



ХИМИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА



teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ЧАСТЬ I

ЗЫК
НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

ХИМФАК МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН
СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ
ПРОФ. РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ
СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ.
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ
НА [VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).

ЕСЛИ ВЫ ОБНАРУЖИЛИ
ОШИБКИ ИЛИ ОПЕЧАТКИ,
ТО СООБЩИТЕ ОБ ЭТОМ,
НАПИСАВ СООБЩЕСТВУ
[VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).

Содержание

Лекция 1. Вводная лекция	6
История органической химии	6
Основные классы органических соединений	7
Алканы	8
Лекция 2. Химические свойства алкенов	9
Присоединение галогеноводородов	9
Гидратация алкенов	10
Бромирование двойной связи	11
Присоединение гидридов бора	12
Окисление алкенов	13
Радикальные реакции алкенов	14
Полимеризация алкенов	14
Лекция 3. Сопряженные диены. Алкины	16
Реакции присоединения	16
Диеновый синтез	17
Полимеризация диенов	18
Алкины	19
Лекция 4. Ароматичность	21
Лекция 5. Электрофильное ароматическое замещение	24
Нитрование	24
Галогенирование	25
Сульфирование	26
Алкилирование по Фриделю-Крафтсу	26
Ацилирование по Фриделю-Крафтсу	27
Лекция 6. Галогенпроизводные и их свойства	28
Лекция 7. Реакции нуклеофильного замещения	30
Растворители в органической химии	30
Общая характеристика S_N1	30
Общая характеристика S_N2	31
Влияние уходящей группы	33
Реакции элиминирования	34
Общая характеристика $E1$	34
Общая характеристика $E2$	35
Лекция 8. Спирты	37
Элиминирование (продолжение лекции 7)	37
Получение галогенпроизводных	38
Спирты	39
Химические свойства спиртов	40

Лекция 9. Спирты (продолжение)	42
Сложные эфиры	42
Двухатомные спирты	42
Глицерин	44
Способы получения спиртов	45
Лекция 10. Фенолы	46
Способы получения фенолов	46
Химические свойства фенолов	47
Лекция 11. Карбонильные соединения	52
Способы получения карбонильных соединений	52
Химические свойства альдегидов и кетонов	54
Лекция 12. Карбонильные соединения (продолжение)	58
Присоединение N-нуклеофилов	58
Кето-енольная таутомерия	58
Альдольно-кетоновая конденсация	59
Галоформная реакция	60
Нитрозирование карбонильных соединений	60
Перегруппировка Бекмана	60
Лекция 13. Карбоновые кислоты	62
Химические свойства карбоновых кислот	62
Лекция 14. Углеводы	66
Моносахариды	66
Химические свойства глюкозы.	67
Дисахариды	70
Олиго- и полисахариды	71
Лекция 15. Производные карбоновых кислот	73
Ацетоуксусный эфир (АУЭ)	73
Ацилоиновая конденсация	74
Применение сложных эфиров	75
Хлорангидриды	75
Ангидриды карбоновых кислоты	76
Амиды	78
Нитрилы	80
Лекция 16. Амины	81
Химические свойства аминов	81
Ароматические амины	83
Лекция 17. Гидроксикислоты. Аминокислоты	86
Гидроксикислоты	86
Способы получения гидроксикислот	86

Химические свойства гидроксикислот	86
Аминокислоты	87
Способы получения аминокислот	87
Химические свойства аминокислот	88
Лекция 18. Гетероциклические соединения	92
Пятичленные ароматические гетероциклические соединения	92
Пиридин	94
Азотистые основания	95
Лекция 19. Гетероциклические соединения (продолжение)	96
Индол	97
Хинолин и изохинолин	99

Лекция 1. Вводная лекция

Цель курса: выработать логику химического мышления, научиться ориентироваться в свойствах органических соединений.

Ни для кого не секрет, что живой организм представляет собой очень сложную систему, состоящую как из органических, так и неорганических соединений. Особо важную роль играют органические молекулы – биополимеры: белки, углеводы, нуклеиновые кислоты, которые изучаются органической химией и биохимией.

С развитием органической химии человек учится создавать ценные вещества, а не забирать их у природы. Поэтому большинство лекарственных соединений – это *синтетические аналоги природных биологически активных соединений*. Из разнообразия строения органических соединений закономерно следует необходимость исследования зависимостей структура-свойства, что в свою очередь дает химику алгоритмы для направленного синтеза соединений с заведомо известными свойствами.

История органической химии

1814 год. Берцелиус определил элементный состав уксусной кислоты. Для этого он сжег определенное количество уксусной кислоты и определил количество образовавшейся воды и количество выделившегося углекислого газа. Он получил, что в уксусной кислоте на 1 атом углерода приходится 2 атома водорода и 1 атом кислорода.

1828 год. Велер при упаривании раствора цианата аммония получил мочевины. Это первый в истории пример синтеза органического соединения из неорганического человеком. До этого считалось, что синтез органических соединений возможен только природой при помощи «жизненной силы».

1842 год. Зинин восстановил нитробензол до анилина. Из анилина в скором времени по реакциям диазотирования и азосочетания научились получать красители, что заложило фундамент анилиноокрасочной промышленности.

1857 год. Кекуле сформулировал первые положения *теории валентности*: элементы образуют соединения, согласно их валентности. Так, углерод имеет валентность 4 и образует 4 связи, у кислорода валентность - 2, а водорода - 1 и т.д.

1858 год. Кекуле и Купер выдвинули гипотезу о том, что в органических соединениях атомы углерода связаны друг с другом ковалентными связями, в итоге формируются длинные углеродные цепи.

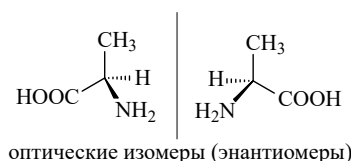
1861 год. Бутлеров сформулировал теорию химического строения органических соединений. После этой теории стало понятно, что свойства веществ зависят не только от качественного и количественного состава, но и от их строения. Так, например, спирты и простые эфиры являются межклассовыми изомерами, но обладают совершенно разными физическими и химическими свойствами.

1874 год. Вант-Гофф выдвинул гипотезу о пространственном строении органических соединений. Два изомера могут иметь одинаковые качественный, количественный составы, одинаковую структуру (все атомы соединены в одной и той же последовательности), но, тем не менее, все равно могут отличаться по некоторым свойствам. Атомы в молекулах могут быть разным образом расположены в

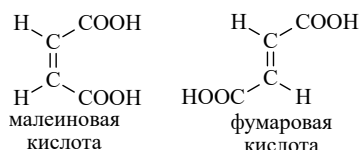
пространстве, что открывает новую область **пространственных изомеров** или **стереоизомеров**.

Пространственная изомерия классифицируется:

- 1) **Оптическая изомерия (энантиомерия)**. Оптические изомеры обладают абсолютно одинаковыми физико-химическими свойствами кроме двух: они характеризуются противоположными по знаку и одинаковыми по величине вращениями плоскости поляризации света, и они по-разному ведут себя в некоторых ферментативных и биохимических реакциях. Чаще всего оптическая изомерия связана с различным расположением заместителей у одного асимметрического атома углерода, т.е. атома углерода, у которого все 4 заместителя – разные.



- 2) **Геометрическая изомерия (диастереомерия)**. Геометрические изомеры, как правило, отличаются по физико-химическим свойствам. К ним относятся пространственные изомеры, не являющиеся энантиомерами. Пример: *цис*- и *транс*- изомеры у алкенов.

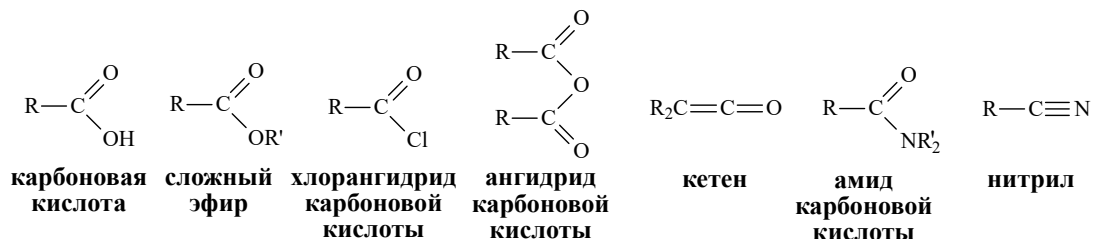


Основные классы органических соединений

- 1) Углеводороды: алканы (предельные углеводороды), алкены (олефины), алкины (ацетилены), ароматические углеводороды, ациклические углеводороды.
- 2) Галогенопроизводные органических соединений $RHal$, где R – углеводородный радикал, Hal – галоген (фтор, хлор, бром, йод).
- 3) Алифатические спирты и ароматические спирты (фенолы) ROH .
- 4) Простые эфиры $R-O-R$
- 5) Тиолы, меркаптаны RSH и сульфиды $R-S-R$.
- 6) Карбонильные соединения: альдегиды и кетоны.



- 7) Карбоновые кислоты RCOOH и их производные: ангидриды, хлорангидриды, сложные эфиры, амиды, нитрилы, соли карбоновых кислот

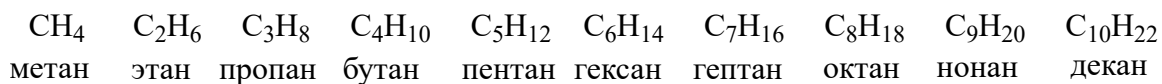


- 8) Сульфоновые кислоты RSO_3H

- 9) Амины RNH_2

- 10) Азосоединения $\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{R}$

Алканы



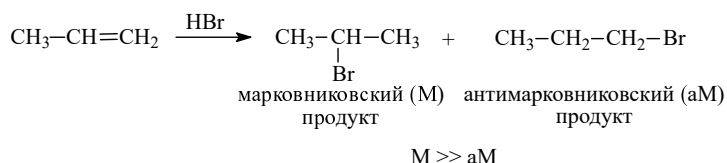
Нефть является основным сырьем, из которого получают углеводороды, включая алканы.

- 1) $\text{C}_1 - \text{C}_4$ – газ до 20°C
- 2) $\text{C}_5 - \text{C}_6$ – петролейный эфир $30-70^\circ\text{C}$
- 3) $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ – бензин $60-200^\circ\text{C}$
- 4) $\text{C}_{10} - \text{C}_{15}$ – керосин $170-270^\circ\text{C}$
- 5) $\text{C}_{15} - \text{C}_{20}$ – дизельное топливо $250-350^\circ\text{C}$
- 6) $>350^\circ\text{C}$ мазут

Лекция 2. Химические свойства алкенов

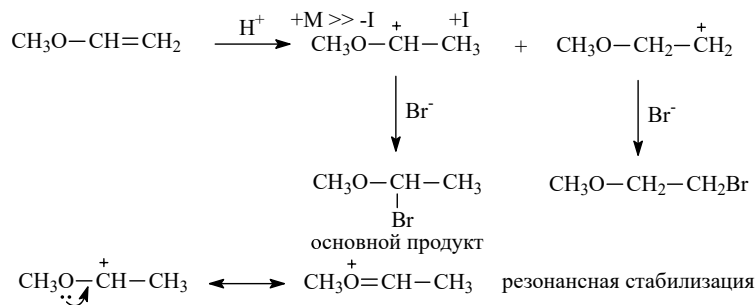
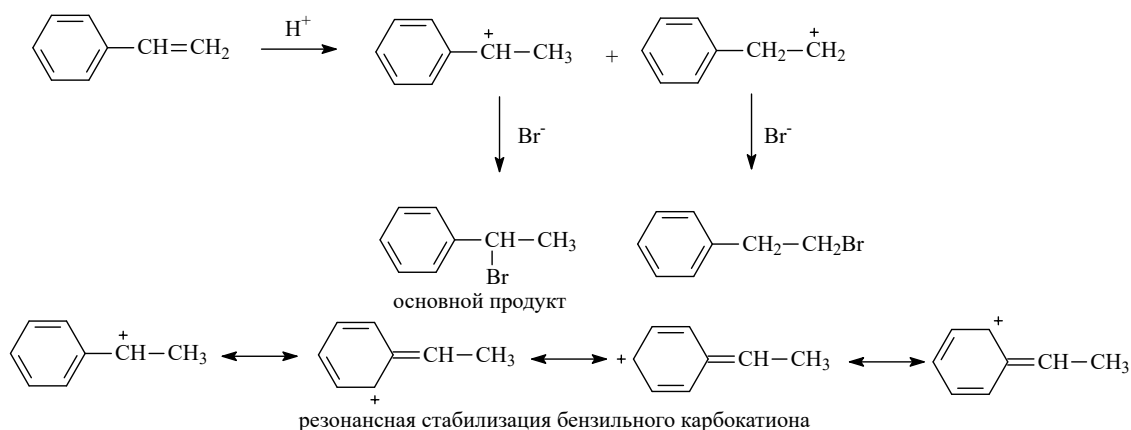
Присоединение галогеноводородов

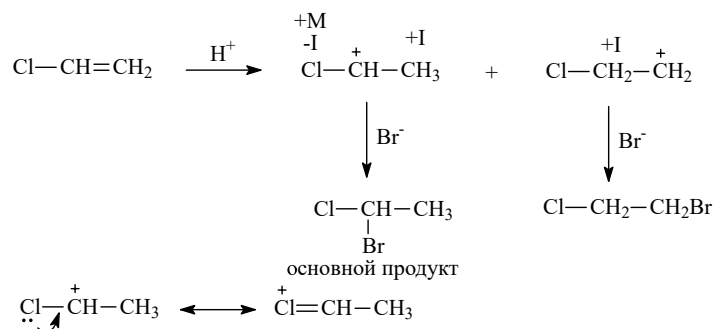
Правило Марковникова: *при взаимодействии несимметричных алкенов с бромистым водородом атом водорода присоединяется к более гидрированному атому углерода.*



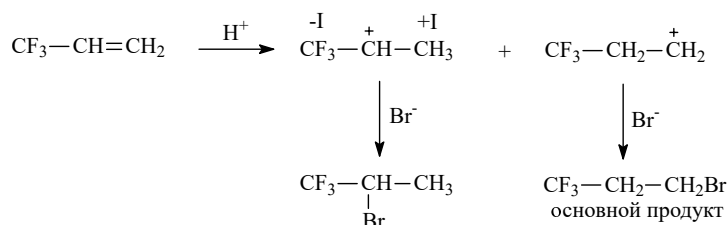
Эта классическая формулировка правила Марковникова. К сожалению, в такой классической формулировке правило выполняется не всегда. Используют современную трактовку правила: *присоединение галогеноводородов идет через образование наиболее стабилизированного интермедиата.*

Интермедиатом является карбокатион.



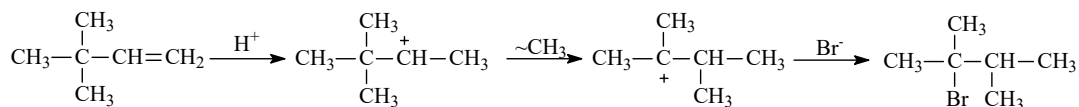


Хотя мезомерный эффект атома хлора в винилхлориде слабый (это связано с большой разницей радиусов атомов хлора и углерода, что приводит к слабому перекрыванию орбиталей и слабому сопряжению), основной наблюдаемый продукт – продукт по правилу Марковникова. Это связано с тем, что при резонансной стабилизации карбокатиона мезомерный эффект усиливается. Если рассмотреть винилбромид, то соотношение продуктов М/аМ будет примерно 1:1, поскольку мезомерный эффект атома брома и резонансная стабилизация выражены еще слабее.



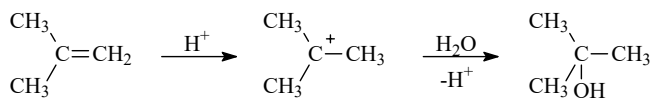
Для алкенов с сильными акцепторными заместителями наблюдается образование продуктов «против правила Марковникова». Это связано с тем, что карбокатион, отвечающий «марковниковскому продукту», сильно дестабилизирован отрицательным индуктивным эффектом электроноакцепторного заместителя. Поэтому образуется другой, более стабилизированный карбокатион. Аналогично происходит присоединение к алкенам, содержащим следующие группы: -CN, -NO₂, -COOH, -COOR, карбонильные группы.

Реакции присоединения галогеноводородов часто сопряжены с перегруппировками (миграция протона, миграция метильной группы и т.д.). Подобные перегруппировки протекают через образование еще более стабилизированных интермедиатов.



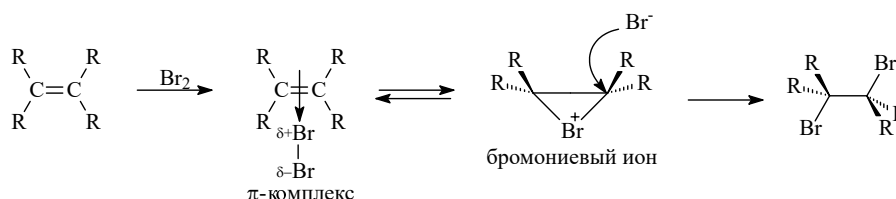
Гидратация алкенов

Гидратация алкенов требует добавления кислот (серная кислота), поскольку концентрация электрофила (протона) в воде очень мала. Реакция протекает по правилу Марковникова. Гидратация алкенов часто протекает с перегруппировками.



Бромирование двойной связи

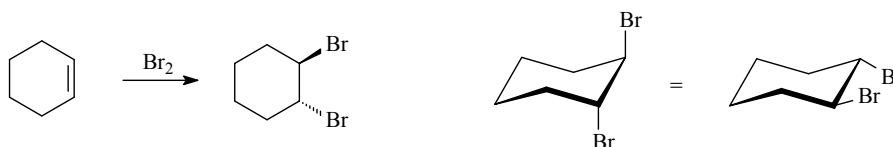
Экспериментальными исследованиями показано, что присоединение брома к двойной связи часто протекает стереоселективно как *анти*-присоединение. Это объясняют тем, что в качестве интермедиата здесь выступает не открытый карбокатион (какой мы видели в реакции присоединения галогеноводородов), а бромониевый ион, который образуется и раскрывается по следующей схеме.



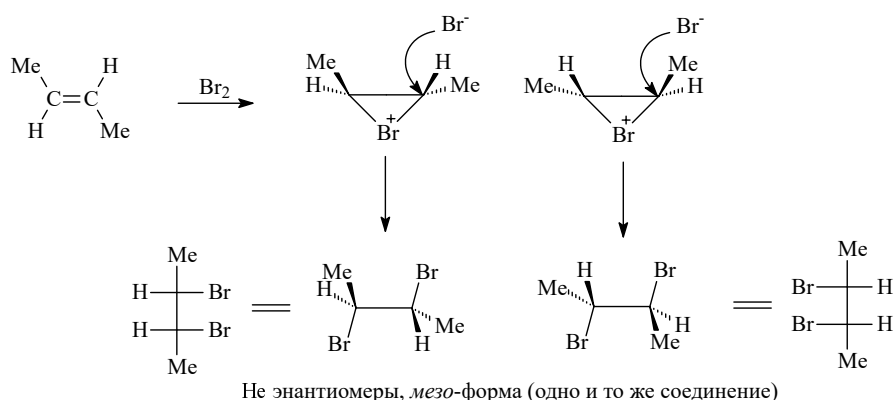
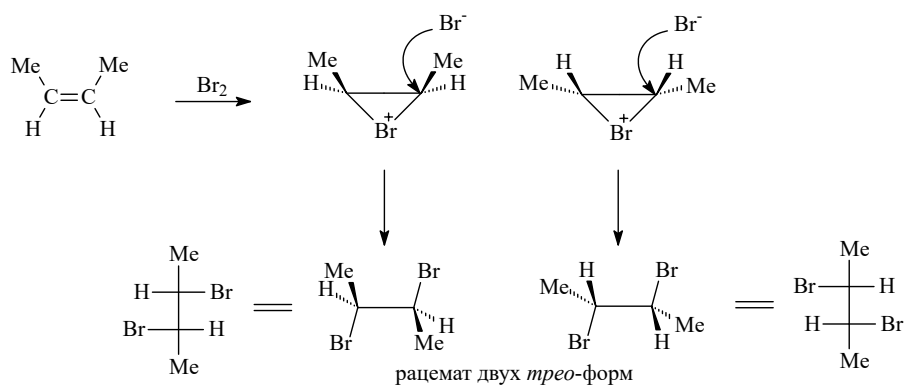
Молекула брома координируется по кратной связи алкена с образованием π -комплекса. В полученном комплексе связь Br-Br поляризована. Далее происходит гетеролитическая диссоциация Br_2 на Br^+ и Br^- , и Br^+ с двойной связью образует циклический карбокатион, называемый бромониевым ионом (конечно, циклическая форма в равновесии с открытой). Последующая атака Br^- «с тыла» раскрывает цикл с образованием продукта *анти*-присоединения галогена к двойной связи.

Экспериментальное подтверждение механизма.

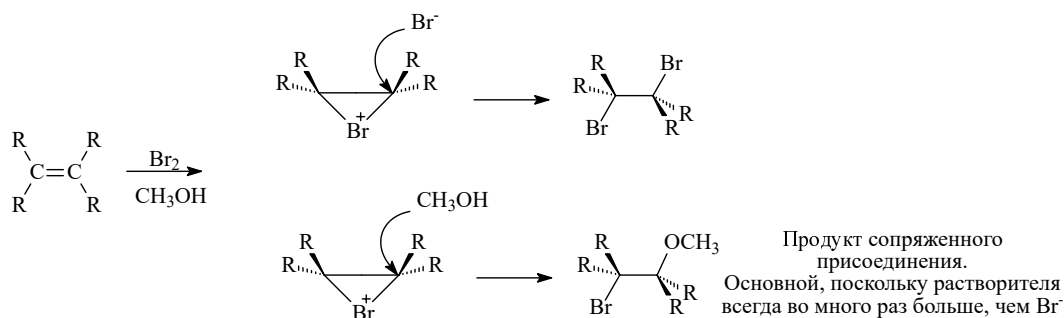
- 1) Реакция присоединения к циклогексену протекает селективно с образованием продукта *анти*-присоединения (Почему это демонстрируют на циклических соединениях? Потому что для циклических соединений продукты *анти*- и *син*-присоединения являются диастереомерами (*цис*- и *транс*-диастереомерия), хорошо различимыми по физико-химическим свойствам, например, спектрам ЯМР).



- 2) Присоединение к *Z*-алкенам протекает с образованием рацемата двух *трео*-форм. Присоединение к *E*-алкенам протекает с образованием *мезо*-формы.

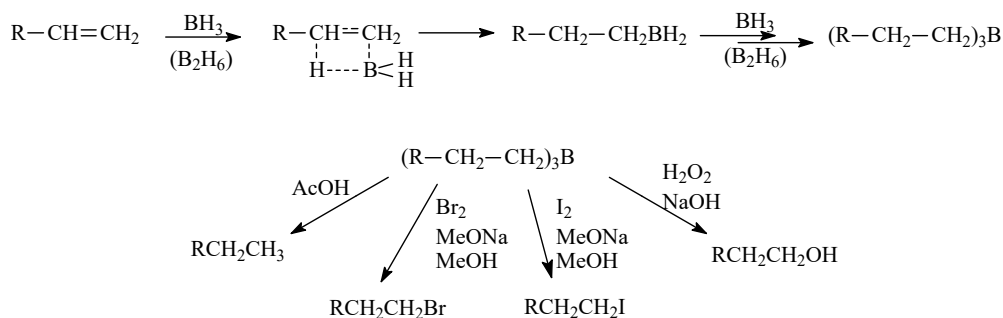


- 3) При проведении реакции в нуклеофильном растворителе возможно сопряженное присоединение (присоединение с участием молекулы растворителя).



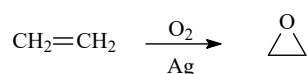
Присоединение гидридов бора

Гидриды бора присоединяются к двойным связям алкенов с образованием продуктов против правила Марковникова. Механизм реакции отличается от механизма присоединения галогеноводородов: это *син*-присоединение через четырехчленное переходное состояние (не электрофильное присоединение), строение которого определяется *стерическим фактором*.

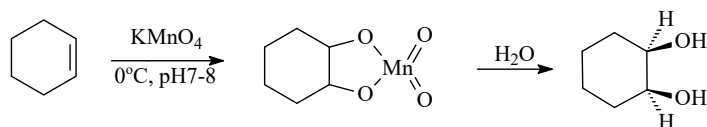


Окисление алкенов

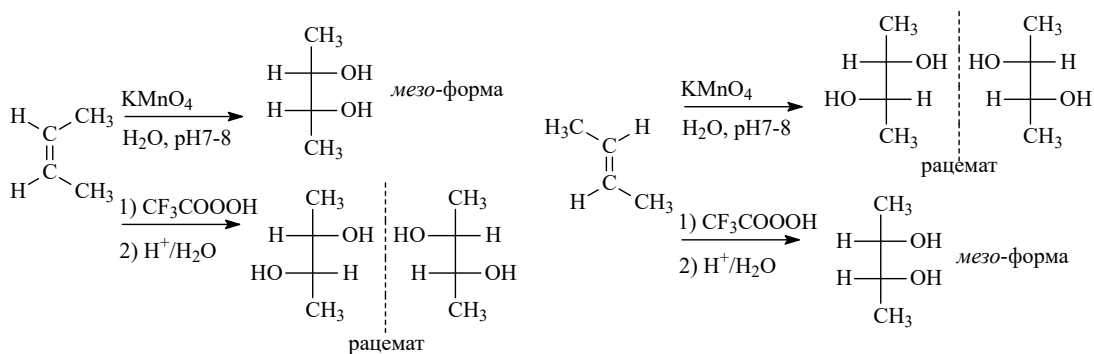
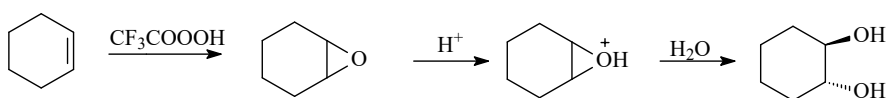
- 1) В промышленности этилен окисляют до окиси этилена (эпоксид) кислородом воздуха на серебряном катализаторе.



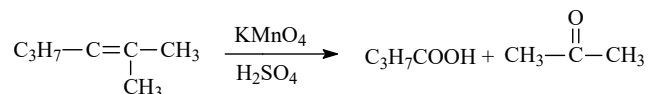
- 2) **Син-гидроксилирование по Вагнеру** проводится обработкой алкенов разбавленным слабощелочным раствором перманганата калия при 0°C. Реакция протекает через промежуточное образование эфиров марганцевой кислоты.



- 3) **Анти-гидроксилирование по Прилежаеву.** При взаимодействии алкенов с пероксидами образуются эпоксиды. Раскрытие эпоксидов подобно раскрытию бромониевых ионов приводит к образованию продуктов *анти*-гидроксилирования.

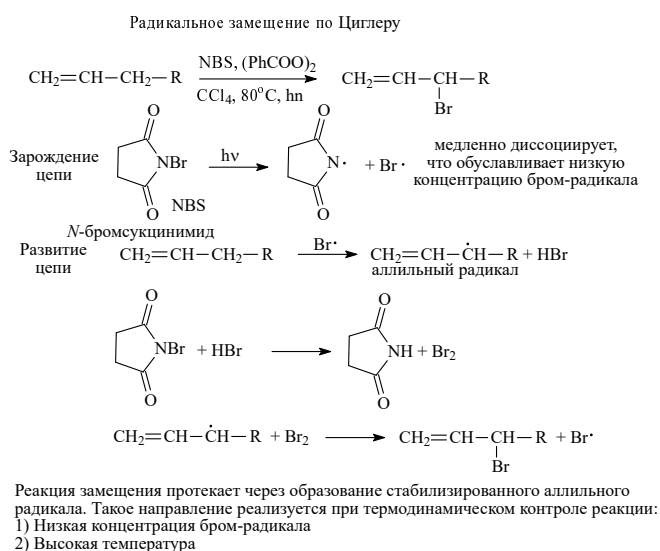
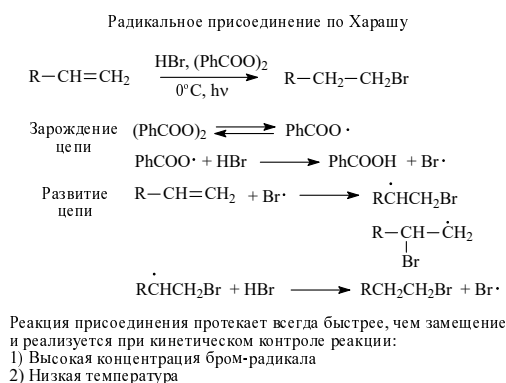


- 4) Окисление перманганатом калия или бихроматом калия в кислой среде при нагревании протекает с разрывом кратной связи с образованием карбоновых кислот или кетонов.

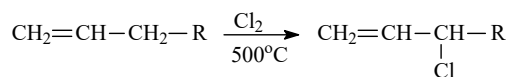


Радикальные реакции алкенов

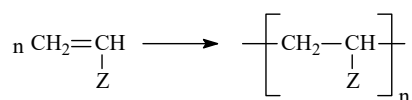
Алкены могут вступать в реакцию радикального присоединения бромоводорода (**реакция Хараша**) в случае, если используются низкие температуры и высокие концентрации радикала (*кинетический контроль*). Результатом реакции присоединения является продукт против правила Марковникова. В случае, если условия подобраны так, что используются высокие температуры и низкие концентрации радикала (т.е. созданы все условия для установления равновесия), то протекает реакция радикального замещения (**реакция Циглера**) через промежуточное образование аллильного радикала, как наиболее термодинамически устойчивого интермедиата (*термодинамический контроль*).



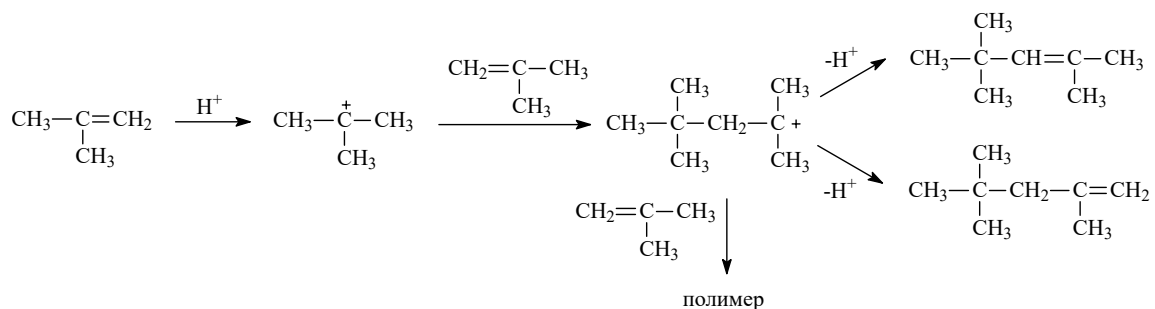
Аналогично реакции Циглера известно радикальное аллильное замещение водорода на хлор в алкенах (**реакция Львова**):



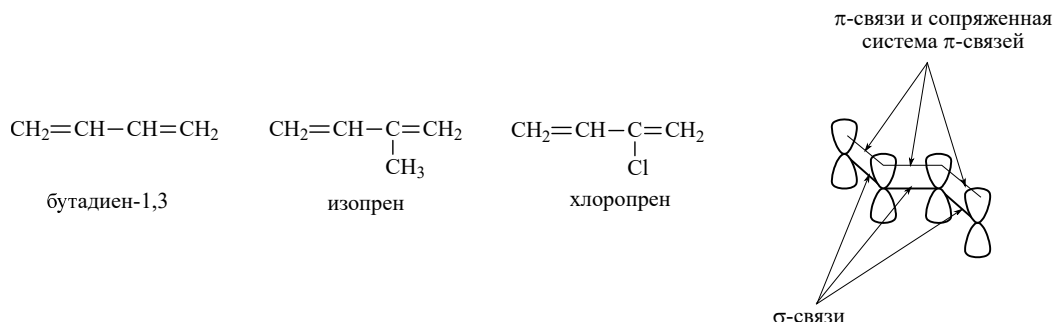
Полимеризация алкенов



$Z = H$ (полиэтилен), $Z = CH_3$ (полипропилен), $Z = Cl$ (поливинилхлорид), $Z = CN$ (полиакрилонитрил), $Z = Ph$ (полистирол). Полимеризация алкенов катализируется, например, кислотами.

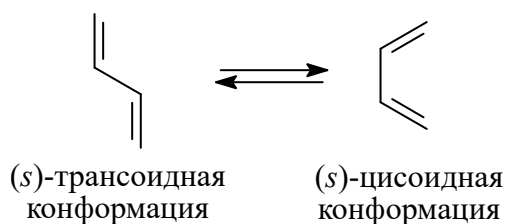


Лекция 3. Сопряженные диены. Алкины



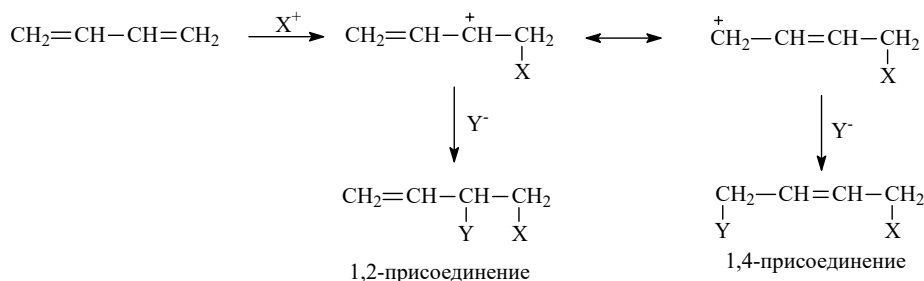
Двойные связи в таких диенах находятся **в сопряжении**. Это значит, что π-электроны могут свободно перемещаться по всей π-электронной системе, что уменьшает межэлектронное отталкивание и существенно повышает стабильность диеновой системы.

Вращение вокруг одинарной связи возможно, но из-за сопряжения затруднено. Бутадиен существует в виде двух конформаций, в которых двойные связи лежат строго в одной плоскости.



