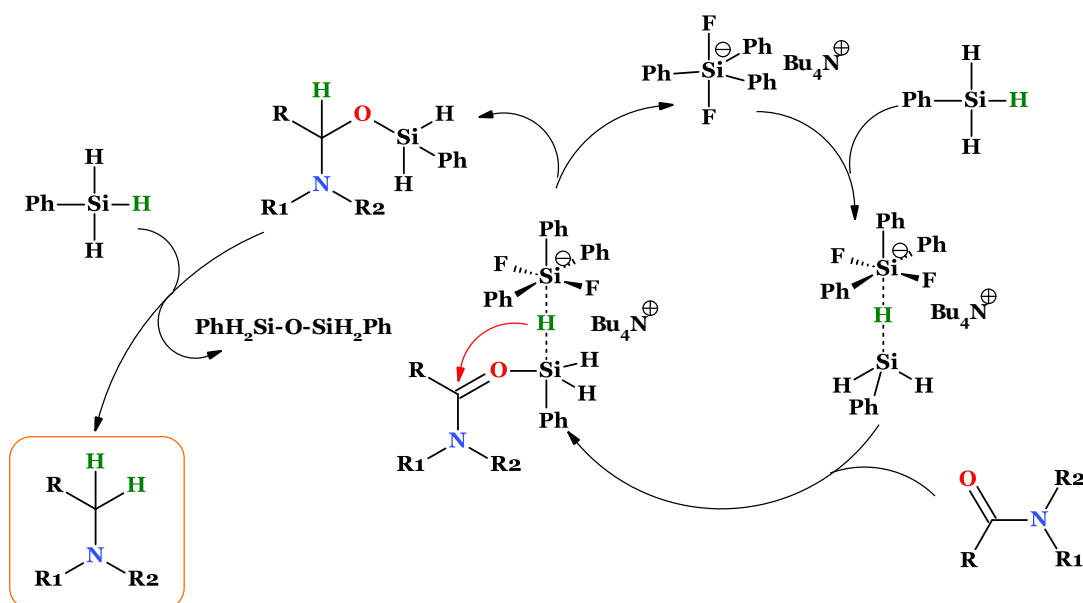


Рис. 2.96. Механізм відновлення амідів фенілсиланом

Наведений метод є толерантним до широкого спектру функціональних груп (електронодонорні, електроноакцепторні, галогенозаміщені та гетероароматичні аміді). Також в описаних умовах успішно відновлювалися аліфатичні аміді та захищені аміни (N-Boc, N-Cbz). Водночас первинні та вторинні аміді не вступали в реакцію, а для нітро- та ціаногруп спостерігалися побічні реакції.

Також таким чином були відновлені лактони з 5-, 6- і 9-членними циклами, але 7- і 8-членні виявилися інертними до відновлення.

Запропонований метод є безпечною альтернативою традиційним підходам, що використовують небезпечні гідридні реагенти.

Новий метод N-алкілювання амінів карбоновими кислотами за присутності силанів, як джерела гідрид-аніону, на відміну від класичних

відновлювальних амінувань дозволяє ефективно отримувати зв'язок C–N за м'яких умов, що дає змогу синтезувати широкий спектр вторинних і третинних алкілованих амінів (Sorribes et al., 2014) (рис. 2.97).



Рис. 2.97. Схема N-алкілювання амінів карбоновими кислотами

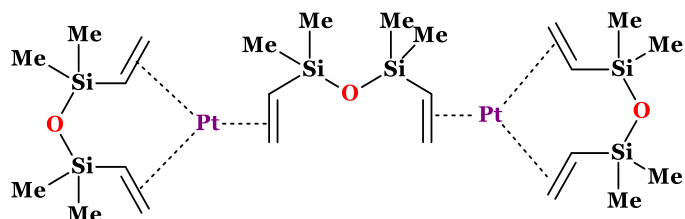


Рис. 2.98. Каталізатор Карстадта

Наведений метод добре підходить як для ароматичних, так і для аліфатичних амінів, зокрема для флуороалкілованих заміщених анілінів.

2.3.5. Відновлення алкілсилоксанами

Кетони можна відновлювати до відповідних метиленових сполук за допомогою зручної та недорогої комбінації поліметилгідросилоксану (PMHS) та ферум(III) хлориду (Dal Zotto et al., 2009) (рис. 2.99).



Рис. 2.99. Схема відновлення кетонів за допомогою PMHS

Запропоновано ефективний метод хемоселективного відновного амінування карбонільних сполук ароматичними амінами за присутності станум(II) хлориду та поліметилгідросилоксану (PMHS) в середовищі метанолу (Nayal et al., 2015) (рис. 2.100).

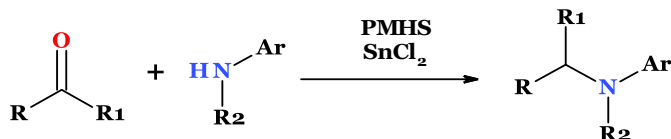


Рис. 2.100. Схема відновного амінування за допомогою PMHS

Таким чином можна здійснити селективний синтез третинних амінів, а також вторинних, включно з гетероциклічних сполук.

Селективне відновлення α,β -ненасичених альдегідів було здійснене за участі комплексів родію з бісоксазолінілфенільними лігандами та діетоксиметилсилану як відновника (Kanazawa et al., 2006). За таких же

умов відновлюються естери диарилакрилових кислот (Itoh et al., 2012) (рис. 2.101).

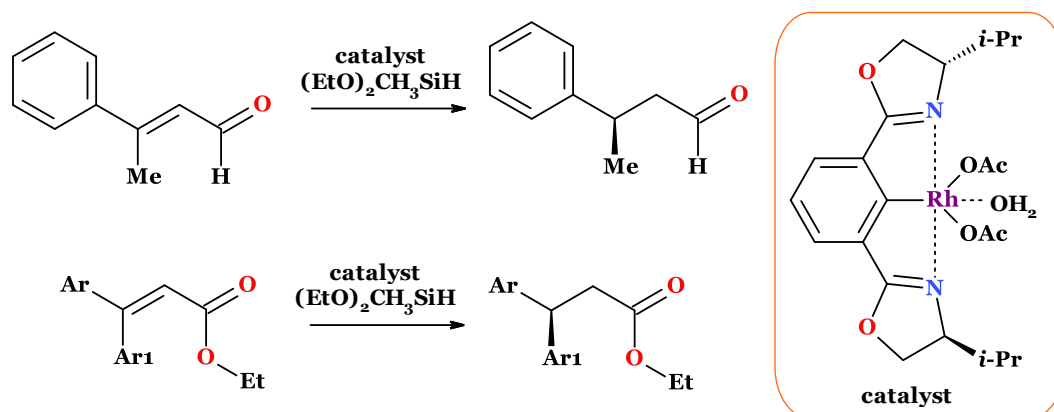


Рис. 2.101. Схема селективного відновлення заміщених акрилових альдегідів та кислот за допомогою діетоксиметилсилану

Диметоксиметилсилан було застосовано для асиметричного відновлювального сполучення α,β -ненасичених карбонових кислот з арилалкенами (рис. 2.102). Реакція забезпечує ефективний синтез хіральних α -арилдіалкілкетонів та відзначається високою хемоселективністю, широкою функціональною толерантністю, а також суттєво розширює доступні методи гідроацилювання. Автори припускають, що ключовим етапом процесу є силілювання ненасичених кислот за участі SiH , що генерує реакційноздатний ацільний електрофіл для подальшого C–C сполучення (Zhou et al., 2017).

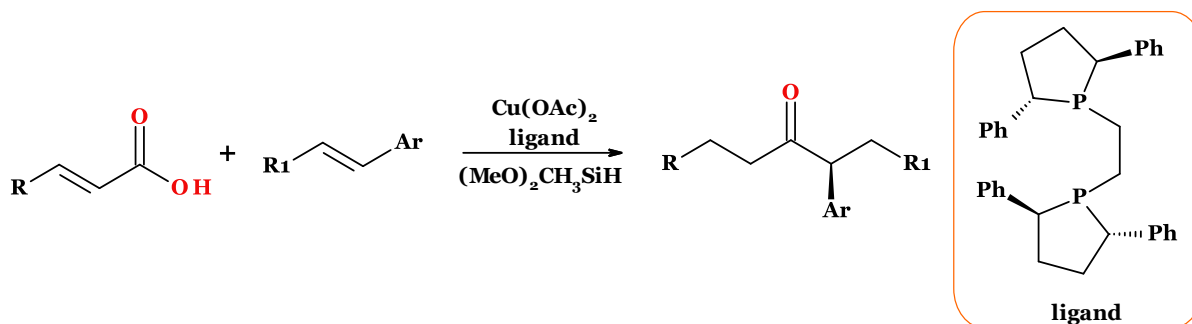


Рис. 2.102. Схема селективного відновлення заміщених акрилових альдегідів та кислот за допомогою діетоксиметилсилану

Розроблено метод відновлювального ціанування заміщених амідів за присутності $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ та $t\text{BuOK}$ (Liu et al., 2022), що приводить до утворення α -амінонітрилів з гарними виходами та з високою толерантністю до функціональних груп (рис. 2.103).

Передбачуваний механізм включає утворення пентакоординованого силіцієвого інтермедіату, який і забезпечує перенесення гідрид-іону та подальше ціанування (рис. 2.104).

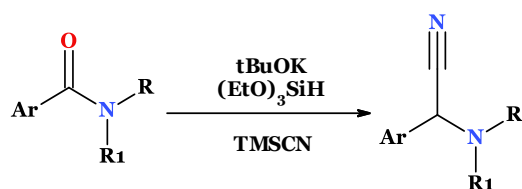


Рис. 2.103. Схема відновлювального ціанування заміщених амідів

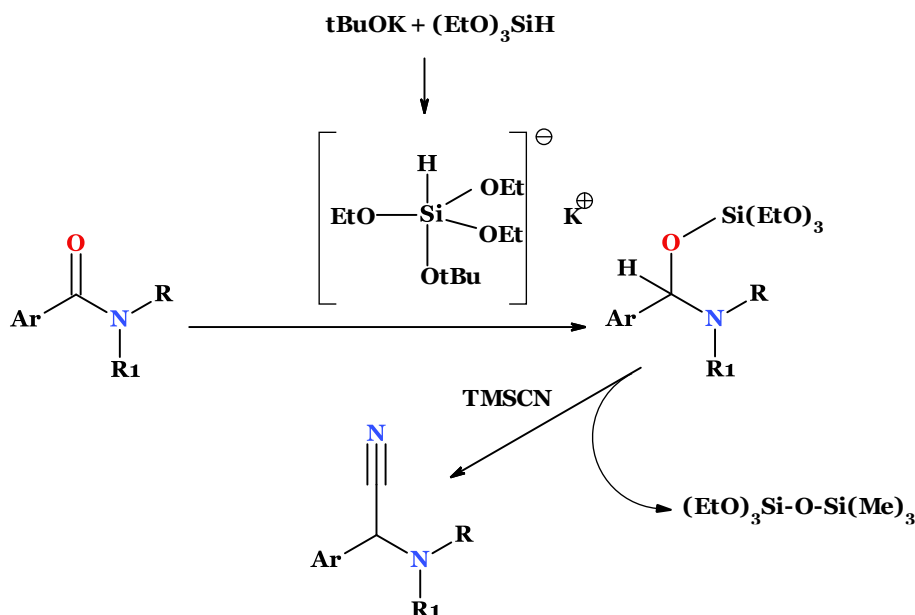


Рис. 2.104. Механізм відновлювального ціанування заміщених амідів

Каталітичне гідросилілювання заміщених амідів фенолоцтових кислот (*Volkov et al., 2014*), за присутності *t*-BuOK та $(\text{MeO})_3\text{SiH}$ або $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ забезпечує селективне відновлення до відповідних енамінів з високою вибірковістю та дуже гарними виходами (рис. 2.105).

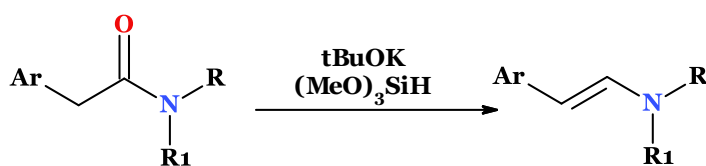


Рис. 2.105. Схема відновлення заміщених амідів до відповідних енамінів

2.3.6. Відновлення трихлоросиланом

Асиметричне відновлення ациклічних β,β -дизаміщених α,β -ненасичених кетонів із використанням трихлоросилану в присутності хірального каталізатора (*(S)*-BINAPO) дозволяє отримати насичені кетони з високою енантіоселективністю (*Sugiura et al., 2019*). Оскільки ізомеризація (*E/Z*) енонових субстратів відбувається одночасно з відновленням, продукти реакції з однаковою абсолютною конфігурацією утворюються як із (*E*)-, так і з (*Z*)-енонів (рис. 2.106). Відновлення прискорюється в присутності електродонорної арильної групи у β -положенні енону завдяки її здатності стабілізувати карбокатион.

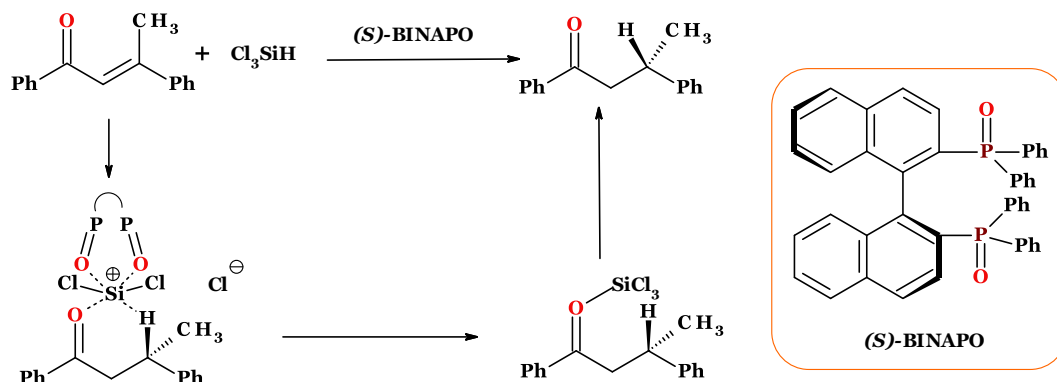


Рис. 2.106. Схема асиметричного відновлення ациклічних енонів із використанням трихлоросилану

2.3.7. Відновлення трис(триметилсиліл)силаном

Міжмолекулярне приєднання перфлуороалкільних радикалів до алкенів або алкінів (Barata-Vallejo et al., 2010) за участі силіцієвих радикалів, дозволяє отримати перфлуорозаміщені сполуки з гарними виходами (рис. 2.107).

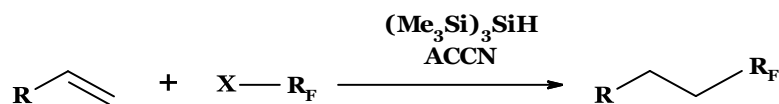


Рис. 2.107. Схема міжмолекулярного приєднання перфлуороалкільних радикалів до алкенів

Радикальні процеси ініціюються термічним розкладом 1,1'-азобіс(циклогексанкарбонітрилу) (ACCN) або під впливом кисню (рис. 2.108).

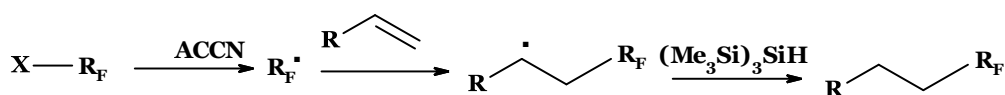


Рис. 2.108. Механізм міжмолекулярного приєднання перфлуороалкільних радикалів до алкенів

Літературні джерела до розділу 2

1. Riggs, J. C., Singh, K. J., Yun, M., & Collum, D. B. (2008). Anionic Snieckus–Fries rearrangement: solvent effects and role of mixed aggregates. *Journal of the American Chemical Society*, 130(41), 13709–13717. doi:10.1021/ja804087r
2. Tsoungas, P., Assimomytis, N., Sariyannis, Y., Stavropoulos, G., Varvounis, G., & Cordopatis, P. (2009). Anionic ortho-Fries rearrangement, a facile route to arenol-based Mannich bases. *Synlett*, 2009(17), 2777–2782.

- doi:10.1055/s-0029-1217991
- Thiedemann, B., Schmitz, C. M. L., & Staubitz, A. (2014). Reduction of N-Allylamides by LiAlH₄: Unexpected attack of the double bond with mechanistic studies of product and byproduct formation. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(21), 10284–10295.
doi:10.1021/jo501907v
 - De Kimpe, N., & Moens, L. (1990). Synthesis of 1,2,3-trisubstituted and 1,2,2,3-tetrasubstituted aziridines from α -chloroketimines. *Tetrahedron*, 46(8), 2965–2974.
doi:10.1016/s0040-4020(01)88388-5
 - Poutrel, P., Pannecoucke, X., Jubault, P., & Poisson, T. (2020). Stereoselective synthesis of terminal monofluoroalkenes from trifluoromethylated alkenes. *Organic Letters*, 22(12), 4858–4863.
doi:10.1021/acs.orglett.0c01701
 - Xiao, P., Tang, Z., Wang, K., Chen, H., Guo, Q., Chu, Y., Gao, L., & Song, Z. (2018). Chemoselective reduction of sterically demanding N,N-diisopropylamides to aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry*, 83(4), 1687–1700.
doi.org/10.1021/acs.joc.7b02868
 - Zhao, Y., & Snieckus, V. (2013). A Practical in situ generation of the Schwartz reagent. Reduction of tertiary amides to aldehydes and hydrozirconation. *Organic Letters*, 16(2), 390–393.
doi:10.1021/ol403183a
 - Gugelchuk, M., Silva, L. F., Vasconcelos, R. S., & Quintiliano, S. A. P. (2007). Sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*.
doi:10.1002/9780470842898.rs049.pub2
 - Meta, C. T., & Koide, K. (2004). Trans-selective conversions of gamma-hydroxy-alpha,beta-alkynoic esters to gamma-hydroxy-alpha,beta-alkenoic esters. *Organic Letters*, 6(11), 1785–1787.
doi.org/10.1021/ol0495366
 - Miyamoto, K., Hoque, M. M., & Ogasa, S. (2012). Reductive detriflylation of N-triflylamides with Red-Al. *The Journal of Organic Chemistry*, 77(18), 8317–8320.
doi:10.1021/jo300947h
 - Li, H., Wang, C., Bai, F., Yue, J., & Woo, H.-G. (2004). living ring-opening polymerization of lactide catalyzed by Red-Al. *Organometallics*, 23(6), 1411–1415.
doi:10.1021/om0342715
 - Langille, N. F., & Jamison, T. F. (2006). trans-Hydroalumination/Alkylation: one-pot synthesis of trisubstituted allylic alcohols. *Organic Letters*, 8(17), 3761–3764.
doi:10.1021/ol0613721
 - Choshi, T., Tonari, A., Yoshioka, H., Harada, K., Sugino, E., & Hibino, S. (1993). Synthesis of mutagenic heterocyclic amines PhIP and DMIP. *The Journal of Organic Chemistry*, 58(27), 7952–7954.
doi:10.1021/jo00079a055

14. Galatsis, P.; Sollogoub, M.; Sinaÿ, P. (2008). Diisobutylaluminum hydride. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Diisobutylaluminum Hydride. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (e-EROS)*; John Wiley & Sons Ltd: New York, 200; 38-44.
doi:10.1002/047084289X.rd245.pub2.
15. Eisch, J. J. (1991). Hydroalumination of C=C and CC. *Comprehensive Organic Synthesis*, 733–761.
doi:10.1016/b978-0-08-052349-1.00244-4
16. Gao, F., & Hoveyda, A. H. (2010). α -Selective Ni-catalyzed hydroalumination of aryl- and alkyl-substituted terminal alkynes: practical syntheses of internal vinyl aluminums, halides, or boronates. *Journal of the American Chemical Society*, 132(32), 10961–10963.
doi:10.1021/ja104896b
17. Kim, Y., Lee, H., Park, S., & Lee, Y. (2018). Copper-catalyzed propargylic reduction with diisobutylaluminum hydride. *Organic Letters*. 20 (17), 5478-5481.
doi:10.1021/acs.orglett.8b02413
18. Dahlkamp, J. M., Tolzmann, M., Lucchesi, R., Daniliuc, C.-G., Wibbeling, B., Uhl, W., & Würthwein, E.-U. (2018). Chemoselective Hydroalumination of 1-Aza-but-1-en-3-yne (C-Iminoalkynes): formation of propargylamines by imine reduction and of 5-aluminazoles and 1-aza-butadienes by anti-Michael attack. *Organometallics*, 37(9), 1346–1357.
doi:10.1021/acs.organomet.8b00036
19. Kinoshita, H., Ishikawa, T., & Miura, K. (2011). dialkylaluminum hydride-promoted cyclodimerization of silylated 1,3-enynes via skeletal rearrangement. *Organic Letters*, 13(23), 6192–6195.
doi:10.1021/ol202601s
20. Kinoshita, H., Tohjima, T., & Miura, K. (2014). Hydroalumination-triggered cyclization of silylated 1,3-dien-5-yne to polysubstituted benzenes. *Organic Letters*, 16(18), 4762–4765.
doi:10.1021/ol5022096
21. Kinoshita, H., Hirai, N., & Miura, K. (2014). diisobutylaluminum hydride promoted cyclization of o-(trimethylsilylethynyl)styrenes to indenenes. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(17), 8171–8181.
doi:10.1021/jo501383v
22. Uchida, S., Kinoshita, H., & Miura, K. (2020). diisobutylaluminum hydride promoted selectivity-switchable synthesis of benzothiophene oxides and benzothiophenes via an Al–Li-dimetalated intermediate. *Organic Letters*, 22(8), 3123–3127.
doi:10.1021/acs.orglett.0c00884
23. Kinoshita, H., Ueda, A., Fukumoto, H., & Miura, K. (2017). Diisobutylaluminum hydride promoted cyclization of 1-hydrosilyl-4-silyl-1,3-enynes to polysubstituted siloles. *Organic Letters*, 19(4), 882–885.
doi:10.1021/acs.orglett.7b00038

24. Kojima, K., Uchida, S., Kinoshita, H., & Miura, K. (2021). synthesis of polysubstituted germoles and benzogermoles using a substoichiometric amount of diisobutylaluminum hydride. *Organic Letters*, *23*(12), 4598–4602.
doi:10.1021/acs.orglett.1c01314
25. Zhao, Y., & Snieckus, V. (2018). Amide-directed Ru-catalyzed hydrodemethoxylation of ortho-methoxy-benzamides and -naphthamides: A DoM reaction counterpart. *Organic Letters*, *20*(10), 2826–2830.
doi:10.1021/acs.orglett.8b00755
26. Yeh, M.-C., Lee, Y.-C., & Young, T.-C. (2006). A facile approach to the synthesis of allylic spiro ethers and lactones. *Synthesis*, *2006*(21), 3621–3624.
doi:10.1055/s-2006-950294
27. Corey, E. J., & Helal, C. J. (1998). Reduction of carbonyl compounds with chiral oxazaborolidine catalysts: a new paradigm for enantioselective catalysis and a powerful new synthetic method. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, *37*(15), 1986–2012.
doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980817)37:15<1986::AID-ANIE1986>3.0.CO;2-Z
28. Kawanami, Y., Murao, S., Ohga, T., & Kobayashi, N. (2003). Practical enantioselective reduction of ketones using oxazaborolidine catalyst generated in situ from chiral lactam alcohol and borane. *Tetrahedron*, *59*(42), 8411–8414.
doi:10.1016/j.tet.2003.08.064
29. Du, D.-M., Fang, T., Xu, J., & Zhang, S.-W. (2006). Structurally well-defined, recoverable c_3 -symmetric tris(β -hydroxy phosphoramidate)-catalyzed enantioselective borane reduction of ketones. *Organic Letters*, *8*(7), 1327–1330.
doi:10.1021/ol0600584
30. Reddi, R. N., Prasad, P. K., & Sudalai, A. (2014). I_2 -catalyzed regioselective oxo- and hydroxy-acyloxylation of alkenes and enol ethers: a facile access to α -acyloxyketones, esters, and diol derivatives. *Organic Letters*, *16*(21), 5674–5677.
doi:10.1021/ol5027393
31. Nishide, K., Node, M., Patra, P. K., & Fuji, K. (2004). Dod-S-Me and methyl 6-morpholinohexyl sulfide (MMS) as new odorless borane carriers. *Synthesis*, (7), 1003–1006.
doi:10.1055/s-2004-822338
32. Lee, S. H., Park, Y. J., & Yoon, C. M. (1999). Reductive etherification of aromatic aldehydes with decaborane. *Tetrahedron Letters*, *40*(33), 6049–6050.
doi:10.1016/s0040-4039(99)01229-0
33. Horn, M., Mayr, H., Lacôte, E., Merling, E., Deaner, J., Wells, S., ... Curran, D. P. (2011). N-Heterocyclic carbene boranes are good hydride donors. *Organic Letters*, *14*(1), 82–85.
doi:10.1021/ol202836p
34. Kawamoto, T., Oritani, K., Kawabata, A., Morioka, T., Matsubara, H., & Kamimura, A. (2020). Hydrodeacylation of secondary alkyl nitriles and malononitriles to alkanes using DiMeImd-BH₃. *The Journal of Organic Chemistry*, *85*(9), 6137–6142.
doi.org/10.1021/acs.joc.0c00105

35. Wan, T., Ciszewski, Ł. W., Ravelli, D., & Capaldo, L. (2024). Photoinduced intermolecular radical hydroalkylation of olefins via ligated boryl radicals-mediated halogen atom transfer. *Organic Letters*, *26*(27), 5839–5843. doi.org/10.1021/acs.orglett.4c02034
36. Woo Bae, J., Hwan Lee, S., Jin Cho, Y., & Min Yoon, C. (2000). A reductive amination of carbonyls with amines using decaborane in methanol. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (2), 145–146. doi:10.1039/a909506c
37. Liu, T., Chen, L., & Sun, Z. (2015). Asymmetric reduction of tert-butanefulfinyl ketimines by N-heterocyclic carbene boranes. *The Journal of Organic Chemistry*, *80*(22), 11441–11446. doi:10.1021/acs.joc.5b02084
38. Haddenham, D., Pasumansky, L., DeSoto, J., Eagon, S., & Singaram, B. (2009). reductions of aliphatic and aromatic nitriles to primary amines with diisopropylaminoborane. *The Journal of Organic Chemistry*, *74*(5), 1964–1970. doi:10.1021/jo8023329
39. Sato, S., Sakamoto, T., Miyazawa, E., & Kikugawa, Y. (2004). One-pot reductive amination of aldehydes and ketones with α -picoline-borane in methanol, in water, and in neat conditions. *Tetrahedron*, *60*(36), 7899–7906. doi:10.1016/j.tet.2004.06.045
40. Ramachandran, P. V., Alawaed, A. A., & Hamann, H. J. (2022). TiCl₄-catalyzed hydroboration of ketones with ammonia borane. *The Journal of Organic Chemistry*, *87*(19), 13259–13269. doi.org/10.1021/acs.joc.2c01744
41. Zhang, Y., Zhang, H., & Gao, K. (2021). Borane-trimethylamine complex as a reducing agent for selective methylation and formylation of amines with CO₂. *Organic Letters*, *23*(21), 8282–8286. doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03023
42. Yu, Y. J., Zhang, F. L., Cheng, J., Hei, J. H., Deng, W. T., & Wang, Y. F. (2018). Lewis base-boryl radicals enabled the desulfurizative reduction and annulation of thioamides. *Organic Letters*, *20*(1), 24–27. doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03201
43. Wang, J., Ju, M.-Y., Wang, X., Ma, Y.-N., Wei, D., & Chen, X. (2021). Hydroboration reaction and mechanism of carboxylic acids using NaNH₂(BH₃)₂, a hydroboration reagent with reducing capability between NaBH₄ and LiAlH₄. *The Journal of Organic Chemistry*, *86*(7), 5305–5316. doi:10.1021/acs.joc.1c00302
44. Wang, J., Guo, Y., Li, S., & Chen, X. (2021). Sodium aminodiboranate, a new reagent for chemoselective reduction of aldehydes and ketones to alcohols. *Synlett*, *32*(11), 1104–1108. doi:10.1055/a-1479-5008
45. Xiang, S.-H., Xu, J., Yuan, H.-Q., & Huang, P.-Q. (2010). Amide activation by Tf₂O: reduction of amides to amines by NaBH₄ under Mild conditions. *Synlett*, *2010*(12), 1829–1832. doi:10.1055/s-0030-1258111

46. Sudalai, A., Jagdale, A., & Paraskar, A. (2009). Cobalt(II) chloride hexahydrate-diisopropylamine catalyzed mild and chemoselective reduction of carboxylic esters with sodium borohydride. *Synthesis*, 2009(04), 660–664.
doi:10.1055/s-0028-1083353
47. Caddick, S., Judd, D. B., Lewis, A. K. d. K., Reich, M. T., & Williams, M. R. . (2003). A generic approach for the catalytic reduction of nitriles. *Tetrahedron*, 59(29), 5417–5423.
doi:10.1016/s0040-4020(03)00858-5
48. Namy, J.-L., Lannou, M.-I., & Hélicon, F. (2007). Applications of lanthanide trichloride hydrates prepared from mischmetall in Luche-type reduction. *Synlett*, 2007(17), 2707–2710.
doi:10.1055/s-2007-991062
49. Abdel-Magid, A. F., Carson, K. G., Harris, B. D., Maryanoff, C. A., & Shah, R. D. (1996). Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures. *The Journal of Organic Chemistry*, 61(11), 3849–3862.
doi:10.1021/jo960057x
50. Beshore, D. C., & Dinsmore, C. J. (2002). preparation of substituted piperazinones via tandem reductive amination–(N,N′-acyl transfer)–cyclization. *Organic Letters*, 4(7), 1201–1204.
doi:10.1021/ol025644l
51. Zhang, J., Blazicka, P. G., & Davidson, J. G. (2003). first direct reductive amination of mucochloric acid: a simple and efficient method for preparing highly functionalized α,β -unsaturated γ -butyrolactams. *Organic Letters*, 5(4), 553–556.
doi:10.1021/ol0274662
52. Krishnamurthy, S., Schubert, R. M., & Brown, H. C. (1973). Lithium triethylborohydride as a convenient reagent for the facile reduction of both hindered and bicyclic epoxides prone to electrophilically induced rearrangement. *Journal of the American Chemical Society*, 95(25), 8486–8487.
doi:10.1021/ja00806a067
53. Chowdhury, S., & Standaert, R. F. (2016). deoxygenation of unhindered alcohols via reductive dealkylation of derived phosphate esters. *The Journal of Organic Chemistry*, 81(20), 9957–9963.
doi:10.1021/acs.joc.6b01699
54. Denolf, B., Leemans, E., & De Kimpe, N. (2007). asymmetric synthesis of aziridines by reduction of N-tert-butanefulfinyl α -chloro imines. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(9), 3211–3217.
doi:10.1021/jo0624795
55. Dangerfield, E. M., Plunkett, C. H., Win-Mason, A. L., Stocker, B. L., & Timmer, M. S. M. (2010). protecting-group-free synthesis of amines: synthesis of primary amines from aldehydes via reductive amination. *The Journal of Organic Chemistry*, 75(16), 5470–5477.
doi:10.1021/jo100004c

56. Blackburn, L., & Taylor, R. J. K. (2001). In situ oxidation–imine formation–reduction routes from alcohols to amines. *Organic Letters*, *3*(11), 1637–1639.
doi:10.1021/ol015819b
57. Giese, B., González-Gómez, J. A., & Witzel, T. (1984). the scope of radical cc-coupling by the“tin method.” *Angewandte Chemie International Edition in English*, *23*(1), 69–70.
doi:10.1002/anie.198400691
58. Ryu, I., Uehara, S., Hirao, H., & Fukuyama, T. (2008). Tin-free giese reaction and the related radical carbonylation using alkyl iodides and cyanoborohydrides. *Organic Letters*, *10*(5), 1005–1008.
doi:10.1021/ol7031043
59. Collins, C. J., Lanz, M., & Singaram, B. (1999). Facile reduction of tertiary lactams to cyclic amines with 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN). *Tetrahedron Letters*, *40*(19), 3673–3676.
doi:10.1016/S0040-4039(99)00556-0
60. Nicholson, K., Langer, T., & Thomas, S. P. (2021). Borane-catalyzed, chemoselective reduction and hydrofunctionalization of enones enabled by B–O transborylation. *Organic Letters*, *23*(7), 2498–2504.
doi:10.1021/acs.orglett.1c00446
61. Sakai, N., Moriya, T., & Konakahara, T. (2007). an efficient one-pot synthesis of unsymmetrical ethers: a directly reductive deoxygenation of esters using an InBr₃/Et₃SiH catalytic system. *The Journal of Organic Chemistry*, *72*(15), 5920–5922.
doi:10.1021/jo070814z
62. Jiang, J., & Xiao, L. (2020). I 2-initiated reduction of α-ketoesters with a hydrosilane. *Chemistry Select*, *5*(14), 4247–4250.
doi:10.1002/slct.202000234
63. Jiang, J., Xiao, L., & Li, Y.-L. (2020). Diiodine–triethylsilane system: reduction of N-sulfonyl aldimines to N-alkylsulfonamides. *Synlett*, *32*(03), 291–294.
doi:10.1055/s-0040-1706544
64. Chatani, N., Nakanishi, J., Tatamidani, H., & Fukumoto, Y. (2006). A new synthesis of aldehydes by the palladium-catalyzed reaction of 2-pyridinyl esters with hydrosilanes. *Synlett*, *2006*(06), 869–872.
doi:10.1055/s-2006-939058
65. Gevorgyan, V., Rubin, M., Liu, J.-X., & Yamamoto, Y. (2001). a direct reduction of aliphatic aldehyde, acyl chloride, ester, and carboxylic functions into a methyl group. *The Journal of Organic Chemistry*, *66*(5), 1672–1675.
doi:10.1021/jo001258a
66. Cheng, C., & Brookhart, M. (2012). Iridium-catalyzed reduction of secondary amides to secondary amines and imines by diethylsilane. *Journal of the American Chemical Society*, *134*(28), 11304–11307.
doi:10.1021/ja304547s
67. Gandhamsetty, N., Jeong, J., Park, J., Park, S., & Chang, S. (2015). Boron-catalyzed silylative reduction of nitriles in accessing primary amines and imines. *The Journal of Organic Chemistry*, *80*(14), 7281–7287.

- doi:10.1021/acs.joc.5b00941
68. Gandhamsetty, N., Park, S., & Chang, S. (2017). Boron-catalyzed hydrogenative reduction of substituted quinolines to tetrahydroquinolines with hydrosilanes. *Synlett*, 28(18), 2396–2400.
doi:10.1055/s-0036-1588442
69. Iosub, A. V., Moravčík, Š., Wallentin, C.-J., & Bergman, J. (2019). Nickel-catalyzed selective reduction of carboxylic acids to aldehydes. *Organic Letters*, 21(19), 7804–7808.
doi:10.1021/acs.orglett.9b02779
70. Li, B., Li, Y., Zheng, J., Zeng, W., & Chen, L. (2016). Efficient ruthenium(II)-catalyzed direct reductive amination of aldehydes under mild conditions using hydrosilane as the reductant. *Synthesis*, 49(06), 1349–1355.
doi:10.1055/s-0036-1588092
71. Vinayagam, V., Sadhukhan, S. K., Karre, S. K., Srinath, R., Maroju, R. K., Karra, P. R., Bathula, H. S. N. B., Kundrapu, S., & Surukonti, S. R. (2023). TBAT-catalyzed deoxygenative reduction of tertiary amides to amines. *Organic Letters*, 25(25), 4610–4614.
doi.org/10.1021/acs.orglett.3c01150
72. Sorribes, I., Junge, K., & Beller, M. (2014). Direct catalytic N-alkylation of amines with carboxylic acids. *Journal of the American Chemical Society*, 136(40), 14314–14319.
doi:10.1021/ja5093612
73. Dal Zotto, C., Virieux, D., & Campagne, J.-M. (2009). FeCl₃-catalyzed reduction of ketones and aldehydes to alkane compounds. *Synlett*, 2009(02), 276–278.
doi:10.1055/s-0028-1087664
74. Nayal, O. S., Bhatt, V., Sharma, S., & Kumar, N. (2015). chemoselective reductive amination of carbonyl compounds for the synthesis of tertiary amines using SnCl₂·2H₂O/PMHS/MeOH. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(11), 5912–5918.
doi:10.1021/acs.joc.5b00156
75. Kanazawa, Y., & Nishiyama, H. (2006). conjugate reduction of α,β -unsaturated aldehydes with rhodium(bis-oxazolinyphenyl) catalysts. *Synlett*, 2006(19), 3343–3345.
doi:10.1055/s-2006-951551
76. Itoh, K., Tsuruta, A., Ito, J., Yamamoto, Y., & Nishiyama, H. (2012). enantioselective synthesis of optically active 3,3-diarylpropanoates by conjugate hydrosilylation with chiral Rh-bis(oxazolinyphenyl) catalysts. *The Journal of Organic Chemistry*, 77(23), 10914–10919.
doi:10.1021/jo302357b
77. Zhou, Y., Bandar, J. S., & Buchwald, S. L. (2017). Enantioselective CuH-catalyzed hydroacylation employing unsaturated carboxylic acids as aldehyde surrogates. *Journal of the American Chemical Society*, 139(24), 8126–8129.
doi:10.1021/jacs.7b04937
78. Liu, L., Liu, Y., Shen, X., Zhang, X., Deng, S., & Chen, Y. (2022). KOTu-mediated reductive cyanation of tertiary amides for synthesis of α -aminonitriles. *The Journal of Organic Chemistry*, 87(9), 6321–6329.

- doi.org/10.1021/acs.joc.1c02835
79. Volkov, A., Tinnis, F., & Adolfsson, H. (2014). Catalytic reductive dehydration of tertiary amides to enamines under hydrosilylation conditions. *Organic Letters*, *16*(3), 680–683.
doi:10.1021/ol403302g
80. Sugiura, M., Ashikari, Y., Takahashi, Y., Yamaguchi, K., Kotani, S., & Nakajima, M. (2019). Lewis base-catalyzed enantioselective conjugate reductions of β,β -disubstituted α,β -unsaturated ketones with trichlorosilane: E/Z isomerization, regioselectivity, and synthetic applications. *The Journal of Organic Chemistry*, *84*(18), 11458–11473.
doi:10.1021/acs.joc.9b01298
81. Barata-Vallejo, S., & Postigo, A. (2010). $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ -mediated intermolecular radical perfluoroalkylation reactions of olefins in water. *The Journal of Organic Chemistry*, *75*(18), 6141–6148.
doi:10.1021/jo100901z

Розділ 3. Відновлення зв'язків карбон-гетероатом

Відновлення кратних зв'язків типу карбон-гетероатом ($C=O$, $C=N$, $C\equiv N$) є однією з ключових реакцій у сучасній органічній хімії, яка дозволяє селективно відновлювати поляризовані кратні зв'язки з утворенням насичених функціональних груп. Ці реакції відбуваються за участі молекулярного водню (H_2) у присутності металевих каталізаторів, таких як паладій, платина, нікель (Raney-Ni), рутеній або родій, а також за допомогою гомогенних систем чи безметаловмісних сполук, наприклад, через гідросилілування. Завдяки високій полярності зв'язків $C=X$ (де $X = O$ або N), гідрування відбувається вибірково навіть у присутності інших ненасичених зв'язків, таких як $C=C$, що і робить цей процес хемоселективним. Такий тип реакцій широко використовується для синтезу спиртів, амінів, енамінів та інших цінних сполук, зокрема при відновлювальному амінуванні, де альдегіди або кетони реагують з амінами з утворенням заміщених амінів. Гідрування карбон-гетероатомних зв'язків є незамінним інструментом як у лабораторному, так і у промисловому синтезі.

3.1. Відновлення карбонільної групи

Відновлення карбонільної групи є однією з ключових трансформацій в органічній хімії, що відіграє важливу роль у синтезі широкого спектра сполук. Ця реакція дозволяє ефективно перетворювати альдегіди та кетони на відповідні спирти, кислоти — на альдегіди, а аміді — на первинні, вторинні та третинні аміни.

Завдяки високій хемоселективності сучасні методи дають змогу вибірково відновлювати лише одну функціональну групу в присутності інших, що особливо важливо при синтезі складних молекул.

Сучасні стратегії, зокрема гідросилування, органокаталіз та використання м'яких селективних відновників, забезпечують протікання

реакції в умовах, сумісних з чутливими функціональними групами (наприклад, NO₂, CN, CO₂Me), за низьких температур і без потреби у токсичних або вибухонебезпечних реагентах на кшталт LiAlH₄ чи водню під тиском.

3.1.1. Відновлення за Клемменсеном

Відновлення за Клемменсеном — це метод перетворення альдегідів і кетонів на відповідні алкани за допомогою амальгами цинку (Zn(Hg)) у концентрованій хлоридній кислоті. Реакція названа на честь Е. К. Клемменсена і є особливо ефективною для відновлення арил-алкілкетонів, які утворюються, наприклад, у процесі ацилювання аренів за Фріделем–Крафтсом. Цей підхід широко застосовують у синтезі алкілароматичних сполук, коли необхідно замінити карбонільну групу на метиленову. Послідовність «ацилювання → відновлення за Клемменсеном» є зручним інструментом для прямого введення алкільного фрагмента в ароматичне кільце, особливо в тих випадках коли алкілюванням неможливо ввести відповідний замісник із-за його ізомерізації. Метод вимагає жорсткого кислотного середовища, тому менш придатний для молекул з чутливими функціональними групами.

Цей метод також має важливе значення і в структурному аналізі природних сполук, оскільки дозволяє зменшити складність молекули до більш простої форми (алканів), зберігаючи при цьому її карбоновий каркас.

Незважаючи на те, що реакція Клемменсена була відкрита ще у 1914 році, її механізм і досі остаточно не встановлений. Гетерогенний характер процесу (участь як твердої фази (цинк), так і рідкої (концентрована HCl)) значно ускладнює його дослідження. Здебільшого припускається утворення цинкорганічних проміжних сполук, зокрема і карбеноїдів цинку, які можуть бути як розчиненими, так і зв'язаними з поверхнею металу (Martin, 2011) (рис. 3.1).

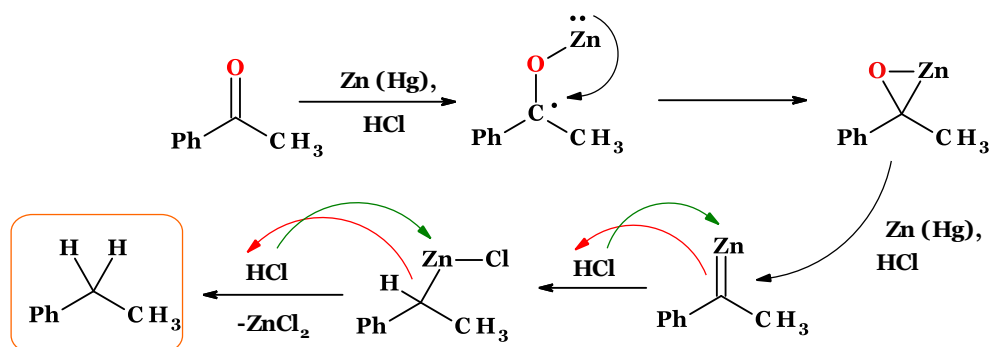


Рис. 3.1. Ймовірний механізм реакції Клемменсена

Реакція Клемменсена застосовується для відновлення різних типів карбонільних сполук, зокрема альдегідів і кетонів, до відповідних

вуглеводнів. Серед альдегідів реакція демонструє обмежену ефективність щодо аліфатичних сполук: єдиним достовірно описаним прикладом є перетворення гептаналю на *n*-гептан з виходом 72%. Натомість деякі ароматичні альдегіди добре піддаються цьому типу відновлення, тоді як бензальдегід погано відновлюється. Покращення виходів при відновленні ароматичних альдегідів було досягнуто шляхом проведення реакції в середовищі етанолу з використанням амальгами цинку.

Аліфатичні та аліциклічні кетони з низькою молекулярною масою легко відновлюються за умов Клемменсена, хоча для кетонів з довгими ланцюгами реакція проходить повільніше. У деяких випадках спостерігається також утворення побічних ненасичених продуктів. Наприклад, при відновленні ацетону виявлено наявність пропену та пінаколу в продуктах. Для кетонів стероїдної природи необхідно застосовувати розчинники з метою підвищення розчинності субстрату, однак такий підхід не підходить для простих аліфатичних кетонів через утворення смолистих побічних продуктів. Водночас приклади успішного відновлення аліфатичних або аліциклічних α -дикетонів відсутні, проте циклічний β -дикетон 5,5-диметилциклогексан-1,3-діон в умовах реакції Клемменсена зазнає як відновлення, так і перегрупування з утворенням 2,4,4-триметилциклопентанону-1 (рис. 3.2).

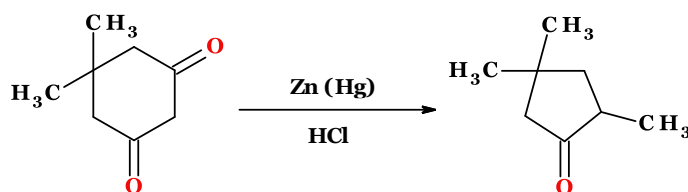


Рис. 3.2. Схема відновлення 5,5-диметилциклогексан-1,3-діон в умовах реакції Клемменсена

Деякі β -дикетони також були успішно відновлені за методом Клемменсена без перегрупування (в окремих випадках реакцію зупиняли на стадії утворення монокетонів). Аліфатичні кетони, що містять первинні, вторинні або третинні гідроксильні групи зазнають селективного відновлення лише карбонільної групи — гідроксильна функція залишається незмінною. Це свідчить про те, що спиртові гідроксильні групи, як правило, не відновлюються амальгамою цинком у кислому середовищі. Більше того, спирти нерідко використовуються як розчинники в цій реакції. Винятком є лише окремі активовані спиртові групи: наприклад, відомо, що 3-гідрокси-7,12-дикетохоланова кислота відновлюється до холанової кислоти. У випадку 1,2-діолів, зокрема в стероїдних структурах, реакція ймовірно відбувається через попереднє дегідрування до кетонів, які далі відновлюються звичним шляхом.

Аліфатично-ароматичні кетони зазвичай добре піддаються відновленню за Клемменсеном, зокрема фенольні кетони. Циклічні кетони, отримані шляхом циклізації γ -арилмасляних кислот, також ефективно перетворюються на відповідні вуглеводні.

Наявність карбоксильної групи в ароматичному кільці зазвичай пришвидшує реакцію та забезпечує високі виходи.

Синтез низькомолекулярних природних сполук є важливим напрямом сучасної хімії, особливо у створенні нових біологічно активних речовин, зокрема потенційних протипухлинних агентів. Не останнє місце в цих перетвореннях займає відновлення за Клемменсеном. Так вперше здійснено асиметричний синтез (+)-мутізіантолу та його енантіомера (*Bianco et al., 2009*) (рис. 3.3).

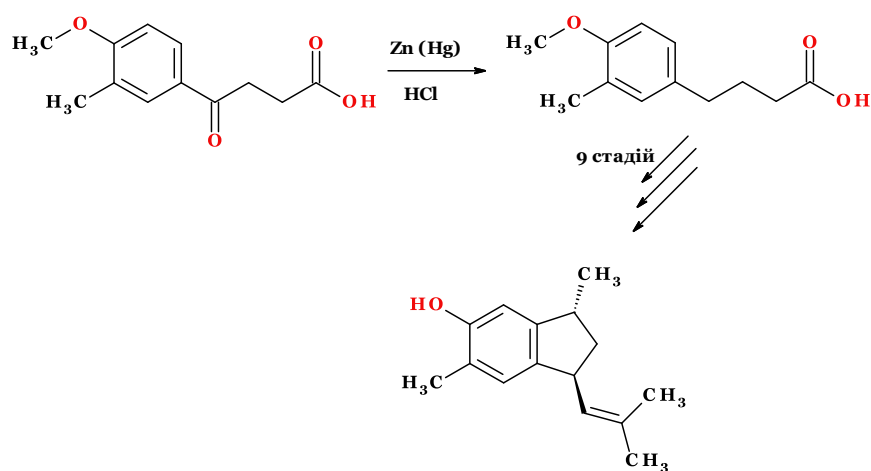


Рис. 3.3. Скорочена схема синтезу мутізіантолу

Ілудинін (природний сесквітерпеновий алкалоїд, який виділяється з грибів роду *Clitocybe*, зокрема *Clitocybe illudens*). Попередні дослідження показали, що він та його синтетичні аналоги можуть інгібувати моноаміноксидазу В (МАО-В) — фермент, який відіграє ключову роль у метаболізмі нейромедіаторів (*Nair et al., 1969*). Вони були синтезовані з індану в ході 15-стадійного синтезу (*Woodward & Hoyle, 1977*) (рис. 3.4).

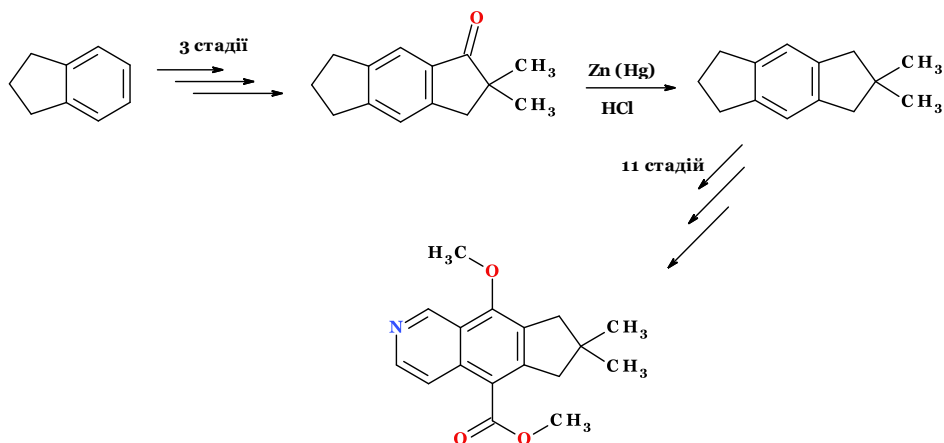


Рис. 3.4. Скорочена схема синтезу ілудиніну

(±)-Тіелоцин A1β також отримують з використанням реакції Клемменсона (*Génisson et al., 2001*) (рис. 3.5).

