



ХИМИЧЕСКИЙ  
ФАКУЛЬТЕТ  
МГУ ИМЕНИ  
М.В. ЛОМОНОСОВА

*teach-in*  
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

# ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЧАСТЬ 2

ЛУКАШЕВ  
НИКОЛАЙ ВАДИМОВИЧ  
ЧЕПРАКОВ  
АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

ХИМФАК МГУ

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

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



БЛАГОДАРИМ ЗА ПОДГОТОВКУ КОНСПЕКТА  
ВЫПУСКНИЦУ ХИМИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА МГУ  
**КАПИТОНОВУ МАРИЮ АНДРЕЕВНУ**



## Оглавление

<b>Лекция 1. Карбоновые кислоты и их производные.....</b>	<b>5</b>
1.1. Получение карбоновых кислот.....	5
1.2. Кислотность. ....	6
1.3. Нуклеофильное замещение гидроксильной группы. ....	7
1.4. Восстановление.....	8
1.5. Декарбоксилирование. ....	9
1.6. Реакции по $\alpha$ -СН группе карбоновой кислоты. ....	11
1.7. Производные карбоновых кислот. Галогенангидриды. ....	12
<b>Лекция 2. Галогенангидриды карбоновых кислот. ....</b>	<b>14</b>
2.1. Нуклеофильное замещение в галогенангидридах. ....	14
2.2. Восстановление галогенангидридов. ....	17
2.3. Ангидриды карбоновых кислот. ....	17
2.4. Синтез ангидридов. ....	18
2.5. Кетены. ....	20
<b>Лекция 3. Сложные эфиры. ....</b>	<b>22</b>
3.1. Синтез сложных эфиров. ....	22
3.2. Свойства сложных эфиров.....	25
3.3. Сложноэфирная конденсация.....	27
3.4. Ацилоиновая конденсация.....	28
3.5. Синтез амидов карбоновых кислот.....	29
3.6. Гидролиз амидов.....	30
3.7. Восстановление амидов и реакции с $\text{RMgX}$ . ....	31
3.8. Секстетные перегруппировки. ....	33
<b>Лекция 4. Карбоновые кислоты и их производные.....</b>	<b>35</b>
4.1. Нитрилы.....	35
4.2. Изонитрилы. ....	37
4.3. Непредельные карбоновые кислоты. ....	37
4.4. Дикарбоновые кислоты. ....	39
4.5. Оксикислоты. ....	42
4.6. Жирные кислоты.....	43
<b>Лекция 5. Сложноэфирная конденсация. ....</b>	<b>45</b>

5.1. Производные угольной кислоты. ....	45
5.2. Сложноэфирная конденсация. ....	47
5.3. Таутомерное равновесие. ....	50
5.4. Синтезы с использованием АУЭ. ....	51
<b>Лекция 6. Сложноэфирная конденсация. Нитросоединения. ....</b>	<b>54</b>
6.1. Синтезы с использованием АУЭ. ....	54
6.2. Синтезы с использованием малонового эфира. ....	56
6.2. Синтез нитросоединений. ....	58
6.3. Свойства нитросоединений. ....	59
6.4. Реакция Анри. ....	60
<b>Лекция 7. Сложноэфирная конденсация. Дикарбоновые кислоты. ....</b>	<b>62</b>
7.1. Кето-енольная таутомерия АУЭ. ....	62
7.2. Малоновый эфир. ....	63
7.3. Дикарбоновые кислоты. ....	65
7.4. Непредельные карбоновые кислоты. ....	66
<b>Лекция 8. Нитросоединения. Амины. ....</b>	<b>69</b>
8.1. Свойства нитросоединений. ....	69
8.2. Восстановление ароматических нитросоединений. ....	72
8.3. Амины. ....	77
8.4. Методы синтеза амина. ....	79
<b>Лекция 9. Амины. ....</b>	<b>80</b>
9.1. Синтез аминов. ....	80
9.2. Химические свойства аминов. ....	81
<b>Лекция 10. Диазосоединения. ....</b>	<b>87</b>
10.1. Нитрозирование анилинов. ....	87
10.2. Реакции диазосоединений с выделением азота. ....	90
10.3. Реакции диазосоединений без выделения азота. ....	95
<b>Лекции 11. Диазосоединения. Фенолы. ....</b>	<b>98</b>
11.1. Замещение диазогруппы на Н. ....	98
11.2. Восстановление диазосоединений. ....	98
11.3. Диазометан. ....	100
11.4. Свойства фенолов. ....	103