Реакции присоединения

Важное отличие реакций присоединения в диенах от реакций присоединения в алкенах – это возможность 2-ух направлений присоединения: 1) 1,2- (как будто к одной двойной связи) и 1,4- (участвуют обе двойные связи). Это объясняется тем, что промежуточно образующийся аллильный карбокатион существует в виде двух резонансных форм:

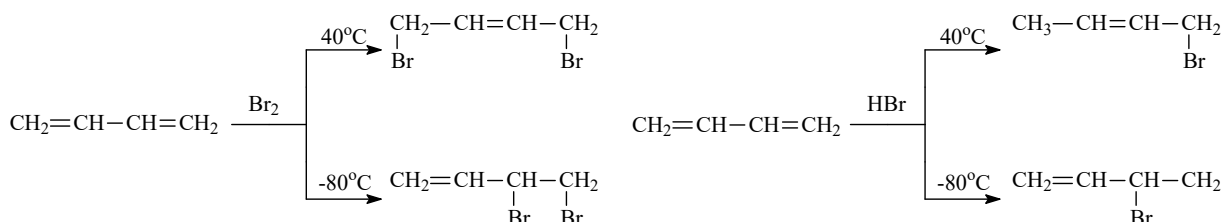


Присоединение HBr и Br₂ при температуре -80°C дает 80% продукта 1,2-присоединения и 20% продукта 1,4-присоединения. Взаимодействие с теми же

электрофилами при 40°C приводит к 80% продукта 1,4-присоединения и 20% продукта 1,2-присоединения. Для объяснения зависимости состава продуктов реакции от температуры пользуются понятиями «термодинамический» и «кинетический» контроль реакции.

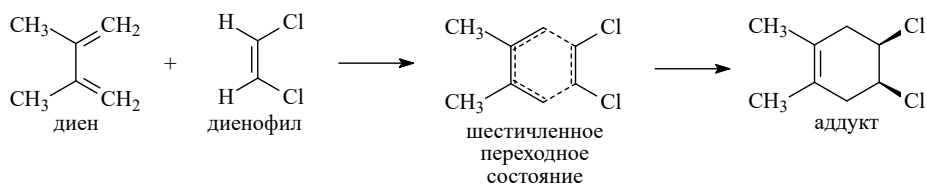
При низкой температуре основной продукт 1,2-присоединения. Это условия «кинетического» контроля, при которых реакции протекают необратимо (из-за низкой температуры у системы недостаточно энергии для осуществления процесса, обратного присоединению – элиминированию) и основным продуктом является продукт, скорость образования которого наибольшая. Это простое присоединение к двойной связи, как в алкенах.

При высокой температуре основной продукт 1,4-присоединения. Это условия «термодинамического» контроля, при которых процессы протекают обратимо (возможна как реакция присоединения, так и реакция элиминирования) и основным продуктом является продукт, который термодинамически наиболее устойчив. Это наиболее замещенный алкен.



Диеновый синтез

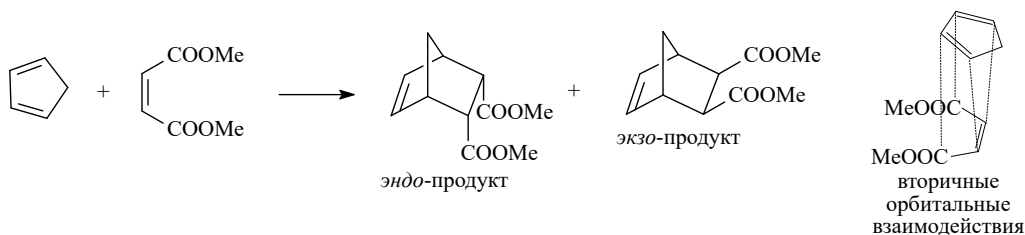
Реакция Дильса-Альдера. Нобелевская премия 1950 г. Это реакция циклоприсоединения алкенов (диенофилов) и диенов с образованием шестичленного цикла.



Важные особенности реакции Дильса-Альдера

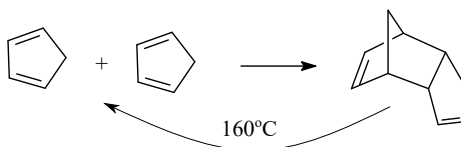
- 1) Реакция протекает из (*s*)-цисоидной конформации диена.
- 2) В аддукте реакции Дильса-Альдера сохраняется стереохимия исходных диена и диенофила
- 3) Механизм реакции – синхронное [4+2]-присоединение через шестичленное переходное состояние
- 4) Диенофил должен содержать электроноакцепторные заместители, диен должен содержать электронодонорные заместители.

- 5) На основании экспериментальных данных было четко установлено, что при взаимодействии циклического диена и диенофила образуется преимущественно *эндо*-изомер.



Образование *эндо*-изомера объясняется вторичными орбитальными взаимодействиями, возникающими в переходном состоянии. Поэтому *эндо*-изомер продукт кинетического контроля.

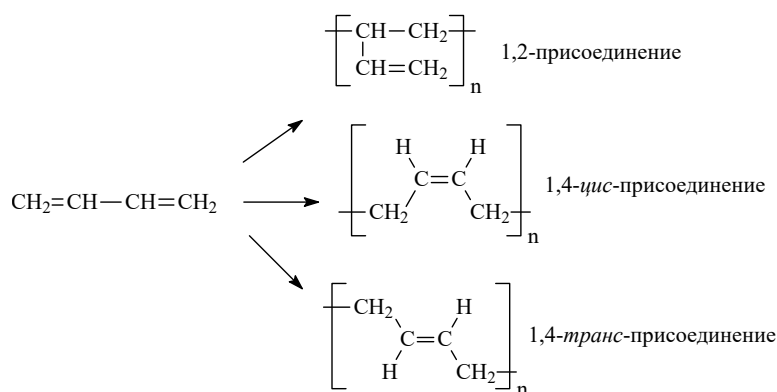
- 6) Важно отметить, что реакция Дильса-Альдера обратима (обратная реакция называется ретро-реакцией Дильса-Альдера). Поэтому при проведении реакции при высоких температурах вместо продукта кинетического контроля (*эндо*-изомер, более энергетически выгодно переходное состояние) наблюдается продукт термодинамического контроля (*экзо*-изомер, более энергетически выгоден сам продукт).



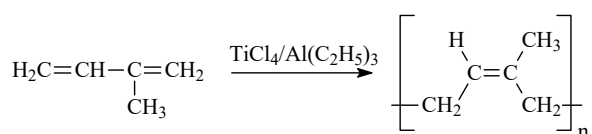
Наиболее активный диен для реакции Дильса-Альдера – циклопентадиен, поскольку в нем оптимальная цисоидная конформация жестко фиксирована. Он активно вступает в реакцию Дильса-Альдера сам с собой, образуя димер. В лаборатории для проведения диенового синтеза димер предварительно мономеризуют. Димер при нагревании свыше 160°C обратно переходит в мономерный циклопентадиен, который нужно сразу вводить в реакцию.

Полимеризация диенов

Полимеризация диенов может осуществляться как 1,2-присоединение, 1,4-*цис*- и 1,4-*транс*-присоединение.



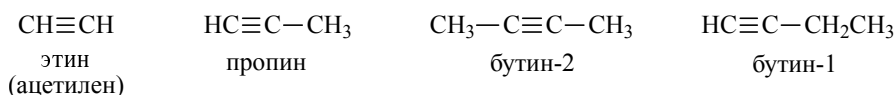
цис-1,4-полиизопрен близок по свойствам к природному *каучуку*. Его получают полимеризацией изопрена на катализаторах Циглера-Натта (TiCl_4 и $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$)



транс-1,4-полиизопрен называют *гуттаперчей*, имеет ветвистое строение, не обладает эластичными свойствами, в природе его добывают из соку гуттаперченосных растений.

Помимо полиизопренов также находят большое применение полимеры на основе хлоропрена – полихлоропрены (неопрены).

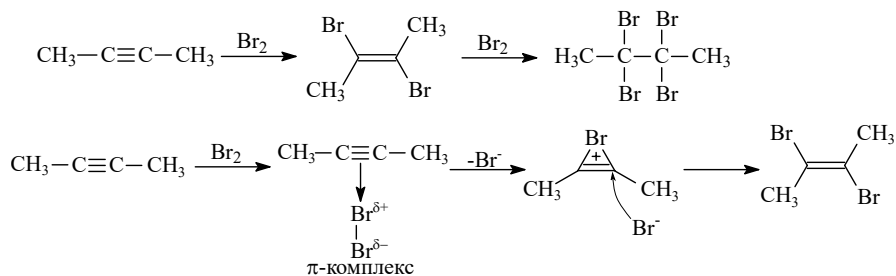
Алкины



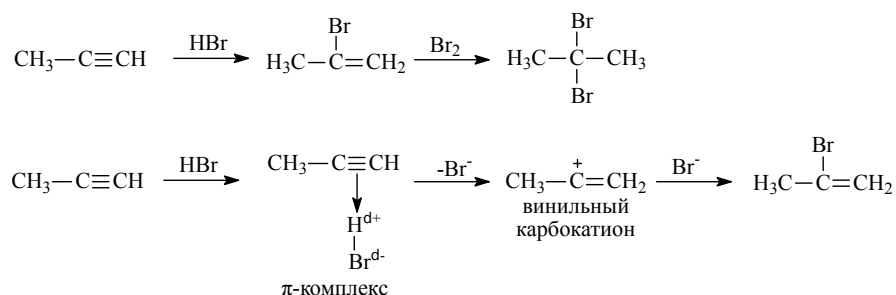
Для алкинов возможна структурная изомерия (изомерия углеродного скелета), межклассовая изомерия (диены), изомерия положения кратной связи (бутин-1 и бутин-2). *Z*- и *E*-изомерии для тройной связи нет.

Тройная связь состоит из одной σ -связи и 2-ух π -связей. Как и алкены, алкины вступают в реакции электрофильного присоединения, но эти реакции идут медленнее. Это объясняется меньшей стабильностью циклического карбокатиона с двойной связью (очень большое угловое напряжение) и винильного карбокатиона. Галогенирование, гидрогалогенирование сложно остановить на стадии алкена (присоединение 1 эквивалента), поскольку последний вступает в реакции электрофильного присоединения быстрее.

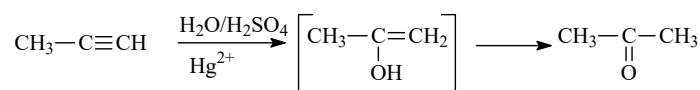
Реакция с бромом протекает как *анти*-присоединение через циклический карбокатион.



Реакция с бромистым водородом протекает через винильный карбокатион по правилу Марковникова.



Реакция с водой (**реакция Кучерова**) требует катализа кислотами и солями ртути (II). Формальный продукт реакции присоединения – енол – неустойчив и изомеризуется в альдегиды или кетоны.

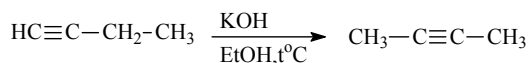


Алкины с концевыми тройными связями являются СН-кислотами. Это объясняется высокой электроотрицательностью *sp*-гибридизованных атомов углерода. Как следствие, связь С-Н поляризована и разрыв этой связи при диссоциации алкина протекает относительно легко.

Высокая электроотрицательность *sp*-гибридизованных атомов углерода объясняется большим вкладом компактных *s*-орбиталей в гибридную орбиталь – 50%.

Миграция тройной связи в алкинах.

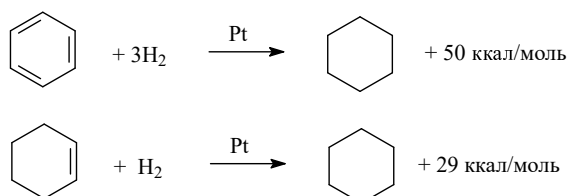
Ацетилены способны изомеризоваться под действием высоких температур в основной среде. При этом тройная связь мигрирует, образуется наиболее устойчивый алкин (**реакция Фаворского**).



Лекция 4. Ароматичность

Под **ароматичностью** следует понимать совокупность 1) энергетических, 2) структурных и 3) химических свойств циклических структур с сопряженной системой кратных связей.

- 1) **Энергетические свойства** – повышение термодинамической устойчивости за счет делокализации электронов.



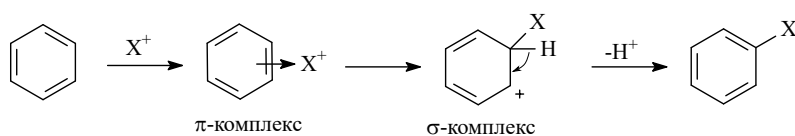
Теплота гидрирования бензола составляет 50 ккал/моль, теплота гидрирования циклогексена 29 ккал/моль. Отсюда энергия делокализации электронов $29 \cdot 3 - 50 = 37$ ккал/моль.

Под **делокализацией электронов** следует понимать возможность электронов свободно перемещаться не в пределах какой-то одной кратной связи, а в пределах всей циклической системы. Как следствие, уменьшается электрон-электронное отталкивание и энергия молекулы понижается.

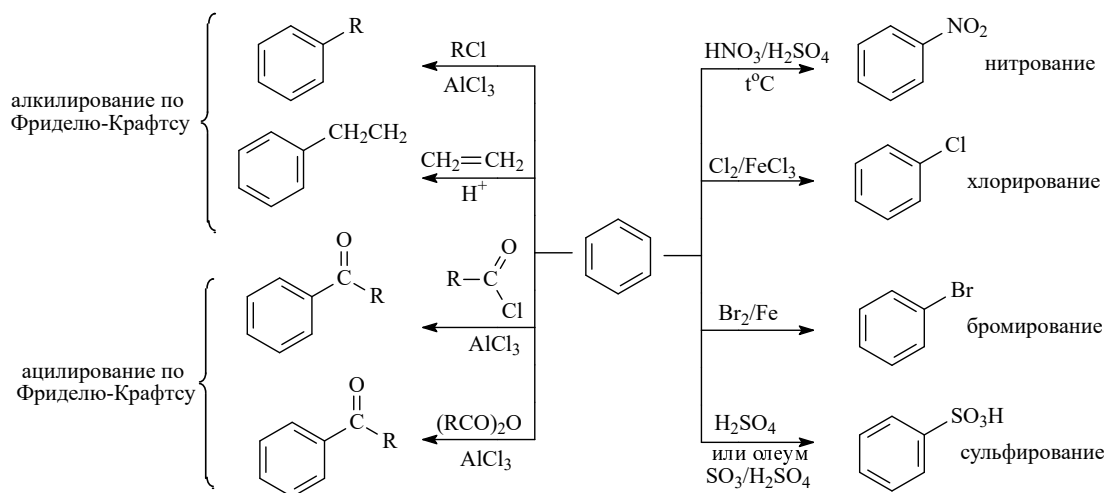
- 2) **Структурные свойства.** Ароматические соединения – плоские, все длины связей выровнены. Так в бензоле длина связи 1.397 Å.
- 3) **Химические свойства.** Поскольку у ароматических соединений есть π-система электронов, которая представляет собой электронизбыточную область, отталкивающую нуклеофилы, то следует ожидать, что ароматические соединения способны взаимодействовать с электрофилами.

В отличие от алкенов ароматические соединения не вступают в реакции электрофильного присоединения (не реагируют с бромной водой, не реагируют с перманганатом калия, не присоединяют бромоводород) поскольку это бы привело к потере сопряженной системы кратных связей, а, следовательно, и ароматичности. Но ароматические соединения способны вступать в реакции **электрофильного замещения с сохранением ароматичности** в конечной структуре продуктов. Эти реакции мы рассмотрим подробнее в лекции 5.

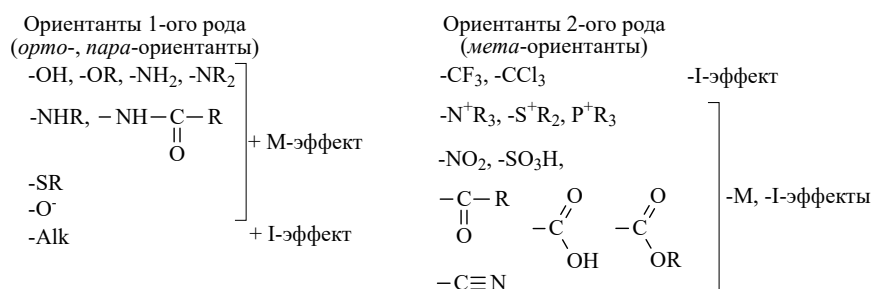
Общий механизм реакции электрофильного замещения



Примеры реакций электрофильного замещения

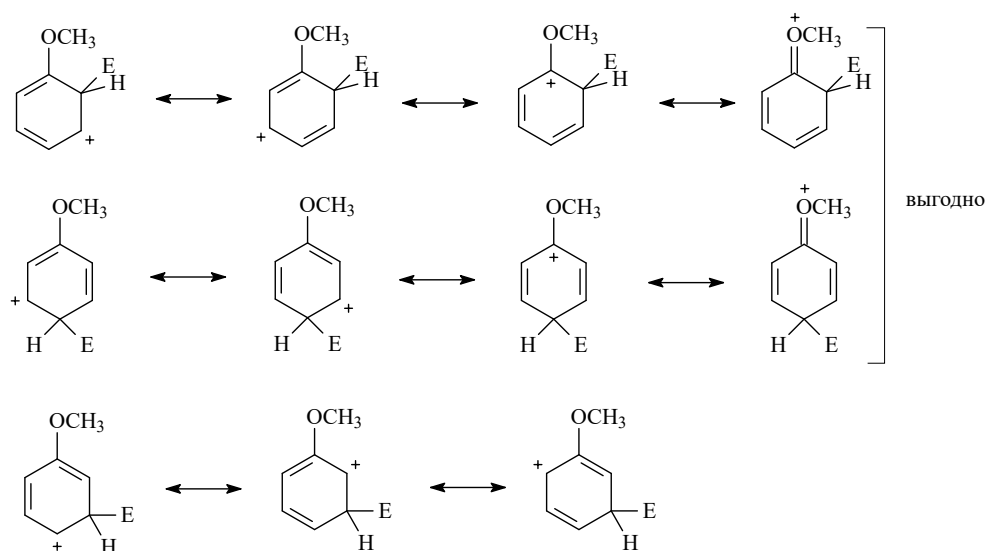


В незамещенном бензоле атака электрофильной частицы осуществляется равновероятно по любому из 6-ти атомов углерода. Но, если в ароматическом ядре уже присутствует какой-либо заместитель, то распределение π -электронной плотности нарушается, и место вступления нового заместителя определяется электронными и стерическими эффектами уже имеющихся заместителей. По своему направляющему действию все заместители делятся на две группы:



Галогены рассматривают отдельно. У них $|+M| < |-I|$, поэтому скорость электрофильного замещения меньше, чем для незамещенного бензола. Но они все равно являются *орто*-, *пара*-ориентантами.

Региоселективность определяется резонансной стабилизацией σ -комплексов.

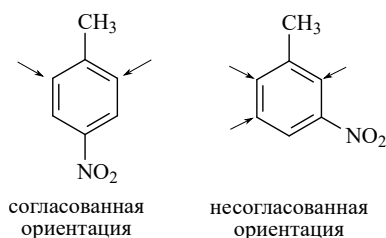


Согласованная и несогласованная ориентация

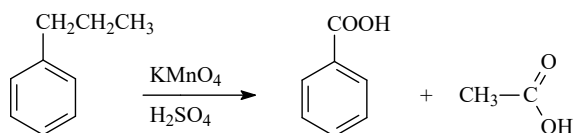
В случае, если в ароматической системе присутствуют два заместителя, то возможны два случая:

1) Два заместителя оказывают направляющее действие в одинаковые положения ароматической системы, это **согласованная ориентация**. Она возникает, если заместители одинакового рода находятся в *мета*-положении или заместители разного рода находятся в *орто*-, *пара*-положениях относительно друг друга.

2) Два заместителя оказывают направляющее действие в разные положения ароматической системы, это **несогласованная ориентация**. Она возникает, если заместители одинакового рода находятся в *орто*-, *пара*-положениях или заместители разного рода находятся в *мета*-положении относительно друг друга. В этом случае преобладающий продукт определяется ориентирующим действием более сильного донора.



Бензол устойчив к окислению. Алкилбензолы окисляются с разрывом C-C-связи углеводородного радикала у α -углеродного атома с образованием бензойной кислоты или её солей.

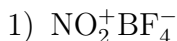


Лекция 5.

Электрофильное ароматическое замещение

Нитрование

Нитрующие реагенты:

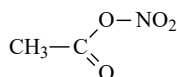


2) **Нитрующая смесь** – смесь HNO_3 (конц) и H_2SO_4 (конц) в соотношении 1:2.



В присутствии серной кислоты азотная кислота ведет себя как основание.

3) **Ацетилнитрат**



4) **Хлорид нитрония** NO_2Cl .

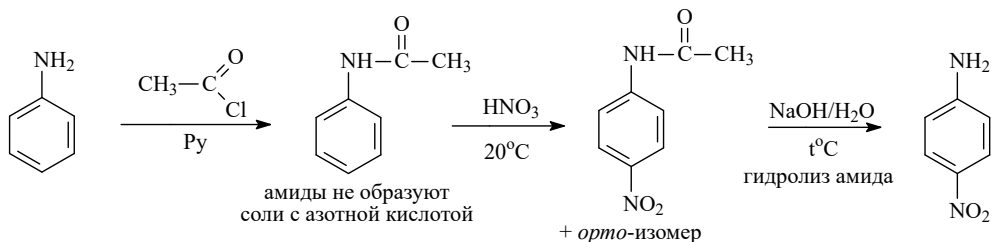
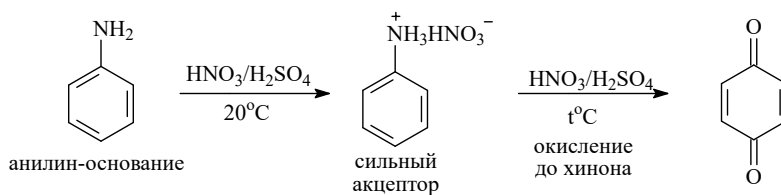
Скорость реакции нитрования существенно зависит от строения субстрата

Субстрат	Относительная скорость нитрования (бензол = 1)
бензол	1
толуол	25
хлорбензол	0.3
нитробензол	0.0001
фенол	1000

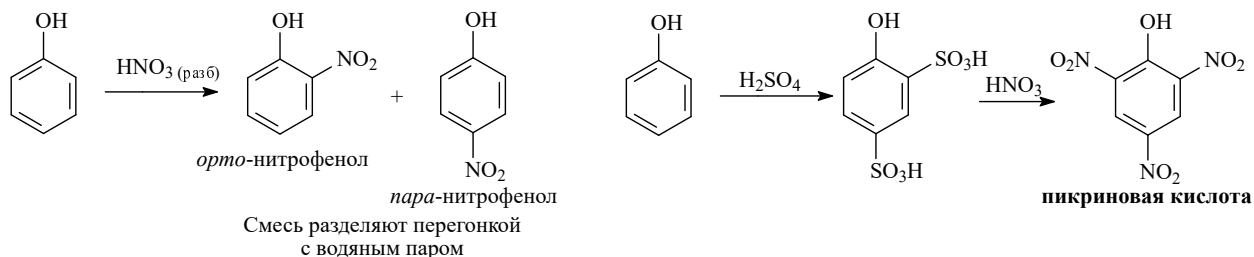
Нитрование толуола



При нитровании анилина любыми нитрующими агентами образуется соль анилина, которая далее уже не нитруется и может быть только окислена до хинона. Поэтому анилин сначала ацилируют, потом нитруют и далее амид гидролизуют обратно до амина.

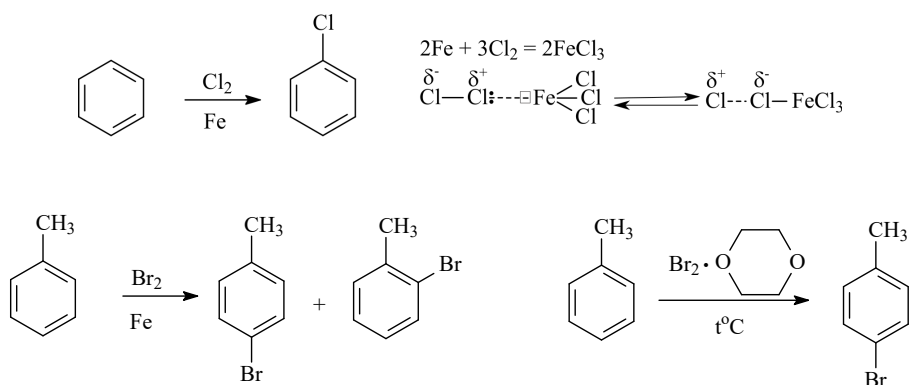


Фенол нитруют в разбавленной азотной кислоте. Полученную смесь *орто*- и *пара*-нитрофенолов можно разделить перегонкой с водяным паром, где отгоняется *орто*-изомер. Дальнейшее нитрование в разбавленной азотной кислоте не идет



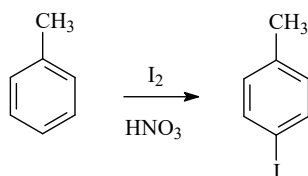
Галогенирование

Бромирование или хлорирование ароматических соединений, как правило, проводят молекулярным хлором или бромом, но реакция требует катализатора – кислоты Льюиса.



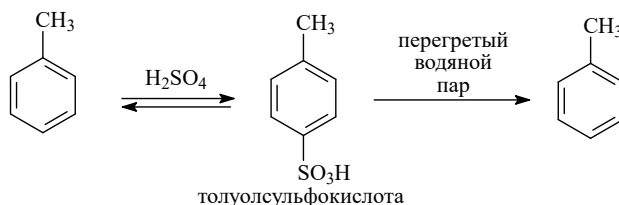
Галогенирование фенола и анилина будет рассмотрено в лекциях 10 и 16.

Йодирование ароматических соединений проводят только в присутствии окислителей.



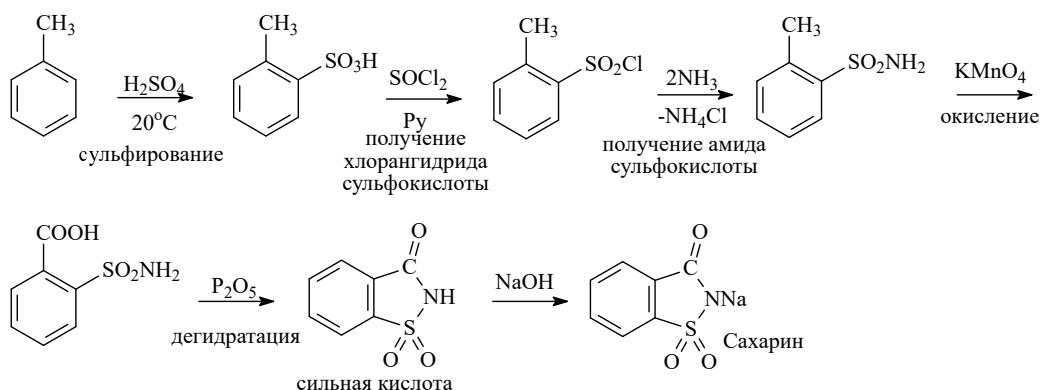
Сульфирование

Сульфлирующие агенты: концентрированная серная кислота H_2SO_4 , олеум (раствор SO_3 в серной кислоте), ClSO_3H , $\text{Py} \cdot \text{SO}_3$) и другие.



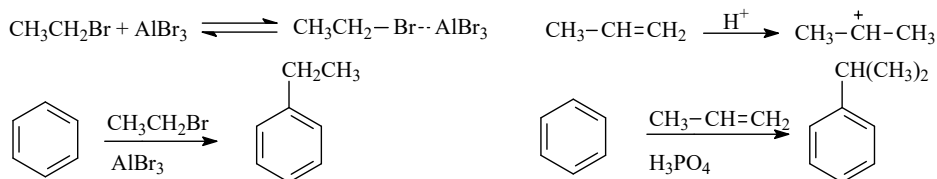
Важно отметить, что реакция сульфирования обратимая (в отличие от, например, нитрования, хлорирования). Поэтому при высоких температурах сульфирование, как правило, протекает только в *para*-положение, поскольку этот изомер термодинамически более выгоден. При низких температурах образуется смесь двух изомеров.

Пример. Синтез сахарина (в 400 раз слаще сахара).



Алкилирование по Фриделю-Крафтсу

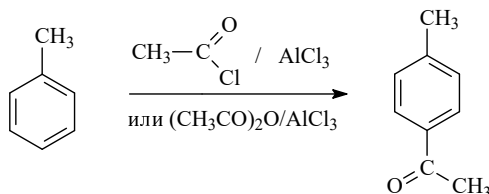
Алкилирующие агенты: алкилгалогениды AlkCl , спирты AlkOH , алкены. Катализаторы: кислоты Льюиса.



Алкилирование по Фриделю-Крафтсу также обратимо. Алкилирование очень сложно остановить на стадии моноалкилирования.

Ацилирование по Фриделю-Крафтсу

Ацилирующие агенты: ангидриды и хлорангидриды карбоновых кислот. Катализатор – хлорид алюминия.

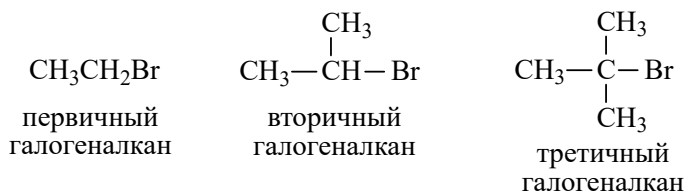


Ацилирование по Фриделю-Крафтсу невозможно в случае, если молекула содержит электроноакцепторные группы. Когда произошло моноацелирование, введение второй ацильной группы невозможно, поскольку ацильная группа – акцептор. Реакция всегда протекает в *para*-положение к имеющемуся заместителю.

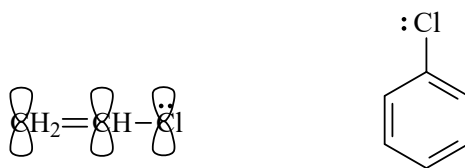
Лекция 6. Галогенпроизводные и их свойства

Классификация галогенпроизводных по типу атома углерода, связанного с галогеном

- Первичные
- Вторичные
- Третичные

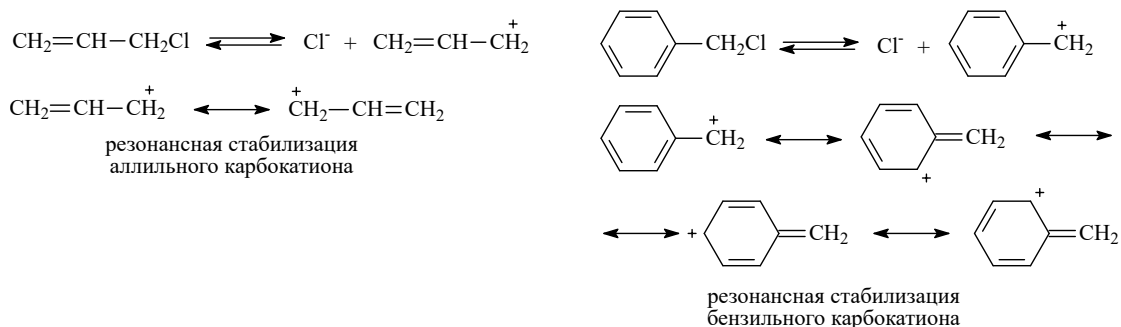


Особыми свойствами обладают галогенпроизводные алкенов и аренов. Поскольку неподеленная электронная пара атома галогена находится в сопряжении с π -системой двойной связи или ароматического кольца, то такой галоген отличается крайней инертностью к реакциям нуклеофильного замещения.



единая сопряженная система
очень устойчива

Напротив, аллилгалогениды и бензилгалогениды легко вступают в реакции нуклеофильного замещения, атом галогена очень подвижен, что связано с резонансной стабилизацией соответствующего карбокатиона.

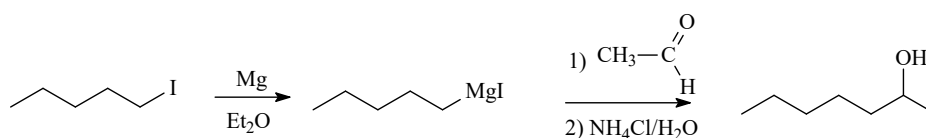


Примеры температур кипения галогеналканов представлены в таблице:

$\text{C}_2\text{H}_5\text{F}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$
-32	12	38	72

Фторалканы, особенно перфторалканы обладают аномально низкими точками кипения и близки к точкам кипения соответствующих алканов. Фтор обладает очень маленьким радиусом и высокой электроотрицательностью, поэтому отталкивается от атомов фтора в других молекулах. Вследствие этого межмолекулярные взаимодействия алканов нарушаются, что обуславливает снижение точки кипения. Перфторалканы используются во фреонах и в анестезии. Маленький радиус фтора приводит к тому, что связь C-F очень короткая и прочная. Поэтому перфторалканы также используются для заменителей крови, т.н. «голубая кровь», поскольку такие вещества обладают низкой вязкостью и, что очень важно, растворяют кислород.

Связи C-I и связи C-Br длинные и относительно слабые, поэтому обладают необычными свойствами. Например, по этим связям может происходить внедрение металлов. Так, йод- и бромпроизводные реагируют с металлическим магнием с образованием реактивов Гриньяра.



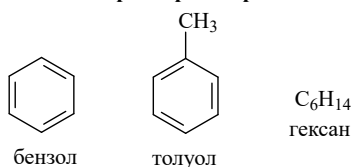
Другие важные реакции: нуклеофильное замещение и элиминирование будут рассмотрены в лекция 7 и 8.