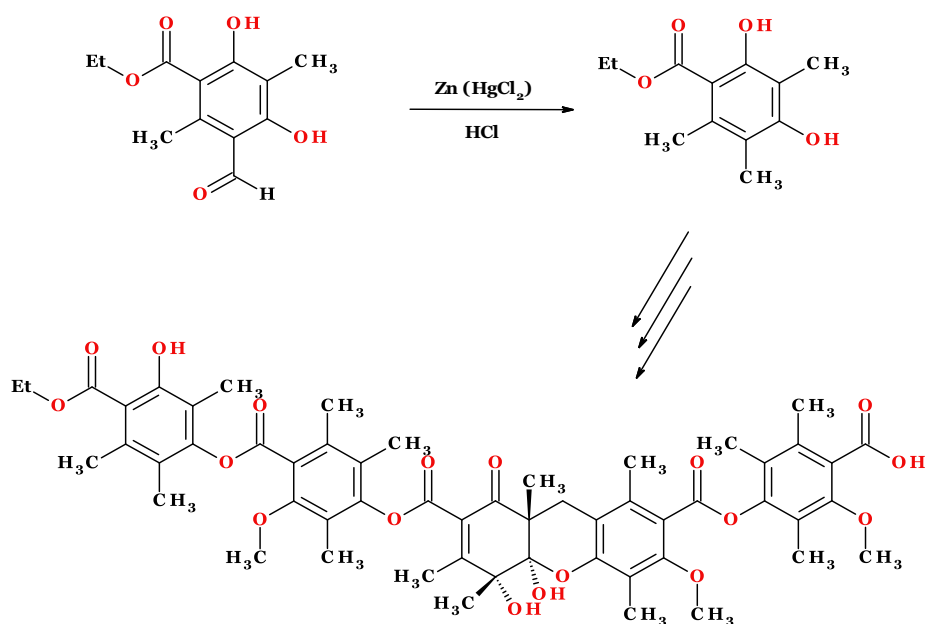


Рис. 3.5. Скорочена схема синтезу (±)-тіелоцину A1β

Синтез дибарелану також було здійснено шляхом застосування реакції Клемменсена (*Suzuki et al., 2012*) (рис. 3.6). Згідно з гіпотезою авторів, вторинний спирт зазнає S_N1 -заміщення з утворенням хлориду, який згодом відновлюється надлишком металічного цинку. У межах цієї реакції було успішно відновлено дві кетонні групи, спиртову та метоксикарбонільну групи без утворення побічних продуктів, що забезпечило високий вихід цільової сполуки (61 %).

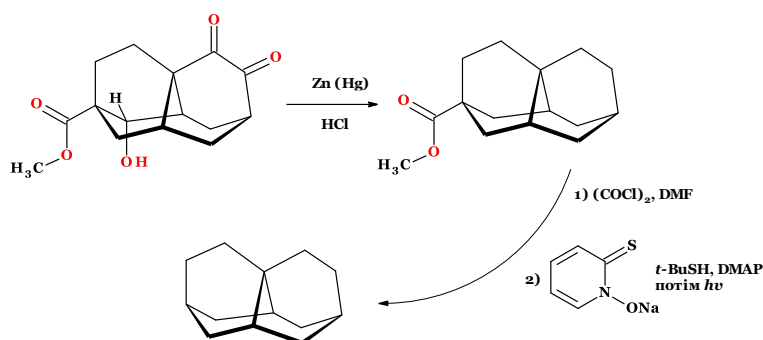


Рис. 3.6. Скорочена схема синтезу дибарелану

Класичне відновлення Клемменсена, як правило, малоефективне у випадку ациклічних і карбоциклічних кетонів. Для подолання цієї обмеженості було розроблено модифіковані умови, які передбачають використання активованого цинкового пилу у безводному середовищі хлороводню, розчиненого в діетиловому етері або оцтовому ангідриді. Така варіація реакції забезпечує вибіркоче деоксигенування кетонів у присутності таких стабільних функціональних груп як ціано-, амідо-,

ацетокси- та карбоалкоксигрупи. Наприклад, відновлення холестан-3-ону до холестану за допомогою модифікованої методики Клемменсена, дозволило досягнувши виходу реакції близько 76 % (Yamamura *et al.*, 1973) (рис. 3.7).

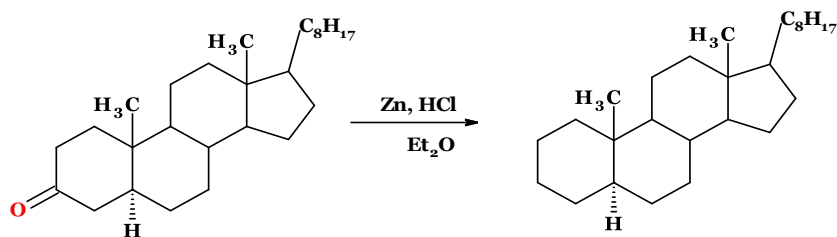


Рис. 3.7. Схема відновлення холестан-3-ону до холестану

Було повідомлено (Kohara *et al.*, 2002) про незвичайний варіант відновлення типу Клемменсена, в якому як відновник використовується цинк-мідна пара (Zn/Cu) у водному розчині амоніаку (рис. 3.8).

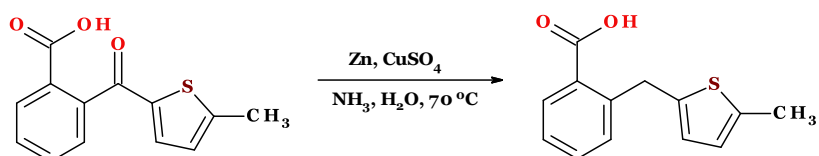


Рис. 3.8. Схема відновлення 2-(5-метилтіофено-2-карбоніл)бензойної кислоти

Крім того, відновлення електронозбагачених ароматичних альдегідів та кетонів до метиленових груп успішно здійснюється за допомогою цинку у водному розчині натрій гідроксиду (Zhang *et al.*, 2007) (рис. 3.9).

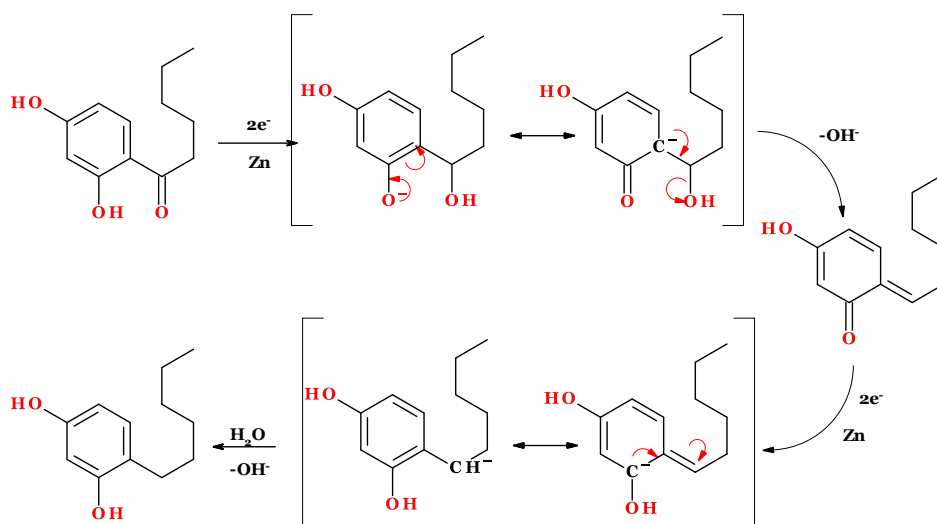


Рис. 3.9. Механізм відновлення 1-(2,4-дигідроксифеніл)гексан-1-ону в лужному середовищі

Лужне середовище є ефективною альтернативою класичному кислому варіанту відновлення Клемменсена, забезпечуючи селективну

деоксигенацію карбонільних сполук у присутності кислоточутливих функціональних груп.

3.1.2. Відновлення за Кіжнером-Вольфом

Відновлення Кіжнера-Вольфа є одним із класичних методів в органічному синтезі, який застосовується для перетворення карбонільних груп (кетонів або альдегідів) на метиленові. Особливо корисною ця реакція є у випадках, коли карбонільна група була введена тимчасово для активації проміжної сполуки на попередніх етапах синтезу (рис. 3.10).

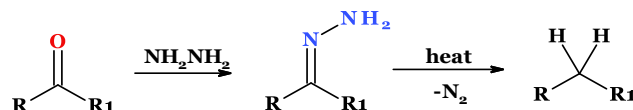


Рис. 3.10. Схема реакції Кіжнера-Вольфа

Реакція була незалежно описана Миколою Кіжнером у 1911 році та Людвігом Вольфом у 1912 році. Загальна схема включає спочатку утворення гідразону в результаті взаємодії гідразину з альдегідом або кетоном. Далі, під дією сильної основи (наприклад, алкоксидів), гідразон переходить у діїмід, який при нагріванні розкладається з виділенням азоту (N_2), утворюючи алкіланіон, що протонується до відповідного вуглеводню (рис. 3.11).

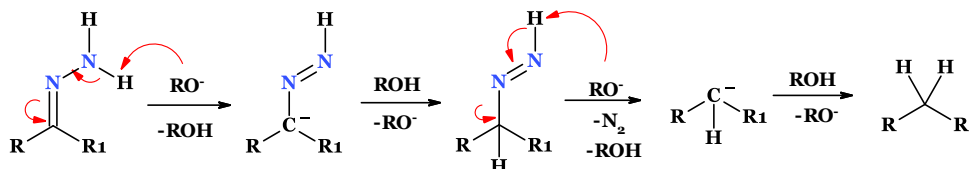


Рис. 3.11. Механізм реакції Кіжнера-Вольфа

Було також встановлено, що швидкість реакції Кіжнера-Вольфа залежить від концентрації як протонного розчинника так і природи катіона в алкоксидному каталізаторі. Додавання краун-етеру до реакційного середовища може підвищити реакційну здатність аніону гідразону, оскільки краун-етер сприяє дисоціації йонної пари, що призводить до зростання швидкості реакції.

Кінцевий етап відновлення Кіжнера-Вольфа включає розпад аніону діїмиду в присутності джерела протонів з утворенням алкіланіону внаслідок виділення молекули азоту. Цей алкіланіон далі швидко та незворотно протонується розчинником, утворюючи відповідний алкан.

Важливо враховувати, що реакція потребує жорсткого лужного середовища і тому не підходить для основочутливих сполук. Крім того, у разі сильного стеричного ускладнення навколо карбонільної групи утворення гідразону може не відбутися.

Водночас метод має переваги перед кислотним відновленням Клемменсена, оскільки дозволяє працювати з функціональними групами, чутливими до кислого середовища (наприклад, пірольними циклами), та може застосовуватись для створення складних високомолекулярних систем.

Удосконалена методика Кіжнера-Вольфа, запропонована китайським хіміком Хуан-Мінлоном, забезпечує вищі виходи продукту завдяки використанню твердого гідроксиду калію в висококиплячому розчиннику діетиленгліколі (рис. 3.12). Цей підхід повністю витіснив застосування водних розчинів луку, які були типовими для класичного варіанту реакції (Huang-Minlon, 1946).

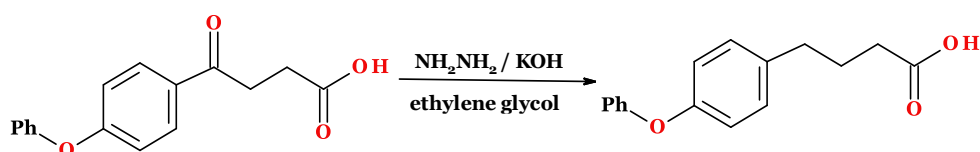


Рис. 3.12. Схема реакції Кіжнера-Вольфа у модифікації Мінлона

Метод був відкритий випадково: під час нагрівання реакційної суміші при температурі понад 100 °C вода випадково випарувалася, що несподівано призвело до підвищення виходу цільової сполуки. Подальші дослідження підтвердили, що реакція дійсно краще перебігає при вищих температурах, за відсутності води.

Через дев'ять років після вдосконалення методу Хуан Мінлуном, Бартон розробив новий варіант цієї реакції, спрямований для відновлення стерично утруднених карбонільних груп. Метод передбачає суворе виключення води, підвищені температури, тривалий час реакції та використання натрію в діетиленгліколі замість алкоксидів в якості основи. За цих умов вдається уникнути типових ускладнень, що виникають при роботі з утрудненими кетонами. Наприклад, кетон у положенні С11 стероїдної сполуки, який не вдалося відновити за умов Хуана Мінлуна, був успішно відновлений за методикою Бартона (рис. 3.13).

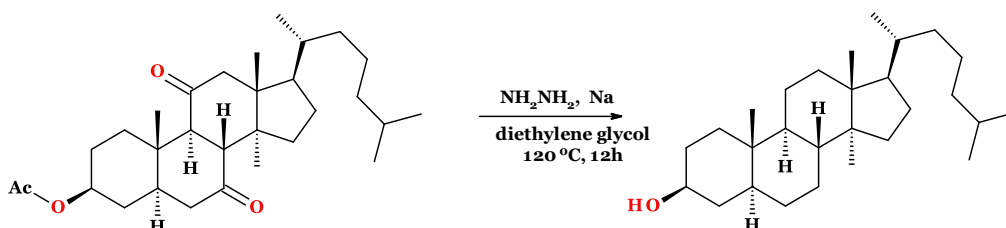


Рис. 3.13. Схема реакції Кіжнера-Вольфа у модифікації Бартона

При повільному додаванні попередньо одержаних гідразонів до калій *трет*-бутоксиду в диметилсульфоксиді (DMSO), замість традиційних гліколів, було здійснено перетворення карбонільної групи до метиленової вже при температурі ≈ 23 °C (Cram & Sahyun, 1962) (рис. 3.14).

Крам пояснив вищу реакційну здатність у середовищі DMSO підвищеною основністю калій *трет*-бутоксиду в цьому розчиннику.

Однак попри високу ефективність, дана модифікація не набула широкого застосування в органічному синтезі через необхідність попередньої ізоляції гіdraзонів і повільного додавання їх до реакційної суміші впродовж кількох годин.

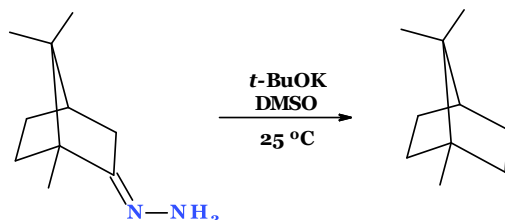


Рис. 3.14. Схема реакції Кіжнера-Вольфа у модифікації Крама

Генбест удосконалив модифікацію Крама, розробивши умови, за яких гіdraзони кип'яють з калій *трет*-бутоксидом у сухому толуені (*Grundon et al., 1963*). На відміну від підходу Крама, повільне додавання гіdraзону тут не потрібне, що спрощує процедуру. Цей варіант виявився особливо ефективним для карбонільних сполук, які схильні до побічних реакцій під дією основ. Зокрема, встановлено, що міграція подвійного зв'язку в α,β -ненасичених енонах або елімінцвання функціональних груп у певних α -заміщених кетонах менш ймовірна за умов Генбеста порівняно з умовами Крама (*Leonard & Gelfand, 1955*).

Відновлення тозилгіdraзонів до відповідних алканів за допомогою гіdридів відоме як реакція Кальйоті (*Caglioti & Magi, 1963*) (рис. 3.15).

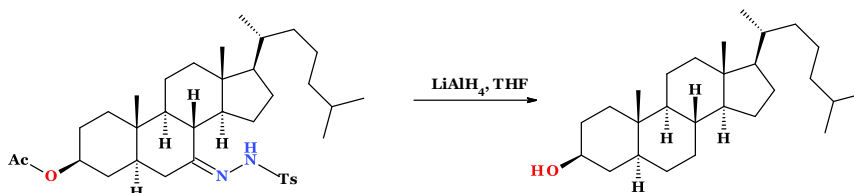


Рис. 3.15. Схема реакції Кіжнера-Вольфа у модифікації Кальйоті

Первинні умови проведення реакції згодом були вдосконалені: виявилось, що відновлення можна здійснювати з використанням таких реагентів, як натрій ціаноборгідрид, натрій тріацетоксиборгідрид або катехолборан (*Hutchins et al., 1973*). Цю реакцію проводили за м'яких умов і вона є толерантною до широкого спектра функціональних груп. Наприклад, відновлення за участі натрій ціаноборгідриду може проводитись в присутності естерної, амідної, нітро-, ціаногрупи та хлору, як замісника. Натомість первинні бром- та йодозаміщені сполуки в таких умовах можуть зазнавати нуклеофільного заміщення на гіdрид-аніон.

Реакція чутлива до рН середовища, типу відновника і природи субстрату (*Miller et al., 1989*). Один із можливих шляхів, що реалізується в

кислому середовищі, передбачає початкове протонування тозилгідразону з утворенням імінійного катіону, який потім зазнає атаки гідридом. Потім відбувається елімінація *n*-толуенсульфінової кислоти, а проміжний діімін розкладається з утворенням відповідного алкану (рис. 3.16).

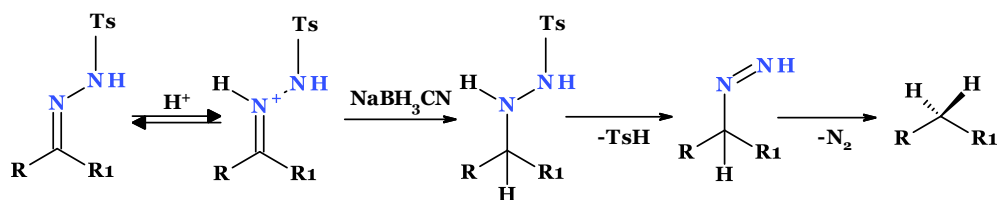


Рис. 3.16. Механізм відновлення тозилгідразонів до алканів у кислому середовищі

У разі таутомеризації гідразону механізм реакції дещо зазнає змін (рис. 3.17).

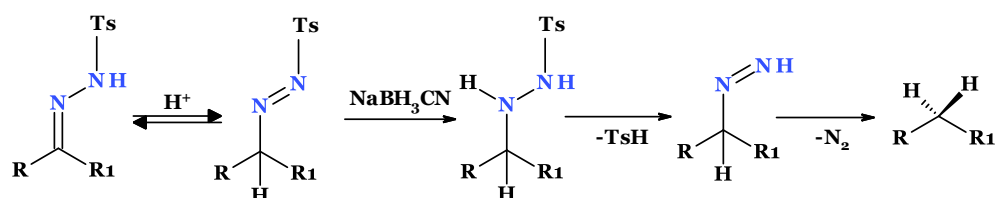


Рис. 3.17. Варіант механізму відновлення тозилгідразонів до алканів з урахуванням таутомеризації гідразону

Такий механізм актуальний для слабких донорів гідрид-аніону, наприклад, натрій ціаноборогідриду, який не здатний відновлювати іміни, але ефективно відновлює імінієві солі.

При використанні сильніших донорів гідрид-аніону, реакція відбувається за альтернативним механізмом без потреби в кислому середовищі. Гідрид приєднується безпосередньо з утворенням проміжного продукту, який далі елімірує металсульфінат з утворенням азосполуки. Остання розкладається з вивільненням молекули азоту та утворенням відновленого продукту (рис. 3.18).

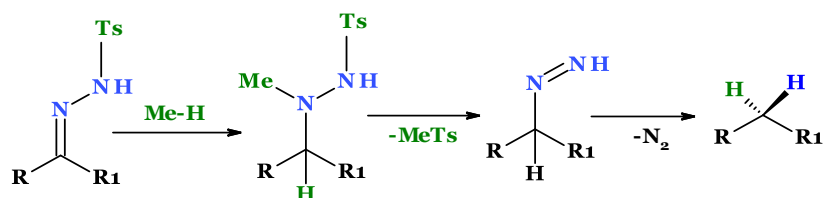


Рис. 3.18. Варіант механізму відновлення тозилгідразонів до алканів при використанні донорів гідрид-аніону

У випадку використання сильних донорів гідрид-аніону, як-от літій алюмогідрид, тозилгідразон може спочатку депротонуватись до аніону, який потім перетворюється на азоаніон. Цей проміжний продукт далі

розкладається до карбаніону, який протонується, утворює насичений вуглеводень (рис. 3.19).

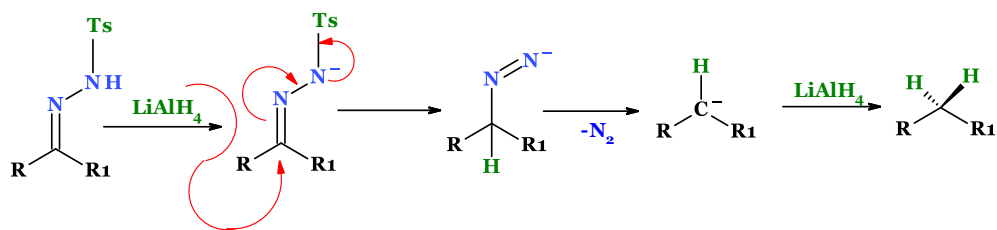


Рис. 3.19. Варіант механізму відновлення тозилгідразонів до алканів в присутності LiAlH_4

Тозилгідразони α,β -ненасичених карбонільних сполук можна перетворити на відповідні алкени, але з міграцією подвійного зв'язку (*Hutchins et al., 1975*). Відновлення проходить стереоселективно, з утворенням переважно *E*-ізомеру (рис. 3.20).

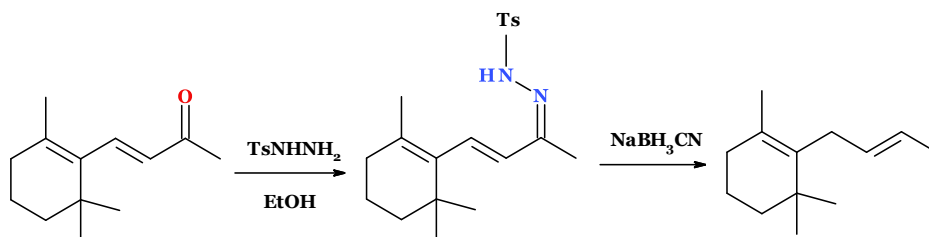


Рис. 3.20. Схема відновлення тозилгідразонів до алкенів з міграцією подвійного зв'язку

Особливо м'який варіант цієї трансформації передбачає використання одного еквівалента катехолборану (*Kabalka et al., 1976*).

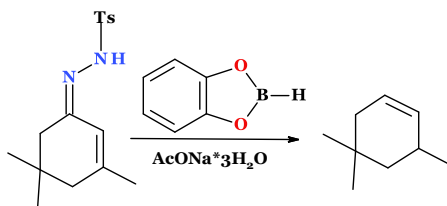


Рис. 3.21. Схема відновлення тозилгідразонів до алкенів з міграцією подвійного зв'язку при використанні катехолборану

Такий підхід дозволяє зберегти інші функціональні групи та досягти високої хімоселективності (рис. 3.21).

У 2004 році група Майєрса розробила ефективний метод перетворення кетонів та альдегідів на алкани шляхом утворення *N*-трет-бутилдиметилсилілгідразонів, які виявилися кращою альтернативою звичайним гідразонам завдяки м'яким умовам протікання реакції, високій ефективності та зручності проведення синтезу (*Furrow & Myers 2004*). Конденсація 1,2-біс(трет-бутилдиметилсиліл)гідразину з карбонільними сполуками за присутності $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, як каталізатора, відбувається швидко та ефективно за кімнатної температури (рис. 3.22).

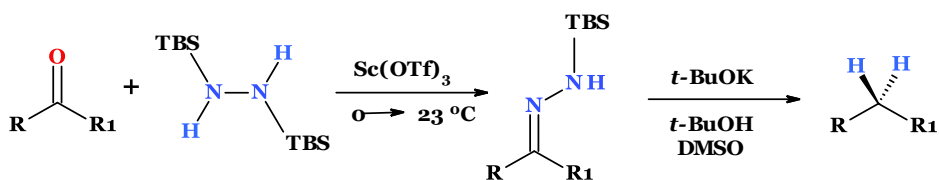


Рис. 3.22. Схема реакції Кіжнера-Вольфа у модифікації Майєрса

Слід відмітити, що як утворення гідразону, так і його подальше відновлення можна провести однореакторно, що забезпечує високі виходи цільових алканів.

Розроблено також простий та безпечний метод відновлення ароматичних кетонів та альдегідів (*Cranwell et al., 2015*), ключовим етапом якого є утворення карбометоксигідразонів, які легко розкладаються з утворенням продукту відновлення (рис. 3.23).

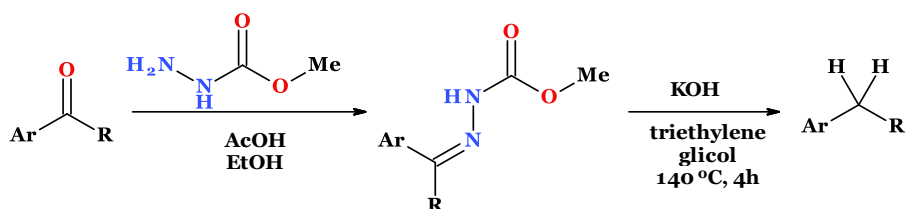


Рис. 3.23. Схема реакції Кіжнера-Вольфа у модифікації Кранвелля

Перевагою цього методу є відсутність необхідності використання токсичного гідразину, що значно підвищує безпечність та практичність процесу. Механізм цієї реакції представлено на рис. 3.24.

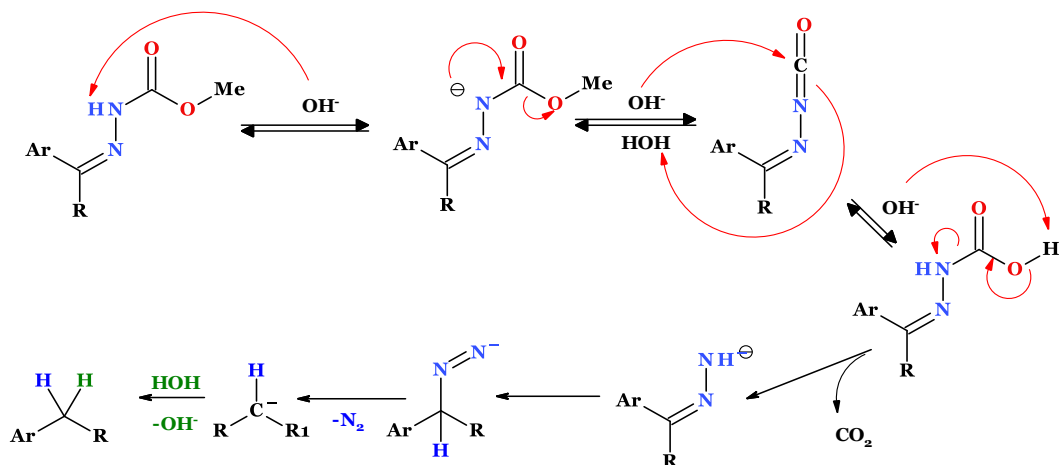


Рис. 3.24. Схема реакції Кіжнера-Вольфа у модифікації Кранвелля

Відомо, що в реакцію Кіжнера-Вольфа також можуть вступати і спирти, якщо їх першому етапі окиснити до карбонільних сполук. Якщо іридій-каталізована деоксигенація спиртів, що ґрунтується на послідовному дегідуванні та відновленні за Кіжнером-Вольфом, є ефективною переважно для активованих спиртів і потребує жорстких умов, то каталізоване рутенієм відновлення первинних аліфатичних

спиртів забезпечує значно м'якші умови реакції та гарну толерантність до функціональних груп (Dai & Li, 2016) (рис. 3.25).

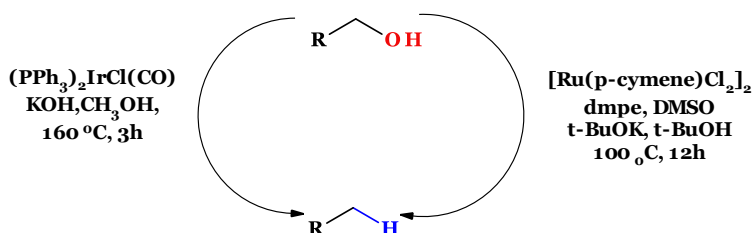


Рис. 3.25. Схема послідовного дегідрування та відновлення за Кіжнером-Вольфом спиртів

Відповідно до загальноприйнятої схеми амінування спиртів за участю комплексу $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ та біфосфінового ліганда, первинно утворюється фосфін-координований рутенієвий комплекс **A** шляхом обміну лігандів (рис. 3.26).

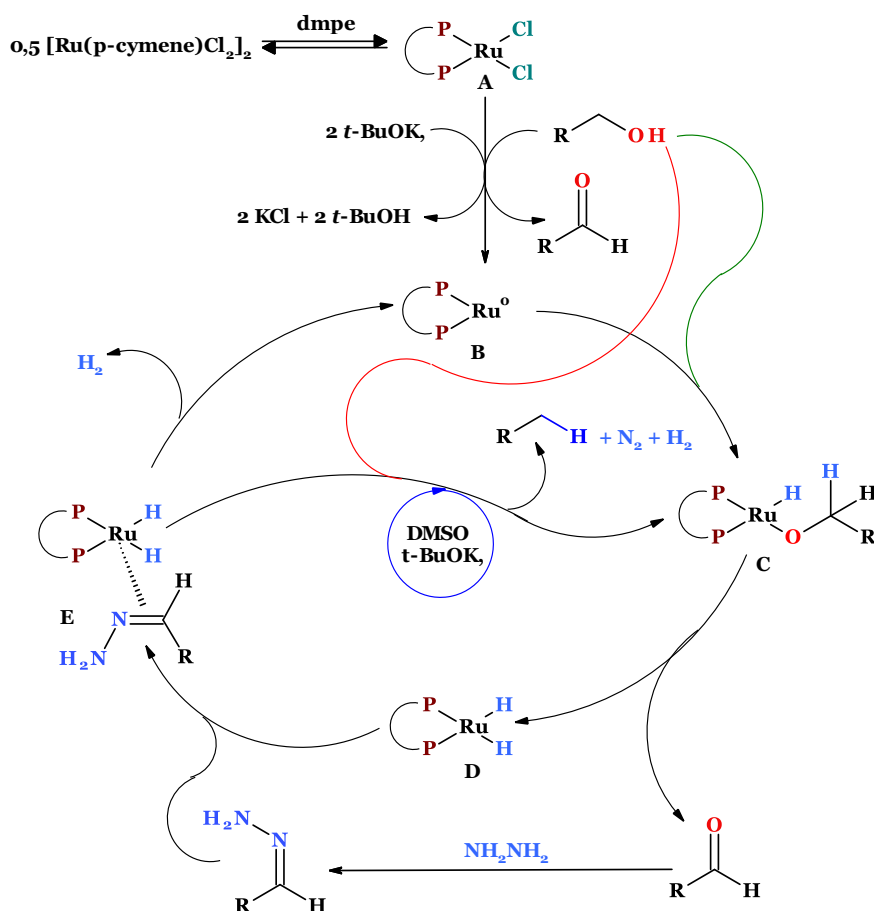


Рис. 3.26. Каталітичний цикл рутеній-каталізованої деоксигенації спиртів

Далі, за наявності основи, відбувається приєднання спирту та елімінування HCl , що призводить до утворення Ru^0 -комплексу **B**. Окиснювальне приєднання спирту дає алкоксигідридний комплекс **C**,

який зазнає β -елімінуванню гідрид-аніону. Після відщеплення альдегіду відбувається утворення гідрозону, який асоціює з дигідридним рутенієвим комплексом **D** з утворенням комплексу **E**. Його відновлювальне розщеплення у присутності DMSO та *t*-BuOK призводить до утворення деоксигенованого продукту з одночасним вивільненням водню та азоту. Імовірно, регенерація комплексу **B** відбувається через відновлювальне елімінування комплексу **E**.

3.1.3. Відновлення за Уортоном

Реакція Уортона (*Wharton & Bohlen, 1961*) є варіантом відновлення Кіжнера–Вольфа, який полягає у перетворенні α,β -епоксикетонів на алілові спирти за допомогою гідрозину (рис. 3.27).

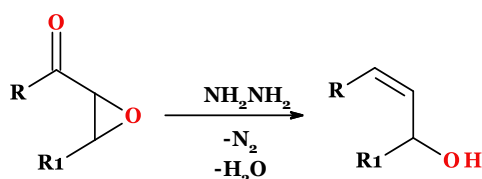


Рис. 3.27. Схема реакції Уортона

Метод передбачає попереднє епоксидування α,β -ненасичених кетонів, зазвичай у лужному середовищі за участі пероксиду водню, з утворенням відповідного епоксикетону, подальша обробка якого 2–3 еквівалентами гідрозингідрату в присутності каталітичної кількості оцтової кислоти забезпечує швидке й селективне перетворення їх у аліловий спирт вже при кімнатній температурі.

Механізм реакції Уортона розпочинається з утворення гідрозону, який зазнає перегруповання з наступним відщепленням молекули азоту, що приводить до утворення цільового алілового спирту. Заключна стадія може відбуватись як за іонним, так і за радикальним механізмом, залежно від температури, розчинника та структури проміжної сполуки (*Stork & Williard, 1977*). (рис. 3.28).

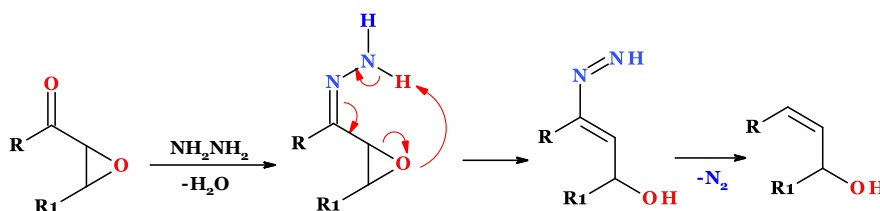


Рис. 3.28. Механізм реакції Уортона

Одним із недоліків цього методу є небажане подальше відновлення алілового спирту до насиченого, що пов'язано з можливим окисненням в умовах реакції гідрозину до діїміду.

Класичний варіант синтезу олефінів за Уортоном має дві основні обмеження: реакція проводиться при наявності деякої кількості води, тому вихідні сполуки не повинні бути чутливими до вологи; для ациклических α,β -ненасичених кетонів відсутня стереоселективність у формуванні подвійного зв'язку.

Реакція також була вивчена на структурно подібних азиридинах (*Silva et al., 2015*). У результаті цієї модифікації вдалося стереоселективно синтезувати низку циклічних аліламінів (рис. 3.29).

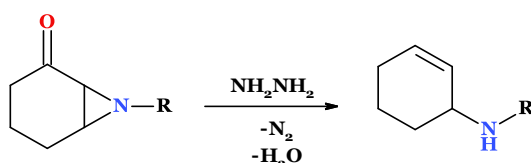


Рис. 3.29. Схема реакції Аза-Уортона

3-Йодолевоглюкозенон, який може бути синтезований з продукту піролізу целюлози — левоглюкозенону, був застосований для отримання конденсованих азиридинів (*Ledingham & Greatrex, 2019*). Їх подальше перегрупування до аліламінів в умовах аза-реакції Уортона дозволили отримати нові сульфонамідо- та амінозаміщені 6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-3-ени (рис. 3.30).

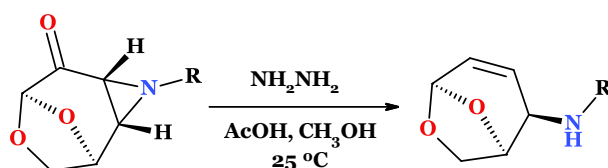


Рис. 3.30. Схема синтезу амінозаміщених 6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-3-енів

3.1.4. Реакція Мозінго

Реакція Мозінго дозволяє повністю відновити карбонільну групу до відповідного алкану через утворення проміжного циклічного тіоацеталу. Вона названа на честь Ральфа Мозінго, який у 1942 році вперше описав розщеплення тіоетерів за допомогою нікелю Ренея. Однак сучасний варіант цієї реакції, що передбачає утворення циклічного дітіоацеталу як проміжного продукту, був розроблений Мелвіллом Вольфромом (*Wolfrom & Karabinos, 1944*).

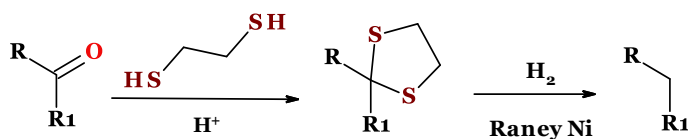


Рис. 3.31. Схема реакції Мозінго

Спочатку кетон або альдегід в кислому середовищі вступає в реакцію нуклеофільного заміщення з дитіолом, внаслідок чого той перетворюється

на циклічний тіоацеталь. Утворений тіоацеталь далі зазнає гідрогенолізу в присутності каталізатора нікелю Ренея (рис. 3.31), який необоротно перетворюється на нікель(II) сульфід. Цей метод є м'якшим за класичні відновлення Клемменсена та Кіжнера-Вольфа, оскільки уникає застосування сильних кислотних або основних середовищ, що можуть негативно впливати на інші функціональні групи.

Такого типу відновлення часто застосовується в сучасному препаративному синтезі, зокрема при синтезі амінокислот, наприклад, *L*-норваліну (Valachová et al., 2019) (рис. 3.32).

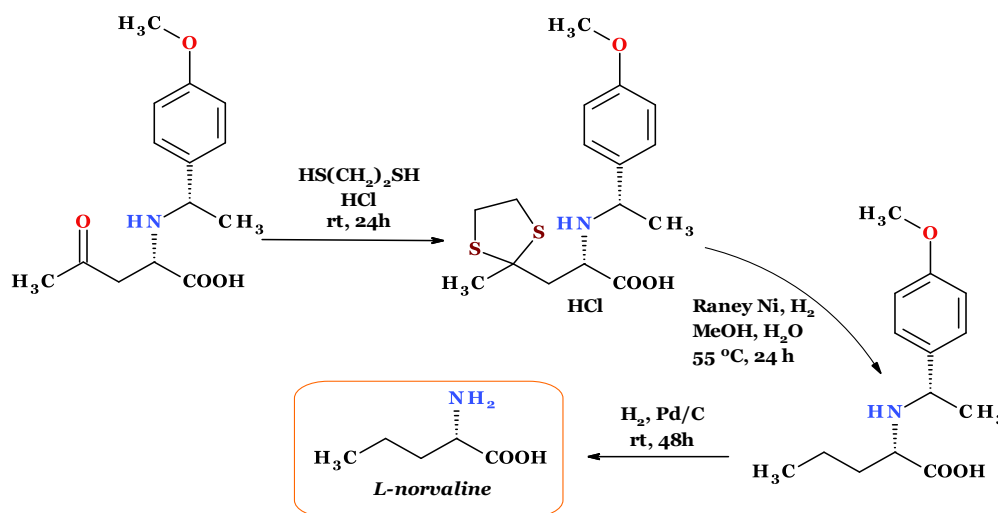


Рис. 3.32. Скорочена схема синтезу *L*-норваліну

Джамтин N-оксид, представник алкалоїдів тетрагідроізохінолінового ряду, було ізольовано з листя *Cocculus hirsutus*, що походить із Пакистану. Екстракти цієї рослини традиційно використовуються в народній медицині для лікування ревматизму та діареї. Крім того, за даними попереднього дослідження *in vitro*, водний екстракт листя *C. hirsutus* проявляє також виражену антигіперглікемічну активність у мишей. Тому було розроблено методи синтезу даного алкалоїду (Liu et al., 2020).

Карбонільну групу метил (12aS,12bR)-2,3-диметокси-8,10-діоксо-6,11,12,12b-тетрагідро-5H-ізоіндоло[1,2-a]ізохінолін-12a-карбоксилату, який було попередньо отримано в декілька стадій з 2-(3,4-диметоксифеніл)етиламіну, спочатку вибірково захищали через утворення циклічного тіоацеталу, після чого утворений амід майже кількісно переводили в тіоамід за допомогою реагенту Лоуссона. Цей проміжний продукт далі відновлювали до вільного аміну за допомогою солі Меєрвейна та NaBH_4 . Завершальний етап — десульфуризація з використанням нікелю Ренея дозволив успішно отримати цільовий *цис*-джамтин (рис. 3.33).

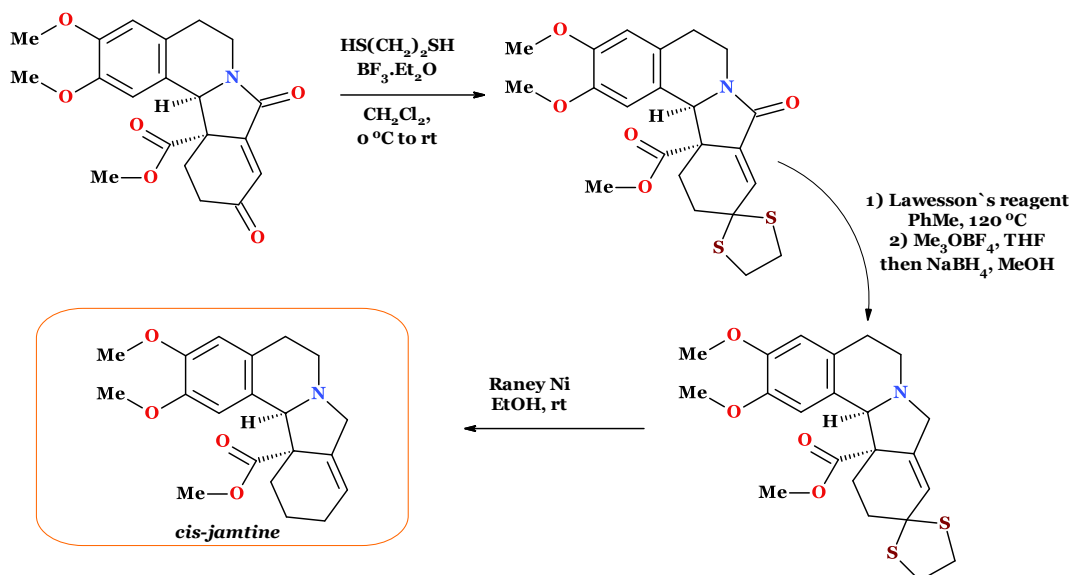


Рис. 3.33. Схема синтезу *цис*-джамтину

Нещодавно було повідомлено (Meng *et al.*, 2025) про синтез представника ріаноданових дитерпеноїдів – ангідроріанодолу, який також включає стадію відновлення карбонільної групи через циклічний тіоацеталь (рис. 3.34).

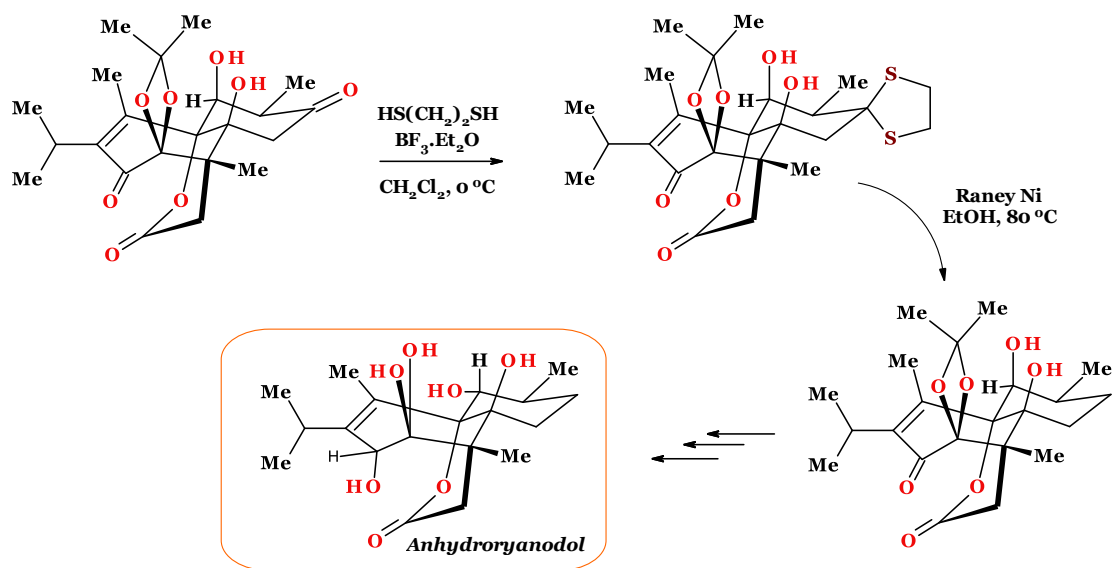


Рис. 3.34. Скорочена схема синтезу ангідроріанодолу

3.1.5. Реакція Меєрвейна-Понндорфа-Верлея

Реакція Меєрвейна–Понндорфа–Верлея забезпечує відновлення кетонів та альдегідів до відповідних спиртів за участі алкоксидів алюмінію як каталізаторів у присутності спирту (рис. 3.35). Основні переваги цієї реакції полягають у високій хемоселективності та використанні недорогого, екологічно безпечного каталізатора (De Graauw *et al.*, 1994).

Попри це, відновлення іноді вважають «застарілим» через доступність і зручність реагентів на основі борогідридів, зокрема натрію борогідриду.

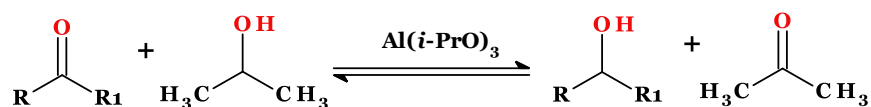


Рис. 3.35. Схема реакції Меєрвейна-Понндорфа-Верлея

Вважається, що відновлення відбувається через каталітичний цикл. Спочатку алкоксид алюмінію координується з киснем карбонільної групи, утворюючи тетраедричний проміжний комплекс. Далі, у результаті періциклічного процесу, відбувається передача гідрид-аніону з алкоксильного ліганда на карбонільну групу. Утворена нова карбонільна сполука відщеплюється, залишаючи трикоординований комплекс. Нарешті, молекула спирту (розчинник) заміщує відновлену карбонільну сполуку, регенеруючи каталізатор (рис. 3.36).

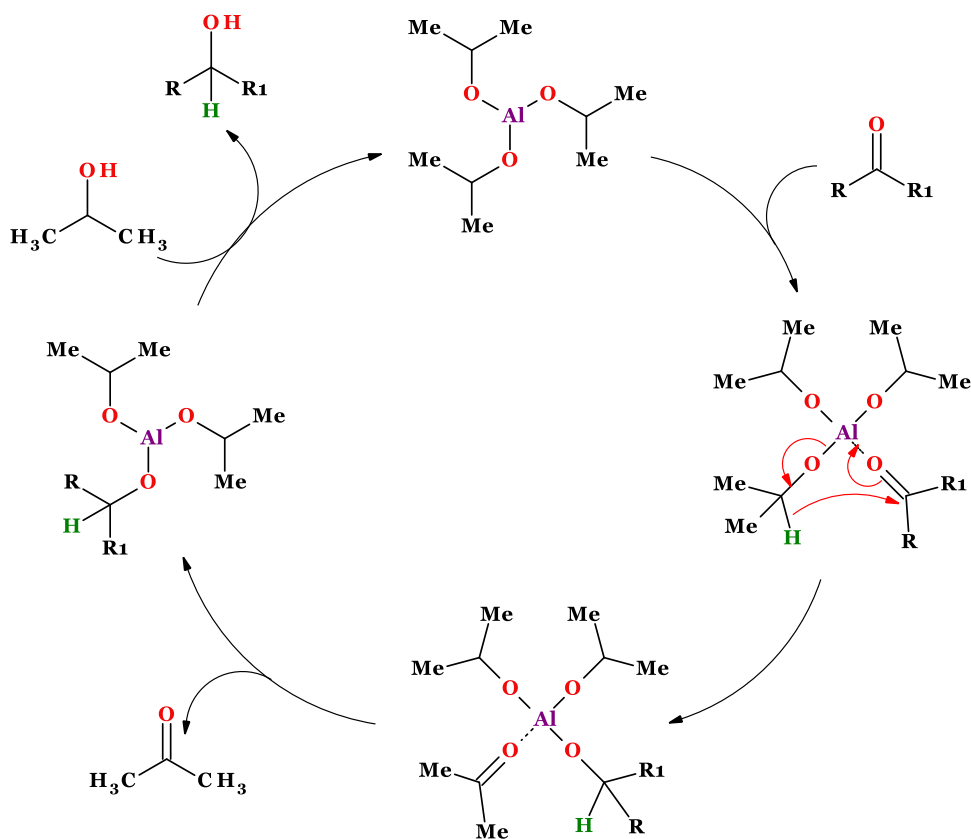


Рис. 3.36. Механізм реакції Меєрвейна-Понндорфа-Верлея

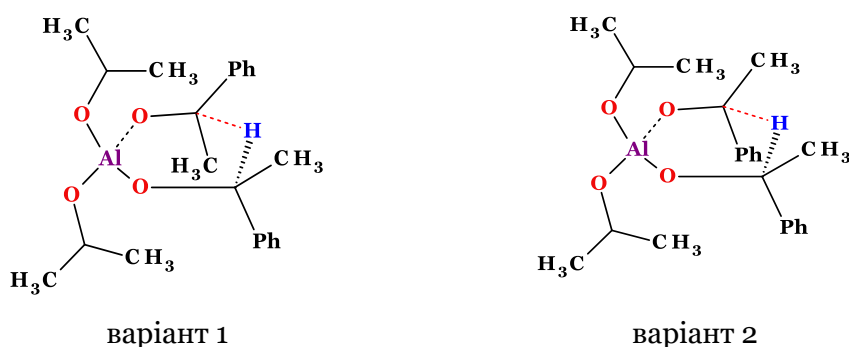
Однією з ключових переваг відновлення за Меєрвейном–Понндорфом–Верлеєм є його виняткова хемоселективність. Зокрема, альдегіди відновлюються швидше за кетони, що забезпечує можливість вибіркового відновлення карбонільних груп. У разі потреби селективного відновлення лише однієї з кількох карбонільних груп можна скористатися

типовими методами введенням захисту. Водночас багато функціональних груп, які зазвичай є активними в умовах інших реакцій відновлення, наприклад кратні зв'язки, залишаються незмінними в умовах цієї реакції.

Відновлення за Меєрвейном–Понндорфом–Верлеєм може застосовуватися для асиметричного відновлення прохіральних кетонів з утворенням хіральних спиртів. Існує три основні підходи до досягнення такої стереоселективності:

- використання хірального спирту як джерела гідрид-іонів;
- проведення внутрішньомолекулярного відновлення;
- застосування хірального ліганду в алкоксиді алюмінію.

Одним із ефективних способів досягнення асиметрії є використання хіральних спиртів, які виступають донорами гідрид-аніонів. Це зумовлено стеричними ефектами у шестичленному перехідному стані: як видно на рисунку 3.37, варіант 1 є енергетично більш сприятливим порівняно з варіантом 2, де наявні просторові перешкоди, створені двома фенільними групами.



варіант 1

варіант 2

Рис. 3.37. Перехідні стани при відновленні за Меєрвейном–Понндорфом–Верлеєм з хіральним спиртом

Застосування внутрішньомолекулярного відновлення дає змогу досягати високої енантімерної чистоти продуктів. У цьому випадку карбонільна група і джерело гідрид-іонів знаходяться в межах однієї молекули (рис. 3.38), що обмежує реакцію лише до одного можливого перехідного стану та забезпечує асиметричне відновлення (рис. 3.39) (Fujita *et al.*, 1997).

