



ХИМИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЧАСТЬ 1

ЛУКАШЕВ
НИКОЛАЙ ВАДИМОВИЧ

ХИМФАК МГУ

—
КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН
СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ
ПРОФ. РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ
СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ.
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ
НА VK.COM/TEACHINMSU.

ЕСЛИ ВЫ ОБНАРУЖИЛИ
ОШИБКИ ИЛИ ОПЕЧАТКИ,
ТО СООБЩИТЕ ОБ ЭТОМ,
НАПИСАВ СООБЩЕСТВУ
VK.COM/TEACHINMSU.



БЛАГОДАРИМ ЗА ПОДГОТОВКУ КОНСПЕКТА
СТУДЕНТКУ ХИМИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА МГУ
ДЕЦ ЕЛИЗАВЕТУ АЛЕКСАНДРОВНУ

Содержание

Лекция 1. Основы стереохимии.....	7
История органической химии	7
Стереохимия органических соединений	14
Лекция 2. Основы стереохимии (продолжение). Алканы.....	17
Хиральность. Хиральность без присутствия ассиметрических центров. Оси и плоскости хиральности.....	17
R и S конфигурации.....	18
Изображение тетраэдрического атома углерода в проекции на плоскости	19
Способы деления стереоизомеров	21
Алканы	22
Физические свойства алканов	22
Химические свойства алканов	23
Лекция 3. Алканы (продолжение). Алкены.....	25
Правила использования формул Фишера.....	25
Галогенирование алканов	25
Другие радикальные реакции алканов	29
Методы получения алканов	30
Алкены	32
Лекция 4. Алкены. Часть 2	33
Алкены. Продолжение	33
Электрофильное присоединение к алкенам	36
AdE2 и AdE3 механизмы.....	38
Стабильность катионов.....	39
Лекция 5. Алкены. Часть 3	42
Электрофильное присоединение к алкенам	42
Исключения из формального правила Марковникова.....	43
Кислотно-катализируемая гидратация алкенов. Условия и ограничения	45
Лекция 6. Алкены. Часть 4	50
Выводы по стерео- и региохимии электрофильного присоединения к алкенам	50
Окисление. Озонолиз алкенов.	51

Гидроксилирование алkenов	52
Свободнорадикальные реакции	54
Полимеризация алkenов.....	55
Карбены.....	56
Лекция 7. Ядерномагнитный резонанс	59
Ядерномагнитный резонанс	59
Лекция 8. Ацетилены. Диены	70
Ацетилены	70
Стереоселективное восстановление алкинов	70
Синтез алкинов	75
Диены	76
Лекция 9. Диены (продолжение)	78
1,2- и 1,4-присоединение к сопряженным диенам.....	78
Реакция Дильса-Альдера как метод образования С-С связей и метод синтеза 6-ти членных циклов	79
Аллены	85
Методы синтеза диенов	86
Лекция 10. Диены (продолжение). Ароматические соединения	87
Методы синтеза диенов. Продолжение	87
Ароматические соединения	87
Метод молекулярных орбиталей Хюккеля.....	89
Аннулены	91
Лекция 11. Ароматические соединения. Электрофильтное замещение в ароматическом ряду. Часть 1	96
Химические свойства ароматических соединений.....	96
Электрофильтное замещение в ароматическом ряду	101
Лекция 12. Электрофильтное замещение в ароматическом ряду. Часть 2	107
Электрофильтное замещение в ароматических соединениях. Продолжение	107
Реакции электрофильтного замещения.....	110
Особенности нитрования разных ароматических соединений	113
Лекция 13. Электрофильтное замещение в ароматическом ряду. Часть 3	118
Нитрование ароматических соединений. Продолжение	118

Сульфирование ароматических соединений	119
Ипсо-замещение при сульфировании и нитровании ароматических соединений	122
Галогенирование ароматических соединений.....	128
Лекция 14. Электрофильное замещение в ароматическом ряду. Часть 4. Нуклеофильное замещение в ароматическом ряду	129
Ацилирование ароматических соединений.....	129
Формилирование ароматических соединений.....	134
Гидроксиметилирование ароматических соединений.....	136
Нуклеофильное замещение в ароматическом ряду	138
Лекция 15. Нуклеофильное замещение в ароматическом ряду (продолжение)	139
Нулеофильное замещение в ароматических соединениях.....	139
Лекция 16. Нуклеофильное замещение в алифатическом ряду	149
Нуклеофильное замещение в алифатическом ряду	149
Межфазный катализ	156
Лекция 17. Нуклеофильное замещение. Часть 1	158
Нуклеофильное алифатическое замещение.....	158
Лекция 18. Нуклеофильное замещение. Часть 2	165
Нуклеофильное замещение в алифатических соединениях.....	165
Крауны и криптанды.....	168
Методы создания хороших уходящих групп.....	171
Лекция 19. Реакция элиминирования.....	174
Элиминирование.....	174
Механизмы реакции отщепления.....	174
Лекция 20. Металлоорганические соединения. Спирты	183
Магнеорганические соединения	183
Литийорганические соединения	186
Медьорганические соединения (купраты)	189
Спирты	189
Окисление спиртов	191
Лекция 21. Спирты. Диолы	194
Спирты. Продолжение.....	194

Способы синтеза спиртов	195
Дегидратация спиртов	199
Диолы	200
Лекция 22. Диолы (продолжение). Карбонильные соединения. Часть 1	202
Двухатомные спирты. Продолжение	202
Окисление диолов.....	203
Эфиры	204
Карбонильные соединения	207
Лекция 23. Карбонильные соединения. Часть 2	213
Карбонильные соединения	213
Присоединение аминов к карбонильным соединениям.....	214
Синтез илидов фосфора из фосфинов. Реакция Виттига	216
Реакции, протекающие через образование енольной формы (конденсации).....	219
Лекция 24. Карбонильные соединения. Часть 3	224
Еноляты в реакциях алкилирования.....	224
Понятие о жестких и мягких кислотах и основаниях (ЖМКО).....	225
Енамины	226
α,β -непредельные карбонильные соединения	232

Лекция 1. Основы стереохимии

История органической химии

Органическая химия зародилась в XVIII-ом веке. Термин придумал Берцелиус, который к органически соединениям относился как к соединениям, выделенным из природных объектов (из растений и животных). Берцелиус считал, чтобы получить органическое соединение нужна в живых организмах некая жизненная сила. Так как Берцелиус был очень авторитетным химиком, эта теория о жизненной силе продержалась примерно 50 лет до середины 20-ых годов XIX-го века.

Вёллер впервые синтезировал органическое соединение из неорганического в 1824 г. Он нагревал цианат аммония (NH_4OCN) и получил мочевину (NH_3CONH_3). Это открытие, противоречило теории жизненной силы. После появились другие похожие синтезы органических соединений из неорганических. Были получены мочевина, уксус и другие вещества. Так теория жизненной силы потеряла свою значимость. И уже в XX-ом веке органическая химия стала химией соединений углерода. Простые вещества такие как мел, окись углерода, двуокись углерода к органическим соединениям не относятся. К сожалению, нет четких границ между органической и неорганической химией.

Всего существует около 30 химиков, которые получили Нобелевскую премию по химии.

Нобелевские премии ученым первого десятилетия XXI века были присвоены за:

2001 год - создание хиральных катализаторов;

2005 год - вклад в развитие метода метатезиса в органическом синтезе с использованием катализаторов на основе переходных металлов;

2010 год - разработки органических процессов на катализаторах палладия.

Катализ с помощью переходных металлов это одно из важнейших направлений, которое развивается в мире и развивается у нас на факультете, в частности.

Основное понятие органической химии — это химическая структура. Много ученых сделали вклад в это понятие, но в первую очередь нужно отметить Кекуле за предложенную формулу бензола, которая на самом деле не совсем верна, но мы до сих пор ей пользуемся. Купер предложил рисовать структурные формулы в том виде, которые мы сейчас используем. Бутлеров автор теории химического строения. Самая главная его идея, что важен не только состав, но и порядок соединения атомов в молекулах. Также предсказал существование изомеров соединений.

Химия сама создает свой предмет и объекты исследования. Цитата Да Винчи: "Когда природа прекращает создание своих творений, человек начинает, используя

природные объекты в гармонии с самой природой, создавать бесчисленное количество своих собственных произведений".

Существует множество красивых с точки зрения химика соединений (Рис. 1. 1), например, комбинация циклопропановых колец (если бы такое соединение можно было дешево синтезировать, то это было бы замечательное ракетное топливо), адамантан (корень как у алмаза, структура похожая на алмаз), фероцен (атом железа посередине плоскостей цикlopентадиенильных колец), фуллерены.

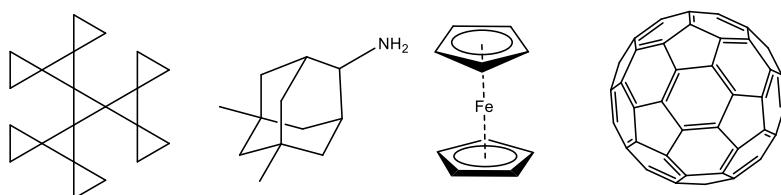


Рис. 1. 1. Некоторые химические соединения: соединение из связанных циклопропановых колец, адамантан, фероцен, фуллерен.

Химия очень дорогая наука поскольку для исследования и доказательства структуры нужно иметь очень дорогое оборудование в первую очередь ЯМР-спектрометр (цена около 700000\$) и масс-спектрометры (800000\$).

Две основные проблемы химии и органической химии в частности: первая - из одной структуры синтезировать другую, чтобы сделать эти превращения нужно классифицировать структуры и реакции, изучить механизмы, изучить стереохимию, спланировать синтез и его осуществить, и вторая - соотношение структура-активность. Сейчас существует примерно 30 млн органических соединений, лет 10 назад было 20 млн, новые соединения просто так мало кому нужны или никому не нужны. Не нужен синтез новых соединений, нужен синтез новых свойств. Поэтому синтез подчинен задачи производства новых свойств. Что такое свойства? На Рис. 1. 2 представлены три молекулы, про которые можно сказать какими свойствами они обладают. Известное взрывчатое вещество CL-20 (гексанитрогексаазаизовюрцитан), индикатор и краситель Конго Красный, почему он меняет окраску видно из структуры, третье соединение обладает противовоспалительным действием, снимает боль, торговое название Диклофенак или Вольтарен.

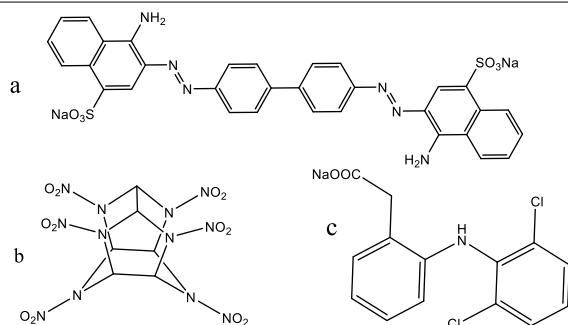


Рис. 1. 2. a) Конго Красный, b) гексанитрогексаазаизовюрцитан, c) диклофенак.

Органический синтез бывает тяжелым, т.е. многотонажным. Это нефте(газо)добыча, их продукты переработки, пестициды, красители, полимеры, каучук, новейшие материалы ракетные топлива и окислители.

Органический синтез бывает более тонкий, в него входят строительные материалы, клеи, искусственные волокна, пищевые добавки, детергенты, косметика.

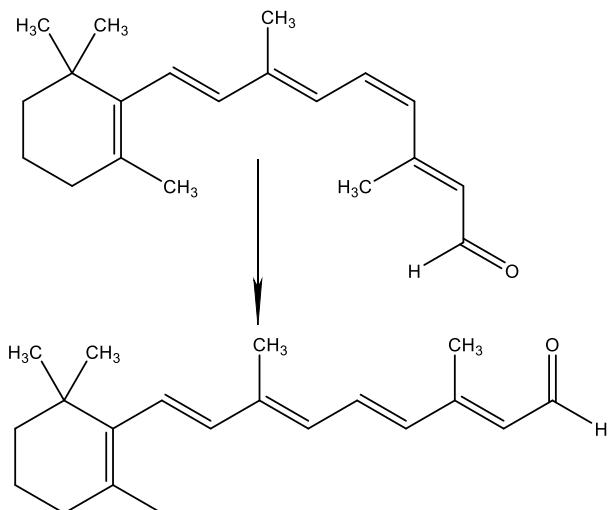


Рис. 1. 3. Цис-ретиналь превращается в транс-изомер под действием света.

Чтобы двигаться, и чтобы думать нам нужна энергия. Голова и мозг — это основной потребитель энергии, в значительной степени глюкоза расходуется при умственном процессе.

Зрение: квант света попадает на колбочки и палочки, не вдаваясь подробно в процесс, затронем только о химию. Есть вещество цис-ретиналь (Рис. 1. 3), немножко видоизмененная цис-связь через атом азота связана с белком, когда попадает квант света цис-связь превращается в транс и возникает нервный импульс, и дальше уже начинается биология или биохимия, все передается в мозг. Таких квантов много, палочек, колбочек и молекул тоже много, но в основе процесса лежит цис-транс-изомеризация известная со школы.

Слух: колебания воздуха, которые образуются в процессе разговора, попадают на барабанную перепонку, она начинает колебаться и сигнал передается в мозг. Передача колебаний мембранны на слуховой нерв и далее в мозг происходит с участием нейромедиаторов: глицина, ацетилхолина, γ -аминомаслянной кислоты и гистамина (при аллергии происходит выделение его в клетках из соответствующей аминокислоты, вызывает покраснение кожи, повышение температуры), серотонин (недостаточное или избыточное содержание может вызвать шизофрению или отсутствие всяких чувств), дофамин (чем-то похож на адреналин, из одной группы) (Рис. 1. 4).

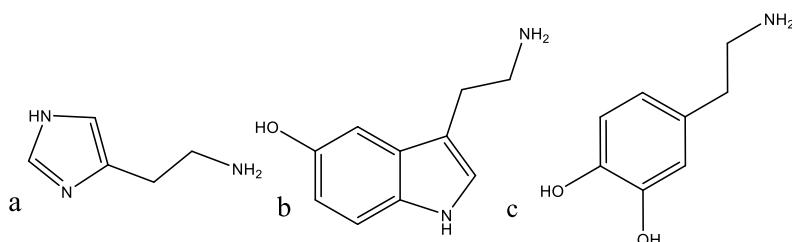


Рис. 1. 4. a) Гистамин, b) серотонин, c) дофамин.

Действие нейромедиатора: из синаптического пузырька под действием нервного импульса нейромедиаторы попадают на рецепторы нервной клетки, далее происходит передача сигнала по нервным клеткам.

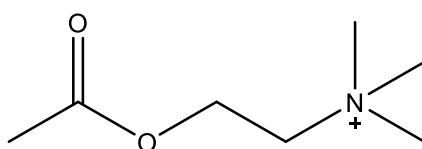


Рис. 1. 5. Ацетилхолин.

Осязание, сокращение мышц - нейромедиатор ацетилхолин (Рис. 1. 5). При сжатии мышц выделяется ацетилхолин. Он должен гидролизоваться, чтобы мышцы расслабились. Гидролиз ацетихолина является одной из первых изученных ферментативных реакций. Изучали её в 60-70-ые годы прошлого века, поскольку исследовали действие нейропаралитических ядов типа зарина и замана. Их действие заключается в блокаде гидролиза ацетилхолина.

Вкус и обоняние - в 80-х годах в запахе черного свежего хлеба обнаружили около 800 соединений, из них идентифицированы только 400. Восприятие запаха является одним из самых сложных процессов. На Рис. 1. 6 представлены несколько формул душистых веществ. Фурфурилметилмеркаптан - запах кофе, ванилин, бензальдегид-аромат миндаля.

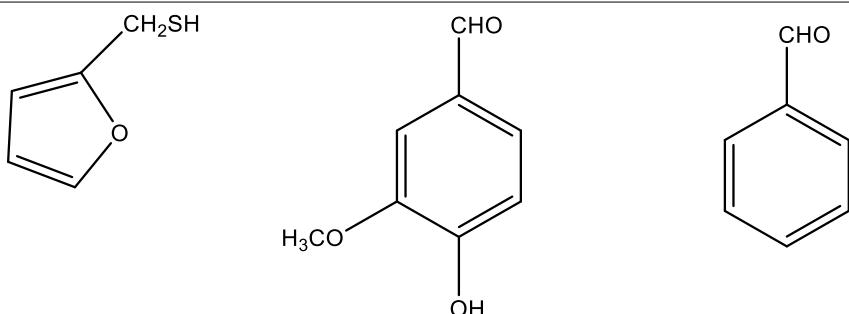


Рис. 1. 6. Слева направо: фурфурилмеркаптан, ванилин, бензальдегид.

Запах ландыша - фарнезол (Рис. 1. 7).

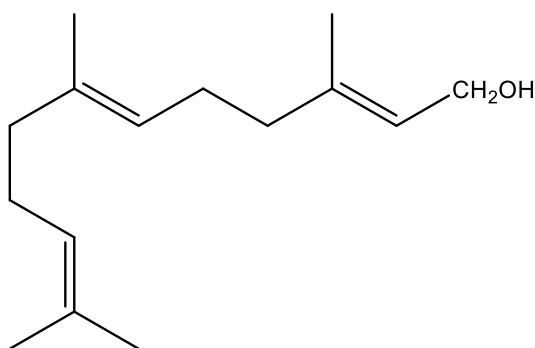


Рис. 1. 7. Фарнезол.

Феромоны - вещества, которые необходимы для привлечения, особенно насекомых, противоположного пола. Достаточно одной молекулы феромона Gossyplure (Рис. 1. 8), которая выделяет бабочка Pink bollworm, чтобы самец её учуял.

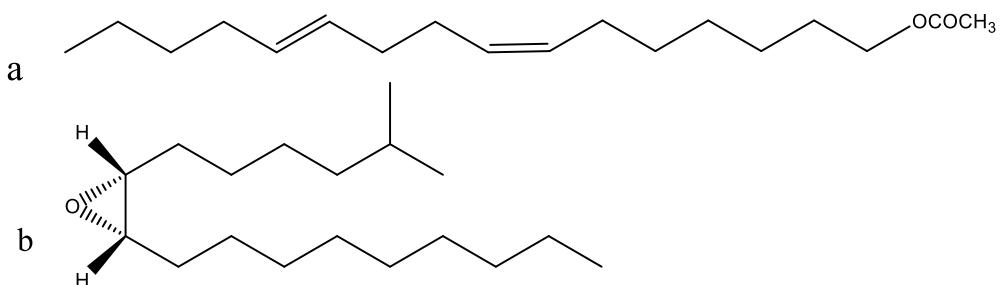


Рис. 1. 8. a) Феромон Gossyplure, b) феромон Disparture.

На Рис. 1. 8 также представлен феромон Disparture, который вырабатывает моль Gypsy moth. В состав инсектицидов третьего поколения входят феромоны, в отличие от средств второго поколения (ДДТ, фосфороорганические вещества), первое поколение — это соединения мышьяка. В ловушку добавляют несколько миллиграмм феромона, и все самцы со всего леса слетаются.

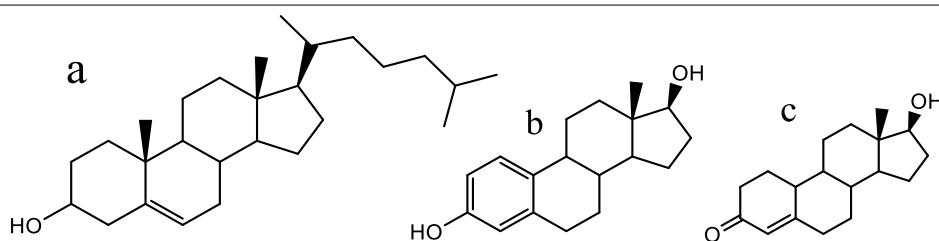


Рис. 1. 9. a) Холестерин, b) эстрадиол, c) тестостерон.

Половые различия между мужчинами и женщинами обусловлены различными химическими соединениями - стероидами. Молекулы, получающиеся из холестерина (Рис. 1. 9) - тестостерон - мужской половой гормон, который приводит к появлению характерных признаков у мужчин, а именно низкий голос, волосатый покров на теле, облысение, агрессивность, и эстрадиол - женский половой гормон, проявляются противоположные признаки. Если стероиды работают неправильно, наблюдается мужеподобная фигура у женщины и женоподобная у мужчин.

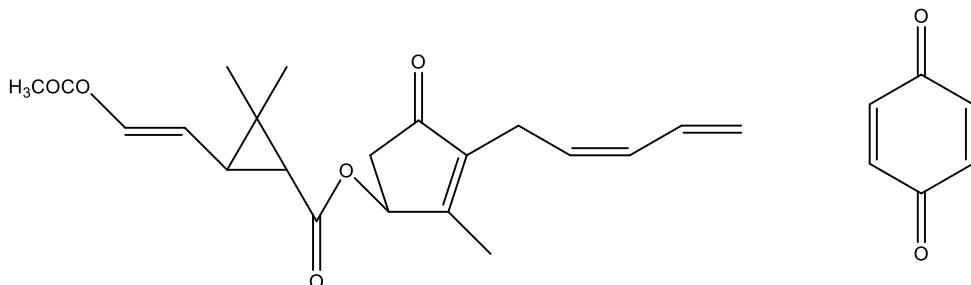


Рис. 1. 10. Пиретрин II и гидрохинон.

Химия и медицина. Многие растения содержат биологически активные соединения. Болиголов крапчатый содержащий ядовитый конин - альфапропилпиперидин. На Рис. 1. 10 показаны два примера ядовитых природных химических веществ Пиретрин II, содержащийся в долматской ромашке (раньше измельченными цветками травили тараканов). Пиретроиды являются нейропаралитическими ядами - инсектицидами 4 поколения, продаются под названием Дихлофос или Неофос. Жук бомбардир имеет в задней части туловища гидрохинон и перекись водорода, при появлении опасности происходит взаимодействие между ними. Разогретая смесь струей выпрыскивается из жука на противника.

Растительные и животные яды: никотин - табак - алколоид - капля убивает лошадь. Батрахотоксин - dartfrog (Рис. 1. 11).

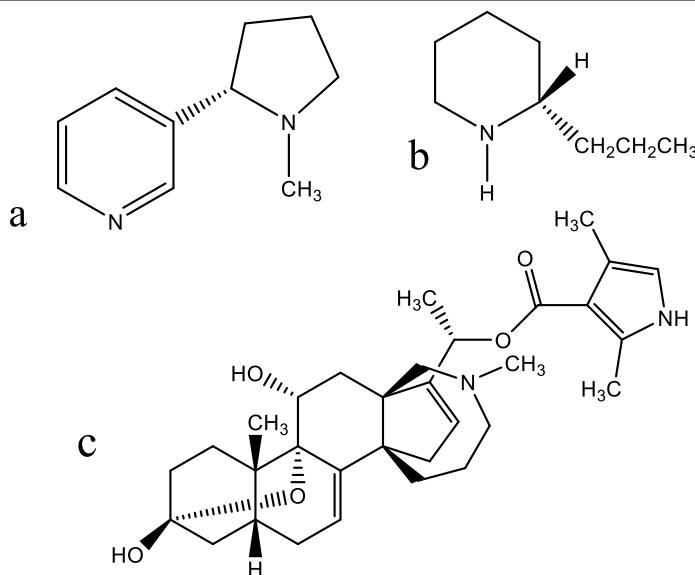


Рис. 1. 11. a) Никотин, b) конин, c) батрахотоксин.

Жгучий вкус перца определяет вещество капсанцин (Рис. 1. 12). Тетродотоксин из рыбы фугу.

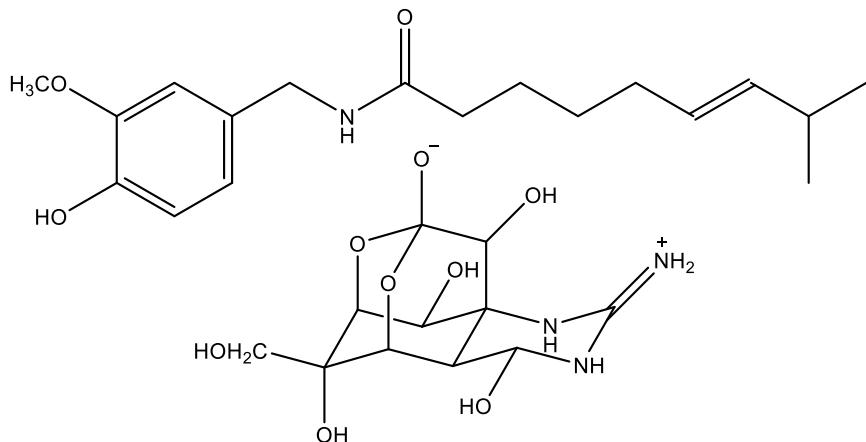


Рис. 1. 12. Капсанцин и тетродотоксин.

Динофлагелят - водоросль красного цвета размером в 20 мкм, определяет красный цвет прилива в водах Австралии. Рыба ест эти водоросли, травится, ядовитое вещество называется майтотоксин (Рис. 1. 13), одно из самых ядовитых органических соединений в настоящее время. $ЛД_{50} = 0,0002$ мг/кг (мыши, подкожно).

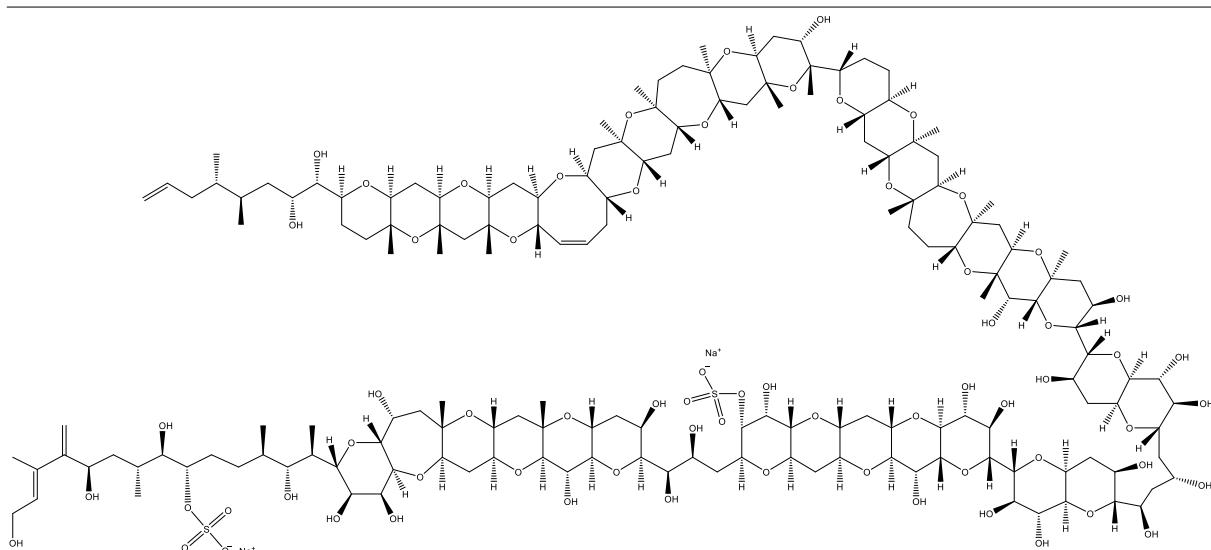


Рис. 1. 13. Майтотоксин.

Тетрагидроканнабинол - легкий наркотик (Рис. 1. 14).

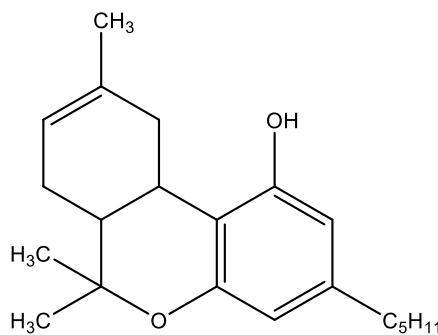


Рис. 1. 14. Тетрагидроканнабинол.

Главные задачи органической химии:

1. Определить структуру органического соединения даже если оно доступно в маленьких количествах;
2. Понять механизм реакции;
3. Спланировать органический синтез и осуществить его.

Важнейшие направления развития химии в начале 21 века:

1. Применение реакций катализируемых комплексами переходных металлов;
2. Стереоселективный синтез;
3. Органический синтез для создания наноматериалов;
4. Компьютерное моделирование новых лекарств.

Стереохимия органических соединений

Наш мир не симметричен (асимметричен), или является хиральным. Химические структуры также могут быть хиральными, т.е. отличаться как предмет от своего зеркального изображения. **Хиральность** – отсутствие симметрии относительно правой и левой стороны. Хиральность впервые обнаружил Френель, когда рассматривал в микроскоп кристаллы кварца (одни левые, другие правые и их совместить невозможно). В хиральных предметах и молекулах могут быть оси симметрии, но не может быть центров и плоскостей симметрии. Тетраэдр или метан имеет центр симметрии и плоскость симметрии. Болт не имеет элементов симметрии, поскольку у него есть резьба, она может быть правая и левая. То же самое у катушки. Ножницы не имеют элементов симметрии. Предметов не имеющих элементов симметрии намного больше чем имеющих.

Правые и левые молекулы отличаются разным отношением к плоскополяризованному свету. В плоскополяризованном свете колебания электрического вектора происходит в одной плоскости. В обычном свете во всех плоскостях. Если обычный свет пройдет через призму Николя получится плоскополяризованный свет. Магнитный вектор будет колебаться в перпендикулярной плоскости.

Когда плоскополяризованный свет проходит через нехиральное вещество или рацемат (равная смесь правых и левых молекул), он реагирует с молекулой, наблюдается отклонение плоскости, далее проходя через следующее молекулу, плоскость возвращается к исходному состоянию. Поэтому прохождение через нехиральное вещество плоскость не отклоняет.

Условия возникновения хиральности у sp^3 атома углерода - наличие четырех разных заместителей.

Если плоскополяризованный свет проходит через чистый энантиомер, плоскость отклоняется. Возникло вращение.

Получается, что правый и левый изомер в первом приближении отличается только одним свойством - отношением к плоскополяризованному свету (отклонение плоскости вправо или влево). Определить на какой угол отклоняется можно с помощью прибора, где после прохождения плоскополяризованного света через хиральное вещество стоит призма Николя, которую можно вращать и смотреть при каком угле поворота будет максимальное прохождение света (яркость), далее по формуле можно рассчитать удельное вращение: $[a]_D^L = 100a/lc$, где с - грамм на 100 мл, l - длина в дм, λ - D-линия спектра Na, 589 нм.

Почему отклоняется плоскость при прохождении через хиральное вещество?

Плоскополяризованный свет можно представить, как комбинацию двух пучков циркулярнополяризованного света, в которых вектор движется по окружности либо по часовой, либо против часовой стрелки. Оказывается, что скорость прохождения света

циркулярнополяризованного вправо и влево разная, когда свет проходит через хиральное вещество. Поэтому один из них (циркулярнополяризованный свет) приходит чуть раньше.

Энантиомеры отличаются отношением к плоскополяризованному свету.

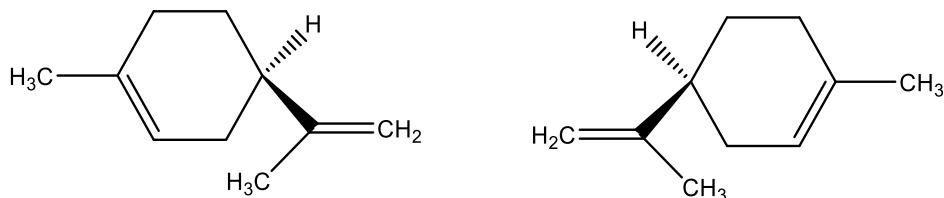


Рис. 1. 15. Энантиомеры лимонена.

Например, лимонен, который вращает свет вправо находится в лимонах, а влево в апельсинах и определяет разный запах лимонов и апельсинов (Рис. 1. 15). Это происходит из-за того, что наши белковые рецепторы хиральны и поэтому взаимодействие рецептора с энантиомерами может быть разным (с разной скоростью).

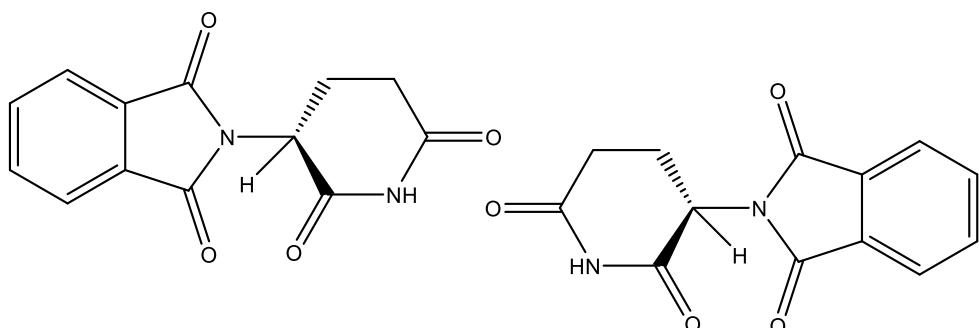


Рис. 1. 16. Энантиомеры талидомида.

В 50-ых годах в ФРГ изобрели снотворное талидомид (Рис. 1. 16), которое рекомендовали беременным женщинам, поскольку соединение не имело побочных эффектов и очень мягко действовало. После этого оказалось, что 12 тысяч детей, матери которых принимали талидомид, родились с дефектами. Талидомид представляет собой смесь двух энантиомеров (один из них был безвредный, другой токсичный, обладал тератогенным действием). Более того они могут превращаться друг в друга.

Рацемизация - процесс превращения чистого энантиомера в рацемат.

Лекция 2. Основы стереохимии (продолжение). Алканы

Хиральность. Хиральность без присутствия асимметрических центров. Оси и плоскости хиральности.

Энантиомеры отличаются как правая и левая рука, как предмет от своего зеркально изображения.

Рацемат – смесь двух энантиомеров в равном соотношении.

Рацемизация – процесс превращения одного энантиомера в другой.

Первое условие для появления хиральности – это sp^3 атом углерода с четырьмя различными заместителями. Иногда необязательно иметь 4 разных заместителя. Например, в молекуле аллена, чтобы молекулы были в виде энантиомеров достаточно иметь всего 2 разных заместителя (Рис. 2.1.а). В этой молекуле нет центра хиральности, а есть *ось хиральности*, которая проходит через три атома углерода.

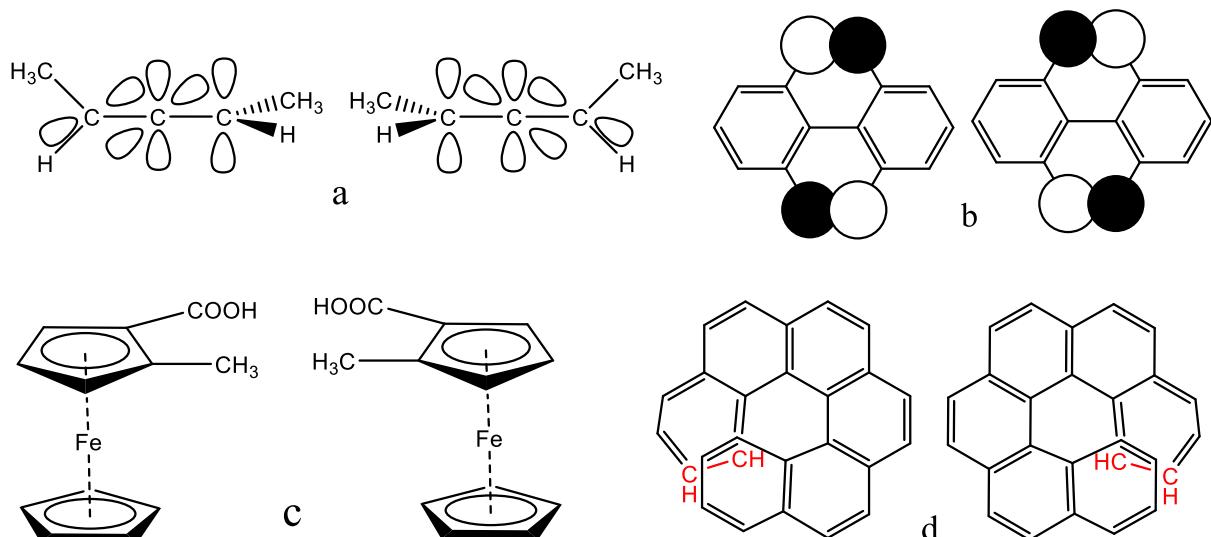


Рис. 2.1. а) Энантиомеры аллена, б) энантиомеры бифенила, с) энантиомеры фероцена, д) энантиомеры гелициена.

Рассмотрим бифенилы (Рис. 2.1.б). Достаточно чтобы два заместителя (черные кружочки) были больше чем водород (белые кружочки). Тогда они не смогут провернуться вокруг оси хиральности и перейти один в другой. Ось хиральности встречается довольно часто из-за использования катализаторов с похожими лигандами как бифенилы (Нобелевская премия 2001 г.).

Плоскость хиральности рассмотрим на примере фероценов (Рис. 2.1.с). Фероцен похож на сэндвич, внутри которого «весит» железо. Плоскость хиральности достаточно редкое явление.

Еще более редкий случай гелициены (Рис. 2.1.d). Соединенные в круг бензольные кольца, молекула незамкнута. Заместители на крайних бензольных кольцах (выделены красным) не дают молекуле вывернуться. Поэтому они существуют в двух видах: левосpirальные и правосpirальные (как винт).

Могут ли атомы азота или фосфора в аминах и фосфинах быть асимметрическими центрами? Гибридизация азота sp^3 (Рис. 2.2.a). Электронная пара рассматриваем как заместителя. Оптических изомеров не может быть, поскольку у азота происходит очень быстрая инверсия со скоростью 10^5 раз в секунду. Выделить и зафиксировать отдельный энантиомер у азота невозможно.

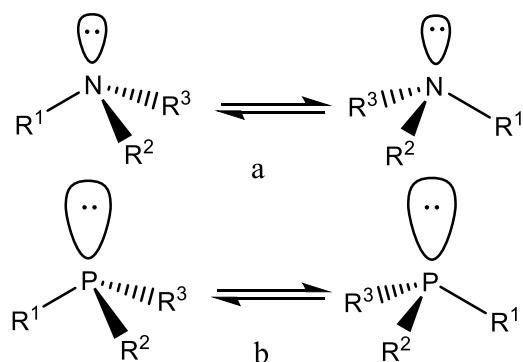


Рис. 2.2. a) Энантиомеры тризамещенного амина, b) энантиомеры тризамещенного фосфора.

У фосфора также электронная пара выступает в качестве заместителя (Рис. 2.2.b). Гибридизация фосфора sp^3 , как и азота, но инверсия требует большой энергии активации >20 ккал/моль, поэтому энантиомеры можно выделить. И чем больше заместители, тем больше вероятность зафиксировать и выделить энантиомеры.

R и S конфигурации

Клиновидные проекции. Одним из способов изображения атома углерода на плоскости является изображение с помощью клинышек (заместитель находится перед плоскостью - "смотрит на нас") и пунктира (заместитель находится за плоскостью - "смотрит от нас") – Рис. 2.3.

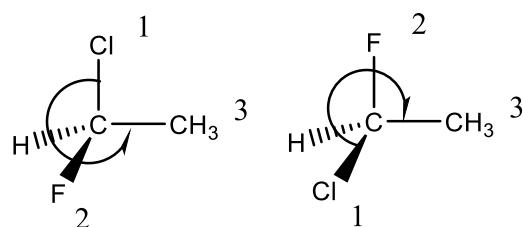


Рис. 2.3. Определение конфигурации CH_3ClF . Цифрами обозначены заместители по старшинству (1 – самый старший, 3- самый младший). Слева – S-конфигурация, справа – R.

Конфигурация молекулы может быть R или S – номенклатура Кана-Ингольда-Прелога (Рис. 2.3).

Последовательность действий для определения *конфигурации молекулы*:

1. Расположить заместители по старшинству - по атомному номеру
2. Отвести за плоскость самый младший заместитель
3. Рисуем стрелочку от старшего заместителя к третьему по старшинству
4. Если стрелочка по часовой, то это R-конфигурация, если против часовой, то S.

Если H (или самый младший заместитель) находится перед плоскостью, тогда все будет наоборот. По часовой - S, против часовой - R.

Что делать если все заместители содержат углерод? Например, метил-, этил-, пропил-. Смотрим по-первому окружению у всех углерод, по-второму совпадает этил-, пропил-, и т.д. Пропил- старше чем этил-, этил- старше чем метил-.

Какой будет старший заместитель в -COOH, -COH, -CH₂-OH и в CH≡C-, (CH₃)₂-CH-, Ph-? Для этого размыкаем двойную связь. Фенил старше этинила и старше третбутила.

Изображение тетраэдрического атома углерода в проекции на плоскости

1. Клиновидные проекции
2. "Лесопильные козлы"

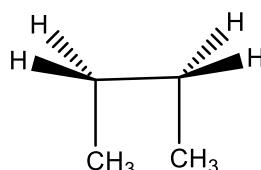


Рис. 2.4. Бутан, изображенный с помощью лесопильных козел.

3. Проекции Ньюмена

Проекция Ньюмена строится так, будто смотришь на молекулу так чтобы один углерод заслонял другой (Рис.2.5). Рассмотрим на примере этана. Бывает заслоненная (менее выгодная) и скошенная или заторможенная конформация этана.

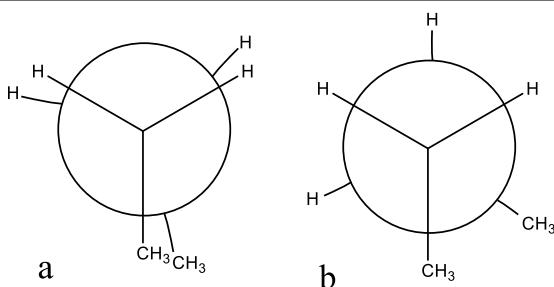


Рис.2.5. Проекции Ньюмана a) заслоненной конформации и b) заторможенной конформации этана.

4. Формулы Фишера

Фишеру дали Нобелевскую премию в 1902 г. за то, что он, не имея никакого из современных методов правильно определил структуру глюкозы со всеми асимметрическими атомами.

Рассмотрим формулу Фишера на примере молекулы L-аланина (Рис. 2.6). Вместо центрального углерода в формуле Фишера перекрестие. Все что горизонтально смотрит на нас, все что вертикально уходит от нас. Обычно если заместитель H, то его опускают (рисуют просто палочку).

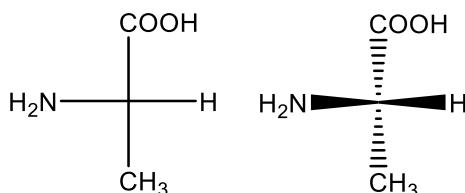


Рис. 2.6. Формула Фишера молекулы L-аланина.

Особенно полезны формулы Фишера, когда нам нужно изобразить глюкозу. Легко видно все конфигурации атомов углерода (Рис. 2.7).

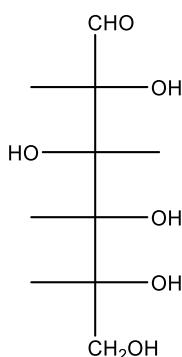


Рис. 2.7. Формула Фишера D-глюкозы.

Случай нескольких асимметрических атомов рассмотрим на примере винных кислот. Для n-ассиметрических атомов углерода общее число стереоизомеров может

достигать 2^n . У винной кислоты есть мезоформа и 2 энантиомера, 3 стереоизомера.

Конфигурации атомов указаны на Рис. 2.8. Диастереомеры показаны на Рис. 2.8.b и Рис. 2.8.c.

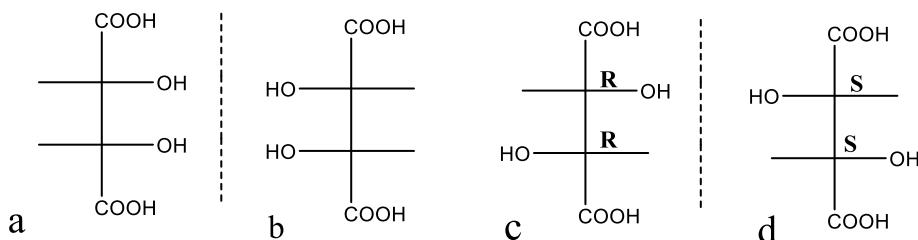


Рис. 2.8. Винные кислоты. a) и b) – мезоформа, c) и d) – два энантиомера. c) D-вичная кислота, d) L-вичная кислота.

Таблица 2.1. Физические свойства стереоизомеров винных кислот

Стереоизомер	Т пл.	α	Растворимость в воде, г/100мл
(+)	168-170	+12	139
(-)	168-170	-12	139
Мезоформа	146-148	0	126
Рацемат	206	0	20,6

У энантиомеров физические свойства одинаковые. Мезоформа отличается и по температуре плавления и по растворимости, угла вращения у неё нет, она оптически неактивна. Рацемат имеет большую температуру плавления и меньшую растворимость, это объясняется в различие кристаллической решетки. Чем прочнее и хорошо сформирован кристалл, тем больше температура плавления и меньше растворимость.

Способы деления стереоизомеров

1. Деление энантиомеров путем образования соединения с другим оптически активным соединением.

Для этого нужно получить соль вещества с оптически активной кислотой (например, с винной кислотой), которая будет в виде чистого (+) энантиомера. У нас получится соль (+)(+) и соль (-)(+), они являются диастереомерами, имеющие разные физические свойства. Чаще всего деление основано на разной растворимости. Можно разделить за 3-4 кристаллизации.

2. С помощью ферментов.

Ферменты – это белки, построенные из L-аминокислот, которые будут из двух энантиомеров выбирать для своей реакции тот, который им удобнее (если выберут другой, то реакция может либо не пойти, либо пойти в 100 раз медленнее). Аналогия "ключ-замок".

3. Хиральные колонки для хроматографии.

На колонку с SiO_2 наносят хиральный носитель – оптически активное вещество и пропускают смесь, которую нужно разделить. Один энантиомер "цепляется" за этот носитель, из-за этого один из энантиомеров выходит быстрее, а другой медленнее.

Можно ли предсказать знак и величину оптического вращения, зная абсолютную конфигурацию?

Не существует простых и универсальных способов – буквы R и S не обозначают знак вращения. Более того знак и величина оптического вращения зависит от длины волны. Поэтому все табличные значения относятся к D-линии спектра натрия.

Алканы

Углеводороды общей формулы $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$

Гомологи – это вещества, которые имеют сходное строение, отличающееся на CH_2 -группу, и имеют сходные химические свойства.

Толуол и бензол не являются гомологами, поскольку имеют различные химические свойства. У толуола возможно бромирование в боковую цепь, у бензола – нет. Малоновая и янтарная кислоты не являются гомологами, поскольку у малоновой кислоты есть такие свойства, которых нет у янтарной.

Понятие гомологи имеет ограниченное применение, в основном для алканов и больше нигде не применяется.

Изомерия алканов: у бутана 2 изомера, у октана -18, у гептана - 9, у $\text{C}_{40}\text{H}_{82}$ - $62 \cdot 10^{12}$.

Физические свойства алканов

Пентан кипит при 36°C , плавится при -130°C , жидкость при н.у. Неопентан (Рис. 9) кипит при 9°C , температура плавления -16°C . Симметричный неопентан (тетраэдр) хорошо образует кристаллическую решетку, поэтому температура плавления выше (разрушается кристаллическая решетка сложнее). Но межмолекулярные взаимодействия между тетраэдрами неопентана меньше, чем у длинных молекул нормального пентана. Это правило имеет общую закономерность в органической химии, чем более симметричны молекулы соединения, тем оно выше плавится. Так и у бензола, его температура плавления $5,9^\circ\text{C}$, а температура плавления толуола -120°C .

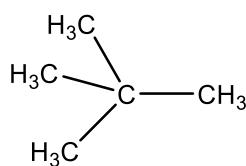


Рис. 9. Неопентан.

Строение, природа С-С и С-Н связей, геометрия молекулы, межатомные расстояния.

В алканах есть три sp^3 -гибридные орбитали образующие связи с атомами водорода. Длина С-С связи = 1,539 Å, длина С-Н связи = 1,09 Å.

Зависимость потенциальной энергии от торсионного угла:

Если конформация этана заслоненная, то это энергетически невыгодно, относительно заторможенной конфигурации энергия = +2,9 ккал/моль. Это очень мало, значит этан вращается с большой скоростью.

В конформации бутана есть принципиальное отличие от этана – это наличие двух метильных групп, которые могут находиться в анти- (трансоидная), гош- (скошенная) и заслоненной конформации. Максимальная разница энергий между заслоненной и анти-конформацией 5,5 ккал/моль, поэтому в бутане, как и в этане есть свободное вращение вокруг С-С связи.

Конфигурация – это расположение заместителей у sp^3 углерода (R и S).

Конформация – трансоидная, анти, гош.

Отличие конформеров и изомеров состоит только в энергии превращения одного в другой. Конформеры - примерно 6 ккал/моль и превращение легко происходит при комнатной температуре. А величина барьера цис-, транс-изомеров 60-70 ккал, поэтому так просто они друг в друга не переходит.

Химические свойства алканов

Гомо- и гетеролитический разрыв связи в алканах

Электроотрицательность углерода = 2,5, водорода = 2,1. Поскольку углерод более электроотрицателен, то на нем должно быть $\delta-$, а на водороде $\delta+$. На самом деле химия алканов не чувствует разницы электроотрицательности и алканы совершенно не склонны к разрыву по гетеролитическому механизму (Рис. 2.10.а), чтобы разорвать связь по гетеролитическому механизму нужно затратить 314 ккал/моль. А склонны к гомолитическому (Рис. 2.10.б) = 104 ккал/моль.

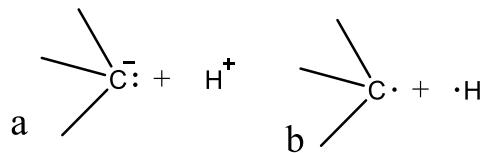


Рис. 2.10. а) Гетеролитический разрыв связи, б) гомолитический разрыв связи.

Поэтому для алканов характерны радикальные реакции. И самой главной радикальной реакцией является хлорирование метана. Реакция идет под действием освещения. Это цепной радикальный процесс. Состоит из трех стадий:

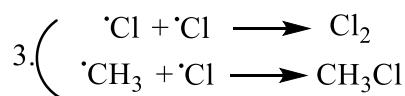
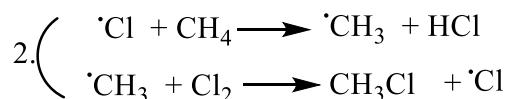


Рис. 2.11. Реакция хлорирования метана. 1. зарождение цепи ($\Delta H = +58$ ккал/моль), 2. развитие цепи, 3. обрыв цепи - рекомбинация радикалов.

Развитие цепи не может протекать по механизму, где передатчиком цепи является H^\cdot , поскольку ΔH такой реакции будет равна +21 ккал/моль, а это очень энергетически невыгодная реакция. Не рассматриваем в данном случае энергию активации реакции, потому что она будет больше ΔH .

Таблица 2.2. Реакция галогенирования метана

Галоген	F_2	Cl_2	Br_2	I_2
Общая энталпия реакции ΔH , ккал/моль	-104	-25	-8	+13

Фторирование очень энергетически выгодная реакция из-за этого профторировать избирательно ничего нельзя, всё взорвётся и превратится в CF_4 . Иодировать алканы тоже нельзя, но уже потому что это энергетически невыгодная реакция. Бромировать и хлорировать можно.

Лекция 3. Алканы (продолжение). Алкены

Правила использования формул Фишера

1. Нельзя вращать на 90 градусов (но можно вращать клиновидную проекцию)
2. Можно вращать на 180 градусов
3. Нельзя менять два заместителя местами
4. Можно менять три заместителя
5. Нельзя смотреть на просвет (будет другой энантиомер)
6. Нельзя выводить из плоскости.

Галогенирование алканов

При фторировании алканов с помощью фтора выделяется очень много тепла, поэтому избирательно профторировать таким способом нельзя.

Провести избирательное фторирование можно с помощью переносчиков фтора, например, CoF_3 (превращается в CoF_2) или F_2 разбить Ag и провести реакцию при -200°C (Рис. 3. 1).

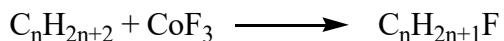


Рис. 3. 1. Неизбирательное и избирательное фторирование алканов.

Метан профторировать можно, при фторировании более высших алканов получаются смеси производных. Проще всего ввести фтор через нуклеофильное замещение.

При хлорировании метана получается моно-, ди-, три-, тетра-замещенные производные. А также C_2Cl_6 из-за того, что радикалы $\cdot\text{CCl}_3$ более стабильны.



Рис. 3. 2. Хлорирование метана.

Менее реакционные реагенты реагируют более избирательно, поэтому избирательное бромирование алканов возможно.

При иодировании алканов равновесие сдвинуто в обратную сторону, поэтому протекает скорее противоположная реакция, чем иодирование (Рис. 3. 3). Иодалканы обычно получают из спиртов.



Рис. 3. 3. Реакция противоположная реакции иодированию этана.

Таблица 3. 1. Энергии диссоциации связей при 0К (гомолитический разрыв связи)

Вещество	Энергия диссоциации связи при 0К, ккал/моль
CH ₃ -H	101
CH ₃ CH ₂ -H	96
(CH ₃) ₂ CH-H	94
(CH ₃) ₃ C-H	89
CH ₂ =CH-CH ₂ -H	77 легко образуются радикалы
C ₆ H ₅ -CH ₂ -H	78 легко образуются радикалы
CH ₂ =CH-H	104 трудно образуются радикалы
C ₆ H ₅ -H	102 трудно образуются радикалы
CH ₃ -CH ₃	83 возможен разрыв C-C связи при хлорировании

Хлорирование изобутана идет с образованием смеси продуктов, но преимущественно будет легче рваться связь tBu-H (Рис. 3. 4)

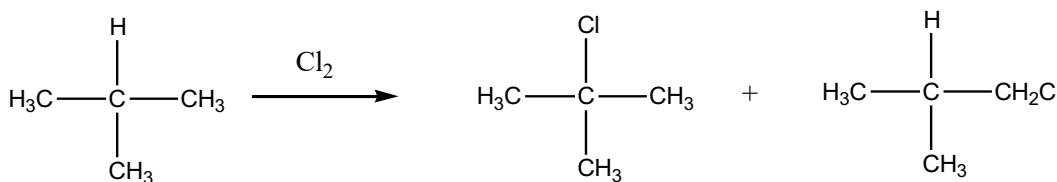


Рис. 3. 4. Хлорирование изобутана.

Энергия диссоциации связей связана с устойчивостью получающихся радикалов, так третичный радикал будет устойчивее, чем вторичный, а вторичный устойчивее чем первичный (Рис. 3. 5).

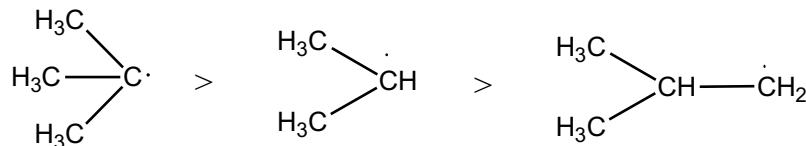


Рис. 3. 5. Ряд устойчивости радикалов.

Этилен нельзя прохлорировать с разрывом C-H связи. Бензол будет хлорироваться по другому механизму.

Энергия диссоциации связи C-C в этане 83 ккал/моль, а энергия диссоциации C-H связи 96 ккал/моль, при этом можно избирательно получить монозамещенное хлорпроизводное, но с примесью CH₃Cl за счет разрыва C-C связи (Рис. 3. 6).



Рис. 3. 6. Хлорирование этана.

Свободная энергия химической реакции зависит не только от теплового эффекта ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$), но еще от пространственного фактора, который характеризуется

энтропией, поэтому если смотреть по энергии, то связь С-С проще разорвать, но так как доступ к ней пространственно затруднен, то выход продукта реакции $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ будет больше чем выход CH_3Cl .

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ кипит при 12°C , используют в качестве мгновенной "заморозки" при ушибах во время матчей, когда нужно срочно снять боль. В промышленности получают присоединением HCl к этилену в присутствии катализатора.

Доказательство радикального механизма:

1. Если реакция идет при освещении и не идет без освещения, значит механизм скорее всего радикальный;
2. Если катализируют реакцию инициаторы радикальной реакции (например, перекиси), то механизм радикальный, если ингибируют – ионный;
3. Образование 4 продуктов при хлорировании метана;
4. Один фотон - цепная реакция - много молекул продукта;
5. Кислород – ингибитор реакции. Поскольку кислород биорадикал и попадая в реакционную смесь при хлорировании, он перехватывает те радикалы, которые будут переносчиками и замедлять реакцию.

Хлорирование алканов – не региоселективная реакция, в этой реакции образуется смесь веществ, причем нужно учитывать не только энергию связи, но и число атомов водорода каждого типа. При хлорировании бутана при 100°C получается 30% 1-хлорбутана, 2-хлорбутан - 70%.

Таблица 3. 2. Селективность хлорирования различных С-Н связей в зависимости от температуры

Температура, $^\circ\text{C}$	$\text{C}_{\text{перв}} - \text{H}$	$\text{C}_{\text{втор}} - \text{H}$	$\text{C}_{\text{трет}} - \text{H}$
200	1	3,9	5,1
300	1	3,3	4,5
600	1	1	1

Чем выше температура, тем меньше избирательность процесса.

Селективность бромирования при 200°C первичный: вторичный: третичный = 1:100:1600.

Крекинг (Рис. 3. 7) - термическое разложение высококипящих продуктов нефтеперегонки с образованием более низкокипящих алканов или алканов.

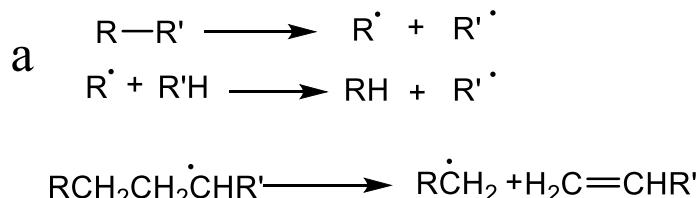


Рис. 3. 7. а) Крекинг алканов, б) другой путь крекинга через β -распад.

Путь крекинга, проходящий через образования $\text{H}\bullet$ запрещен, поскольку данный радикал очень нестабильный, такие реакции не идут.

Крекинг бензина всегда идет через образование алканов (β -распад), алканы могут заполимеризоваться с образованием смол.

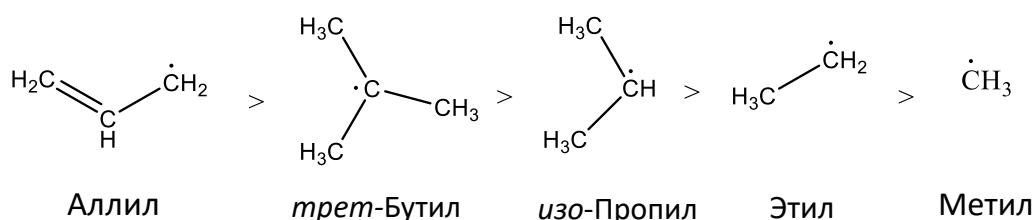


Рис. 3. 8. Ряд устойчивости радикалов.

Почему третбутильный радикал стабильнее чем метильный?

Конъюгация – это сопряжение. В алкильном радикале (рассмотрим на примере $\text{Et}\bullet$) гибридизация углерода sp^2 , это значит, что неспаренный электрон находится на р-орбитали, а связи С-Н находятся на одной плоскости (Рис. 3. 9). Р-орбиталь взаимодействует с расположенной боком sp^3 -орбиталью соседнего углерода, происходит небольшое перекрывание орбиталей – гиперконъюгация (сверхсопряжение).

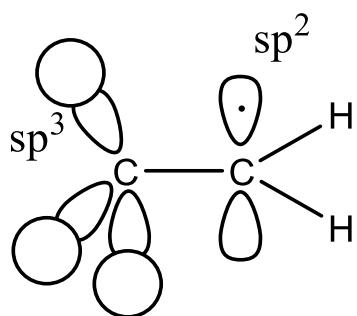


Рис. 3. 9. Гиперконьюгация в этильном радикале.

В алкильном радикале происходит вращение Н- у sp^3 гибридизованного атома углерода со скоростью 10^5 раз в секунду, которые по очереди взаимодействуют с р-

орбиталью, чем больше метильных групп, тем больше взаимодействий, тем стабильнее радикал.

В аллильном радикале появляется настоящее сопряжение p-орбитали (поскольку не происходит вращения орбиталей при двойной связи), на которой находится неспаренный электрон и π -связью, которая образована двумя p-орбиталями (Рис. 3. 10).

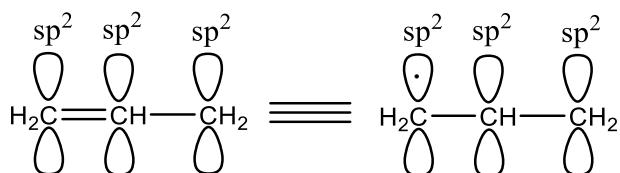


Рис. 3. 10. Сопряжение в аллильном радикале.

В бензильном радикале происходит сопряжение p-орбитали CH_2 -группы с неспаренным электроном с единой π -электронной системой (Рис. 3. 11).

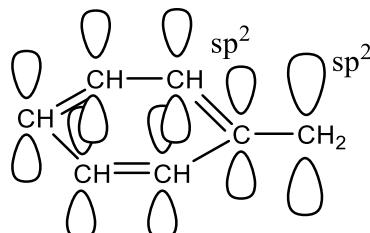


Рис. 3. 11. Сопряжение в бензильном радикале.

Другие радикальные реакции алканов

1. Сульфохлорирование

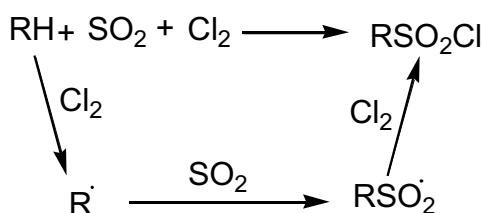
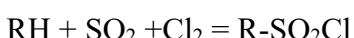


Рис. 3. 12. Механизм реакции сульфохлорирования алканов.

Натриевые соли алкансульфокислот используются как моющие средства второго поколения (Рис. 3. 13).

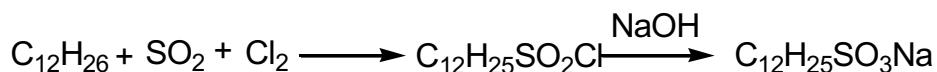


Рис. 3. 13. Синтез натриевых солей алкансульфокислот.

2. Нитрование по Коновалову

Переносчиком является $\text{NO}_2\bullet$. Радикал вызывает расщепление С-С связи и образования побочных продуктов, поэтому реакция не очень препаративная.

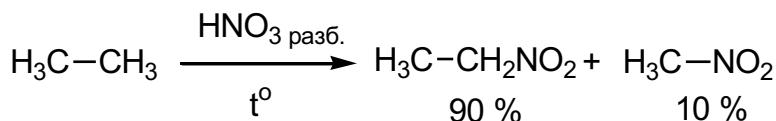


Рис. 3. 14. Нитрование этана.

3. Окисление и горение

Радикальная цепная реакция, но она еще и разветвленная (из одного источника может появиться много радикалов).

4. Наблюдение образования алкильных радикалов

Химик Панет через трубку пропускал тетраметилсвинец, трубку грел горелкой, тетраметилсвинец начал разлагаться с образованием свинцового зеркала. Метильные радикалы двигались дальше по трубке, где находилось "старое" (сделанное заранее) свинцовое зеркало. Радикалы взаимодействовали со свинцовым зеркалом с образованием Me_4Pb и исчезновением "старого" Pb-зеркала.

Чтобы повысить октановое число в топливо раньше добавляли Et_4Pb , которые легко дают этильные радикалы, подавляющие процесс детонации в двигателе и двигатель, работает лучше. Октановое число характеризует способность топлива к детонации. Октановое число 100 у изооктана (Рис. 3. 15). Октановое число 0 у н-гептана.

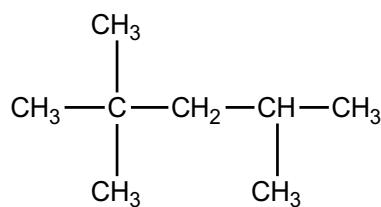


Рис. 3. 15. Изооктан.

Распространение алканов в природе и их источники

1. Большая часть нефти – это жидкие углеводороды (>500 или обычно 80-90% по массе), а также гетероатомные органические соединения (4-5%), преимущественно сернистые (около 250), азотистые (>30) и кислородные (около 85), а также металлоорганические соединения (в основном ванадиевые и никелевые), растворенные углеводородные газы (C1-C4).

2. Природный газ

В природе основные запасы углерода находятся в гидратах природного газа. Они представляют из себя белый лед, который при поджигании горит. Также существует сланцевый газ, активно добывающийся в Америке.

Методы получения алканов

1. Реакция Вюрца

Реакция идет через образование RNa и его реакцию с RBr (Рис. 3. 16). На данный момент реакция не имеет промышленного значения.

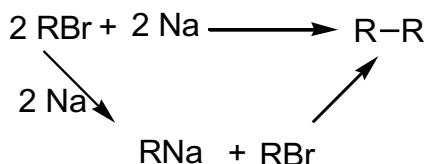


Рис. 3. 16. Реакция Вюрца.

Не пойдет реакция через RLi+RBr (пойдет как побочная).

2. Использование купратов – прекрасный метод, если в соединении нет других функциональных групп.

$\text{RLi} + \text{CuI} = \text{R}_2\text{CuLi}$ (диалкил купрат)

$\text{R}_2\text{CuLi} + \text{R}'\text{Br} = \text{R}'-\text{R}$

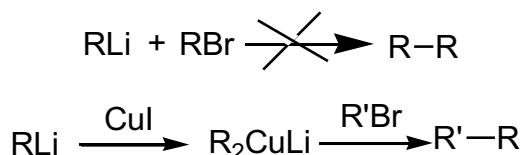


Рис. 3. 17. Синтез алканов через диалкилкупраты.

3. Гидрирование C=C связи

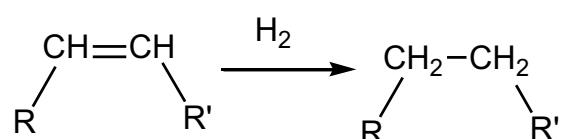


Рис. 3. 18. Гидрирование C=C связи.

4. Из реагентов Гриньяра

$\text{RCl} + \text{Mg}(\text{эфир}) = \text{RMgCl} + \text{H}_2\text{O} = \text{RH}$

Таким образом можно получить н-пентан.



Рис. 3. 19. Синтез алкана через реагент Гриньара.

5. Реакция Кольбе

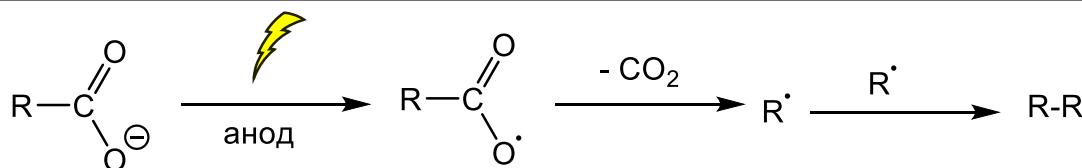


Рис. 3. 20. Реакция Кольбе.

6. Декарбоксилирование солей карбоновых кислот – плохая реакция

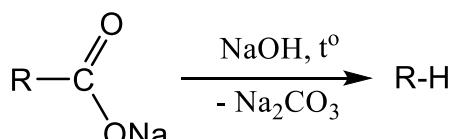


Рис. 3. 21. Декарбоксилирование солей карбоновых кислот

Алкены

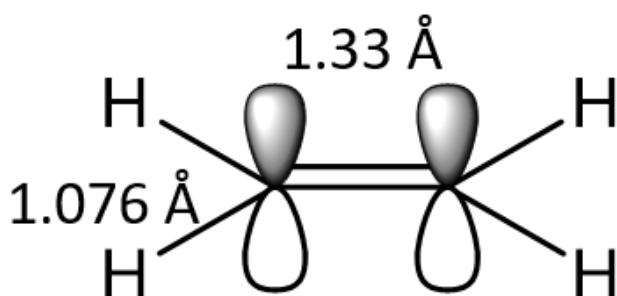


Рис. 3. 22. Строение этилена.

Гибридизация углерода sp^2 . Три sp^2 -орбитали лежат под углом примерно 120 градусов. Один электрон лежит на p -орбитали и две такие орбитали (спины электронов направлены в разные стороны) перекрывааясь образуют π -связь.

Барьер вращения вокруг $C=C$ связи (энергия π -составляющей) примерно 60-70 ккал/моль, поэтому цис-, транс-изомеры не переходят так легко в друг друга.

Таблица 3. 3. Длины C-C и C-H связей в алканах, алкенах, алкинах, Å

Алканы C-C σ-связь			Алкены C=C π-связь	Алкины C≡C две π-связи
sp^3 - sp^3	sp^3 - sp^2	sp^2 - sp^2	1,33	1,20
1,54	1,50	1,47	C-H	C-H
1,095			1,076	1,061

В алкенах C-H связь короче, чем в алканах.

Лекция 4. Алкены. Часть 2

Алкены. Продолжение

Энергия σ -связи в этилене = 80-90 ккал/моль. Энергия π -связи в этилене = 65-70 ккал/моль. Сумма $\sigma+\pi=145-160$ ккал/моль. Отсюда следует, что $E(C=C) < 2E(C-C)$.

Геометрическая изомерия:

Для соединений где у углерода при двойной связи находятся разные большие заместители не используют цис-/транс-изомерию, а используют E/Z номенклатуру.

E-от нем. entgegen — напротив и Z - от нем. zusammen — вместе. Выбор старших заместителей точно такой же как в R/S номенклатуре (Рис. 4. 1).

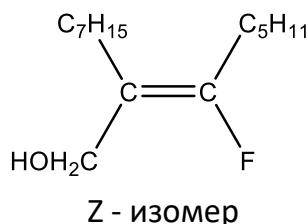


Рис. 4. 1. Z-изомер замещенного алкена. Слева старший заместитель $-CH_2OH$, справа $-F$.

Обычно транс-изомер более стабилен чем цис-, поскольку в цис-изомере больше пространственных препятствий (Рис. 4. 2).

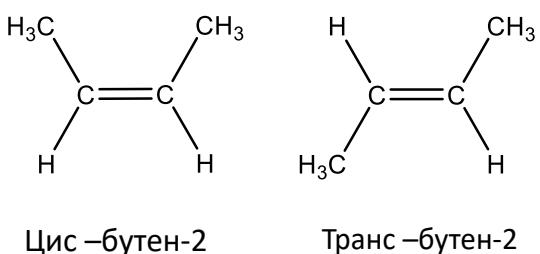


Рис. 4. 2. Изомеры бутена-2.

Стабильности алкенов зависит от степени замещения двойной связи (бутен-1 и бутен-2). Оценить их относительную стабильность можно с помощью теплот гидрирования. Термодинамика гидрирования алкенов является показателем их относительной термодинамической стабильности.

Таблица 4. 1. Термодинамика гидрирования алкенов.

Алкен	$-\Delta H$, ккал/моль
$CH_2=CH_2$	32,8

Et-CH=CH ₂	30,3
i-Pr-CH=CH ₂	30,3
t-Bu-CH=CH ₂	30,3
Me ₂ C=CH ₂	28,4
Цис-бутен-2	28,6
Транс-бутен-2	27,6
Me ₂ C=CMe ₂	26,6

Гидрирование этилена выгодный процесс, теплота выделяется. Появился заместитель (бутен-1) теплота гидрирования уменьшилась. Два заместителя (Me₂C=CH₂) еще меньше. Если появились заместители с разных сторон (бутен-2), то теплота изменилась. При этом у транс-изомера теплота гидрирования меньше, чем у цис-изомера. И если есть четыре заместителя (Me₂C=CMe₂), то теплота гидрирования становится еще меньше.

Энергетические кривые гидрирования этилена и бутена различны, кривая этилена находится выше чем кривая гидрирования бутена, но энергия активации бутена меньше чем этилена. Исходя из всего выше сказанного бутен будет более стабилен чем этилен.

Возникает вопрос: можно ли сравнивать молекулы, у которых разное количество атомов углерода? Поскольку количество углеродов, наверное, тоже влияет. Тогда мы сравним цис-бутен-2 и транс-бутен-2. При реакции гидрирования в обоих случаях получается бутан, тогда кривые сходятся в один энергетический уровень (Рис. 4. 3).

Вывод: чем больше замещена двойная связь, тем она более термодинамически стабильна. Это относится к алкильным заместителям.

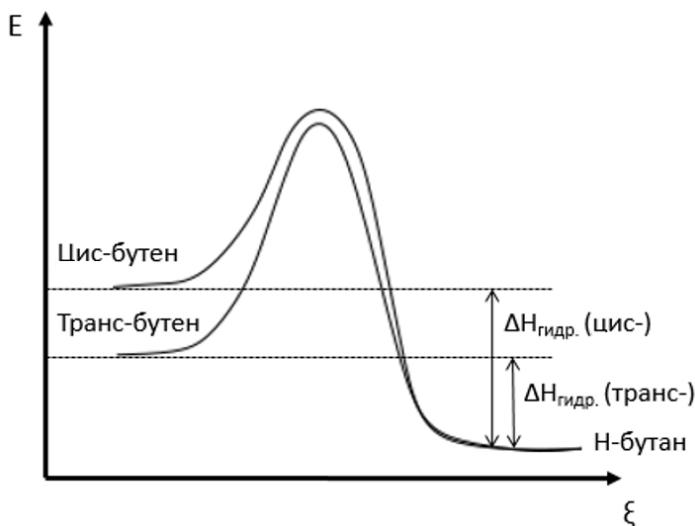


Рис. 4. 3. Энергетические кривые гидрирования цис- и транс-бутена. По оси абсцисс – координата реакции.

Гиперконъюгация в алкенах

Почему бутен-1 менее термодинамически стабилен чем бутен-2? В бутене-2 происходит взаимодействие sp^3 -орбиталей метильных групп с р-орбиталью двойной связи. Это в какой-то степени стабилизирует молекулу бутена-2 (на 1 ккал/моль). Исходя из этого реакции, которые будут изучены позже пойдут через более замещенный алкен, поскольку он более стабилен.

Гетерогенное и гомогенное гидрирование алканов.

1. Гетерогенные катализаторы на основе соединений металлов платиновой группы.

Pt, Pd, Ni - являются катализаторами гидрирования. Гетерогенное гидрирование алканов - это стадийный син-процесс (Рис. 4. 4). На поверхности металлического катализатора адсорбируется водород. Далее на поверхности адсорбируется этилен. Алкан находясь на поверхности в одной плоскости с водородом, взаимодействует с одним водородом и получается этил. Далее со вторым водородом, получается этан, который не может держаться на катализаторе и улетает.

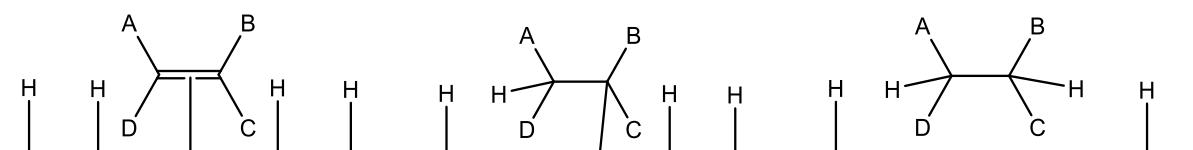


Рис. 4. 4. Гидрирование алкена с помощью гетерогенного катализатора.

Син – это синоним цис, только цис относится к геометрии, а син – к реакции.

2. Гомогенные катализаторы.

Самый известный гомогенный катализатор — это комплекс Уилкинсона (работает при 20°C, 1 атм) - $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$. Родий одновалентный. Ph_3P - нейтральный лиганд (пара фосфора занимает свободные орбитали), повышает растворимость, во время реакции гидрирования освобождает место на родии для алкена.

Катализатор на основе никеля Ренея. Сплав никеля с алюминием растворяют в щелочи, уходит алюминий и получается пирофорный никель (очень мелкий), если подсушить, то на воздухе загорается. Сплав никеля с алюминием настолько хрупкий, что его можно растереть в порошок в фарфоровой ступке.

Гомогенное гидрирование — син-процесс (Рис. 4. 5).

Ещё в качестве реагента для гидрирования используют диимид. Получается из гидразина под действием окислителей ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Cu}^{2+}$). Также гидрирует син.

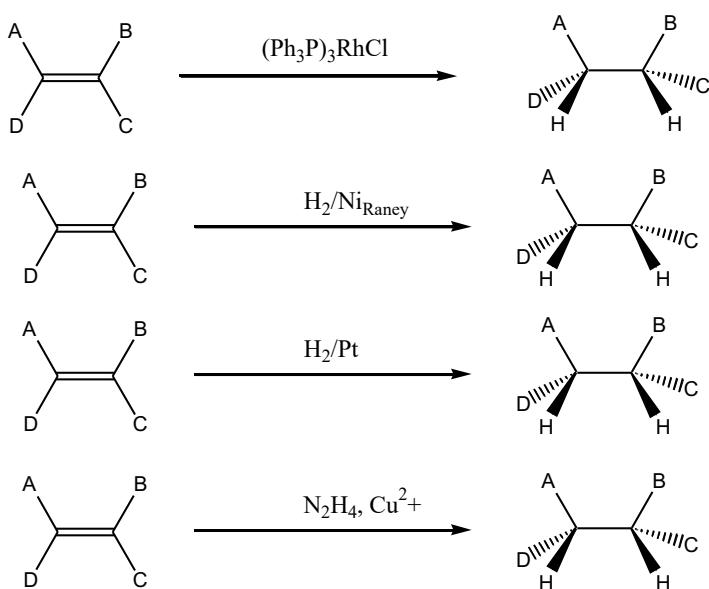


Рис. 4. 5. Гомогенное гидрирование алканов с помощью разных реагентов.

Электрофильное присоединение к алканам

Над плоскостью в двойной связи и под плоскостью есть два облака p -орбиталей образующие π -связь, соответственно в этих местах повышенна концентрация электронной плотности. Из этого следует, что двойная связь хорошо реагирует с положительно заряженными частицами, реагентами. Это и есть электрофильное присоединение к алканам.

Когда реагирует электрофил с двойной связью (Рис. 4. 6), то у электрофила низшая свободная молекулярная орбиталь (НСМО) реагирует с высшей заполненной молекулярной орбиталью (ВЗМО) алкена, оказывается, что разница в энергиях не такая большая (по размеру близкие), они перекрываются и происходит взаимодействие. У нуклеофилов ВЗМО с НСМО алкена не реагирует, поскольку разница в энергии

большая. Но в некоторых случаях и нуклеофилы реагируют с алкенами, для этого у двойной связи должны стоять акцепторы, понижающие энергию HСМО алкена.