Лекция 7. Реакции нуклеофильного замещения

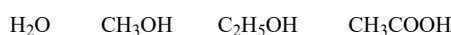
Растворители в органической химии

- Неполарные растворители: углеводороды (гексан, бензол, толуол), CCl_4 .
- Полярные протонные растворители: вода, спирты (метанол, этанол, изопропанол), карбоновые кислоты (уксусная, трифторуксусная кислоты)
- Полярные апротонные растворители: диэтиловый эфир (не путать с петролевым эфиром, это фракция нефти), диметилловый эфир этиленгликоля (ДМЭ), тетрагидрофуран (ТГФ), ацетон, ацетонитрил
- Высокополярные растворители: диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид (диметилловый эфир муравьиной кислоты, ДМФ), гексаметилфосфортриамид (ГМФТА)

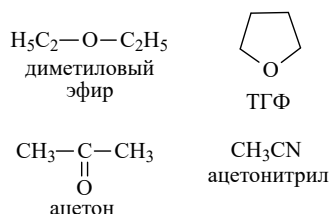
Неполарные растворители



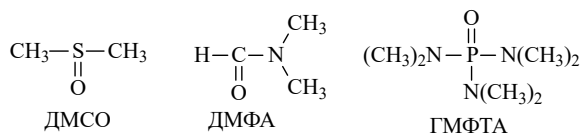
Полярные протонные растворители



Полярные апротонные растворители

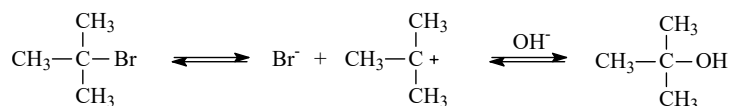


Высокополярные апротонные растворители

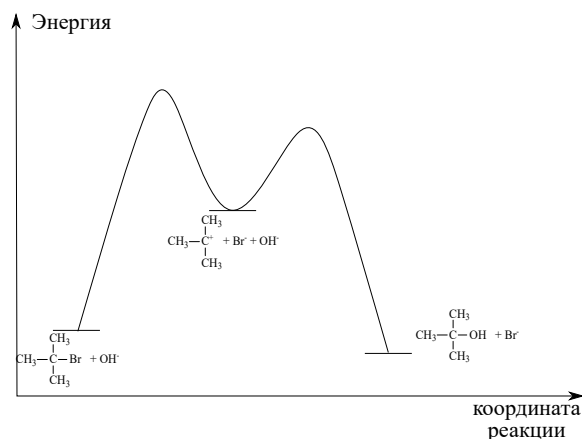


Общая характеристика $\text{S}_{\text{N}}1$

- Сущность механизма: Алкилгалогенид медленно диссоциирует на карбокатион (интермедиат) и галогенид-анион. Далее нуклеофил быстро присоединяется к карбокатиону.
- Пример реакции



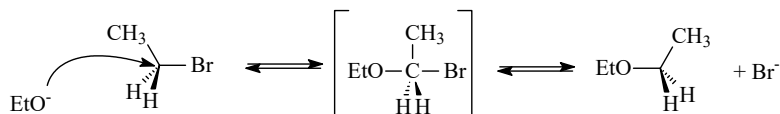
- Профиль поверхности потенциальной энергии



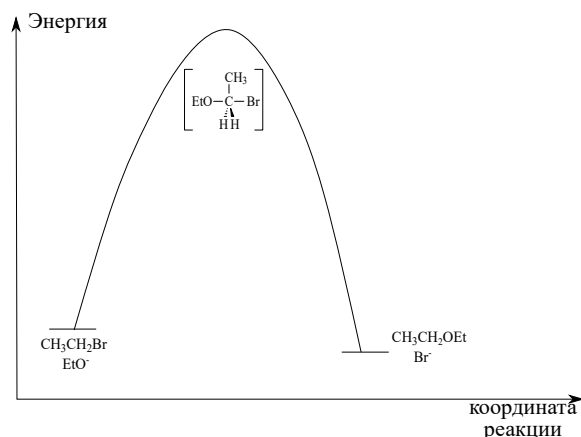
- $V = k[RHal]$
- Стереохимия. Наблюдается рацемизация.
- Образование перегруппированных продуктов.
- S_N1 всегда сопутствует $E1$.
- Хорошо реализуется для третичных алкилгалогенидов (стабилизация карбокатиона).
- Оптимальны полярные протонные растворители. Такие растворители способствуют диссоциации третичных галогеналканов, поскольку сольватируют и катион, и анион.

Общая характеристика S_N2

- Сущность механизма: Одностадийный механизм – атака нуклеофила «с тыла» и отщепление уходящей группы происходят одновременно
- Пример реакции

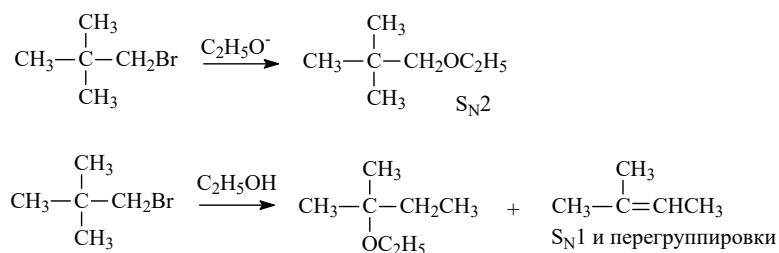


- Профиль поверхности потенциальной энергии



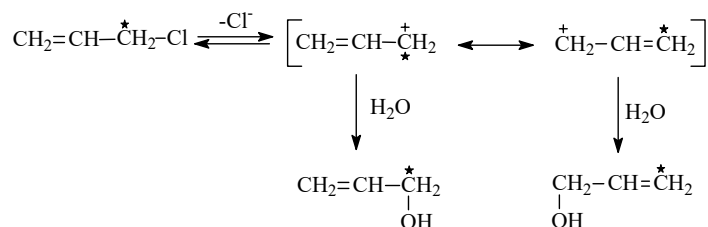
- $V = k[RHal][Nu]$
- Стереохимия: обратная конфигурация асимметрического атома углерода. Вальденовское обращение.
- Перегруппировки невозможны.
- Хорошо реализуется для первичных алкилгалогенидов (минимальные стерические препятствия).
- Оптимальны полярные апротонные растворители. Такие растворители не сольватируют исходный нуклеофил, но сольватируют переходное состояние в S_N2 .

Пример. Неопентилбромид медленно реагирует с этилат-ионом по механизму S_N2 с образованием этилнеопентилового эфира. С этиловым спиртом он также медленно (поскольку стерически напряжен) реагирует с образованием только продуктов перегруппировки. Во втором случае вместо механизма S_N2 реализуется механизм S_N1 , поскольку этиловый спирт является более слабым нуклеофилом, к тому же спирт – протонный растворитель, как было сказано выше, способствует S_N1 .



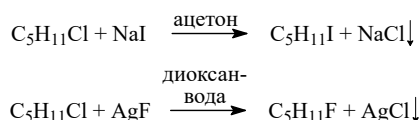
Важно отметить, что для аллильных и бензильных галогенидов реализуются механизмы и S_N2 , и S_N1 . Это связано с тем, что данные галогениды первичные (что облегчает протекание замещения по S_N2), а соответствующие карбокатионы резонансно стабилизированы.

Пример: нуклеофильное замещение в аллилхлориде. Продукт этого замещения один – аллиловый спирт, но, если провести эксперимент с меченым аллилхлоридом, то по содержанию метки продуктов будет два, что подтверждает частичное протекание реакции по механизму S_N1 .



Реакция Финкельштейна

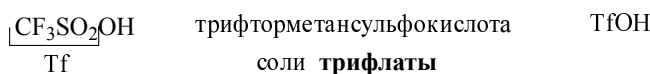
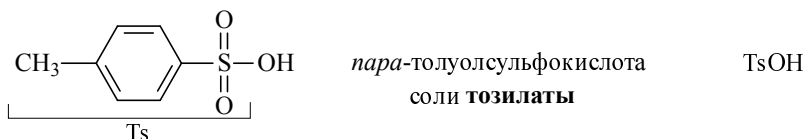
Хотя хлор является плохой уходящей группой в сравнении с йодом, эта реакция возможна. Движущей силой здесь является разница в растворимости: йодид натрия растворим в ацетоне, в то время как хлорид (или бромид) натрия нерастворимы. За счет этого равновесие смещено в сторону образования продуктов.



Влияние уходящей группы

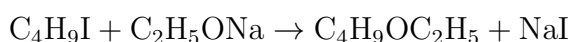
В первом приближении определяется стабильностью аниона. Поэтому хорошей уходящей группой является анион сильной кислоты.

Например, OH^- – плохая уходящая группа, поскольку сопряженная кислота H_2O – слабая кислота. А OTs^- или OTf^- отличные уходящие группы, поскольку сопряженные кислоты TsOH и TfOH очень сильные.



Рассмотрим примеры реакций нуклеофильного замещения.

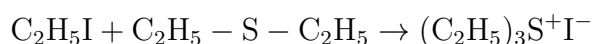
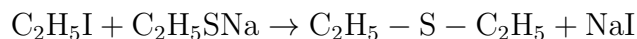
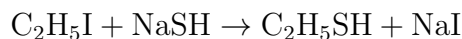
1) **Реакция Вильямсона** (получение простых эфиров).



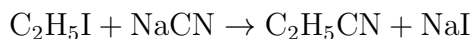
- 2) Получение сложных эфиров из солей карбоновых кислот



- 3) Получение меркаптанов и сульфидов.



- 4) Получение аминов (будет рассмотрено в теме Амины)
5) Получение производных ацетилена (было рассмотрено в теме Алкины)
6) Получение цианидов

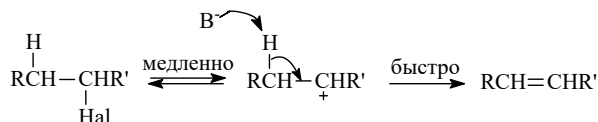


Реакции элиминирования

В случае, если нуклеофил является основанием, то у процесса нуклеофильного замещения по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$ появляется конкурирующий процесс элиминирования по механизму $\text{E}1$, а у процесса по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ появляется конкурирующий процесс элиминирования по механизму $\text{E}2$. Рассмотрим суть этих процессов и выделим основные факторы, определяющие направление реакции по тому или иному механизму.

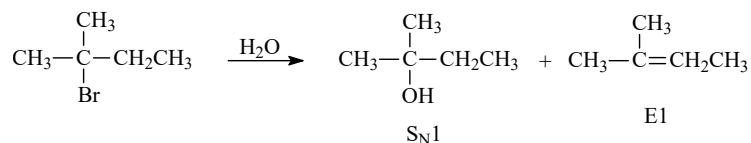
Общая характеристика $\text{E}1$

- Сущность механизма: Алкилгалогенид медленно диссоциирует на карбокатион (интермедиат) и галоген-анион. Далее основание быстро отщепляет протон в β -положении от карбокатионного центра. Отметим, что первая стадия механизма абсолютно такая же, как в $\text{S}_{\text{N}}1$. Отсюда вывод, что природа уходящей группы никак не влияет на соотношение $\text{S}_{\text{N}}1/\text{E}1$.



- $V = k[\text{RHal}]$ аналогично $\text{S}_{\text{N}}1$

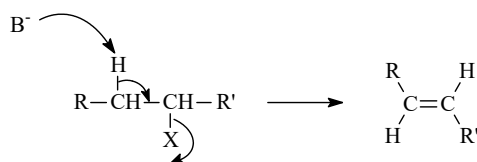
- Региохимия. Преимущественно образуется более термодинамически устойчивый (наиболее замещенный) алкен (**правило Зайцева**).



- Стереохимия. Всегда образуется смесь *цис*-/*транс*-алкенов.
- Образование перегруппированных продуктов (как в $\text{S}_{\text{N}}1$).
- В $\text{S}_{\text{N}}1$ роль нуклеофила часто играл растворитель, в $\text{E}1$ роль основания также обычно играет растворитель.
- Можно использовать те же растворители, что и в $\text{S}_{\text{N}}1$. Но нужно учесть, что $\text{E}1$ способствуют ненуклеофильные растворители или основания. Это стерически затрудненные соединения, которые способны принимать протон (потому что он очень маленького размера), но не способны присоединиться к карбокатиону.
- Хорошо реализуется для третичных алкилгалогенидов (стабилизация карбокатиона). Важно отметить, что, если третичный (или любой другой) алкилгалогенид обрабатывают сильным основанием, то механизм всегда $\text{E}2$ (об этом в общей характеристике $\text{E}2$).

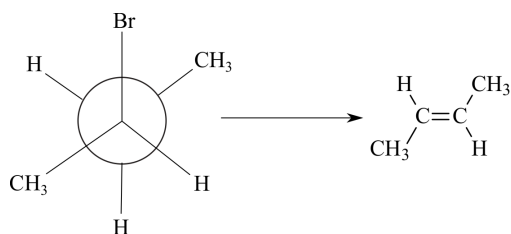
Общая характеристика $\text{E}2$

- Сущность механизма: Удаление галогенид-иона и отрыв протона в β -положении под действием основания происходят синхронно.



- $V = k[\text{RHal}][\text{B}^-]$ аналогично $\text{S}_{\text{N}}2$
- Региохимия. Зависит от ряда факторов. Более сильные и стерически затрудненные основания удаляют наиболее доступный (наиболее гидрогенизированный) протон с образованием наименее замещенного алкена (**правило Гофмана**). Аналогичный эффект оказывают сильноакцепторные уходящие группы (примеры в лекции 8). В остальных случаях образуют наиболее термодинамически стабильные (т.е. наиболее замещенные) алкены (**правило Зайцева**).

- Стереохимия. Обычно сильно преобладает *транс*-алкен, поскольку E2-элиминирование возможно только из *анти*-конформации исходного алкилгалогенида.

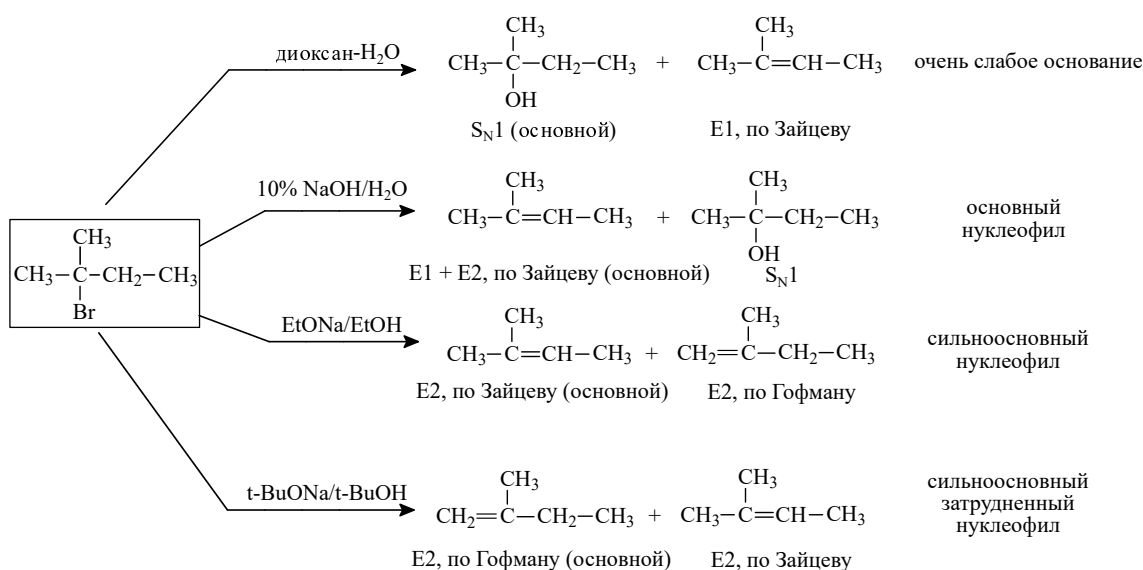


- Образование перегруппированных продуктов невозможно.

Лекция 8. Спирты

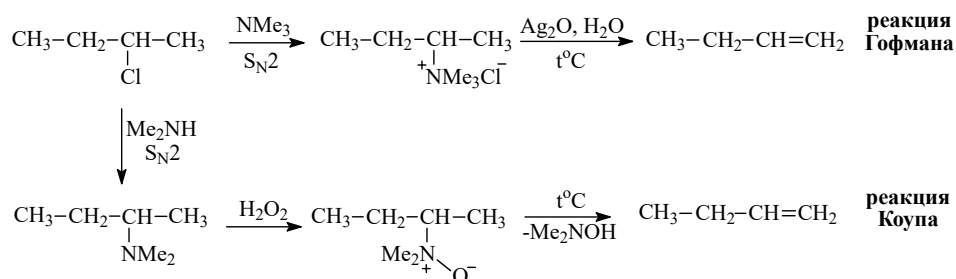
Элиминирование (продолжение лекции 7)

Следующий пример иллюстрирует влияние силы основания на характер элиминирования. Слабые неосновные нуклеофилы способствуют протеканию нуклеофильного замещения по механизму S_N1 , доля продукта элиминирования невелика. С повышением основности нуклеофила или среды увеличивается доля продукта элиминирования, происходит и изменение механизма с $E1$ на $E2$, поскольку с ростом силы основания увеличивается скорость удаления протона. Для очень сильных оснований и для стерически затрудненных оснований реализуется только механизм $E2$, при этом определяющим становится кинетический фактор: основание удаляет пространственно наиболее доступный протон, и основным продуктом становится продукт элиминирования по Гофману.

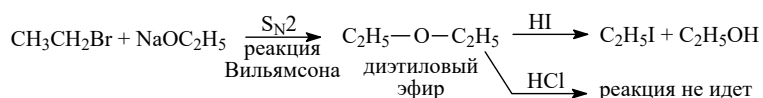


Таким образом, **повышение основности среды или нуклеофила способствует протеканию элиминирования.**

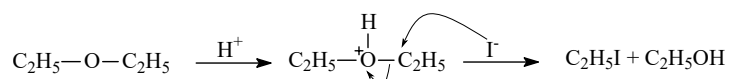
Чем более электроноакцепторной является уходящая группа, тем больше поляризуется связь $\alpha\text{-C-H}$, соответственно ускоряется отщепление протона в механизме $E2$. На арену снова выходит кинетический фактор – происходит отщепление наиболее пространственно доступного протона. В следующих примерах (в реакции Гофмана и реакции Коупа) уходящие группы NMe_3^+ и $^+\text{NMe}_2\text{-O}^-$ являются сильными электронными акцепторами. Происходит элиминирование с удалением наиболее стерически доступного протона с образованием алкенов по правилу Гофмана.



Понимание механизмов нуклеофильного замещения и элиминирования помогает понять закономерности многих важных химических превращений в органической химии. Например, известно, что диэтиловый эфир расщепляется йодистым водородом, но не раскрывается хлороводородом.

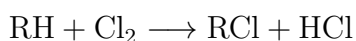


Расщепление простого эфира начинается с протонирования атома кислорода. Далее йодид-анион, как нуклеофил, замещает группу $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$. Хлорид-анион является более слабым нуклеофилом (меньше радиус, хуже отдает электроны) и не расщепляет простые эфиры.

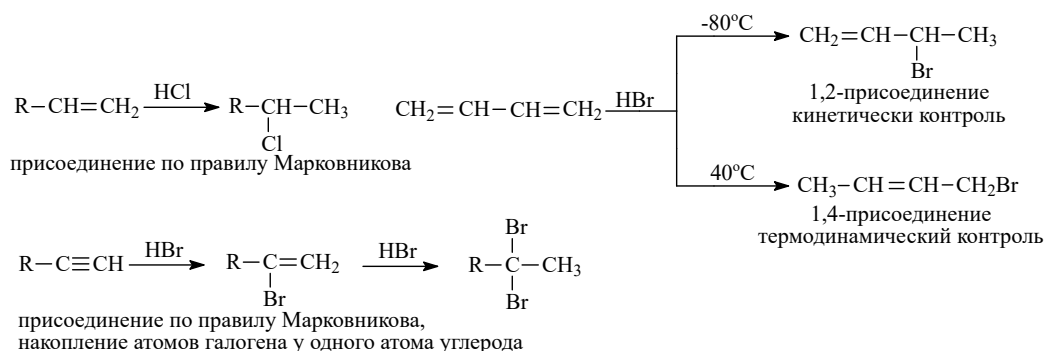


Получение галогенпроизводных

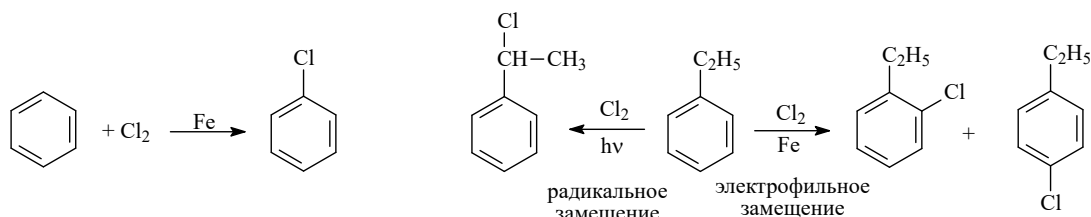
- 1) Радикальное хлорирование предельных углеводородов S_R



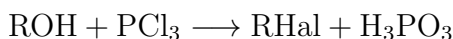
- 2) Электрофильное присоединение галогенов или галогеноводородов по правилу Марковникова к кратным связям Ad_F .



- 3) Электрофильное галогенирование ароматических соединений S_E .



4) Замещение OH-группы на галоген в спиртах

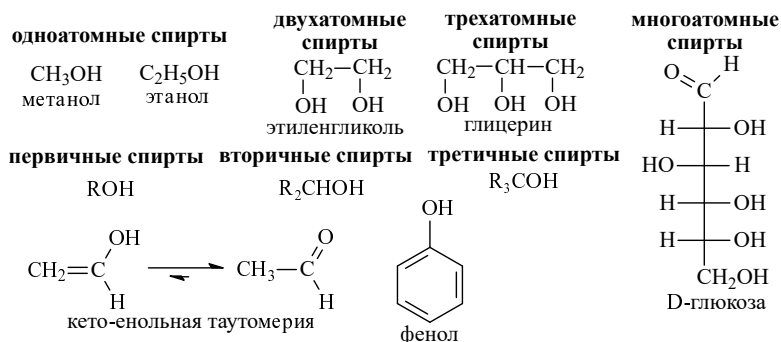


5) Взаимодействие альдегидов и кетонов с PCl_5



Спирты

Спирты – соединения, содержащие одну или несколько гидроксильных групп. Классификация спиртов. По количеству OH-групп: одноатомные, двухатомные, трехатомные, многоатомные. По числу заместителей у α -углеродного атома: первичные, вторичные, третичные.



Как правило, неустойчивы спирты, в которых гидроксильная группа находится при двойной углерод-углеродной связи, такие спирты вследствие *кето-енольной* таутомерии (равновесие между енолами и карбонильными соединениями) почти полностью переходят в альдегиды и кетоны, поскольку карбонильная функция является термодинамически выгодной. Из этого правила есть исключения. Например, фенолы устойчивы именно с гидроксильной группой, и в данном случае термодинамически выгодно сохранение ароматической системы.

Хлорэтан имеет молекулярную массу 64.5 г/моль и кипит при 12°C, т.е. при комнатной температуре является газом. Этанол имеет молекулярную массу 46 г/моль и кипит при 78°C. Такая аномально высокая температура кипения объясняется тем, что спирты образуют водородные связи, на разрушение которых требуется дополнительная энергия.

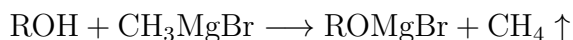
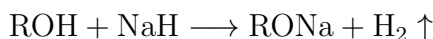
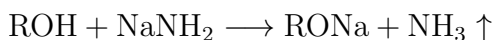
Химические свойства спиртов

- 1) ОН-кислотность
- 2) На атоме кислорода гидроксильной группы есть неподеленные электронные пары (НЭП), значит, спирты могут быть нуклеофилами и основаниями
- 3) Связь С-О сильно поляризована, возможен разрыв этой связи в реакциях нуклеофильного замещения и элиминирования
- 4) Окисление спиртов

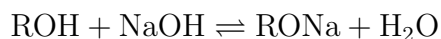
1) ОН-кислотность. Спирты реагирует с щелочными металлами, например, с натрием, с образованием солей спиртов – алкоголятов.



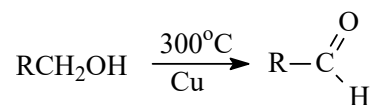
С менее активными металлами, например, с магнием спирты уже не реагируют. Поэтому их абсолютируют кипячением над магнием (вода, содержащаяся в спирте, с магнием при нагревании реагирует). Спирты также активно реагируют с амидами и гидридами металлов, с реактивом Гриньяра.



Получить алкоголяты прямым действием щелочи на спирты нельзя, так как при этом устанавливается равновесие (по кислотности вода и этанол примерно одинаковы):



2) Окисление спиртов. При пропускании паров спиртов над медным катализатором при нагревании протекает реакция дегидрирования, и из спиртов образуются карбонильные соединения.

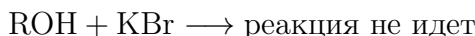


Оксид меди также окисляет спирты до альдегидов или кетонов, сам при этом восстанавливается до металлической меди (горячую черную медную проволоку опускают в этанол, поверхность проволоки становится золотистой вследствие восстановления оксида меди до меди).

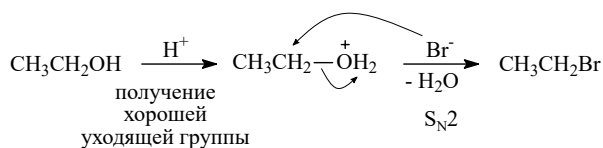
Перманганат калия в кислой среде окисляет первичные спирты до карбоновых кислот, вторичные спирты – до кетонов



3) Реакции нуклеофильного замещения. OH-группа является очень плохой уходящей группой и обычные реакции нуклеофильного замещения со спиртами не идут.



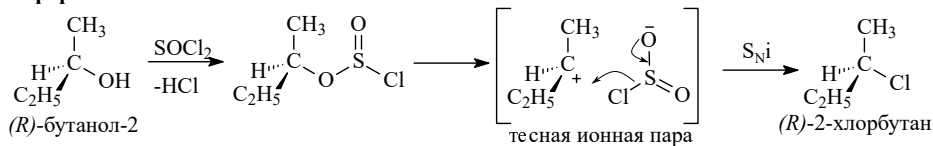
Нуклеофильное замещение OH-группы возможно только в присутствии сильных кислот Льюиса. Роль кислот Льюиса заключается в том, чтобы превратить плохую уходящую группу OH⁻ в молекулу воду, которая является хорошей уходящей группой.



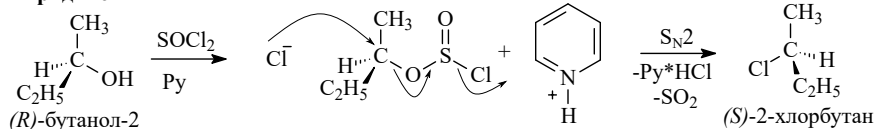
Ряд активности галогеноводородов: $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl} > \text{HF}$

Интересна реакция спиртов с SOCl_2 . Реакция в эфире протекает с сохранением конфигурации по механизму внутримолекулярного нуклеофильного замещения через тесную ионную пару. Реакция в пиридине протекает по механизму $\text{S}_\text{N}2$ с обращением конфигурации.

В эфире:



В пиридине:

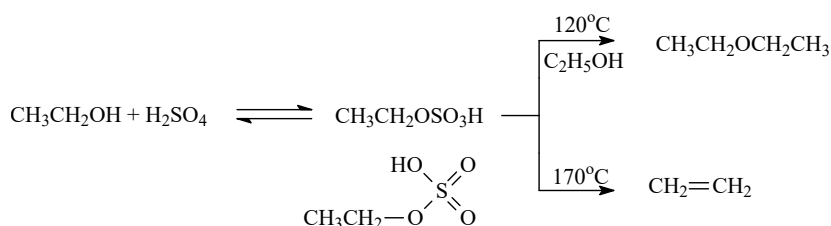


Лекция 9. Спирты (продолжение)

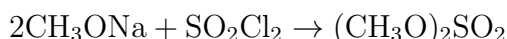
Сложные эфиры

Сложные эфиры карбоновых и неорганических кислот – продукты замещения ОН-группы кислоты на остаток спирта.

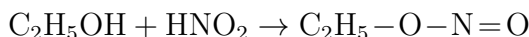
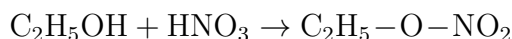
Например, при нагревании спирта с серной кислотой образуется сложный эфир серной кислоты. Затем, в зависимости от температуры, возможна либо межмолекулярная дегидратация (температура невысокая, продукт – простой эфир), либо внутримолекулярная дегидратация (температура высокая, продукт – алкен). Реакция спирта и кислоты с образованием сложного эфира носит название **реакции этерификации**.



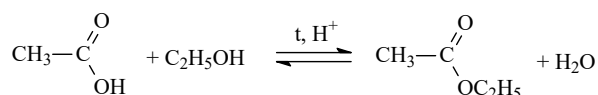
Получить диметиловый эфир серной кислоты по реакции этерификации не получится. Его получают взаимодействием хлористого сульфурила с метилатом натрия.



Возможно образование сложных эфиров и с азотной, и с азотистой кислотами.



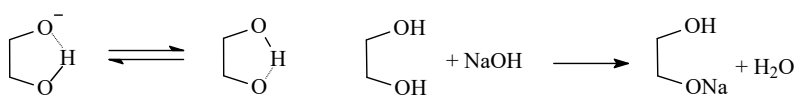
Другой важный пример – получение сложных эфиров карбоновых кислот.



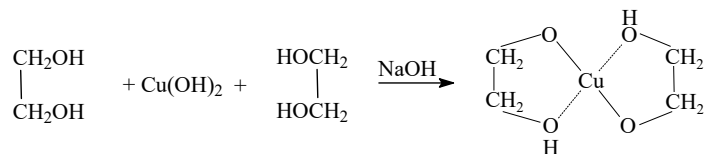
Двухатомные спирты

Способы получения диолов (гликолей) уже были в лекции 2 (реакции Вагнера и Прилежаева, раскрытие эпоксидов). Рассмотрим химические свойства диолов.

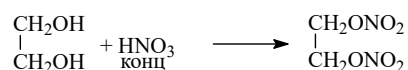
- 1) Двухатомные спирты *более кислые*, чем одноатомные, что объясняется стабилизацией соответствующего аниона. Поэтому они реагируют с щелочами с образованием солей – **гликолятов**.



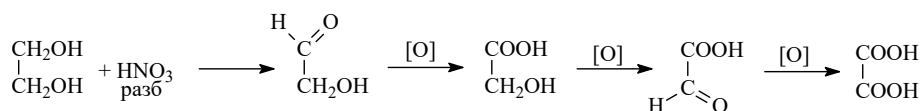
Гликоли реагируют с гидроксидом меди (II) в щелочной среде с образованием комплексных гликолятов ярко-синего цвета (качественная реакция).



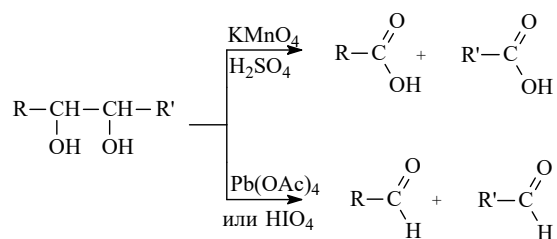
- 2) С концентрированной азотной кислотой этиленгликоль образует сложный эфир.



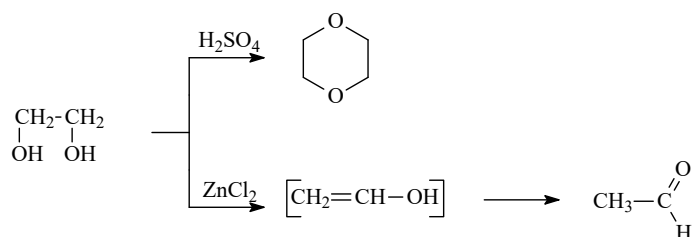
С разбавленной азотной кислотой (недостаточная концентрация для реакции этерификации) происходит последовательное окисление гидроксильных групп.



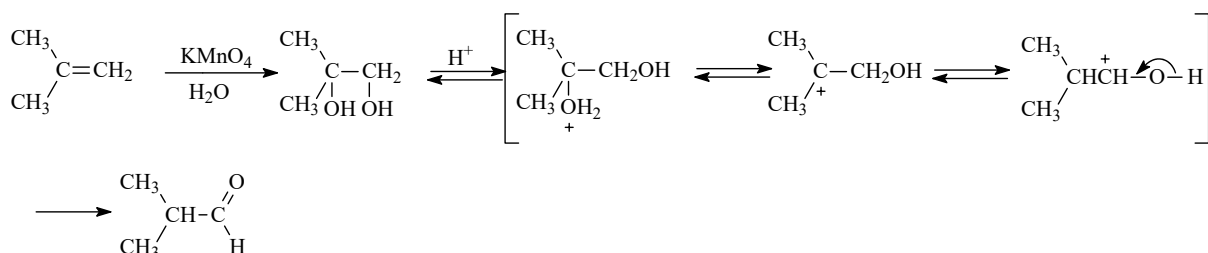
- 3) Окисление диолов в жестких условиях (перманганат калия в кислой среде) протекает подобно алкенам с разрывом С-С связи и образованием двух карбоновых кислот. Более практически значимо окислительное расщепление с образованием двух альдегидов. Его проводят действием тетраацетата свинца или йодной кислоты.



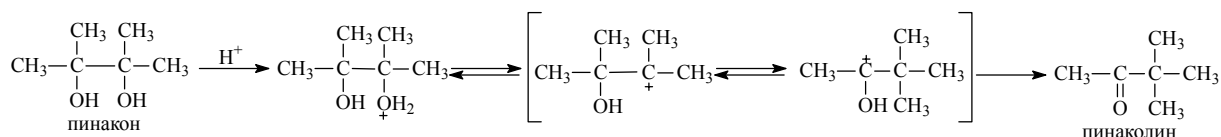
- 4) Для диолов, как и для обычных спиртов, характерны внутримолекулярный и межмолекулярный варианты дегидратации. Межмолекулярную дегидратацию проводят в присутствии концентрированной серной кислоты (продукт – циклический эфир). Внутримолекулярную дегидратацию проводят действием хлорида цинка, при этом образующийся енол неустойчив и изомеризуется в альдегид или кетон.



Очень часто такие реакции сопровождаются перегруппировками.

