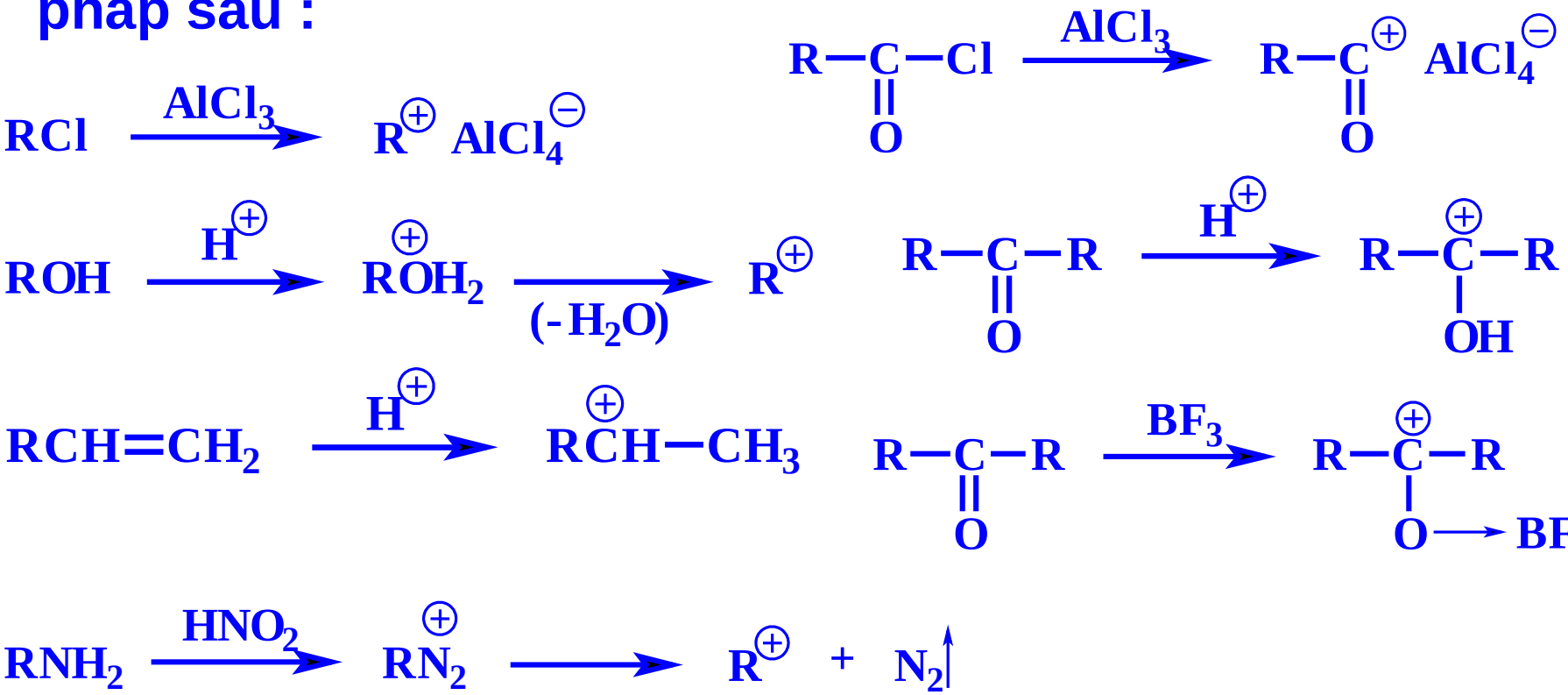
SỰ TẠO NỐI C - C

Từ các tác nhân thân điện tử

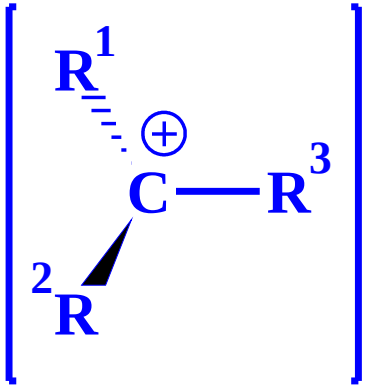
1. Mở đầu

Tác nhân thân điện tử thường là ion carbocation.

Ion carbocation có thể được tạo thành từ các phương pháp sau :



2. Ion carbocation
Tính bền



Cấu trúc phẳng

Độ bền của ion carbocation phụ thuộc vào các nhóm R^1, R^2, R^3.

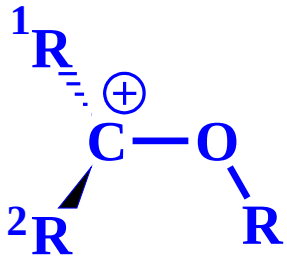
Nếu $R^1 = R^2 = R^3$ = alkil thì ion carbocation rất bền.

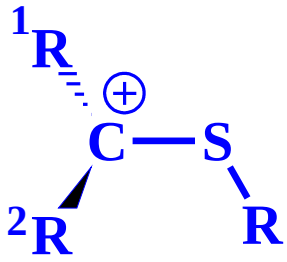
Thông thường độ bền giảm dần theo bậc của C^+ : $C^+_{III} > C^+_{II} > C^+_{I}$.

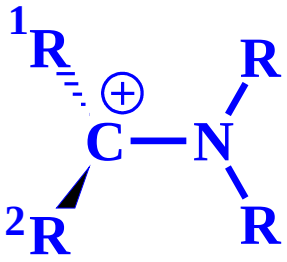
Sự khác biệt năng lượng giữa cation bậc 1, bậc 2 và bậc 3 vào khoảng 11-15Kcal/mol (46,1-62,8kJ/mol).

Các nguyên tử còn cặp điện tử tự do (như O, S, N) gắn trực tiếp lên C^+ sẽ làm tăng tính bền của ion carbocation.

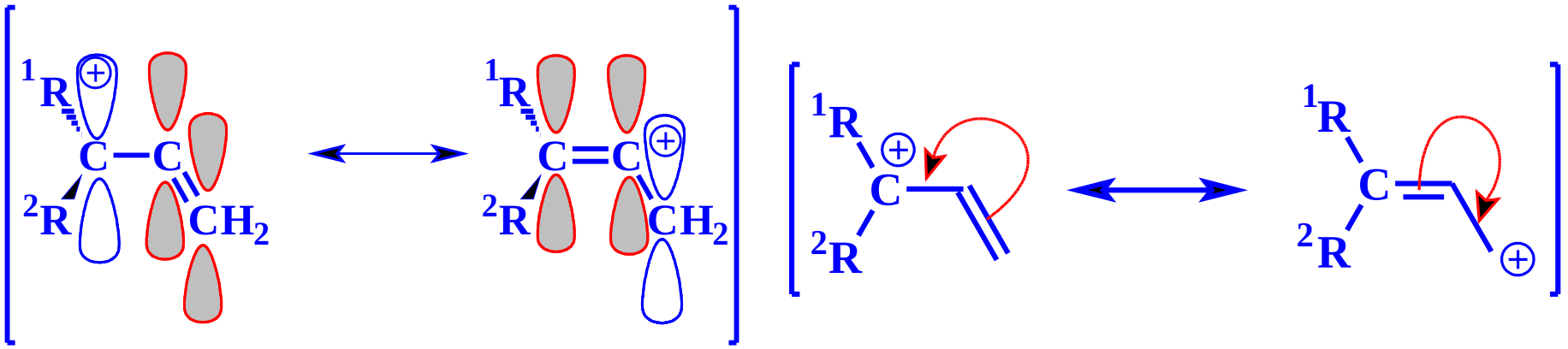
2. Ion carbocation
Tính bền



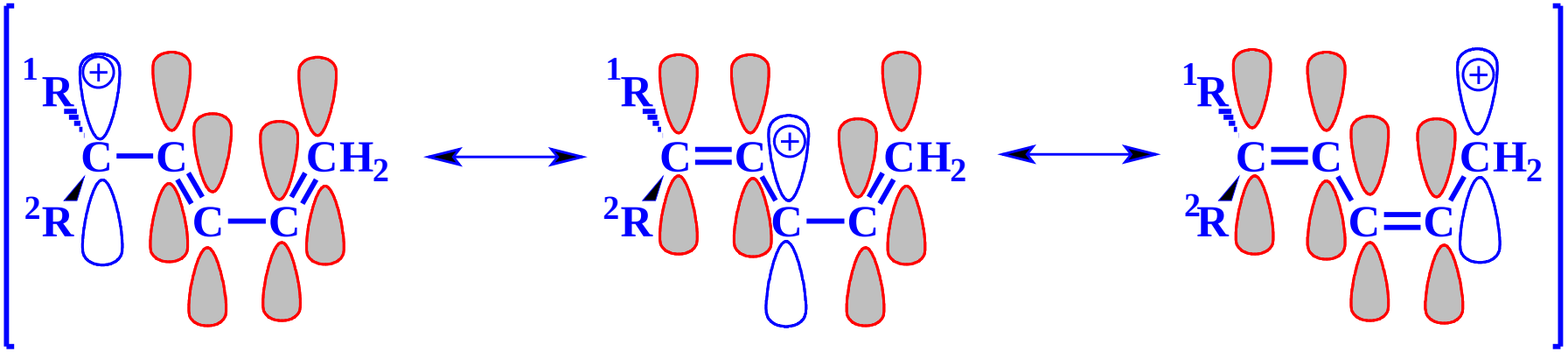


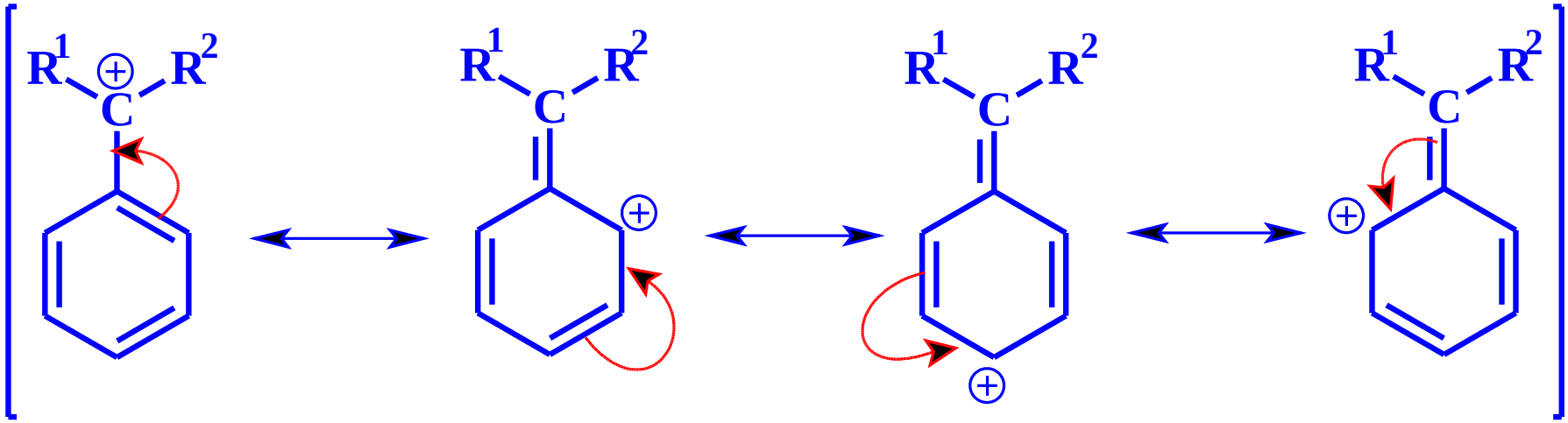


Nếu có hệ thống điện tử π tiếp cách với C^+, ion carbocation rất bền.



2. Ion carbocation
Tính bền





2. Ion carbocation
Tính bền

Người ta có thể so sánh tính bền của các carbocation dựa vào thế ion hóa (IP).

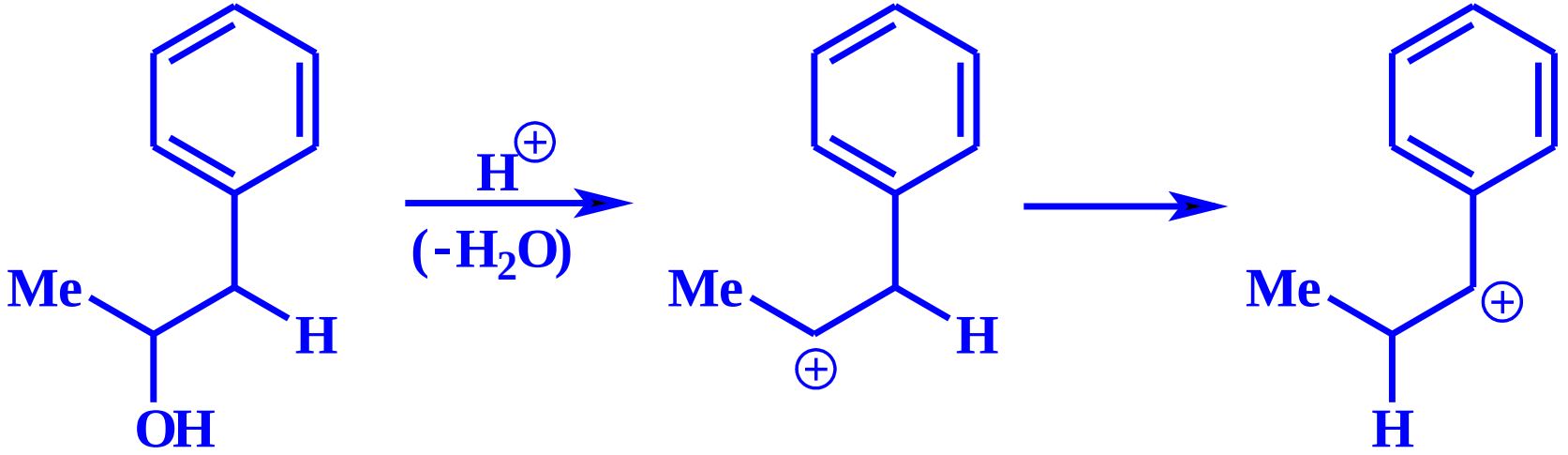
R^+	IP
n-Propil	8,69
Isopropil	7,90
n-Butil	8,64
Isobutil	8,35
sec-Butil	7,93
t-Butil	7,42

Giá trị IP càng nhỏ, ion carbocation càng bền.

Vậy ta có thể sắp xếp theo thứ tự sau :

Benzilic bậc 3 > Benzilic bậc 2 > Alkil bậc 3 > benzilic bậc 1 > Allilic bậc 1 > Alkil bậc 2 > Alkil bậc 1 > metil

2. Ion carbocation
Chuyển vị cation

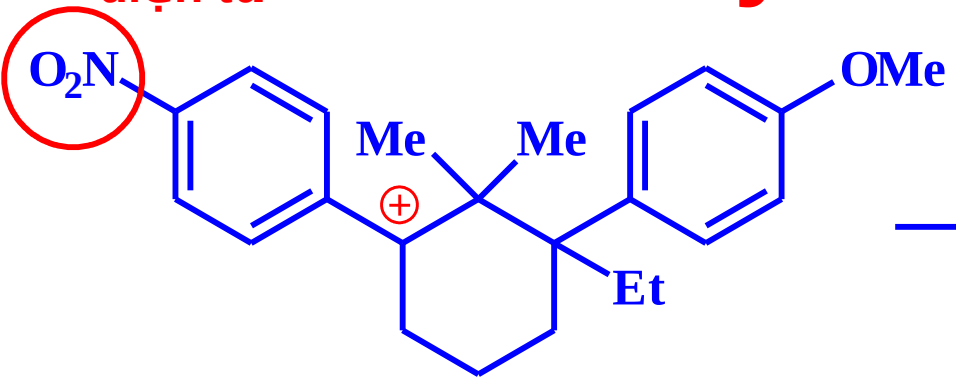


Nếu bỏ qua hiệu ứng điện tử, quá trình chuyển vị cation phụ thuộc vào kích thước của nhóm chuyển vị. Nhóm các kích thước càng nhỏ thì càng dễ dàng chuyển vị.

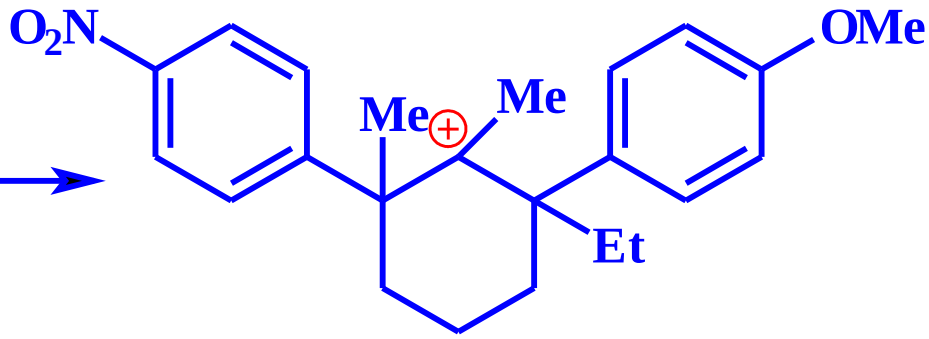
Quá trình chuyển vị cation nhằm tạo nên một ion carbocation có độ bền cao hơn ion carbocation ban đầu.