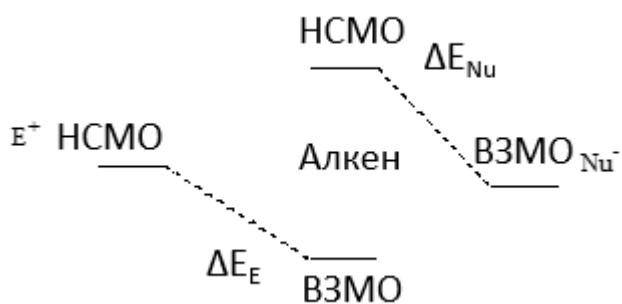


Рис. 4. 6. Взаимодействие HСМО электрофила и B3МО алкена, а также взаимодействие HСМО алкена с B3МО нуклеофилом. $\Delta E_E \gg \Delta E_{Nu}$.

Механизм электрофильного присоединения

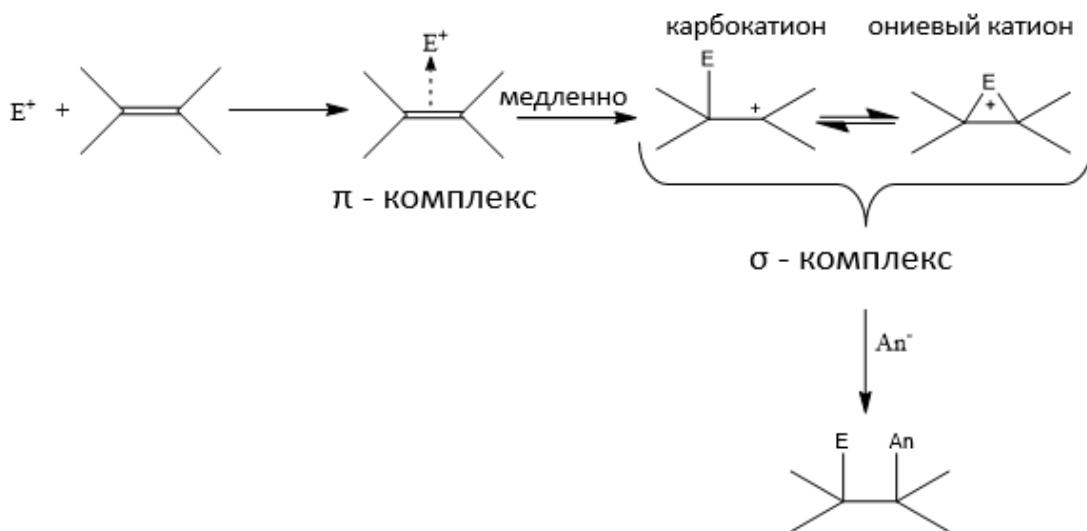


Рис. 4. 7. Механизм электрофильного присоединения к алкенам.

Электрофил садится на двойную связь (Рис. 4. 7) и образует π -комплекс (это не настоящая связь, а слабое взаимодействие). Далее он может образовать нормальную связь, получается катион, где "+" на соседнем атоме, или он может образовать ониевый катион. Часто это называют σ -комплексом (название неправильное, лучше комплекс с σ -связью, но оно часто используется в литературе). Далее катион взаимодействует с анионом и получается нейтральная молекула. Самая медленная стадия — это стадия образования σ -комплекса. В общем случае все реакции обратимы, только в некоторых случаях они хорошо смещены вправо.

Какие бывают электрофилы?

H^+ и кислоты (все кислоты с разной степенью легкости реагируют с двойной связью), галогены (кроме F_2 -все сожжет и превратит в CF_4 , I_2 -обратимая реакция, восстановление), очень хороший электрофил - $(CH_3COO)_2Hg$ - ацетат ртути, еще лучше трифторацетат ртути, сульфин хлориды $RSCl$, селенхлориды $RSeCl$, межгалогенные соединения ICl , $BrCl$ и т.д., нитрозоний хлорид $NOCl$ и др. производные.

Ad_{E2} и Ad_{E3} механизмы.

Ad_{E2} - addition-присоединение, E-электрофильное, 2- реакция второго порядка.

Скорость реакции второго порядка зависит от концентрации двух реагентов (электрофила и алкена). Скорость реакции третьего порядка зависит от концентрации трех реагентов (например, алкена и электрофила в квадрате или алкена, Br_2 и Br^-).

$$\nu_2 = k' [=][E^+]$$

$$\nu_3 = k'' [=][E^+]^2 \text{ или } \nu_3 = k''' [=][Br_2][Br^-]$$

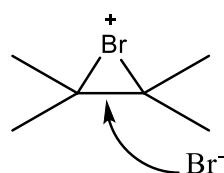


Рис. 4. 8. Атака Br^- бромониевым ионом.

Br^- подходит к бромониеву иону снизу (Рис. 4. 8). Отсюда следует, что Ad_{E3} антиприсоединение.

Ad_{E2} может быть как син-, так и анти-присоединение.

Когда бывает конкуренция анти- и син-?

100% анти-присоединение идет через бромониевый ион.

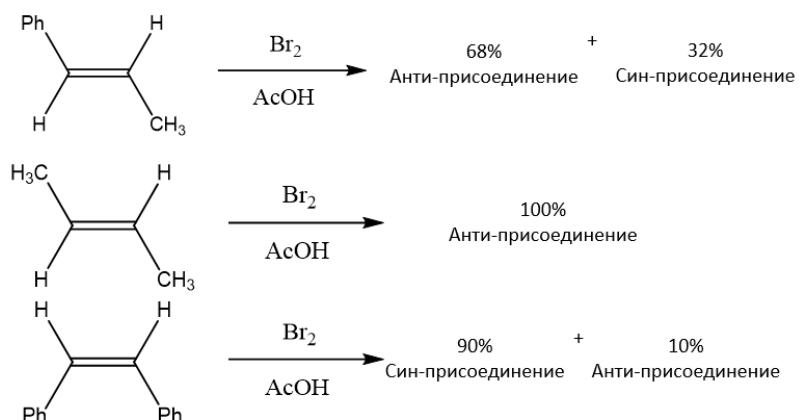


Рис. 4. 9. Присоединение брома к различным алкенам.

Когда появляется заместитель фенил (Рис. 4. 10), тогда после присоединения электрофила получается равновесие между бромониевым ионом и открытым катионом, смещенное в сторону второго, к которому можно присоединиться не только анти-, но и син-. Причем такое равновесие зависит от растворителя и от природы алкена.

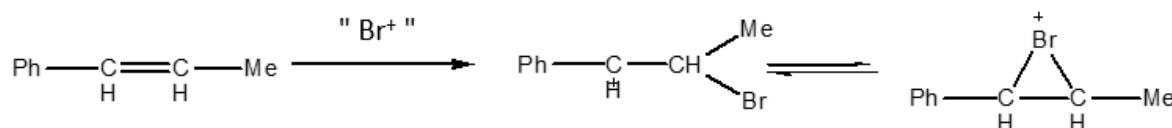


Рис. 4. 10. Присоединение брома к алкену, содержащему фенильную группу.

Строение мостиковых бромониевых ионов:

Мостик в этилене симметричный. Если алкен несимметричный, то бромониевый ион тоже очень несимметричный. Бромониевые ионы очень реакционноспособны, следовательно, долго не живут. Но в некоторых случаях можно выделить бромониевый ион, если пространственные препятствия мешают их раскрытию при действии нуклеофилов (диадамантилен).

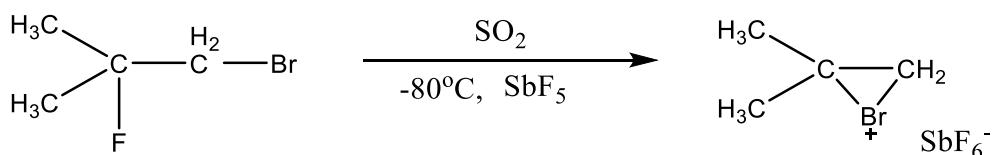


Рис. 4. 11. Синтез бромониевого иона.

С помощью ЯМР видно, что в реакции (Рис. 4. 11) также образуется бромониевый ион, но это не значит, что всегда присоединение электрофила идет через образование мостикового иона.

Какие частицы лучше всего образуют мостиковые ионы? Br^+ , I^+ , AcOHg^+ , RSCl , RSeCl . Cl^+ образует хуже всего мостиковые ионы, поскольку хуже всего отдает свою пару электронов.

Что никогда не дает мостиковый ион? Протон. По энергии это не выгодно. Поэтому, когда присоединяется HNaI может быть, как син, так и анти-присоединение.

Стабильность катионов

Тип гибридизации третбутильного катиона sp^2 . У него есть свободная p-орбиталь на которой нет ни одного электрона, она находится в плоскости перпендикулярной плоскости трех метильных групп. Такую закономерность также можно объяснить гиперконъюгацией или что метильные группы проявляют электронодонорный эффект по отношению к C^+ .

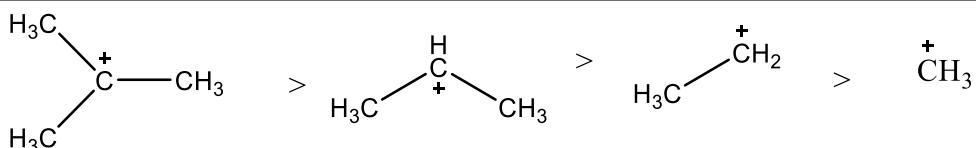


Рис. 4. 12. Ряд по уменьшению стабильности катионов.

Аллильный катион более стабильный чем третбутильный, потому что у него, как и в радикале свободная p-орбиталь перекрывается с занятыми p-орбиталями двойной связи и образует единую π -электронную систему.

Строение карбонат анионов

Все три связи в карбонат анионе на самом деле одинаковые (выровненные по длине) и заряд распределен равномерно. Привычная запись карбонат аниона неверная, правильно считать "размазанную" двойную связь и заряд на каждом атоме кислорода $-2/3$. Но такой формулой не удобно пользоваться.

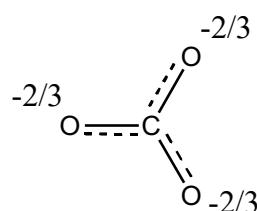


Рис. 4. 13. Карбонат анион.

Также можно и написать для аллильного катиона. "Размазанную" двойную связь и заряд на концевых атомах углерода по $+1/2$.

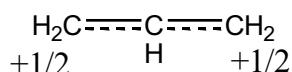


Рис. 4. 14. Аллильный катион.

Поэтому используем запись с помощью резонансных структур.

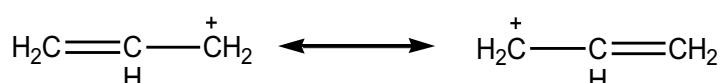


Рис. 4. 15. Резонансные структуры аллильного катиона.

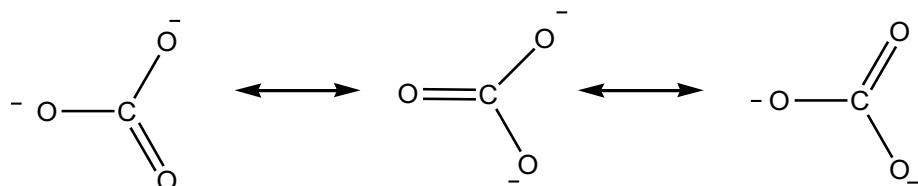


Рис. 4. 16. Резонансные структуры карбонат аниона.

Бензол представляет из себя что-то среднее между предельными или резонансными структурами (для бензола их количество примерно 50), при этом это не значит, что все они дают одинаковый вклад (Рис. 4. 17). С помощью резонансных структур можно нарисовать как идет реакция и как переходят электроны.

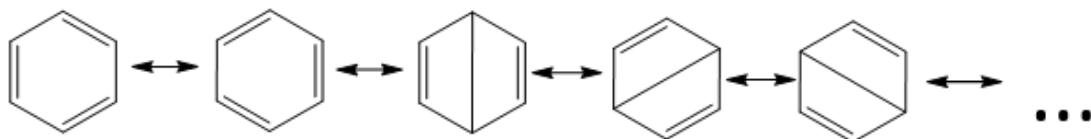


Рис. 4. 17. Резонансные структуры бензола.

Лекция 5. Алкены. Часть 3

Электрофильное присоединение к алкенам

Правило Марковникова: присоединение протонсодержащих реагентов к двойной связи происходит таким образом, что протон присоединяется к наиболее гидрогенизированному атому углерода.

Современная формулировка правила Марковникова: присоединение полярных реагентов к двойной связи происходит таким образом, что электрофил присоединяется к наиболее гидрогенизированному атому углерода.

Скорость присоединения электрофилов к олефинам:

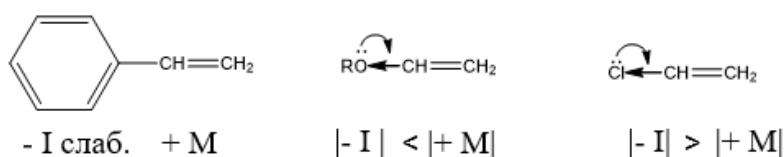


Рис. 5. 1. Некоторые олефины и эффекты, которыми обладают заместители при двойной связи.

В этих трех олефинах (Рис. 5. 1) заместители обладают совершенно разным электронным влиянием на двойную связь. Сравним скорость присоединения HBr к этим реагентам. Скорость присоединения к этилену возьмем за 1. Тогда скорость присоединения к хлорэтилену будет 0,01 из-за электроноакцепторного действия хлора, которое обедняет двойную связь. А к трихлорэтану присоединить HBr будет еще сложнее, поскольку будет сильно обеднена двойная связь (скорость присоединения примерно 10^{-5}). Если у заместителя преобладает $+M$ эффект, то скорость присоединения будет в разы больше ($\text{CH}_2=\text{CH-OR}$ $v=10^4$). Скорость присоединения к стиролу будет 10^2 .

Таблица 5. 1. Относительные скорости присоединения Br_2 к алкенам

Алкен	C_2H_4	Бутен-1	Бутен-2	Тетраметилэтилен
Относительная скорость присоединения	1	100	2000	$2 \cdot 10^7$

Чем больше заместителей, тем более реакционноспособна двойная связь.

Что происходит если присоединяют несимметричные электрофильные реагенты (ClOH , BrOH , BrCl) к двойной связи?

Электрофил будет присоединяться по правилу Марковникова, но, когда электрофил отличный от протона это работает не на 100%.

Побочные реакции при электрофильном присоединении к алкенам:

1. Сопряженное присоединение к алкенам
2. Перегруппировки

Происходит миграция гидрида (гидридный сдвиг - Рис. 5. 2) или миграция алкильной группы (алкильный сдвиг), поскольку третичный катион стабильнее вторичного. В результате получится смесь продуктов.

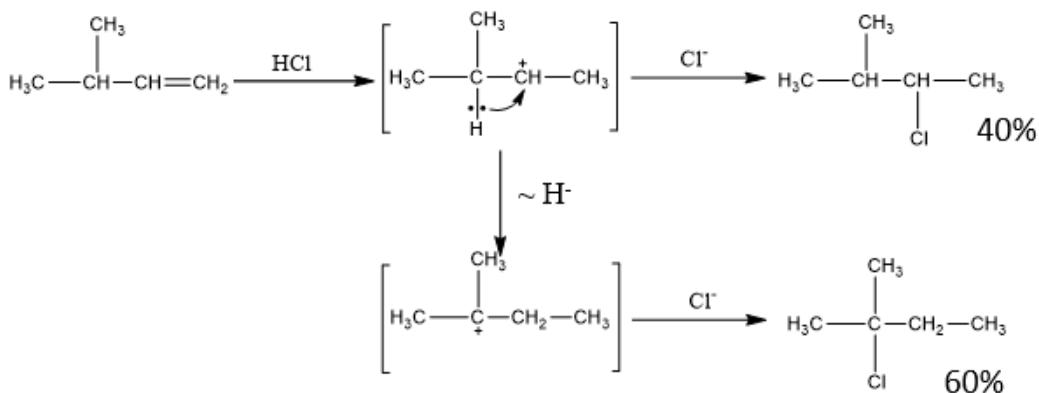


Рис. 5. 2. Присоединение HCl к изопентену-1.

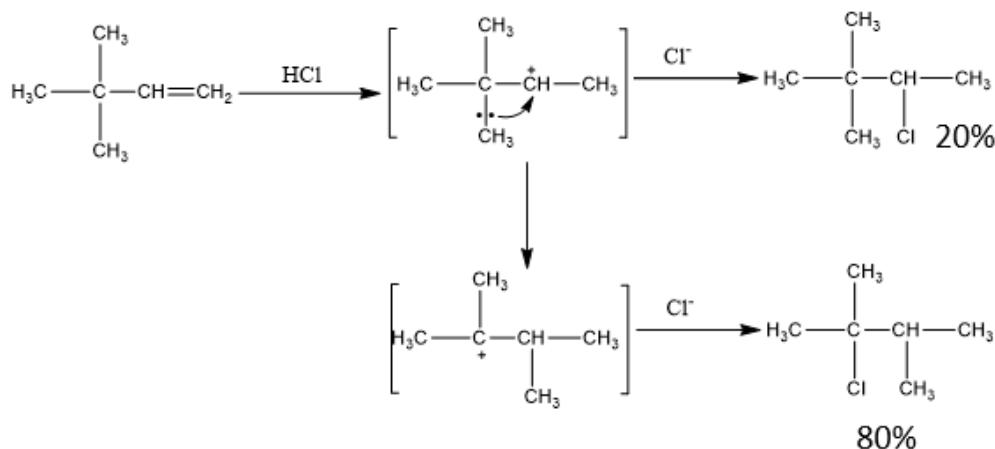


Рис. 5. 3. Присоединение HCl неогексену-1

Исключения из формального правила Марковникова

1. Если в молекуле есть группы CF_3- , CCl_3- , $-\text{COOH}$, $-\text{COH}$, $-\text{COR}$, $-\text{COOR}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{N}^+\text{R}_3$ и т.п., то происходит присоединение к электродефицитным алкенам. Первичный катион будет стабильнее вторичного из-за того, что "+" невыгодно находится рядом с очень электроноакцепторной группой (Рис. 5. 4).

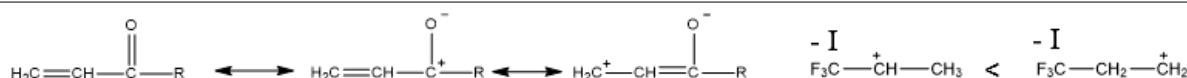


Рис. 5. 4. Алкены содержащие электроноакцепторную группу.

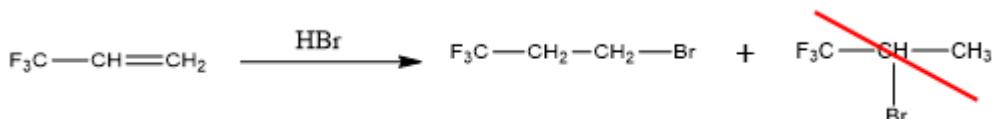


Рис. 5. 5. Присоединение HBr к алкену, содержащему электроноакцепторную группу происходит против правила Марковникова.

2. Присоединение боранов

При присоединении BH_3 к алкенам водород идет к наименее гидрогенезированному атому, BH_2 к наиболее. Поскольку электроотрицательность водорода намного больше чем бора (на боре $\delta+$). Монопроизводное нестабильно, поэтому реагирует до конца (Рис. 5. 6). Формально присоединение идет против Марковникова (АМ). Но если взять современную формулировку, где электрофил присоединяется к наиболее гидрогенизированному, то нет противоречий.

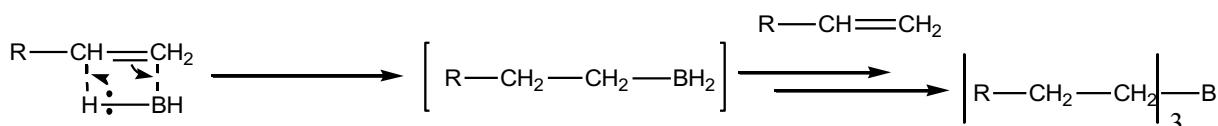


Рис. 5. 6. Присоединение BH_3 к алкену.

3. Радикальное присоединение

Если проводить реакцию с $h\nu$, либо в присутствии перекисей, либо в присутствии O_2 , то присоединение пойдет против правила Марковникова (образование наиболее стабильного радикала). Механизм радикальный (Рис. 5. 7). Так может реагировать только HBr , не может HF (нужно превратить в $F\cdot$, а это возможно только с помощью электрического тока), HCl (тоже сложно превратить в $Cl\cdot$, не препартивно), HI (все реакции получаются эндотермическими, что энергетически не выгодно). Только для присоединения HBr обе стадии получаются экзотермическими.

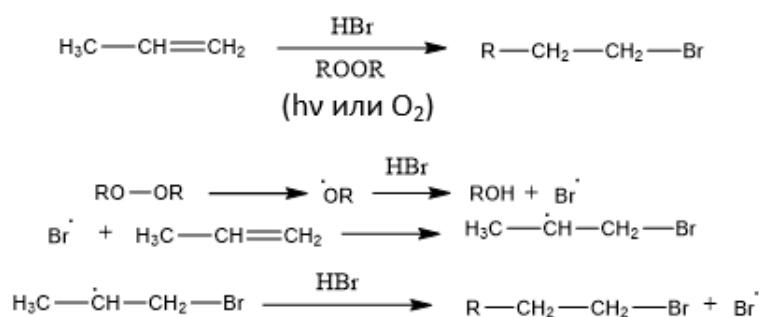


Рис. 5. 7. Присоединение HBr к алкенам в присутствии ROOR .

Электрофилы, отличные от протона. Почему RSCl даёт M+AM ?

Если к алкену присоединить RSCl (RSeCl), то получиться два продукта: по правилу Марковникова и против. Если $\text{R}=\text{Alk}$, то $\text{M}=60\%$, а $\text{AM}=40\%$. Это происходит из-за того, что сера в данном случае не только электрофил, но ищё имеет пару электронов на себе. Поэтому легко дает мостиковые ионы с четырехвалентной серой. На углеродах, связанных с серой возникает $\delta+$, а если плюс "размазан", то нуклеофил может присоединиться и по правилу Марковникова и против (Рис. 5. 8).

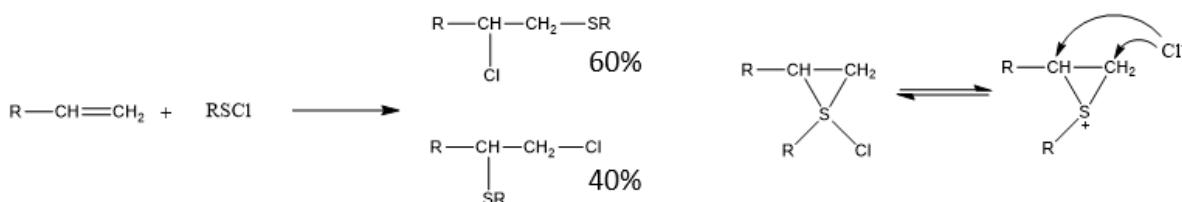


Рис. 5. 8. Присоединение к алкенам RSCl .

Если есть мостик, то нет региоселективности, но зато строго анти-присоединение.

В случае несимметричного мостика легче пойдет присоединение по правилу Марковникова. Анти-присоединение в таком случае не так ярко выражено. Если нет мостика, то строго по Марковникову, при этом син- и анти-присоединение конкурируют.

Кислотно-катализируемая гидратация алкенов. Условия и ограничения

Этилен присоединяет воду с образованием этилового спирта при очень жестких условиях 96% H_2SO_4 и нагревании. Эта реакция имеет только промышленное использование. Также получают изопропиловый спирт (Рис. 5. 9).

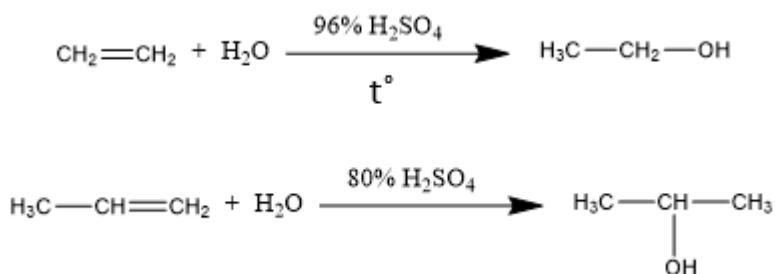


Рис. 5. 9. Гидратация этилена и пропилена.

Третбутиловый спирт в промышленности таким способом не получают, а если и получают, то с маленьkim выходом (60%). Побочно происходит полимеризация (Рис. 5. 10).

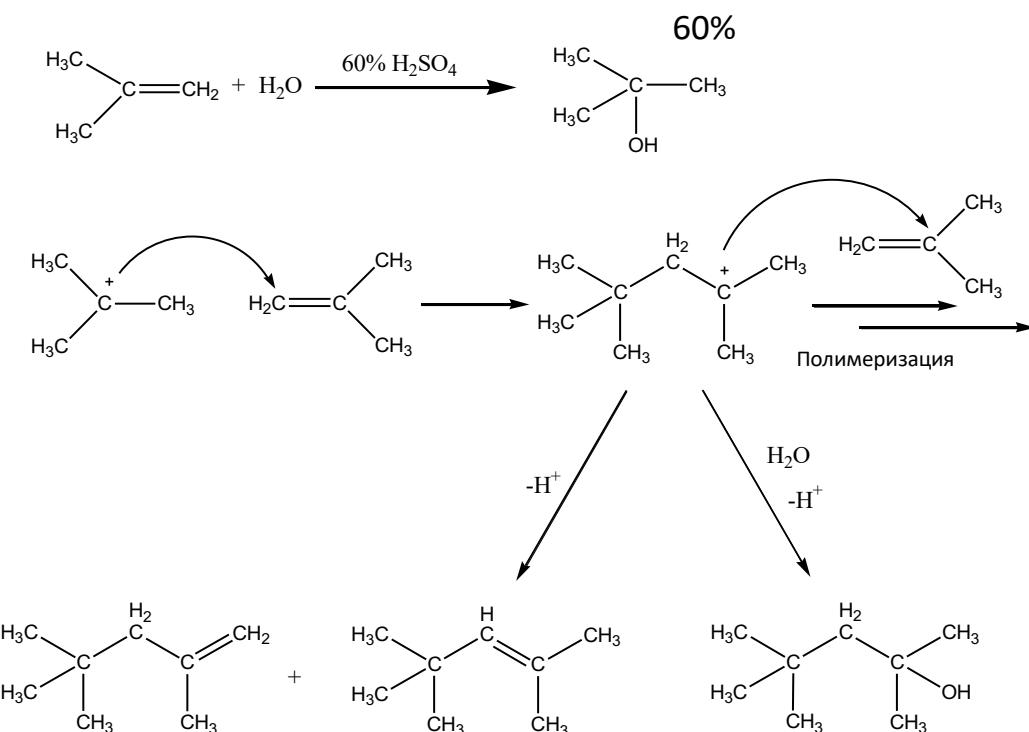


Рис. 5. 10. Гидратация изобутилена.

В целом кислотно-катализируемая гидратация алkenов плохой способ получения спиртов, кроме этилового и изопропилового.

Альтернативный непрямой метод гидратации – **гидроксимеркурирование**.

Хороший метод (большие выходы) гидратации алkenов через присоединение ацетата ртути или трифторацетата ртути. Трифторацетильные заместители сильные электроноакцепторные группы повышают δ^+ на ртути, тем самым повышая электрофильные свойства ртути, и трифторацетат реагирует быстрее чем ацетат ртути.

Ртуть можно убрать с помощью NaBH_4 в ТГФ (Рис. 5. 11).

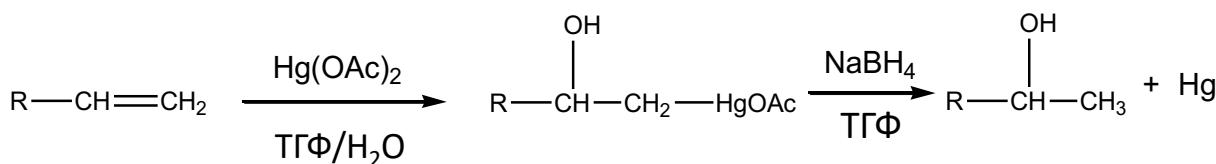


Рис. 5. 11. Гидроксимеркурирование алканов.

Алcoxсимеркурирование алканов

Если проводит такую же реакцию в присутствии спирта, то после восстановления получится простой эфир (Рис. 5. 12).

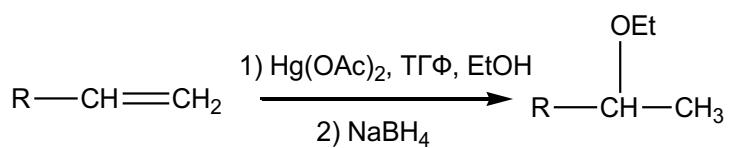


Рис. 5. 12. Алcoxсимеркурирование алканов.

Присоединение гидридов бора

Присоединяя бораны к алканам. У бора 6 электронов. На самом деле BH_3 не существует, и он димеризуется в диборан. В диборане есть трехцентровая двухэлектронная связь. Диборан реагирует как BH_3 .

Получить B_2H_6 можно по реакции между $\text{NaBH}_4 + \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в ТГФ. Диборан очень токсичен, воспламеняется на воздухе. Более безопасный продажный комплекс ТГФ- BH_3 (Рис. 5. 13). BH_3 очень хорошая кислота Льюиса из-за того, что у неё есть пустая орбиталь.

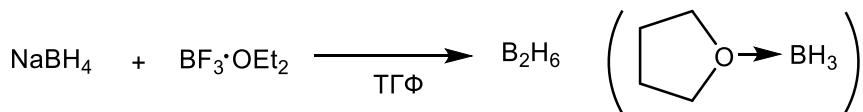


Рис. 5. 13. Синтез диборана. Комплекс ТГФ- BH_3 .

Применение гидроборирования

Через реакцию гидроборирования из алкена можно получить алкан – неценная реакция, но если взять дейтерированную уксусную кислоту (AcOD) или BD_3 , то можно получить алкан меченный дейтерием в разные положения цепи (Рис. 5. 14).

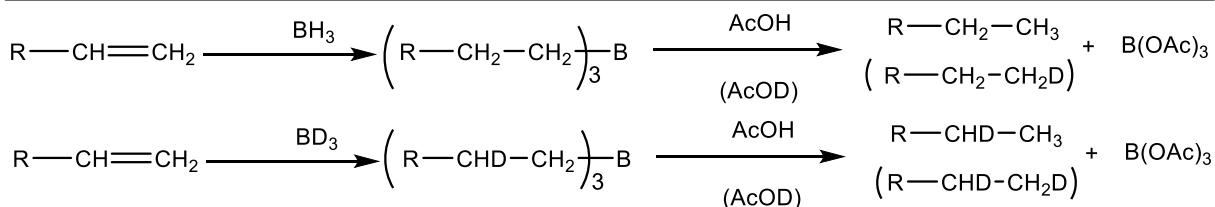


Рис. 5. 14. Получение меченых дейтерием алканов из алканов с помощью реакции гидроборирования.

Или на борное производное подействовать щелочью в присутствии H_2O_2 и получить спирт (присоединение против правила Марковникова - Рис. 5. 15).

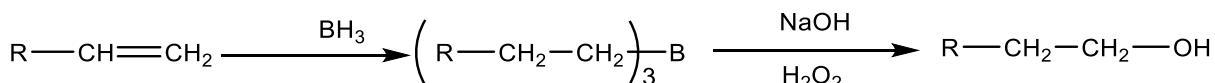


Рис. 5. 15. Получение спиртов из алканов.

А также подействовав на борное производное (Br_2 или I_2) / $\text{NaOH}/\text{TГФ}$, получим галогенпроизводное (против правила Марковникова - Рис. 5. 16).

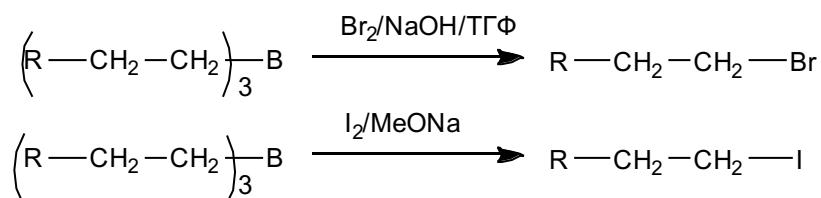


Рис. 5. 16. Присоединение брома и иода против правила Марковникова.

Присоединение гидридов бора не на 100% региоселективно.

Региоспецифический гидроборирующий агент – Si_2BH (дисиамил боран - Рис. 5. 17). Не ядовит в такой степени как BH_3 , жидкий, продажный, с ним удобно работать. Присоединяется на 100% региоселективно, поскольку пространственно затрудненный, когда он присоединяется идет в менее затрудненное место.

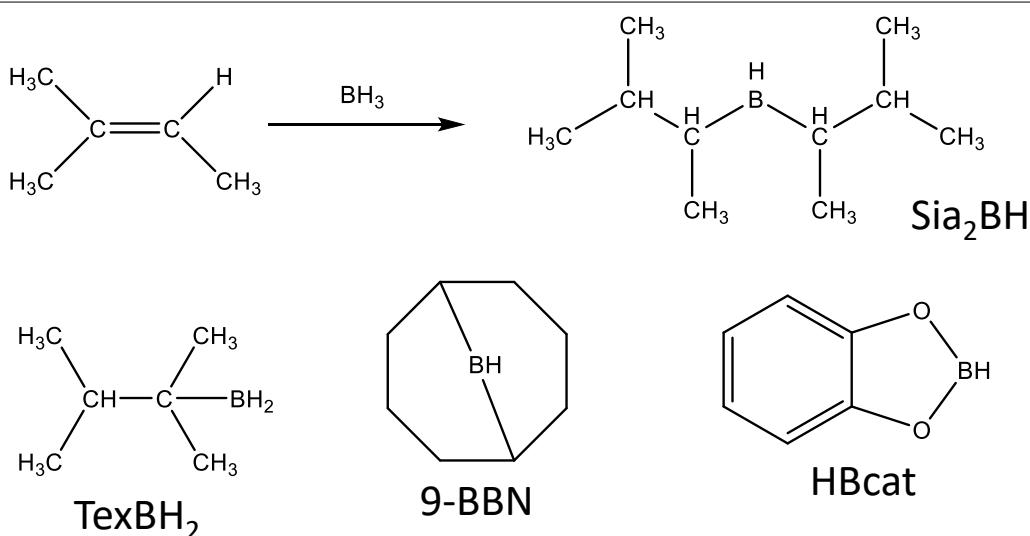


Рис. 5. 17. Синтез дисиамил борана. Пространственно затрудненные бораны.

Другие пространственно затрудненные бораны: TexBH₂, 9-BBN (9-борабициклононан), пирокатехин боран (Рис. 5. 17).

Лекция 6. Алкены. Часть 4

Выводы по стерео- и региохимии электрофильного присоединения к алкенам

Можно вывести следующие закономерности Ad_E реакций, проходящих через мостиковые ониевые катионы или ациклические карбокатионы:

1. Симметричный “мостик” \rightarrow анти- присоединение, региоселективности нет.
2. Несимметричный “мостик” \rightarrow анти- присоединение, возможно появление син- продукта, региоселективность есть (правило Марковникова).
3. Нет “мостика” (например, для протона) \rightarrow региоселективность есть (правило Марковникова), стереоселективность есть для Ad_{E3} (анти-), стереоселективности нет для Ad_{E2} (смесь син- и анти-). Мостика может не быть и в том случае, когда возможно образование стабильного карбокатиона, например, в случае присоединения Br_2 к 1-фенилпропену - стереоселективности нет, образуются син- и анти- аддукты.

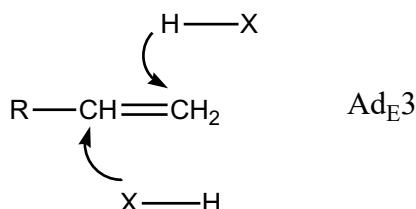


Рис. 6. 1. Атака электрофила в случае Ad_{E3} механизма. Анти-присоединение.

Присоединение гидридов бора строго региоселективно (против правила Марковникова). Гидриды бора присоединяются к двойной связи син-.

Какие функциональные группы могут и не могут быть в молекуле алкена, которая подвергается гидроборированию?

Не могут быть любые карбонильные группы ($-CHO$, $-COR$, $-COOR$ - плохо, $-COOH$ - еще хуже). Могут быть галогены, но плохо, когда непосредственно соединены с двойной связью, поскольку галогены будут дезактивировать её. Также иногда может быть $-OH$ (особенно если он не кислый и пространственно затруднен).

Если соединение содержит несколько двойных связей, и при этом одна из них находится на конце, то дисиамил боран будет реагировать только с концевой, поскольку он пространственно затруднен (Рис. 6. 2).

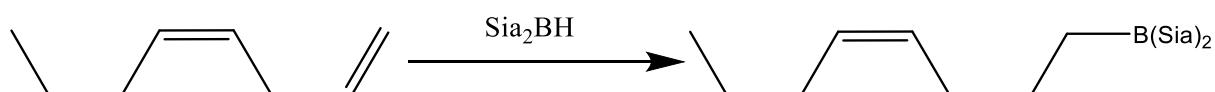


Рис. 6. 2. Присоединение дисиамилборана к алкену, содержащему несколько двойных связей.

Тексил боран взаимодействует с цис-алкенам в 100 раз быстрее чем с транс.

Окисление. Озонолиз алканов.

При действии озона в CH_2Cl_2 при -78°C на алкен, получается очень нестабильное соединение - мользонид (взрывчатый). Он распадается (Рис. 6. 3) и из продуктов распада образуется озонид (живет дольше, тоже взрывчатый). Присоединение озона к двойной связи это 1,3-диполярное циклоприсоединение (согласованный процесс), это означает что озон реагирует одновременно двумя атомами. Озонид можно прогидролизовать в кислой среде и получить кетон, альдегид и перекись, которая окисляет альдегид в кислоту. Такая реакция называется окислительным расщеплением озонидов (Рис. 6. 4).

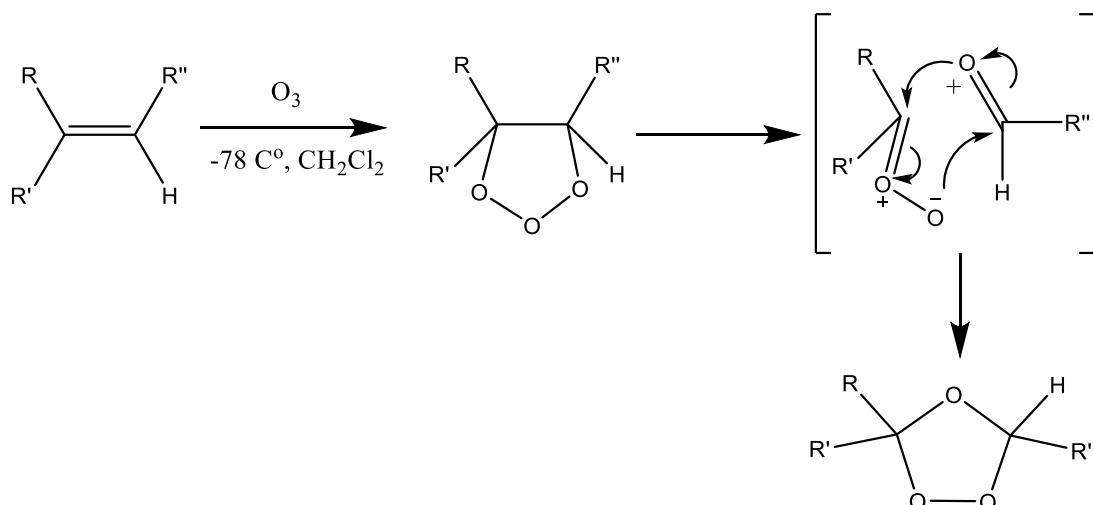


Рис. 6. 3. Механизм реакции озонолиза алканов. Образование мользонида и озонида.

Восстановительное расщепление происходит если озонид взаимодействует с цинковой пылью (или Ph₃P, или другой восстановитель) с образованием кетона и альдегида (Рис. 6. 4).

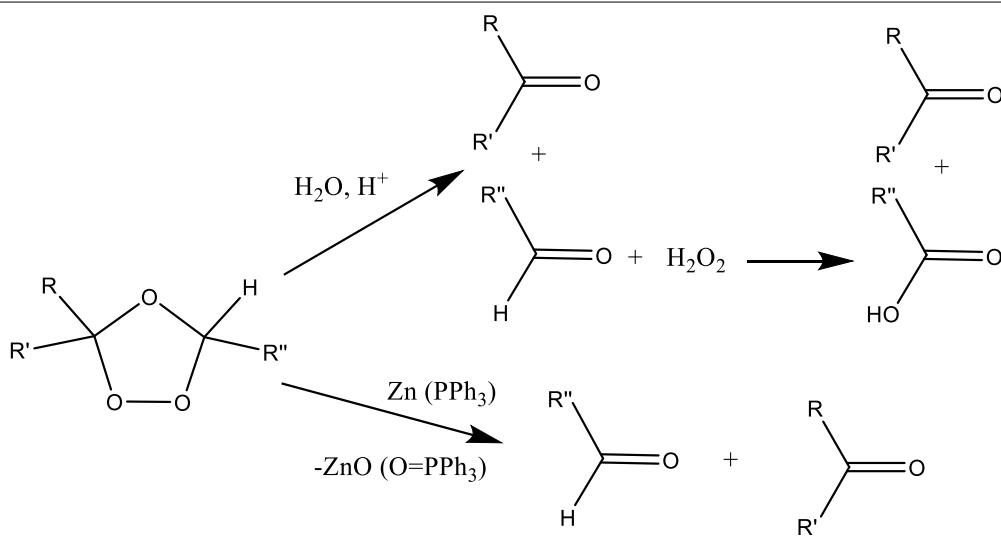


Рис. 6. 4. Окислительное и восстановительное расщепление озонидов.

Озонолиз не очень ценный способ получения кетонов или альдегидов, но именно этим путем химики в конце XIX века в начале XX-ого расшифровывали структуры сложных природных молекул, содержащих двойные связи (когда не было ни ЯМР, ни ИК).

Гидроксилирование алkenов

1. Гидроксилирование по Вагнеру

Если циклогексен обработать 1%-раствором перманганат калия (pH 7-8), то получится эфир марганцевой кислоты (Рис. 6. 5). Далее он гидролизуется с образованием диола. Син-присоединение. Происходит быстро. Если проводить реакцию в кислой среде или в сильно щелочной, то порвется C-C связь и получится адипиновая кислота. После реакции образуется нестабильная кислота $[\text{HMnO}_3]$, которая быстро диспропорционирует на Mn^{2+} и MnO_4^- . Метод не очень хороший, выходы 50-60%.

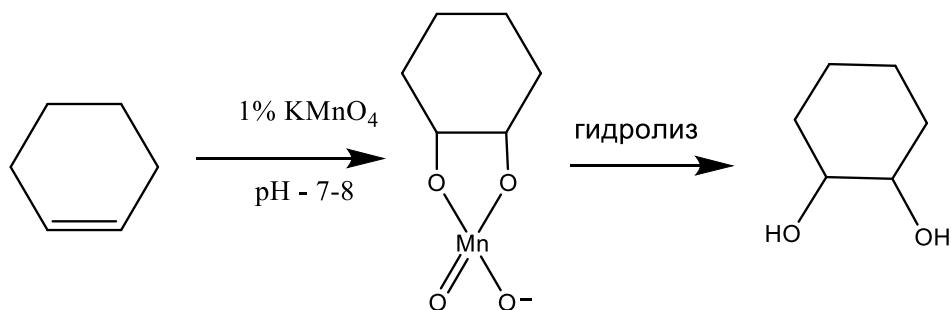


Рис. 6. 5. Гидроксилирование алkenов по Вагнеру.

2. Гидроксилирование с OsO_4

Продукт присоединения очень похожий на мanganат. Син-присоединение. После гидролиза (с помощью NaHSO_3 , имеет слабокислую среду) получается диол и Os^{6+} , который можно окислить реокислителем (N-оксид амина или красная кровяная соль) в OsO_4 .

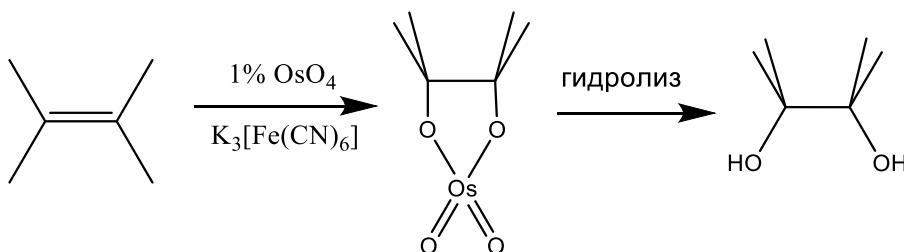


Рис. 6. 6. Гидроксилирование с OsO_4 .

3. Гидроксилирование через гидролиз эпоксидов по Прилежаеву

При взаимодействии алкена с надкислотой (кислота+пероксид водорода) получается оксиран (окись алкена, эпоксид).

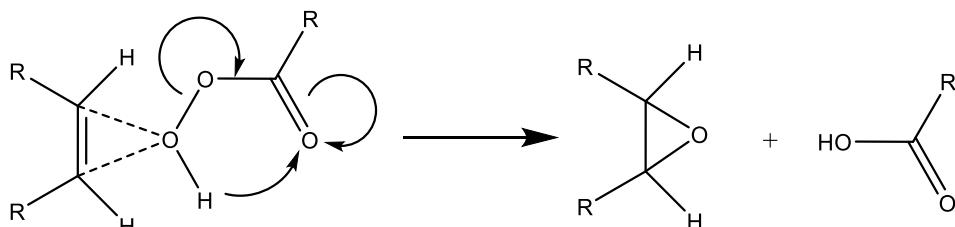


Рис. 6. 7. Получение оксиранов из алкена и надкислоты RCOOOHOH .

Если прогидролизовать оксиран в щелочной среде, то гидроксил подойдет с противоположной стороны к кислороду (Рис. 6. 8) и будет атаковать один из атомов углерода на которых есть δ^+ . Оксираны очень реакционно способны, поскольку δ^+ на атомах углерода связанных с кислородом очень большой из-за того, что трехчленный цикл очень напряженный и доступен для атаки. После реакции получается диол. Гидроксил приходит с "тыла". Антиприсоединение. Из sp^2 углерода получился sp^3 у которого все заместители разные. Этот случай сводится к стереохимии винных кислот, которые разбирались ранее. Надкислоты делаются *in situ* из крепкой перекиси водорода (50%) и муравьиной, уксусной кислот. Есть продажная метахлорпербензойная кислота.

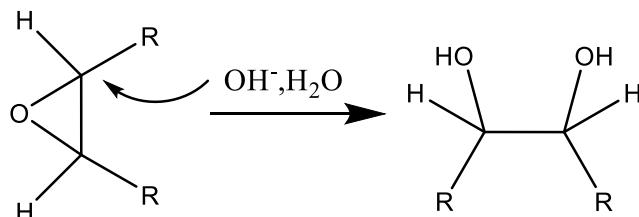


Рис. 6. 8. Гидролиз оксиранов.

Стереохимия гидроксилирования алканов

цис+цис(син)=транс+транс(анти)=мезо (эритро)

цис+транс(анти)=транс+цис(син)=рацемат(трео)

Так при гидроксилировании по Вагнеру цис-алкена получается эритроформа или мезо, тоже самое если транс-алкен гидроксилировать по Прилижаеву.

Принципы и катализаторы стереоселективного асимметрического гидроксилирования по Шарплесу.

При взаимодействии транс-алкена с OsO₄, который гидрокислирует син-, в общем случае должен образоваться рацемат. Как получить только один из этих энантиомеров, не прибегая к разделению путем кристаллизации? Нужно проводить реакцию в присутствии хирального катализатора (алкалоид коры хинного дерева, очень похож на хинин). Он дает возможность подойти окислителю только с одной стороны и выход такой реакции составляет 99%.

Эпоксидирование по Шарплесу осуществляется также при помощи хиральных катализаторов (диэтиловый эфир винной кислоты). И с разными эфирами окислитель подходит либо только сверху, либо только снизу.

Свободнорадикальные реакции

Аллильное галогенирование

При бромировании (или хлорировании) пропилена на свету и при нагревании (газовая фаза) получается бромпроизводное с сохранением двойной связи.

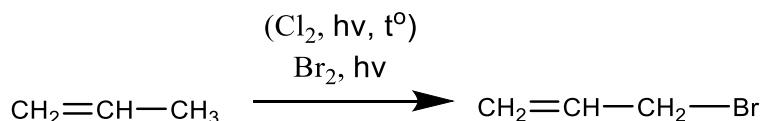


Рис. 6. 9. Бромирование пропилена на свету.

Е (С-Н связи в метильной группе пропена) =78 ккал/моль, а в метане =101 ккал/моль. В пропилене намного проще разрывается С-Н связь, поскольку неспаренный электрон размазан по двум углеродам.

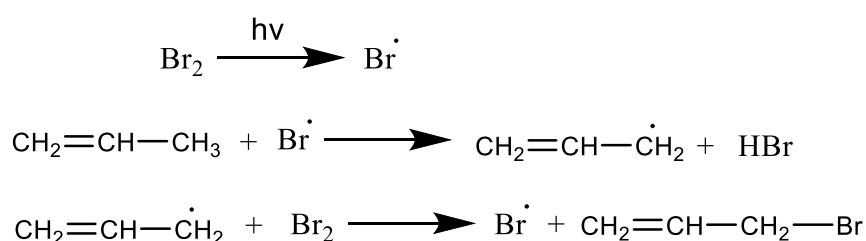


Рис. 6. 10. Механизм радикального бромирования пропилена.

Аллильное бромирование в жидкой фазе по Волю-Циглеру

Проводят с помощью N-БСИ в CCl_4 (неполярном растворителе). N-бромсукцинимид (NBS) - производное янтарной кислоты. Радикальный механизм.

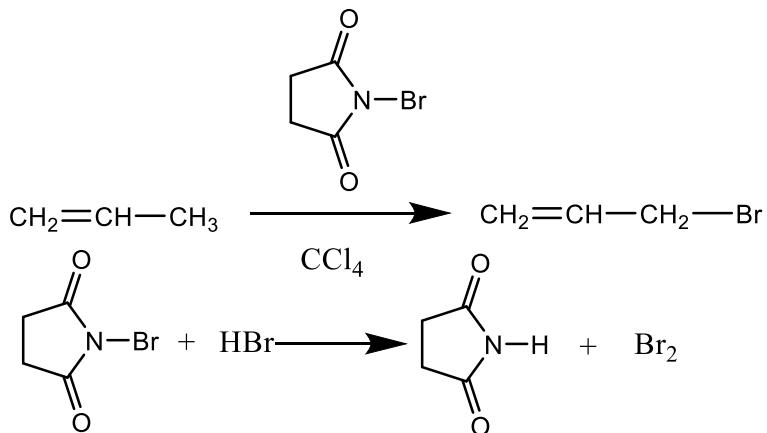


Рис. 6. 11. Бромирование пропилена по Волю-Циглеру.

В бромсукцинимиде всегда присутствует немножко HBr за счет гидролиза. HBr реагирует с NBS с образованием брома, который бромирует соединение (Рис. 6. 11).

В качестве дрыгих галогенирующих агентов можно использовать иодсукцинимид или хлорсукцинимид, а также их производные.

Другие радикальные реакции алkenов

Реакции с CCl_4 , CBr_4 , H_2S и др.

(Сравнить с радикальным присоединением Br_2)

В качестве инициаторов берут $\hbar\nu$, температуру, ROOR (перекиси).

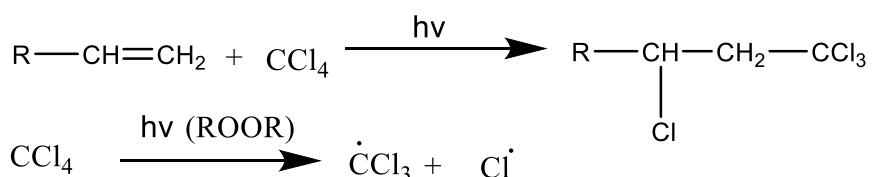


Рис. 6. 12. Радикальное присоединение CCl_4 к алкенам.

Полимеризация алkenов

Полимеризацией из этилена можно синтезировать полиэтилен.

Полимеризация бывает катионная, радикальная и анионная.

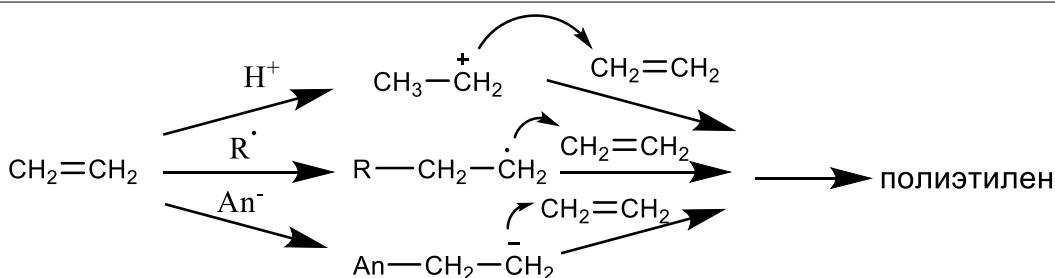


Рис. 6. 13. Сверху вниз: катионная, радикальная, анионная полимеризация этилена.

Катионная полимеризация приводилась ранее на примере изобутилена и серной кислоты (если мало сульфат аниона).

Механизм у полимеризаций одинаковый, разница лишь в инициаторе цепи и действующих частицах.

В качестве катализатора анионной полимеризации можно взять бутил литий (BuLi), поскольку анион BuLi является очень сильным основанием.

$pK_a(H_2O)=16$, концентрация воды в 1 л воды = 55,5 М.

$pK_a(C_4H_{10})=40$.

Вместо BuLi в качестве катализатора анионной полимеризации также можно взять катализатор Циглера-Натта (за это им дали Нобелевскую премию). Они получали катализатор из диэтил алюминийхлорида и $TiCl_4$. Если использовать такой катализатор полимер получается стереорегулярный (Рис. 6. 14) – изотактический или синдиотактический.

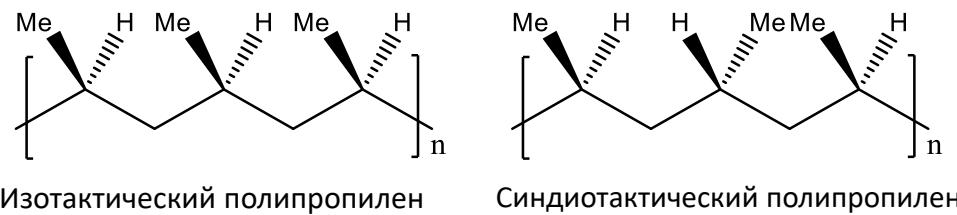


Рис. 6. 14. Стереорегулярный пропилен: изотактический и синдиотактический.

Карбены

Частицы, имеющие у углерода 6 электронов, которые могут быть расположены как на одной орбитали (вторая пустая) -синглетный, так и на двух орбиталях (на обеих по одному электрону) - триплетный.

Карбены не живут долго, очень реакционноспособны.

Получение:

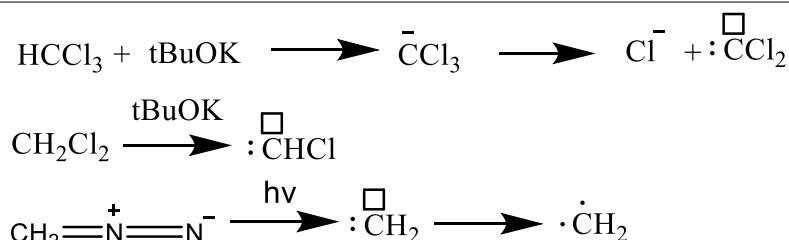


Рис. 6. 15. Способы получения различных карбенов.

$\text{pK}_a(\text{CHCl}_3)=16$ как у воды, но он не диссоциирует в ней, потому что хлороформ в воде не растворим, а для диссоциации ему нужен полярный растворитель, который будет сольватировать и катион и анион. Такой для хлороформа подобрать трудно. Можно оторвать протон у хлороформа с помощью tBuOK ($\text{pK}_a(\text{tBuOH})=18$).

Синглетный карбен (:CH_2) менее выгоден чем триплетный примерно на 10 ккал/моль.

Гибридизация карбена sp^2 . В :CCl_2 угол 106 градусов. Молекула плоская, пустая орбиталь лежит перпендикулярно плоскости молекулы. В карбене :CH_2 угол равен 135-140 градусов.

Карбеноиды

Не карбены, но реагирует как карбены. Например, реагент Симонса-Смита. Он состоит из Zn , Zn пыли, CH_2I_2 , Cu , в итоге образуется цинкорганическое соединение.

Карбены могут присоединяться к двойным связям. Если это синглетный карбен, то он делает это синхронно - [1+2] циклоприсоединение. При этом геометрия сохраняется (Рис. 6. 16).

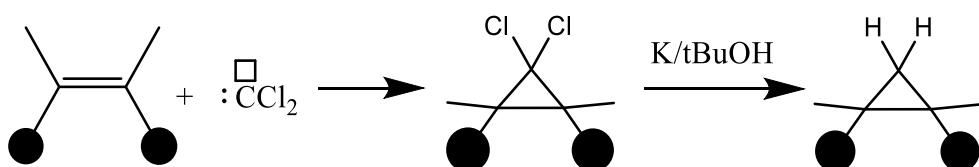


Рис. 6. 16. Присоединение синглетного карбена к алкену.

Если обрабатываем алкен триплетным карбеном, то получаем смесь изомеров. Так как связь может образовываться только тогда, когда спины у соединений противоположны, значит нужно какое-то время чтобы спины перевернулись (доли секунды), но за это время может произойти вращение вокруг бывшей двойной связи (Рис. 6. 17). Присоединение не стереоселективно.

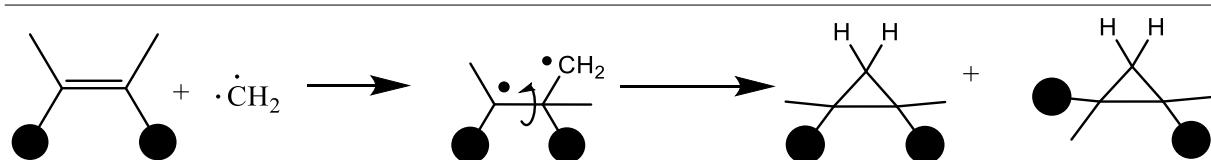


Рис. 6. 17. Присоединение триплетного карбена к алкену.

Лекция 7. Ядерномагнитный резонанс

Ядерномагнитный резонанс

На начальном этапе освоения органической химии для нас важны две задачи: идентификация (температура плавления, показатель преломления, ИК, ЯМР, МС - спектры) и функциональный анализ соединений. Для эффективного использования указанных методов необходимо исследовать по возможности, очищенные индивидуальные соединения

Наиболее употребительные физические методы исследования структуры и реакционной способности химических соединений – спектроскопия ЯМР, Масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия (+спектроскопия КР-Раман).

В чем идея метода ЯМР? Когда мы снимаем обычный спектр поглощения окрашенного раствора, мы берем кювету с веществом, ставим в спектрофотометр. Для того чтобы получить спектр ЯМР, мы должны проделать тоже самое с единственным отличием, когда мы берем кювету с нашим окрашенным веществом система электронных уровней уже как бы существует в растворе. Для того чтобы получить ЯМР спектр мы должны создать такую систему. Система уровней в ЯМР возникает в результате переходов между спиновыми состояниями. Ядра имеют свойства, которые называются спин. Протоны и нейтроны, которые образуют ядра они этим свойством обладают. Если ядро состоит из протонов и нейтронов у него тоже возникают спиновые свойства. Если спиновое квантовое число равно нулю, то ядра имеют четный заряд и четную массу, не имеют магнитного момента.

Ядра с четным числом протонов и нейтронов (четный заряд Z и четная масса M не имеют магнитных моментов, спиновое квантовое число $I=0$). Например, $^{12}_6\text{C}$, $^{16}_8\text{O}$, $^{32}_{16}\text{S}$, $^{28}_{14}\text{Si}$ и др. ЯМР в них нет. Все другие ядра имеют магнитные моменты и их можно изучать методом ЯМР (на конец 2000 года были измерены магнитные моменты 118 стабильных изотопов 104 химических соединений).

Спиновое квантовое число ядра I может принимать полуцелые и целые значения от $\frac{1}{2}$ до $9/2$. Спиновое квантовое число определяет число возможных (разрешенных) ориентаций магнитного момента во внешнем магнитном поле: $N=2I+1$. Частица со спином $\frac{1}{2}$ может менять во внешнем поле две ориентации по полю: спин направлен и против поля.

Для исследования в области органической химии удобнее всего использовать ядра с $I=1/2$. Это ядра: ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P , ^{29}Si , ^{19}F , ^{119}Sn , ^{195}Pt , ^{199}Hg и др.

Одной из главных характеристик элементов является распространенность природных изотопов (ат. %): ^1H – 99,985%, ^2H – 0,015%, ^{13}C – 1,108%, ^{15}N – 0,365%, ^{19}F – 100%.

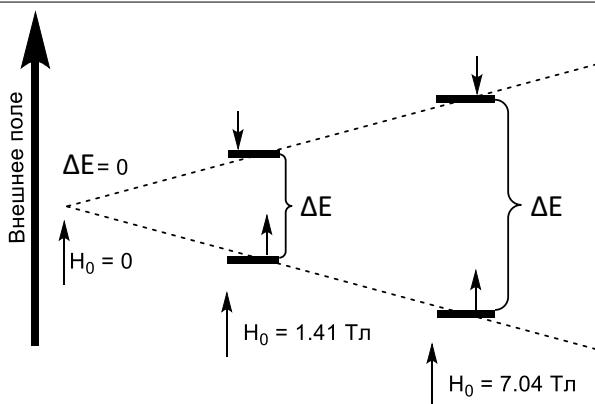


Рис. 7. 1. Расщепление энергетических уровней под действием внешнего поля.

Рассмотрим органическое вещество в обычных условиях (гептан или гексан, или ацетон). Спины ядер протонов и ^{13}C , которые содержатся в органическом веществе, в силу теплового движения ориентированы хаотически и никакого ЯМР здесь не будет, в независимости от частоты облучения вещества. Если образец поместить в достаточно сильное магнитное поле (Рис. 7. 1), то спиновые состояния могут принимать две ориентации либо по полю, либо против поля. Возникает система энергетических уровней. Энергии здесь достаточно маленькие и расстояния между энергетическими уровнями тоже очень маленькие. Чтобы увеличить это расстояние можно приложить более сильное внешнее магнитное поле. Тогда расстояние между уровнями увеличивается, но оно все равно не велико. Раз у нас есть два энергетических уровня, то к ним мы прилагаем известное соотношение (7.1), где v – частота перехода (Гц или s^{-1}). Это расстояние между наведенными уровнями пропорционально напряженности внешнего поля. Больше напряженность поля, больше расстояние между уровнями. Коэффициент пропорциональности γ – гиromагнитное отношение, некая постоянная величина для данного изотопа. Таким образом частота перехода пропорциональна напряженности поля.

$$\Delta E = E_2 - E_1 = \frac{h\gamma H_0}{2\pi} = h\vartheta \quad (7.1)$$

Пример: если переходные состояния в видимой области имеют энергию порядка 10^{-19} Дж, то энергия перехода между спиновыми состояниями 10^{-26} Дж. Если мы измеряем такие маленькие величины нам нужна соответствующая техника. Поэтому метод возник относительно недавно по сравнению с оптической спектроскопией. Магнитное поле на поверхности земли 10^{-5} Тл, чтобы получить спектр ЯМР нам нужно магнитное поле с напряженностью 2-20 Тл. В зависимости от напряженности магнитного поля у нас будут разные частоты перехода (МГц). Волны телевизионного диапазона, достаточно длинные по сравнению с обычными оптическими.

Несколько слов о том, как регистрируются спектры ЯМР:

Стационарный спектрометр с непрерывной разверткой (в настоящее время не производятся). Образец жидкий помещается в ампулу в сильное магнитное поле. Ампула велчиной с шариковую ручку. Есть источник радиочастотного поля (радиопередатчик) и это поле подается с помощью витков на ампулу. Есть детектор – радиоприемник. От детектора сигнал поступает на систему регистрации спектра. Поместили образец в сильное поле, возникает система спиновых уровней. Начинаем радиопередатчиком менять частоту, когда радиочастота будет такой которой соответствует поглощение наведенных спиновых уровней, то радиоприемник примет сигнал и мы его зарегистрируем.

Можно провести эксперимент по-другому. Источник дает постоянную частоту, а мы меняем магнитное поле. Когда расстояние между спиновыми уровнями будет соответствовать радиочастоте, мы опять увидим резонансный всплеск и сможем зарегистрировать сигнал.

В 70-ые годы возникла очень плодотворная идея не только для спектроскопии ЯМР, но и для оптической спектроскопии и других направлениях исследований – использование преобразований Фурье. По-прежнему у нас есть ампула с образцом, по-прежнему она находится во внешнем магнитном поле, которое создало спиновые уровни. Подаем радиочастотный импульс в широком спектральном диапазоне, сразу много радиочастот. Этот импульс выводит спиновое состояние из равновесия и потом в течении некоторого времени они постепенно приходят (секунды) в состояние равновесия. Сигналы фиксируются. Прибор запоминает в цифровом виде кривую спада свободной индукции и дальше эта функция подвергается преобразованию Фурье по косинусам. Получаются сигналы с теми частотами, которые образуют эту сложную функцию. Преимущество такого метода состоит в том, что мы можем послать последовательно целый ряд импульсов. Тогда накапливая сигнал, мы можем получить ЯМР спектры на ядрах ^{13}C , которых всего лишь 1%. Когда мы делали развертку нам нужно было сидеть примерно сутки.

Чтобы добиться относительного большого расстояния между спиновыми уровнями, нужно использовать более высокую частоту. В таких случаях будут более высокие параметры разрешения и т.п. Странятся работать с как можно более сильными полями. Сильные магнитные поля можно получить, используя сверхпроводящие магниты.

Для регистрации спектров ЯМР используются растворители, которые растворяют органические вещества. Растворители должны быть дейтерированные. Спектроскопия ЯМР в широком масштабе удовольствие довольно дорогое. Для регистрации одного спектра требуется 0,5-1 мл дейтерированного растворителя.

Таблица 7. 1 Основные параметры спектров ЯМР высокого разрешения.

Параметр	Информация
----------	------------

Химические сдвиги, δ м.д.	Тип структурного фрагмента, относительная электронная плотность
Интенсивность сигнала, I	Количество ядер данного типа в молекуле (концентрация)
Константы косвенного спин-спинового взаимодействия, J (Гц)	Тип структурного фрагмента, стереохимия
Константы прямого диполь-дипольного взаимодействия	Межатомные расстояния, валентные и двугранные углы
Времена релаксации	Динамические параметры, геометрические параметры

Мы рассмотрим только первые три параметра. В молекуле этилового спирта есть три типа протонов, и три типа сигналов на спектре ПМР (Рис. 7. 2). Положение сигналов зависит от распределения электронной плотности. Количество сигналов — это количество не эквивалентных ядер. Они находятся в разных химических окружениях и вокруг них разная густота электронной плотности.

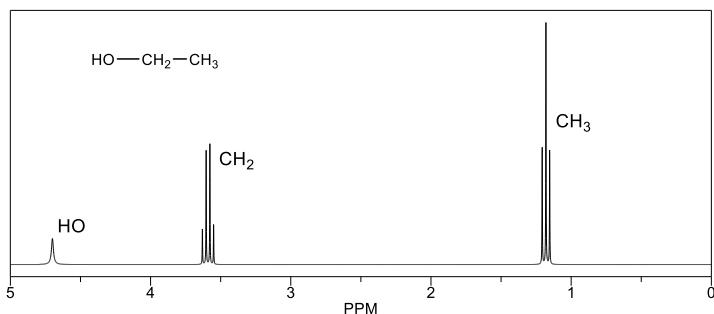


Рис. 7. 2. ПМР спектр этилового спирта.

Химические сдвиги

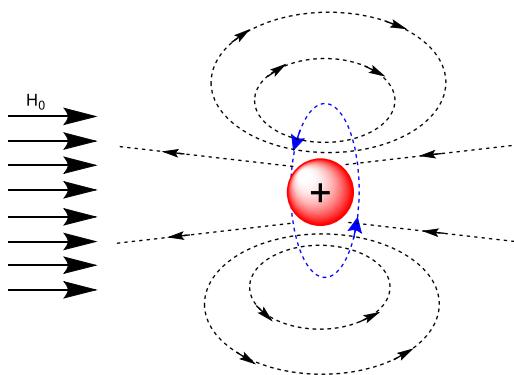


Рис. 7. 3 Взаимодействие внешнего магнитного поля с атомом.

На Рис. 7. 3 изображено ядро и вокруг него размытая электронная плотность. Раз электронны движутся, то эти они, попав во внешнее магнитное поле создают свое

магнитное поле. Тогда вокруг ядра создается дополнительное эффективное магнитное поле.

$$H_{\text{эфф}} = H_0 - H_{\text{доп}} = (H_0 - \sigma H_0) = H_0(1 - \sigma) \quad (7.2)$$

Где σ -константа экранирования, для протонов $\sigma = 10^{-6}$ - 10^{-7} . Константа экранирования характеризует свойства электронного облака вокруг ядра. Величина константы экранирования определяется электронной плотностью вокруг ядра и распределением электронной плотности на соседних фрагментах.

Поскольку наш протонный или углеродный скелет находится в электронном облаке разной пустоты, то эффективные магнитные поля создают разное расстояние между спиновыми уровнями. Когда мы радиочастотами облучаем молекулу соответственно поглощаются разные частоты в зависимости от того в каком эффективном магнитном поле находится данное ядро. Поэтому данная молекула дает несколько сигналов в спектре ЯМР.

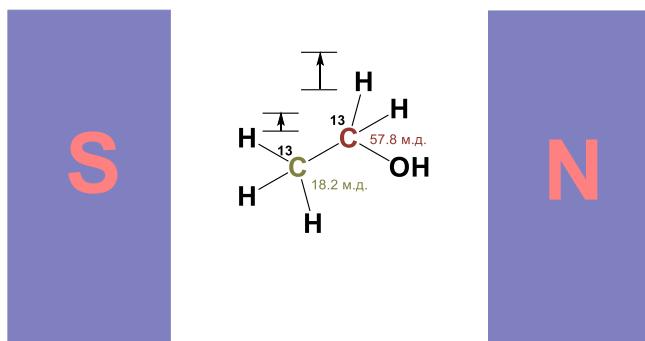


Рис. 7. 4 Этанол во внешнем магнитном поле.

На Рис. 7. 4 молекула этилового спирта помещена во внешнее поле. Поговорим о спектре ^{13}C . У метильной группы есть положительный индуктивный эффект. Протоны несильно подают электронную плотность на углерод (зеленый) и вокруг него электронная плотность большая, то и наведенное магнитное поле сравнительно большое. Второй атом углерода (красный), он связан с гидроксильной группой, она имеет отрицательный индуктивный эффект, оттягивает электронную плотность и в этом случае наведенное поле будет гораздо более слабым и расстояние между соответствующими уровнями будет больше. Таким образом эти два разных углерода в спектре ЯМР дадут два разных сигнала.

Измерение химического сдвига

Степень экранирования зависит от электронной плотности вокруг атома. Значение резонансной частоты конкретного ядра зависит от молекулярной структуры.

Химический сдвиг δ – основная характеристика атома (группы экв. атомов), входящих в состав молекулы, представляющая собой разность между резонансными частотами ядра и стандарта.

$$\delta = \frac{\vartheta_{\text{образец}} - \vartheta_{\text{стандарт}}}{\vartheta_{\text{рабочая частота}}} \cdot 10^6 \text{ м.д.}$$

Химический сдвиг измеряется в единицах, которые называются миллионные доли.

В качестве внутреннего стандарта используют тетраметилсилан (ТМС). Сигнал метильных групп тетраметил силана принимают за 0. Или гексаметилдисилоксана (ГМДС).

$$\delta = (100000700 - 100000000) / 100000000 * 10^6 = 700/100 = 7.0 \text{ м.д.}$$

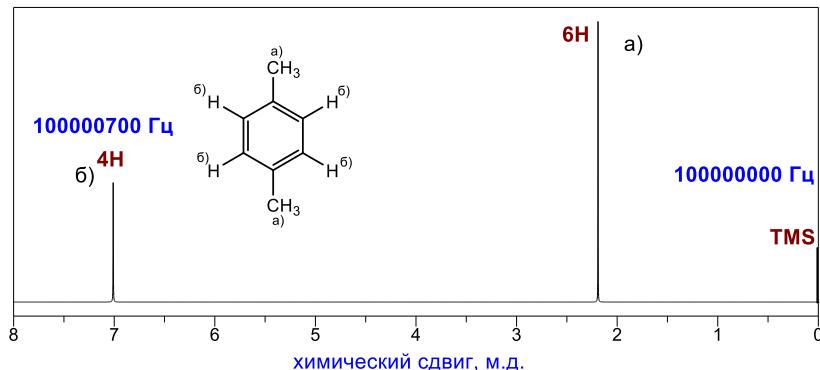


Рис. 7. 5. ПМР спектр пара-ксилола.

В пара-ксилоле есть 4 ароматических протона и 6 протонов метильных групп. Метильные группы дадут сигнал в области так называемых сильных полей. Ароматические протоны в области слабых полей. Самый правый крайний сигнал — это ТМС. Ароматика всегда дает сигнал около 7 м.д.

Сигналы имеют разную высоту. Обычно в спектроскопии ЯМР интенсивность сигнала измеряется в виде площади. Измерить площадь под пиком можно с помощью специальных программ. Площадь сигнала пропорциональна числу протонов данного типа. Эта характеристика называется интегральной интенсивностью. Интегральная интенсивность изображается в виде S-образной кривой на графике.

Возвращаемся к спектру этилового спирта на ядрах ^{13}C . Для ядер ^{13}C шкала химических сдвигов располагается от 0 до 200 м.д. Наблюдаются два сигнала: 17 м.д. — метильного углерода, 50 м.д. — связанного с гидроксильной группой. Справа сигнал стандарта ТМС. И не большой сигнал растворителя дейтерохлороформ — 77 м.д.

Магнитная эквивалентность ядер

Ядра химически эквивалентны если они занимают в молекулах одинаковые структурные положения. Такие ядра имеют одинаковые химические сдвиги. Однако такие ядра магнитно не эквивалентны, если константы спин-спинового взаимодействия у них с любым третьим ядром в данной системе различны.

Гександиовая кислота имеет 6 атомов углерода. В этой молекуле атомы углерода связанные с гидроксильными группами эквиваленты. Они дают сигнал в районе 180 м.д. Второй с пятым, а также третий с четвертым атомы углерода эквивалентны и дают один сигнал. В молекуле 6 атомов углерода, но в спектре ЯМР 3 сигнала.

Как атомы с отрицательным индуктивным эффектом влияют на спектр ЯМР?

Таблица 7. 2. Химические сдвиги протонов в метане и в его галогенпроизводных.

Вещество	Хим. сдвиг протонов, м.д.
Метан	0,2
Иодметан	2
Брометан	2,7
Хлорметан	3
Фторметан	5

При увеличении у заместителя индуктивного эффекта и увеличении электроотрицательности сигнал смещается в область слабых полей. Чем более электроотрицательный элемент мы присоединяем, тем сильнее он электронную плотность сдвигает с ядер, тем меньше расстояние между соответствующими уровнями и тем более слабые поля сдвигается сигнал.

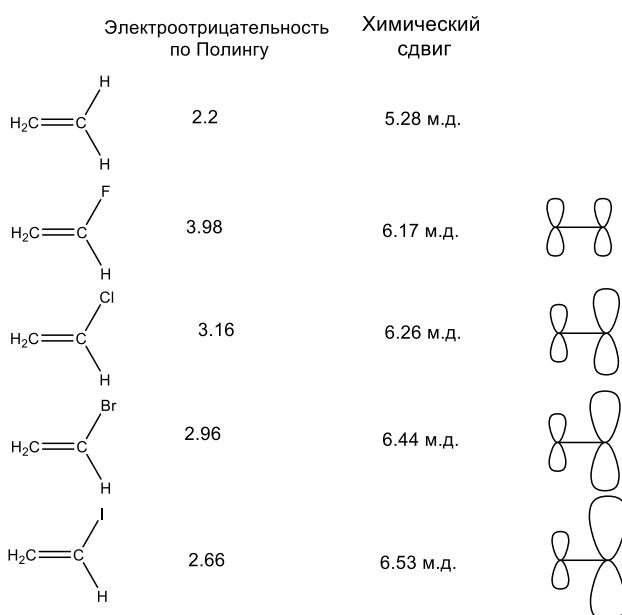


Рис. 7. 6. Сопоставление электроотрицательности галогенов и химические сдвиги протонов в винильном положении. Рядом показаны p -электронные облака π -орбиталей.

Для фтора кроме индуктивного эффекта возникает положительный мезомерный эффект. Он гасит индуктивный эффект. ρ -Облака от фтора к иоду увеличиваются.

(-I) Индуктивные эффекты галогенов: $I > Br > Cl > F$.

(+M) Мезомерные эффекты галогенов: $F > Cl > Br > I$.

Для протонных спектров интервал химических сдвигов от 0 до 10-15 м.д.

Эффекты экранирования и дезэкранирования в ароматических соединениях

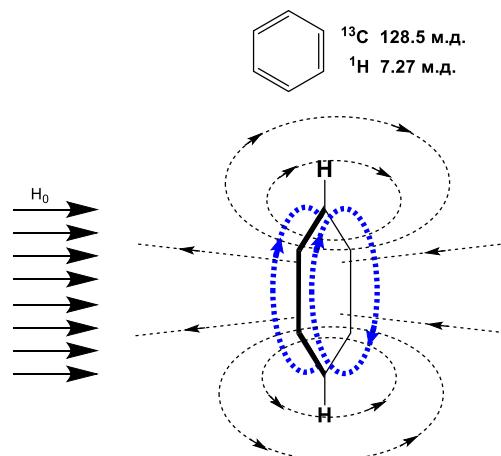


Рис. 7. 7 Взаимодействие молекулы бензола с внешним магнитным полем.

π - электронные облака (синие круги) параллельны плоскости бензольного кольца (Рис. 7. 7). Будучи помещенные в магнитное поле в них создается наведенное поле, которое направлено внутрь ароматического кольца, а вне направления меняется и совпадает с внешним полем. Для ароматических протонов сигнал оказывается в более слабых полях чем для алканов. Бензол не позволяет занести протон внутрь для того чтобы посмотреть, как влияют противоположно направленные наведенные поля.

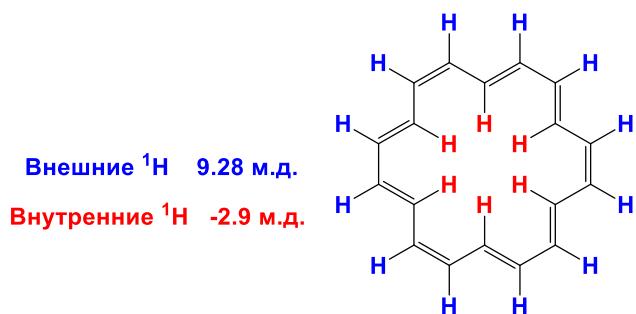


Рис. 7. 8 Структура [18]аннулена и значения химических сдвигов его протонов.