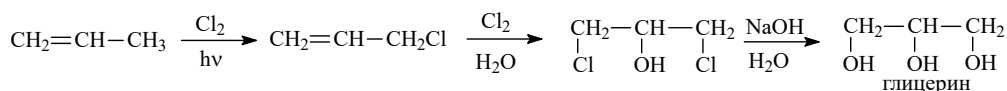


Пинакон-пинаколиновая перегруппировка

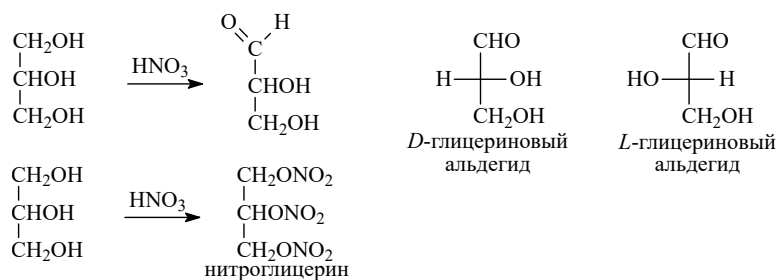


Глицерин

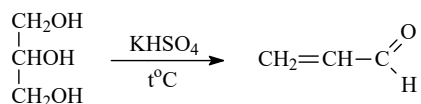
Получение глицерина



Химические свойства глицерина похожи на свойства этиленгликоля: аналогичные реакции с щелочами, с гидроксидом меди, с разбавленной и концентрированной азотной кислотой. Отметим, что с азотной кислотой глицерин образует тринитрат — нитроглицерин, использующийся в настоящее время в производстве взрывчатых веществ и в медицине.

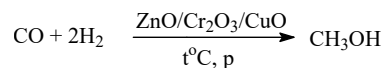


При дегидратации глицерина образуется акролеин (пропеналь).

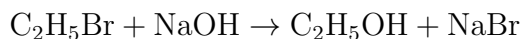


Способы получения спиртов

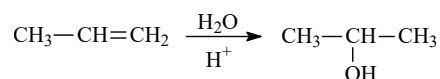
- 1) Метанол в промышленности получают из «синтез-газа»:



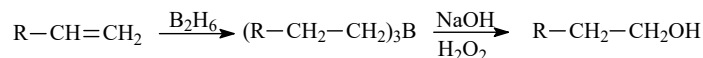
- 2) Щелочной гидролиз галогеналканов



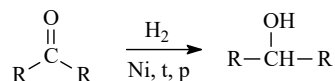
- 3) Гидратация алкенов



- 4) Присоединение гидридов бора к алкенам с последующим гидролизом (против правила Марковникова).



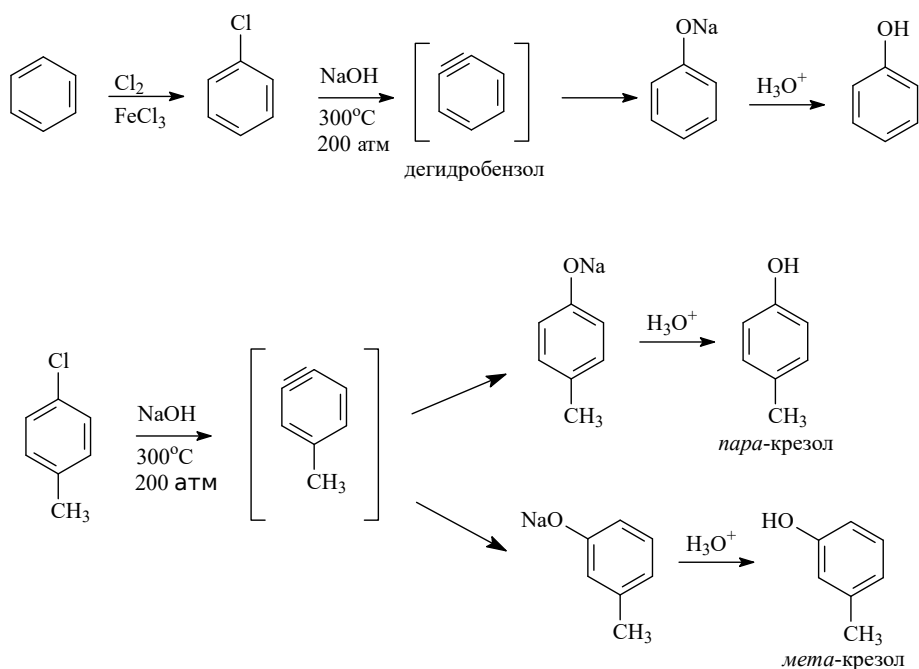
- 5) Восстановление карбонильных соединений. В качестве восстановителей используют водород на никелевом или платиновом катализаторах, алюмогидрид лития (LiAlH_4), боргидрид натрия (NaBH_4).



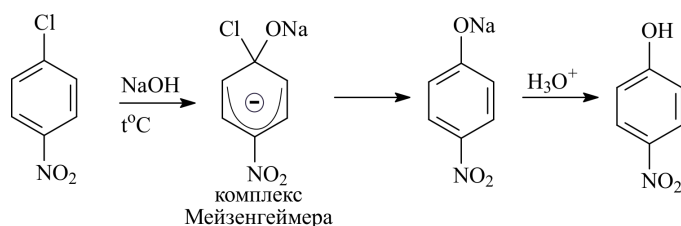
Лекция 10. Фенолы

Способы получения фенолов

1) Фенолы можно получить **щелочным гидролизом арилгалогенидов** в очень жестких условиях. Экспериментально было показано, что реакция идет **по ариновому механизму** (отщепление-присоединение), который реализуется в отсутствие сильных акцепторов в ароматическом кольце.

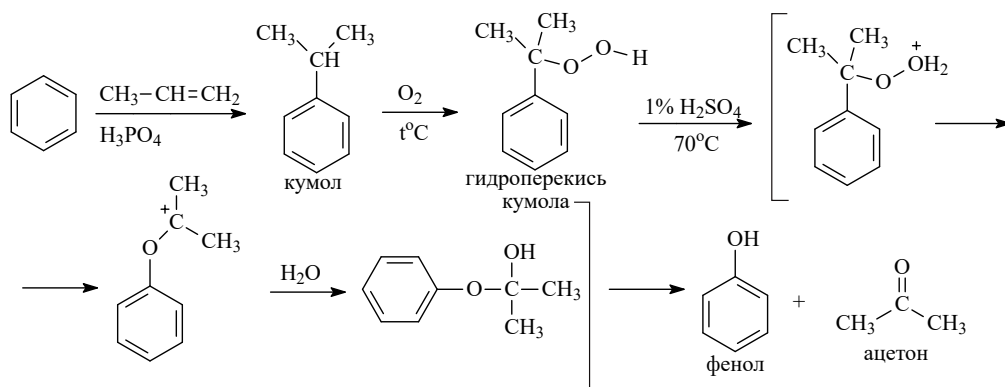


Введение электроноакцепторных заместителей увеличивает скорость замещения галогена. В этом случае реакция протекает по механизму **присоединения-отщепления** или $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$, т.е. через образование промежуточного **комплекса Мейзенгеймера**.

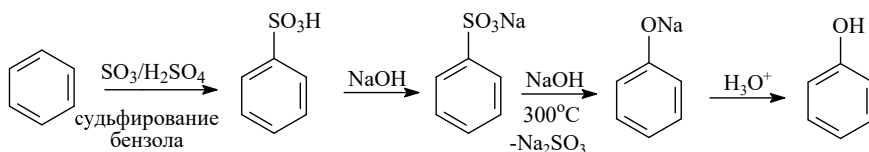


2) **Кумольный метод** получения фенола. Это современный промышленный метод получения фенола.

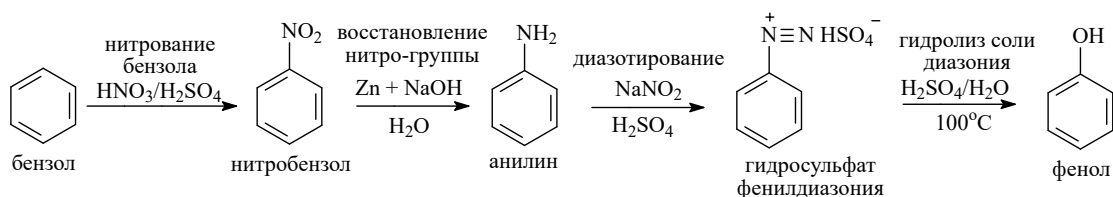
Исходный кумол получают алкилированием по Фриделю-Крафтсу бензола пропиленом. Кумол окисляют кислородом воздуха при нагревании до гидроперекиси. Полученную гидроперекись разлагают разбавленной серной кислотой при 70°C .



3) Щелочное плавление солей сульфокислот.



4) Гидролиз солей диазония. Это простой лабораторный метод, который заключается в диазотировании анилинов с последующим разложением солей диазония в растворе серной кислоты.



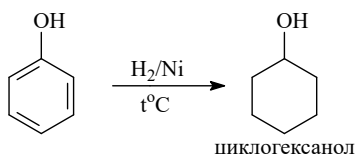
Химические свойства фенолов

Для фенола характерны следующие химические свойства:

- Реакции восстановления (как ненасыщенное соединение)
- ОН-кислотность
- Наличие неподеленной электронной пары (НЭП) на атоме кислорода, т.е. нуклеофильность
- Реакции электрофильного ароматического замещения
- Реакции окисления

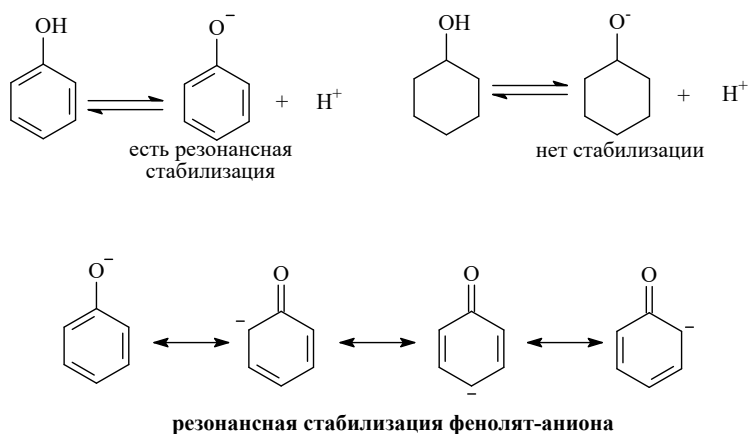
1) Восстановление

Фенолы гидрируют водородом на никелевом катализаторе.

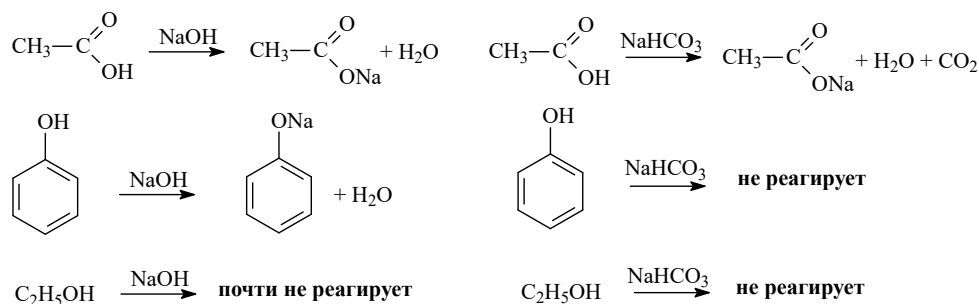


2) OH-кислотность фенола

Фенол – более сильная кислота, чем спирты. Это объясняется **резонансной стабилизацией фенолят-аниона**.

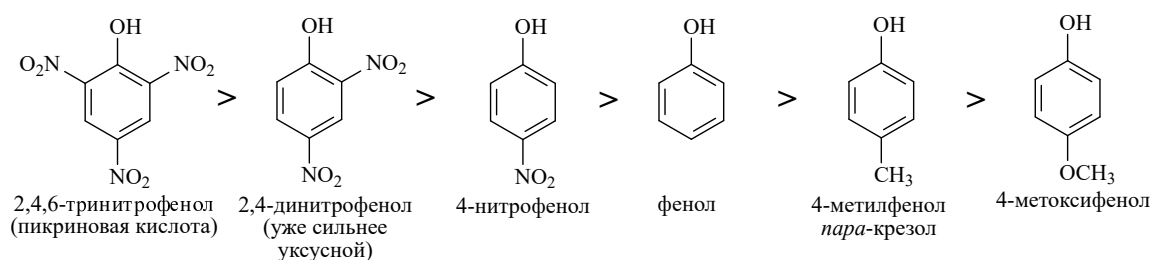


Водный раствор фенола дает слабую кислую реакцию среды. Раствор фенола при попадании на кожу человека вызывают химические ожоги. Поэтому фенол раньше называли **карболовой кислотой**. Фенол реагирует с водными растворами щелочей с образованием фенолятов. В то же время фенол более слабая кислота, чем угольная кислота, поэтому фенол не реагирует с содой (а, например, уксусная кислота с содой реагируют с выделением углекислого газа).

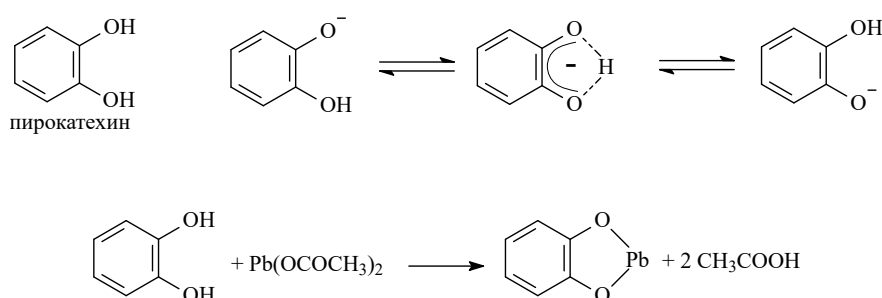


Ряд кислотности: уксусная кислота > угольная кислота > фенол > вода > спирты.

Кислотность фенолов зависит от заместителей в ароматическом кольце. Электроноакцепторные заместители повышают кислотность, электронодонорные заместители понижают кислотность.

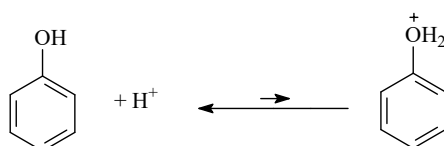


Примечательно, что кислотность пирокатехина оказывается существенно выше, чем у фенола, хотя молекула в целом более донорная. Если рассмотреть соответствующий анион, то протон соседней ОН-группы способен мигрировать заряженной группе O^- , частично понижая его заряд. Это явление называется **орто-эффектом**. Пирокатехин способен вытеснять даже уксусную кислоту из ее солей.

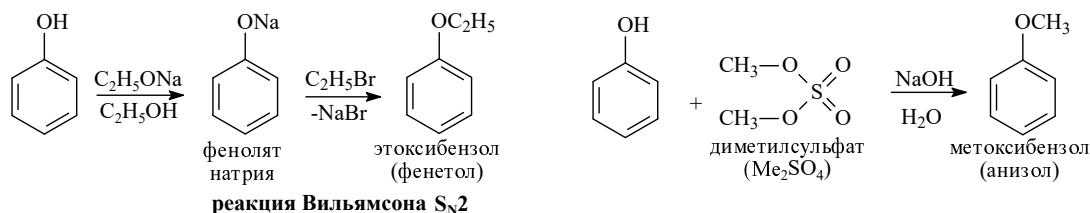


3) Нуклеофильные свойства фенола

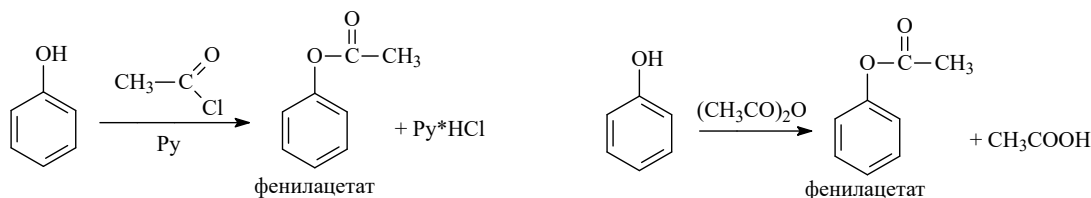
Неподеленная электронная пара ОН-группы фенола находятся в сопряжении с ароматической системой и частично вовлечена в ароматическое кольцо. Поэтому фенолы являются **слабыми основаниями** (слабее спиртов) и **слабыми нуклеофилами**.



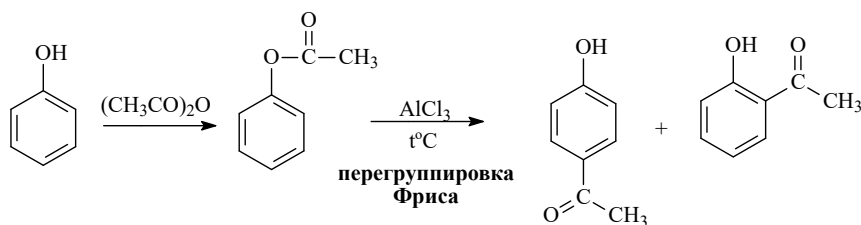
По этой же причине фенолы малореакционноспособны в реакциях нуклеофильного замещения в качестве нуклеофилов. Но реакции нуклеофильного замещения хорошо идут с фенолятами щелочных металлов (либо для нуклеофильного замещения проводят реакцию с фенолом в щелочной среде).



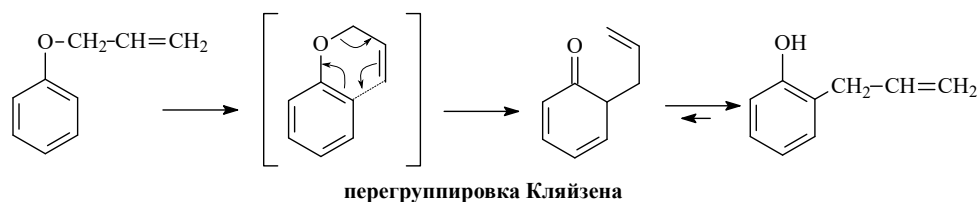
Фенолы **не вступают в реакцию этерификации** в отличие от обычных спиртов по причине низкой нуклеофильной активности. Фенол образует сложные эфиры только с сильными ацилирующими агентами – ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот.



Ацилирование в ароматическое кольцо в стандартных условиях обычно не происходит: катализатор AlCl_3 координируется по атому кислорода фенола и теряет активность. Получить продукты ацилирования по Фриделю-Крафтсу можно через **перегруппировку Фриса**, которая происходит при нагревании ариловых эфиров карбоновых кислот с AlCl_3 .

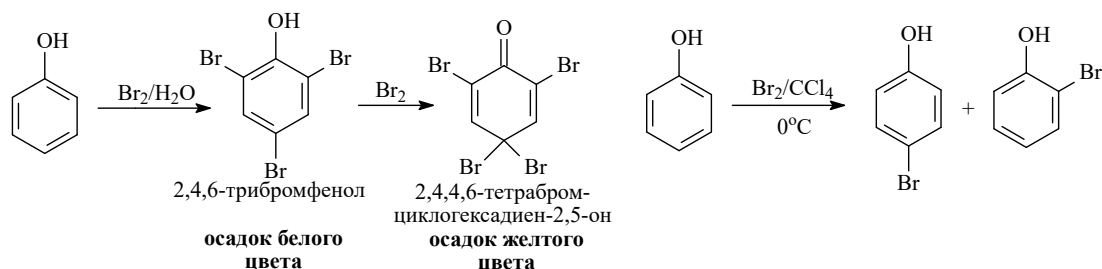


Другая интересная перегруппировка (**перегруппировка Кляйзена**) происходит при нагревании аллилфениловых эфиров при температуре 200°C и приводит к образованию *орто*-аллилфенолов. Полагают, что она протекает через шестичленное циклическое переходное состояние

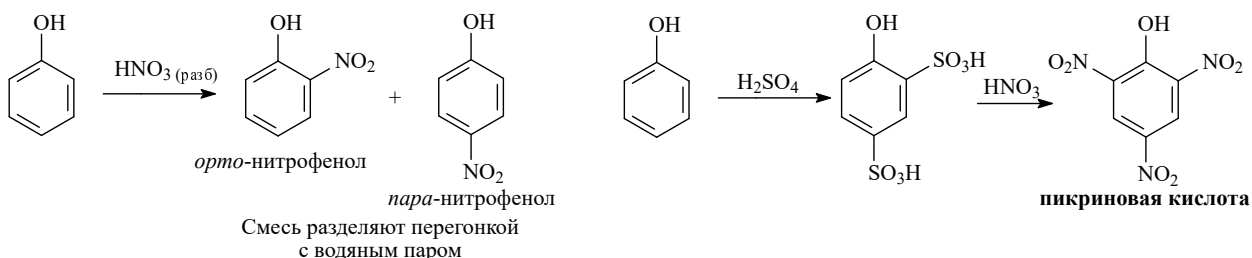


4) Реакции электрофильного замещения

Фенол чрезвычайно легко бромруется даже бромной водой. Реакцию невозможно остановить на стадии монобромпроизводного, фенол бромруется сразу до 2,4,6-tribromophenol (осадок белого цвета), а с избытком брома и до тетрабромпроизводного (осадок желтого цвета). Остановить бромирование фенола на стадии монобромпроизводного можно, для этого реакцию следуют проводить в неполярном растворителе при 0°C

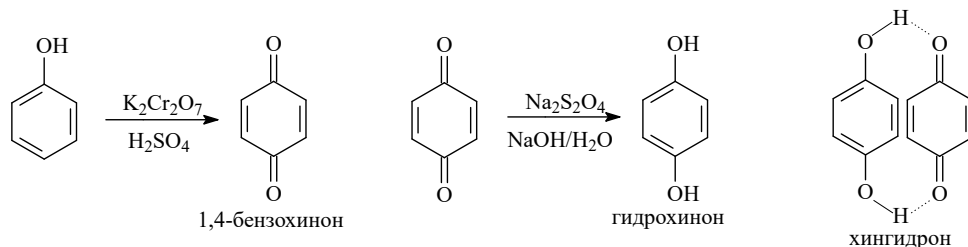


Фенол нитруют в разбавленной азотной кислоте. Полученную смесь *орто*- и *пара*-нитрофенолов можно разделить перегонкой с водяным паром, где отгоняется *орто*-изомер. Дальнейшее нитрование в разбавленной азотной кислоте не идет. Концентрированная азотная кислота окисляет фенол до хинона. Поэтому для получения 2,4,6-тринитрофенола (пикриновая кислота) используют другой метод: предварительно фенол сульфатируют. Сульфо-группы защищают фенол от быстрого окисления и при нитровании замещаются на нитро-группы (такое замещение называется *ипсо*-замещением).



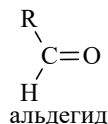
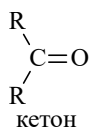
5) Реакции окисления

Фенол легко окисляется до *пара*-бензохинона. Обратная реакция восстановления протекает уже с образованием двухатомных фенолов (гидрохинон) и осложняется промежуточным образованием внутримолекулярного π -комплекса (комплекс с переносом заряда), который называется хингидродом и представляет собой аддукт 1 молекулы 1,4-бензохинона и 1 молекулы гидрохинона. Комплексы с переносом заряда обычно интенсивно окрашены, поскольку наблюдается поглощение в видимой области спектра, сопровождаемое обратимым обменом электрона между донором (гидрохинон) и акцептором (1,4-бензохинон).



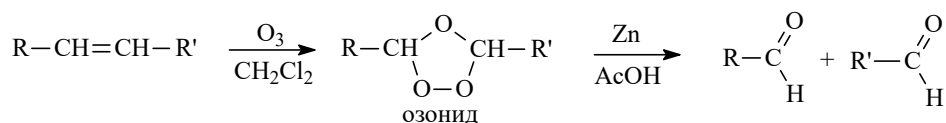
Лекция 11. Карбонильные соединения

Альдегиды и кетоны (общее название: карбонильные соединения) имеют в своем составе карбонильную группу C=O. Общая формула альдегидов и кетонов

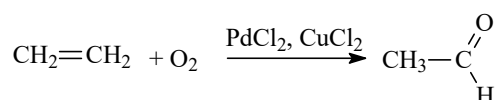


Способы получения карбонильных соединений

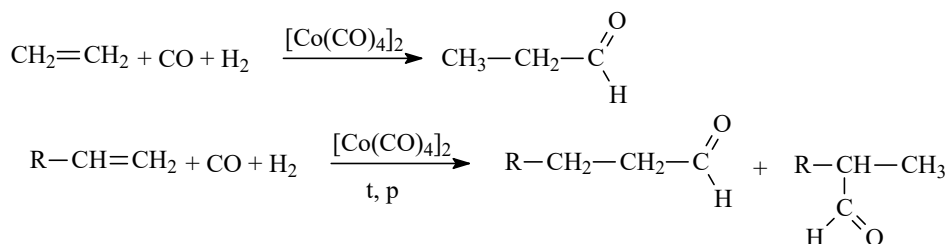
- 1) Озонолиз алкенов с восстановительным разложением озонидов



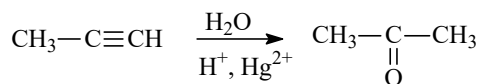
- 2) Уксусный альдегид в промышленности получают окислением этилена кислородом воздуха на палладиево-медном катализаторе.



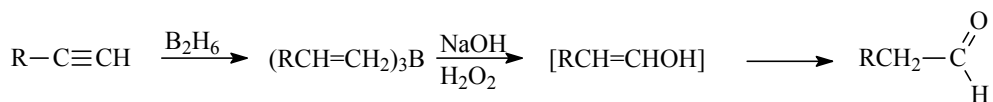
- 3) **Гидроформилирование.** Еще один каталитический процесс для получения альдегидов из алкенов, при этом карбонильное соединение имеет на 1 атом углерода больше, чем в исходном алкене. Из несимметричных алкенов образуется смесь двух альдегидов



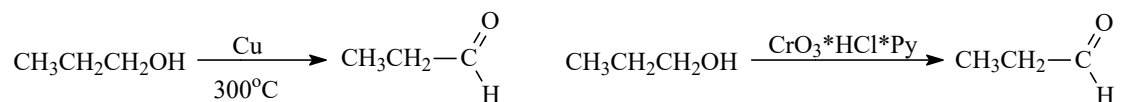
- 4) **Реакция Кучерова** (гидратация ацетилена). Была в лекции 3.



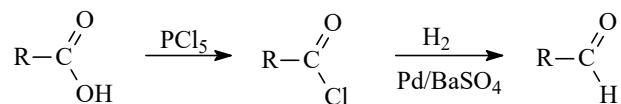
- 5) Получение альдегидов и кетонов гидроборированием ацетиленов с последующим окислительным расщеплением.



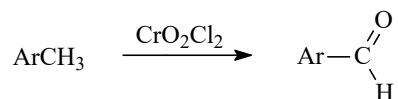
- 6) Для селективного окисления спиртов до альдегидов используют либо каталитическое дегидрирование (Cu , 300°C), либо специальные реагенты на основе соединений шестивалентного хрома: реагент Кори ($\text{CrO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{Py}$), реагент Саррета-Коллинза ($\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$), для α,β -непредельных альдегидов используют диоксид марганца MnO_2 .



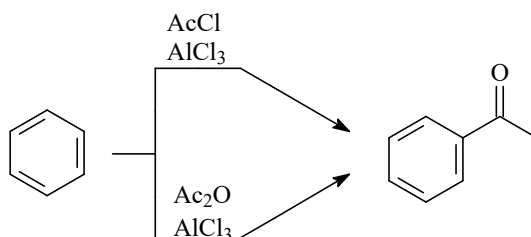
- 7) **Восстановление** хлорангидридов карбоновых кислот до альдегидов по **Розенмунду** (восстановитель – водород, катализатор – палладий на носителе – BaSO_4).



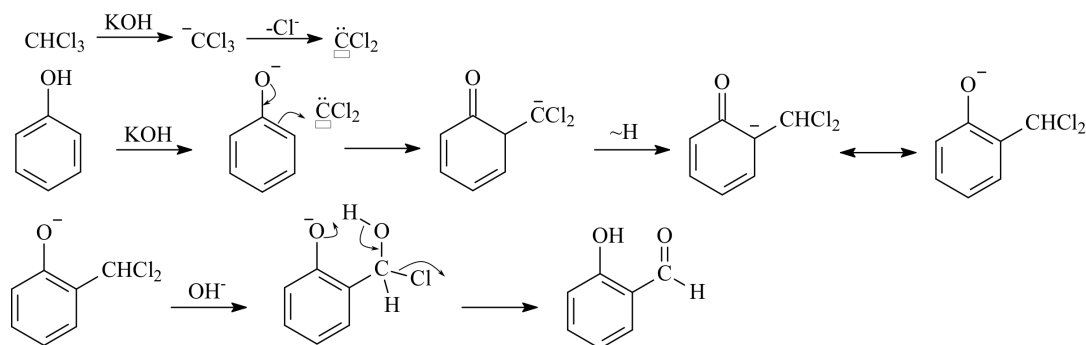
- 8) Реакция Этара: окисление метильной группы метилзамещенных ароматических соединений действием хромилхлорида



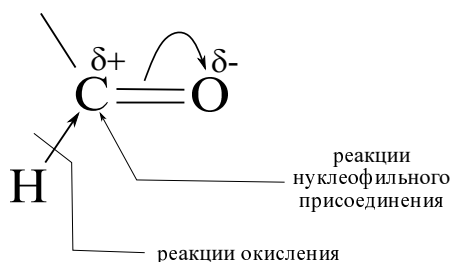
- 9) Ацилирование по Фриделю-Крафтсу. Была в лекции 5.



- 10) **Реакция Реймера-Тимана** (для фенолов). Это электрофильное замещение в фенолах, где в качестве электрофильной частицы выступает дихлоркарбен.



Химические свойства альдегидов и кетонов

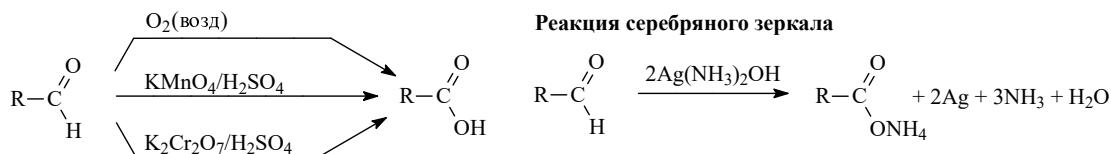


Связь C=O в карбонильных соединениях поляризована: более электроотрицательный атом кислорода «оттягивает» электронную плотность у атома углерода, в результате на атоме углерода наблюдается дефицит электронной плотности. Поэтому для карбонильных соединений характерны реакции нуклеофильного присоединения по атому углерода карбонильной группы.

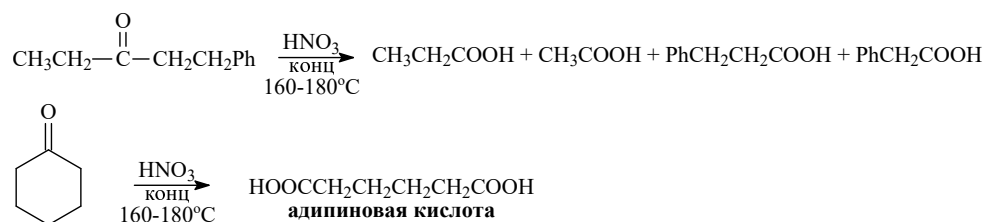
В случае альдегидов поляризована и связь C-H, поэтому следует ожидать, что такая связь будет легко окисляться. Кислотных свойств альдегиды, однако, не проявляют (соответствующий карбанион очень неустойчив).

Окисление карбонильных соединений

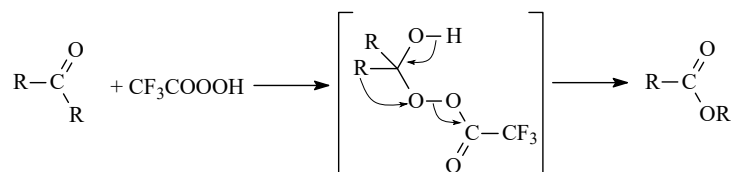
Альдегиды легко окисляются различными окислителями:



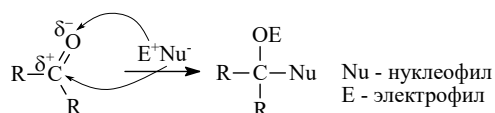
Кетоны устойчивы к действию окислителей. Реакция окисления кетонов требует жестких условий и всегда сопровождается разрывом C-C-связи (это не относится к галоформной реакции для метилкетонов, галоформная реакция будет рассмотрена в лекции 12). По правилу Попова при окислении несимметричных кетонов образуется смесь из 4-ех карбоновых кислот.



Значительно более интересны реакции окисления кетонов надкислотами, которые также сопровождаются разрывом С-С-связи и приводят к образованию сложных эфиров (**реакция Байера-Виллигера**).

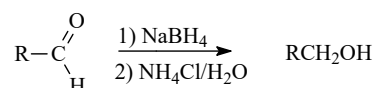


Реакции нуклеофильного присоединения к карбонильной группе можно выразить общей схемой:

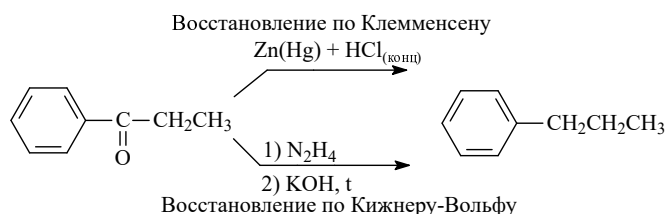


Восстановление карбонильных соединений

- 1) Восстановление карбонильных соединений до спиртов. Альдегиды восстанавливаются в первичные спирты, кетоны – во вторичные. В качестве восстановителей используют водород на металлическом катализаторе, NaBH_4 , LiAlH_4 .

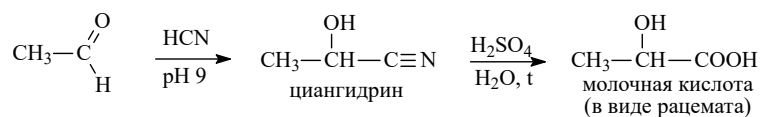


- 2) Восстановление карбонильных соединений до предельных углеводов. По **методу Клемменсена** восстановление проводят действием амальгамы цинка и соляной кислоты. По **методу Кижнера-Вольфа** кетон обрабатывают избытком гидразина, полученный гидразон без выделения нагревают с избытком щелочи в диэтиленгликоле.