2. Ion carbocation
Chuyển vị cation

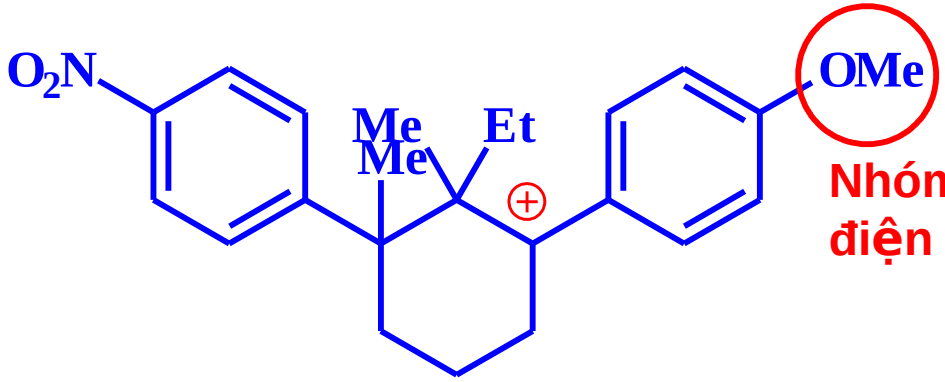
Nhóm thế rút điện tử



Cation kém bền



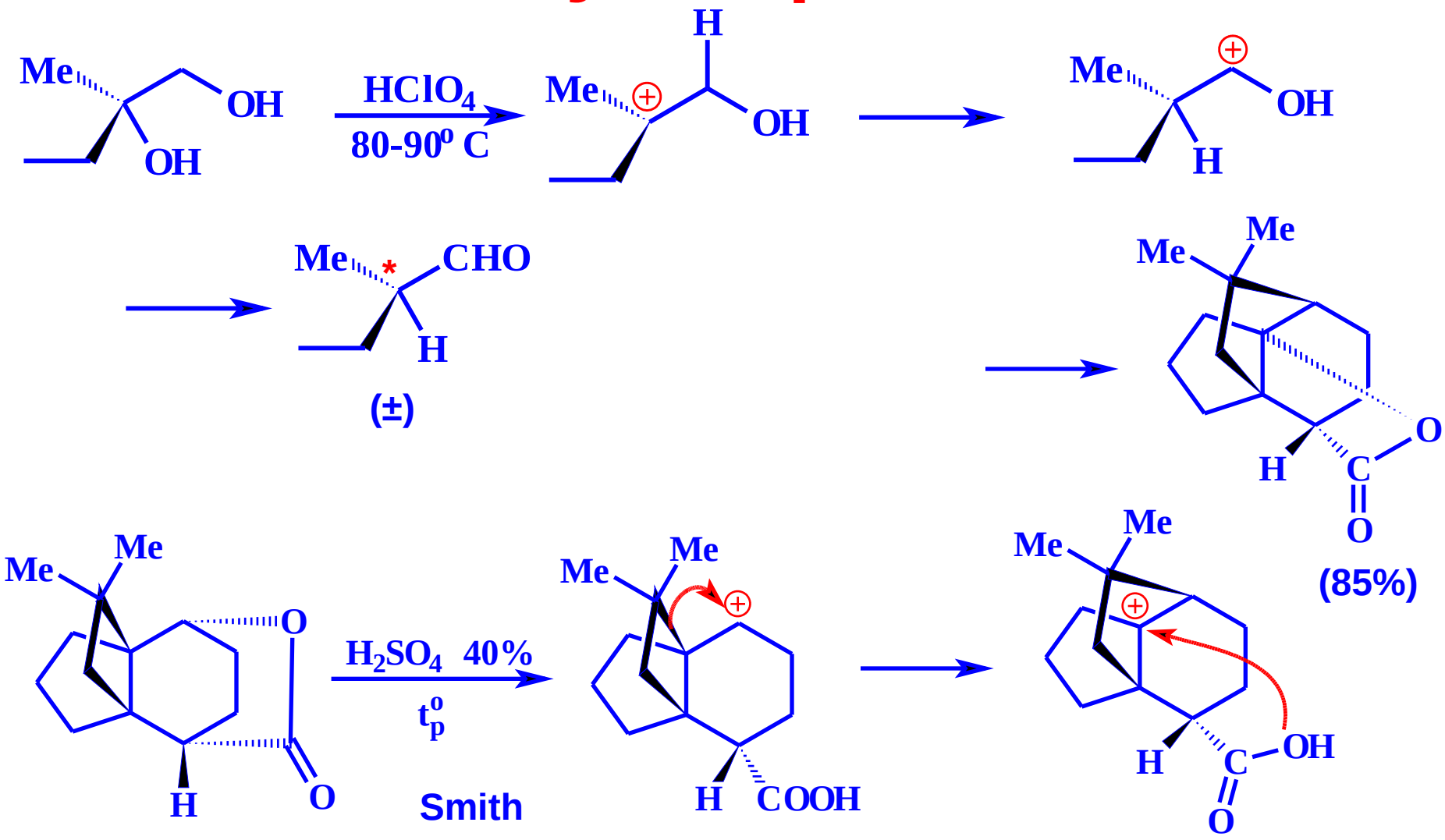
Độ bền của cation tăng lên



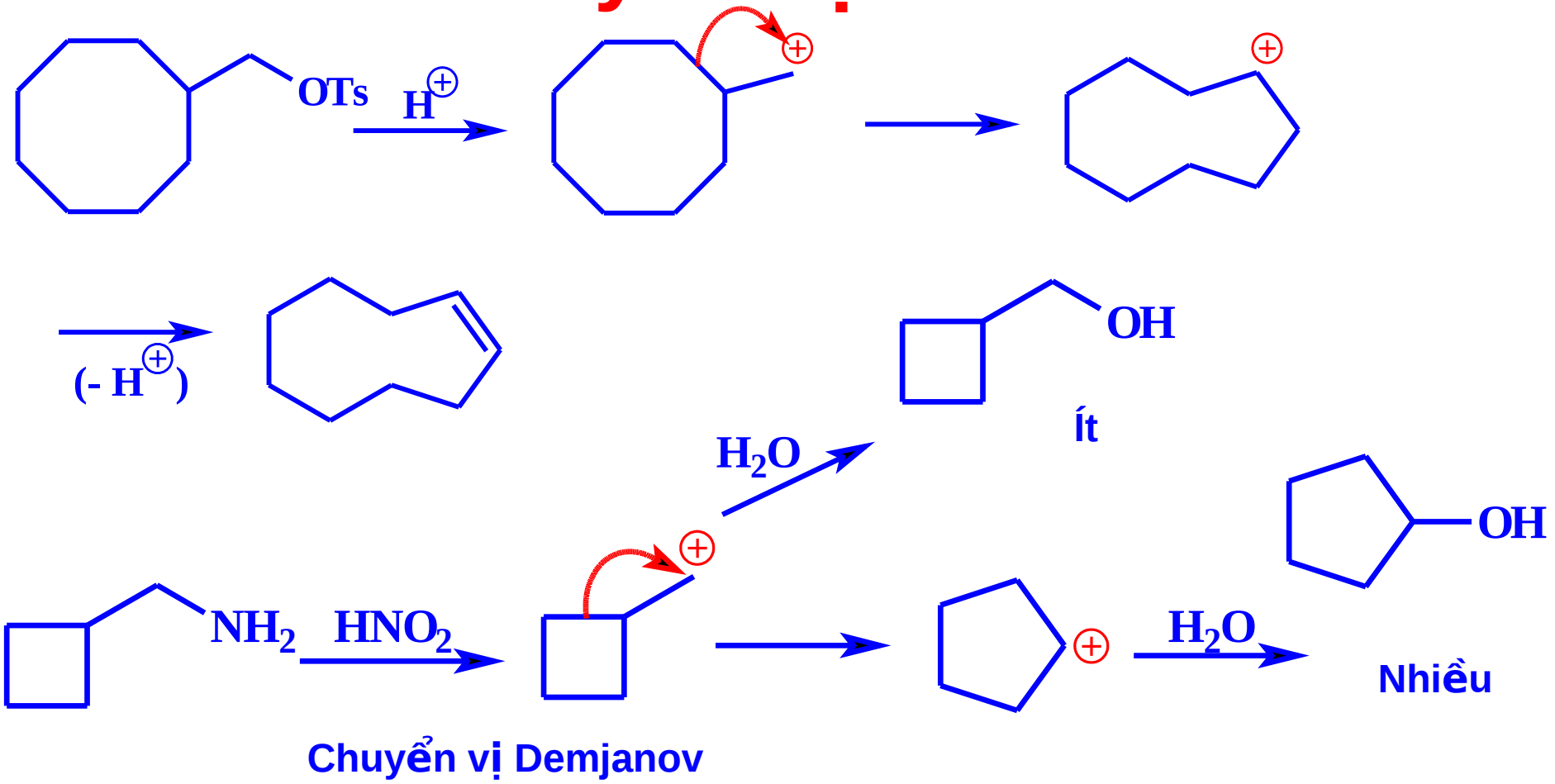
Nhóm thế cho điện tử

Cation rất bền

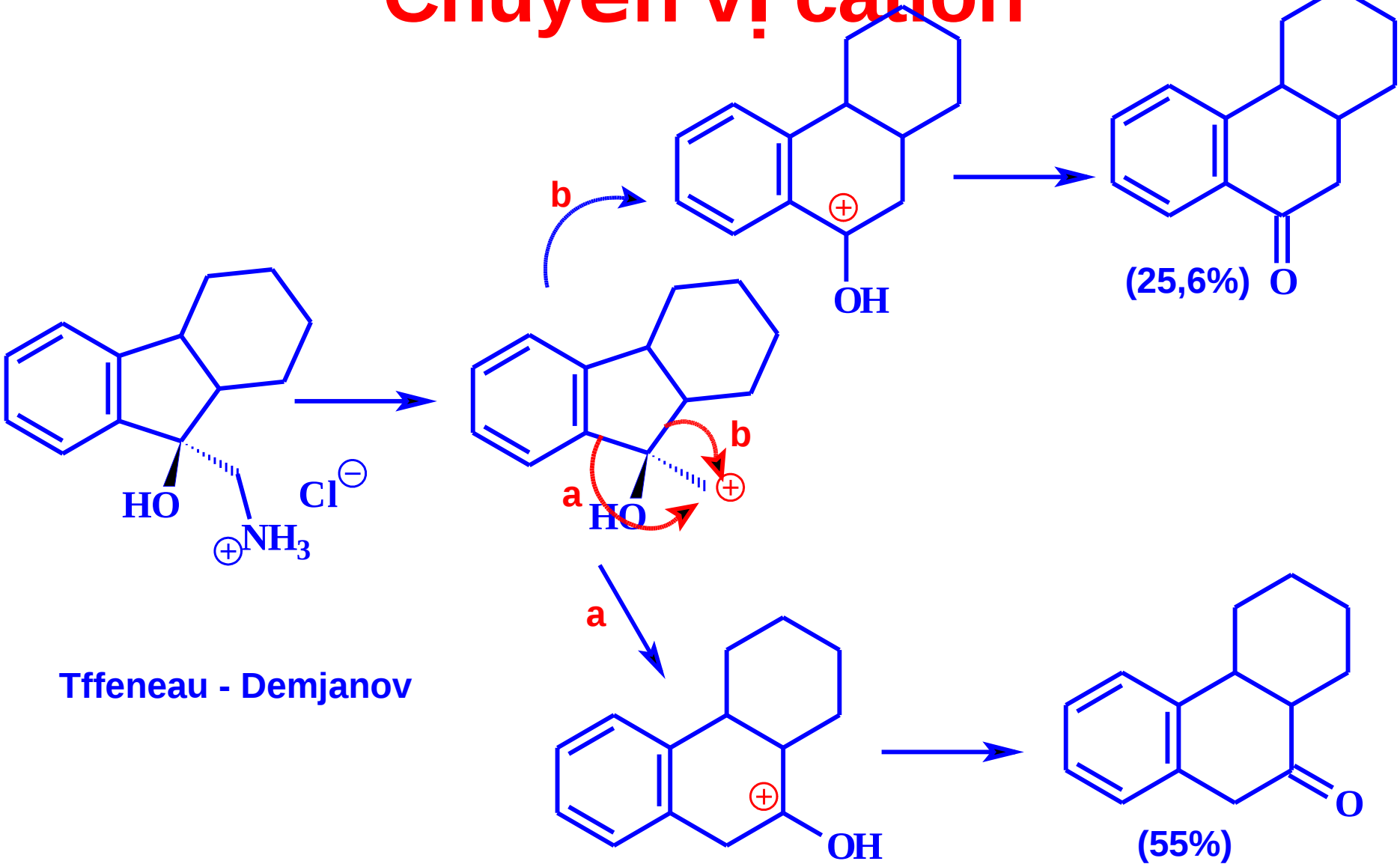
2. Ion carbocation
Chuyển vị cation



2. Ion carbocation
Chuyển vị cation

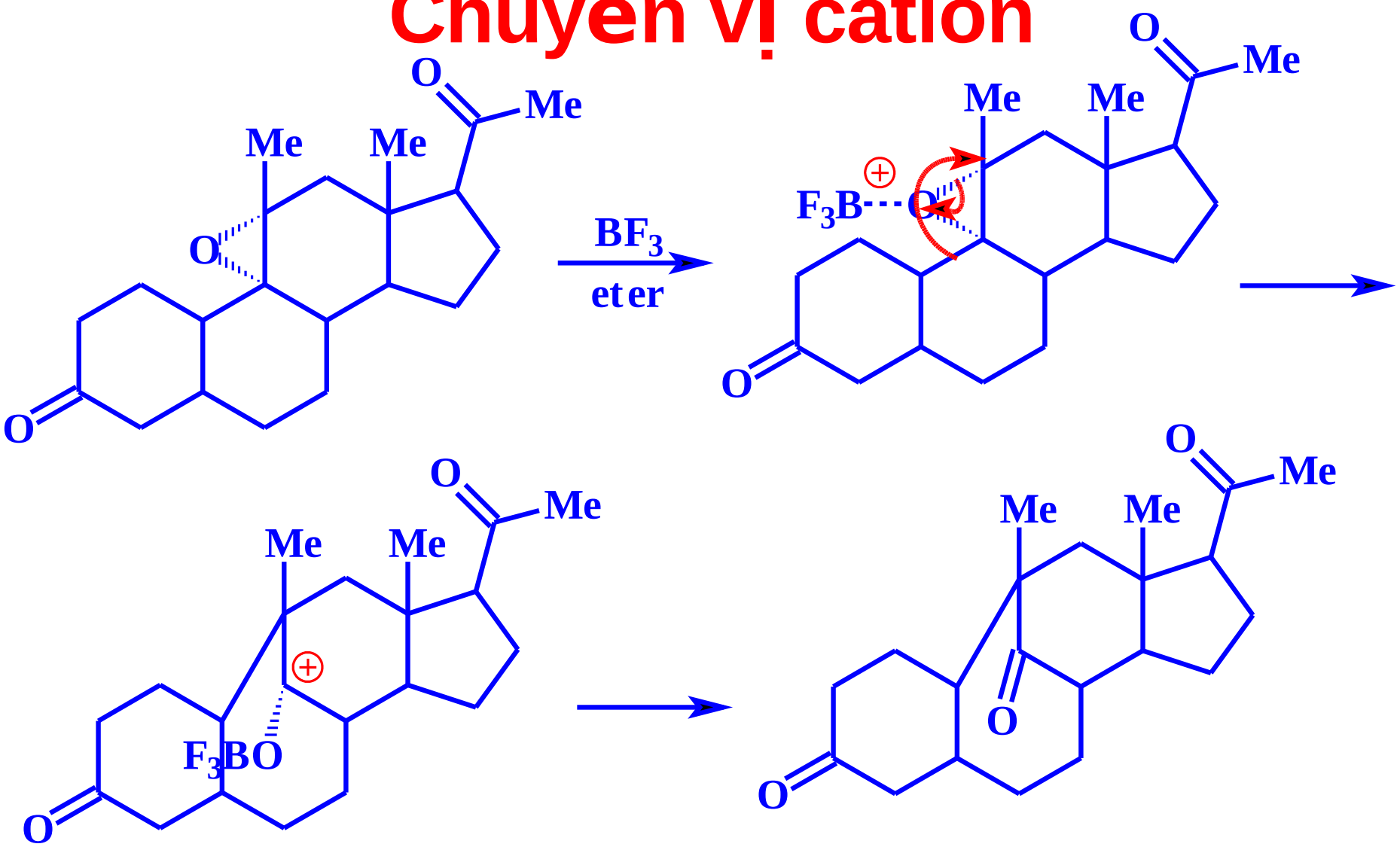


2. Ion carbocation
Chuyển vị cation

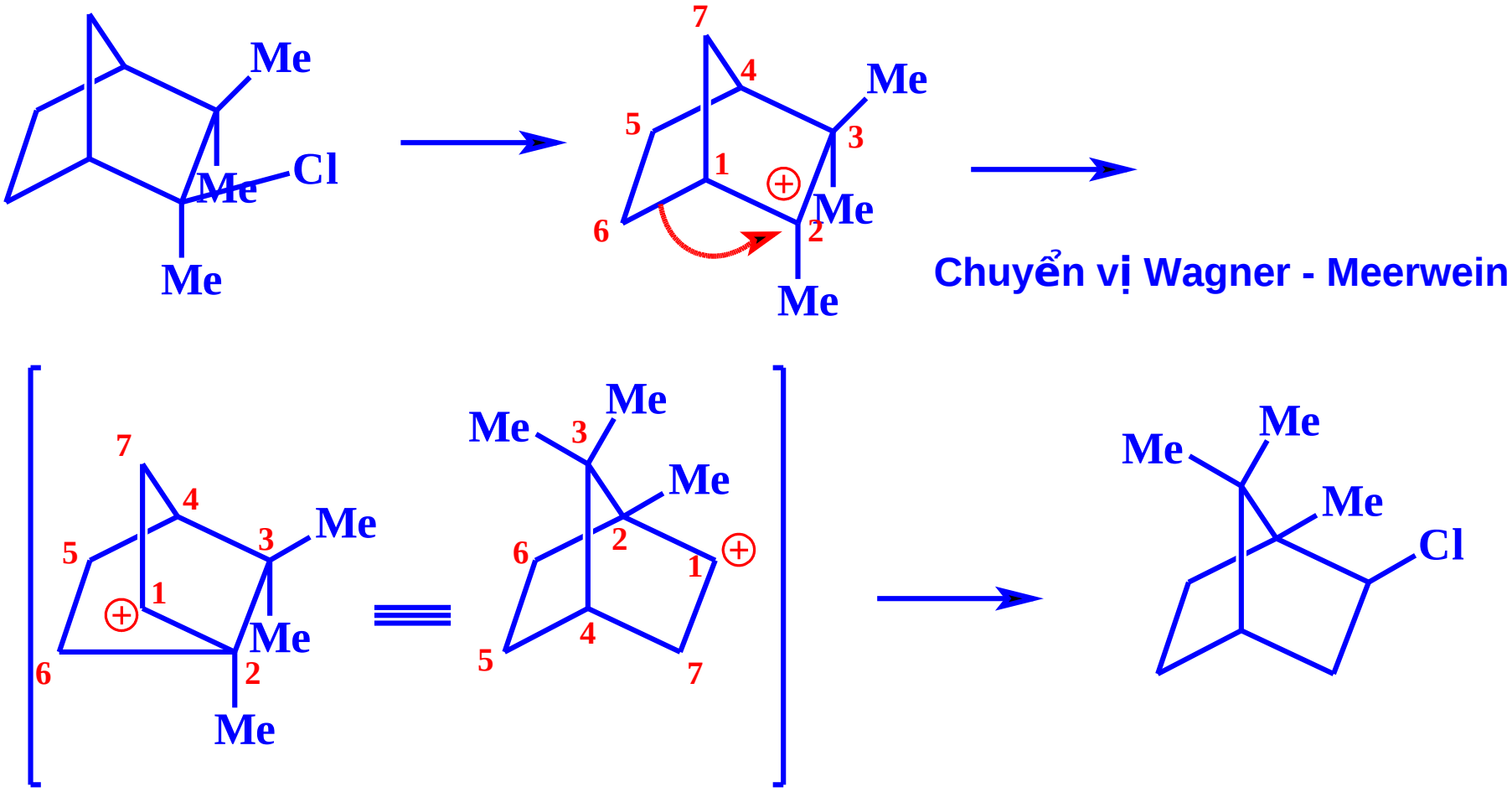


Tffeneau - Demjanov

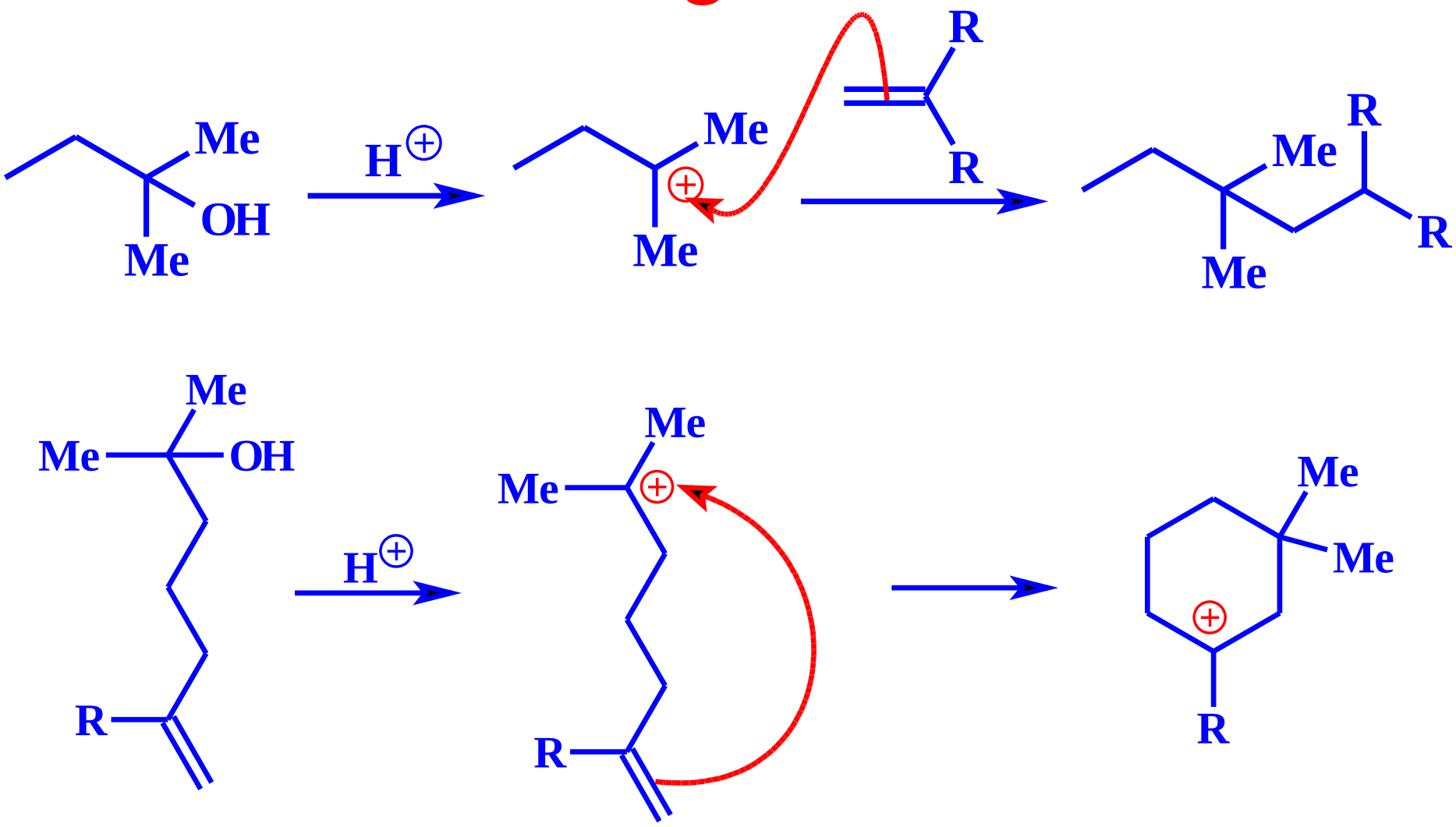
2. Ion carbocation
Chuyển vị cation



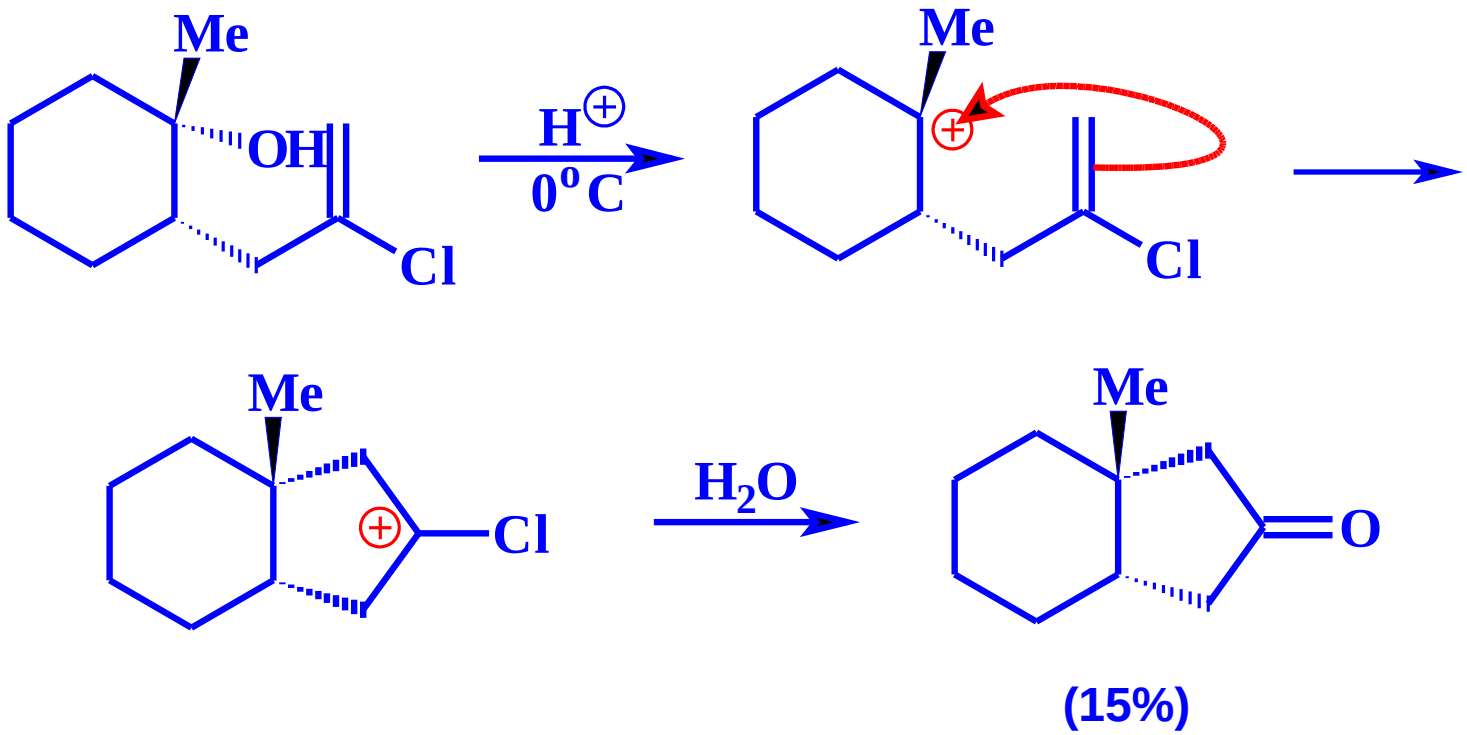
2. Ion carbocation
Chuyển vị cation



2. Ion carbocation
Phản ứng với alken

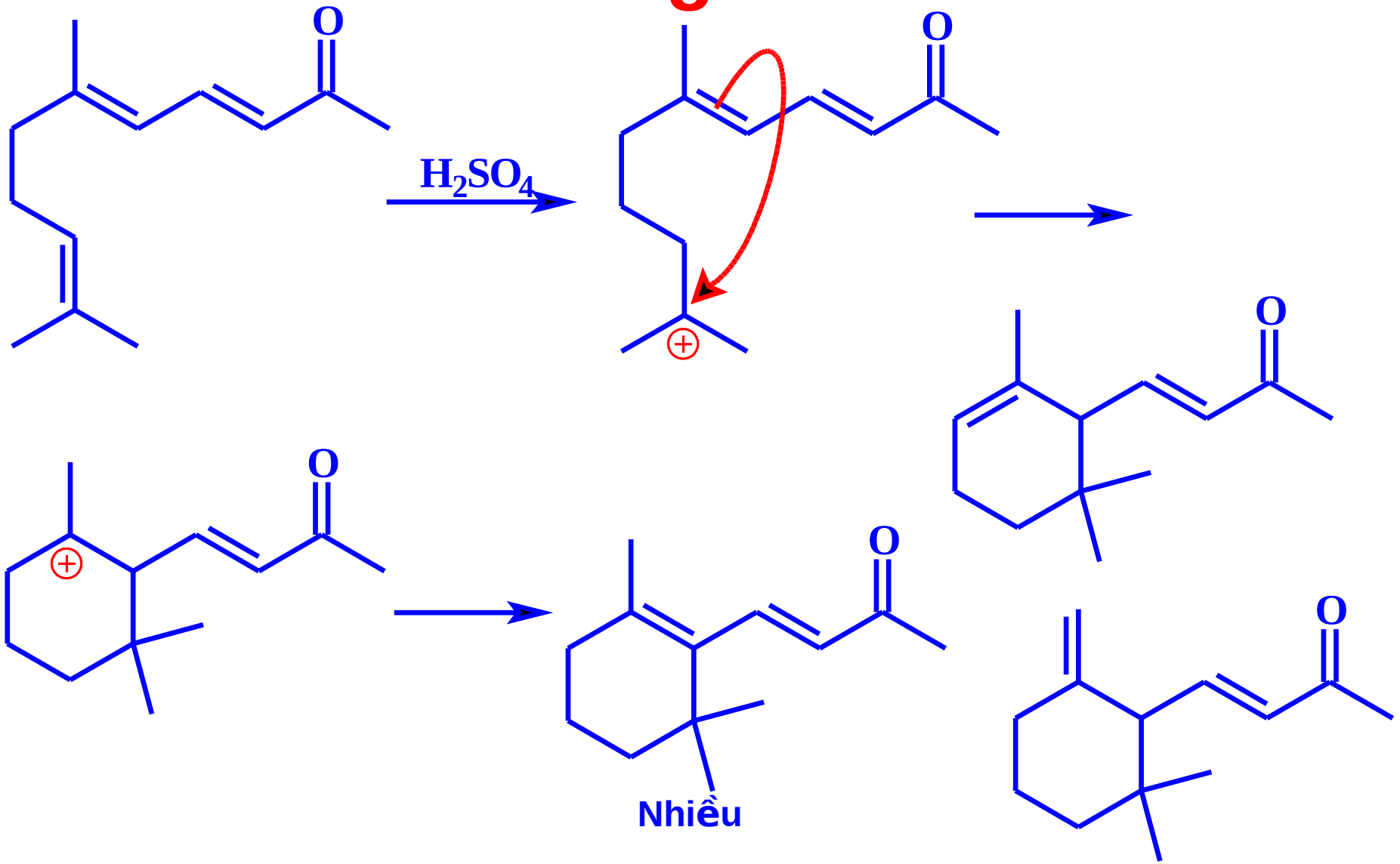


2. Ion carbocation
Phản ứng với alken

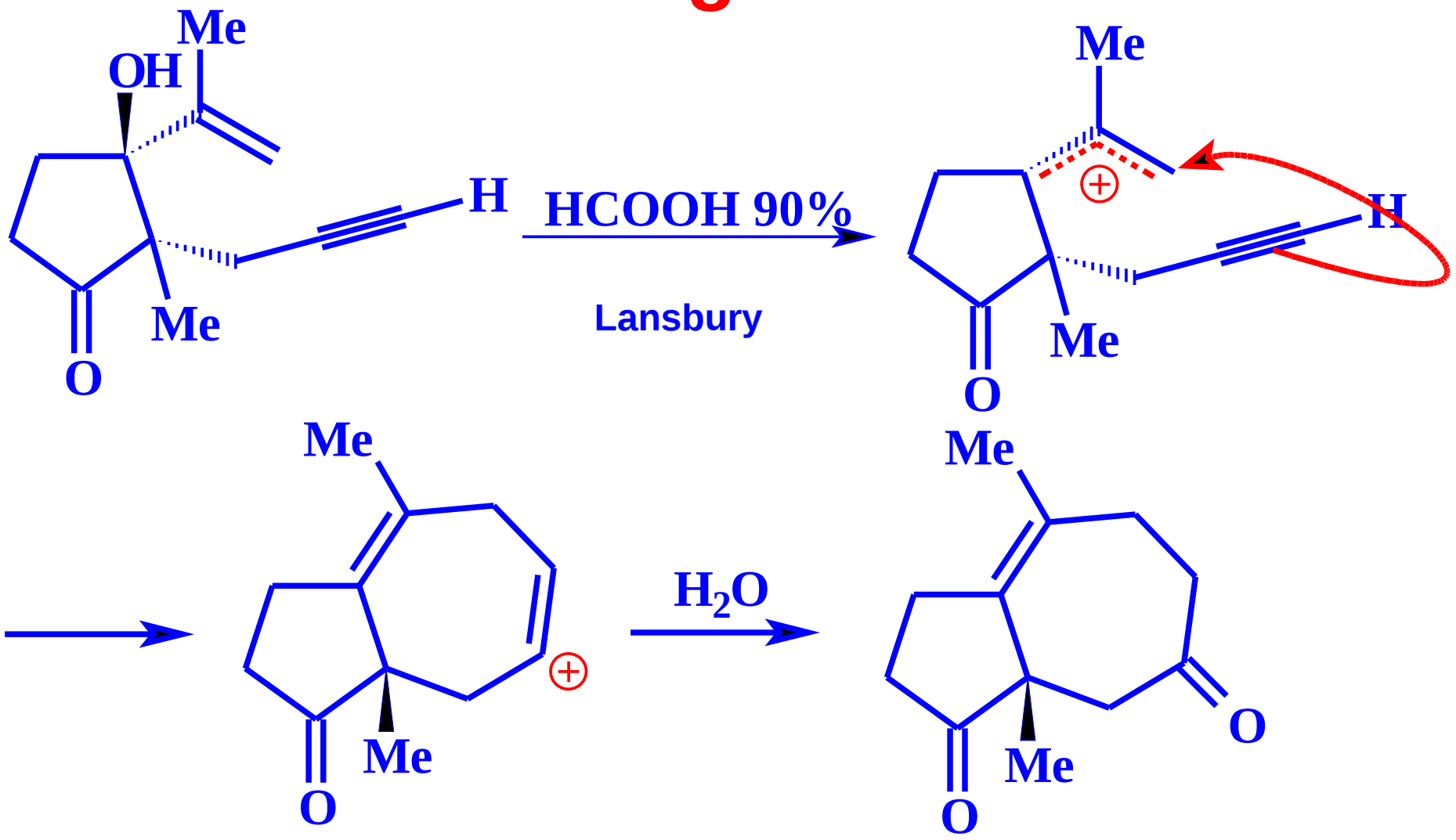


(15%)