Тогда берут молекулу аннулена (Рис. 7. 8). И мы видим π -электронный ток идет по внешней π -электронной системе. На таких системах можно изучать различные динамические эффекты с помощью метода ЯМР. При увеличении температуры

молекула анулена начинает выворачиваться, внешние протоны встают на место внутренних и наоборот. Внутри размещается меньше протонов, чем снаружи. Когда температура повышается до 90-100 градусов в силу довольно быстрого процесса происходит усреднение сигнала и вместо двух пиков при 10 и -3 м.д. мы видим один сигнал в районе 4 м.д.

Еще один наглядный пример того как мезомерный эффект фтора проявляется в ароматических системах (Рис. 7. 9).

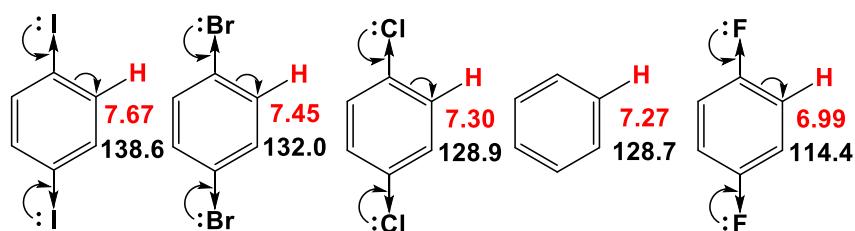


Рис. 7. 9. Влияние различных галогенов на химические сдвиги в *n*-дигалогенбензолах.

Спин-спиновые взаимодействия

Магнитно эквивалентными называются такие ядра, которые имеют одну и ту же резонансную частоту, и общее для всех характеристическое значение константы спин-спинового взаимодействия с ядрами любой соседней группы. Ядра с одинаковой резонансной частотой называют изохорными. Часто они и химически эквивалентны, т.е. имеют одинаковое химическое окружение. Однако химически эквивалентные ядра не обязательно являются магнитно эквивалентными.

Магнитный спин у ядра (очень маленькая величина) оказывает влияние на спин связывающий электрон, при этом спины стараются занять противоположные положения. Спин связывающего электрона взаимодействует со спином второго связывающего электрона, тоже противоположного направления. Этот спин оказывает влияние на спин следующего ядра и т.д. Таким образом осуществляется спин-спиновое взаимодействие. Такое взаимодействие может быть через 2-4 связи.

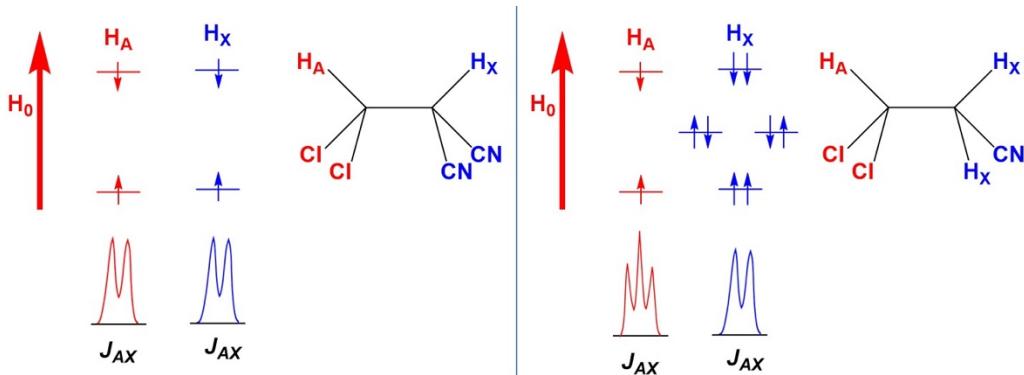


Рис. 7. 10. Спин-спиновое взаимодействие в молекуле $CCl_2H_4-CH_xCN_2$ и в молекуле $CCl_2H_4-C(H_x)_2CN$.

В гипотетической молекуле (Рис. 7. 10) есть два протона, которые химически эквивалентны, но магнитно не эквивалентны, поскольку находятся в разном окружении. Протон H_a будучи помещен во внешнее поле имеет две ориентации спина. Точно таким же образом протоны H_x имеют две ориентации. Когда мы регистрируем спектр ЯМР видим, что протоны H_a через систему спин-спиновых взаимодействий испытывают на себе влияние двух спиновых ориентаций H_x . Поэтому возникает такой дублет с расстоянием между компонентами J , которое называют константой спин-спинового взаимодействия. На другом участке спектра мы регистрируем спектр протонов H_x , которые также испытывают на себе воздействие двух спиновых ориентаций протона H_a . Получается дублет с такой же константой спин-спинового взаимодействия.

Во второй молекуле (Рис. 7. 10) по-прежнему протон H_a , но уже два метиленовых протона H_x . Для протонов H_x , которые магнитно эквивалентны, возникает 3 энергетических состояния для спинов. Регистрируя спектр ПМР для H_a мы видим, что происходит образование триплета. Для H_x по-прежнему дублет.

Спин-спиновые взаимодействия помогают расшифровать строение алкильного фрагмента молекулы.

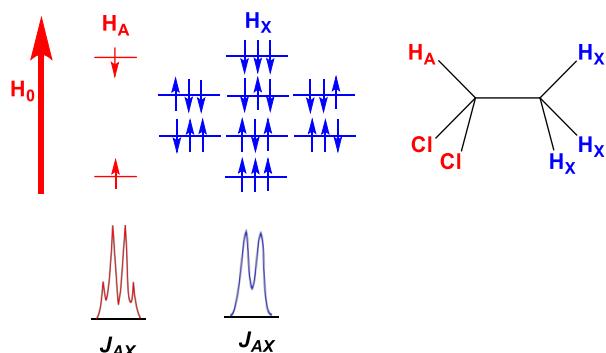


Рис. 7. 11 Спин-спиновое взаимодействие в молекуле $CCl_2H_4-C(H_x)_3CN$.

Следующая молекула (Рис. 7. 11) имеет три протона H_x и один протон H_a . Для H_a сигнал будет квадруплетом, а для H_x по-прежнему дублетом.

Все это относится к спектрам первого порядка. Соблюдается условие: $\Delta v/J \geq 6$. Разница химических сдвигов велика по сравнению с константой спин-спинового взаимодействия. Если разница уменьшается, то спектр начинает деформироваться, внутренние компоненты мультиплетов увеличиваются, наружные – уменьшаются. И наконец спектры могут сливаться, когда эта разница очень мала или близка к 0.

Относительные интенсивности линий в мультиплете определяются из треугольника Паскаля:

1 синглет

- 1 1 дублет
1 2 1 триплет
1 3 3 1 квадруплет
1 4 6 4 1 квинтет

Количество компонентов в мультиплете на 1 больше числа тех ядер на которых происходит расщепление.

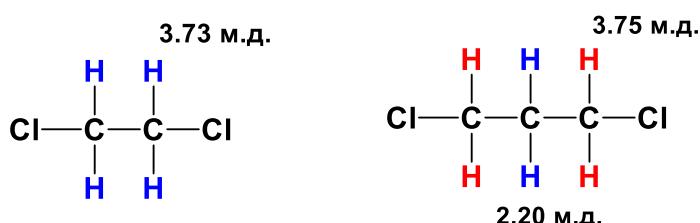


Рис. 7. 12 Химические сдвиги протонов в 1,2-дихлорэтане и 1,3-дихлорпропане.

В симметричном дихлорэтане (Рис. 7. 12) получается один сигнал. В 1,3-дихлорпропане наблюдается два сигнала: квинтет и триплет.

Есть ли спин-спиновое взаимодействие у ^{13}C , как и у протонов? Конечно есть. Также происходит расщепление сигнала в мультиплеты.

Подавление спин-спинового взаимодействия: специальным образом подобранная частота, дополнительная к той которая вызывает спектр, облучает нашу молекулу и пропадают спин-спиновые взаимодействия. Тогда мультиплетные сигналы превращаются в синглентные.

В соответствии с правилами первого порядка число компонент мультиплета = $2nI+1$.

Где n -число эквивалентных атомов, на которых происходит расщепление, I - спиновое число ядер этих атомов. Для ^{13}C и для протонов $I=1/2$.

Лекция 8. Ацетилены. Диены

Ацетилены

Замену металла при атоме углерода тройной связи на атом углерода, лучше всего проводить с первичными алкилгалогенидами, причем лучше использовать иодиды, чем бромиды. Со вторичными хуже, с третичными вообще не идет.

Реакция Соногасиры (Соногаширы).

Удобный метод замещения водорода при тройной связи на арильную группу. Лучше всего брать арилиодид, но иногда можно брать арилбромиды. В качестве катализатора берут соединения нольвалентного палладия, иодид меди (I) и основание (триэтиламин). Реакцию можно провести при комнатной температуре (Рис. 8. 1).

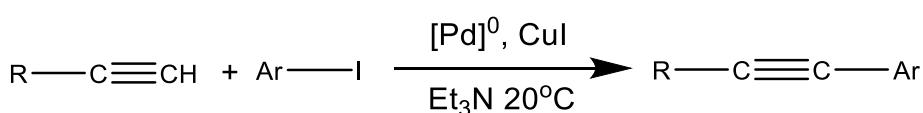


Рис. 8. 1. Реакция Соногаширы в общем виде.

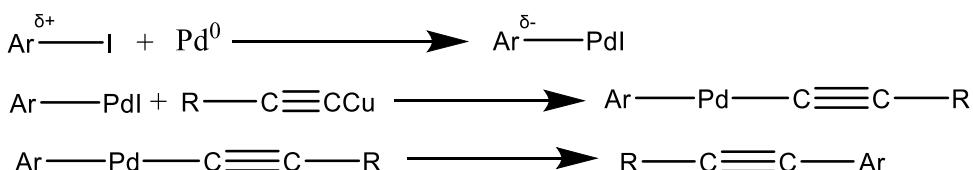


Рис. 8. 2. Механизм реакции Соногаширы.

Три важнейшие стадии реакции кросс-сочетания

1. Окислительное присоединение
2. Переметаллирование
3. Восстановительное элиминирование

Стереоселективное восстановление алкинов

Каталитическое (с помощью металлов платиновой группы) гидрирование алкина до алкена (выделяется 42 ккал/моль) является более экзотермичной стадией чем гидрирование алкена до алкана (32 ккал/моль). Поэтому остановить гидрирование алкина на первой стадии нельзя (Рис. 8. 3).

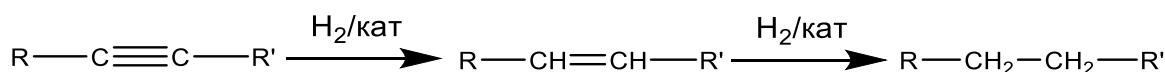


Рис. 8. 3. Каталитическое гидрирование алкинов.

Но существуют катализаторы, которые дают возможность остановить реакцию на стадии гидрирования до алкена:

1. Катализатор Линдлара ($\text{Pd/CaCO}_3/\text{Pb(OAc)}_2$ или $\text{Pd/BaSO}_4/\text{хинолин}$ - "отравленный" катализатор), выход цис-алкена 90-92%

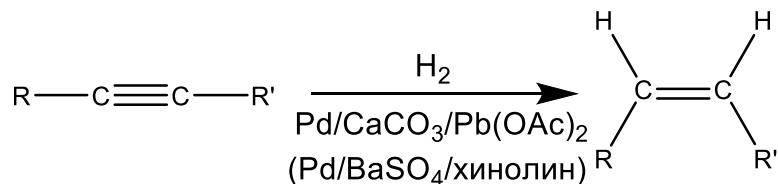


Рис. 8. 4. Гидрирование алкинов до алкена с помощью катализатора Линдлара.

2. P-2-Ni. Получается из ацетата никеля, этилендиамина и восстановителя NaBH_4 . Выход до 99% цис-алкена.

Гидроалюминирование алкинов

С помощью ДИБАЛ-Н – диизобутилалюминиягидрида при -10°C в инертном растворителе (ТГФ), затем реакционную смесь обрабатывают спиртом. ДИБАЛ-Н не реагирует дальше с двойной связью. Получаются цис-алкены.

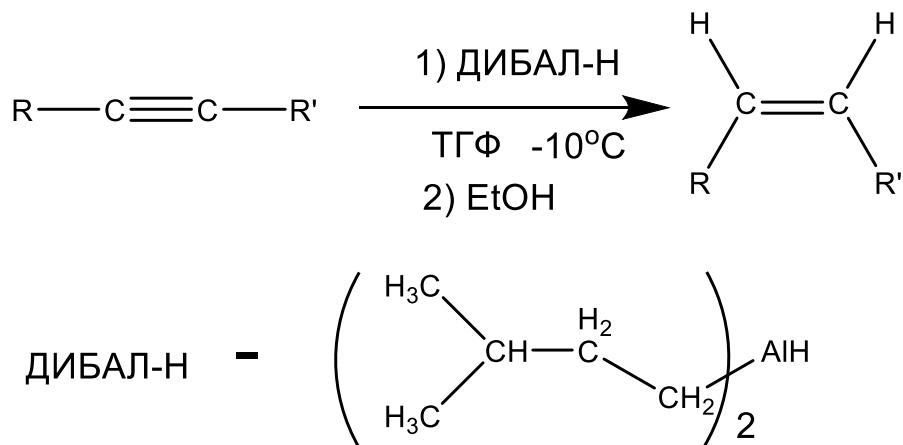


Рис. 8. 5. Гидроалюминирование алкинов с помощью ДИБАЛ-Н.

Гидроборирование.

Не используют BH_3 . Можно взять пространственно затрудненный боран (Si_2BH), затем его с помощью AcOH заместить на водород и получить цис-алкены. Если взять Si_2BD или AcOD , то можно ввести дейтерий в разные положения относительно двойной связи. Если на борсодержащий алкан подействовать перекисью водорода в щелочной среде, то получится нестабильный енол, быстропревращающийся в соответствующие карбонильное соединение (Рис. 8. 6). Если обработать борсодержащий алкан галогеном в щелочной среде, то можно получить галогеналкан, в котором сохраняется конфигурация (не происходит инверсии С-С связи). Бораны присоединяются по правилу Марковникова (к терминальным алкинам). Вместо дисиамилборана можно использовать тексилборан или 9-ББН.

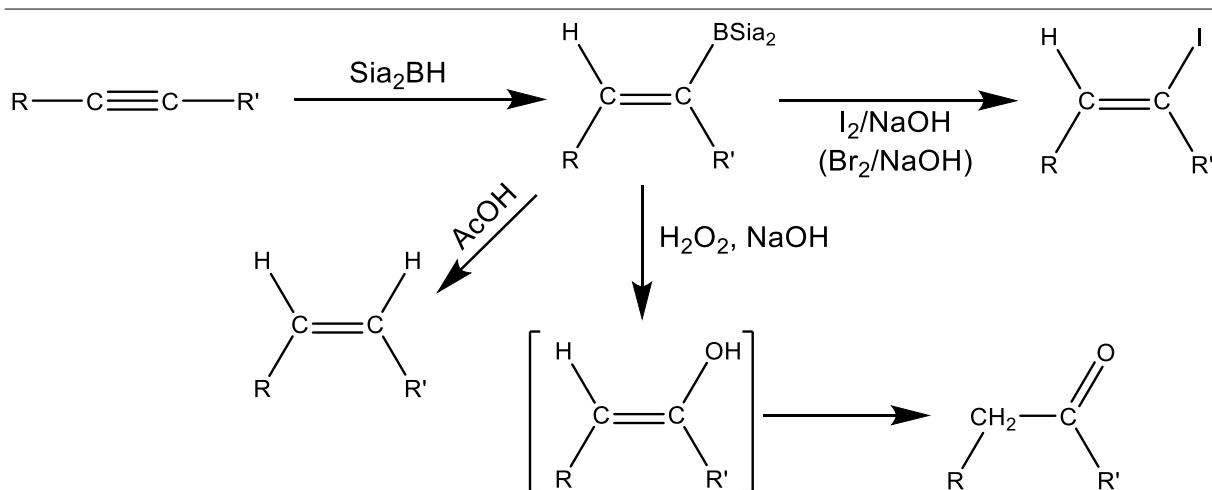


Рис. 8. 6. Гидроборирование алкинов.

На в жидком аммиаке. Растворяя натрий в жидком аммиаке (-33°C) получаем сольватированный электрон. А чтобы прошла реакция с образованием амида натрия нужно добавить катализатор ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). Натрий отдает свой электрон на тройную связь с образованием анион-радикала. Он реагирует с аммиаком и отрывает от него протон. Получается радикал, который также нестабилен, далее он реагирует с еще одним натрием, отрывая от него электрон, с образованием аниона (Рис. 8. 7). После этого он отрывает от аммиака протон с образованием транс-алкена. Получаются только интернальные алкены, терминальные не могут быть поскольку будет происходить металлирование (образование ацетиленида натрия).

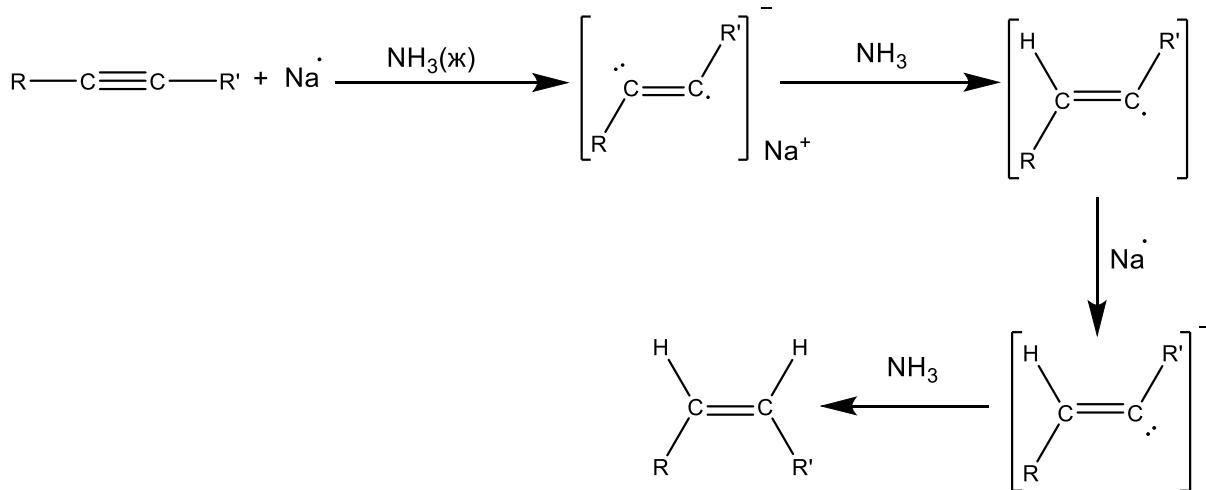


Рис. 8. 7. Гидрирование алкина с помощью натрия в жидком аммиаке.

Если соединение содержит двойную и тройную связь, то с дисиамилбораном быстрее будет реагировать двойная связь. Если есть две двойные связи разные по

пространственной доступности, то быстрее будет реагировать та, которая более пространственно доступная.

Реакция Глазера-Эглинтона

Является одной из 5-6 реакций образования С-С связи.

Если взять ацетилен, CuCl, O₂ (или красную кровянную соль), NH₄Cl, то из ацетилена можно получить диацетилен (вариант Глазера - Рис. 8. 8). В варианте Эглинтона (Рис. 8. 9) используют Cu(OAc)₂ и пиридин.

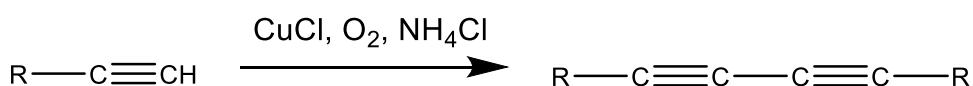


Рис. 8. 8. Реакция Глазера-Эглинтона. Вариант Глазера.

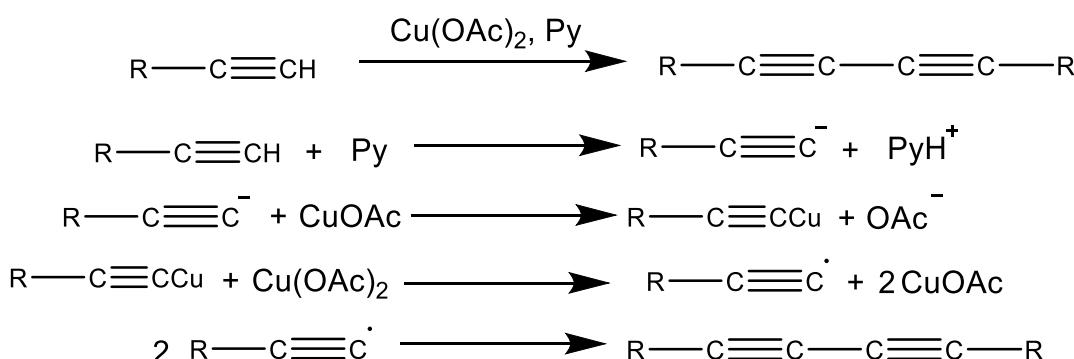


Рис. 8. 9. Реакция Глазера-Эглинтона. Вариант Эглинтона.

Ацетилен-алленовая изомеризация - перегруппировка Фаворского.

Если взять терминальный алкин и нагреть его с KOH при 170°C, то через аллен можно получить интернальный алкин (Рис. 8. 10). Термодинамически более стабилен интернальный алкин по сравнению с теминальным, поскольку более замещенная тройная связь более термодинамически стабильна.

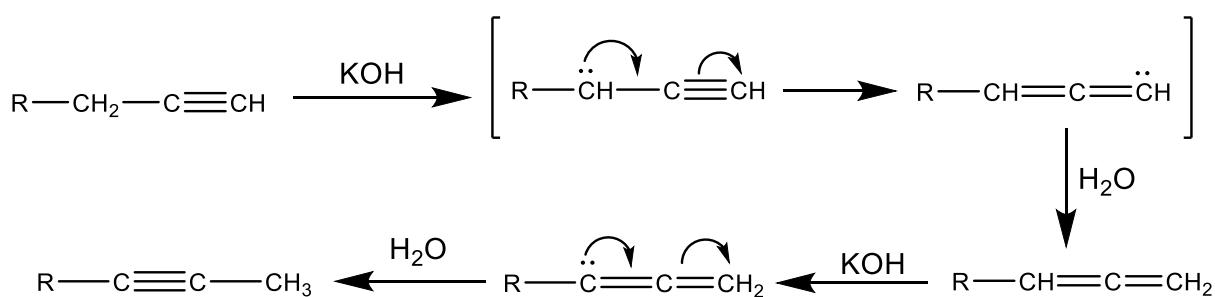


Рис. 8. 10. Перегруппировка Фаворского.

С β -замещенным терминальным алкином перегруппировка Фаворского не пойдет, так как радикал никогда не отщепится и не получится интернального алкина, а получится аллен.

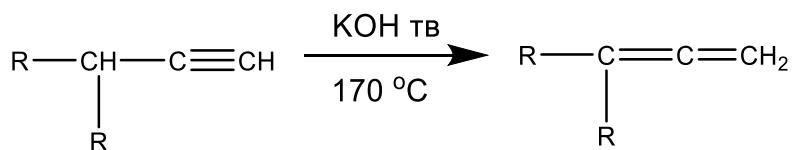


Рис. 8. 11. Получение аллена из алкина.

Смещение тройной связи в терминальное положение (zipper-реакция)

При добавлении к интернальному алкину КАРА (калий 3-аминопропиламид) или LAPA (LAEA - литий аминоэтиламид) и последующем разложение водой, можно получить терминальный алкин (Рис. 8. 12) при нормальных условиях и за короткое время. Реакция идет через образование терминального ацетиленида, который выпадает в осадок смещающая термодинамическое равновесие.

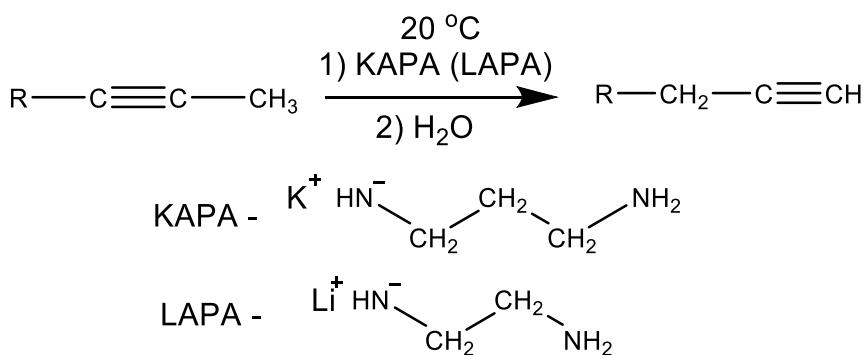


Рис. 8. 12. Zipper-реакция и реагенты для её проведения.

Нуклеофильное присоединение к алкинам. Синтез виниловых эфиров.

При нагревании и давлении ацетилена с BuOH и KOH тв. получится простой эфир при двойной связи.

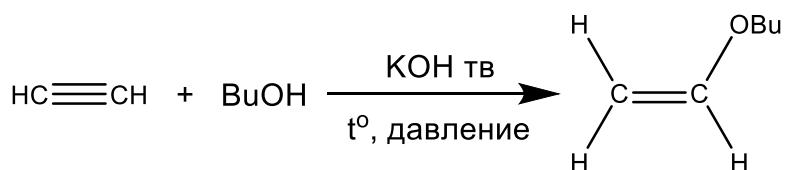


Рис. 8. 13. Синтез виниловых эфиров из ацетилена.

Три- и тетрамеризация алкинов

На родиевом или никелиевом катализаторе из ацетилена получается бензол. Если взять дизамещенный алкин, то будет гексаалкилбензол. А если взять монозамещенный алкин, то будет смесь возможных региоизомеров бензола.

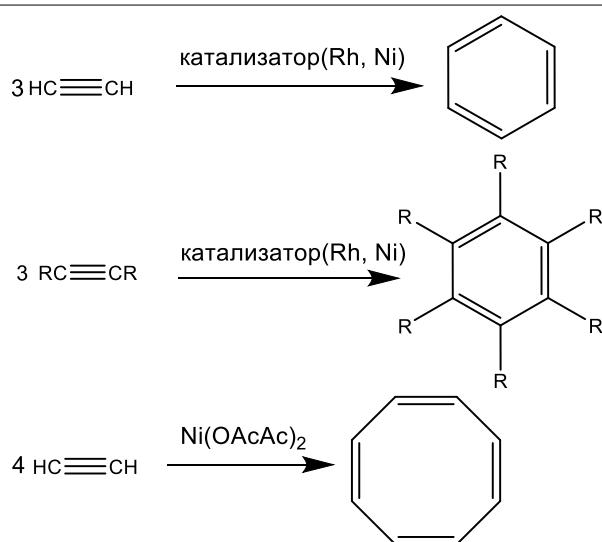


Рис. 8. 14. Тримеризация и тетramerизация алкинов.

На катализаторе $\text{Ni}(\text{OAcAc})_2$ - ацетилацетонат никеля алкин тетramerизуется в циклооктатетроен.

Синтез алкинов

1. Реакции элиминирования

Дегидрогалогенирование вицинальных дигалогенидов под действием сильных оснований.

На пинаколин подействовав PCl_5 (Рис. 8. 15), можно заместить карбонильную группу на два атома хлора. Далее на это соединение подействовать твердым KOH при нагревании (150°C). Пройдет отщепление HCl . На первой стадии образуется алкен, далее $\text{tBu}-\text{C}\equiv\text{CH}$.

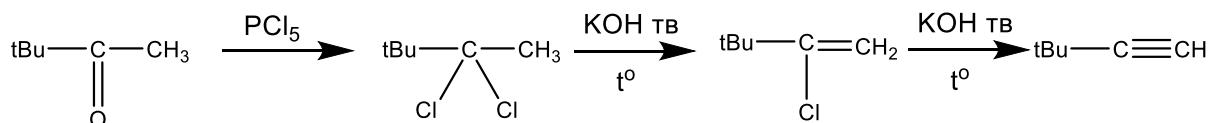


Рис. 8. 15. Синтез алкинов из кетонов.

Присоединив к алкену бром, можно получить дибромид. При его нагревании с KOH тв. образуется интернальный алкин. Побочно может проходить образование аллена.

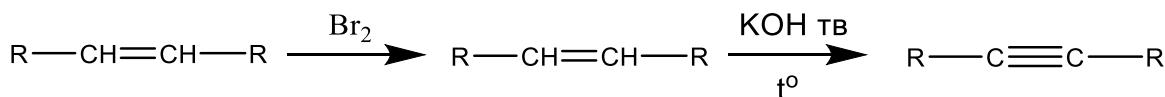


Рис. 8. 16. Синтез алкинов из алканов.

2. Алкилирование ацетиленидов металлов

Только для первичных RHal . Плохо для вторичных, нельзя для третичных – закономерности определяются $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизмом реакции.

3. Синтезы с использованием соединений Cu(I) как катализаторов или реагентов.

Реакции: а) димеризации,
б) окислительного сдваивания,
в) Стефенса-Кастро,
г) Соногасиры (Cu-Pd -катализ.)

4. Ацетилен-алленовая перегруппировка (Фаворский). Синтез терминальных алкинов из интернальных (КАРА, LAEA (LAPA)).

5. Реакция Фаворского (КОН) –Реппе (Cu_2C_2).

При реакции между ацетиленом, твердым КОН, формальдегидом, получается бут-2-ин-1,4-дион.

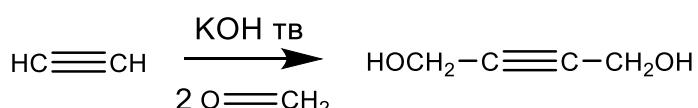


Рис. 8. 17. Реакция Фаворского.

Реппе проводил эту же реакцию с ацетиленидом меди вместо КОН тв. при давлении 100 атм.

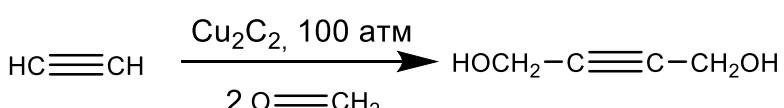


Рис. 8. 18. Реакция Ренне.

У тройной связи меньшая реакционная способность по сравнению с двойной.

Диены

Классификация:

1. Сопряженные (две двойные связи разделены одной простой)
2. Аллены (имеют ось хиральности и могут существовать в виде оптических изомеров)
3. Несопряжённые (две двойные связи разделены хотя бы одной CH_2 -группой или больше, свойства как у обычных алkenов).

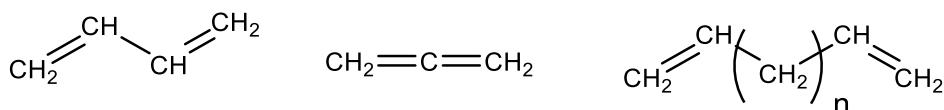


Рис. 8. 19. Диены. Слева направо: сопряженный, аллен, несопряженный диен.

Длина σ - C-C связи в сопряженных диенах 1,47 Å. А в этане 1,54 Å. Она короче потому что образована двумя sp^2 -орбиталями.

Сопряженные диены существуют в двух конформациях: σ -трансoidная и σ -цисoidная (Рис. 8. 20).

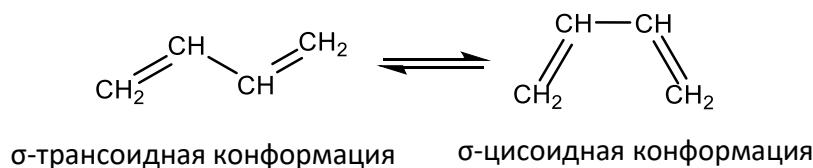


Рис. 8. 20. Конформации сопряженных диенов.

Когда есть сопряжение между двойными связями это очень сильно понижает энергию НСМО. Переход электрона у этилена с В3МО на НСМО возможен при освещении на длине волны 171 нм. У бутадиена такой же переход возможен при 217 нм. Смещается в более длинноволновую область. У полиена (β -каротин) полоса поглощения будет равна 447 нм.

Лекция 9. Диены (продолжение)

1,2- и 1,4-присоединение к сопряженным диенам

При присоединении к бутадиену HBr получается катион, который находится рядом с двойной связью, здесь возможно сопряжение пустой электронной орбитали. Получается, что плюс может быть делокализован между двумя атомами углерода, поэтому атака Br^- может идти либо по 2-ому, либо по 4-ому положению (Рис. 9. 1).

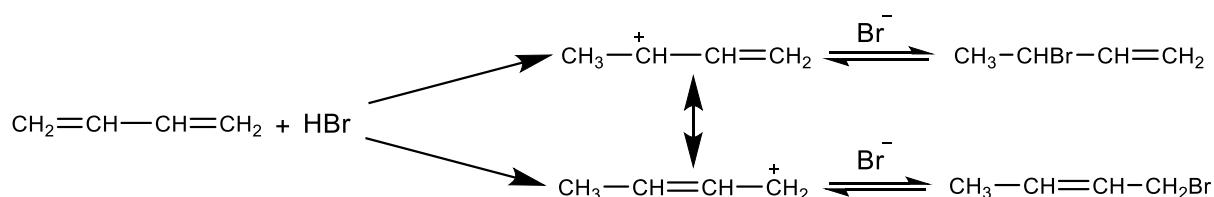


Рис. 9. 1. Присоединение HBr к 1,3-бутадиену.

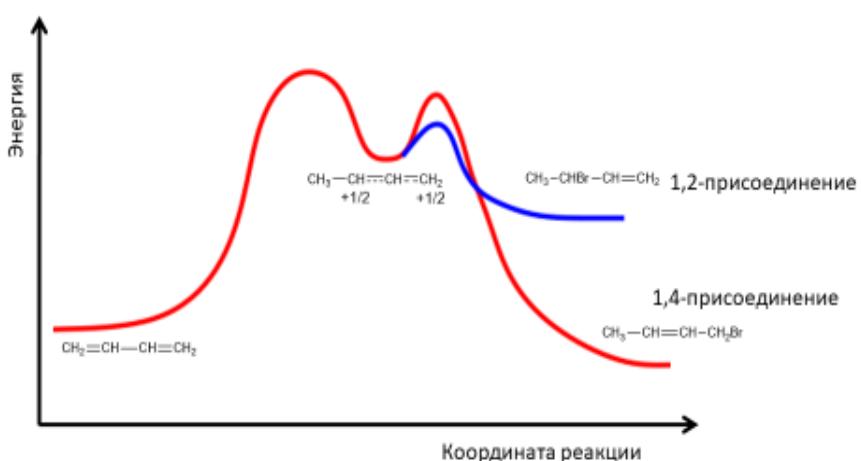


Рис. 9. 2. Энергетический профиль реакции присоединения HBr к 1,3-бутадиену.

После 1,4-присоединения получается более энергетически стабильный продукт, чем после 1,2-присоединения, но энергия активации 1,2-присоединения меньше чем энергия активации 1,4-присоединения (Рис. 9. 2). Продукт, который получается быстрее, поскольку затрачивается меньшая энергия активации реакции, называется продукт кинетического контроля или продукт кинетически контролируемой реакции (реакция, управляемая кинетикой, т.е. с большой скоростью). Соединение 1,4-присоединения является продуктом термодинамически управляемой реакции.

Таблица 9. 1. Зависимость выхода продуктов реакции присоединения HBr к 1,3-бутадиену.

Температура реакции, $^{\circ}\text{C}$	1,2 - продукт	1,4 - продукт
---	---------------	---------------

-80	80%	20%
0	70%	30%
40	20%	80%

При низкой температуре в основном получается 1,2-продукт, при высокой 1,4. Если нагреть смесь 1,2 и 1,4-продуктов, то получится 1,4 продукта больше. 1,2 переходит при нагревании в 1,4 поскольку реакция присоединения к диену HBr обратима.

Если присоединять к диену Br₂, также получится два продукта 1,2- и 1,4-присоединения.

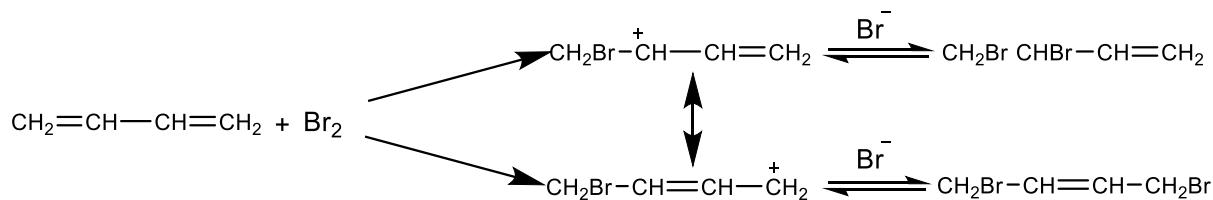


Рис. 9. 3. Присоединение Br₂ к 1,3-бутадиену.

Некоторые электрофилы никогда не дают 1,4- аддукты – RSCl, карбены, BH₃, эпоксидирование. Присоединение сульфенхлоридов идет через мостик, мостик через между 1,4 атомами невозможен. Присоединение карбенов – это синхронная реакция. Присоединении BH₃ идет через четырехчленное переходное состояние, поэтому на длинную систему 1,4- сделать невозможно. Эпоксидирование тоже синхронная реакция.

Реакция Дильса-Альдера как метод образования С-С связей и метод синтеза 6-ти членных циклов

При нагревании диена с алкеном под давлением получится 6-ти членный цикл (Рис. 9. 4).



Рис. 9. 4. Реакция Дильса-Альдера.

В качестве диенофилы может выступать малеиновый ангидрид (Рис. 9. 5). Хорошо если у диенофилы есть электроноакцепторные группы. Классические диенофилы это малеиновая кислота, фумаровая кислота, акрилонитрил, диазоуксусный эфир, окись азота и соединения с тройной связью.

Хорошо, когда диен содержит электронодонорный заместитель. В качестве диена может выступать фуран.

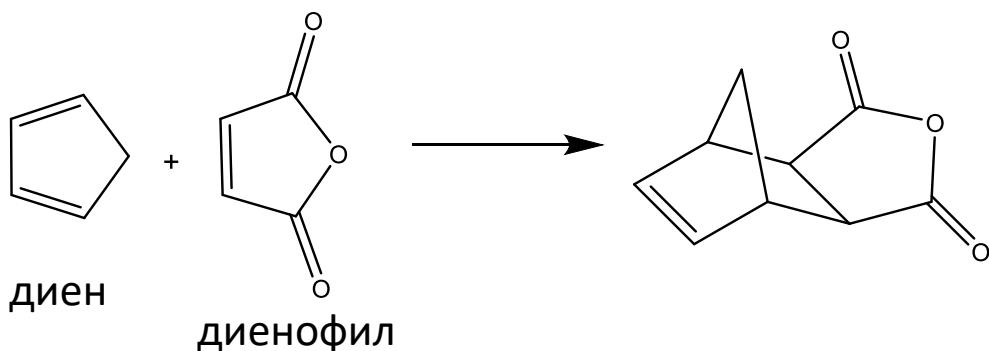


Рис. 9. 5. Реакция Дильса-Альдера между циклопентадиеном и малеиновым ангидридом.

Реакция Дильса-Альдера проходит в довольно жестких условиях при температуре 150°C и 5 часов.

Возможно, но редко, когда диен содержит электроноакцепторные группы, а диенофилы электронодонорные.

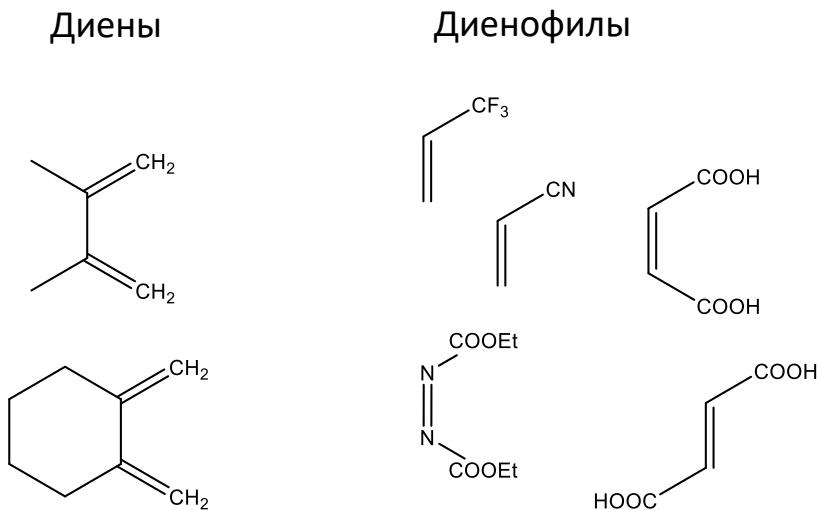


Рис. 9. 6. Некоторые диены и диенофилы для реакции Дильса-Альдера.

Необходимая конформация нециклического диена - σ -цисоидная. Если диен может существовать только в σ -транссоидной, то реакция невозможна.

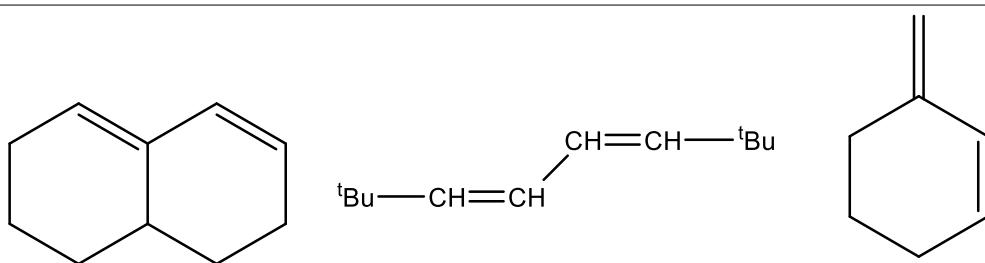


Рис. 9. 7. Диены, которые не будут вступать в реакцию Дильса-Альдера, поскольку имеют только σ -трансойдную конформацию.

Механизм реакции – это согласованное стереоспецифичное [4+2]-цикlopрисоединение. Это означает, что перемещение электронов происходит синхронно, мы не можем корректно нарисовать стрелочки.

Реакция стереоспецифична значит, что геометрия реагирующего вещества сохраняется в аддукте (например, если взять малеиновую кислоту в качестве диенофилла, то сохранится конфигурация). Высокие выходы в реакции.

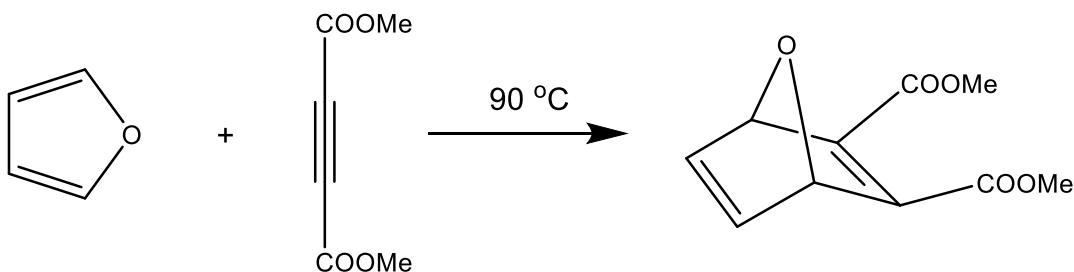


Рис. 9. 8. Реакция Дильса-Альдера между фураном и замещенным алкином.

Пример еновой реакции

Синхронное согласованное стереоспецифичное присоединение может происходить между алкенами – еновая реакция.

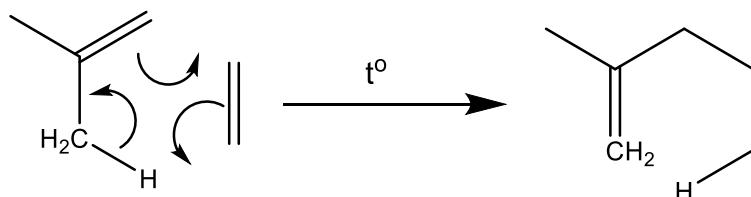


Рис. 9. 9. Еновая реакция между этиленом и изобутиленом.

Реакция Дильса-Альдера с циклическими диенами (цикlopентадиеном, циклогексадиеном)

В классической реакции между цикlopентадиеном и малеиновым ангидридом, получается аддукт двух типов: эндо (где диенофиловый фрагмент направлен внутрь) и

экзо (где он направлен вверх). Получаются диастереомеры. В основном образуется эндо-аддукт (Рис. 9. 10).

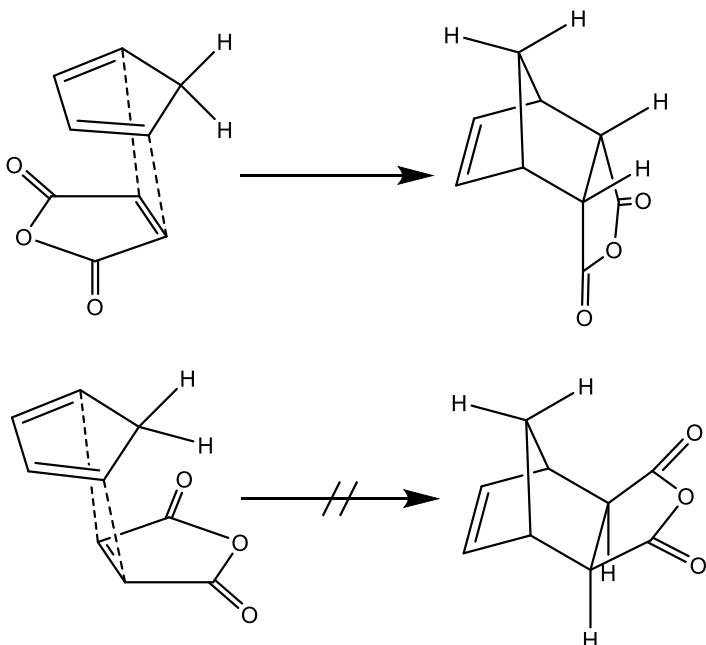


Рис. 9. 10. Продукты реакции Дильса-Альдера между циклопентадиеном и малеиновым ангидридом. Сверху – эндо-аддукт, снизу – экзо-аддукт.

В реакции Соногаширы в качестве RI нельзя брать алкилиодид (кроме метила), аллил- и бензилиодиды. Могут быть арил, винил и их замещенные соединения. Поскольку во всех алкилах кроме этих возможно элиминирование HI.

Вернемся к реакции Дильса-Альдера. Когда образуется эндо-аддукт в реакции на Рис. 9. 10, то в переходном состоянии осуществляется взаимодействие электронных орбиталей двойных связей C=O и двойных связей у циклопентадиена. Такое взаимодействие более выгодно и способствует протеканию реакции с образованием эндо-аддукта.

Стоит отметить, что σ -цисоидный диен находится в равновесии с диеном σ -трансойдной конформации. Процентное соотношение этих форм соответственно равно 1% и 99%. ΔH реакции = 2,4 ккал/моль.

Несколько правил для реакции Дильса-Альдера:

1. Электроноакцепторные заместители у диенофила и электронодонорные у диена ускоряют реакцию
2. Обратные электронные эффекты у диена и диенофила также ускоряют реакцию
3. Эндо-переходное состояние лучше, чем экзо-.

Региоселективность реакции Дильса-Альдера и "ортопара-ориентация".

Если взять несимметричный диен и несимметричный диенофил, то может образоваться два продукта в которых ориентация заместителей относительно друг друга может быть "ортого" или "мета". Притом соотношение "ортого" к "мета" всегда будет в несколько раз больше.

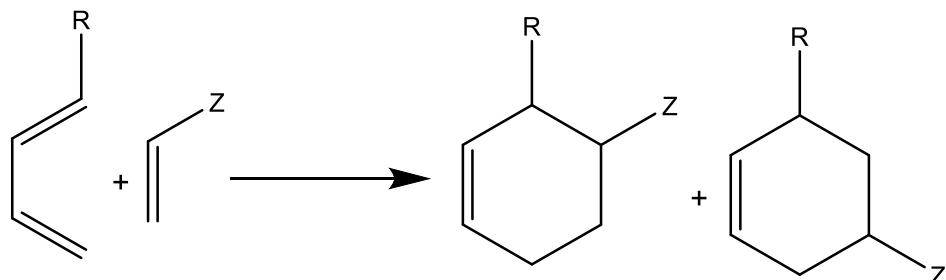


Рис. 9. 11. Реакция Дильса-Альдера между несимметричными диеном и диенофилом.

При нагревании этилена никогда не получится продукт [2+2] циклоприсоединения. Но если облучать этилен, то можно получить продукт [2+2] фотохимического циклоприсоединения (Рис. 9. 12).

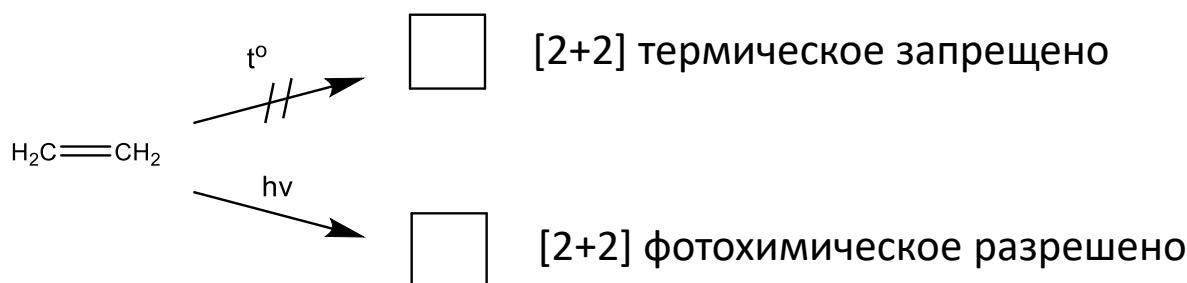


Рис. 9. 12. Термическая и фотохимическая реакции [2+2] – циклоприсоединения этилена.

При этом в реакции Дильса-Альдера разрешено только термическое [4+2] циклоприсоединение и запрещено фотохимическое (Рис. 9. 13). Из-за очень высокой энергии активации.

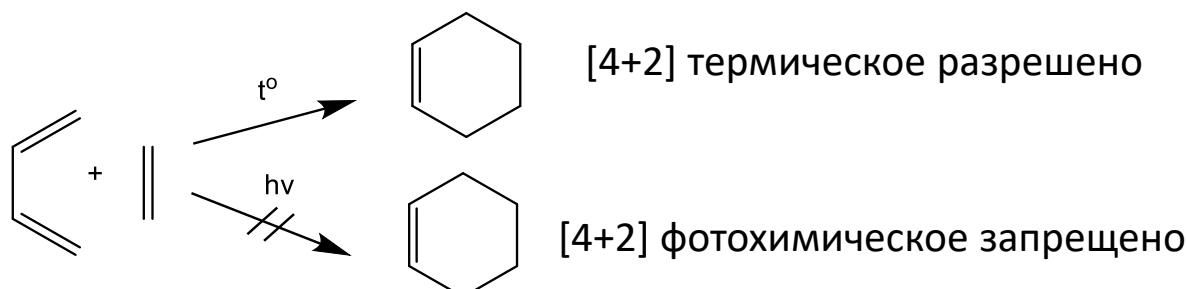


Рис. 9. 13. Термическая и фотохимическая реакции [4+2] – циклоприсоединения 1,3-бутадиена и этилена.

Для того, чтобы прошло присоединение термическое нужно чтобы ВЗМО одной молекулы этилена прореагировала с НСМО другой молекулы этилена. Перекрывание электронных орбиталей (взаимодействия) возможно, когда знак волновой функции одинаковый (Рис. 9. 14). Поэтому термическая реакция циклоприсоединения этилена невозможна.

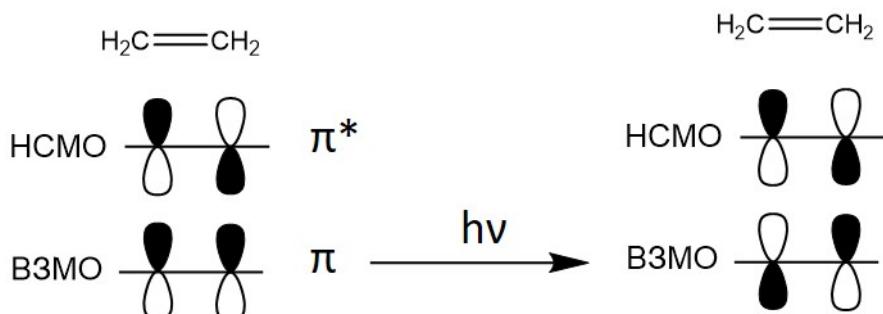


Рис. 9. 14. НСМО и ВЗМО этилена. Фотохимическая реакция этилена самого с собой.

В реакции Дильса-Альдера знаки волновых функций ВЗМО диена и НСМО алкена (или наоборот) совпадают, поэтому термическая реакция возможна (Рис. 9. 15).

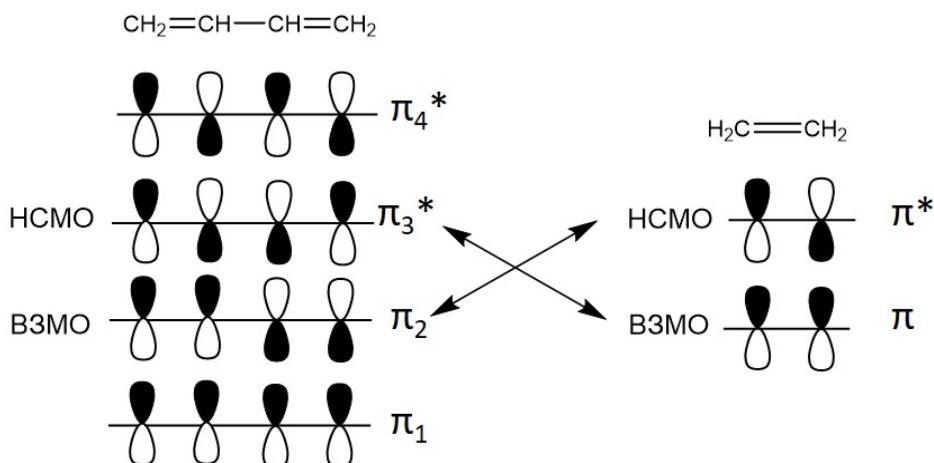


Рис. 9. 15. НСМО и ВЗМО 1,3-бутадиена и этилена. Термическая реакция между 1,3-бутадиеном и этиленом.

Можно рассчитать энергии орбиталей диена и диенофила. И посмотреть разницу между ВЗМО диена - НСМО алкена и ВЗМО-алкена - НСМО-диена, чем меньше разница, тем выгоднее взаимодействие. Так в реакции между цикlopентадиеном и акролеином идет взаимодействие между ВЗМО диена и НСМО диенофила.

Влияние катализаторов

Катализаторы взаимодействуют с исходными соединениями и понижают энергию орбиталей и таким образом ускоряют реакцию. Обычно катализатором является кислота Льюиса. Так протонированный акролеин имеет НСМО на 7 эВ ниже

чем непротонированный. А, следовательно, разница между орбиталями алкена и диена уменьшается.

Аллены

Редко встречаются в природе, очень активные.

Присоединение HBr к алленам идет по правилу Марковникова (Рис. 9. 16), поскольку реакция идет через более стабильный катион. Поскольку против правила Марковникова получается катион, в котором нет стабилизации (это не аллилкатион) — орбitalь на которой лежит "+" находится в перпендикулярной плоскости орбиталей двойной связи. Это правило работает только для 1,2-пропандиена, если вводить заместители, то нужно учитывать их влияние.

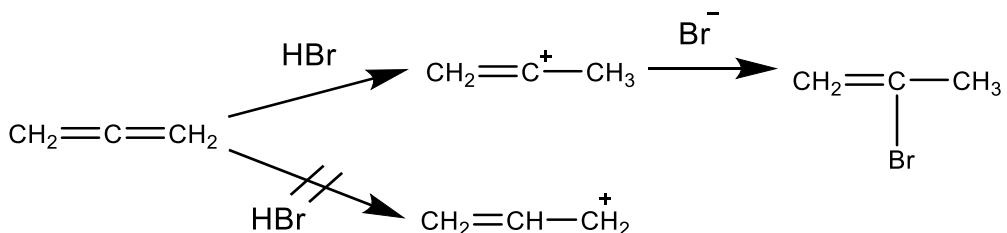


Рис. 9. 16. Присоединение HBr к аллену.

Каучук получается при полимеризации изопрена. Каучук широкораспространен в природе, в растениях. Является родоначальником огромного класса природных органических соединений, которые называются терпены. Терпены это $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$.

При полимеризации изопрена может получится две конфигурации (Рис. 9. 17) — цис-это каучук и транс-это гуттаперча. Гуттаперча по физическим свойствам сильно отличается, она жесткая, а каучук мягкий. Чтобы каучук был хорошего качества проводят его вулканизацию — сшивают цепи дисульфидными мостиками. Природный каучук намного лучше искусственного. Искусственный научились делать в СССР из картофеля.

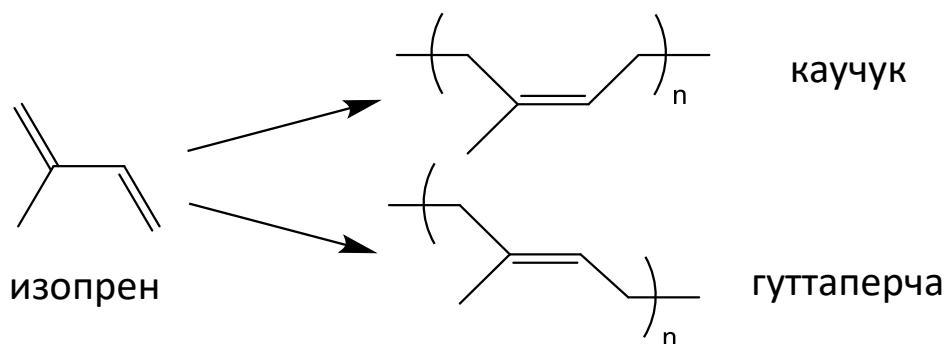


Рис. 9. 17. Синтез каучука и гуттаперчи из изопрена.

В витамине А присутствует фрагмент терпена.

Методы синтеза диенов

1. Бутадиен из картофеля (Лебедев, 30-е гг.):

Картофель → крахмал → спирт → бутандиол-1,3 → дегидратация в бутадиен-1,3. Спирт на катализаторе $\text{Cr}_2\text{O}_3/(\text{ZnO})/\text{Al}_2\text{O}_3$ при нагревании окисляется в ацетальдегид, последний конденсируется в альдоль и восстанавливается в бутандиол-1,3.

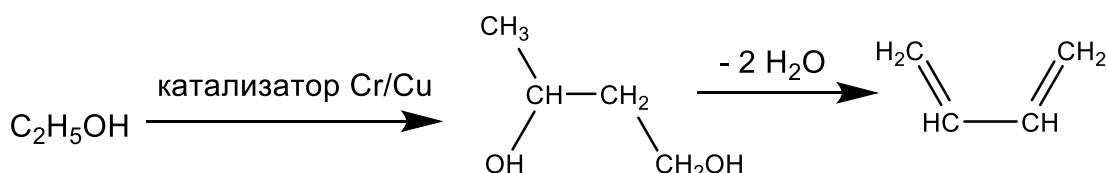


Рис. 9. 18. Синтез 1,3-бутадиена из этилового спирта.

Лекция 10. Диены (продолжение). Ароматические соединения

Методы синтеза диенов. Продолжение.

2. Бутадиен из ацетилена и формальдегида по Фаворскому-Реппе.
3. Дегидрирование C4 или C5 фракций, полученных при пиролизе нефтепродуктов с последующей экстрактивной ректификацией (напр. с ДМФА.)
4. Хлоропрен. Димеризация $\text{HC}\equiv\text{CH}$ в $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$ (при помощи $\text{Cu}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{Cl}$), присоединение HCl (Cu_2Cl_2) по $\text{C}\equiv\text{C}$ (старый способ). Хлоропрен можно заполимеризовать и получить хлоропреновый каучук (лучше, чем простой каучук по физико-химическим свойствам, особенно при соприкосновении с растворителями, нефтепродуктами).

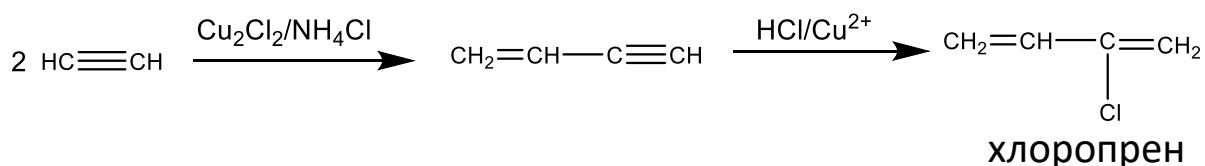


Рис. 10. 1. Синтез хлоропрена.

5. Гидрирование сопряженных диинов ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}$, полученные через реакцию Глазера-Эглинтона) с катализатором Линдлара/ H_2 , P-2-Ni/ H_2 , или с R_2BH /потом AcOH . Син-гидрирование.

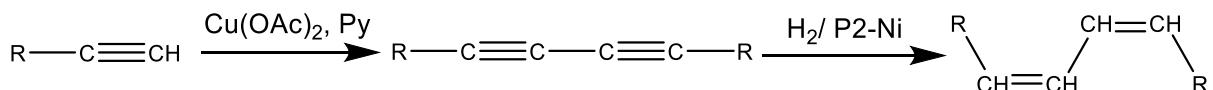


Рис. 10. 2. Синтез сопряженных диенов из алкинов через реакцию Глазера-Эглинтона.

6. Симметричные диены. Присоединение к $\text{C}\equiv\text{C}$ гидридов бора ($\text{Si}\text{a}_2\text{BH}$) или алюминия (ДИБАЛ-Н) с последующей окислительной димеризацией с Cu_2Cl_2 или Cu_2Br_2 .

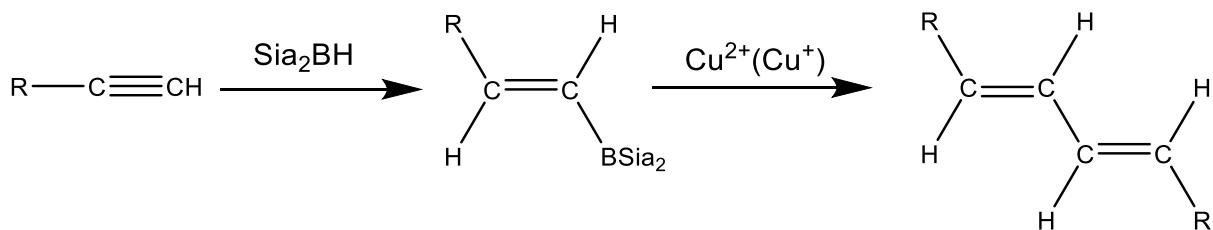


Рис. 10. 3. Синтез сопряженных диенов из алкинов через борорганическое производное.

7. Кросс-сочетание. $\text{RCH}=\text{CH}-\text{E}$ ($\text{E} = \text{B}, \text{Sn}, \text{Zn}$) с $\text{Br}-\text{CH}=\text{CHR}'$ в присутствии Pd , или Ni -катализаторов.

Ароматические соединения

Примерно до начала 20 века органические соединения делились на:

1. Алифатические (с греч. масло, жир)
2. Ароматические (с греч. благовония).

Температура плавления бензола = 5,5°C. Фарадей первый выделил бензол. Позже Мичерлих выделил его из ладана (Рис. 10. 4), после этого его начали называть бензолом (у нас и в Германии) и benzene (в англоговорящих странах).

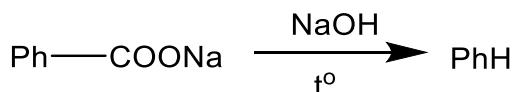


Рис. 10. 4. Получение Мичерлихом бензола.

Строение бензола долгое время оставалось неизвестным. В 1865 г. Кекуле предложил формулу бензола, которой мы сейчас пользуемся. Также были предложены другие формулы для бензола (Ладенбург, Дьюар, Тиле и др. - Рис. 10. 5). В итоге все эти структуры оказались изомерами бензола (призман, бицикло[2,2,0]гекса-2,5-диен, бензвален, фульвен) и были получены позднее. Формула Кекуле предполагает наличие двойных связей, но на самом деле их там нет, поэтому формула не соответствует реальности. На самом деле бензол по данным рентгеноструктурного анализа представляет собой 6-членный цикл с одинаковыми расстояниями C-C (длина связи 1,397 Å) и углами C-C-C = 120.

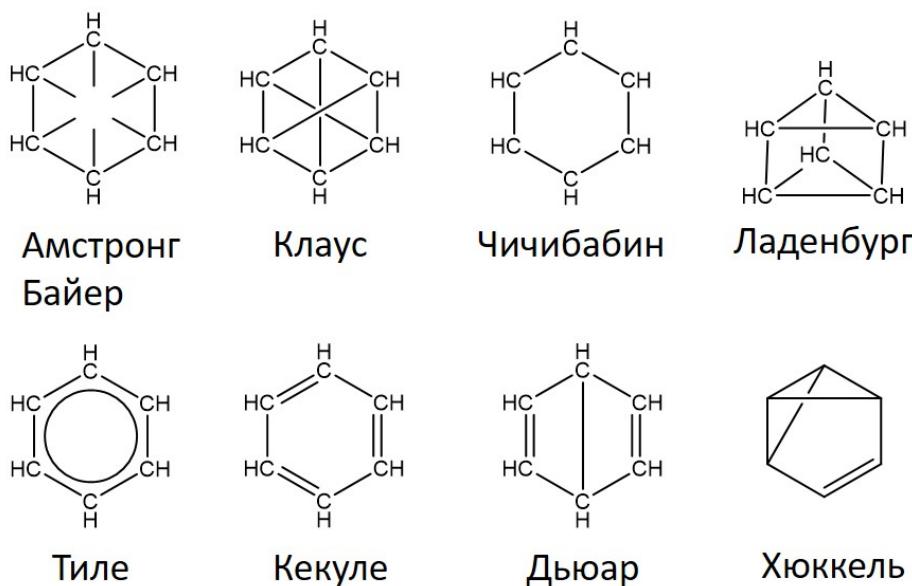


Рис. 10. 5. Предложенные формулы бензола.

Кекуле считал, что в орто-ксилоле (Рис. 10. 6) есть быстрое равновесие между двумя формами. На самом деле это резонансные структуры, которые в отдельности не существуют и зафиксировать их нельзя.

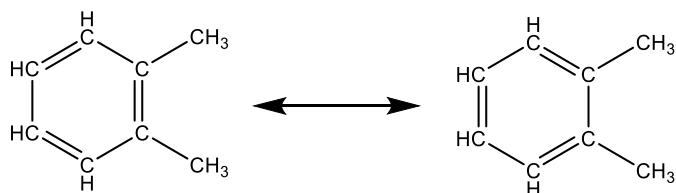


Рис. 10. 6. Резонансные структуры орто-ксилола.

В 20-30-ых гг. появилось две теории, которые объясняли устойчивость бензола:

1. Метод молекулярных орбиталей Хюккеля
2. Метод валентных схем или Метод ЛКО (линейная комбинация атомных орбиталей) или теория резонанса Полинга.

Метод молекулярных орбиталей Хюккеля

1. Независимое рассмотрение σ - и π - связей (т.е. образованных sp^2 и p - орбиталами).

2. Учет только взаимодействия p -орбиталей.

3. E_j (энергия орбитали j уровня) = $\alpha + m_j\beta$

α – кулоновский интеграл, энергия C_2p орбитали,

β – резонансный интеграл, энергия взаимодействия 2-х атомных орбиталей на соседних атомах

$m_j = 2 \cos(2j\pi/N)$, где N - число атомов углерода в цикле, $j=0, \pm 1, \pm 2, \dots$

Молекулярные орбитали бензола

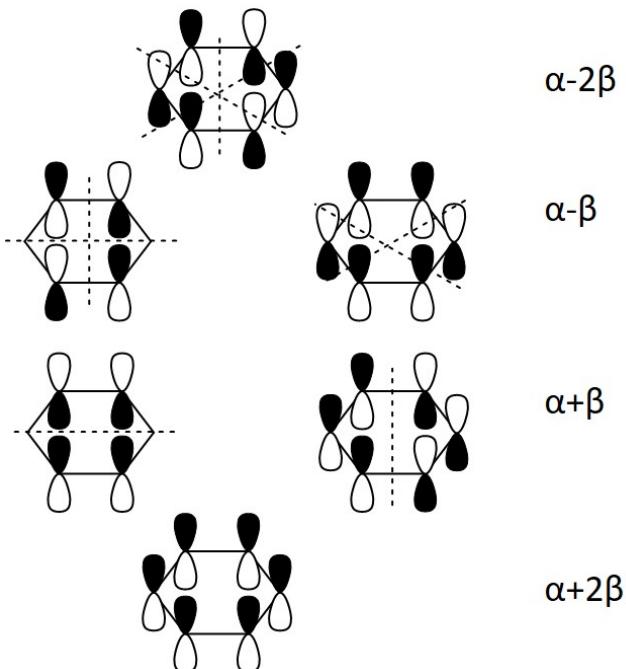


Рис. 10. 7. Молекулярные орбитали бензола.

Три орбитали связывающие: одна орбиталь не имеет узлов, две орбитали имеют по одной узловой плоскости, все они заняты, на них всего 6 электронов; три орбитали разрыхляющие. Две из них имеют 2 узловых плоскости, самая высокая по энергии разрыхляющая орбиталь имеет три узловых плоскости. Разрыхляющие орбитали не заняты (Рис. 10. 7).

Сумма энергий р-электронов = $4\alpha + 8\beta$ в бензоле. Если сравнить с гексатриеном, то там сумма энергий = $6\alpha + 6\beta$, разница в $2\beta = 36$ ккал/моль называется энергией стабилизации бензола по Хюккелю, полученная в результате расчетов.

Еще один способ оценить энергию молекулярных орбиталей (МО) в бензоле и в других сопряженных аренах - **круг Фроста**.

Для того чтобы оценить энергию МО в бензоле нужно нарисовать круг диаметром 4β и вписать туда соответствующий многоугольник так, чтобы внизу была точка энергии орбитали $\alpha + 2\beta$. Впишем в круг Фроста бензол, циклобутадиен и циклооктатетраен (Рис. 10. 8). Далее заполняем МО в соответствии с теми коэффициентами которые получились у Хюккеля.

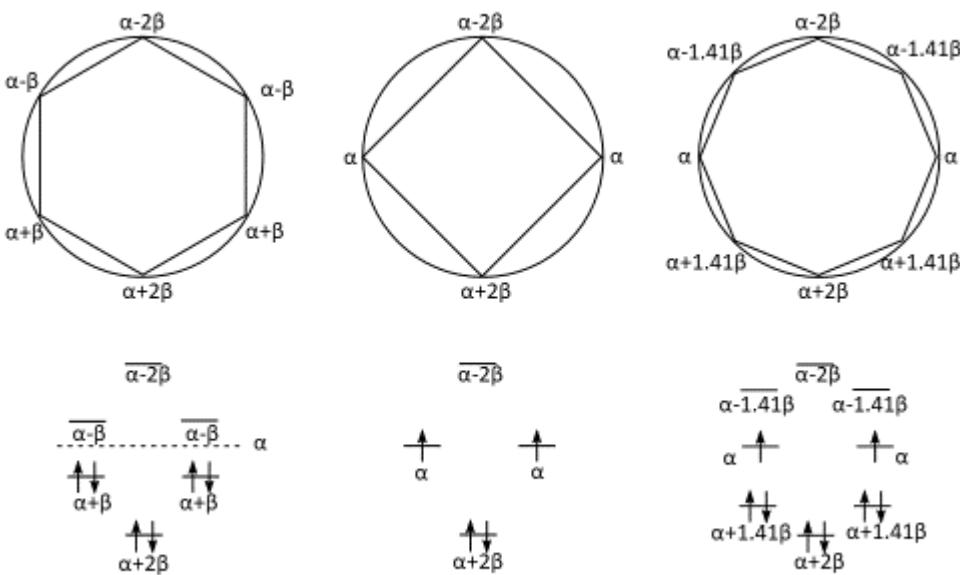


Рис. 10. 8. Круги Фроста для бензола, циклобутадиена, циклооктатетраена.

У бензола получается, что все р-электроны находятся на трех связывающих МО и это выгодно. Для циклобутадиена оказывается, что 2 электрона находятся на связывающей и 2 электрона на несвязывающих (на разных орбиталях с одинаковыми спинами). Фактически получается бирадикал по Хюккелю. В восьмичленном цикле 6 электронов на связывающих орбиталях и 2 также расположены на несвязывающих,

тоже получается бирадикал, т.е. он должен быть не стабилен. Круг Фроста может быть применен и к ароматическим ионам и другим ароматическим молекулам. Так катион циклопропанилина, анион цикlopентадиениланиона, тропильный катион будут стабильны.

Правило Хюккеля

Плоские, моноциклические, сопряженные углеводороды будут ароматическими, если цикл содержит $(4n+2)\pi$ – электронов.

Теория Хюккеля говорит о том, что такие соединения как циклобутадиен (у которого 4 электрона) или циклооктатетраен (8 электронов), которые не соответствуют его формуле, не существуют, поскольку являются максимумом на энергетической кривой.

Если молекула содержит $4n$ электронов, то она антиароматична, т.е. несуществующая.

Метод валентных схем Полинга

Математический аппарат, который был использован Полингом оказался не таким удобным, поэтому теория Полинга практически умерла в середине 50-ых г. Но остались резонансные структуры, которыми мы пользуемся до сих пор. Так же из его теории следовало понятие мезомерии.

Ароматичность – совокупность особых свойств: энергетических, структурных, магнитных, а также особенностей реакционной способности циклических структур с системой сопряженных связей.

Аннулены

Аннулены – это кольцеобразные структуры.

[4]-аннулен - циклобутадиен.

[6]-аннулен - бензол.

[8] - циклооктатетраен.

[10]-аннулен – не плоский, не может быть ароматичным.

1,6-метано-[10]-аннулен - плоский, (кроме мостика), ароматичен.

[12]-аннулен – не плоский, неароматический полиен, стабилен ниже -70°C , очень реакционноспособный.

[14]-аннулены - не плоские циклы, если нет 2-х мостиков. Следовательно – не ароматичные.

[16]-аннулены – обычные полиены, не плоские.

[18]-аннулен – плоский, ароматичный. Знать особенность его ПМР спектра.

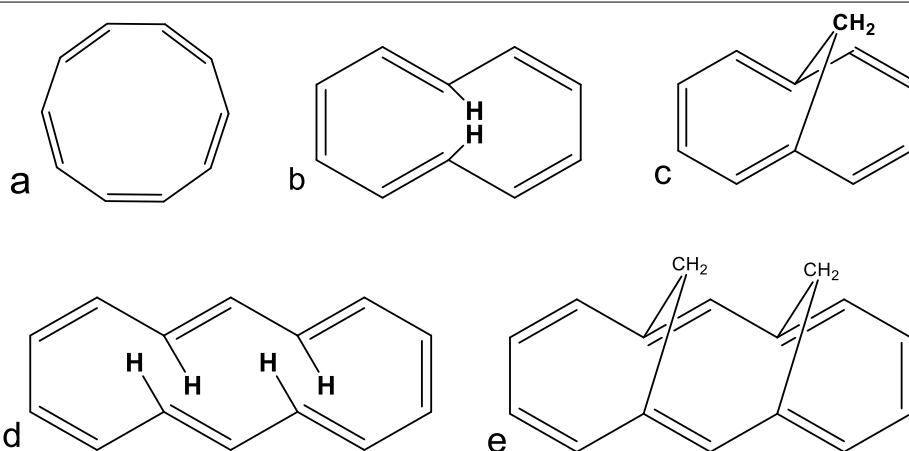


Рис. 10. 9. Некоторые аннулены. a) и b) [10]-аннулен, c) 1,6-метано-[10]-аннулен, d) [14]-аннулен, e) метанопроизводное [14]-аннулена.

Понятие ароматичности применимо и к гетероциклическим соединениям.

Ароматичными являются пиррол – фуран – тиофен (6 π – электронов),
пиридин – пиридиний – пирилий (6 π – электронов),
пиридазин – пириимидин – пиразин (6 π – электронов),
оксазолы – тиазолы – имидазол (6 π – электронов),
индол – хинолин (10 π – электронов).

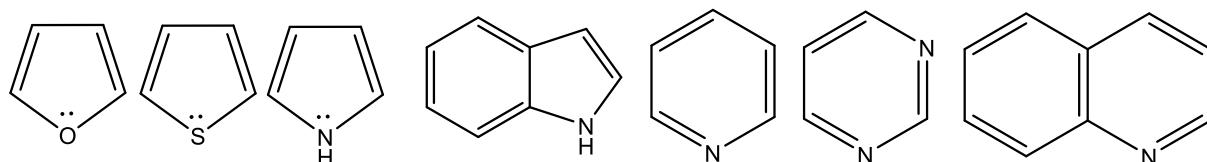


Рис. 10. 10. Ароматичные гетероциклические соединения. Слева направо: фуран, тиофен, пиррол, индол, пиридин, пириимидин, хинолин.

В правиле Хюккеля были моноциклические соединения, а как быть с полycиклическими? К примеру, нафталин (10 π – электронов) и антрацен (14 π – электронов). Они плоские, но для нафталина появляется пониженная стабильность по сравнению с бензолом, а у антрацена даже появляются свойства диена.

Правило Хюккеля плохо работает для конденсированных циклов, имеющих атом углерода общий для 3 циклов.

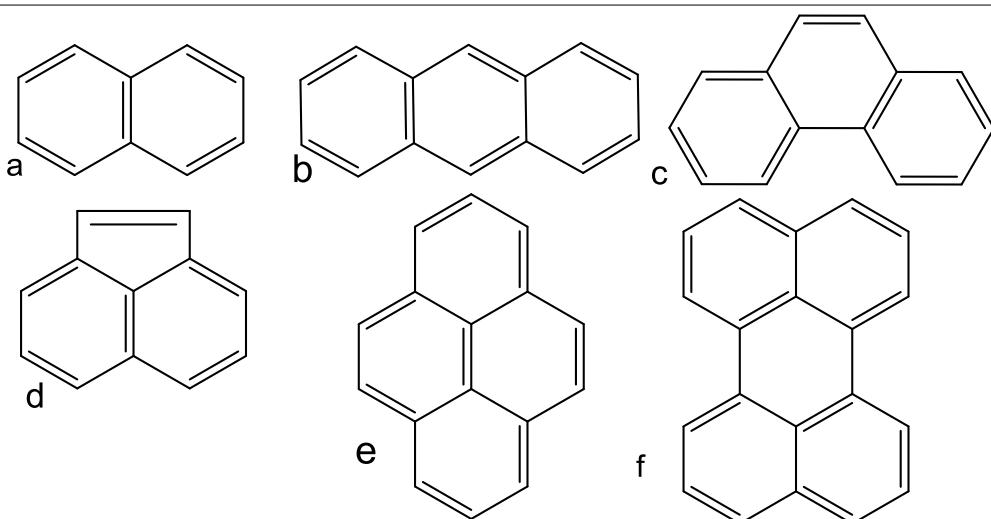


Рис. 10. 11. Некоторые полycиклические соединения. a) Нафталин, b) антрацен, c) фенантрен, d) аценафтилен, e) пирен, f) перилен.