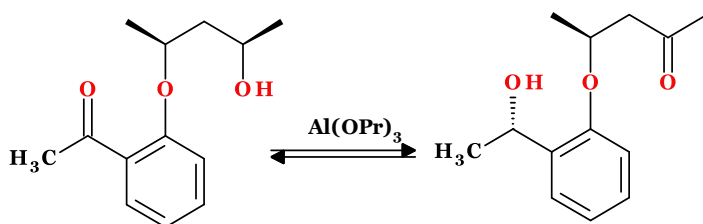


Рис. 3.38. Схема внутрішньомолекулярного відновлення за Меєрвейном-Понндорфом-Верлеєм

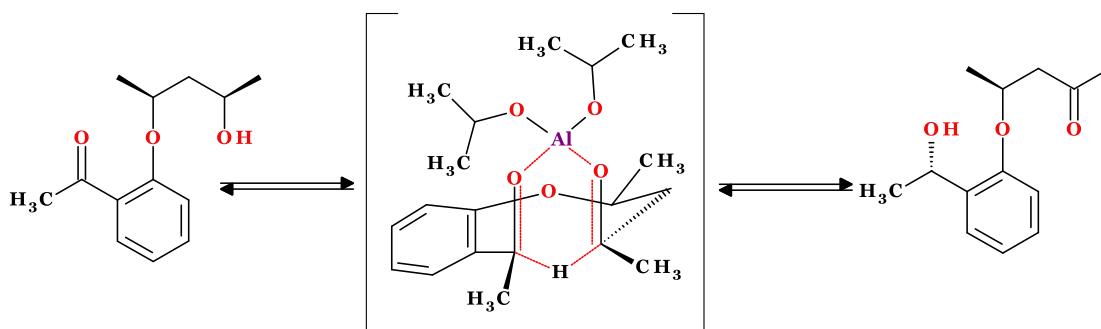


Рис. 3.39. Механізм внутрішньомолекулярного відновлення за Меєрвейном-Понндорфом-Верлеєм

Однак така близькість реагентів створює умови для зворотної реакції — окиснення Оппенгауера, яке може відбуватися паралельно. Тому реакцію проводять під термодинамічним контролем. Після завершення реакції фрагмент молекули, що слугував донором гідридів, може бути селективно видалений.

Хіральні ліганди також здатні впливати на стереохімічний результат відновлення. Застосування цього підходу дозволило досягти енантіомерного надлишку до 83% при відновленні заміщених ацетофенонів (Campbell et al., 2002) (рис. 3.40). Основна перевага методу полягає в тому, що джерелом хіральності є каталізатор, а не стехіометрична кількість хірного реагенту.

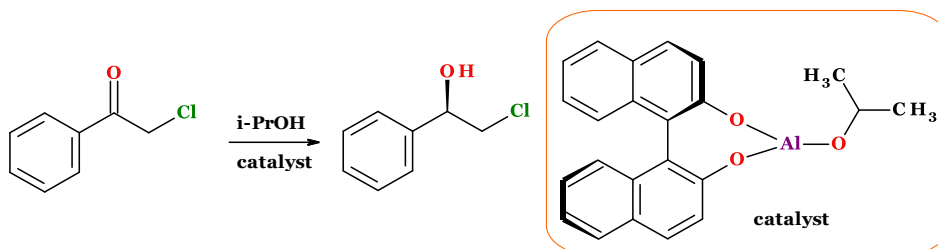


Рис. 3.40. Схема відновлення за Меєрвейном-Понндорфом-Верлеєм із застосування хірного ліганду

Каталітичне відновлення також успішно можна реалізувати із використанням простих алкілпохідних алюмінію в якості прокаталізаторів, які у ході реакції перетворювалися на високоактивні алкоксиди алюмінію (Campbell et al., 2001) (рис. 3.41).

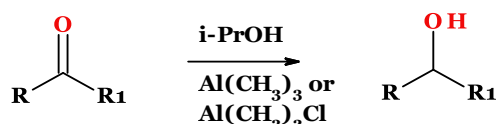


Рис. 3.41. Схема відновлення за Меєрвейном-Понндорфом-Верлеєм із застосування алкілпохідних алюмінію

Застосування ліганду броміду також дозволяє відновлювати альдегіди у присутності спиртів, які виступають як донори водню та тріетиламіну. Зручність цієї реакції обумовлюється кімнатною температурою процесу. У

випадку заміни спирту на воду відмічається диспропорціонування на користь реакції Каніццаро, а при відсутності розчинника реакція протікає аналогічно реакції Тищенко (Mojtahedi et al., 2007) (рис. 3.42).

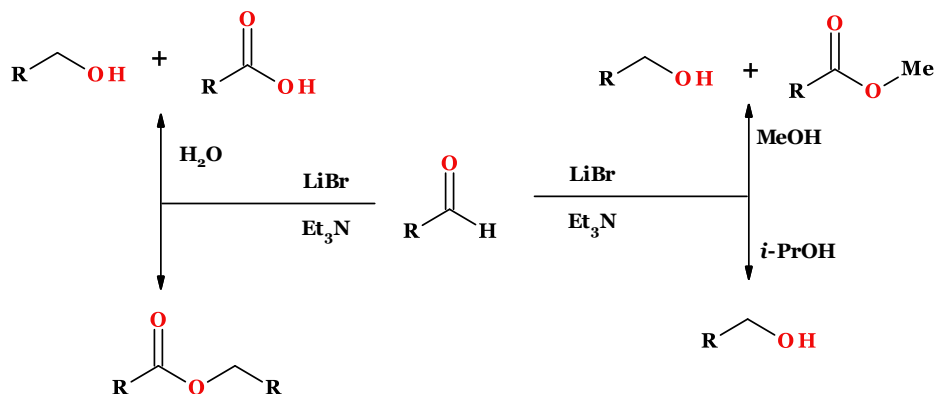


Рис. 3.42. Схема відновлення альдегідів у присутності літій бромиду та тріетиламіну за різних умов реакції

Відновлення, каталізоване тріізопропілоксидом індію, дозволяє селективно одержувати первинні спирти з аліфатичних та ароматичних альдегідів у присутності ізопропанолу. Реакція проходить за кімнатної температури і є толерантною до широкого спектру функціональних груп, включно алкени, естери, етери, кетони, нітрили та нітрогрупами (Lee et al., 2012) (рис. 3.43).

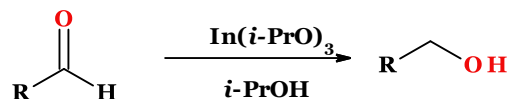


Рис. 3.43. Схема відновлення альдегідів у присутності $\text{In}(i\text{-PrO})_3$

Відновлення кетонів та альдегідів із використанням лантанноїдієв (La, Ce, Sm, Yb) за присутності каталітичної кількості йоду (5 моль %) у ізопропанолі відбувається з утворенням відповідних спиртів з гарними виходами. Натомість у тетрагідрофурані (THF), метанолі та етанолі переважно формуються пінаколи. Найвищі виходи спиртів досягалися при використанні самарію (Sm) (Fukuzawa et al., 2004) (рис. 3.44).

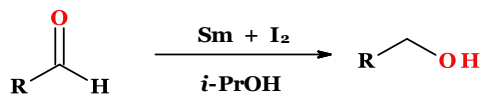


Рис. 3.44. Схема відновлення альдегідів у присутності самарію

Механізм цього перетворення, по суті, ідентичний до класичного механізму реакції відновлення Меєрвейна-Понндорфа-Верлея (рис. 3.45).

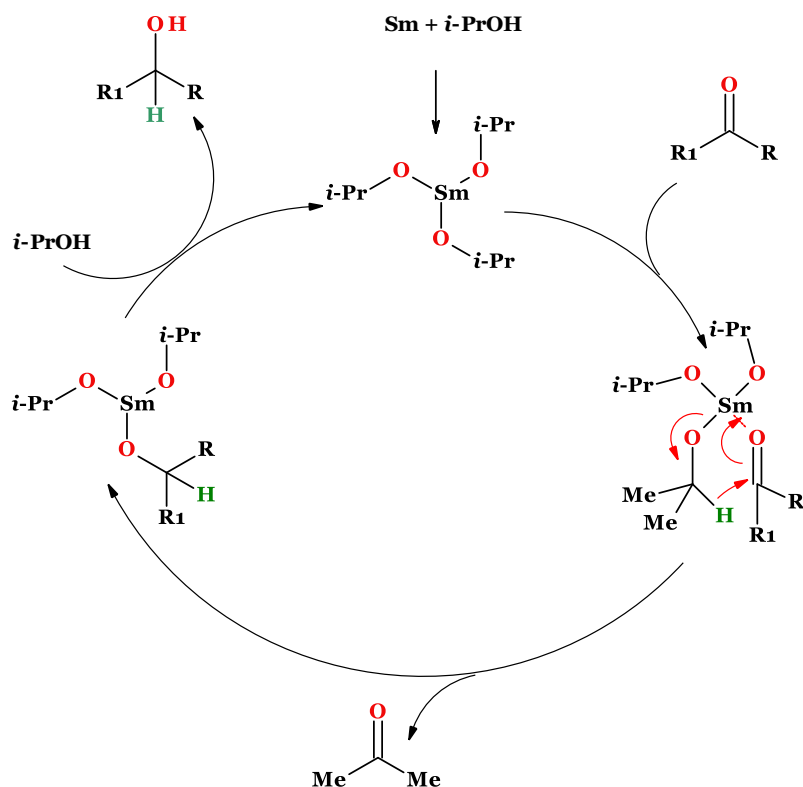


Рис. 3.45. Механізм реакції Меєрвейна-Понндорфа-Верлея з використанням самарію як каталізатора

Гетерогенний каталізатор, частково гідратований цирконій(IV) оксид, забезпечує також ефективне протікання реакції Меєрвейна–Понндорфа–Верлея за присутності ізопропанолу (*Battilocchio et al., 2013*) (рис. 3.46). Ця система виявилась придатною до широкого спектра функціоналізованих субстратів, забезпечуючи швидке одержання спиртів упродовж лише кількох хвилин.

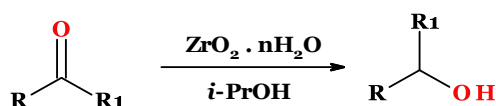


Рис. 3.46. Схема відновлення альдегідів у присутності частково гідратованого цирконій(IV) оксиду

Дослідження реакційної здатності ізопропоксидів актиноїдів у реакції Меєрвейна–Понндорфа–Верлея дозволило проаналізувати поведінку ізопропоксидів Th(IV), U(III), U(IV), Pu(III) та Pu(IV). Встановлено, що плутоній(III) ізопропоксид є ефективним каталізатором відновлення ряду заміщених арил-алкільних кетонів у присутності ізопропанолу. Натомість ізопропоксиди актиноїдів зі ступенем окиснення +4 (Th(IV), U(IV), Pu(IV)) виявилися каталітично неактивними. Крім того, U(III) під час реакції окиснюється до U(IV), який також не виявляє каталізаторної активності. Це підтверджує, що лише Pu(III) ізопропоксид

виявляє виражену здатність до каталізу реакції Меєрвейна–Понндорфа–Верлея серед досліджених актиноїдів (*Warner et al., 2000*).

Дану реакцію також можна застосовувати до кетімінів. Повідомляється про високоселективне енантіоселективне відновлення Меєрвейна–Шмідта–Понндорфа–Верлея N-фосфіноїлкетімінів із використанням системи (BINOL)Al(III)/2-пропанол, яка дозволяє для широкого спектра структурно різноманітних кетімінів досягти виходів у межах 79–85% з високим енантіомерним надлишком (93–98%) (*Graves et al., 2006*) (рис. 3.47).

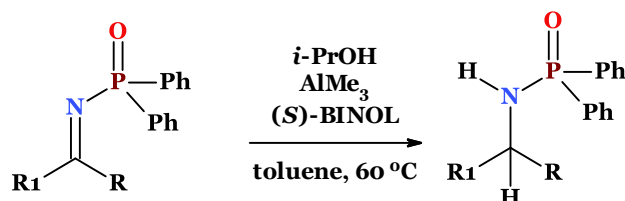


Рис. 3.47. Схема енантіоселективного відновлення Меєрвейна–Шмідта–Понндорфа–Верлея N-фосфіноїлкетімінів

Висока стереоселективність реакції пояснюється запропонованою моделлю хелатування [2.0.4] біциклічного типу, яка забезпечує сприятливу просторову орієнтацію субстрату в перехідному стані (рис. 3.48).

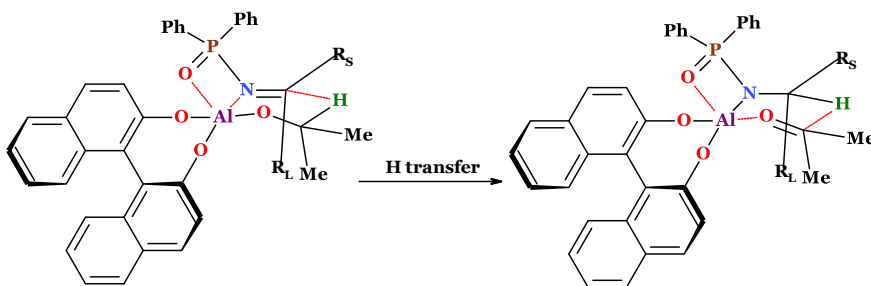


Рис. 3.48. Механізм енантіоселективного відновлення Меєрвейна–Шмідта–Понндорфа–Верлея N-фосфіноїлкетімінів

3.1.6. Реакція Лейкерта-Валлаха

Реакція Лейкерта-Валлаха — це перетворення альдегідів або кетонів на аміни шляхом відновлювального амінування (*Moore, 2011*), де джерелом нітрогену та одночасно відновником виступає амонію форміат або формамід (рис. 3.49).

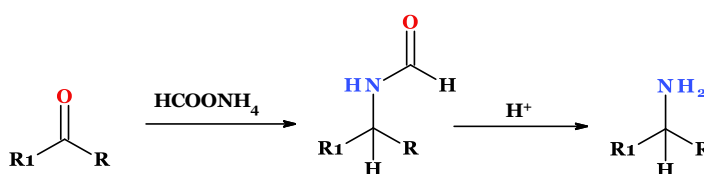


Рис. 3.49. Схема реакції Лейкерта-Валлаха

Реакція потребує підвищених температур — зазвичай 120–130 °С для амонію форміату та понад 165 °С для формаміду.

Протягом ХХ століття було запропоновано низку модифікацій для покращення виходів і пом'якшення умов: амонію форміат забезпечує найвищі виходи, в той час як формамід дає нижчі, але вони зростають при використанні надлишку реагенту. Суттєве покращення виходів можливе при додаванні каталізаторів, зокрема амоній сульфату та магній хлориду.

Реакція Лейкарта–Валлаха також дає змогу отримувати аміни (особливо третинні), взаємодією альдегіду або кетону з аміаком, первинними або вторинними амінами у присутності мурашиної кислоти, яка виконує роль відновника (рис. 3.50).

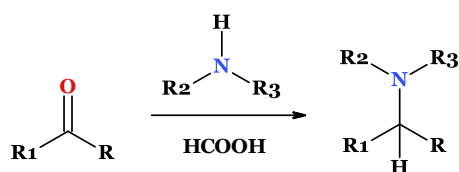


Рис. 3.50. Схема синтезу третинних амінів в умовах реакції Лейкерта-Валлаха

Можливий механізм реакції можна розглянути на прикладі ацетальдегіду та метиламіну (рис. 3.51). Спочатку в результаті нуклеофільного приєднання утворюється іміносполука. Далі формується іон карбенію (існує у двох мезомерних граничних структурах), який у присутності мурашинової кислоти через циклічний перехідний стан піддається відновленню з синхронним декарбоксілюванням, а потім — після депротонування, утворюється вторинний амін.

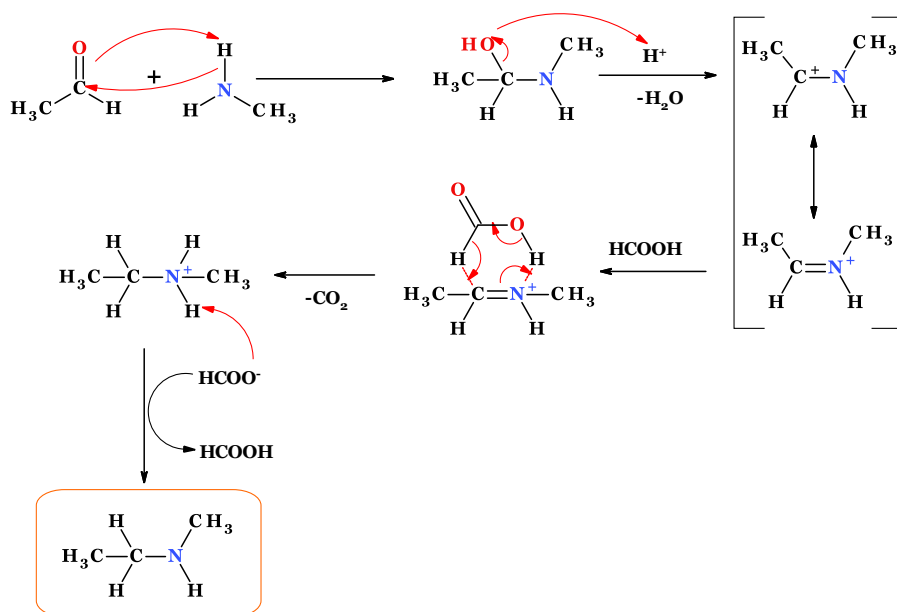


Рис. 3.51. Механізм реакції Лейкерта-Валлаха

Вихід такої реакції зазвичай не перевищує 60%, але його можна суттєво підвищити — до 90–98% у разі мікрохвильового синтезу. Такий

підхід також дає змогу скоротити тривалість процесу з 3–6 годин до 30–60 хвилин (Loupy *et al.*, 1996).

Наразі розроблено нову ефективну стратегію синтезу цінних тетрагідро-1,4-бензодіазепінів із високими виходами на основі реакції Лейкарта–Валлаха (Lee & Park, 2007) (рис. 3.52).

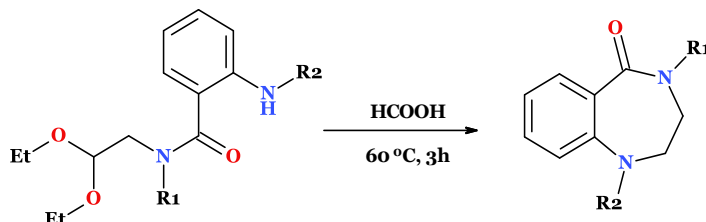


Рис. 3.52. Схема синтезу тетрагідро-1,4-бензодіазепінів за реакцією Лейкарта–Валлаха

Таким чином, реакція Лейкерта-Валлаха і зараз залишається ефективним і зручним методом синтезу амінів із карбонільних сполук.

3.2. Відновлення карбонових кислот та їх похідних

Відновлення карбонових кислот та їх похідних є одним із ключових напрямів сучасного органічного синтезу, що дозволяє цілеспрямовано модифікувати функціональні групи з утворенням спиртів, альдегідів, амінів та інших цільових продуктів. Залежно від типу сполуки — карбонової кислоти, естеру, аміду, хлорангідриду чи ангідриду — застосовують різні методи та реагенти для досягнення бажаного ступеня відновлення.

Так, карбонові кислоти найчастіше відновлюють до первинних спиртів із використанням LiAlH₄ або борану BH₃·THF, які забезпечують високий вихід. Водночас одержання альдегідів із кислот є складнішим через схильність до подальшого відновлення, однак це можливо, наприклад, за допомогою DIBAL-H при низьких температурах або через хлорангідрид (реакція Розенмунда).

Естери також легко відновлюються до спиртів за участі LiAlH₄, тоді як відновлення до альдегіду здійснюється за допомогою DIBAL-H. Амідні похідні здебільшого перетворюються на аміни шляхом дії LiAlH₄, причому реакція може бути застосована як для первинних, так і для вторинних амідів. Хлорангідриди здатні відновлюватися до альдегідів за умов реакції Розенмунда або ж до спиртів при взаємодії з LiAlH₄. Схожа поведінка спостерігається і для ангідридів.

Отже, правильний вибір відновника та підбір умов реакції дозволяє перетворювати карбонові кислоти і їх похідні з високою селективністю у широкий спектр цільових продуктів.

3.2.1. Відновлення карбонових кислот

Відновлення карбонових кислот до спиртів із використанням естерів бензотріазолу, як високоактивних проміжних сполук, ґрунтується на активації карбоксильної групи 1-гідроксибензотріазолом (HOBT) та 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмідом (EDC) у дихлорометані з подальшим відновленням натрій борогідридом у тетрагідрофурані (THF) за присутності води (*Morales-Serna et al., 2011*) (рис. 3.53).

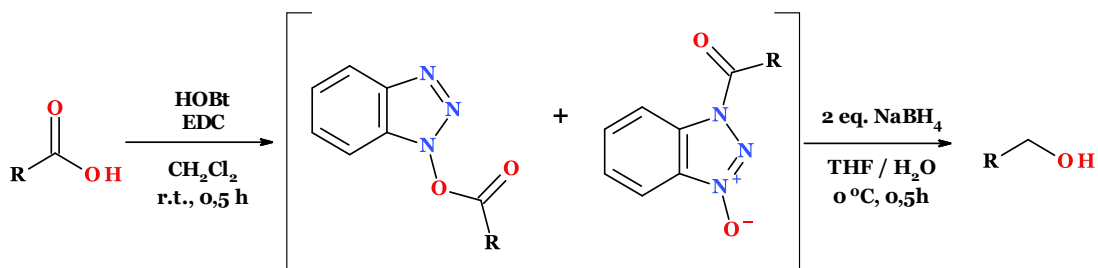


Рис. 3.53. Схема відновлення карбонових кислот до спиртів через естери бензотріазолу

Метод забезпечує високі виходами реакції та є толерантним до широкого спектра функціональних груп, зокрема метокси-, фенокси- та нітрогрупи. Вода тут виявилась ключовим чинником для успішного перебігу реакції: за її відсутності або при заміні на спирти (метанол чи ізопропанол) виходи значно знижуються та з'являються естери як побічні продукти.

Зазначається, що оптимальні результати досягаються при використанні двох еквівалентів NaBH₄ при відносно короткому часі протікання реакції.

Запропонований метод є універсальним — він ефективно відновлює структурно різноманітні карбонові кислоти, включаючи амінокислоти та α,β -ненасичені кислоти, до відповідних спиртів. При цьому не спостерігається рацемізації або протікання небажаних побічних реакцій, що робить його особливо дієвим у випадку поліфункціональних кислот.

Нещодавно описано метод відновлення карбонових кислот до спиртів за кімнатної температури із використанням NH₃BH₃ як відновника та каталізатора TiCl₄ (*Ramachandran et al., 2022*) (рис. 3.54).

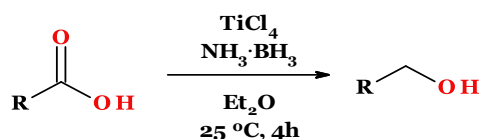


Рис. 3.54. Схема відновлення карбонових кислот із використанням NH₃BH₃

На відміну від традиційних реагентів (LiAlH₄), система є стабільною на повітрі та за пристності вологи. Метод сумісний до багатьох функціональних груп і забезпечує високу селективність. Оптимальні

умови реакції включають 2 еквіваленти NH_3BH_3 і 10 моль % TiCl_4 у діетиловому етері.

Амідофосфінборани на сьогодні зарекомендували себе як ефективна альтернатива традиційним боровмісним відновникам. Вони виявляють високу реакційну здатність і є толерантними до різноманітних функціональних груп, що дозволяє отримувати спирти з карбонових кислот з високими виходами (*Kumar et al., 2023*) (рис. 3.55).

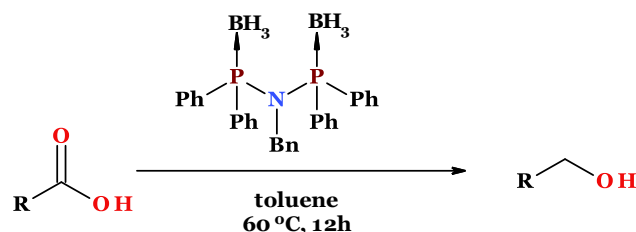


Рис. 3.55. Схема відновлення карбонових кислот амідофосфінбораном

Ефективний хемоселективний метод гідрування карбонових кислот до спиртів або алканів із використанням гетерогенного біметалевого каталізатора на основі ренію та паладію, іммобілізованих на графіті (*Ullrich & Breit, 2017*) дозволяє зберігати оптичну чистоту α -хіральних кислот. Завдяки оберненому порядку реакційної здатності функціональних груп (кислоти > аміді > естери), система забезпечує вибіркоче відновлення саме карбоксильної групи навіть у присутності естерних або амідних груп (рис. 3.56).

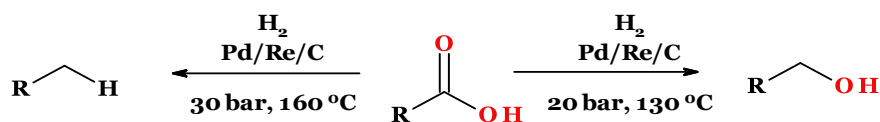


Рис. 3.56. Схема гідрування карбонових кислот з використанням гетерогенного біметалевого каталізатора

Каталітичне відновлення карбонових кислот є перспективним напрямом для синтезу цінних оксигеновмісних сполук, однак воно зазвичай вимагає високих температур і тиску через низьку реакційну здатність кислот. Гідроборювання кратних зв'язків ($\text{C}=\text{C}$ або $\text{C}=\text{O}$) набуває все більшого значення завдяки м'яким умовам та гарній функціональній сумісності. Проте для карбонових кислот реакції такого типу залишаються рідкісними.

У гомогенному каталізі, де повторне використання каталізатора часто є проблематичним, перехідні метали, зокрема манган, розглядаються як приваблива альтернатива завдяки своїй доступності, низькій токсичності.

Нещодавно було описано хемоселективний метод гідроборювання карбонових кислот за участю каталізатора на основі мангану, який

демонструє високу селективність та гарну сумісність із різноманітними субстратами (Barman et al., 2019) (рис. 3.57).

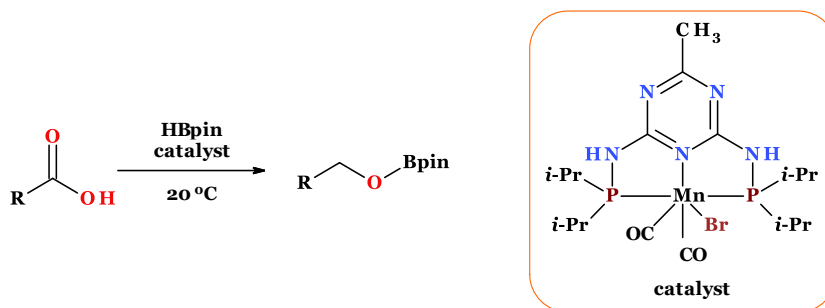


Рис. 3.57. Схема гідроборування карбонових кислот

Зокрема, описаний метод є перспективним для відновлення біогенних жирних кислот з довгими ланцюгами, забезпечуючи високі виходи продуктів.

Механізм відновлення карбонових кислот за цим методом представлено на рис. 3.58.

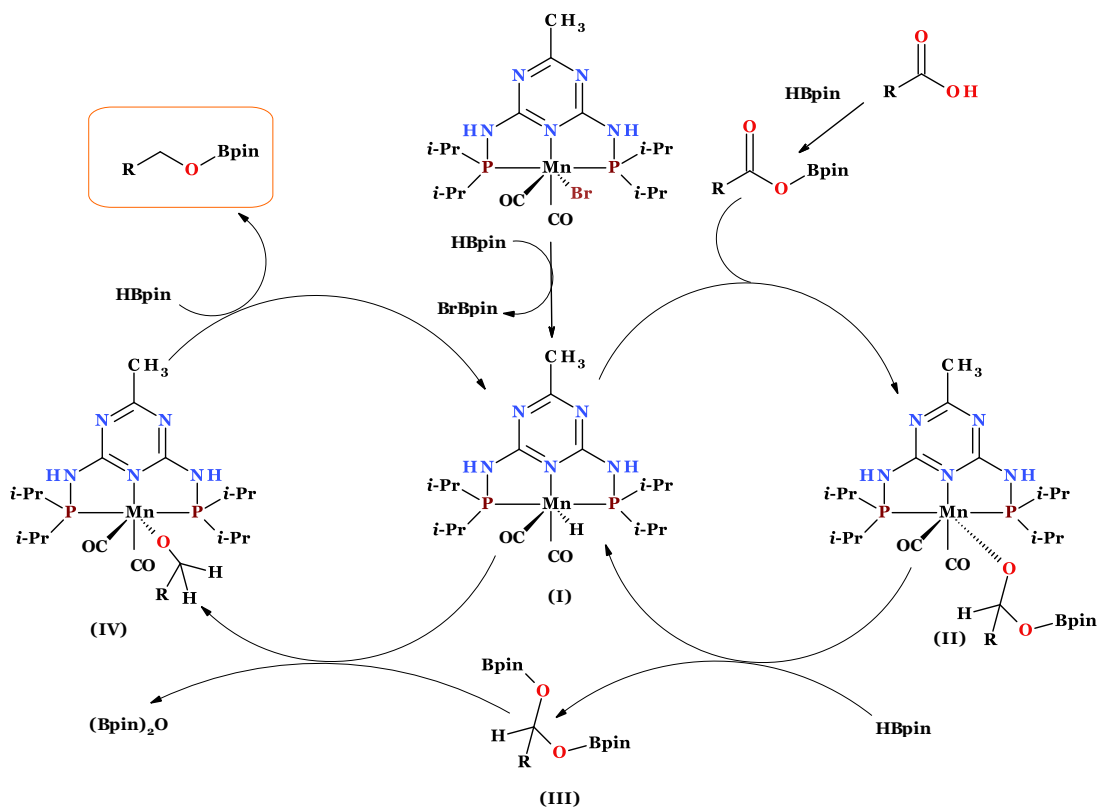


Рис. 3.58. Механізм гідроборування карбонових кислот

За запропонованим механізмом спочатку шляхом взаємодії прокатолизатора з HBpin утворюється активний гідридний комплекс (I). Далі отриманий комплекс вступає в реакцію з борильним естером, отриманим з карбонової кислоти та HBpin, утворюючи алкоксипроміжний продукт (II). Подальша взаємодія з HBpin призводить до відновлення гідридного комплексу (I) та формування диборильного інтермедіату (III),

який або безпосередньо перетворюється на алкоксипохідне (IV), або спершу перетворюється на альдегід, який також відновлюється до (IV). На завершальному етапі знову відбувається взаємодія з HВrп, яка забезпечує утворення цільового спирту та відновлення активної форми каталізатора.

3.2.2. Відновлення галогеноангідридів карбонових кислот

Відновлення галогеноангідридів карбонових кислот дозволяє отримати альдегіди або спирти залежно від умов проведення реакції та відновника. Для селективного отримання альдегідів зазвичай використовують м'які відновники, зокрема DIBAL-H, а також відновлення воднем у присутності паладієвого каталізатора на барій сульфаті (реакція Розенмунда). При використанні сильніших відновників, таких як LiAlH₄ або NaBH₄, галогеноангідриди відновлюються до первинних спиртів.

Описано ефективний метод відновлення хлорангідридів карбонових кислот до альдегідів за допомогою гідросиланів у присутності паладієвого каталізатора. Система на основі Pd(dba)₂ та ліганда Mes₃P забезпечує високі виходи продуктів за м'яких умов. Метод підходить для широкого спектра субстратів, зокрема аліфатичних, арильних та α,β-ненасичених хлорангідридів, при цьому уникаються побічні реакції, такі як декарбонілювання або елімінування β-гідрогену, які зазвичай супроводжують подібні відновлення (*Fujihara et al., 2012*) (рис. 3.59).

Ключовим фактором виявився вибір ліганда: найбільш ефективним виявився Mes₃P, що дозволило досягти виходів до 99%. Також встановлено, що гідросилани Me₂PhSiH та MePh₂SiH більш ефективні за (EtO)₃SiH.

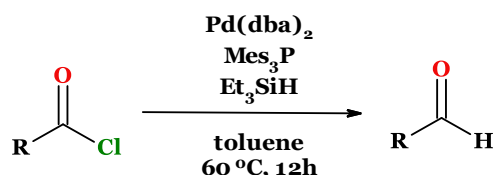


Рис. 3.59. Схема відновлення хлороангідридів гідросиланом

Запропонований метод сумісний з такими функціональними групами, як естери та кетони. Крім того, він дозволяє синтезувати дейтерійвмісні альдегіди з використанням дейтерованих гідросиланів (Et₃SiD або MePh₂SiD).

В іншому дослідженні (*Lee & Maleczka, 2006*) представлено ефективний метод відновлення ароматичних галогеноангідридів до альдегідів за допомогою паладієвого каталізу. Як відновник використовується поліметилгідросилоксан (PMHS), активований фторидами (рис. 3.60). Встановлено, що PMHS забезпечує високі виходи навіть без додаткових реагентів, а фторид-аніон критично впливає на перебіг реакції, посилюючи відновну здатність силану. Метод демонструє хорошу селективність щодо електронно-нейтральних і збагачених

арилхлороангідридів. Водночас, електронodefіцитні та аліфатичні галогеноангідриди частково гідролізуються, що знижує вихід цільового продукту.

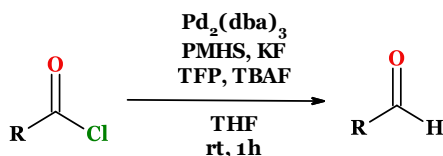


Рис. 3.60. Схема відновлення хлороангідридів поліметилгідросилоксаном

Комбінація $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ та Et_3SiH забезпечує селективне відновлення ацилфторидів за контрольованим лігандом механізмом (Ogiwara *et al.*, 2018). При використанні трициклогексилфосфіну (PCy_3) реакція протікає без декарбонілювання з утворенням альдегідів. Натомість у присутності біфосфінового ліганду 1,2-біс(дициклогексилфосфіно)етану (DCPE) переважає декарбонільне відновлення з утворенням відповідних вуглеводнів (рис. 3.61). Такий підхід дозволяє гнучко регулювати напрям відновлення залежно від умов.

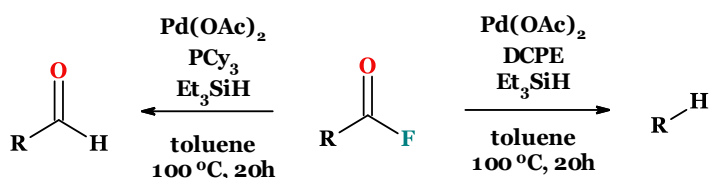


Рис. 3.60. Схема відновлення хлороангідридів за контрольованим лігандом механізмом

Кінетичні дослідження засвідчили, що оптимальне співвідношення $\text{Pd}:\text{P}$ для недекарбонільного відновлення становить 1:3 у системі Pd/PCy_3 , тоді як для декарбонільного перетворення — 1:2, тобто 1:1 для комплексу Pd/DCPE . Вважається, що координативно насичений ацилпаладієвий комплекс з трьома монофосфіновими лігандами (рис. 3.61 А) переважно відновлюється до альдегіду. Натомість використання біфосфінового ліганду (DCPE) сприяє формуванню комплексу з відкритим координаційним положенням (рис. 3.61 В), що забезпечує ефективне декарбонілювання з утворенням вуглеводню.

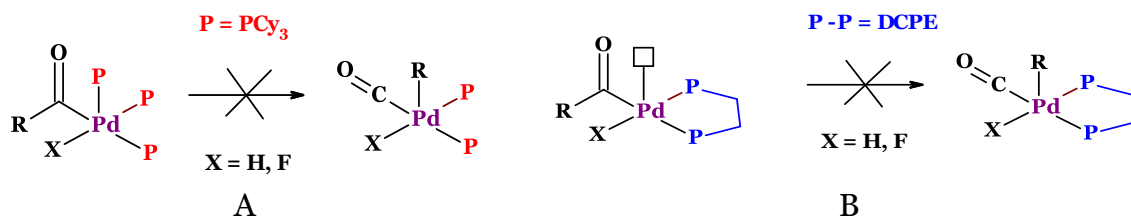


Рис. 3.61. Можливі проміжні стадії у перебігу реакцій, що ведуть до утворення (А) альдегіду та (В) вуглеводню

В обох випадках реакція починається з окиснювального приєднання ацильного $\text{C}-\text{F}$ зв'язку до $\text{Pd}(0)$ з утворенням ацилпаладієвого комплексу ($\text{RCO}-[\text{Pd}]\text{F}$). У присутності ліганду PCy_3 відбувається обмін аніонами між

Pd–F і Si–H групою гідросилану, а потім відновлювальне елімінування з утворенням альдегіду. Якщо ж застосовується біфункціональний ліганд DCPE, перед утворенням зв'язку C–H відбувається декарбонілювання, заміна фторид-аніону на гідрид і відновлювальне елімінування, що призводять до утворення вуглеводню (рис. 3.62).

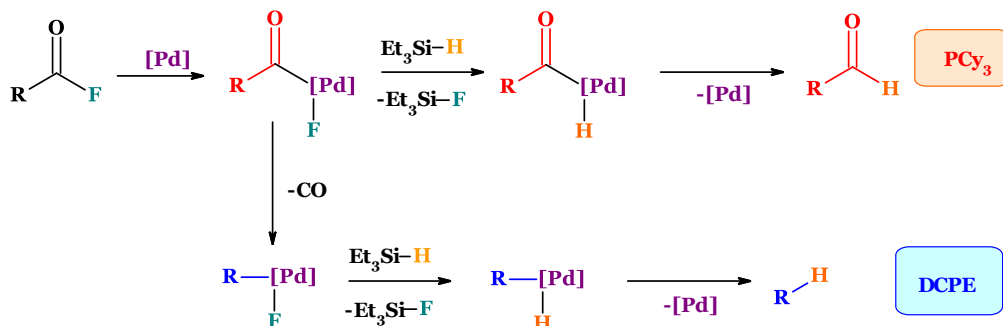


Рис. 3.62. Механізм відновлення хлороангідридів за контрольованим лігандом механізмом

Селективне заміщення атомів гідрогену на дейтерій дозволяє суттєво впливати на фізико-хімічні властивості речовин, зокрема лікарських засобів. За останнє десятиліття інтерес до дейтерованих препаратів значно зріс (*Schmidt, 2017*). У 2017 році FDA схвалила перший препарат із вмістом дейтерію — **Austedo** (*Paton, 2017*). — для лікування гіперкінезів при хворобі Гентінгтона. Наразі у клінічній розробці перебуває низка аналогічних сполук, зокрема з дейтуванням у бензильних позиціях.

Запропоновано ефективний метод синтезу дейтерованих спиртів шляхом відновного дейтування ацилхлоридів із використанням недорогих реагентів — диспергованого натрію як джерела електронів та EtOD як джерела дейтерію. Реакція відбувається швидко (до 10 хвилин) у гексані з використанням 4,5 еквівалентів натрію, дозволяючи синтезувати як прості мічені спирти, так і багаторазово дейтеровані сполуки (*Ogiwara et al., 2018*).

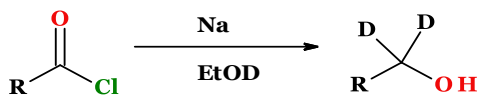


Рис. 3.63. Схема синтезу дейтерованих спиртів шляхом відновного дейтування ацилхлоридів

3.2.3. Відновлення естерів

Відновлення за Буво–Бланом є альтернативою традиційного використання LiAlH_4 при відновленні естерів, особливо в умовах великотоннажного промислового синтезу. До впровадження металогідридних реагентів цей метод був єдиним практичним шляхом для отримання відповідних спиртів із естерів (рис. 3.64).

дидейтерованих спиртів (рис. 3.66). Метод є простим у виконанні, забезпечує високу ступінь дейтерування та демонструє гарну ефективність для широкого спектра аліфатичних естерів, що робить його перспективним інструментом для введення ізотопних міток у органічні сполуки (Han et al., 2017).

Запропоновано перший загальний метод відновного дейтерування комерційно доступних ароматичних естерів для одержання α,α -дидейтеробензилових спиртів із використанням м'якого та хімічно селективного відновника SmI_2 і безпечного джерела дейтерію — важкої води (D_2O) (Luo et al., 2020) (рис. 3.67).

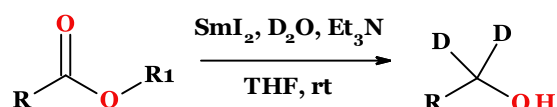


Рис. 3.67. Схема синтезу α,α -дидейтеробензилових спиртів із естерів

Виявлено, що пентафлуорфенільні естери є найреакційноздатнішими попередниками α,α -дидейтерованих спиртів, використання яких забезпечує винятковий ступінь включення дейтерію (>98% [D_2]) (Li et al., 2020).

Описано також ефективний метод гідрування естерів за атмосферного тиску з використанням рутенієвих PNP-комплексів з N-гетероциклічними карбенами (NHC) (Ogata et al., 2016) (рис. 3.68).

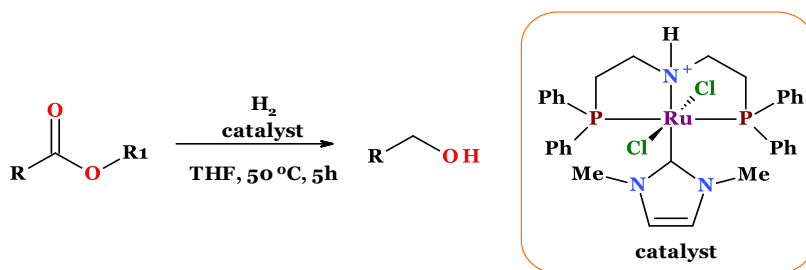


Рис. 3.68. Схема гідрування естерів до спиртів із застосуванням рутенієвих PNP-комплексів

Метод сумісний з широким набором субстратів: ароматичними, гетероароматичними, аліфатичними естерами та лактонами та толерантний до чутливих функціональних груп, включаючи піридин та галогени. Реакція потребує елементарного лабораторного обладнання (скляний реактор, кулька з H_2) і підходить для любого масштабування.

3.2.4. Реакція відновлення Фукуями

Зазвичай перетворення карбонових кислот на альдегіди здійснюється в два етапи: спочатку кислоту або її похідну відновлюють до відповідного спирту, після чого проводять м'яке окиснення.

Однак відновлення Фукуями є зручною та селективною альтернативою: пряме відновлення тїоестерів, які легко можна отримуються із карбонових кислот, наприклад, за допомогою естерифікації Штегліха (Steglich esterification).

Метод базується на Pd(0)-каталізованому відновленні тїоестерів із тріетилсиланом (Et_3SiH), що супроводжується високою толерантністю до функціональних груп (Tokuyama *et al.*, 1998 & 2002). (рис. 3.69).

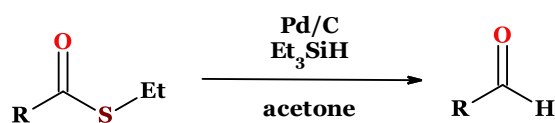


Рис. 3.69. Схема реакції відновлення Фукуями

Механізм реакції включає окиснювальне приєднання паладію до зв'язку $\text{C}(sp^2)\text{-S}$, трансметалювання з силаном та відновлювальне елімінування з утворенням альдегіду (Fukuyama & Tokuyama, 2004) (рис. 3.70).

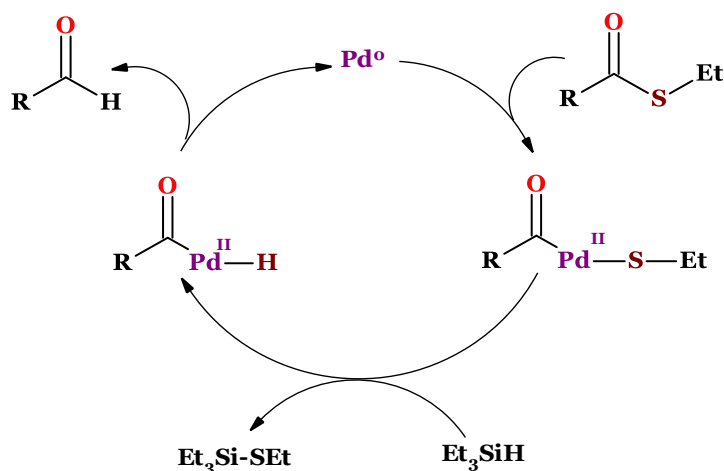


Рис. 3.70. Механізм реакції відновлення Фукуями

Заміна силану на відповідний органометалічний реагент відкриває можливість синтезу кетонів — це покладено в основу реакції сполучення Фукуями (рис. 3.71).

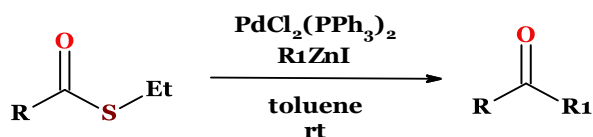


Рис. 3.71. Схема реакції сполучення Фукуями

3.2.5. Відновлення амідів карбонових кислот

Відновлення амідів дає змогу отримувати відповідні аміни, альдегіди або спирти залежно від умов. Класичним підходом є використання металогідридних реагентів, зокрема LiAlH_4 , який ефективно відновлює первинні, вторинні та третинні амід до відповідних амінів. Для часткового відновлення, наприклад до альдегідів, застосовується діізобутилалюмогідрид (DIBAL-H). Альтернативним методом є каталітичне гідрування воднем у присутності металічних каталізаторів, що дозволяє ефективно перетворювати амід на аміни, хоча й потребує високих температур або тиску. Для м'якших умов використовують боровмісні реагенти, зокрема комплекси борану ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$), а також комбінації NaBH_4 з йодом або іншими активаторами, які можуть забезпечувати селективне відновлення.

Діетилцинк (Et_2Zn) може ефективно каталізувати хемоселективне відновлення третинних амідів у м'яких умовах за використання доступного полімерного силану (PMHS) як джерела гідрогену (Kovalenko et al., 2015) (рис. 3.72). Важливим чинником каталізу є додавання до реакційної суміші субстехіометричної кількості літій хлориду, який виступає активатором.

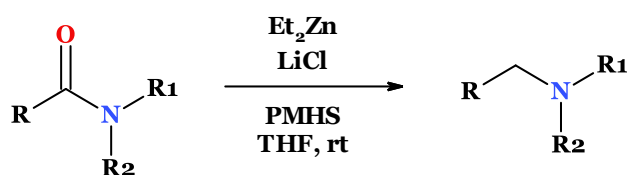


Рис. 3.72. Схема відновлення амідів за присутності Et_2Zn

Запропоновано метод відновлення третинних амідів з використанням диспергованого натрію. Будова продукту реакції визначається природою донора протонів: застосування Na/EtOH призводить до розщеплення зв'язку $\text{C}-\text{N}$ з утворенням відповідних спиртів, тоді як система $\text{Na}/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ сприяє селективному розриву $\text{C}-\text{O}$ зв'язку з утворенням амінів (Zhang et al., 2018) (рис. 3.73).

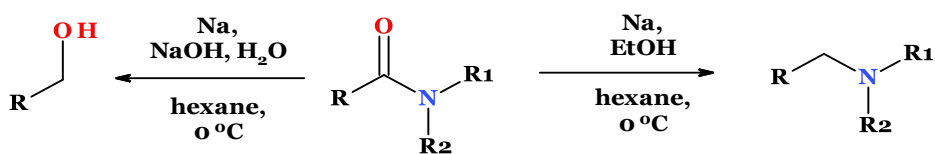


Рис. 3.73. Схема відновлення третинних амідів з використанням диспергованого натрію

Метод характеризується хорошою хемоселективністю, сумісністю з різними амідними субстратами та можливістю проведення дейтерування — використання $\text{Na}/\text{EtOD}-d_1$ або $\text{Na}/\text{NaOH}/\text{D}_2\text{O}$ забезпечує отримання α,α -дидейтерованих спиртів або амінів із високим ступенем заміщення.

Описано (Szostak *et al.*, 2014) високоселективний метод відновлення амідів до спиртів за допомогою системи SmI₂/амін/вода, що здійснюється шляхом розриву зв'язку C–N у проміжному карбіоламіні. Реакція проходить під м'якими умовами, демонструє широку функціональну толерантність і забезпечує високі виходи спиртів. Продукти з розривом зв'язку C–O не утворюються, що вказує на контрольовану хімоселективність процесу (рис. 3.74).

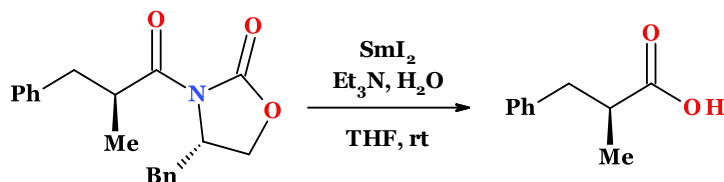


Рис. 3.74. Схема енантіоселективного відновлення амідів до спиртів за допомогою системи SmI₂/амін/вода

Селективне відновлення вторинних амідів до вторинних або третинних амінів можна здійснити з використанням трирутенієвого кластеру ($\mu_3, \eta^2, \eta^3, \eta^5$ -аценафтилен)Ru₃(CO)₇ у присутності гідросиланів (Hanada *et al.*, 2007). Зміна умов реакції дозволяє керувати її напрямом: застосування 3 моль % каталізатора та біфункціональних гідросиланів (наприклад, 1,1,3,3-тетраметилдисилоксану) забезпечує тільки утворення вторинних амінів, натомість використання меншої кількості каталізатора (1 моль %) та полімерного гідросилану (PMHS) сприяє утворенню третинних амінів із високою селективністю (рис. 3.75).

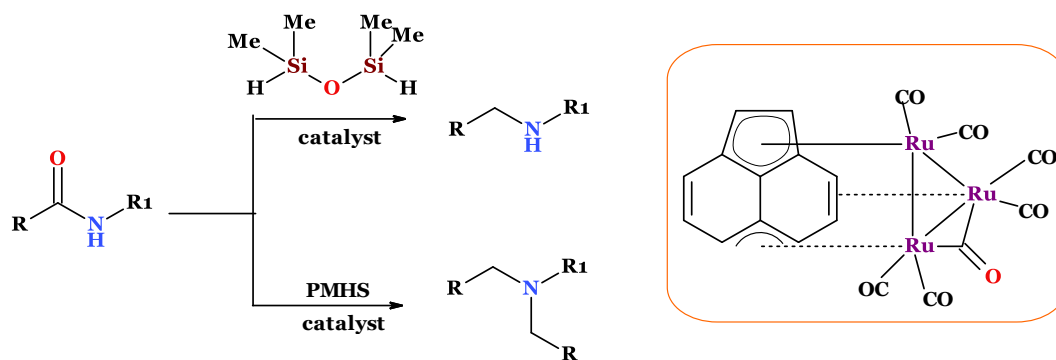


Рис. 3.75. Схема селективного відновлення вторинних амідів з використанням трирутенієвого кластеру ($\mu_3, \eta^2, \eta^3, \eta^5$ -аценафтилен)Ru₃(CO)₇ у присутності гідросиланів

3.3. Відновлення епоксидів

Каталізатор, який містить паладієві наночастинки та надпарамагнітні наночастинки оксиду заліза в матриці гідроксиду алюмінію, демонструє високу активність і селективність у гідрогенолізі

епоксидів за кімнатної температури та тиском водню 1 атмосфера (*Kwon et al., 2007*) (рис. 3.76).