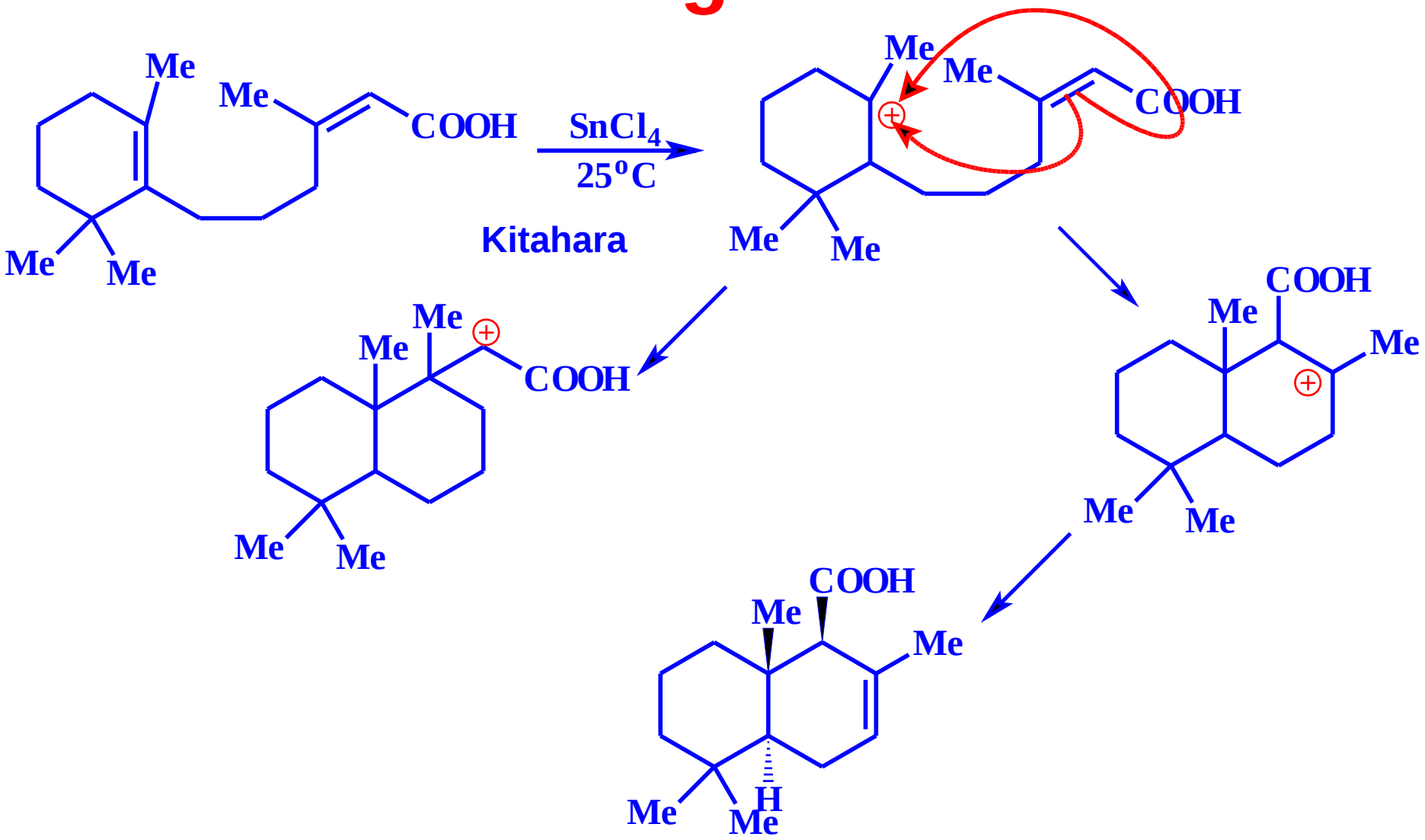
2. Ion carbocation
Phản ứng với alken



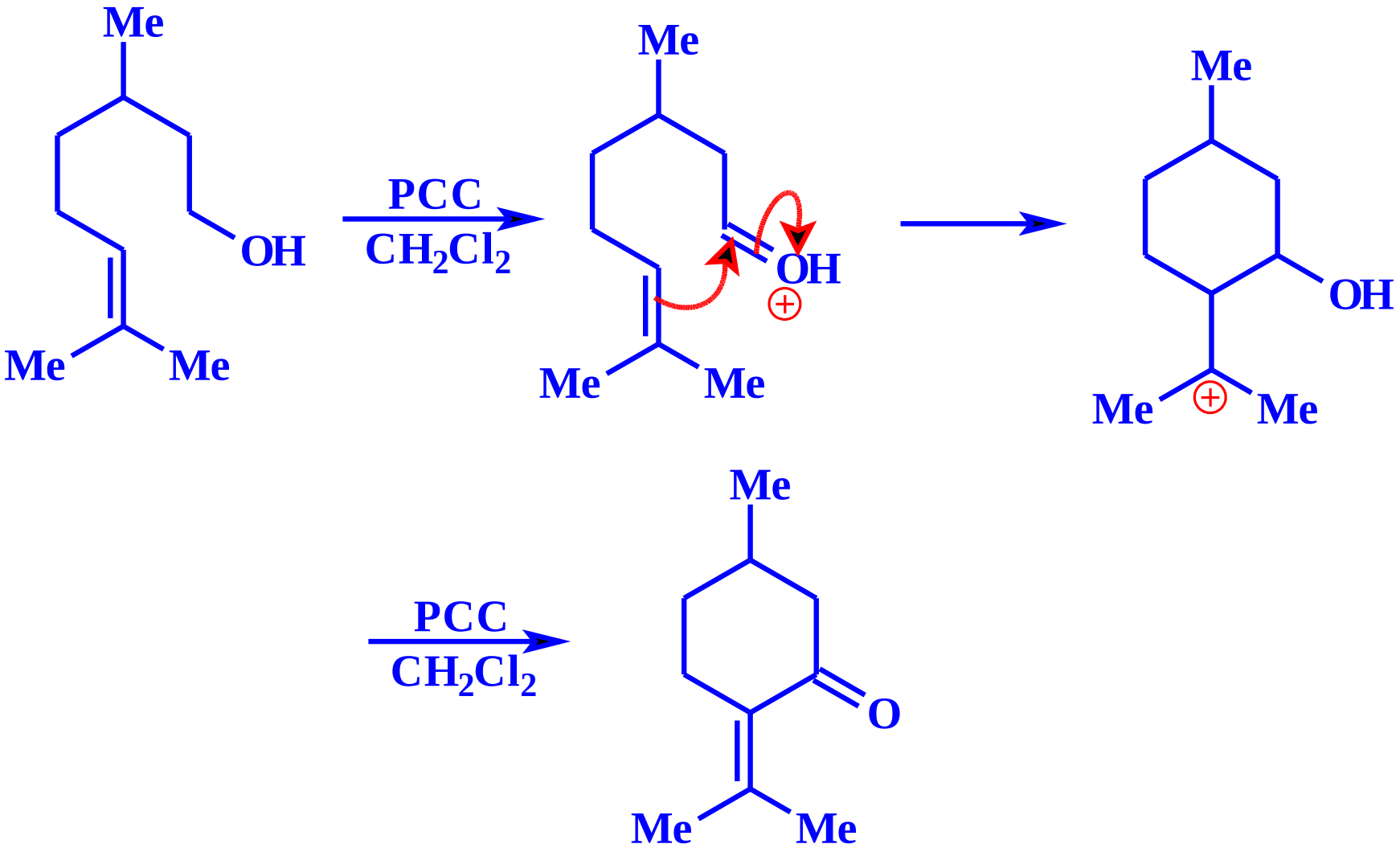
2. Ion carbocation
Phản ứng với alken



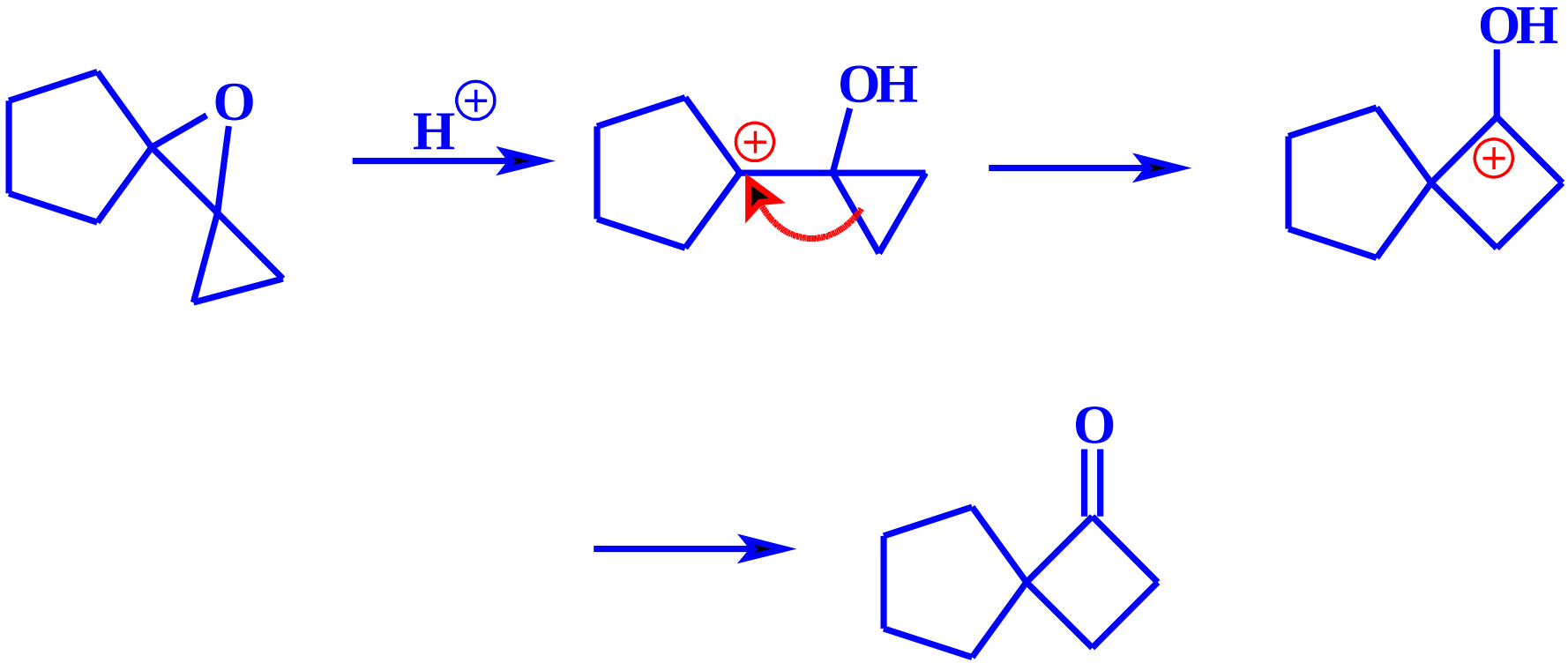
2. Ion carbocation
Phản ứng với alken



2. Ion carbocation
Phản ứng với alken

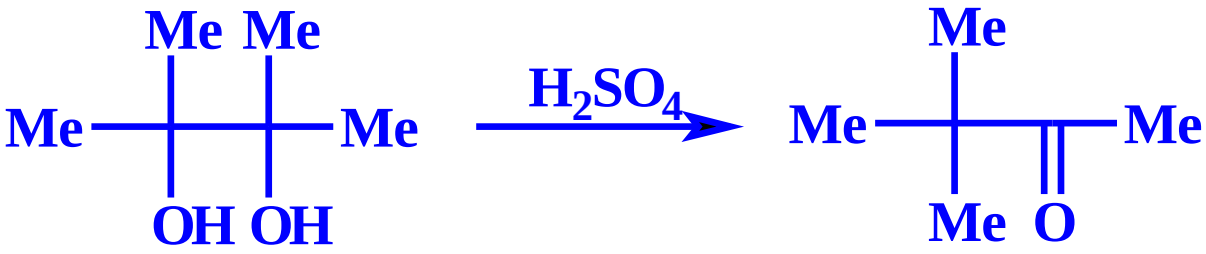


2. Ion carbocation
Phản ứng với alken

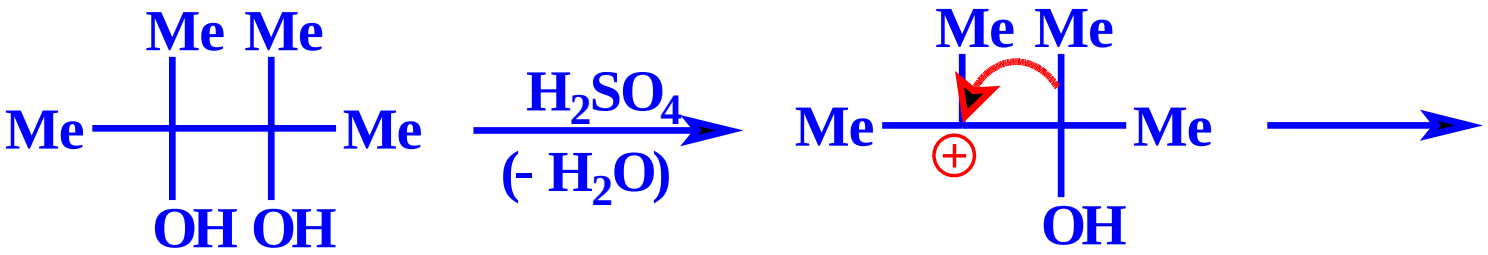


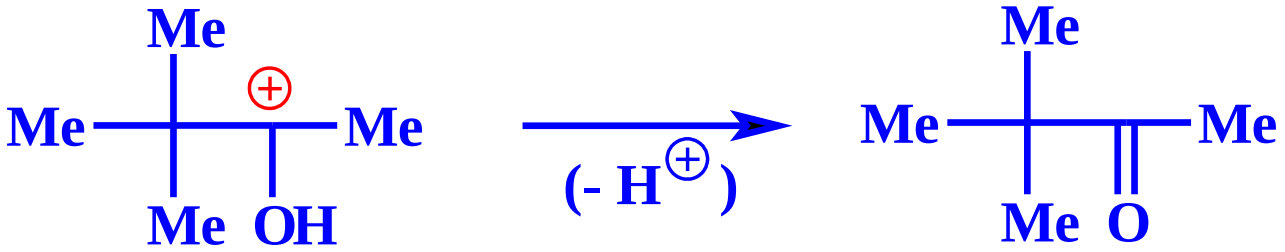
3. Các phản ứng chuyển vị

Chuyển vị Pinacol



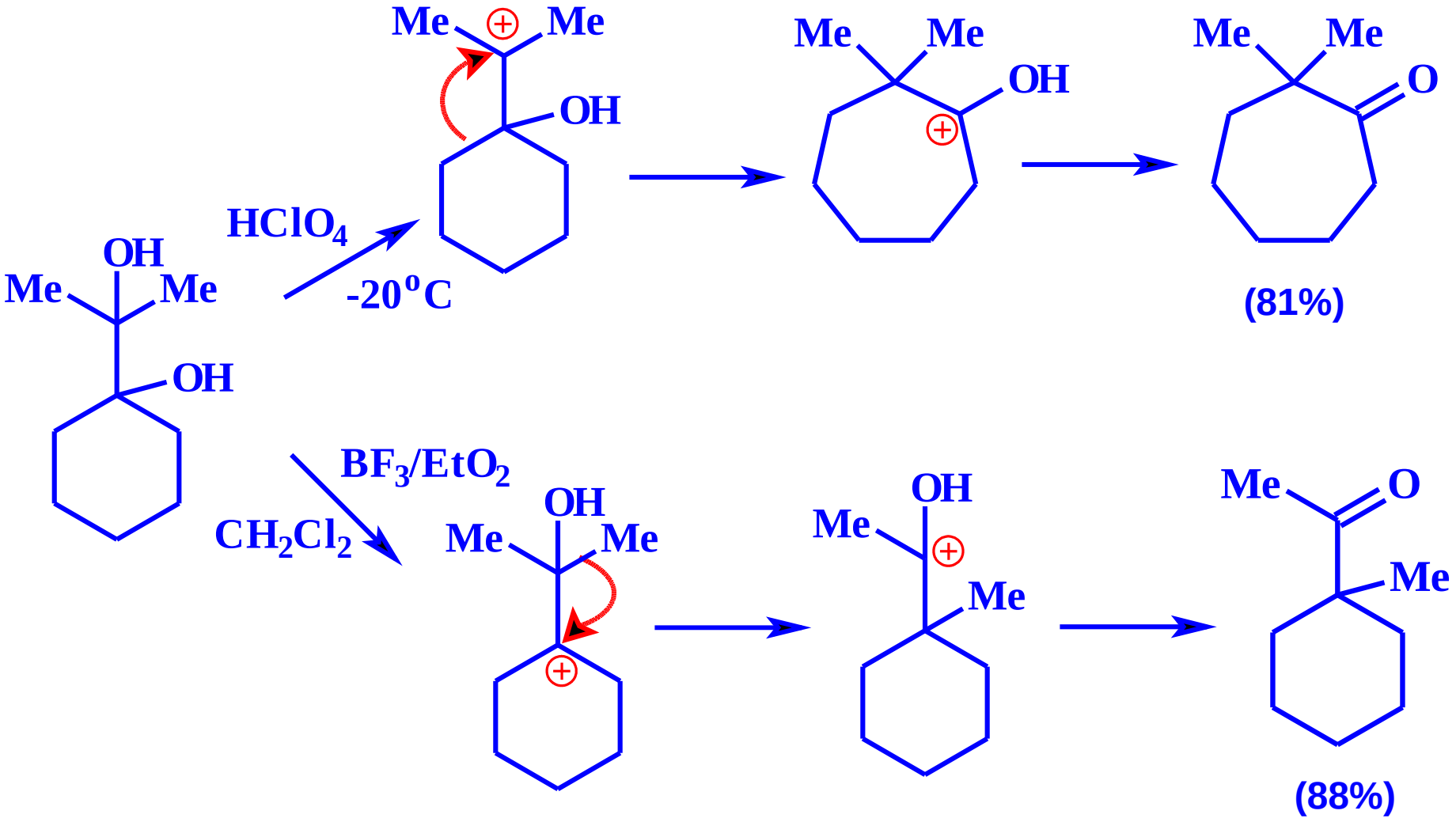
Glicol



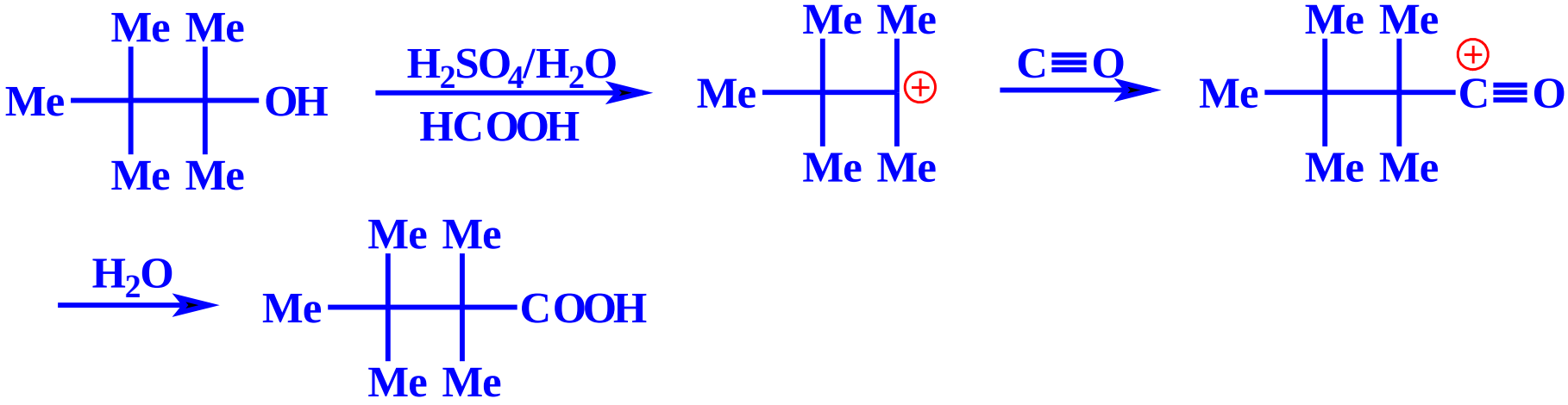


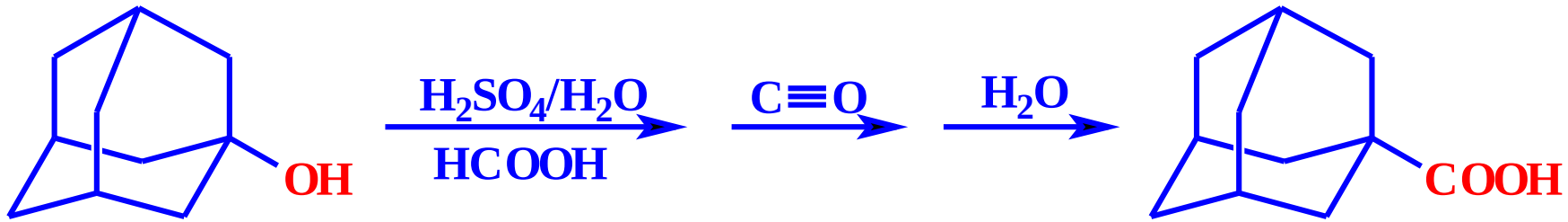
3. Các phản ứng chuyển vị

Chuyển vị Pinacol



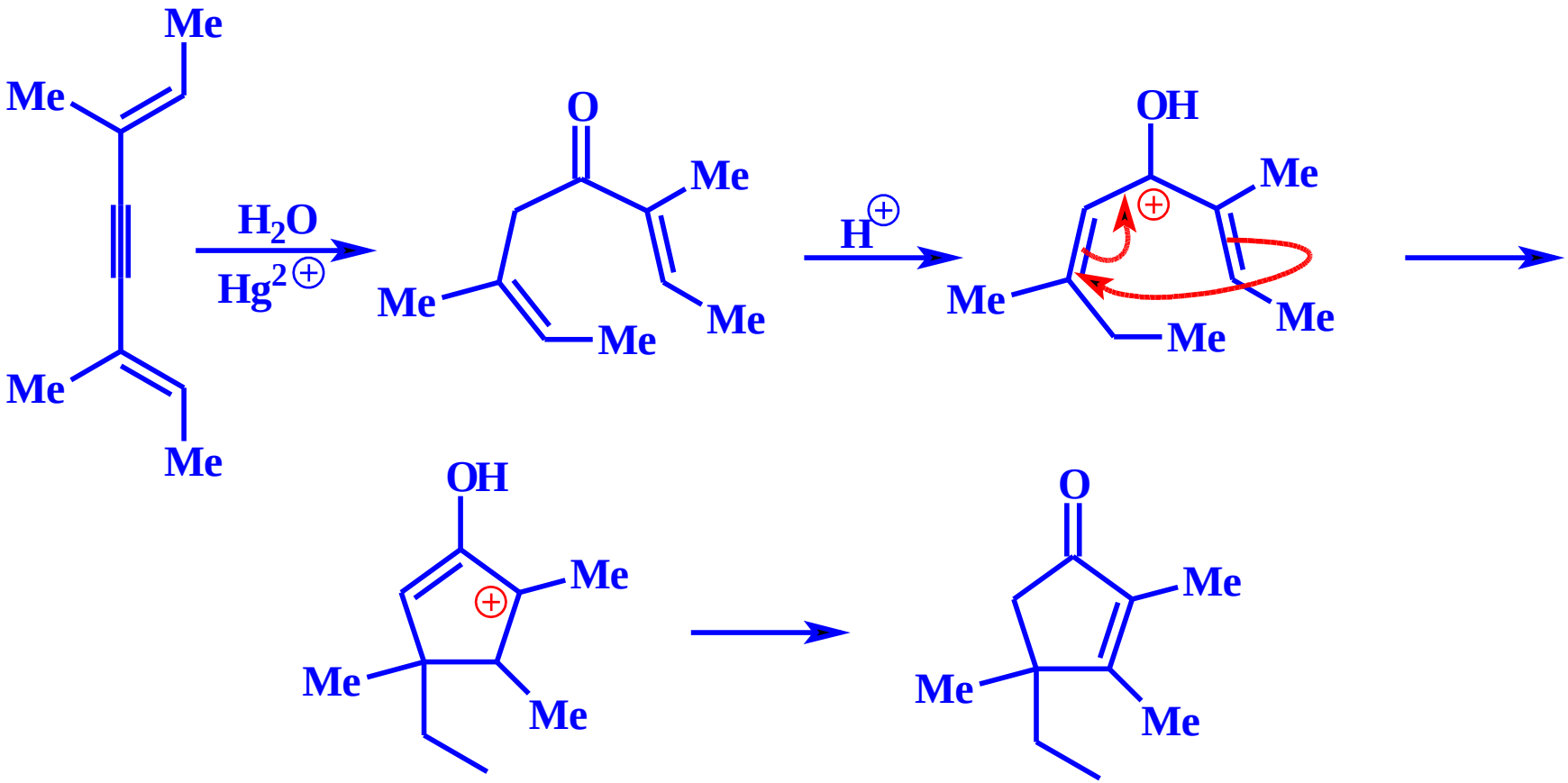
3. Các phản ứng chuyển vị
Carbonil hóa theo Koch-Haaf



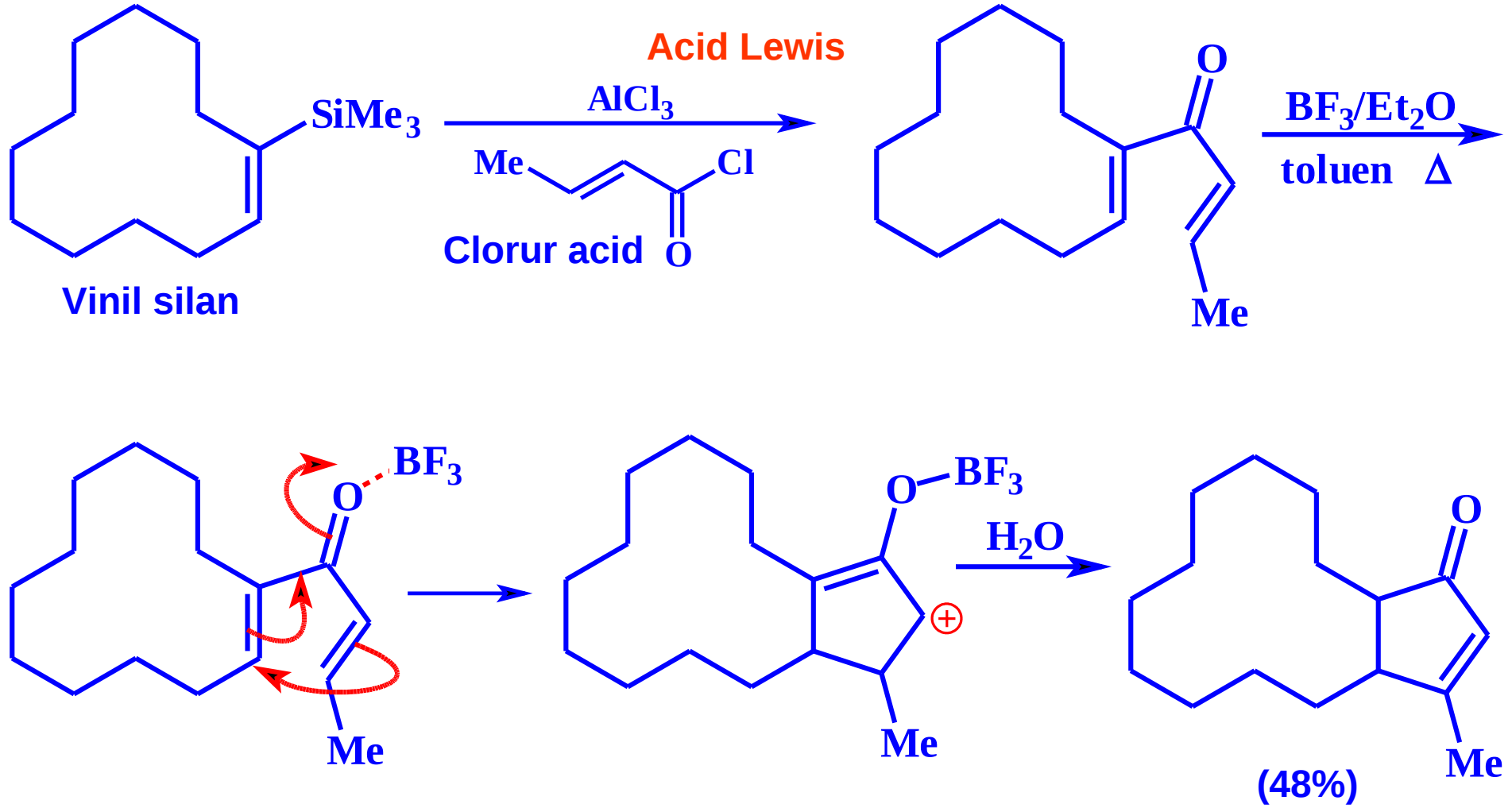


(84%)

3. Các phản ứng chuyển vị
Đóng vòng theo Nazarov

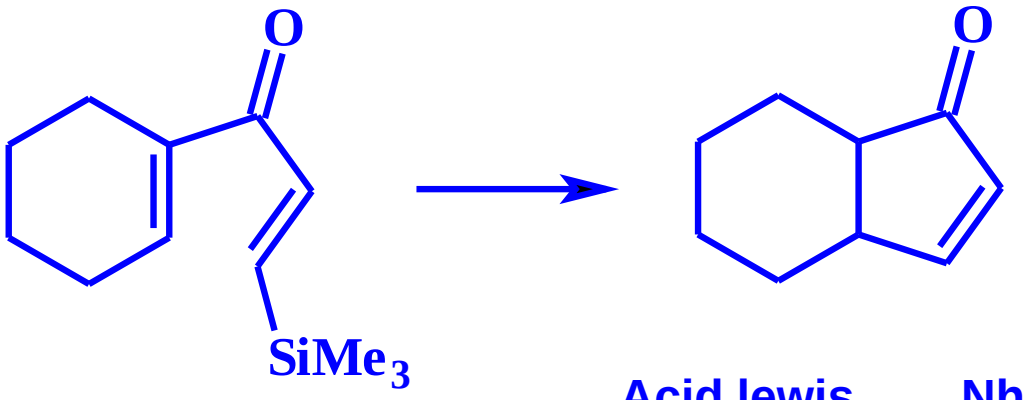


3. Các phản ứng chuyển vị
Đóng vòng theo Nazarov



3. Các phản ứng chuyển vị
Đóng vòng theo Nazarov

Denmark khảo sát sự đóng vòng theo nazarov đối với vinil silan và acid Lewis.

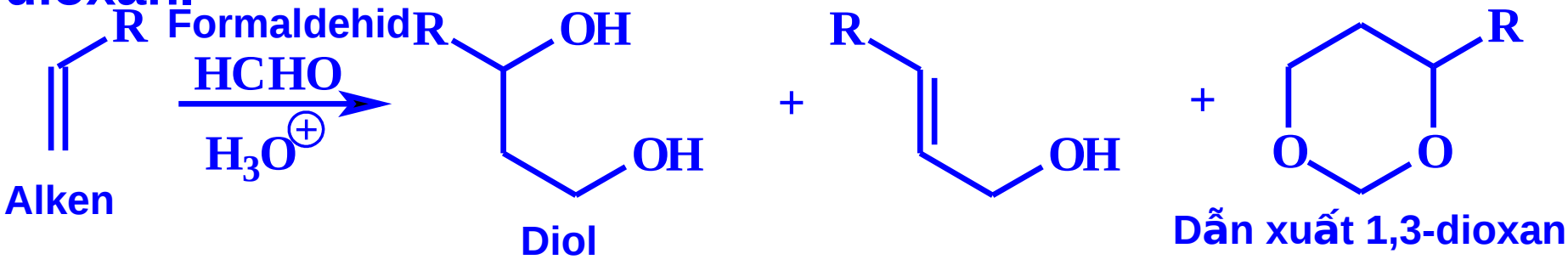


Acid Lewis	Nhiệt độ (°C)	%SP
$AlCl_3$	Từ -30 đến 25	30
$SnCl_4$	Từ -30 đến 25	30
$TiCl_4$	-78	0
BF_3/EtO_2	Từ -30 đến 25	23

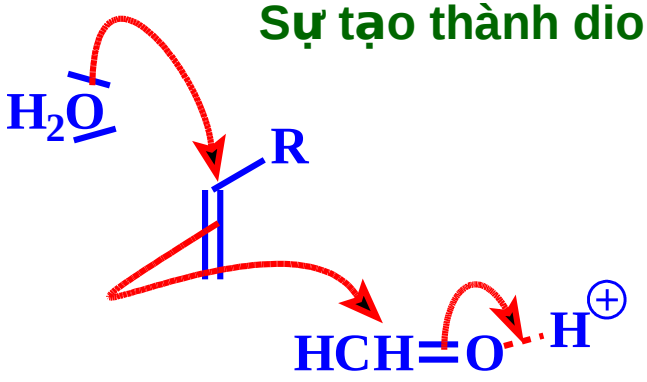
Acid lewis	Nhiệt độ (°C)	%SP
$ZnCl_2$	25	Vết
$FeCl_3$	Từ -30 đến 25	84

3. Các phản ứng chuyển vị
Phản ứng Prins

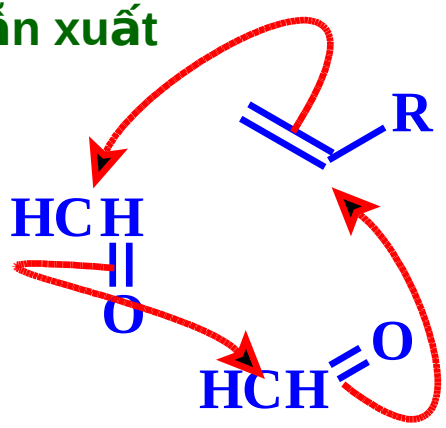
Theo Prins, formaldehid có thể ghép với alken trong môi trường acid để tạo thành diol hoặc các dẫn xuất 1,3-dioxan.



Sự tạo thành diol



Sự tạo thành dẫn xuất 1,3-dioxan



4. Phản ứng Friedel-Crafts
Phản ứng thế S_E Ar

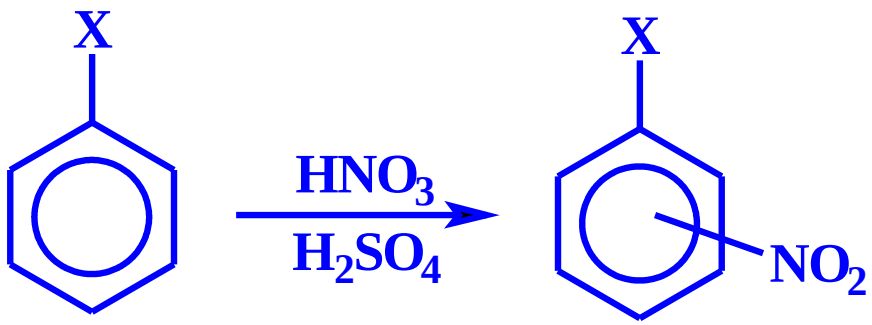
Phản ứng thế thân điện tử trên nhân thơm (S_E Ar) phụ thuộc nhiều vào nhóm thế có sẵn trên nhân thơm.

Nếu nhóm thế có sẵn là nhóm cho điện tử thì phản ứng thế S_E Ar sẽ được tăng hoạt và được định hướng vào vị trí *orto* và *para* đối với nhóm thế có sẵn.

Nếu nhóm thế có sẵn là nhóm rút điện tử thì phản ứng thế S_E Ar sẽ bị giảm hoạt và được định hướng và vị trí *meta* đối với nhóm thế có sẵn.

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Phản ứng thế S_E Ar

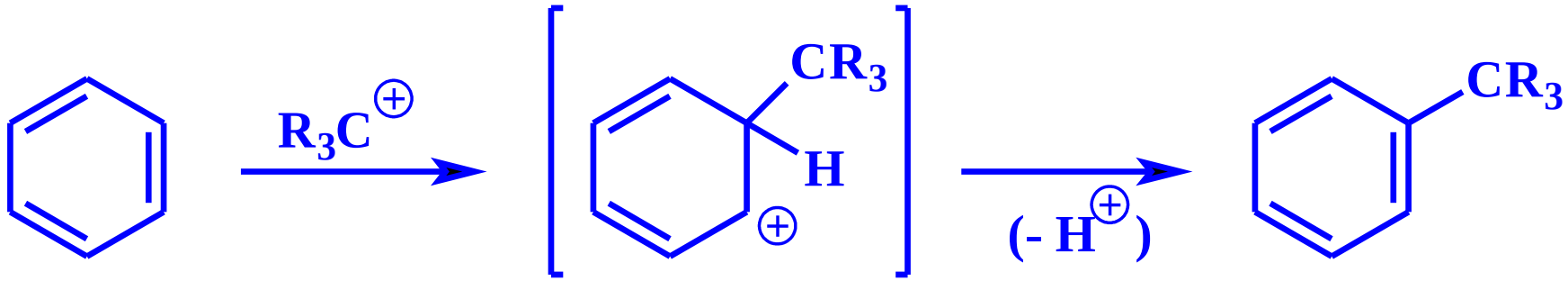
Khảo sát phản ứng nitro hóa lên nhân thơm của Leon M. Stock (1968) :

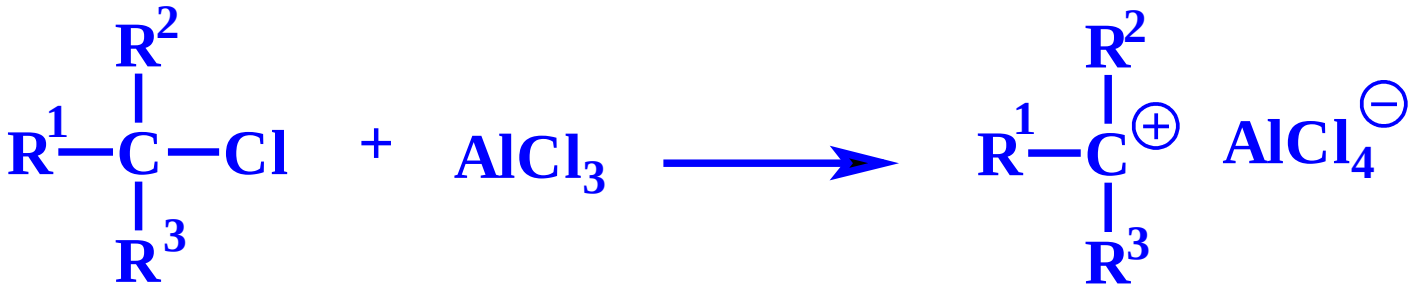


X	%*orto*	%*meta*	%*para*	X	%*orto*	%*meta*	%*para*
OMe	44	< 1	56	F	9	< 1	91
NHAc	20	< 1	80	Cl	30	1	69
Ph	69	< 1	31	Br	37	1	62
Me	59	4	37	COOH	22	76	2
				NO_2	6	94	< 1
				$^{+}NMe_3$	< 1	89	11

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Phản ứng alkil hóa theo Friedel-Crafts là phản ứng giữa ion carbocation với nhân thơm.

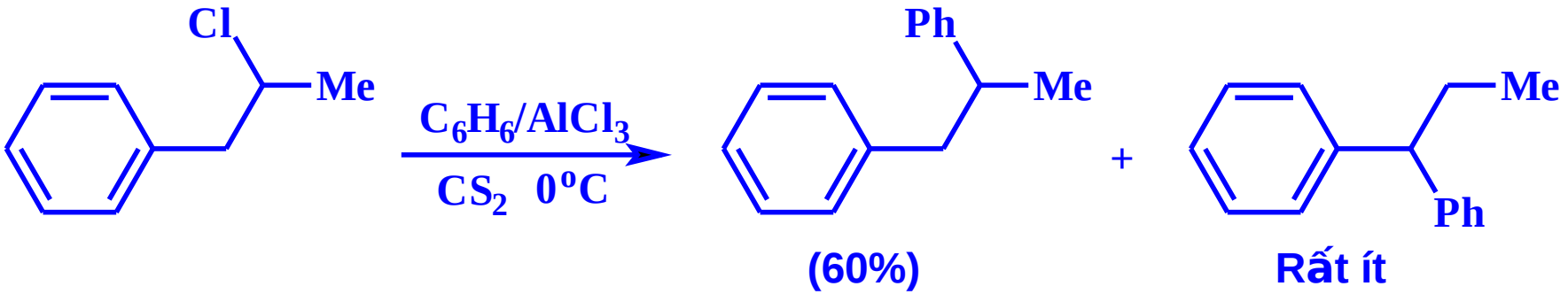




Nếu $R^1 = R^2 = R^3$ = alkil, phản ứng cho hiệu suất khá cao.

Nếu $R^1 = R^2$ = H và R^3 = alkil hoặc $R^1 = R^2$ = alkil và R^3 = H, sẽ có sự chuyển vị cation.

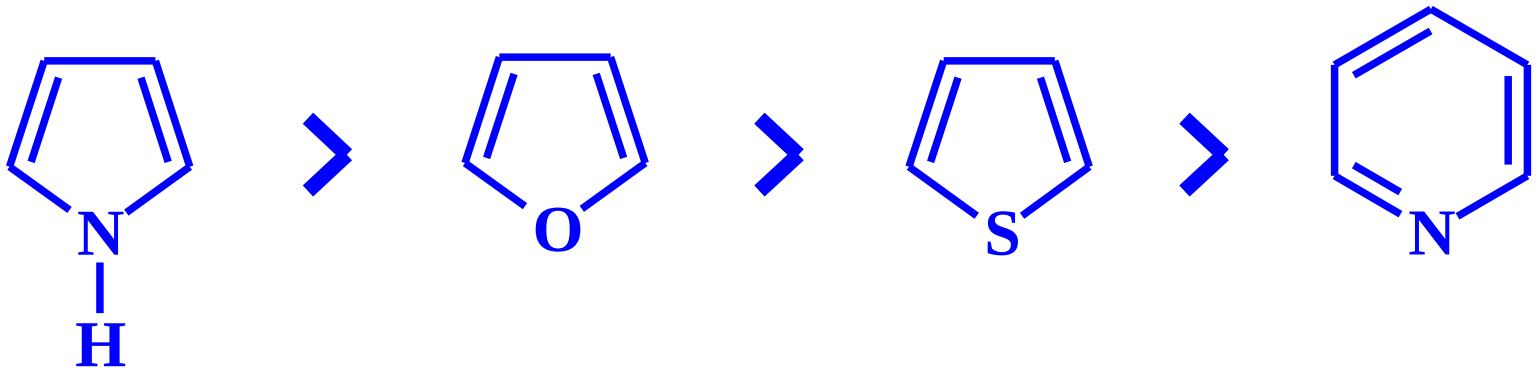
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa



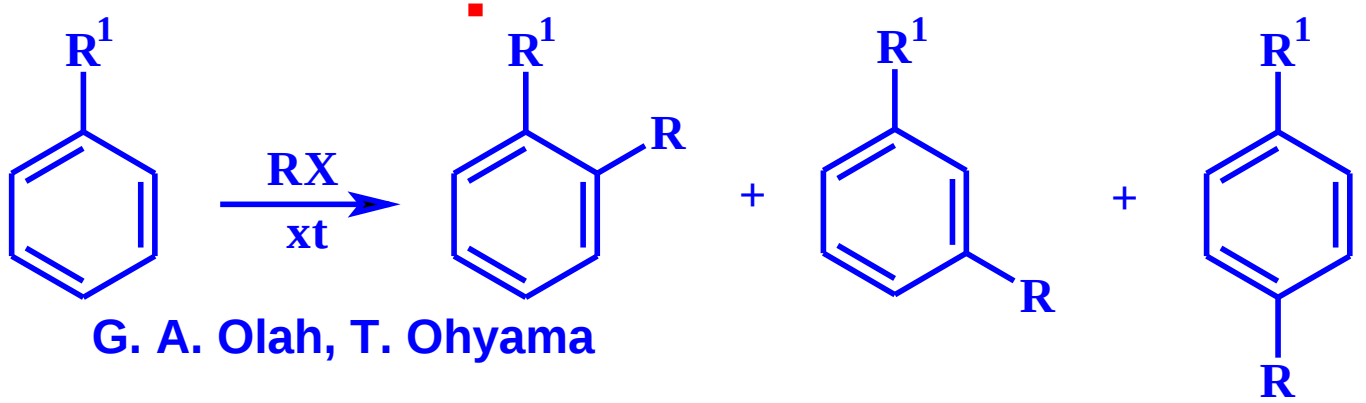
(60%) Rất ít

Hoạt tính của các dẫn xuất halogen với xúc tác $AlCl_3$: RF > RCl > RBr > RI.