Таблица 10. 1. Количество электронов у полycиклических соединений.

	Аценафтилен (аценафтен)	Пирен	Перилен
Сумма π — электронов	12	16	20
В т.ч.по периметру	10	14	18
По контуру нафталина	-	-	10 и 10

У аценафтилена (Рис. 10. 11) система, состоящая из 2-ух колец и имеющая 10 π — электронов ароматична, а сверху обычная двойная связь, не сопряженная, не образующая единую систему, очень хорошо присоединяет бром.

Также и у пирена есть контур, по которому он будет ароматичен. У перилена можно найти два контура нафталина где он будет ароматичен. Здесь работает правило подсчета пар электронов методом "обхода по периметру, или по одному из контуров".

Ароматические системы из-за того, что имеют сопряженную систему связей, способны к флуоресценции.

Критерии ароматичности:

1. Квантовомеханический - число р-электронов
2. Энергетический

Гидрирование бензола и циклогексена. При гидрировании циклогексатриена в циклогексан выделяется теплота (85 ккал/моль) в 3 раза больше чем при гидрировании циклогексена (28,5 ккал/моль). Если гидрировать бензол, то выделяется 49 ккал/моль (Рис. 10. 12), что сильно меньше если бы мы гидрировали циклогексатриен. Разница

между рассчитанной и экспериментальной теплотой гидрирования составляет 36 ккал/моль (называется энергией резонанса, та энергия которую получает бензол за счет сопряжения).

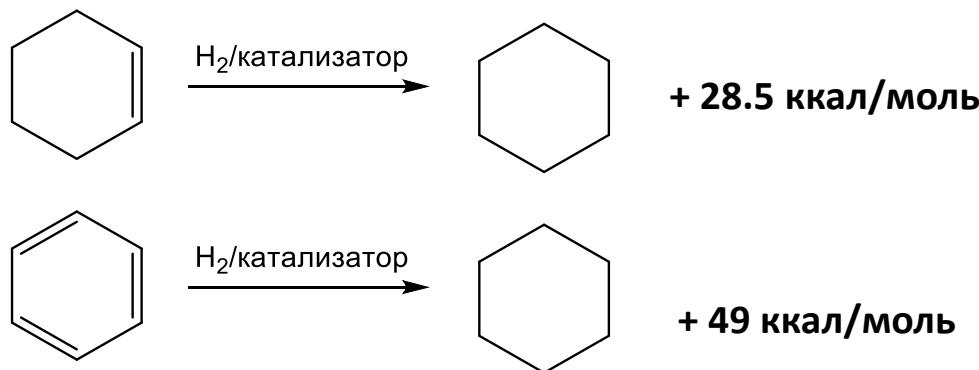


Рис. 10. 12. Гидрирование циклогексена и бензола.

Есть еще несколько способов расчёта энергии резонанса: вертикальная энергия резонанса (она же ЭД по Хюккелю, измеряют в единицах интеграла β , для бензола она равна 0,333), еще бывает ЭРД (т.е. энергия резонанса Дьюара, на 1 электрон, 0,145 эВ для бензола), еще бывает ЭР по Гессу-Шааду, для бензола:

3. Структурный

Специфика геометрии молекул ароматических соединений заключается в тенденции к компланарному расположению (лежат в одной плоскости) атомов и выравниванию длин связей. Цикл должен быть плоским, р-орбитали (гантели) должны быть параллельны друг другу (коллинеарности осей атомных р-орбиталей для их эффективного перекрывания). Критерий имеет экспериментальную природу.

У бензола выравнивание длин связей идеально – все шесть С-С связей одинаковы по длине. У более сложных молекул выравнивание не идеально (пирол, фуран и др.), но значительно.

Насколько длины связей могут отличаться чтобы соединение было ароматичным? У нафталина длины С-С связей равны 1,42, 1,371, 1,41 Å. Если связи в молекуле от 1,36-1,43 Å, то она ароматична.

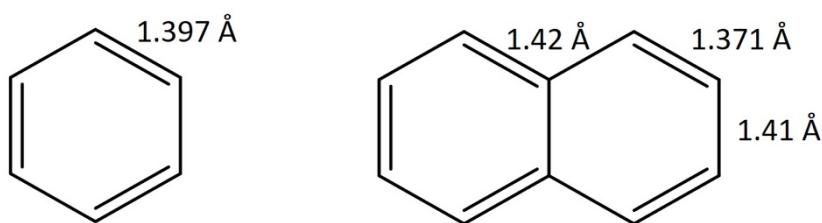


Рис. 10. 13. Длины связей в бензоле и в нафталине.

Какое отклонение от плоскостного расположения допустимо без потери ароматичности? Допустимо 27 градусов отклонение от плоскости, но есть и такие молекулы в которых скручивание 66 градусов, и она остается ароматичной. Существуют системы, у которых скручивание 105 градусов, но это исключение.

4. Магнитный

Наличие кольцевого тока. Бензол—диатропная система.

Влияние на химические сдвиги протонов снаружи и внутри кольца, примеры – бензол и [18]-аннулен).

Самый удобный и доступный критерий, так как для его оценки достаточно спектра ^1H ЯМР. Для точного определения используют теоретические расчеты химических сдвигов.

Лекция 11. Ароматические соединения. Электрофильное замещение в ароматическом ряду. Часть 1

Химические свойства ароматических соединений

Гидрирование нафтилина происходит с помощью катализатора Pt в AcOH или спирте, или EtOAc. Реакция приводит к частичному гидрированию (при мягких условиях - 50°C), если продолжать дальше, увеличив нагрев (100°C) произойдет полное гидрирование и получится декалин. Декалин состоит из двух циклогексановых колец и может быть транс- (когда молекула "плоская") и цис- (молекула изогнутая). В случае гидрирования нафтилина при низкой температуре получается в основном цис-, при более жестких условиях появляется транс-.

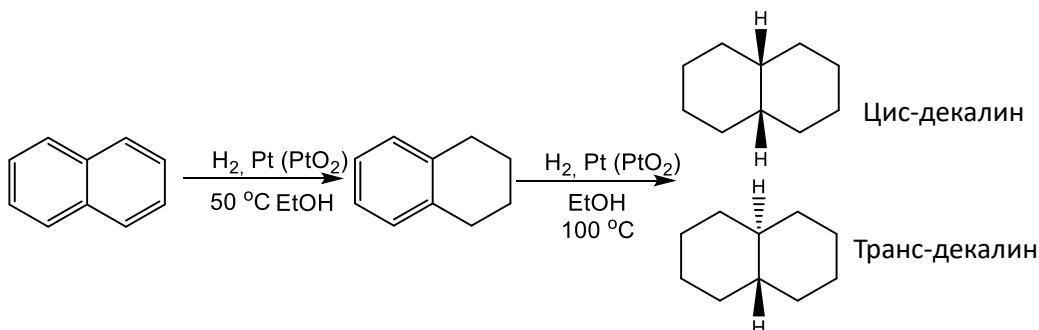


Рис. 11. 1. Гидрирование нафтилина.

Восстановление по Берчу

Если провести реакцию между нафтилином и Na в жидком NH₃ в присутствии EtOH, то получим одно ароматическое кольцо, другое с двойной связью (Рис. 11. 1), к которой можно присоединить бром и т.д. Если провести восстановление дальше, то получится триен.

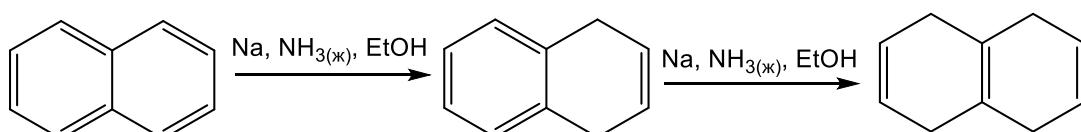


Рис. 11. 2. Восстановление нафтилина по Берчу.

Нафтилин с Na без спирта реагирует с образованием анион радикала и растворением натрия. Электрон будет "размазан" по разрыхляющим орбиталям. Раствор станет зеленого цвета. Поликонденсированные углеводороды растворяют щелочные металлы и дают анион радикалы. Раствор Li в антрацене имеет красный цвет, а K - синий.

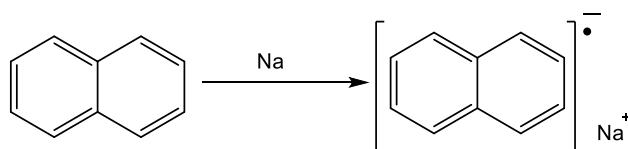


Рис. 11. 3. Взаимодействие натрия с нафталином.

Галогенирование бензола на свету

При галогенировании бензола на свету получается гексахлорциклогексан. Галогенирование бензола на свету – это промышленный способ получения гексахлорциклогексана (гексахлорана). Он широко использовался как инсектицид второго поколения, сейчас не используется.

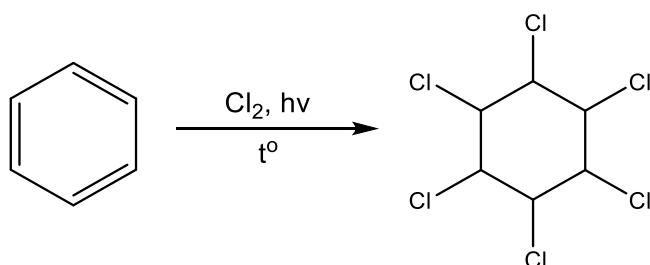


Рис. 11. 4. Галогенирование бензола на свету.

Галогенирование боковой цепи

Бромирование на свету идет в α -положение относительно кольца (Рис. 11. 5). Поскольку бензольное кольцо способно делокализовать неспаренный электрон на α -атоме углерода (Рис. 11. 6), что способствует стабилизации радикала. По кольцу галогенирование невозможно из-за перехода ароматической структуры в неароматическую, это невыгодно.

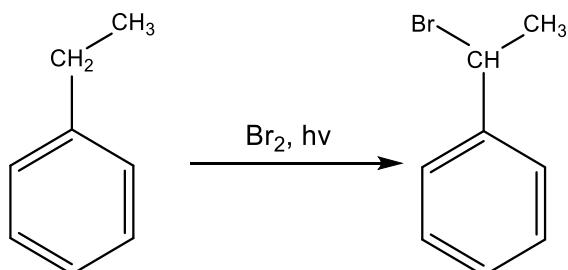


Рис. 11. 5. Бромирование этилбензола на свету.

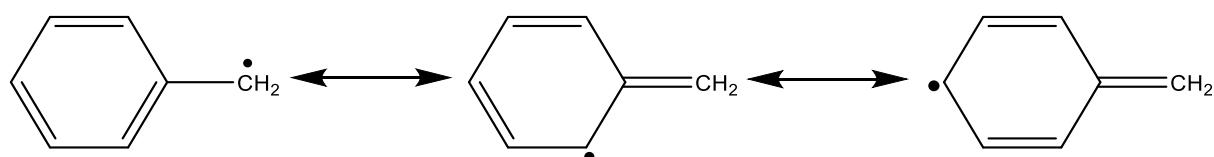


Рис. 11. 6. Делокализация неспаренного электрона.

Хлорирование будет менее избирательно, так как хлор более активный реагент. При хлорировании этилбензола будет 80% - α -замещенного продукта и 20% - β (Рис. 11. 7).

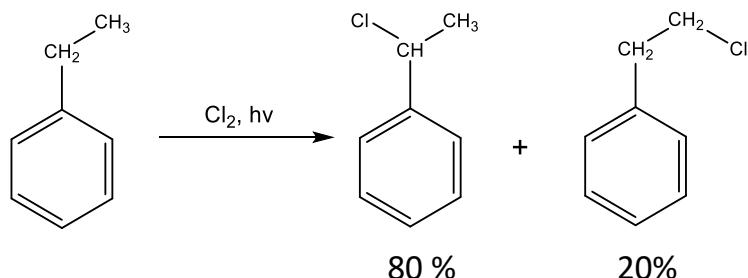


Рис. 11. 7. Хлорирование этилбензола на свету.

Механизм реакции такой же, как и для радикального хлорирования метана.

Если взять орто-ксилол или пара-ксилол, то его можно пробромировать на свету и получить дизамещенный по метилам дибромксилол (Рис. 11. 8).

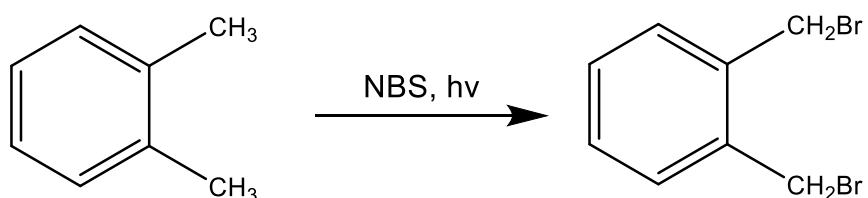


Рис. 11. 8. Бромирование орто-ксилола.

В качестве бромирующего агента можно использовать NBS. Он бромирует по радикальному механизму в CCl_4 , но бромирует по ионному механизму в полярных растворителях (H_2O , EtOH , AcOH и др.).

Окисление боковой цепи ароматических углеводородов

При $\text{pH} > 5$ KMnO_4 окисляет боковую цепь в бензойную кислоту, независимо от длины цепи окисление идет по α -атому.

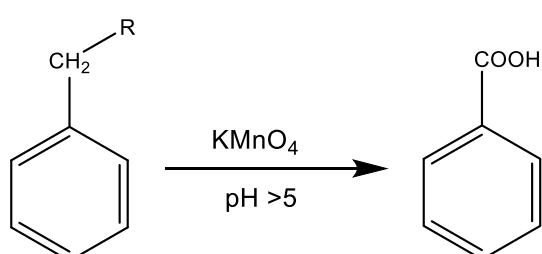


Рис. 11. 9. Окисление боковой с помощью перманганата калия.

Исключение: tBu-Ph не содержит α -CH-связей и при окислении KMnO₄ при pH=1-2 (жесткие условия) получится пивалевая (пивалиновая) кислота (Рис. 11. 10), бензольное кольцо окислиться до CO₂.

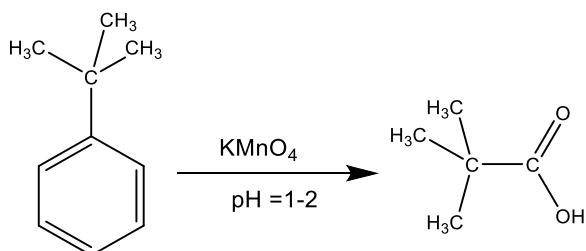


Рис. 11. 10. Окисление перманганатом калия третбутылбензола.

CrO₃ также окисляет боковую цепь. Но CrO₃/Ac₂O с пара-ксилолом дает ацилаль, он гидролизуется в кислой среде и получается альдегид (Рис. 11. 11).

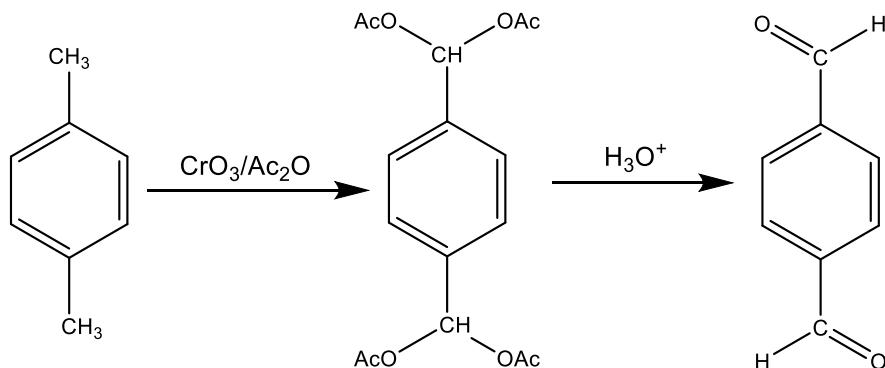


Рис. 11. 11. Окисление оксидом хрома (VI) пара-ксилола.

Также окислителем может быть MnO₂-свежеосажденный, окисляет в спирт или альдегид в зависимости от условий (Рис. 11. 12). (AcO)₃Co выступает в качестве более жесткого окислителя.

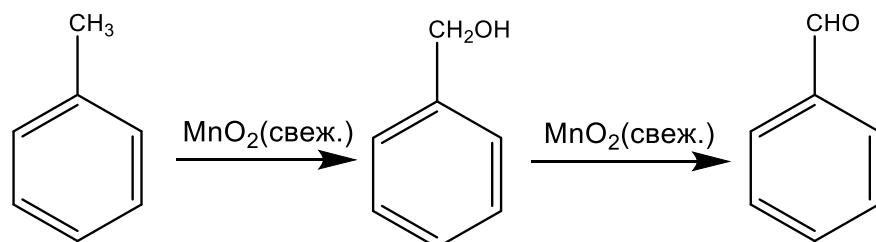


Рис. 11. 12. Окисление толуола свежеосажденным оксидом марганца (IV).

При окислении антрацена с помощью K₂Cr₂O₇ получается антрахинон.

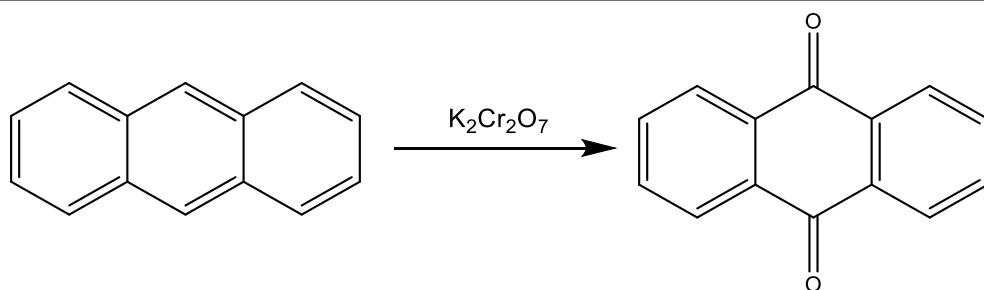


Рис. 11. 13. Получение антрахинона из антрацена.

Нафталин с перманганатом калия дает фталевую кислоту (при нагревании) или может произойти частичное сохранение углеродной цепи (без нагрева).

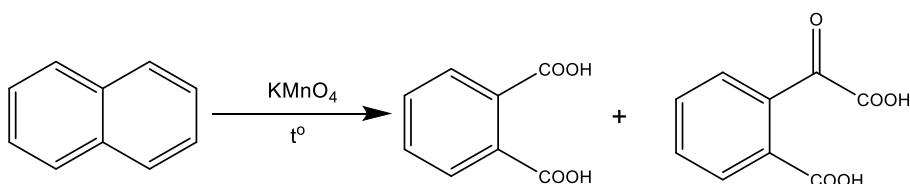


Рис. 11. 14. Окисление нафталина перманганатом калия.

Озонирование бензола и других ароматических соединений

Происходит разрушение бензольного кольца по "двойным" связям с получением глиоксала при восстановительном разложении.

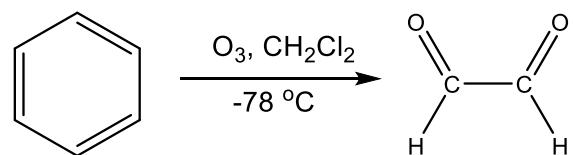


Рис. 11. 15. Озонолиз бензола.

Реакция Дильтса-Альдера для бензола и антрацена

Антрацен имеет некоторые свойства характерные для диена. Если ввести антрацен в реакцию Дильтса-Альдера с диенофилом (малеиновым ангидридом) при комнатной температуре произойдет присоединение по атомам углерода 9 и 10 (Рис. 11. 16).

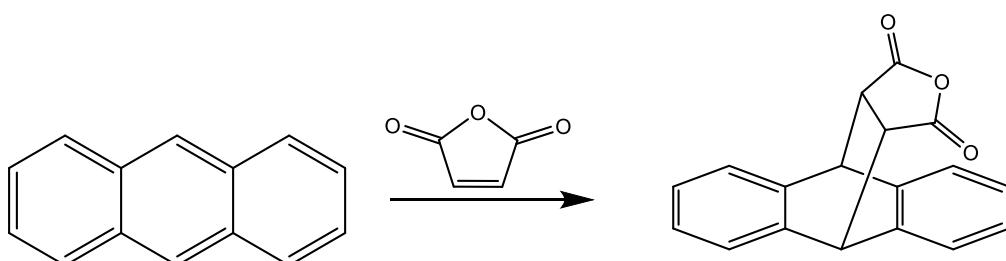


Рис. 11. 16. Реакция Дильтса-Альдера между антраценом и малеиновым ангидридом.

Бензол будет вступать в реакцию Дильса-Альдера с бистрифторметилацетиленом уже при 600°C и в присутствии катализатора.

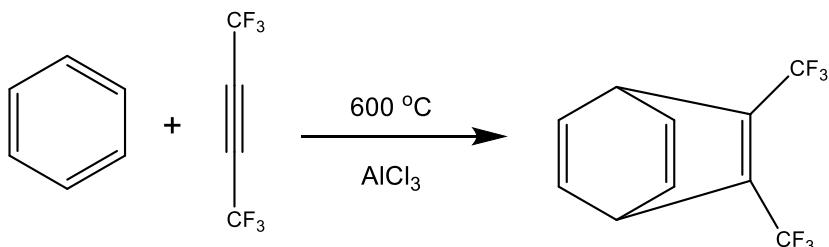


Рис. 11. 17. Реакция Дильса-Альдера между бензолом и замещенным алкином.

Электрофильное замещение в ароматическом ряду

Бензол представляет из себя сопряженную систему, образованную π-орбиталями, образующую единую π-электронную систему, которая находится над кольцом и под ним. Такая система привлекательна для атаки положительно заряженных частиц, которые называются электрофилами. Электрофилы будем обозначать E^+ , но они могут быть и незаряженные.

Электрофилы - H^+ , NO_2^+ , H_2SO_4 , $H_3SO_4^+$, SO_3 , Hal^+ (Br , Cl , I), Alk^+ , Ac^+ и др.

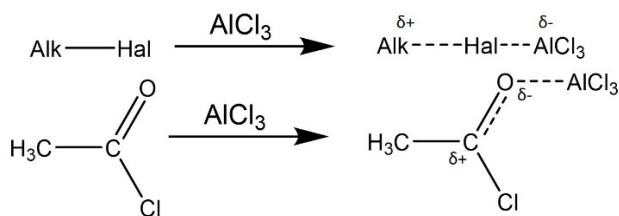


Рис. 11. 18. Электрофилы в реакции Фриделю-Крафтса.

Механизм электрофильного замещения

НСМО электрофилла реагирует с ВЗМО бензола, сначала E^+ координируется по π-электронной системе - это называется π-комплекс (Рис. 11. 19), существование такой частицы строго доказано в 1952 году, реакция обратима. Далее E^+ атакует атом углерода, получается "+" в орто-положении. Этот "+" может быть делокализован в пара- и 2-ух орто-положениях. Чаще всего эта стадия не обратима, но бывает обратимая атака электрофилла. Этот катион называется σ-комплексом (бензолониевый катион). Далее он теряет протон (обратимая реакция), но протон сразу же не уходит, а задерживается в виде π-комплекса-2 с бензольным кольцом, и получается продукт электрофильного замещения.

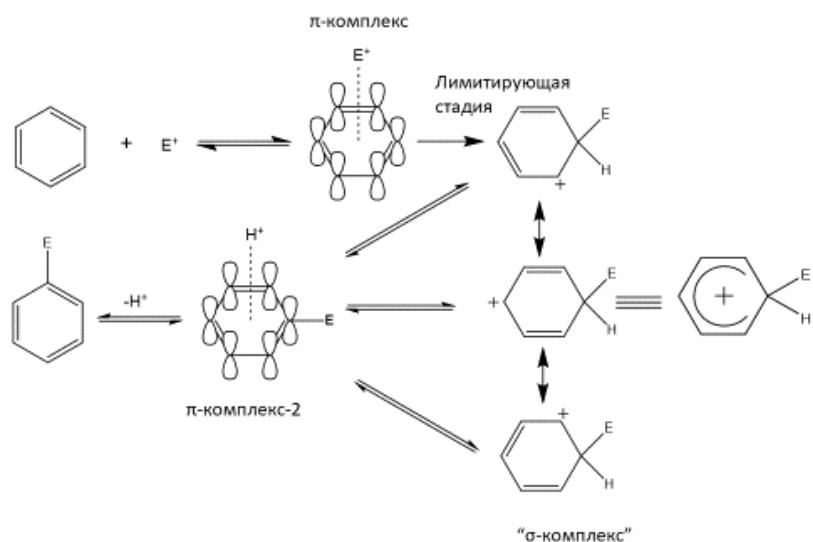


Рис. 11. 19. Электрофильное присоединение к бензолу.

Энергетическая диаграмма реакции

В первом локальном минимуме образуется π -комплекс-1, во втором - σ -комплекс, в третьем - π -комплекс-2. Самая большая энергия активации при σ -комплексе (Рис. 11. 20).

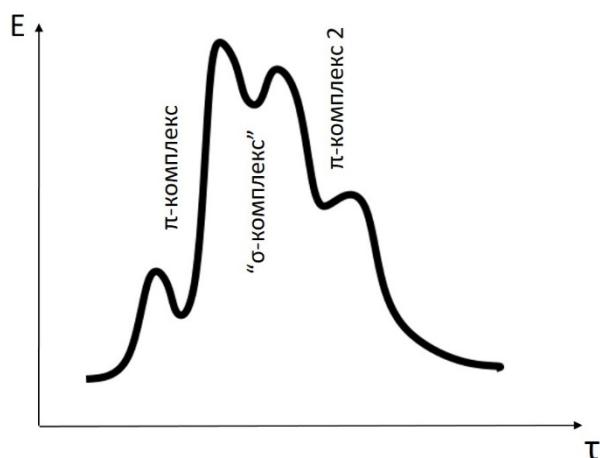


Рис. 11. 20. Энергетическая диаграмма реакции электрофильного присоединения.

Изображение аренониевых ионов на бумаге – резонансные структуры или "подкова".

Доказательства существования π -комплексов на примере реакции DCl и бензола (Г. Браун 1952). Полученный комплекс (Рис. 11. 21) при $-78^{\circ}C$ не проводит ток, не

окрашен и нет обмена водорода на дейтерий. При нагревании DCl улетел, бензол остался.

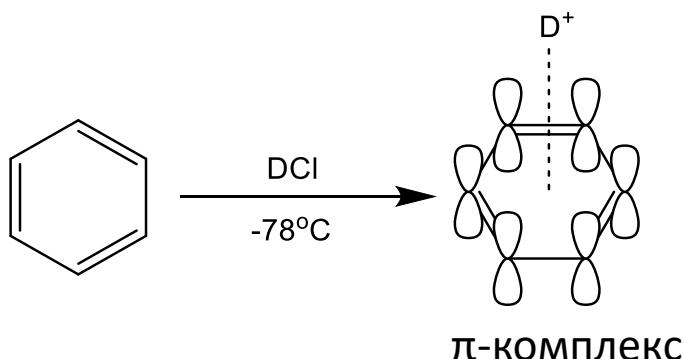


Рис. 11. 21. Реакция между DCl и бензолом.

Если взять тоже самое, но добавить AlCl_3 , получается желтый раствор, проводит ток, есть обмен H на D (Рис. 11. 22). В первом случае был π -комплекс, а во втором прошло ЭЗ.

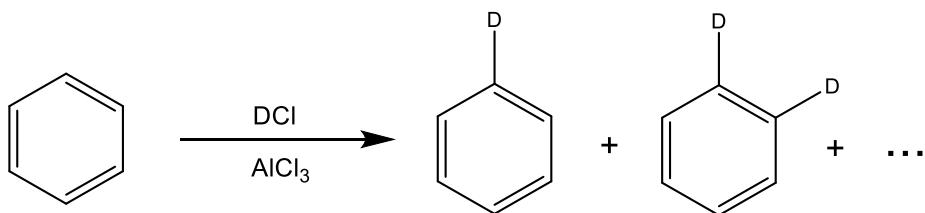


Рис. 11. 22. Электрофильное замещение (ЭЗ) в бензоле.

Лимитирующей стадией является образование σ -комплекса. Чем больше энергия активации, тем медленнее реакция.

Отвергнутые механизмы:

1. Синхронное замещение водорода, т.е. подходит электрофил и одновременно уходит водород, образуется трехцентровая двухэлектронная, сохраняется ароматичность. Такой механизм невозможен поскольку в большинстве реакций ЭЗ разницы между замещением H и D нет, т.е. нет кинетического изотопного эффекта.
2. Через присоединение хлора и отщепление хлористого водорода.

Если взять фторсульфоновую кислоту (или другую суперкислоту) и ей протонировать бензол, получится бензолониевый кation при -120°C в SO_2FCl , с такого кationa можно снять ЯМР-спектр:

Таблица 11. 1. Химические сдвиги в бензолониевом кatione.

Положение	δH	δC	Рассчитанный заряд
-----------	------------------	------------------	--------------------

1	5,6	52,2	
2,6	9,7	186,6	0,26
3,5	8,6	136,9	0,09
4	9,3	178,1	0,30
Бензол	7,33	129,7	

Если бензол протинируется по первому положению, в первом положении получается сдвиг 5,6 уже неароматический (гибридизация углерода sp^3). На положениях 2, 6, 4 есть частичный положительный заряд, химсдвиг смещается в слабое поле. В мета-положениях тоже сместился в более слабое поле, но не сильно. ЯМР-спектр подтверждает существование аренониевых ионов, если эти спектры возможно зарегистрировать.

Введение в кольцо группу, которая является мезомерным донором, повышает электронную плотность в положениях орто и пара, протоны смещаются в более сильное поле (фенол: о-6,7, м-7,14, п-6,81). Введение в кольцо акцепторную группу, наводящую частичный положительный заряд в орто и пара-положениях, протоны смещаются в слабое поле (нитробензол: о-8,21, м-7,52, п-7,64).

Доказательства существования σ -комплексов

Если на 1,3,5- trimетилбензол (мезитилен) подействовать HF/BF_3 (HBF_4) при $-130^{\circ}C$, образуется соединение, у которого можно снять ЯМР-спектр. Либо подействовать на мезитилен EtF/BF_3 при $-100^{\circ}C$. Или взять гексаметилбензол и подействовать EtF/BF_3 , то продукт может существовать уже при $0^{\circ}C$.

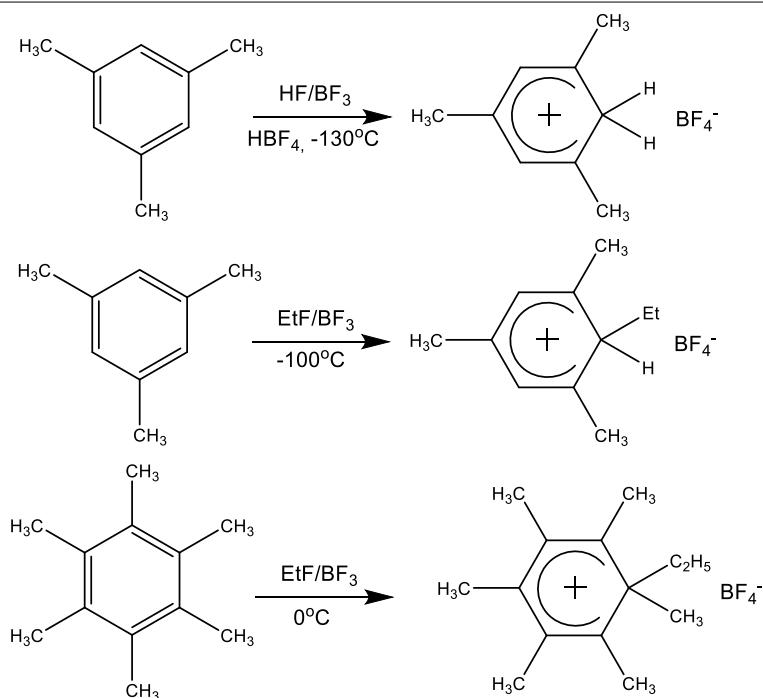


Рис. 11. 23. Получение σ -комплексов из мезителена и гексаметилбензола.

Ориентация при электрофильном замещении

Если арен содержит заместитель X , то при реакции с электрофилом, заместитель X может направлять электрофил в орто и пара-положения. Тогда X - ориентант первого рода. Если X направляет в мета-положение, то X -ориентант второго рода. Ориентанты I-ого рода как правило ускоряют реакцию вхождение E^+ по сравнению с бензолом. Заместители II-ого рода всегда замедляют.

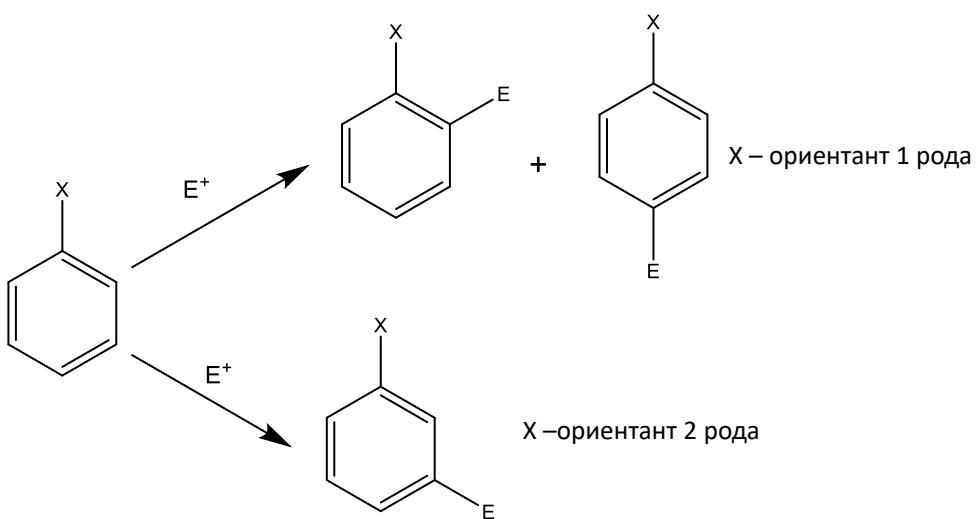


Рис. 11. 24. Ориентанты I-ого и II-ого рода в Э3.

Ориентанты I-ого рода: Hal - замедляют реакцию. Они являются +M или +I донорами.

Ориентанты II-ого рода обладают -M или -I эффектами.

Таблица 11. 2. Примеры ориентантов I-ого и II-ого рода.

Ориентанты I-ого рода	Ориентанты II-ого рода
-NH ₂ , -NR ₂ , -NHC(O)Me, -OH, -OR, -OC(O)R, -SH, -SR, -Alk, -CH ₂ Cl, -Hal.	-CCl ₃ , -NO ₂ , -SO ₃ H, -SO ₂ R, -C(O)R, -C(O)H, -C(O)OR, -C(O)OH, -CF ₃ , -N ⁺ R ₃ , -NO, -CN.

Фактор парциальных скоростей (ФПС) характеризует скорость замещения в соединении, где есть заместитель X, по сравнению с бензолом.

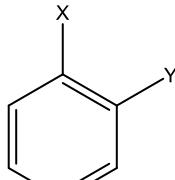
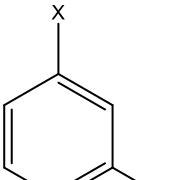
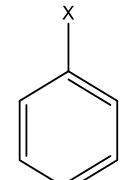
ФПС = скорость реакции по сравнению с бензолом*процент изомера*n, где n=6/число положений, которые мы рассматриваем (ортоН=2, мета=2, пара=1).

Лекция 12. Электрофильное замещение в ароматическом ряду. Часть 2

Электрофильное замещение в ароматических соединениях. Продолжение

CH_3 -, $-\text{CH}_2\text{Cl}$ являются ориентантами I-ого рода, $-\text{CCl}_3$ - II-ого рода, а $-\text{CHCl}_2$ не оказывает явного ориентирующего действия.

Таблица 12. 1 Согласованная и несогласованная ориентация заместителей в бензольном кольце.

	 Орто-	 Мета-	 Пара-
X и Y – I-ого рода	Несогласованная	Согласованная	Несогласованная
X – I-ого, Y – II-ого рода	Согласованная	Несогласованная	Согласованная
X и Y – II-ого рода	Несогласованная	Согласованная	Несогласованная

Если несогласованная ориентация, то кто ориентирует сильнее?

Сильные ориентанты 1-ого рода: $-\text{NX}_2$, $-\text{OR}$ ($-\text{SR}$)

Слабые ориентанты 1-ого рода: Alk -, Hal -

Ориентанты 2-ого рода все сильные.

Если ориентанты из разных групп 1-ого рода, то ориентирует более сильный.

Если есть ориентант 1-ого и 2-ого рода, то ориентирует 1-ого рода. А если из одной группы, например, 4-аминофенол, то будет смесь продуктов.

Как объяснить, что аминогруппа является ориентантом 1ого рода?

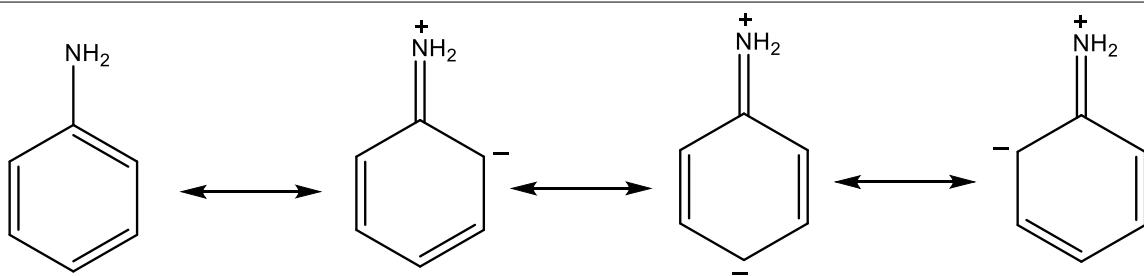


Рис. 12. 1. Резонансные структуры анилина.

Если ориентант не имеет пару электронов?

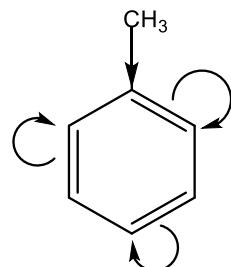


Рис. 12. 2. Влияние метильного заместителя на распределение электронной плотности в толуоле.

Ориентант II-ого рода создает $\delta+$ в орто- и пара- положениях (Рис. 12. 3).

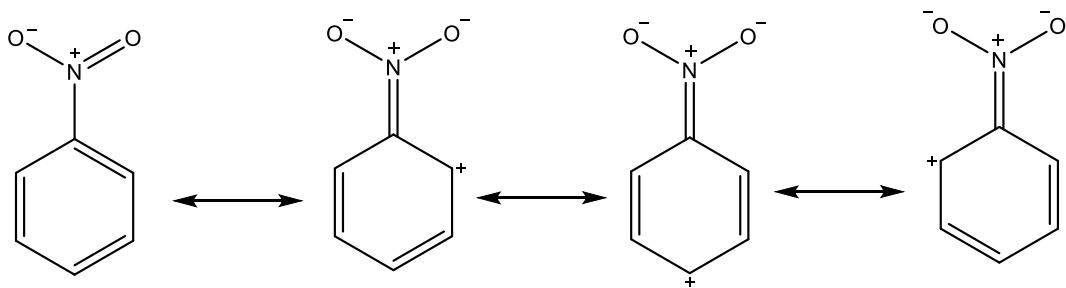


Рис. 12. 3. Резонансные структуры в нитробензоле.

В четвертичной аммониевой соли нет свободной пары электронов на азоте (Рис. 12. 4):

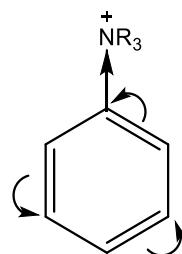


Рис. 12. 4. Смещение электронной плотности в замещенном бензоле.

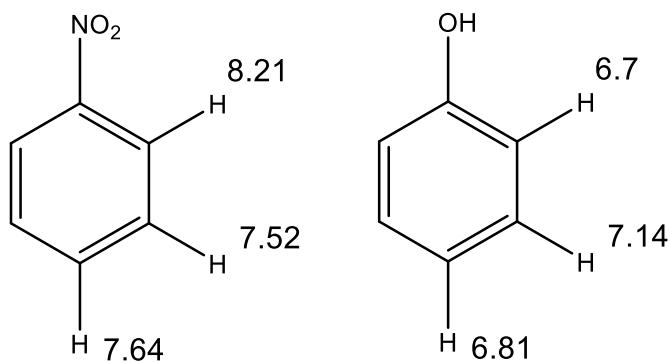


Рис. 12. 5. Химические сдвиги в нитробензоле и феноле.

Если в анилине электрофил присоединится в мета-положение, то амино-группа не будет выступать в делокализации заряда. При присоединении электрофила в орто- и пара-положения амино-группа помогает длокализовать “+” (Рис. 12. 6).

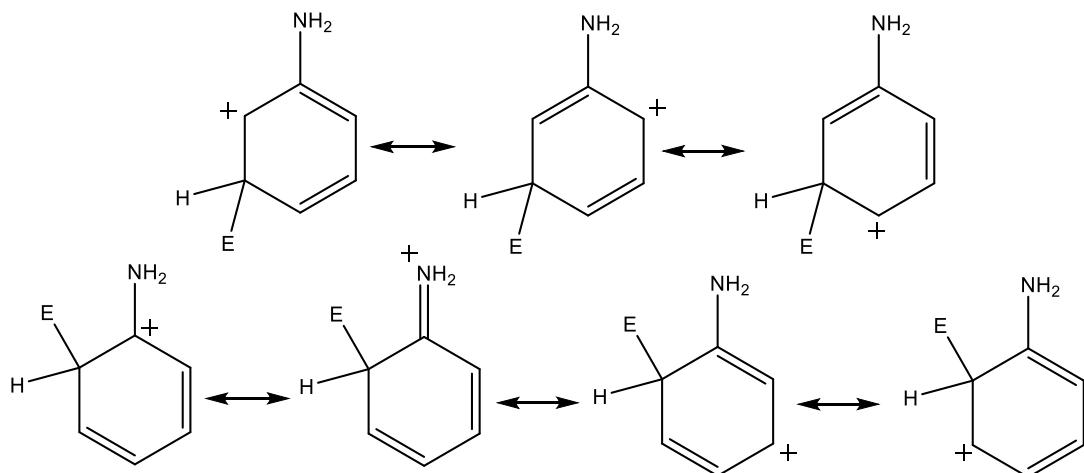


Рис. 12. 6. Распределение заряда в бензоониевом ионе анилина после того как туда приходит электрофил E^+ (сверху в мета-положение, снизу в орто-положение).

В случае нитробензола, когда электрофил присоединяется в орто- или пара-положение, то “+” на азоте оказывается рядом с “+” на углероде в кольце, это не выгодно (Рис. 12. 7). Поэтому нитрогруппа является ориентантом II-ого рода.

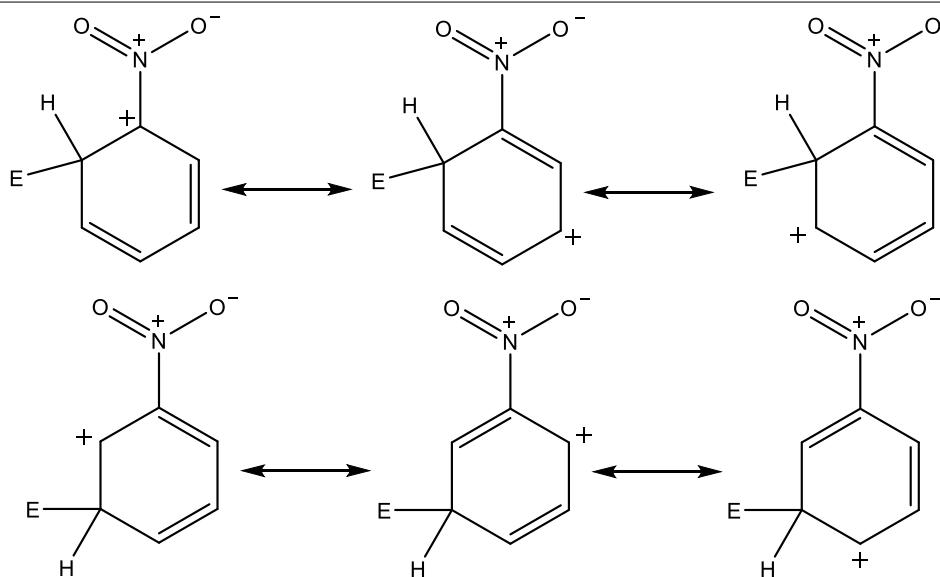
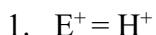


Рис. 12. 7. Распределение заряда в бензоониевом ионе нитробензола после того как туда приходит электрофил E^+ (сверху в орто-положение, снизу в мета-положение).

Реакции электрофильного замещения



Реакцию протона с бензолом мы не заметим, поэтому возьмем дейтерий в качестве электрофилла.

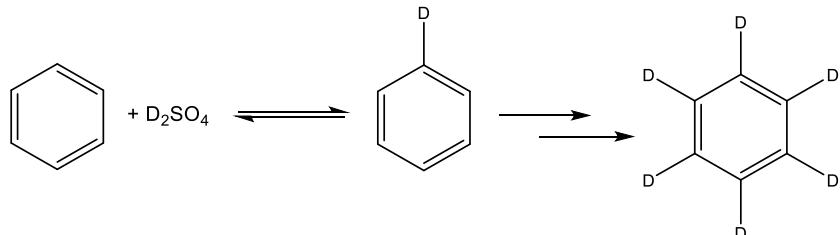


Рис. 12. 8. Взаимодействие бензола с D_2SO_4 .

В реакции между бензолом и D_2SO_4 сначала получится монопроизводное, но остановить реакцию на этой стадии нельзя, избирательно ввести в бензол дейтерий невозможно. Если взять большой избыток D_2SO_4 , получится гексадейтеробензол (Рис. 12. 8).

При обработке толуола избытком D_2SO_4 , получится более-менее избирательно 2,4,6-тридейтеротолуол. Дейтерий пойдет в орто- и пара-положения, поскольку метильная группа является ориентантом I-ого рода (Рис. 12. 9).

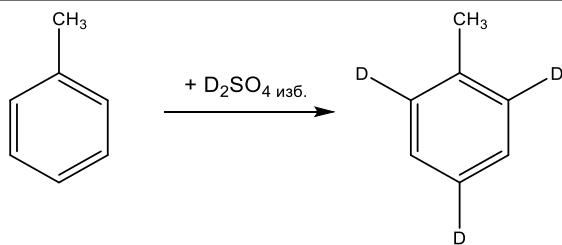


Рис. 12. 9. Взаимодействие толуола и D_2SO_4 .

Если возьмем мезитилен, то при обработке дейтеросерной кислотой получим 1,3,5-тридейтеро-2,4,6- trimетилбензол (Рис. 12. 10).

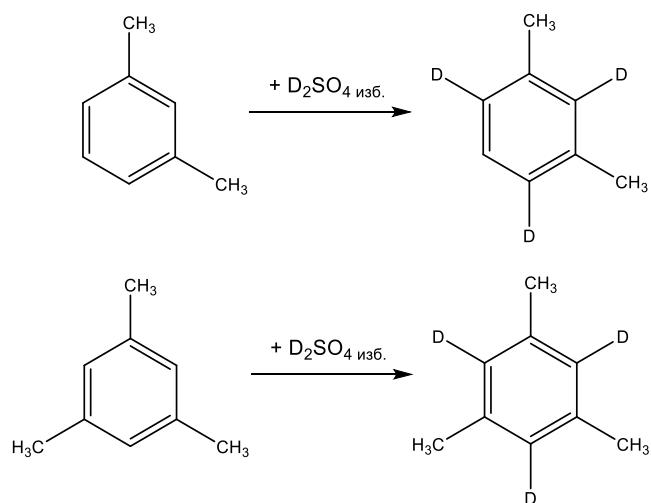


Рис. 12. 10. Взаимодействие мета-ксилола и мезитилена с D_2SO_4 .

Таблица 12. 2. Относительные скорости дейтерирования различных ароматических соединений.

Соединение	Относительная скорость
Бензол	1
Толуол	10^3
Мета-ксилол	10^6
Мезитилен	10^9

Метильная группа сильно активирует кольцо к ЭЗ.

Протонирование – это обратимая реакция.

Протонирование в случае несогласованной ориентации в орто-ксилоле идет во все положения, в частности во второе положение. Получается катион, в котором должен уйти либо протон, либо метил для восстановления ароматичности (Рис. 12. 11). В данной реакции может быть миграция метильной группы с образованием мета-

ксилола. Мета-ксилол более термодинамически стабилен чем орто. При взаимодействии орто-ксилола с кислотой в конце концов образуется смесь всех трех изомеров, при этом орто будет меньше всего, поскольку он менее стабилен из-за пространственных препятствий.

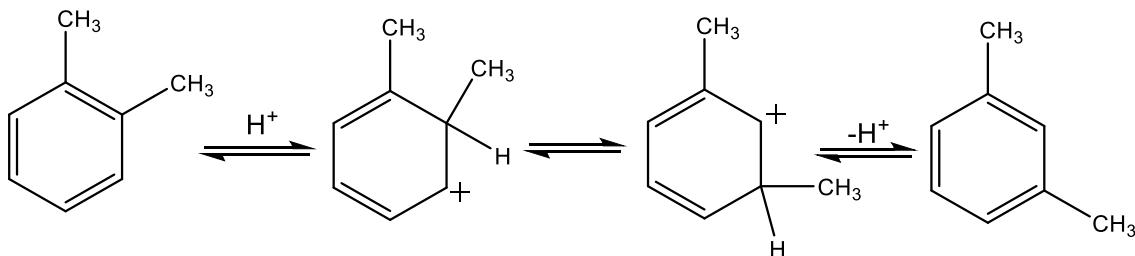


Рис. 12. 11. Протонирование орто-ксилола.

2. Нитрование

Нитропроизводные аренов это взрывчатые вещества. Механизм четко установлен. Атакующей частицей является NO_2^+ .

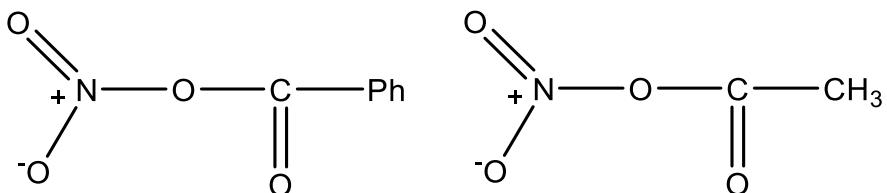


Рис. 12. 12. Нитроний бензоат и ацетат нитрония.

Реагенты: $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4$ (редко), $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ (дым), HNO_3 (например, для фенола), $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ (образуется ацетат нитрония) -хороший нитрующий агент, мягкий и активный, нитроний бензоат (Рис. 12. 12), $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$. В данном случае серная кислота это не водоотнимающее средство, поэтому $\text{HNO}_3/\text{P}_2\text{O}_5$ - плохой вариант для нитрования.



Серная кислота протонирует кислород гидроксильной группы у азотной кислоты. Далее уходит вода и остается NO_2^+ .

Как доказать образование нитроний катиона?

1. С помощью криоскопии - изменение температуры плавления или замерзания смеси в зависимости от того какое соединение растворено, диссоциирующее или недиссоциирующее. Показано что изменение температуры замерзания смеси соответствует образованию 4ех ионов;
2. С помощью спектра комбинационного рассеяния;
3. Возможность осуществления нитрования NO_2BF_4 или NO_2PF_6 это тоже одно из доказательств существования нитроний катиона;

4. Исследование кинетик реакций. Кинетические закономерности протекания реакции тоже показывают, что это хорошо согласуется со схемой реакции через нитроний катион.

Сколько нитроний катиона в равновесии?



Особенности нитрования разных ароматических соединений

Бензол можно пронитровать (Рис. 12. 13) HNO_3 ($\rho=1.4$) + $2\text{H}_2\text{SO}_4$ (92%) при 62°C в течении 1 часа с получением нитробензола. Чтобы получить динитробензол нужно взять HNO_3 ($\rho=1.5$) + H_2SO_4 (конц) и нагревать при 120°C часа 3. А для введения третьей нитрогруппы нужно взять HNO_3 ($\rho=1.5$) + SO_3 (20-60% олеум) и нагревать при $120\text{-}140^\circ\text{C}$ дней 5. В промышленности тринитробензол таким способом не делают.

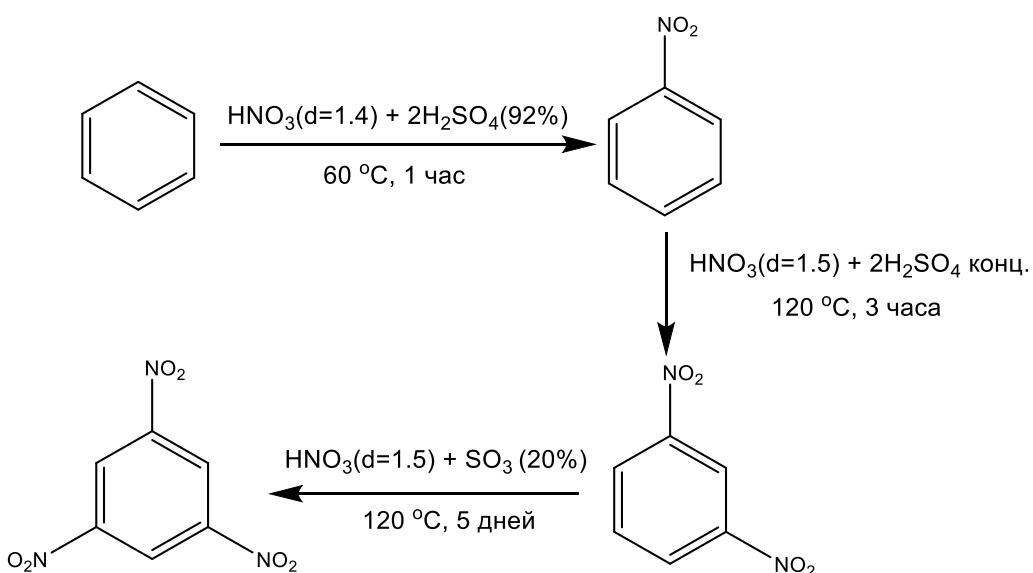


Рис. 12. 13. Введение нитрогрупп в бензольное кольцо.

Толуол нитруется при HNO_3 (60%) + $2\text{H}_2\text{SO}_4$ (92%) при 80°C в течении 1 часа, получается смесь орто и пара-изомеров (Рис. 12. 14). Скорость нитрования толуола примерно в 50 раз больше чем для бензола. Далее эту смесь можно пронитровать с получением динитротолуола и последующее нитрование с HNO_3 (дым)/ H_2SO_4 (конц) приведет к 2,4,6-тринитротолуолу. Тринитротолуол (тротил или тол) самое известное взрывчатое вещество.

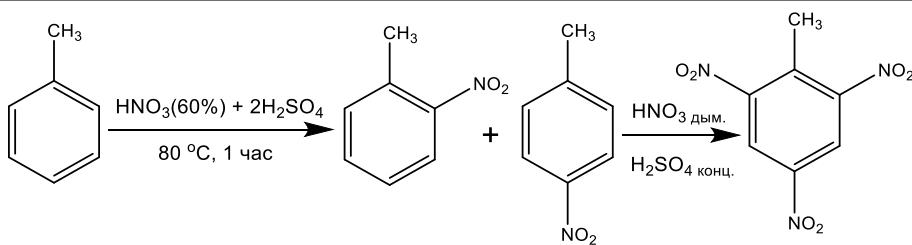


Рис. 12. 14. Нитрование толуола.

После можно окислить метильную группу перманганатом калия, продукт нагреть со щелочью. Произойдет декарбоксилирование и получится тринитробензол (Рис. 12. 15).

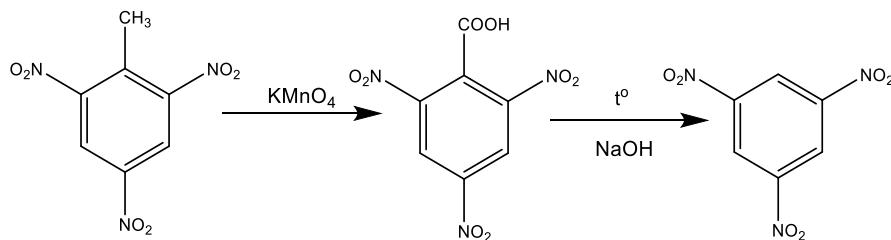


Рис. 12. 15. Получение тринитробензола.

Нитрование галогенбензолов

Нитрование хлорбензола лучше проводить с $\text{HNO}_3(\rho=1.5) / \text{H}_2\text{SO}_4(98\%)$. Так как хлор является ориентантом I-ого рода, то получатся орто- и пара-изомеры. Всегда будет получаться смесь. Хлор электроноакцепторный атом и $|-\text{I}| > |+\text{M}|$ эффект, пассивирует ареновое кольцо. Если рассмотреть хлорбензол, то хлор стягивает электронную пару на себя, значит происходит обеднение кольца электронами, поэтому скорость замещения примерно в 50-100 раз меньше чем для бензола. Хлор все же является ориентантом I-ого рода, поскольку при присоединении электрофилла в орто или пара-положения он со своей парой электронов участвует в делокализации "+", находящегося на атоме углерода непосредственно связанным с ним.

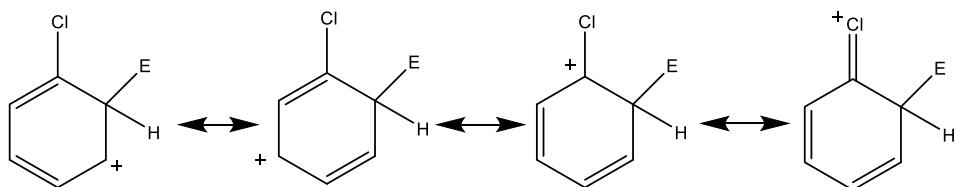


Рис. 12. 16. Делокализация "+" в хлорбензоле после присоединения электрофилла в орто-положение.

Если электрофил приходит в мета-положение (Рис. 12. 17), то хлор не участвует в делокализации "+". Стабилизация "+" происходит из-за мезомерного эффекта хлора. В ряду F, Cl, Br, I мезомерный эффект убывает, потому что размер внешней орбитали, на которой находятся электроны в этом ряду увеличивается.

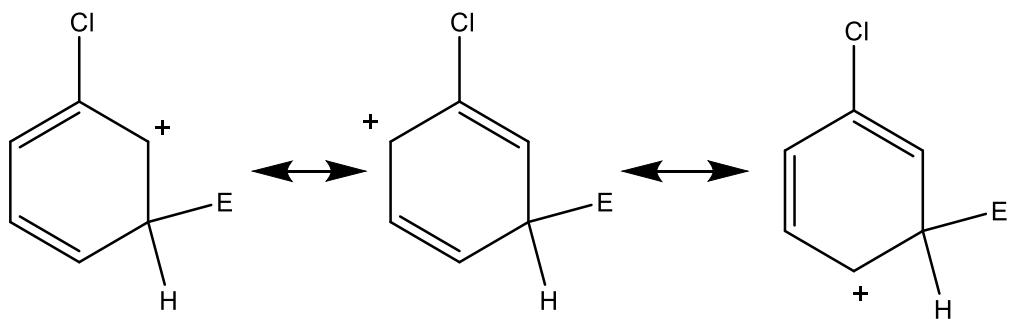


Рис. 12. 17. Делокализации “+” с участием хлора в хлорбензоле после присоединения электрофила в мета-положение не происходит.

Нитрование нафталина

Принципы, по которым происходит нитрование нафталина будут справедливы и для других реакций электрофильного замещения.

Условия нитрования такие же как для бензола (или чуть мягче). Получается α -нитрононафталин (90-95%) и β -нафталин. Почему идет в α и почти не идет в β ? При делокализации “+” в нафталине без затрагивания второго кольца (чтобы не нарушать ароматичность) если электрофил идет в α -положение получается две резонансные структуры, а в β -одна (Рис. 12. 18).

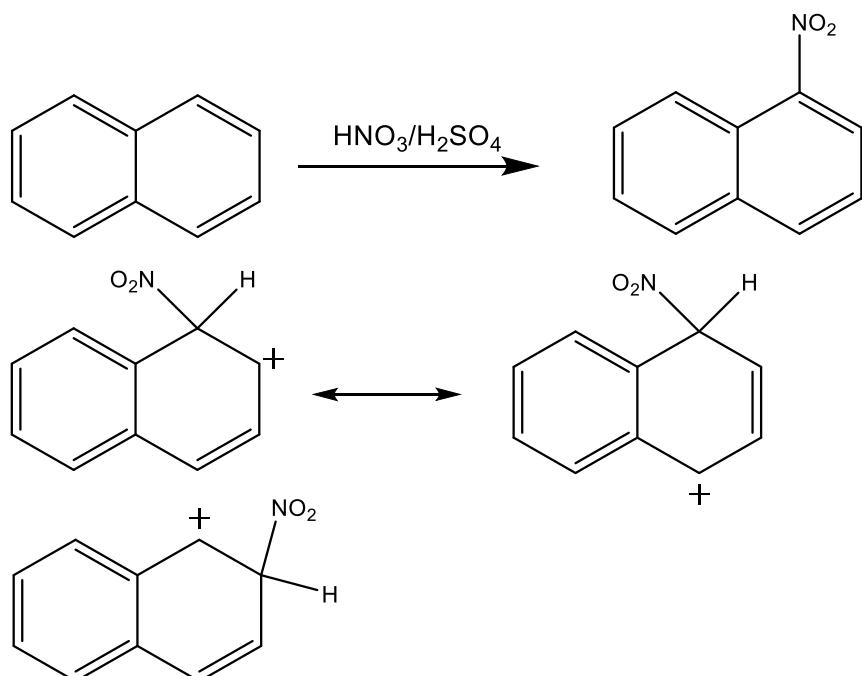


Рис. 12. 18. Нитрование нафталина. Делокализация “+” при присоединении нитрогруппы в α -положение и отсутствие делокализации при присоединении нитрогруппы в β -положение.

При нитровании дифенила получается пара-продукт. Также идет в орто-, но из-за пространственных препятствий орто- менее выгодно. Если нитровать в Ac_2O , то получается больше орто-.

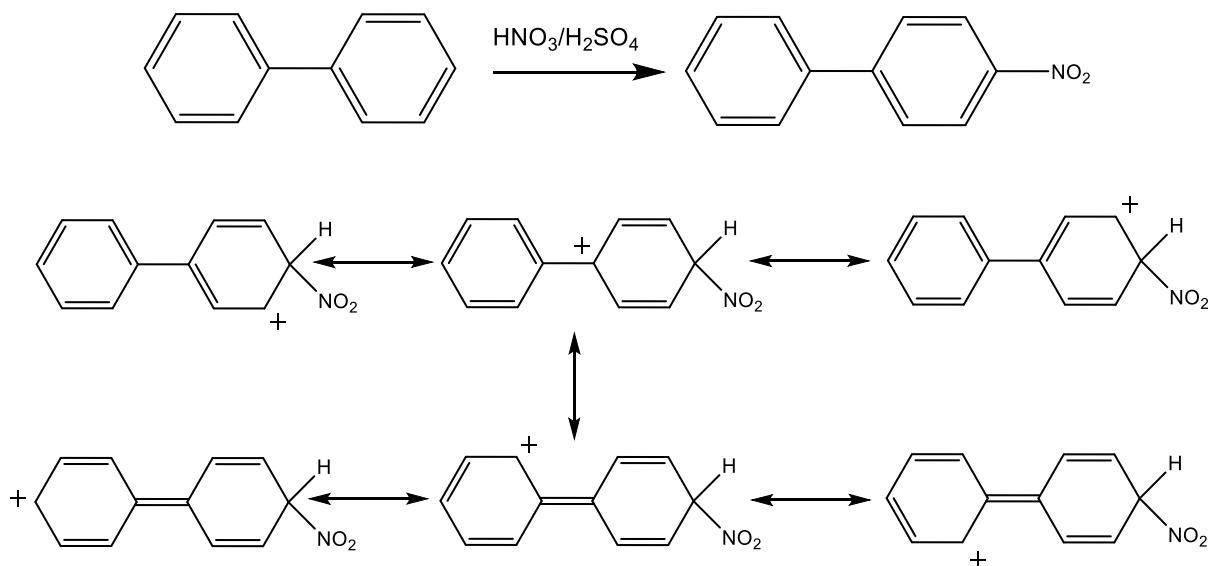


Рис. 12. 19. Нитрование дифенила. Распределение заряда в бензоониевом ионе нитробензола после того как туда приходит электрофил.

Нитрование галогенбензолов

Таблица 12. 3 Нитрование галогенбензолов.

Соединение	Продукты, %			Относительная скорость нитрования (бензол = 1)	Фактор парциальной скорости для о- и п-положения (бензол = 1)
	Орто-	Мета-	Пара-		
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{F}$	12		87	0,15	0,054 (о) 0,783 (п)
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{Cl}$	30	0,9	69	0,033	0,030 (о) 0,136(п)
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{Br}$	37	1,2	62	0,030	0,033 (о) 0,116(п)
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{I}$	38	1,8	60	0,18	0,205 (о) 0,648(п)

Фтор замедляет нитрование, но не так сильно, как хлор, поскольку фтор способен как мезомерный донор поделиться своей парой в интермедиате. Бром примерно также по скорости, как и хлор. Иодбензол нитруется быстрее чем хлорбензол, потому что иод стабилизирует переходное состояние хуже, поскольку слабый мезомерный донор и обедняет кольцо не так сильно, как это делает хлор.

Фтор мощный индуктивный акцептор, индуктивный эффект очень сильно затухает по цепи. В орто-положении фтор очень сильно затрудняет вступление электрофила, а в пара-положении действует только мезомерный эффект фтора, индуктивный уже не действует, поэтому пара-продукта больше чем орто-.

Деление орто и пара-изомеров

Пара-изомеры имеют более высокую температуру плавления. Например, орто-нитротолуол плавится при 9°C, а пара- при 54°C. Симметричные соединения образуют хорошую кристаллическую решетку, которую труднее разрушить, поэтому температура плавления пара-изомеров намного больше.

Факторы парциальных скоростей при нитровании монозамещенных бензолов

Сравним толуол и третбутилбензол. В толуоле быстрее нитруется в пара-положение, но процент орто-изомера выше, поскольку орто-положения в молекуле два, а пара-одно. Но соотношение орто:пара не получается 2:1 потому что действуют пространственные препятствия в орто-положении.

Лекция 13. Электрофильное замещение в ароматическом ряду. Часть 3

Нитрование ароматических соединений. Продолжение

Разделить орто-пара-изомеры можно с помощью кристаллизации или перегонки с паром.

Пара или орто-изомеры бромнитробензола можно получить нитрованием бромбензола и их разделением. Мета-изомер получается бромированием нитробензола.

Факторы парциальных скоростей при нитровании монозамещенных бензолов

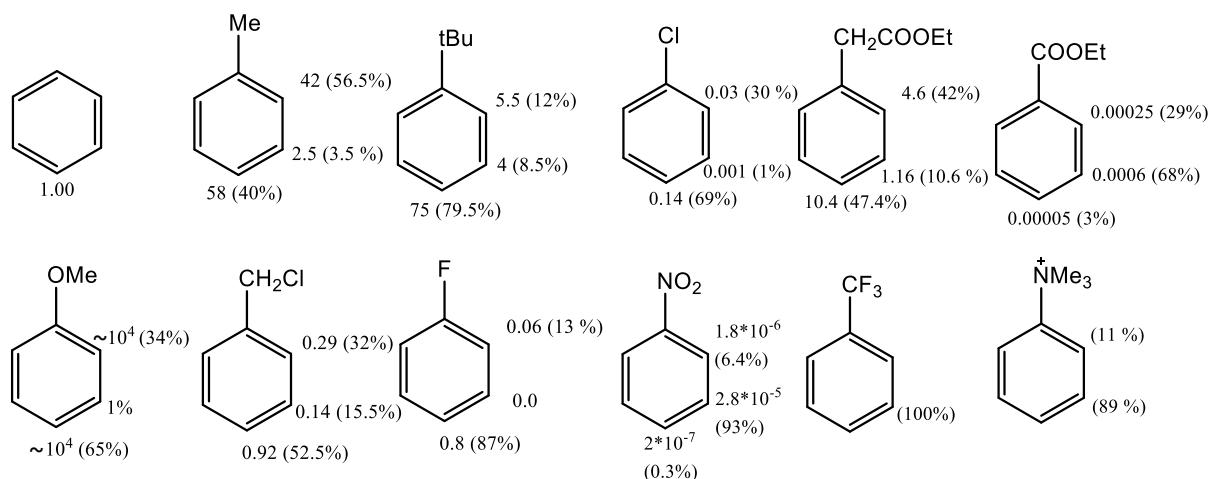


Рис. 13. 1. Факторы парциальных скоростей (% соответствующего изомера) при нитровании монозамещенных бензолов.

При нитровании третбутилбензола получается больше пара-изомера из-за больших пространственных препятствий создаваемыми тBu-группой. Третбутил является классическим ориентантом I-ого рода, но побочно может получится мета-изомер.

Нитрование бензилхлорида преимущественно идет в орто и пара-положения, но количество мета-изомера значительно возрастает, а скорости нитрования сильно падают по сравнению с бензолом.

Сложноэфирная и нитро-группы понижают скорость нитрования на несколько порядков (10^{-5} и 10^{-7} соответственно). Побочно получается много орто-изомера.

Орто-эффект

"Аномальное" повышение количества орто-изомера происходит из-за того, что на стадии образования переходного состояния происходит взаимодействие НСМО NO_2^+ и ВЗМО заместителя в бензоле.

В нитробензоле облака π -электронов образующих π -связь взаимодействуют с "+" NO_2^+ и это способствует тому, что заместитель в бензоле ориентирует в орто-положение больше чем стоило ожидать.

Также происходит и с этилбензоатом.

Сульфирование ароматических соединений

При сульфировании толуола (Рис. 13. 2) концентрированной серной кислотой при нагревании получается пара-толуолсульфокислота и орто-толуолсульфокислота (побочно). Эту смесь легко разделить. Например, если её долго греть, то орто-сульфокислота превратится в пара-. Также у них отличается растворимость солей при выделении. Отделить серную кислоту от продукта можно с помощью солей бария.

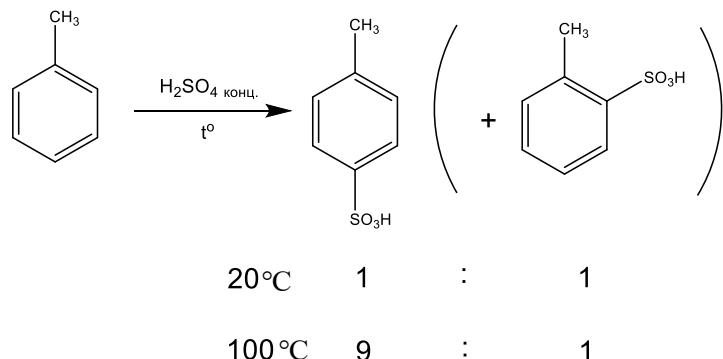


Рис. 13. 2. Сульфирование толуола. Соотношение пара- и орто-продуктов при 20°C и при 100°C .

Агенты сульфирования: H_2SO_4 конц, SO_3 20%-60% (олеум), SO_3 чистый, $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$, $\text{SO}_3\cdot\text{Ру}$ и $\text{SO}_3\cdot\text{Dy}$ (мягкие сульфирующие агенты), HSO_3Cl .

Природа электрофила: H_2SO_4 , H_3SO_4^+ , SO_3 , ангидрид серной кислоты.

Сульфирование – обратимая реакция.

Сульфирование нафтилина

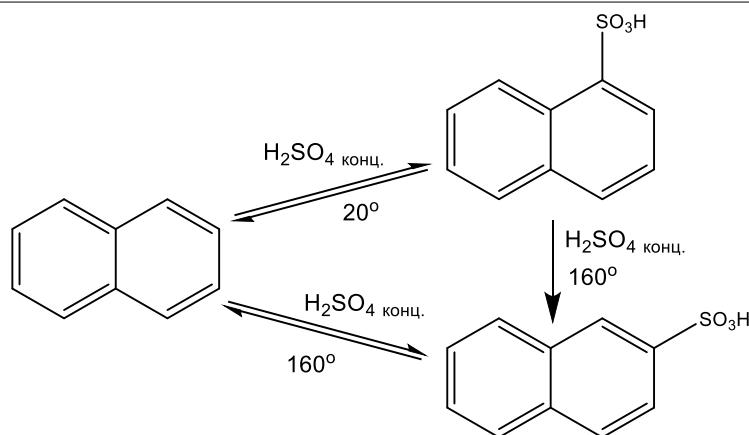


Рис. 13. 3. Сульфирование нафтилана.

Сульфирование нафтилана (Рис. 13. 3) концентрированной серной кислотой при комнатной температуре в основном приводит к образованию α -нафтилсульфокислоты. При обработке H_2SO_4 при нагревании 160°C получается β -продукт. Если нагреть α -продукт при 160°C в кислой среде, то он перейдет в β -продукт. В этом случае, как и в присоединении галогенов и галогенводородов к бутадиену наблюдается два продукта: кинетически контролируемой реакции (α -замещенный - более стабильный интермедиат - барьер ниже) и термодинамически контролируемой реакции (β -замещенный - пространственных препятствий меньше). Переход при нагревании α -замещенного продукта в β -происходит по механизму электрофильного замещения сульфогруппы на протон (ипсо-замещение - протон атакует место где есть заместитель - Рис. 13. 4).

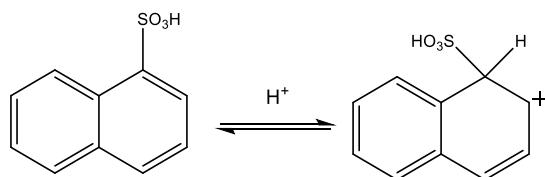


Рис. 13. 4. Ипсо-замещение в α -сульфонафтилне.

Особенности сульфирования бензола, толуола, фенола

Бензолсульфокислота получается при реакции между бензолом и конц H_2SO_4 при нагревании 60°C. Дальнейшее сульфирование возможно более сильным реагентом ($\text{SO}_3+\text{H}_2\text{SO}_4$) и при более сильном нагревании (Рис. 13. 5).

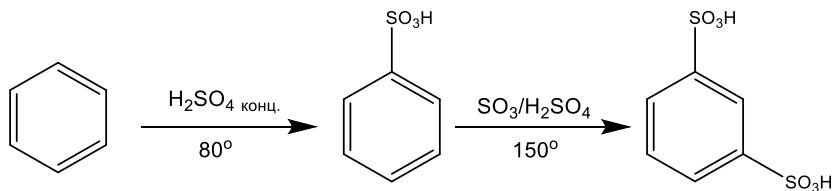


Рис. 13. 5. Сульфирование бензола.

При сульфировании толуола при 20°C соотношение орто и пара-изомеров получается 1:1. При 100°C пара-изомера больше 90%.

При сульфировании фенола конц H_2SO_4 при комнатной температуре получается орто- и пара-изомеры в соотношении примерно 1:1 (Рис. 13. 6). При нагревании этой смеси до 100°C получается в основном пара-изомер.

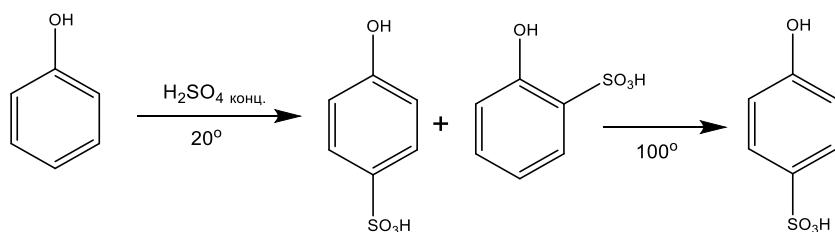


Рис. 13. 6. Сульфирование фенола.

Защита пара-положения сульфогруппой при реакциях Э3

Введение электрофила в орто-положение в пара-фенолсульфокислоте происходит в мягких условиях при 20-40°C (Рис. 13. 7). Далее сульфогруппу можно снять с помощью H^+ и перегретого пара, поскольку сульфирование реакция обратимая. В итоге получаем орто-изомер фенола без примесей пара-изомера. В качестве электрофила здесь можно взять Br_2 , Cl_2 , NO_2^+ (не очень хорошо получать таким способом).

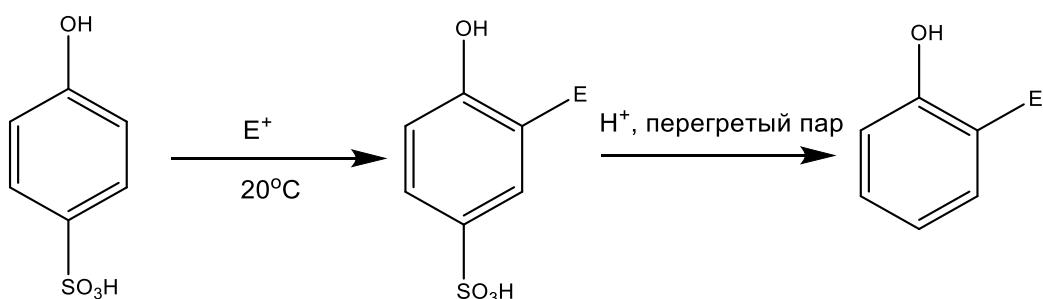


Рис. 13. 7. Снятие сульфозащиты с пара-положения.

Сульфирование анилина

Анилин - это основание, при взаимодействии которого с серной кислотой получается соль (Рис. 13. 8). При нагревании соли отщепляется вода с образованием фенилсульфаминовой кислоты. Нагревание кислоты до 160°C в высококипящем растворителе (ортодихлорбензол) приводит к образованию пара-аминофенолсульфокислоты.

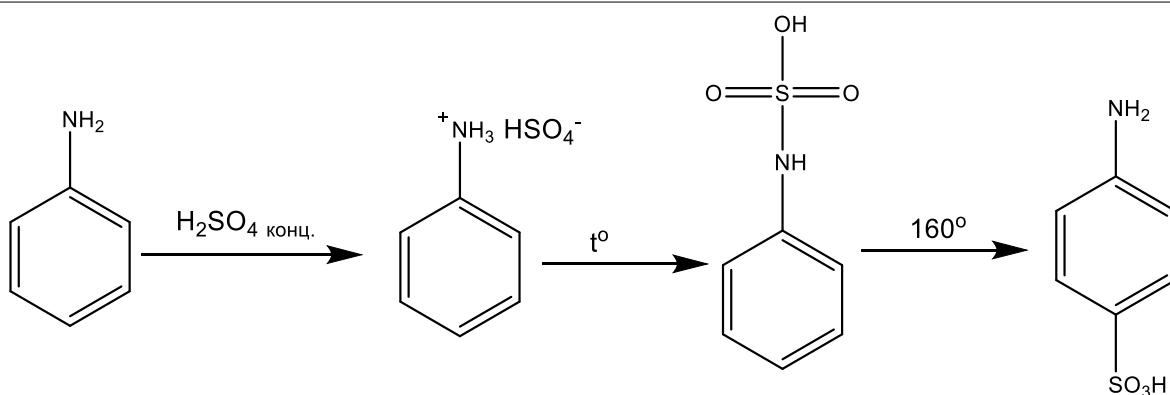


Рис. 13. 8. Сульфирование анилина.