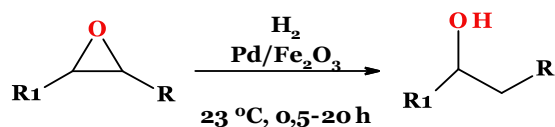


Рис. 3.76. Відновлення епоксидів воднем

Відновлення епоксидів було досліджено в реакції з комплексом борану та Et₃N (рис. 3.77). У всіх випадках реакції проходили легко, а бажані вторинні спирти отримували з добрими виходами (*Heydari et al., 2004*).

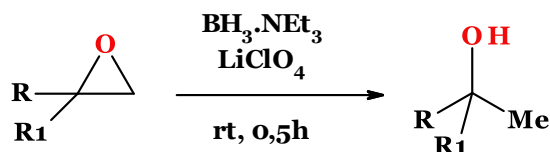


Рис. 3.77. Відновлення епоксидів комплексом борану та Et₃N

Регіоселективне розкриття епоксидів можна здійснити за допомогою малореактивних нуклеofilів, таких як індол, п-нітроанілін, борнан або О-триметилсилілгідроксиламін у етерному розчині літій перхлорату (5,0 М) (*Heydari et al., 2004*) (рис. 3.78). Метод вирізняється м'якими умовами (проходить при кімнатній температурі) та високими виходами.

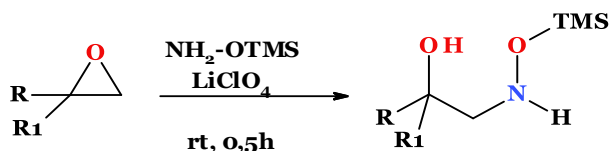


Рис. 3.78. Регіоселективне розкриття епоксидів за допомогою О-триметилсилілгідроксиламіну

На відміну від традиційних методів, які вимагають надлишку нуклеofilів, високих температур і тривалого часу, цей підхід успішно працює навіть із деактивованими й стерично затрудненими нуклеофілами. Результатом реакції є швидке й регіоселективне утворення β-аміноспиртів, β-гідроксиламінів, похідних триптофолу та вторинних спиртів.

Реакція гідрування, що каталізуються коензимною парою NAD⁺/NADH у біологічних системах, представляє інтерес і для органічного синтезу. Тому логічним є застосування каталітичної кількості похідних нікотинаміду (BNA⁺Br⁻) для гідрування α,β-епоксикетонів до β-гідроксикетонів (*Xu et al., 2006*) (рис. 3.79).

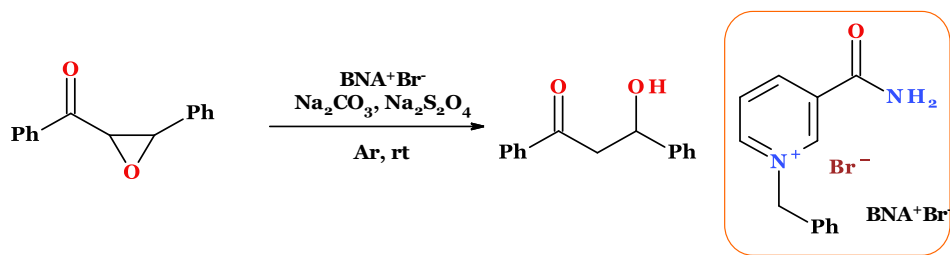


Рис. 3.79. Схема гідратування α,β -епоксикетонів за участі BNA⁺Br⁻

Селективне відновлення α,β -епоксикетонів до β -гідроксикетонів можна провести за допомогою Cp₂TiCl, який утворюється *in situ* відновленням Cp₂TiCl₂ порошком цинку. Цей низьковалентний комплекс титану (III) вибірково відновлює тільки оксиранове кільце (Hardouin *et al.*, 2001) (рис. 3.80).

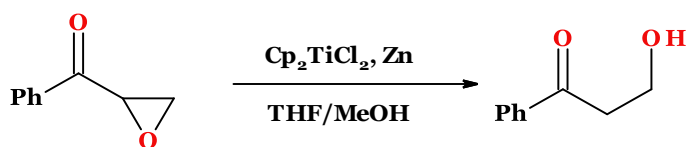


Рис. 3.80. Схема відновлення α,β -епоксикетонів за допомогою Cp₂TiCl

Відновлення проходить через утворення кетильного радикала з подальшим протонуванням. Метод успішно застосовується до різних епоксикетонів, зберігаючи стереохімію, і підходить для синтезу оптично активних альдолів. Також розроблено каталізаторну систему на основі Cp₂TiCl₂, цинку та колідин гідрохлориду, що забезпечує замкнутий каталітичний цикл (рис. 3.81).

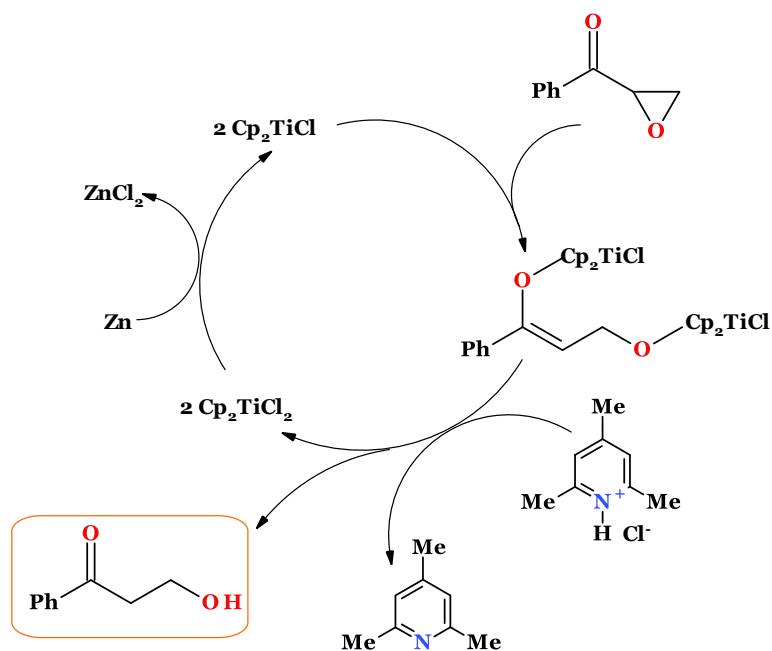


Рис. 3.81. Механізм відновлення α,β -епоксикетонів за допомогою Cp₂TiCl

На відміну від традиційних анти-Марковнікових способів синтезу спиртів, які часто вимагають токсичних реагентів і високого тиску, новий підхід є більш безпечним і практичним (*Li et al., 2024*) (рис. 3.82). Анти-Марковникове відновлення епоксидів борогідридом у присутності каталізатора на основі Ti(III) проходить у м'яких умовах, є екологічно чистим та сумісним із широким спектром епоксидних сполук.

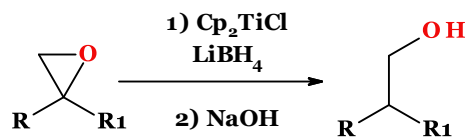


Рис. 3.82. Схема анти-Марковникового відновлення епоксидів

Механізм реакції полягає у гомолітичному розриванні C–O зв'язку епоксиду з наступною передачею атома водню. Метод ефективно працює для 1,1-ди-, моно- і 1,2-дизаміщених епоксидів, забезпечуючи гарні виходи продуктів і толерантність до різних функціональних груп.

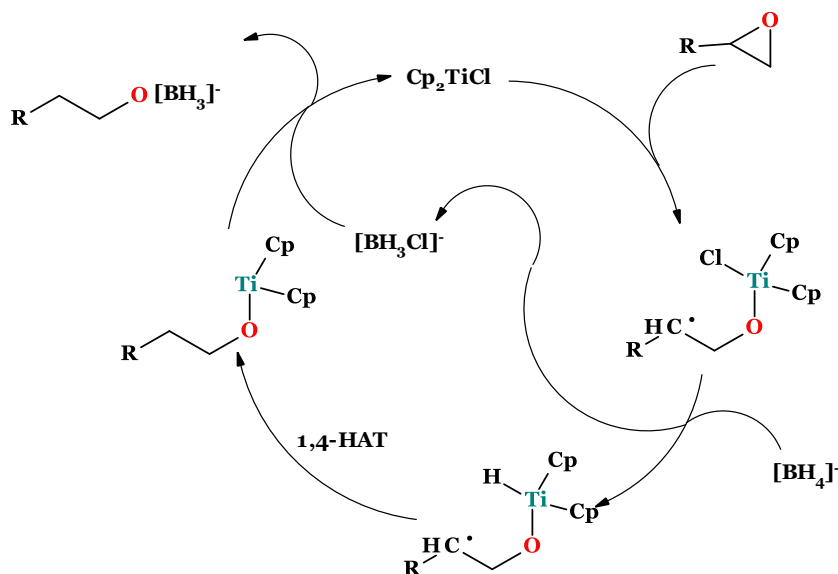


Рис. 3.83. Механізм анти-Марковникового відновлення епоксидів

Традиційні методи синтезу похідних карбонових кислот зазвичай потребують стехіометричних кількостей реагентів та супроводжуються утворенням значної кількості побічних продуктів. Описано новий каталітичний діастереоселективний синтез β-гідроксиестерів із α,β-епоксиальдегідів, який протікає в м'яких умовах (*Chow & Bode, 2004*) (рис. 3.84).

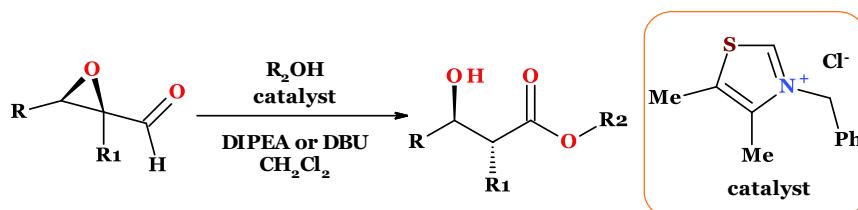


Рис. 3.84. Схема анти-Марковникового відновлення епоксидів

Оптимізація реакційних умов із застосуванням різних розчинників та каталізаторів дозволила досягти високих виходів та діастереоселективності, особливо в середовищах CH_2Cl_2 і CH_3CN .

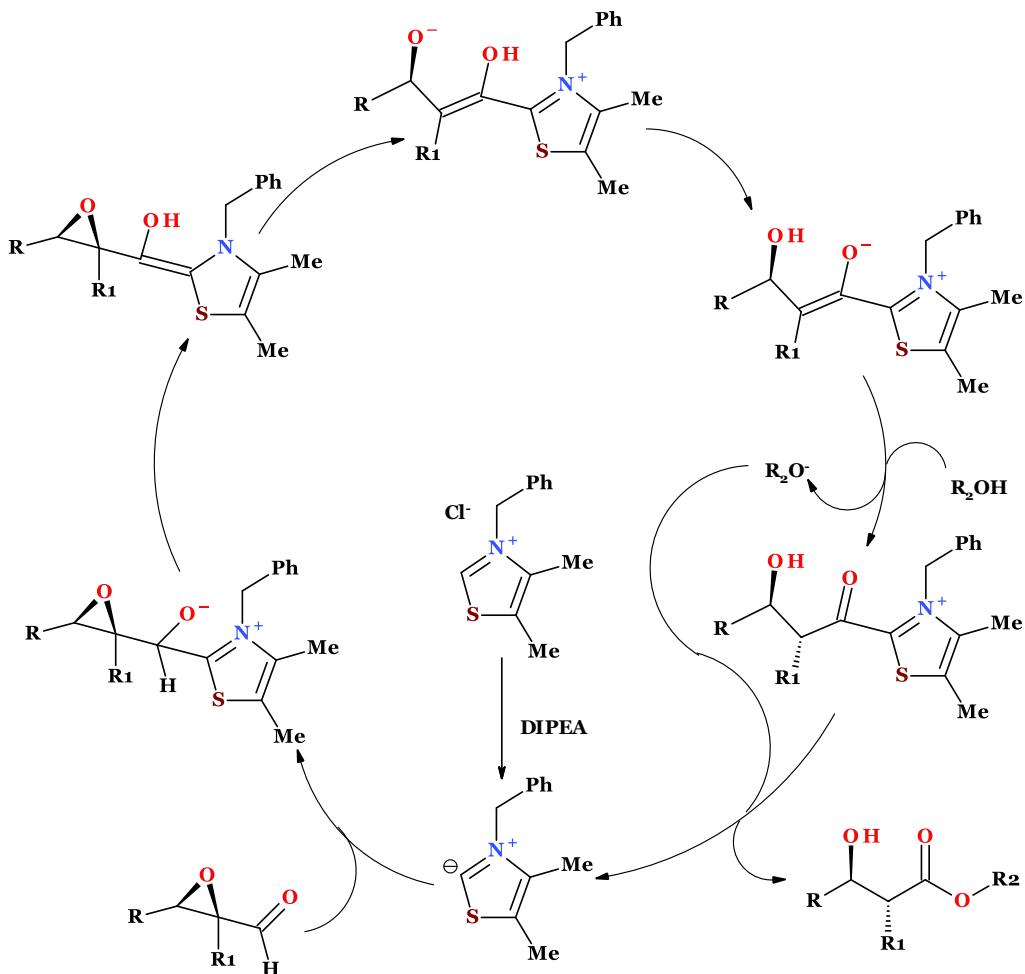


Рис. 3.85. Механізм анти-Марковникового відновлення епоксидів

3.4. Відновлення кратних зв'язків карбон-нітроген

Відновлення кратних зв'язків карбон-нітроген ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}\equiv\text{N}$) широко використовуються для отримання амінів, альдегідів, спиртів та інших функціональних груп.

Іміни ($\text{R}_2\text{C}=\text{NR}'$) та оксими ($\text{R}_2\text{C}=\text{NOH}$) можуть бути ефективно відновлені до амінів за допомогою гідридів металів, каталітичного гідрування ($\text{H}_2/\text{Pd-C}$, Ni , Pt).

Нітрили ($\text{R-C}\equiv\text{N}$), залежно від умов, перетворюються на первинні аміни, іміни або альдегіди.

3.4.1. Відновлення імінів

Питання селективності процесу відновлення є актуальним і для імінів.

Розроблено ефективний метод трансферного гідрування імінів із використанням метанолу як джерела гідрогену. Як каталізатор

застосовується аніонний іридієвий комплекс $[\text{Cp}^*\text{Ir}(2,2'\text{-bpyO})(\text{OH})][\text{Na}]$. Метод характеризується широкою функціональною толерантністю і придатний для відновлення імінів, що містять чутливі до гідрування функціональні групи, зокрема нітро-, ціано- та естерні фрагменти (Wang *et al.*, 2020) (рис. 3.86).

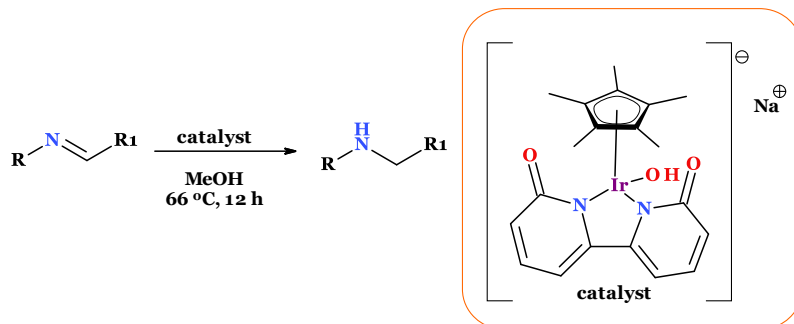


Рис. 3.86. Схема трансферного гідрування імінів із використанням метанолу як джерела гідрогену

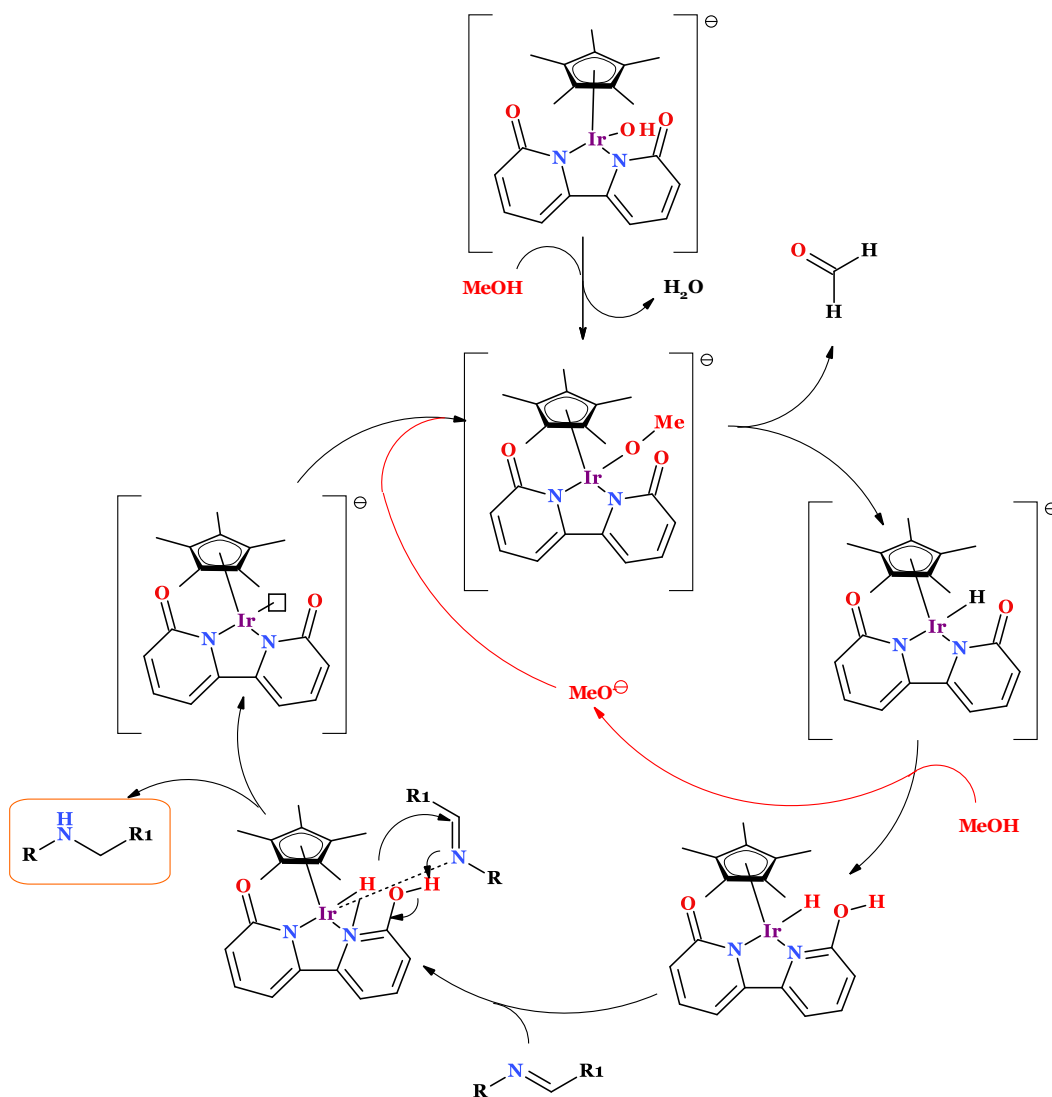


Рис. 3.87. Механізм трансферного гідрування імінів із використанням метанолу як джерела гідрогену

Запропонований механізм трансферного гідрування імінів метанолом на першій стадії передбачає реакцію каталізатора з метанолом, що приводить до утворення аніонного метоксикомплексу. Подальше β -елімінування водню призводить до формування іридієвого гідриду з одночасним вивільненням формальдегіду. Протонування біпіридонового ліганду метанолом забезпечує утворення нейтральної гідридної форми комплексу. Саме ця форма каталізатора бере участь у ключовому етапі — одночасному перенесенні гідрид-аніона та протона на C=N зв'язок субстрату, що забезпечує селективне відновлення до відповідних вторинних амінів. Завершується цикл регенерацією активного каталізатора шляхом реакції з метоксид-аніоном (рис. 3.87).

Енантіоселективне трансферне гідрування та дейтераування *N*-сульфонілімінів із використанням доступного пропан-2-олу- d_8 протікає на нікелевому каталізаторі. Метод демонструє високу α -селективність і значний рівень включення дейтерію (Yang et al., 2020) (рис. 3.88).

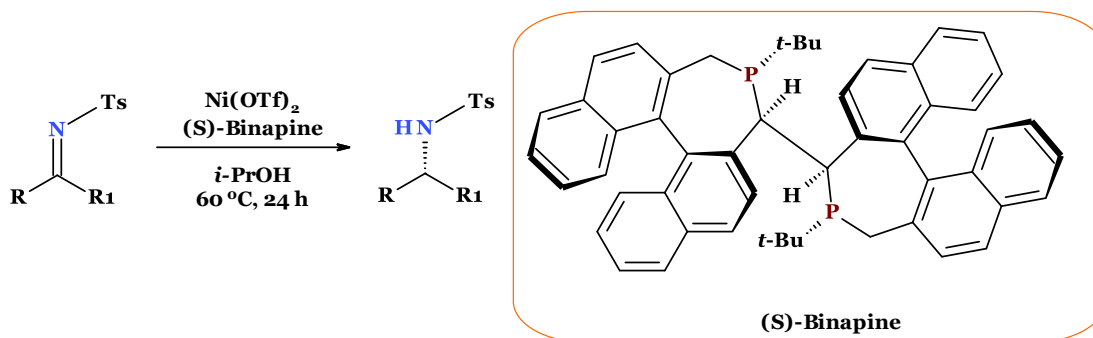


Рис. 3.88. Схема енантіоселективного трансферного гідрування *N*-сульфонілімінів

Різноманітні бензальміни та кетіміни ефективно піддаються гідросилілюванню з використанням гідросилану PhMe_2SiH за каталізу $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$. (Blackwell et al., 2000) (рис. 3.89).

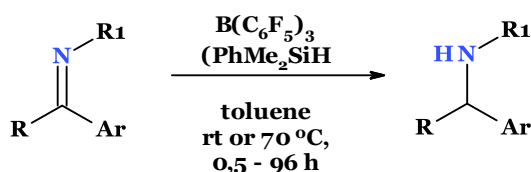


Рис. 3.89. Схема гідросилілювання імінів за каталізу $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$

Запропонований механізм передбачає утворення силілімінієвого катіону та гідридоборного контр-йона, які взаємодіють між собою, утворюючи кінцевий продукт (рис. 3.90). Спектроскопічні дослідження, зокрема ЯМР, підтверджують наявність цих проміжних сполук.

Ефективність реакції залежить від основності та стеричних особливостей імінів — менш основні та більш об'ємні іміни реагують швидше і з більшою селективністю.

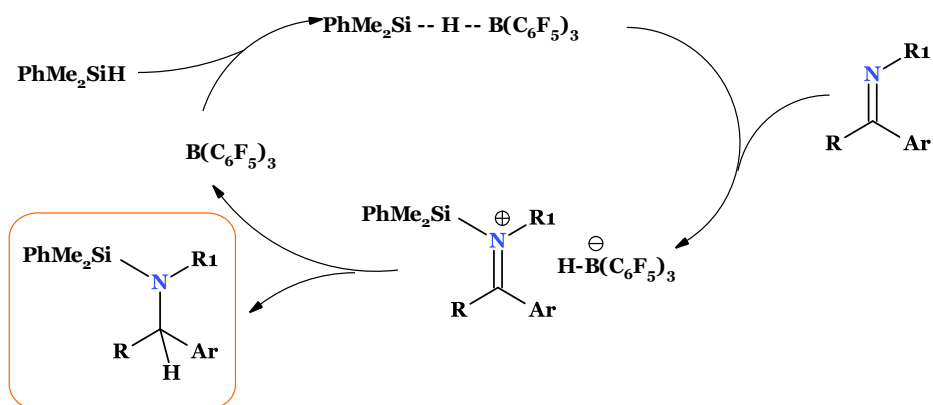


Рис. 3.90. Механізм гідросиліювання імінів за каталізу $B(C_6F_5)_3$

Галогеніди 1,2,4,3-тріазафосфоленів каталізують 1,2-гідроборування імінів з використанням пінаколборану, включно з прикладами, які раніше не піддавалися гідроборуванню за допомогою систем діазафосфоленів (*Tien et al., 2017*) (рис. 3.91). Механізм реакції представлено на рис. 3.92.

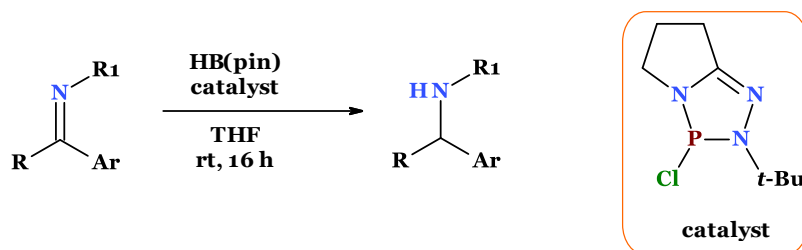


Рис. 3.91. Схема гідроборування імінів за каталізу 1,2,4,3-тріазафосфолену

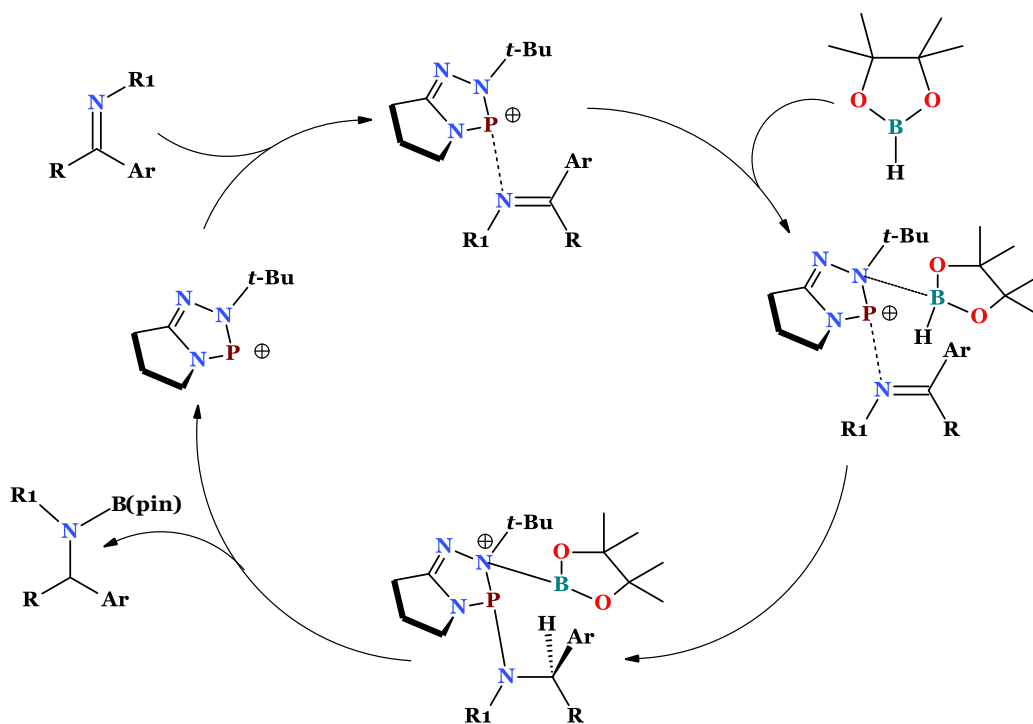


Рис. 3.92. Механізм гідроборування імінів за каталізу 1,2,4,3-тріазафосфолену

Запропоновано зручний та екологічно безпечний метод трансферного відновлення *N*-сульфонілімінів з утворенням сульфамідів за участі водорозчинних амідних комплексів іридію як каталізаторів. Реакція ефективно відбувається у водному середовищі, що дозволяє уникнути використання органічних розчинників, а також забезпечує високу каталітичну активність навіть за наднизького завантаження каталізатора (0,001 моль %) (Wen *et al.*, 2021) (рис. 3.93).

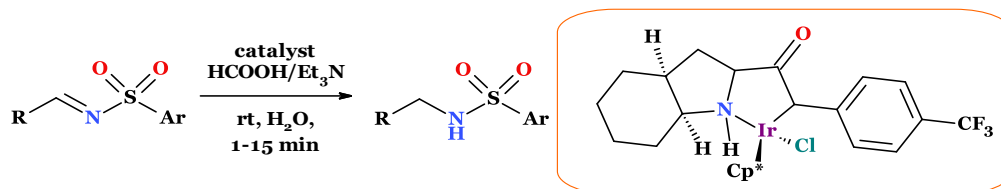


Рис. 3.93. Схема трансферного відновлення *N*-сульфонілімінів

Механізм реакції представлено на рис. 3.94.

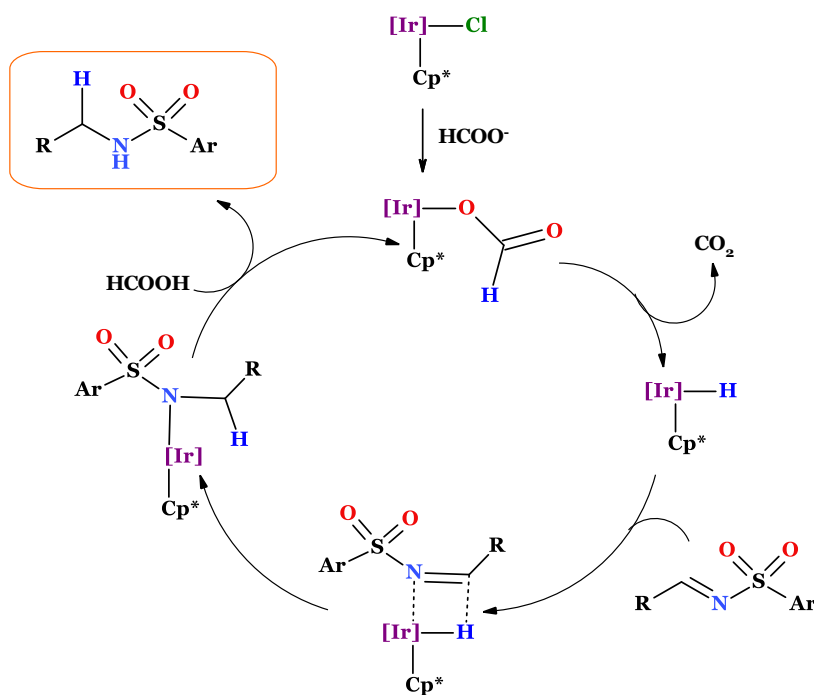


Рис. 3.94. Каталітичний цикл трансферного відновлення *N*-сульфонілімінів

3.4.2. Відновлення нітрилів

Аналогічно до амідів нітрили також можна відновлювати диспергованим натрієм в присутності спирту. Запропоновано (Ding *et al.*, 2018) універсальний метод відновлювального дейтерування нітрилів в умовах одноелектронного переносу для отримання α,α -дидейтерованих амінів. Синтез базується на використанні стабільної натрієвої дисперсії та EtOD- d_1 як джерела дейтерію, що робить її економічно доступною та придатною для масштабування. Метод демонструє високу ефективність як за виходом, так і за ступенем включення дейтерію, що дозволяє

отримувати відповідні дейтеровані аміни з широкого кола нітрилів (рис. 3.95).

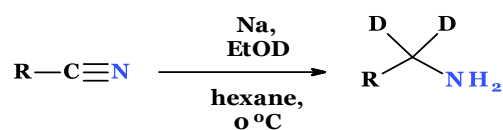


Рис. 3.95. Схема відновлення нітрилів диспергованим натрієм

Відновлення нітрилів до первинних амінів було здійснено за умов перенесення електрона (SET) з використанням самарій(II) йодиду, активованого основами Льюїса у воді (*Szostak et al., 2014*) (рис. 3.96). Процес характеризується високою толерантністю до функціональних груп і не потребує використання пірофорних гідридів лужних металів. Відновлення відбувається через утворення імідіоїльних радикалів, забезпечуючи м'які й селективні умови для синтезу первинних амінів (рис. 3.97).

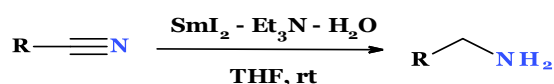


Рис. 3.96. Відновлення нітрилів за допомогою системи SmI₂/амін/вода

В цій реакції вода застосовується як донор протону а триетиламін як основа Льюїса. Описаний метод придатний для широкого спектра нітрилів, зокрема аліфатичних, ароматичних та гетероциклічних, і сумісний із такими функціональними групами, як галогени, арильні етери й трифлуорометильні замісники.

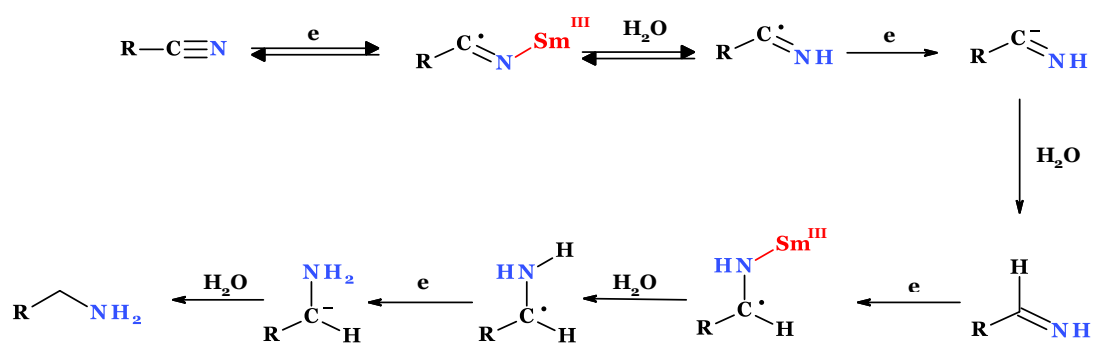


Рис. 3.97. Механізм відновлення нітрилів за допомогою системи SmI₂/амін/вода

Таким чином, цей підхід є ефективною альтернативою гідридному відновленню, дозволяючи здійснювати селективні перетворення в м'яких умовах.

Описано новий безметалевий метод гідроборування нітрилів із використанням димеру 9-борабіцикло[3.3.1]нонану як каталізатора та пінаколборану (NBpin) як відновлення. Реакція ефективно перетворює нітрили на *N,N*-диборильовані аміни — універсальні попередники для

подальшого синтезу первинних амінів та вторинних амідів (Pradhan et al., 2022) (рис. 3.98).

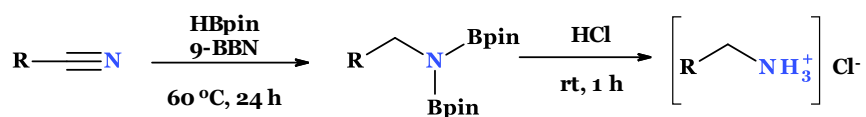


Рис. 3.98. Схема гідроборування нітрilів в системі 9-BBN/HBpin

Реакція відбувається за механізмом подвійного гідроборування та σ -метатезису зв'язків B–N/B–H. Метод вирізняється м'якими умовами, можливістю проведення реакції без розчинника та відсутністю потреби у дорогих або токсичних металах. Встановлено, що за таких умов успішно відновлюються нітрили як з електронодонорними, так і електроноакцепторними замісниками, а також гетероароматичні та аліфатичні нітрили. Отримані продукти легко трансформуються у солі первинних амінів (рис. 3.99).

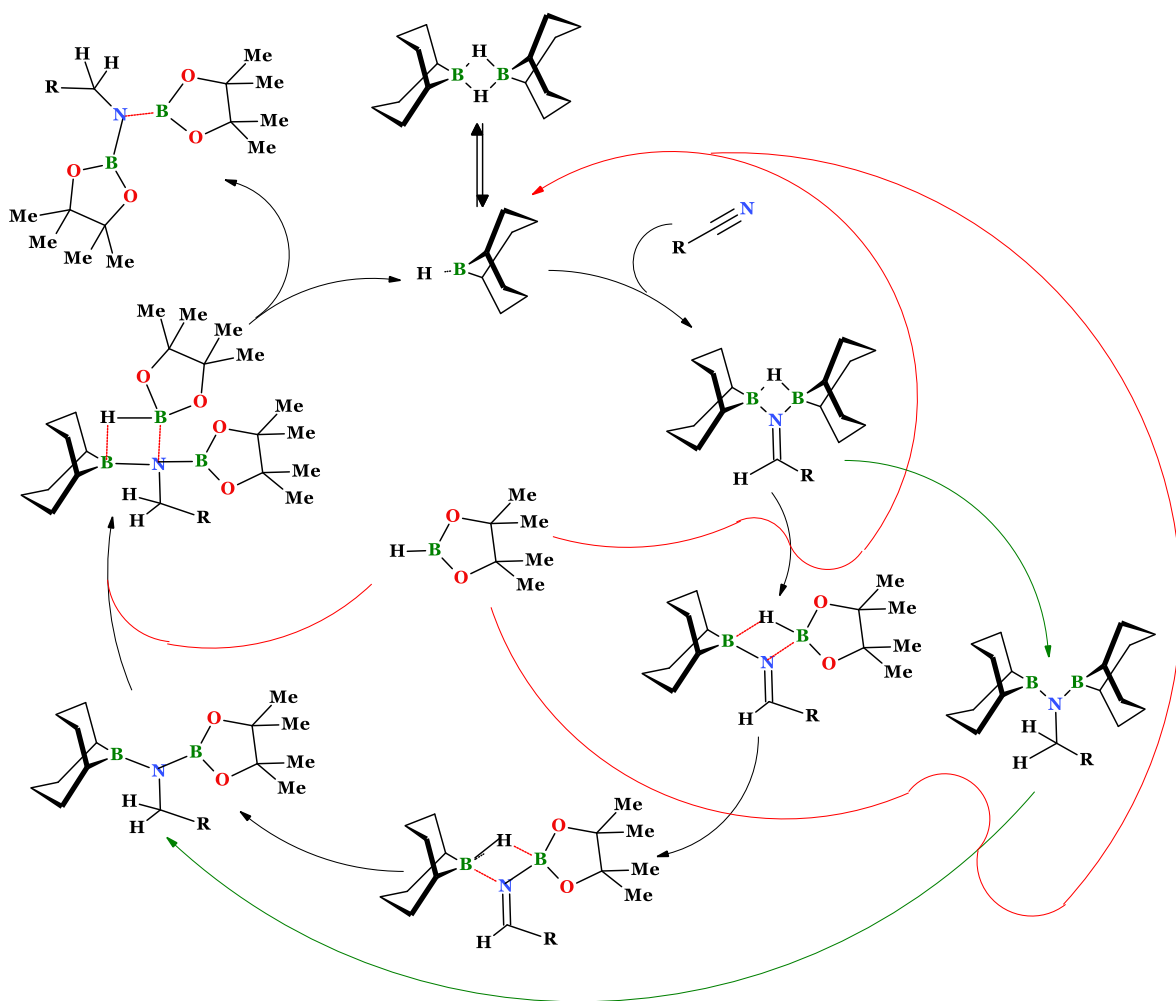


Рис. 3.99. Механізм гідроборування нітрilів в системі 9-BBN/HBpin

Кон'югований бісгуанідиновий алюмодигідридний комплекс продемонстрував високу ефективність як каталізатор у хемоселективному гідроборюванні різноманітних нітрилів. Реакція відбувається з високою селективністю, не зачіпаючи інші відновлювані функціональні групи (Sarkar et al., 2020) (рис. 3.100).

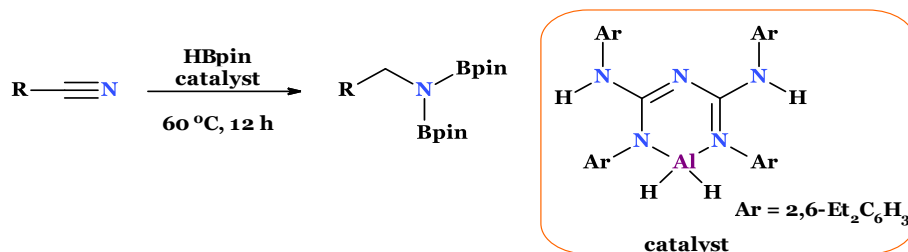


Рис. 3.100. Схема селективного гідроборювання нітрилів з використанням бісгуанідинового алюмодигідридного комплексу

Крім того, сферу застосування цього каталізатора було розширено на більш складні субстрати, зокрема піридини, іміни, карбодііміди та ізоціаніди, що підкреслює універсальність цього підходу.

Механізм реакції представлено на рис. 3.100.

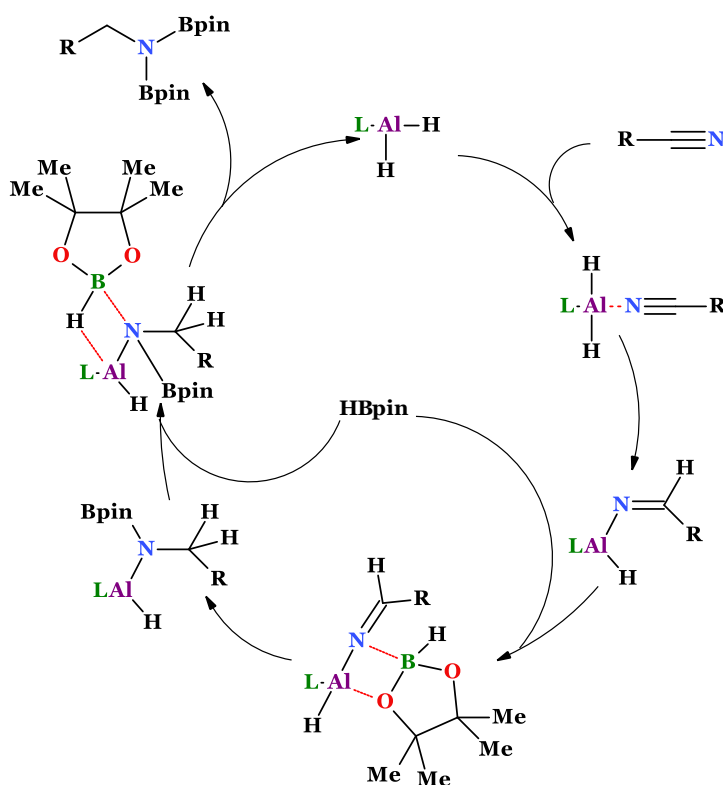


Рис. 3.101. Механізм селективного гідроборювання нітрилів з використанням бісгуанідинового алюмодигідридного комплексу

Розроблено ефективний метод гідроборювання нітрилів пінаколбораном, з використанням прекаталізатора $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$ (Kaithal et al., 2020) (рис. 3. 102).

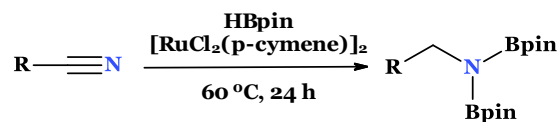


Рис. 3.102. Схема гідроборування нітрилів в системі $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2/\text{HBpin}$

У ході реакції він утворює *in situ* активний гідридохлоридний димерний комплекс. Подальша окиснювальна активація пінаколборану призводить до утворення моноядерного виду рутенієвого гідриду, який і бере участь у каталізі (рис. 3. 103). Реакція відбувається через послідовні 1,3-гідридні переноси до субстратів, забезпечуючи високоселективне утворення диборонованих амінів, зокрема в присутності інших функціональних груп, наприклад естерних.

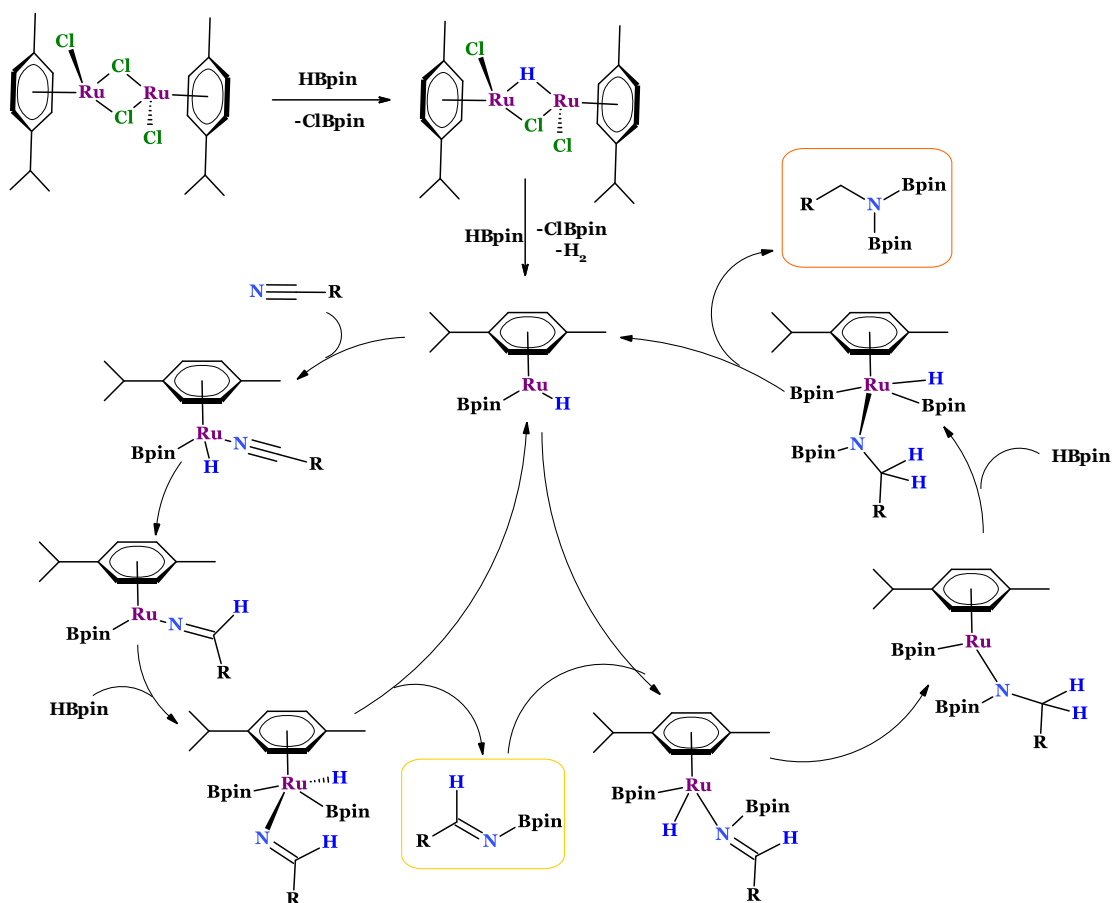


Рис. 3.103. Механізм гідроборування нітрилів в системі $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2/\text{HBpin}$

3.4.3. Відновлення ізоціанатів

Ізоціанати є універсальним класом органічних сполук завдяки високій електрофільності атома карбону в гетерокумульованій системі, що забезпечує легке приєднання широкого спектра нуклеофілів — зокрема спиртів (утворення карбаматів), амінів (отримання сечовин) і карбаніонів

(синтез амідів). Реакція ізоціанатів із реагентами Гріньяра, відома ще з класичних робіт Гілмана, хоча й рідко застосовується в синтезі, є ефективним методом добування стерично утруднених амідів, як це було переконливо продемонстровано (*Schäfer et al., 2012*) (рис. 3. 104).

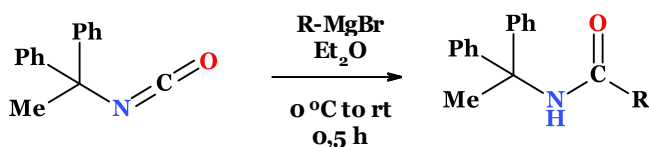


Рис. 3.104. Схема взаємодії ізоціанатів із реагентами Гріньяра

Адаптація цієї стратегії до приєднання гідридного нуклеофіла могла б відкрити прямий і зручний шлях до синтезу формамідів, які важко отримати іншими методами.

Натомість, відновлення ізоціанатів за допомогою LiAlH_4 (*Wessely & Swoboda, 1951*) призводить до повного відновлення з утворенням N-метиламінів, що пізніше було підтверджено Фінгольтом (*Finholt et al., 1953*). Подібний результат досягали й з іншими потужними відновниками, зокрема Ph_2SiH_2 у присутності $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (*Tan & Zhang 2009*), а також комбінацією NaBH_4 із трифлуороцтовою кислотою (TFA) (*Turnbull & Krein, 1999*).

Додавання згенерованого *in situ* реагенту Шварца до доступних ізоціанатів забезпечує хемоселективний, універсальний підхід до синтезу функціоналізованих формамідів. Метод толерує широкий спектр функціональних груп (естери, нітрогрупи, нітрили, алкени) й не залежить від стеричних або електронних ефектів (*Pace et al., 2016*) (рис. 3. 105).

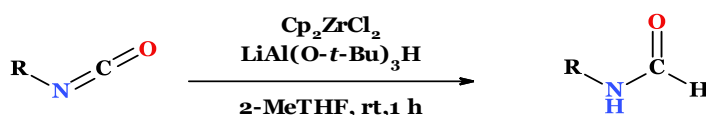


Рис. 3.105. Схема відновлення ізоціанатів за допомогою реагенту Шварца

Розроблено високоселективний метод гідроборування ізоціанатів із використанням циклічного карбодіфосфору як каталізатора. Метод забезпечує утворення N-борильованих формамідів у м'яких умовах при кімнатній температурі. Запропонований каталізатор перевершує інші, зокрема фосфорні іліди, N-гетероциклічні карбени та олефіни (*Janda et al., 2023*) (рис. 3. 106).

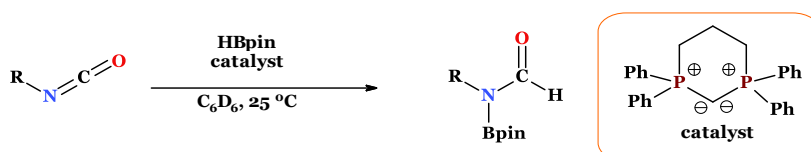


Рис. 3.106. Схема гідроборування ізоціанатів із використанням циклічного карбодіфосфору

Більш ймовірний механізм цієї реакції представлено на рис. 3.107.