Hoạt tính phản ứng alkil hóa lên nhân thơm dị vòng :



4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

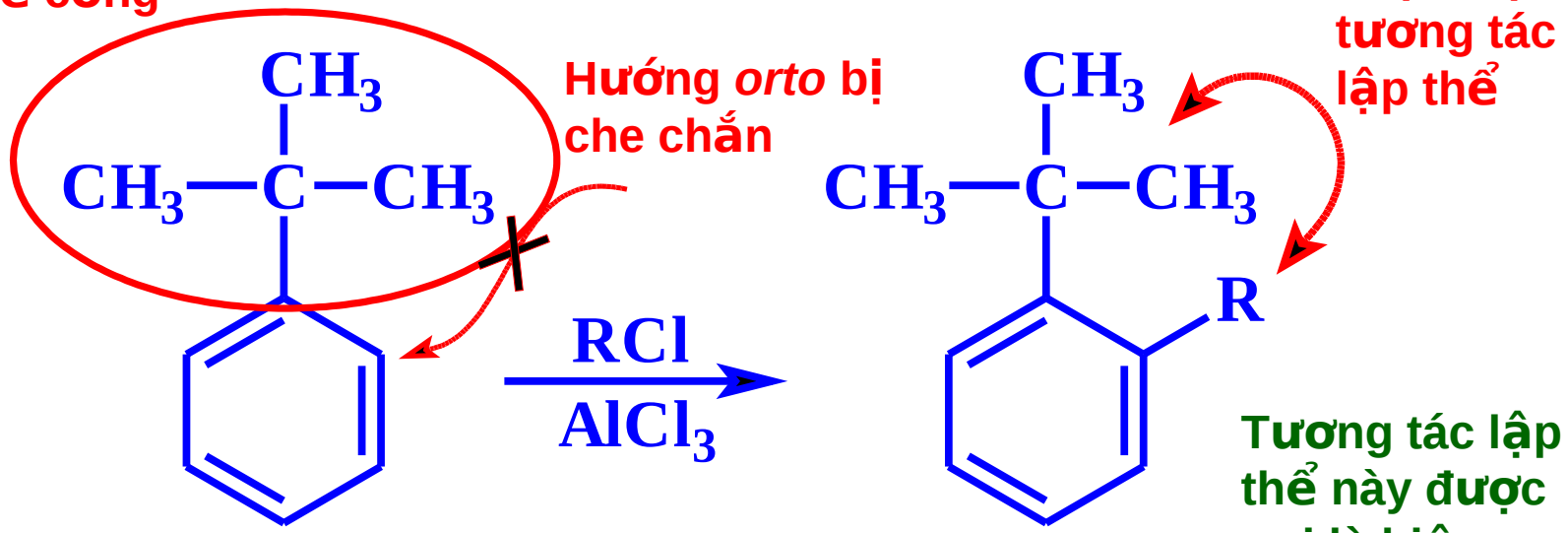


G. A. Olah, T. Ohyama

R^1	RX	xt	Dung môi	(phút)	(^oC)	*%orto*	*%meta*	*%para*
OMe	CH_3F	BF_3	Anisol	30	25	75	< 1	25
			CH_3NO_2	15	25	55	< 1	45
Me			Anisol	30	25	54	18	28
OMe	CH_3Cl	$AlCl_3$	CH_3NO_2	5	25	68	2	30
Me						52	17	31
OMe	CH_3Br		CH_3NO_2	30	25	67	2	21
Me						54	17	29
OMe	CH_3I		CH_3NO_2	60	25	67	< 1	32
Me						57	12	31

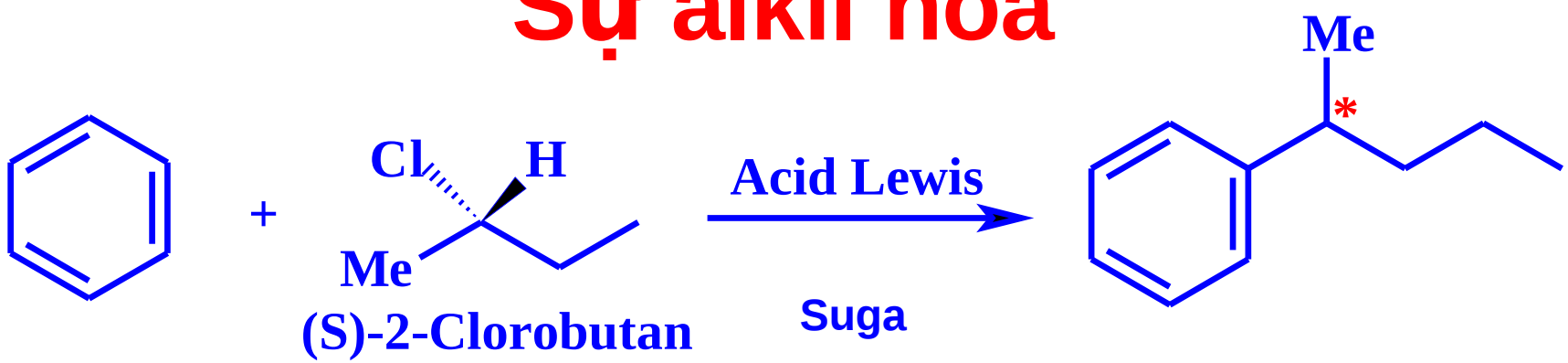
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Ảnh hưởng lập thể của nhóm thế có sẵn.



Trong trường hợp này, sản phẩm *para* chiếm ưu thế.

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa



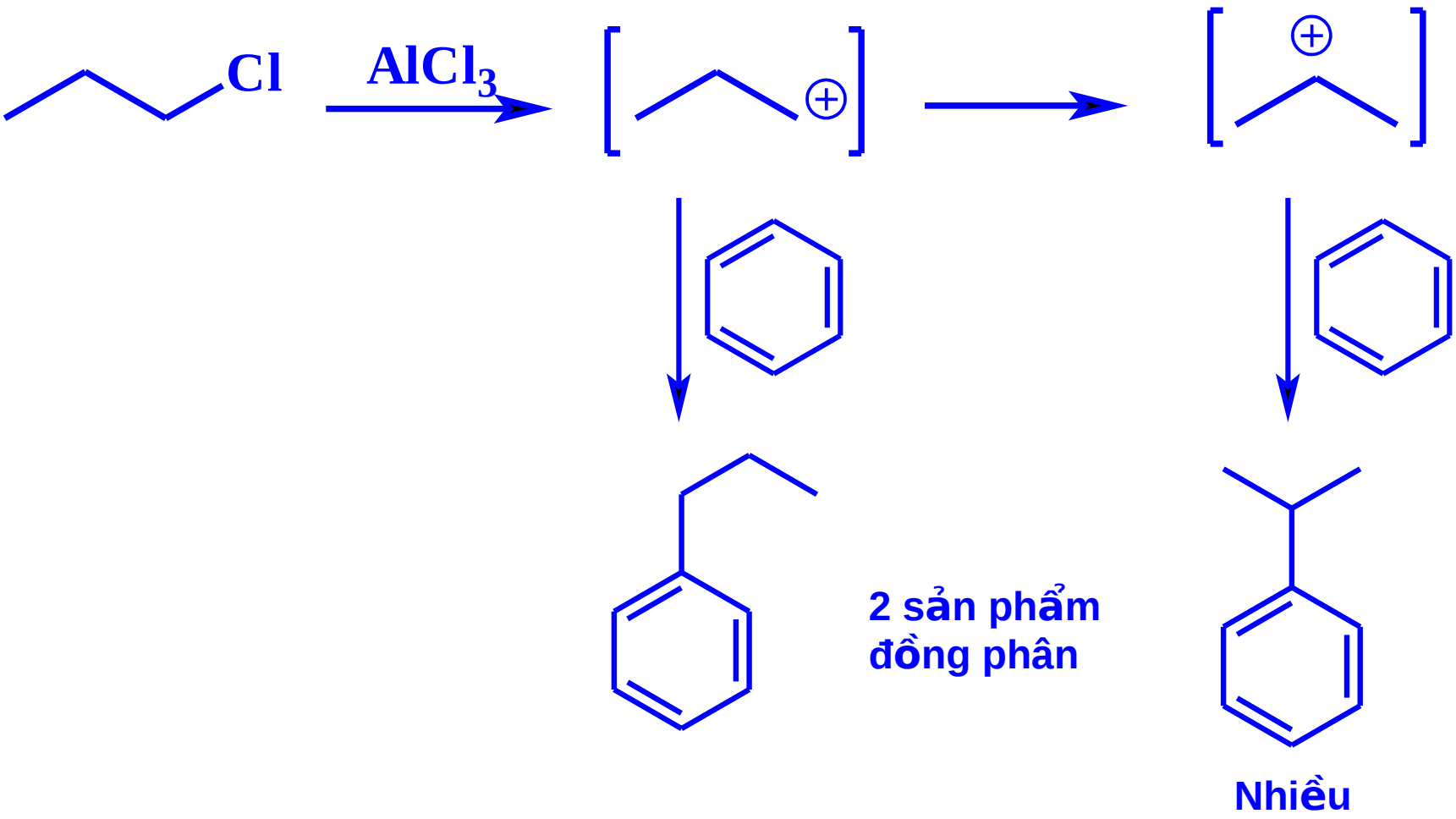
(S)-2-Clorobutan

Suga

Acid Lewis	Điều kiện	%SP	%ee (R)
$AlCl_3$	-30°C; 0,8 phút	100	24
	-30°C; 1,6 phút	100	14
	-30°C; 2 phút	100	12
	-10°C; 20 phút	100	0
$FeCl_3$	0°C, 4 phút	70	24
$AlBr_3$	-30°C; 1 phút	100	0
$AlCl_3$, CH_3NO_2	30°C; 15 phút	30	13

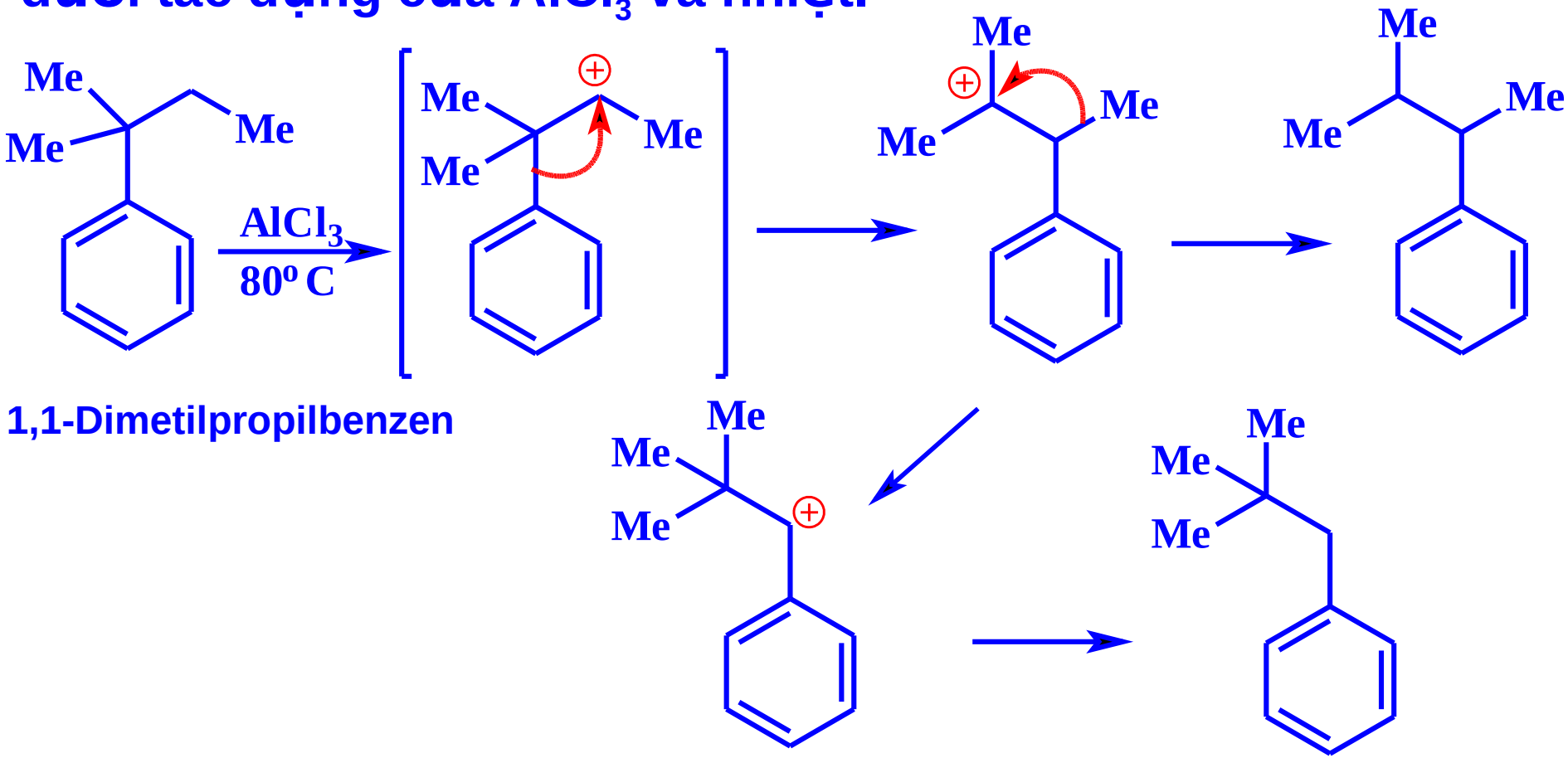
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Sự đồng phân hóa :



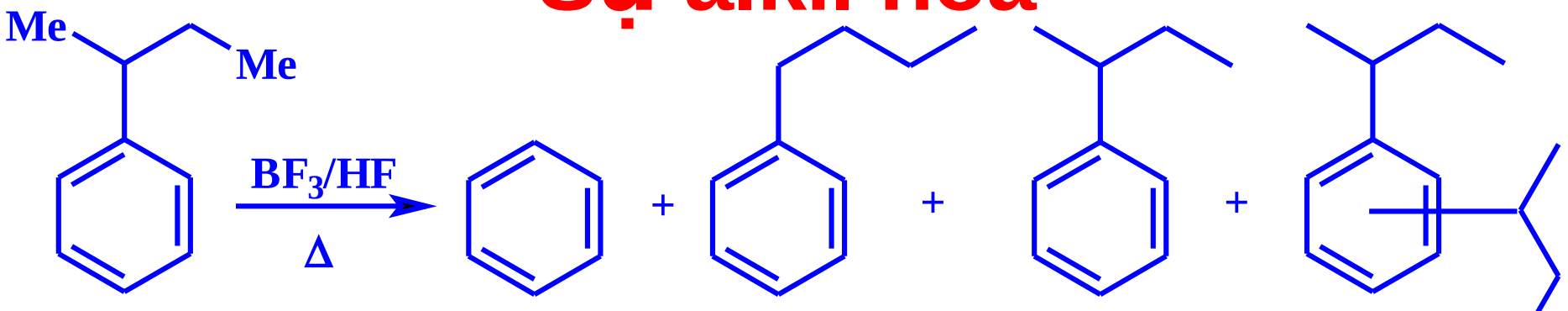
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Sự đồng phân hóa cũng có thể xảy ra với các alkilbenzen dưới tác dụng của $AlCl_3$ và nhiệt.

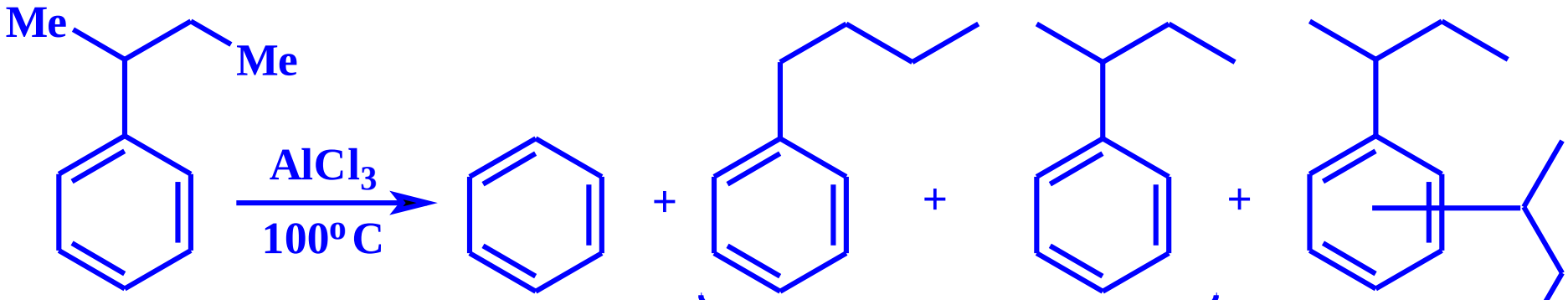


1,1-Dimetilpropilbenzen

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa



sec-Butilbenzen (36,7%) (10,9%) (21,8%) (30,6%)

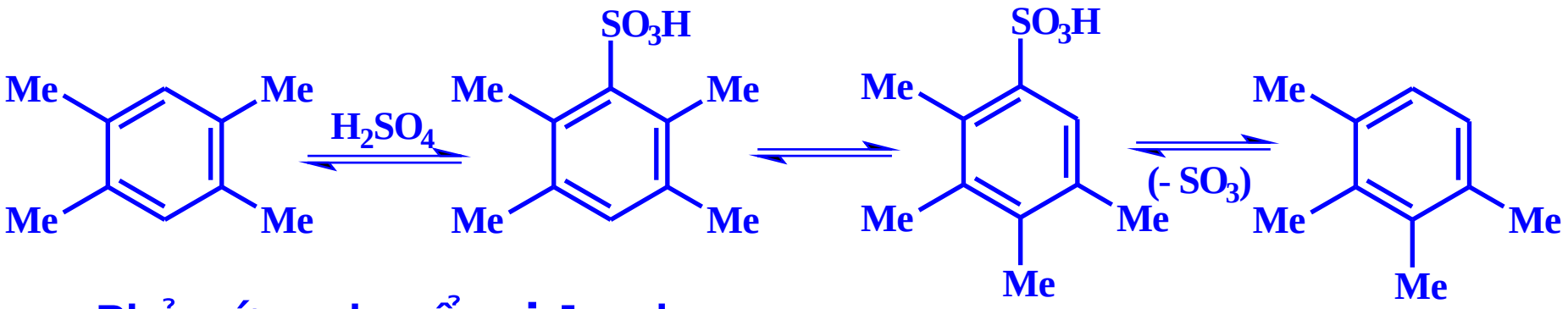


sec-Butilbenzen (15,2%) (45,2%) (27,7%)

(Trong đó 99,4% 0,6%)

Cùng 11,9% sản phẩm polialkilbenzen.

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa



Phản ứng chuyển vị Jacobsen.

Dưới tác dụng của acid mạnh (như H_2SO_4) tạo nên sự chuyển vị alkil trên nhân benzen, cùng các điều kiện về nhiệt độ như sau :

Đối với nhóm metil, nhiệt độ trong khoảng < 100^oC.

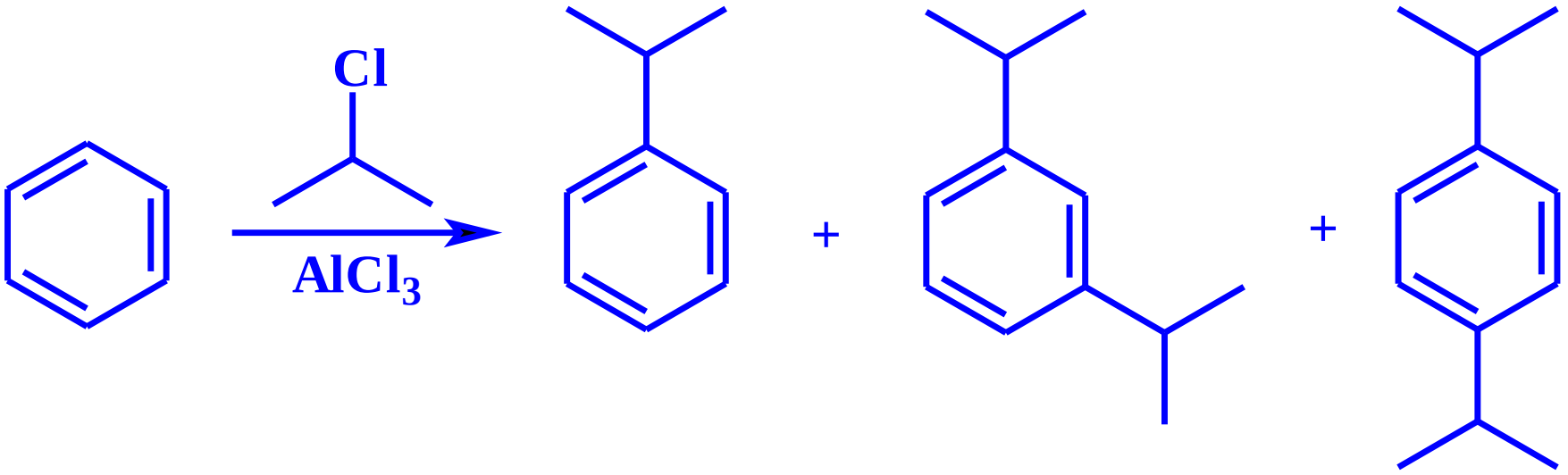
Đối nhóm etil, nhiệt độ phòng cũng đủ để gây nên sự chuyển vị.

Đối với nhóm isopropil và *t*-butil, nhiệt độ rất thấp (khoảng -80^oC).

Trường hợp dùng các acid yếu, nhiệt độ phải rất cao.

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Sự alkil hóa thường kèm theo sự polialkil hóa.



Để hạn chế sự polialkil hóa, người ta thường dùng hợp chất thơm (như benzen) với lượng lớn hơn nhiều so với dẫn xuất halogen.

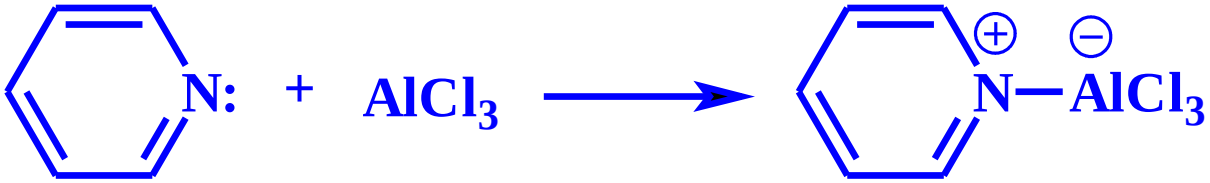
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Khảo sát sự polialkil hóa của phản ứng giữa toluen (1 mol) với etilen có xúc tác acid Lewis.

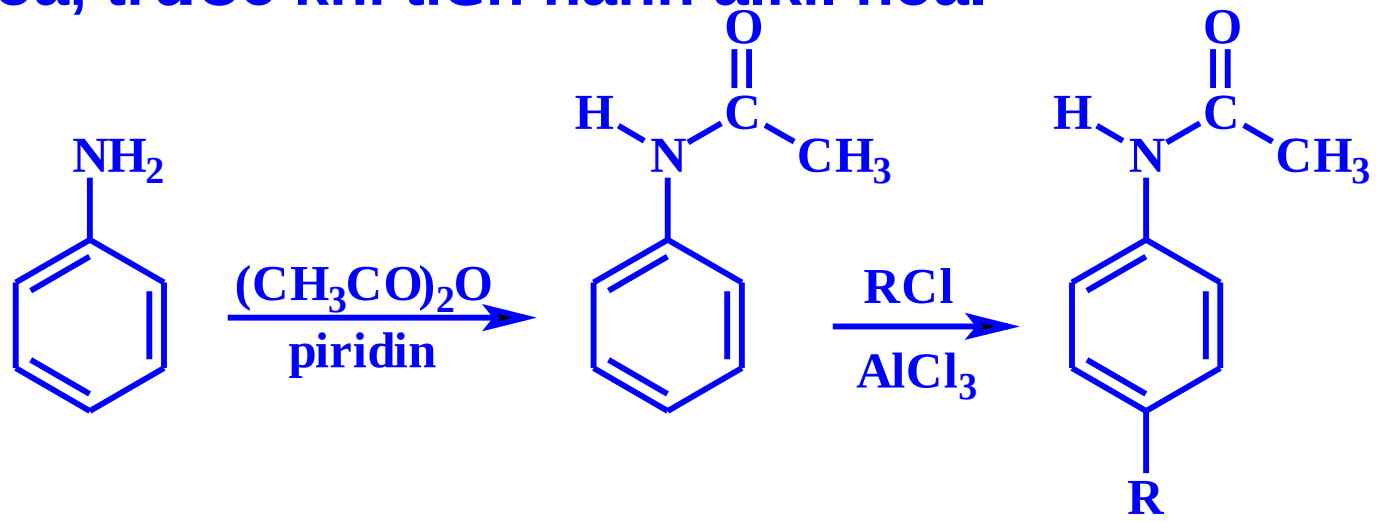
Etilen (mol)	PhH	mono-Et	di-Et	tri-Et	tetra-Et	penta-Et	Hexa-Et
0,20	87,9	10,9	1,24	-	-	-	-
0,50	80,8	15,5	2,14	0,67	0,15	0,06	0,67
0,56	80,5	15,2	1,67	0,71	-	-	1,91
1,14	31,6	35,2	21,10	4,00	2,4	2,8	2,82
1,68	35,4	23,4	13,60	6,30	4,2	3,6	13,40
3,66	0,2	1,1	10,60	56,20	11,6	1,5	18,70
5,24	-	-	-	7,00	18,8	2,4	7,80
5,74	-	-	-	-	8,5	0,9	90,60

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Francis nhận thấy các hợp chất dị vòng thơm dễ dàng phản ứng với acid Lewis (như $AlCl_3$) tạo thành muối.



Điều này cũng xảy ra đối với pyrol, anilin. Đối với anilin, người ta cần phải bảo vệ nhóm amino (NH_2) bằng cách acil hóa, trước khi tiến hành alkil hóa.



4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Xúc tác	Phản ứng
$AlBr_3$	Phổ biến cho Friedel-Crafts
$AlCl_3$	Phổ biến cho Friedel-Crafts
AlF_3	Polimer hóa và đồng phân hóa
AsF_6	Polimer hóa, alkil hóa, acil hóa, nitro hóa
BBr_3	Alkil hóa, acil hóa, polimer hóa
BCl_3	Alkil hóa, acid hóa, polimer hóa
BF_3	Phổ biến cho Friedel-Crafts
BI_3	Alkil hóa, acil hóa

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Xúc tác	Phản ứng
$CaCl_2$	Alkil hóa
$CaBr_2$	Acil hóa
$CdCl_2$	Polimer hóa
$CeCl_3$	Tạo acetal
$CoCl_2$	Formil hóa, alkil hóa, khử nước
$CuBr_2$	Halogen hóa, đồng phân hóa
$CuCl_2$	Đồng phân hóa
$FeBr_3$	Alkil hóa, acil hóa, halogen hóa, formil hóa, polimer hóa

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Xúc tác	Phản ứng
$FeCl_3$	Phổ biến cho Friedel-Crafts
$HgBr_2$	Acil hóa, halogen hóa, polimer hóa
$HgCl_2$	Acil hóa, alkil hóa, đồng phân hóa, polimer hóa
$MgBr_2$	Alkil hóa, acil hóa, halogen hóa
$MgCl_2$	Alkil hóa, đồng phân hóa
PBr_3	Alkil hóa, dealkil hóa
PCl_3	Alkil hóa, dealkil hóa
PF	Alkil hóa, dealkil hóa

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Xúc tác	Phản ứng
$SiBr_4$	Acil hóa
$SiCl_4$	Acil hóa
SiF_4	Acil hóa, alkil hóa, nitro hóa
$SnCl_2$	Acil hóa, polimer hóa
$SnCl_4$	Acil hóa, alkil hóa, halogen hóa, polimer hóa
$TiCl_3$	Acil hóa, alkil hóa, polimer hóa
$TiCl_4$	Phổ biến cho Friedel-Crafts
$ZnBr$	Acil hóa, alkil hóa, halogen hóa

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Xúc tác	Phản ứng
$ZnCl_2$	Phổ biến cho Friedel-Crafts
ZnI_2	Alkil hóa, acil hóa, polimer hóa
$Al_2X_2R_n$	Alkil hóa
$AlEt_2Br$	Alkil hóa
$AlEt_3$	Alkil hóa, polimer hóa
$AlMe_3$	Alkil hóa
$Al(t\text{-}Bu)_3$	Alkil hóa
$Al(i\text{-}Bu)_3$	Alkil hóa, polimer hóa

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Xúc tác	Phản ứng
MgR_2	Alkil hóa, polimer hóa
$TiCl_3Me$	Alkil hóa
$TiCl_3Et$	Alkil hóa
$ZnEt_2$	Alkil hóa
$Al_2Br_3Et_3$	Phổ biến cho Friedel-Crafts
HBF_4	Alkil hóa, polimer hóa
HBr	Polimer hóa
HCl	Alkil hóa, polimer hóa
HF	Alkil hóa, acil hóa, polimer hóa

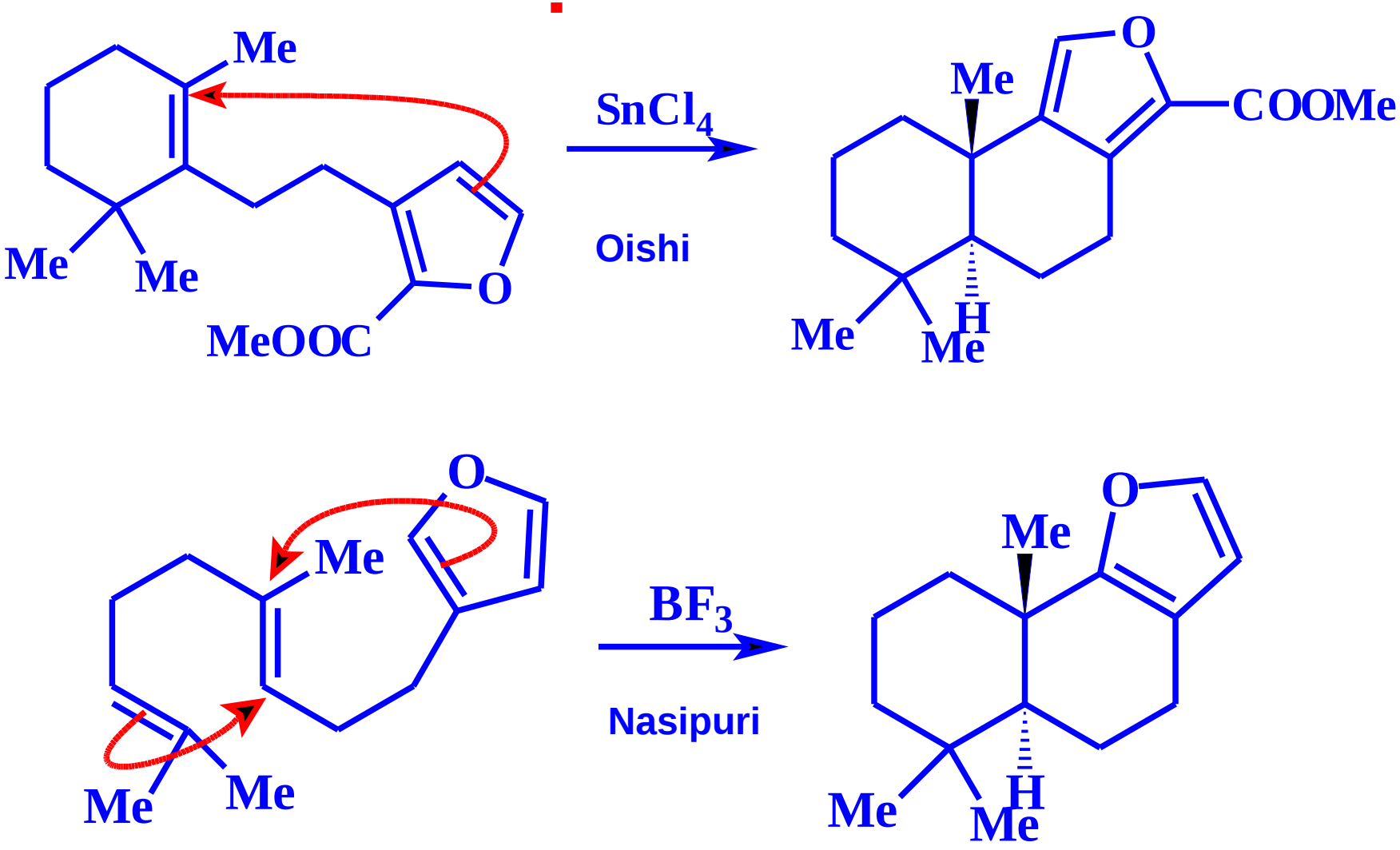
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

Xúc tác	Phản ứng
HI	Acil hóa
$HClO_4$	Acil hóa, alkil hóa, polimer hóa
$BF_3.H_2O$	Alkil hóa
H_2SO_4	Phổ biến cho Friedel-Crafts
H_3PO_4	Acil hóa, alkil hóa
PPA	Acil hóa, đóng vòng, chuyển vị (PPA = poliphosphoric acid)
$ClCH_2COOH$	Acil hóa, polimer hóa
$(ClCH_2CO)_2O$	Acil hóa

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

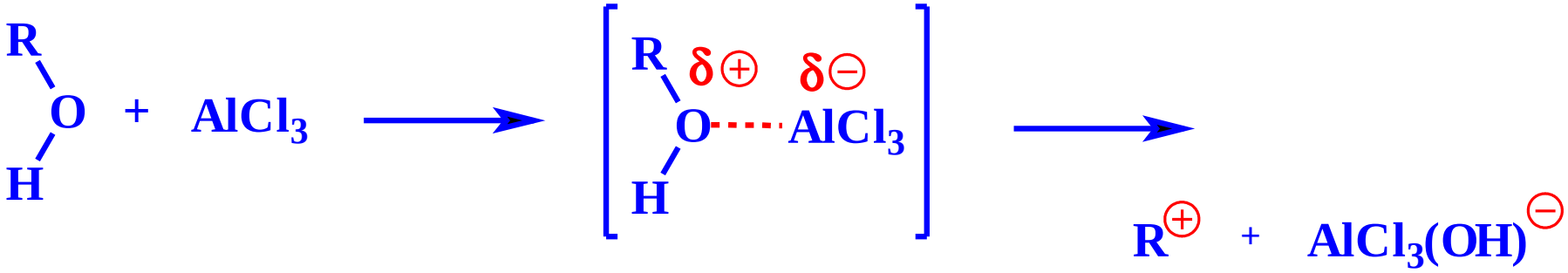
Xúc tác	Phản ứng
Cl_3CCOOH	Clor hóa, polimer hóa
F_3CCOOH	Acil hóa, clor hóa, đồng phân hóa
$(F_3CCO)_2O$	Acil hóa, alkil hóa, đóng vòng, polimer hóa
RSO_3H	Alkil hóa, polimer hóa
$PhSO_3H$	Alkil hóa, polimer hóa
$TolSO_3H$	Alkil hóa, polimer hóa

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

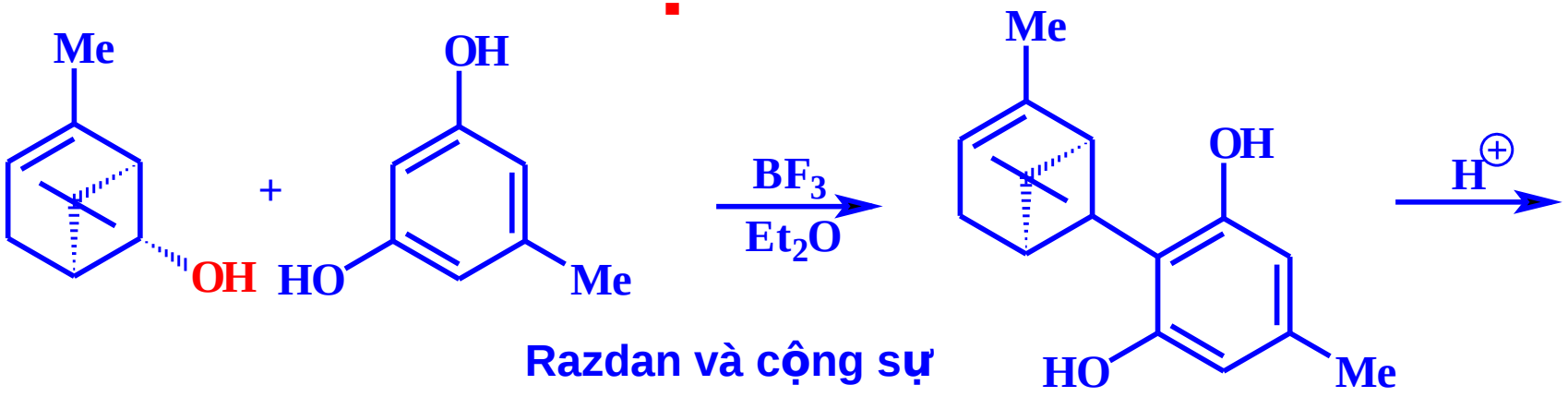


4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

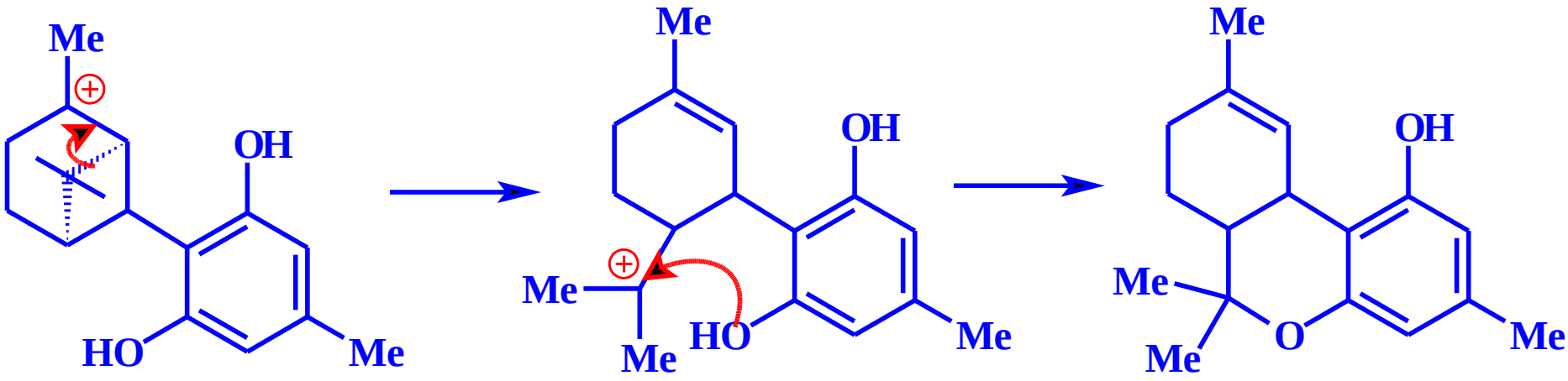
Các alcol cũng dễ dàng tạo ion carbocation bởi acid Lewis như các alken và dẫn xuất halogen.