Сульфирование галогенбензолов идет в пара-положение (Рис. 13. 9. a). Сульфирование нитробензола идет в мета-положение (Рис. 13. 9. b).

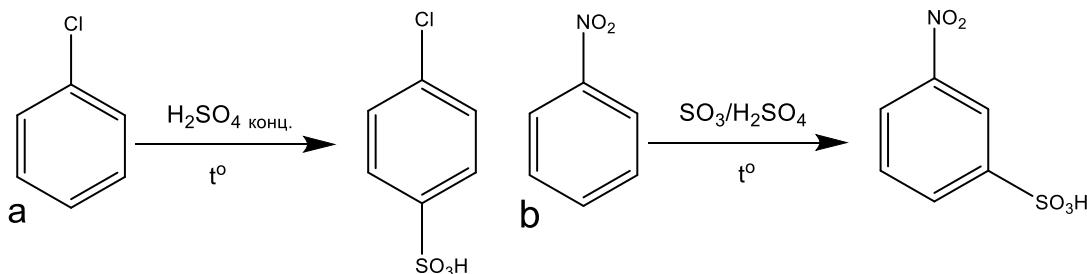


Рис. 13. 9. a) Сульфирование хлорбензола и b) сульфирование нитробензола.

Ипсо-замещение при сульфировании и нитровании ароматических соединений

Синтезировать тринитрофенол (взрывчатое вещество, пикриновая кислота) из фенола, действуя на него $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ нельзя. Поскольку будет идти окисление фенола и получаться смола. Гидроксильная группа - это мощный мезомерный донор, скорость электрофильного замещения очень высокая, но и скорость окисления тоже высокая, потому что окисляется то, где много электронов. В данном случае в арильном кольце концентрация электронной плотности намного выше чем в бензole. Для получения пикриновой кислоты обычно используют другой способ (Рис. 13. 10). Из фенола получают дисульфопроизводное (ортопара). В этом соединении кроме мезомерного донора есть два очень сильных мезомерных акцептора, поэтому кольцо не такое богатое электронами, значит такое соединение будет окисляться значительно хуже, чем фенол. Дальше нитруем его конц $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, происходит нитрование в свободное орто-положение и одновременно нитроний катион путем ипсо-атаки замещает сульфогруппы, в результате чего получается пикриновая кислота.

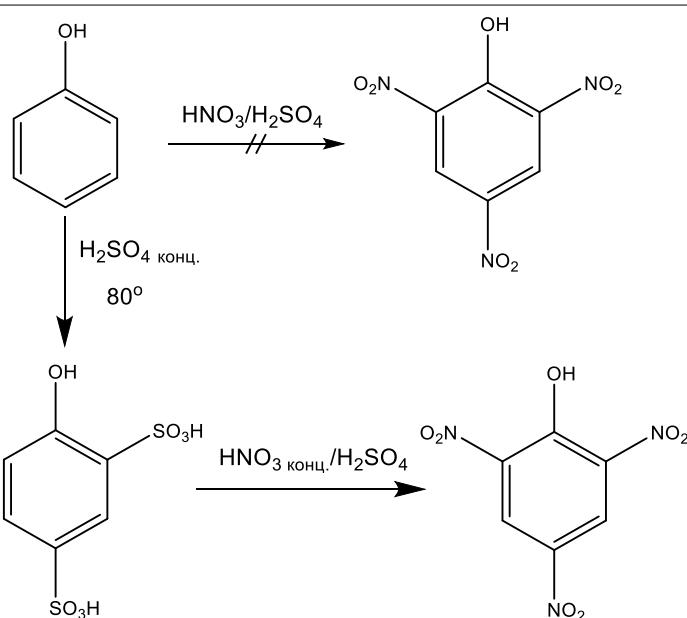


Рис. 13. 10. Синтез пикриновой кислоты из фенола.

Получить мононитрофенол можно с помощью 10-15% HNO_3 (разб) при охлаждении ($5-10^\circ\text{C}$), тогда осторожно добавляя азотную кислоту к фенолу удастся получить орто-изомер 30%, пара-изомер 10% и до 60% смолы из-за окисления (Рис. 13. 11). Разделить пара и орто-изомеры в данном случае можно с помощью перегонки с паром.

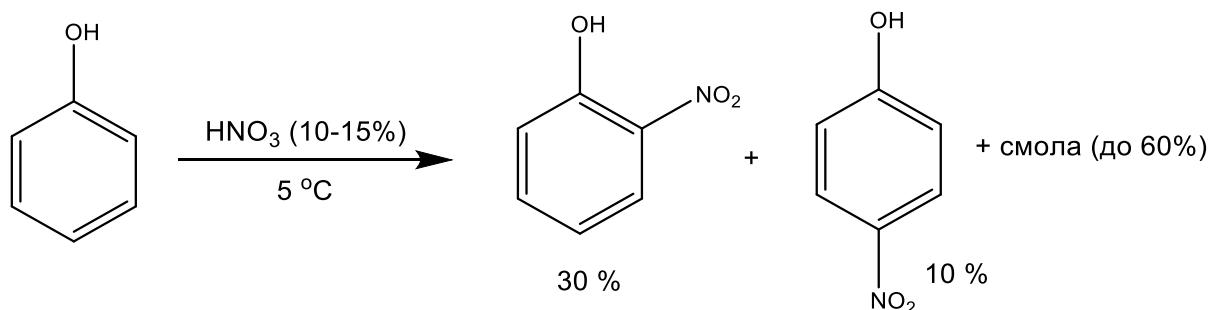


Рис. 13. 11. Нитрование фенола.

Если через смесь пропускать перегретый пар, то будет улетать с паром орто-изомер. Поскольку в орто-изомере наблюдается внутримолекулярная водородная связь между водородом гидроксильной группы и кислородом нитрогруппы (Рис. 13. 12), в пара-изомере есть только межмолекулярные водородные связи.

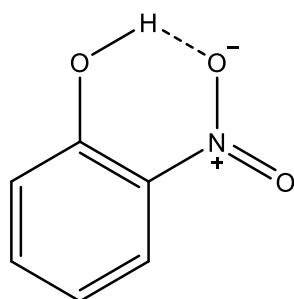


Рис. 13. 12. Внутримолекулярные связи в орто-нитрофеноле.

Нитрование анилина

Напрямую нитрование анилина проводить нельзя, поскольку аминогруппа имеет $+M$ эффект, кольцо "накачано" электронами, легко идет процесс окисления. Чтобы этого избежать нужно защитить аминогруппу с помощью Ac_2O (Рис. 13. 13). Полученный заместитель является ориентантом I-ого рода, как и аминогруппа, но в этом случае азот проявляет меньший донорный эффект, поэтому он не так сильно "накачивает" кольцо электронами и ацетанилид окисляется слабее. Нитрование ацетанилида HNO_3 ($\rho=1.4$) / H_2SO_4 приводит к образованию пара-изомера. Последующее снятие защиты возможно с помощью гидролиза в кислой среде. Получается пара-нитроанилин.

Если ацетанилид нитровать HNO_3/Ac_2O , то получится в основном орто-изомер (побочно пара-изомер, который можно отделить кристаллизацией). Далее снятие защиты приводит к образованию орто-нитроанилина.

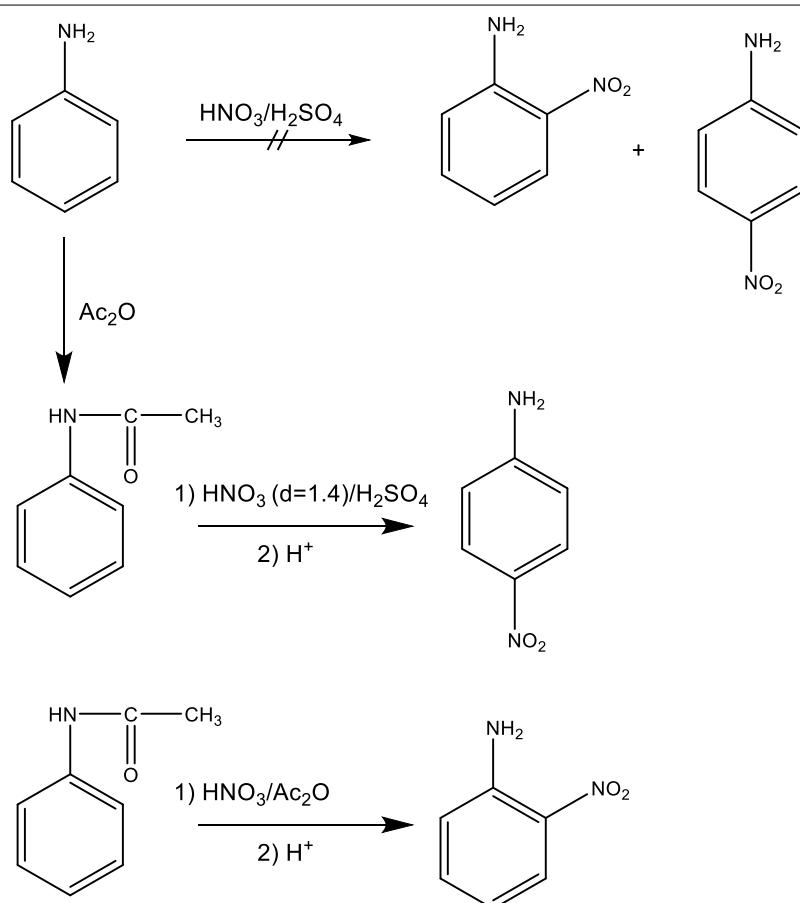


Рис. 13. 13. Нитрование анилина. Постановка защиты на аминогруппу. Нитрование «зашитенного» анилина.

Но если взять анилин с конц H₂SO₄ (98%), то обратимо будет получаться соль (Рис. 13. 14). Протонированный азот - это ориентант 2-ого рода и последующая обработка нитрующей смесью приведет к образованию смеси трех изомеров: 62% мета, 38% пара, <1% орто. Плохой preparativeный результат.

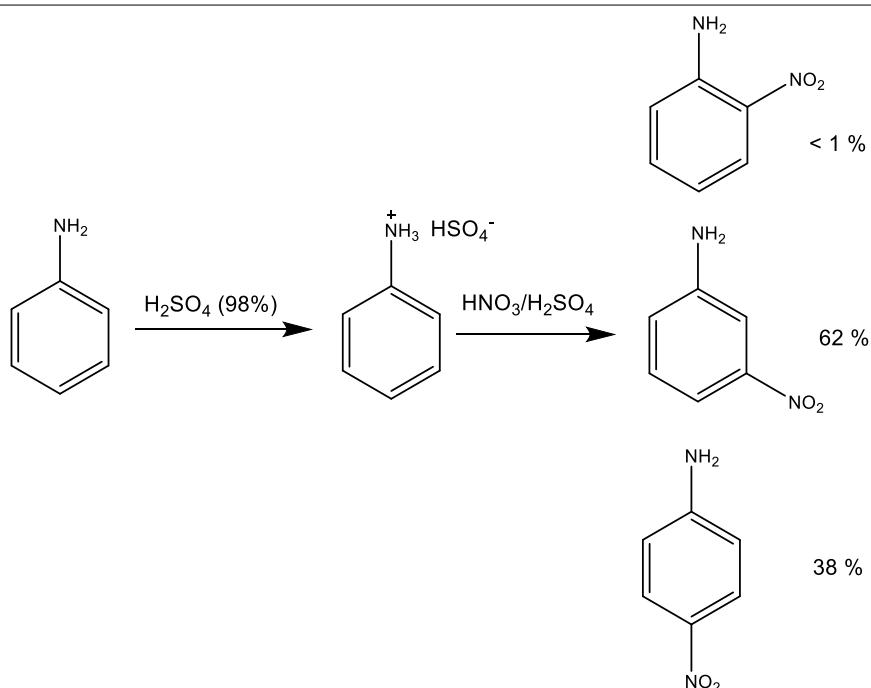


Рис. 13. 14. Взаимодействие анилина с конц. H_2SO_4 и последующее нитрование соединения.

Производные сульфокислот: тозилхлорид, тозилаты, сульфамиды.

Пара-толуолсульфокислота сокращенно TsOH (тозил - OH). Тозилхлорид (TsCl) - хлорангидрид пара-толуолсульфокислоты, нужен для того чтобы ввести тозильную группу, например, поставить тозильную защиту. Тозилаты являются алкилирующими агентами для введения метильной группы в реакциях нуклеофильного замещения.

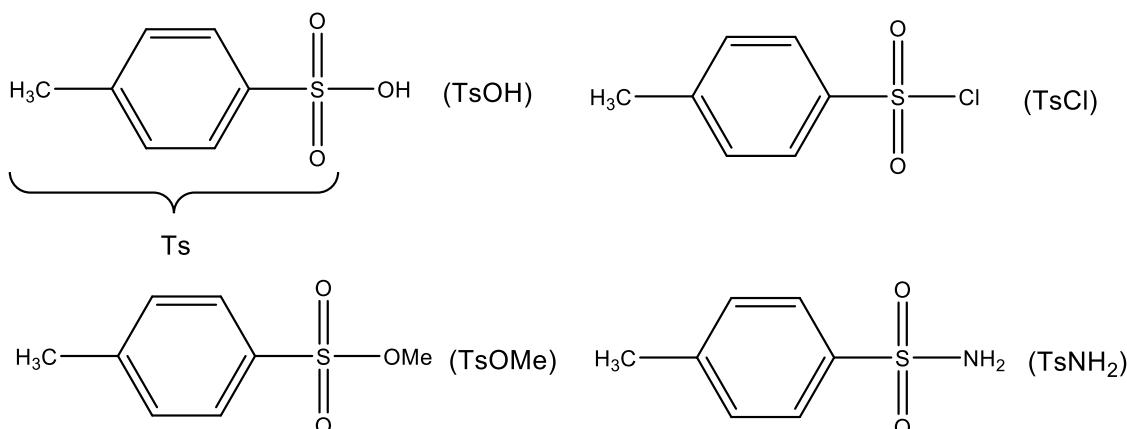


Рис. 13. 15.Производные пара-толуолсульфокислоты.

Восстановление сульфогруппы

Бензолсульфокислоту можно превратить в бензолсульфеновую кислоту с помощью мягкого восстановителя Zn-пыль, $\text{H}_2\text{O}/\text{Dy}$. При более сильном восстановителе Zn-пыль/ H_2SO_4 получается тиофенол.

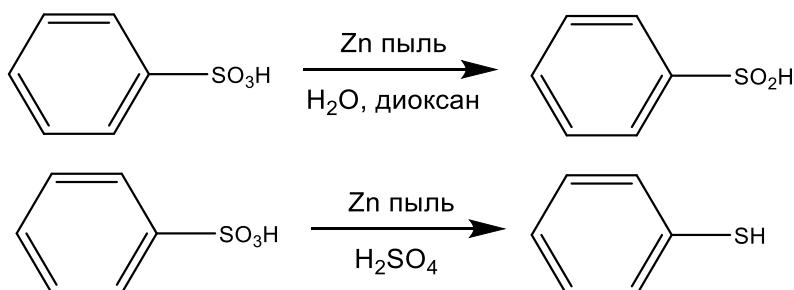


Рис. 13. 16. Восстановление сульфогруппы бензолсульфокислоты.

Ипсо-замещение при нитровании

Если взять 1,3,5-тритретбутилбензол и пронитровать его $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ при 0°C , то получится 1-нитро-2,4,6-тритретбутилбензол (Рис. 13. 17). Если возьмем более сильный нитрующий агент $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ при $20-40^\circ\text{C}$, то пойдет ипсо-замещение одной третбутильной группы на NO_2 -группу, а из третбутильной группы получится изобутилен. Также пойдет побочное ЭЗ в орто-положение.

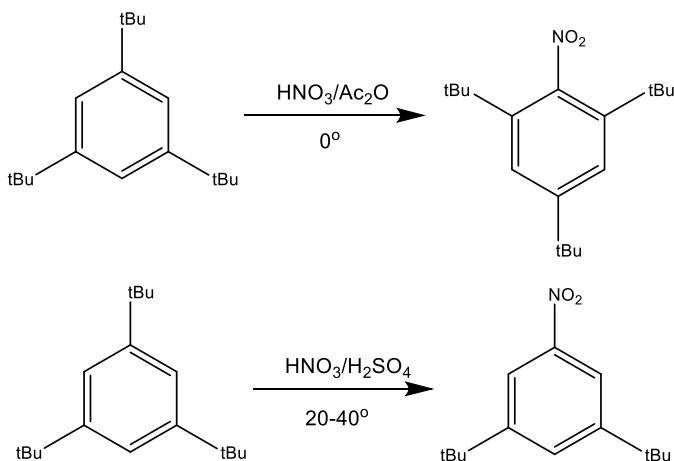


Рис. 13. 17. Нитрование 1,3,5-тритретбутилбензола.

Пара-метилизопропилбензол (пара-метилкумол) при нитровании $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ превращается в смесь 4 продуктов (Рис. 13. 18): 1,4 присоединение - 40%, орто-продукта (относительно метильной группы) 40%, мета-продукта 4%, ипсо-замещение изопропильной группы 16%. Под действием серной кислоты продукт 1,4-присоединения превращается в орто-изомер.

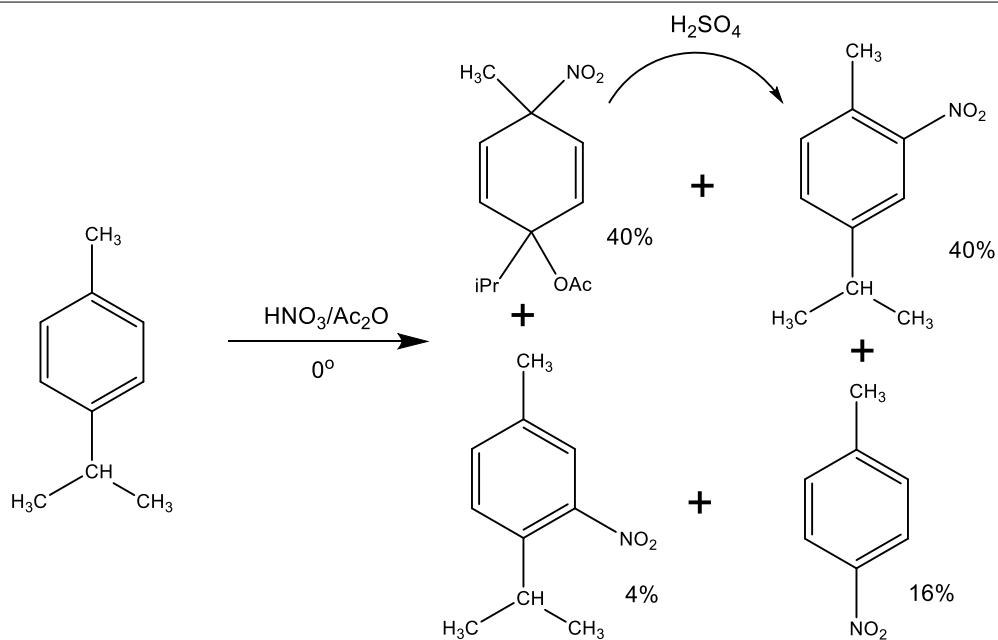


Рис. 13. 18. Нитрование пара-метилизопропилбензола.

Галогенирование ароматических соединений

Ряд галогенирующих агентов по убыванию активности:

$\text{Br}_2^+\text{AgClO}_4$ ($\text{Br}^+\text{ClO}_4^-$) $>$ $\text{Br}_2/\text{AlBr}_3$ (FeBr_3) и $\text{Cl}_2/\text{AlCl}_3$ (FeCl_3) $>$ Br_2 без катализатора $>$ $\text{Br}_2\cdot\text{Dy} > \text{Br}_2\cdot\text{aq}$.

Лекция 14. Электрофильное замещение в ароматическом ряду.

Часть 4. Нуклеофильное замещение в ароматическом ряду

Ацилирование ароматических соединений

В качестве ацилирующих агентов для ароматических соединений используют производные карбоновых кислот, чаще всего галогенангидриды, ангидриды и сами карбоновые кислоты (значительно реже поскольку они являются более слабыми ацилирующими реагентами). В электрофильном замещении очень важна величина частичного положительного заряда на углероде. В ряду хлорангидрид > ангидрид > карбоновая кислота уменьшается $\delta+$ на углероде (Рис. 14. 1).

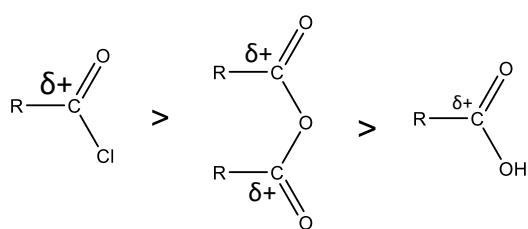


Рис. 14. 1. Ряд ацилирующих агентов по уменьшению $\delta+$ на углероде.

В качестве катализатора для реакции ацилирования используют AlCl_3 . Возможны несколько вариантов атакующей частицы (Рис. 14. 2).

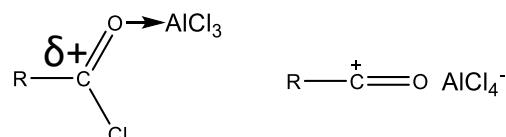


Рис. 14. 2. Варианты атакующей частицы в реакции ацилирования.

Скорость электрофильного ацилирования пропорциональна концентрации арена, электрофила и AlCl_3 . Если AlCl_3 мало реакция идет значительно медленнее. В этом есть различие между алкилированием и ацилированием по Фриделю-Крафтсу. Для алкилирования берется 10-15% AlCl_3 , а для ацилирования больше 1 моля на моль хлорангидрида. Это связано не только с тем что нужно создать мощную электрофильную частицу для атаки, но и с тем что в результате этой реакции получается кетон, который образует довольно прочный комплекс с AlCl_3 состава 1:1 (Рис. 14. 3). Для последующего разложения этого комплекса добавляют воду. Более того кетон является более сильным основанием чем хлорангидрид, следовательно, его комплекс с AlCl_3 более прочный, поэтому лучше брать 2 моля AlCl_3 .

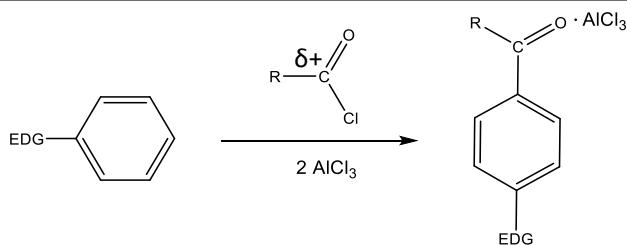


Рис. 14. 3. Комплекс, образующийся в реакции ацилирования.

При ацилировании по Фриделю-Крафтсу не может быть в молекуле электроноакцепторных групп типа NO_2 , SO_3H , CN , ацильных групп, CF_3 , NR_3^+ , никаких ориентантов 2-ого рода.

Могут быть электронодонорные группы: Alk- , AlkO- (алкокси-группы), (Hal- можно, но реакция пойдет медленнее поскольку кольцо дезактивировано), H- .

Также не может быть OH , NH_2 . В случае фенола ацилирование будет проходить по кислороду с образованием сложного эфира, также фенол образует очень хороший комплекс с AlCl_3 , дезактивируя его. Получившийся комплекс с δ^+ на кислороде дезактивирует кольцо. Тоже самое с анилином.

Циклические ангидриды в ацилировании

Бензол с ангидридом янтарной кислоты в присутствии AlCl_3 , пройдет ацилирование только по одному атому углерода (Рис. 14. 4). Можно убрать кетонную группу с помощью восстановителя $\text{Zn}(\text{Hg})/\text{HCl}$ (восстановление по Клеменсену). Далее с помощью H_2SO_4 можно замкнуть цикл.

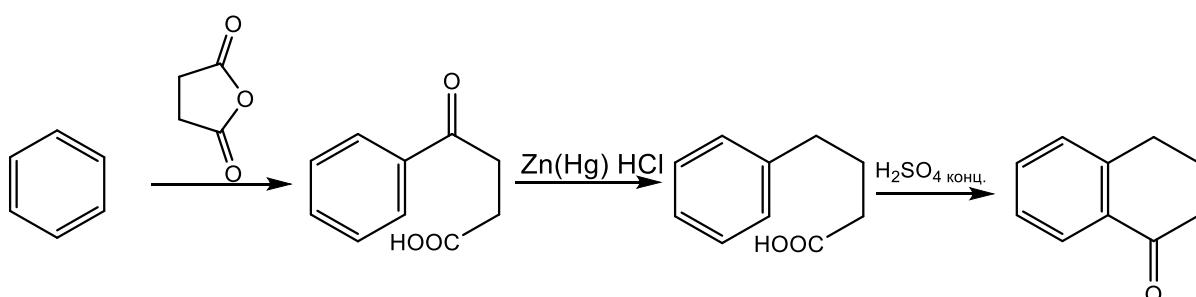


Рис. 14. 4. Ацилирование бензола ангидридом янтарной кислоты.

При ацилировании входит только одна ацильная группа, нет никаких проблем для полиицилирования. Но напрямую ацилировать соединение в котором уже присутствует ацильная группа нельзя.

Пропилбензол нельзя получить через алкилирование по Фриделю-Крафтсу, можно через ацилирование и с последующим восстановлением по Клеменсену (Рис. 14. 5).

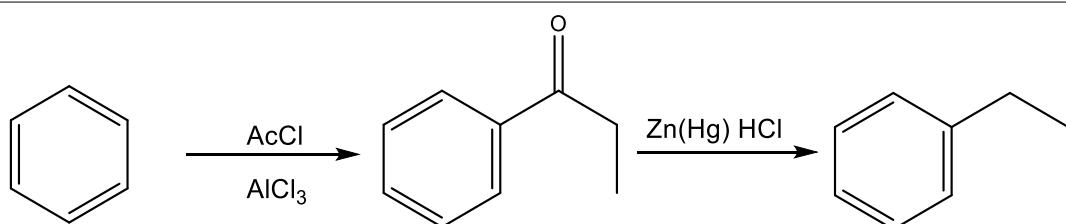


Рис. 14. 5. Синтез пропилбензола через реакцию ацилирования.

Соотношение орто и пара-изомеров при ацилировании

Обычно ацилирование идет в пара-положение на 85-90%.

Содержание пара-изомера: толуол - 85%, аанизол - 88%, нафталин - 92% (α -изомера).

Алкилирование нафталина будет в α -положение, но из-за того, что реакция алкилирования обратима, то будет и β -продукт. Чистые получить нельзя, будет смесь. Ацилирование же идет только в α -положение (Рис. 14. 6). Этилнафталин можно получить восстановлением продукта ацилирования нафталина.

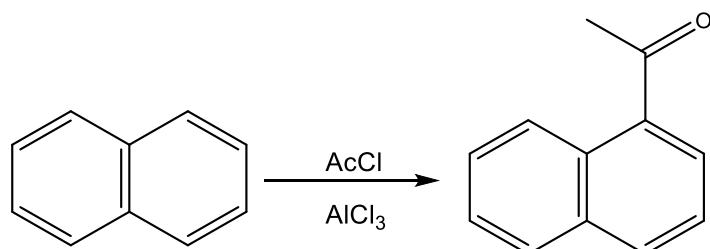


Рис. 14. 6. Ацилирование нафталина.

В качестве растворителей для реакции ацилирования нужно брать такие которые не смогут сами проацилироваться. Например, нитробензол (хороший растворитель, но его трудно отделить, имеет высокую температуру кипения), сероуглерод, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан (можно использовать, т.к. менее реакционноспособны).

Как получить из аанизола орто-ацетиланизол? Напрямую нельзя. Можно аанизол про алкилировать $t\text{BuCl}/\text{AlCl}_3$ в пара-положение при низкой температуре (Рис. 14. 7), дальше можно проацилировать $\text{AcCl}/\text{AlCl}_3$. Оба заместителя являются орто-ориентантами, но в случае $t\text{Bu}$ -группы есть пространственные препятствия, поэтому ацилирование пойдет в орто-положение относительно $-\text{OCH}_3$. Потом $t\text{Bu}$ -группу можно снять при нагревании с AlCl_3 в бензole. Получится искомое соединение и $t\text{Bu}$ -бензол или изобутилен + H^+ . На практике такая "защита" используется довольно редко.

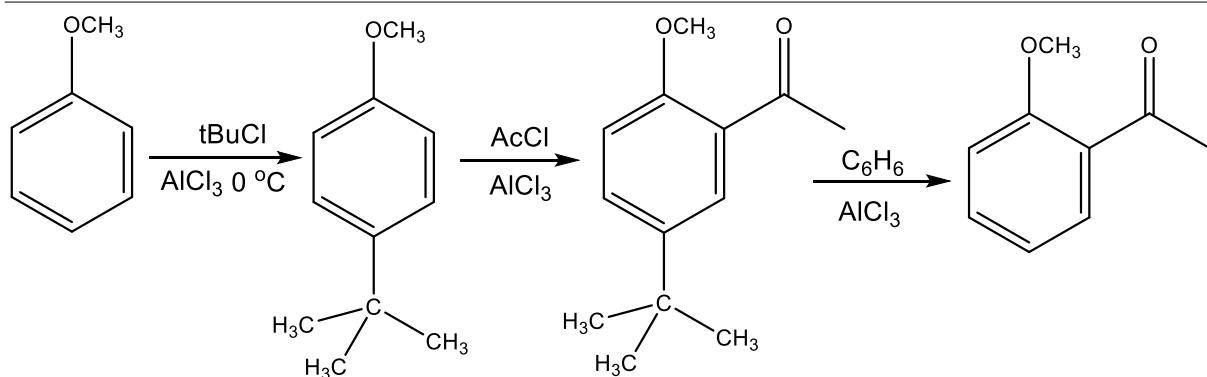


Рис. 14. 7. Синтез орто-ацетиланизола из анизола.

В реакции между ангидридом фталевой кислоты и фенолом в присутствии катализатора ZnCl₂ (слабая кислота Льюиса), пройдет ацилирование фенола в пара-положение (Рис. 14. 8). Полученное соединение (полуацеталь или полуацелаль) долго не живет и взаимодействует с еще одной молекулой фенола (протонируется кислород полуацетала, поскольку он более основный, уходит вода, получается катион, который алкилирует второй фенол в пара-положение). Продукт называется фенолфталеин - индикатор. В щелочной среде получается хиноидная структура, имеющая малиновую окраску. В избытке щелочи он обесвечивается поскольку пропадает хиноидная структура.

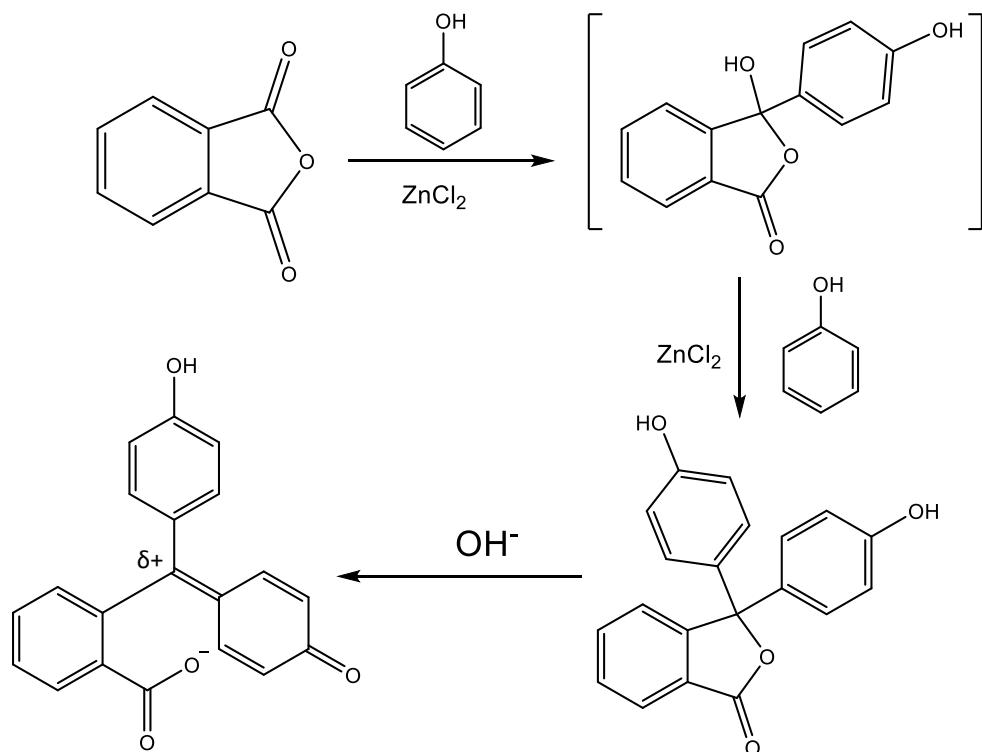


Рис. 14. 8. Синтез фенолфталеина. А также появление хиноидной структуры в щелочной среде.

Таблица 14. 1 Сравнение алкилирования и ацилирования.

	Алкилирование	Ацилирование
Реагент	AlkHal, AlkOH, алкены. Нельзя ArHal.	Галогенангидриды карбоновых кислот (КК), ангидриды КК, редко – КК.
Катализатор	Кислоты Льюиса, особенно б/в галогениды Al, Fe, Sn и др., BF_3 , H_2SO_4 , H_3PO_4 , катиониты.	AlCl_3 (не менее моля на моль, лучше еще больше), H_2SO_4 , H_3PO_4 .
Продукт	Алкил- и полиалкиларены.	Ароматические кетоны. Можно ввести только одну ацильную группу.
Особенности и недостатки	Практически малопригодна из-за множества побочных реакций, а именно: 1) полиалкилирование, 2) изомеризация исходных н-алкилов во втор- и трет- алкилы. 3) изомеризация полиалкилбензолов в смесь или в более стабильный продукт.	Очень удобная реакция, практически не осложненная побочными реакциями. Образуется, как правило, только пара-изомер. Если <i>n</i> - положение занято, то орто- изомер (по отношению к наиболее сильному ориентанту).
Обратимость	Есть.	Нет.
Область применения	Нельзя использовать для аренов, содержащих заместители II-го рода. Можно использовать для арилгалогенидов.	
Особенности применения к фенолам	Нежелательно использовать AlCl_3 . Можно использовать катализаторы – H_3PO_4 , HF со спиртами в качестве алкилирующих реагентов.	С AcCl может идти ацилирование по кислороду. При нагревании эфира фенола идёт перегруппировка Фриса (кат. – AlCl_3). Иногда для реакции Фриделя-Крафтса можно

		использовать AcOH/BF ₃ . Синтез фенолфталеина.
Особенности применения к ароматическим аминам	Прямое алкилирование практически невозможно, так как нельзя использовать AlCl ₃ , H ₂ SO ₄ , H ₃ PO ₄ , HF (атака AlCl ₃ или H ⁺ или алкила по азоту – в результате электронодонорные свойства азота уменьшаются. При действии RHal образуются N-алкиланилины).	Идет ацилирование по азоту. Катализаторы образуют комплексы по азоту. Возможно ацилирование при использовании двух эквивалентов ацилирующего агента и ZnCl ₂ с образованием π-ацил-N-ациланилинов.

Формилирование ароматических соединений

Введение группы -COH. Частный случай ацилирования.

Реакция Гаттермана-Коха.

В качестве ArH могут выступать арены содержащие донорные заместители (нельзя NH₂), галогены (акцептор, реакция будет идти медленно). Хлорангидрида муравьиной кислоты не существует, поэтому берут CO+HCl+AlCl₃/CuCl₂ (условно получается хлорангидрид, но это скорее сложный комплекс – Рис. 14. 9). Все закономерности ацилирования также справедливы.

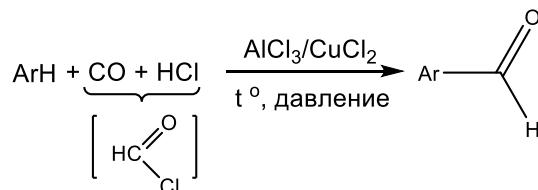


Рис. 14. 9. Формилирование ароматических соединений.

Хороший способ синтеза бензальдегида.

Ангидрида муравьиной кислоты не существует, но существует смешанный ангидрид уксусной и муравьиной кислот (углерод муравьиного остатка более активный).

Реакция Гаттермана

Можно взять HCN (ж)+HCl или ZnCl₂ или AlCl₃.

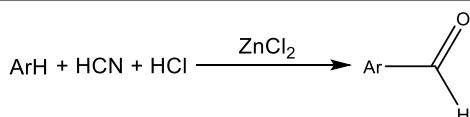


Рис. 14. 10. Реакция Гаттермана.

Любые производные муравьиной кислоты могут ацилировать арены. HCN - можно рассматривать как нитрил муравьиной кислоты. HCN более слабый ацилирующий агент чем гипотетический ангидрид. Поэтому для этой реакции нужен активированный арен (содержащий электронодонорную группу -Рис. 14. 11).

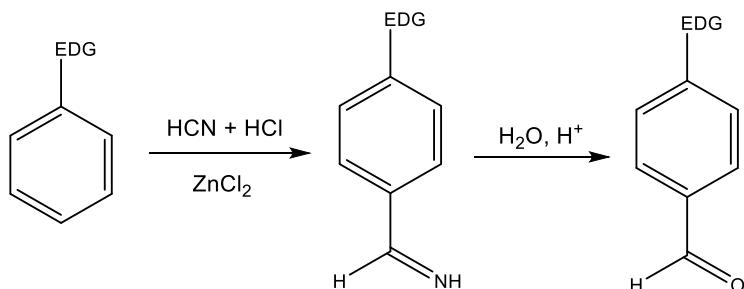


Рис. 14. 11. Промежуточное соединение в реакции Гаттермана.

HCN кипит при 28°C, поэтому малоприятное соединение для работы. Можно взять 1,3,5-триазин (Рис. 14. 12).

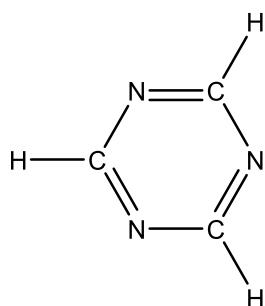


Рис. 14. 12. Триазин.

Гаттерман-Адамс – $\text{Zn}(\text{CN})_2 + \text{HCl}$.

Можно использовать 1,3,5- триазин/ HCl/AlCl_3 или Cl_2CHOR .

Губен-Геш - ацилирование с RCN , HCl и ZnCl_2 . Получаться кетоны.

Формилирование по Вильсмейеру-Хааку.

Только электронообогащенный арен (диметиланилин) + ДМФА (амид муравьиной кислоты) + POCl_3 (можно SOCl_2 , COCl_2). После гидролиза получится пара-производное (Рис. 14. 13).

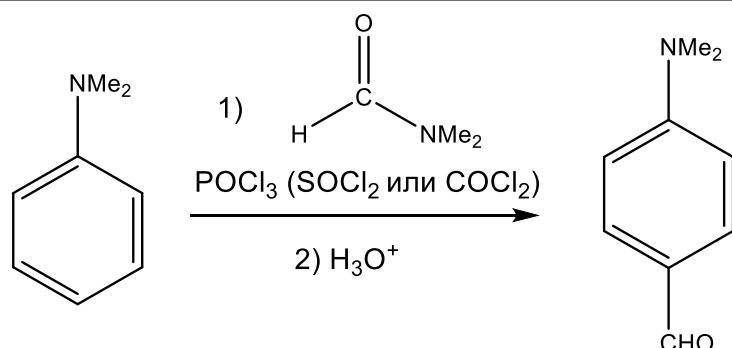


Рис. 14. 13. Реакция Вильсмейера-Хаака.

У арена может быть -OH (хуже), -OMe (хуже).

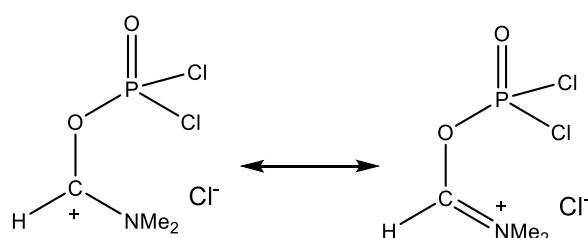


Рис. 14. 14. Ацилирующий агент в реакции Вильсмейера-Хаака.

Применимость реакций формилирования и гидроксиметилирования.

Гаттерман-Кох - алкилбензолы, бензол, галогенбензолы.

Гаттерман – активированные арены, толуол.

Вильсмейер-Хаак – только активированные арены.

Гидроксиметилирование – активированные арены.

Хлорметилирование – фенол, анизол, алкил- и галогенбензолы.

(Активированные арены – это анилины, фенол и эфиры фенола.)

Гидроксиметилирование ароматических соединений

Реакция между фенолом и формальдегидом в присутствии HCl , то является первой стадией в получение фенолформальдегидных смол. При взаимодействии формальдегида с HCl получается катион, атакующий фенол в орто и пара-положения. На первой стадии получается спирт, дальше протонируется OH -группа, уходит вода и получается катион. После продолжается алкилирование фенола в орто и пара-положения. Заканчивается это образованием смолы (Рис. 14. 15). В некоторых случаях эту реакцию можно остановить и получить полезные продукты.

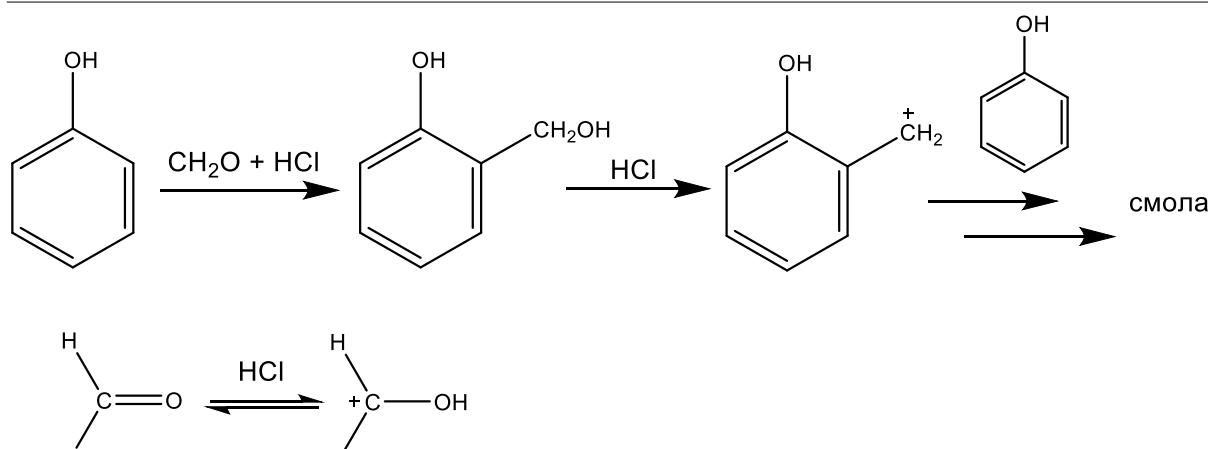


Рис. 14. 15. Получение фенолформальдегидных смол. Электрофильная частица данной реакции.

Если взять хлорбензол и $\text{Cl}_3\text{CCO}_\text{H}$ в присутствии H_2SO_4 (Рис. 14. 16), то можно получить ДДТ (инсектицид).

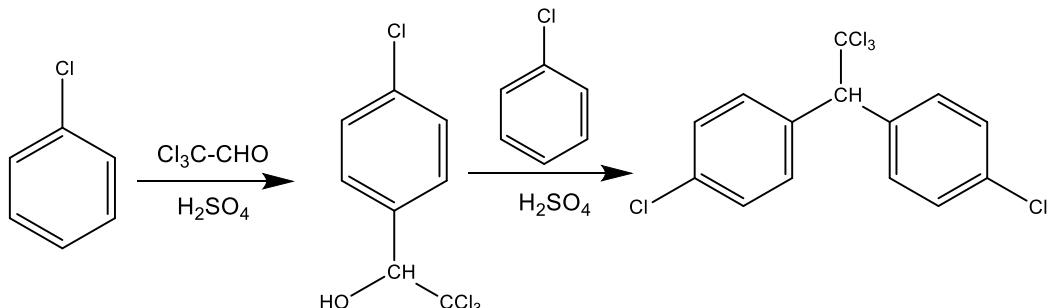


Рис. 14. 16. Синтез ДДТ из хлорбензола.

Дифенолпропан получается по похожей реакции из ацетона и фенола (Рис. 14. 17), используется для синтеза поликарбонатных смол.

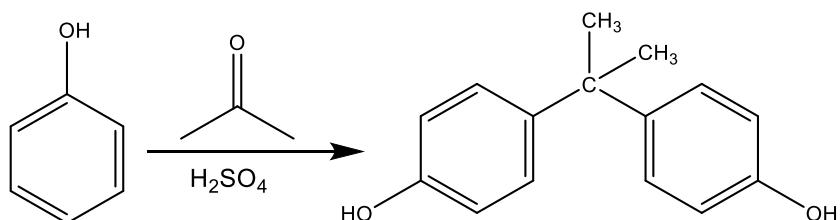


Рис. 14. 17. Реакция между ацетоном и фенолом.

При реакции $\text{p-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{CHO} + 2 \text{Me}_2\text{NPh} + \text{ZnCl}_2$ идет формилирование в пара-положение диметиланилина. Дальше полученное вещество можно окислить (PbO_2) и обработать HCl , получится соответствующий хлорид, называется кристаллический фиолетовый (кристаллифиолет). Имеет интенсивную окраску поскольку содержит хиноидную структуру (Рис. 14. 18). При добавлении кислоты

происходит изменение цвета раствора кристаллвиолет из фиолетового в зеленый. Соляная кислота протонирует диметиламино-группы, и они не могут участвовать в сопряжении, поэтому пропадает окраска, но поскольку есть равновесие, то окраска пропадает не до конца. В этом заключается смысл действий триарилметановых красителей. Фенолфталеин, брилиантовый зеленый также является триарилметановыми красителями.

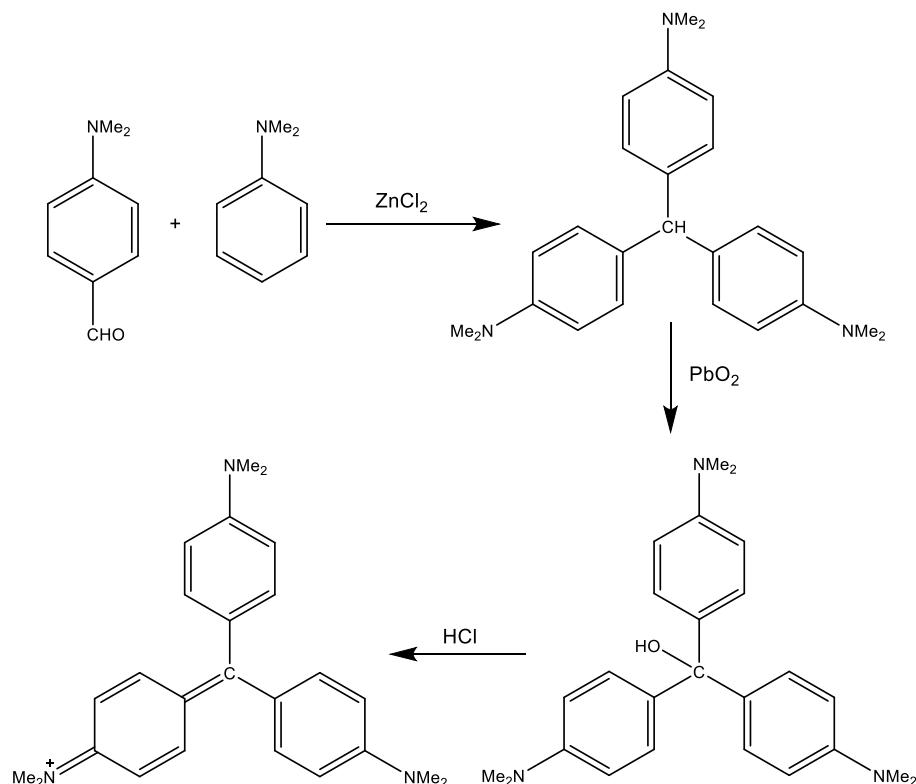


Рис. 14. 18. Синтез кристаллвиолета.

Нуклеофильное замещение в ароматическом ряду

Мы будем рассматривать три механизма:

1. Присоединение-отщепление

Фтор в 2,4-динитро-1-фторбензоле легко замещается на нуклеофил (имеет заряд $^-$ или пару электронов).

2. Отщепление-присоединение

На меченный изотопом углерода хлорбензол действуем амидом калия, получаем промежуточный продукт - бензин (не тройная связь), далее идет присоединение NH_3 с образованием двух меченых по разным углеродам анилинов.

3. S_{RN1} .

Лекция 15. Нуклеофильное замещение в ароматическом ряду (продолжение)

Нуклеофильное замещение в ароматических соединениях

Для того чтобы заместить хлор в хлорбензоле на гидроксил нужно проводить реакцию при очень жестких условиях 250-300°C и 250-300 атм (Рис. 15. 1). Это промышленный способ получения, в лаборатории так сделать невозможно. Замещение хлора идет с большим трудом. Гидроксил чтобы вытеснить хлор может атаковать углерод "с тыла" для образования связи и ухода хлора, это очень плохо, поскольку π -электронная система бензола мешает атаке отрицательных частиц. Второй вариант: атака "с фронта" будет рассмотрен позже. Здесь имеет место другой механизм отщепление-присоединение. В хлорбензоле есть сопряжение хлора с кольцом, укорочена связь C-Cl, более прочная, но это не является причиной использования жестких условий нуклеофильного замещения.

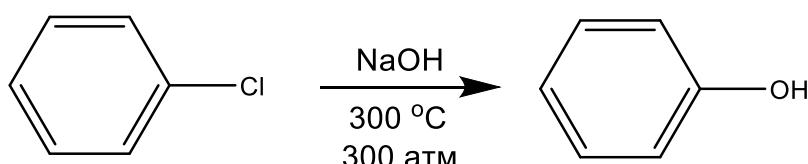


Рис. 15. 1. Синтез фенола из хлорбензола.

В пара-нитрохлорбензоле нитрогруппа является сильным электронным акцептором, можно написать такую резонансную структуру, которая показывает, что кратность связи C-Cl > 1 за счет сопряжения (Рис. 15. 2), но в этой молекуле хлор замещается намного легче чем в хлорбензоле. В этом случае реакцию замещения хлора на гидроксил можно провести с NaOH/BuOH при 120°C и t=1-2 часа.

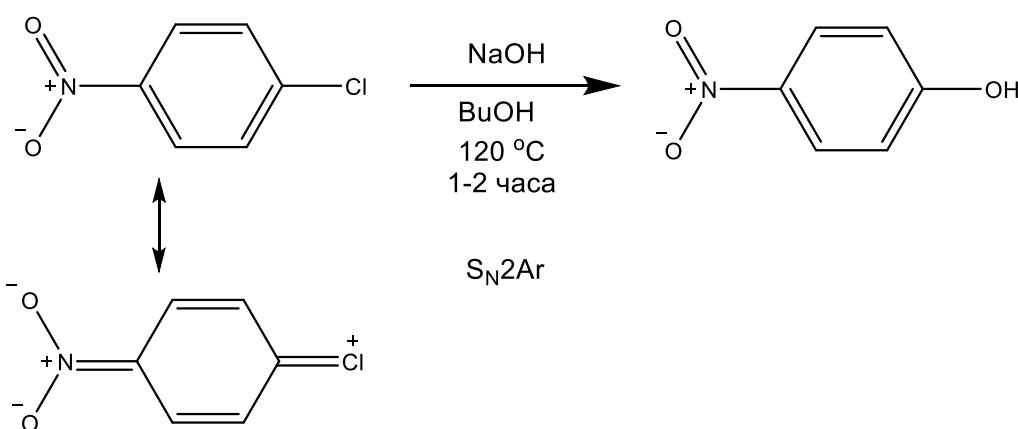


Рис. 15. 2. Замещение хлора на гидроксил в пара-нитрохлорбензоле.

Рассмотрим почему в аренах, которые имеют электроноакцепторные заместители нуклеофильное замещение идет легче. Такой механизм называется $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$

(Substitution, nucleophilic, реакция 2ого порядка в аренах). Скорость такой реакции пропорциональна концентрации нуклеофила и пропорциональна концентрации субстрата. Данный механизм наиболее изучен и для него наличие акцептора в кольце очень важно.

Атака п-нитрохлорбензола OH^- идет через образование четырехкоординационный атом углерода. При этом происходит образование интермедиата, который можно зафиксировать. Атом углерода связанный с хлором имеет sp^3 -гибридизацию. По кольцу делокализован отрицательный заряд. Наличие электроноакцепторной группы способствует делокализации "-".

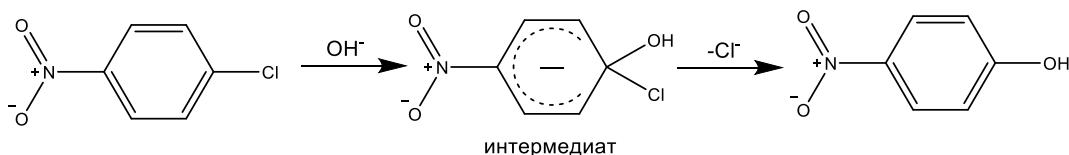


Рис. 15. 3. Механизм реакции $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$.

Если нитрогруппа находится в орто или пара-положениях, то она участвует в делокализации отрицательного заряда (Рис. 15. 4). В случае, когда нитрогруппа находится в мета-положении делокализации не происходит.

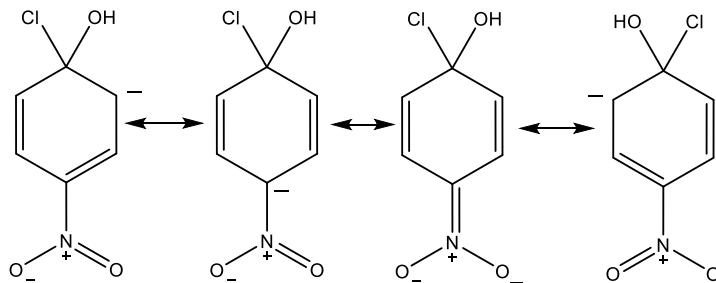


Рис. 15. 4. Делокализация отрицательного заряда после присоединения нуклеофила к пара-нитрофенолу.

Ряд активирующей способности заместителей в пара-положении (в орто-положении цифры отличаются, примерная последовательность такая же, из-за орто-эффекта, пространственных препятствий и др.) $\text{NO}_2(1) > \text{MeSO}_2(0.05) > \text{CN}(0.03) > \text{Ac}(0.01)$.

Если в молекуле есть две нитро-группы, то замещение идет быстрее, если три, то еще быстрее. Так, например, в 1,3,5-тринитро-2-хлорбензole замещение хлора (Рис. 15. 5) на гидроксил происходит с помощью NaOH в спирте и $0\text{--}10^\circ\text{C}$ в течении 20 мин. Подвижность хлора в пикрилхлориде сравнима с подвижностью хлора в хлорангидриде кислоты.

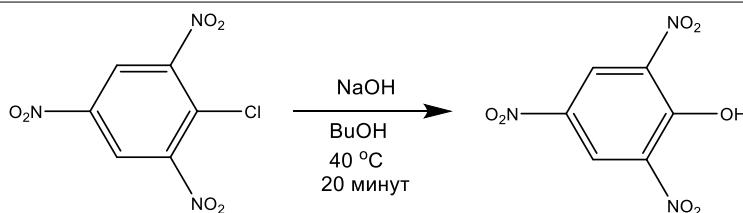


Рис. 15. 5. Замещение хлора на гидроксил в 1,3,5-тринитро-2-хлорбензоле.

Нуклеофилы: RONa, NaOH, NH₃, RNH₂, R₂NH, NH₂OH, RSNa, Na₂S₂, хуже H₂O, ROH.

Растворители: EtOH, ДМФА (диметилформаамид), ДМСО (диметилсульфооксид), диоксан.

Природа интермедиата

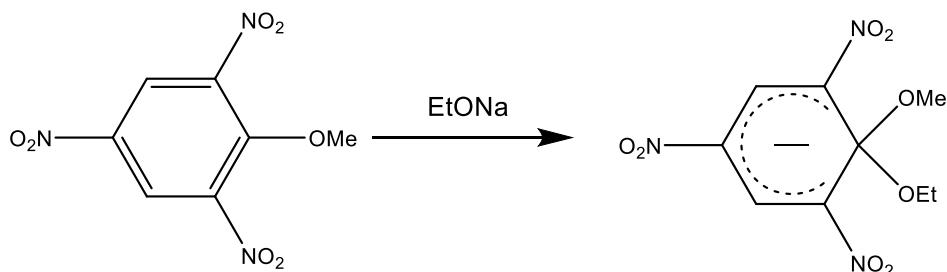
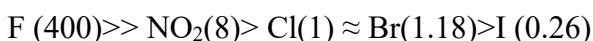


Рис. 15. 6. Образование комплекса Мейзенгеймера.

Интермедиат стабилен, можно выделить и снять спектр ЯМР. Такие молекулы называются комплексом Мейзенгеймера (Рис. 15. 6). ЯМР ¹³C комплекса Мейзенгеймера 2,4,6-тринитроанизола, м.д.: 3 (ипсо), 75.8 (о), 131.8 (м), 78,0 (п). В бензole хим.сдвиг 129 м.д. Видно, что орто-углерод сместился в сильное поле, т.е. на нём δ-, мета сдвинулся немного в слабое поле, пара-тоже сместился в сильное поле.

Ряд подвижности галогенов.



Лимитирующая стадия

У нас есть две стадии: атака нуклеофила и уход уходящей группы. Лимитирующей стадией является атака нуклеофила по sp^2 -углероду. Уход происходит быстро. Из этого понятно почему фтор замещается легче всего, поскольку фтор является сильным электронным акцептором и на sp^2 -углероде создает большой δ+. Разрыв связи C-Hal не имеет значения, хотя связь C-F является достаточно крепкой.

Если в пара-нитрохлорбензоле мы замещаем хлор, то согласно механизму, нам нужно хорошо делокализовать "-" и нитрогруппа это сделает хорошо, а если мы захотим заместить нитрогруппу, то "-" уже должен быть хорошо делокализован хлором, хлор хоть и является акцептором, но только индуктивным и мезомерным

донором, поэтому хлор не будет активировать нитрогруппу. И хоть подвижность нитрогруппы в 8 раз больше чем хлора будет замещаться хлор.

Замещение нитрогруппы возможно в пара-динитробензоле (Рис. 15. 7).

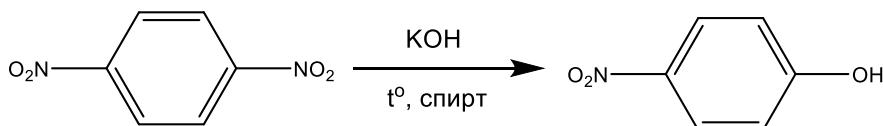


Рис. 15. 7 Замещение нитрогруппы на гидроксил в пара-динитробензоле.

В 1,3-диметил-2,5-нитробензоле при нагревании с KOH в спирте будет замещаться нитрогруппа, находящаяся между метильными группами (Рис. 15. 8). Метильные группы оказывают существенные пространственные препятствия, они заставляют нитрогруппу, расположенную между ними уйти из плоскости кольца и поэтому сопряжение с бензольным кольцом прекращается, её мезомерные акцепторные свойства перестают проявляться.

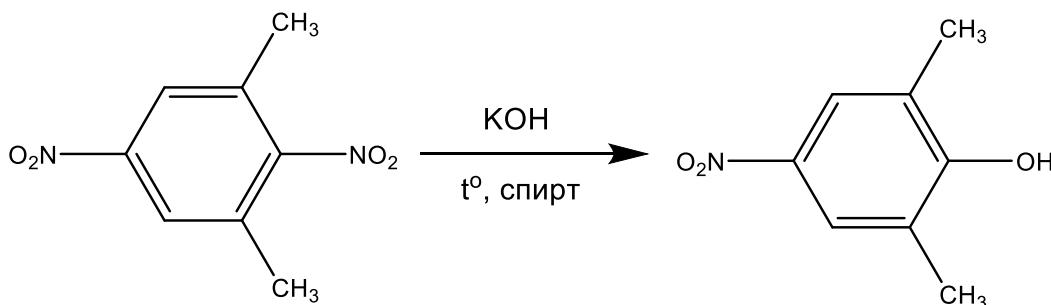


Рис. 15. 8. Замещение нитрогруппы в 1,3-диметил-2,5-нитробензоле.

Нуклеофильное замещение водорода в ди- и тринитробензоле.

Если взять мета-динитробензол и погреть его со щелочью в ДМФА, то со средним выходом получим 2,4-динитрофенол (Рис. 15. 9). Формально из молекулы должен уйти гидрид анион (самая плохая уходящая группа в Н3, нет делокализации "-").

Если эту же реакцию проводить в тех же условиях, но на воздухе (чтобы попадал кислород, или взять другие окислители), то кислород окислит гидрид, превратит его в воду, реакция пойдет намного лучше. Также в качестве окислителя можно взять $K_3[Fe(CN)_6]$.

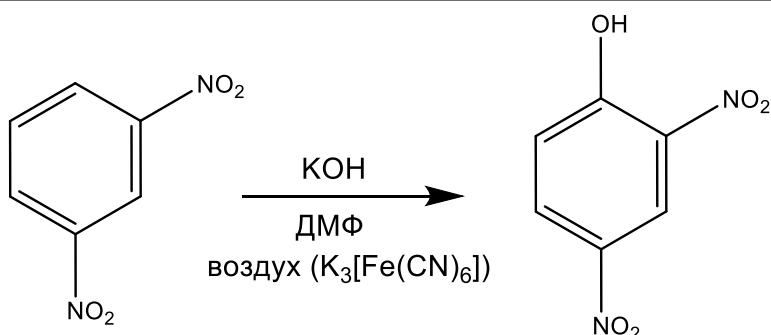


Рис. 15. 9. Нуклеофильное замещение водорода в мета-динитробензоле.

В реакции между 1,3,5-тринитробензолом и гидроксиламином (атакует азот, потому что является более сильным нуклеофилом чем кислород). Предполагаемый механизм, не доказан. Уходящая группа вода и получается 2,4,6-тринитроанилин (Рис. 15. 10). Викариозное Н3 означает, что уходит не тот нуклеофил который должен, а другой.

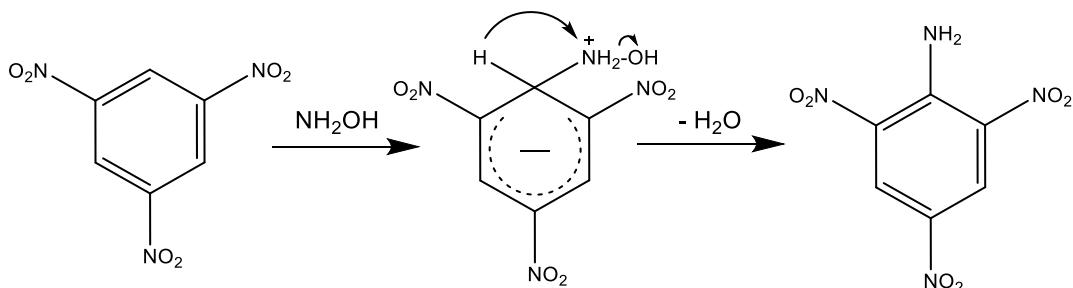


Рис. 15. 10. Реакция между тринитробензолом и гидроксиламином.

В 1,3,5-тринитробензоле ни одна нитрогруппа не замещается на нуклеофил, поскольку все находятся в мета-положениях.

Ариновый механизм

Пара-хлортолуол в реакции с KNH_2 , NH_3 (ж) при -33°C получится два изомера: пара и мета-метиланилин (Рис. 15. 11).

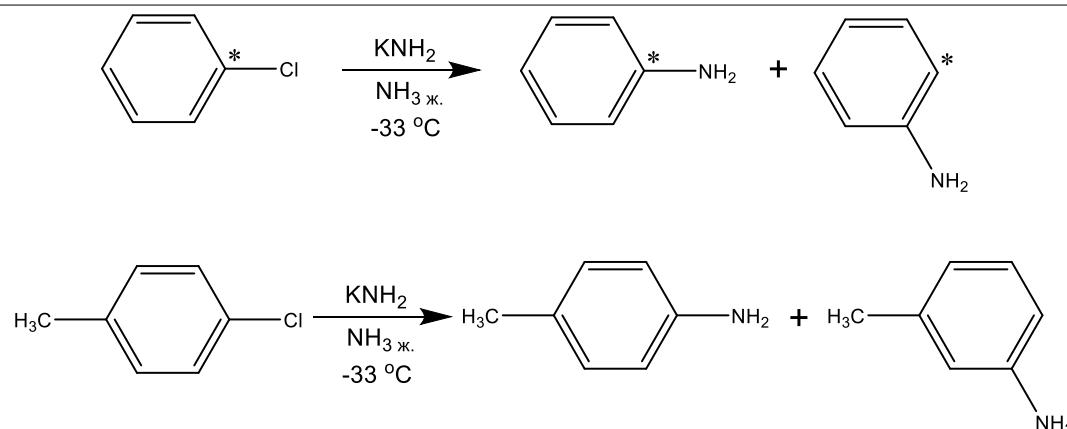


Рис. 15. 11. Замещение хлора на аминогруппу в хлорбензоле и пара-метилхлорбензоле.
*-меченный атом углерода.

В мета-хлортолуоле при реакции с KOH, 250-300°C, 100-200 атм, то может получится смесь трех изомеров: орто, мета и пара-метилфенолов (Рис. 15. 12).

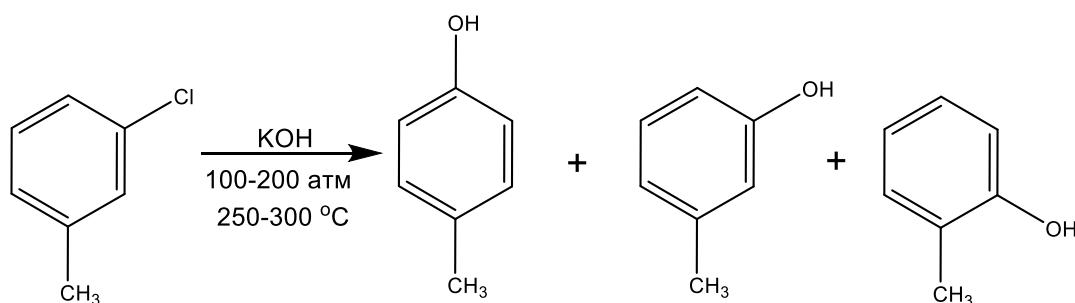


Рис. 15. 12. Замещение хлора в мета-метилхлорбензоле.

Виттиг хотел получить дифенил из хлорбензола и фениллитий, но фениллитий отрывал протон из α -положения к галогену, анион хлорбензола не стабильный, происходит образование частицы (с ненастоящей тройной связью), к ней присоединяется фениллитий и получается 2-литийдифенил. Далее он обрабатывал углекислым газом и получал литиевую соль дифенил-2-карбоновой кислоты (Рис. 15. 13).

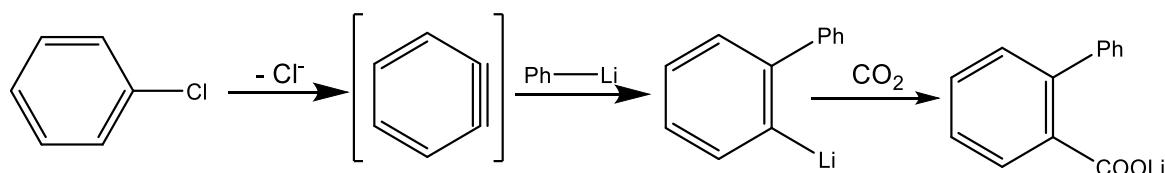


Рис. 15. 13. Образование дегидробензола и последующее превращение его в дифенил-2-карбоновую кислоту.

Робертс предложил строение промежуточной частицы и назвал её бензин. Тройной связи там нет, правильное название дегидробензол.

Способ генерирования и улавливания дегидробензола.

Если взять орто-бромфторбензол и подействовать на него Mg в ТГФ, получится реагент Гриньяра (Mg идет к Br), далее отщепляется MgBrF и получится дегидробензол (Рис. 15. 14).

Один из способов улавливания — это использовать его в качестве диенофила в реакции Дильтса-Альдера. Взять антрацен и получится триптицен (Рис. 15. 14).

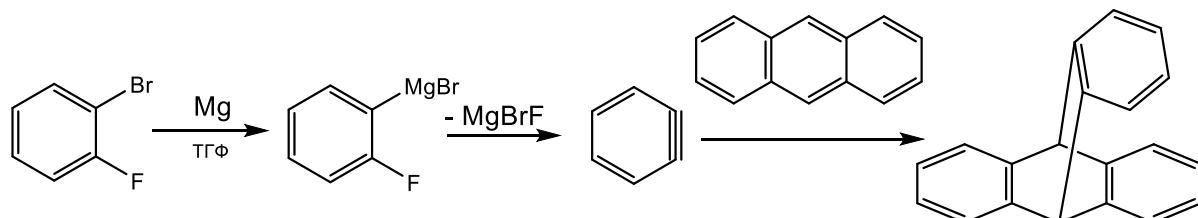


Рис. 15. 14. Генерация дегидробензола через реагент Гриньяра и улавливание его с помощью реакции Дильтса-Альдера с нафталином.

Также можно генерировать дегидробензол из нагревания перекиси фталевой кислоты (Рис. 15. 15).

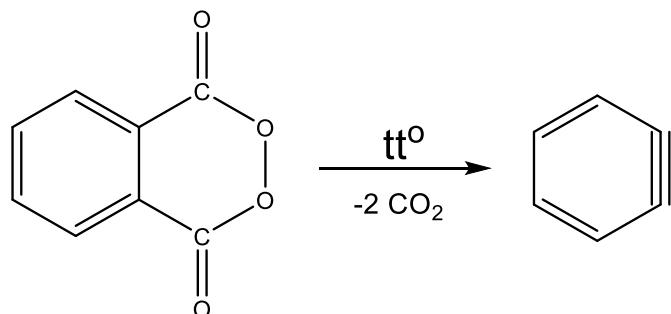


Рис. 15. 15. Синтез дегидробензола из перекиси фталевой кислоты.

Строение дегидробензола

Электронные орбитали "тройной" связи фактически не перекрываются и поэтому длина связи "C≡C" равна 1,349 Å (Рис. 15. 16) больше чем связь настоящая C≡C в алкинах 1,2 Å. Пара электронов которая образует "тройную" связь не входит в ароматическую систему и правилу Хюккеля эта частица удовлетворяет. Энергетическим критерием мы воспользоваться не можем. Чередование длин связей начинает выходить за рамки дозволенного. Поэтому непонятно ароматическая она или нет.

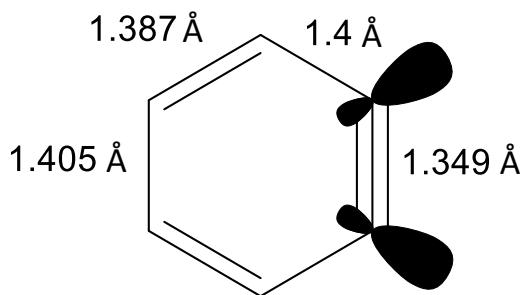


Рис. 15. 16. Строение дегидробензола.

Реакция между 2-бром-1-метил-3-метоксибензола и KNH_2 , NH_3 (ж) не пойдет, бензин здесь образоваться не может (Рис. 15. 17).

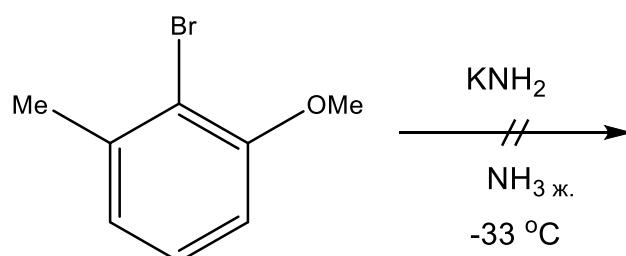


Рис. 15. 17. Реакция между 2-бром-1-метил-3-метоксибензола и KNH_2 не идет.

Медленная стадия – отрыв протона (если $\text{Hal}=\text{Br}, \text{I}$) или отрыв галогенид- аниона (если $\text{Hal}=\text{Cl}, \text{F}$). Отсюда – необычный ряд подвижности галогенов: $\text{Br} > \text{I} > \text{Cl} > \text{F}$.

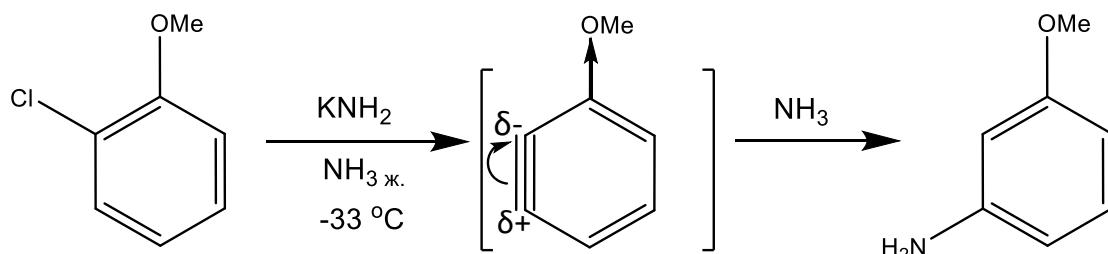


Рис. 15. 18. Нуклеофильное замещение в орто-хлоранизоле.

H_3 в орто-хлоранизоле пойдет через образование дегидробензола с отрывом хлора (Рис. 15. 18). Метокси группа проявляет в бензине $-\text{I}$ -эффект, не проявляет мезомерный эффект к "тройной" связи (нельзя нарисовать резонансную структуру так чтобы пара с кислорода участвовала в сопряжении с "тройной" связью). $-\text{I}$ -эффект метокси-группы поляризует "тройную" связь, так что в мета-положении появляется δ^+ , в этот углерод будет атаковать нуклеофил. Получится только один продукт – мета-производное.

Нуклеофильное замещение в присутствии меди

Если взять пара-хлортолуол и проводить его гидролиз в присутствии меди (металлический порошок, стружка, одновалентная медь), то условия НЗ будут менее жесткие и получится один пара-изомер. Механизм другой, гидролиз не через дегидробензол. Механизм сложный, до конца не установленный.

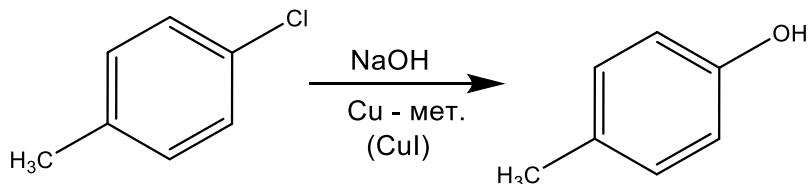


Рис. 15. 19. Нуклеофильное замещение в присутствии меди в пара-хлортолуоле.

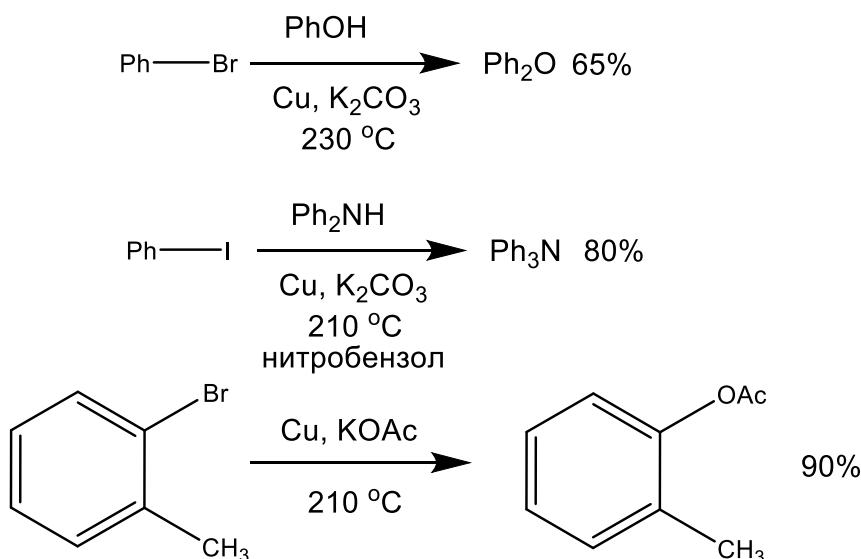


Рис. 15. 20. Нуклеофильное замещение в присутствии меди.

Механизм $S_{RN}1$.

Довольно редкий механизм. (Substitution radical nucleophilic, реакция 1ого порядка).

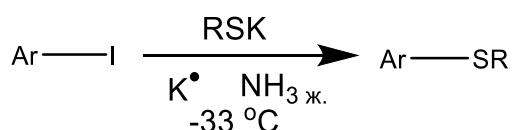


Рис. 15. 21. Реакция $S_{RN}1$.

Генерация анион-радикалов – электрический ток, или облучение, или металлический калий в жидким аммиаке.

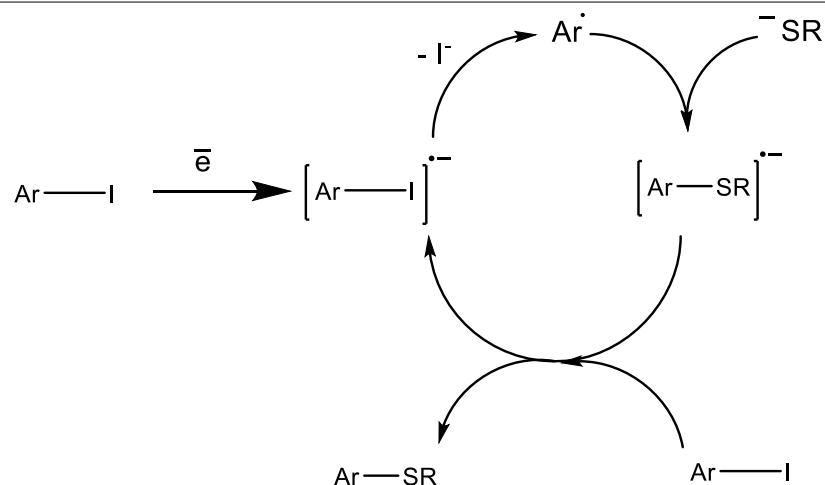


Рис. 15. 22. Механизм реакции $S_{RN}1$.

Реакционная способность $ArI > ArBr$. Хлориды не реагируют.

Самое распространенное применение — это реакция с енолятами (Рис. 15. 23).

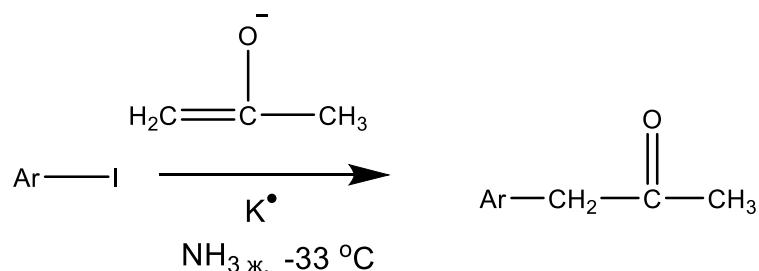


Рис. 15. 23. Реакция $S_{RN}1$ с енолятами.