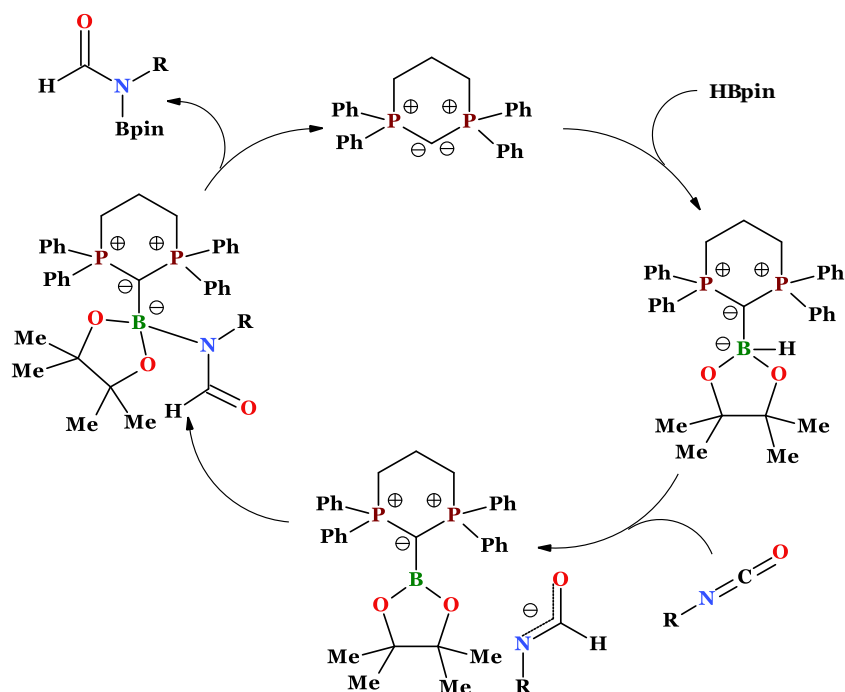


Рис. 3.107. Механізм гідроборування ізоціанатів із використанням циклічного карбодифосфорану

Синтезовано новий магнітний метал-органічний каркасний каталізатор $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{GlcA}@\text{Cu-MOF}$, який продемонстрував високу активність і селективність у реакціях відновлення ізоціанатів, ізоціанатів та ізоціанідів без потреби в додатковому відновнику. Завдяки магнітним властивостям матеріал легко виділяється з реакційної суміші, що робить його зручним для повторного використання (*Ghorbani-Choghamarani & Taherinia, 2020*).

Літературні джерела до розділу 3

1. Martin, E. L. (2011). The Clemmensen reduction. *Organic Reactions*, 155–209. doi:10.1002/0471264180.or001.07
2. Bianco, G. G., Ferraz, H. M. C., Costa, A. M., Costa-Lotufo, L. V., Pessoa, C., de Moraes, M. O., ... Silva, L. F. (2009). (+)- and (-)-Mutisianthol: first total synthesis, absolute configuration, and antitumor activity. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(6), 2561–2566. doi:10.1021/jo9000405
3. Nair, M. S. R., Takeshita, H., McMorris, T. C., & Anchel, M. (1969). Metabolites of *clitocybe illudens*. IV. Illudalic acid, a sesquiterpenoid, and illudinine, a sesquiterpenoid alkaloid. *The Journal of Organic Chemistry*, 34(1), 240–243. doi:10.1021/jo00838a058
4. Woodward, R. B., & Hoyer, T. R. (1977). Total synthesis of illudinine, illudalic acid, and illudacetic acid. *Journal of the American Chemical Society*, 99(24), 8007–8014.

- doi:10.1021/ja00466a038
- Génisson, Y., Tyler, P. C., Ball, R. G., & Young, R. N. (2001). Stereoselective total synthesis of (±)-Thielocin A β . *Journal of the American Chemical Society*, 123(46), 11381–11387.
doi:10.1021/ja0112341
 - Suzuki, T., Okuyama, H., Takano, A., Suzuki, S., Shimizu, I., & Kobayashi, S. (2014). Synthesis of dibarrelane, a dibicyclo[2.2.2]octane hydrocarbon. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(6), 2803–2808.
doi.org/10.1021/jo5003455
 - Yamamura, S., Toda, M., & Hirata, Y. Modified Clemmensen reduction: cholestane. *Organic Syntheses*. 53: 86. 1973.
doi:10.15227/orgsyn.053.0086.
 - Kohara, T., Tanaka, H., Kimura, K., Fujimoto, T., Yamamoto, I., & Arita, M. (2002). Synthesis of a benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]thiophene and thieno[3,2-c]benzazepine derivatives. *Synthesis*, 2002(03), 355–360.
doi:10.1055/s-2002-20033
 - Zhang, C.-Z., Yang, H., Wu, D.-L., & Lu, G.-Y. (2007). A convenient and environmentally benign method of reducing aryl ketones or aldehydes by zinc powder in an aqueous alkaline solution. *Chinese Journal of Chemistry*, 25(5), 653–660.
doi:10.1002/cjoc.200790122
 - Huang-Minlon. (1946). A simple modification of the Wolff-Kishner reduction. *Journal of the American Chemical Society*, 68(12), 2487–2488.
doi:10.1021/ja01216a013
 - Cram, D. J., & Sahyun, M. R. V. (1962). Room temperature Wolff-Kishner reduction and Cope elimination reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 84(9), 1734–1735.
doi:10.1021/ja00868a048
 - Grundon, M. F., Henbest, H. B., & Scott, M. D. (1963). 344. The reactions of hydrazones and related compounds with strong bases. Part I. A modified Wolff–Kishner procedure. *J. Chem. Soc., O(O)*, 1855–1858.
doi:10.1039/jr9630001855
 - Leonard, N. J., & Gelfand, S. (1955). The Kishner reduction-elimination. II. α -substituted pinacolones_{1,2}. *Journal of the American Chemical Society*, 77(12), 3272–3278.
doi:10.1021/ja01617a036
 - Caglioti, L., & Magi, M. (1963). The reaction of tosylhydrazones with lithium aluminium hydride. *Tetrahedron*, 19(7), 1127–1131.
doi:10.1016/s0040-4020(01)98571-0
 - Hutchins, R. O., Milewski, C. A., & Maryanoff, B. E. (1973). Selective deoxygenation of ketones and aldehydes including hindered systems with sodium cyanoborohydride. *Journal of the American Chemical Society*, 95(11), 3662–3668.
doi:10.1021/ja00792a033

16. Miller, V. P., Yang, D. Y., Weigel, T. M., Han, O., & Liu, H. W. (1989). Studies of the mechanistic diversity of sodium cyanoborohydride reduction of tosylhydrazones. *The Journal of Organic Chemistry*, *54*(17), 4175–4188.
doi:10.1021/jo00278a035
17. Hutchins, R. O., Kacher, M., & Rua, L. (1975). Synthetic utility and mechanism of the reductive deoxygenation of .alpha.,.beta.-unsaturated p-tosylhydrazones with sodium cyanoborohydride. *The Journal of Organic Chemistry*, *40*(7), 923–926.
doi:10.1021/jo00895a024
18. Kabalka, G. W., Yang, D. T. C., & Baker, J. D. (1976). Deoxygenation of .alpha.,.beta.-unsaturated aldehydes and ketones via the catecholborane reduction of the corresponding tosylhydrazones. *The Journal of Organic Chemistry*, *41*(3), 574–575.
doi:10.1021/jo00865a043
19. Furrow, M. E., & Myers, A. G. (2004). Practical procedures for the preparation of N-tert-butyldimethylsilylhydrazones and their use in modified Wolff–Kishner reductions and in the synthesis of vinyl halides and gem-dihalides. *Journal of the American Chemical Society*, *126*(17), 5436–5445.
doi:10.1021/ja049694s
20. Cranwell, P., Russell, A., & Smith, C. (2015). Methyl hydrazinocarboxylate as a practical alternative to hydrazine in the Wolff–Kishner reaction. *Synlett*, *27*(01), 131–135.
doi:10.1055/s-0035-1560805
21. Dai, X.-J., & Li, C.-J. (2016). En route to a practical primary alcohol deoxygenation. *Journal of the American Chemical Society*, *138*(16), 5433–5440.
doi:10.1021/jacs.6b02344
22. Wharton, P., & Bohlen, D. (1961). Communications- hydrazine reduction of α , β -epoxy ketones to allylic alcohols. *The Journal of Organic Chemistry*, *26*(9), 3615–3616.
doi:10.1021/jo01067a117
23. Stork, G., & Williard, P. G. (1977). Five- and six-membered-ring formation from olefinic α , β -epoxy ketones and hydrazine. *Journal of the American Chemical Society*, *99*(21), 7067–7068.
doi:10.1021/ja00463a053
24. Silva, S., Rodrigues, P., Bento, I., & Maycock, C. D. (2015). The aza-Wharton reaction: syntheses of cyclic allylic amines and vicinal hydroxyamines from the respective acylaziridines. *The Journal of Organic Chemistry*, *80*(6), 3067–3074.
doi:10.1021/jo5029387
25. Ledingham, E. T., & Greatrex, B. W. (2019). Aziridination and aza-Wharton reactions of levoglucosenone. *Australian Journal of Chemistry*, *72*(5) 362–368.
doi:10.1071/ch18574
26. Mosettig, E., & Mazingo, R. (2011). The Rosenmund reduction of acid chlorides to aldehydes. *Organic Reactions*, 362–377.
doi:10.1002/0471264180.or004.07
27. Wolfrom, M. L., & Karabinos, J. V. (1944). Carbonyl reduction by thioacetal hydrogenolysis. *Journal of the American Chemical Society*, *66*(6), 909–911.
doi:10.1021/ja01234a021

28. Valachová, D., Ferko, B., Puchřová, E., Caletková, O., Berkeš, D., Kolarovič, A., & Jakubec, P. (2019). stereoselective synthesis of syn- γ -hydroxynorvaline and related α -amino acids. *Synthesis*, *51*(24): 4568-4575.
doi:10.1055/s-0039-1690705
29. Liu, Z., Wang, Z., Li, Y., Zhang, Q., Gao, J.-M., & Zheng, H. (2020). Syntheses of cis- and trans-Jamtine and their N-oxides via a benzyl configuration-inversion approach. *Synlett*, *31*(04): 339-342.
doi:10.1055/s-0037-1610745
30. Meng, L., Pei, J. Y., Qiao, J. B., & Zhao, Y. M. (2025). Total synthesis of anhydroryanodol and formal synthesis of ryanodol and ryanodine. *Organic Letters*, *27*(10), 2521–2525.
doi.org/10.1021/acs.orglett.5c00604
31. De Graauw, C. F., Peters, J. A., van Bekkum, H., & Huskens, J. (1994). Meerwein-Ponndorf-Verley reductions and Oppenauer oxidations: an integrated approach. *Synthesis*, *1994*(10), 1007–1017.
doi:10.1055/s-1994-25625
32. Fujita, M., Takarada, Y., Sugimura, T., & Tai, A. (1997). Reliable chiral transfer through thermodynamic equilibrium of the intramolecular Meerwein-Ponndorf-Verley reduction and Oppenauer oxidation. *Chemical Communications*, (17), 1631–1632.
doi:10.1039/a704341d
33. Campbell, E. J., Zhou, H., & Nguyen, S. T. (2002). The asymmetric Meerwein-Schmidt-Ponndorf-Verley reduction of prochiral ketones with iPrOH catalyzed by Al catalysts. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, *41*(6), 1020–1022.
doi.org/10.1002/1521-3773(20020315)41:6<1020::aid-anie1020>3.0.co;2-s
34. Campbell, E. J., Zhou, H., & Nguyen, S. T. (2001). Catalytic Meerwein-Ponndorf-Verley Reduction by simple aluminum complexes. *Organic Letters*, *3*(15), 2391–2393.
doi:10.1021/ol0162116
35. Mojtahedi, M. M., Akbarzadeh, E., Sharifi, R., & Abaee, M. S. (2007). Lithium bromide as a flexible, mild, and recyclable reagent for solvent-free Cannizzaro, Tishchenko, and Meerwein-Ponndorf-Verley reactions. *Organic Letters*, *9*(15), 2791–2793.
doi:10.1021/ol070894t
36. Lee, J., Ryu, T., Park, S., & Lee, P. H. (2012). Indium tri(isopropoxide)-catalyzed selective Meerwein-Ponndorf-Verley Reduction of aliphatic and aromatic aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry*, *77*(10), 4821–4825.
doi:10.1021/jo300236u
37. Fukuzawa, S., Nakano, N., & Saitoh, T. (2004). Reduction of carbonyl compounds by lanthanide metal/2-propanol: in-situ generation of samarium isopropoxide for stereoselective Meerwein-Ponndorf-Verley reduction. *European Journal of Organic Chemistry*, *2004*(13), 2863–2867.
doi:10.1002/ejoc.200400030

38. Battilocchio, C., Hawkins, J. M., & Ley, S. V. (2013). A mild and efficient flow procedure for the transfer hydrogenation of ketones and aldehydes using hydrous zirconia. *Organic Letters*, *15*(9), 2278–2281.
doi:10.1021/ol400856g
39. Warner, B. P., D'Alessio, J. A., Morgan, A. N., Burns, C. J., Schake, A. R., & Watkin, J. G. (2000). Plutonium(III)-catalyzed Meerwein–Ponndorf–Verley reactions. *Inorganica Chimica Acta*, *309*(1-2), 45–48.
doi:10.1016/S0020-1693(00)00227-9
40. Graves, C. R., Scheidt, K. A., & Nguyen, S. T. (2006). Enantioselective MSPV reduction of ketimines using 2-propanol and (BINOL)AlIII. *Organic Letters*, *8*(6), 1229–1232.
doi:10.1021/ol060110w
41. Moore, M. L. (2011). The Leuckart reaction. *Organic Reactions*, 301–330.
doi:10.1002/0471264180.or005.07
42. Loupy, A., Monteux, D., Petit, A., Aizpurua, J. M., Domínguez, E., & Palomo, C. (1996). Towards the rehabilitation of the Leuckart reductive amination reaction using microwave technology. *Tetrahedron Letters*, *37*(45), 8177–8180.
doi:10.1016/0040-4039(96)01865-5
43. Lee, S.-C., & Park, S. B. (2007). Novel application of Leuckart–Wallach reaction for synthesis of tetrahydro-1,4-benzodiazepin-5-ones library. *Chemical Communications*, (36), 3714.
doi:10.1039/b709768a
44. Morales-Serna, J., García-Ríos, E., Bernal, J., Paleo, E., Gaviño, R., & Cárdenas, J., (2011). Reduction of carboxylic acids using esters of benzotriazole as high-reactivity intermediates. *Synthesis*, *2011*(09), 1375–1382.
doi:10.1055/s-0030-1259988
45. Ramachandran, P. V., Alawaed, A. A., & Hamann, H. J. (2022). A safer reduction of carboxylic acids with titanium catalysis. *Organic Letters*, *24*(46), 8481–8486.
doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03326
46. Kumar, R., Meher, R. K., Sharma, J., Sau, A., & Panda, T. K. (2023). Amidophosphine boranes as hydroboration reagents for nitriles, alkynes, and carboxylic acids. *Organic Letters*, *25*(43), 7923–7927.
doi.org/10.1021/acs.orglett.3c03194
47. Ullrich, J., & Breit, B. (2017). Selective hydrogenation of carboxylic acids to alcohols or alkanes employing a heterogeneous catalyst. *ACS Catalysis*, *8*(2), 785–789.
doi:10.1021/acscatal.7b03484
48. Barman, M. K., Das, K., & Maji, B. (2019). Selective hydroboration of carboxylic acids with a homogeneous manganese catalyst. *The Journal of Organic Chemistry*, *84*(3), 1570–1579.
doi:10.1021/acs.joc.8b03108
49. Fujihara, T., Cong, C., Iwai, T., Terao, J., & Tsuji, Y. (2012). Palladium-catalyzed reduction of acid chlorides to aldehydes with hydrosilanes. *Synlett*, *23*(16), 2389–2392.
doi:10.1055/s-0032-1317155

50. Lee, K., & Maleczka, R. E. (2006). Pd(o)-Catalyzed PMHS reductions of aromatic acid chlorides to aldehydes. *Organic Letters*, 8(9), 1887–1888.
doi:10.1021/ol060463v
51. Schmidt, C. (2017). First deuterated drug approved. *Nature Biotechnology*, 35(6), 493–494.
doi:10.1038/nbto617-493
52. Paton D. M. (2017). Deutetrabenazine: Treatment of hyperkinetic aspects of Huntington's disease, tardive dyskinesia and Tourette syndrome. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*, 53(2), 89–102.
doi.org/10.1358/dot.2017.53.2.2589164
53. Ogiwara, Y., Sakurai, Y., Hattori, H., & Sakai, N. (2018). Palladium-catalyzed reductive conversion of acyl fluorides via ligand-controlled decarbonylation. *Organic Letters*, 20(14), 4204–4208.
doi:10.1021/acs.orglett.8b01582
54. Li, H., Peng, M., Wang, L., Jiang, T., Li, X., Fu, Y., Hu, Z., & An, J. (2024). Single electron transfer reductive deuteration of acyl chlorides for the synthesis of deuterated alcohols with a high deuterium atom economy. *Organic Letters*, 26(3), 719–723.
doi.org/10.1021/acs.orglett.3c04155
55. Bodnar, B. S., & Vogt, P. F. (2009). An improved Bouveault–Blanc ester reduction with stabilized alkali metals. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(6), 2598–2600.
doi:10.1021/jo802778z
56. An, J., Work, D. N., Kenyon, C., & Procter, D. J. (2014). Evaluating a sodium dispersion reagent for the Bouveault–Blanc reduction of esters. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(14), 6743–6747.
doi:10.1021/jo501093g
57. Han, M., Ma, X., Yao, S., Ding, Y., Yan, Z., Adijiang, A., ... An, J. (2017). Development of a modified Bouveault–Blanc reduction for the selective synthesis of α,α -dideuterio alcohols. *The Journal of Organic Chemistry*, 82(2), 1285–1290.
doi:10.1021/acs.joc.6b02950
58. Luo, S., Weng, C., Ding, Y., Ling, C., Szostak, M., Ma, X., & An, J. (2020). reductive deuteration of aromatic esters for the synthesis of α,α -dideuterio benzyl alcohols using D₂O as deuterium source. *Synlett*. 32(01): 51-56.
doi:10.1055/s-0040-1705944
59. Li, H., Hou, Y., Liu, C., Lai, Z., Ning, L., Szostak, R., ... An, J. (2020). Pentafluorophenyl esters: highly chemoselective ketyl precursors for the synthesis of α,α -dideuterio alcohols using SmI₂ and D₂O as a deuterium source. *Organic Letters*, 22(4), 1249–1253.
doi:10.1021/acs.orglett.9b04383
60. Ogata, O., Nakayama, Y., Nara, H., Fujiwhara, M., & Kayaki, Y. (2016). Atmospheric hydrogenation of esters catalyzed by PNP-ruthenium complexes with an N-heterocyclic carbene ligand. *Organic Letters*, 18(15), 3894–3897.
doi:10.1021/acs.orglett.6b01900

61. Tokuyama, H., Yokoshima, S., Yamashita, T., Shao-Cheng, L., Leping, L., & Fukuyama, T. (1998). Facile palladium-mediated conversion of ethanethiol esters to aldehydes and ketones. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 9(4). doi:10.1590/s0103-50531998000400011
62. Tokuyama, H., Yokoshima, S., Lin, S.-C., Li, L., & Fukuyama, T. (2002). Reduction of ethanethiol esters to aldehydes. *Synthesis*, 2002(08), 1121–1123. doi:10.1055/s-2002-31969
63. Fukuyama, T., & Tokuyama, H. (2004). Palladium-mediated synthesis of aldehydes and ketones from thiol esters. *Aldrichimica Acta*, 37, 87.
64. Kovalenko, O. O., Volkov, A., & Adolfsson, H. (2015). Mild and selective Et₂Zn-catalyzed reduction of tertiary amides under hydrosilylation conditions. *Organic Letters*, 17(3), 446–449. doi:10.1021/ol503430t
65. Zhang, B., Li, H., Ding, Y., Yan, Y., & An, J. (2018). Reduction and reductive deuteration of tertiary amides mediated by sodium dispersions with distinct proton donor-dependent chemoselectivity. *The Journal of Organic Chemistry*, 83(11), 6006–6014. doi:10.1021/acs.joc.8b00617
66. Hanada, S., Ishida, T., Motoyama, Y., & Nagashima, H. (2007). The ruthenium-catalyzed reduction and reductive N-alkylation of secondary amides with hydrosilanes: practical synthesis of secondary and tertiary amines by judicious choice of hydrosilanes. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(20), 7551–7559. doi:10.1021/jo070591c
67. Kwon, M. S., Park, I. S., Jang, J. S., Lee, J. S., & Park, J. (2007). Magnetically separable Pd catalyst for highly selective epoxide hydrogenolysis under mild conditions. *Organic Letters*, 9(17), 3417–3419. doi:10.1021/ol701456w
68. Heydari, A., Mehrdad, M., Maleki, A., & Ahmadi, N. (2004). A new and efficient epoxide ring opening via poor nucleophiles: indole, p-nitroaniline, borane and O-trimethylsilylhydroxylamine in lithium perchlorate. *Synthesis*, 2004(10), 1563–1565. doi:10.1055/s-2004-822406
69. Xu, H.-J., Liu, Y.-C., Fu, Y., & Wu, Y.-D. (2006). Catalytic hydrogenation of α,β-epoxy ketones to form β-hydroxy ketones mediated by an NADH coenzyme model. *Organic Letters*, 8(16), 3449–3451. doi:10.1021/ol0610892
70. Hardouin, C., Chevallier, F., Rousseau, B., & Doris, E. (2001). Cp₂TiCl-mediated selective reduction of α,β-epoxy ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(3), 1046–1048. doi:10.1021/jo001358g
71. Li, G., & Norton, J. R. (2024). Ti(III)-catalyzed anti-markovnikov reduction of epoxides with borohydride. *Organic Letters*, 26(7), 1382–1386. doi.org/10.1021/acs.orglett.3c04304
72. Chow, K. Y.-K., & Bode, J. W. (2004). Catalytic generation of activated carboxylates: direct, stereoselective synthesis of β-hydroxyesters from epoxyaldehydes. *Journal of the American Chemical Society*, 126(26), 8126–8127.

- doi:10.1021/ja047407e
73. Wang, R., Han, X., Xu, J., Liu, P., & Li, F. (2020). transfer hydrogenation of ketones and imines with methanol under base-free conditions catalyzed by an anionic metal-ligand bifunctional iridium catalyst. *The Journal of Organic Chemistry*, *85*(4), 2242–2249.
74. doi:10.1021/acs.joc.9b02957
75. Yang, P., Zhang, L., Fu, K., Sun, Y., Wang, X., Yue, J., ... Tang, B. (2020). Nickel-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation and α -selective deuteration of N-sulfonyl imines with alcohols: access to α -deuterated chiral amines. *Organic Letters*, *22*(21), 8278–8284.
doi:10.1021/acs.orglett.0c02921
76. Blackwell, J. M., Sonmor, E. R., Scoccitti, T., & Piers, W. E. (2000). B(C₆F₅)₃-catalyzed hydrosilation of imines via silyliminium intermediates. *Organic Letters*, *2*(24), 3921–3923.
doi:10.1021/ol006695q
77. Tien, C.-H., Adams, M. R., Ferguson, M. J., Johnson, E. R., & Speed, A. W. H. (2017). Hydroboration catalyzed by 1,2,4,3-triazaphospholenes. *Organic Letters*, *19*(20), 5565–5568.
doi:10.1021/acs.orglett.7b02695
78. Wen, H., Luo, N., Zhu, Q., & Luo, R. (2021). Amide iridium complexes as catalysts for transfer hydrogenation reduction of N-sulfonylimine. *The Journal of Organic Chemistry*, *86*(5), 3850–3859.
doi:10.1021/acs.joc.0c02680
79. Ding, Y., Luo, S., Adijiang, A., Zhao, H., & An, J. (2018). reductive deuteration of nitriles: the synthesis of α,α -dideuterio amines by sodium-mediated electron transfer reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, *83*(19), 12269–12274.
doi:10.1021/acs.joc.8b01730
80. Szostak, M., Sautier, B., Spain, M., & Procter, D. J. (2014). Electron transfer reduction of nitriles using SmI₂-Et₃N-H₂O: synthetic utility and mechanism. *Organic Letters*, *16*(4), 1092–1095.
doi:10.1021/ol403668e
81. Pradhan, S., Sankar, R. V., & Gunanathan, C. (2022). A boron-nitrogen double transborylation strategy for borane-catalyzed hydroboration of nitriles. *The Journal of Organic Chemistry*, *87*(18), 12386–12396.
doi.org/10.1021/acs.joc.2c01655
82. Sarkar, N., Bera, S., & Nembenna, S. (2020). Aluminum-catalyzed selective hydroboration of nitriles and alkynes: a multifunctional catalyst. *The Journal of Organic Chemistry*, *85*(7), 4999–5009.
doi:10.1021/acs.joc.0c00234
83. Kaithal, A., Chatterjee, B., & Gunanathan, C. (2016). Ruthenium-catalyzed selective hydroboration of nitriles and imines. *The Journal of Organic Chemistry*, *81*(22), 11153–11161.
doi:10.1021/acs.joc.6b02122
84. Schäfer, G., Matthey, C., & Bode, J. W. (2012). Facile synthesis of sterically hindered and electron-deficient secondary amides from isocyanates. *Angewandte Chemie International Edition*, *51*(36), 9173–9175.

- doi:10.1002/anie.201204481
85. Wessely, F., & Swoboda, W. (1951). Zur Darstellung reiner sekundärer und tertiärer Amine. *Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften*, 82, 621-627.
86. Finholt, A. E., Anderson, C. D., & Agre, C. L. (1953). The reduction of isocyanates and isothiocyanates with lithium aluminum hydride. *The Journal of Organic Chemistry*, 18(10), 1338-1340.
doi.org/10.1021/jo50016a012
87. Tan, M., & Zhang, Y. (2009). An efficient metal-free reduction using diphenylsilane with (tris-perfluorophenyl)borane as catalyst. *Tetrahedron Letters*, 50(34), 4912-4915.
doi:10.1016/j.tetlet.2009.06.066
88. Turnbull, K., & Krein, D. M. (1999). The reaction of 4-substituted aryl isocyanates with NaBH₄/trifluoroacetic acid (TFA). *Synthesis*, 1999(03), 391-392.
doi:10.1055/s-1999-3400
89. Pace, V., de la Vega-Hernández, K., Urban, E., & Langer, T. (2016). Chemoselective Schwartz reagent mediated reduction of isocyanates to formamides. *Organic Letters*, 18(11), 2750-2753.
doi:10.1021/acs.orglett.6b01226
90. Janda, B. A., Tran, J. A., Chang, D. K., Nerhood, G. C., Maduka Ogba, O., & Liberman-Martin, A. L. (2024). Carbodiimide and isocyanate hydroboration by a cyclic carbodiphosphorane catalyst. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 30(3), e202303095.
doi.org/10.1002/chem.202303095
91. Ghorbani-Choghamarani, A., & Taherinia, Z. (2020). Fe₃O₄@GlcA@Cu-MOF: A magnetic metal-organic framework as a recoverable catalyst for the hydration of nitriles and reduction of isothiocyanates, isocyanates, and isocyanides. *ACS Combinatorial Science*, 22(12), 902-909.
doi:10.1021/acscombsci.0c00178

Розділ 4. Заміна функціональних груп на атом гідрогену

Відновлювальне заміщення функціональних груп на атом гідрогену є важливою стратегією в органічному синтезі, що дозволяє цілеспрямовано спрощувати структуру молекули або модифікувати її. Одним із прикладів такої трансформації є декарбоксілювання Бартона. Аналогічно проводяться деамінування, дегалогенування та десульфурування, що базуються на заміщенні аміно-, галоген- або тіофрагментів атомом гідрогену за допомогою металів, їх гідридів та інших реагентів. Такі реакції демонструють високу селективність і функціональну толерантність, тому широко застосовуються при синтезі лікарських препаратів та природних сполук.

4.1. Декарбоксілювання

Реакції декарбоксілювання є важливими перетвореннями в органічному синтезі, що полягають у видаленні карбоксильної групи у вигляді вуглекислого газу (CO_2). Вони застосовуються для модифікації молекулярної будови, скорочення ланцюгів, а також отримання алканів, аренів, амінів тощо. Найпростішими є термічне декарбоксілювання карбонових кислот та їх солей (реакція Дюма), електрохімічне (реакція Кольбе) та радикальне декарбоксілювання (реакція Бартона). Ароматичні кислоти, наприклад бензойної, можуть декарбоксілюватися за участі каталізаторів (наприклад, CuO), утворюючи ацени (реакція Губера).

У біохімії цей процес здійснюється за участі ферментів-декарбоксілаз, які перетворюють амінокислоти на біологічно активні сполуки, зокрема гістидин — на гістамін.

Сучасні варіанти декарбоксілювання, зокрема з паладієвими або мідними комплексними каталізаторами, дозволяють селективно заміщувати карбоксильну групу на гідроген, галоген або електрофільні замісники.

4.1.1. Декарбоксілювання Бартона

Декарбоксілювання Бартона (реакція названа на честь британського хіміка та лауреата Нобелівської премії (1969) сера Дерека Бартона) — це радикальна реакція, у якій спочатку карбоксильна група перетворюється на так званий естер Бартона, нагрівання якого у присутності ініціатора радикалів та джерела гідрогену призводить до відновлювального декарбоксілювання з утворенням цільового продукту без карбоксильної групи (*Barton et al., 1980 & 1983*) (рис. 4. 1).

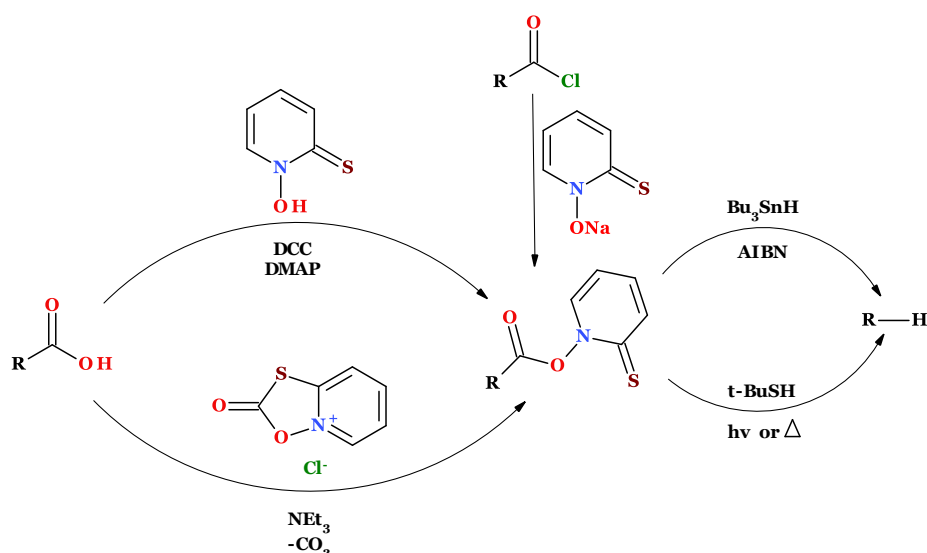


Рис. 4.1. Загальна схема реакції Бартона

За допомогою цього методу можна вибірково видаляти карбоксильні групи з алкільних ланцюгів і заміщувати їх іншими функціональними фрагментами.

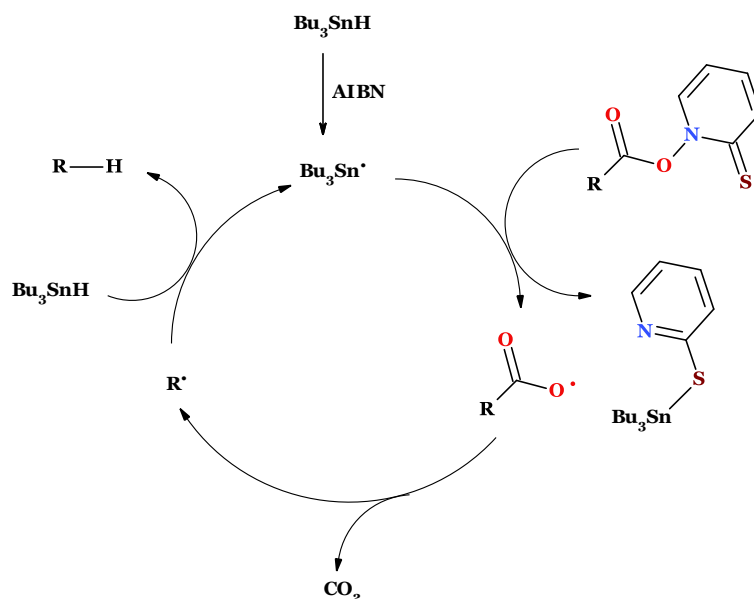


Рис. 4.2. Механізм схема реакції Бартона

У типовому варіанті реакції естер Бартона нагрівають у присутності ініціатора радикалів (наприклад, AIBN) і джерела атома гідрогену, такого як трибутилстанан. Ініціатор утворює радикал, який генерує трибутилстанільний радикал. Останній атакує атом сульфуру, запускаючи гомолітичне розщеплення N–O зв'язку, утворення карбоксильного радикалу й подальше декарбоксілювання з вивільненням CO₂. Утворений алкільний радикал приєднує атом гідрогену з трибутилстанану, утворюючи алкан (*Barton et al., 1983*) (рис. 4. 2).

Реакцію також можна ініціювати нагріванням або освітленням без радикального ініціатора, однак джерело атома гідрогену залишається необхідним. Як альтернативу токсичним і дорогим олововмісним реагентам застосовують третинні тіоли, органосилани або навіть хлороформ як розчинник і донор гідрогену одночасно.

Крім прямого відновлення, радикал може бути захоплений електрофільними реагентами, що дає змогу вводити нові функціональні групи (рис. 4. 3).

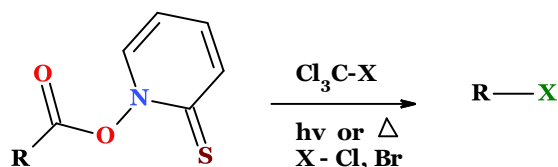


Рис. 4.3. Схема варіанту реакції Бартона з введенням нової функціональної групи

Даний метод знайшов широке застосування в препаративному синтезу. Зокрема, було представлено стереоселективний повний синтез (-)-ілімаквінону — біологічно активної природної сполуки з антивірусною, антимітотичною та протизапальною активністю. Синтез ґрунтується на стратегії радикального декарбоксілювання та приєднання до хінону, яка забезпечує прямий доступ до каркасної структури ілімаквінону (*Ling et al., 2002*).

Ключовим етапом є фотохімічне декарбоксілювання тіогідроксаматного ефіру з утворенням радикального інтермедіату, що вибірково реагує з бензохіноном (рис. 4. 4). Отриманий хіноновий аддукт далі виступає попередником для подальшої функціоналізації молекули. Регіселективне окиснення відбувається за участі тіопіридинного замісника, який сприяє введенню метоксигрупи в положення C₂₀. Подальше гідроксилювання в положенні C₁₇ завершило синтез ілімаквінону.

Синтез проводиться за м'яких умов і не потребує захисних груп на пізніх стадіях, що робить його ефективним і масштабованим. Отриманий продукт повністю є ідентичний природному зразку за спектральними характеристиками, що демонструє ефективність радикального декарбоксілювання в складному органічному синтезі й відкриває

перспективи для створення споріднених хінонових секвітерпенів та потенційно біоактивних аналогів.

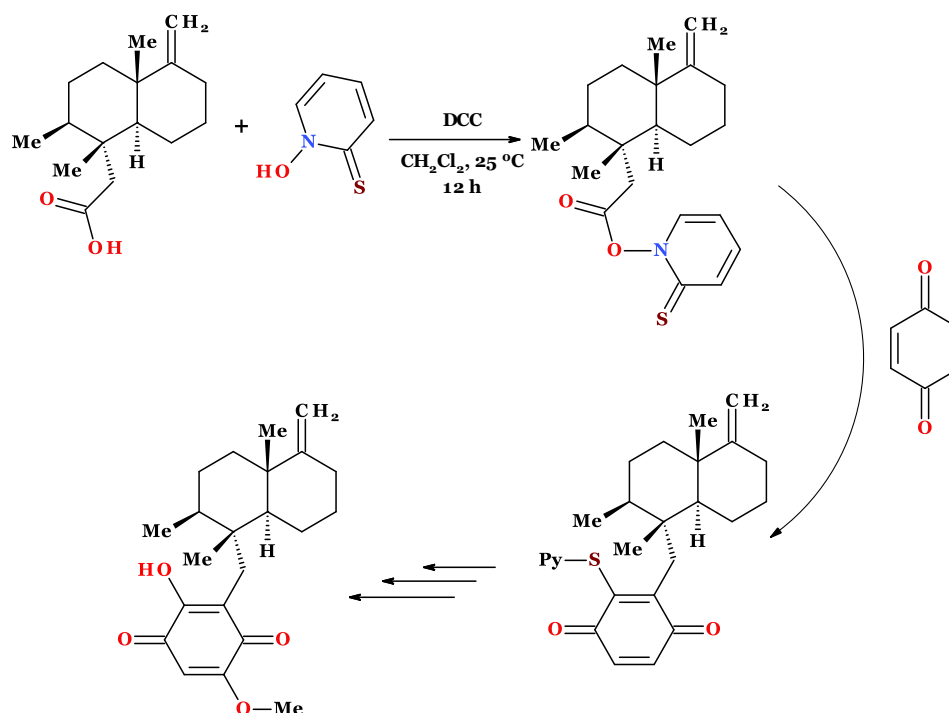


Рис. 4.4. Скорочена схема синтезу хінонового секвітерпену (-)-ілімаквінону

Також було розроблено ефективний метод синтезу 6-функціоналізованих *ендо*-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дека-4,8-дієн-3-онів (рис. 4.5) на основі карбоної кислоти, що розширює хімічний потенціал трициклодекадієнової системи (Zhu *et al.*, 1995).

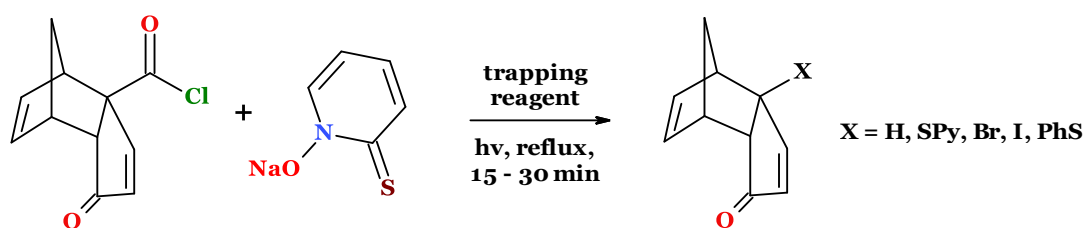


Рис. 4.5. Схема синтезу 6-функціоналізованих *ендо*-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дека-4,8-дієн-3-онів

4.1.2. Декарбоксілювання Хатанакі

Авторами (Yoshimi *et al.*, 2007) запропоновано альтернативний до реакції Бартон метод декарбоксілювання карбонових кислот, зокрема аліфатичних та N-Вос-амінокислот (декарбоксілювання Хатанакі). Реакція відбувається за участі фотозгенерованого катіон-радикала фенантрени, який ініціює утворення радикала карбоної кислоти. У присутності тіолу цей радикал селективно відновлюється з утворенням продукту декарбоксілювання (рис. 4.6).

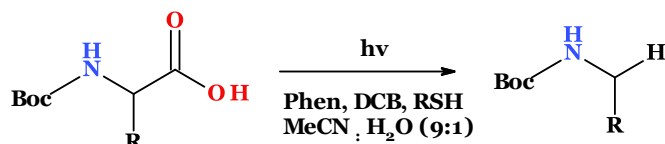


Рис. 4.6. Схема декарбоксілювання Хатанаки

Реакція проходить у водно-ацетонітрильному середовищі ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O} = 9:1$) з додаванням 1,4-диціанобензену (DCB) як акцептора електрона та фотосенсибілізатора фенантрону. Під час опромінення реакційної суміші ртутною лампою ($\lambda > 300 \text{ нм}$) упродовж 6 годин при кімнатній температурі відбувається одностадійне декарбоксілювання з утворенням продукту відновлення в майже кількісному виході (97%). Цей фотохімічний підхід ґрунтується на перенесенні електрона між фотогенерованим катіон-радикалом фенантрону та іоном карбоксилату, що запускає процес радикального декарбоксілювання (рис. 4. 7).

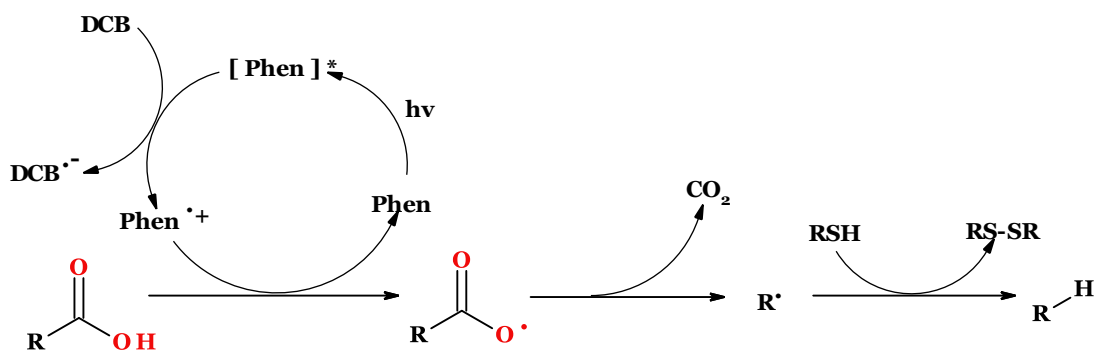


Рис. 4.7. Механізм декарбоксілювання Хатанаки

Метод демонструє широку застосовуваність — він сумісний з природними субстратами (рис. 4. 8), м'якими умовами та дозволяє ефективно відновлювати карбонові кислоти без застосування металовмісних реагентів.

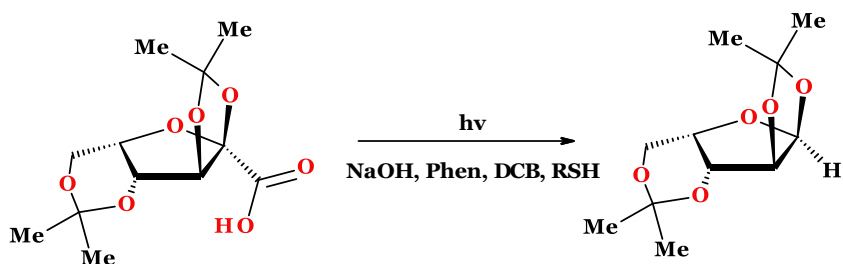


Рис. 4.8. Схема декарбоксілювання деяких похідних вуглеводів

4.1.3. Декарбоксілювання із використанням фотокаталізу

М'який та швидкий метод гідродекарбоксілювання α -амінокислот і α -гідроксикислот із застосуванням фотокаталізу дозволяє отримувати цінні сполуки, зокрема хіральні аміни (Cassani et al., 2014) (рис. 4. 9).

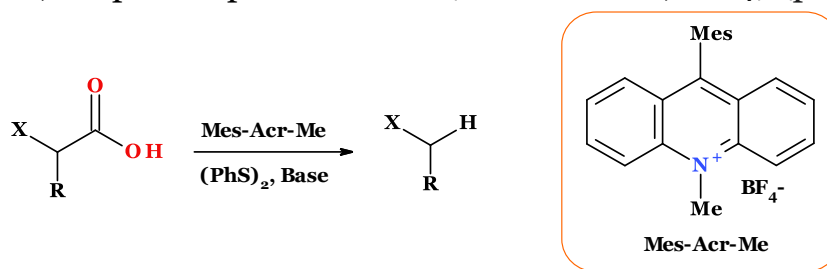


Рис. 4.9. Схема декарбоксілювання із використанням фотокаталізатора метилакридинієвого типу

Розроблено (Griffin et al., 2015) прямий метод гідродекарбоксілювання карбонових кислот із використанням фотокаталізатора акридинієвого типу (Fukuzumi acridinium) у присутності дифенілсульфіду як кокаталізатора (рис. 4. 10). Для генерації карбоксилат-аніону в реакції застосовували субстехіометричні кількості основи Гюніга.

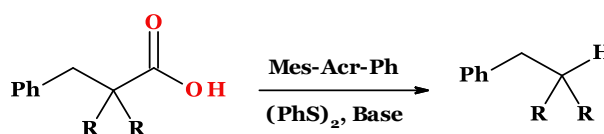


Рис. 4.10. Схема декарбоксілювання із використанням фотокаталізатора фенілакридинієвого типу

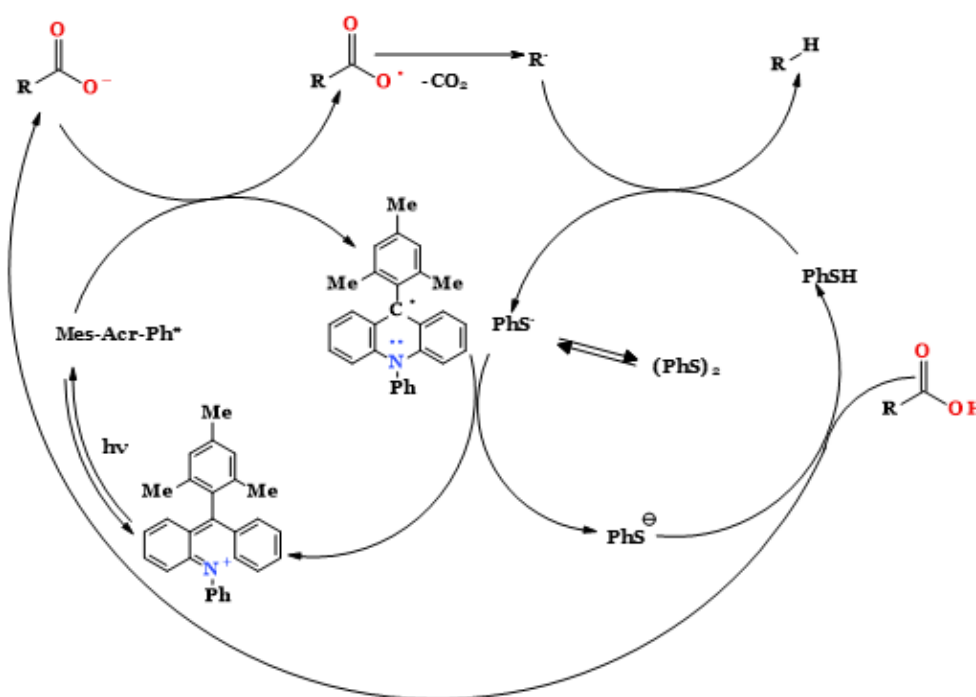


Рис. 4.11. Механізм декарбоксілювання із використанням фотоокисника акридинієвого типу

Використання трифлуороетанолу як розчинника значно розширило сумісність із субстратами, оскільки метод не обмежується лише кислотами з α -гетероатомами або фенільними замісниками. Зокрема, метод було застосовано для подвійного декарбоксілювання похідних маленової кислоти, що забезпечує зручний підхід до використання диметилмалонату як метиленового синтону.

Фотокаталітичне декарбоксілювання α -оксокарбонових кислот за участю N-(4-толіл)акридинієвого каталізатора та D₂O, дозволяє синтезувати C1-дейтеровані альдегіди (Hu & Li, 2023) (рис. 4. 12). Метод придатний для отримання як дейтерованих, так і звичайних альдегідів, що робить його зручним інструментом для ізотопного мічення в органічному синтезі.

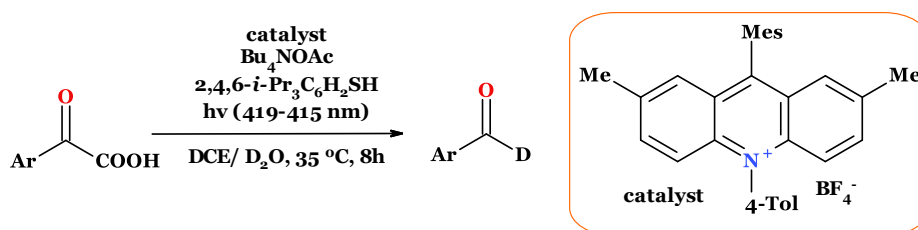


Рис. 4.12. Схема декарбоксілювання α -оксокарбонових кислот

Фотохімічне гідро- та дейтеродакарбоксілювання карбонових кислот відбувається також за участю фотокаталізатора на основі піримідоптеридину, що дає змогу селективно видаляти карбоксильні групи за м'яких умов. Метод є масштабованим і, зокрема, успішно реалізованим для ібупрофену та напроксену (Mayer et al., 2023) (рис. 4. 13).

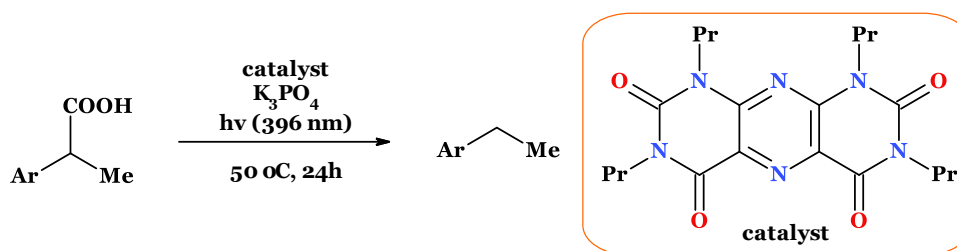


Рис. 4.13. Схема декарбоксілювання із використанням фотокаталізатора піримідоптеридинового типу

Дослідження засвідчили, що реакція проходить через одноелектронний перенос від карбоксилат-аніону з утворенням алкільного радикалу, який далі вступає в реакцію перенесення атома гідрогену (рис. 4. 14).

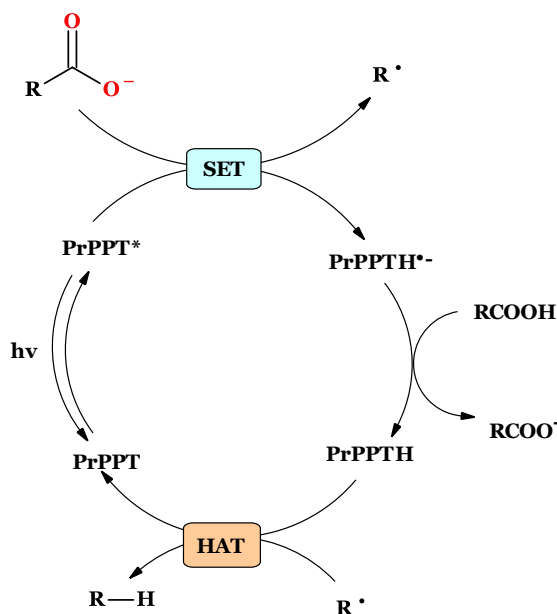


Рис. 4.14. Механізм декарбоксілювання із використанням фотокаталізатора піримідоптеридинового типу

Запропонований метод є простим, надійним і придатним для практичного застосування в синтезі органічних сполук та маркуванні ізотопами.