4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự alkil hóa

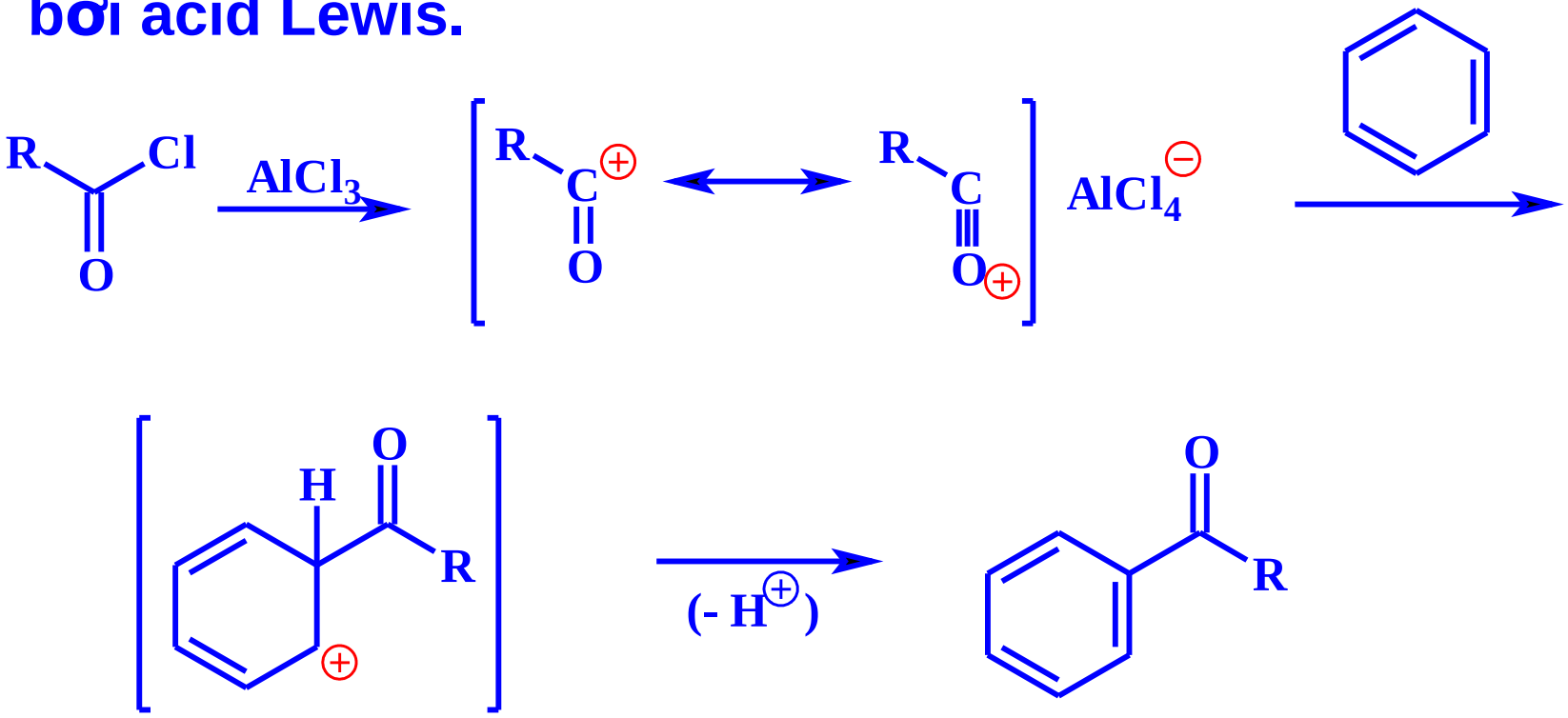


Razdan và cộng sự



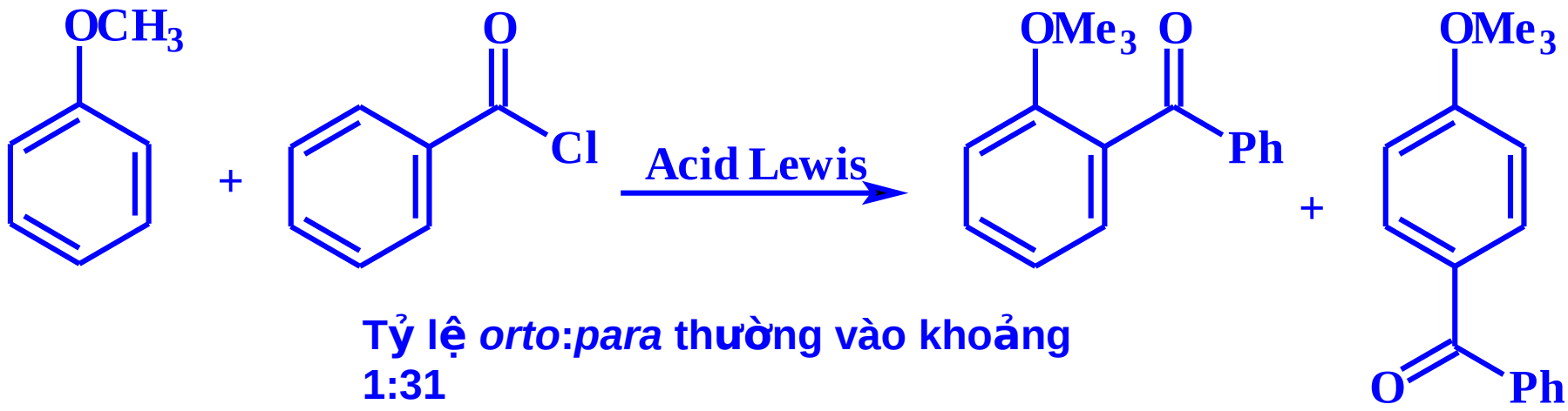
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự acil hóa

Các clorur acid và anhidrid acid dễ dàng tạo ion acilium bởi acid Lewis.



Sản phẩm acil hóa

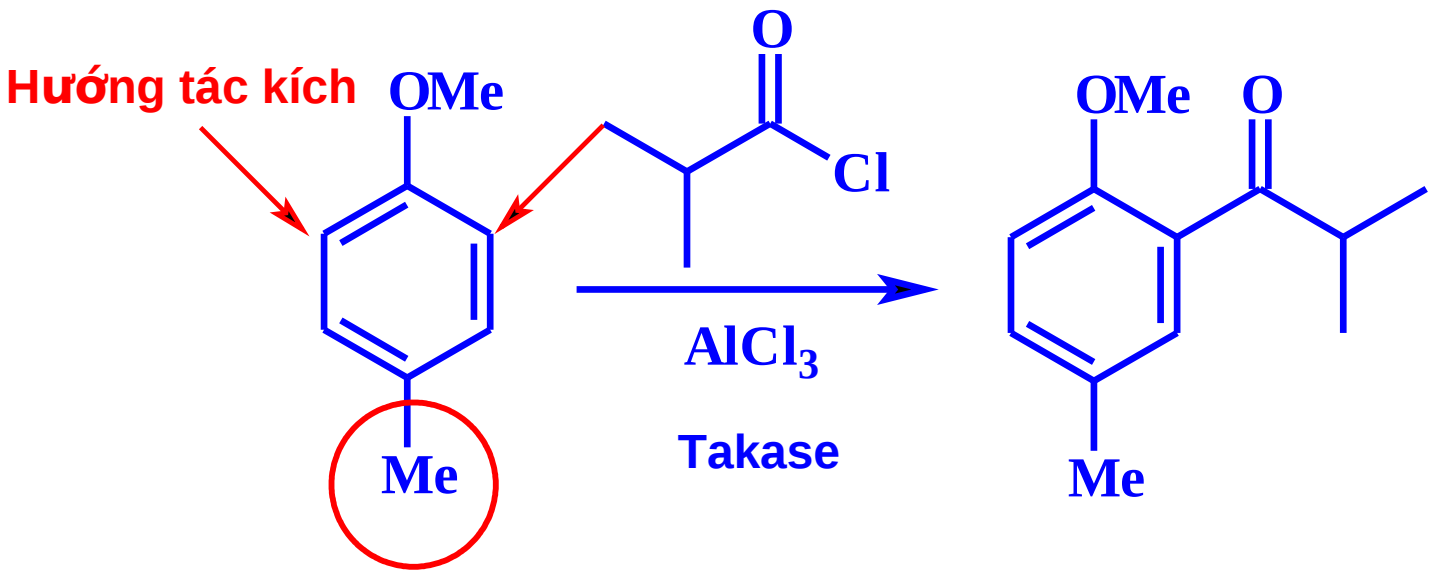
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự acil hóa



Tỷ lệ *orto*:*para* thường vào khoảng 1:31

Acid Lewis	%Hỗn hợp SP	Acid Lewis	%Hỗn hợp SP
$ZnCl_2$	93	$TaCl_5$	52
$SnCl_4$	90	$BiCl_3$	49
$FeCl_3$	83	WCl_6	42
$MoCl_5$	80	$SbCl_5$	43
$NbCl_5$	54	$ZrCl_4$	39
$AlCl_3$	52	$TiCl_4$	35

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự acil hóa

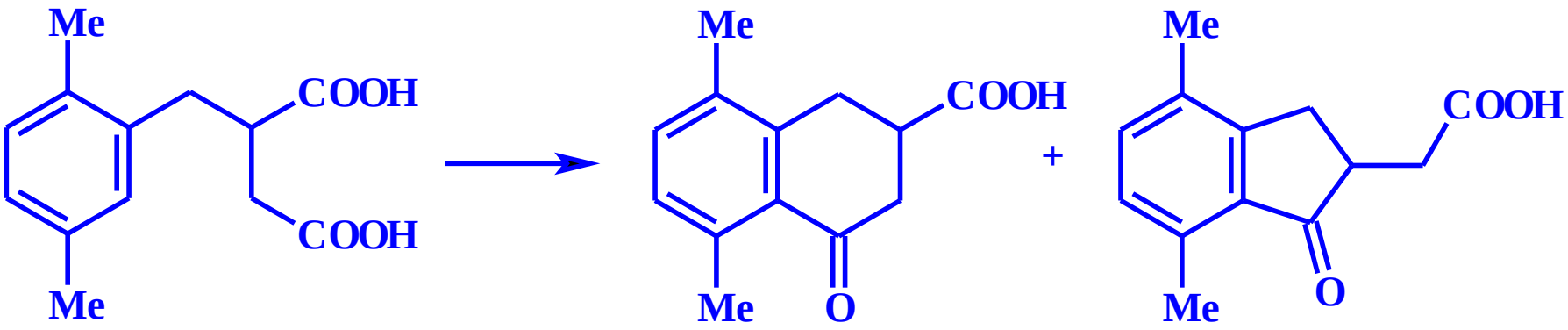


Vị trí para đã bị chiếm

Nhóm metoxi cho điện tử mạnh hơn nhóm metil, nên sự định hướng theo nhóm metoxi.

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự acil hóa

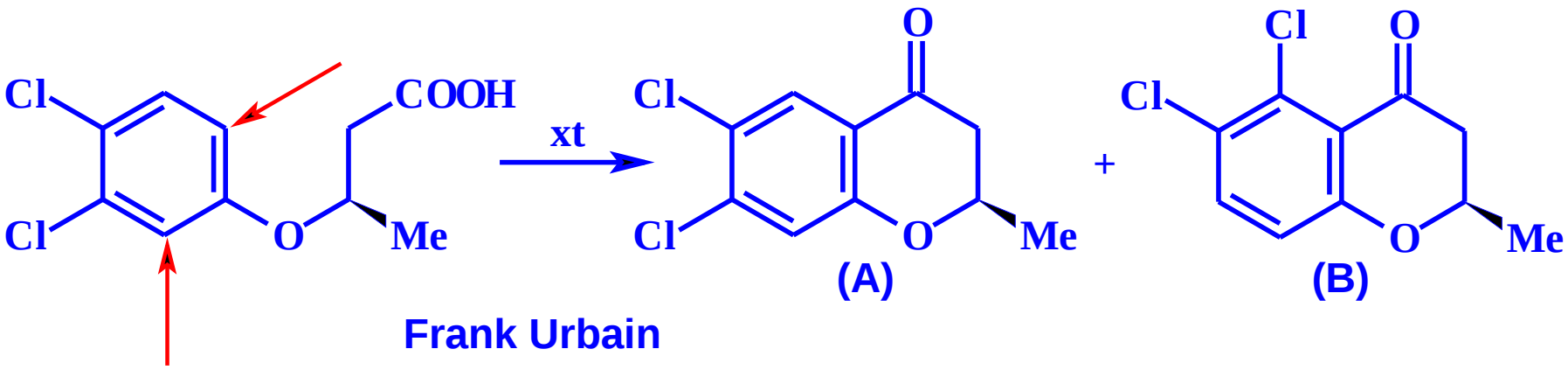
Phản ứng acil hóa nội phân tử :



Krishna-Rao dùng PPA (xt)	63%	rất ít
Katsui và cộng sự dùng $AlCl_3$ (xt)	1 mol	2 mol

PPA = Poliphosphoric acid. $P_2O_5 + H_3PO_4 \rightarrow$ PPA.

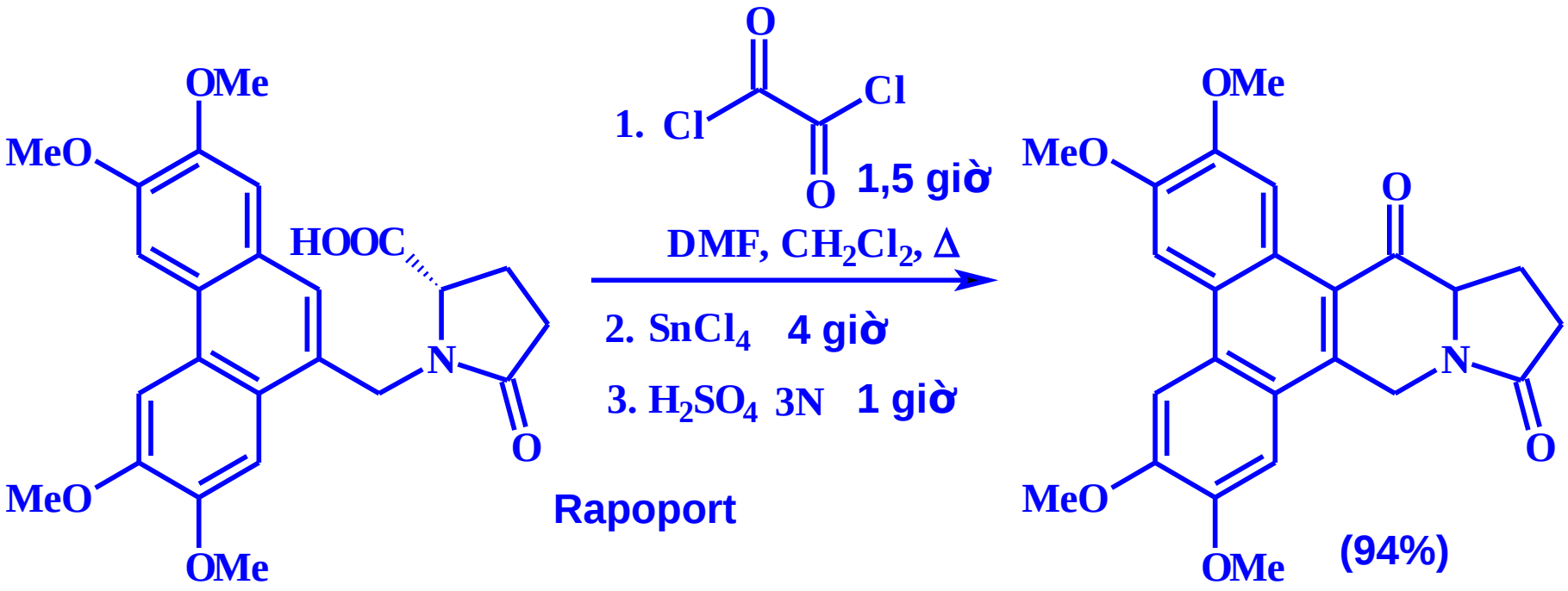
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự acil hóa



Frank Urbain

Xt	%Hỗn hợp Sp	Tỷ lệ (A) : (B)
H_2SO_4	65	35 : 65
$MeSO_3H/P_2O_5$	70	50 : 50
$PCl_5/AlCl_3$	90	85 : 15
$PBr_5/AlCl_3$	87	95 : 5

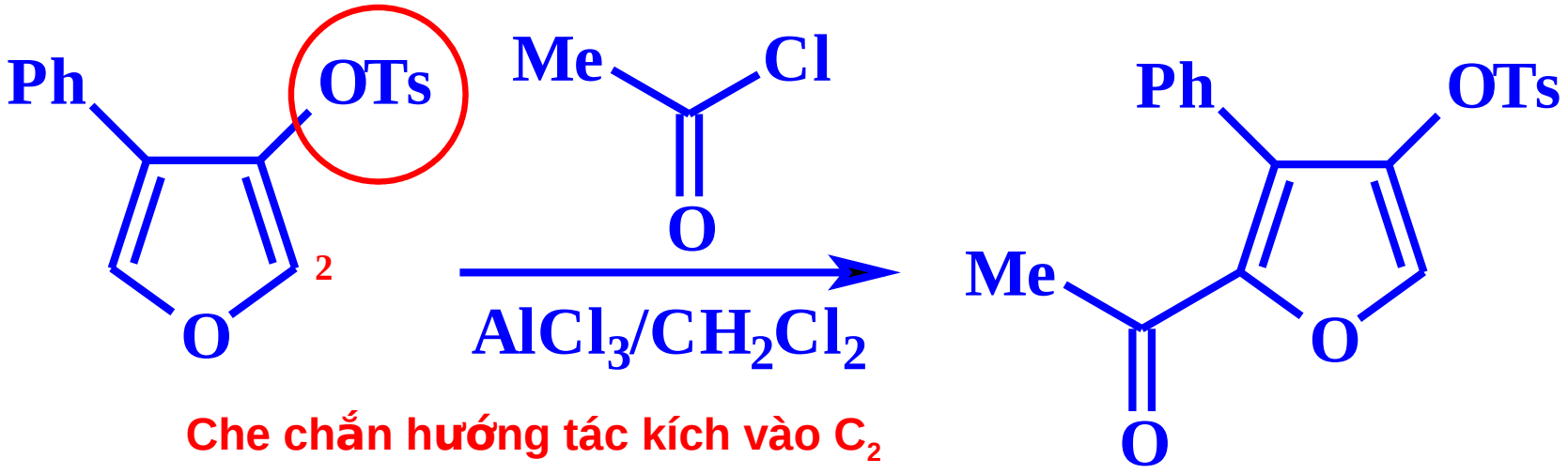
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự acil hóa



Trong giai đoạn 1, oxalil clorur được dùng để chuyển hóa acid thành clorur acid.

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự acil hóa

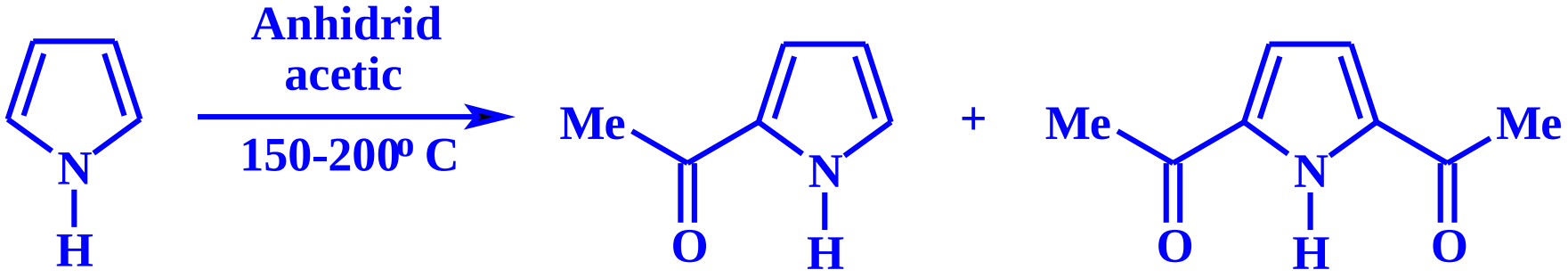
Phản ứng lên nhân thơm dị vòng :



Che chắn hướng tác kích vào C_2

Nhóm OTs dễ dàng được tách ra sau phản ứng.

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự acil hóa

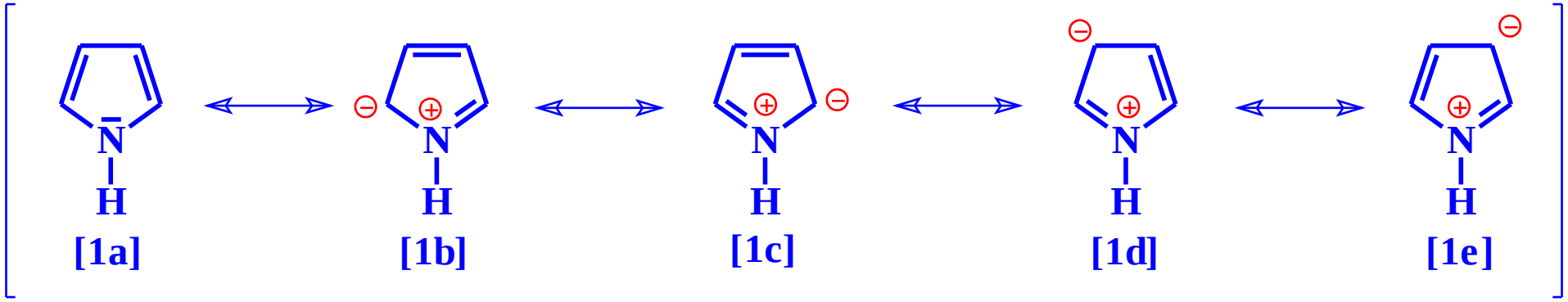


Pyrol

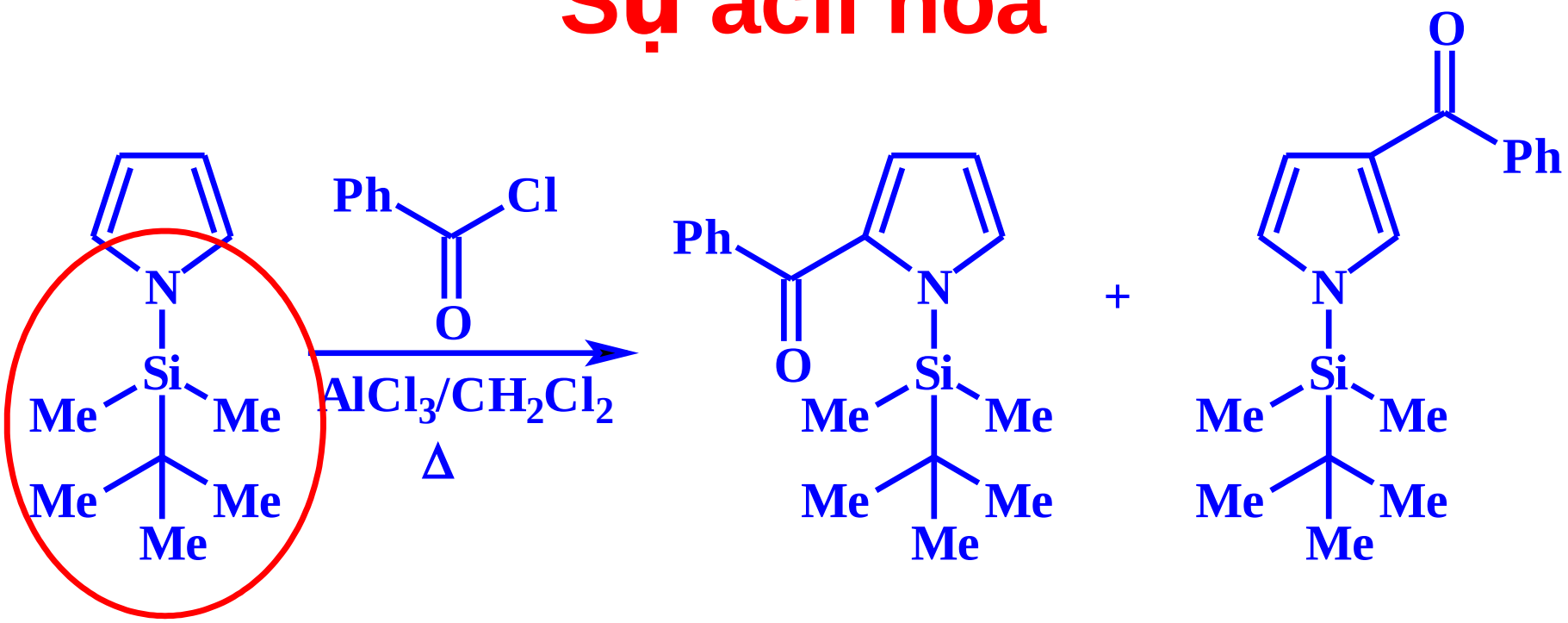
2-Acetilpyrol

2,5-Diacetilpyrol

Công thức cộng hưởng của pyrol :



4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự acil hóa



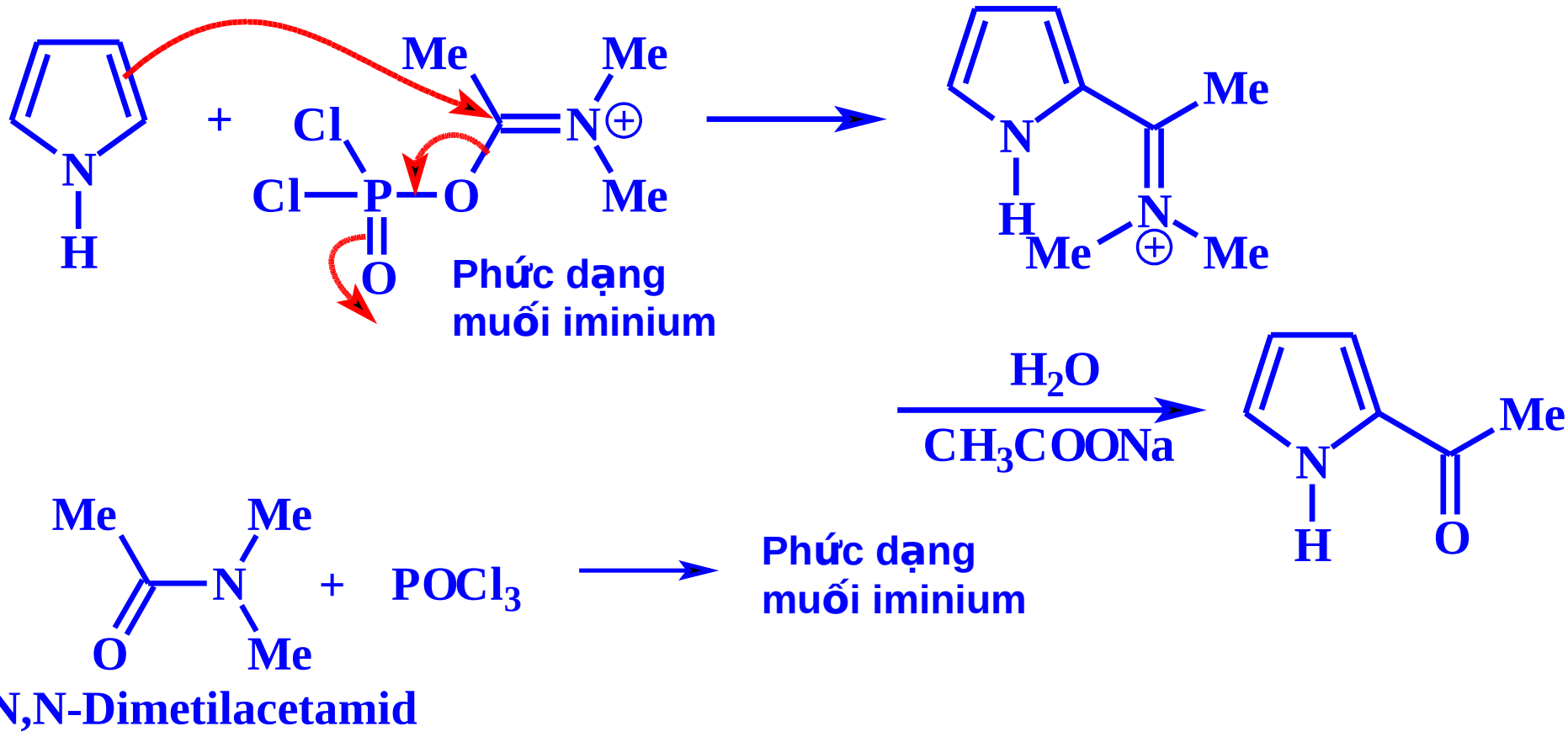
Tỷ lệ mol : 17 : 83

Nhóm thế lớn che chắn hướng tác kích vào C_2 / C_5.