Лекция 16. Нуклеофильное замещение в алифатическом ряду

Нуклеофильное замещение в алифатическом ряду

Типы реакций нуклеофильного замещения.

- 1) $Y^- + RX = YR + X^-$;
- 2) $HY^- + RX = RYH^+ + X^-$;
- более редкие случаи:
- 3) $Y^- + RX^+$, например, $Br^- + R_4N^+ = RBr + R_3N$;
- 4) $Y^- + RX^+$, например, $R_3N + R'SR''_2 = R_3NR''^+ + SR''_2$.

Нуклеофилы (Nu) – ионы, имеющие отрицательный заряд, или нейтральные молекулы, имеющие неподелённую пару электронов.

Уходящая группа - X. Субстрат - RX.

Нуклеофилы - анионы: Hal-, HO-, RS-, CN-, RCOO-, $RC\equiv C^-$, N_3^- и др.

Незаряженные нуклеофилы: H_2O , ROH , RNH_2 и др. амины, RSH , R_3P и др.

Уходящие группы: OH-, H_2O , Hal-, RSO_3^- и др.

Типы субстратов: $RHal$, R_2SO_4 , $ROTs$, $(RO)_2P=O$, редко $RCOOMe$.

Механизмы реакций

1. Происходит диссоциация субстрата с образованием R^+ и X^- . Далее R^+ вступает в реакцию с нуклеофилом и дает продукт RY . Лимитирующая стадия - диссоциация. Скорость реакции зависит от концентрации RX . Мономолекулярная реакция. S_N1 .
2. Нуклеофил атакует RX. При этом одновременно начинает завязываться связь $Y-R$ и разрывается связь $R-X$. Скорость реакции зависит от концентрации Y и от его природы (как умеет атаковать), и от концентрации RX. Бимолекулярная реакция. S_N2 .

Чаще всего молекулярность реакции и её порядок совпадают. Порядок — это степень в которую нужно взвести концентрацию реагента, чтобы получить прямопропорциональную зависимость скорости от концентрации.

Примеров реакций третьего порядка достаточно мало, в частности, это окисление окиси азота кислородом.

Энергетический профиль реакций S_N1 . Есть локальный минимум - образование интермедиата – катиона (Рис. 16. 1).

Энергетический профиль реакций S_N2 . Нет интермедиата. Есть только переходное состояние (Рис. 16. 1).

Интермедиат можно зафиксировать, переходное состояние - нельзя.

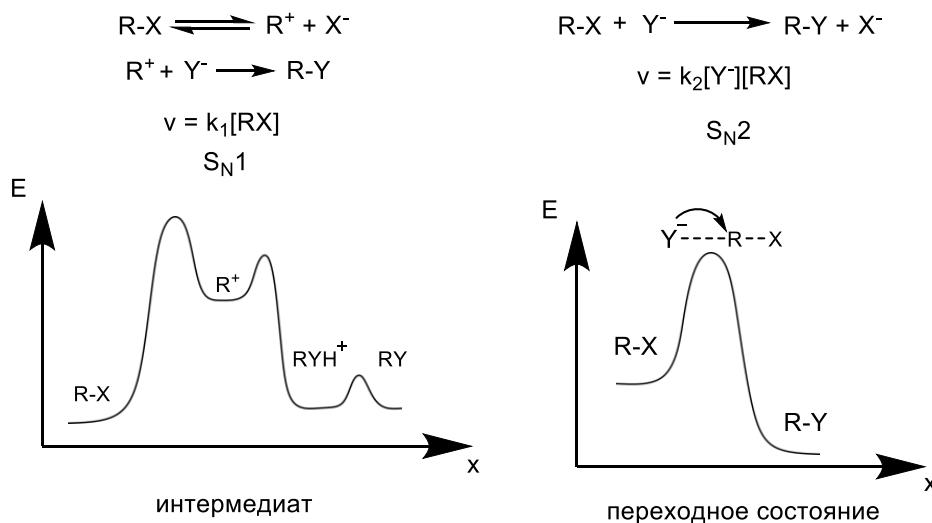


Рис. 16. 1. Энергетические профили реакций S_N1 и S_N2 .

Природа растворителя

Самый лучший растворитель для S_N1 реакций это H_2O (большая диэлектрическая проницаемость и удобный растворитель), не растворяет органические субстраты, поэтому чаще всего используют 80%-HCOOH/20% H_2O или водный спирт (метанол, этанол). Также водный ацетон или водный диоксан.

Вода сольватирует и катионы, и анионы.

Для S_N2 реакций плохо если растворитель хорошо сольватирует и катион, и анион. Нужно чтобы хорошо сольватировал только катион. Анион - реакционная частица, сольватируя его мы понижаем его реакционную способность. Ненужна сольватация аниона. Хорошие растворители для S_N2 : ацетон, диоксан, эфир. Ещё лучше: ацетонитрил, ДМФА, ДМСО, ГМФТА (гексаметилфосфортриамид). Такие растворители называются полярными аprotонными.

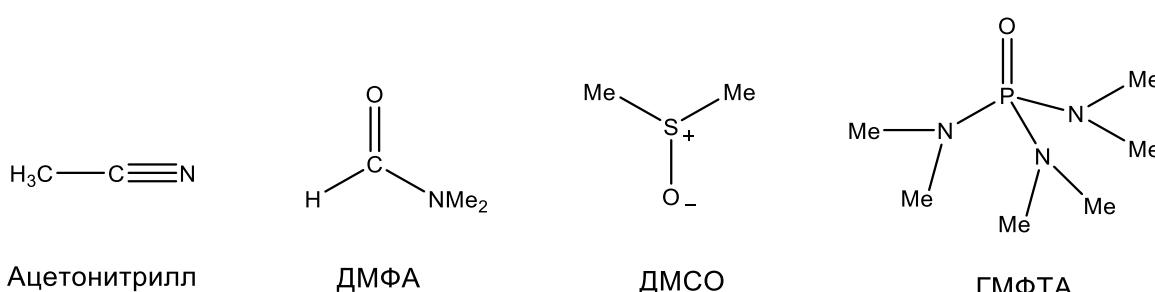


Рис. 16. 2. Полярные аprotонные растворители.

Пространственные факторы

Для S_N1 реакций пространство не должно влиять очень сильно. Самое главное для диссоциации – это образование более стабильного катиона. Стабильность катионов уменьшается в ряду: $t\text{Bu}^+ > i\text{Pr}^+ > \text{Et}^+ > \text{Me}^+$.

Для S_N2 реакций, когда одновременно подходит нуклеофил и уходит X , важно насколько легко можно подойти к субстрату, причем подойти "с тыла". Атака в S_N2 с тыла, поэтому $\text{MeBr} > \text{EtBr} > i\text{PrBr} >> t\text{BuBr}$.

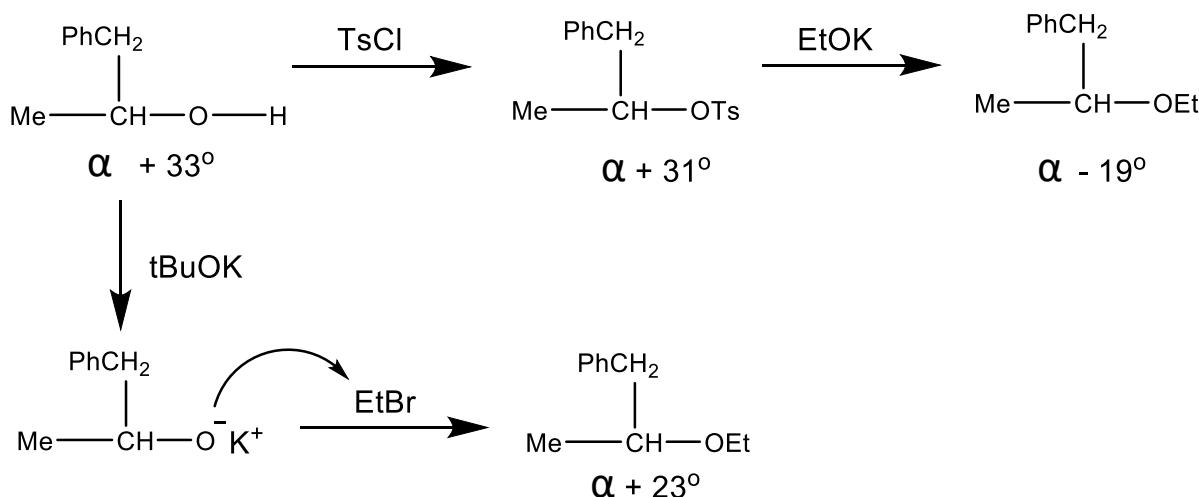


Рис. 16. 3. Примеры S_N1 и S_N2 реакций.

В S_N2 реакции тетраэдрический sp^3 -углерод подвергается атаке с тыла. После ухода уходящей группы меняется конфигурация молекулы (Рис. 16. 4). Заметить это можно тогда, когда углерод был хиральным. Первым это обнаружил Вальден. Процесс называется вальденовское обращение.

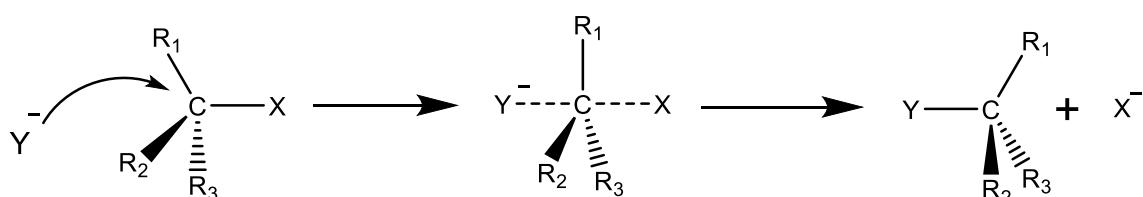


Рис. 16. 4. Механизм S_N2 реакции.

В S_N1 реакции уходит анион, получается плоский катион. Новый анион может подойти с двух сторон, получится два энантиомера. Если исходный был хиральным, то в результате реакции получился рацемат (процесс рацемизация - Рис. 16. 5).

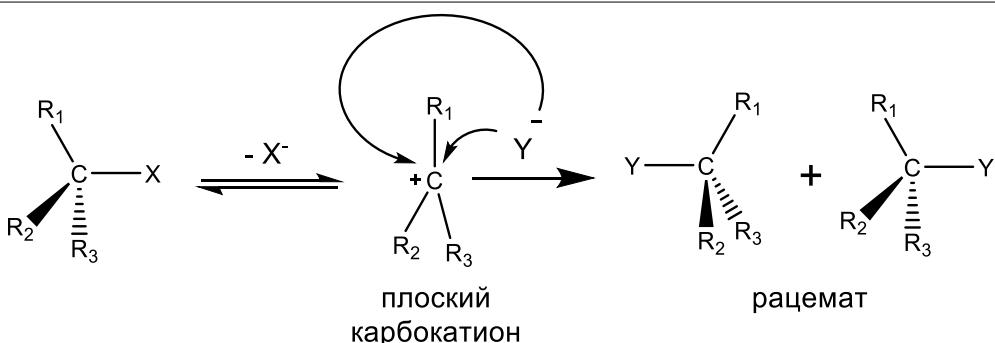


Рис. 16. 5. Механизм S_N1 реакции.

Атака при S_N2 реакции может происходить только с тыла, поскольку в реакции происходит взаимодействие В3МО нуклеофила и НСМО субстрата (Рис. 16. 6).

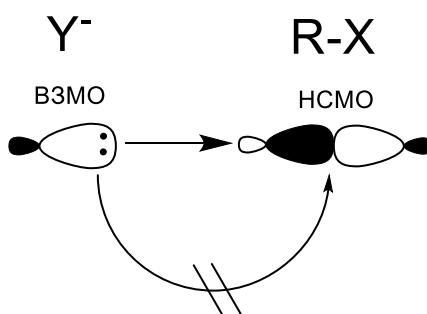


Рис. 16. 6. взаимодействие В3МО нуклеофила и НСМО субстрата.

Рассмотрим реакцию Финкельштейна:

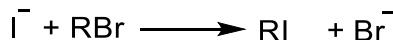


Таблица 16. 1. Зависимость скорости S_N2 реакции от природы R в реакции Финкельштейна.

	MeBr	EtBr	iPrBr	tBuBr
Скорость	145	1	0,02	10^{-6}

Реакция Финкельштейна - хороший метод синтеза иодидов. tBuBr реагировать не будет, iPrBr будет реагировать очень плохо. Поскольку в реакции S_N2 нуклеофил подходит с тыла, то чем больше пространственных препятствий будет в молекуле, тем хуже пойдет реакция.

Таблица 16. 2. Зависимость скорости S_N2 реакции от природы R в реакции Финкельштейна

	EtBr	PrBr	iBuBr	Неопентилбромид
Скорость	1	0,82	0,1	10^{-5}

Разветвление при втором атоме углерода так же влияет на скорость реакции S_N2 . В неопентиле атака с тыла будет лучше всего происходить, когда будет заслоненная конформация, которая менее энергетически выгодна.

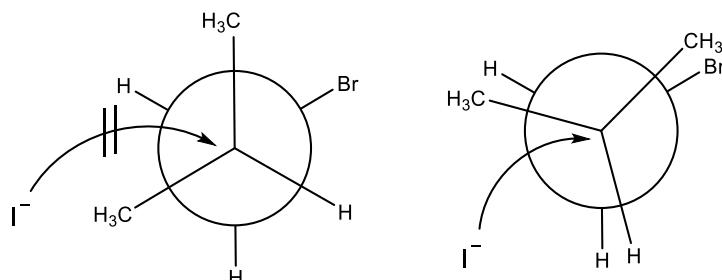


Рис. 16. 7. Конформации Ньюмана для неопентилбромида. Слева – заторможенная, справа – заслоненная конформация.

Скорость реакций S_N1 также зависит от строения радикала. Только в этом случае третичный катион будет устойчивее чем вторичный и чем третичный, и поэтому скорость реакции с $t\text{BuBr}$ будет на несколько порядков выше чем с MeBr .

Таблица 16. 3. Зависимость скорости S_N1 реакции от природы R .

	MeBr	EtBr	iPrBr	$t\text{BuBr}$
Скорость	1	1	10	10^6

Таблица 16. 4. Зависимость относительной скорости реакций S_N1 сольволиза в метаноле.

Сольволиз в метаноле	1	10^{-3}	10^{-6}	10^{-9}

Сольволиз - реакция с растворителем. Чаще всего реакции S_N1 это реакции сольволиза.

Адамантилхлорид реагирует медленно по S_N1 , поскольку чтобы был стабильный катион, он должен быть плоским, в этом соединении это сделать сложно.

S_N2 провести у таких соединений невозможно, поскольку нельзя подойти с тыла.

Для неопентилхлорида S_N1 и S_N2 реакции провести очень сложно. Можно провести сольволиз в MeOH в присутствии AgNO_3 , будет происходить перегруппировка (Рис. 16. 8). Реакция непрепартивна.

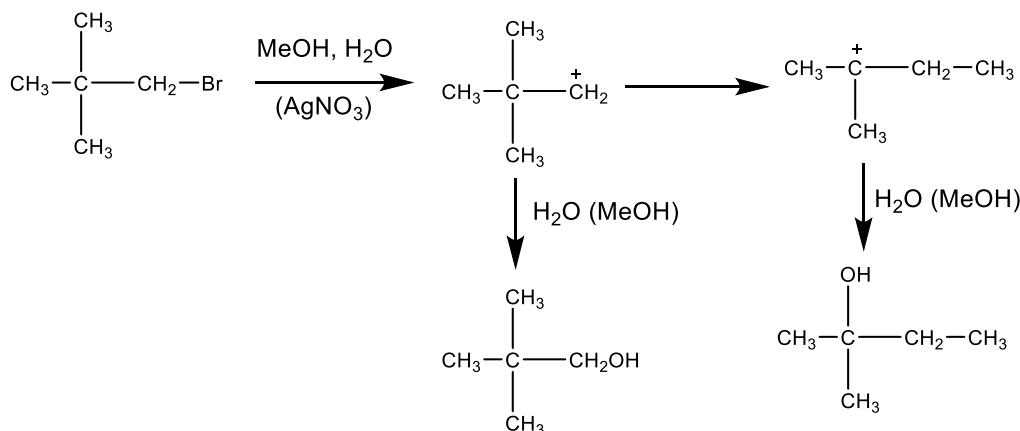


Рис. 16. 8. Реакция сольволиза неопентилхлорида.

Арилгалоген и винилгалоген не будут реагировать по S_N1 (очень плохие катионы) и S_N2 (атака с тыла невозможна).

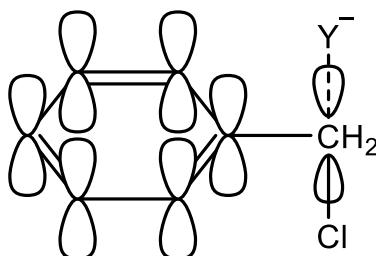


Рис. 16. 9. Интермедиат хлортолуола в реакции S_N2 .

Хорошо реагируют и по S_N1 и по S_N2 радикалы алильного и бензильного типа. В S_N1 есть делокализация "+". Если проводим S_N1 реакцию с кротилхлоридом, то получим два продукта. В бензилхлориде только 1 продукт, поскольку нельзя нарушать ароматичность кольца. При S_N2 в бензильном радикале (Рис. 16. 9) происходит дополнительная стабилизация интермедиата за счет того, что завязывающаяся и разрыхляющаяся орбитали находятся параллельно электронным орбиталям бензольного кольца.

Таблица 16. 5. Относительные скорости реакции Финкельштейна: $I + RBr$ (ацетон)

R=	Pr	Allyl	бензил	Эфирхлоруксусной кислоты	Хлорацетофенон
Скорость относительная	1	90	250	160	320

Резюме:

Если R-Me, первичный, то будет S_N2.

Если R-третичный, то только S_N1.

Если R - вторичный, то может быть S_N1 и S_N2, в зависимости от растворителя и условий реакции.

Если есть водный растворитель и нет заряженного нуклеофила, скорее всего S_N1.

Если гидроксил или заряженный анион, то скорее всего S_N2, даже если водный раствор (например, водный спирт и щелочь).

Таблица 16. 6. Механизмы реакций Н3 для различных производных бензола.

	Пара-нитробензилхлорид	Бензилхлорид	Пара-метоксибензилхлорид
Механизм реакции	S _N 2 Нитрогруппа имеет -M, -I эффект - повышает δ+, дестабилизирует катион.	S _N 1 и S _N 2	S _N 1 Метокси-группа имеет +M, (-I) эффект - понижает δ+, стабилизирует катион.

Нуклеофильность и основность

Часто чем более сильное основание, тем больше δ-, тем более активно оно может реагировать, особенно если оно заряжено.

Основность рассчитать не сложно, нуклеофильность рассчитать нельзя. Нуклеофильность зависит с каким галогенидом, в каком растворителе мы проводим опыт.

Основность – это реакционная способность по отношению к протону.

Нуклеофильность – реакционная способность по отношению к δ+ на углероде. Чтобы "дотянуться" до δ+ на углероде нужна такая пара в нуклеофиле, которая легко поляризуется, поэтому основность и нуклеофильность коррелируют не всегда.

Например, Cl⁻ и I⁻, более слабая кислота HCl, значит более сильное основание Cl⁻. I⁻ в большинстве реакций более сильный нуклеофила, потому что он легко поляризуется. Нуклеофильность уменьшается в ряду I⁻> Br⁻> Cl⁻> F⁻.

Анион RO⁻ и RS⁻, сера большая, легко поляризуемая, поэтому RS⁻ более сильный нуклеофила.

Таблица 16. 7. Кислотность и основность сопряженных анионов

	pKa
HSbF ₆ (самая сильная кислота, самый плохой анион)	-12
HІ (основность маленькая, анион-нуклеофил хороший)	-10
H ₂ SO ₄ (анион-плохой нуклеофил)	-9
HBr (анион-плохой нуклеофил)	-9
HCl (анион-плохой нуклеофил)	-7
HF (более сильное основание, но анион - плохой нуклеофил)	3.2
H ₂ O (анион- хороший нуклеофил)	15.7
EtOH (анион- хороший нуклеофил)	16

Часто чем больше основность, тем лучше нуклеофильность, но не всегда.

Таблица 16. 8. Ряды нуклеофильности для реакции MeBr с нуклеофилом

H ₂ O	NO ₃ ⁻	F ⁻	SO ₄ ²⁻	AcO ⁻	Cl ⁻
1	10	100	500	700	1000
Br ⁻	N ₃ ⁻	OH ⁻	PhNH ₂	SCN ⁻	I ⁻
7000	10 ⁴	2·10 ⁴	3·10 ⁴	6·10 ⁴	10 ⁵
CN ⁻	SO ₃ ²⁻	S ₂ O ₃ ²⁻			
10 ⁵	2·10 ⁵	3·10 ⁶			

Амин- хороший нуклеофил, амид-плохой.

В полярных аprotонных растворителях (MeCN, ДМФА, ДМСО, ГМФТА) нуклеофильность уменьшается в ряду F⁻ > Cl⁻ > Br⁻ > I⁻. Аprotонные растворители очень хорошо сольватируют катион, и не сольватируют анион.

Межфазный катализ

Как заставить NaCN который очень хорошо растворим в воде реагировать с AlkHal, который растворим в органической фазе? Если растворители не смешиваются, на поверхности раздела фаз реакция пойдет плохо, даже если будет эмульсия.

Для проведения реакции нам понадобится межфазный катализатор - в данном случае четвертичная аммониевая соль. Она растворима в органическом растворителе за

счет своего липофильного остатка, а в воде за счет того, что соединение ионное. Сначала четвертичная аммониевая соль реагирует с NaCN , "захватив" CN^- , переводит его в органическую фазу несольватированным. Далее он реагирует с RX , а соль возвращается в цикл. Это один из способов сделать голый анион.

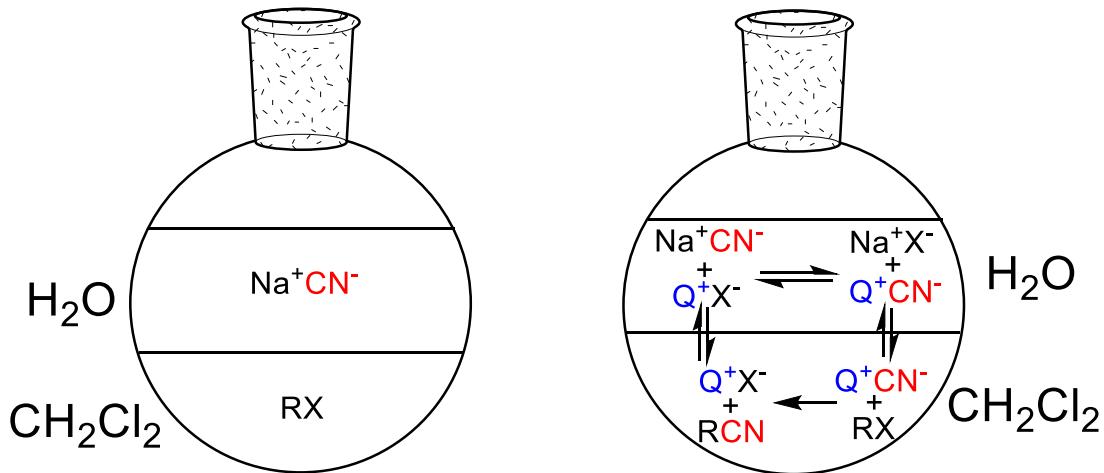


Рис. 16. 10. Межфазный катализ.

Лекция 17. Нуклеофильное замещение. Часть 1

Нуклеофильное алифатическое замещение

Реакции S_N1 и S_N2 – самые важные реакции в органической химии. На них разработана теория органической химии. Введены понятия о нуклеофиле, нуклеофильности, основании, растворителя и пр.

Особенность реакций алифатического $H3$ – **содействие**.

В основном проводят реакции S_N2 , S_N1 реакции проводятся очень редко.

S_N2 реакция простая, но есть много факторов которые влияют на реакционную способность. Один из таких факторов – субстрат.



Рис. 17. 1. S_N2 реакция.

RX – это субстрат. В зависимости от R и от X реакции могут иметь разные скорости. Скорость реакции очень важный параметр, он определяет можно ли вообще поставить реакцию. Если она слишком медленная мы недождемся, когда она закончится.

В зависимости от R реакции делятся на очень быстрые, когда $R = Me, PhCH_2-$, $Allyl-$, не очень быстрые (приходится ждать много времени), когда $R_{\text{перв.}}$, очень медленные, когда $R_{\text{втор.}}$, никак не реагируют когда $R_{\text{третич.}}$.

В основном мы имеем дело со вторичным и первичными R .

Также управлять реакционной способностью можно с помощью растворителя и уходящей группы. Но это не всегда возможно.

Тогда можно облегчить процесс другим способом. Рассмотрим реакцию Рис. 17. 2. Хлор – хорошая уходящая группа. Но самая плохая в ряду галогенов. Также намного хуже, чем тозилат. При этом хлор самый дешевый из них. Цианид- нуклеофил средней силы, при действии на RCl получается нитрил карбоновой кислоты. Но такая реакция очень медленная. Даже при использовании хороших растворителей. Существует правило: хорошая уходящая группа – это плохой нуклеофил. Бывают исключения, например, иодид-ион, который является очень хорошей уходящей группой и хорошим нуклеофилом. Добавив в реакционную смесь I^- , пойдет реакция RCl с I^- . Иодид обладает более высокой реакционной способностью и тогда реакция с цианидом пойдет гораздо быстрее. Достаточно небольшой добавки иодида (Рис. 17. 2). Получается многократное ускорение реакции. Если посмотреть энергетический профиль этой реакции, то можно увидеть, как иодид-анион понижает энергетический барьер реакции (Рис. 17. 2).

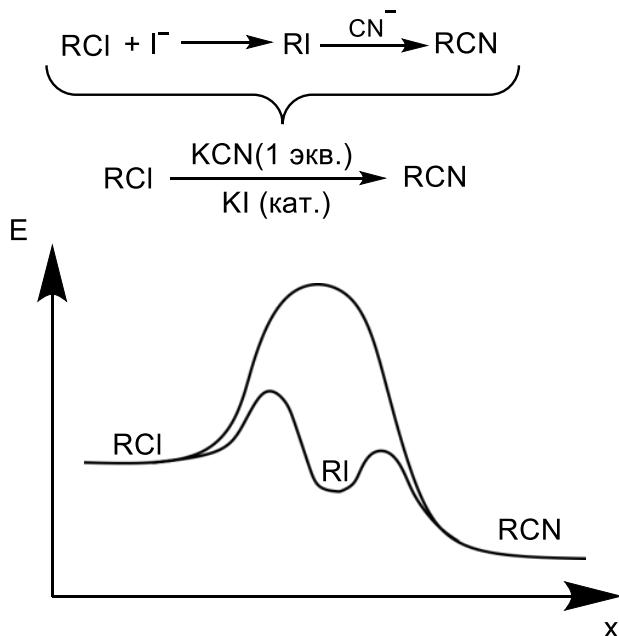


Рис. 17. 2. Повышение скорости S_N2 реакции и энергетический профиль исходной и катализируемой реакций.

В итоге в этой реакции содействие оказывает иодид-ион, т.е. нуклеофил более реакционной способности. Это явление ещё называют нуклеофильным катализом. Данный прием неуниверсален.

Рассмотрим другой пример. Превращение спиртов в хлорпроизводные с помощью $SOCl_2$ (Рис. 17. 3). Это S_N2 реакция.



Рис. 17. 3. Синтез хлорпроизводных из спиртов.

Механизм такой реакции достаточно простой. Вначале образуется эфир полухлорангидрида сернистой кислоты. Далее хлорид атакует R и замещает уходящую группу.

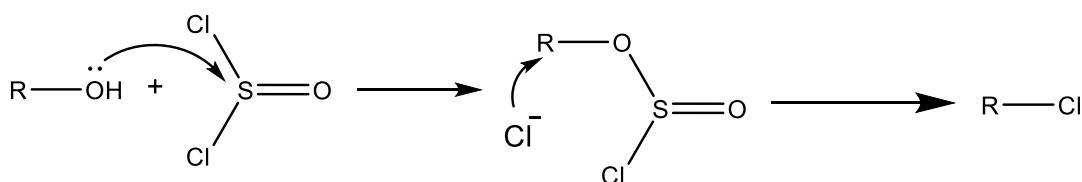


Рис. 17. 4. Механизм взаимодействия спирта с $SOCl_2$.

Реакция S_N2 протекает со 100% обращением конфигурации. Пиридин добавляют для связывания соляной кислоты.

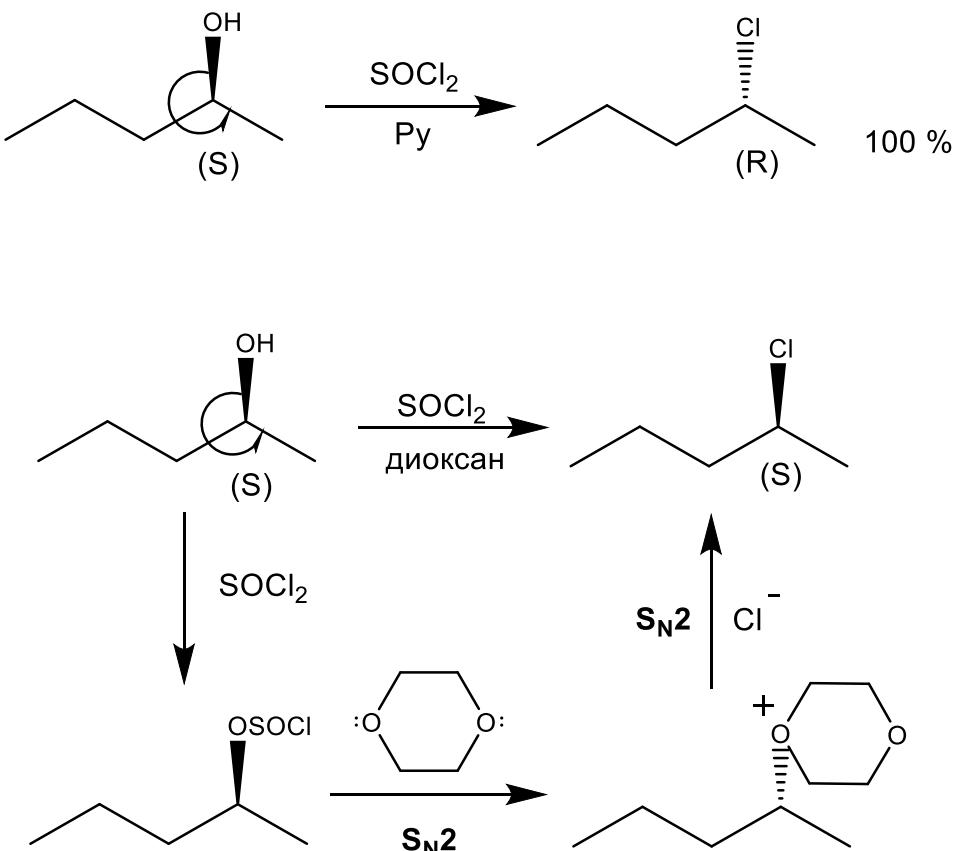


Рис. 17. 5. Обращение и сохранение конфигурации ROH при синтезе хлорпроизводных.

Если эту же реакцию (Рис. 17. 4) проводить в диоксане или в ТГФ (или др. эфир), то практически на 100% конфигурация сохраняется (Рис. 17. 5). В данном случае имеет место быть нуклеофильный катализ, т.е. содействие. Диоксан – очень слабый нуклеофил, как и ТГФ.

Скорость химической реакции зависит не только от реакционной способности, которая измеряется в константе химической реакции. Константа скорости – это константа которая задана для задана для данной реакции и обозначает реакционную способность реагентов. Также скорость химической реакции зависит от концентраций субстрата и нуклеофил. Если концентрация очень большая, то даже слабый нуклеофил может создать высокую скорость реакций. В данном случае диоксан, поскольку он растворитель, имеет самую большую концентрацию. В малополярных растворителях концентрация ионов очень низкая (скорее всего это будут не ионы, а ионные пары с очень низкой реакционной способностью). Диоксан – слабый нуклеофил, но его в реакции много. А хлорида чтобы создать нормальное S_N2 замещение мало. Поэтому вначале происходит реакция с диоксаном – S_N2 реакция. Происходит обращение.

Возникли новый субстрат и новая уходящая группа. Нейтральная молекула всегда лучше, чем ион, поэтому диоксан хорошая уходящая группа. Реакционная способность такой частицы достаточно велика и ей достаточно хлорида, который есть в реакционной системе. На самом деле в дикосане не Cl^- , а ионная пара HCl , с очень малой степенью ионности и с пониженной реакционной способностью. В итоге прошло две $\text{S}_{\text{N}}2$ реакции, т.е. двойное обращение конфигурации – сохранение конфигурации.

Данные реакции скорее теоретические, чем практические.

Внутримолекулярное содействие

Рассмотрим реакцию между хлорпроизводным и OH^- . В первом случае реакция идет очень медленно и есть побочные продукты. Заменим $-\text{CH}_3$ группу на $-\text{OMe}$. Метокси-группа имеет отрицательный индуктивный эффект. Структура субстрата не изменилась, при этом скорость реакции увеличилась в несколько раз.

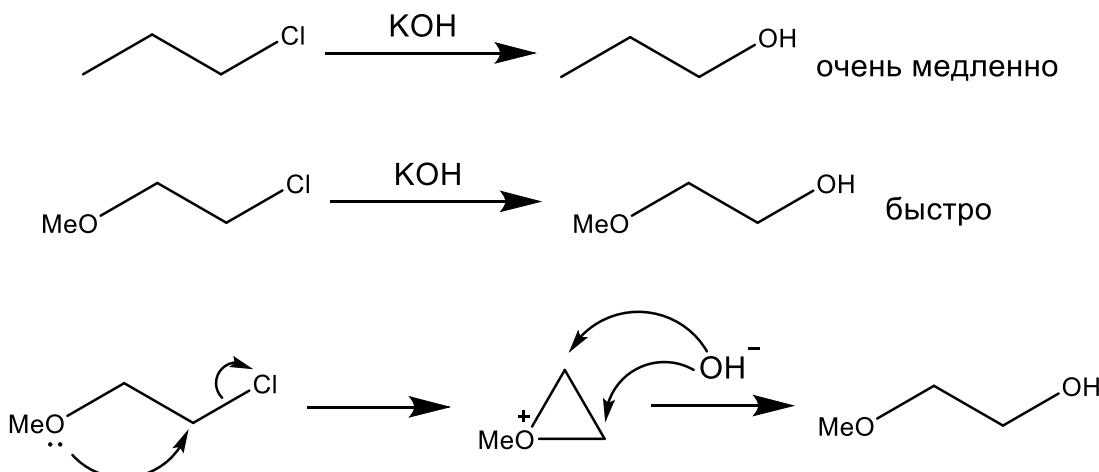


Рис. 17. 6. Пример и механизм внутримолекулярного содействия в H_3 .

Посмотрим на субстрат $\text{MeO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$. Кислород это нуклеофил. В результате внутримолекулярного содействия метокси-группа атакует углерод и происходит $\text{S}_{\text{N}}2$ реакция с вытеснение хлора и образованием трехчленного цикла. Такие циклы напряжены, поскольку sp^3 -гибридный атом углерода имеет угол 109° , в трехчленном цикле угол намного меньше. Поскольку в молекуле находятся рядом нуклеофил и реакционный центр цикл может образоваться. Похожие циклы встречались, когда рассматривали присоединение брома к двойной связи. Цикл легко раскрывается под действием гидроксид иона по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$.

Такую гипотезу можно обосновать, взяв в качестве субстрата целый ряд похожих соединений с разной длинной цепи и посмотреть где эффект есть, а где его нет. Внутреннее содействие работает только в трех случаях: когда образуется трехчленный, пятичленный и шестичленный циклы (Рис. 17. 7).

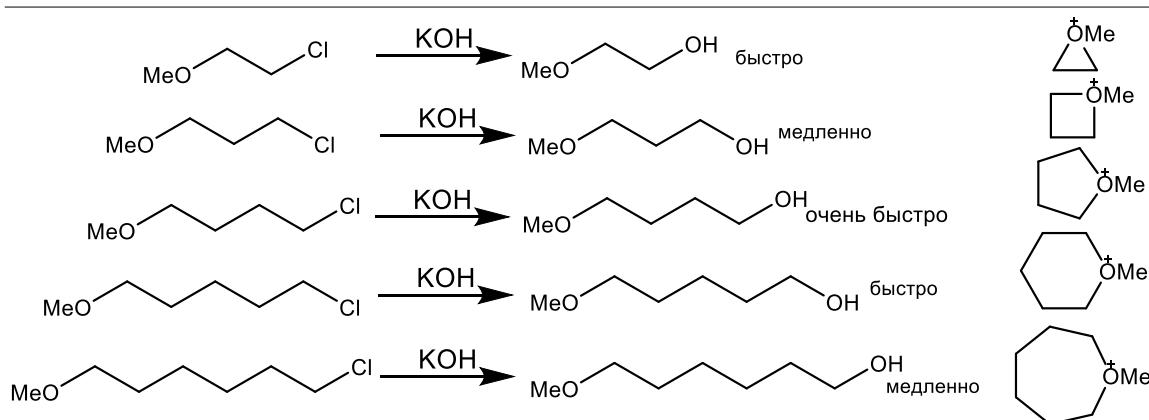


Рис. 17. 7. Скорость реакции в зависимости от длины цепи. Справа промежуточные соединения.

Как можно экспериментально доказать эффект внутреннего содействия?

Для этого можно ввести дейтериевую метку в соединение. Атом дейтерия принципиально не изменяет реакционную способность молекул. Конечно есть изотопный эффект, но очень незначителен.

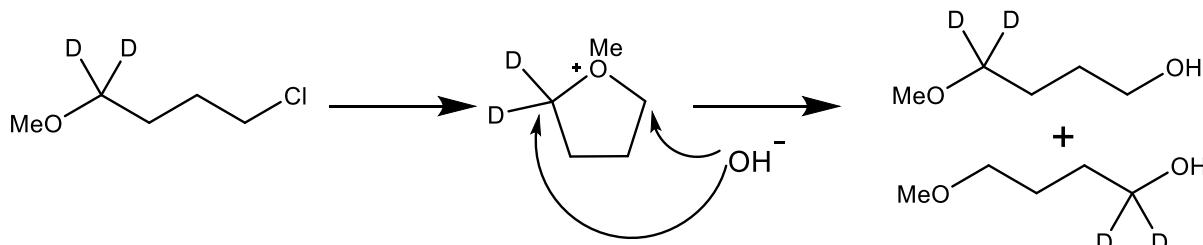


Рис. 17. 8. Внутримолекулярное содействие вдейтерированном соединении.

Гидроксильная группа с равной вероятностью атакует оба положения (Рис. 17. 8). Получается два продукта. Происходит расплазание метки. Или рандомизация.

Какой нуклеофил может участвовать во внутримолекулярном содействии?

Любой атом содержащий p-электроны в виде неподеленной пары или кратной связи может участвовать во внутримолекулярном содействии.

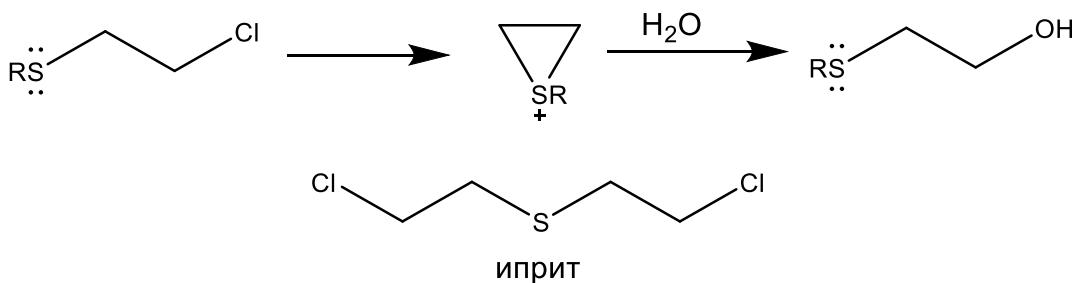


Рис. 17. 9. Внутримолекулярное содействие в серосодержащих соединениях и иприт.

Сера более сильный нуклеофил чем кислород, поэтому соединения $RS-CH_2-CH_2Cl$ более склонны к внутримолекулярному содействию. Субстраты с содействием намного более реакционноспособны чем обычные субстраты Н3, особенно когда содействие ярко выражено. Такие субстраты способны реагировать даже с самыми слабыми нуклеофилами как вода, спирты, карбоновые кислоты и др.

Слабыми нуклеофилами также являются белки и азотистые основания РНК и ДНК и др. Нуклеофилы описанные ранее способны алкилировать соединения, находящиеся в живом организме. Все сильные алкилирующие агенты – это канцерогены, мутагены. Самое ужасное отравляющее вещество, которое использовалось в войне – это иприт (Рис. 17. 9). Иприт – легко синтезируется, обладает высокой нуклеофильной способностью, проникает внутрь организма не только через дыхательные пути, но и через кожу. Иприт алкилирует всё в организме. По-другому его называют горчичным газом (имеет запах горчицы). Явное его действие наступает не сразу, появляются нарыва и внутри, и снаружи организма. Иприт может полимеризоваться (похож на янтарь).

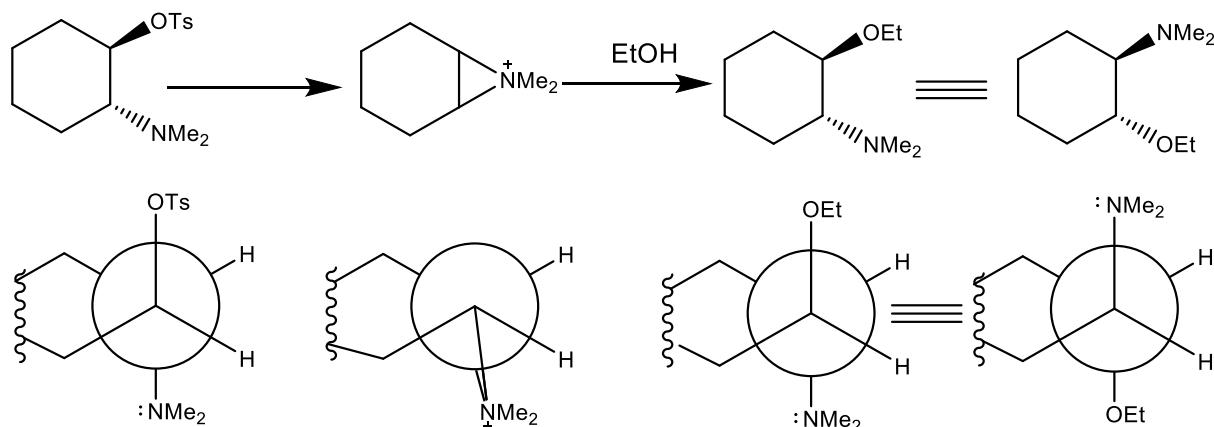


Рис. 17. 10. Стереохимия внутримолекулярного содействия.

Для определения стереохимии реакции с внутримолекулярным содействием лучше всего использовать циклические соединения, например, производные циклогексана. Также для таких соединений можно нарисовать проекцию Ньюмана, в которой видно изменение конфигурации молекулы (Рис. 17. 10).

В реакции как был транс-изомер так и остался транс-изомер. Конфигурация в реакциях содействия сохраняется. Произошло два S_N2 замещения.

Кто еще может участвовать в содействии? Непредельная группа. Например, двойная связь – химия очень сложная (неклассический карбокатион). Рассмотрим более простой случай, когда содействие оказывает ароматическое кольцо (Рис. 17. 11). Данный субстрат плохой для Н3, поскольку он вторичный и сильно разветвленный. В случае классического Н3 такой субстрат реагировал бы очень медленно. Уксусная кислота

очень слабый субстрат. Нуклеофилом, который вытесняет уходящую группу $-OTs$ является все бензольное кольцо. У ароматического кольца есть p -орбитали, которые образуют π -систему, они и участвуют в атаке с вытеснением $-OTs$. Связь образовалась за счет того, что ароматическое кольцо превратилось в σ -комплекс.

Любая реакция нуклеофильного замещения является реакцией электрофильного замещения. Потому что в реакции нуклеофильного замещения участвует и электрофил, и нуклеофил. Электрофил относительно нуклеофила осуществляет реакцию электрофильного замещения. И наоборот.

С точки зрения уходящей группы бензольное кольцо это нуклеофил, происходит нуклеофильное замещение. А с точки зрения бензольного кольца происходит электрофильное замещение и образуется σ -комплекс. Интермедиат не оптически активен и поэтому при раскрытии цикла образуется два энантиомера (рацемизация).

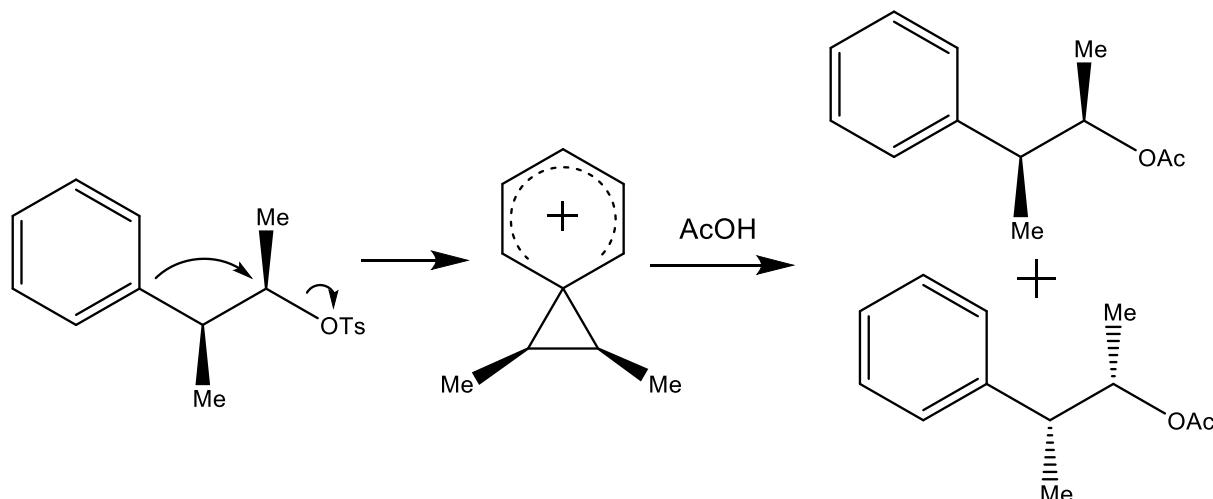


Рис. 17. 11. Содействие с участием бензольного кольца в реакциях НЗ.

Лекция 18. Нуклеофильное замещение. Часть 2

Нуклеофильное замещение в алифатических соединениях

Чтобы получить из изопропилхлорида изопропиловый спирт нужно взять щелочь – это реакция S_N2 , а если просто изучить реакцию (сольволиз), как она идет и с какой скоростью, то S_N1 .

Стереохимию на данном примере наблюдать невозможно, поэтому нужно сделать асимметрический углерод. Если $R =$ метил, то угол незначительно измениться, неудачный пример. Чаще всего для изучения НЗ использовали α -хлорэтилбензол. В этом случае получается бензильный радикал, который может реагировать по S_N1 и по S_N2 , даже если там нет метила. Если есть активный нуклеофил скорее всего будет S_N2 . Так же можно ориентироваться на углы поляризации света.

Если идет реакция, которая затрагивает асимметрический атом углерода, то может быть инверсия. В противном случае инверсии не будет.

Рассмотрим пример:

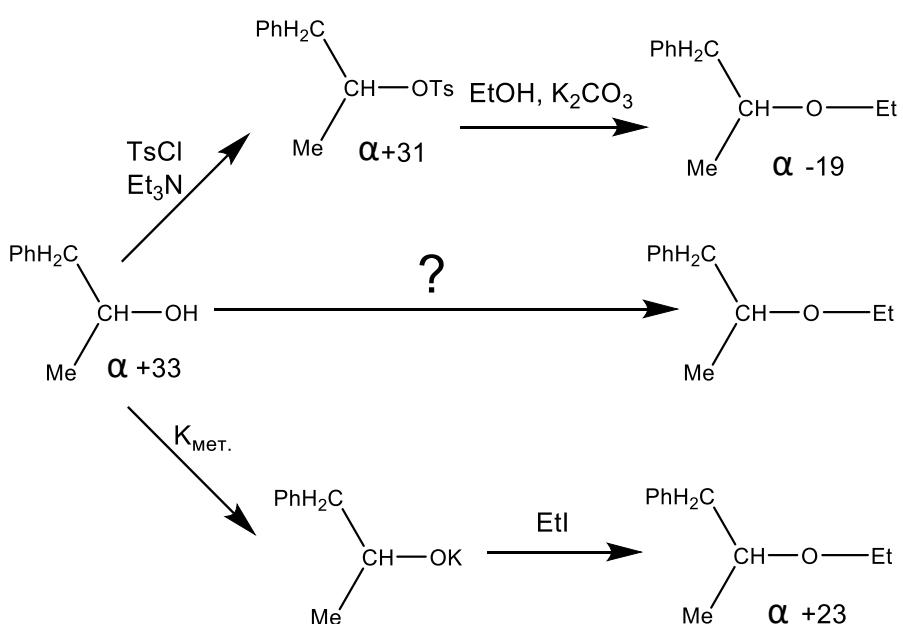


Рис. 18. 1. Реакции с β -гидроксипропилбензолом.

Из β -гидроксипропилбензола сделать его этиловый эфир (Рис. 18. 1). Это можно сделать двумя способами:

1. Подействовать на спирт ($\alpha=+33$) тозилхлоридом в присутствии основания. Тозилат хорошая уходящая группа. Далее на тозиловый эфир ($\alpha=+31$) действуем этиловым спиртом/ K_2CO_3 (нужен для создания алкоголята) или EtO^- . Произошла реакция S_N2 . Значит угол у продукта будет противоположный $\alpha=-19$. Угол меньше по модулю чем исходный поскольку во

время реакции могло пройти неполное обращение или конечное вещество во время измерения было не до конца очищено (загрязнен не хиральным соединением).

2. С помощью металлического калия получить соль спирта и подействовать иодистым или бромистым этилом. Образование алкоголята и реакция с иодистым этилом не затрагивает конфигурацию асимметрического атома углерода. И получается этиловый эфир исходного соединения с $\alpha=+23$.

Роль растворителя

1. Реакция S_N1 предполагает диссоциацию. Диссоциация протекает легко в полярных и в таких растворителях, которые могут сольватировать и катион и анион. Растворители: HCOOH , AcOH , EtOH , H_2O .

Таблица 18. 1 Скорость реакции гидролиза третбутилхлорида.

Растворитель	H_2O	HCOOH	AcOH	EtOH
Относительная скорость	$3,3 \cdot 10^5$	12000	9	1

Скорость гидролиза третбутилового спирта в воде (1м) и EtOH (100%) примем за 1, тогда скорость гидролиза в 50% H_2O и 50% EtOH равна 30000. Во втором случае более сольватированная среда.

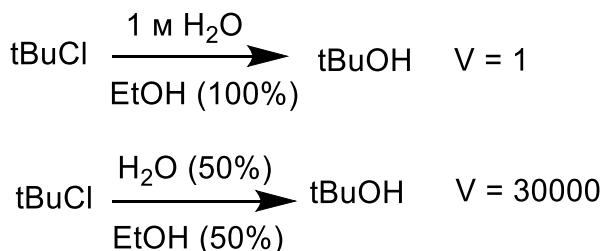


Рис. 18. 2. Относительная скорость гидролиза третбутилхлорида.

2. Реакция S_N2 . Скорость реакции:

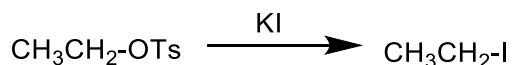


Рис. 18. 3. Пример S_N2 реакции.

Таблица 18. 2. Зависимость относительной скорости реакции S_N2 от растворителя.

Растворитель	HCOOH	AcOH	EtOH	ДМСО
Относительная скорость	0,064	0,0026	0,1	1

ДМСО очень хорошо сольватирует катионы за счет О- и очень плохо сольватирует анионы (Рис. 18. 4). При этом он имеет высокую диэлектрическую проницаемость.

Полярные аprotонные растворители

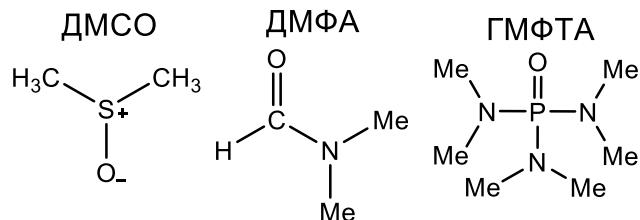


Рис. 18. 4. Некоторые полярные аprotонные растворители.

Классические полярные аprotонные растворители: ацетон, ДМФА, ацетонитрил, ДМСО, ГМФТА. Такие растворители имеют большие значения диэлектрической проницаемости и дипольного момента.

Таблица 18. 3. Некоторые характеристики растворителей.

Растворитель	Температура кипения, °C	Диэлектрическая проницаемость	Дипольный момент
Ацетон	58	21	2,88
ДМФА	153	38	3,82
Ацетонитрил	82	37,5	3,92
ДМСО	189	46,7	3,96
Вода	100	80	1,85
Уксусная кислота	118	58	1,41
Муравьиная кислота	101	6,2	1,85

Для того чтобы провести реакции S_N2 в полярных аprotонных растворителях, нужно их абсолютизировать или они должны содержать минимальные количества воды. Поскольку в присутствии воды способность таких растворителей ускорять реакцию S_N2 сильно понижается. Также эти растворители дорогие и имеют высокие температуры кипения, и смешиваются с водой.

В полярных аprotонных растворителях обращается ряд нуклеофильности: $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$, поскольку нет сольватации аниона.

S_N1 в полярных протонных растворителях – очень сильное ускорение. S_N2 в полярных протонных растворителях – очень сильное замедление. S_N2 в полярных аprotонных растворителях – очень сильное ускорение.

Повысить нуклеофильность нуклеофилов можно с помощью межфазного катализа. Цианид натрия – хороший нуклеофил и полезный для получения нитрилов и удлинения цепи на один атом углерода, хорошо растворим в воде. Алкилгалогенид хорошо растворим в органических растворителях. Водная и органическая фазы не смешиваются. Реакция на поверхности раздела фаз будет идти очень медленно. Можно добавить четвертичную аммониевую соль (бензил триметиламмоний бромид). За счет того, что у неё есть липофильный остаток эта соль хорошо растворима в органической фазе. В то же время — это соль, и она хорошо растворима в воде. NaCN с четвертичной аммониевой солью дает обратимо катион бензиламмония и цианид анион. Полученное соединение уже хорошо растворимо в органической фазе. В органической фазе цианид анион буквально становится «голым», у него нет сольватной «шубы», ему не мешает вода, и легко взаимодействует с алкилгалогенидом. Четвертичная аммониевая соль с Hal^- возвращается в водную фазу.

Крауны и криптанды

Крауны - циклические эфиры.

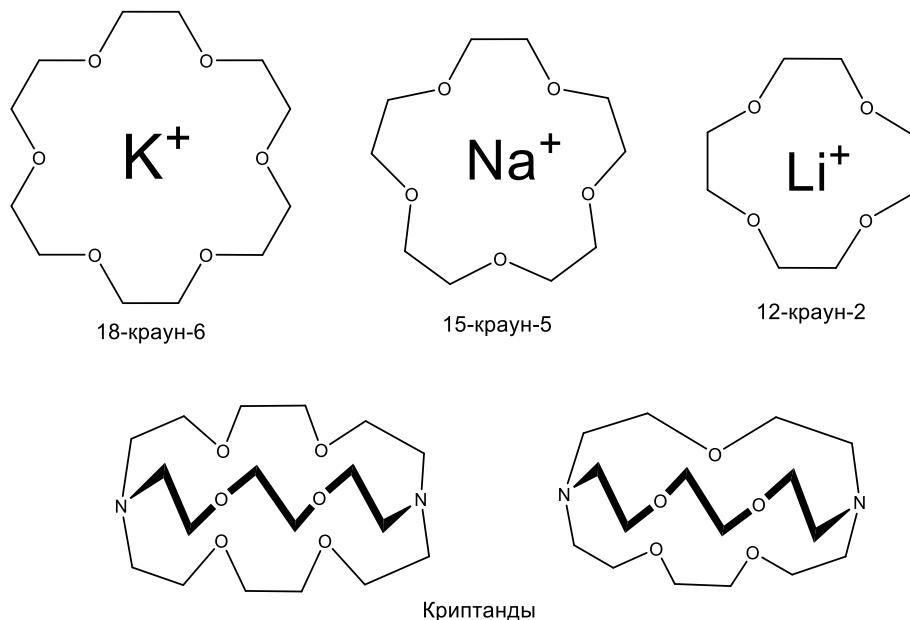


Рис. 18. 5. Краун-эфиры и криптанды.

18-краун-6, где 18 – это общее число атомов в этом цикле, а 6 число атомов кислорода. В 18-краун-6 размер полости хорошо подходит для иона калия. 15-краун-5 хорош для натрия. 12-краун-4 – для лития. 18-краун-6 также будет связываться с

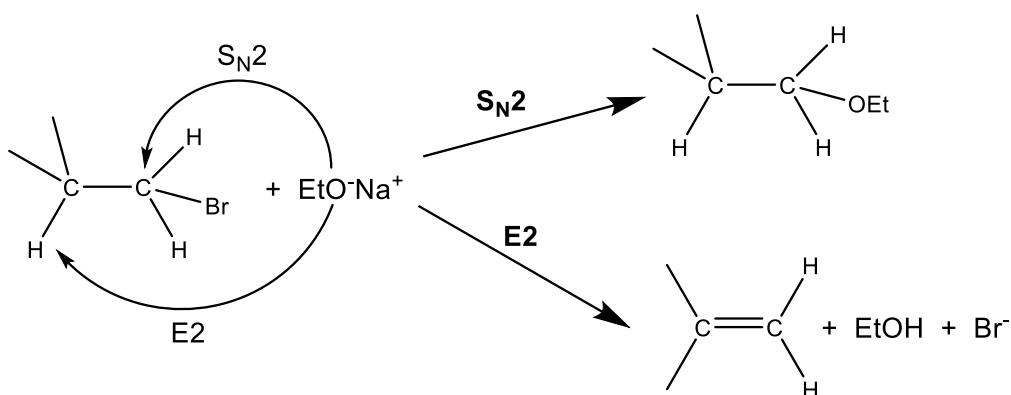
натрием или калием, только константа связывания будет меньше. 12-краун-4 калий скорее всего не войдет, но будет ассоциироваться сверху.

В качестве нуклеофила возьмем KCN в воде. Краун-эфир перетаскивает KCN в органическую фазу за счет того, что краун-эфир хорошо растворяется в органической фазе, он за собой тащит калий, а за калием идет анион, в данном случае CN^- . Т.е. краун-эфиры — это тоже межфазные катализаторы, но они дороже четвертичноаммониевых солей. Недостатком является их большая молекулярная масса.

Перманганат калия не растворяется в бензоле, но, если добавить 18-краун-6 будет растворяться.

Криптанды — «клетки», тризамещенные амины (Рис. 18. 5).

Нуклеофильность — реакционная способность по отношению к углероду, основность по отношению к водороду (способность отрывать протон).



Только $\text{S}_{\text{N}}2$:

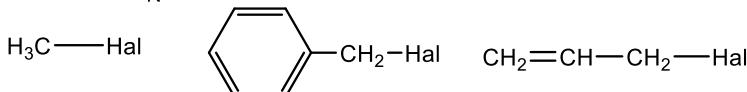


Рис. 18. 6. Конкуренция $\text{S}_{\text{N}}2$ и E2 реакций.

В некоторых реакциях одно и то же вещество может выступать и как нуклеофил, и как основание. Это проблематично. Например, EtONa может выступать в качестве нуклеофила (замещение бромида в $\text{S}_{\text{N}}2$ реакции, тогда продуктом реакции будет простой эфир) или основания (атаковать β -водород, оторвать его, пара уходит на углерод и уходит бром, продукт реакции — алкан). Когда EtONa или другое соединение выступает в качестве основание, то такие реакции называют реакциями элиминирования, обозначаются буквой E . Всегда S_{N} конкурирует с E , кроме тех случаев, когда нет β -водорода (метил, бензил, аллил). β -водород связан с углеродом, находящимся в β -положении от реакционного центра.

Таблица 18. 4. Жесткие и мягкие нуклеофилы.

Жесткие	Мягкие
1. Маленький (маленькая поляризуемость)	1. Большой (большая поляризуемость)
2. Заряженный	2. Нейтральный (но может быть и заряженный)
3. Основный (HY – слабая кислота)	3. Не основный (HY – сильная кислота)
4. Низкая энергия ВЗМО	4. Высокая энергия ВЗМО
5. Любит присоединяться к $\text{C}=\text{O}$ (большой заряд)	5. Любит углерод sp^3
6. RO^- , NH_2^- , MeLi и т.п.	6. RS^- , I^- , R_3P и т.п.

Рассмотрим реакцию взаимодействия $\text{CH}_3\text{I} + \text{MeOH}$ и примем скорость этой реакции за единицу.

Таблица 18. 5. Относительные скорости в реакции H_3 у CH_3I .

$\text{CH}_3\text{I} +$	MeOH	OH^-	$\text{NH}_2\text{OH}/\text{NH}_2\text{NH}_2$	Et_3N	CN^-
Скорость реакции в логарифмической шкале	1	6,5	6,6	6,7	6,7
Et_3As	I^-	HOO^-	Et_3P	PhS^-	PhSe^-
7,1	7,4	7,8	8,7	9,9	10,7
Ph_3Sn^-	$\text{Co}(\text{CO})_4^-$				
11,5	Еще больше				

NH_2OH и NH_2NH_2 – очень хорошие нуклеофилы за счет α -эффекта (влияние α -атома по отношению к реакционному центру, который повышает нуклеофильность реакционного центра). Также α -эффект проявляется в HOO^- , примерно в 10 раз более сильный нуклеофил чем OH^- . Чтобы повысить нуклеофильность OH^- , можно добавить перекись водорода и реакции пойдут быстрее. Et_3P очень хороший нуклеофил. Супернуклеофилы (больше 10): PhSe^- , Ph_3Sn^- .

Если восстановить водородом $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, то получится нестабильное соединение $\text{HCo}(\text{CO})_4$, анион еще более сильный нуклеофил. Аналоги кобальтсодержащих нуклеофилов есть в живых организмах – это витамин B12. За расшифровку структуры и

синтез, которого дали Нобелевскую премию. Нужен в маленьких количествах. Главная цель в организме — это перенос метила.

Уходящие группы

Как получить конкретное соединение RY:

Нужно взять исходное соединение RX, где X — уходящая группа и нуклеофил Y-. Чтобы повысить выход реакции можно изменить уходящую группу и/или растворитель.

Методы создания хороших уходящих групп

1. $\text{EtOH} + \text{NaCl} = \text{EtCl} + \text{NaOH}$ — такая реакция не пойдет.

Если добавить в реакционную смесь серной кислоты, то реакция пойдет. EtCl — отгоняют. Роль серной кислоты — протонирование гидроксила. Получается вода, которая является очень хорошей уходящей группой.

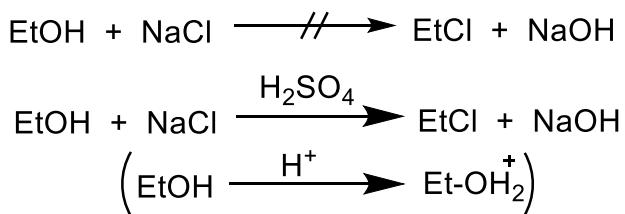


Рис. 18. 7. Протонирование уходящей группы.

2. $\text{iPrOH} + \text{HCl} = \text{iPrCl}$ — реакция идет плохо, выход низкий.

Если добавить ZnCl_2 (кислота Льюиса), то он образует комплекс с исходным спиртом. В итоге уходящей группой является комплекс с ZnCl_2 .

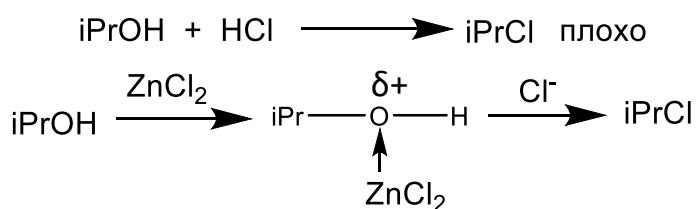


Рис. 18. 8. Создание хорошей уходящей группы с помощью кислоты Льюиса.

3. $\text{Ph}_3\text{P}+\text{Br}_2 = \text{Ph}_3\text{P}^+\text{BrBr}^-$.

К этому соединению добавляем спирт ROH, пара кислорода атакует фосфор и замещает бром. Получится $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{OR Br}^-$. В этой квазифосфониевой соли на фосфоре полный «+», соответственно на атоме углерода в α -положении $\delta+$ очень хороший. Дальше Br^- атакует углерод по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$. В итоге получается RBr с хорошим выходом и окись трифенилфосфина — хорошая уходящая группа, поскольку P=O одна из стабильных связей, которая существует в элементоорганической химии. Очень энергетически выгодное соединение.

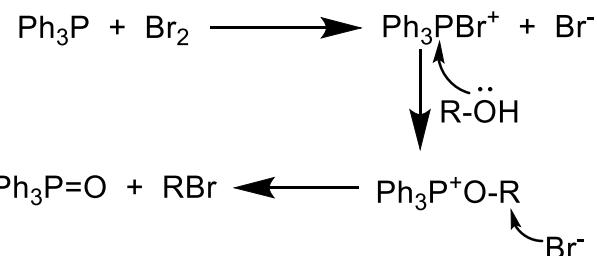
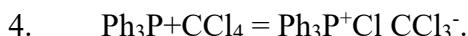


Рис. 18. 9. Метод создания хорошей уходящей группы с помощью Ph_3P и Br_2 .



В органических реакциях CCl_4 действует как окислитель, также во многих реакциях действует как источник положительного хлора. Далее в реакционную смесь добавляют ROH . Анион хлороформа CCl_3^- , хлороформ довольно кислое соединение, но тем не менее он отберет протон у спирта и даст $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Cl} \text{OR}^-$. Фосфор может быть 5-координационным, поэтому получится $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{OR} \text{Cl}^-$. Дальше будет как в предыдущем пункте. С помощью таких приемов, используя соединения трехвалентного фосфора можно очень сильно улучшить скорость и выход реакций нуклеофильного замещения.

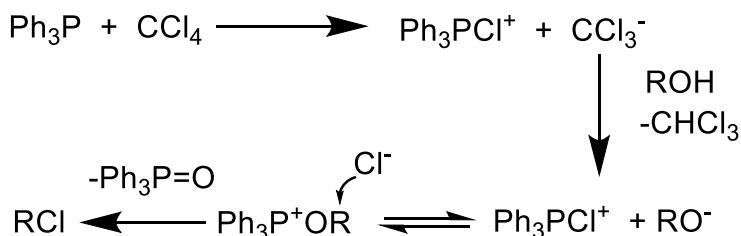


Рис. 18. 10. Метод создания хорошей уходящей группы с помощью Ph_3P и CCl_4 .



Реагент Мицунобу: диэтиловый эфир азодикарбоновой кислоты+ Ph_3P .

Пара на фосфоре в Ph_3P атакует азот. Далее “-” полученного соединения отрывает у фенола протон. Нуклеофил PhO^- атакует углерод с $\delta+$ у этилового спирта. Гидроксил уходит, получается EtOPh , где кислород из PhOH . Также продуктом реакции является окись трифенилфосфина (Рис. 18. 11).

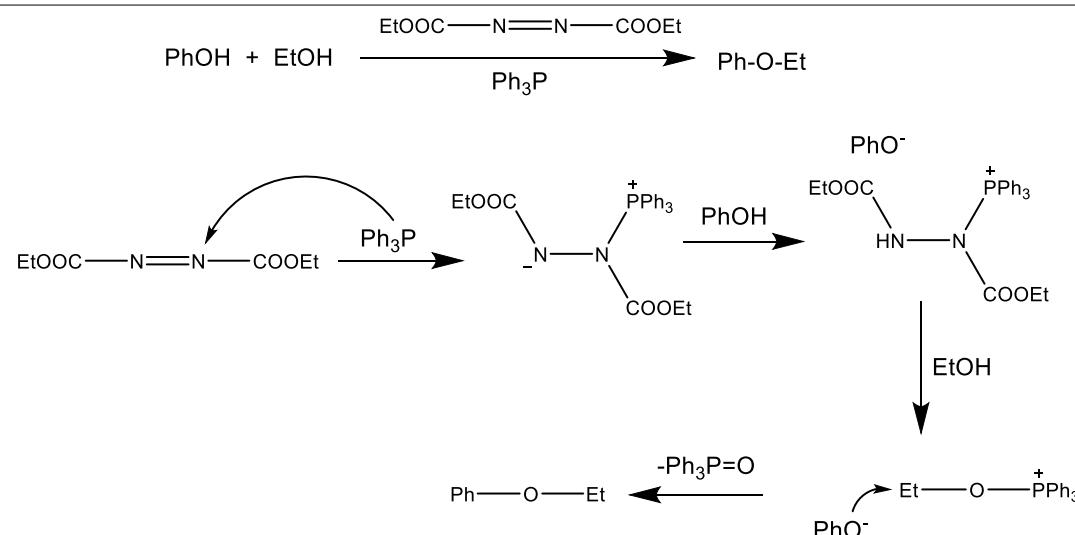


Рис. 18. 11. Реакция Мицунобу.

6. Заменить в алкилгалогениде уходящую группу на тозил.

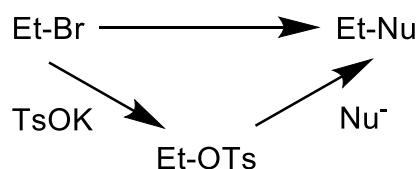


Рис. 18. 12. Замена бромида на лучшую уходящую группу.

Лекция 19. Реакция элиминирования

Элиминирование

Элиминирование – отщепление.

Реакции замещения тесно связаны с реакциями элиминирования.

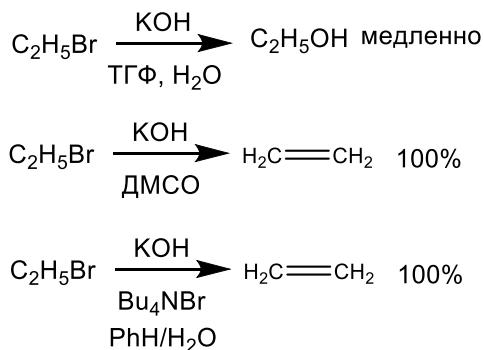


Рис. 19. 1. Пример реакции элиминирования.

Данную реакцию НЗ (Рис. 19. 1) не так просто сделать. Нужно чтобы гидроксид-ион был в органической фазе. Органические растворители плохо растворяют соли и соли подобные вещества (например, KOH). Поэтому берем смесь воды и органического растворителя, подбираем состав так чтобы и KOH, и этилбромид более-менее растворялись. В такой смеси растворителей реакция пойдет, но достаточно медленно. Повысить реакционную способность нуклеофила можно с помощью специальных растворителей, межфазного переноса и т.п. Попробуем поменять растворитель. Возьмем ДМСО. В таком растворителе реакция происходит очень быстро, только конечных продукт не этанол, а этилен. Попробуем использовать межфазный катализ. Также, как и в ДМСО происходит образование этилена. Происходит отщепление и не происходит замещения.

Механизмы реакции отщепления

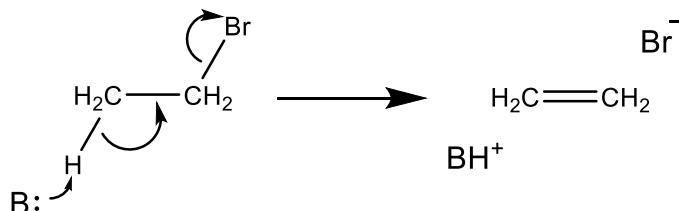


Рис. 19. 2. Механизм образования этилена из этилбромида.

Основание забирает протон. Бромид уходит в виде аниона.

Рассмотрим другие возможные механизмы отщепления (Рис. 19. 3):

1. Сначала происходит отщепление уходящей группы. Образование карбокатиона. Дальше он отдает протон основанию и образуется алкен. Такой механизм на первой стадии очень похож на механизм S_N1 . Данный механизм мономолекулярный. Скорость определяющей стадией будет являться отщепление уходящей группы. Механизм называется E1 (эlimинирование мономолекулярное).
2. Сначала основание отщепляет протон. Основание достаточно сильное, а протон кислый (не в этой молекуле). Образуется карбанион. Реакция переноса протона происходит очень быстро. Карбанион расщепляется с образованием уходящей группы и олефина. Вторая стадия – скорость лимитирующая. Значит не E1. Происходит мономолекулярное отщепление, но не от исходной молекулы, а от сопряженного основания (conjugate base). Механизм называется E1_{св}.
3. Реагент переходит в продукт. Связь C-Hal рвется, связь C-H рвется, двойная связь образуется, связь между протоном и основанием тоже образуется. Переходное состояние – это не молекула, это картинка того, как происходит процесс. Поскольку переходное состояние на энергетической диаграмме имеет максимум, а не минимум его нельзя определить, зафиксировать, узнать строение с помощью спектральных приборов. Можно только нарисовать или обсчитать с помощью квантово-химических программ. Такой механизм очень похож на S_N2 и называется E2. Бимолекулярный.

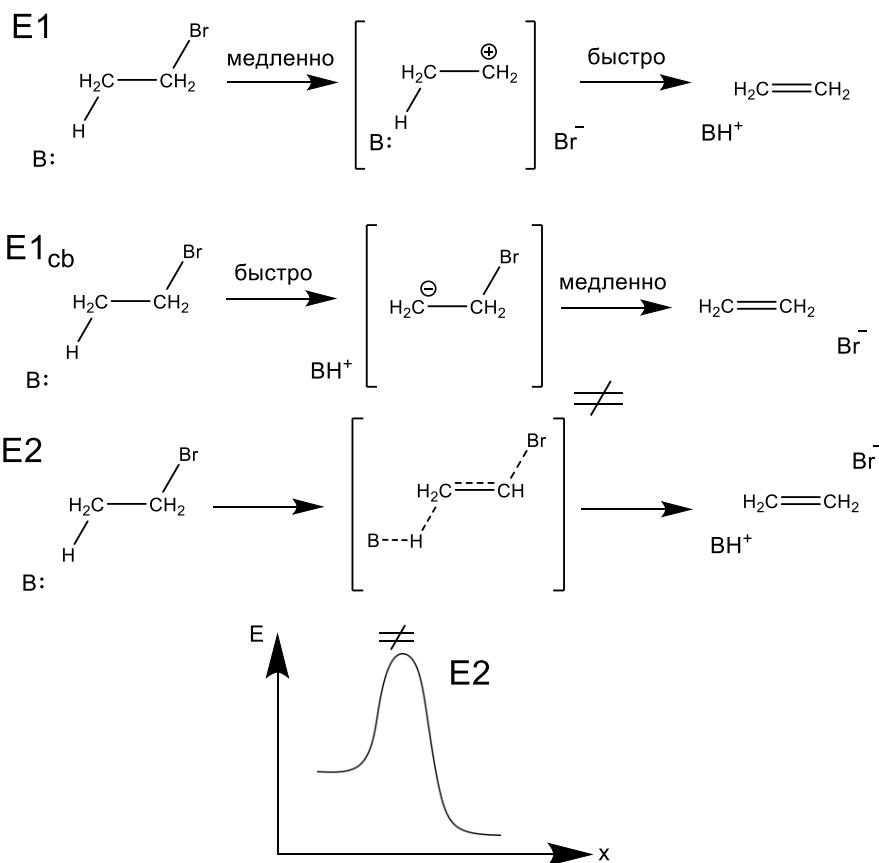


Рис. 19. 3. Возможные механизмы элиминирования. Энергетический профиль реакции E2.

Рассмотрим механизм E1. Обратен механизму S_N1 (присоединение бромоводорода к алкену).

В химии есть принцип микрообратимости. Если есть прямая и обратная реакции, и они похожи, значит их механизмы одинаковы. Нет двух разных путей между двумя точками.

Механизм S_N1 обсуждался ранее. Чем стабильнее карбокатион, тем лучше. Хорошо идет присоединение галогенводородов к алкенам, значит равновесие сдвинуто в левую сторону. E1 реакция плохая, поскольку обратная ей реакция S_N1 хорошая.

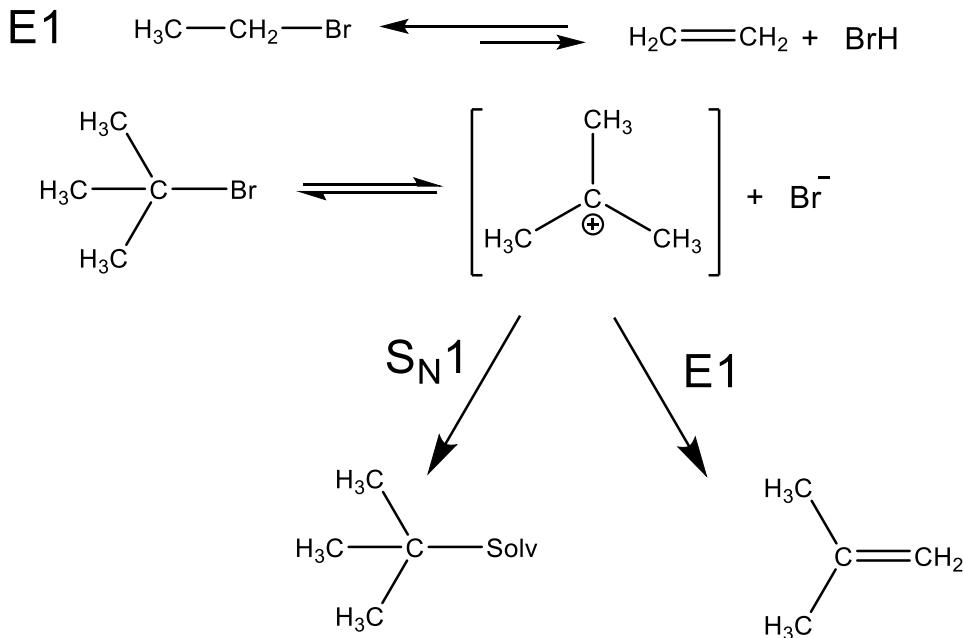


Рис. 19. 4. Реакция E1 и S_N1.

Рассмотрим более стабильный карбокатион. Возьмем третбутилбромид. При отщеплении бромида получается третичный карбокатион. Нужен такой растворитель, который сольватирует (понижает энергию) и анион и катион. Растворители: MeOH, EtOH, AcOH, H₂O-ацетон. Т.е. протонные полярные растворители. E1 реакцию нужно проводить в тех же системах где идет S_N1. В таких реакциях Рис. 19. 4 идет конкуренция между S_N1 и E1.