4.1.4. Декарбоксілювання заміщених малонових кислот

Похідні маленової кислоти зазнають надзвичайно м'якого при кімнатній температурі декарбоксілювання в наслідок обробки їх N,N' -карбонілдіімідазолом (CDI). Отримані карбонілдіімідазольні похідні можна далі функціоналізувати різноманітними нуклеофілами (*Lafrance et al., 2011*) (рис. 4. 15).

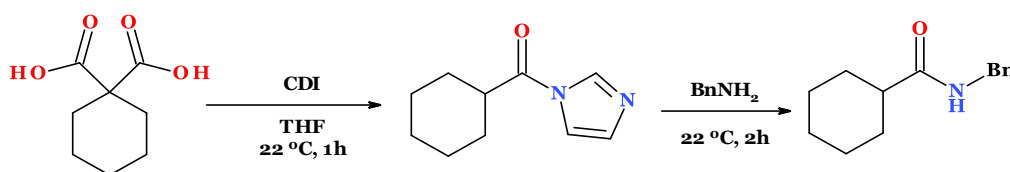


Рис. 4.15. Схема декарбоксілювання маленової кислоти при дії N,N' -карбонілдіімідазолу

Авторами було запропоновано механізм декарбоксілювання похідних маленової кислоти (рис. 4. 16). Реакція відбувається із утворенням кетенового інтермедіата, який швидко взаємодіє з вільним імідазолом, утворюючи стабільний карбонілдіімідазол.

Цей підхід дозволяє ефективно генерувати активовані інтермедіати для подальших реакцій з нуклеофілами, що робить метод зручним та універсальним для синтезу функціоналізованих сполук.

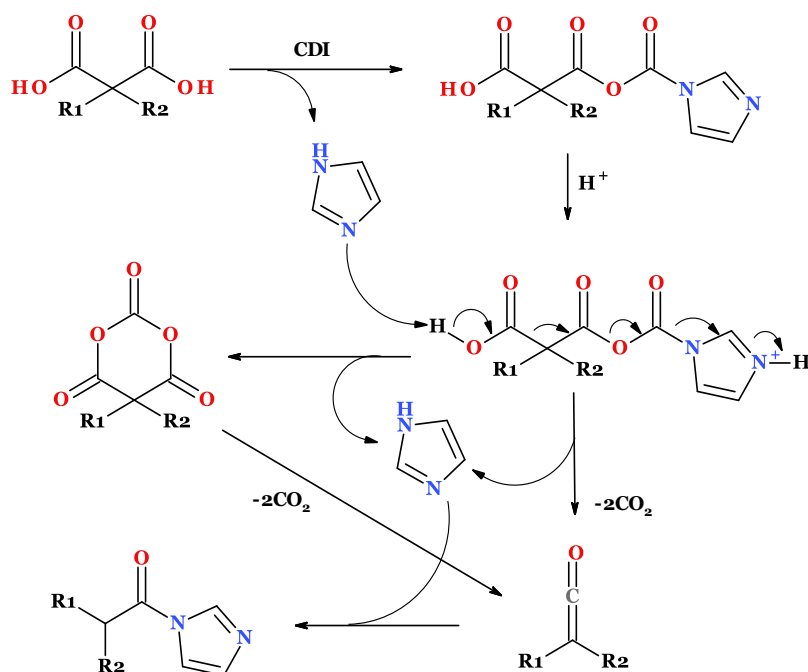


Рис. 4.16. Механізм декарбоксілювання маленової кислоти при дії N,N' -карбонілдіімідазолу

Метод Крапчо було ефективно адаптовано до умов мікрохвильового нагрівання у водному середовищі для декарбоксілювання алкілпохідних маленової кислоти. Дослідження впливу різних солей. Найвищу ефективність забезпечує літій сульфат, що дозволяє уникнути використання співрозчинника, зокрема DMSO (Mason & Murphree, 2013) (рис. 4.17).

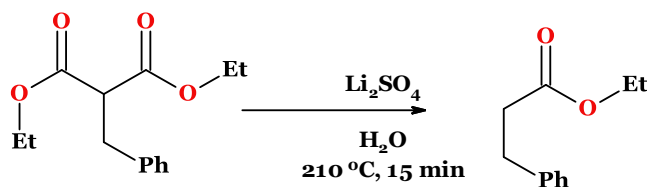


Рис. 4.17. Схема декарбоксілювання похідних маленової кислоти за Крапчо

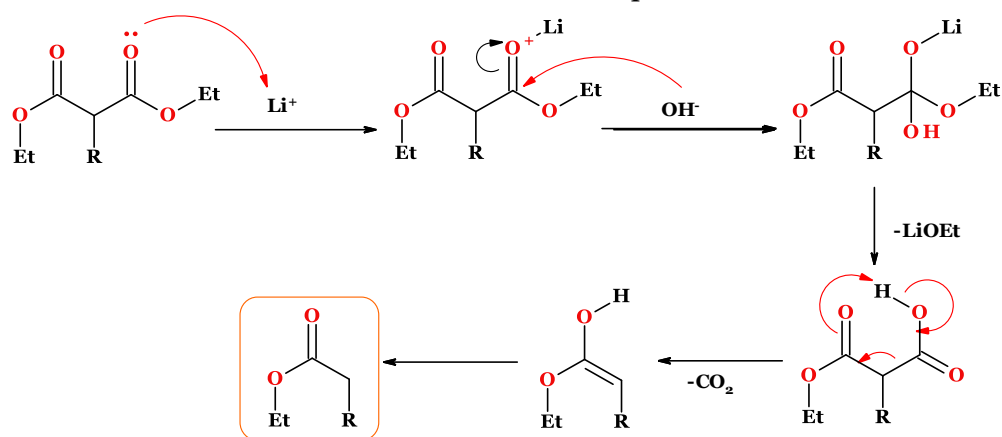


Рис. 4.18. Схема декарбоксілювання похідних маленової кислоти за Крапчо

Механізм декарбоксілювання за Крапчо реалізується за типом V_{AC2} -нуклеофільного заміщення: катіон активує карбонільну групу естеру, сприяючи її атаці гідроксид-аніоном. Після утворення напівестеру відбувається термічне елімінування CO_2 з утворенням моноестеру (рис. 4. 18).

4.1.5. Декарбоксілювання за дії Tf_2O

Новий підхід (Yuan *et al.*, 2024) до декарбоксілювання α -амінокислот забезпечує ефективний синтез амінів за м'яких умов (рис. 4. 19).

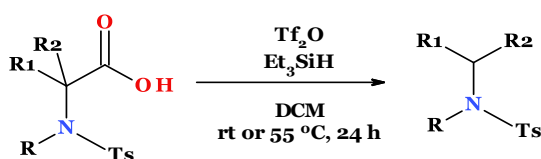


Рис. 4.19. Схема декарбоксілювання α -амінокислот за дії Tf_2O

Метод ґрунтується на активації карбоксильної групи ангідридом трифлієвої кислоти (Tf_2O) з подальшим розривом зв'язку C–C та утворенням іміній-іонів, які відновлюються до відповідних амінів (рис. 4. 20). Оптимізація умов показала перевагу Tf_2O над іншими реагентами (вихід складав до 87 %). Метод толерує широкий спектр функціональних груп, включаючи галогени, алкени та алкіни, і дозволяє отримувати навіть дейтеровані аміни.

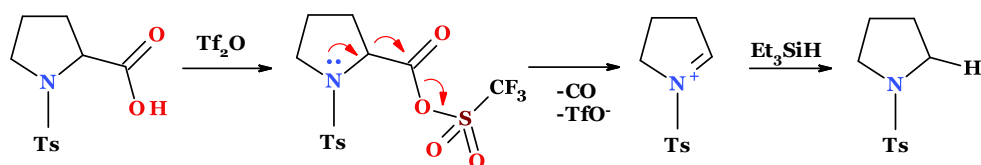
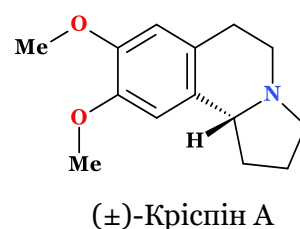


Рис. 4.20. Механізм декарбоксілювання α -амінокислот за дії Tf_2O

Реакція також знайшла застосування для внутрішньомолекулярних каскадних циклізацій, зокрема у синтезі алкалоїду (\pm)-кріспіну А.



4.1.6. Декарбоксілювання в присутності солей та комплексів металів

Гідродекарбоксілювання гетероароматичних карбонових кислот проведено в середовищі DMSO за участі Ag_2CO_3 та оцтової кислоти при $120\text{ }^\circ\text{C}$ (Lu *et al.*, 2009).

Описаний метод виявив широку сумісність із гетероароматичними системами (бензофурані, бензотіофени, хіноліни, піридини, фурані, тіофени, тіазоли), однак не підходить для індолів і піролів. Особливо цінною є здатність до регіоселективного монопротодекарбоксілювання ароматичних дикарбонових кислот, що забезпечує вибіркове видалення карбоксильної групи біля гетероатома або *орто*-заміщення (рис. 4. 21).

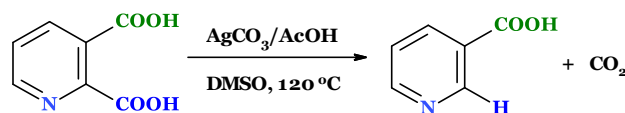


Рис. 4.21. Схема декарбоксілювання піридин-2,3-дикарбонової кислоти

Ключовим етапом реакції є утворення аргентумвмісного арильного інтермедіату, який після протонування перетворюється на декарбоксілюваний продукт. Оптимізація умов показала вирішальну роль AcOH у досягненні високих виходів (рис. 4. 22).

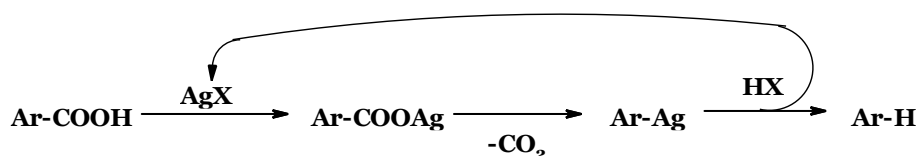


Рис. 4.22. Механізм декарбоксілювання карбонових кислот в присутності солей аргентуму

Також зручним та швидким методом декарбоксілювання ароматичних карбонових кислот, який забезпечує високі виходи цільових продуктів лише за 5–15 хвилин реакції (Goossen *et al.*, 2009), є процес з використанням доволі простого каталізатора, утвореного *in situ* з купрум(I) оксиду та 1,10-фенантроліну (рис. 4. 23).

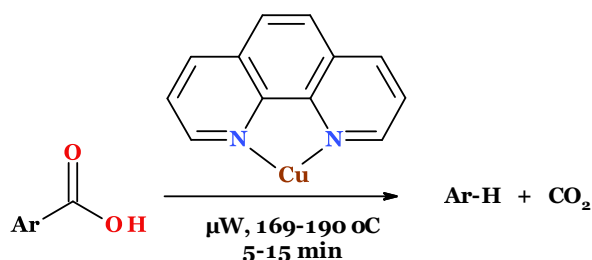


Рис. 4.23. Схема декарбоксілювання карбонових кислот у присутності купрумвмісного каталізатора на основі 1,10-фенантроліну

Найвищу ефективність продемонструвала система, що поєднує ліганд 4,7-дифеніл-1,10-фенантролін та суміш розчинників N-метилпіролідон (NMP) і хінолін.

Авторами запропонувати механізм реакції, який передбачає безпосереднє включення купрумвмісного каталізатора у зв'язок арилу з карбоксилат-аніоном без попереднього утворення π -координованого комплексу (рис. 4. 24).

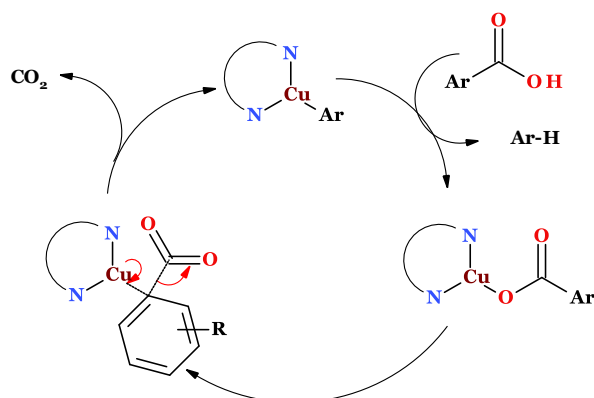


Рис. 4.24. Механізм декарбоксілювання карбонових кислот у присутності купрумвмісного каталізатора на основі 1,10-фенантроліну

За зазначених умов процес декарбоксілювання можна здійснити і для малореакційноздатних бензоатів. Продукти реакції не потребують складної очистки, що робить запропонований метод привабливим для практичного застосування.

Описано (*Al-Huniti et al., 2018*), перший ефективний метод хемоселективного гідродекарбоксілювання полієнових карбонових кислот за присутності паладію. Реакція дозволяє одержувати відповідні полієни з гарними виходами і відбувається за м'яких умов із використанням як Pd(0), так і Pd(II) каталізаторів (рис. 4. 25).

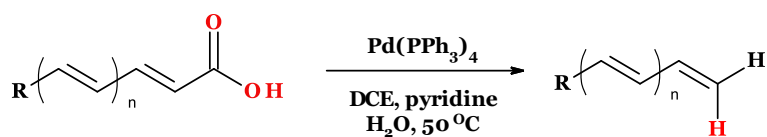


Рис. 4.25. Схема декарбоксілювання полієнових кислот

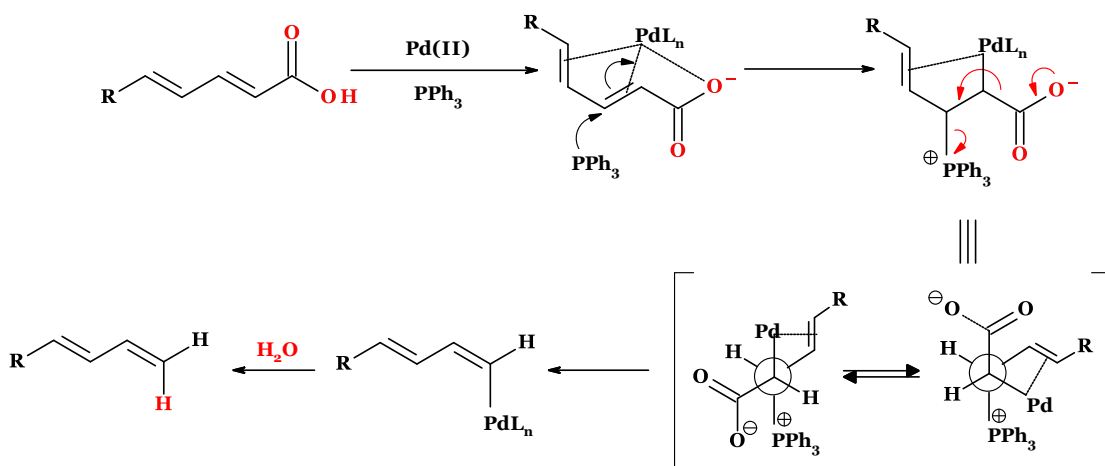


Рис. 4.26. Механізм декарбоксілювання полієнових кислот

Ключовими особливостями запропонованого методу є обов'язкова присутність органофосфінів, води та полієнової системи, розташованої поблизу карбоксильної групи (рис. 4. 26).

4.2. Дегідроксилювання

Дегідроксилювання — це хімічна реакція, в якій зі сполуки видаляється гідроксильна група (–OH), зазвичай з утворенням нового зв'язку C–H або кратного зв'язку (елімінування).

Відновне дегідроксилювання спиртів зазвичай відбувається через попереднє перетворення гідроксильних груп у певні похідні (наприклад, тіоестери, мезилати або тозилати), які потім відновлюють за допомогою гідридів (LiAlH₄, DIBAL) або радикалоутворюючих сполук, таких як трибутилстанан чи триетилсилан. Дегідроксилювання фенолів може здійснюватися у присутності металовмісних каталізаторів, зокрема паладію або цинку.

4.2.1. Реакція Бартона–Маккомбі

Дегідроксилювання Бартона–Маккомбі — це реакція радикального типу, яка дозволяє замінити гідроксильну групу у спиртах на атом водню (рис. 4. 27). Цей метод був розроблений британськими хіміками Дерекем Бартоном і Стюартом Маккомбі як м'яка альтернатива традиційним підходам щодо відновлення спиртів (*Barton & McCombie, 1975*).

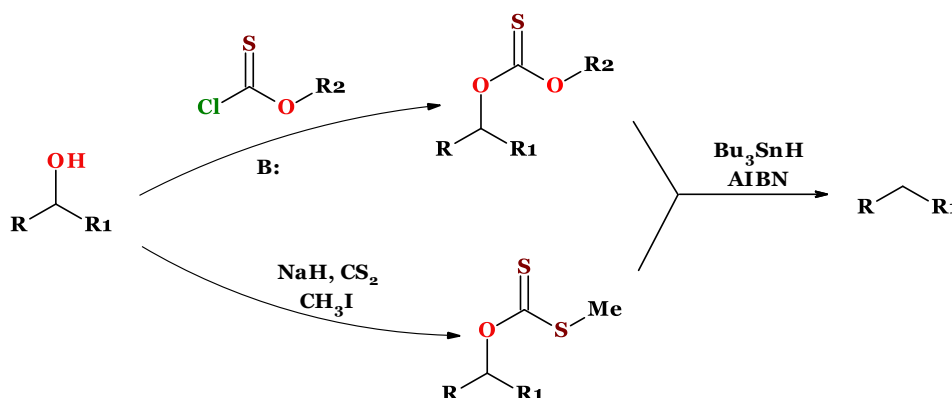


Рис. 4.27. Схема реакції Бартона–Маккомбі

На першому етапі реакції спирт спочатку перетворюється на тіоестер (наприклад, тіоформіат), після чого піддається радикальному відновленню в присутності ініціатора радикалів (AIBN) та джерела атомів водню, зазвичай трибутилстанану. AIBN зазнає гомолітичного розщеплення з утворенням радикала, який забирає атом водню від трибутилстанану (Bu₃SnH), утворюючи радикал Bu₃Sn•. Цей радикал реагує з тіоестером, витісняючи сульфурвмісну групу та утворюючи алкільний радикал. На наступному етапі утворений алкільний радикал забирає атом водню від нової молекули Bu₃SnH, утворюючи дегідроксилюваний продукт (алкан) і новий радикал Bu₃Sn•, який підтримує подальше протікання ланцюгової реакції. У результаті реакції утворюється алкан зі збереженням карбонового скелета молекули. Такий

механізм дозволяє ефективно замінювати гідроксильну групу на атом гідрогену за м'яких умов із високою хемоселективністю (рис. 4.28).

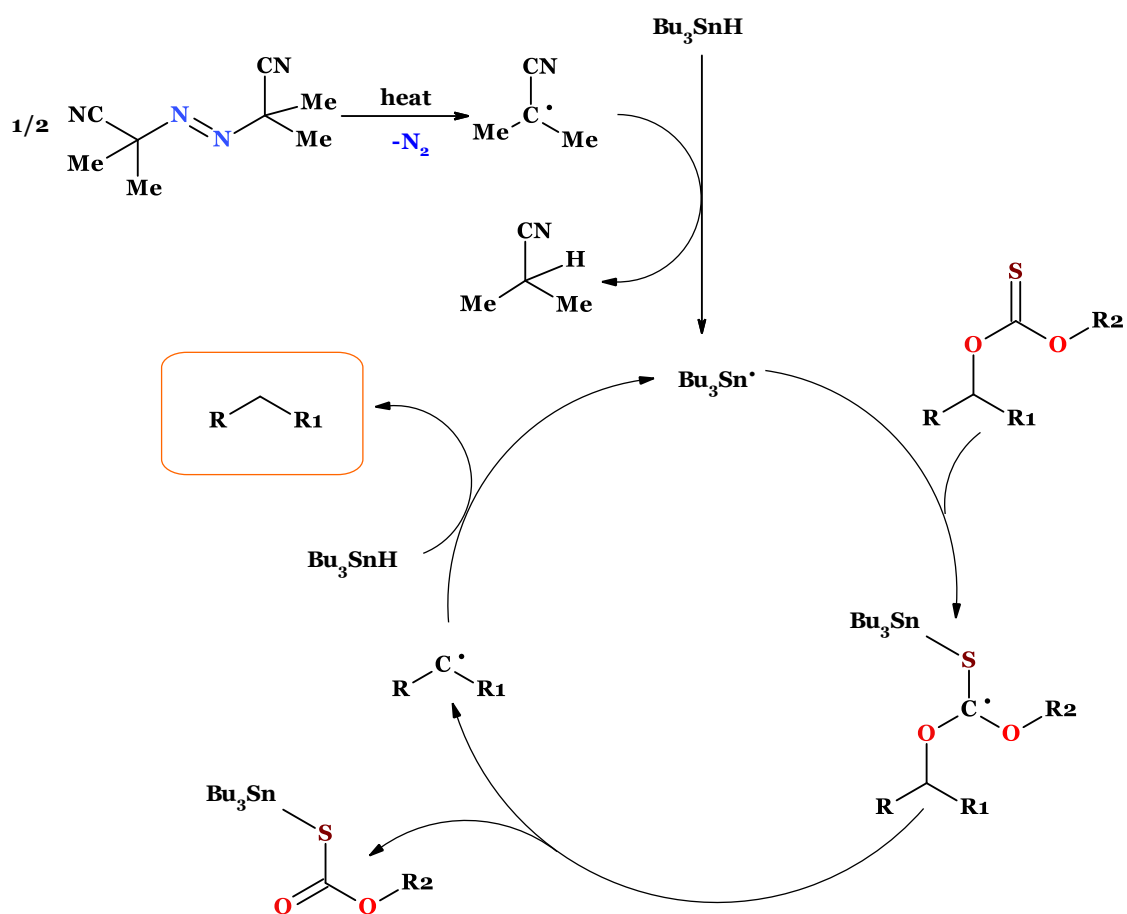


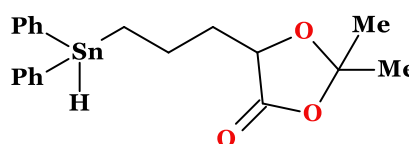
Рис. 4.28. Механізм реакції Бартона–Маккомбі

Описана реакція демонструє високу функціональну толерантність, що робить її особливо цінною на кінцевих стадіях синтезу природних сполук, стероїдів, терпенів та інших молекул.

У дослідженні (Clive & Wang, 2002) представлено новий реагент — 2,2-диметил-5-[3-(дифенілстаніл)пропіл]-1,3-діоксолан-4-он, розроблений, щоб полегшити очищення продуктів реакцій від оловомісних залишків.

Він працює подібно до традиційних гідридів олова, таких як трибутилстанан (Bu₃SnH) та трифенілстанан (Ph₃SnH), у класичних вільнорадикальних перетвореннях, але має суттєву перевагу — продукти реакції від нього легко очищуються шляхом м'якого гідролізу.

Він продемонстрував високу ефективність у різних радикальних реакціях, включаючи Бартона–Маккомбі, Завдяки стабільності, ефективності та зручному очищенню, 2,2-диметил-5-[3-(дифенілста-



2,2-Диметил-5-[3-(дифенілстаніл)пропіл]-1,3-діоксолан-4-он

ніл)пропіл]-1,3-діоксолан-4-он є перспективним інструментом в органічному синтезі, особливо у вільнорадикальній хімії (рис. 4. 29).

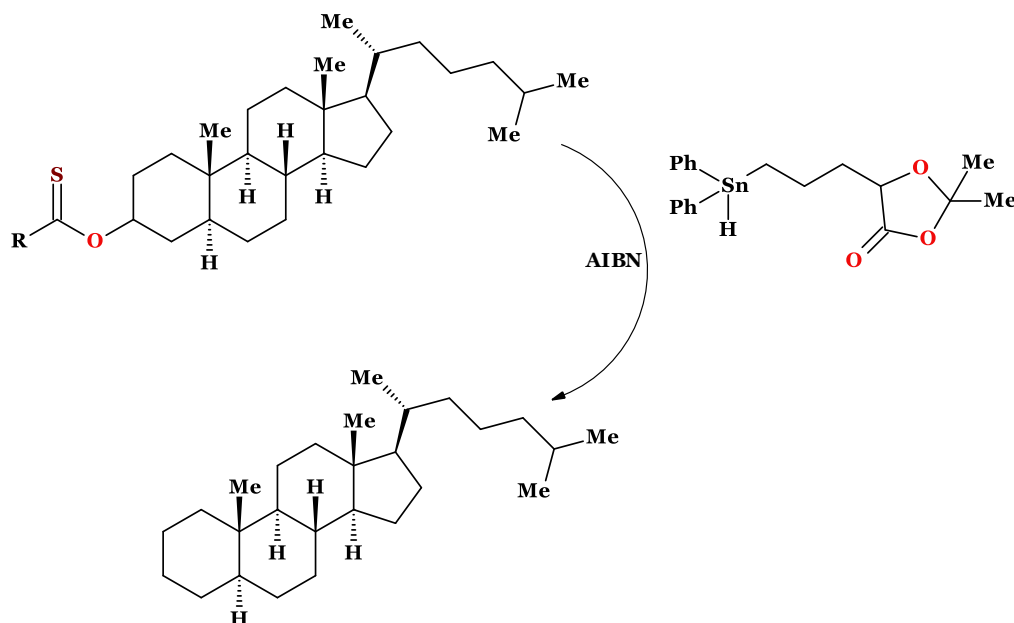


Рис. 4.29. Схема синтезу 5α-холестану

Альтернативним джерелом атомів водню замість стананів можуть виступати деякі силани, наприклад трис(триметилсиліл)силан.

Так в іншому (*Oba et al., 2003*) дослідженні представлено ефективний метод перетворення віцинальних діолів на олефіни через утворення похідних тіокарбамату. Спочатку віцинальні діоли взаємодіють з фенілізоціанатом з утворенням біс-О-тіокарбаматів, які далі відновлюють із використанням трис(триметилсиліл)силану та AIBN. Цей метод було застосовано до рибонуклеозидів для синтезу 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезоксинуклеозидів — сполук із підтвердженою противірусною активністю проти ВЛЛ (рис. 4. 30).

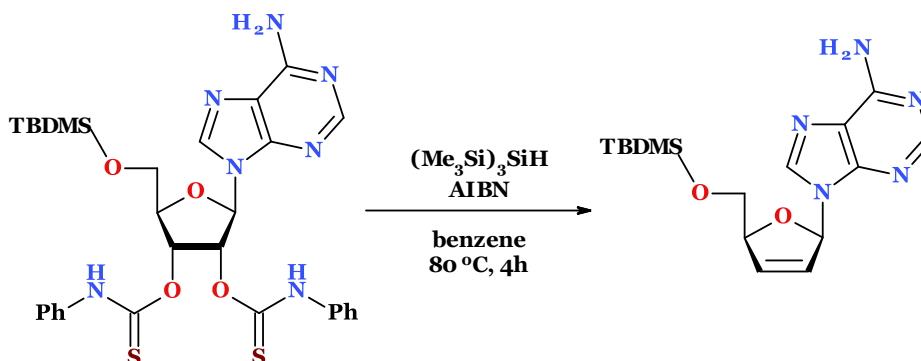


Рис. 4.30. Схема синтезу 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезоксиаденозину

У реакції Бартона–Маккомбі традиційний тіоацилхлорид може бути замінений на інші тіокарбонільні реагенти. Одним із таких є 1,1'-тіокарбонілдіімідазол (ТСДІ), який добре взаємодіє з первинними

спиртами. Завдяки відсутності резонансної стабілізації ксантогенату в TCDI, реакції за його участі мають вищу реакційну здатність, особливо щодо первинних спиртів.

Цей підхід було успішно реалізовано, зокрема, в тотальному синтезі палесцензину В (*Liu & Liao, 1999*), де TCDI виявився ефективним реагентом для активації спиртів для радикального відновлення (рис. 4. 31).

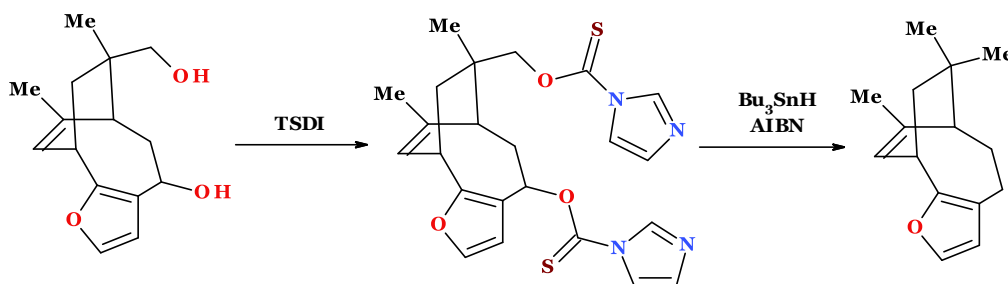


Рис. 4.31. Схема синтезу палесцензину В

4.2.2. Дезоксигенізація Майєрса

Розроблено одностадійний метод відновлювального дегідроксилювання первинних і вторинних спиртів без використання гідридів металів. Цей процес ґрунтується на перетворенні спиртів у моноалкільні діазени за реакцією Міцунобу з о-нітробензенсульфонілгідрaziном (NBSH), після чого *in situ* відбувається елімінування о-нітробензенсульфінової кислоти (*Myers et al., 1997*). На відміну від класичного двостадійного методу Бартона, цей підхід значно спрощує процес і розширює його застосування (рис. 4. 32).

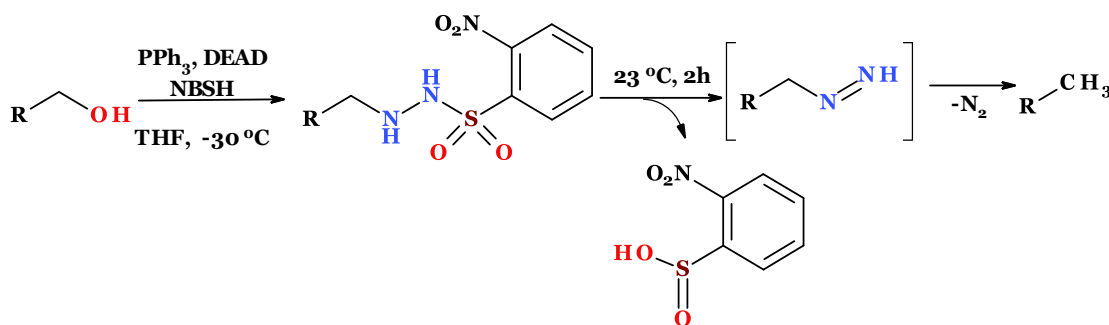


Рис. 4.32. Механізм дезоксигенізації Майєрса

Показано, що діазенові інтермедіати розкладаються за вільнорадикальним механізмом. Метод є ефективним для неутруднених спиртів, але виявляє обмеження при наявності стеричних перешкод або β-оксигруп. Спостерігається селективність у випадку стероїдних діолів, де вибірково дезоксигенується первинна гідроксильна група. Для алільних і пропаргілових спиртів реакція проходить з переважним сігматропним елімінуванням.

4.2.3. Електрохімічне відновлення спиртів

Електрохімічне дегідроксилування первинних спиртів відбувається за участю метил 4-метилбензоату (агент переестерифікації) та тетрабутиламонієвих солей (електролітів), у результаті чого спирти ефективно перетворюються на відповідні алкани (Lam & Markó, 2012) (рис. 4. 33).

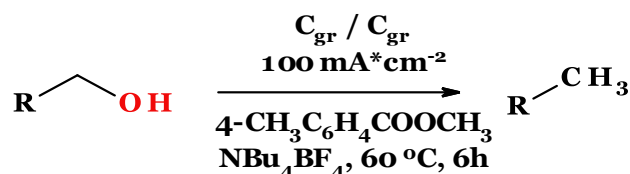


Рис. 4.33. Схема електрохімічного дегідроксилування первинних спиртів за участі метил 4-метилбензоату

Оптимальними умовами протікання даної реакції є температура 60–100 °С, DMF або NMP як розчинники та густина струму в межах 100 мА·см⁻². Ключовим чинником також є концентрація метил 4-метилбензоату: використання 3 еквівалентів забезпечує вихід до 92 %.

Крім того було відмічено, що в цьому випадку графітові електроди виявилися ефективнішими за платинові або мідні.

Механізм електрохімічного дегідроксилування спиртів наведено на рис. 4. 34.

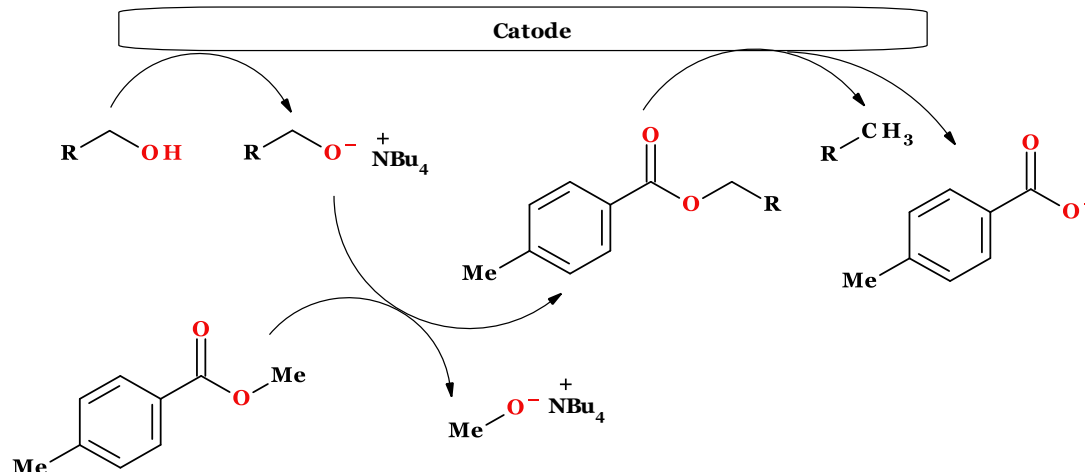


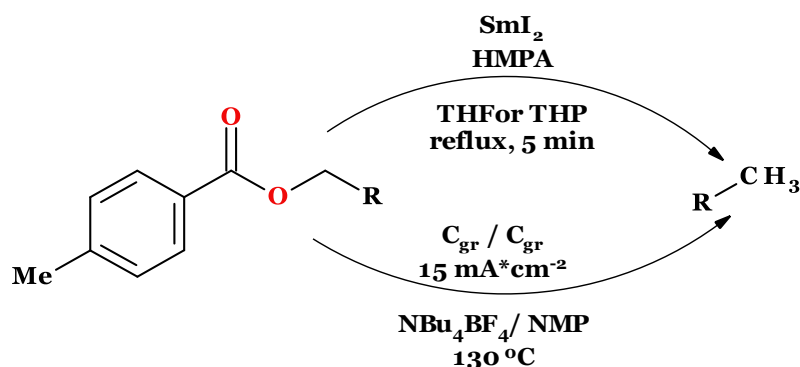
Рис. 4.34. Механізм електрохімічного дегідроксилування первинних спиртів за участі метил 4-метилбензоату

Описаний метод демонструє хорошу функціональну толерантність: зберігаються естерні і амідні групи та не порушується ароматичність структур. Водночас вторинні та третинні спирти не піддаються перетворенню через стеричні перешкоди.

Завдяки відсутності токсичних реагентів метод є альтернативним традиційній реакції Бартона-Маккомбі з екологічної точки зору.

Це дослідження було логічним продовженням попередніх експериментів з дегідроксилування спиртів через естери 4-

метилбензойної кислоти: за присутності SmI_2 (Lam & Markó, 2008) та електрохімічного дегідроксилювання (Lam & Markó, 2009) (рис. 4. 35).



‘Рис. 4.35. Схема відновлення естерів 4-метилбензойної кислоти

Також описано електрохімічне відновне дегідроксилювання спиртів з використанням алюмінієвого аноду та субстехіометричної кількості алюміній хлориду, як кислоти Льюїса (Liu *et al.*, 2023). Реакцію проводили в однокамерній електрохімічній комірці з олов'яним катодом у суміші ацетонітрилу (MeCN) та етилацетату (EtOAc) при додаванні тетрабутіламоній перхлорату (TBAClO_4) як електроліту в атмосфері азоту (рис. 4. 36).

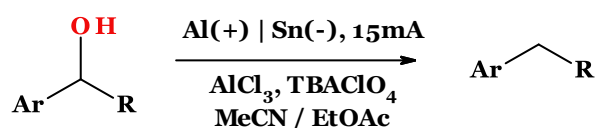


Рис. 4.36. Схема електрохімічного дегідроксилювання спиртів із використанням алюмінієвого аноду

4.2.4. Відновлення спиртів силанами

Запропоновано ефективний метод селективного відновлення вторинних і третинних спиртів хлоридифенілсиланом за присутності каталітичної кількості індій(III) хлориду (InCl_3) (Yasuda *et al.*, 2001) (рис. 4. 37).

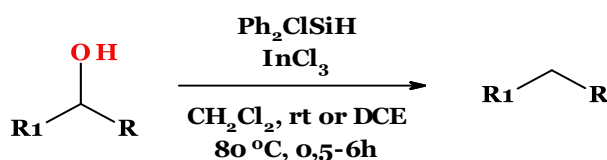


Рис. 4.37. Схема відновлення вторинних спиртів хлоридифенілсиланом за присутності каталітичної кількості InCl_3 .

Ключову роль у реакції відіграє InCl_3 , який сприяє дегідроксилюванню через утворення гідросилільного проміжного продукту (рис. 4. 38).

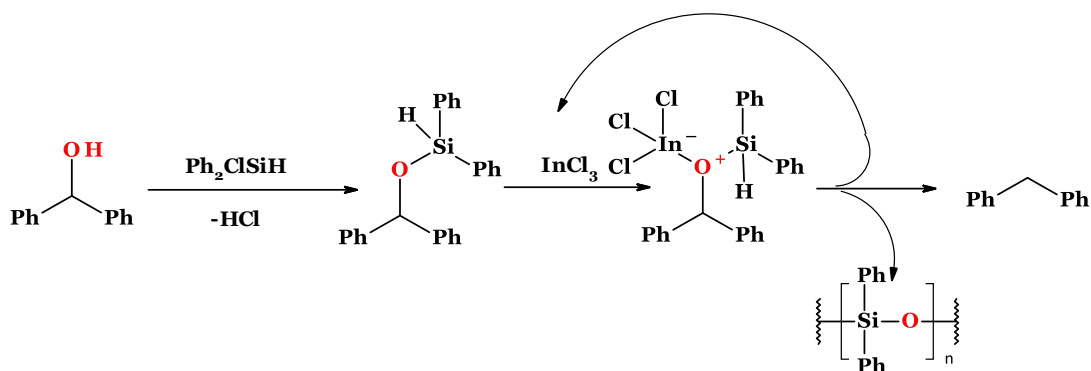


Рис. 4.38. Механізм відновлення вторинних спиртів хлородифенілсиланом за присутності каталітичної кількості InCl_3 .

Цей підхід є зручною альтернативою традиційним методам, таким як відновлення за допомогою LiAlH_4 або Zn/H^+ , і має перспективи для застосування у селективному синтезі складних органічних молекул.

Селективне відновлення третинних спиртів навіть у присутності інших функціональних груп, таких як первинні галогеніди та карбонільні групи було здійснено в присутності титанового каталізатора (*Lin, et al., 2022*). Оптимальні умови включають застосування Cp^*TiCl_3 , TESCl , фенілсилану (PhSiH_3) і цинку в розчині 1,4-діоксану при 60°C .

Запропонований механізм передбачає утворення вуглеводневих радикалів з подальшим перенесення атома гідрогену (рис. 4. 39).

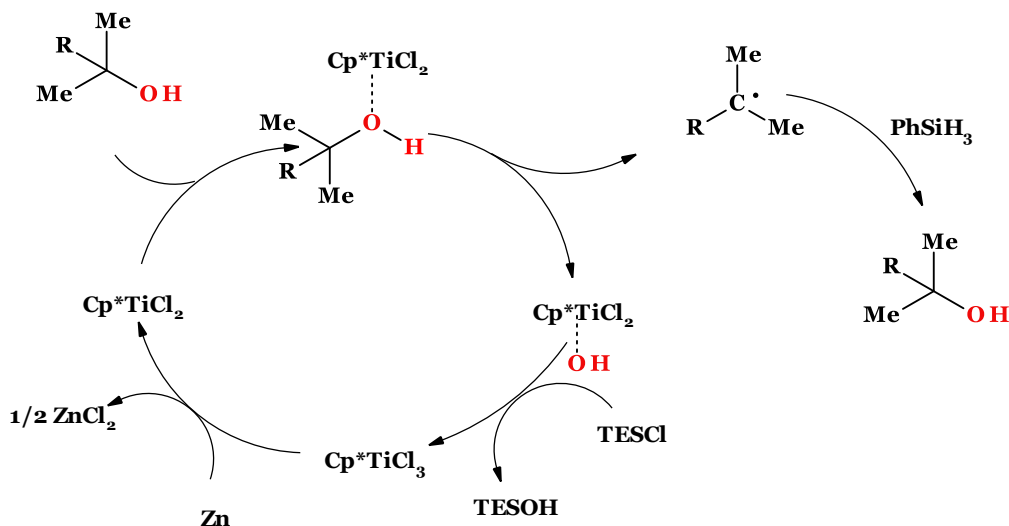


Рис. 4.39. Механізм відновлення третинних спиртів фенілсиланом в присутності титанового каталізатора

Новий метод відновного дегідроксилювання бензилових спиртів (*Li et al., 2024*) з використанням PhSiH_3 та каталізатора $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ у присутності повітря є доволі швидким (реакція триває лише 30 хвилин) та ефективним (забезпечує високі виходи) (рис. 4. 40).

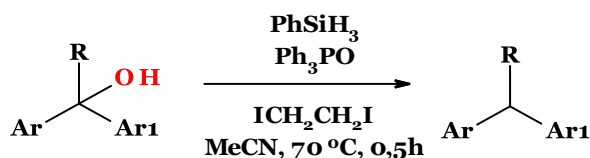


Рис. 4.40. Схема відновлення бензилових спиртів з використанням PhSiH₃ та каталізатора Ph₃P=O

Запропонований метод демонструє високу селективність і сумісність із широким спектром функціональних груп у вторинних і третинних бензилових спиртах. Первинні бензильові та звичайні аліфатичні спирти не піддаються дегідроксилюванню за цих умов.

Було встановлено, що ключову роль в реакції відіграє проміжна сполука PhSiH₂I, яка утворюється внаслідок взаємодії PhSiH₃ з ICH₂CH₂I і активує каталізатор Ph₃P=O (рис. 4.41).

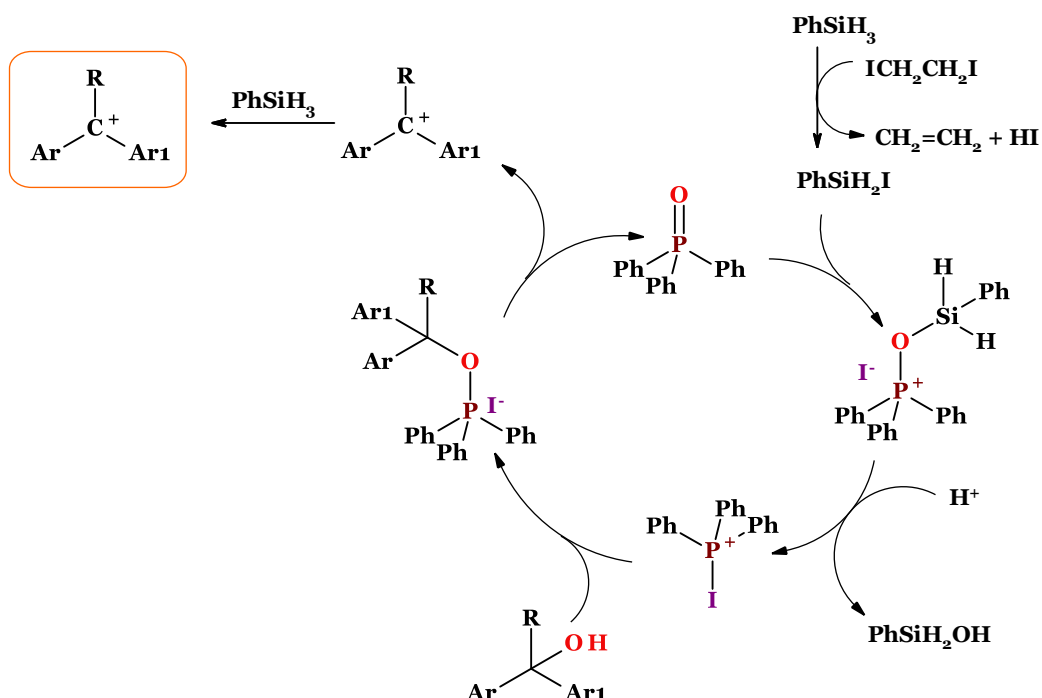
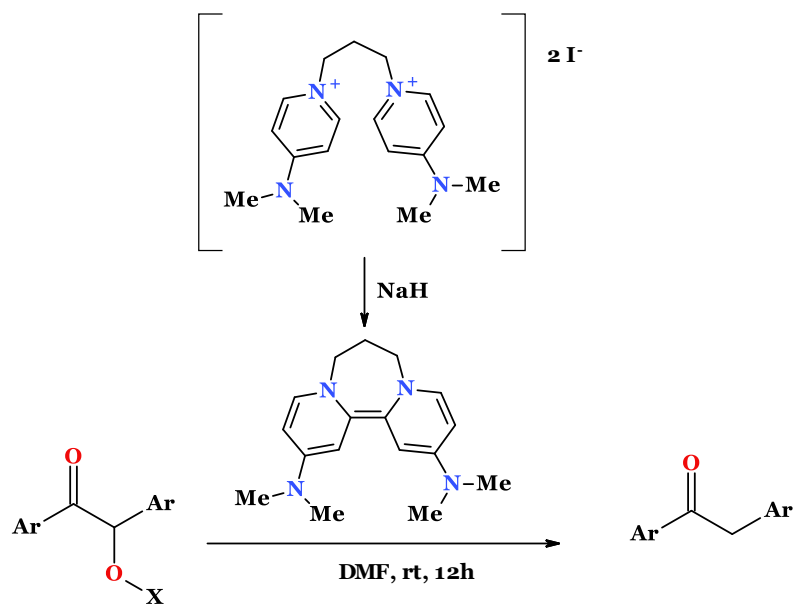


Рис. 4.41. Механізм відновлення бензилових спиртів з використанням PhSiH₃ та каталізатора Ph₃P=O

4.2.5. Дегідроксилювання ацилоїнів

Метод відновлення похідних ацилоїну із застосуванням донора електронів (димеру піридиніліденкарбену) дозволяє здійснювати дегідроксилювання без участі металів (рис. 4.42). Для сполук, які містять електроноакцепторні замісники, реакція відбувається вже за кімнатної температури (Cutulic et al., 2009).



X = Ac, Bz, Piv, Ms.

Рис. 4.42. Схема відновлення похідних ацилоїну

Запропонований механізм включає перенесення одного електрона (SET) із утворенням кетильних радикалів та енолятів, які після протонування дають відповідні кетони (рис. 4. 43).

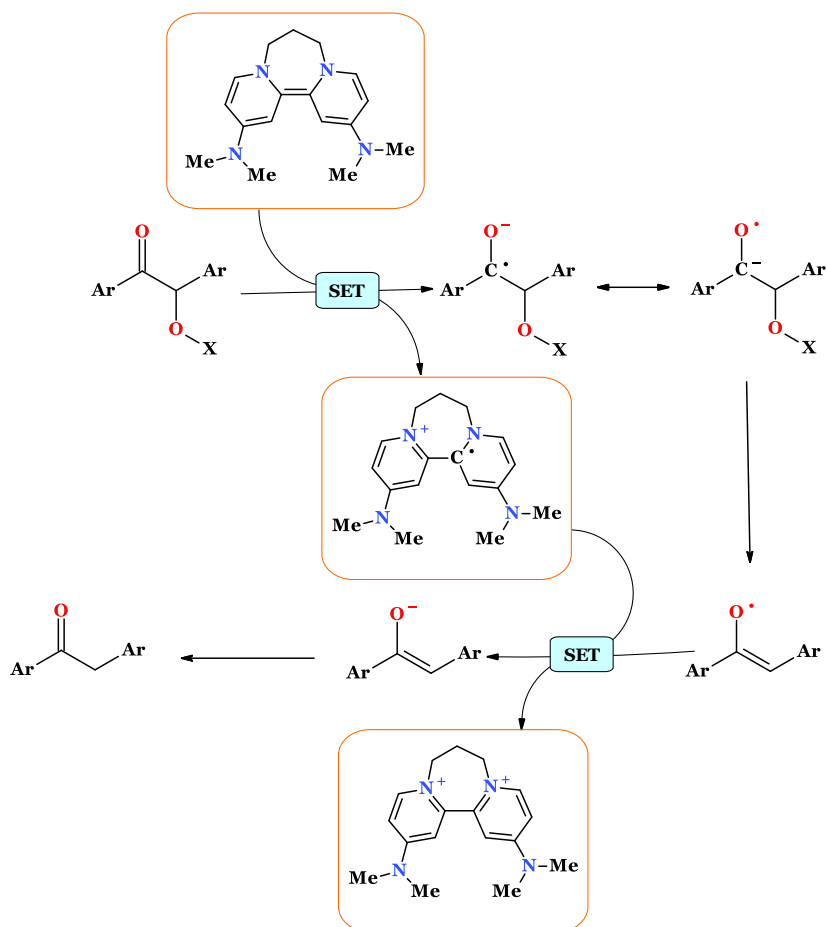


Рис. 4.43. Механізм відновлення похідних ацилоїну

Нещодавно (*Zade et al., 2023*) запропоновано новий метод прямого дегідроксилювання α -гідрокси- та α,β -дигідроксикетонів за допомогою PhMe_2SiLi у присутності оцтового ангідриду (рис. 4. 44).