Hiệu suất acil hóa chung : (46%)

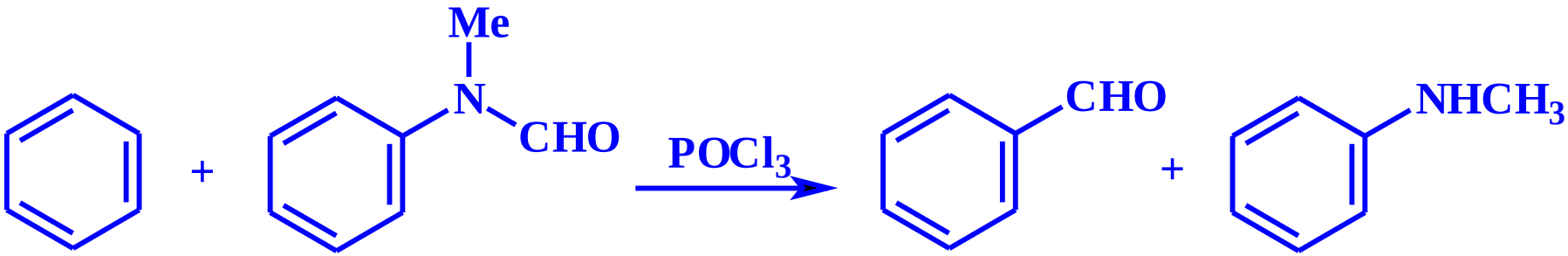
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự acil hóa

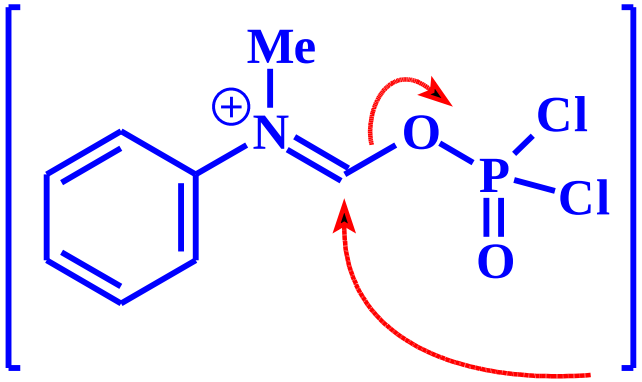
Phản ứng Vilsmeier-Haack :



4. Phản ứng Friedel-Crafts
Sự acil hóa

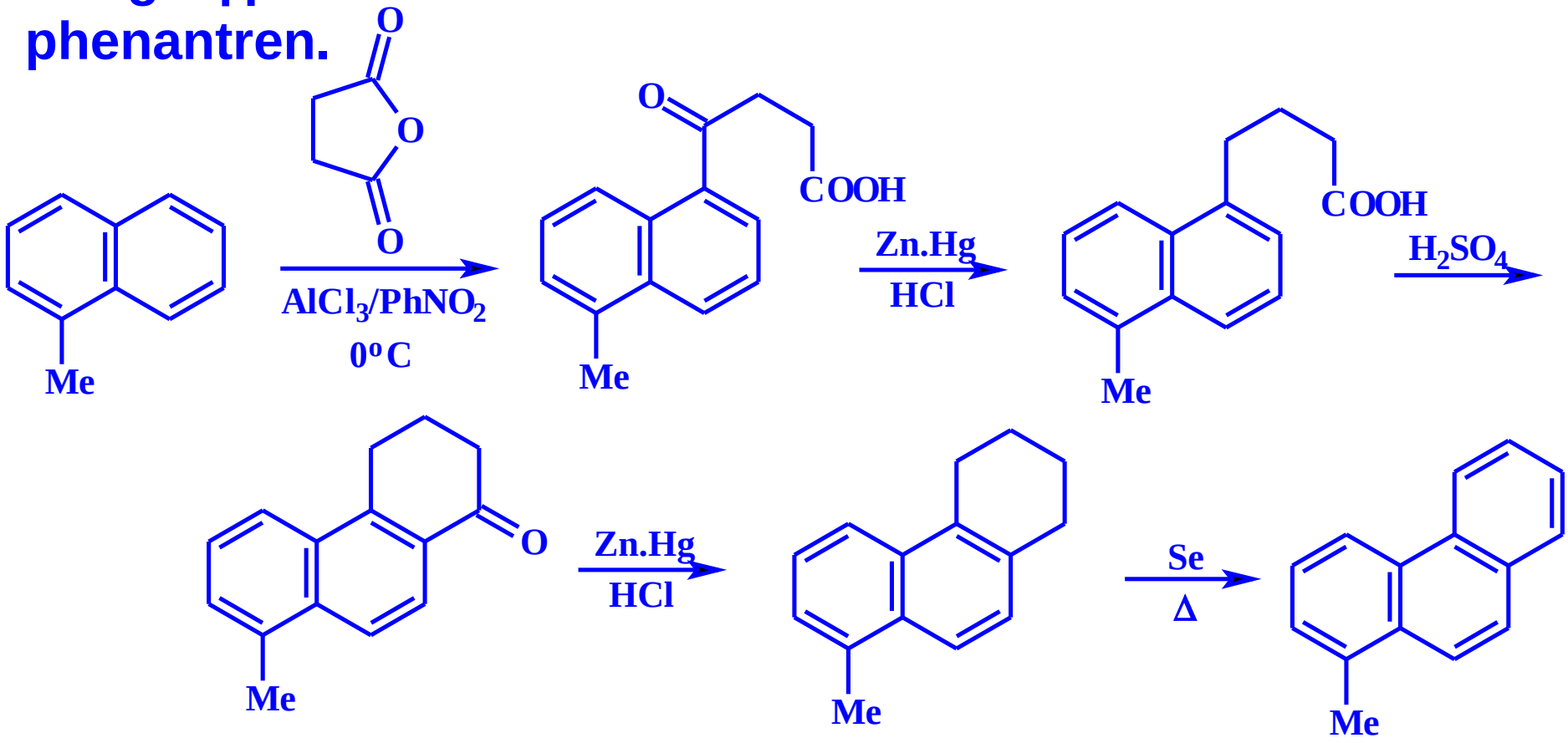
Áp dụng phản ứng Vilsmeier-Haack bằng cách dùng dạng formamid phản ứng với benzen (hoặc hidrocarbon thơm khác) :





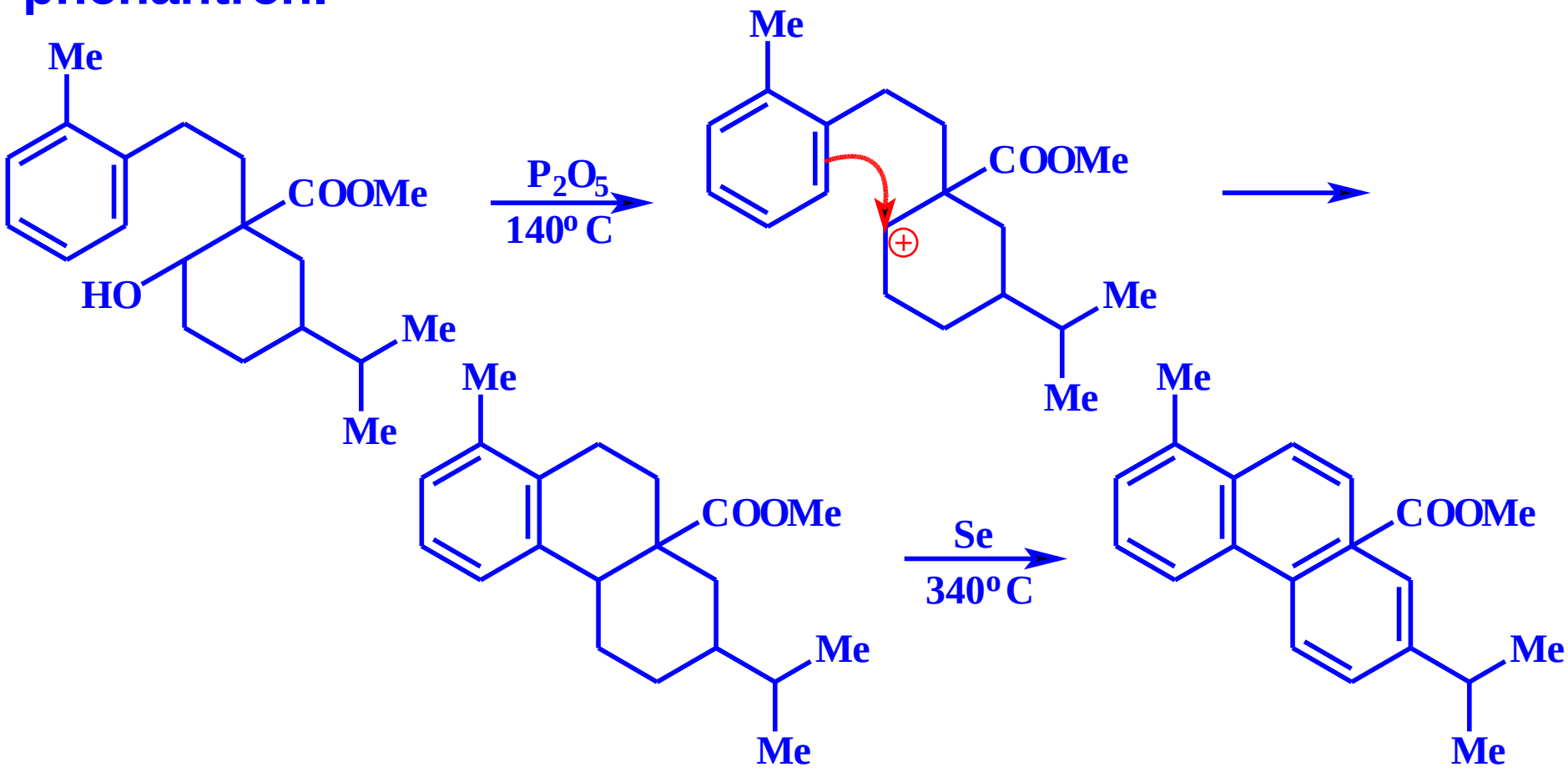
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp nhân thơm ngưng tụ

Tổng hợp Haworth : Điều chế dẫn xuất phenantren.



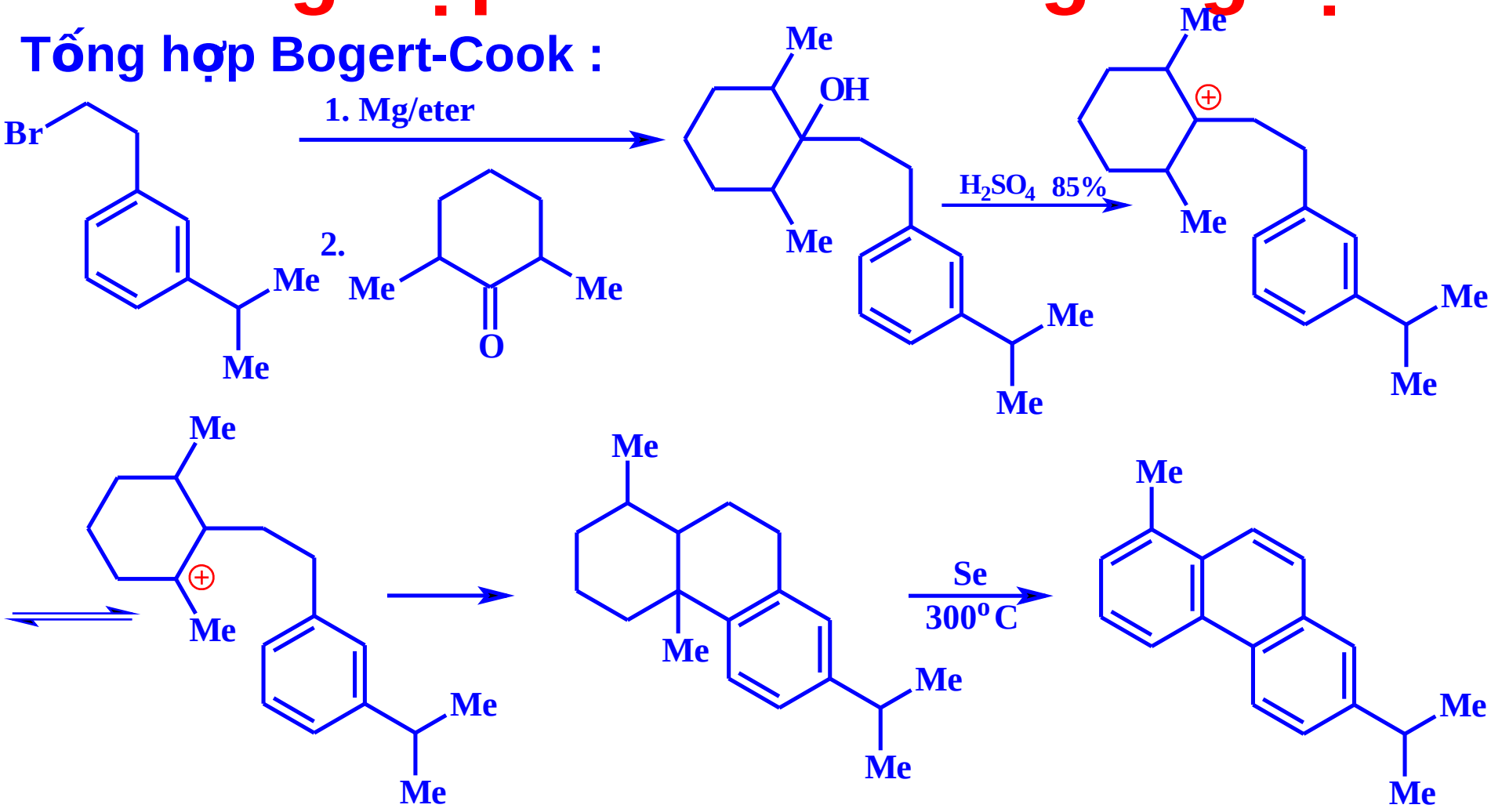
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp nhân thơm ngưng tụ

Tổng hợp Bardhan-Sengupta : Điều chế dẫn xuất phenantren.

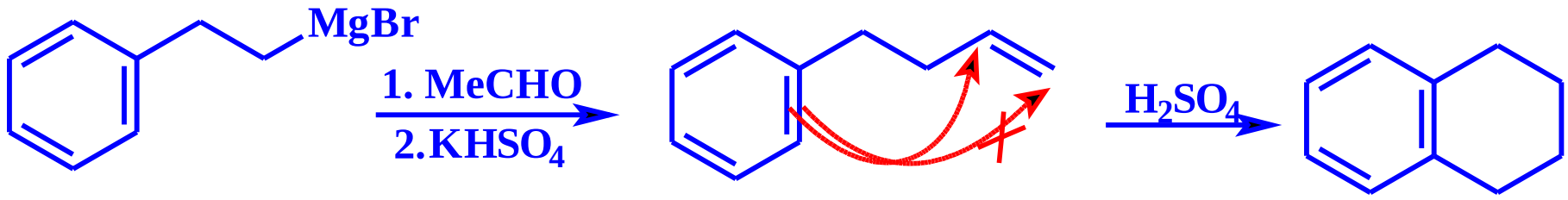


4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp nhân thơm ngưng tụ

Tống hợp Bogert-Cook :

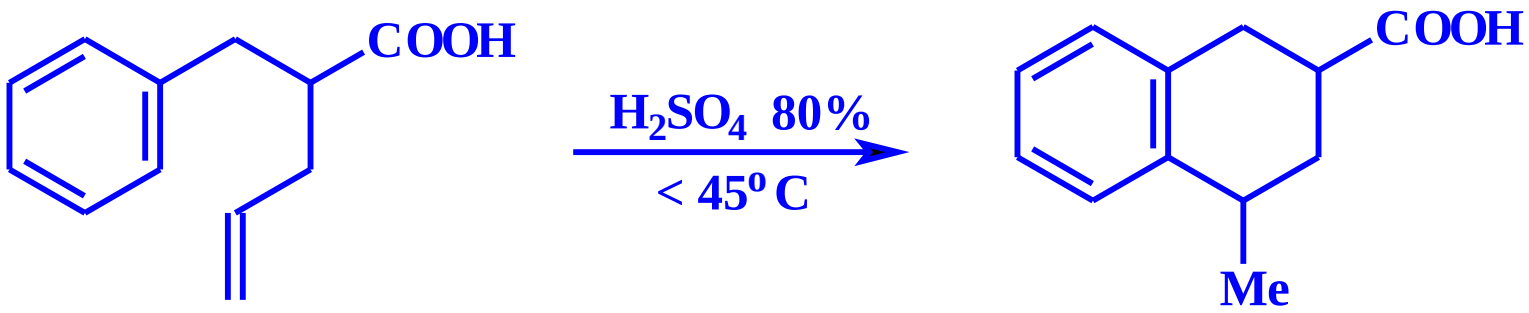


4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp nhân thơm ngưng tụ



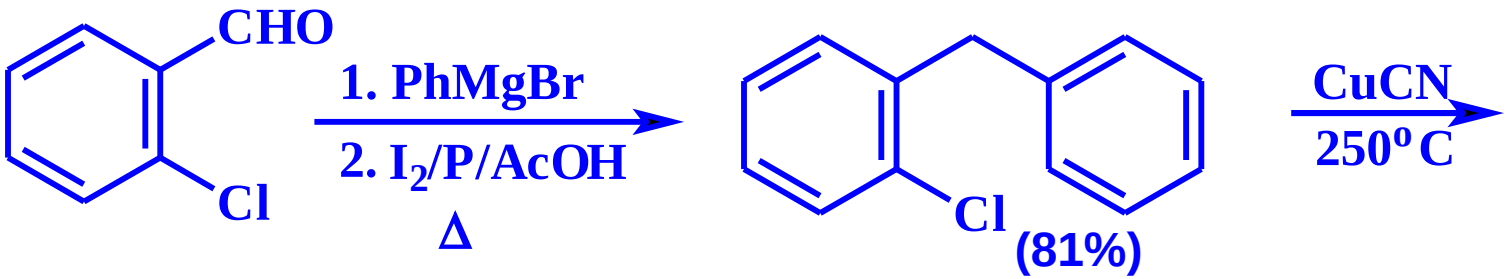
Hiệu suất rất kém

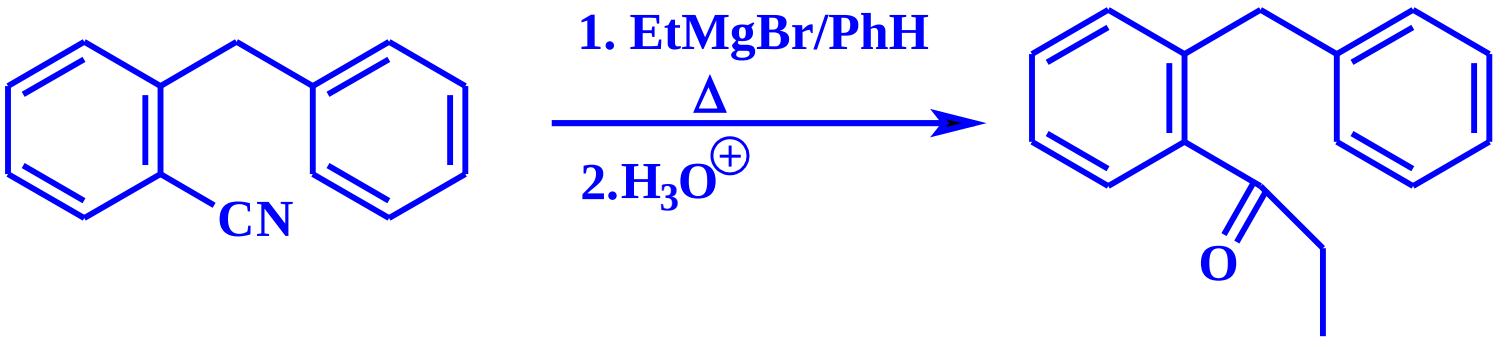
Tổng hợp Darzen :

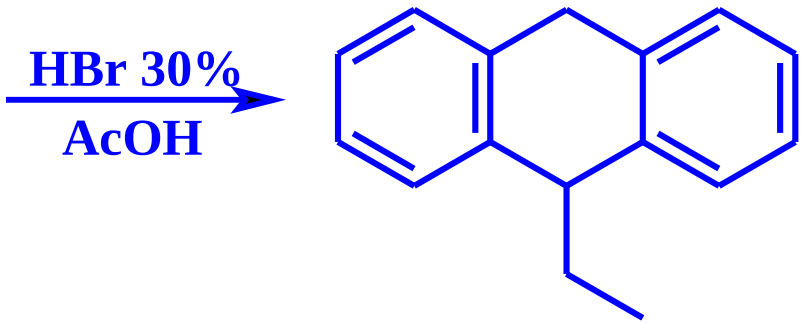


4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp nhân thơm ngưng tụ

Tổng hợp Bradsher :



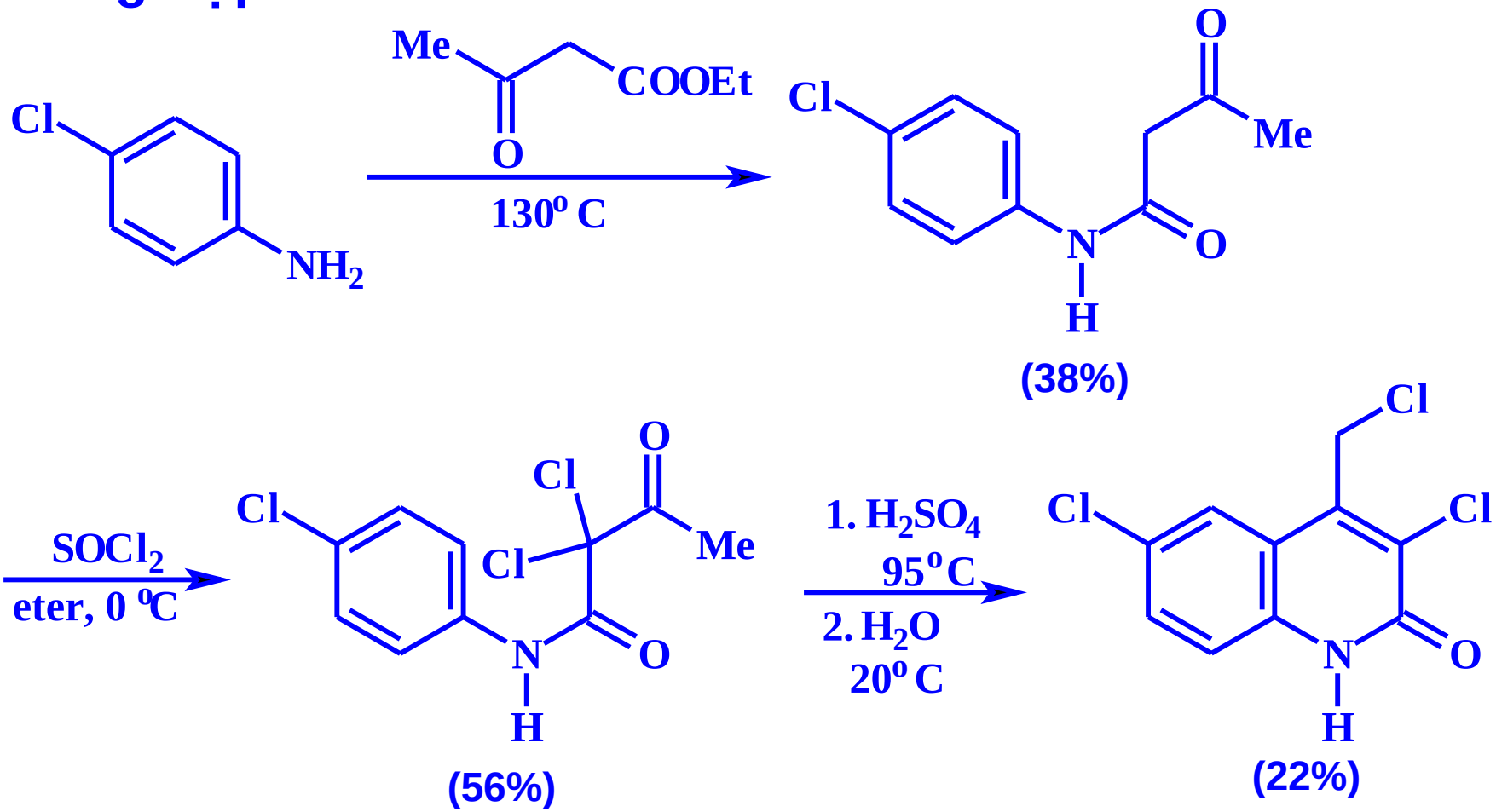




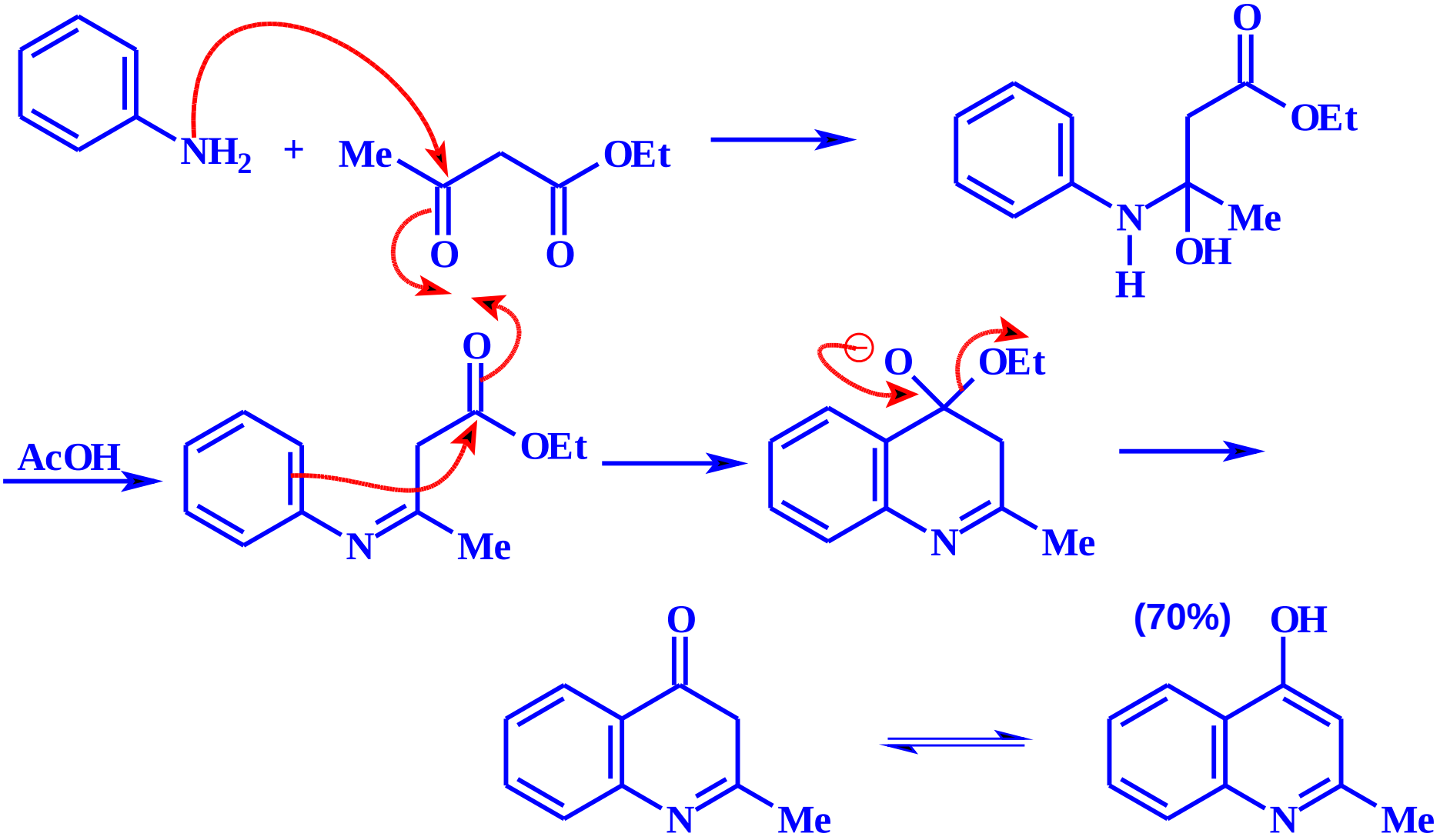
Sản phẩm sau cùng là 5-etilantracen đạt 69%.

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất quinolin

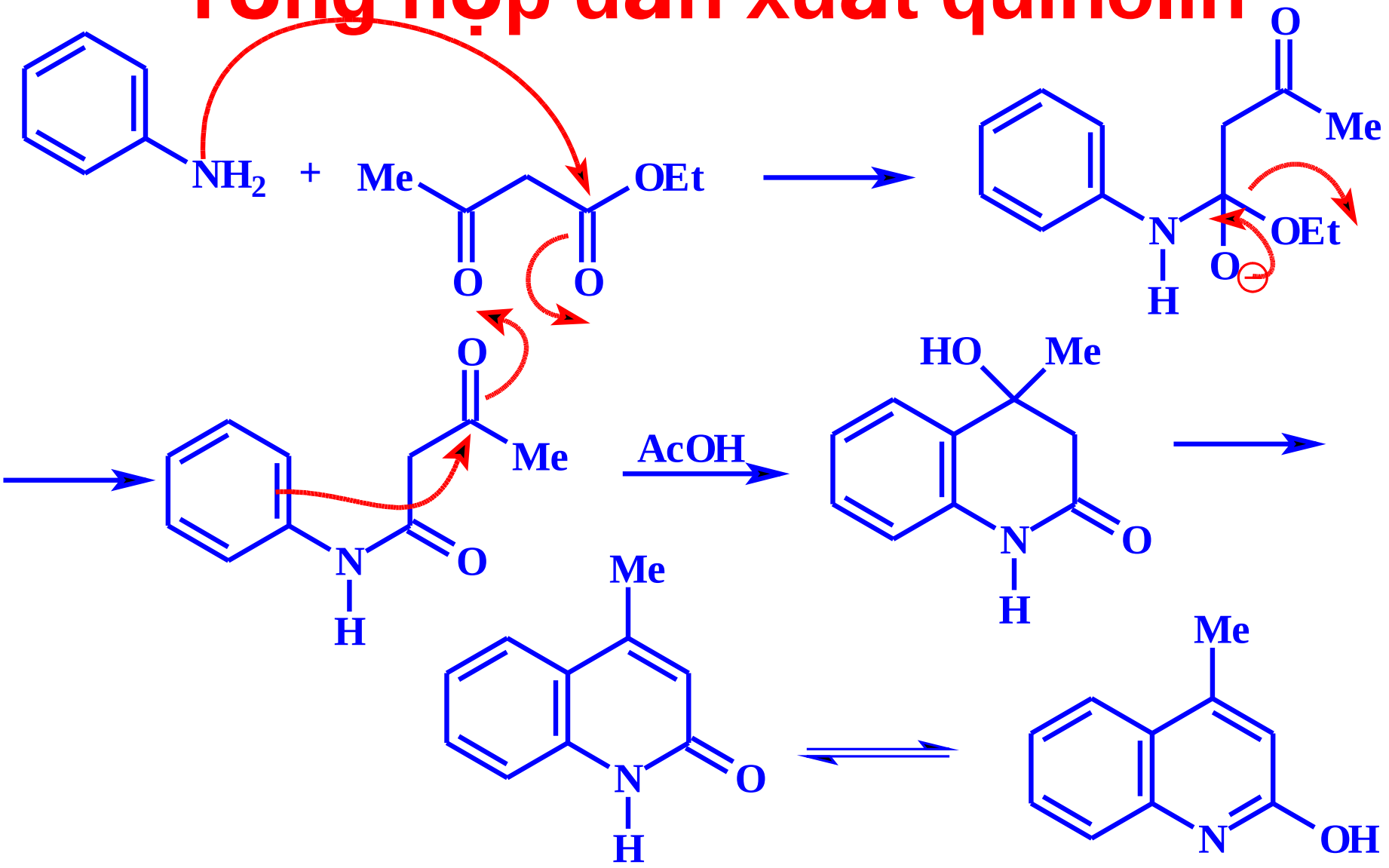
Tổng hợp Knorr :