<b>Лекция 12. Фенолы. Хиноны.....</b>	<b>107</b>
12.1. Реакция Фиделя-Крафтса.....	107
12.2. Формилирование фенолов по Реймеру-Тиману.....	109
12.3. Ацилирование фенолов по Кольбе.....	110
12.4. Свойства фенолов. Синтез простых эфиров.....	111
12.5. Синтез фенолов.....	115
12.6. Окисление дигидробензолов.....	117
<b>Лекция 13. Фенолы. Алициклы.....</b>	<b>119</b>
13.1. Свойства хинонов.....	119
13.2. Енолы, фенолы и хиноны в природе.....	120
13.3. Алициклы.....	123
13.4. Циклопропан.....	125
13.4. Циклопропан. Циклопентан. Циклогексан.....	127
13.5. Трансаннуляное напряжение в средних циклах.....	130
<b>Лекция 14. Алициклические соединения.....</b>	<b>131</b>
14.1. Синтез алициклов.....	131
14.2. Циклоалкены и циклоалкины.....	134
14.3. Бициклы. Спираны. Адамантаны.....	134
14.4. Гетероциклы.....	136
14.6. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом.....	137
<b>Лекция 15. Химия гетероциклических соединений. Часть 1.....</b>	<b>144</b>
15.1. Ароматичность пятичленных гетероциклов.....	144
15.2. Электрофильное замещение в пятичленных ароматических гетероциклах.....	145
15.3. Химические особенности пиррола.....	148
15.4. Химические особенности фурана.....	151
15.5. Химические особенности тиафена.....	151
15.6. Современные способы модификации пятичленных гетероциклов.....	152
15.7. Индолы в природе.....	153
<b>Лекция 16. Переходные металлы в органической химии. Часть 1.....</b>	<b>155</b>
<b>Лекция 17. Переходные металлы в органической химии. Часть 2.....</b>	<b>162</b>
<b>Лекция 18. Химия гетероциклических соединений. Часть 2.....</b>	<b>170</b>
18.1. Синтез индолов.....	170

18.2. Свойства индолов. ....	170
18.3. Химия гетероциклов с двумя гетероатомами. ....	173
18.4. Пиридин. ....	175
<b>Лекция 19. Химия гетероциклических соединений. Часть 3. ....</b>	<b>181</b>
19.1. Химические свойства пиридина. ....	181
19.2. Хинолин. ....	185
19.3. Изохинолины. ....	188
<b>Лекция 20. Углеводы. Часть 1. ....</b>	<b>194</b>
20.1. Строение. Проекция Фишера. ....	194
20.2. Синтез моносахаридов. ....	194
20.3. Свойства гексоз в растворах. ....	196
20.4. Химические свойства D-глюкозы. ....	197
20.5. Муторотация и аномеры. ....	201
<b>Лекция 21. Углеводы. Часть 2. ....</b>	<b>203</b>
21.1. Кетазы. ....	203
21.2. Взаимные превращения альдоз и кетоз. Озаны. ....	204
21.3. Дисахариды и полисахариды. ....	205
<b>Лекция 22. Аминокислоты. Часть 1. ....</b>	<b>209</b>
22.1. Синтез аминокислот. ....	209
22.2. Физические и химические свойства аминокислот. ....	212
<b>Лекция 23. Аминокислоты. Часть 2. ....</b>	<b>218</b>
23.1. Методы создания пептидной связи. ....	218
23.2. Твердофазный синтез пептидов. ....	220
23.3. Биологическая роль пептидов. ....	222
<b>Лекция 24. Липиды. Терпены. Стероиды. ....</b>	<b>224</b>
24.1. Жиры. ....	224
24.2. Терпены и терпеноиды. ....	226
24.3. Особенности химии терпенов. ....	229

## Лекция 1. Карбоновые кислоты и их производные.

### 1.1. Получение карбоновых кислот.

Способы синтеза карбоновых кислот были частично рассмотрены в предыдущей части курса. Начнём рассмотрение новых методов с промышленного получения муравьиной и уксусной кислот.

Муравьиная кислота получается по реакции  $\text{CO} + \text{NaOH} \rightarrow \text{HCOONa}$  под действием повышенного давления и температуры. Для уксусной же кислоты существует несколько способов, один из которых проводится в присутствии катализатора:



Кроме того, получить уксусную кислоту можно путём окисления альдегидов, полученных в ходе Ваккер-процесса, под действием кислорода.