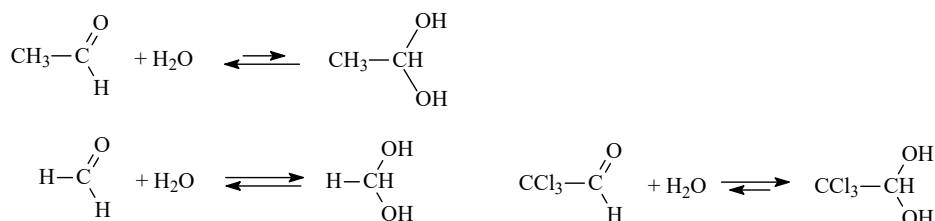


Примеры нуклеофильного присоединения

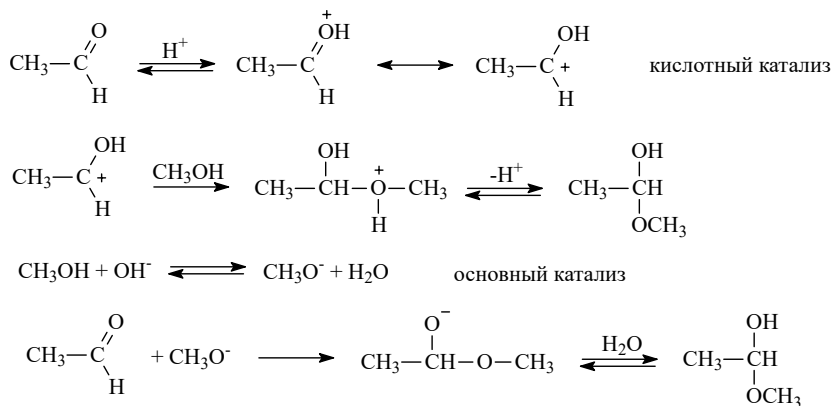
- 1) **Присоединения синильной кислоты.** Поскольку синильная кислота является слабой кислотой (концентрация CN^- мала), реакцию проводят при pH 8.5-9 либо используют буферную смесь HCN/KCN .



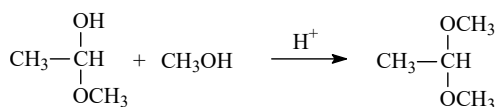
- 2) **Присоединение воды.** Вода в общем случае не присоединяется к карбонильным соединениям (равновесие сдвинуто в сторону карбонильного соединения), поскольку вода – слабый нуклеофил. Исключение: соединения с высокой карбонильной активностью (формальдегид, трихлоруксусный альдегид), которые вступают в реакцию даже со слабыми нуклеофилами.



- 3) **Присоединение спиртов.** Спирты присоединяются к карбонильным соединениям с образованием полуацеталей (для кетонов полукеталей). Реакция катализируется кислотами или основаниями. Кислоты повышают карбонильную активность кетона или альдегида, основания повышают нуклеофильную активность спирта (устанавливается равновесие с алколят-анионом, более сильным нуклеофилом).

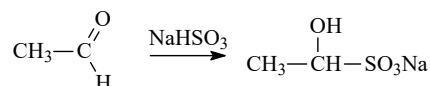


По механизму $\text{S}_{\text{N}}1$ в кислой среде гидроксильная группа может быть замещена на OR. Образующиеся соединения называются ацетальми (в случае кеталей равновесие сильно смещено влево).



Тиолы более сильные нуклеофилы, чем спирты, поэтому легко вступают в реакции присоединения и с альдегидами, и с кетонами.

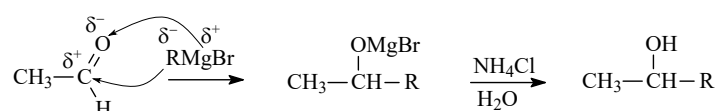
- 4) **Присоединение гидросульфита натрия.** В реакцию вступают альдегиды и метилкетоны.



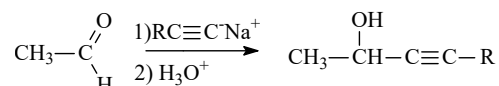
Отметим, что присоединение протекает именно с образованием связи C-S. Это объясняется принципом жестких-мягких кислот и оснований Пирсона: мягкий нуклеофильный центр (атом серы) присоединяется к мягкому электрофильному центру (атом углерода).

Бисульфитные производные используются для хранения альдегидов (они являются кристаллическими веществами). Регенерация альдегидов осуществляется обработкой бисульфитных производных щелочами.

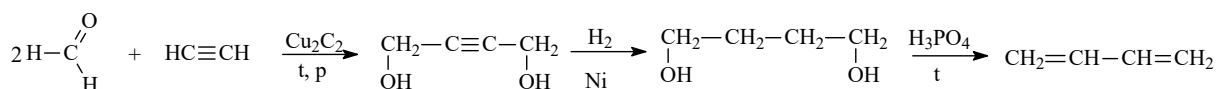
- 5) **Присоединение реактивов Гриньяра**



- 6) **Присоединение ацетиленидов щелочных металлов.** Ацетилениды щелочных металлов были получены в лекции 3.



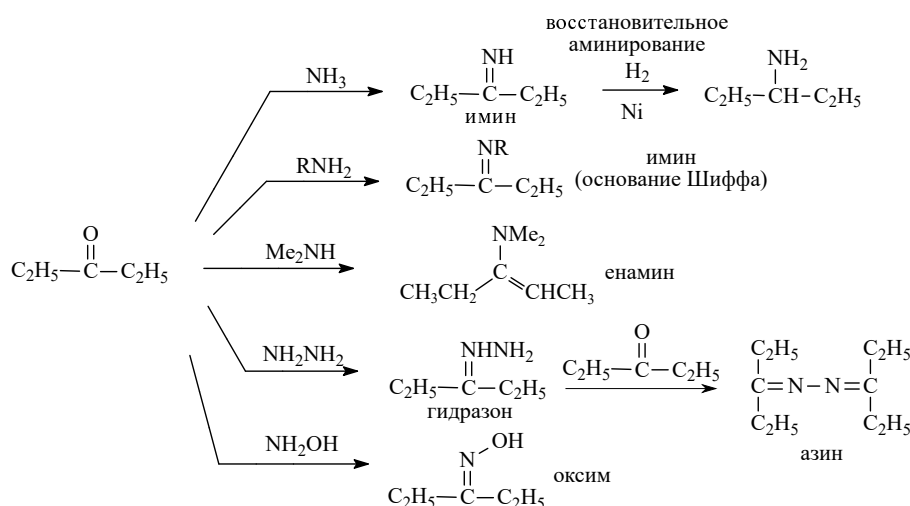
Синтез Фаворского-Реппе



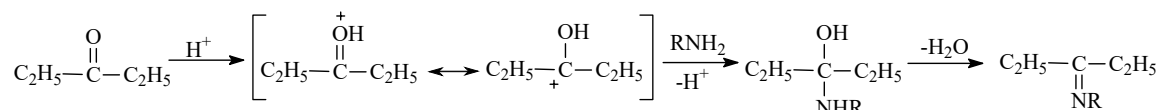
Лекция 12. Карбонильные соединения (продолжение)

Присоединение N-нуклеофилов

Карбонильные соединения присоединяют следующие N-нуклеофилы: аммиак (продукт имин, который неустойчив и легко полимеризуется, поэтому реакцию обычно проводят с последующим каталитическим восстановлением до амина), первичные амины (продукт имин, основание Шиффа), вторичные амины (продукт енамин), гидразины (продукты гидразоны), гидроксилламин (продукт оксимы).

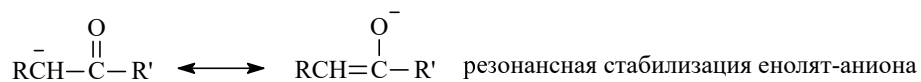


Важно отметить, что для повышения активности карбонильного соединения все эти реакции проводят в условиях кислотного катализа.



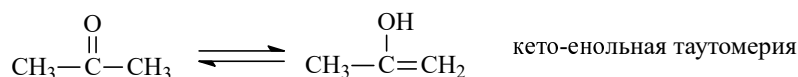
Кето-енольная таутомерия

Карбонильные соединения являются α-СН-кислотами вследствие **резонансной стабилизации** соответствующего аниона.

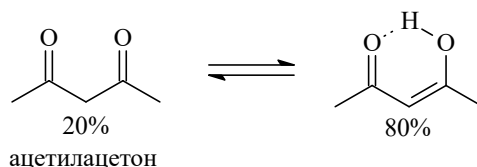


Следствием СН-кислотности является подвижность α-СН-протона – основная причина кето-енольной таутомерии, поскольку подвижный протон может обратимо мигрировать к неподеленной электронной паре кислорода.

Кето-енольная таутомерия – равновесие между карбонильным соединением и енолом, обусловленное α-СН-кислотностью. Чем больше СН-кислотность, тем больше доля енола в равновесной смеси карбонильное соединение/енола.

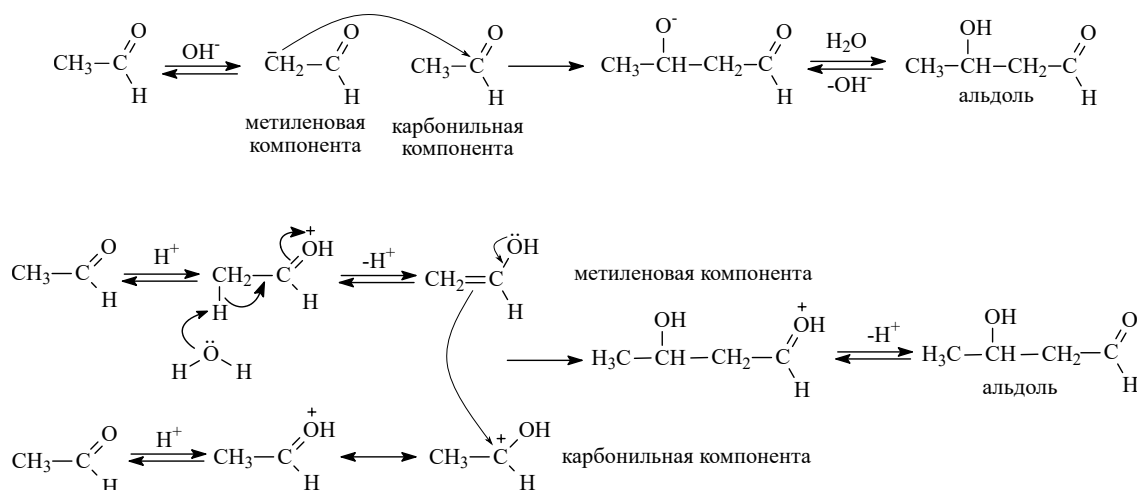


В ацетоне доля енола невелика (меньше десятой доли процента), а в ацетил-ацетоне доля енола уже 80%. Причина такой высокой доли енола заключается не только в резонансной стабилизации соответствующего аниона уже двумя карбонильными группами, но и в стабилизации самого енола в виде 6-членного цикла.

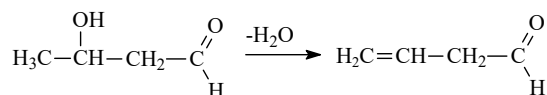


Альдольно-кетоновая конденсация

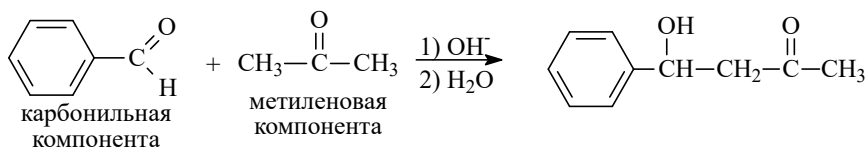
Альдольная конденсация – это конденсация двух молекул карбонильных соединений с образованием альдоля. Катализируется основаниями (повышение доли енолята, т.е. повышение активности метиленовой компоненты) и кислотами (повышение доли енола и активности карбонильной компоненты).



В кислой среде (или в щелочной при нагревании) происходит **кетоновая конденсация** – элиминирование молекулы воды.

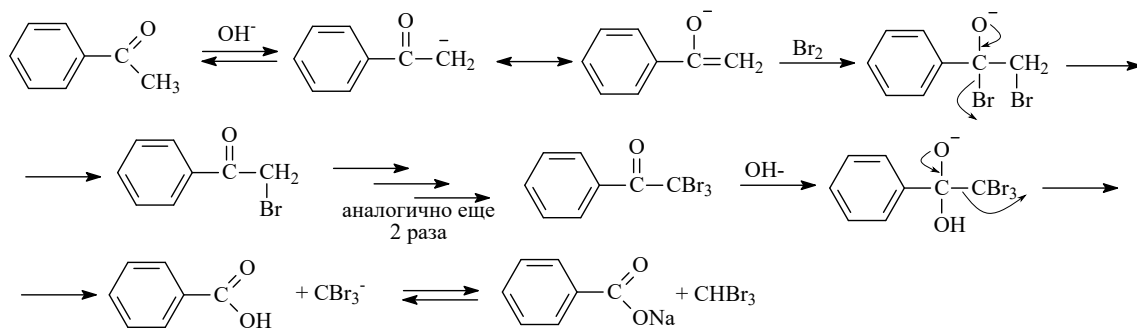


Заметим, если в реакции участвует 2 разных кетона, или 2 разных альдегида, или альдегид и кетон, то следует ожидать образование 3-4 продуктов (перекрестная конденсация и также альдегид или кетон могут конденсироваться сами с собой). Поэтому чаще используют такие альдегиды, которые могут быть только карбонильными компонентами и не содержат протонов у α -С-атомов. Такими альдегидами могут быть, например, бензальдегид, муравьиный альдегид.



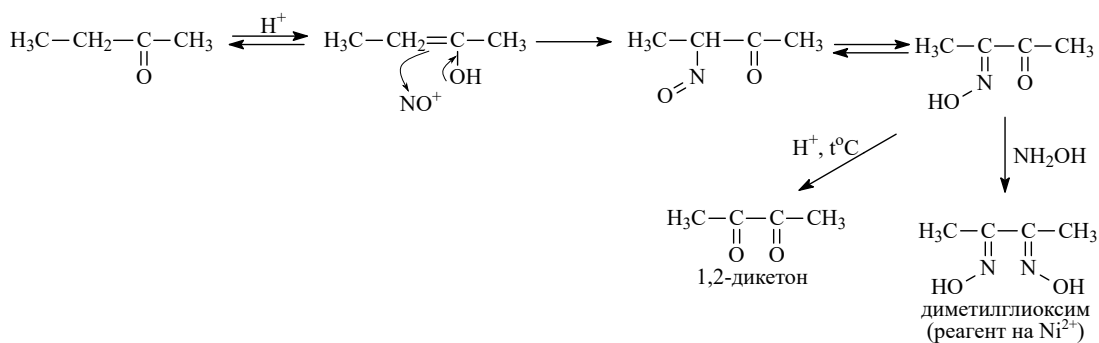
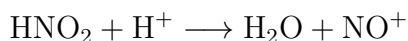
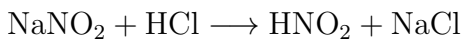
Галоформная реакция

Это реакция метилкетона с галогеном, которая приводит к исчерпывающему галогенированию α -СН-атома углерода с последующим расщеплением продукта.



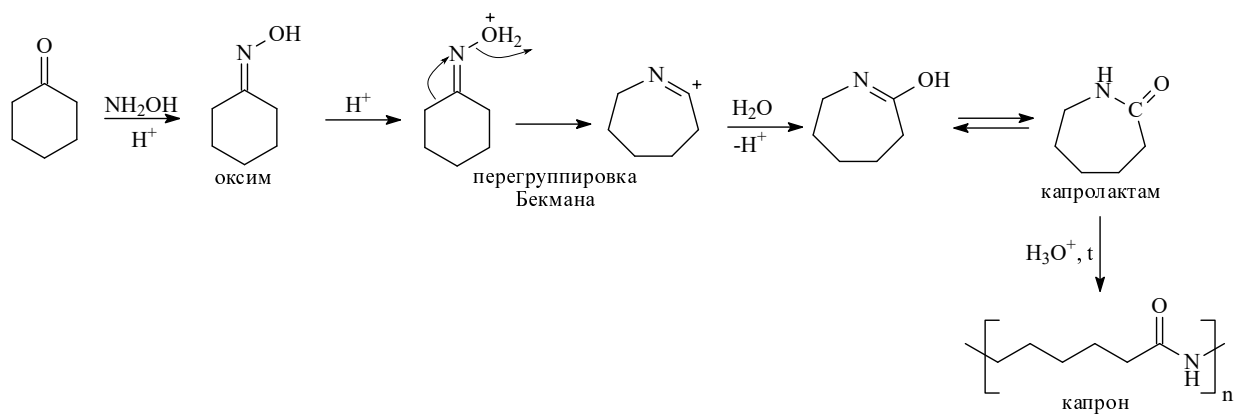
Йодоформ представляет собой желтый осадок, поэтому реакция используется для обнаружения метилкетонов.

Нитрозирование карбонильных соединений



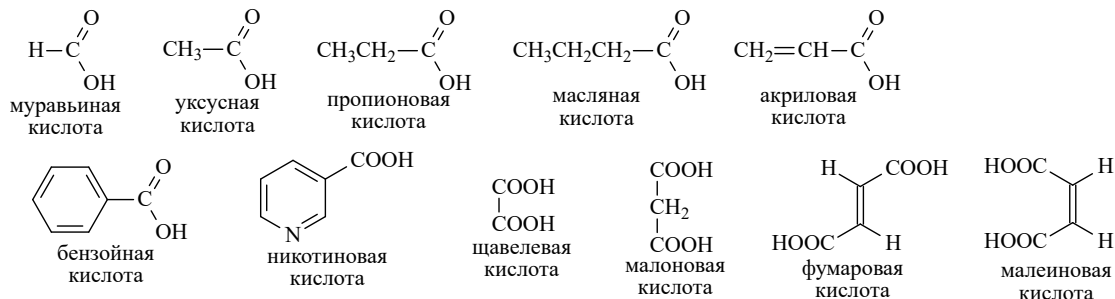
Перегруппировка Бекмана

Это перегруппировка оксимов в амиды под действием кислот. Перегруппировка используется в промышленности для синтеза синтетического полиамидного волокна – **капрона**.

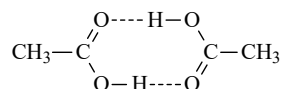


Лекция 13. Карбоновые кислоты

Для очень многих карбоновых кислот прижились и активно используются в научной литературе тривиальные названия:

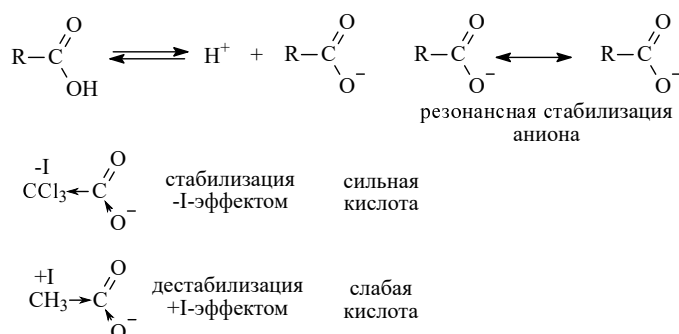


Карбоновые кислоты имеют высокие точки кипения (выше, чем для спиртов той же молекулярной массы). Это объясняется тем, что в молекулах карбоновых кислот водородные связи очень прочные, вследствие чего карбоновые кислоты представляют собой димеры. Эти димеры сохраняются даже для карбоновых кислот в газообразном равновесии, поэтому перегоняются карбоновые кислоты частично тоже в виде димеров, поэтому фактическая молекулярная масса оказывается в 2 раза больше.



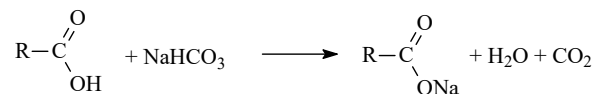
Химические свойства карбоновых кислот

Карбоновые кислоты значительно более сильные кислоты, чем спирты. Это объясняется резонансной стабилизацией соответствующего аниона карбоновой кислоты (у соответствующего аниона для спирта – алколят-аниона такой резонансной стабилизации нет).

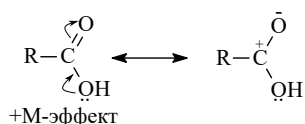


Дополнительно стабилизируют анион электронодефицитные R за счет -I-эффекта. Поэтому трихлоруксусная кислота более сильная кислота, чем просто уксусная кислота.

Карбоновые кислоты более сильные кислоты, чем угольная кислота, поэтому вытесняют ее из карбонатов:

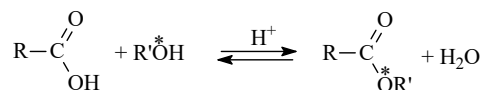


Карбонильная активность карбоновых кислот выражена слабее, чем у кетонов. Карбонильная группа C=O находится в сопряжении с неподеленной электронной парой атома кислорода -ОН-группа. ОН-группа является сильным мезомерным донором и уменьшает положительный заряд на атоме углерода карбонильной группы.

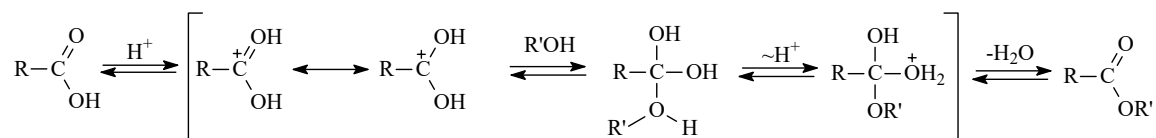


Отметим, что отрицательный индуктивный эффект ОН-группы тоже есть, но $|+M| > |-I|$.

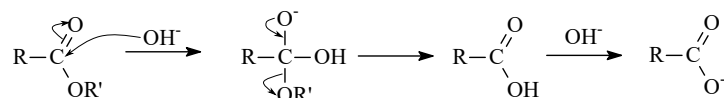
Реакция этерификации – это реакция карбоновых кислот со спиртами с образованием сложных эфиров. Реакция карбоновых кислот со спиртами обратима, катализируется только сильными кислотами, требуется постоянная азеотропная отгонка воды или образующегося сложного эфира (т.е. условия более жесткие, если сравнивать реакцию образования полуацетала или полукетала из карбонильного соединения и спирта).



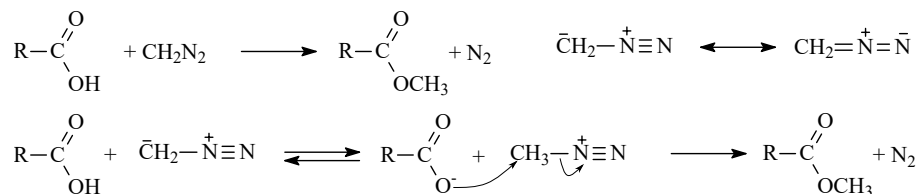
Для установления механизма реакции использовали метод меченых атомов. Для этого брали меченый по кислороду ^{18}O спирт и наблюдали, в каком из продуктов в воде или в сложном эфире накапливается метка. Оказалось, что метка переносится в сложный эфир, что дает основание предложить следующий механизм:



Гидролиз сложных эфиров может протекать как в кислой среде, так и в щелочной среде. Механизм гидролиза в кислой среде аналогичен механизму реакции этерификации (все стадии обратимы). Щелочной гидролиз необратим и осуществляется по механизму присоединение-отщепление.

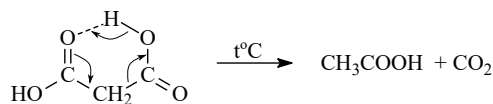


Помимо реакции этерификации сложные эфиры получают ацилированием спиртов хлорангидридами и ангидридами карбоновых кислот (механизм присоединение-отщепление, лекция 15) и взаимодействием солей карбоновых кислот с алкилгалогенидами (механизм S_N2 , лекция 7). Еще сложные эфиры можно получить взаимодействием карбоновых кислот с диазометаном (механизм S_N2).

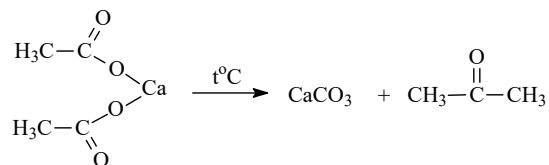


Декарбоксилирование карбоновых кислот

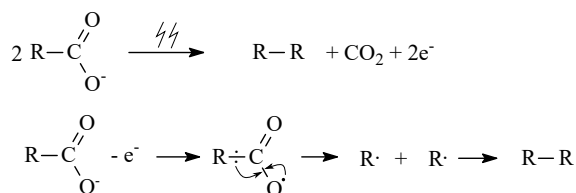
- 1) Карбоновые кислоты при нагревании отщепляют молекулу углекислого газа. Процесс облегчается в случае, если при α -углеродном атоме содержится электроноакцепторная группа.



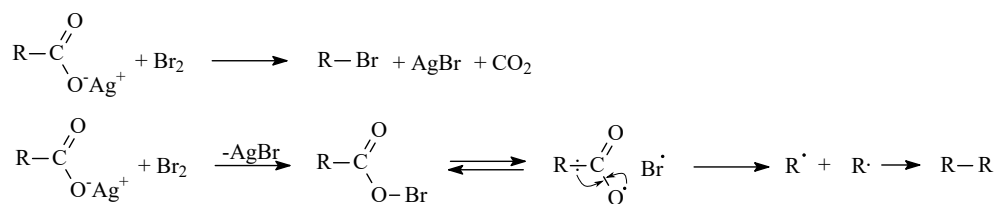
- 2) Декарбоксилирование бариевых, кальциевых, ториевых солей используется для получения кетонов:



- 3) **Реакция Кольбе** – электролитическое декарбоксилирование натриевых солей карбоновых кислот

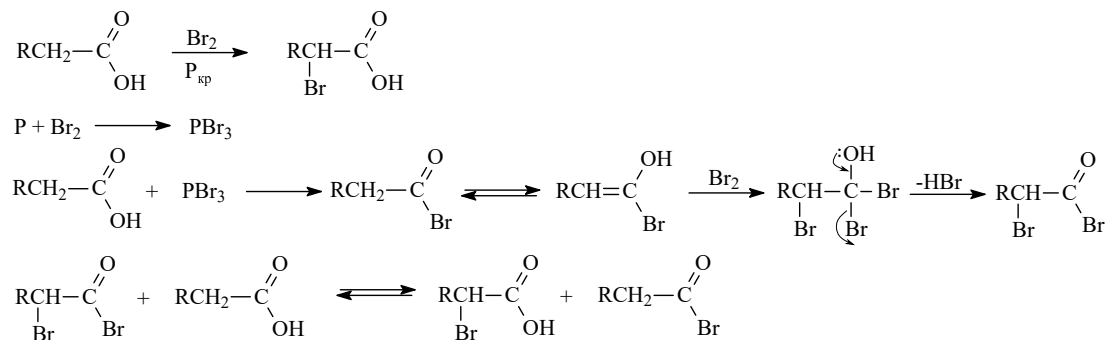


- 4) **Реакция Бородина-Хунсдикера.** Реакция серебряных (или ртутных) солей карбоновых кислот с галогенами, дающая галогензамещенные углеводороды. Углеводород имеет на 1 атом углерода меньше, чем в соли исходной карбоновой кислоты.



Галогенирование карбоновых кислот

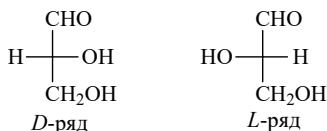
Реакция Гелля-Фольгарда-Зелинского. Галогенирование карбоновых кислот в присутствии красного фосфора происходит в α -положение.



Лекция 14. Углеводы

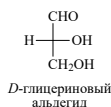
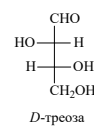
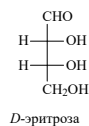
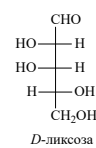
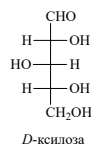
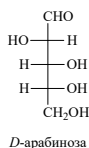
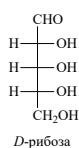
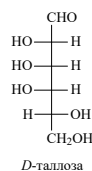
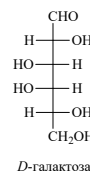
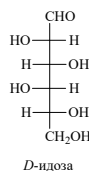
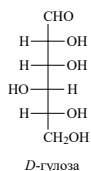
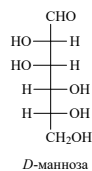
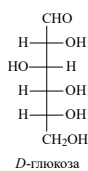
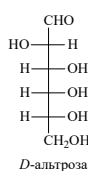
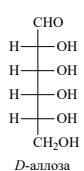
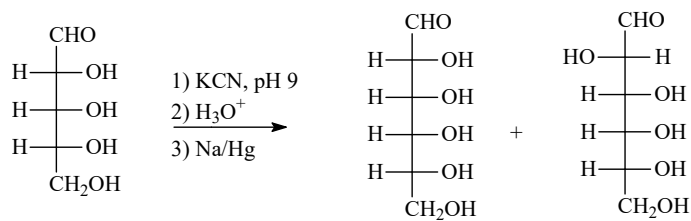
Моносахариды

Углеводы – соединения общей формулы $C_n(H_2O)_m$, $n > 4$. Составными частями углеводов являются моносахариды. Из моносахаридов строятся дисахариды, олигосахариды, полисахариды, общее название для всех соединений: сахара или углеводы.



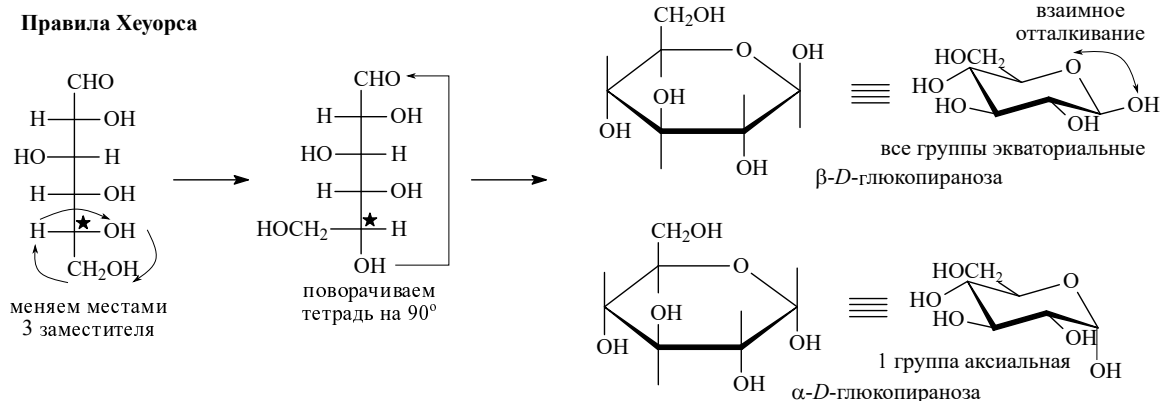
Моносахариды, как правило, имеют большое количество асимметрических атомов углерода. Это свойство используют для классификации моносахаридов на *D*-, *L*- по абсолютной конфигурации последнего асимметрического атома углерода.

Моносахариды можно рассматривать как производные глицеринового альдегида, которые получают по Килиани-Фишеру.



Эпимеры – моносахариды, отличающиеся конфигурацией у одного атома углерода кроме последнего. Например, манноза – 2-эпимер глюкозы, галактоза – 4-эпимер глюкозы.

Поскольку моносахариды содержат альдегидную (такие моносахариды называются альдозами) или кетонную (такие альдегиды называются кетозами) и спиртовые группы, то следует ожидать, что эти молекулы способны к внутримолекулярному образованию полуацетала или полукетала (Лекция 11). Моносахарид находится в виде прямолинейной и циклических форм. Строение и структура циклических форм определяется правилами Хеуорса.



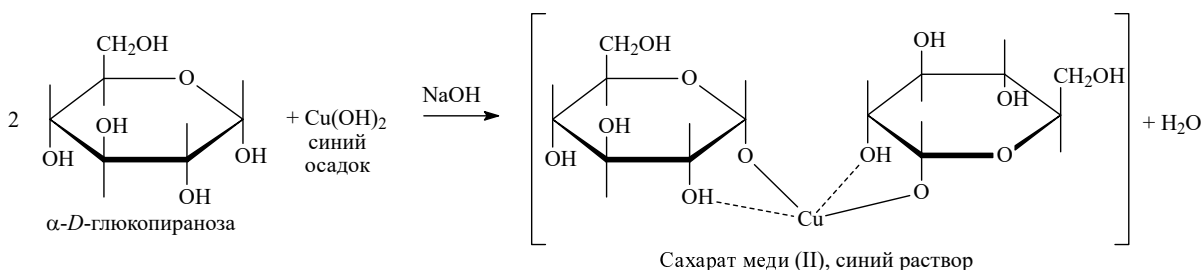
β -D-глюкопираноза или α -D-глюкопираноза являются **аномерами** (это моносахариды в циклической форме, отличающиеся конфигурацией ацетального атома углерода). Нетрудно заметить, что эти формы медленно переходят друг в друга через открытую форму. Это явление называется **мутаротацией** (изменение угла оптического угла вращения чистого энантиомера вследствие частичного перехода одного полуацетала в другой через открытую форму).

Какая форма более выгодна β -D-глюкопираноза или α -D-глюкопираноза? Надо вспомнить, что циклогексановые системы в пространстве представлены в конформации «кресло». С точки зрения электронных эффектов выгоднее α -D-глюкопираноза, вследствие так называемого аномерного эффекта (или «эффекта заячьих ушей»). С точки зрения стерических эффектов выгоднее β -D-глюкопираноза.

Химические свойства глюкозы

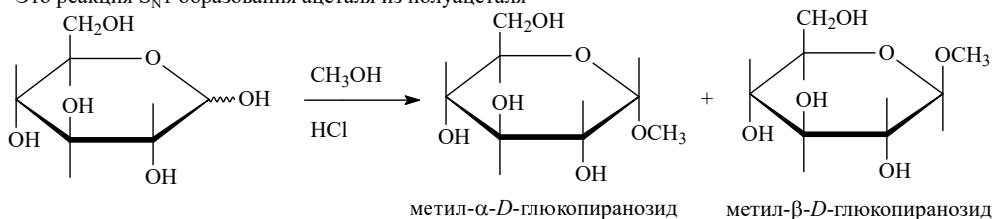
а) Реакции по OH-группе.

1) Образование сахаратов. Это качественная реакция на многоатомные спирты.