4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất quinolin

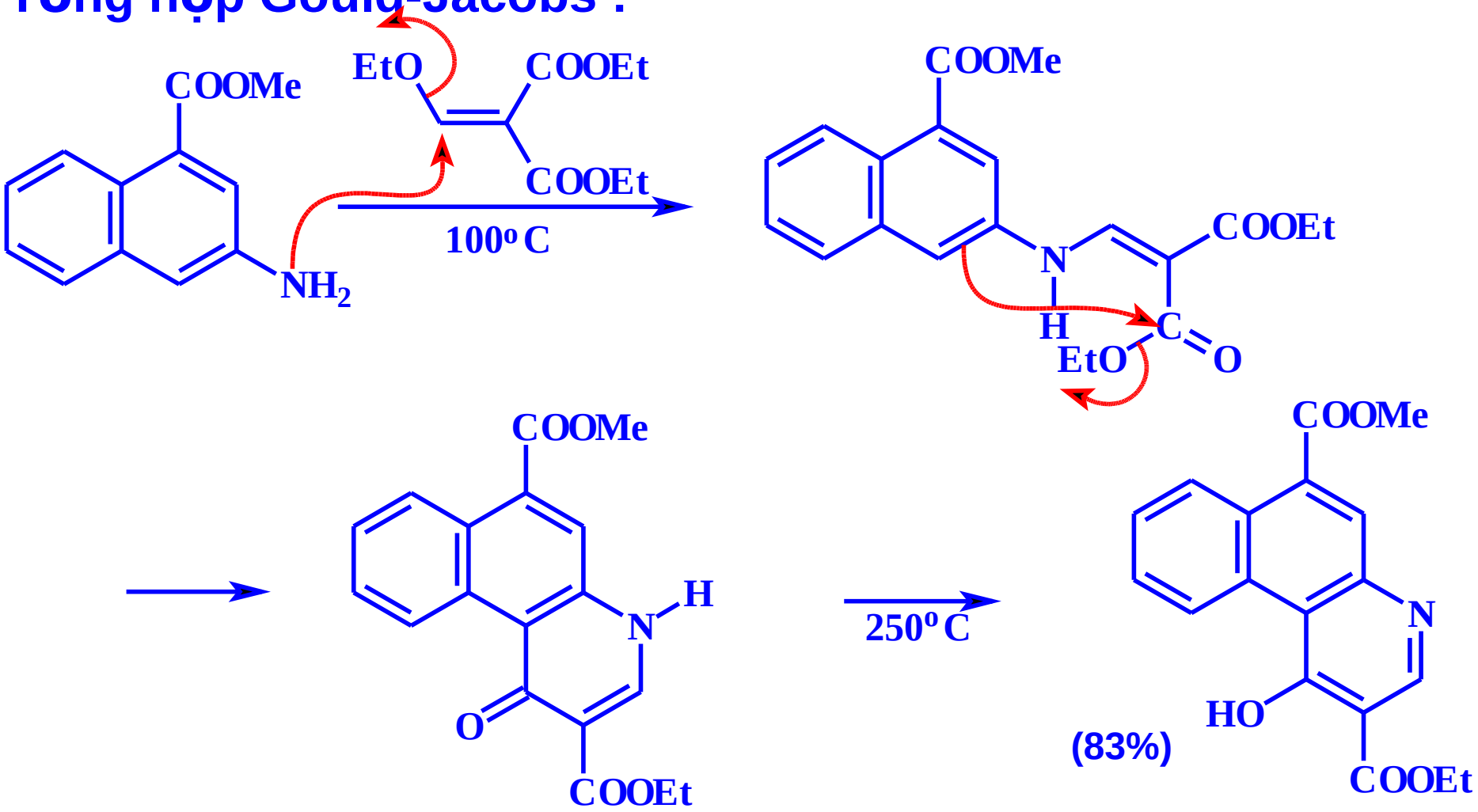


4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất quinolin

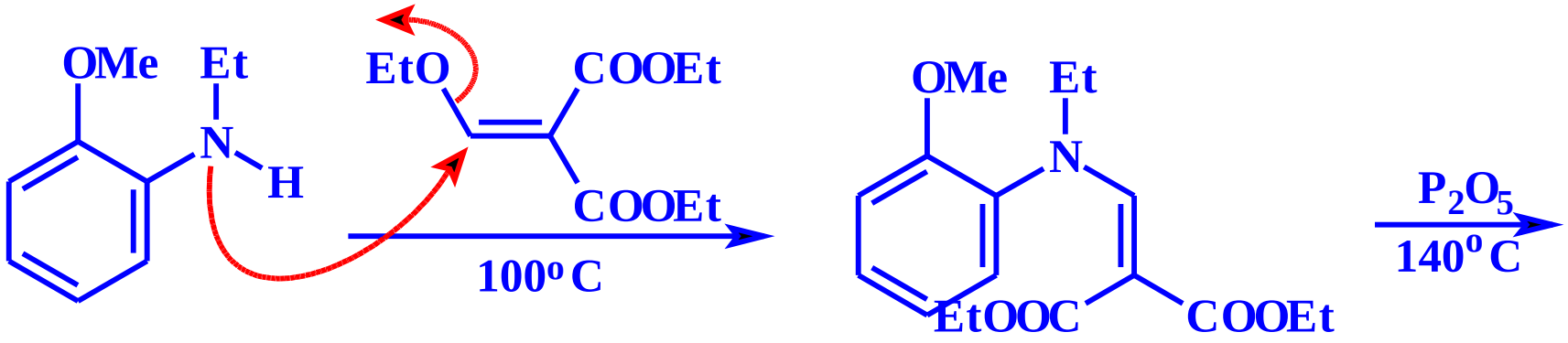


4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất quinolin

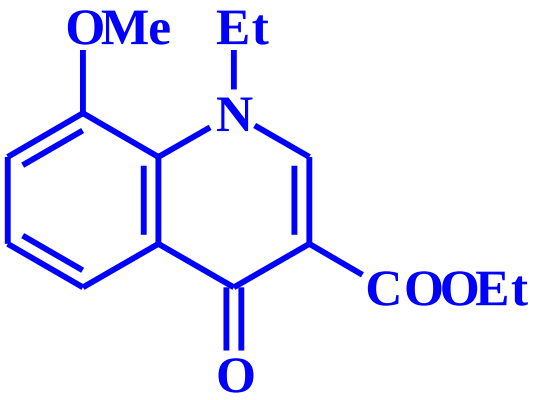
Tổng hợp Gould-Jacobs :



4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất quinolin



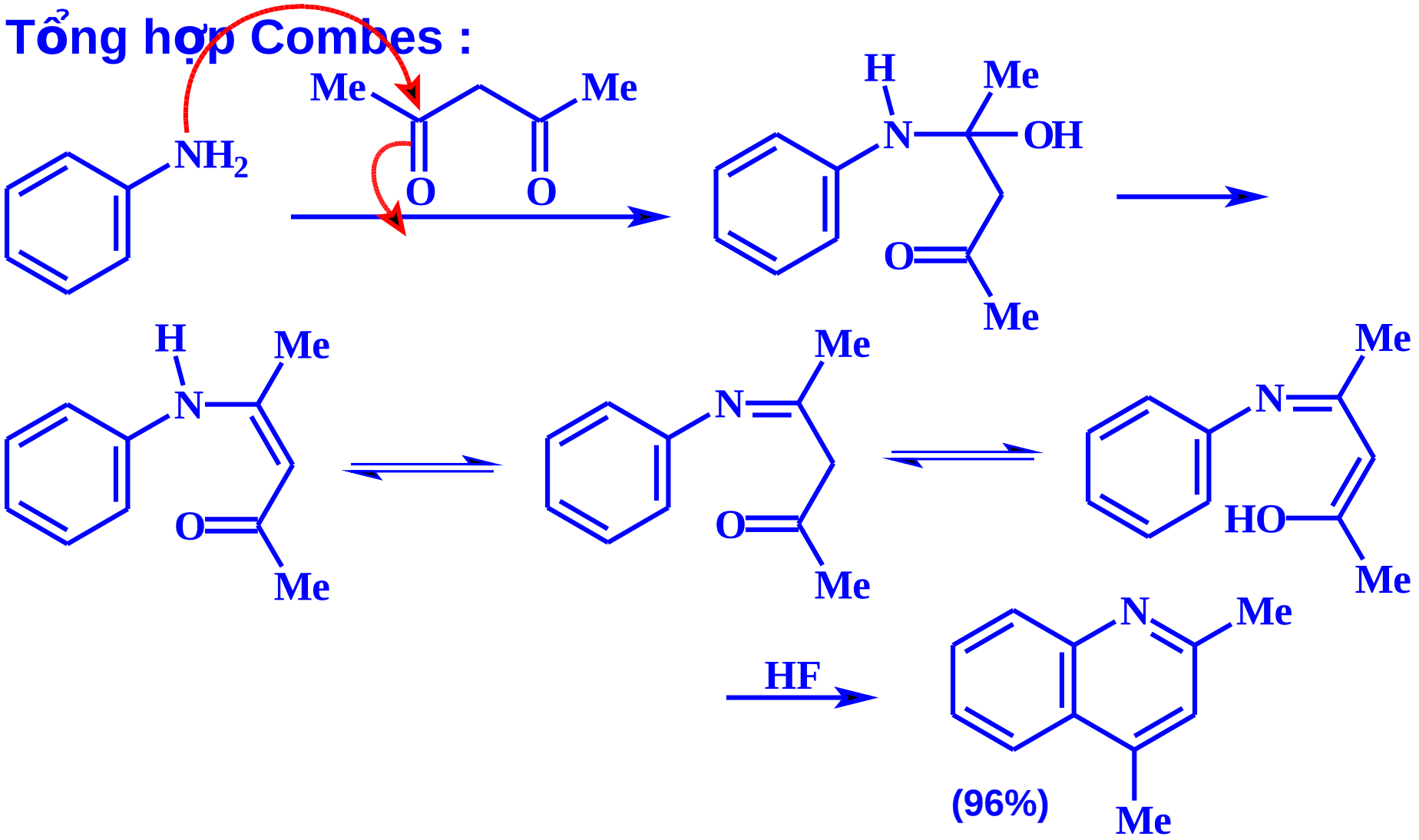
Điều này cho thấy với amin bậc 2 làm nguyên liệu ban đầu thì sẽ thu được sản phẩm khác.



(85%)

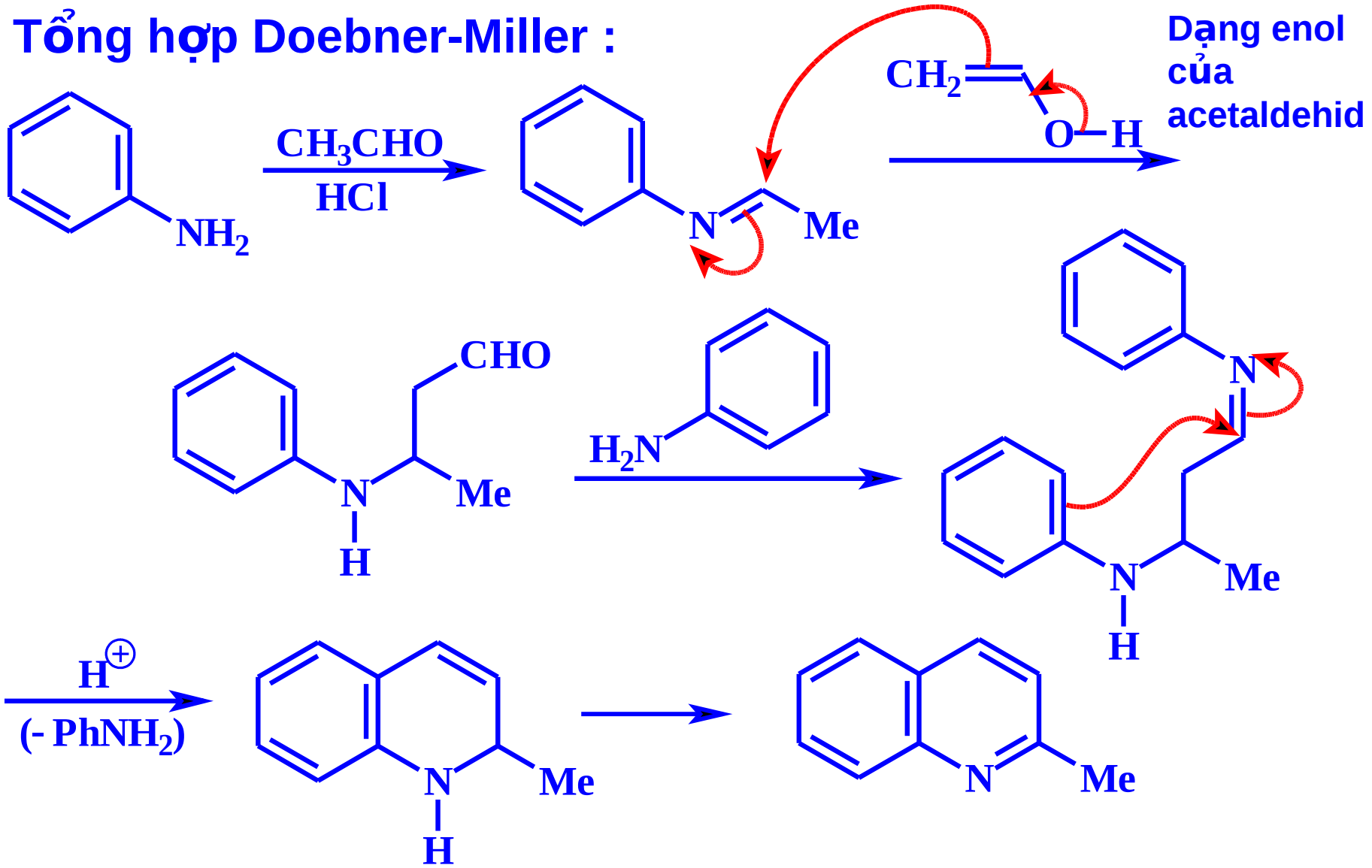
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất quinolin

Tổng hợp Combes :

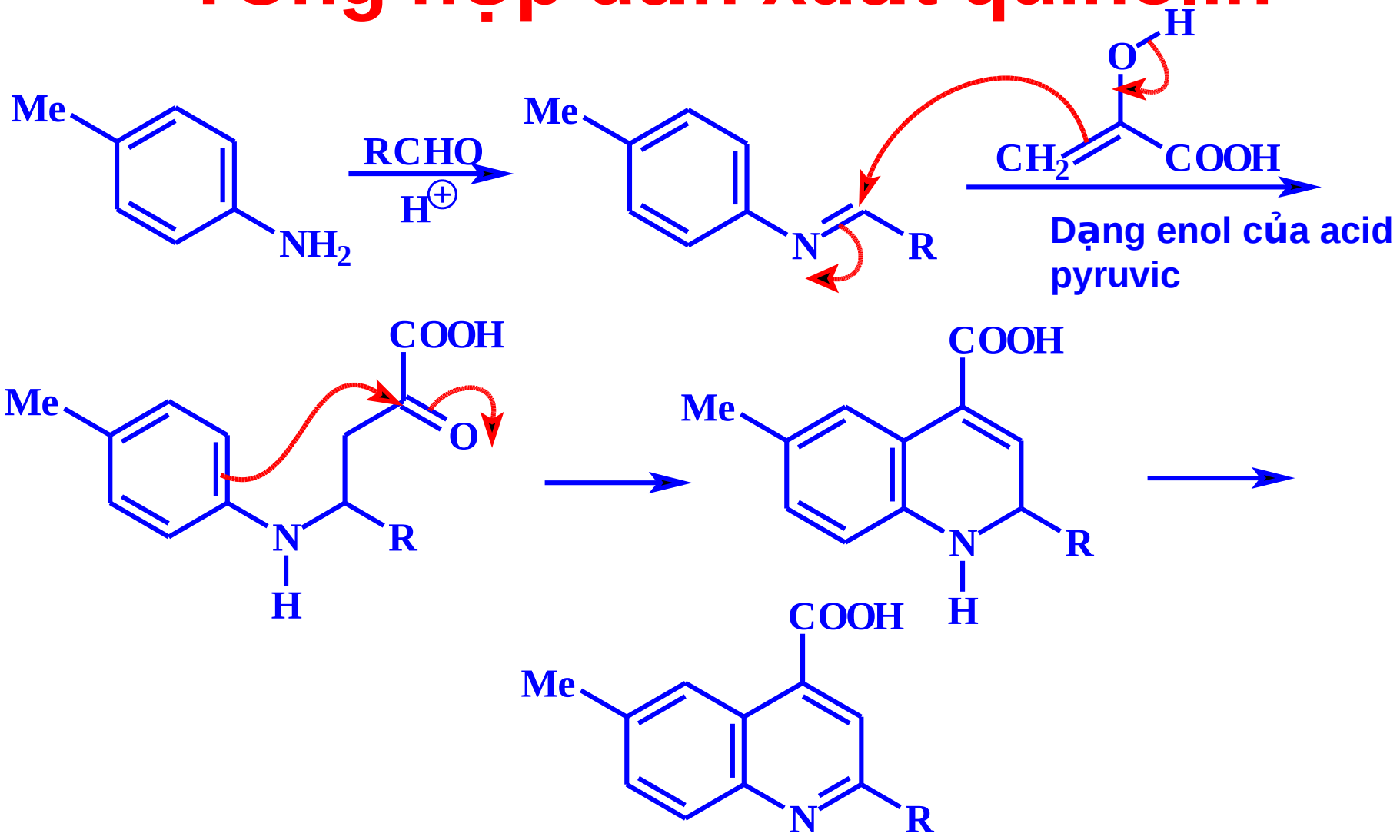


4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất quinolin

Tổng hợp Doebner-Miller :

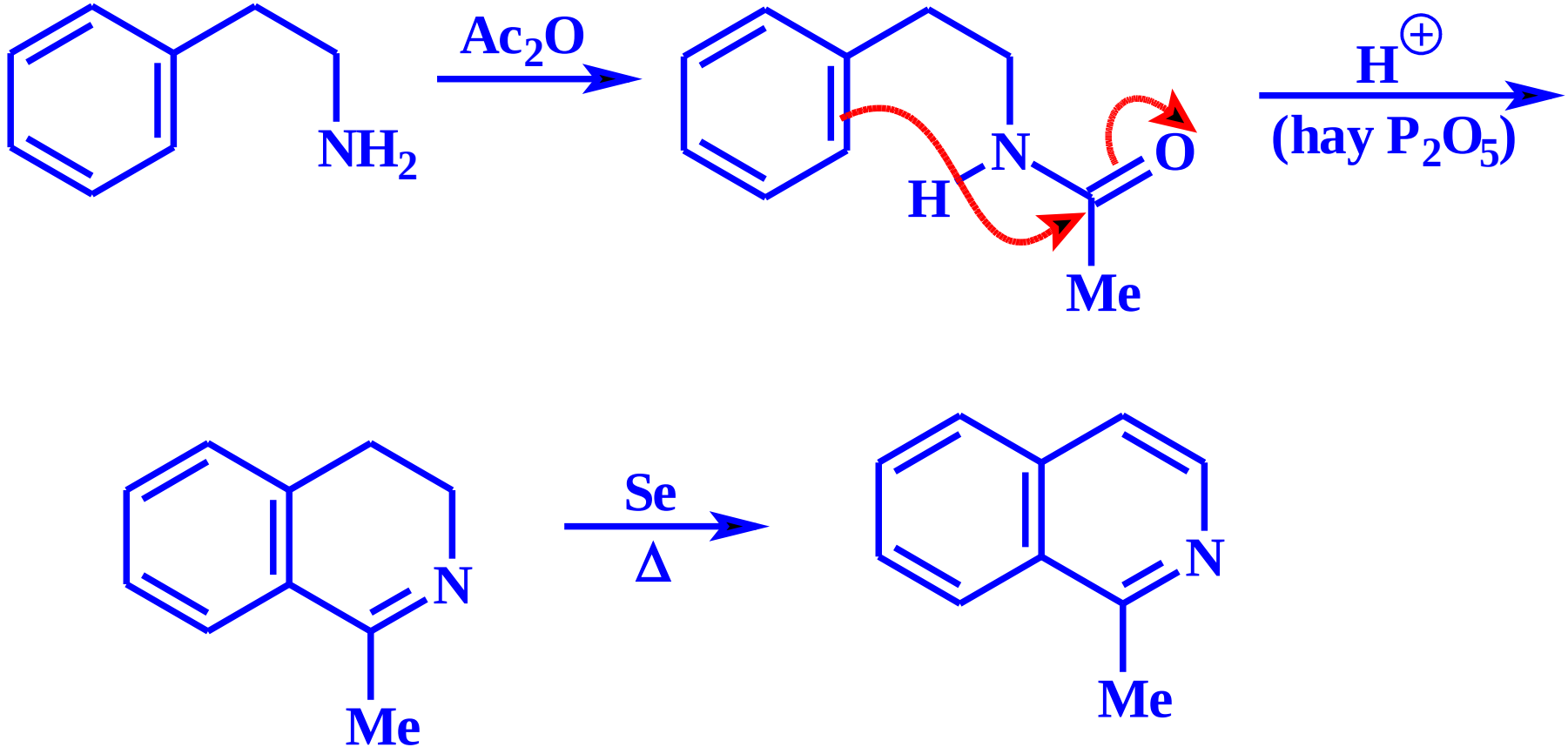


4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất quinolin



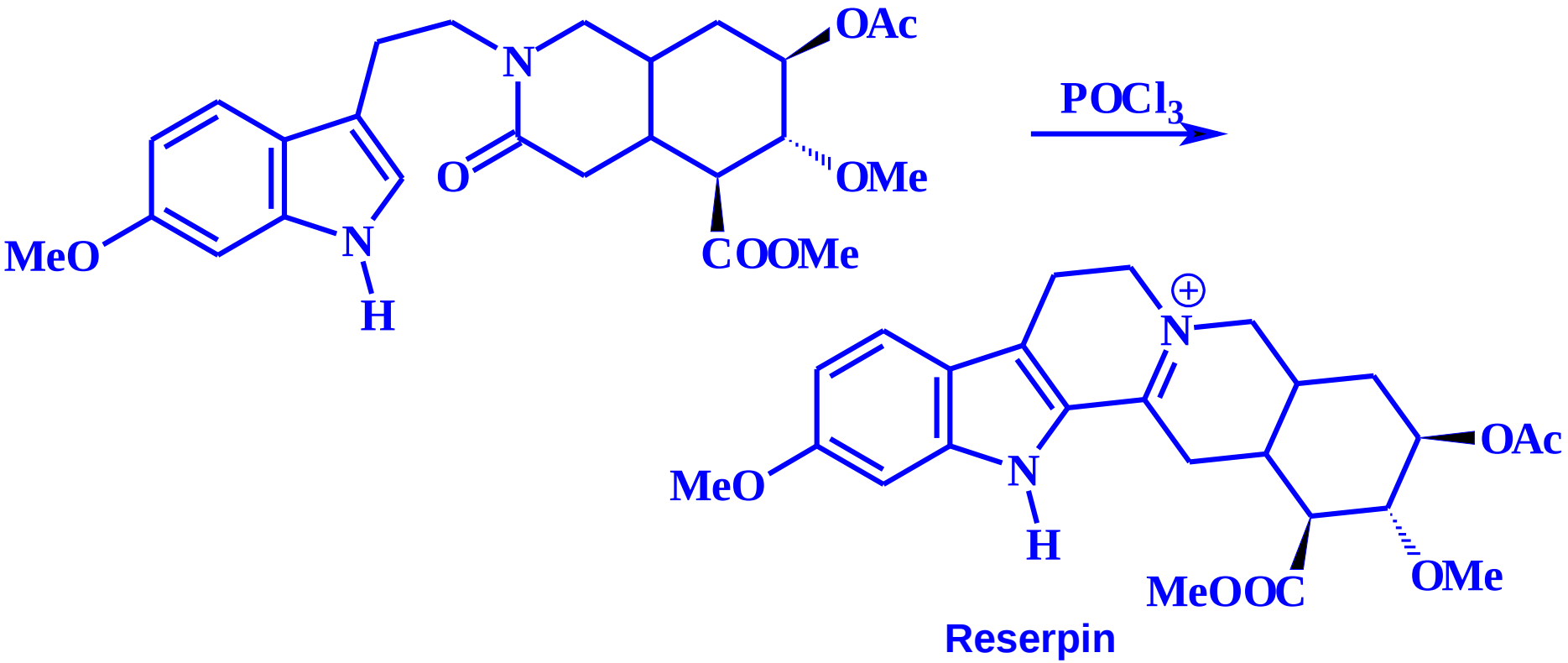
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất isoquinolin

Tổng hợp Bischler-Napieralski :



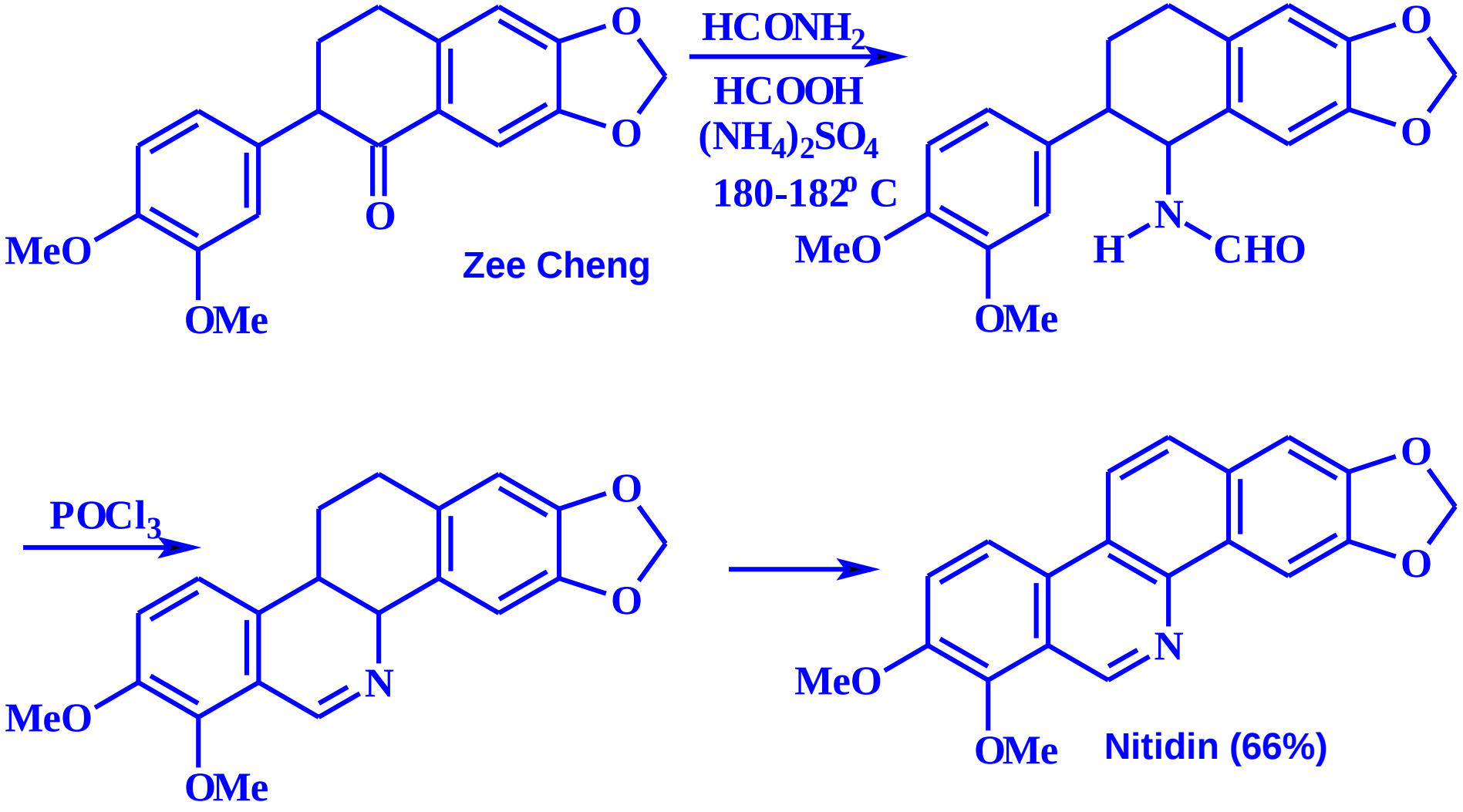
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất isoquinolin

Woodward đã áp dụng tổng hợp Bischler-Napieralski để tổng hợp reserpin, một alkaloid từ cây Ba gạc được dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp.



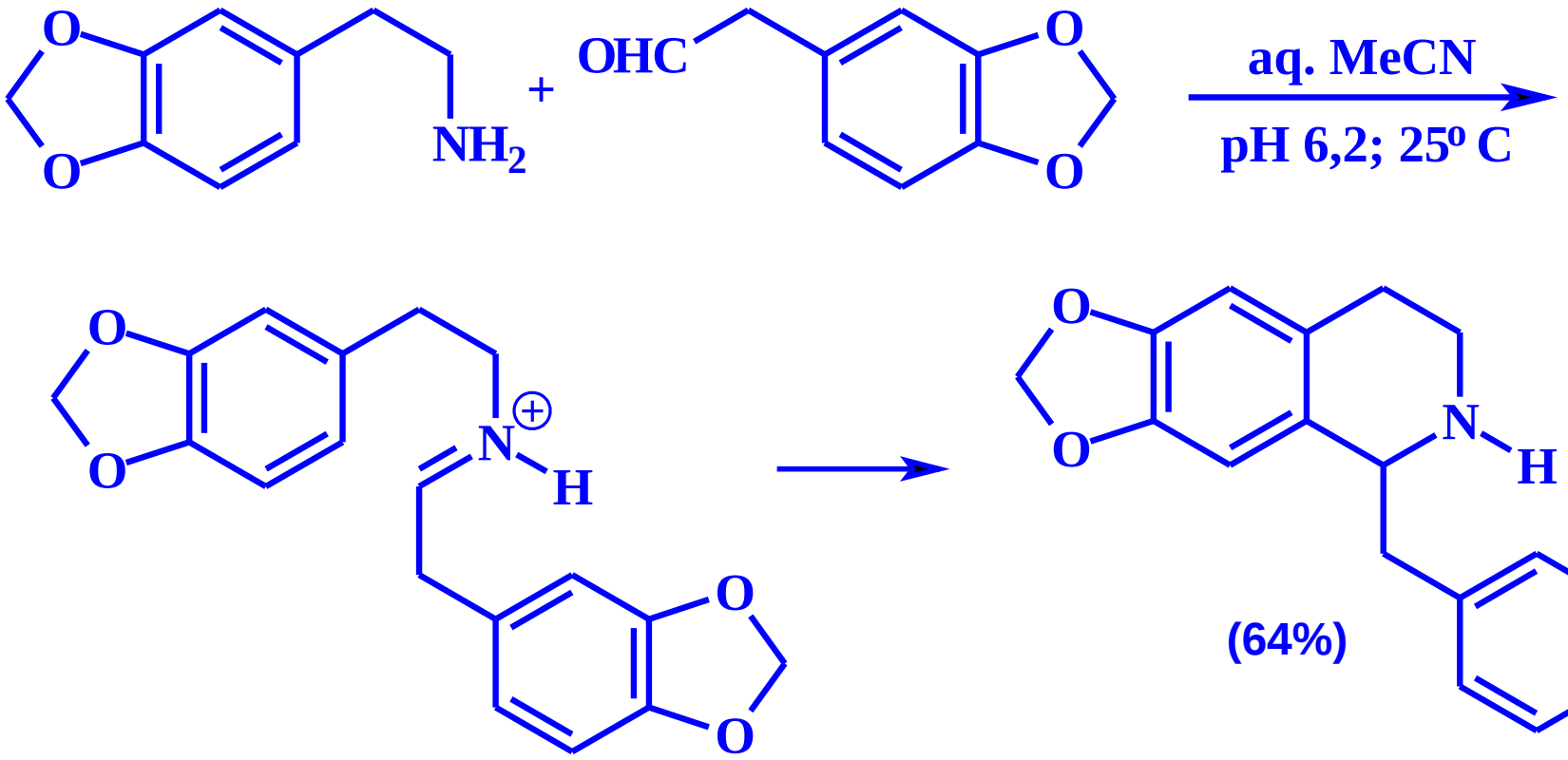
Reserpin

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất isoquinolin



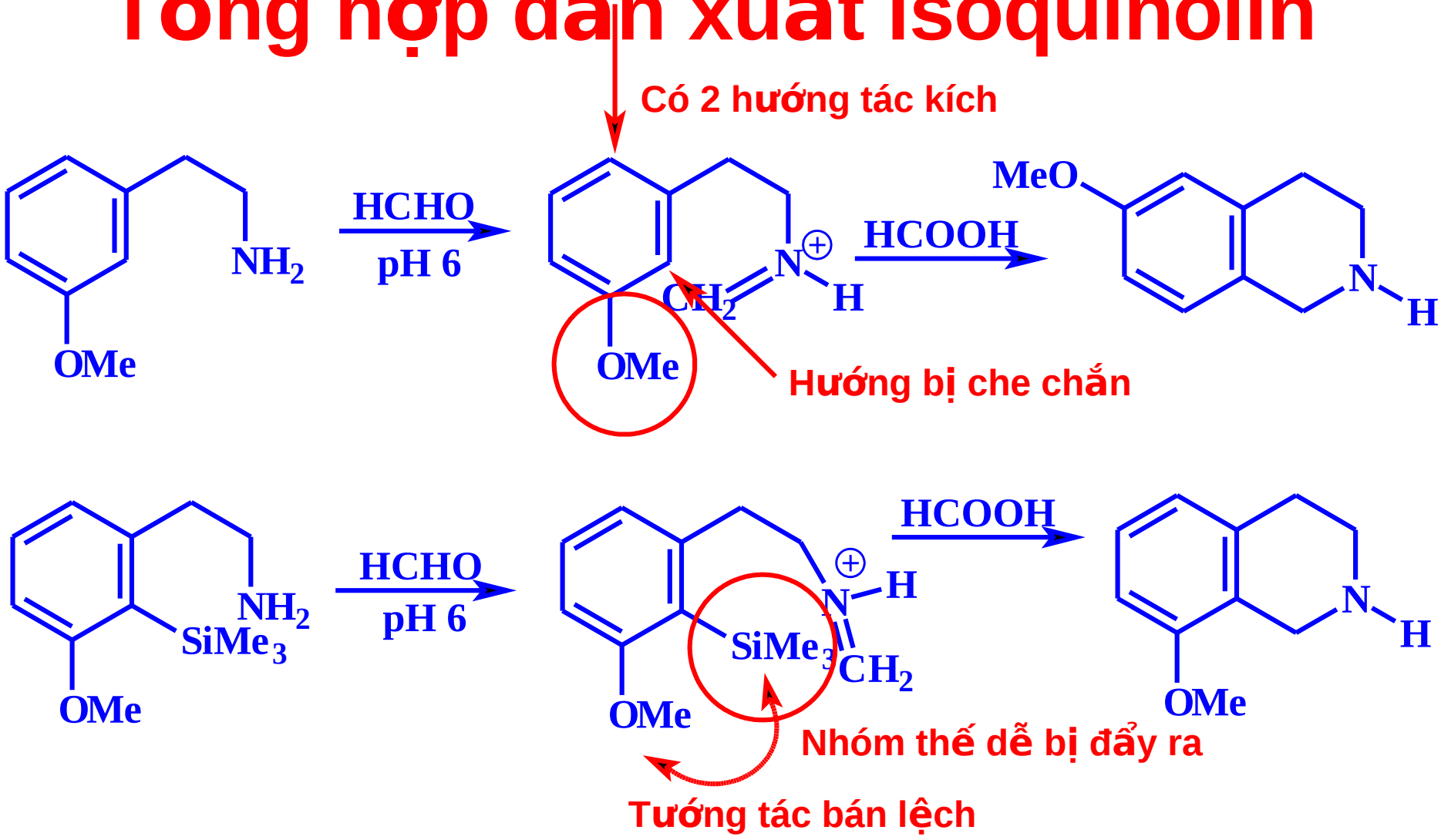
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất isoquinolin