Тем не менее, на настоящий момент 50% всей уксусной кислоты получается в ходе процесса фирмы Monsanto, в котором задействован катализатор  $[\text{RhI}_2(\text{CO})_2]^-$ . Реакция протекает по механизму окислительного присоединения, которое наблюдается в процессе синтеза реактивов Гриньяра:

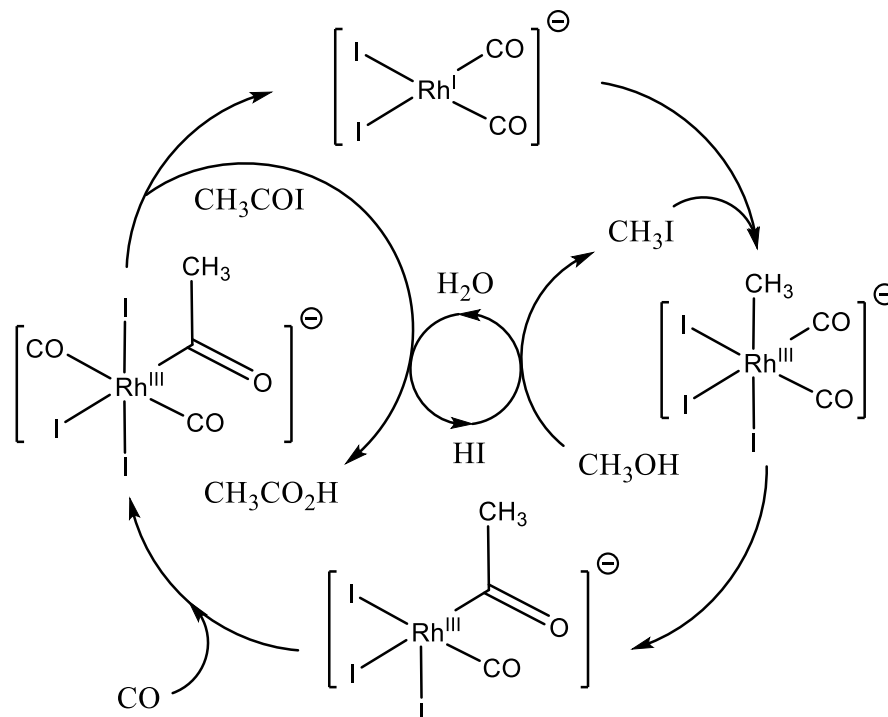


Схема 1.1. Процесс фирмы Monsanto.

В ходе процесса иодистый метил присоединяется к комплексу одновалентного родия. Степень окисления металла повышается, а вместе с ним координационное

число, при этом метильная группа получает возможность прореагировать с карбонильной группой с образованием ацетильного фрагмента. После присоединения ещё одной карбонильной группы происходит восстановительное элиминирование с отщеплением иодистого ацетила, превращающегося в уксусную кислоту.

## 1.2. Кислотность.

Реакции кислот можно разделить на пять основных классов: диссоциации (характеризуют кислотность), нуклеофильного замещения ОН-группы, восстановления, декарбоксилирования и реакций по  $\alpha$ -СН группе.

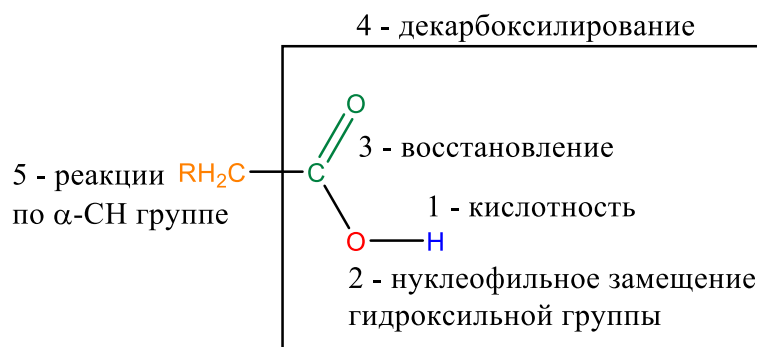


Рис. 1.1. Типы реакций карбоновых кислот и их производных.

Относительная кислотность карбоновых кислот определяется несколькими факторами и характеризуется константами кислотности, некоторые из которых представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1. Относительные константы кислотности карбоновых кислот (значения констант приведены относительно значения константы кислотности уксусной кислоты).		
Кислота	$\text{pK}_a$	$\text{K}_a$
АсОН	4,8	1
НСООН	3,8	10
$\text{ClCH}_2\text{COOH}$	2,8	80
$\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$	1,3	7 000
$\text{CCl}_3\text{COOH}$	0,7	> 10 000
$\text{CF}_3\text{COOH}$	0,5	> 10 000
$\text{MeOCH}_2\text{COOH}$	3,6	12
$\text{CNCH}_2\text{COOH}$	2,5	100
$\text{PhCH}_2\text{COOH}$	4,3	4
$\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$	4,3	2

Изменение константы кислотности с увеличением донорных или акцепторных свойств заместителей позволяет наглядно продемонстрировать влияние индуктивного эффекта. Так, увеличение количества атомов хлора при карбоксильной группе повышает константу кислотности на несколько порядков, в то время как введение таких слабых индукторов как метокси-группа, фенильная группа или двойная связь увеличивают значение константы кислотности всего в несколько раз.