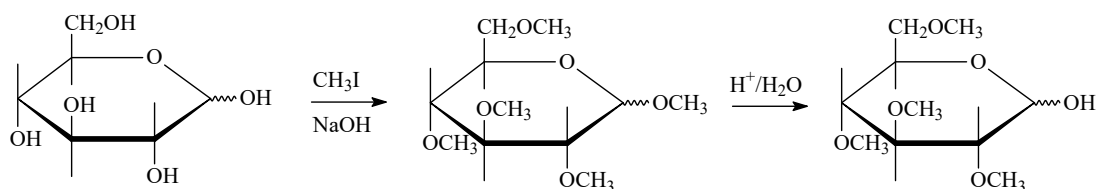


2) Алкилирование

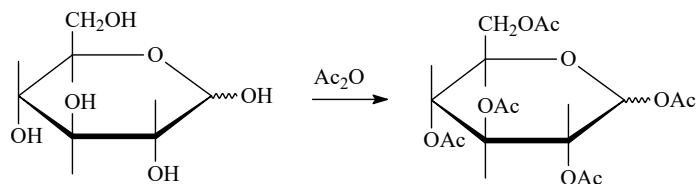
Это реакция S_N1 образования ацетала из полуацетала



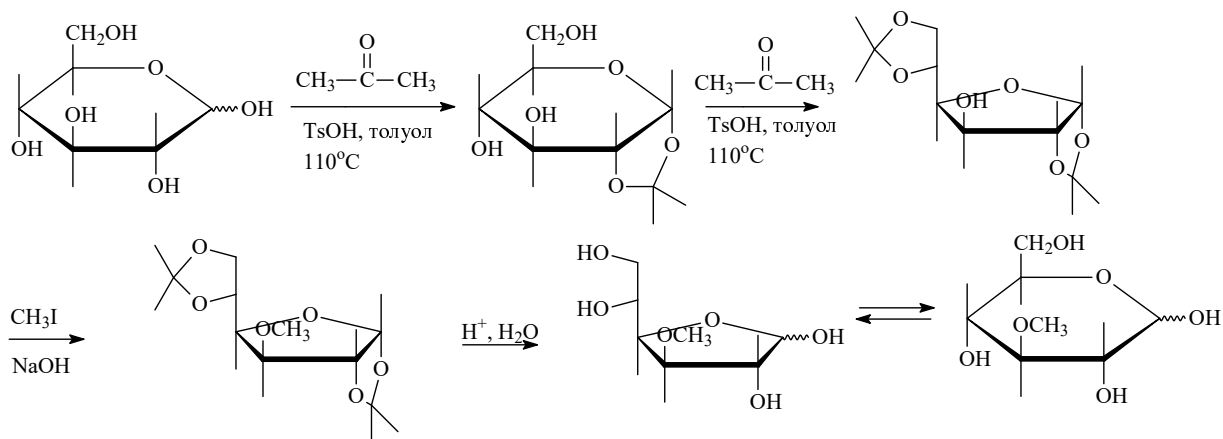
Ацетали друг в друга уже не переходят!



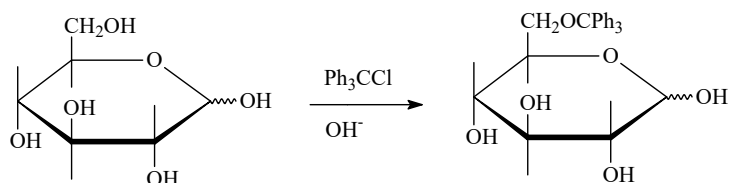
3) Ацилирование



4) Изопропиленовая защита



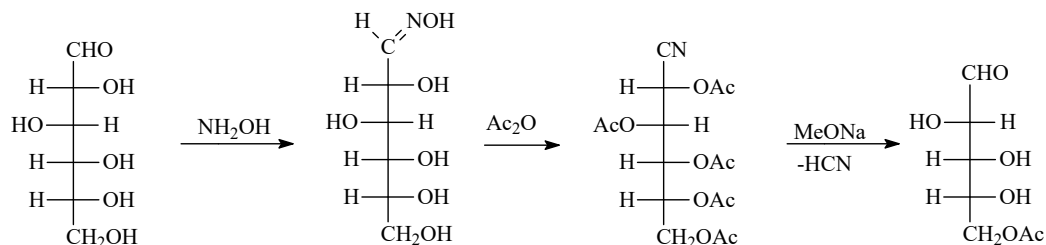
5) Тритильная защита



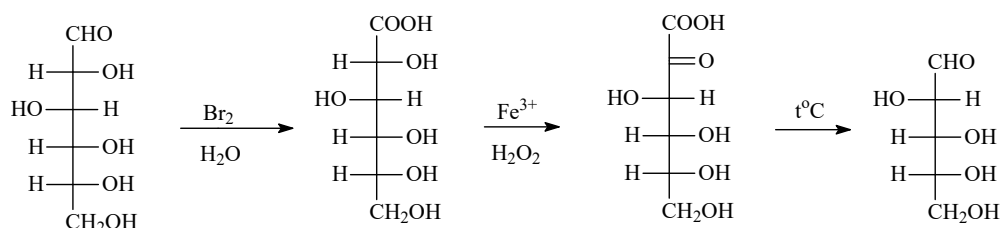
б) Реакции по CHO-группе.

1) Не реагирует с NaHSO_3

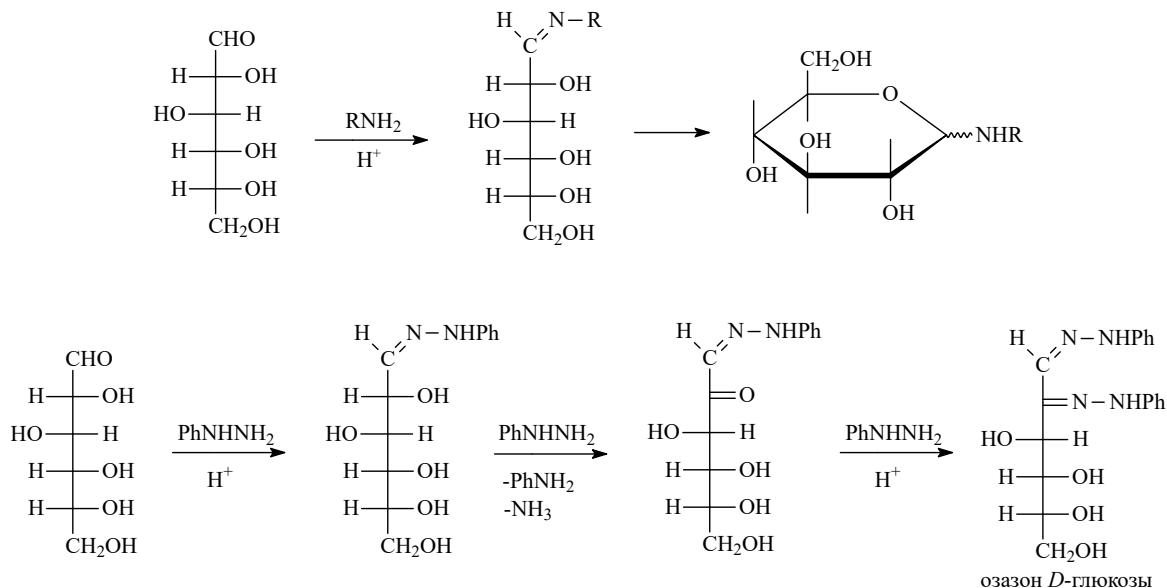
2) Дегградация по Волю



3) Дегградация по Руфу

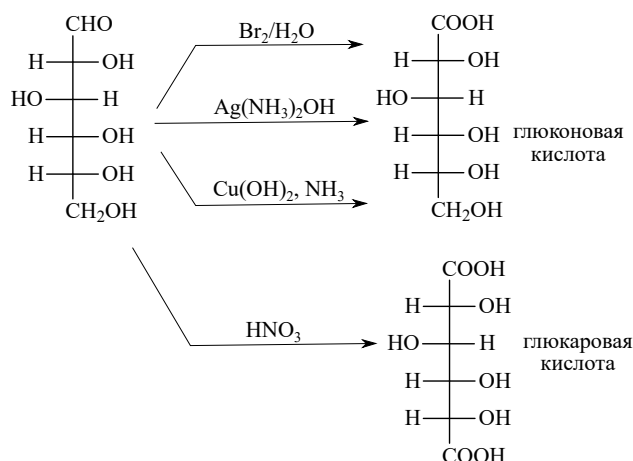


4) Реакция с аминами и гидразинами

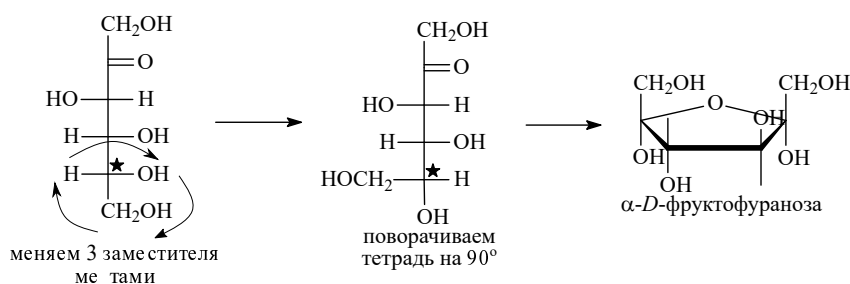


Такой же озазон получится из *D*-фруктозы и *D*-маннозы

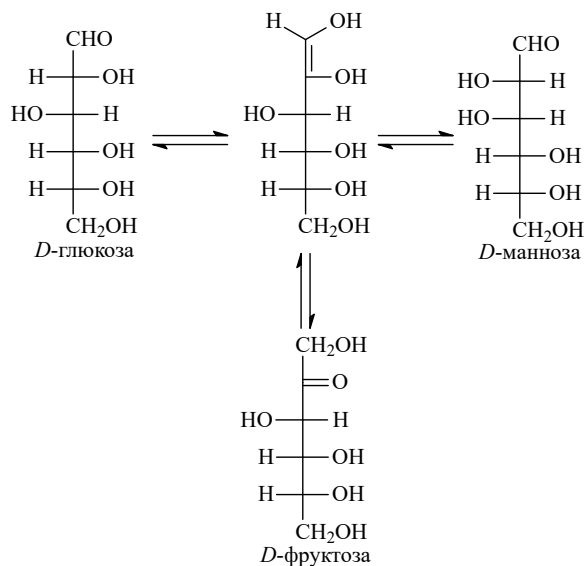
в) Окисление



D-фруктоза



В щелочной среде фруктоза находится в эпимерной смеси с глюкозой и маннозой.



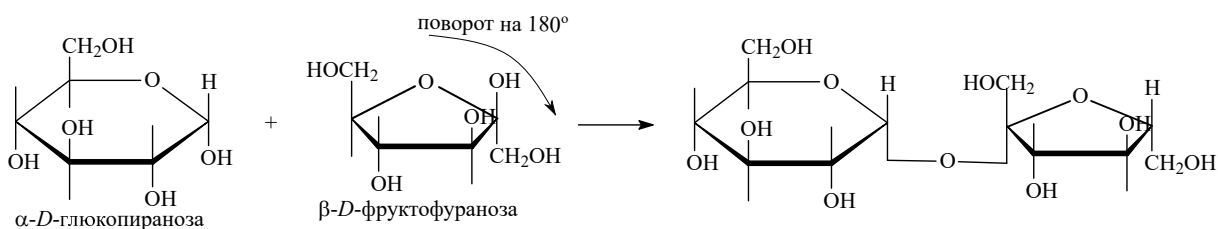
Именно поэтому фруктоза дает реакцию серебряного зеркала.

Дисахариды

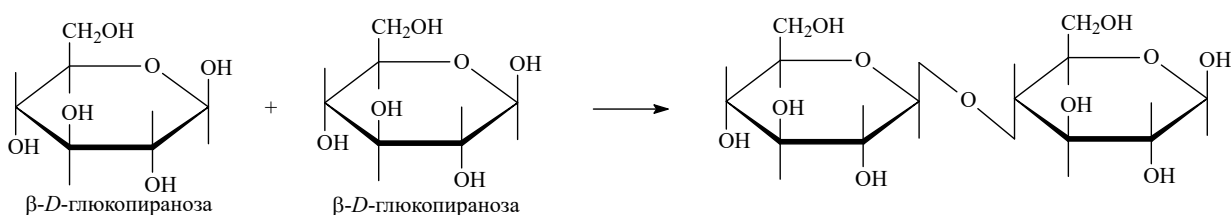
Восстанавливающие. Один из моносахаридов содержит полуацетальный гидроксил и может вступать в ОВР реакции.

Невосстанавливающие. Оба полуацетальных гидроксиды задействованы на образование простого эфирной связи.

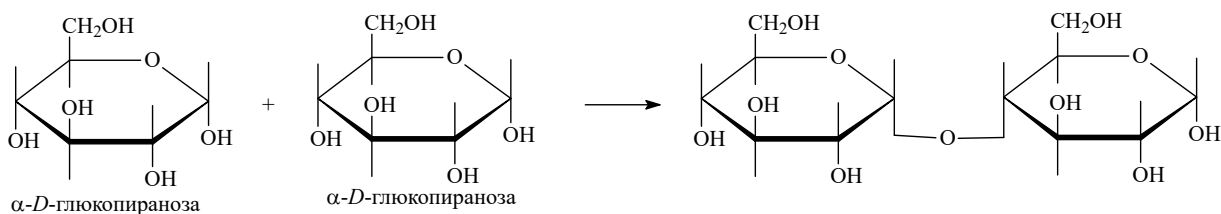
1) **Сахароза** (невосстанавливающий). Сахарозу содержат все растения.



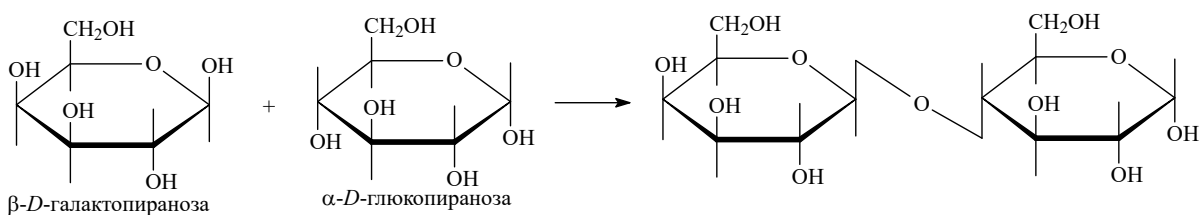
2) **Целлобиоза** (восстанавливающий).



3) **Мальтоза** (восстанавливающий). Содержится в ячмене, солоде.



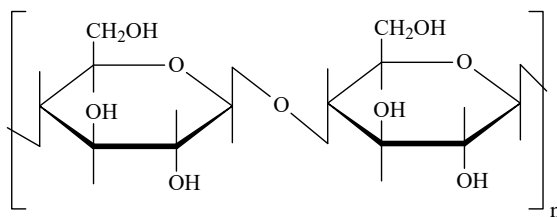
4) **Лактоза** (восстанавливающий). Содержится в молоке.



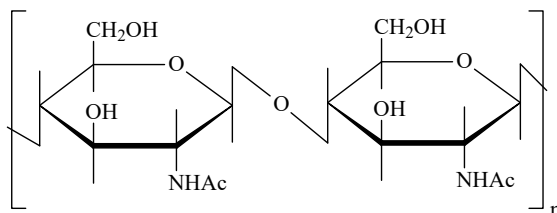
Отметим, что все восстанавливающие сахара способны к мутаротации.

Олиго- и полисахариды

Целлюлоза. Это цепь звеньев β -D-глюкопиранозил-[1-4]- β -D-глюкопиранозы. Целлюлозой богаты хлопок, лен, древесина. Наиболее чистая целлюлоза в хлопке.

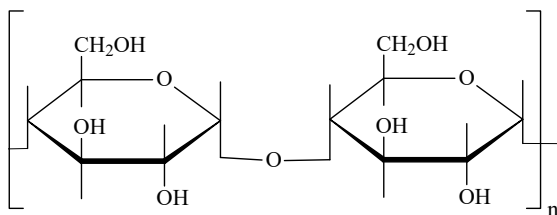


Хитин. Вместо 2-ОН-групп целлюлозы 2-NHAc-группы. Экзоскелет членистоногих и насекомых.



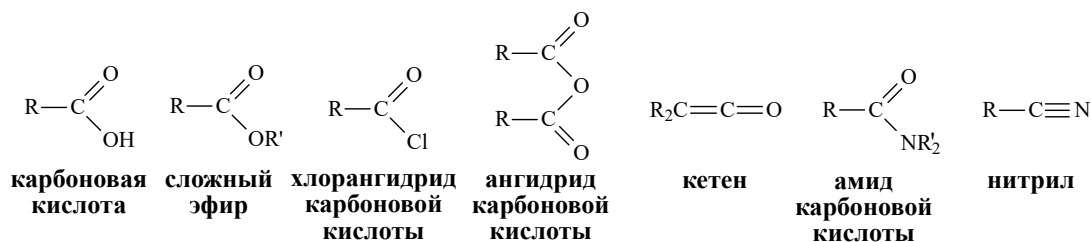
Крахмал. Образуется при фотосинтезе в зеленых листьях. Содержит 20% амилозы и 80% амилопектина.

Амилоза. Неразветвленная цепь α -D-глюкопиранозил-[1-4]- α -D-глюкопиранозы, которая выстраивается в спираль. С йодом дает синее окрашивание (йод заполняет внутреннюю полость спирали).



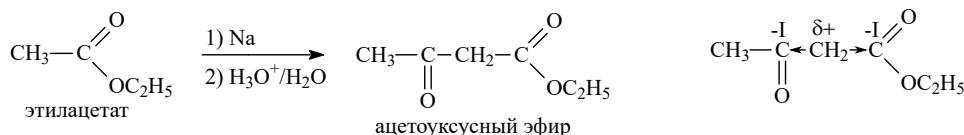
Амилопектин. Разветвленная цепь, содержащая фрагменты α -D-глюкопиранозил-[1-4]- α -D-глюкопиранозы и α -D-глюкопиранозил-[1-6]- α -D-глюкопиранозы. С йодом дает фиолетовое окрашивание.

Лекция 15. Производные карбоновых кислот

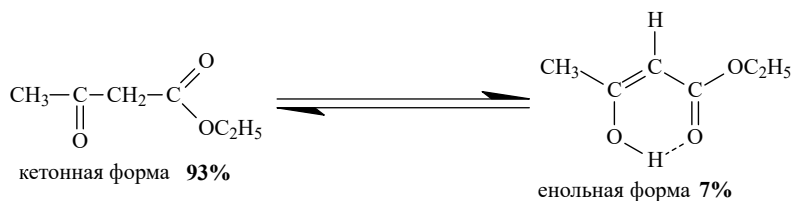


Ацетоуксусный эфир (АУЭ)

Ацетоуксусный эфир получают действием металлического натрия или сухого этилата натрия на этилацетат (сложноэфирная конденсация Кляйзена).

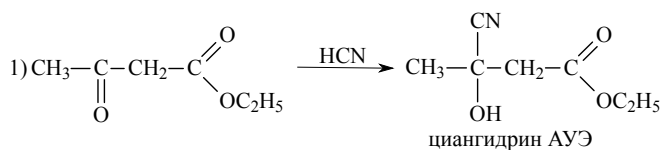


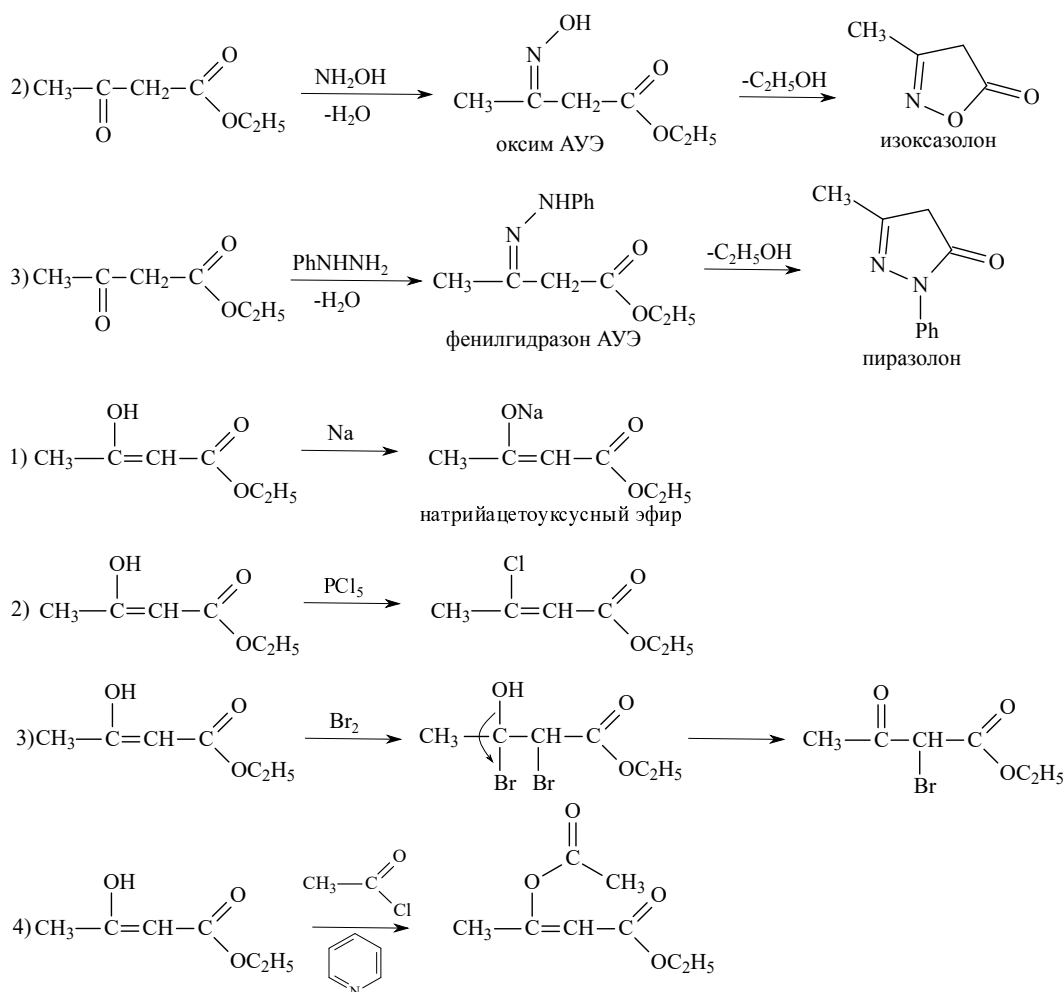
В ацетоуксусном эфире α -протон CH_2 -группы обладает повышенной кислотностью, которая обусловлена большим дефицитом электронной плотности вследствие сильных -I-эффектов карбонильной и сложноэфирной групп. Такая кислотность называется СН-кислотностью.



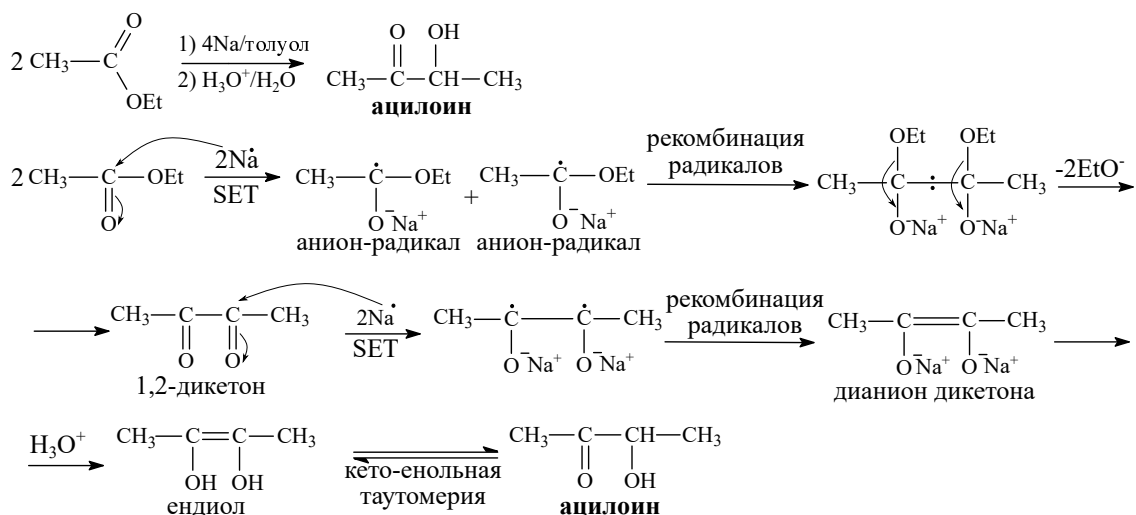
Поэтому α -протон подвижен и может участвовать в прототропной таутомерии. Таким образом, ацетоуксусный эфир существует в двух формах – кетонной и енольной.

Кетонная форма ацетоуксусного эфира вступает, например, в реакции с циановодородом HCN , гидроксиламином NH_2OH , фенилгидразином PhNHNH_2 . Енольная форма ацетоуксусного эфира вступает, например, в реакции с натрием, с PCl_5 , бромом и в реакции ацилирования. Отметим, что таутомерная смесь реагирует целиком: за счет равновесия один таутомер постоянно восполняет убыль другого таутомера.





Ацилоиновая конденсация

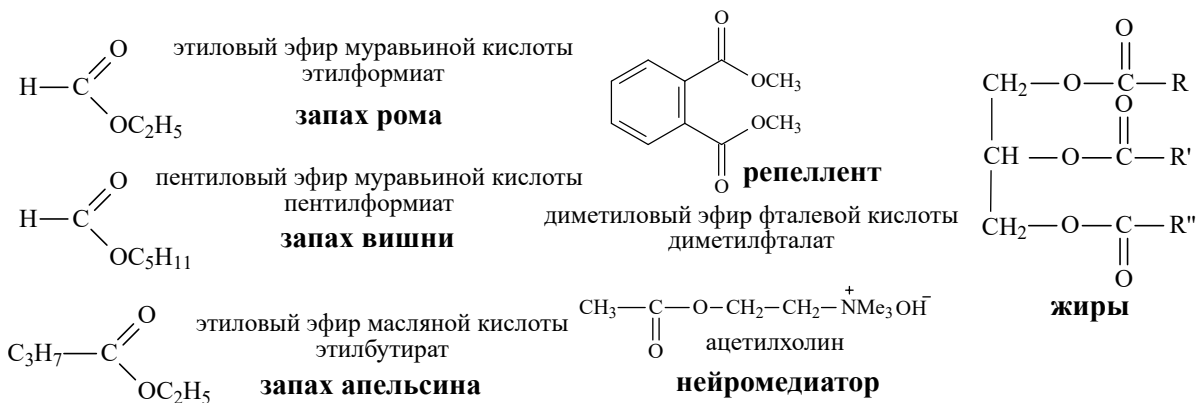


Ключевые стадии в механизме: восстановление карбонильной группы до катион-радикала (стадия носит название одноэлектронный перенос SET) и рекомбинация

полученных радикалов.

Применение сложных эфиров

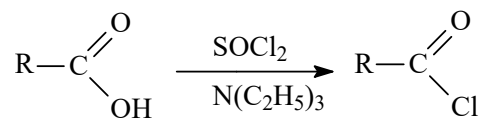
Сложные эфиры, как правило, обладают приятными запахами, благодаря чему находят применение в качестве ароматизаторов.



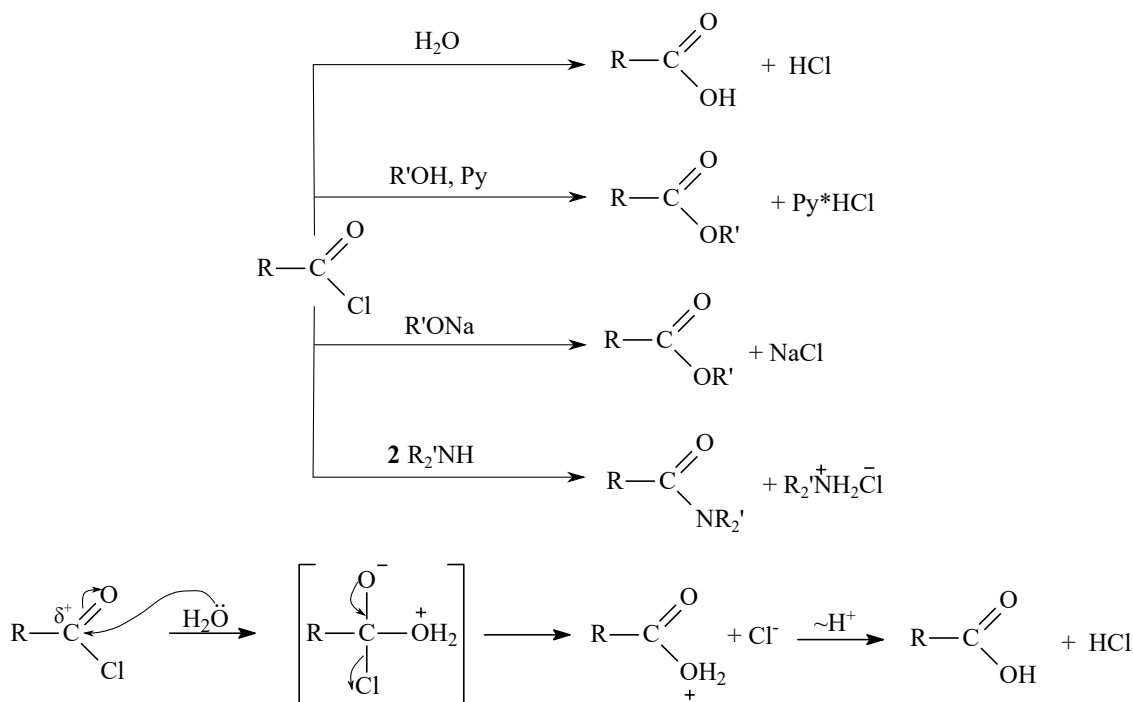
Отдельно стоит отметить жиры – продукты этерификации глицерина и карбоновых кислот. Жиры входят в состав мыла и косметических изделий, животные жиры являются одним из источников энергии для млекопитающих. В состав природных жиров чаще всего входят насыщенные карбоновые кислоты: стеариновая $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$, пальмитиновая $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$, масляная $\text{C}_3\text{H}_7\text{COOH}$; и ненасыщенные карбоновые кислоты: олеиновая $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{COOH}$ (1 двойная связь), линолевая $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$ (2 двойные связи), линоленовая $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$ (3 двойные связи), арахидоновая $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{COOH}$ (4 двойные связи).

Хлорангидриды

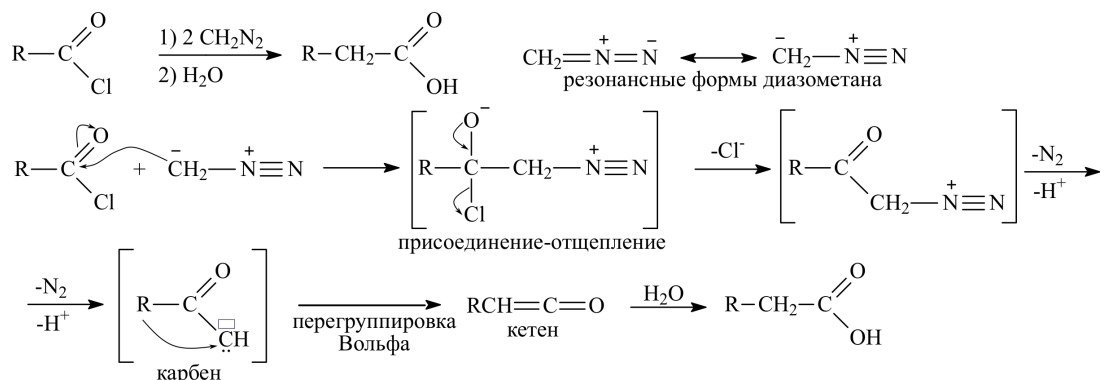
Хлорангидриды получают действием SOCl_2 (можно PCl_3 , PCl_5 , оксалилхлорида $(\text{COCl})_2$) на карбоновые кислоты в присутствии оснований:



Важнейшее свойство хлорангидридов – это их **ацилирующее действие**. Хлорангидриды исключительно легко гидролизуются, реагируют со спиртами, с аминами. Все эти реакции проходят по механизму присоединения-отщепления. В случае спиртов реакции проводят в присутствии амина (например, пиридина Py), который связывает образующийся HCl . В случае аминов используют двухкратное количество амина, 1 эквивалент идет на образование амида, второй эквивалент идет на связывание хлористого водорода.



Реакция Арндта-Эйстера. Превращение галогенангидрида карбоновой кислоты в карбоновую кислоту, содержащую на 1 атом углерода больше.

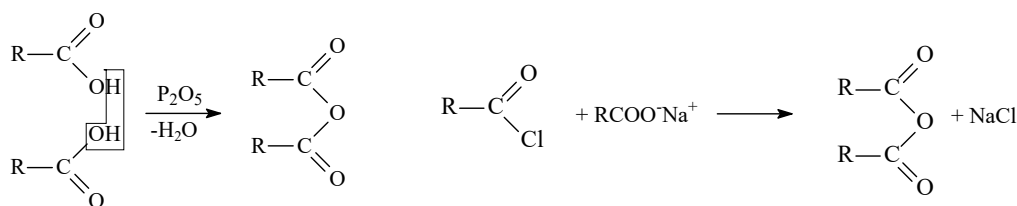


В этой реакции, как и в случае с аминами, используется 2 моля диазометана. 1 эквивалент идет собственно на саму реакцию, а второй эквивалент – на связывание выделяющегося хлороводорода. Механизм включает следующие ключевые стадии: присоединение-отщепление, образование карбена, перегруппировка карбена в кетен (**перегруппировка Вольфа**). Полученный кетен далее гидролизует в карбоновую кислоту.

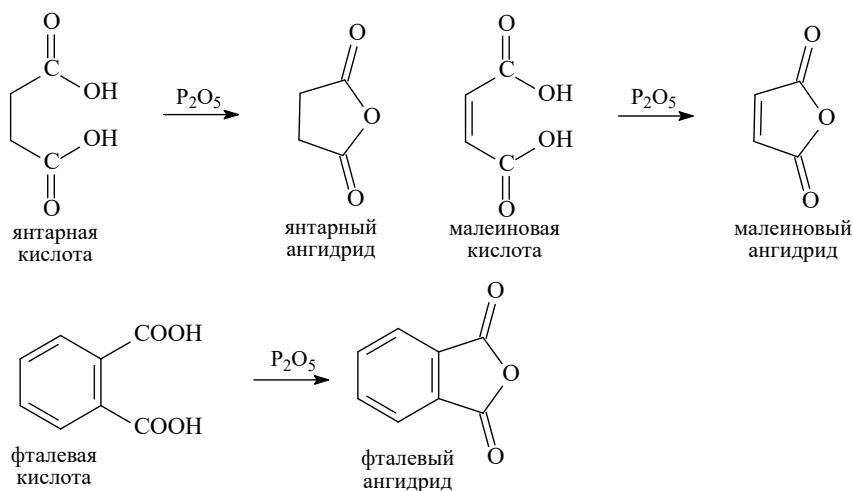
Ангидриды карбоновых кислоты

Ангидриды карбоновых кислот получают дегидратацией карбоновых кислот, а именно нагреванием карбоновых кислот с P_2O_5 .