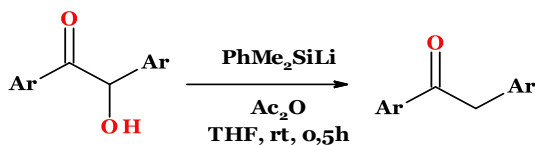


Рис. 4.44. Схема відновлення ацилоїну за допомогою PhMe_2SiLi у присутності оцтового ангідриду

4.2.6. Дегідроксилювання заміщених мигдалевих кислот

Традиційні методи отримання фенілацетатів часто передбачають використання дорогих металічних каталізаторів та жорстких умов реакції, що значно обмежує їхнє широке застосування. Одним із сучасних підходів до утворення заміщених фенілацетатів є дегідроксилювання синтетично доступних заміщених мигдалевих кислот. Запропонований (*Milne et al., 2011*) підхід усуває вище наведені недоліки і ґрунтується на використанні NaI як каталізатора. Він ініціює *in situ* утворення йодоводневої кислоти у присутності H_3PO_3 як відновника, що дозволяє уникнути прямого використання HI (рис. 4. 45).

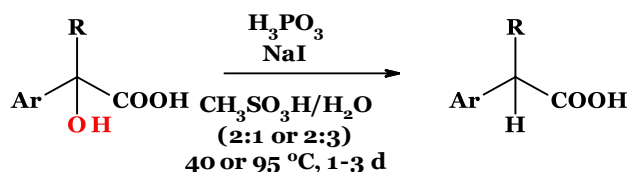


Рис. 4.45. Схема дегідроксилювання заміщених мигдалевих кислот

Проведені дослідження підтвердили високу селективність перетворення мигдалевих кислот у фенілоцтові без утворення побічних реакцій, навіть у багатокілограмових масштабах. Розроблений метод дозволяє легко відновлювати як електронодонорні, так і електроноакцепторні похідні, включаючи α -заміщені субстрати.

4.2.7. Дегідроксилювання фенолів

Дегідроксилювання фенолів — важливий процес у сучасному органічному синтезі, який дозволяє селективно видаляти гідроксильні групи з ароматичних систем. Один із сучасних підходів передбачає Pd/C -каталізоване дегідроксилювання фенолів через їх проміжні естери у вигляді трифлатів або мезилатів з подальшим відновленням за допомогою магнію в метанолі за кімнатної температури (*Sajiki et al., 2006*). Досліджено, що додавання амоній ацетату до суміші суттєво впливає на реакційну здатність і швидкість перебігу реакції (рис. 4. 46).

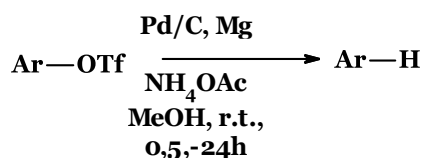


Рис. 4.46. Схема дегідроксилювання фенолів через проміжні трифлати

Запропонований механізм редуктивного дегідроксилювання передбачає на першій стадії перенесення одного електрона (SET) від металевого магнію на ароматичне кільце, активоване паладієвим каталізатором (рис. 4.47). Утворений аніон-радикал далі зазнає елімінування сульфонатної групи (наприклад, трифлюорметансульфонату), що призводить до формування арильного радикала і, врешті, до відновленого арену. У випадку арилтозилатів це перенесення електрона переважно спрямоване на електронодефіцитне кільце тозилної групи, а не на фенольне ядро, що і блокує перебіг реакції та пояснює її неефективність для таких субстратів.

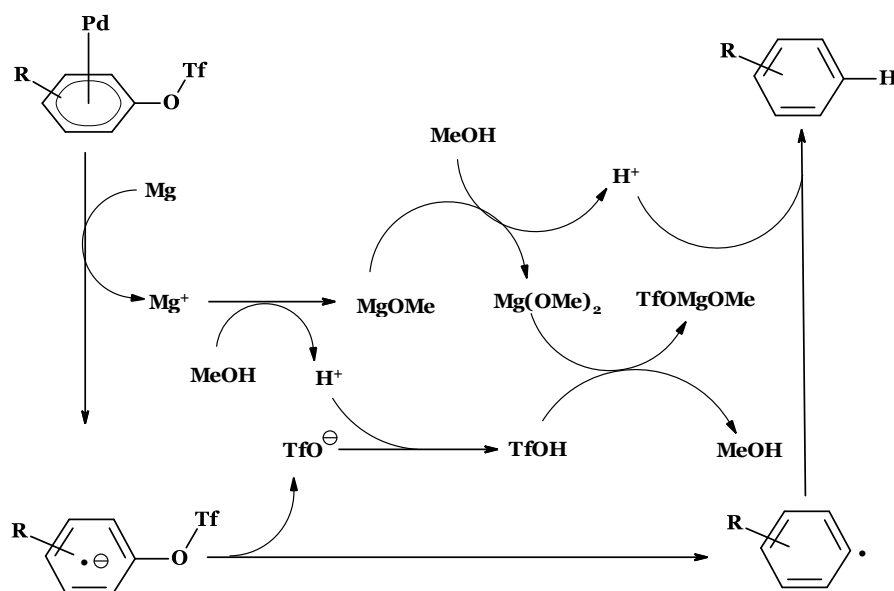


Рис. 4.47. Механізм дегідроксилювання фенолів через проміжні трифлати магнієм в метанолі

Також розроблено каталізатор на основі нікелю, іммобілізованого на поверхні графіту (Ni/C), який також було використано для хемоселективного відновлення арильних тозилатів і мезилатів (*Lipshutz et al., 2006*). Реакцію проводили у диметилформаміді за температури 120 °C із застосуванням диметиламіноборану як відновника (рис. 4.48).

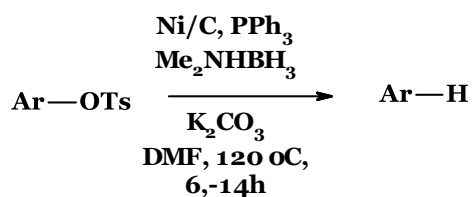


Рис. 4.48. Схема відновлення арильних тозилатів на нікелевому каталізаторі

Даний метод продемонстрував високу селективність та толерантність до карбонільних, естерних та амідних груп. Також слід відмітити, що каталізатор проявляє стабільну активність у багаторазових циклах і може бути повторно використаний неодноразово. Додатково встановлено, що мікрохвильове опромінення значно скорочує час цієї реакції.

4.3. Гідродамінування

Гідродамінування є важливим процесом в органічній хімії, особливо в хімії ароматичних сполук, де аміногрупи виявляють виражений орієнтуючий характер. Традиційно деамінування ароматичних амінів здійснюється через діазотування з утворенням солей діазонію, які далі відновлюють дією гіпофосфористої кислоти, боргідридів або інших відновників.

Альтернативні методи деамінування зустрічаються рідко. Один із таких передбачає амінування арилметансульфонамідів за допомогою хлораміну в лужному середовищі з утворенням арилметансульфонілгідразинів (*Wang & Guziec, 2001*). Такі проміжні сполуки зазнають елімінування метансульфінової кислоти, утворюючи діазени, які далі втрачаючи молекулу азоту перетворюються на деаміновані продукти (рис. 4. 49).

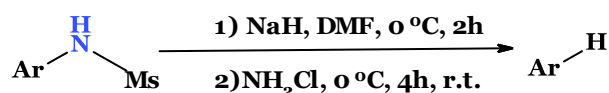


Рис. 4.49. Схема гідродамінування ароматичних амінів

Механізм даного перетворення представлено на рис. 4.50.

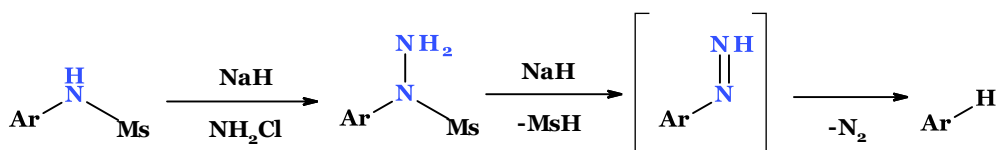


Рис. 4.50. Механізм гідродамінування ароматичних амінів

У іншому дослідженні представлено метод відновлювального деамінування з використанням гідросиланів у присутності каталізатора три(пентафлюорофеніл)борану, який забезпечує селективне розщеплення зв'язків С–N у первинних, вторинних і третинних амінах, а також у гетерокумуленах, таких як ізоціанати та ізотіоціанати (*Fang & Oestreich, 2020*).

Оптимізація умов реакції показала, що найкращі результати досягаються у розчині 1,2-дифторбензену при температурі 120 °C (рис. 4. 51).

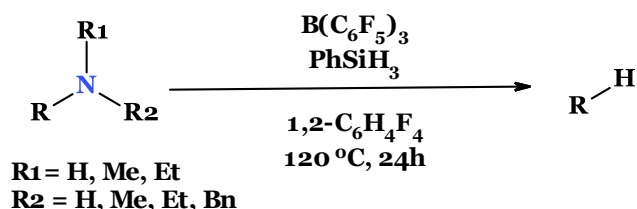


Рис. 4.51. Схема відновлювального деамінування з використанням гідросиланів

Метод є сумісним із широким спектром амінів — бензильних, аліфатичних і навіть фармацевтично активних сполук, зокрема сертраліну та меклізину. Спостерігалось, що аміни з електронодонорними замісниками реагують ефективніше, ніж аміни з електроноакцепторними групами, що вказує на ймовірну участь карбокатионних проміжних сполук у механізмі реакції.

Також описано (*Berger et al., 2021*) м'який та селективний метод прямого деамінування первинних амінів через ізодіазенові проміжні сполуки (рис. 4. 52).

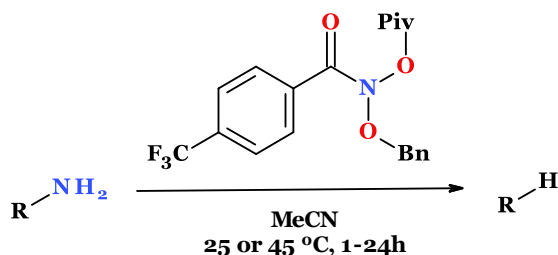


Рис. 4.52. Схема прямого деамінування первинних амінів через ізодіазенові проміжні сполуки

У реакції використовують аномерний амід, який сприяє утворенню первинного ізодіазену. Останній, у свою чергу, розкладається з утворенням вільних радикалів, що запускають ланцюгову реакцію переносу атома гідрогену (рис. 4. 53).

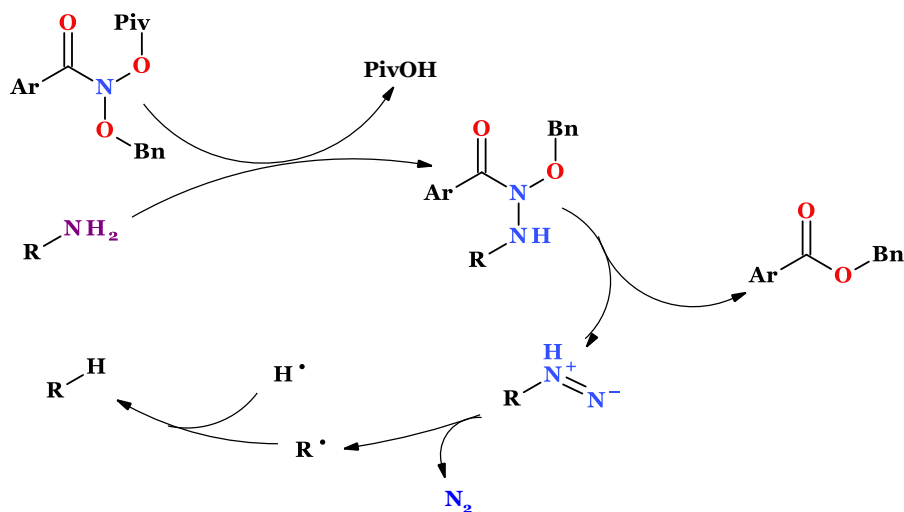


Рис. 4.53. Механізм прямого деамінування первинних амінів через ізодіазенові проміжні сполуки

На відміну від класичних методів, які потребують попередньої активації аміногрупи або жорстких умов, це перетворення відбувається в м'яких умовах. Запропонований підхід забезпечує ефективне вибіркоче видалення аміногруп без ушкодження інших функціональних фрагментів, що робить його придатним для пізньої функціоналізації складних молекул.

Нещодавно (*Aida et al., 2024*) запропоновано селективний метод розриву зв'язку C–N в ненапружених піролідинових структурах із застосуванням фоторедокс-каталізу в присутності з кислотою Льюїса (рис. 4. 54).

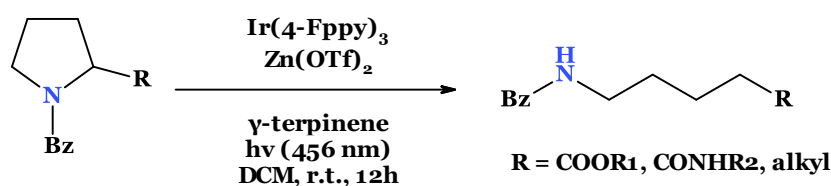


Рис. 4.54. Схема розриву зв'язку C–N в ненапружених піролідинових структурах

Реакція базується на перенесенні одного електрона (SET) до карбонільної групи аміду, ініційованого фотокаталізатором $\text{Ir}(4\text{-Fppy})_3$ та активованого цинк трифлатом ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$) під опроміненням синім світлодіодом (456 нм) (рис. 4. 55).

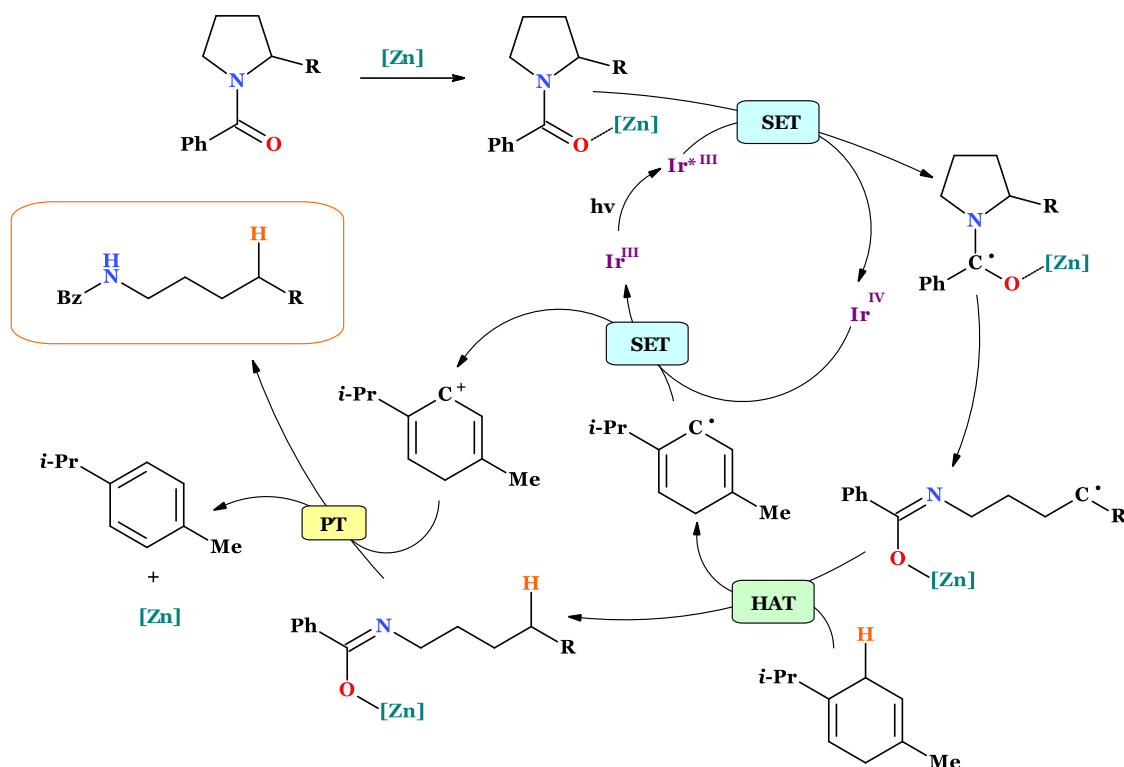


Рис. 4.55. Механізм розриву зв'язку C–N в ненапружених піролідинових структурах

Це забезпечує вибірковий розрив зв'язку C₂-N і дозволяє здійснювати перебудову гетероциклічного каркасу навіть з утворенням азиридинів, γ-лактонів і тетрагідрофуранів (рис. 4. 56).

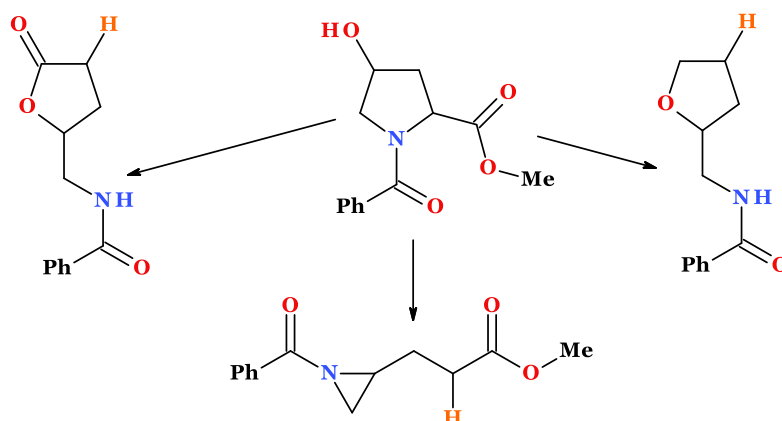


Рис. 4.56. Напрямки перебудову піролідинового каркасу

Оптимальні умови включають використання Zn(OTf)₂ в CH₂Cl₂.

Крім того, реакція придатна до міжмолекулярного радикального приєднання з утворенням зв'язків C–C, що відкриває можливості для регіоселективних і стереоселективних перетворень. Метод є перспективним інструментом у синтезі азотовмісних сполук та розширює доступ до структурно складних молекул шляхом селективного розриву зв'язку C–N.

4.4. Відновлення солей діазонію

Відновлення солей діазонію є дієвим методом дефункціоналізації ароматичних амінів, що широко використовується в органічному синтезі. Реакція дає змогу замінювати діазогрупу (–N₂⁺) на атом гідрогену. Такий підхід дозволяє селективно видаляти аміногрупу без порушення інших функціональних груп у молекулі.

Класично відновлення здійснюється за участі ряду м'яких відновників: гіпофосфориста кислота (H₃PO₂), етанол, натрій борогідрид, аскорбінова кислота або порошок заліза за присутності кислоти. Найбільш поширеним є застосування H₃PO₂, яка забезпечує м'які умови реакції та високу хемоселективність.

Цей метод є особливо корисним у випадках, коли необхідно видалити аміногрупу на пізніх етапах цільового синтезу, зберігаючи інші чутливі до відновлення групи в молекулі.

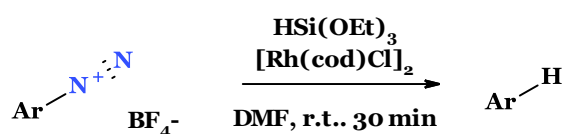


Рис. 4.57. Схема гідродезазотування тріетоксисиланом

Також було повідомлено про розробку нового методу гідродезазотування із застосуванням тріетоксисилану в присутності каталізатора Rh(I) (Tang et al., 2010), що дозволяє ефективно відновлювати солі арилдіазоній тетрафлуороборати до відповідних аренів у безводних умовах (рис. 4. 57). Цей підхід виявився м'якшим та більш загальним, ніж класичні методи і особливо корисним для функціоналізованих ариламінів.

4.5. Деацилування

Традиційно деацилування є зняттям захисних ацильних груп з гідроксильної або аміногрупи. Однак є методи заміни ацильної групи і на атом гідрогену з розривом карбон-карбон зв'язку. У дослідженні (Zhou & Dong, 2022) представлено новий м'який метод, який дає змогу вибірково вводити один, два або три атоми гідрогену або дейтерію в неактивовані положення без використання спрямовуючих груп. Ключову роль у перебігу реакції відіграє *N*-метилпіколіногідрозонамід (МРНА), який сприяє ефективному розриву С–С зв'язку (рис. 4. 58).

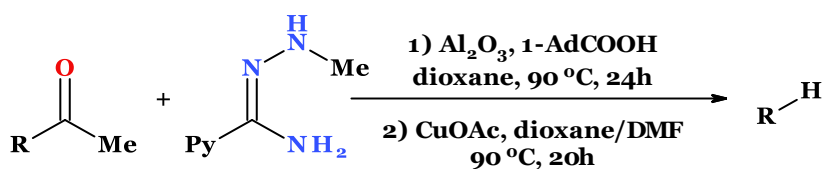


Рис. 4.58. Схема деацилування кетонів

Механізм реакції представлено на рис. 4.59.

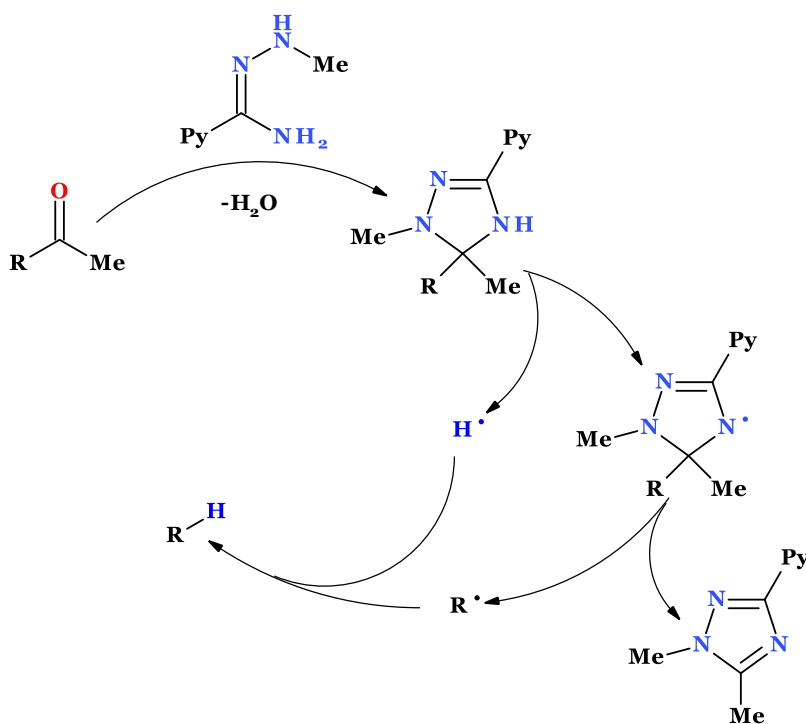


Рис. 4.59. Механізм деацилування кетонів

У іншому дослідженні (*Zhang et al., 2023*) запропоновано ефективний метод деацилування-галогенування різних метилкетонів із отриманням відповідних алкілгалогенідів з високими виходами.

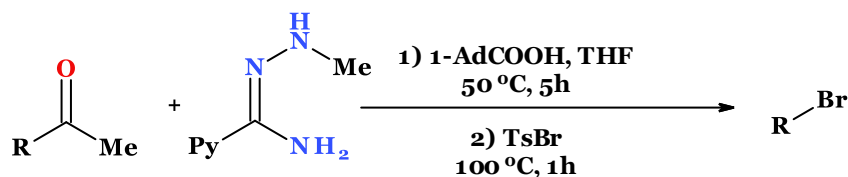


Рис. 4.60. Схема деацилування-галогенування кетонів

Метод також базується на застосуванні *N'*-метилпіколіногідрозонаміду, який утворює тріазольний проміжний продукт. Останній потім генерує алкільні радикали, які галогенуються, наприклад, тозилбромідом (рис. 4. 60).

4.6. Деціанування

Деціанування — це відщеплення ціаногрупи (–CN) від органічної сполуки, зазвичай з утворенням відповідного алкану або арену. Цей тип реакції відіграє важливу роль у модифікації молекул, особливо під час пізніх етапів органічного синтезу, коли необхідно видалити допоміжну групу або замінити її на іншу.

Сучасні методи деціанування часто ґрунтуються на використанні каталізу перехідними металами, наприклад, родієм (*Tobisu, et al., 2008*). Такий метод забезпечує ефективне видалення ціаногрупи з широкого кола субстратів — ароматичних, бензильних і алкільних нітрилів — із високою толерантністю до функціональних груп, таких як естери, аміни, амідни, етери та боронові естери (рис. 4. 61).

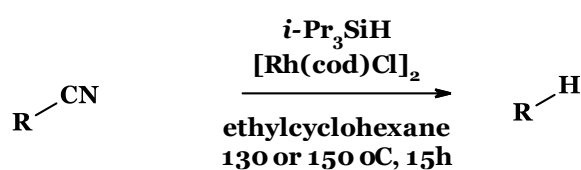


Рис. 4.61. Схема відновного деціанування

Оптимізація реакційних умов із використанням тріізопропілсилану та фосфітного ліганда $P(OBu)_3$ дозволила досягти високих виходів, зокрема у випадках стерично утруднених нітрилів.

Особливістю деяких варіантів деціанування є можливість його використання у трансформаціях, де ціаногрупа виконує роль спрямовуючої. Наприклад, після спрямованої активації С–Н зв'язку ціаногрупу можна селективно видалити, отримуючи нові продукти з високою регіоселективністю.

Інший метод (*Ding et al., 2019*) ґрунтується на використанні одноелектронного переносу (SET) для селективного розриву зв'язку С–CN.

Реакція відбувається за участі натрію, 15-краун-5 етеру та води, без потреби у використанні рідкого аміаку, що традиційно застосовується в умовах Берча (Na/NH₃) (рис. 4. 62).

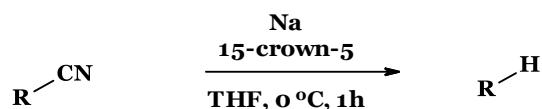


Рис. 4.62. Схема відновного деціанування натрієм

Автори припускають, що за умов Na/15-crown-5 радикальний аніон, який утворюється після першого перенесення електрона, зазнає швидкого гомолізу зв'язку C–CN, утворюючи радикал, який у підсумку перетворюється на бажаний продукт (рис. 4. 63).

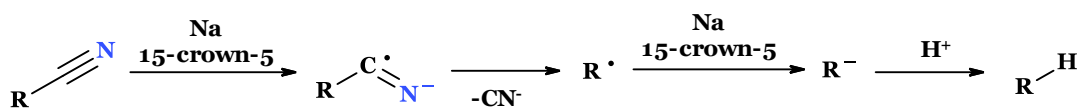


Рис. 4.63. Механізм відновного деціанування натрієм

Таким чином, деціанування є цінною стратегією в органічному синтезі, яка поєднує селективність, функціональну сумісність та відносно м'які умови проведення реакції, що робить її корисною як для лабораторних досліджень, так і промислового синтезу.

4.7. Відновне десульфування тіолів

Відновлення тіолів до алканів є важливим перетворенням в органічному синтезі, яке дозволяє ефективно видалити тіольну групу (–SH) з молекули та замінити її атомом гідрогену. Найпоширенішим методом є застосування каталізатора Ренея (Raney-Ni), який у присутності водню або протонного розчинника, наприклад етанолу, забезпечує вибіркового розрив зв'язків C–S (*Hauptmann & Walter, 1962*).

Також розроблено метод із застосуванням [Mo(CO)₆] для видалення сульфгідрильних груп з тіолів. Реакція відбувається в ацетоні при 120 °C і забезпечує високі виходи продуктів (66–88%) (*Wang et al., 2014*) (рис. 4. 64).

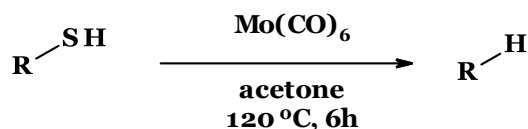


Рис. 4.64. Схема відновного десульфування тіолів із застосуванням [Mo(CO)₆]

Даний метод відзначається толерантністю до функціональних груп, таких як метоксильна, галогени, амідна, естерна та ціаногрупа, а також піридинові залишки, які зберігаються без змін — на відміну від традиційного підходу з використанням Ni-Raney.

4.8. Відновне десульфування тіоестерів

Відновлення тіоестерів ($R-S-R'$) є важливим методом в органічному синтезі, який дозволяє перетворити тіоестери на алкани або інші похідні через розрив зв'язку $C-S$.

Найпоширенішим методом є гідрогеноліз із використанням каталізатора Ренея ($Raney-Ni$) у присутності водню. Така реакція є основою раніше описаного відновлення Мозінго — процесу повного відновлення кетонів або альдегідів через проміжні тіоацеталі. У типових умовах ($Ni-Raney$ у спиртовому розчині за кімнатної або підвищеної температури) відбувається ефективно перетворення тіоестеру на відповідні алкани із супутнім утворенням нікель(II) сульфіді, який дезактивує каталізатор.

Відновну десульфурацію оксазолів також проводили з використанням каталізатора $Ni-Raney$ в етанолі за кімнатної температури (*Herrera et al.*, 2006) (рис. 4. 65).

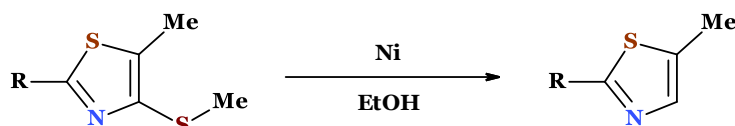


Рис. 4.65. Схема відновного десульфування оксазолів

Новий метод відновного розщеплення інертних $C-S$ зв'язків із використанням безлігандного нікелевого каталізу ефективно діє як на $C(sp^2)-SMe$, так і $C(sp^3)-SMe$ зв'язки і характеризується широкою сумісністю з функціональними групами, високою хемоселективністю та вибірковістю за положенням. На відміну від традиційних методів запропонована стратегія базується на застосуванні етилдиметилсилану як відновника (*Barbero, & Martin*, 2012) (рис. 4. 66).

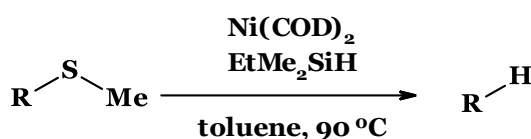


Рис. 4.66. Схема відновного десульфування тіоестерів із застосуванням етилдиметилсилану

Показано також вибіркочув активіацію бензильних $C(sp^3)-SMe$ зв'язків у присутності $C(sp^2)-SMe$, що підкреслює її селективність.

Запропонований метод має значний потенціал для селективної функціоналізації $C-S$ зв'язків у складних молекулах і дозволяє використовувати арилсульфіди як тимчасові спрямовуючі групи. Результати підкреслюють перспективність безлігандного нікелевого каталізу як потужного інструменту в органічному синтезі.

У іншому дослідженні (*Yamada et al.*, 2020) представлено ефективний метод одержання арилцинкових реагентів із

арилдиметилсульфонієвих трифлатів за присутності нікелевого каталізатора та цинкового пилу(рис. 4. 67).

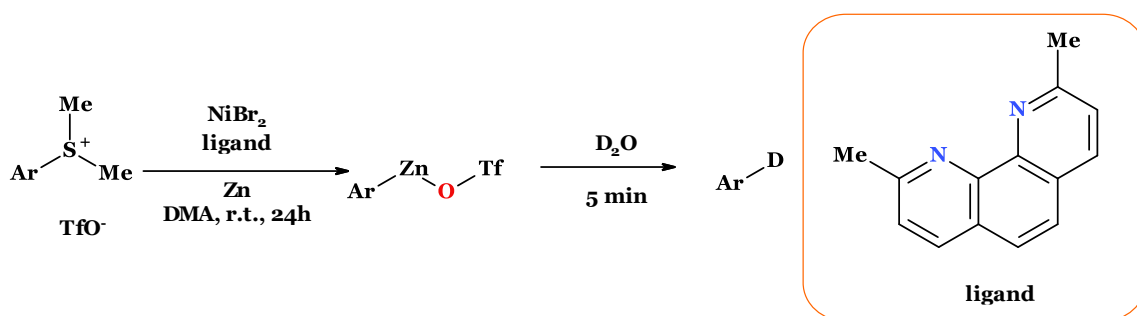


Рис. 4.67. Схема відновного десульфування арилдиметилсульфонієвих трифлатів

Процес відбувається через селективний розрив зв'язку C(sp²)-S за м'яких умов, що забезпечує отримання арилцинкових трифлатів, які придатні для подальших паладій- і мідь- каталізованих реакцій крос-сполучення.

На відміну від нейтральних арилсульфідів, арилсульфонієві солі забезпечують кращу ефективність окиснювального приєднання та знижують ризик дезактивації каталізатора. Оптимальні умови реакції включають використання 2,9-диметилфенантроліну як ліганду та DMA як розчинника.

4.9. Відновлення тіоамідів до амінів

Тіоаміди є гарними субстратами для отримання первинних амінів (*Li et al., 2024*), а використовуючи D₂O замість води як джерела атомів гідрогену стає можливим отримувати α,α-дидейтеровані аміни (рис. 4. 68).

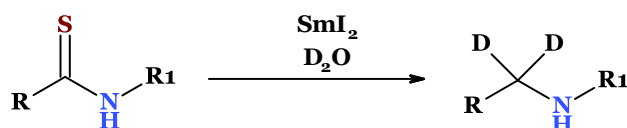


Рис. 4.68. Схема відновлення тіоамідів до амінів

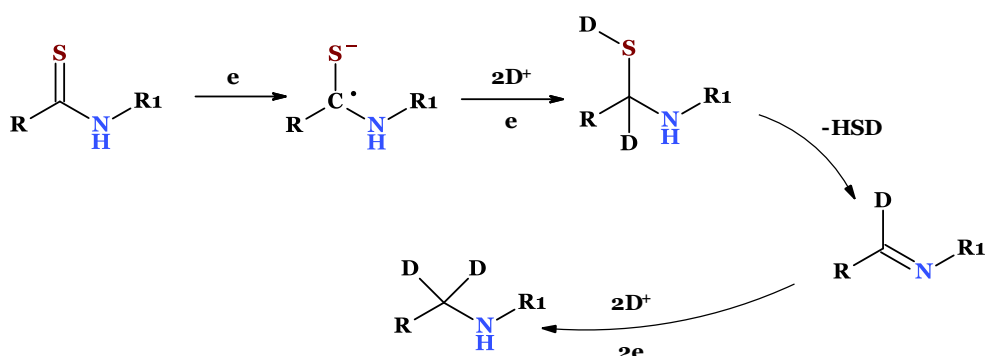


Рис. 4.60. Механізм відновлення тіоамідів до амінів

Реакція відбувається за механізмом одноелектронного переносу (SET) із використанням SmI_2 та D_2O через проміжний тіокетильний радикал без утворення спиртів, як побічних продуктів (рис. 4. 60).

4.10. Дегалогенування

Дегалогенування — це хімічна реакція, у якій атом галогену видаляються, зазвичай з утворенням кратного зв'язку або σ -зв'язку C-H.

4.10.1. Дегалогенування цинком

Синтез (*E*)-2-метилакрилатів було здійснено шляхом відновлення цинком 2-(бромметил)алкеноатів, отриманих із продуктів реакції Бейліса–Гільмана (*Fernandes et al.*, 2004). Цей підхід забезпечує високий вихід і стереоселективність без потреби у складних реагентах або багатоступневих процесах. Метод ґрунтується на перетворенні аддуктів Бейліса–Гільмана на (*Z*)-2-(бромометил)алк-2-еноати під дією HBr та H_2SO_4 , з подальшим відновленням цинком у кислому середовищі. Реакція ефективна для субстратів із β -аліфатичними замісниками і запобігає міграції подвійного зв'язку (рис. 4. 70).

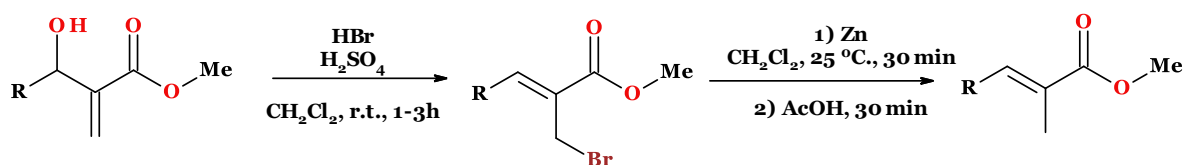
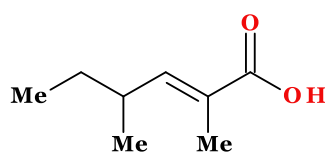


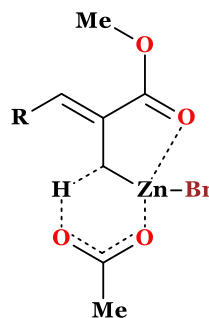
Рис. 4.70. Схема відновлення 2-(бромометил)алкеноатів цинком

Застосування цього методу продемонстровано на прикладі синтезу феромону самця мурахи — (*E*)-2,4-диметил-2-гексенової кислоти.



(*E*)-2,4-диметил-2-гексенова кислота

На перебіг реакції істотно впливають вибір розчинника, кількість цинку та умови проведення. Імовірно, механізм відновлення включає шестивалентний перехідний стан, що забезпечує збереження стереохімії подвійного зв'язку.



Перехідний стан відновлення 2-(бромометил)алкеноатів цинком

4.10.2. Дегалогенування перехідними металами

Бromo- та хлорозаміщення широко застосовуються для блокування положення в аренах, особливо для забезпечення регіоселективності при функціоналізації субстратів. Ці групи можна м'яко видалити за допомогою каталітичного гідрування (*Ramanathan & Jimenez, 2010*). Виявлено, що броміди відновлюються швидше та ефективніше, ніж хлориди, що дозволяє використовувати меншу кількість каталізатора. Зокрема, бромарени можуть бути селективно дегалогеновані навіть у присутності таких чутливих функціональних груп, як нітро-, хлоро-, ціано-, карбонільної або карбоксильної. Такий підхід є зручним для селективної модифікації ароматичних сполук на пізніх етапах синтезу цільових продуктів. Наприклад, для синтезу 2-нітробензойної кислоти як субстрат було використано 2-нітро-4-бромобензойну кислоту (рис. 4. 71).

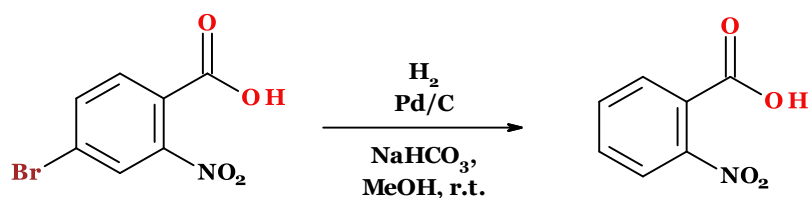


Рис. 4. 71. Схема каталітичного дегалогенування на паладії

Також розроблено ефективний метод відновного дейодування арилйодидів за допомогою паладію, іммобілізованого на кремнеземному наноносії (*Matsukawa & Yamada, 2022*). Реакція проводиться під дією мікрохвильового випромінювання в присутності тріетаноламіну, який виступає «жертвеним» відновником (рис. 4. 72).

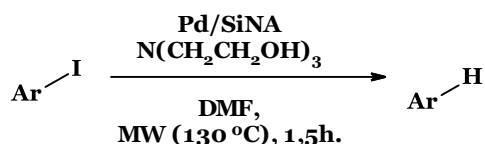


Рис. 4.72. Схема каталітичного дейодування на паладії

Процес проходить в аеробних умовах і забезпечує високі виходи цільових аренів. Відсутність мікрохвильового опромінення унеможливорює перебіг реакції, що підкреслює ключову роль цього фактора в активації системи.

Описано також ефективний метод каталітичного відновного дегалогенування арилхлоридів до аренів із використанням нікелю на активованому вугіллі (Ni/C) (*Lipshutz et al., 2001*). Процес здійснюється у киплячому ацетонітрилі в присутності $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$ і K_2CO_3 , що забезпечує високий ступінь перетворення (рис. 4. 73). Описаний метод відзначається високою толерантністю до вологи й сумісністю з різними функціональними групами, що робить його цінним для тонкого органічного синтезу.

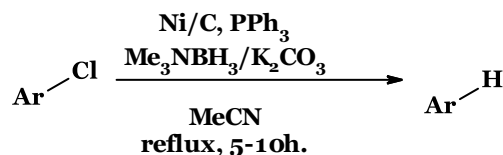


Рис. 4.73. Схема каталітичного дехлорування на нікелі

Використання фосфінових лігандів, зокрема трифенілфосфіну (PPh₃), є ключовим фактором для досягнення високих виходів. Застосування силанів як донорів гідрид-іонів супроводжувалося значним вибуговуванням нікелю з поверхні каталізатора, що обмежує їх придатність.

Метод успішно застосовано також для дегалогенування поліхлорованих біфенілів, що свідчить про його потенціал також у сфері екологічної хімії.

4.10.3. Дегалогенування з використанням солей

Дегалогенування арилгалогенідів за участі паладієвого каталізатора без лігандів здійснюється у водному середовищі з використанням тетраметилдисилоксану (TMDS) як джерела водню, що генерується *in situ* (Bhattacharjya et al., 2015). Реакція відбувається за кімнатної температури для арилбромідів і арильодидів, а для арилхлоридів — при легкому нагріванні (рис. 4. 74).

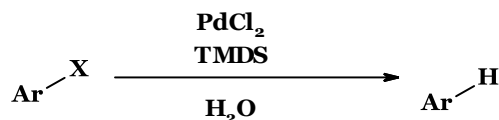


Рис. 4.74. Схема каталітичного дегалогенування на PdCl₂

TMDS продемонстрував найвищу активність серед протестованих силанів, а сама методика характеризується сумісністю з різними функціональними групами — альдегідами, кетонами, нітросполуками, подвійними зв'язками.

Описано генерування гідриду індію (Cl₂InH) шляхом трансметалювання індій хлориду (InCl₃) з тріетилсиланом (Et₃SiH) (Hayashi et al., 2004). На відміну від раніше відомої системи NaBH₄-InCl₃, де побічні реакції спричиняє супутній боран, використання Et₃SiH дозволяє уникнути таких ускладнень (рис. 4. 75).

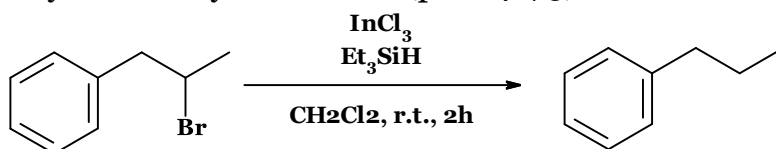


Рис. 4.75. Схема дегалогенування за допомогою InCl₃

Отриманий гідрид індію демонструє м'які умови реакції, низьку токсичність і простоту в приготуванні з доступних реагентів, що робить його перспективною альтернативою традиційному Bu_3SnH у відновних процесах органічного синтезу.

Також розроблено селективний метод відновлення α,α,α -трифлуоротолуенів до відповідних толуенів з розривом зв'язків C–F за допомогою LiAlH_4 за присутності ніобій(V) хлориду як каталізатора (*Fuchibe et al., 2007*). Реакція проводиться в 1,2-диметоксиетані (DME) та забезпечує високі виходи (до 96%) за м'яких умов (рис. 4. 76).

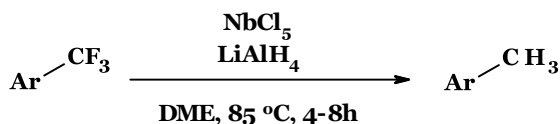


Рис. 4.76. Схема дегалогенування α,α,α -трифлуоротолуенів

Запропонований підхід демонструє високу селективність: відновлення відбувається лише в бензильному положенні, не зачіпаючи фторовані ароматичні замісники. Метод також ефективний для часткового або повного відновлення бістрифлуорометильних похідних залежно від кількості LiAlH_4 . Контрольні експерименти підтвердили ключову роль ніобієвого каталізатора, оскільки за його відсутності реакція не завершувалася.

Система на основі самарій(II) броміду (SmBr_2) та гексаметилфосфаміду (НМРА) у середовищі тетрагідрофурану (*Knettle et al., 2001*) забезпечує м'яке відновлення алкілгалогенідів за кімнатної температури (рис. 4. 77).

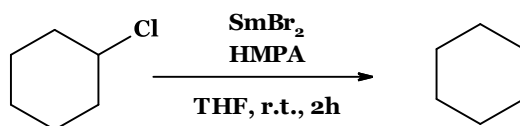


Рис. 4.77. Схема дегалогенування за допомогою системи $\text{SmBr}_2 \cdot \text{НМРА}$

Незважаючи на практичну цінність системи, точна структура активного відновника залишається невизначеною, що відкриває перспективи для подальших досліджень.

4.10.4. Дегалогенування металокомплексами

Гідродегалогенування органічних галогенідів із застосуванням каталізатора $[\text{RuCl}_2(p\text{-сумене})]_2$ та ізопропанолу, як розчинника і як джерела водню, дозволяє забезпечуючи високі, іноді кількісні, виходи цільових продуктів (*You et al., 2017*) (рис. 4. 78). Реакція сумісна з різними функціональними групами, включно з кислотними та основними, і зберігає ефективність при масштабуванні навіть за низького завантаження каталізатора.

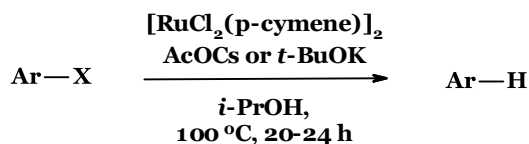


Рис. 4.78. Схема дегалогенування за допомогою системи $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ - ізопропанол

Механізм реакції передбачає окиснювальне приєднання галогеніду до комплексу Ru(II), далі відбувається β -гідрид-елімінування та відновне елімінування з відновленням каталізатора (рис. 4.79). Використання дейтерованого ізопропанолу підтверджує, що саме розчинник є джерелом гідрогену. Наведений метод є екологічно безпечною альтернативою традиційним процесам дегалогенування, особливо ефективний для зв'язків C-I та з меншою реакційною здатністю щодо C-Br і C-Cl.

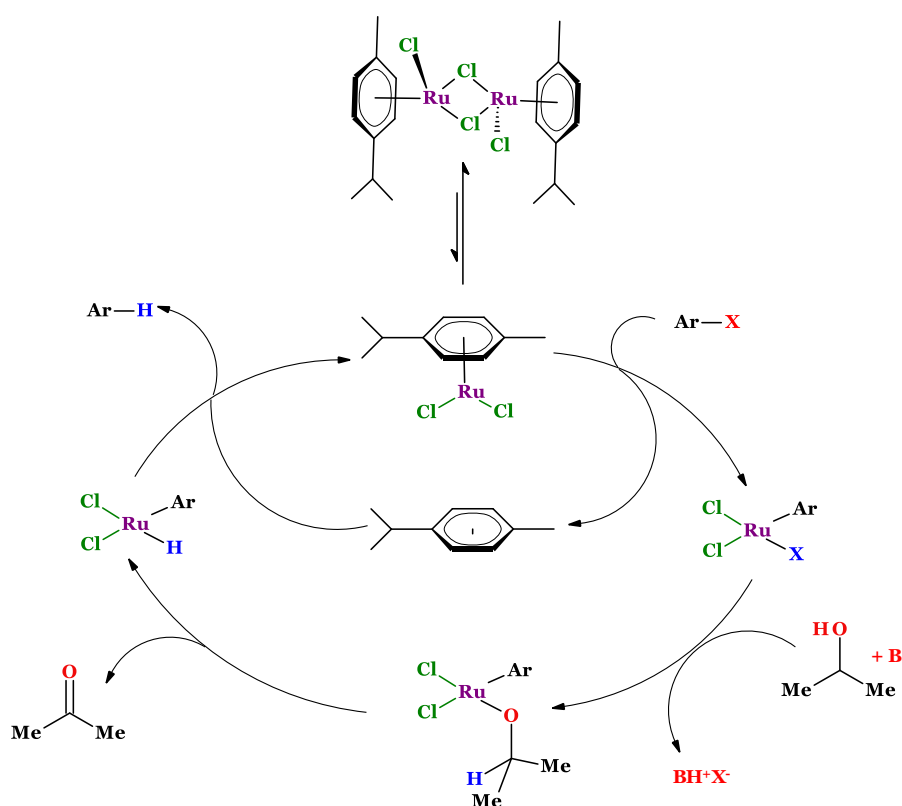


Рис. 4.79. Механізм дегалогенування за допомогою системи $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ - ізопропанол

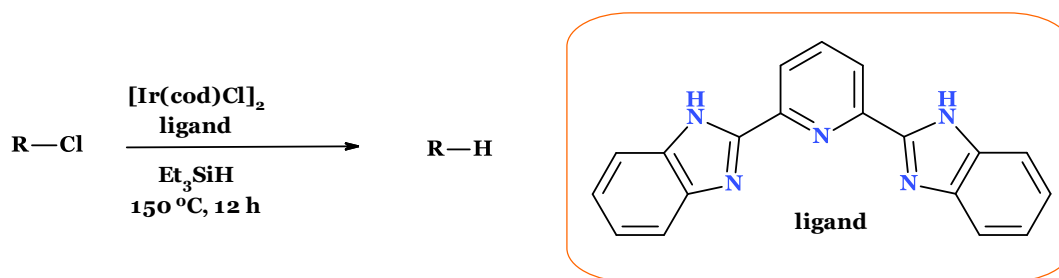


Рис. 4.80. Схема дегалогенування за допомогою системи $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ - 2,6-біс(бензімідазол-2-іл)піридин - Et_3SiH

Каталітична система, утворена з комплексу $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ і тридентатного ліганду 2,6-біс(бензімідазол-2-іл)піридину забезпечує селективне перетворення первинних, вторинних, третинних і бензильних С–Сl зв'язків на С–Н зв'язки з виходами до 99 % (*Fukuyama et al., 2021*) (рис. 4. 80).

Новий метод гідродехлорування первинних, вторинних і третинних алкілхлоридів із використанням DIBAL-H, як джерела гідриду, та купрумвмісного каталізатора дозволяє ефективно відновлювати неактивовані С–Сl зв'язки, що традиційно вважаються інертними до відновлення, та значно розширює межі застосування каталізу мідними гідридами (CuH) (*Yoon et al., 2024*) (рис. 4. 81). Оптимізовані умови реакції забезпечують високі виходи (до 98 %) для широкого кола субстратів, включаючи функціоналізовані алкілхлориди.

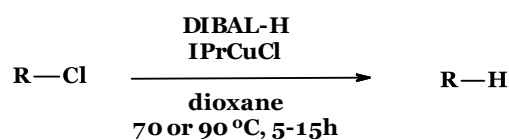


Рис. 4.81. Схема дегалогенування із використанням DIBAL-H

Дослідження вказують на радикальний перебіг реакції (рис. 4.82), що підтверджується експериментами, хоча для окремих сполук імовірна участь іонного механізму.