Tổng hợp Pictet-Spengler :

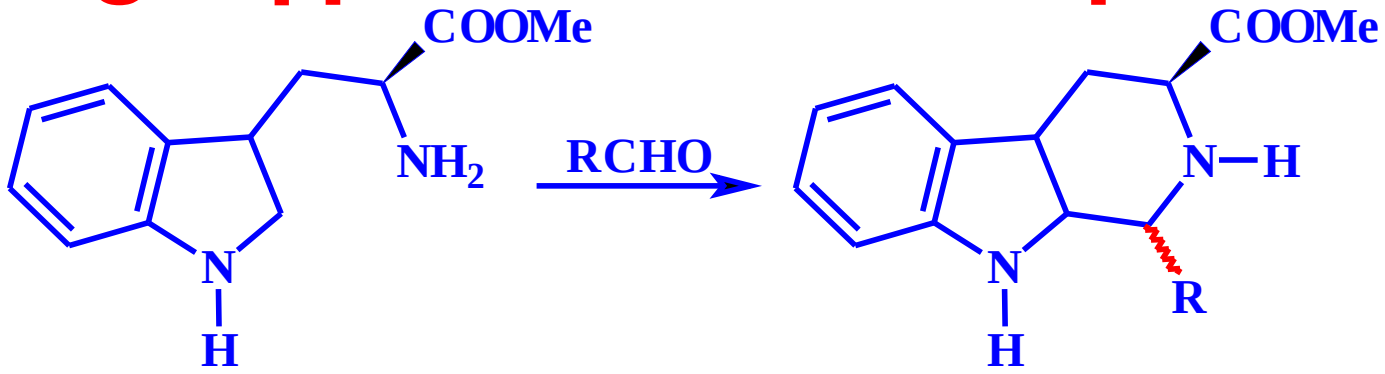


Trung gian muối iminium

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất isoquinolin



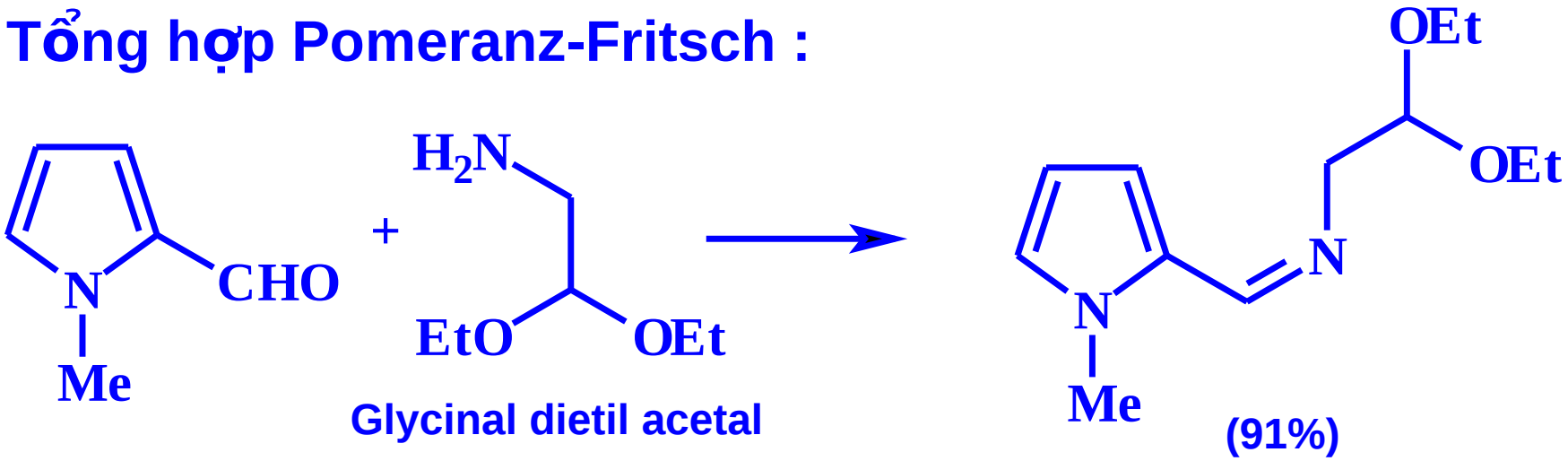
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất isoquinolin



R	Dung môi, nhiệt độ (°C)	%SP	Tỷ lệ *cis* : *trans*
Ph	CH_2Cl_2, 0	74	82 : 18
	C_6H_6, sôi	76	37 : 63
C_6H_{11}	CH_2Cl_2, 0	71	71 : 29
	C_6H_6, sôi	85	59 : 41
$CH_3CH_2CH_2$	CH_2Cl_2, 0	72	80 : 20
	C_6H_6, sôi	88	47 : 53
$(CH_3)_2CHCH_2$	CH_2Cl_2, 0	82	83 : 17

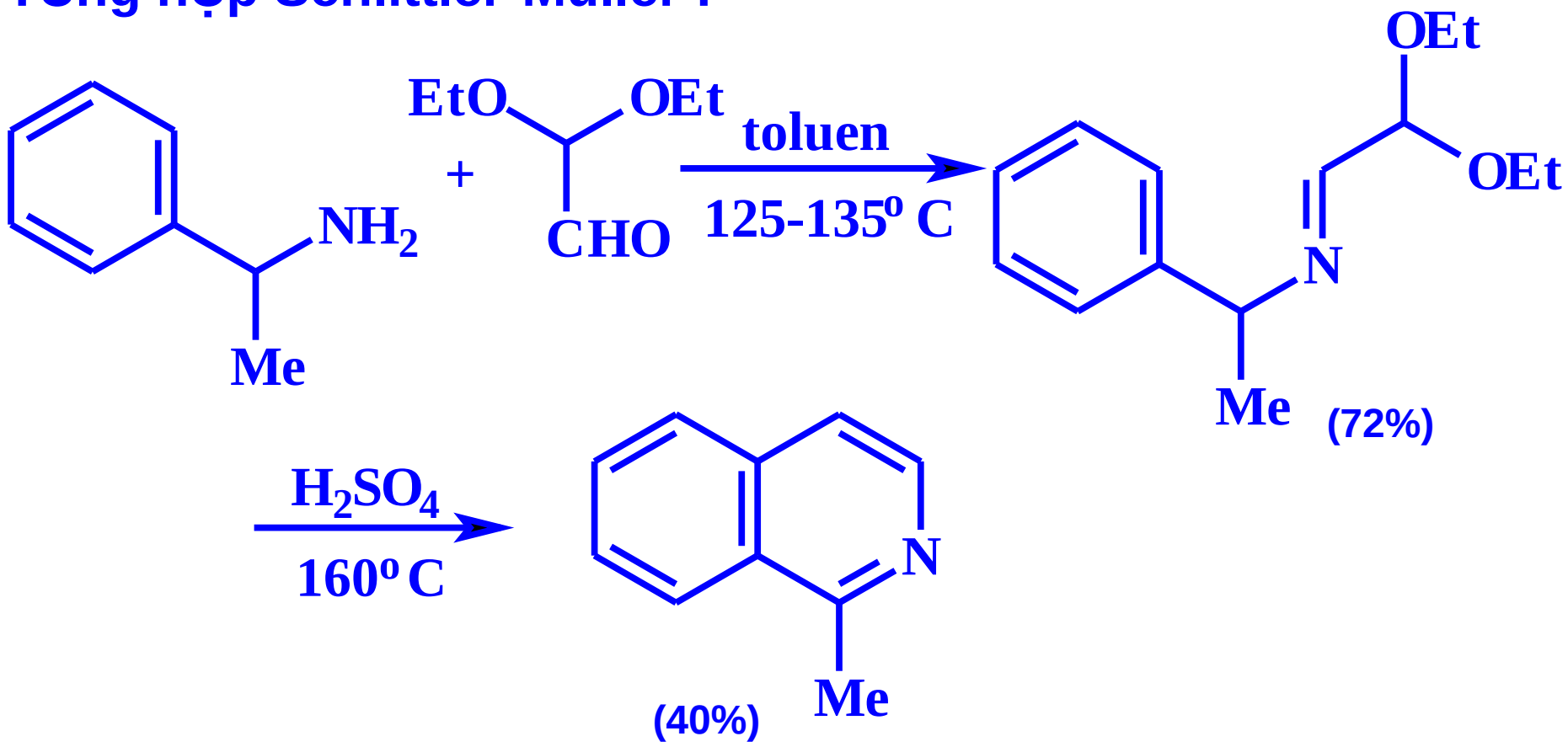
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất isoquinolin

Tổng hợp Pomeranz-Fritsch :



4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp dẫn xuất isoquinolin

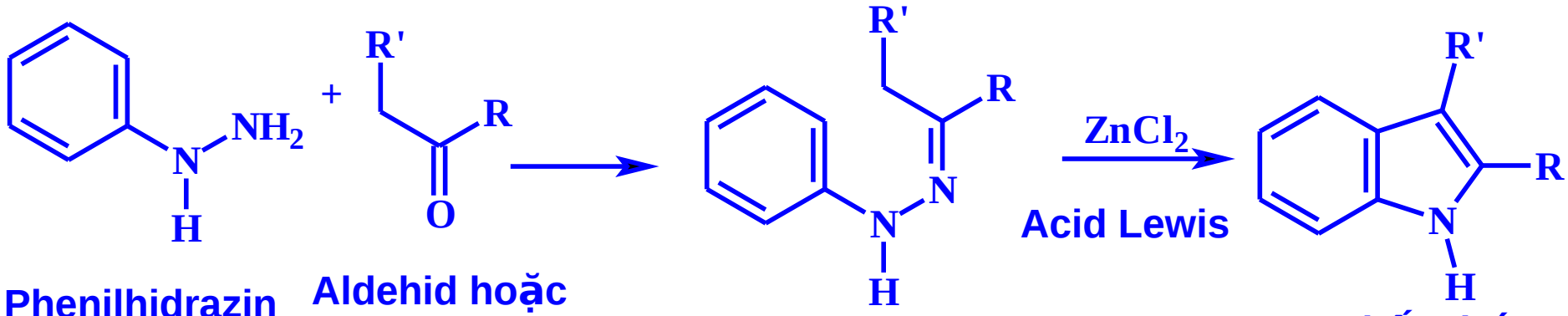
Tổng hợp Schlittler-Muller :



4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp indol

Hợp chất chứa nhân indol phần lớn là các hợp chất tự nhiên và có hoạt tính dược học đặc trưng.

Năm 1883, Fischer, là người đầu tiên báo cáo một quá trình tổng hợp các hợp chất chứa nhân indol, mà sau này được gọi là tổng hợp Fischer indol.



Phenilhidrazin

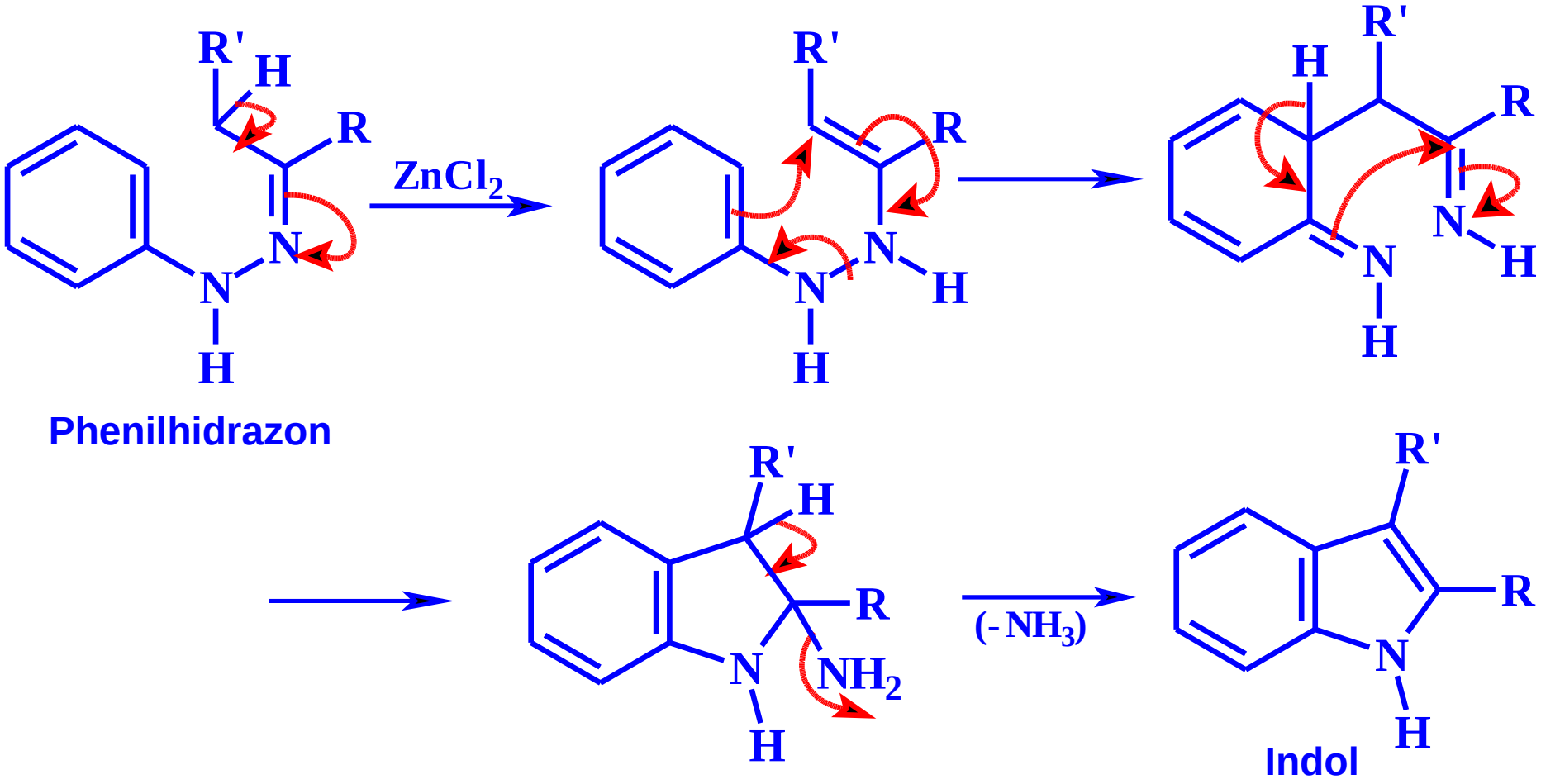
Aldehid hoặc ceton

Phenilhidrazon

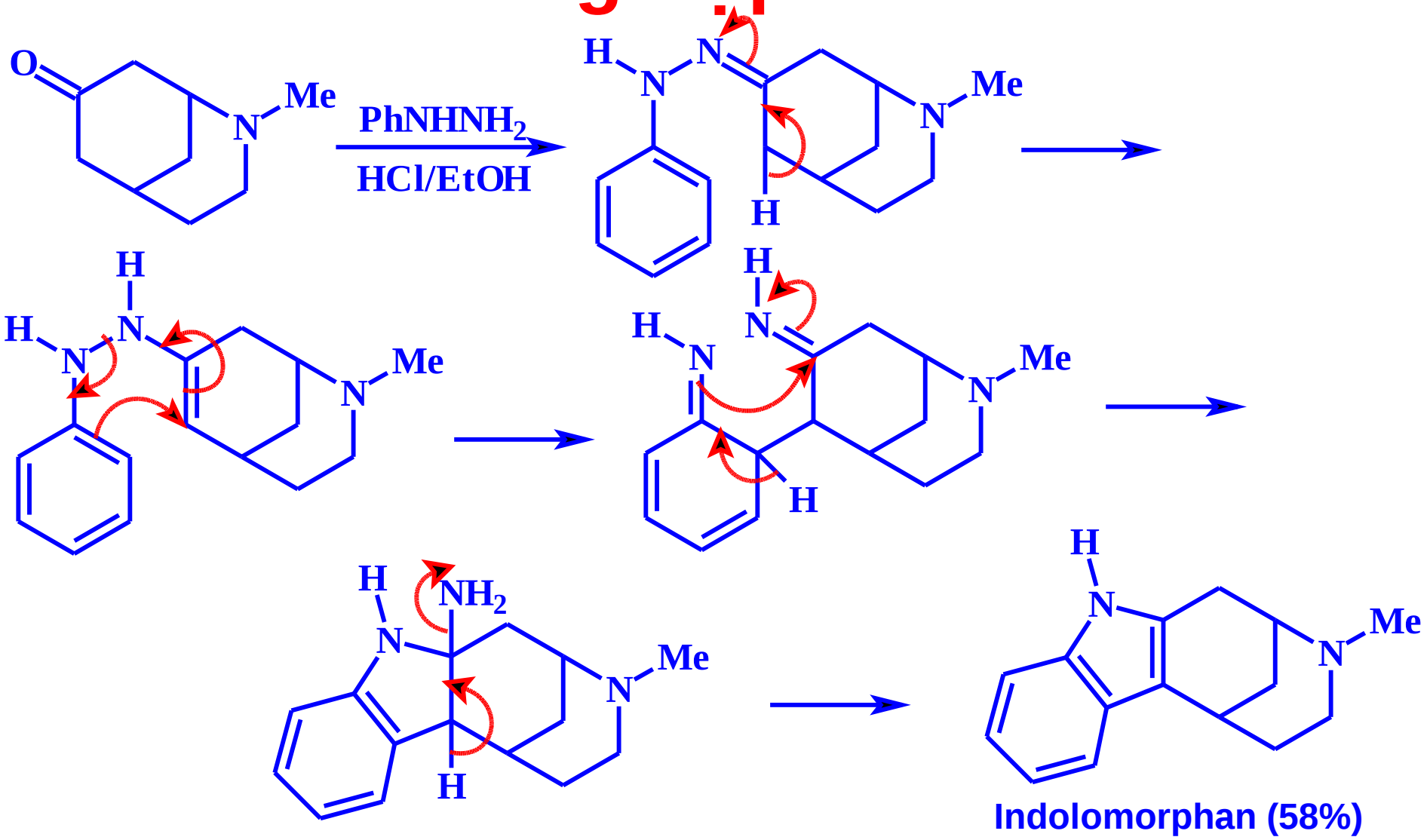
Hợp chất chứa nhân indol

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp indol

Quá trình chuyển vị từ phenilhidrazon thành indol :



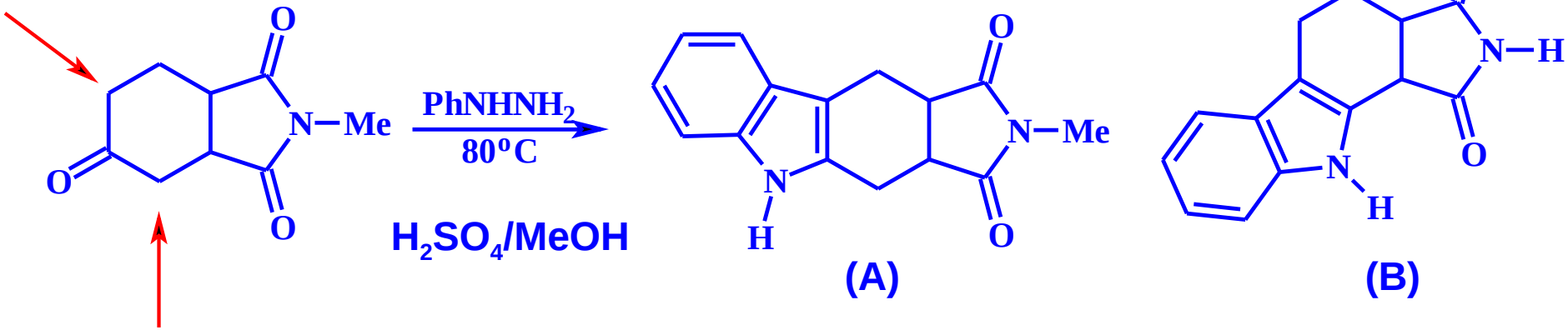
4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp indol



Indolomorphan (58%)

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp indol

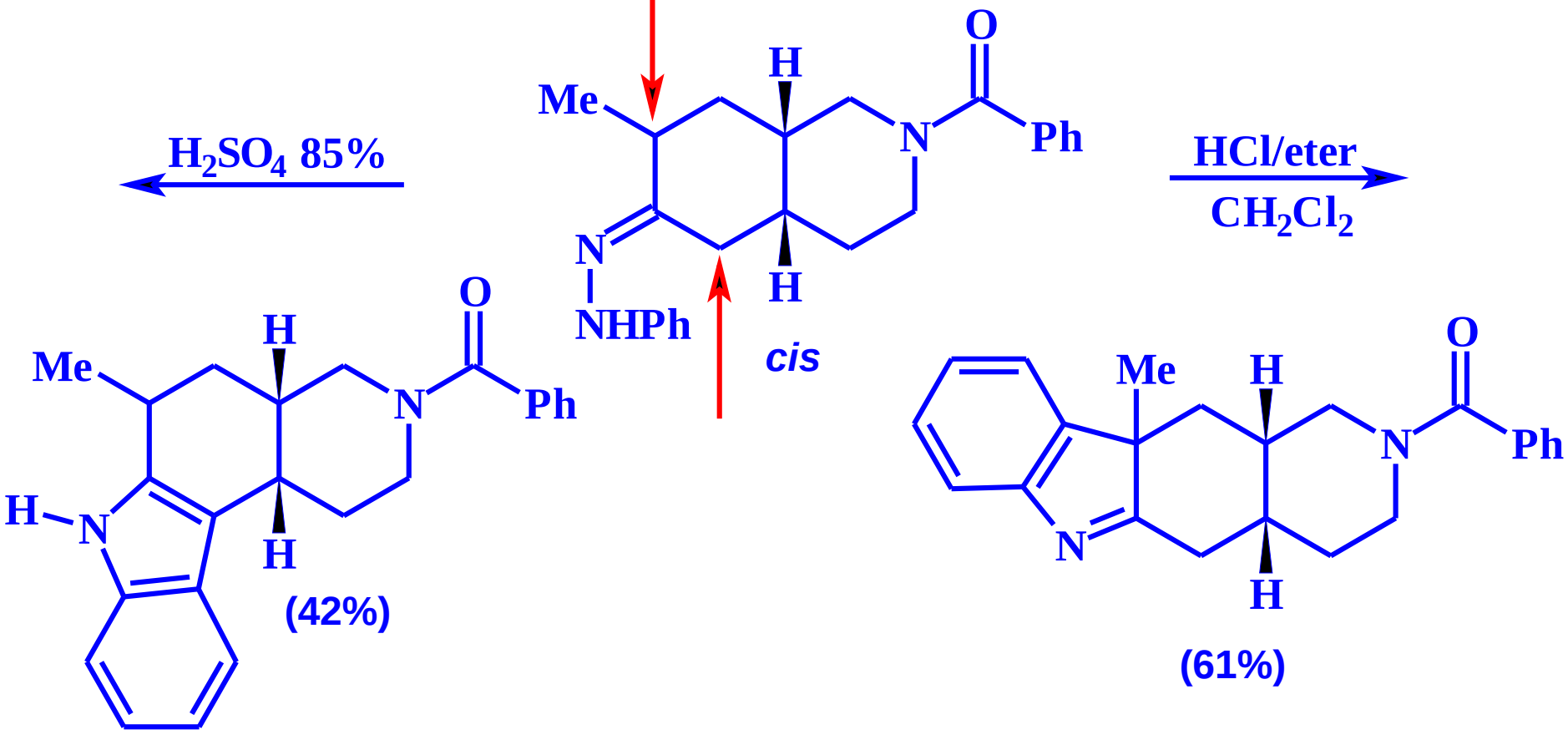
Khảo sát sự chọn lọc vùng :



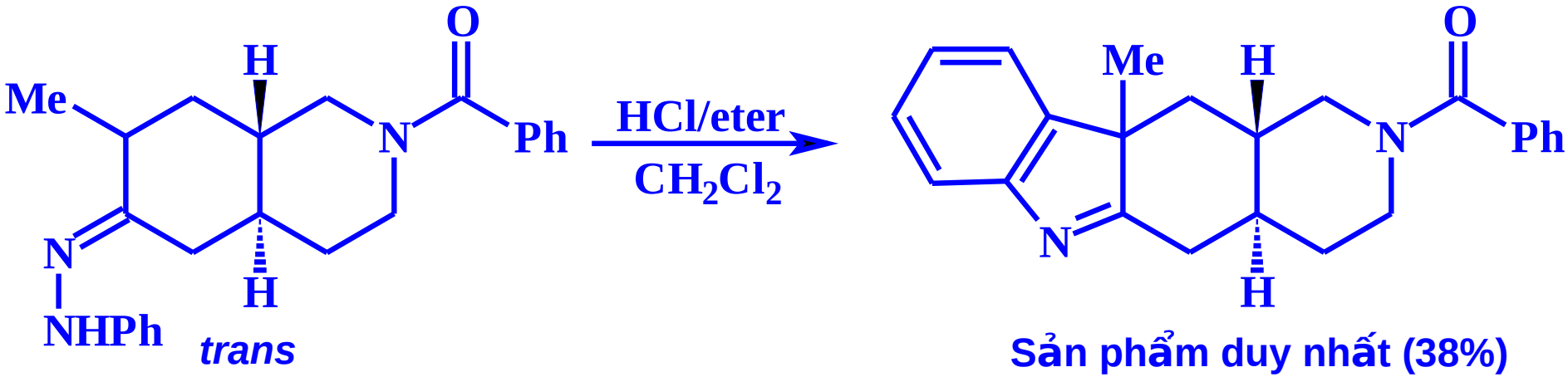
%H_2SO_4/MeOH	%(A)	%(B)
7	45	21
15	45	22
30	45	24
45	36	18
60	15	6

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp indol

Khảo sát sự chọn lọc vùng :



4. Phản ứng Friedel-Crafts
Tổng hợp indol

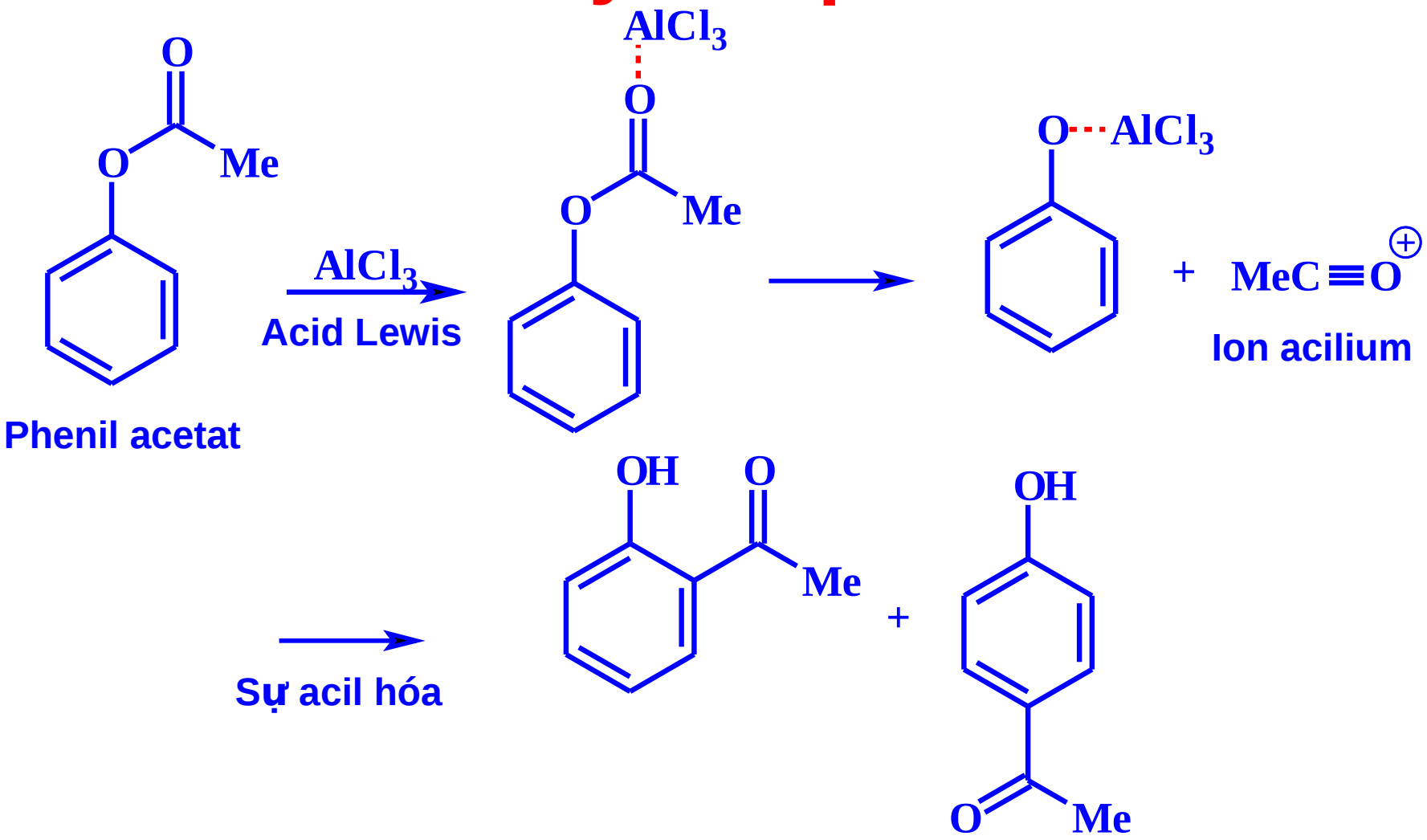


trans

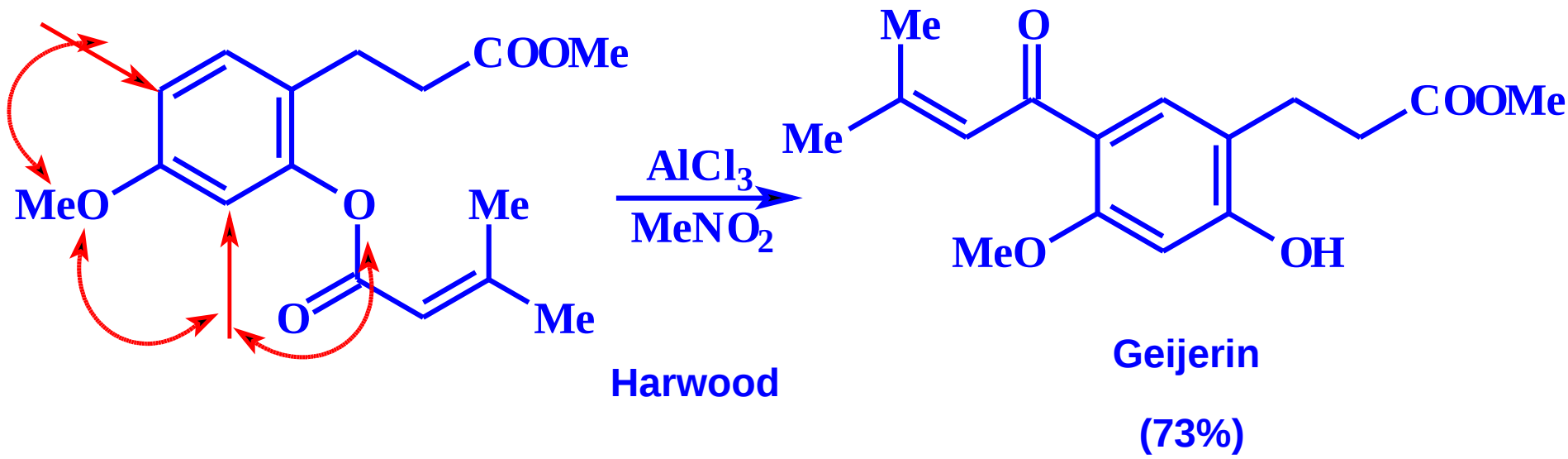
Sản phẩm duy nhất (38%)

Điều kiện H_2SO_4 85% không cho sản phẩm đóng vòng indol.

4. Phản ứng Friedel-Crafts
Chuyển vị Fries



4. Phản ứng Friedel-Crafts
Chuyển vị Fries



Harwood

Geijerin

(73%)