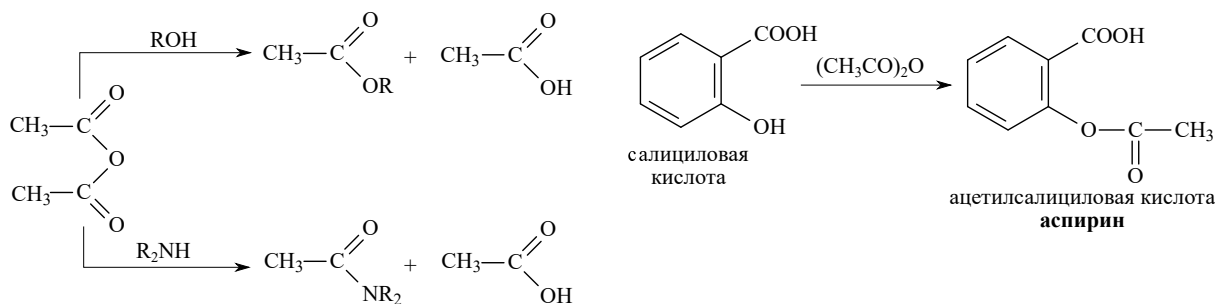
Другой способ получения: взаимодействие хлорангидрида карбоновой кислоты с солью карбоновой кислоты.



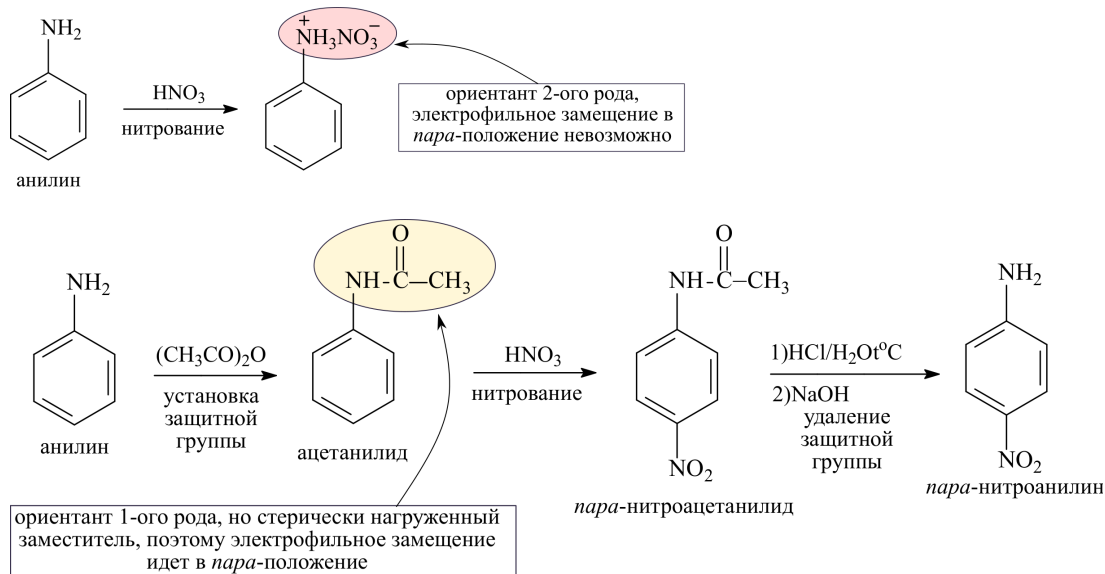
Дегидратацией с P_2O_5 получают циклические ангидриды из дикарбоновых кислот:



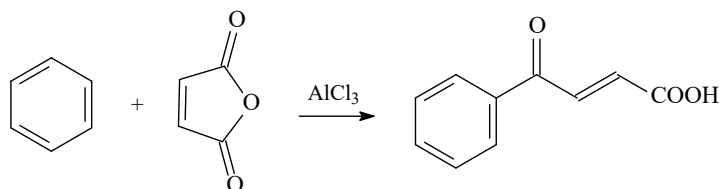
Ангидриды карбоновых кислот являются превосходными ацилирующими агентами. Их используют для ацилирования спиртов и аминов. Механизм присоединение-отщепление, как и в случае хлорангидридов.



Например, при ацилировании салициловой кислоты получают известное лекарство аспирин. Другая важная роль реакции ацилирования в органическом синтезе – это установка **сложноэфирных или амидных защитных групп**. Например, анилин нельзя прониловать напрямую, поскольку амино-группа анилина образует с кислотами соли. Но, если предварительно проацилировать анилин, то далее анилин с защищенной амино-группой можно прониловать.

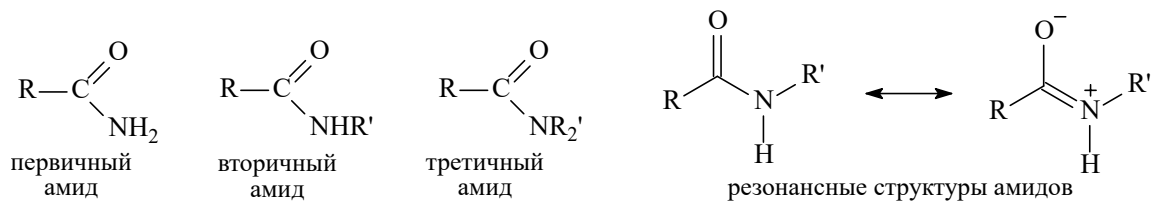


Ангидриды и хлорангидриды карбоновых кислот используют в реакции ацилирования ароматических соединений по Фриделю-Крафтсу.

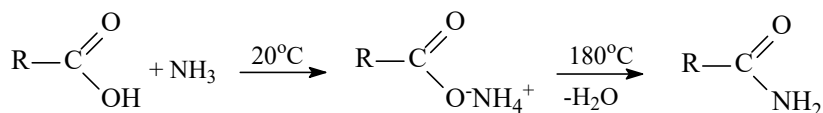


Амиды

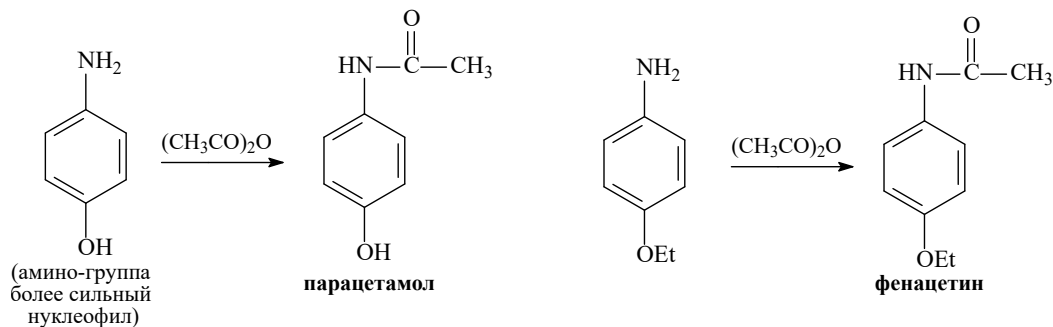
Амиды классифицируют на первичные, вторичные и третичные. Амино-группа находится в сильном сопряжении с карбонильной группой, поэтому связь C-N имеет частично двоевязный характер, и вращение вокруг нее затруднено. Это же объясняет повышенную устойчивость амидов к гидролизу. Все живое имеет в составе своей структуры белки, которые являются полиамидами природных аминокислот.



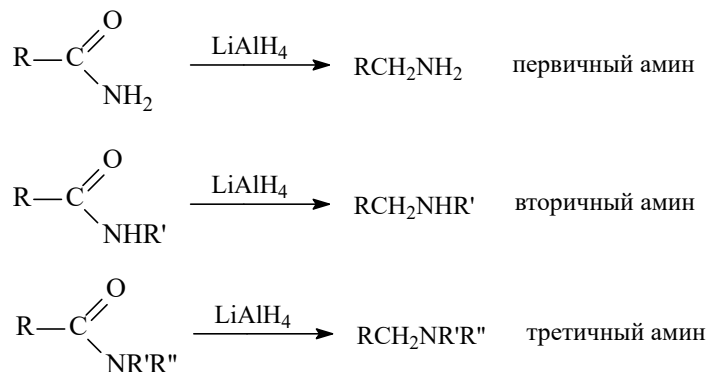
Амиды получают непосредственным замещением гидроксильной группы в карбоновых кислотах на амино-группу аммиаком. Это возможно, поскольку аммиак, как более сильное основание вытесняет воду. Реакция замещения протекает только при температуре выше 180°C , при комнатной температуре кислота и аммиак реагируют с образованием обычных солей.



Еще амиды получают ацилированием аминов. Например, известные анальгетики парацетамол и фенацетин получают ацилированием соответствующих анилинов.



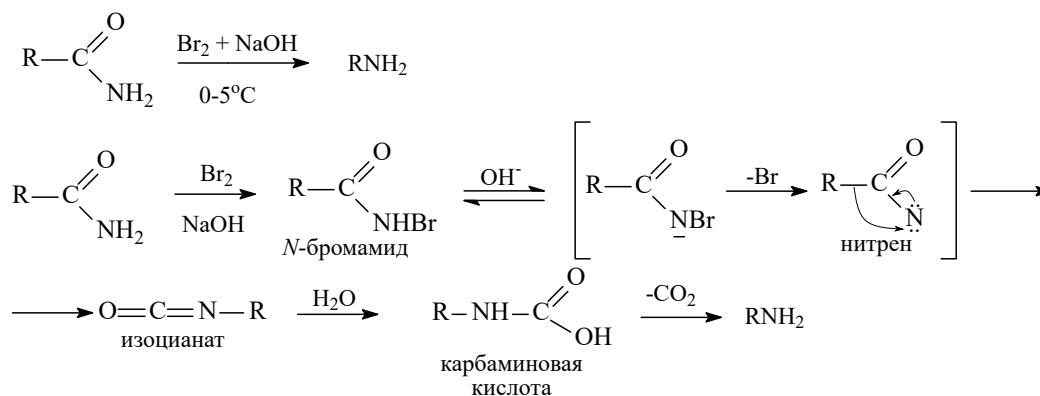
Амиды восстанавливают до соответствующих аминов действием избытка LiAlH_4 . Первичные амиды восстанавливаются до первичных аминов, вторичные амиды – до вторичных аминов, третичные амиды – до третичных аминов.



Амиды в целом устойчивы и к действию кислот, и к действию оснований. Гидролиз возможен только в жестких условиях.

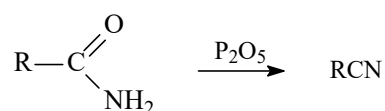


Перегруппировкой Гофмана называют реакцию первичного амида с $\text{NaOH} + \text{Br}_2$, в результате которой получается амин, содержащий на один атом углерода меньше, чем в исходном амиде.



Нитрилы

Нитрилы получают отщеплением воды от первичных амидов. В качестве дегидратирующих агентов используют P_2O_5 , SOCl_2 , PCl_5 , POCl_3 .



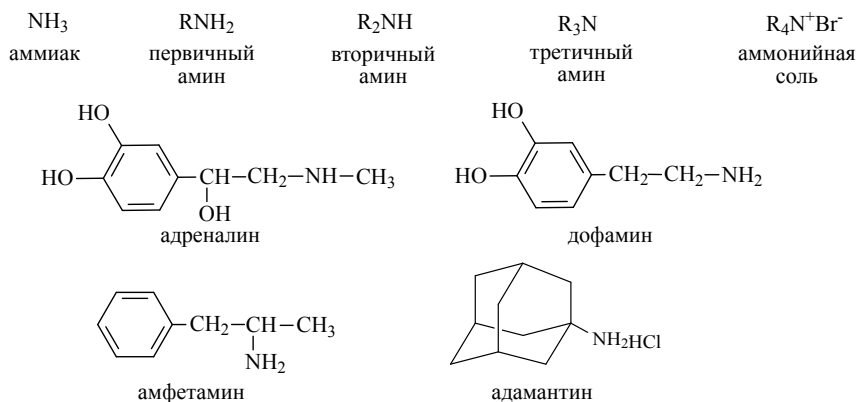
Другой способ получения нитрилов – нуклеофильное замещение галогена на CN-группу в галогеналканах.



Подобно амидам нитрилы можно восстановить до первичных аминов с LiAlH_4 . Их также можно гидролизовать в очень жестких условиях (кипячение в концентрированной серной кислоте или кипячение с щелочами в этиленгликоле).

Лекция 16. Амины

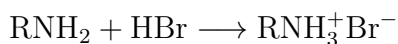
Амины – производные аммиака, в молекуле которого атомы водорода замещены на органические радикалы.



Пропиламин и бутан имеют примерно одинаковые молярные массы. Но бутан – газ, а пропиламин – жидкость. Как и в случае спиртов, это объясняется тем, что амины образуют межмолекулярные водородные связи.

Химические свойства аминов

Амины являются **основаниями**.



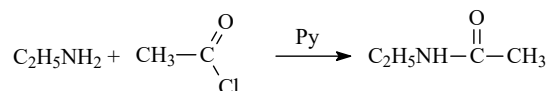
В ряду NH_3 , MeNH_2 , Me_2NH , Me_3N наибольшая основность оказывается у диметиламина. Объясняется это действием двух 2 противоположных факторов: +I-эффект алкильных групп и наименьшими стерическими препятствиями (затруднение сольватации алкильными группами). Теоретические расчеты в газовой фазе (сольватационные эффекты исключены) показывают, что триметиламин – самое сильное основание.

Амины являются **нуклеофилами**. Примеры реакций:

- 1) **Алкилирование аминов по Гофману** (нуклеофильное замещение).



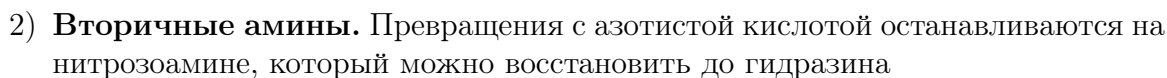
- 2) Ацилирование аминов ангидридами и хлорангидридами



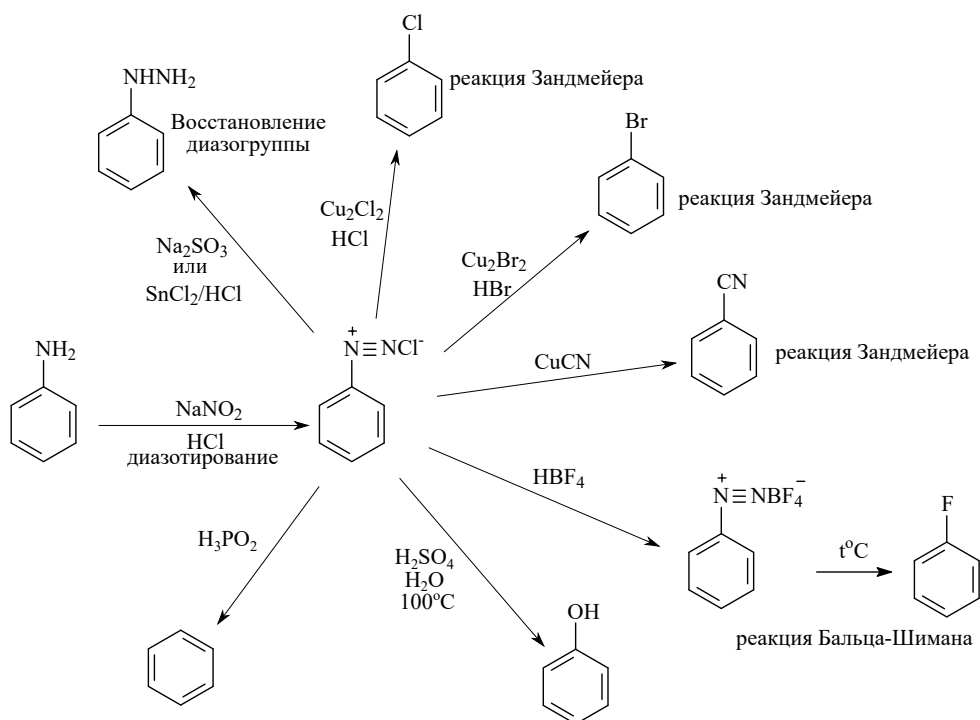
- 3) Нуклеофильное присоединение к карбонильной группе



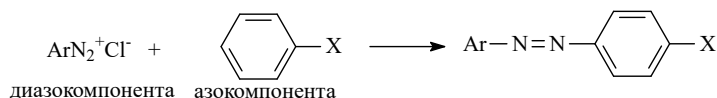
Этот опыт позволяет различить между собой первичные, вторичные и третичные амины. Амин встряхивают с бензолсульфохлоридом (PhSO_2Cl) или *пара*-толуолсульфохлоридом (TsCl) в присутствии водного раствора щелочи. В случае первичных и вторичных аминов образуются замещенные сульфамиды, а третичные амины не реагируют.


$$\text{RNH}_2 + \text{NaNO}_2 + \text{HCl} \longrightarrow \text{ROH}$$


Отдельно стоит рассмотреть ароматические амины. При диазотировании (реакции с азотистой кислотой) они образуют устойчивые соли диазония. Диазогруппа далее может быть восстановлена (продукт – гидразин), замещена на F (**реакция Бальца-Шимана**), на Cl, Br, CN (**реакция Зандмейера**), на OH, H.



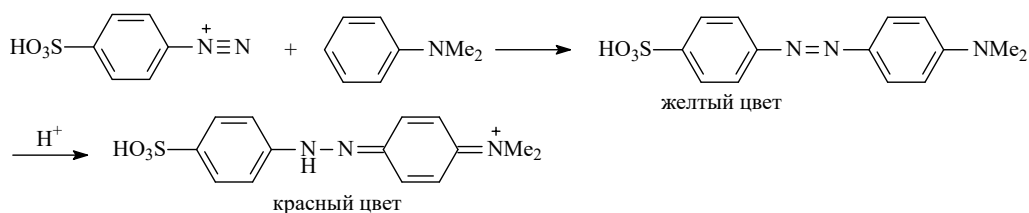
Еще одна очень важная реакция для диазосоединений – **азосочетание**. Это электрофильное замещение в электронодонорных ароматических соединениях.



Требования к азокомпоненте: наличие сильных электронодонорных групп (O^- , OH , OR , NR_2 , NHR , NH_2).

Требования к диазокомпоненте: наличие сильных электроноакцепторных группы (NO_2 , SO_3H , COOH и т.д.).

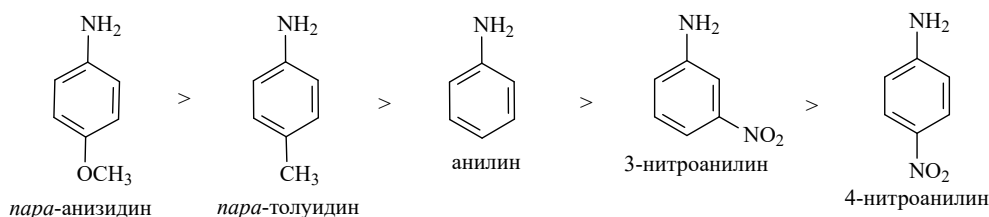
Получение азокрасителя метилового оранжевого



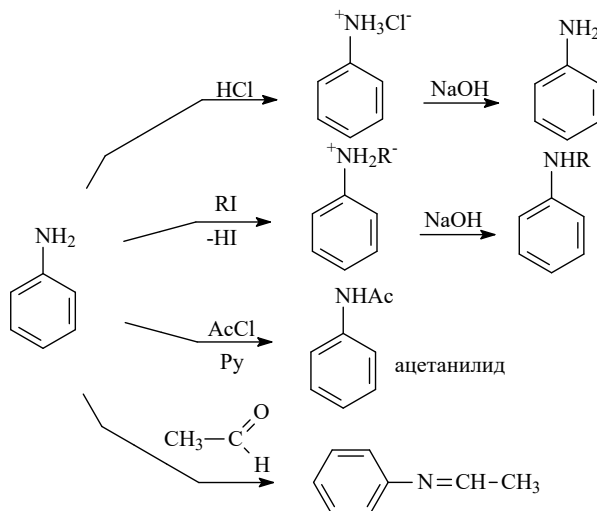
Ароматические амины

Анилин имеет меньшую основность в сравнении с алифатическими аминами. Это объясняется сопряжением неподеленной пары азота с ароматической системой бензольного ядра. Анилины практически не дают щелочной реакции среды в воде.

Основность анилинов зависит от заместителей в ароматическом кольце.

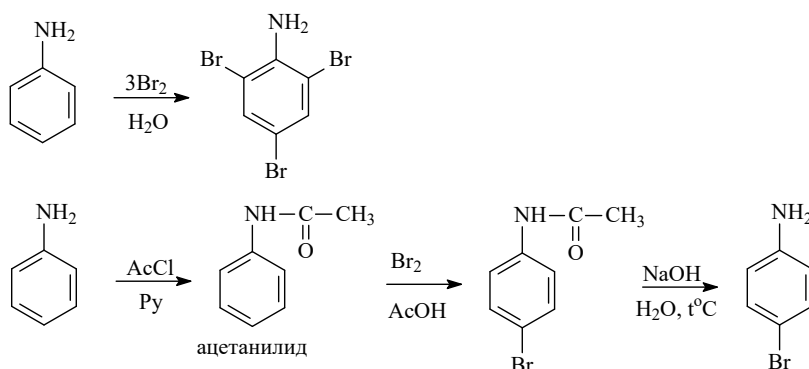


Тем не менее, ароматические амины, как и алифатические, вступают в реакции с кислотами (основность), вступают в реакции алкилирования, ацилирования, образуют основания Шиффа с карбонильными соединениями (нуклеофильность).

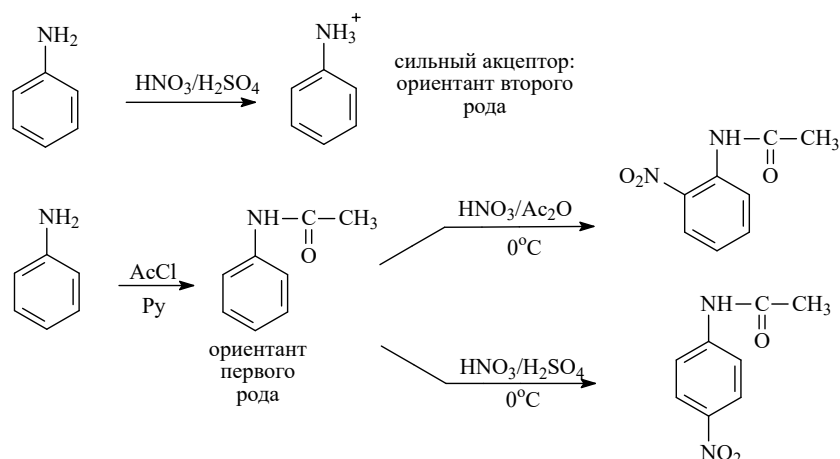


Другие важные реакции анилина – это реакции электрофильного замещения в ароматическом кольце.

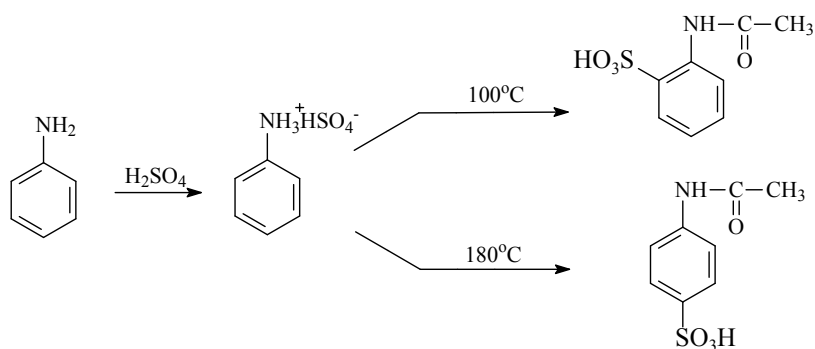
- 1) Подобно фенолу анилин с бромной водой сразу дает трибромпроизводное. Для получения 4-броманилина исходят из ацетанилида



- 2) Нитровать анилин нитрующей смесью нельзя, поскольку амино-группа кислотами протонируется.



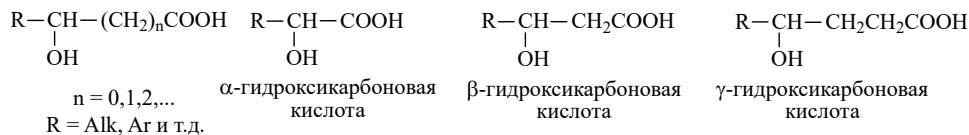
- 3) С серной кислотой анилин в обычных условиях образует гидросульфат анилина. Образование соли – обратимый процесс и при высоких температурах (100-200°C) равновесие смещено в сторону исходного анилина. Поэтому при запекании гидросульфата анилина образуется свободный анилин, который может сульфироваться, при этом направление сульфирования определяется температурой.



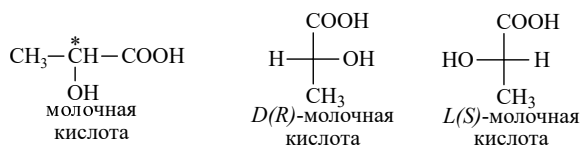
Лекция 17. Гидроксикислоты. Аминокислоты

Гидроксикислоты

Общая формула гидроксикарбоновых кислот

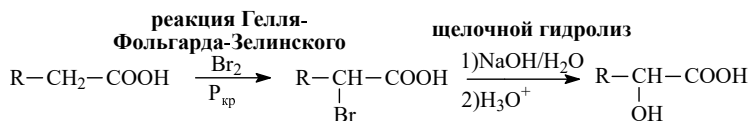


Важный представитель гидроксикарбоновых кислот – молочная кислота. Обратите внимание на асимметрический атом углерода в молекуле этой кислоты.

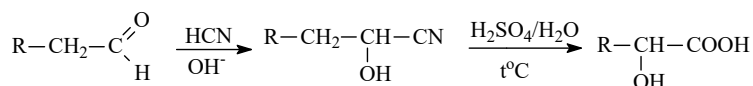


Способы получения гидроксикислот

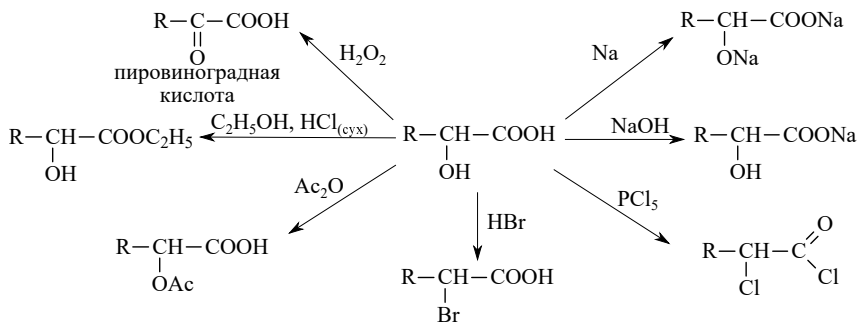
1) Щелочной гидролиз α -галогенкарбоновых кислот



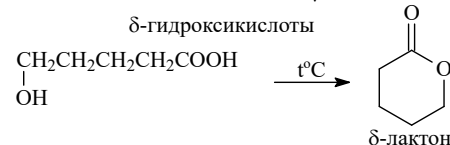
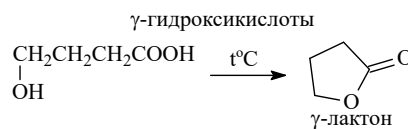
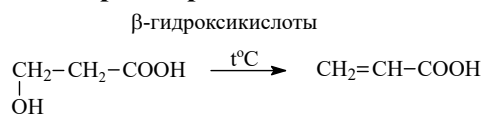
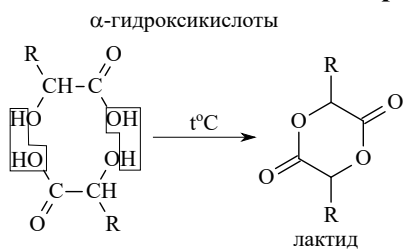
2) Циангидринный синтез



Химические свойства гидроксикислот

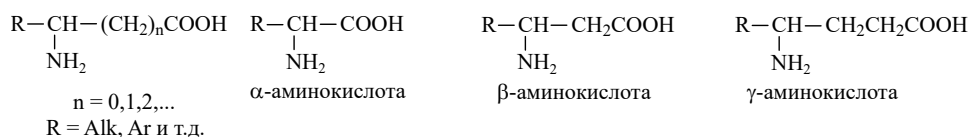


Поведение гидроксикислот при нагревании



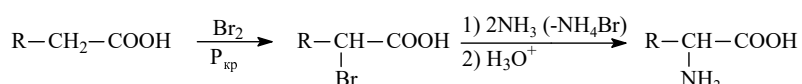
Аминокислоты

Общая формула аминокислот

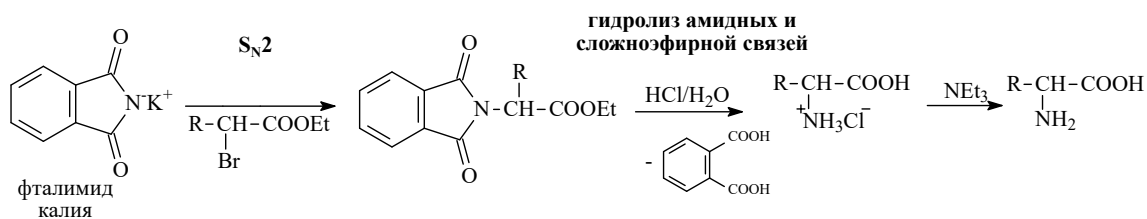


Способы получения аминокислот

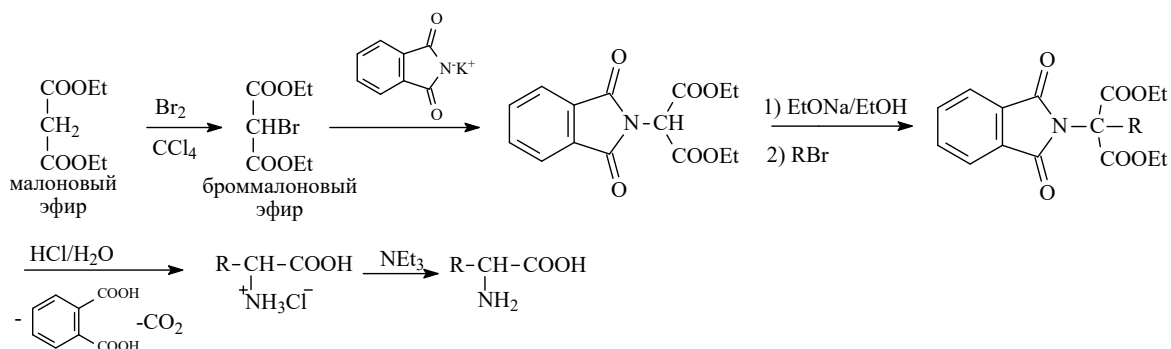
1) Получение из галогенкарбоновых кислот



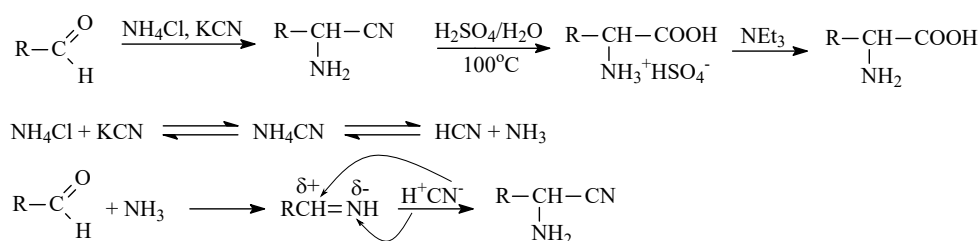
2) Синтез по Габриэлю (фталимидный синтез).



Часто этот синтез проводят с использованием броммалонового эфира

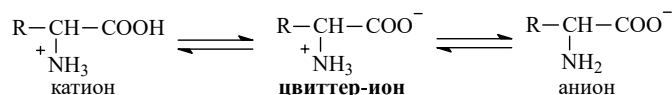


3) Синтез Штреккера-Зелинского



Химические свойства аминокислот

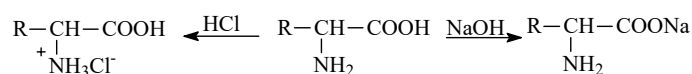
Аминокислоты **амфотерны**, поскольку содержат в своей структуре и кислотную, и основную функции. В растворах аминокислоты существуют в виде биполярных ионов – **цвиттер-ионов**.



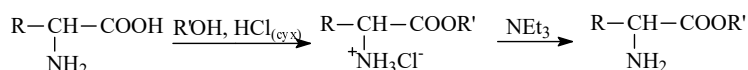
В зависимости от pH среды равновесие может быть сдвинуто как в сторону катионов, так и в сторону анионов. Значение pH, при котором аминокислота имеет цвиттер-ионное строение, называется **изоэлектрической точкой**. Это значение pH определяется **электрофорезом** – физико-химическим методом, основанном на миграции заряженных частиц в электрическом поле. Для большинства аминокислот изоэлектрическая точка лежит в области pH 5-6.5. Для аминокислот с основными группами 8-10, с кислотными – 3-3.5.

Все аминокислоты разлагаются при плавлении, что также объясняется их цвиттер-ионным строением.

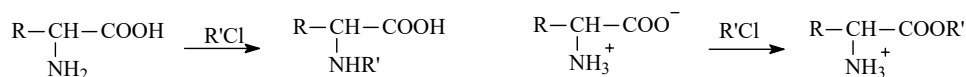
1) Аминокислоты реагируют и с кислотами, и с основаниями.