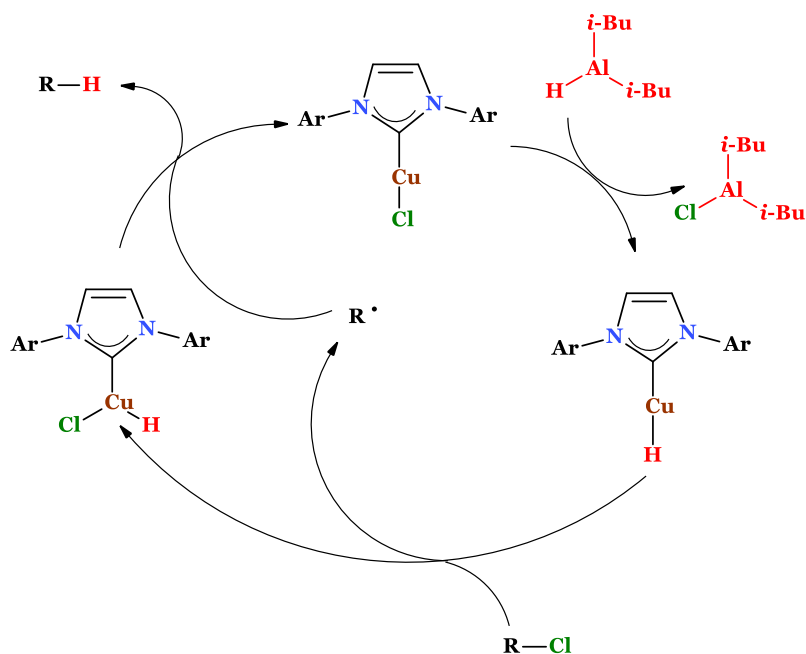


Рис. 4.82. Механізм дегалогенування із використанням DIBAL-H

4.10.5. Фотохімічне дегалогенування

Фотокаталізатор біс(диметиламіно)карбазол (CAR1) — застосовується для утворення радикалів з органохлоридів під дією УФ або видимого світла. Завдяки електронодонорним NMe_2 -групам, CAR1

характеризується високою відновною здатністю і здатен активувати неактивовані алкіл- та арилхлориди без участі металів. Унікальна здатність каталізатора поглинати видиме світло дозволяє здійснювати хімічні перетворення навіть при сонячному освітленні (*Matsubara et al., 2018*) (рис. 4. 83).

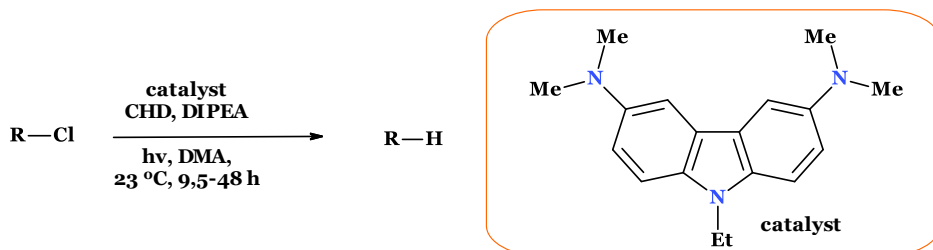


Рис. 4.83. Схема дегалогенування із використанням біс(диметиламіно)карбазолу

Реакція відбувається шляхом одноелектронного переносу від збудженого CAR1 до хлориду, що призводить до утворення радикала. Останній далі або відновлюється з утворенням відповідного вуглеводню (рис. 4. 84), або вступає в реакцію сполучення з електронозбагаченими аренами/гетероаренами з утворенням нових С–С зв'язків (рис. 4. 85).

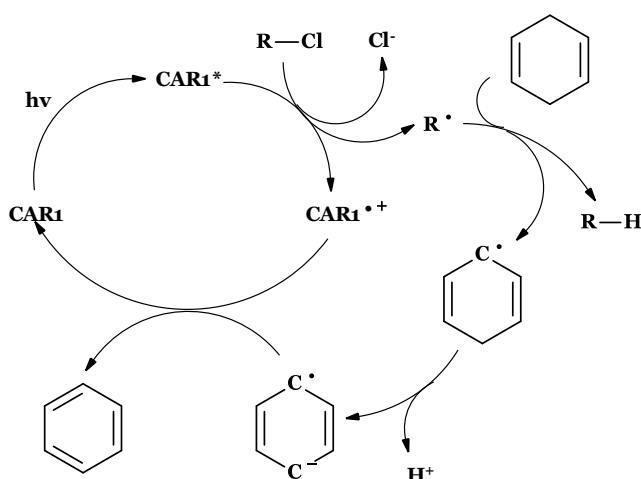


Рис. 4.84. Механізм дегалогенування із використанням біс(диметиламіно)карбазолу

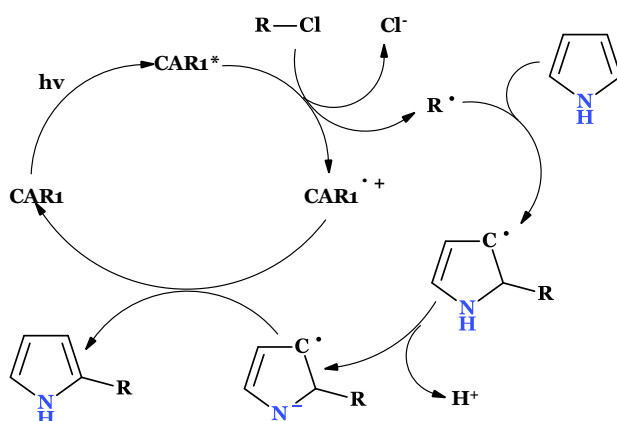


Рис. 4.85. Механізм дегалогенування із використанням біс(диметиламіно)карбазолу

Встановлено, що на вихід реакції значно впливають полярність розчинника, вибір основи та інтенсивність світла.

Фотокаталізатор, побудований на основі дифенілдибензокарбазолу (CBZ6), демонструє високу ефективність під час опромінення світлодіодами з довжиною хвилі 407 нм. Як джерело електронів в таких реакціях використовується натрій формиат, а роль донора атомів гідрогену виконує тіол (*Wang et al., 2023*) (рис. 4. 86).

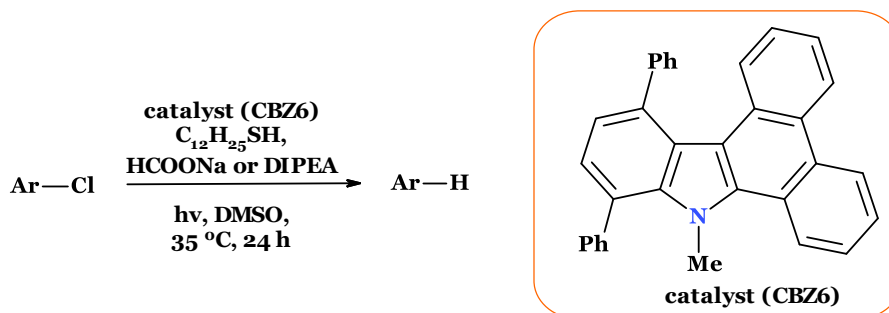


Рис. 4.86. Схема дегалогенування із використанням каталізатора на основі дифенілдибензокарбазолу

Запропонований підхід дозволяє ефективно відновлювати (гетеро)арилхлориди, броміди та йодиди до відповідних (гетеро)аренів.

Механізм реакції передбачає утворення радикального аніону з арилгалогеніду, який далі трансформується у фенільний радикал. Цей радикал приєднує атом гідрогену, що призводить до продукту дегалогенування (рис. 4. 87).

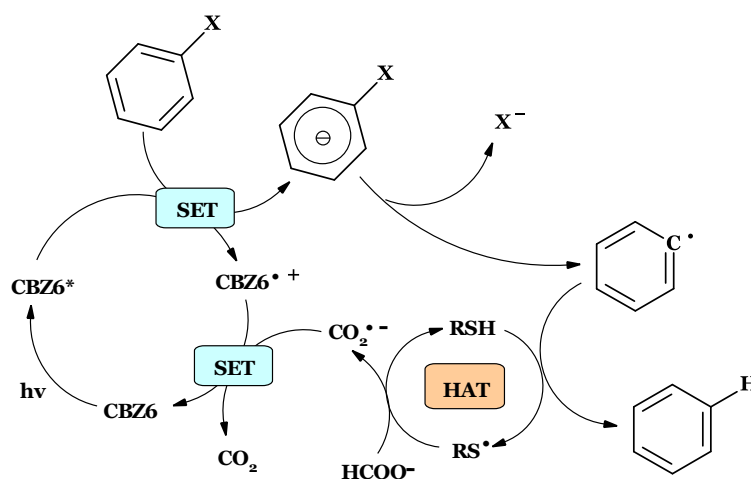


Рис. 4.87. Механізм дегалогенування із використанням каталізатора на основі дифенілдибензокарбазолу

Каталізатор CBZ6 є придатним до багаторазового повторного використання та характеризується толерантністю до багатьох функціональних груп.

Досліджено дегалогенування арилгалогенідів (у тому числі фторидів) під дією видимого світла без застосування перехідних металів. Реакція відбувається за участі синього LED-світла, основи tBuOK та ДМФА

як джерела гідрогену, забезпечуючи радикальне гідрування в м'яких умовах (*Ding et al., 2020*) (рис. 4. 88).

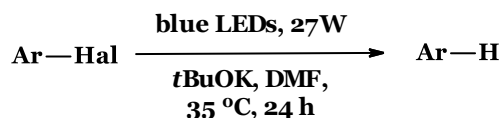


Рис. 4.88. Схема дегалогенування арилгалогенідів під дією видимого світла

На відміну від традиційних підходів, запропонована система не потребує токсичних реагентів чи високих температур, що робить її екологічно безпечнішою.

Дослідження механізму свідчать про радикальний шлях перебігу цієї реакції (рис. 4. 89).

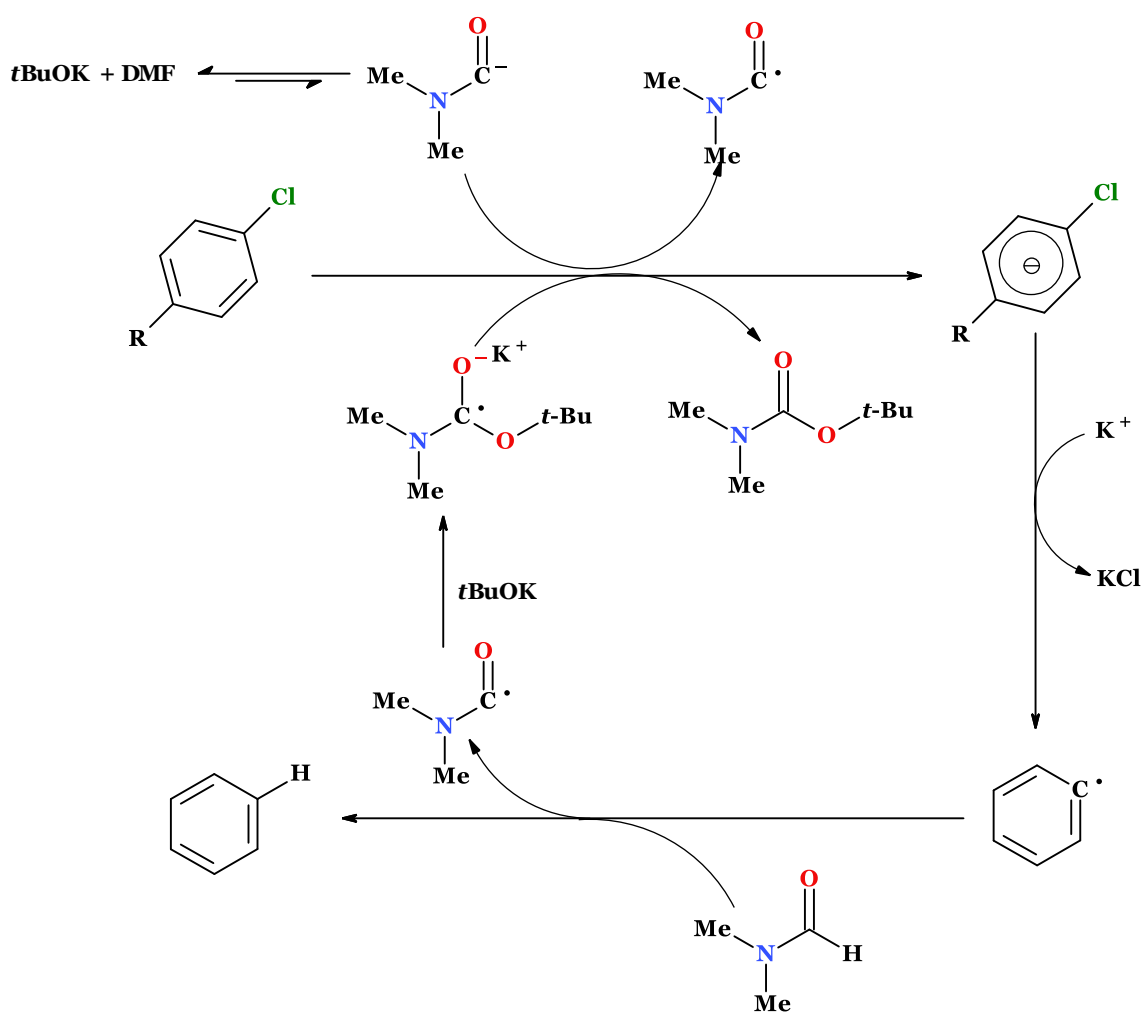


Рис. 4.89. Механізм дегалогенування арилгалогенідів під дією видимого світла

4.10.6. Дегалогенування естером Ганча

Відновне дегалогенування α -галогенкетонів за допомогою естеру Ганча під впливом видимого світла забезпечує високі виходи (до 98%) як для хлоридів, так і для бромідів, причому останні реагують швидше через нижчу енергію дисоціації зв'язку C-Br (*Lu & Yang, 2018*) (рис. 4. 90).

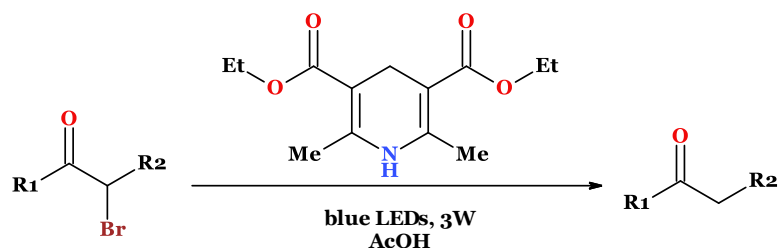


Рис. 4.90. Схема дегалогенування естером Ганча

Ароматичні сполуки реагують активніше: наявність електронодонорних замісників в арильному залишку або в α -положенні підвищує швидкість реакції, а електроноакцепторних— уповільнює.

Незважаючи на високу загальну ефективність, деякі субстрати (зокрема бромоацетилфероцен і 3-бромокамфора) виявилися інертними.

4.10.7. Орто-дейодування

Запропоновано (Talekar et al., 2005) простий і екологічно безпечний метод селективного дейодування орто-йодованих гідроксиаренів без використання металів чи відновників (рис. 4.91). Реакцію проводять у водному середовищі за участі третинних амінів, зокрема піридину, тріетиламіну та N-метилморфоліну.

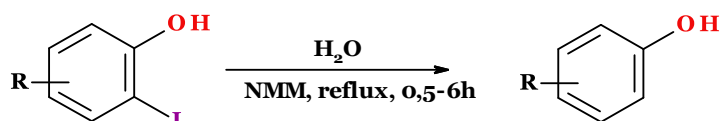


Рис. 4.91. Схема орто-дейодування, каталізованого водою

Описаний метод є ефективним для похідних фенолу, нафтолу та хінолінолу. Він забезпечує вибіркоче видалення йоду з орто-положення без впливу на пара-йодопохідні або інші чутливі до відновлення функціональні групи. Процес характеризується коротким часом, м'якими умовами та високими виходами.

Встановлено ключову роль фенольної гідроксогрупи та води як джерела протонів в механізмі реакції (рис. 4.92).

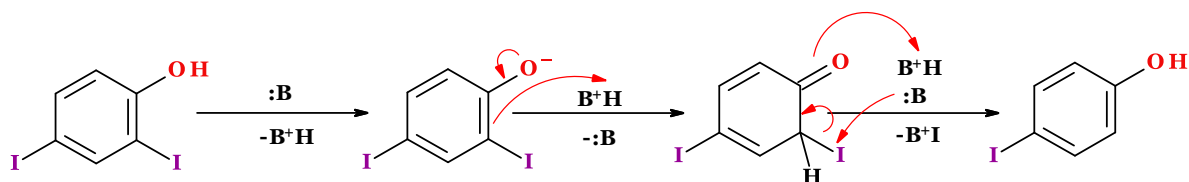


Рис. 4.92. Механізм орто-дейодування

Запропонований метод показав гарну регіоселективність та може слугувати як зручний підхід до зняття захисної групи, де атом йоду використовується як тимчасовий замісник.

4.10.8. Дегалогенування спиртами або альдегідами

Нещодавно (*Zheng et al., 2017*) запропоновано ефективний метод гідрування арилгалогенідів без застосування перехідних металів або каталізаторів в якому джерелом гідрогену використано альдегіди або спирти в лужному середовищі (рис. 4. 93). Виявлено, що бензальдегід (PhCHO) забезпечує швидше та ефективніше відновлення порівняно з бензиловим спиртом (BnOH). Запропонована еакція охоплює широкий спектр (гетеро)арилйодидів і бромідів, забезпечуючи високі виходи (до 99%).

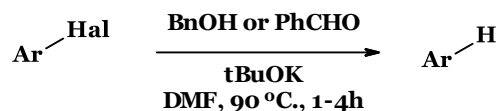


Рис. 4.93. Схема дегалогенування галогеноаренів спиртами або альдегідами

Дослідження підтверджують радикальний перебіг процесу із залученням бензоїльних радикалів. DMF тут слугує ініціатором, але не є головним донором гідрогену. Також встановлено, що розрив зв'язку C–H у PhCHO є лімітуючим етапом реакції (рис. 4. 94).

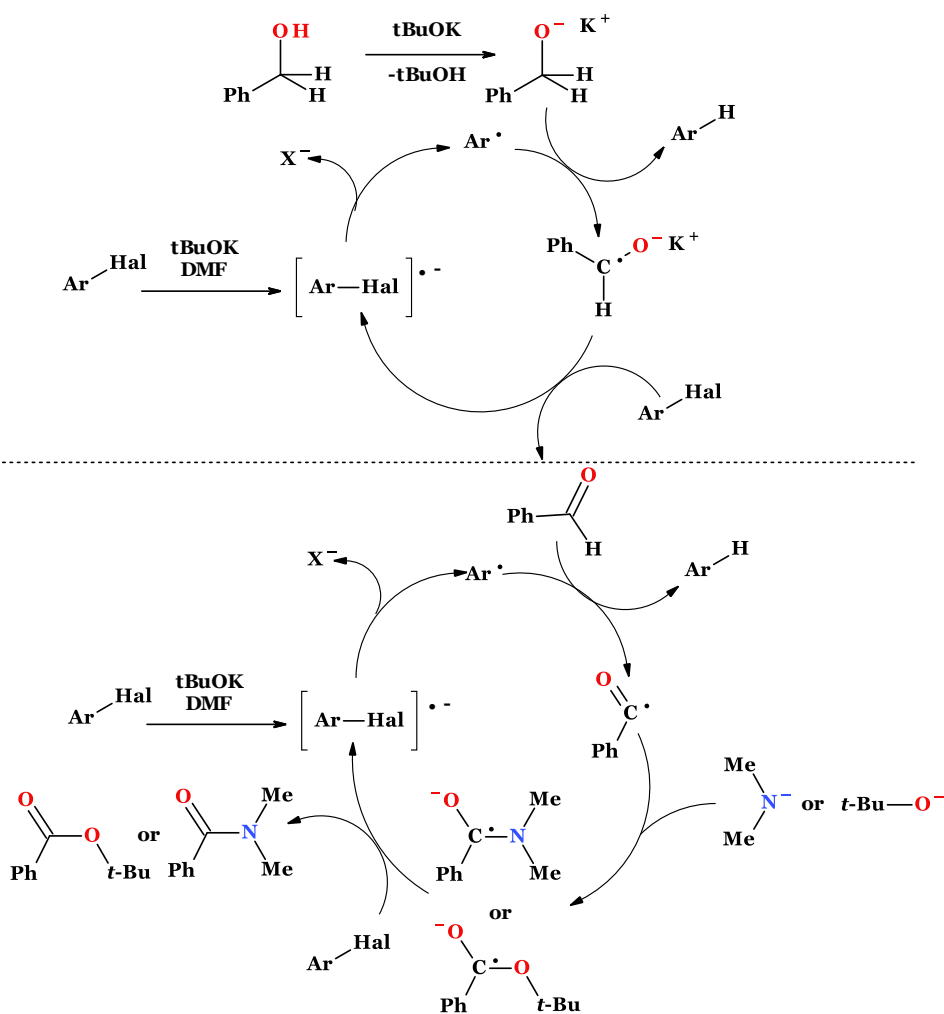


Рис. 4.94. Механізм дегалогенування галогеноаренів спиртами або альдегідами

У іншому дослідженні (Ueno *et al.*, 2016) продемонстровано ефективне відновлення арилгалогенідів до відповідних аренів із використанням ізопропанолу як одночасного відновника та розчинника (рис. 4. 95). Реакція проходить у присутності цезій карбонату як основи та ініціатора радикалів — ди-*трет*-бутилпероксиду або ди-*трет*-бутилгіпонітриу.

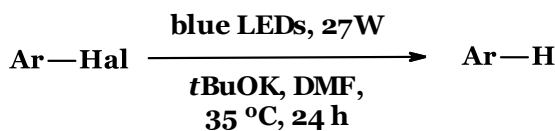


Рис. 4.95. Схема дегалогенування галогеноаренів пропан-2-олом

Відновлення арилбромідів і арилйодидів відбувається за механізмом одноелектронного переносу (SET), що робить метод придатним для м'яких умов органічного синтезу без потреби у перехідних металах (рис. 4. 96).

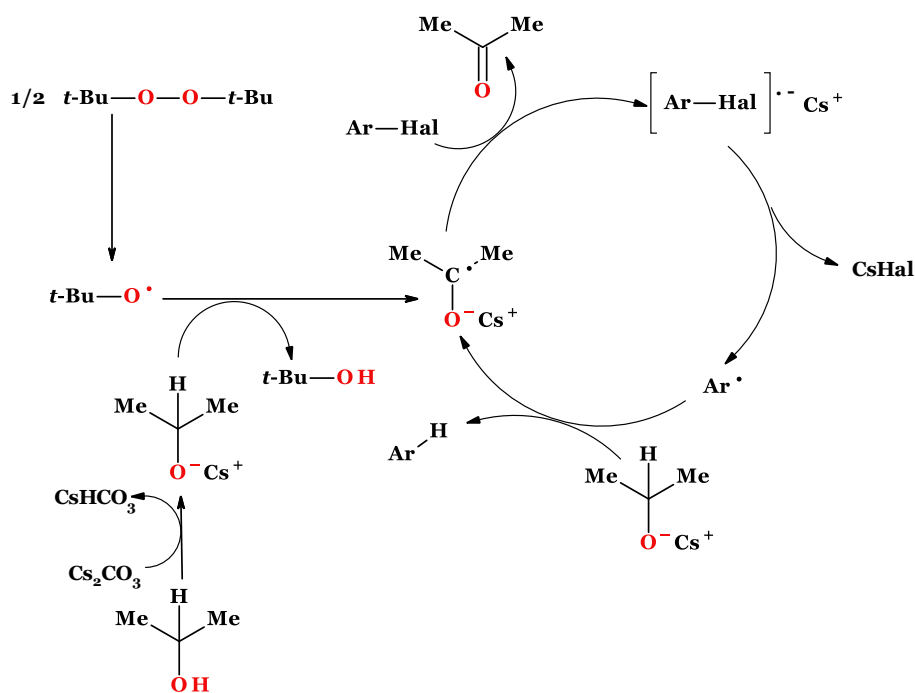


Рис. 4.96. Механізм дегалогенування галогеноаренів пропан-2-олом

Літературні джерела до розділу 4

1. Barton, D. H. R., Dowlatshahi, H. A., Motherwell, W. B., & Villemin, D. (1980). A new radical decarboxylation reaction for the conversion of carboxylic acids into hydrocarbons. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (15), 732.
doi:10.1039/c39800000732
2. Barton, D. H. R., Crich, D., & Motherwell, W. B. (1983). A practical alternative to the hunsdiecker reaction. *Tetrahedron Letters*, 24(45), 4979–4982.
doi:10.1016/s0040-4039(01)99826-0

- Barton, D. H. R., Crich, D., & Motherwell, W. B. (1983). New and improved methods for the radical decarboxylation of acids. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (17), 939.
doi:10.1039/c39830000939
- Ling, T., Poupon, E., Rueden, E. J., & Theodorakis, E. A. (2002). Synthesis of (-)-Ilimaquinone via a radical decarboxylation and quinone addition reaction. *Organic Letters*, 4(5), 819–822.
doi:10.1021/ol025501z
- Zhu, J., Klunder, A. J. ., & Zwanenburg, B. (1995). Synthesis of 6-functionalized tricyclodecadienones using Barton's radical decarboxylation reaction. Generation of tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decatrienone, a norbornene annulated cyclopentadienone. *Tetrahedron*, 51(17), 5099–5116.
doi:10.1016/0040-4020(95)98707-0
- Yoshimi, Y., Itou, T., & Hatanaka, M. (2007). Decarboxylative reduction of free aliphatic carboxylic acids by photogenerated cation radical. *Chemical Communications*, (48), 5244.
doi:10.1039/b714526h
- Cassani, C., Bergonzini, G., & Wallentin, C.-J. (2014). Photocatalytic decarboxylative reduction of carboxylic acids and its application in asymmetric synthesis. *Organic Letters*, 16(16), 4228–4231.
doi:10.1021/ol5019294
- Griffin, J. D., Zeller, M. A., & Nicewicz, D. A. (2015). Hydrodecarboxylation of carboxylic and malonic acid derivatives via organic photoredox catalysis: substrate scope and mechanistic insight. *Journal of the American Chemical Society*, 137(35), 11340–11348.
doi:10.1021/jacs.5b07770
- Hu, C. H., & Li, Y. (2023). Visible-light photoredox-catalyzed decarboxylation of α -oxo carboxylic acids to C1-deuterated aldehydes and aldehydes. *The Journal of organic chemistry*, 88(10), 6401–6406.
doi:10.1021/acs.joc.2c02299
- Mayer, T. S., Taeufer, T., Brandt, S., Rabeah, J., & Pospech, J. (2023). Photomediated hydro- and deuterodecarboxylation of pharmaceutically relevant and natural aliphatic carboxylic acids. *The Journal of Organic Chemistry*, 88(10), 6347–6353.
doi:10.1021/acs.joc.2c01664
- Lafrance, D., Bowles, P., Leeman, K., & Rafka, R. (2011). Mild decarboxylative activation of malonic acid derivatives by 1,1'-carbonyldiimidazole. *Organic Letters*, 13(9), 2322–2325.
doi:10.1021/ol200575c
- Mason, J., & Murphree, S. (2013). Microwave-assisted aqueous Krapcho decarboxylation. *Synlett*, 24(11), 1391–1394.
doi:10.1055/s-0033-1338701
- Yuan, M., Lou, M., Li, G., & Qi, X. (2024). Triflic anhydride promoted decarboxylative functionalization of α -amino acids. *Organic Letters*, 26(35), 7382–7386.
doi:10.1021/acs.orglett.4c02589

14. Lu, P., Sanchez, C., Cornella, J., & Larrosa, I. (2009). Silver-catalyzed protodecarboxylation of heteroaromatic carboxylic acids. *Organic Letters*, *11*(24), 5710–5713.
doi:10.1021/ol902482p
15. Goossen, L. J., Manjolinho, F., Khan, B. A., & Rodríguez, N. (2009). Microwave-assisted Cu-catalyzed protodecarboxylation of aromatic carboxylic acids. *The Journal of Organic Chemistry*, *74*(6), 2620–2623.
doi:10.1021/jo802628z
16. Al-Huniti, M. H., Perez, M. A., Garr, M. K., & Croatt, M. P. (2018). Palladium-Catalyzed Chemoselective Protodecarboxylation of Polyenoic Acids. *Organic Letters*, *20*(23), 7375–7379.
doi:10.1021/acs.orglett.8b03016
17. Barton, D. H., & McCombie, S. W. (1975). A new method for the deoxygenation of secondary alcohols. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (16), 1574–1585.
doi:10.1039/P19750001574.
18. Clive, D. L., & Wang, J. (2002). A tin hydride designed to facilitate removal of tin species from products of stannane-mediated radical reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, *67*(4), 1192–1198.
doi:10.1021/jo010885c
19. Oba, M., Suyama, M., Shimamura, A., & Nishiyama, K. (2003). Radical-based transformation of vicinal diols to olefins via thioxocarbamate derivatives: A simple approach to 2', 3'-didehydro-2', 3'-dideoxynucleosides. *Tetrahedron letters*, *44*(21), 4027–4029.
doi:10.1016/S0040-4039(03)00847-5
20. Liu, W. C., & Liao, C. C. (1999). The first total synthesis of (±)-pallescensin B. *Chemical Communications*, (2), 117–118.
21. Myers, A. G., Movassaghi, M., & Zheng, B. (1997). Single-step process for the reductive deoxygenation of unhindered alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, *119*(36), 8572–8573.
doi:10.1021/ja971768v
22. Lam, K., & Markó, I. E. (2012). Electrochemical deoxygenation of primary alcohols. *Synlett*, *2012*(08), 1235–1239.
doi:10.1055/s-0031-1290778
23. Lam, K., & Markó, I. E. (2008). Using toluates as simple and versatile radical precursors. *Organic Letters*, *10*(13), 2773–2776.
doi:10.1021/ol800944p
24. Lam, K., & Markó, I. E. (2009). Organic electrosynthesis using toluates as simple and versatile radical precursors. *Chemical communications (Cambridge, England)*, (1), 95–97.
doi:10.1039/b813545b
25. Liu, J., Li, X., Chen, X., Wang, T., Xin, L., & Guo, W. (2023). Electrochemical deoxygenation of alcohols into alkanes. *Synthesis*, *55*, 2993–2998.
doi: 10.1055/s-2013-5865
26. Yasuda, M., Onishi, Y., Ueba, M., Miyai, T., & Baba, A. (2001). Direct reduction of alcohols: highly chemoselective reducing system for secondary or tertiary

- alcohols using chlorodiphenylsilane with a catalytic amount of indium trichloride. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(23), 7741–7744.
doi.org/10.1021/jo0158534
27. Lin, Q., Tong, W., Shu, X. Z., & Chen, Y. (2022). Ti-catalyzed dehydroxylation of tertiary alcohols. *Organic Letters*, 24(46), 8459–8464.
doi:10.1021/acs.orglett.2c03119
28. Li, Q., Sun, Y., Fu, M., Lin, J., & Xiao, J. (2024). Ph₃P=O-catalyzed reductive deoxygenation of alcohols. *The Journal of Organic Chemistry*, 89 (21), 16022–16027.
doi: 10.1021/acs.joc.4c01847
29. Cutulic, S. P., Findlay, N. J., Zhou, S. Z., Chrystal, E. J., & Murphy, J. A. (2009). Metal-free reductive cleavage of C-O sigma-bonds in acyloin derivatives by an organic neutral super-electron-donor. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(22), 8713–8718.
doi:10.1021/jo901815t
30. Zade, V. M., Gangnale, L. D., Athawale, P. R., & Reddy, D. S. (2023). Direct deoxygenation of α-hydroxy and α,β-dihydroxy ketones using a silyl lithium reagent. *The Journal of Organic Chemistry*, 88(19), 14227–14235.
doi:10.1021/acs.joc.3c01613
31. Milne, J. E., Storz, T., Colyer, J. T., Thiel, O. R., Dilmeghani Seran, M., Larsen, R. D., & Murry, J. A. (2011). Iodide-catalyzed reductions: development of a synthesis of phenylacetic acids. *The Journal of Organic Chemistry*, 76(22), 9519–9524.
doi:10.1021/jo2018087
32. Sajiki, H., Mori, A., Mizusaki, T., Ikawa, T., Maegawa, T., & Hirota, K. (2006). Pd/C-catalyzed deoxygenation of phenol derivatives using Mg metal and MeOH in the presence of NH(4)OAc. *Organic Letters*, 8(5), 987–990.
doi:10.1021/olo60045q
33. Lipshutz, B. H., Frieman, B. A., Butler, T., & Kogan, V. (2006). Heterogeneous catalysis with nickel-on-graphite (Ni/C(g)): reduction of aryl tosylates and mesylates. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 45(5), 800–803.
doi:10.1002/anie.200502887
34. Wang, Y., & Guziec, F. S., Jr (2001). A convenient reductive deamination (hydrodeamination) of aromatic amines. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(25), 8293–8296.
doi:10.1021/jo010681w
35. Fang, H., & Oestreich, M. (2020). Reductive Deamination with Hydrosilanes Catalyzed by B(C₆F₅)₃. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 59(28), 11394–11398.
doi:10.1002/anie.202004651
36. Berger, K. J., Driscoll, J. L., Yuan, M., Dherange, B. D., Gutierrez, O., & Levin, M. D. (2021). Direct Deamination of Primary Amines via Isodiazene Intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 143(42), 17366–17373.
doi:10.1021/jacs.1c09779

37. Aida, K., Hirao, M., Saitoh, T., Yamamoto, T., Einaga, Y., Ota, E., & Yamaguchi, J. (2024). Selective C-N Bond Cleavage in Unstrained Pyrrolidines Enabled by Lewis Acid and Photoredox Catalysis. *Journal of the American Chemical Society*, *146*(44), 30698–30707.
doi:10.1021/jacs.4c13210
38. Tang, Z., Zhang, Y., Wang, T., & Wang, W. (2010). Rhodium(I)-catalyzed synthesis of aryltriethoxysilanes from arenediazonium tosylate salts with triethoxysilane. *Synlett*, *2010*(5), 804–808.
doi:10.1055/s-0029-1219090
39. Zhou, X., Yu, T., & Dong, G. (2022). Site-specific and degree-controlled alkyl deuteration via Cu-catalyzed redox-neutral deacylation. *Journal of the American Chemical Society*, *144*(22), 9570–9575.
doi:10.1021/jacs.2c04382
40. Zhang, Z., Zhu, Q., Pyle, D., Zhou, X., & Dong, G. (2023). Methyl ketones as alkyl halide surrogates: a deacylative halogenation approach for strategic functional group conversions. *Journal of the American Chemical Society*, *145*(38), 21096–21103.
doi:10.1021/jacs.3c08176
41. Tobisu, M., Nakamura, R., Kita, Y., & Chatani, N. (2009). Rhodium-catalyzed reductive cleavage of carbon-cyano bonds with hydrosilane: a catalytic protocol for removal of cyano groups. *Journal of the American Chemical Society*, *131*(9), 3174–3175.
doi:10.1021/ja810142v
42. Ding, Y., Luo, S., Ma, L., & An, J. (2019). Reductive cleavage of unactivated carbon-cyano bonds under ammonia-free Birch conditions. *The Journal of organic chemistry*, *84*(24), 15827–15833.
doi: 10.1021/acs.joc.9b02028
43. Hauptmann, H., & Walter, W. F. (1962). The action of Raney nickel on organic sulfur compounds. *Chemical Reviews*, *62*(5), 347–404.
doi:10.1021/cr60219a001
44. Wang, Z., Kuninobu, Y., Kanai, M. (2014). Molybdenum-mediated desulfurization of thiols and disulfides. *Synlett*, *25*(13), 1869–1872.
doi:10.1055/s-0034-1378315
45. Herrera, A., Martínez-Alvarez, R., Ramiro, P., Molero, D., & Almy, J. (2006). New easy approach to the synthesis of 2,5-disubstituted and 2,4,5-trisubstituted 1,3-oxazoles. The reaction of 1-(methylthio)acetone with nitriles. *The Journal of Organic Chemistry*, *71*(8), 3026–3032.
doi:10.1021/jo052619v
46. Barbero, N., & Martin, R. (2012). Ligand-free Ni-catalyzed reductive cleavage of inert carbon-sulfur bonds. *Organic letters*, *14*(3), 796–799.
doi: 10.1021/ol2033306
47. Yamada, K., Yanagi, T., & Yorimitsu, H. (2020). Generation of organozinc reagents from arylsulfonium salts using a nickel catalyst and zinc dust. *Organic Letters*, *22*(24), 9712–9718.
doi:10.1021/acs.orglett.0c03782

48. Li, H., Wang, K., Zhao, W., Li, X., Fu, Y., Do, H., An, J., & Hu, Z. (2024). Highly chemoselective synthesis of α,α -dideuterio amines by the reductive deuteration of thioamides using mild $\text{SmI}_2\text{-D}_2\text{O}$. *Organic Letters*, *26*(42), 9120–9125.
doi:10.1021/acs.orglett.4c03434
49. Fernandes, L., Bortoluzzi, A. J., Sá, M.M. (2004). Simple access to 2-methylalk-2-enoates and insect pheromones by zinc-promoted reduction of Baylis–Hillman-derived allylic bromides. *Tetrahedron* *60*(44), 9983–9989.
doi:10.1016/j.tet.2004.08.018
50. Ramanathan, A., Jimenez, L.S. (2010). Reductive dehalogenation of aryl bromides and chlorides and their use as aryl blocking groups. *Synthesis*, *2010*(2), 217–220.
doi:10.1055/s-0029-1217112
51. Matsukawa, Y., Yamada, Y. M. A. (2010). Microwave-assisted hydrogen-free reductive deiodination of iodoarenes with silicon-nanoarray palladium-nanoparticle catalyst *Synlett*, *2022*, *33*, 777–780.
doi: 10.1055/a-1795-8092
52. Lipshutz, B.H., Tomioka, T, Sato, K. (2001). Nickel-on-charcoal-catalyzed reductions of aryl chlorides. *Synlett*, *2001*(Special Issue), 0970–0973.
doi:10.1055/s-2001-14636
53. Bhattacharjya, A., Klumphu, P., Lipshutz, B. H. (2015). Ligand-free, palladium-catalyzed dihydrogen generation from tmds: dehalogenation of aryl halides on water. *Organic Letters*, *17*(5), 1122–1125.
doi:10.1021/ol5037369
54. Hayashi, N., Shibata, I., Baba, A. (2004). Triethylsilane–indium(III) chloride system as a radical reagent. *Organic Letters*, *6*(26), 4981–4983.
doi:10.1021/olo47849v
55. Fuchibe, K., Ohshima, Y., Mitomi, K., & Akiyama, T. (2007). Low-valent niobium-catalyzed reduction of α,α,α -trifluorotoluenes. *Organic Letters*, *9*(8), 1497–1499.
doi:10.1021/olo70249m
56. Knettle, B. W., & Flowers, R. A., 2nd (2001). Influence of HMPA on reducing power and reactivity of SmBr_2 . *Organic letters*, *3*(15), 2321–2324.
doi:10.1021/ol0160957
57. You, T., Wang, Z., Chen, J., & Xia, Y. (2017). Transfer Hydro-dehalogenation of Organic Halides Catalyzed by Ruthenium(II) Complex. *The Journal of organic chemistry*, *82*(3), 1340–1346.
doi:10.1021/acs.joc.6b02222
58. Fukuyama, T., Hamada, Y., Ryu, I. (2021). A new protocol for catalytic reduction of alkyl chlorides using an iridium/bis(benzimidazol-2'-yl)pyridine catalyst and triethylsilane. *Synthesis*, *53*, 3404–3408.
doi:10.1055/a-1527-4526
59. Yoon, S., Lim, S., Cho, S., & Lee, Y. (2024). Cu-catalyzed hydrodechlorination of unactivated alkyl chlorides using diisobutylaluminum hydride. *Organic Letters*, *26*(46), 9943–9948.
doi:10.1021/acs.orglett.4c03774

60. Matsubara, R., Yabuta, T., Md Idros, U., Hayashi, M., Ema, F., Kobori, Y., & Sakata, K. (2018). UVA- and Visible-light-mediated generation of carbon radicals from organochlorides using nonmetal photocatalyst. *The Journal of Organic Chemistry*, *83*(16), 9381–9390.
doi:10.1021/acs.joc.8b01306
61. Wang, S. D., Yang, B., Zhang, H., Qu, J. P., & Kang, Y. B. (2023). Reductive cleavage of C-X or N-S bonds catalyzed by super organoreductant CBZ6. *Organic Letters*, *25*(5), 816–820.
doi:10.1021/acs.orglett.2c04346
62. Ding, T. H., Qu, J. P., & Kang, Y. B. (2020). Visible-light-induced, base-promoted transition-metal-free dehalogenation of aryl fluorides, chlorides, bromides, and iodides. *Organic Letters*, *22*(8), 3084–3088.
doi:10.1021/acs.orglett.0c00827
63. Lu, Z., Yang, Y.-Q. (2018). Catalyst-free photodriven reduction of α -haloketones with Hantzsch ester. *Synthesis*, *51*(02), 508–515.
doi:10.1055/s-0037-1610629
64. Talekar, R. S., Chen, G. S., Lai, S. Y., & Chern, J. W. (2005). Nonreductive deiodination of ortho-iodo-hydroxylated arenes using tertiary amines. *The Journal of Organic Chemistry*, *70*(21), 8590–8593.
doi:10.1021/jo051191x
65. Zheng, H. X., Shan, X. H., Qu, J. P., & Kang, Y. B. (2017). Transition-Metal-Free Hydrogenation of Aryl Halides: From Alcohol to Aldehyde. *Organic Letters*, *19*(19), 5114–5117.
doi:10.1021/acs.orglett.7b02399
66. Ryota U., R., Shimizu, T., & Shirakawa E. (2016). Reduction of aryl halides into arenes with 2-propanol promoted by a substoichiometric amount of a tert-butoxy radical source. *Synlett*, *27*(05), 741–744.
67. doi: 10.1055/s-0035-1561342

Перелік умовних скорочень

Ac	ацетил
ACCN	азобіс(циклогексанкарбонітрил)
Ad	адамантил
AIBN	азобісізобутіронітрил
Ar	арил
<i>AuNPore</i>	нанопористе золото
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
BMEA	біс-(метоксіетил)амін
Bn	бензил
Boc	трет-бутоксикарбонільна група
n-Bu	<i>n</i> -бутил
t-Bu	<i>трет</i> -бутил
Cbz	бензилоксикарбоніл
CDI	N,N'-карбонілдіімідазол
CHD	1,4-циклогексадієн
cod	1,5-циклооктадієн
Ср	Циклопентадієніл-аніон
Cy	циклогексил
CzIPN	2,4,5,6-тетра(9H-карбазол-9-іл)ізофталонітрил
dba	дибензиліденацетон
DCB	1,4-диціанобензен
DCC	дициклогексилкарбодіїмід
DCM	дихлорметан
DCPE (DCyPE)	1,2-біс(дициклогексилфосфіно)етан
DIBAL-H	діізобутилалюміній гідрид
DIOP	діізопропіліден-2,3-дигідрокси-1,4-біс(дифенілфосфіно)бутан
DIPAMP	(2-метоксіфеніл)[2-[(2-метоксіфеніл)фенілфосфініл]-етил]фенілфосфін
DMA	N,N-диметилацетамід
DMAP	диметиламінопіридин
DMF	N,N-диметилформамід
Dmpe	1,2-біс(диметилфосфіно)етан
DPPP	1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан
dtbbpy	4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипіридил
2,6-DTBMP	2,6-ди-трет-бутил-4-метилпіридин
EOHR	енантіоселективне органокаталітичне гідридне відновлення
EWG	електроноакцепторна група
HBpin	пінаколборан
Het	гетерил
HMPA	гексаметилфосфамід
4-Fppy	4-флуор-4'-піразоліл-(1,1'-біфеніл)-2-карбонітрил
<i>in situ</i>	у реакційній суміші
L	ліганд

Me	метил
Mes	мезил
MHAT	перенесенні атома гідрогену від метал-гідридного комплексу
MNB	мікро- та нанобульбашки водню
NBSH	нітробензенсульфонілгідразином
NHPI	N-гідроксифталімід
NMM	N-метилморфолін
NMP	N-метил-2-піролідон
OPNP	<i>p</i> -нітрофенокси
Ph	феніл
Phen	1,10-фенантролін
Phth	фталімід
PMHS	поліметилгідросилоксан
Pr	пропіл
<i>i</i> -Pr	ізопропіл
Red-Al®	натрій біс-метоксіетоксіалюмогідрид
ROP	Полімеризація з розкриттям циклу
SET	одноелектронний перенос
SMEAN	натрій біс-метоксіетоксіалюмогідрид
TBAF	тетрабутиламоній флуорид
TBAT	тетрабутиламоній дифлуоротрифенілсилікат
TBHP	<i>tert</i> -бутилгідропероксид
THF	тетрагідрофуран
THP	тетрагідропіран
Tf	трифлуорметансульфонільна група
TFP	тетрафлуорпіридил
TMDS	тетраметилдисилоксан
TMPP	трис(2,4,6-триметоксифеніл)фосфін
TMS	триметилсиліл
Vitride®	натрій біс-метоксіетоксіалюмогідрид

Зміст

Передмова	3
Розділ 1. Гідрування кратних карбон-карбон зв'язків	5
1.1. Каталітичне гідрування.....	6
1.1.1. Гетерогенне гідрування.....	8
1.1.2. Гетерогенні каталізатори.....	10
1.1.3. Гомогенний каталіз.....	14
1.1.4. Стереоселективне гідрування.....	17
1.2. Відновлення діїмідом.....	30
1.3. Відновлення естером Ганча.....	32
1.4. Відновлення ароматичних сполук.....	39
<i>Літературні джерела до розділу 1</i>	43
Розділ 2. Відновлення гідридами та їх комплексами	48
2.1. Відновлення сполуками алюмінію.....	48
2.1.1. Літій тетрагідроалюмінат.....	48
2.1.2. Тріалкоксіалюмогідриди.....	54
2.1.3. Натрій біс-метоксіетоксіалюмогідрид.....	55
2.1.4. Діізобутилалюміній гідрид (DIBAL-H).....	58
2.2. Відновлення сполуками бору.....	65
2.2.1. Відновлення бораном.....	65
2.2.2. Відновлення декабораном.....	69
2.2.3. Відновлення ННС-боранами.....	70
2.2.4. Відновлення аміноборанами.....	73
2.2.5. Відновлення NaBH_4	76
2.2.6. Відновлення натрій тріацетоксіборогідридом.....	77
2.2.7. Відновлення літій тріетилборогідридом.....	79
2.2.8. Відновлення натрій ціаноборогідридом.....	80
2.2.9. Відновлення 9-борабіцикло[3.3.1]нонаном (9-BBN).....	82
2.3. Відновлення сполуками силіцію.....	84
2.3.1. Відновлення тріетилсиланом.....	85
2.3.2. Відновлення діетилсиланом.....	89
2.3.3. Відновлення дифенілсиланом.....	90
2.3.4. Відновлення фенілсиланом.....	92
2.3.5. Відновлення алкілсилоксанами.....	93
2.3.6. Відновлення трихлоросиланом.....	95
2.3.7. Відновлення трис(триметилсиліл)силаном.....	96
<i>Літературні джерела до розділу 2</i>	96
Розділ 3. Гідрування кратних зв'язків карбон-гетероатом ...	105
3.1. Відновлення карбонільної групи.....	105
3.1.1. Відновлення за Клемменсенем.....	106
3.1.2. Відновлення за Кіжнером-Вольфом.....	111

3.1.3. Відновлення за Уортоном.....	118
3.1.4. Реакція Мозінго.....	119
3.1.5. Реакція Меєрвейна-Понндорфа-Верлея.....	121
3.1.6. Реакція Лейкерта-Валлаха.....	127
3.2. Відновлення карбонових кислот та їх похідних.....	129
3.2.1. Відновлення карбонових кислот.....	130
3.2.2. Відновлення галогеноангідридів карбонових кислот.....	133
3.2.3. Відновлення естерів.....	135
3.2.4. Реакція відновлення Фукуями.....	138
3.2.5. Відновлення амідів карбонових кислот.....	139
3.3. Відновлення епоксидів.....	140
3.4. Відновлення кратних зв'язків карбон-нітроген	144
3.4.1. Відновлення імінів.....	144
3.4.2. Відновлення нітрилів.....	148
3.4.3. Відновлення ізоціанатів.....	152
<i>Літературні джерела до розділу 3.....</i>	154
Розділ 4. Заміна функціональних груп на атом гідрогену.....	163
4.1. Декарбоксілювання.....	163
4.1.1. Декарбоксілювання Бартона.....	164
4.1.2. Декарбоксілювання Хатанакі.....	166
4.1.3. Декарбоксілювання із використанням фотокаталізу.....	168
4.1.4. Декарбоксілювання заміщених малонових кислот.....	170
4.1.5. Декарбоксілювання за дії Tf_2O	172
4.1.6. Декарбоксілювання в присутності комплексів металів.....	172
4.2. Дегідроксилювання.....	175
4.2.1. Реакція Бартона–Маккомбі.....	175
4.2.2. Дезоксигенізація Майєрса.....	178
4.2.3. Електрохімічне відновлення спиртів.....	179
4.2.4. Відновлення спиртів силанами.....	180
4.2.5. Дегідроксилювання ацилоїнів.....	182
4.2.6. Дегідроксилювання заміщених мигдалевих кислот.....	184
4.2.7. Дегідроксилювання фенолів.....	184
4.3. Гідродеамінування	186
4.4. Відновлення солей діазонію.....	189
4.5. Деацилювання.....	190
4.6. Деціанування.....	191
4.7. Відновне десульфурування тіолів.....	192
4.8. Відновне десульфурування тіоетерів.....	193
4.9. Відновлення тіоамідів до амінів.....	194
4.10. Дегалогенування.....	195
4.10.1. Дегалогенування цинком.....	195
4.10.2. Дегалогенування перехідними металами.....	196

4.10.3. Дегалогенування з використанням солей.....	197
4.10.4. Дегалогенування металокомплексами.....	198
4.10.5. Фотохімічне дегалогенування.....	200
4.10.6. Дегалогенування естером Ганча.....	203
4.10.7. Орто-дейодування	204
4.10.8. Дегалогенування спиртами.....	205
<i>Літературні джерела до розділу 4.....</i>	<i>206</i>
Перелік умовних скорочень.....	213

Навчальне електронне видання

Янченко Віктор Олексійович

Стратегія сучасного органічного синтезу

(утворення С-Н зв'язків)

Навчальний посібник

Технічний редактор – **О. Клімова**
Верстка, макетування – **В. Янченко**

Всі схеми створено за допомогою програми BIOVIA Draw
Малюнки обкладинки згенеровано за допомогою сервісу chatGPT
(<https://chatgpt.com/>)

*Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації
серія KB № 23743-13583 ПР від 06.02.2019 р.*

Підписано до друку 08.09.2025 р. Формат 60 x 84 1/16.
Ум. друк. арк. 12,67. Обл.-вид. арк. 9,51. Зам. № 037.

Редакційно-видавничий відділ НУЧК імені Т. Г. Шевченка,
14013, м. Чернігів, вул. Гетьмана Полуботка, 53,
тел. 941-102.

nuchk.tipograf@gmail.com



"Світ хімічних реакцій подібний до сцени, на якій безперервно грається епізод за епізодом. Акторами на ній є елементи."

Клеменс Вінклер, відкривач хімічного елемента германію.