По теории кислот и оснований Бренстеда алкан (Рис. 19. 5) является основанием, а карбокатион – кислотой, поскольку в теории Бренстеда основание – это частица, которая может взять протон. Тогда карбокатион – это сопряженная кислота алкена. Если основание сильное, то соответствующая ему кислота слабая и наоборот. Олефин – очень слабое основание, поскольку ему можно протонировать только сильными кислотами: серной, бромистоводородной, хлорной и др. А значит карбокатион – сильная кислота. Сильная кислота очень хочет отдать свой протон. Если в реакции есть карбокатион, то он очень легко отдаст свой протон.

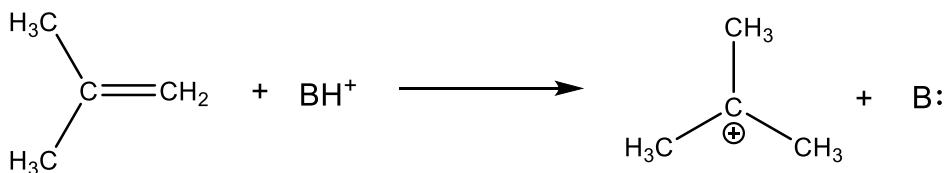


Рис. 19. 5. Протонирование алкена.

Поэтому в реакции Рис. 19. 6 помимо продукта замещения получается продукт элиминирования. Добавив в реакционную смесь соль получится только продукт

элиминирования, поскольку карбкатион сразу же найдет основание, которому отдаст протон.

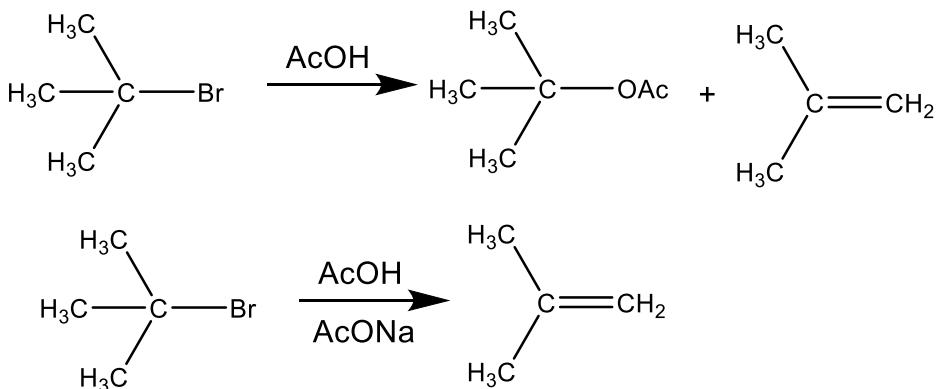


Рис. 19. 6. Реакция замещения и элиминирования *t*BuBr.

$\text{S}_{\text{N}}1$ реакции как правило не используют в синтезе.

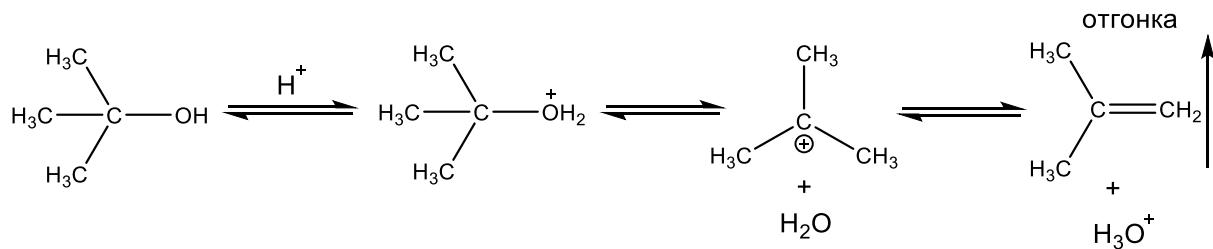


Рис. 19. 7. Смещение равновесия в реакции образования олефинов.

Спирты в Н3 очень плохой субстрат из-за того, что гидроксид очень плохая уходящая группа (Рис. 19. 7). Для протонирования гидроксильной группы используют сильную кислоту. После протонирования получилась хорошая уходящая группа. Уходит вода и получается карбкатион. Далее возможен сольволиз (обратная реакция получения спирта) и отщепление с образованием олефина. Все стадии реакции обратимы. В данном случае равновесие и применив принцип Ле Шателье можно сместить равновесие вправо. Например, отогнать олефин. Температура кипения у олефинов меньше чем у соответствующих спиртов, поскольку у спирта больше молярная масса и есть межмолекулярные водородные связи.

E1 выполняется для третичных и в значительной степени для вторичных спиртов. В реакции E1, как и в реакции $\text{S}_{\text{N}}1$ возможны перегруппировки с образованием более стабильного карбкатиона.

E1_{cb}

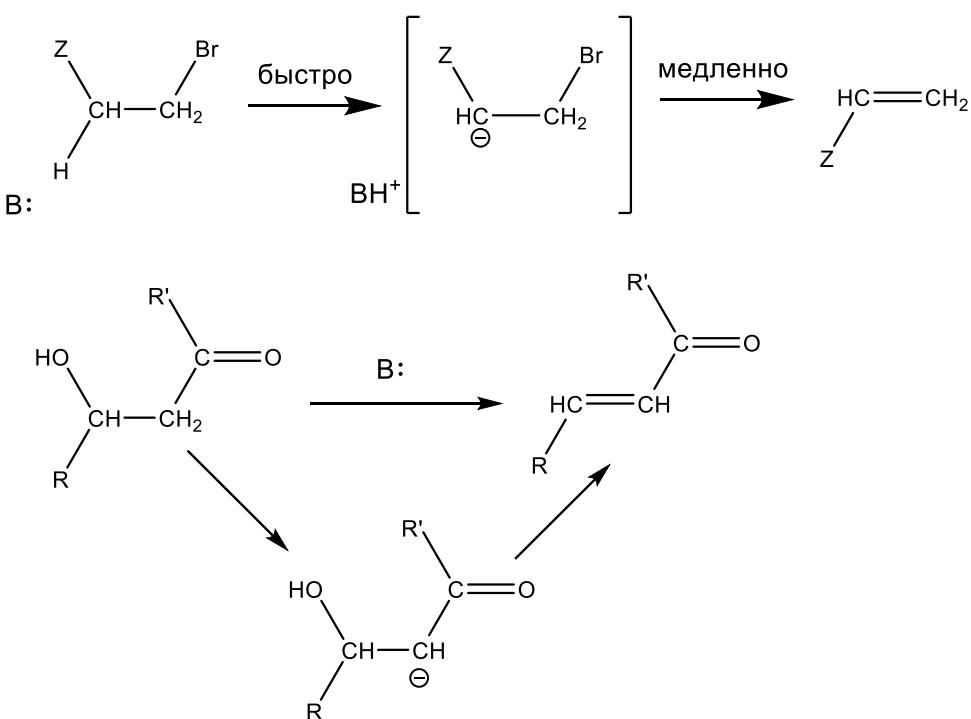


Рис. 19. 8. Механизм E1_{cb}.

Механизм E1_{cb} для частных случаев. Проявляется только тогда, когда можно точно сказать, что протон действительно можно отщепить. Здесь нужно смотреть на стабильность карбаниона. Нужны в молекуле группы, которые будут стабилизировать карбанион – мезомерные акцепторы: -CHO, -COOH, -C(O)R, -COOR, -NO₂, -SO₃H, -CN и др.

Механизм E1_{cb} существует как приложение к химии более сложных молекул (кетонов, альдегидов и др.).

Реакция, которая точно идет через механизм E1_{cb} – превращение альдольей в α , β – непредельные соединения (Рис. 19. 8). Альдоль под действием основания переходит в енолят, далее у енолята уходит OH⁻ и получается α , β – непредельное соединение. В данном случае очень выгодно отщепить OH⁻, поскольку двойная связь получается сопряженной с карбонильной группой.

Основным механизмом отщепления является механизм E2. Это согласованный механизм. В данном механизме главное это стерические эффекты, т.е. возможность реагента подобраться к реакционному центру.

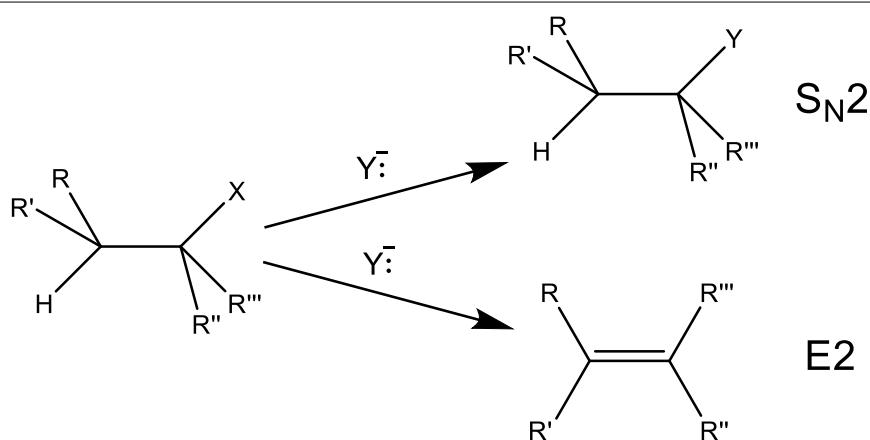


Рис. 19. 9. Реакция S_N2 и $E2$.

Все что против S_N2 работает на $E2$. И наоборот.

Против S_N2 – стерические препятствия, для $E2$ разветвление на первом и других атомах углерода – хорошо. Рассмотрим реакции на Рис. 19. 10. В первом случае первичный AlkBr хорошо реагирует по S_N2 механизму. Ухудша условия для S_N2 можно увидеть, что продукт элиминирования увеличивается. Например, проводим реакцию сначала со вторичным субстратом, а потом и с третичным. Разветвление на втором атоме углерода даже хуже для S_N2 чем разветвление на первом атоме.

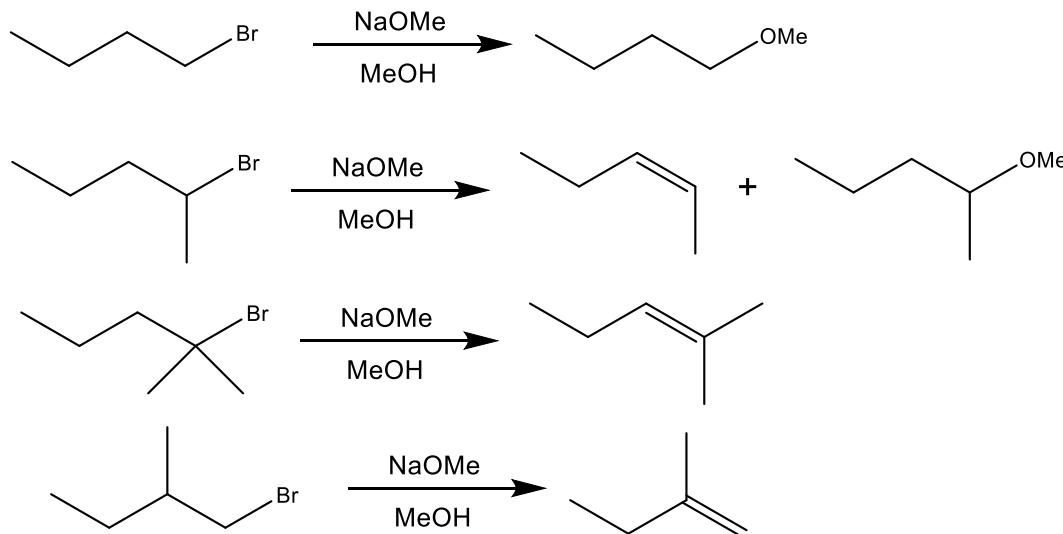


Рис. 19. 10. Примеры реакций S_N2 и $E2$.

S_N2 и $E2$ конкурирующие процессы, но $E2$ реакция более грубая, поскольку в S_N2 реакции нуклеофил должен подобраться к конкретному атому углерода и должен начать завязывать с ним связь, а в реакции $E2$ нужно лишь подобраться к β -протону, который находится снаружи. $E2$ почти всегда выигрывает у S_N2 , если есть факторы которые неблагоприятствуют процессу S_N2 .

Второй фактор, который важен для E2 реакции это основность нуклеофила. Чем сильнее основание, тем больше E2 продукта. Если взять в качестве нуклеофила метилат ион (Рис. 19. 11), который является не очень сильным основанием, то продукта S_N2 реакции будет больше чем E2. Но если взять более основный нуклеофил – третбутилата (нуклеофильные свойства хуже, чем у метилата), то будет идти в основном элиминирование, а не H3. Возьмем теперь маленько сильное основание – KOH. Он очень плохо растворяется в органическом растворителе, поэтому берут смесь воды и ТГФ. В основном в таком растворителе идет H3, но очень медленно. Повысить реакционную способность аниона можно взяв другой растворитель, например, ДМСО. В этом случае повысится и нуклеофильность, и основность. И тогда даже маленький ион, если сделать его очень сильным основанием, становится 100% элиминирующем агентом. Поэтому амиды никогда не применяют для S_N2 (резвычайно сильное основание, хоть и хороший нуклеофил). Не стоит также действовать реактивом Гриньара на хороший субстрат для S_N2 реакций. Реактив Гриньара это по сути карбанион, т.е. очень хорошее основание. Происходит элиминирование с образованием олефина. Можно обойти эту ситуацию, если на β -атоме углерода не будет протона.

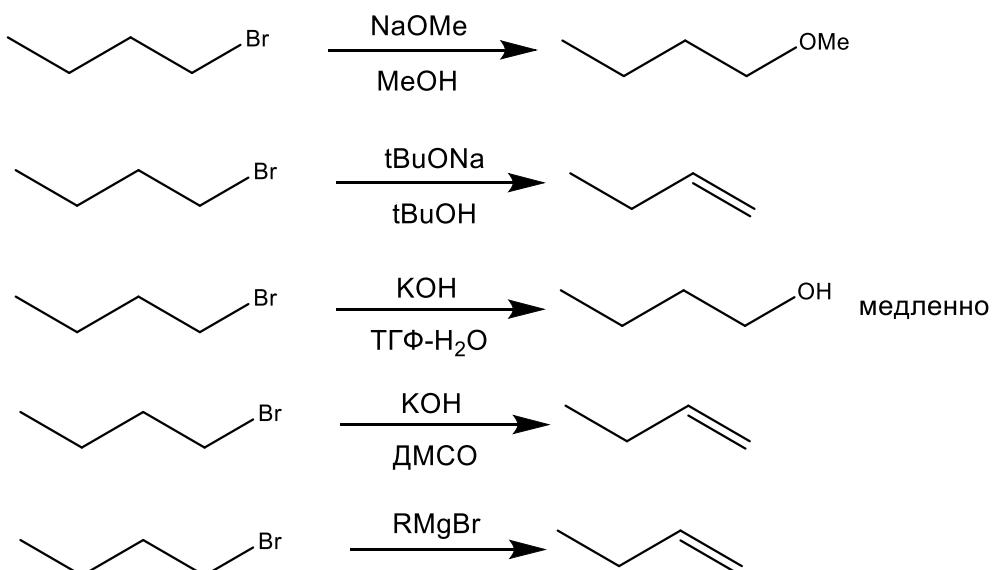


Рис. 19. 11. Зависимость образования продукта реакции от растворителя.

Рассмотри другой пример на Рис. 19. 12. Возьмем вторичный субстрат. S_N2 не пойдет. Проведем реакцию элиминирования. Какой продукт получится? Можно провести реакцию так чтобы контролировать региохимию и стереохимию продукта. Продукты реакции могут получится по Гофману или по Зайцеву. Продукт по Зайцеву гораздо чаще встречается, это основной путь элиминирования. Продукт по Гофману – редкий и специальный тип элиминирования. Элиминирование по Гофману: из всех возможных олефинов получается наименее замещенный. Зайцев: из всех возможных олефинов получается наиболее замещенный.

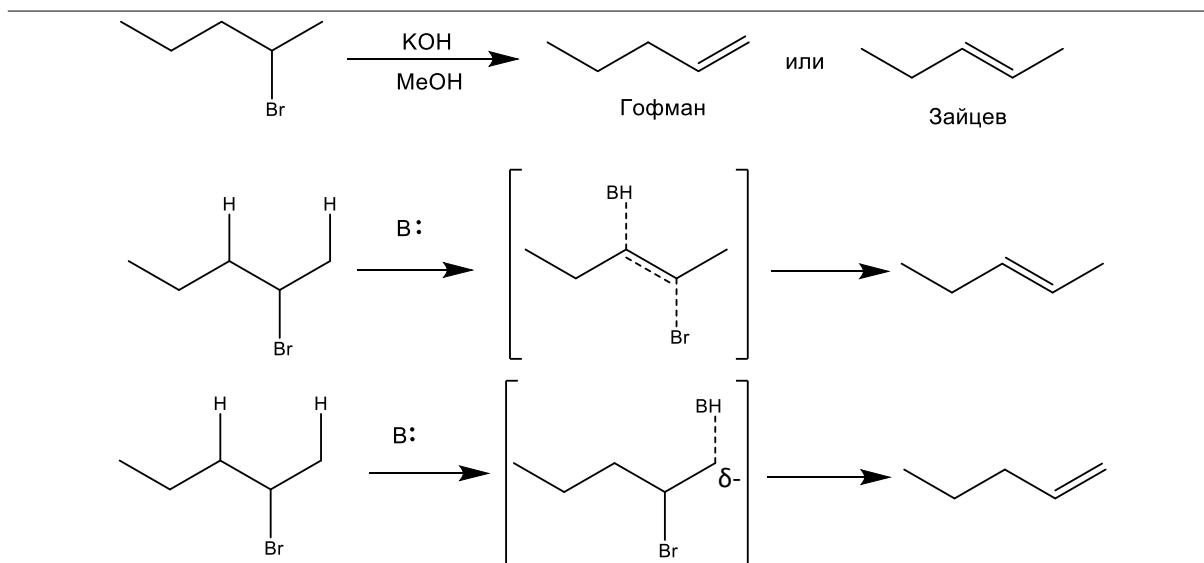


Рис. 19. 12. Реакция элиминирования по Зайцеву и по Гофману.

Чем стабильнее переходное состояние (чем ниже по энергии), тем лучше. Закон точно такой же, как и для олефинов: более замещенные олефины более устойчивы. Значит более замещенное переходное состояние E2 обладает более низкой энергией, а значит скорость такой реакции выше и получается именно этот продукт (кинетически контролируемый продукт). Типичная реакция E2 должна приводить к образованию олефина Зайцева.

Если взять большое сильное основание, то ему будет не без разницы к какому протону подходить, оно предпочтет оторвать протон с менее замещенного конца. Такое основание даст немножко другое переходное состояние (Рис. 19. 12). В этом случае чуть быстрее происходит, отрыв протона, на крайнем атоме углерода начинает «наклевываться» отрицательный заряд как будто карбаниона. Переходное состояние похоже не на олефин, а на карбанион. Тогда законы стабилизации карбанионов начинают доминировать. В реакции Рис. 19. 12 получается смесь олефинов.

Чтобы сделать 100% элиминирование по Гофману нужно взять как можно более плохую уходящую группу. Чем хуже уходящая группа, тем сильнее успеет «надорвать» связь с протоном сильное основание. Самая плохая уходящая группа $\text{--N}^+\text{Me}_3$. Гидроксид ион это противоион четвертичной аммониевой соли.

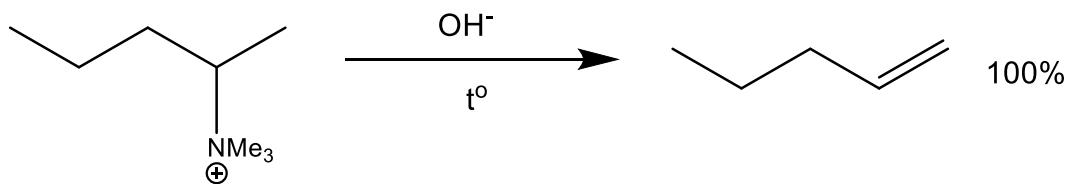


Рис. 19. 13. Элиминирование по Гофману.

Лекция 20. Металлоорганические соединения. Спирты

Магнеорганические соединения

Присоединение магнеорганических соединений к нитрилам и CO_2

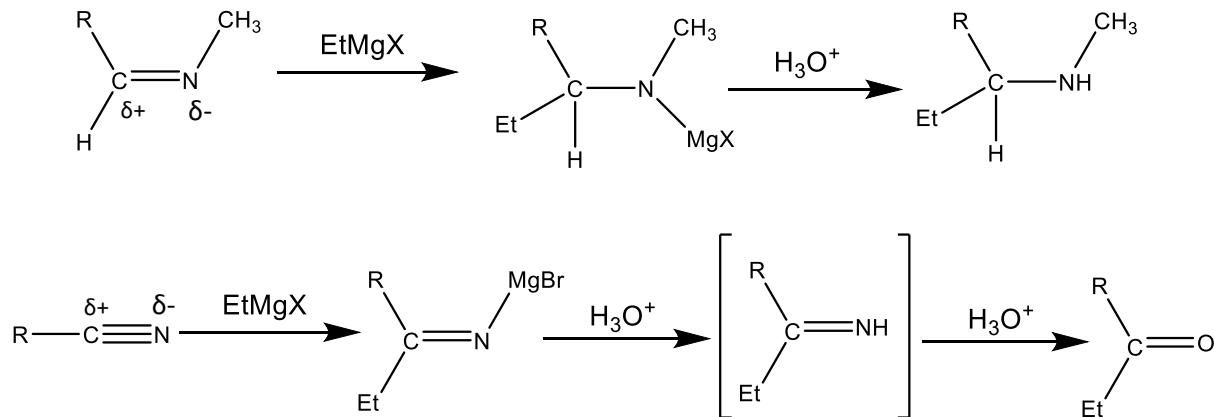


Рис. 20. 1. Присоединение реагента Гриньяра к нитрилам и к $\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_3$.

$\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_3$ – аналог карбонильного соединения, только полярность поменьше. Идет присоединение реагента Гриньяра (Рис. 20. 1) и после гидролиза получается амин. Редкая реакция, препаративное значение имеет очень маленькое.

Присоединение реагента Гриньяра к нитрилу (Рис. 20. 1). Второй EtMgBr не может присоединиться, поскольку на азоте большой $\delta-$, следовательно, реакционная способность углерода ниже. После гидролиза получается кетон.

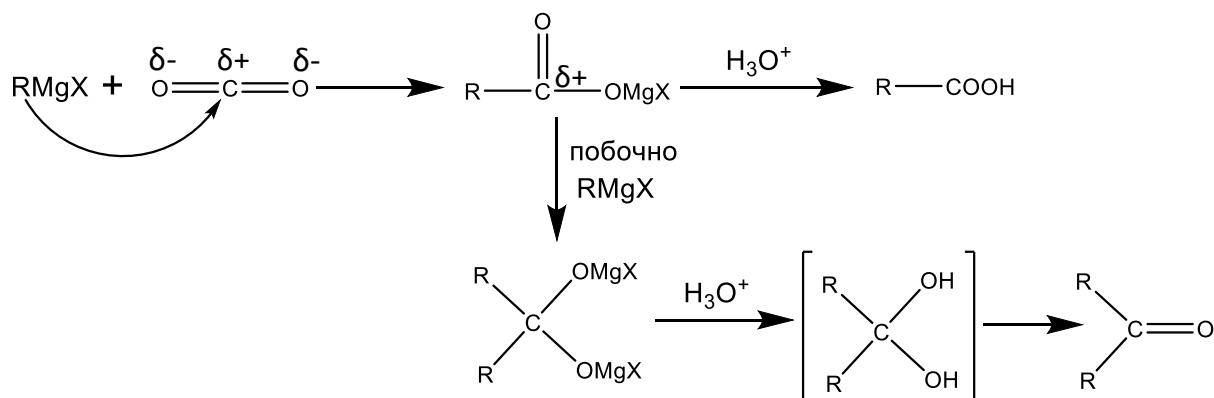


Рис. 20. 2. Присоединение реагента Гриньяра к CO_2 .

С CO_2 реагент Гриньяра будет реагировать с получением магниевой соли карбоновой кислоты (Рис. 20. 2). Если её прогидролизовать, то можно получить карбоновую кислоту. Хоть и $-\text{OMgX}$ является индуктивным донором, а значит сильно понижает $\delta+$ на углероде, но $\delta+$ хватает чтобы побочно присоединить вторую молекулу

RMgX . Дальше можно прогидролизовать соединение и получить геминальной диол, нестабильное соединение, отщепляется вода и получается кетон. Чтобы побочной реакции не было берут твердый CO_2 (-78°C) и на него льют реактив Гриньяра. Так реактив Гриньяра будет в недостатке, а CO_2 в избытке (обратный порядок добавления).

Окись этилена с реактивом Гриньяра реагирует с получением алкоголята соответствующего спирта (Рис. 20. 3). Таким способом можно удлинить цепь на 2 атома углерода. Далее можно провести гидролиз и получить спирт.

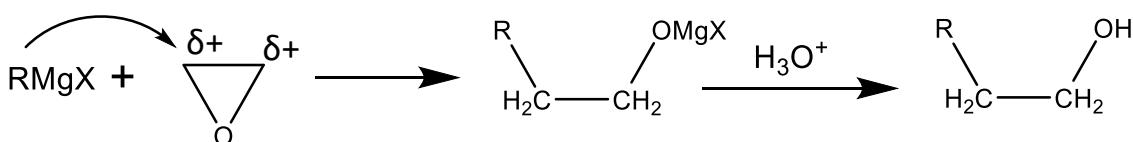


Рис. 20. 3. Реакция между окисью этилена и реактивом Гриньяра.

Оксетан (не такой активный как окись этилена) с реактивом Гриньяра также дает алкоголят. Удлиняется цепь на 3 атома углерода.

Несимметричная окись этилена реагирует с реактивом Гриньяра (H_3) по углероду с меньшими пространственными препятствиями.

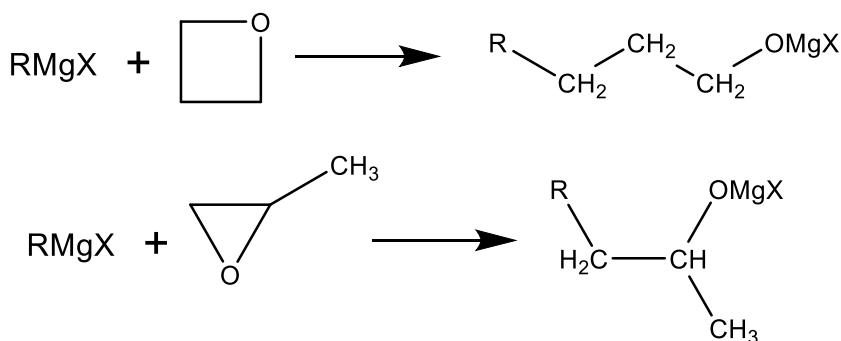


Рис. 20. 4. Взаимодействие реактива Гриньяра с оксетаном и пропилен оксидом.

Механизм присоединения реактива Гриньяра по карбонильной группе не является четырехцентровым. Присоединение идет через шестичленное переходное состояние (Рис. 20. 5).

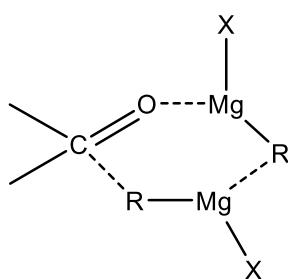
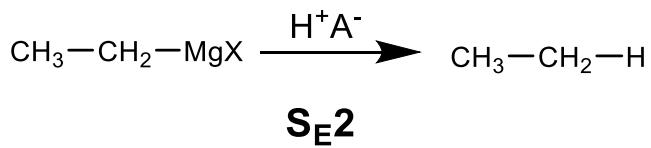


Рис. 20. 5. Переходное состояние в реакции присоединения реактива Гриньяра к карбонильному соединению.

Электрофильным замещением у насыщенного sp^3 атома углерода является реакция реактива Гриньяра с НА (Рис. 20. 6). Скорость этой реакции зависит от концентрации НА и концентрации $RMgX$, т.е. это реакции второго порядка (S_E2).



$$V = k[\text{HA}][\text{EtMgX}]$$

Рис. 20. 6. Взаимодействие реактива Гриньяра с НА.

Очень подробно реакции электрофильного замещения у насыщенного sp^3 атома углерода были исследованы на ртутьорганических соединениях, потому что они менее активные чем магнеорганические. Такие реакции редко бывают первого порядка, в основном второго. Стереохимия реакции – атака с фронта. Атака с тыла очень редка. Т. е. происходит сохранение конфигурации, пространственные препятствия в такой реакции неважны.

Функциональные группы, которые не могут быть в реактиве Гриньяра, когда его получают классическим способом (эфир+Mg+AlkHal):

1. -OH, -COOH, -NH₂, -NHR, -SO₃H и другие группы, имеющие подвижный водород;
2. Карбонильная группа в разных вариантах (-COOR, -CHO, -CONR₂, -C(O)R, -C=N, -C≡N);
3. Окисляющие группы (например, -NO₂).

Если реагент Гриньара получается реакцией обмена (Рис. 20. 7), то карбонильные группы в разных вариантах (-COOR, -CHO, -CONR₂, -C(O)R, -C=N, -C≡N) и окисляющие группы (например, -NO₂) могут быть. Идет обмен и равновесие сдвигается в сторону $C_{sp^2}-\text{MgX}$.

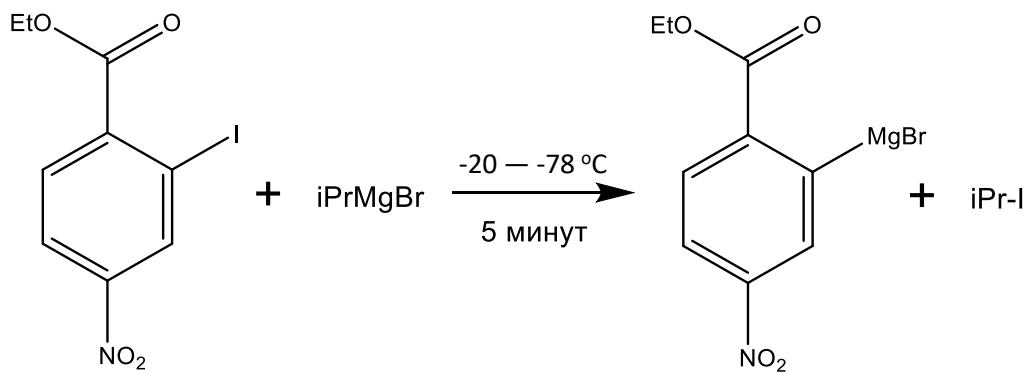


Рис. 20. 7. Реактив Гриньара получаемый реакцией обмена.

Механизм образования магнеорганических соединений

Магний имеет два электрона на внешней электронной оболочке. Происходит перенос электрона с образованием $R\cdot$ (Рис. 20. 8). Не может получиться $R-R$ как в реакции Вюрца, потому что реакция происходит в клетке растворителя. В качестве растворителя может выступать диэтиловый эфир, также можно в гептане, но очень трудно. В итоге в клетке растворителя два радикала «слипаются» в $RMgX$.

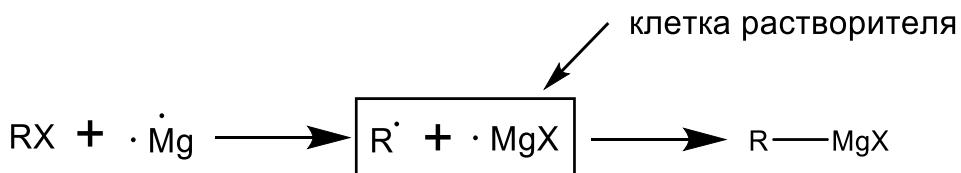


Рис. 20. 8. Механизм образования магнеорганического соединения.

Факультативно: Mg-Рике.

Mg-Рике - очень активен. Может даже с RF давать магнеорганические соединения. И даже $PhCH_2OMe$ с получением $PhCH_2MgOMe$.

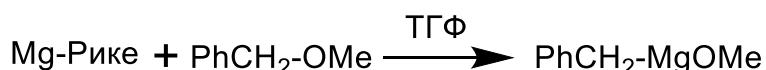
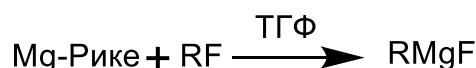
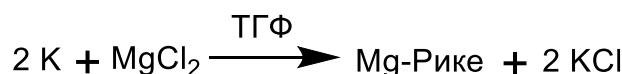


Рис. 20. 9. Синтез и реакции с Mg-Рике.

Литийорганические соединения

Получение литийорганических соединений

Самое распространённое $BuLi$. Легко делается в промышленности и лаборатории из мет Li и $BuCl$.

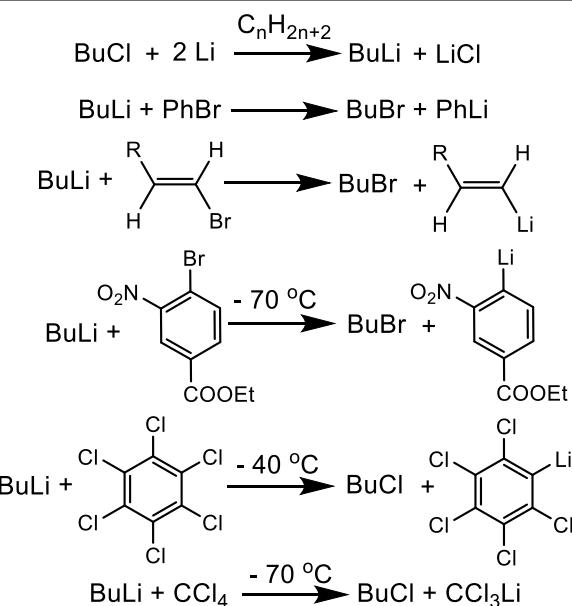


Рис. 20. 10. Синтез BuLi и реакции с ним.

Для получения литийорганических соединений эфир не обязателен, иногда даже вреден, поэтому используют $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$, т.е. пентан, гексан, гептан, пафайн (получится твердое литийорганическое соединение).

Большинство реакций для литийорганических соединений точно такие же как для магнийорганических соединений. Конечно есть определенные отличия.

Литийорганические соединения намного активнее чем магнийорганические соединения. Для промышленности гораздо более удобны литийорганические соединения, поскольку для магнеорганических нужен диэтиловый эфир, который огнеопасен. Сейчас BuLi проще купить готовый.

Обменные реакции

$\text{BuLi} + \text{PhBr} =$ не будет Bu-Ph , а будет очень быстро получаться $\text{BuBr} + \text{PhLi}$ (Li с sp^2 углеродом).

С замещенными алkenбромидами BuLi реагирует с сохранением конфигурации.

Соединения с карбонильными группами в разных вариантах (COOR , CHO , CONR_2 , $\text{C}(\text{O})\text{R}$, $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}\equiv\text{N}$) и окисляющими группами (например, NO_2) будут реагировать с BuLi без изменения этих групп.

Гексахлорбензол с BuLi при -70°C будет реагировать с образованием монолитийзамещенного соединения (Рис. 20. 10).

Реакции обратимы, но равновесие смещено вправо.

Ортолитирование

Анизол с BuLi в ТГФ будет реагировать с образованием орто-литийпроизводного.

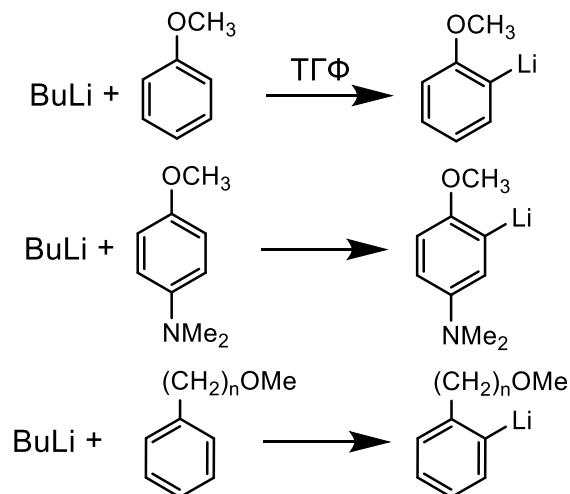


Рис. 20. 11. Взаимодействие BuLi с некоторыми ароматическими производными.

Пара-диметиламинанизол с BuLi будет реагировать с образованием орто-литийпроизводного относительно $-\text{OMe}$.

Орто-ориентирование лития происходит за счет пары на кислороде в $-\text{OMe}$. Таким же действием обладает пара на азоте в $-\text{NMe}_2$, но в $-\text{OMe}$ сильнее ориентирует.

Металлирование в присутствии ТМЭДА (тетраметилэтилендиамин).

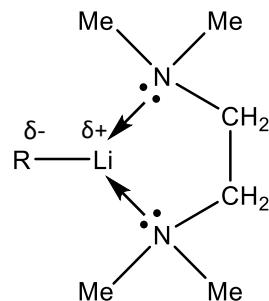


Рис. 20. 12. Комплекс ТМЭДА и RLi .

ТМЭДА очень хороший лиганд для координации с литием (Рис. 20. 12). ТМЭДА является катализатором для многих реакций с литийорганическими соединениями, которые просто так не идут. Например, реакция BuLi с толуолом происходит только с ТМЭДА (Рис. 20. 13).

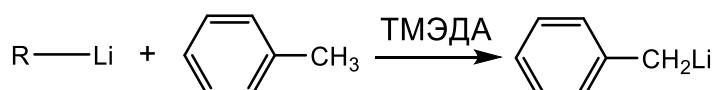


Рис. 20. 13. Взаимодействие BuLi с толуолом в присутствии ТМЭДА.

Структура литийорганических соединений сложная. Твердый метиллитий состоит из тетраэдров лития и метильных групп, расположенных в определенном порядке между тетраэдрами.

Медьорганические соединения (купраты)



Купраты менее реакционноспособны, но хорошо вступают в реакцию Вюргца.

Субстраты: RI, RBr, PhBr, FGBr.

Механизм не Н3, механизм сложный, связан с участием переходного металла, с присоединением алкилгалогенида к меди с образованием интермедиатов меди (III). Механизм похож на палладийкатализируемые реакции.

Ряд электрофилов по уменьшению реакционной способности:

$\text{RCOCl} > \text{RCHO} >$ окиси этилена и тозилатов $> \text{I} >$ кетонов (практически не реагируют)

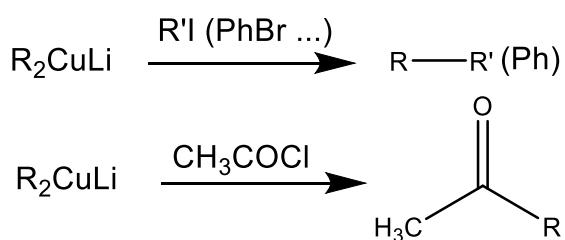


Рис. 20. 14. Взаимодействие купратов с галогенидами и хлорангидридами карбоновых кислот.

Реакция R_2CuLi с хлорангидридом будет идти с образованием кетона, который дальше с R_2CuLi практически не реагирует (Рис. 20. 14).

Строение купратов – сложное.

Механизм – $\text{S}_{\text{N}}2$ по кинетике с инверсией. Для арил и винилгалогенидов – не $\text{S}_{\text{N}}2$ (похоже на палладий).

Спирты

$\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{OH}$ – насыщенные спирты.

Реакционный центр:

1. Протон
2. Пара на кислороде
3. Разрыв связи С-О
4. Реакции по атому углерода
1. Кислотность ROH.

Температура кипения альдегида меньше чем соответствующего спирта из-за наличия водородных связей в спирте, например, Ткип ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) = 78°C и Ткип (CH_3COH) = 21°C.

Спирт реагирует с натрием с образованием алкоголята (Рис. 20. 15). Также спирт реагирует с магнием, но не до конца.

Спирт обратимо реагирует с NaOH с образованием соответствующего алкоголята (Рис. 20. 15). В данном равновесии будет примерно 15% этилата натрия. Говорят, что это спиртовая щелочь, а не этилат.

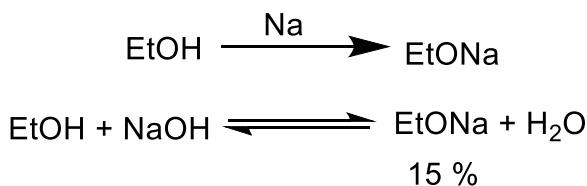


Рис. 20. 15. Реакция этилового спирта с Na и NaOH .

Этиловый спирт содержит 4% воды – азеотроп, который нельзя разделить перегонкой. Для того, чтобы получить абсолютный спирт можно использовать:

1. CaC_2
2. CaO , BaO
3. CuSO_4 б/в

Нельзя использовать Na мет, т. к. будет равновесие. Можно использовать Mg .

Зачем абсолютизовать спирт? Реакционная способность спирта очень сильно зависит от того сколько там воды.

В промышленности спирт абсолютируют азеотропной отгонкой с бензолом. Температура кипения бензола 84°C, воды 100°C, азеотропа бензола и воды 69°C. Бензол и вода не смешиваются.

Продажный абсолютный спирт (абсолютизованный с бензолом содержит 1% воды) с Mg и I_2 (кристаллический для активации магния) дает алкоголят EtOMg и $\text{Mg}(\text{OH})_2$, который не реагирует со спиртом, а NaOH реагирует, поэтому абсолютируют с помощью Mg .

Основность спиртов

Спирты реагируют с кислотами, но равновесие сильно смещено влево.

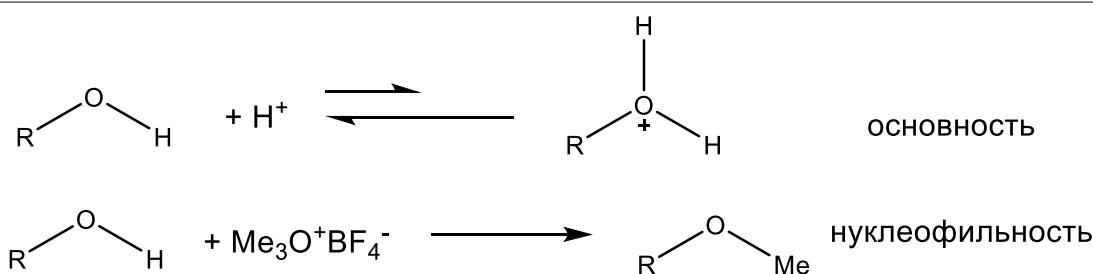


Рис. 20. 16. Основность и нуклеофильность спиртов.

Нуклеофильность спиртов

Триметилоксонийборфторид является продажным соединением, с его помощью можно проалкилировать спирт (Рис. 20. 16). Уходящая группа диметиловый эфир.

Эфиры спиртов и неорганических кислот (серной, фосфорной, фосфористой, борной).

В реакции метанола с олеумом получается диметилсульфат (диметиловый эфир серной кислоты). Хорошее алкилирующее средство, но очень токсичное.

Диметилсульфат реагирует с KI с образованием MeI (Рис. 20. 17), который тут же из реакционной смеси можно отогнать. В диметилсульфате реагирует только один метил. Калиевая соль уже не является алкилирующим средством.

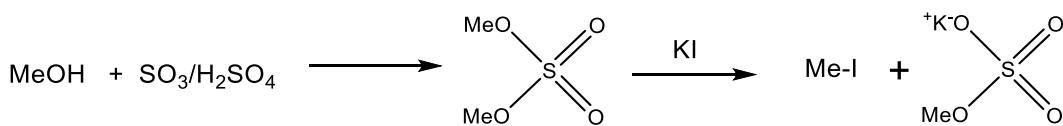


Рис. 20. 17. Синтез $(MeO)_2SO_2$ и последующее алкилирование им KI.

С борной кислотой метиловый эфир реагирует в присутствии катализатора H_2SO_4 с образованием триметилбората (Рис. 20. 18).

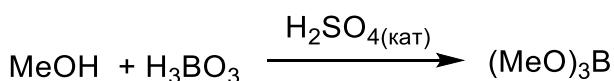


Рис. 20. 18. Синтез эфира борной кислоты.

Окисление спиртов

При окислении первичного спирта получается альдегид (Рис. 20. 19). Если окислитель слишком мощный, то для того, чтобы реакция не пошла дальше альдегид можно отгонять из реакционной смеси (температура кипения альдегида ниже, чем спирта). Альдегид окисляется намного легче чем исходный спирт. При окислении альдегида получается кислота.

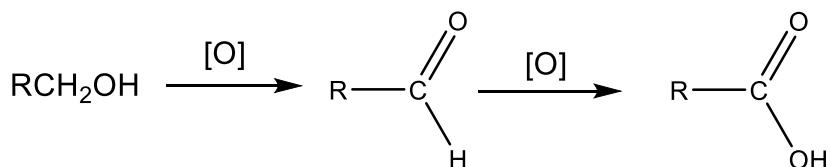


Рис. 20. 19. Окисление спиртов.

Окислить спирт до кислоты можно с помощью перманганата калия или CrO_3 . Если взять $\text{CrO}_3 \cdot \text{Py}$, то можно остановить реакцию на стадии образования альдегида.

Таблица 20. 1. Основные методы и реагенты, применяемые для окисления первичных и вторичных спиртов

Окислители	Характерные реагенты
Ионы металлов	Соединения Cr(VI) – CrO_3 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{SO}_4$, KMnO_4 , MnO_2 , RuO_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, NiO_2
Галогены	Br_2 , NaOCl , N-бромсукцинимид, INO_3 / пиридин, PhICl_2
ДМСО-электрофил	электрофилы – SO_3 /пиридин, ДЦК/ H_3PO_4 , оксалилхлорид, $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, TsCl , Ac_2O
Реакция Оппенауэра	ацетон (циклогексанон)- $(\text{RO})_3\text{Al}$, $\text{R}=\text{t-Bu, i-Pr}$ –
Каталитическое дегидрирование	газовая фаза – $\text{Cu, Ag, Cr, Ni, ZnO}$ раствор– комплексы Rh, Ru, Os
Каталитическое окисление	Пт/ O_2 , CuO



Хлор окисляет этиловый эфир с образованием альдегида (Рис. 20. 20), который тут же хлорируется и получается хлораль (трихлоруксусный альдегид). Дальше можно с помощью хлорной извести $\text{CaOCl}_2 = \text{Ca}(\text{OCl})_2 \cdot \text{CaCl}_2$ или NaOH получить хлороформ.

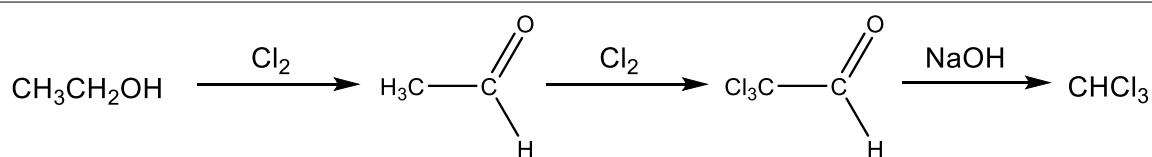


Рис. 20. 20. Окисление спирта с помощью хлора.

Лекция 21. Спирты. Диолы

Спирты. Продолжение

Если взять сильные окислители, то спирт можно окислить до CO_2 и H_2O и это сопровождается возгоранием.

В реакции между спиртом и $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{SO}_4$ можно получить альдегид при одном условии, если альдегид во время реакции отгонять (Рис. 21. 1).

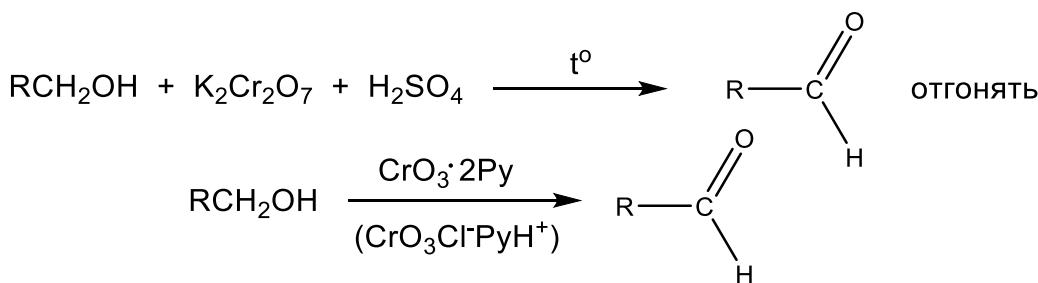


Рис. 21. 1. Окисление спиртов бихроматом калия и $\text{CrO}_3\cdot\text{Py}$.

Сейчас в лаборатории используют реагент Сарпета-Коллинза ($\text{CrO}_3\cdot2\text{Py}$) или $\text{CrO}_3\text{Cl}-\text{PyH}^+$ ($\text{CrO}_3+20\%\text{HCl}+\text{Py}$) для окисления первичных спиртов в альдегиды (Рис. 21. 1), эти реагенты не затрагивают двойные и тройные связи.

Окисление вторичных спиртов в мягких условиях всегда приводит к образованию кетонов (Рис. 21. 2), даже с использованием KMnO_4 при комнатной температуре. В жестких условиях будет идти реакция с разрывом С-С связи и получаться смесь карбоновых кислот (не препартивно).

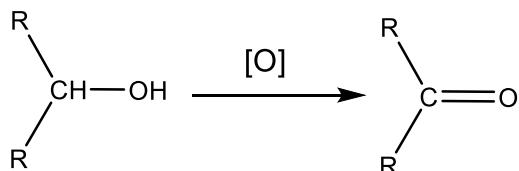


Рис. 21. 2. Окисление вторичных спиртов.

Механизм реакций окисления всегда очень сложный, нет единого механизма, обычно это комбинация ионного, радикального и ионрадикального механизмов. Поэтому детально реакции окисления рассматриваем очень редко.

Рассмотрим ионный механизм (часть всего механизма, также есть и радикальный механизм) окисления спиртов соединениями хрома. В реакции между ангидридом сильной кислоты (CrO_3) и спиртом получается эфир хромовой кислоты (Рис. 21. 3). Дальше при действии основания (в качестве основания, как акцептор протона может выступать даже вода при высокой температуре) получается 4-валентный хром, который дальше диспропорционирует на 6-валентный и 3-валентный хром, и альдегид. Это механизм E2.

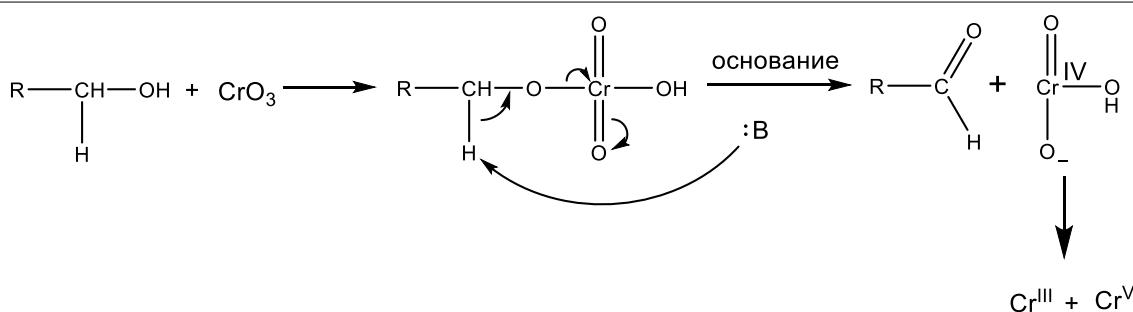


Рис. 21. 3. Ионный механизм окисления первичных спиртов оксидом хрома (VI).

Окисление спиртов с помощью ДМСО. Кислород ДМСО атакует α -углерод тозилата с образованием ионной пары. Далее действуют основанием (обычно NaHCO_3) и получается диметилсульфид (имеет неприятный запах) и альдегид (Рис. 21. 4).

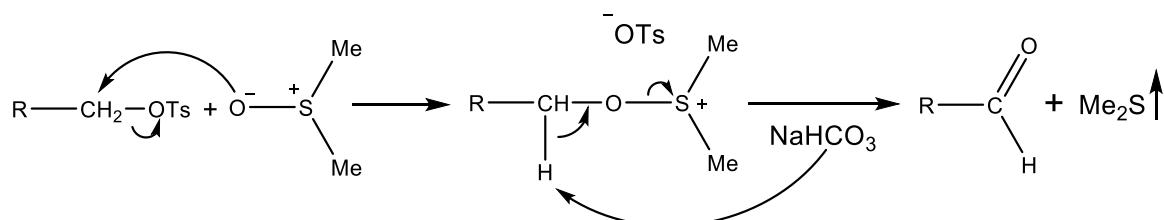


Рис. 21. 4. Окисление спиртов диметилсульфооксидом.

Есть еще один метод окисления спиртов с ДМСО. Спирт с ДМСО и электрофилом ($\text{E}^+ = \text{SO}_3$, $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ и др.) окисляется до альдегида.

Катализитическое дегидрирование – промышленный способ. Отщепляется водород с образованием альдегида (Рис. 21. 5).

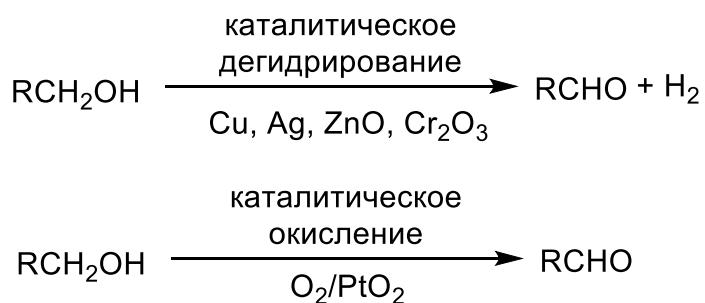


Рис. 21. 5. Катализитическое дегидрирование и катализитическое окисление спиртов.

Катализитическое окисление – с O_2/PtO_2 (или CuO), отщепляется вода (Рис. 21. 5).

Способы синтеза спиртов

1. Гидратация алkenов. Только для простейших – EtOH, i-PrOH, 300°C, 40-70 атм., H₃PO₄/SiO₂, можно H₂SO₄.
2. Гидроксимеркурирование. Ацетат ртути, ТГФ, вода, затем восстановление NaBH₄. Выходы 90-98%. По правилу Марковникова.
3. Гидроборирование, затем окисление H₂O₂. Формально – против правила Марковникова.
4. Гидролиз алкилгалогенидов (Н3). Гидролиз производных спиртов (сложных эфиров).
5. Синтезы на основе реагента Гриньяра.
6. Промышленные способы синтеза. Метанол – одно из самых дешевых и многотоннажных органических соединений, который производится в промышленности. Получают из синтез-газа (Рис. 21. 6). Катализатор ZnO/Cr₂O₃ (или Cu).

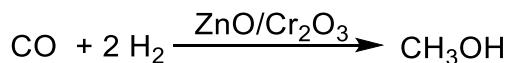


Рис. 21. 6. Промыленный способ синтеза метанола из синтез-газа.

Этанол получают гидратацией этилена (только промышленный способ и для технических целей, нужна конц. H₂SO₄) или брожением крахмала/сахара. Также этиanol получают из опилок (целлюлоза обрабатывается серной кислотой, чтобы длинные молекулы разрезать на более короткие, а дальше технология брожения примерно такая же, как и для крахмала).

7. Реакция RX с KO₂ (DMSO, 18-crown-6).

Пероксид калия является одним из примеров супернуклеофилов. Пероксид калия устроен так что на кислороде есть неспаренный электрон. Краунэфир используется для повышения растворимости пероксида калия. Сера из 4-валентной становится 6-валентной (Рис. 21. 7).

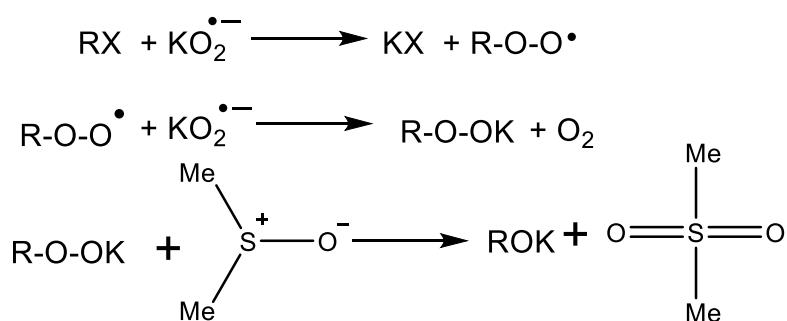


Рис. 21. 7. Получение спиртов из RX.

8. Восстановление карбонильных соединений в спирты.

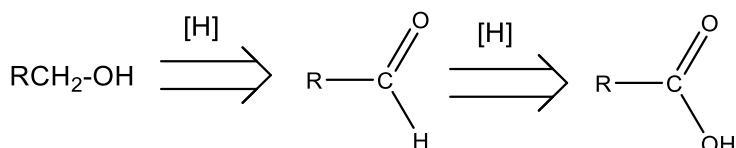


Рис. 21. 8. Восстановление карбонильных соединений до спиртов.

LiAlH_4 – восстанавливает альдегиды, кетоны, сложные эфиры, карбоновые кислоты. Механизм присоединения “ H^- ” к $\delta+$ карбонильного соединения. “ H^- ” это $\text{H}_3\text{-Al-H}^-$. А Li^+ идет к $\delta-$ кислорода.

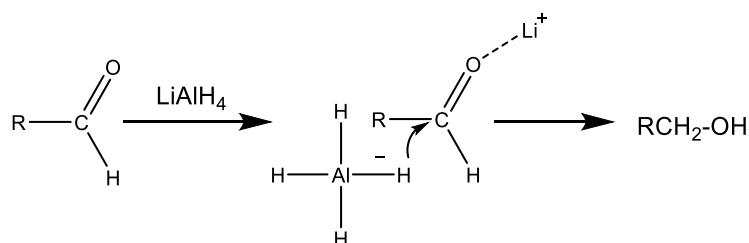


Рис. 21. 9. Восстановление альдегида с помощью алюмогидрида лития.

AlH_3 – аналогично, но менее удобно и редко, легко загорается при добавлении воды.

LiBH_4 – восстанавливает альдегиды, кетоны, сложные эфиры, это более редкий реагент.

NaBH_4 – восстанавливает альдегиды, кетоны, может действовать даже в водных или спиртовых растворах.

NaBH_3CN – восстанавливает медленно альдегиды, кетоны. Цианогруппа – акцептор, понижает нуклеофильность гидрида, более слабый восстановитель чем NaBH_4 .

B_2H_6 – восстанавливает медленно альдегиды, кетоны, быстро – кислоты.

Пространственно затрудненные гидриды (Si_2BH , ДИБАЛ-Н) – восстанавливает в спирты только альдегиды, кетоны.

9. Синтез спиртов из эпоксидов при восстановлении LiAlH_4

Получить реагент Гриньяра если в соединении присутствует спиртовая группа нельзя. Для этого нужно её защитить, а после снять защиту с гидроксильной группы.

1. Тетрагидропиридиновая (THP) защита

Если на гидропиран (виниловый эфир, легко присоединяет электрофилы) подействовать спиртом в присутствии кислоты (или TsOH), то получится THP-OR (ацеталь). Далее можно получать реагент Гриньяра и т.п. Такие ацетали

устойчивы в щелочной (основной) среде, неустойчивы в кислой среде. Следовательно, снятие защиты происходит с помощью кислого гидролиза.

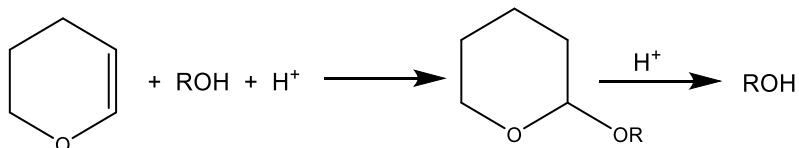


Рис. 21. 10. Постановка и снятие тетрагидропиранильной защиты на спиртовую группу.

2. Силиловый эфир

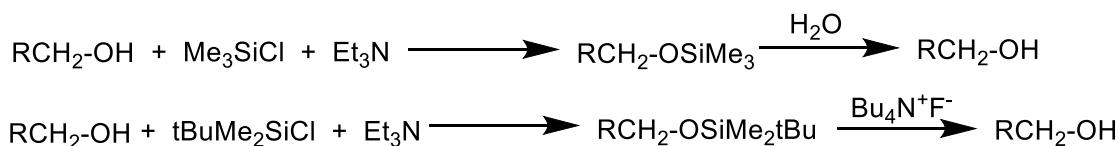


Рис. 21. 11. Постановка и снятие силилового эфира.

Чувствительна к воде, получается обратно спирт.

Если вместо Me_3SiCl взять $\text{tBu}(\text{Me})_2\text{SiCl}$ – TBDM (Рис. 21. 11), то полученное соединение более устойчиво в воде и снимать защиту нужно фторид-анионом ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$).

3. Бензильная защита

Алкоголят натрия с $\text{PhCH}_2\text{Br}(\text{Cl})$ будет реагировать с образованием простого эфира. Снятие защиты происходит с помощью $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ при давлении 1 атм с образованием спирта и толуола.

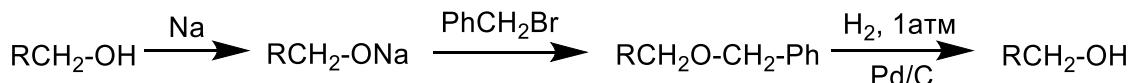


Рис. 21. 12. Постановка и снятие бензильной защиты.

Реакция Вильямсона: $\text{RONa} + \text{R}'\text{Br} = \text{ROR}'$

Можно получить несимметричные простые эфиры.

4. Тритильная защита

Тритил (Tr) хлорид – Ph_3CCl . Защита ставится в пиридине. Снятие защиты с помощью H^+ .

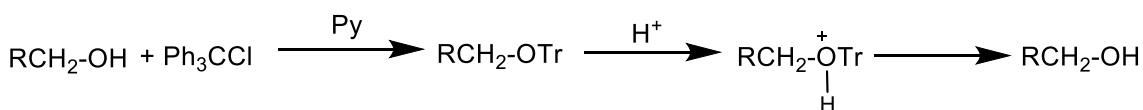


Рис. 21. 13. Постановка и снятие тритильной защиты.

Дегидратация спиртов

При 20°C реакция $\text{EtOH} + \text{H}_2\text{SO}_4$ обратима, получаетсяmonoэтиловый эфир серной кислоты. Monoэтиловый эфир серной кислоты является одним из возможных промежуточных продуктов в синтезе бромистого этила. $\delta+$ на углероде больше чем в спирте и остаток серной кислоты – хорошая уходящая группа. В таких условиях получить диэтиловый эфир трудно.

При 140°C полученный monoэтиловый эфир серной кислоты будет алкилировать нуклеофил – EtOH с образованием диэтилового эфира.

При 200°C основание будет отрывать протон у полученного monoэтилового эфира серной кислоты с образованием этилена. Реакция E2. Основание – HSO_4^- .

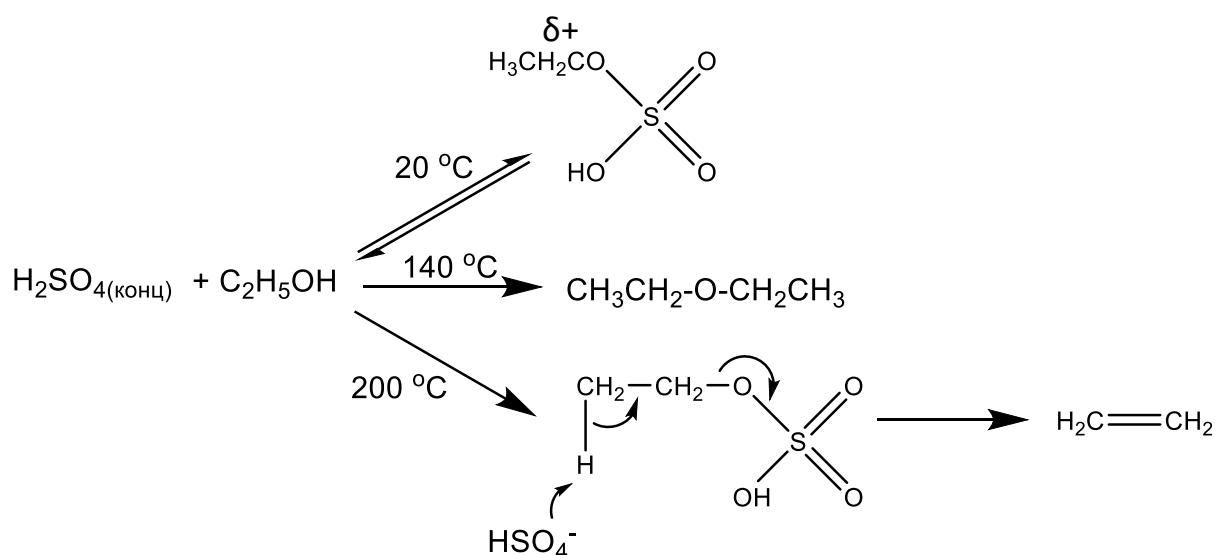


Рис. 21. 14. Дегидратация этанола.

Можно сделать дегидратацию этиленгликоля в присутствии H_2SO_4 с образованием диоксана (Рис. 21. 15).

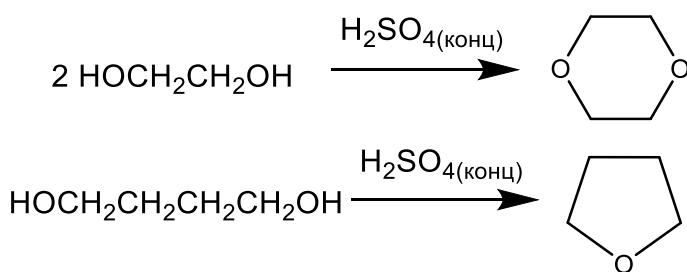


Рис. 21. 15. Синтез диоксана и ТГФ из спиртов.

1,4-бутандиол при дегидратации дает тетрагидрофуран (Рис. 21. 15). В промышленности проводят с Al_2O_3 вместо серной кислоты при высокой температуре 350-400°C.

Диолы

Диолы – двухатомные спирты

Простейший – это этиленгликоль.

Методы синтеза:

1. 1,2-диолы можно получить гидроксилированием алканов.
2. 1,4-бутандиол можно получить по Фаворскому-Реппе (ацетилен со щелочью присоединить к HCOH , получается $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$) с последующим гидрированием.
3. Глицерин – триол. Получается гидролизом жиров. Или из пропилена (Рис. 21. 16).

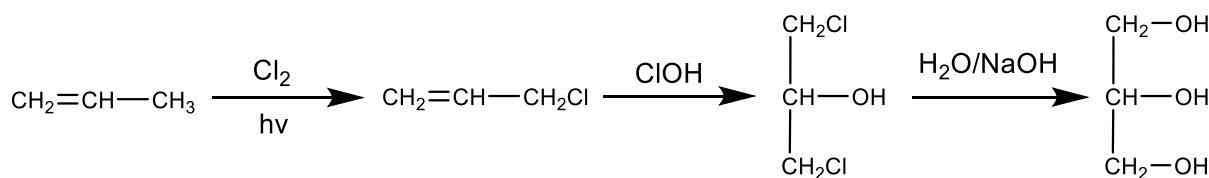


Рис. 21. 16. Синтез глицерина из пропилена.

Особенности химических свойств. Синтез пинакона.

Ацетон реагирует с Mg/Hg . Магний отдает свои электроны кетону. Далее идет спаривание электронов и образование пятичленного цикла. После проводим гидролиз и получаем диол (пинакон). Если на полученный пинакон подействовать конц. H_2SO_4 и нагреть, то будет протонироваться кислород у гидроксильной группы пинакона, уходит вода. Получается третичный кation, к которому мигрирует метильная группа со своей парой с образованием вторичного кationа (рядом с ним находится кислород с парой, который обладает очень мощным донорным мезомерным эффектом и стабилизирует кation). В итоге получается кетон (пинаколин). Данная реакция называется пинакон-пинаколиновой перегруппировкой.

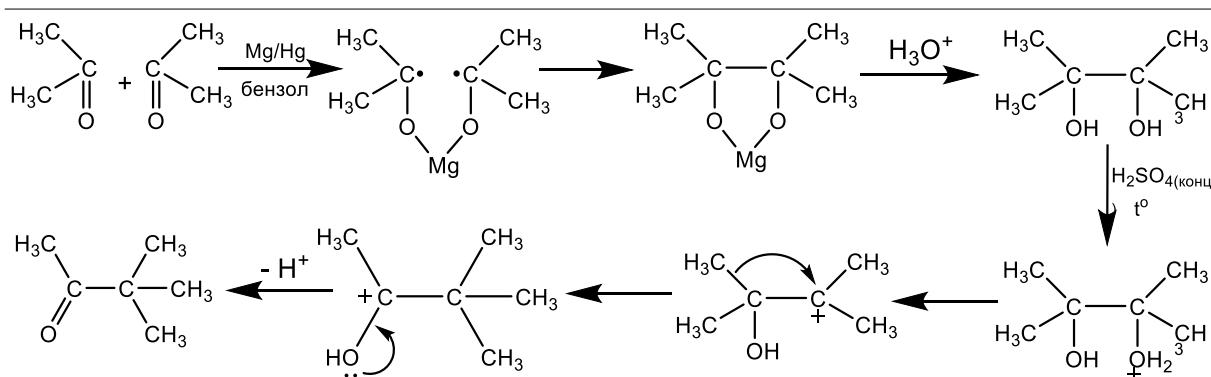


Рис. 21. 17. Синтез пинакона и пинакон-пинаколиновая перегруппировка.

Дегидратация до диенов

Если вместо конц. H₂SO₄ взять 48% HBr, то из пинакона отщеплением воды получается диен. Дальше этот диен может вступить в реакцию Дильса-Альдера.

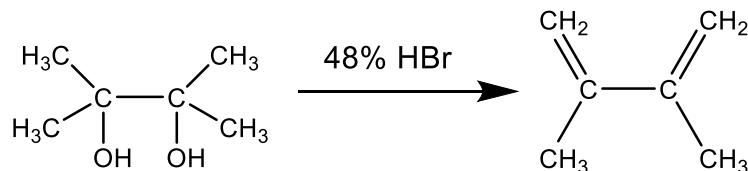


Рис. 21. 18. Дегидратация диолов до диенов.

Ансольвокислоты

Борная кислота – слабая кислота. Сделать её сильной можно с помощью реакции диола с борной кислотой.

Тоже самое будет с Cu(OH)₂.

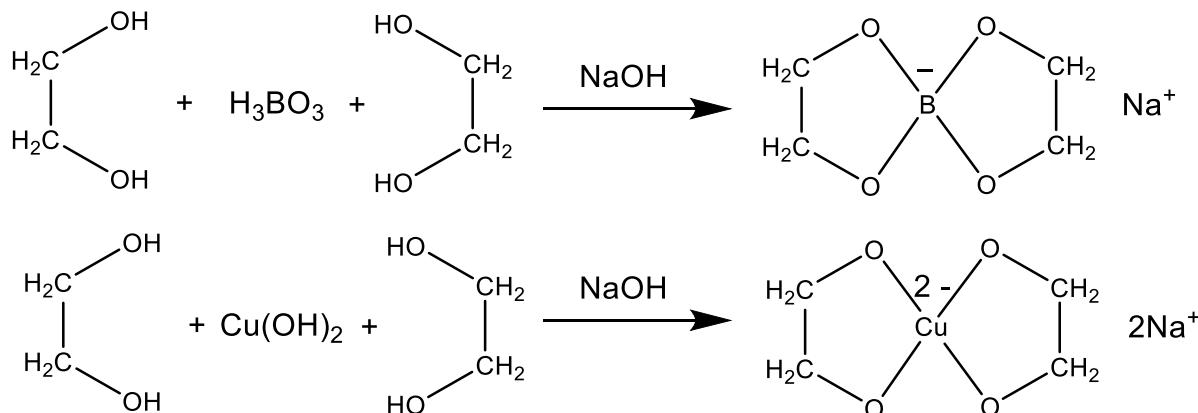


Рис. 21. 19. Получение ансольвокислот.

Лекция 22. Диолы (продолжение). Карбонильные соединения. Часть 1

Двухатомные спирты. Продолжение

Пинакон-пинаколиновая перегруппировка

Какие именно группы мигрируют в случаях несимметричных диолов?

Однозначных закономерностей по легкости миграции различных групп нет.

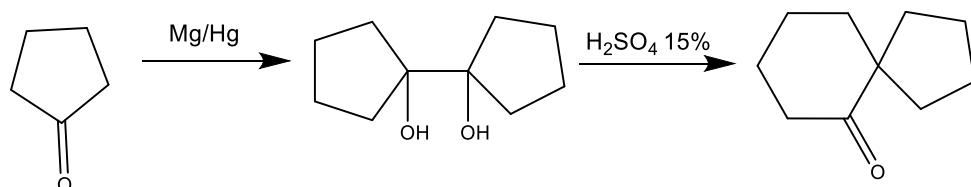


Рис. 22. 1. Синтез пинакона из пентагексанона и последующая пинакон-пинаколиновая перегруппировка.

Ретропинаколиновая перегруппировка

Происходит миграция алкила. Из менее устойчивого вторичного катиона получается более устойчивый третичный. Дальше уходит протон и в итоге образуется алкен (Рис. 22. 1).

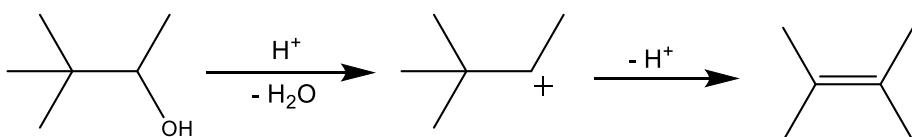


Рис. 22. 2. Ретропинаколиновая перегруппировка.

В соединении 3β -фриделанон под действием H_2SO_4 происходит семь 1,2-метильных сдвигов, получается 13(18)-олеанен.

Окислительное расщепление 1,2-диолов периодатом или тетраацетатом свинца

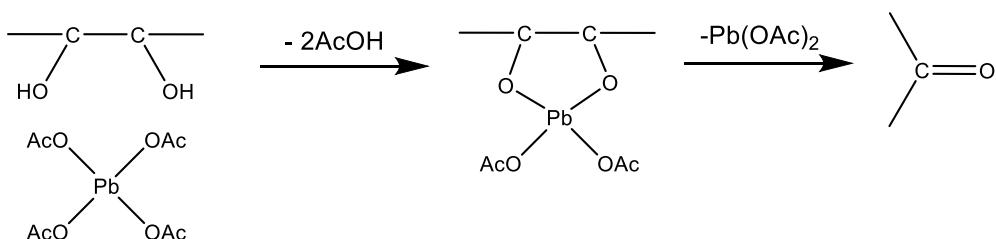


Рис. 22. 3. Окислительное расщепление 1,2-диолов тетраацетатом свинца.

В реакции диола с тетраацетатом свинца сначала происходит образование эфира с отщеплением уксусной кислоты. После за счет синхронного переноса электрона отщепляется $Pb(OAc)_2$ и получаются два кетона. С периодатом (H_5IO_6 или $HIO_4 \cdot H_2O$) получается тоже самое (Рис. 22. 4). Такая реакция нужна для установления структуры,

например, сахаров, в которых есть много гидроксильных групп, и они повернуты в одну сторону (цис-расположение гидроксильных групп). Транс-расположение гидроксильных групп – не будет участвовать в этой реакции. На этом были основаны многие способы установления структуры углеводов, в том числе определение их пространственного строения и взаимного расположения гидроксильных групп.

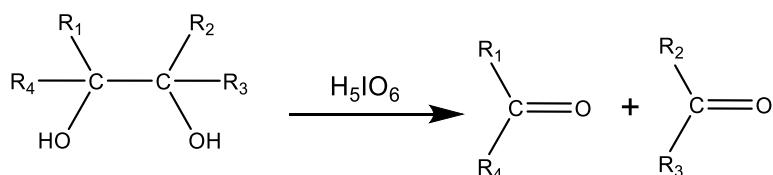


Рис. 22. 4. Окислительное расщепление 1,2-диолов периодатом.

Этиленгликоль в присутствии H_2SO_4 или ZnCl_2 может дать виниловый спирт, который быстро превращается в уксусный альдегид за счет миграции протона (Рис. 22. 5). Далее уксусный альдегид поликонденсируется и превращается в смолу.

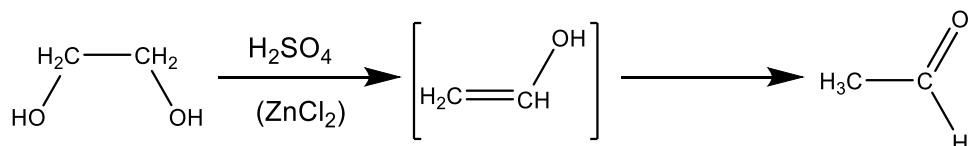


Рис. 22. 5. Образование уксусного альдегида из этиленгликоля.

Если этиленгликоль подвергать пиролизу при 900°C примерно 0,2 сек в трубке из пирекса, то получится виниловый спирт, период полупревращения которого приблизительно 30 мин. Это происходит из-за того, что стекло из пирекса не содержит концевых протонов в отличие от обычного стекла.

Окисление диолов

1. Под действием разб. HNO_3 этиленгликоль можно окислить в глиоксаль (трудновыделяемое соединение).

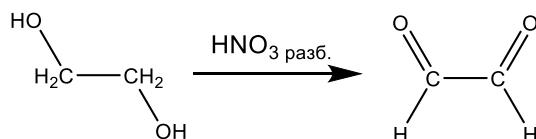


Рис. 22. 6. Образование глиоксала из этиленгликоля.

2. Под действие HNO_3 ($\rho = 1.4$) можно окислить одну группу в кислоту.

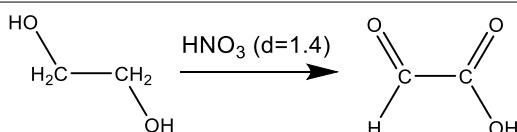


Рис. 22. 7. Окисление этиленгликоля HNO_3 ($\rho = 1.4$).

3. Последующее окисление этиленгликоля превратит его в щавелевую кислоту

4. Под действием HNO_3 дым / H_2SO_4 конц можно получить динитрогликоль (Рис. 22. 8). Аналогично из глицерина (Рис. 22. 9) можно сделать тринитроглицерин (взрывчатое вещество).

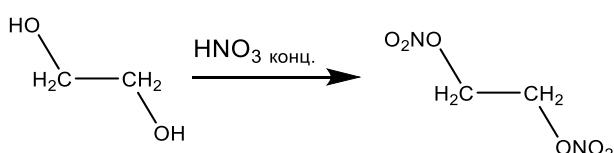


Рис. 22. 8. Образование динитрогликоля.

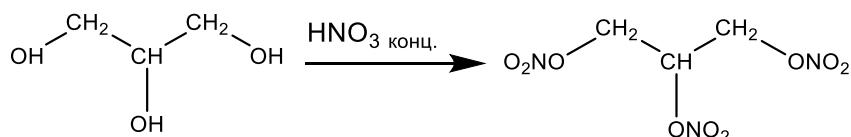


Рис. 22. 9. Синтез тринитроглицерина.

Эфиры

Реакция между адииновой кислотой и этиленгликolem происходит с отщеплением воды и образованием полимера (реакция поликонденсации). Лавсан получается эти способом.