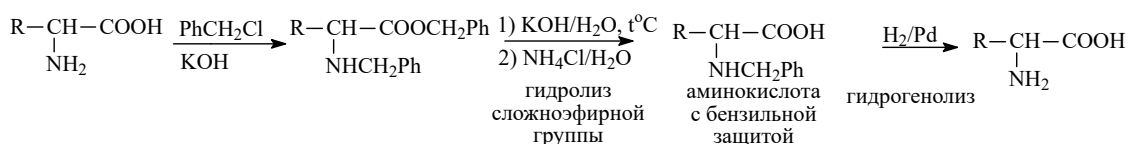
2) Как карбоновые кислоты, аминокислоты вступают в реакцию **этерификации**.



- 3) Алкилирование и ацилирование. Аминокислоты вступают в реакцию алкилирования, но реагируют, как правило, неселективно. В щелочной среде реагирует и амино-группа, и группа COO^- .

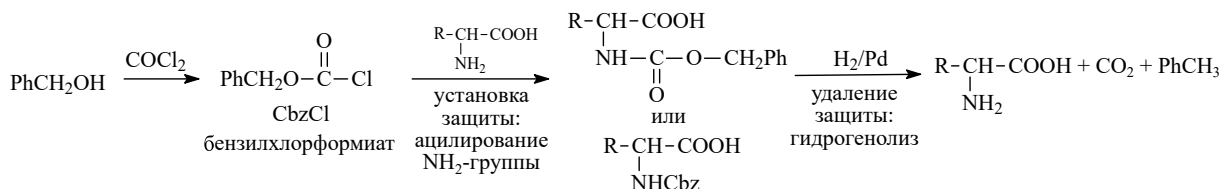


Реакцию алкилирования используют для установки бензильной защиты. Для этого аминокислоту в щелочной среде обрабатывают бензилхлоридом, далее проводят щелочной гидролиз сложного эфира. Бензильная защита удаляется гидрогенолизом.

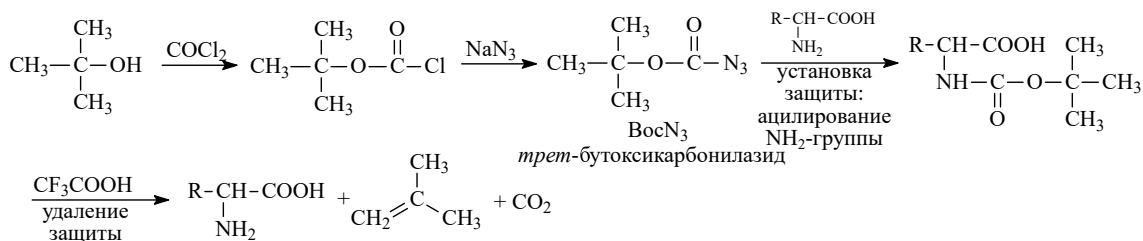


Ацилирование аминокислот протекает с образованием *N*-ацильных производных (карбоксильная группа не ацилируется). Это свойство широко используется для установки защиты на амино-группу.

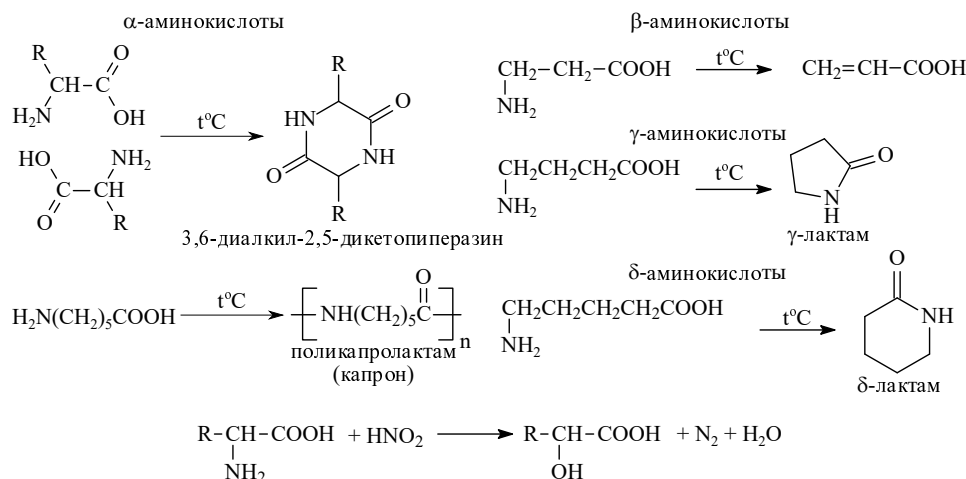
Бензилоксикарбонильная защита (Cbz-защита). Реагент для установки защиты – бензилхлорформиат. Удаление защиты – H_2/Pd .



Трет-бутоксикарбонильная защита (Boc-защита). Реагент для установки защиты – *трет*-бутоксикарбонилиазид. Удаление защиты – гидролиз в трифторуксусной кислоте.



- 4) Поведение аминокислот при нагревании аналогично поведению гидроксикислот при нагревании



5) Дезаминирование с азотистой кислотой

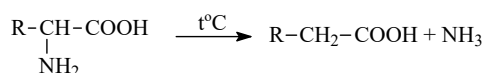
Измерение количество выделяющегося азота используют для количественного определения аминокислот.

6) Образование хелатных соединений.

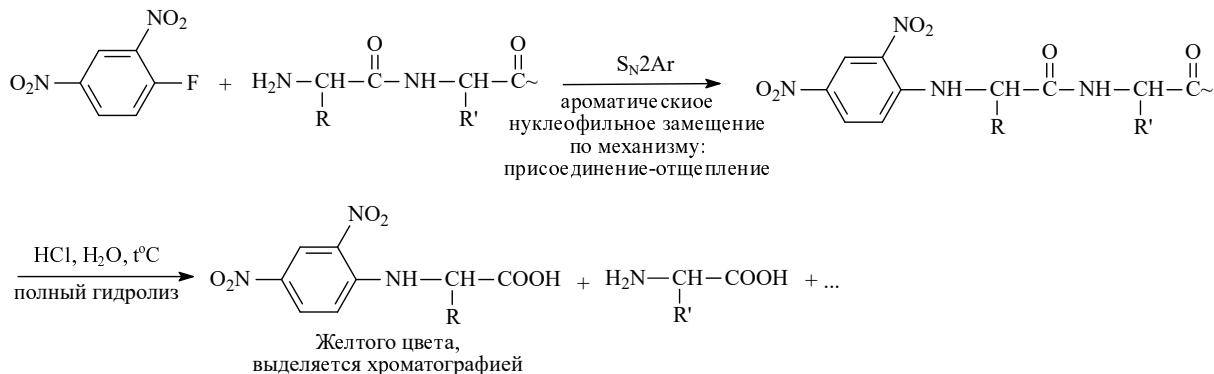


7) Декарбоксилирование. При нагревании с ионами металлов (Cu^{2+}) аминокислоты отщепляют CO_2 . В природе эту реакцию проводят ферменты – декарбоксилазы.

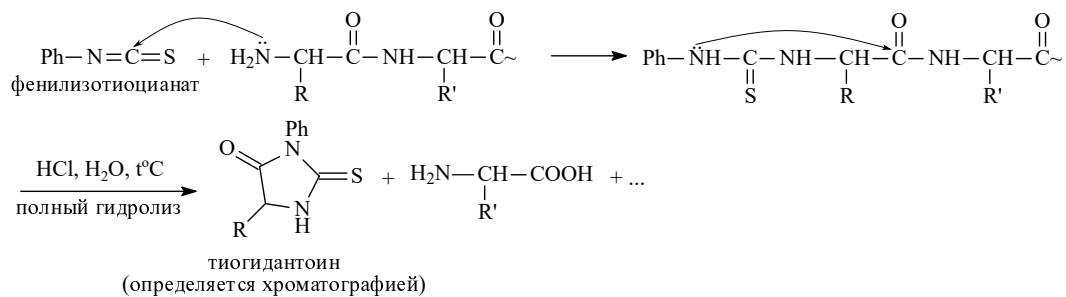
8) Образование хелатных соединений.



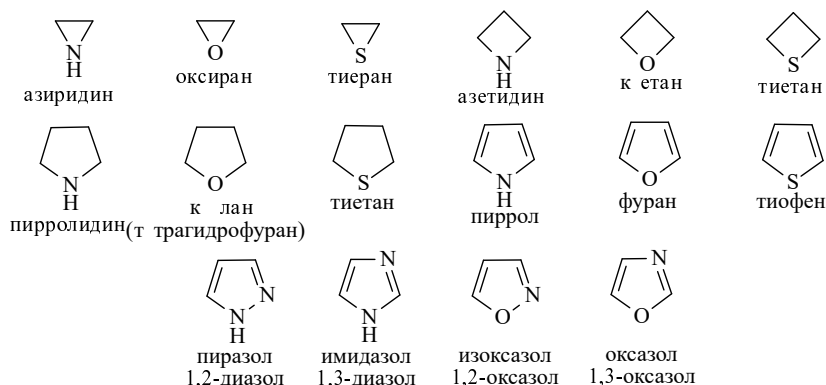
Определение N-концевой аминокислоты в полипептиде по Сенгеру



Определение *N*-концевой аминокислоты в полипептиде по Эдману



Лекция 18. Гетероциклические соединения

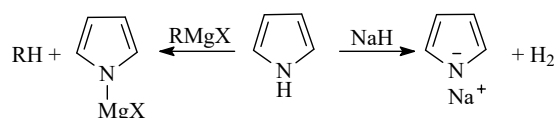


Пятичленные ароматические гетероциклические соединения

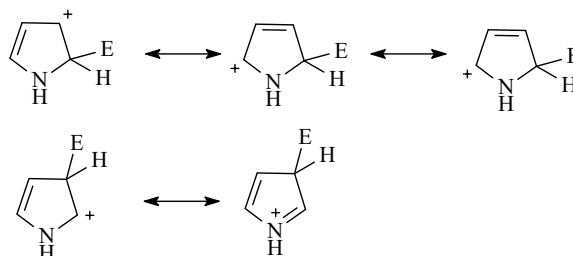


Все соединения **ароматические**. В ароматической системе участвуют 4π-электрона атомов углерода (по 1 электрону от каждого атома углерода) и 2 электрона от неподеленной электронной пары гетероатома (всего 6 электронов). Поскольку 6 электронов распределены на 5 атомах (пятичленный цикл), то все эти молекулы **электронодонорные**.

Пиррол представляет собой слабую NH-кислоту.

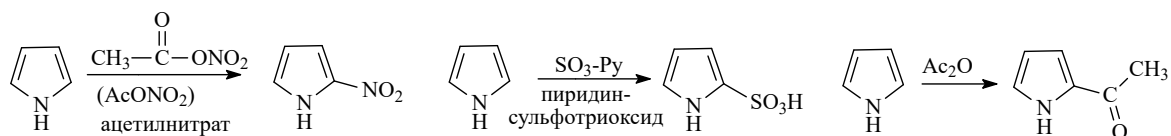


Пиррол и другие пятичленные гетероциклы вступают в реакции электрофильного замещения **по положению 2**, что обусловлено резонансной стабилизацией промежуточно образующегося σ-комплекса.

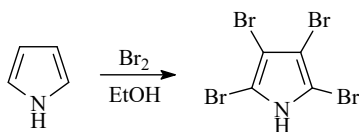


Пиррол **ацидофобен**, в кислых средах пиррол полимеризуется. Поэтому в реакциях электрофильного замещения нельзя использовать кислоты Льюиса.

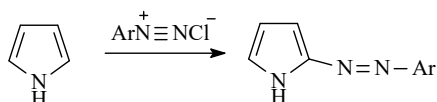
Учитывая это обстоятельство, для реакций электрофильного замещения используют мягкие электрофильные агенты: ацетилнитрат (нитрование), пиридинсульфотриоксид (сульфирование), уксусный ангидрид (ацилирование).



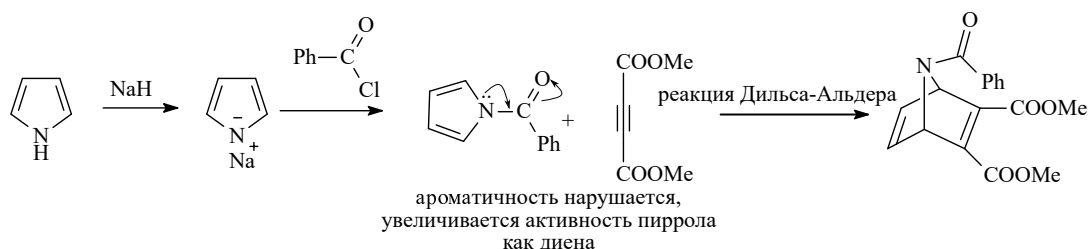
Получить монобромпроизводное пиррола по реакции галогенирования пиррола достаточно сложно. В обычных условиях пиррол с раствором брома в этаноле дает тетрабромпроизводное (аналогия с анилином и фенолом).



Исключительную активность пиррола в реакциях электрофильного замещения лишний раз подтверждает тот факт, что пиррол вступает в реакцию азосочетания.

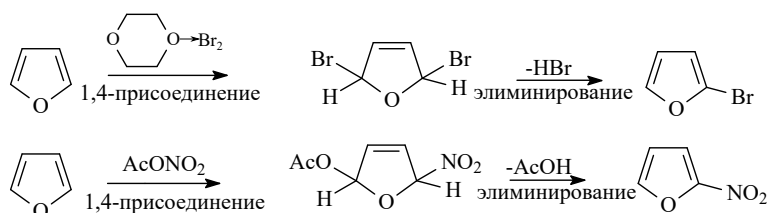


Пиррол в реакциях диенового синтеза не участвует, но пирролы с сильными электроноакцепторными *N*-заместителями являются активными диенами.

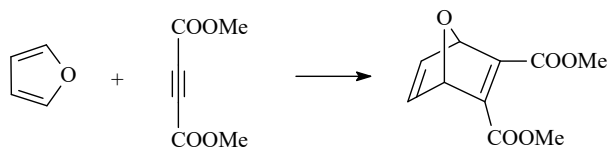


Электрофильное замещение для фурана проводят теми же реагентами примерно в тех же условиях. Как и пиррол, фуран ацидофобен.

Поскольку электроны на атоме кислорода в фуране в меньшей степени, чем для пиррола и для тиафена вовлечены в ароматическую систему, то полагают, что вместо электрофильного замещения для фурана реализуется **1,4-присоединение к диеновой системе** с последующим элиминированием.

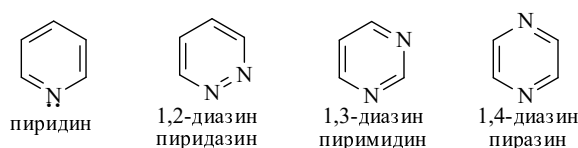


Фуран легко вступает в **реакцию Дильса-Альдера** в качестве диена.



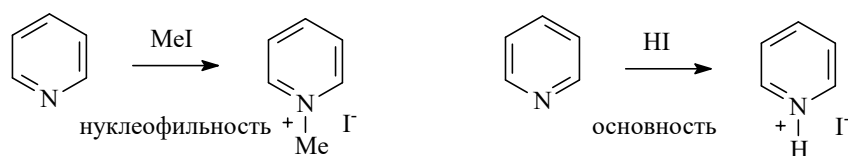
Тиофен не ацидофобен и для реакций электрофильного замещения можно использовать стандартные системы. Сульфирование H_2SO_4 , нитрование – ацетилнитрат, ацилирование $AcCl$, $AlCl_3$, бромирование Br_2/CH_3COOH . Тиофен не вступает в реакцию азосочетания.

Пиридин

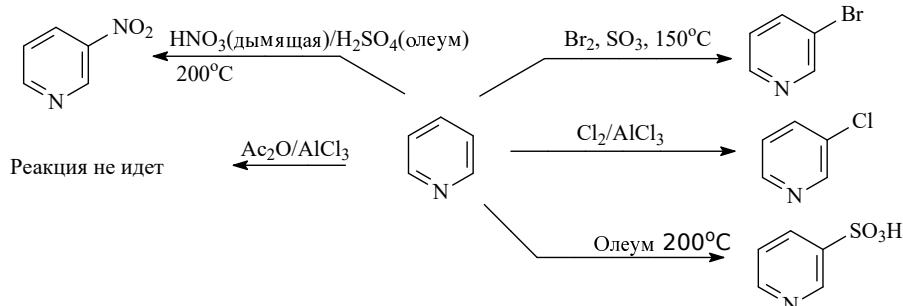


Пиридин – **ароматическая структура**. Пара электронов на азоте не входит в ароматическую систему, лежит в плоскости цикла. Отсюда следует три важных свойства пиридина:

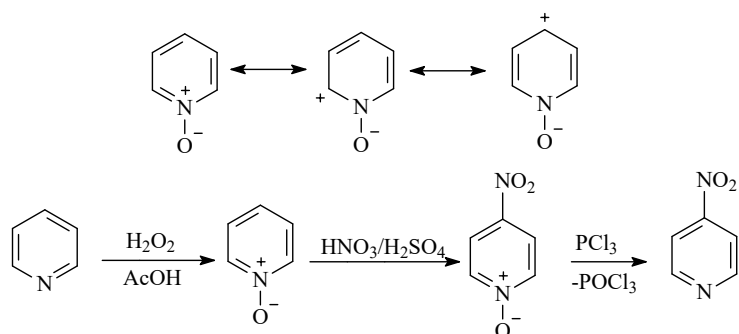
- 1) Пиридин является **основанием и нуклеофилом**.



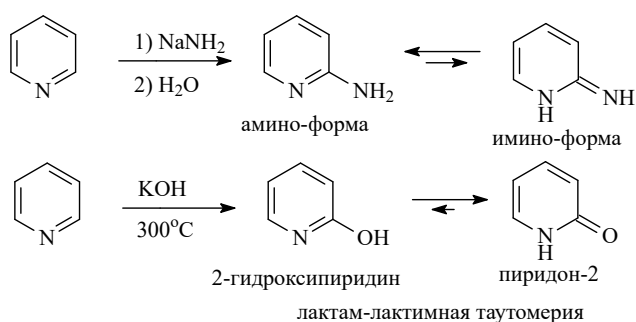
- 2) Пиридин – **электронодефицитная структура**, атом азота является сильным акцептором и стягивает на себя электронную плотность ароматической системы. Поэтому реакции электрофильного замещения в пиридине протекают только в жестких условиях, по своим свойствам он напоминает нитробензол, электрофильное замещение также протекает в **положение 3**.



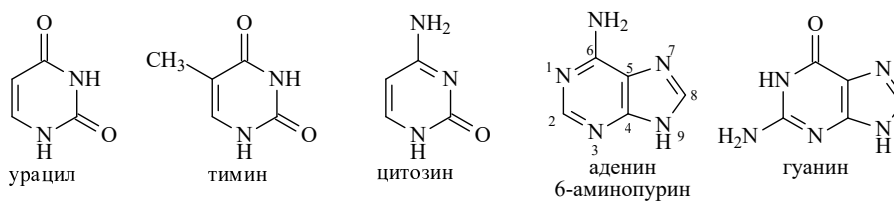
N-окись пиридина легче вступает в реакции электрофильного замещения с ориентацией заместителей в положение 4.



- 3) Вследствие своей электронодефицитности пиридин может вступать в необычные реакции, которые нехарактерны для других ароматических соединений, например, нуклеофильное замещение по Чичибабину.

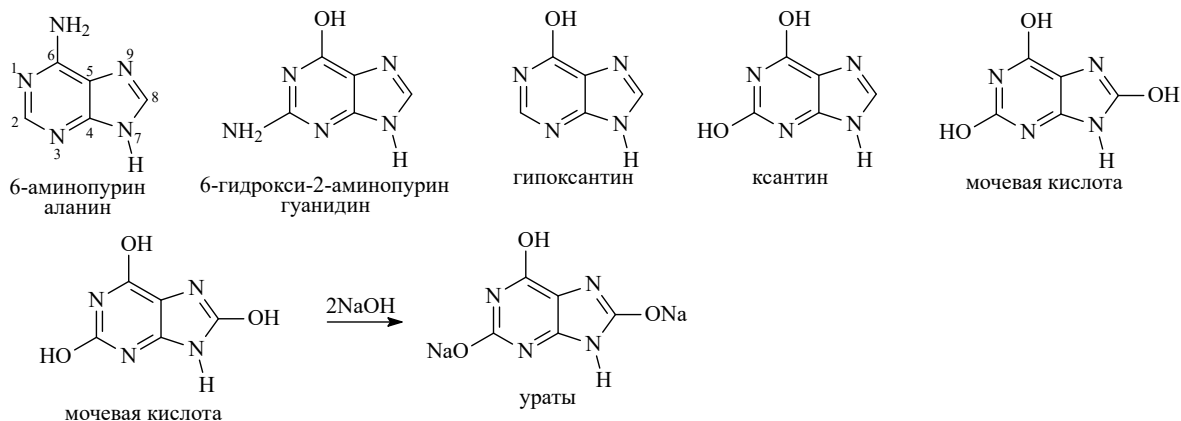


Азотистые основания



Лекция 19. Гетероциклические соединения (Продолжение)

Разнообразные производные пурина играют важную роль в химии природных соединений



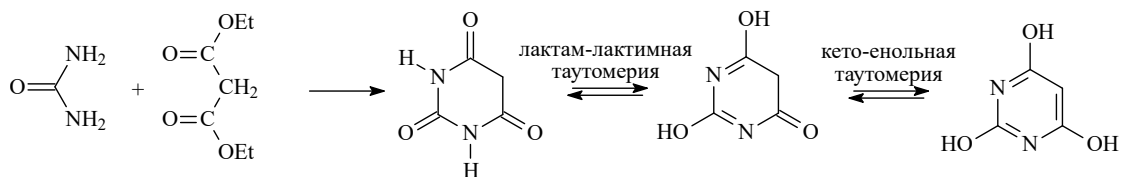
- 1) Аденин и гуанидин – азотистые основания, входящие в состав ДНК.
- 2) Ксантин, гипоксантин – продукты метаболизма нуклеиновых кислот.
- 3) Мочевая кислота – конечный продукт метаболизма нуклеиновых кислот. Является сильной двухосновной кислотой, ее соли (ураты) и сама мочевая кислота накапливаются в виде отложений у людей с мочекаменной болезнью.

Метилированные производные ксантина также являются известными психостимуляторами.



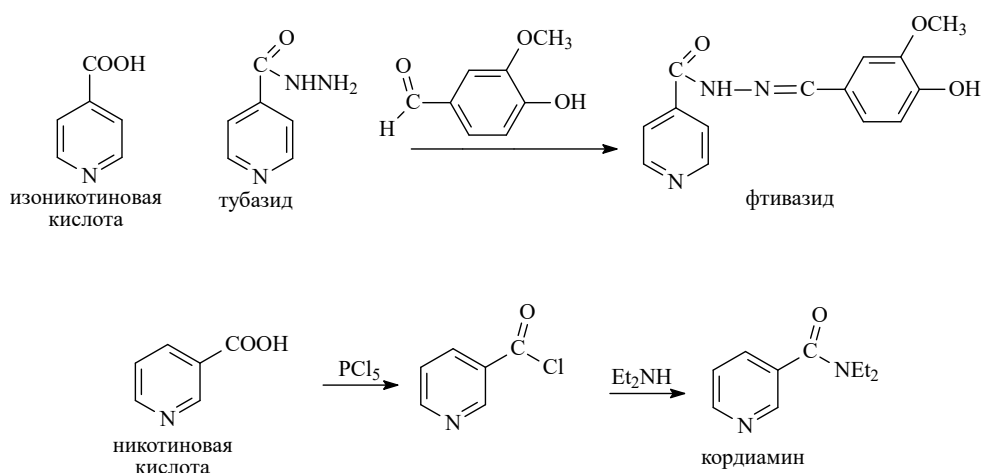
- 1) Кофеин. Содержится в чае.
- 2) Теофиллин. Лекарство при терапии астмы и обструктивной болезни легких.
- 3) Теобромин. Содержится в какао и шоколаде.

Для гидроксипуринов и гидроксипиримидинов характерна прототропная таутомерия. Возможны лактам-лактимная таутомерия и кето-енольная таутомерия.



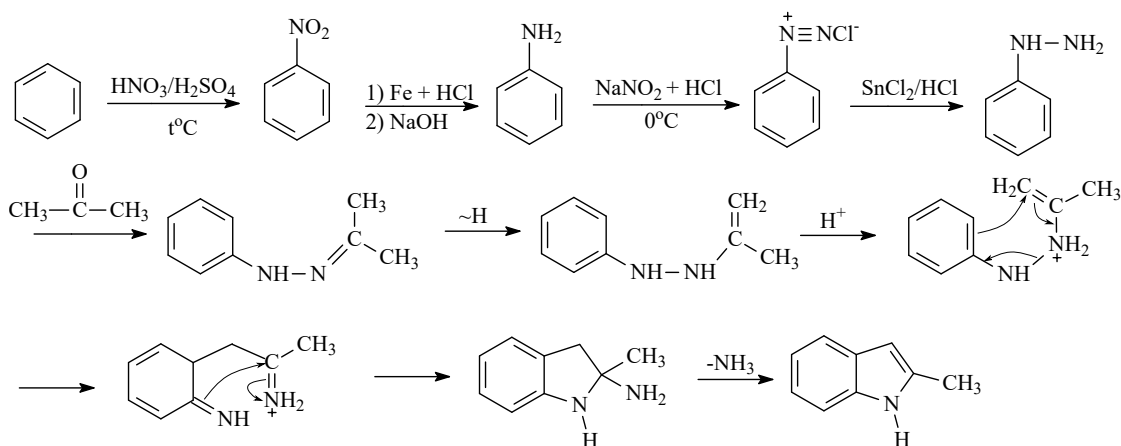
Многие производные пиридина также являются биологически активными соединениями

- 1) Никотиновая кислота. Витамин В₃, витамин РР.
- 2) Кордиамин. Аналептик. Оказывает воздействие на мозг и на центральную нервную систему.
- 3) Тубазид и фтивазид – известные противотуберкулезные препараты, производные изоникотиновой кислоты.



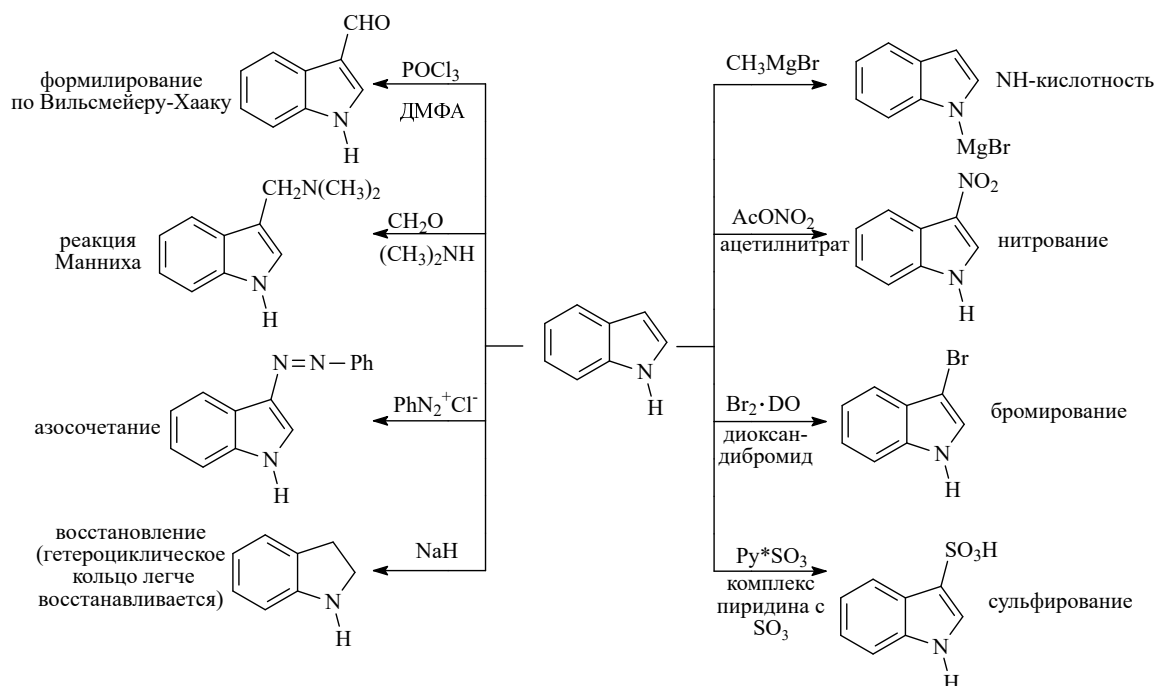
Индол

Индол – конденсированное гетероциклическое соединение (бензол + пиррол), является ароматической структурой (10 π -электронов). Индол получают по методу Фишера:

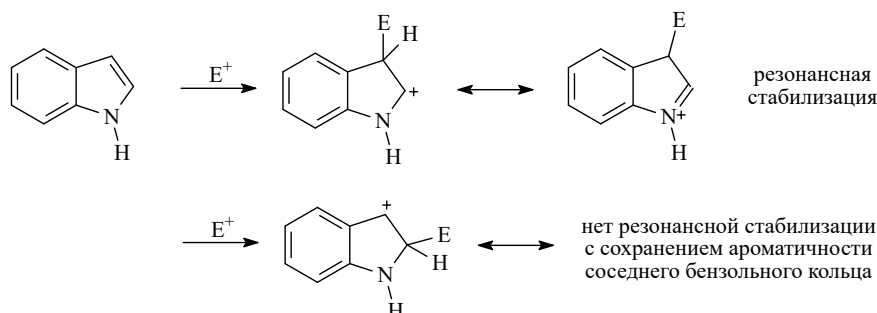


Химические свойства индола

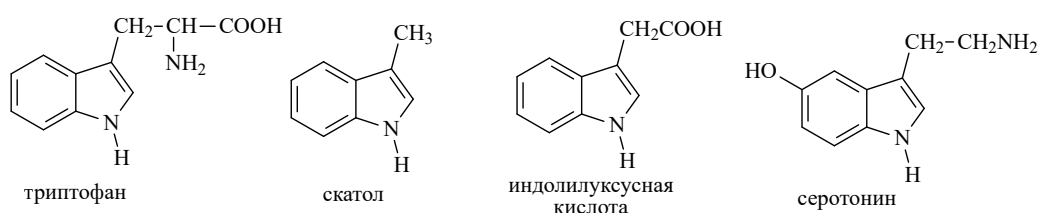
Реакции, в которые вступает индол аналогичны превращениям пиррола: 1) NH-кислотность, 2) Реакции электрофильного замещения и ацидофобность



Электрофильное замещение протекает предпочтительно в положении 3, промежуточный σ -комплекс стабилизируется резонансной структурой с сохранением ароматичности соседнего бензольного кольца.



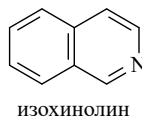
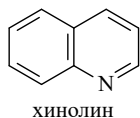
Индол входит в состав многих важных природных соединений



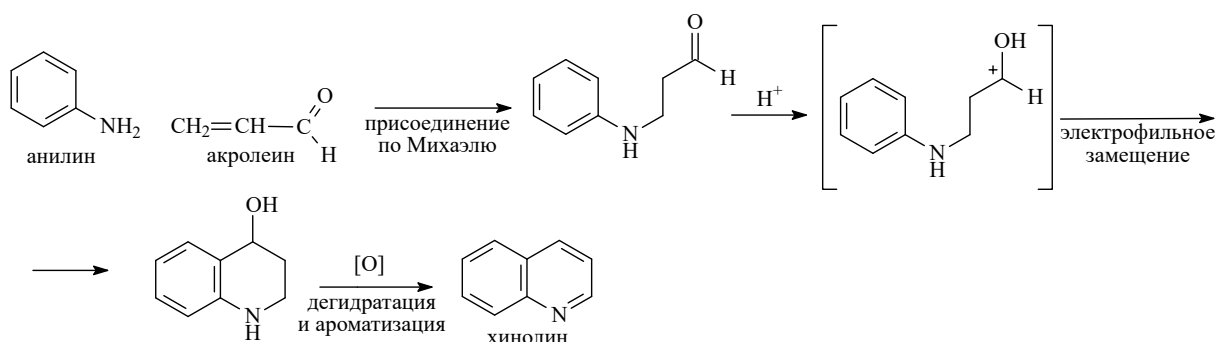
- 1) Триптофан. Незаменимая аминокислота.
- 2) Скатола. Конечный продукт метаболизма триптофана. Обладает неприятным запахом фекалий.
- 3) Индолилуксусная кислота. Стимулятор роста растений.
- 4) Серотонин. Воздействует на нервную систему, повышает тонус сосудов.

Хинолин и изохинолин

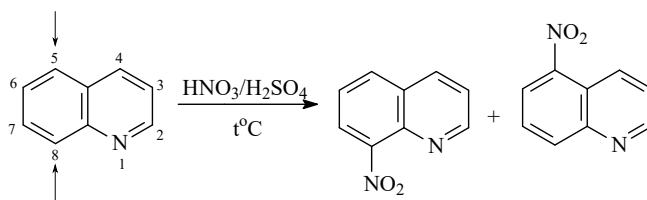
Хинолин и изохинолин – конденсированные гетероциклические соединения (бензол + пиридин).



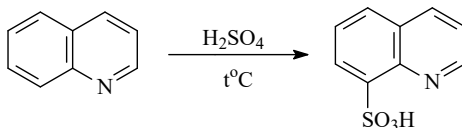
Хинолин получают присоединением по Михаэлю акролеина к анилину, с последующим внутримолекулярным электрофильным замещением.



Все реакции для хинолина аналогичны химическим свойствам пиридина (кислотность, основность, электрофильное замещение, нуклеофильное замещение, реакция Чичибабина, образование *N*-окиси). Есть одно важное отличие: электрофильное замещение предпочтительнее протекает в положения 5- и 8-хинолинового кольца, т.е. по менее дезактивированному бензольному фрагменту.

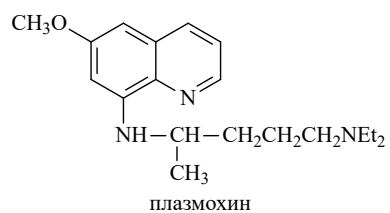


Сульфирование протекает преимущественно по положению 8, это положение ближе к атому азота, по которому триоксид серы предварительно легко координируется как кислота Льюиса.



Пиридиновый, хинолиновый и изохинолиновый часто входят в состав различных важных природных соединений.

Например, плазмохин – известный противомалярийный препарат.





ХИМИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА



teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