Индуктивный эффект затухает с увеличением количества связей между карбоксильной группой и индуктором, что наглядно демонстрируют константы кислотности хлормасляных кислот:

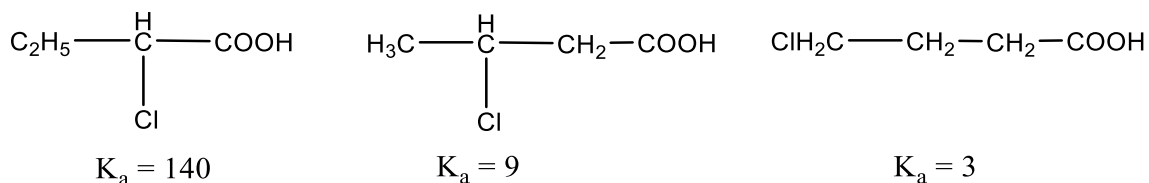


Рис. 1.2. Относительные константы кислотности хлормасляных кислот (значения констант приведены относительно значения константы кислотности уксусной кислоты).

### 1.3. Нуклеофильное замещение гидроксильной группы.

Замещение гидроксильной группы (либо других групп, в случае производных карбоновых кислот) происходит по механизму присоединения-отщепления:

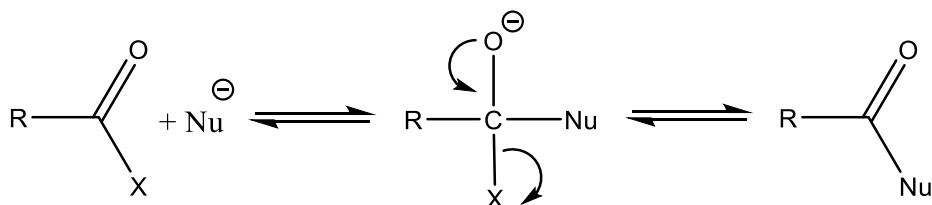


Схема 1.2. Нуклеофильное замещение в карбоновых кислотах и их производных.

Важно понимать, что в данном случае речь идет о нуклеофильном замещении у  $\text{Sp}^2$ -гибридного атома углерода. При этом в отличие от замещения у  $\text{Sp}^3$ -гибридного атома углерода, для данного механизма было выделено и охарактеризовано тетраэдрическое переходное состояние. Так же стоит отметить, что образование карбонильной группы в реакции нуклеофильного замещения – это энергетически выгодный процесс, так как  $E_{\text{C=O}} > 2E_{\text{C-O}}$ , такая разница в энергиях является движущей силой процесса.

Рассмотрим несколько примеров реакций нуклеофильного замещения в карбоновых кислотах и их производных. Начнем с реакции этерификации карбоновых кислот спиртом (Схема 1.3.). На первой стадии механизма протон присоединяется к молекуле карбоновой кислоты, что приводит к образованию карбокатиона. С ним взаимодействует молекула спирта. Важно понимать, что перескока протона с молекулы спирта на гидроксильную группу в таком интермедианте не происходит. На самом деле сначала отщепляется протон, принадлежавший молекуле спирта, и частица приобретает нейтральный заряд. После же происходит присоединение другого протона к гидроксильной группе. Отщепление гидроксильной группы с последующим депротонированием приводит к образованию сложного эфира.