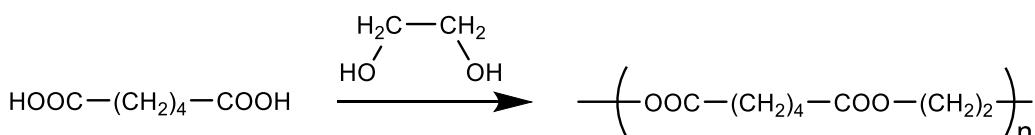


Рис. 22. 10. Поликонденсация адииновой кислоты и этиленгликоля.

Моно-бутиловый эфир этиленгликоля – бутилцеллозольв – высококипящий растворитель, запах шариковой ручки.

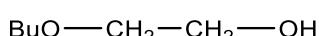


Рис. 22. 11. Бутилцеллозольв.

Полиэтиленгликоль – хороший катализатор для реакций в которых используются ионы металлов. Действие похоже, как у краун-эфиров. Дешевле чем краун-эфиры и создают менее прочную связь с ионами металлов.

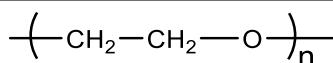


Рис. 22. 12. Полиэтиленгликоль.

Простые эфиры

R-O-R или Ar-O-R или Ar-O-Ar, где R=Alk

Примеры: диэтиловый эфир, дибутиловый эфир, диоксан, ТГФ и др.

Синтез.

1) Межмолекулярная дегидратация спиртов

только симметричные – Et₂O, Alk₂O, диоксан, ТГФ, нельзя t-Bu₂O

2) Алcoxимеркурирование алkenов

Hg(OAc)₂ или Hg(OAcF)₂, затем NaBH₄.

3) Реакция Вильямсона.

Имеет ограниченное применение из-за побочной E2 реакции (нельзя получить t-Bu₂O из tBuONa+tBuCl). Успешно используется для синтеза краун-эфиров (Рис. 22. 13).

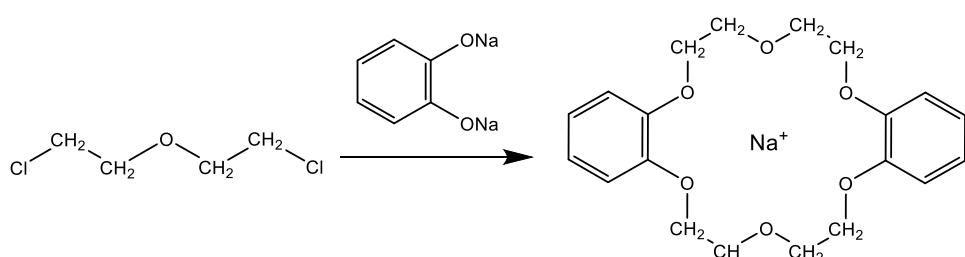


Рис. 22. 13. Реакция Вильямсона.

Алкилхлориды менее реакционно способны по сравнению с бромидами и иодидами. Но в синтезе краун-эфиров за счет нуклеофильного содействия кислорода замещение хлора облегчается. В данной реакции (Рис. 22. 13) происходит синтез краун-эфира, а не полимеризация, хотя процесс создания линейной молекулы более выгоден чем её циклизация, это происходит из-за того, что синтез молекулы происходит вокруг иона металла (натрия, калия и др.).

Свойства.

1. Комплексы с кислотами Льюиса, растворимость в сильных кислотах.

Самый распространённый BF₃·OEt₂. У бора на электронной оболочке 6 электронов и пустая электронная орбиталь. BF₃ – кислота Льюиса (слабая), EtO₂ – основание Льюиса. Этот комплекс настолько прочный, что он перегоняется без разложения. Продажный реактив.

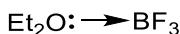


Рис. 22. 14. Комплекс $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Побочно при синтезе бромистого этила из $\text{EtOH} + \text{H}_2\text{SO}_4 + \text{KBr}$ получается диэтиловый эфир. Температура кипения Et_2O 34°C , EtBr 38°C , простой перегонкой разделить их нельзя. Можно добавить серной кислоты, которая растворит диэтиловый эфир, но не смешается с EtBr .

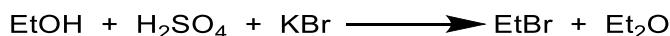


Рис. 22. 15. Синтез бромистого этила и побочное реакция образования диэтилового эфира.

2. Расщепление кислотами

Расщепляются простые эфиры с помощью HI или HBr в ледяной CH_3COOH (медленнее).

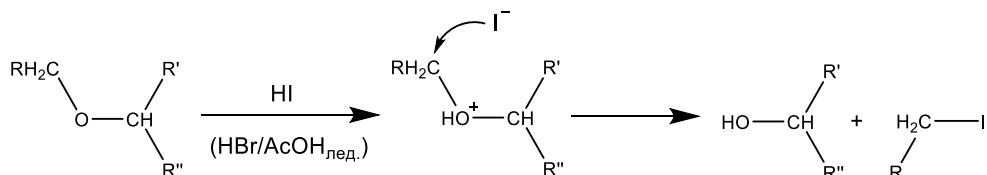


Рис. 22. 16. Расщепление простых эфиров с помощью HI .

Сначала идет протонирование (Рис. 22. 16) и дальше нуклеофил $-\text{I}^-$ по реакции $\text{S}_{\text{N}}2$ отщепляет один из заместителей. Реакция идет предпочтительнее по первичному атому углерода. Если расщеплять изопропилфениловый эфир (Рис. 22. 17), то нуклеофил будет атаковать атом углерода изопропильного радикала. Как и в реакции Мицунобу нуклеофил будет атаковать фосфор в молекуле $\text{Ph}-\text{O}-\text{P}^+ \text{R}_3$. Стоит отметить, что в изопропиле больше пространственных препятствий чем в фениле.

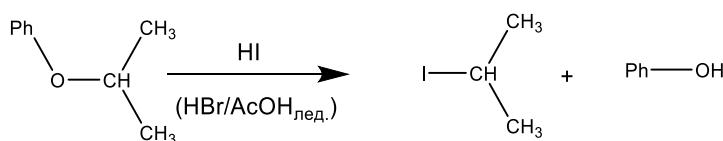


Рис. 22. 17. Расщепление изопропилфенилового эфира.

Третичные эфиры расщепляются любыми сильными кислотами.

Также простые эфиры можно расщепить с помощью BCl_3 или BBr_3 , $-20^\circ\text{C}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, затем NaOH (Рис. 22. 18). Механизм такой же.

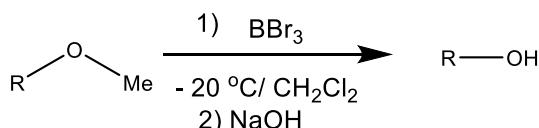


Рис. 22. 18. Расщепление простых эфиров с помощью BBr_3 .

3. Расщепление с RLi – долго, медленно, как побочный процесс, особенно заметно с ТГФ. С RNa расщепление быстрое.

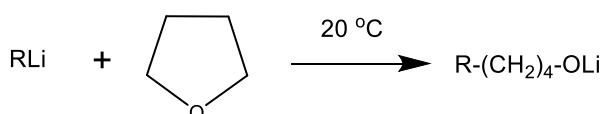


Рис. 22. 19. Реакция между ТГФ и RLi .

BuLi нельзя хранить в ТГФ (и других простых эфирах).

4. Радикальное окисление, образование перекисей при хранении.

Из простых эфиров под действием кислорода воздуха, света и др. получаются перекиси (Рис. 22. 20). Реакция побочная, «вредная». Если перегонять простой эфир, не освободившись от перекисей (температура кипения больше чем у эфира), то они могут взорваться от перегрева. Освободиться от перекисей можно разными способами, например, засыпать сухую щелочь и дать постоять неделю или покипятить над щелочью, можно промыть II-валентным железом (железным купоросом). Проверить наличие перекиси в простом эфире можно с помощью иодкрахмальной бумаги.

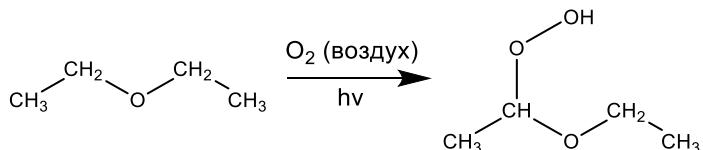


Рис. 22. 20. Образование перекиси их простого эфира.

Карбонильные соединения

Альдегиды и кетоны. Простейший кетон – ацетон. В сложных эфирах и кислотах формально также есть карбонильная группа, но они не относятся к карбонильным соединениям, а относятся к производным карбоновых кислот, в них карбонильная группа в комплексе с гидроксилом называется карбоксильной.

Строение и свойства карбонильных соединений.

1. Физические свойства альдегидов и сравнение их со спиртами.

Температура кипения альдегидов по сравнению с температурой кипения соответствующих спиртов намного ниже, поскольку у них нет водородных связей, за счет которых повышается температура кипения у спиртов.

2. Сравнение энергий связи $E(\text{C}-\text{C})$ и $E(\text{C}=\text{C})$, а также $E(\text{C}-\text{O})$ и $E(\text{C}=\text{O})$.

Энергия двойной связи $C=C$ (примерно 165 ккал/моль) меньше двух одинарных связей $C-C$ (170-180 ккал/моль). Энергия связи $C=O$ больше чем две энергии одинарных связей $C-O$. Это в значительной степени определяет химию и различие в химии алканов и карбонильных соединений. В алканах присоединение электрофилов необратимо, а в карбонильных соединениях присоединение нуклеофилами обратимо. В дальнейших реакциях карбонильных соединений с нуклеофилами будет везде подразумеваться обратимость реакций. Смещение равновесия в разных случаях происходит в различные стороны. Нуклеофилы: ROH , H_2O , R_2NH , RSH и др. Необратимая реакция присоединения к карбонильной группе только одна и это присоединение углерод с содержащих нуклеофилов (магнеорганических $RMgX$, литийорганических RLi , $\equiv CNa$ – условно необратима).

Сравнение реакционной способности альдегидов и кетонов

$\Delta H_{\text{обр}}$ пропионового альдегида = -46 ккал/моль, $\Delta H_{\text{обр}}$ ацетона = -52 ккал/моль. Ацетон более стабильный чем пропионовый альдегид. Карбонильная группа кетонов более стабильна чем в альдегидах. Если рассматривать реакцию присоединение нуклеофила по карбонильной группе, то для кетонов она идет хуже и равновесие часто смещено влево, для альдегидов – часто вправо. На реакционную способность альдегидов и кетонов оказывают влияние пространственные препятствия (больше для кетонов).

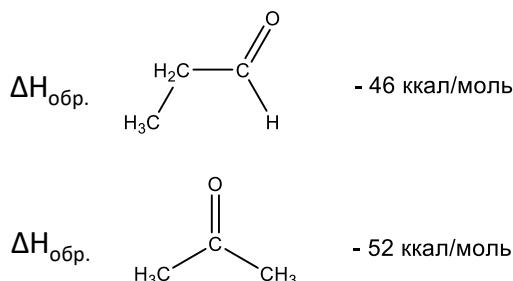


Рис. 22. 21. Сравнение $\Delta H_{\text{обр}}$ альдегидов и кетонов.

3. Особенности строения карбонильной группы. Гибридизация углерода, реальный заряд на атоме углерода.

Гибридизация углерода в карбонильной группе sp^2 .

По расчетам в формальдегиде $\delta+$ на атоме углерода +0,47, на кислороде того же порядка. Заряд на кислороде в метиловом спирте $\delta-0,1$.

Почему и как происходит присоединение нуклеофилов по $C=O$ группе. МО карбонильной группы. Направление атаки нуклеофила.

Нуклеофил – это пара электронов, на углероде в карбонильной группе находится большой положительный заряд. Но этого положительного заряда часто не хватает

чтобы присоединился нуклеофил, поэтому присоединение по C=O часто требует протонного катализа (или кислота Льюиса).

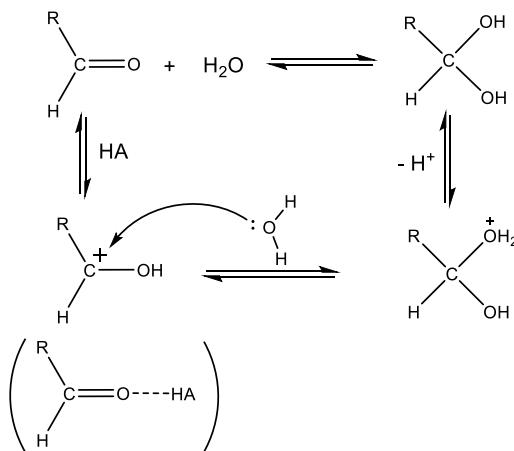


Рис. 22. 22. Присоединение воды к альдегиду.

При присоединении к альдегиду воды (Рис. 22. 22) сначала происходит протонирование кислорода с помощью НА, для простоты далее будем рисовать присоединение «голого» протона без основания. Протонирование – быстрая реакция. Присоединение нуклеофила к карбкатиону – медленная стадия.

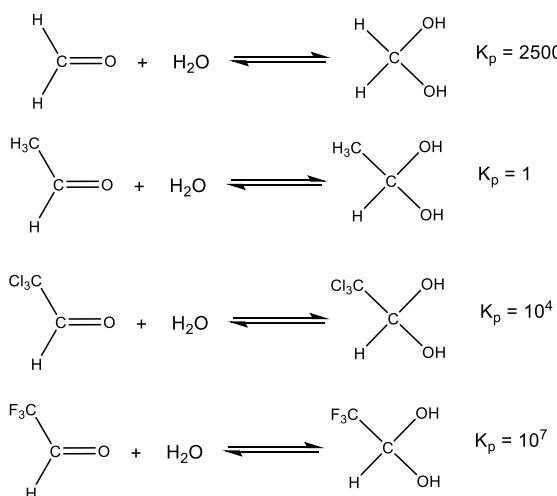


Рис. 22. 23. Константы гидролиза некоторых карбонильных соединений.

Константа равновесия реакции $\text{HCOH} + \text{H}_2\text{O}$ равна 2500, т.е. в основном в водном растворе формальдегида присутствует геминальный диол (Рис. 22. 23). Геминальные диолы не стабильны, перегнать их нельзя. Константа равновесия реакции $\text{CH}_3\text{COH} + \text{H}_2\text{O}$ примерно 1. Чем больше Alk, тем меньше константа равновесия.

Получить CCl_3COH можно окислением этилового спирта хлором (сначала получается уксусный альдегид, который потом хлорируется по всем C-H связям).

Константа равновесия реакции $\text{CCl}_3\text{COH} + \text{H}_2\text{O}$ будет 10^4 . Хлораль полностью гидратирован.

Константа равновесия реакции $\text{CF}_3\text{COH} + \text{H}_2\text{O}$ будет 10^7 . Чтобы получить фтораль нужна серная кислота/ P_2O_5 или др.

Способность гидратации сильно зависит от заряда на углероде.

Карбонильная группа состоит из одной σ -связи и одной π -связи. С какой стороны должен прийти нуклеофил? Нуклеофил имеет пару электронов, сверху атаковать не может поскольку мешает электронное облако карбонильной группы. ВЗМО нуклеофила должно провзаимодействовать с НСМО карбонильного соединения. Согласно расчёту нуклеофил атакует под углом 107° сбоку (Рис. 22. 24).

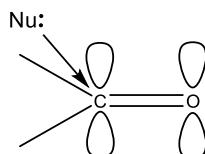


Рис. 22. 24. Атака нуклеофилом карбонильного соединения.

Механизм кислотного и основного катализа.

Рассмотрим на реакции взаимодействия карбонильных соединений со спиртами.

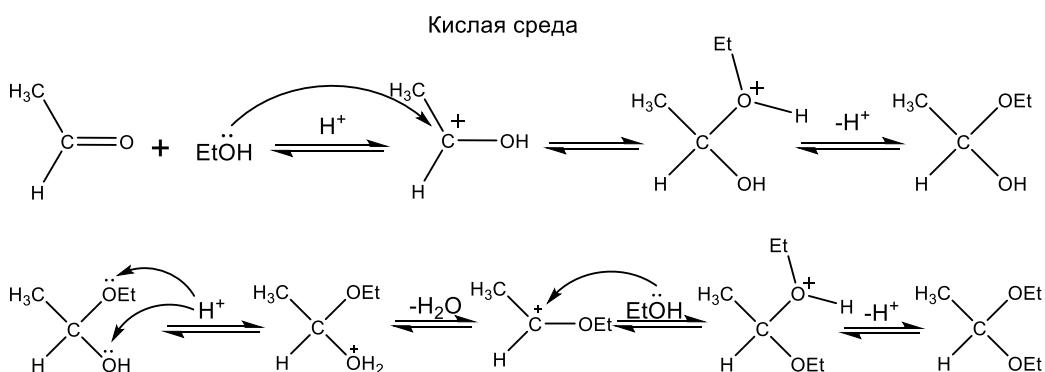


Рис. 22. 25. Кислотно катализируемая реакция между ацетальдегидом и спиртом.

Кислотно катализируемая реакция: уксусный альдегид сначала обратимо протонируется (Рис. 22. 25), потом его атакует спирт и происходит уход протона, получается полуацеталь. Полуацетали выделить трудно, поскольку реакция их получения обратима. Некоторые полуацетали являются съедобными – циклическая формула глюкозы.

Реакция, катализируемая щелочью (Рис. 22. 26): спирт со щелочью, дает этилат натрия. Далее EtO^- атакует карбонильное соединение под углом 107° . Получается анион, который быстро отрывает у воды протон. Так происходит образование полуацеталей в щелочной среде.

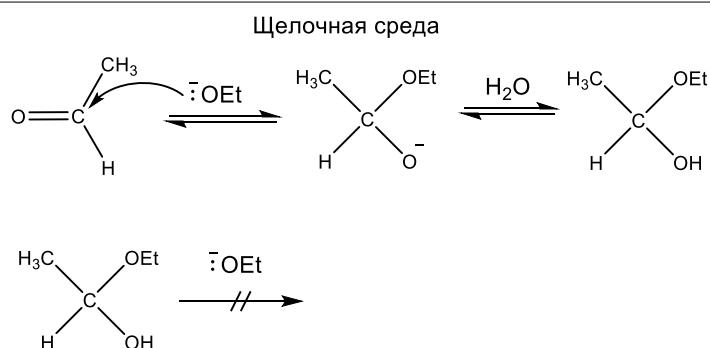


Рис. 22. 26. Реакция между спиртом и альдегидом в щелочной среде.

Полуацеталь в кислой среде протонируется либо по кислороду, связанному с этильной группой либо по гидроксильной группе (Рис. 22. 25). В первом случае произойдет уход EtOH и получится обратно карбонильное соединение, во втором случае получится протонированная гидроксильная группа, уходит вода и образуется катион, который стабилизируется за счет пары кислорода. Далее катион взаимодействует со спиртом и получается ацеталь. Все стадии обратимы и если обработать избытком воды в кислой среде, то реакция пойдет в обратную сторону.

Образование ацеталей и полуацеталей в кислой среде обратимо.

Одним из представителей ацеталей является сахароза. Если в сахар добавить кислоты произойдет гидролиз с образованием фруктозы и глюкозы.

В щелочной среде нельзя получить ацеталь. Поскольку для того, чтобы получить ацеталь в щелочной среде нужно чтобы EtO⁻ атаковал полуацеталь и дальше ушла гидроксильная группа, а она является очень плохой уходящей группой.

Ацеталь в щелочной среде не гидролизуется.

Термодинамическая стабильность кетонов выше чем альдегидов, поэтому превратить карбонильную группу кетонов в полуацетали и ацетали намного сложнее.

Получить кетали из кетонов можно используя этиленгликоль или пропиленгликоль в присутствии TsOH (Рис. 22. 27). Образуется циклический кеталь. Эта реакция тоже обратима и в ней тоже нужно смещать равновесие вправо, это делают путем азеотропной отгонки воды с бензолом.

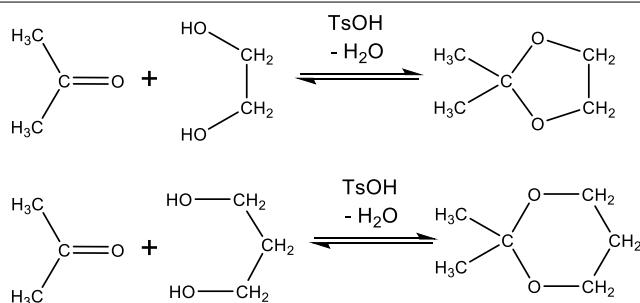


Рис. 22. 27. Получение кеталей с помощью этиленгликоля и пропиленгликоля.

Захист карбонильних груп з допомогою ацеталей

Как из акролеина получить α,β -диол? Напрямую нельзя. KMnO_4 окислит альдегидную группу и получится кислота.

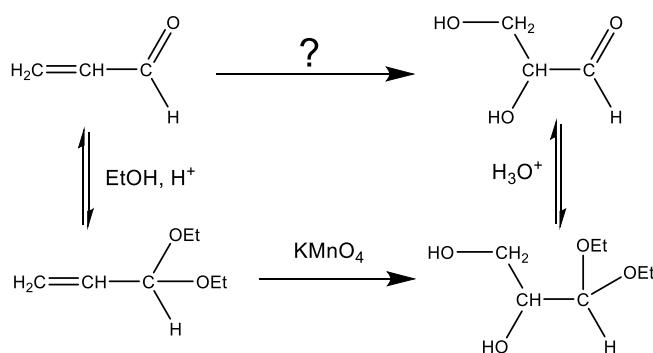


Рис. 22. 28. Синтез

Получаем из акролеина с $\text{EtOH}+\text{H}^+$ ацеталь и далее действуем KMnO_4 . После снимаем защиту в кислой среде.

Лекция 23. Карбонильные соединения. Часть 2

Карбонильные соединения

Условно химию карбонильных соединений можно разделить на три части:

1. Присоединение нуклеофилов по карбонильной группе
2. Конденсация карбонильных соединений, связанная с енолизацией и образованием С-С связей
3. Разное (диспропорционирование, окисление, восстановление и др.)

Реакция дитианов и их производных

Анион дитиана можно обработать RI , окисью этилена, хлорангидридом карбоновой кислоты и др.

pK_a водорода в дитиане = 31. У аммиака 31. У ацетилена 22. В этом случае повышенная кислотность по сравнению с алканами, является следствием того, что у серы, которая находится в третьем периоде, есть d-орбитали и они могут обладать акцепторным действием по отношению к атому углерода. Также есть версии, что акцепторным действием обладают p-орбитали. В общем сера обладает некоторым акцепторным эффектом.

Присоединение аниона дитиана по карбонильной группе. Для снятия дитиановой защиты нужен $\text{HgCl}_2/\text{MeOH}/\text{TГФ}$ (Рис. 23. 1).

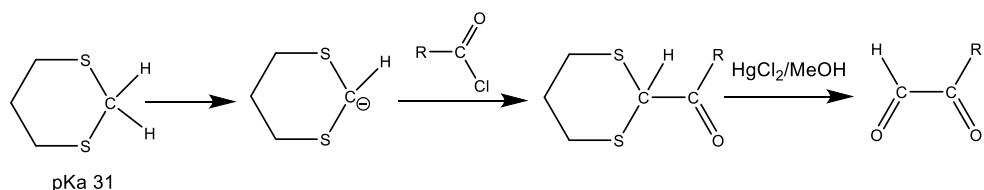


Рис. 23. 1. Взаимодействие дитиана с хлорангидридом карбоновой кислоты.

Дитиановая защита позволяет получить соединения, в которых есть несколько карбонильных групп.

Дитиан – это бистиокеталь или бистиоацеталь. Обычную кетальную защиту снимаем в кислой среде. Если в молекуле присутствует дитиановая защита и ацетальная, то в сильнокислой среде (CF_3COOH) снимается ацетальная защита, а дитиановая остается (Рис. 23. 2).

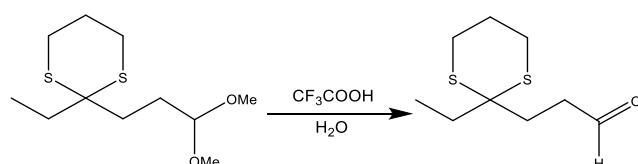


Рис. 23. 2. Снятие ацетальной защиты.

Присоединение аминов к карбонильным соединениям

К карбонильным соединениям можно присоединить первичный и вторичные амины. Из вторичных обычно используют пиридин или пипиридин (Рис. 23. 3). В качестве катализатора используют TsOH. Первая стадия присоединения обратима. Когда был первичный амин, то в реакции от углерода отщеплялся гидроксил, а от азота водород. При присоединении вторичного амина у азота нет водорода, поэтому отщепляется водород от α -углерода. Происходит отщепление H_2O : протонирование гидроксила, уход воды, образование катиона, из катиона уходит протон. В итоге получается енамин. Енамин с первичным амином нестабилен, за счет миграции протона превратится в основание Шифа. Стабилизация в таких соединениях возможна, если будут электроноакцепторные группы и/или пространственозатрудненные заместители.

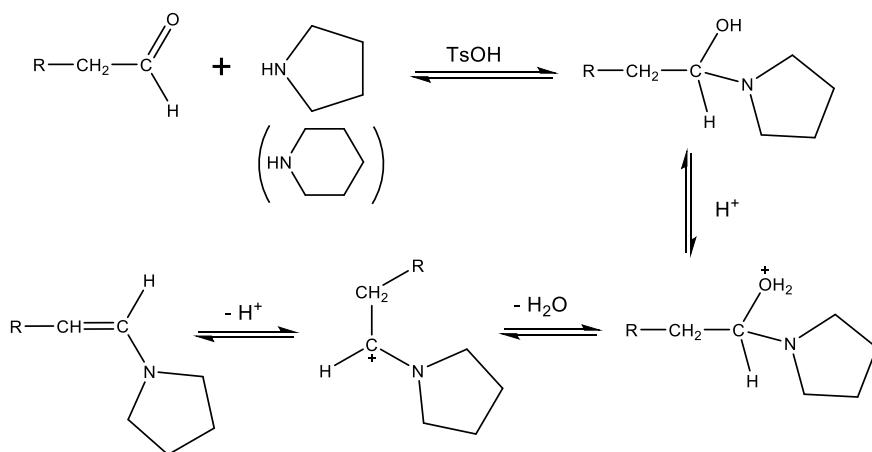


Рис. 23. 3. Взаимодействие альдегида с вторичным амином.

Енамины очень нуклеофильные соединения. За счет того, что существует возможность сопряжения пары на азоте с двойной связью, на α -углероде возникает δ -. Если енамин обработать электрофилом, то он с большой вероятностью будет атаковать α -углерод, но в принципе может атаковать и азот, но углерод больше поскольку он более нуклеофилен. Здесь есть аналогия с енолятами (Рис. 23. 4), которые будут разобраны далее. В виниловом эфире будет проявляться тот же эффект. Виниловый эфир присоединяет протон во много раз быстрее чем этилен. А если рассмотреть енолят, то сопряжение будет намного больше. Стрелочка от пары направлена на связь, не на углерод.

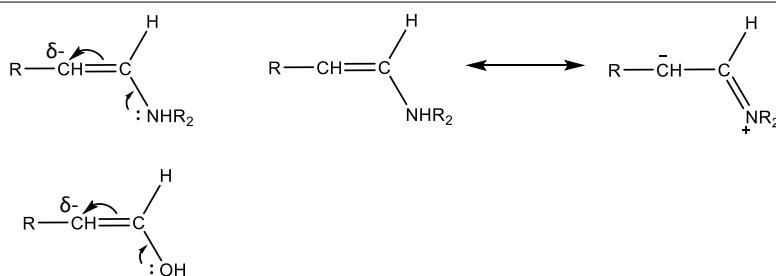


Рис. 23. 4. Резонансные структуры енамина. Распределение электронной плотности в еноляте и в енамине.

Как восстановить карбонильную группу в $-CH_2-$?

1. По Кижнеру-Вольфу (гидразон, щелочь, 190°C)
2. Из дитианов (гидрирование с никелем, никель превращается в NiS).
3. По Клеменсену. Лучше всего для жирноароматических кетонов, но может идти для ароматических альдегидов. Плохо для алифатических альдегидов. Реакция идет с помощью HCl и Zn/Hg и нагреванием. Алифатический альдегид сконденсируется при таких условиях и превратится в смолу. Для бензальдегида не пойдет альдольная конденсация, поэтому реакция идет. Механизм точно неизвестен. Восстановление не идет через стадию образования спирта.

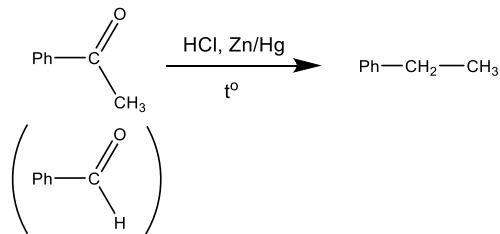


Рис. 23. 5. Восстановление карбонильной группы по Клеменсену.

Превратить карбонильную группу в $-CCl_2-$ можно с помощью SOCl_2 или PCl_5 (Рис. 23. 6). В $-CBr_2-$ с помощью SOBr_2 . Если использовать CF_4 , то можно превратить в $-CF_2-$. Схема реакции: Координация кислорода по фосфору, через пятикоординационное соединение происходит обмен лигандов.

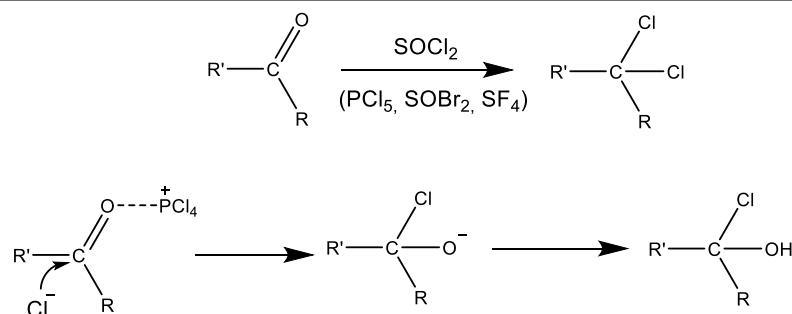


Рис. 23. 6. Хлорирование карбонильного соединения.

Перегруппировка Бекмана относится к секстетным перегруппировкам. Поскольку в ключевом интермедиате присутствует азот с секстетом (шестью) электронов. В перегруппировке Бекмана не совсем чистый секстетный азот, потому что там одновременно мигрирует одна из групп, находящаяся в трансположении к гидроксилу, поэтому там четкого секстетного интермедиата может не быть, но семейство тоже самое.

Синтез илидов фосфора из фосфинов. Реакция Виттига

Если взять $\text{Ph}_3\text{P}+\text{RCH}_2\text{I}$, то будет проходить реакция $\text{S}_{\text{N}}2$ замещения. Фосфор хороший нуклеофил, будет происходить $\text{H}3$ при атоме углерода в RCH_2I , получится фосфониевая соль. Можно взять и хлорид, и бромид, лучше иодид. Далее действуем на фосфониевую соль бутиллитием, это одно из самых сильных оснований, он оторвет протон и получится $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{R}$ (илид фосфора). Для него можно написать предельную структуру, на которой видно, что на атоме углерода есть хороший частичный отрицательный заряд (Рис. 23. 7). Вклад резонансных структур будет зависеть от природы заместителя.

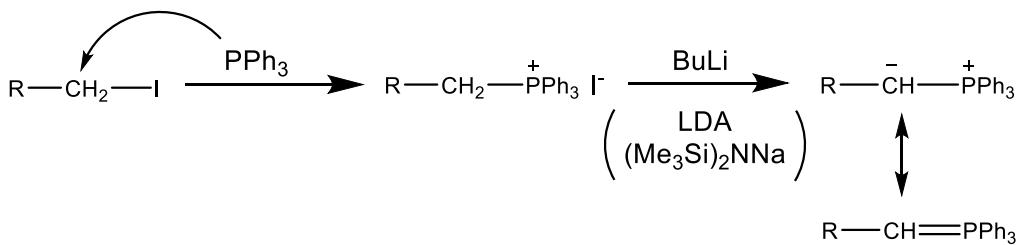


Рис. 23. 7. Синтез илидов фосфора из трифенил фосфина.

Вместо бутиллития можно взять другое сильное основание LDA или $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NNa}$ (легко получается из $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}+\text{Na}$ (мет)⁺стирол в качестве акцептора выделяющегося водорода, в гептане).

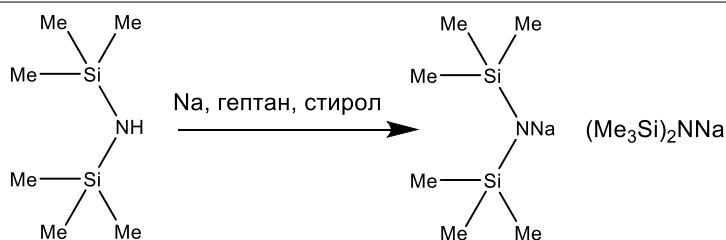


Рис. 23. 8. Синтез $(Me_3Si)_2NNa$.

Реакция Виттига с карбонильными соединениями

Атака нуклеофила идет в карбонильных соединениях под углом 109° . Но на рисунке удобно изобразить завязывающуюся связь, расположив соединения параллельно друг другу (Рис. 23. 9). Когда нуклеофил атакует углерод с $\delta+$, разрывается связь $C=O$, образуется связь и $C-O^-$. Атака происходит так что получается смесь эритро- и трео-изомеров. Из интермедиата образуется цикл – оксафосфетан, его можно зафиксировать при $-50^\circ C$. Цикл быстро разрушается и получается окись трифенилфосфина и алкан. Окись трифенилфосфина это выгодное соединение, которое является движущей силой многих реакций.

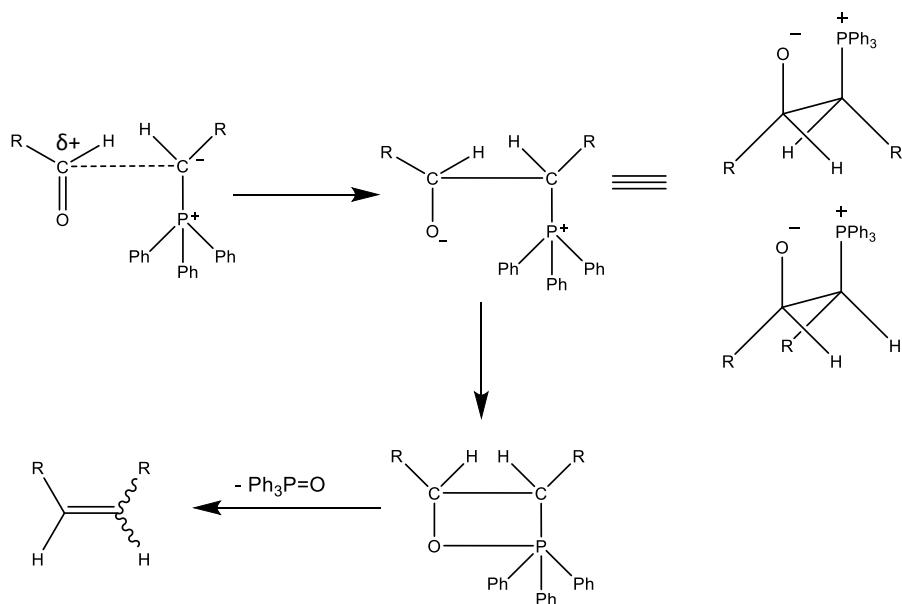


Рис. 23. 9. Реакция Виттига.

У исходного соединения гибридизация углерода sp^2 . Реакция обратима. Если отщепление $Ph_3P=O$ идет медленно, то тогда образуется более термодинамически стабильный алкан – транс.

Илид в котором есть сложноэфирная группа (акцепторная группа, можно взять $-CN$, $-CF_3$, карбонильную нельзя – пойдут побочные реакции) имеет меньшую нуклеофильность, а обратимость реакции больше (Рис. 23. 10). Для такого илида будет образовываться в основном транс-изомер (интермедиат – трео).

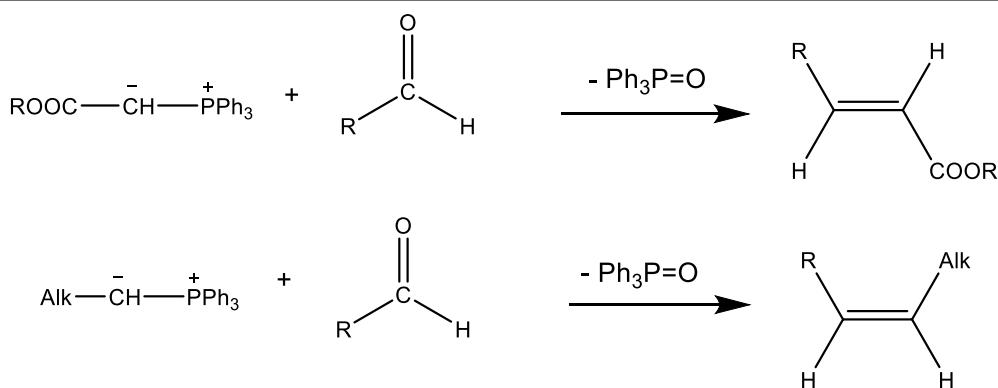


Рис. 23. 10. Различные илиды фосфора в реакции Виттига.

Если обратимость выражена не ярко, илид очень нуклеофилен (вместо сложноэфирной группы алкил), то обратимости не будет и будет преимущественно получаться цис-изомер (Рис. 23. 10).

Встреча илида и карбонильного соединения: Карбонильное соединение «подходит» к илиду сбоку, сближение происходит так, чтобы по мере сближения были наименьшие пространственные препятствия.

Литий и натрий в органической химии ведут себя по-разному. Положительно заряженный литий больше склонен образовывать ковалентные связи, натрий – ионные связи. Наличие иона лития стабилизирует бетаин (ион где есть положительно заряженный конец и отрицательно заряженный, до того, как замкнется четырехчленный цикл). Если бетаин застабилизировать, то будет обратимость, если нет, то он сразу даст конечный продукт. Ион лития стабилизирует бетаин и поэтому способствует получению транс-продукта.

Реакция Хорнера или реакция Виттига-Хорнера-Эммонса

Вместо трифенилфосфина можно взять фосфоноуксусный эфир и подействовать на него гидридом натрия в моноглиме, оторвется кислый протон и получится натриевое производное (аналог реагента Виттига). Минус хорошо делокализован за счет двух акцепторных групп. Если это соединение реагирует с альдегидом, то происходит атака углерода с “-” на углерод карбонильной группы. Далее происходит отщепление фосфорсодержащего заместителя вместе с кислородом и получается алкин. В этой реакции в основном образуются транс-изомеры, одна из причин: наличие акцепторной группы в илиде. Эммонс придумал брать натрий в моноглиме, все остальное Хорнер. Похожа на реакцию Виттига.

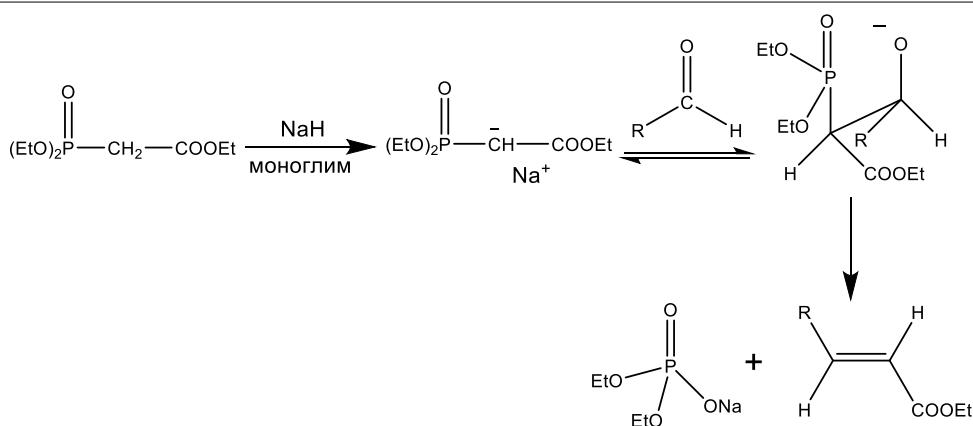


Рис. 23. 11. Реакция Виттига-Хорнера-Эммонса.

Реакции с илидами серы

Илиды серы реагируют с карбонильными соединениями как нуклеофилы. Минус на углероде в илиде атакует δ^+ на углероде в карбонильном соединении. Интермедиат точно такой же как в реакции с илидами фосфора. Но с илидами серы не происходит замыкание цикла и отщепление ДМСО, поскольку связь $S=O$ не такая выгодная как $P=O$. Здесь происходит атака O^- на β -углерод, уходит Me_2S и образуется оксиран.

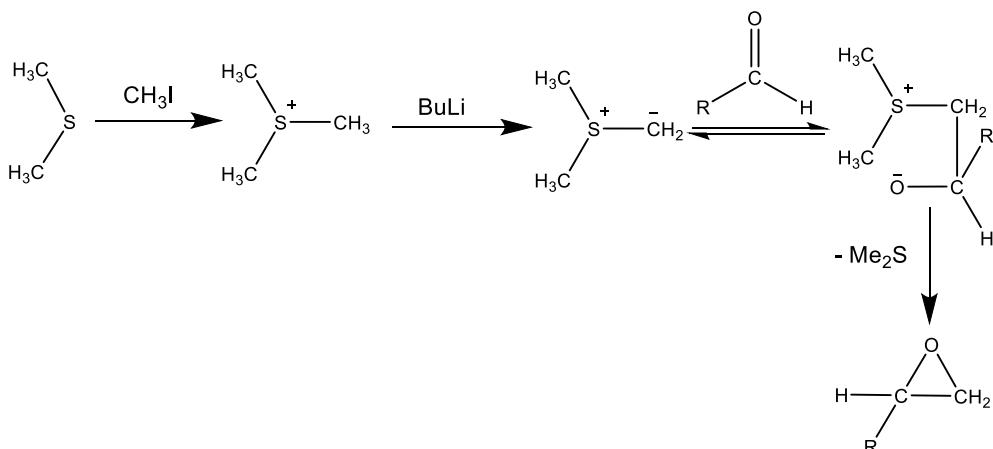


Рис. 23. 12. Реакция альдегида с илидом серы.

Реакции, протекающие через образование енольной формы (конденсации)

Карбонильная группа влияет на кислотность α -C-H связей в карбонильных соединениях. Она как индуктивный акцептор тянет на себя пару, это акцепторное действие передается на связь C-H, и подвижность протона становится больше чем если бы карбонильной группы рядом не было. pK_a с карбонильной группой примерно 20, без неё – больше 40. У спирта 18, у воды 16. Соответственно, при действии основания может происходить отщепление кислого протона и образовываться анион для которого можно нарисовать резонансную структуру с минусом на кислороде. Такое соединение

называют енолятом. В еноляте по расчетам заряд в основном сосредоточен на атоме кислорода (85% заряда). Но реакции чаще всего идут по углероду.

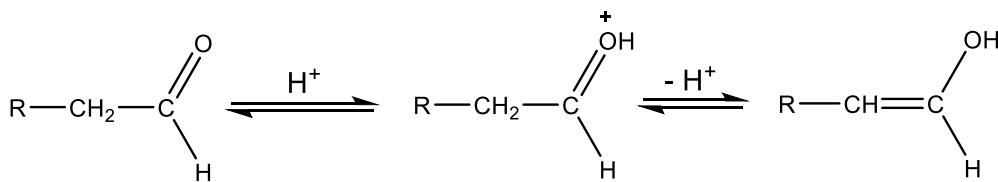
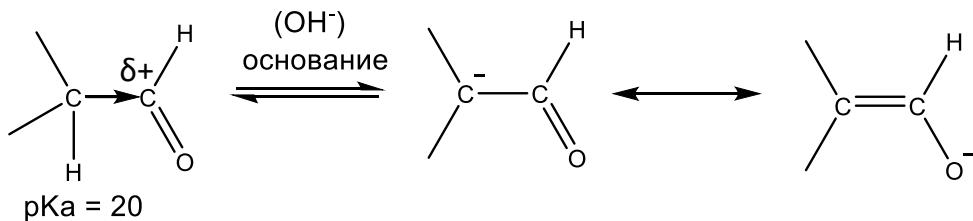


Рис. 23. 13. Получение енолята в щелочной среде и енола в кислой.

В альдегидной группе водород связан с углеродом имеющий большой $\delta+$. Но этот водород не обладает кислотными свойствами $pK_a=37$. В случае, когда водород отщепляется из α -положения, то заряд делокализован между двумя центрами, происходит стабилизация аниона. Когда же отщепляется протон у альдегидной группы делокализации отрицательного заряда не происходит. Чем больше делокализация аниона, тем он менее основен: в ряду кислородсодержащих кислот хлора самая сильная кислота это хлорная и у нее самое слабое основание перхлорат-анион. Также в серной и сернистой кислотах, в серной происходит делокализация отрицательного заряда больше чем в сернистой. В азотной и азотистой та же ситуация.

Катализ енолизации кислотами и основаниями

Механизм енолизации катализируемой основанием и енолизации катализируемой кислотой показан на Рис. 23. 13.

В кислой среде сначала происходит протонирование карбонильной группы. Дальше уход протона в α -положении и образование енола.

Енола мало, он не стабилен, но очень нуклеофилен.

Бромирование ацетона в щелочной и кислой среде будет проходить через стадию образования α -бромпроизводного (Рис. 23. 14). Скорость этой реакции будет пропорциональная концентрации карбонильного соединения и OH^- в первом случае или H^+ в кислой среде. От концентрации брома эта реакция не зависит. Зависит от скорости енолизации, а она зависит от концентрации енолизующего агента.

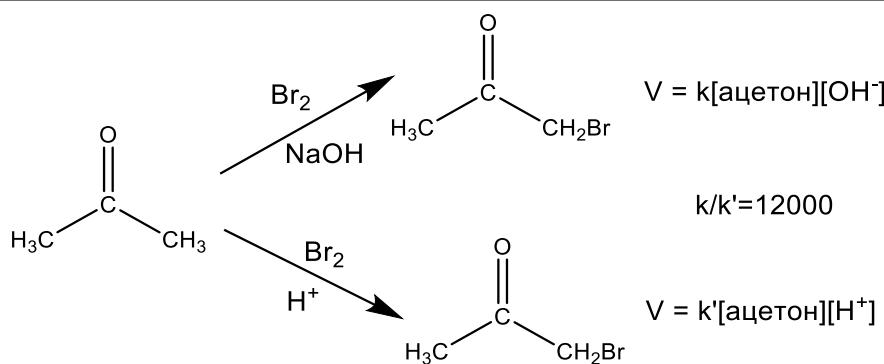


Рис. 23. 14. Бромирование ацетона в щелочной и кислой средах.

В какой среде енолизация идет быстрее, т.е. в какой среде скорость реакции большие? $K/K' = 12000$. Значит скорость реакции в щелочной среде в 12000 раз быстрее чем в кислой. Поскольку в щелочной среде заряженная частица отрывает водород, получается анион, который очень быстро реагирует.

В кислой среде протонирование, миграция протона – медленный процесс, реакция с бромом – быстрый.

Кетоенольное равновесие

В щелочной среде енолят образуется быстрее и равновесие достигается быстрее.

Таблица 23. 1. Относительная скорость енолизации кетонов в щелочной среде.

	Ацетон	Хлорацетон	Дихлорацетон	Ацетилацетон
Скорость енолизации в щелочной среде	1	100	1000	10^7

Хлор – акцептор электронов, скорость енолизации возрастает в 100 раз. Енолизоваться будет быстрее водород, который находится рядом с хлором. Акцепторы увеличивают скорость енолизации.

Таблица 23. 2 Процентное содержание енола в равновесии на основании кинетических исследований.

	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ Ацетон	$\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_11$ Циклогексанон	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ Ацетилацетон	$\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CHF}_2$ Пентафторацетон
Процентное содержание енола в равновесии	0,00025	0,02	80	100

В случае ацетилацетона енолы стабильны.

Таблица 23. 3. Кислотность некоторых соединений.

	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ Ацетилацетон	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ Ацетоуксусный эфир	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5$ Малоновый эфир
pKa	5	9	10,7
	H ₂ O	EtOH	CH ₃ CHO
pKa	16	18	19
	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5$		
pKa	25		

Таблица 23. 4. Бромирование метилэтилкетона в кислой и щелочной среде

Щелочная среда.	Кислая среда.
<p>Соотношение скоростей монобромирования:</p> <p>$V_{\text{положение 1}}/V_{\text{положение 3}} = 1,5$</p>	<p>Ацетатный буфер (pH 3-4).</p> <p>Соотношение скоростей – 1:1</p> <p>60% серная кислота:</p>

<p>Соотношение скоростей дигромирования: $V_{\text{положение 1}}/V_{\text{положение 3}} = 900$</p>	<p>соотношение 3-Br/1-Br = 11 : 1 соотношение 3-Cl/1-Cl = 9 : 1</p>
<p>Вывод: Бромируется терминальная CH₃ до конца, затем следует образование бромоформа.</p>	<p>Результат: Введение галогена понижает основность C=O на 2-3 ед. рK_a. Протонирование и дальнейшая енолизация идут хуже. Входит один атом галогена в положение 3.</p>

В кислой среде енолизация несимметричного метилэтилкетона происходит по этильной группе (Рис. 23. 15), поскольку получается более замещенный алкен, он более стабильный. Бромирование пойдет по α -углероду в этильном заместителе. Электрофил «Br⁺» пойдет на δ - в еноле, получится катион. Далее не происходит продукта присоединения, а Br⁻ подходит и снимает протон с образованием продукта. Енолизация в кислой среде идет путем протонирования, как только ввели бром основность кислорода понижается и енолизация бромопроизводного идет в 100-1000 раз медленнее. В итоге в кислой среде получается монопроизводное.

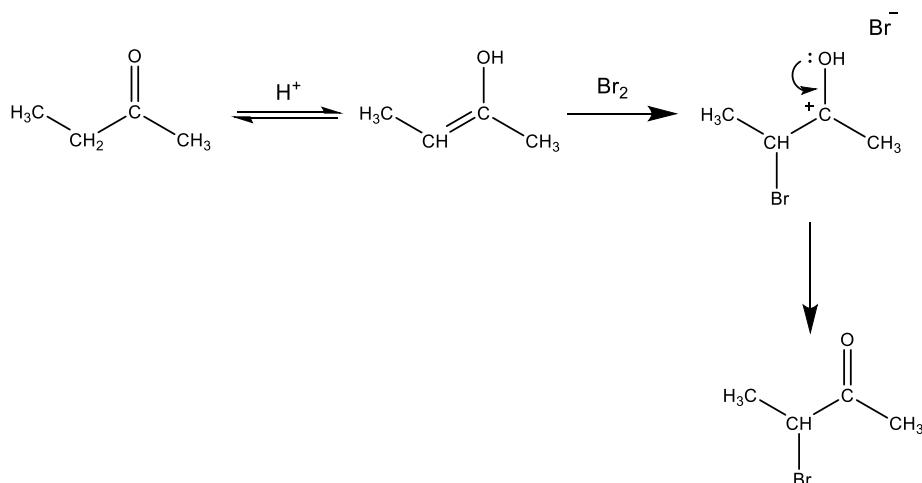


Рис. 23. 15. Бромирование несимметричного кетона в кислой среде.

Лекция 24. Карбонильные соединения. Часть 3

Еноляты в реакциях алкилирования

Енолят анион – это амбидентный анион. Минус делокализован между углеродом и кислородом (Рис. 24. 1). В основном заряд сосредоточен на кислороде, но главным нуклеофилом является углерод и чаще всего по нему идут реакции.

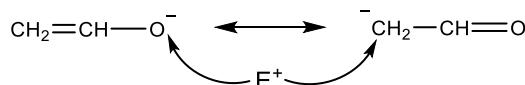


Рис. 24. 1. Резонансные структуры енолят аниона.

Амбидентные анионы отличаются тем, что они могут реагировать с электрофилом по двум центрам, в случае енолят анионов либо по углероду, либо по кислороду.

Литиевый енолят циклогексанона с AlkHal реагирует по атому углерода и происходит алкилирование циклогексанона в α -положение (Рис. 24. 2). Побочно может происходить E2 в AlkHal, если в соединении есть β -водород.

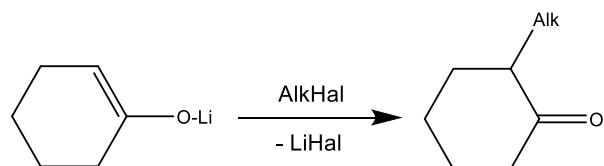


Рис. 24. 2. Реакция между литиевым енолятом циклогексанона и AlkHal.

Как сместить реакцию в область алкилирования по атому кислорода?

Можно взять пространственно затрудненный енол, в котором будет почти невозможна реакция по углероду. Или получить натриевый енолят (гексаметилдисилиламид натрия (Si_2NNa) с карбонильным соединением) в моноглиме (ДМЭ-диметоксисэтан, диметиловый эфир этиленгликоля). С маленьким алкилирующим агентом MeI пойдет алкилирование по атому углерода.

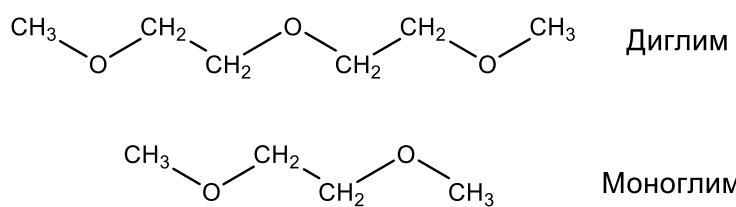


Рис. 24. 3. Строение диглима и моноглима.

Можно взять более сольватирующий растворитель – диглим. Диглим «обхватывает» натрий и утаскивает его от аниона. Натрий связан с кислородом в еноле и если мы уводим катион от кислорода, то делаем кислород более доступным для атаки. Натриевый енолят диссоциирует легче чем литиевый.

Реакции енолятов с электрофилами

Электрофилы на основе серы считаются мягкими, поскольку они легко поляризуются. Они реагируют по углероду, который является мягким центром в еноляте (Рис. 24. 4). Галогениды кремния наоборот считаются жесткими электрофилами и реагируют по более жесткому центру – по кислороду, дают виниловые эфиры кремния, далее такие еноляты можно использовать в альдольной конденсации.

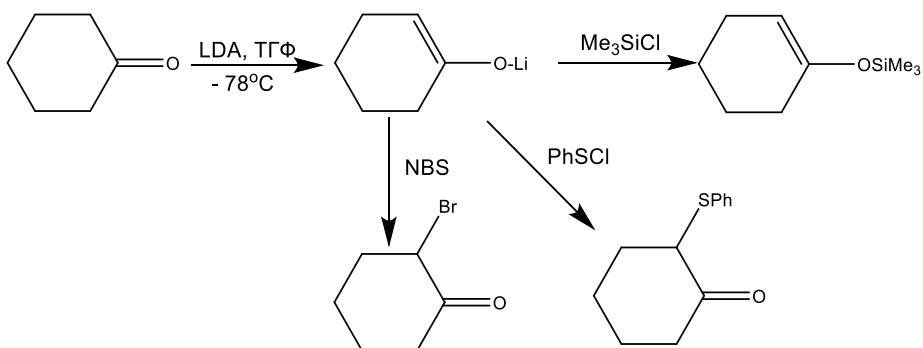


Рис. 24. 4. Некоторые реакции енолята циклогексанона.

В случае натриевого енолята уксусный ангидрид (жесткий электрофил) реагирует по жесткому центру – по кислороду и дает виниловый эфир (Рис. 24. 5).

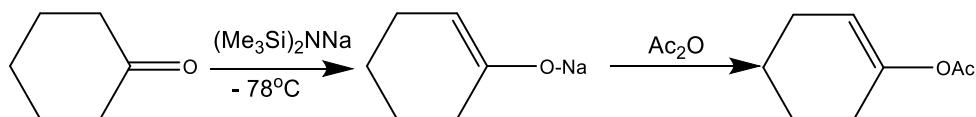


Рис. 24. 5. Синтез натриевого енолята циклогексанона и последующая его реакция с уксусным ангидрилом.

Понятие о жестких и мягких кислотах и основаниях (ЖМКО)

Таблица 24. 1. Жесткие и мягкие нуклеофилы.

Жесткие	Мягкие
<ol style="list-style-type: none"> Маленький (маленькая поляризируемость) Заряженный Основный (HY – слабая кислота) Низкая энергия ВЗМО Любит присоединяться к C=O (на нем большой заряд) RO⁻, NH₂⁻, MeLi и т.п. 	<ol style="list-style-type: none"> Большой (большая поляризируемость) Нейтральный (но может быть и заряженный) Не основный (HY – сильная кислота) Высокая энергия ВЗМО Любит углерод sp³ RS⁻, I⁻, R₃P и т.п.

Тоже самое можно сказать про кислоты или про катионы (кислота Льюиса)

Жесткие кислоты – малая поляризаемость, высокая электроотрицательность, малый радиус, жесткость растет с зарядом, высокая энергия свободных орбиталей.

Мягкие кислоты – большая поляризаемость, малая электроотрицательность, большой радиус, мягкость растет с уменьшением заряда, низкая энергия орбиталей.

Жесткие и мягкие катионы

Поляризаемость катионов, как мера их деления на жесткие и мягкие.

Жесткие кислоты – $\text{Al}^{3+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Na}^+$. Мягкие катионы: $\text{Ag}^+ > \text{Cd}^{2+} > \text{Au}^{3+} > \text{Sn}^{4+}$.

Катионы жесткие – сродство больше к $\text{F} > \text{O} > \text{N} > \text{Cl} > \text{I} > \text{S}$. Катионы мягкие: сродство $\text{S} > \text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{N} > \text{O} > \text{F}$.

В органической химии жесткие любят жесткие, а мягкие – мягкие. И когда нужно кого-то атаковать мягкий агент выбирает мягкий центр, а жесткий – жесткий.

Принцип ЖМКО позволяет предсказывать реакции и объясняет многие вещи. Наиболее прочные соединения жесткий-жесткий и мягкий-мягкий.

Енамины

Резонансные структуры енамина (Рис. 24. 6) очень похожи на резонансные структуры енолята. Енамины хорошие нуклеофильные агенты за счет того, что на β -углероде большой δ . Поскольку енамин является амбидентным ионом, то он может реагировать с электрофилами по углероду и по азоту.

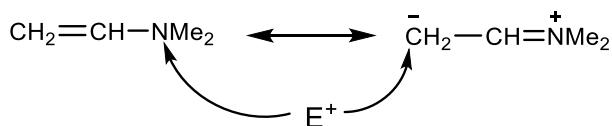


Рис. 24. 6. Резонансные структуры енамина.

Реакции по азоту малоцены. В результате алкилирования по азоту с помощью CH_3I получается четвертичная аммониевая соль (Рис. 24. 7). Эта реакция скорее идет как побочная.

Реакции по углероду могут идти с AllylCl , PhCH_2Cl , RCOH (мягкие электрофилы). В результате алкилирования по углероду получается продукт (Рис. 24. 7), который далее можно гидролизовать H_3O^+ и получить альдегид. Т.е. происходит алкилирование по α -углероду.

С карбонильным соединением енамин реагирует с образованием бетаина (Рис. 24. 7), после гидролиза которого фактически получается продукт конденсации. Дальше в зависимости от условий может идти отщепление воды и образовываться двойная связь или нет.

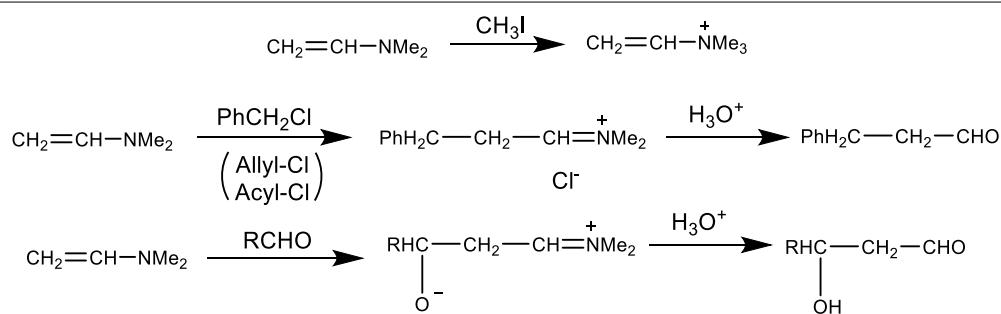


Рис. 24. 7. Некоторые реакции енаминов.

Енолят с MeI реагирует быстро, поскольку заряженная соль. Енамин с MeI реагирует намного медленнее.

Енамины – сильные нуклеофилы, аналоги енолятов по реакционной способности. Их можно алкилировать по С алкилгалогенидами, но не всеми. Условия алкилирования – MeCN или диоксан, кипячение 10-20 ч. Хорошо для аллил-, бензилгалогенидов, ацилхлоридов, α -хлоркетонов. Плохо для MeI: побочно кватернизация (алкилирование) по атому азота. Енамины можно использовать в присоединении по Михаэлю в качестве аналога енолята.

С хлорангидридами карбонильных кислот и с α -хлоркетонами можно с енаминами получить соединения, содержащие две карбонильные группы после гидролиза с разным расстоянием между этими карбонильными группами.

Направление енолизации не симметричных кетонов

Более замещенный енолят так же как более замещенный алкен более стабилен (термодинамически контролируемый продукт). А менее замещенный алкен и енолят быстрее получается (кинетически контролируемый продукт).

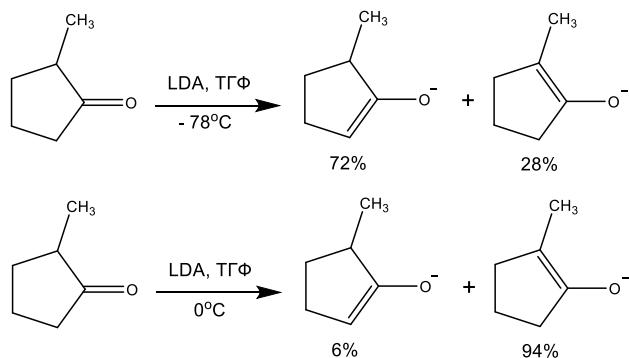


Рис. 24. 8. Получение енолятов из несимметричных соединений.

В некоторых случаях можно получить 100% кинетически контролируемого продукта или термодинамически контролируемого продукта.

Что влияет на кинетический и термодинамический контроль при образовании енолятов несимметричных кетонов?

Кинетически контролируемый продукт образуется лучше, когда есть:

1. Апротонные растворители (напр. ГМФТА и т.п.);
2. Сильные основания – слабые нуклеофилы (напр. LDA и т.п.);
3. Li^+ лучше, чем Na^+ , K^+ (более ковалентная связь, медленнее переход обратно в енол);
4. Низкая температура;
5. Короткое время реакции.

Термодинамически контролируемый продукт:

1. Протонные растворители (избыток кетона);
2. Нуклеофильные основания;
3. Более ионная связь катион металла-О;
4. Более высокая температура;
5. Длительное время реакции.

Пример получения кинетически контролируемого енолята из не симметричного кетона:

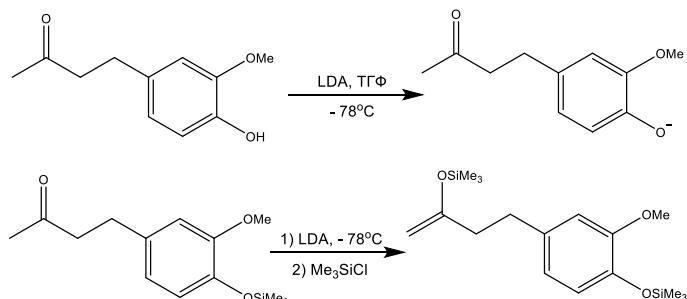


Рис. 24. 9. Получение кинетически контролируемого енолята.

Гидроксильная группа фенола кислая, поэтому берем 2 моля LDA, чтобы сначала закрыть гидроксил, а потом получить енолят. Либо другим способом сначала можно закрыть фенольную группу, чтобы не было протона (Рис. 24. 9). Если закрывать литием фенольную группу, то с большой вероятностью продукт выпадет в осадок и придется проводить гетерогенную реакцию образования енолята, это плохо, лучше получать енолят из растворимых соединений. А защитить фенольную группу в данном случае можно используя триметилсilyльную защиту. Далее после обработки LDA добавить Me_3SiCl и получить кинетически контролируемый продукт.

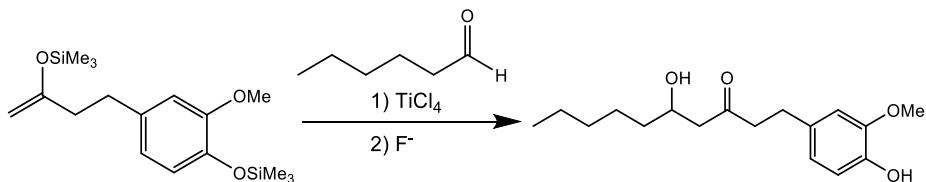


Рис. 24. 10. Конденсация Мукаямы с енолятом.

Его можно ввести в направленную конденсацию Мукаямы с гексаналем в присутствии кислоты Льюиса $TiCl_4$ (Рис. 24. 10). Далее кремний можно снять с помощью F^- . Получаем джинджерол (gingerol).

Реакция Манниха

Реакция между карбонильным соединением и $CH_2O + Me_2NH + HCl$.

Соль основания Манниха – $CH_2=N^+Me_2 Cl^-$. Чистая соль используя формальдегид+диметиламин+соляная кислота получить нельзя. Это соединение можно получить только в растворе.

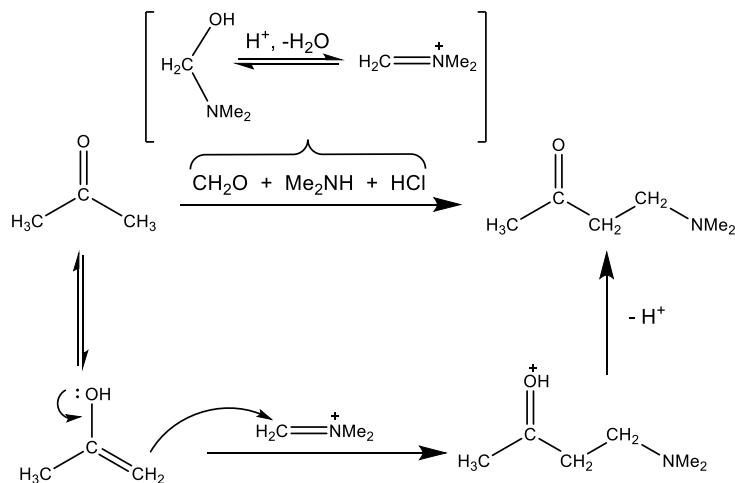


Рис. 24. 11. Механизм реакции Манниха.

Соль основания Манниха является карбонильной компонентой, аналог CH_2O , но мягкий и удобный. В результате реакции получается основание Манниха.

Если на него подействовать MeI (Рис. 24. 12), то получится четвертичная аммониевая соль, которая может вступать в реакцию элиминирования под действием щелочи и образуется метилвинилкетон.

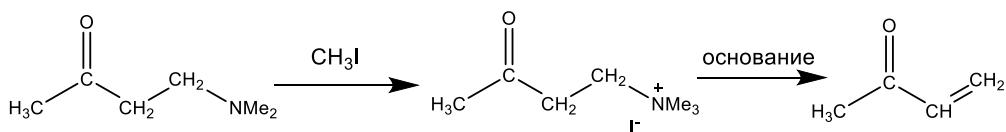


Рис. 24. 12. Реакция между основанием Манниха и MeI .

Формально метилвинилкетон можно получить реакцией конденсации ацетона (метиленовая компонента) с формальдегидом (карбонильная компонента). Реально это получить сложно, поскольку побочно пойдет конденсация с участием шести молекул формальдегида (Рис. 24. 13).

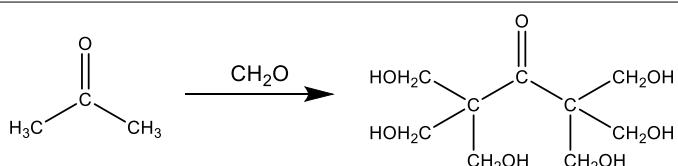


Рис. 24. 13. Конденсация ацетона и формальдегида.

$\text{CH}_2=\text{O} + \text{R}_2\text{NH} + \text{CH}_2(\text{COOR})_2$ – Реакция Кневенагеля. Катализатор – пиперидин или ацетат аммония, можно TiCl_4 /пиридин. Вариант Кневенагеля-Дебнера для самой малоновой кислоты, а не малонового эфира – с самопроизвольным декарбоксилированием.

Нитрозирование

Электрофильное присоединение нитрозоний-катиона к енольной форме. Формально это можно рассматривать как окисление α -положения кетона. (процесс идет в кислой среде, направление реакции определяется термодинамикой, а, следовательно, в случае несимметричного кетона образуется в основном более замещенное нитрозопроизводное). Нитрозопроизводные в присутствии кислот легко превращаются в более устойчивый таутомер – оксим. После гидролиза оксима можно получить дикетон.

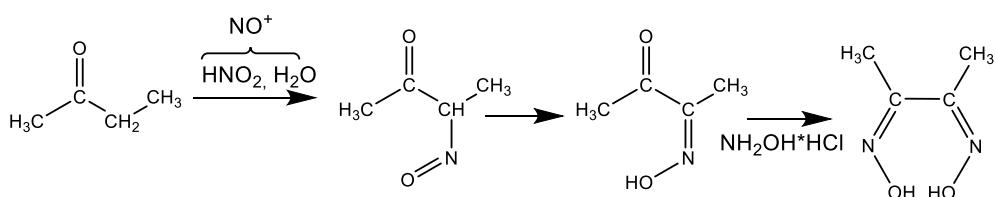


Рис. 24. 14. Нитрозирование метилэтилкетона.

Нитрозоний катион NO^+ получают из азотистой кислоты в кислой среде. Он находится в равновесии, процентное содержание его в равновесии небольшое.

Карбонильное соединение в кислой среде енолизуется и реагирует с NO^+ (Рис. 24. 14). Далее кислый протон мигрирует к кислороду рядом с азотом, получается оксим (по одной карбонильной группе). Если к нему добавить гидроксиламин, то получится диоксим – диметилглиоксим (реагент для определения ионов никеля). Если монооксим прогидролизовать, то получим диацетил, класс α -дикетонов, имеют ужасный запах прогоркшего сливочного масла.

Фактически нитрозирование – это окисление кетонов по α -С-Н связи с образованием α -дикетона.

Бензоиновая конденсация

Бензальдегид с KCN без источника протонов реагирует с образованием неустойчивого соединения (Рис. 24. 15). Равновесие смещено влево. Происходит

миграция протона и минус переходит к углероду. Этот минус присоединяется к следующей карбонильной группе. Образуется связь С-С. Дальше H_2O дает протон, уходит гидроксил, также уходит CN^- . И получается бензоин. KCN выступает в качестве катализатора, действует практически как основание: присоединился к карбонильной группе, потом способствовал переходу протона, образование минуса и присоединение к следующей карбонильной группе. EtOK или NaOH не могут выступать в качестве катализатора вместо KCN . Поскольку, когда на углероде возникает минус, CN может делокализовать его, а другие основания этого сделать не могут.

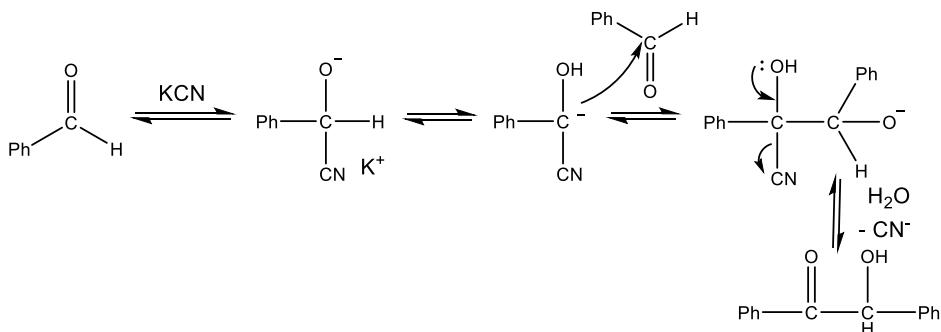


Рис. 24. 15. Бензоиновая конденсация.

Образование α -гидроксикетонов (бензоинов), содержащих группировку – $\text{CH}(\text{OH})\text{CO}-$ из двух молекул альдегидов $2\text{RCHO} - \text{RCH}(\text{OH})\text{COR}$. Классический катализатор для бензоиновой конденсации – цианиды натрия или калия в спиртовой среде. Бензоиновая конденсация характерна для ароматических, некоторых гетероциклических альдегидов (например, для фурфурола), а также альдегидов, не содержащих α -атомов водорода

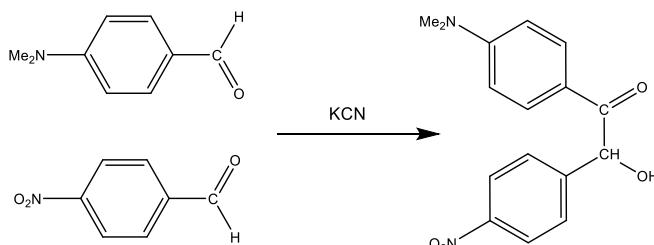


Рис. 24. 16. Бензоиновая конденсация между двумя различными альдегидами.

Смесь двух ароматических альдегидов (Рис. 24. 16), где в одном есть явно выраженный донор и явно выраженный акцептор электронов, то продуктом реакции будет одно вещество, а не два. Для смеси альдегидов возможно образование несимметричных бензоинов, при этом карбонильная группа продукта располагается у кольца, имеющего более электронодонорные заместители. Нитрогруппа активирует карбонильную группу. Аминная группа наоборот понижает карбонильную активность. Но с другой стороны амин-сильный донор и в переходной структуре делает углерод с

минусом более нуклеофильным. Без экспериментальных данных ответить, что из этого лучше в данном случае сложно.

Применение в качестве катализаторов четвертичных тиазолиевых солей (в частности, витамина В1) позволяет существенно расширить область реакции и получать ацилоины из алифатических альдегидов. Так в природе работают специальные ферменты – транскетолазы.

Бензиловая перегруппировка

KOH атакует карбонильный углерод дибензоила. Далее происходит миграция фенила со своей электронной парой к соседнему углероду. В результате получается бензиловая кислота (Рис. 24. 17).

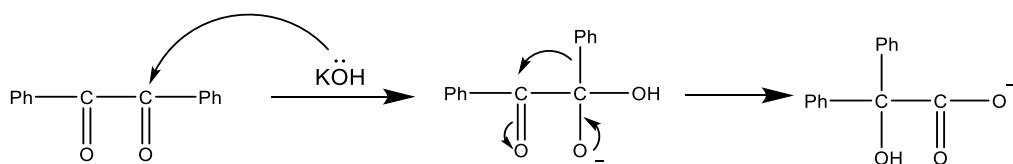


Рис. 24. 17. Бензиловая перегруппировка.

α,β-непредельные карбонильные соединения

Соединения, которые в α , β – положении к карбонильной группе имеют двойную связь. Они обладают уникальными свойствами, которые их отличают от непредельных карбонильных соединений, где двойная связь находится дальше. В α, β -непредельных карбонильных соединений есть сопряжение, которое видно если написать резонансную структуру. Самое главное свойство этих соединений — это способность присоединять нуклеофилы как по карбонильной группе (1,2 – присоединение), так и по двойной связи (1,4 – присоединение).

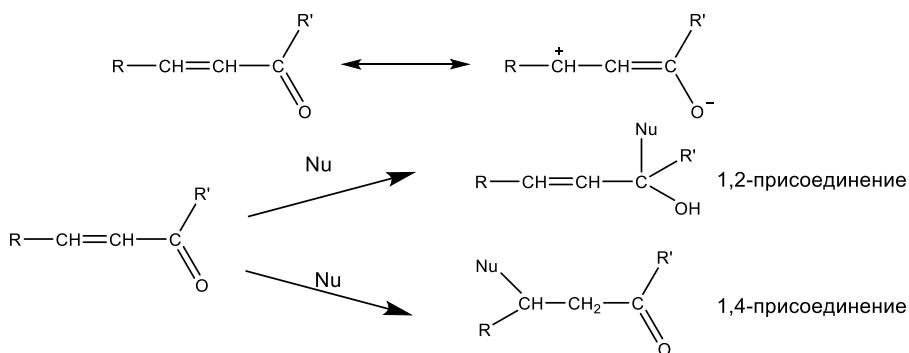


Рис. 24. 18. Резонансные структуры для α, β -непредельные карбонильных соединений и 1,2 – присоединение, 1,4 – присоединение к ним.

Методы синтеза

1. Кротоновая конденсация

2. α -галогенкетон + мягкое основание (например, триэтиламин, пиридин, коллидин, но ни в коем случае не сильные основания, которые вызовут самоконденсацию, то есть осмоление или иные побочные реакции). Из несимметричных кетонов получается более замещенный еон.

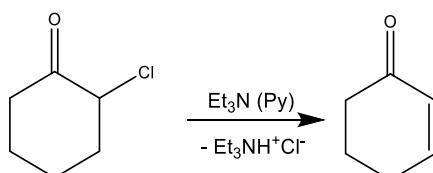


Рис. 24. 19. Синтез α,β -непредельные карбонильные соединений из α -галогенкетона.

3. Синтез из енолятов и PhSeCl , потом окисление с H_2O_2 с самопроизвольным элиминированием PhSeOH . Из несимметричных кетонов получается менее замещенный еон.

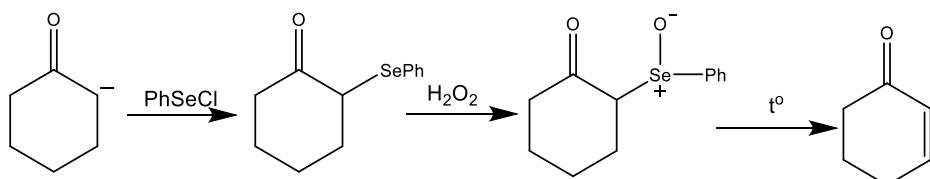


Рис. 24. 20. Синтез α,β -непредельные карбонильные соединений из енолятов.

Плохо элиминировать HHal из α -галогенкетона щелочью – может пойти перегруппировка Фаворского (Рис. 24. 21). Простой пример – 2-хлорциклогексанон.

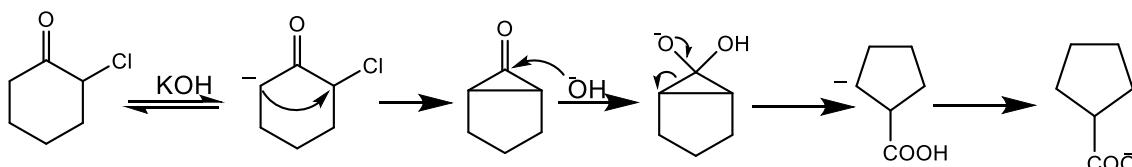


Рис. 24. 21. Перегруппировка Фаворского.

Таблица 24. 2. Что влияет на конкуренцию 1,2 и 1,4 – присоединения?

1,2- (C=O):	1,4- (C=C):
1) низкая температура, быстро	1) температура высокая, долго
2) высокая реакционная способность C=O (альдегид)	2) малая реакционная способность C=O (амид)
3) затруднения у β -C	3) нет затруднения у β -C
4) жесткие нуклеофилы	4) мягкие нуклеофилы
5) RLi , RMgX	5) R_2CuLi .



ХИМИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