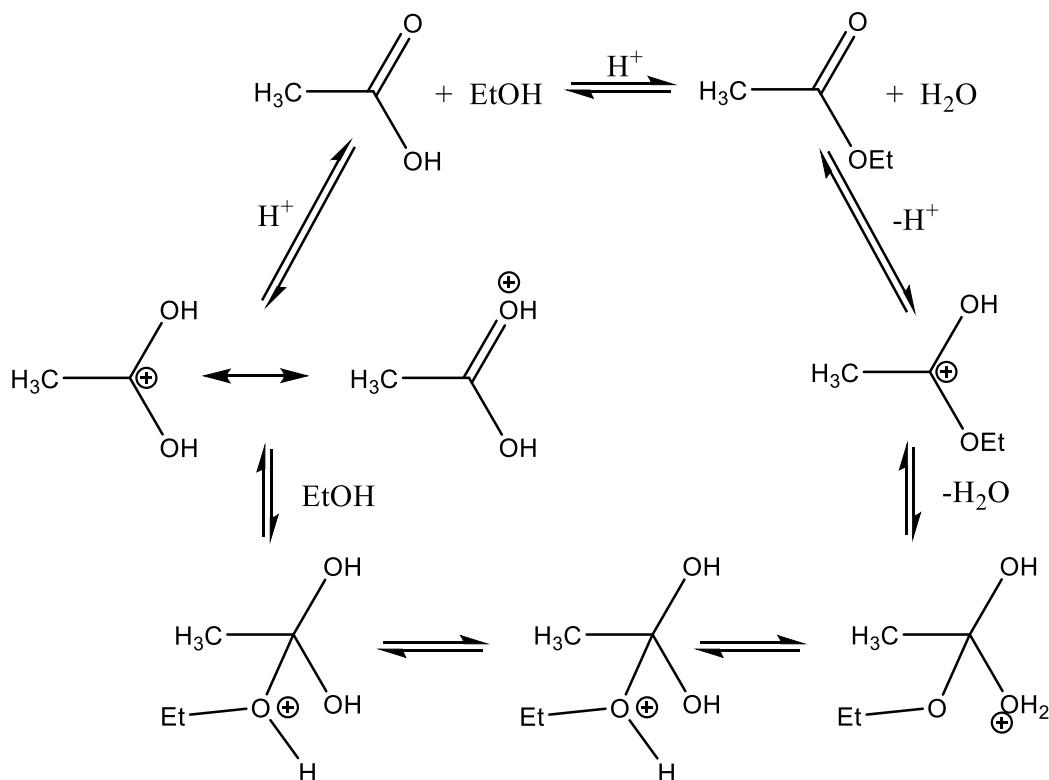


Схема 1.3. Механизм реакции этерификации карбоновой кислоты.

Протонирование кислорода карбонильной группы поднимает вопрос о её кислотных свойствах. Чтобы ответить на него, вспомним, что  $pK_a$   $(CH_3CH_2)_2OH^+$  равен -3, то есть диэфиловый эфир обладает очень незначительной основностью.  $pK_a$  же  $CH_3C(OH)_2^+ \sim -4,5$ , что свидетельствует о его ещё большей кислотности, однако в кислой среде оба соединения способны присоединять протоны.

Реакция этерификации – это один из методов получения сложных эфиров карбоновых кислот. Этот метод не стоит забывать, однако в связи с детальным его рассмотрением в данной части курса, в разделе, посвященном методам синтеза сложных эфиров, он фигурировать не будет.

Кроме того, отметим, что гидролиз сложных эфиров происходит по аналогичному механизму в обратную сторону. Константа же равновесия реакции этерификации равна 4, что говорит о необходимости смещения равновесия. Для этого берется десятикратный избыток спирта (метилового или этилового), либо с помощью насадки Дина-Старка удаляется вода (можно удалить воду и без насадки с помощью азеотропной перегонки или  $CaCl_2$ ).

#### 1.4. Восстановление.

Восстановление карбоновых кислот и их производных эффективно идёт под действием алюмогидрида лития. На первой стадии образуется литиевая соль карбоновой кислоты, которая восстанавливается под действием двух гидрид-ионов. Важно понимать, что в растворе такие ионы не находятся в свободном виде: они

присутствуют в виде  $[\text{AlH}_4]^-$ . Кроме того, реакция требует нагревания так как литиевая соль выпадает в осадок при низких температурах.

$\text{NaBH}_4$  и  $\text{LiBH}_4$  не восстанавливают карбоновые кислоты, однако с этим прекрасно справляется  $\text{B}_2\text{H}_6$ , что важно в тех случаях, когда в молекуле помимо карбоксильной группы присутствуют такие чувствительные к восстановлению заместители, как нитро-группа:

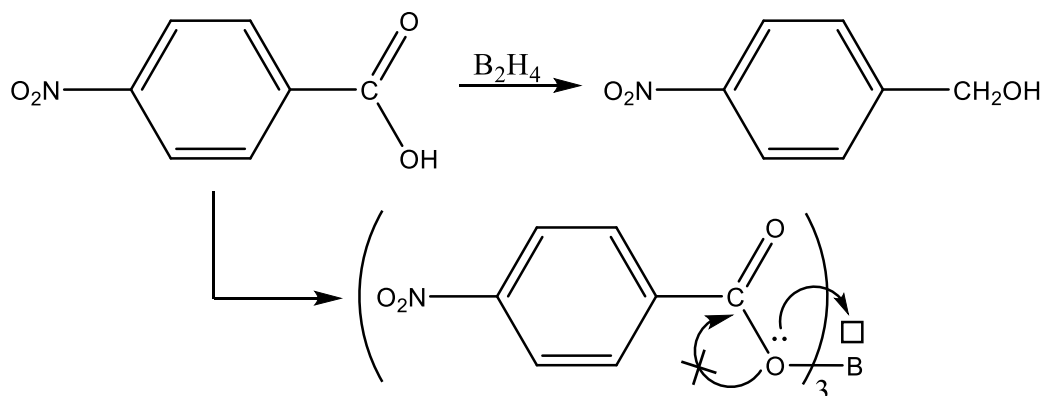


Схема 1.4. Восстановление карбоновой кислоты дибораном.

Объясняется такая реакционная способность диборана тем, что в переходном состоянии свободная пара электронов атома кислорода взаимодействует с пустой орбиталью атома бора, что стабилизирует частично положительный заряд на атоме углерода карбонильной группы. Стоит, однако, помнить, что диборан в отличие от  $\text{LiBH}_4$  не восстанавливает сложные эфиры.

### 1.5. Декарбоксилирование.

Термическое декарбоксилирование в его самом известном виде не является препаративным методом и лишь демонстрирует возможностей органической химии:

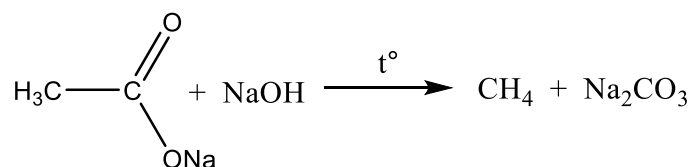


Схема 1.5. Термическое декарбоксилирование.

Однако такой метод может быть использован для получения алканов с акцепторными заместителями:

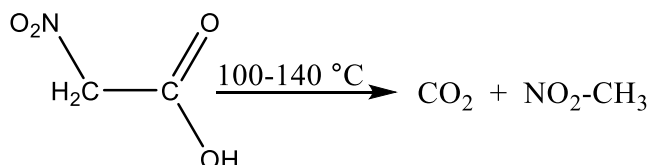


Схема 1.6. Термическое декарбоксилирование карбоновой кислоты с электроноакцепторным заместителем.

Кроме того, процесс декарбоксилирования характерен для малоновой кислоты:

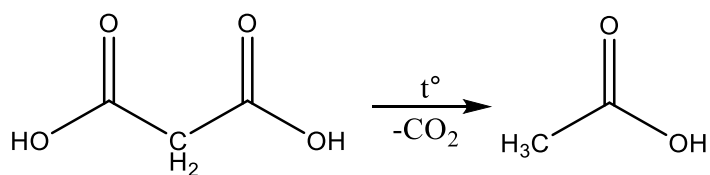


Схема 1.7. Декарбоксилирование малоновой кислоты.

Электролиз солей карбоновых кислот представляют собой реакцию декарбоксилирования по Кольбе:

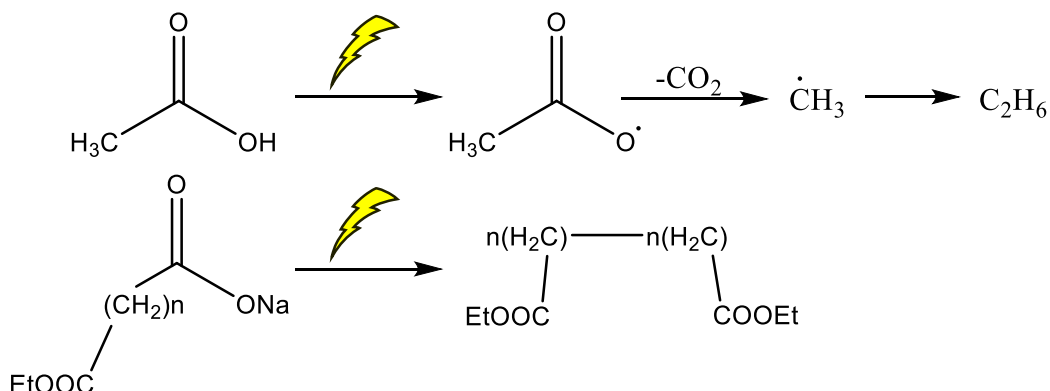


Схема 1.8. Декарбоксилирование по Кольбе.

Реакция не используется для получения алканов, так как процесс крайне неэффективен, однако с её помощью можно удлинять скелет дикарбоновых кислот.

Следующей важной реакцией в химии карбоновых кислот является реакция Бородина-Хундикера (Схема 1.9.). Она позволяет получать бромалканы из серебряных солей карбоновых кислот с помощью электролиза. Кроме того, реакцию можно проводить с ртутными и свинцовыми солями, причём в случае ртути выход продукта составляет 60%-80%.

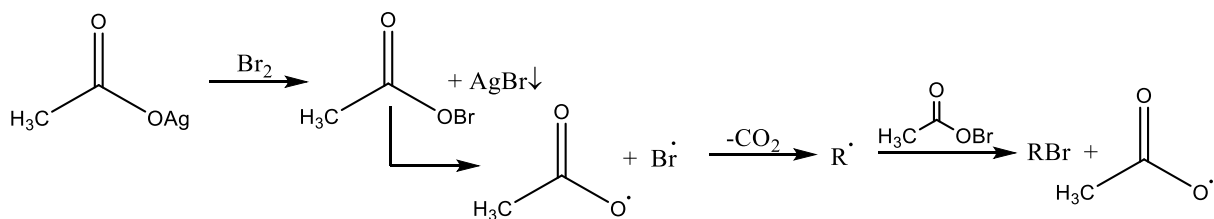


Схема 1.9. Реакция Бородина-Хундикера.

Наконец, важно упомянуть реакцию пиролитической кетонизации карбоновых кислот и их производных:



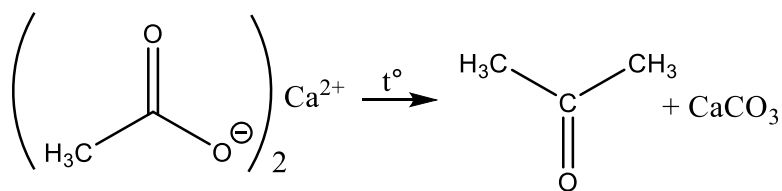


Схема 1.10. Пиролитическая кетонизация солей карбоновой кислоты.

Помимо кальция можно использовать соли бария или тория.

Реакция позволяет синтезировать циклические кетоны с числом атомов углерода 5 или 6 (7 уже плохо) из дикарбоновых кислот:

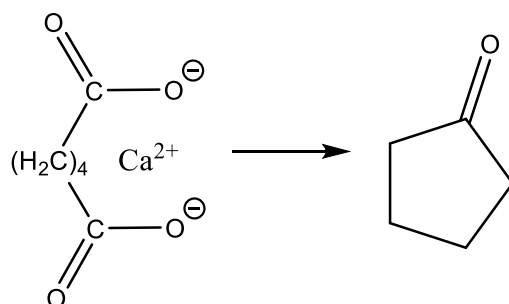


Схема 1.11. Получение циклических кетонов методом пиролитической кетонизации солей карбоновых кислот.

### 1.6. Реакции по α-СН группе карбоновой кислоты.

В данном классе реакций особое место занимает реакция Геля-Фольгарда-Зелинского, позволяющая получать α-галогензамещённые карбоновые кислоты. В ходе данной реакции карбоновая кислота обрабатывается смесью брома и красного фосфора, которые при взаимодействии образуют трибромид фосфора. Замещение гидроксильной группы на бром приводит к образованию переходного соединения, склонного к енолизации. Последующее депротонирование и реакция с другой молекулой карбоновой кислоты приводит к образованию α-Br-кислоты:

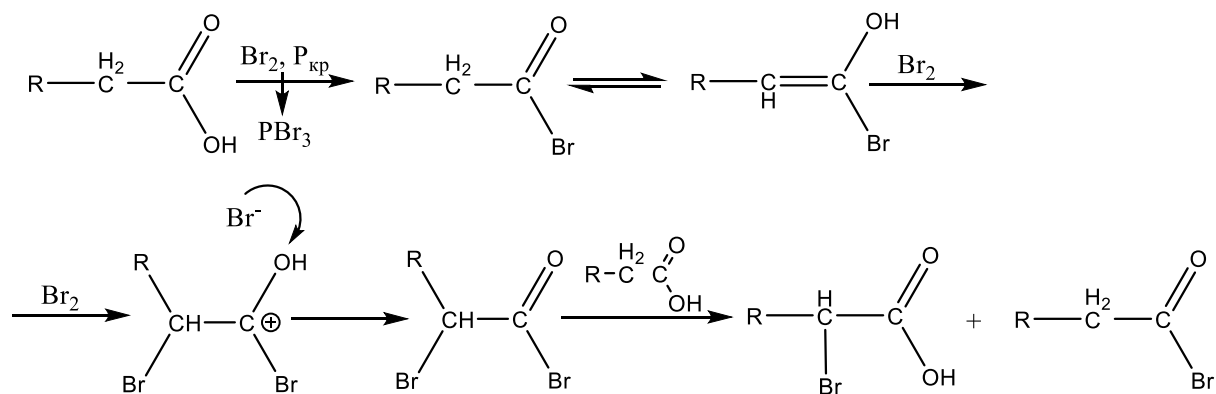


Схема 1.12. Реакция Геля-Фольгарда-Зелинского.

Реакция может быть проведена и под действием смеси  $\text{Cl}_2/\text{P}_{\text{кр}}$ , однако работа с газообразным хлором накладывает свои трудности. Кроме того, можно использовать бомсукцинимид или хлорсукцинимид. С йодом же реакция идёт плохо, поэтому для получения  $\alpha$ -I-кислоты используется реакция Финкельштейна:  $\text{RBr} + \text{NaI} \rightarrow \text{RI} + \text{NaBr}$  в ацетоне. Протеканию данного процесса способствует высокая подвижность галогена в  $\alpha$ -положении.

В контексте разговора о получении галогензамещённых карбоновых кислот важно упомянуть радикальное галогенирование. Часто можно слышать, что в ходе таких реакций галоген оказывается преимущественно в  $\alpha$ -положении, однако на самом деле это не так. Как видно из схемы 1.13., на которой приведены данные для масляной кислоты, лишь 5% присоединений приходится на  $\alpha$ -CH группу карбоновой кислоты, то есть процесс неизбирательный.

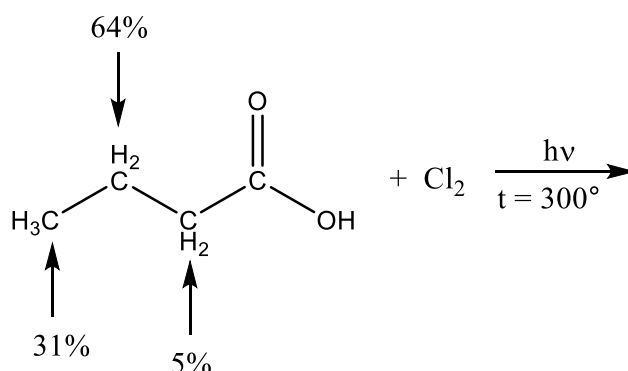


Схема 1.13. Радикальное галогенирование масляной кислоты.

### 1.7. Производные карбоновых кислот. Галогенангидриды.

Ряд производных карбоновых кислот по уменьшению их ацилирующей способности (т.е. способности передавать ацильный радикал) выглядит следующим образом:

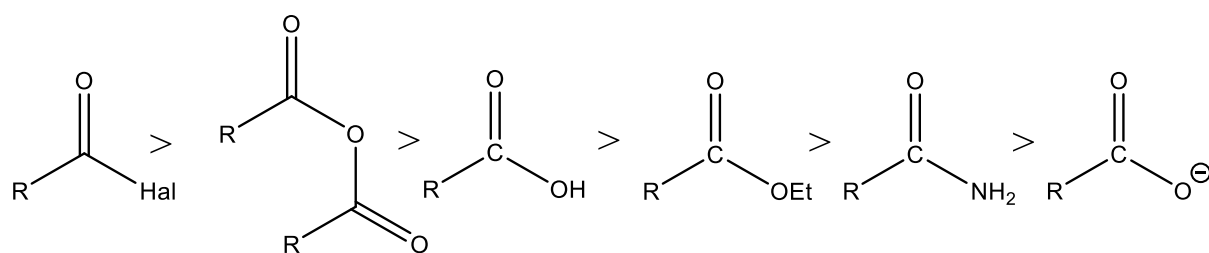
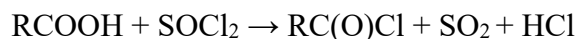


Рис. 1.3. Ряд производных карбоновых кислот по уменьшению их ацилирующей способности.

Данный ряд совпадает с таковым по величине частично положительного заряда на карбонильном атоме углерода. Кроме того, согласно ему можно определить, какие соединения могут быть получены из каких: любое производное может быть получено

из производных, расположенных левее в ряду, за счёт равновесной реакции. Таким образом, получить ангидрид можно из хлорангидрида, но не из карбоновой кислоты.

Рассмотрение производных карбоновых кислот начнем с галогенангидридов. Для их получения и, в частности, для получения хлорангидрида используется следующая реакция:



Кроме того, возможно проведения реакций с  $\text{PCl}_3$  и  $\text{PCl}_5$ . Все эти процессы не соответствуют правилу ряду производных карбоновых кислот, так как они неравновесны.

Механизм реакции выглядит следующим образом:

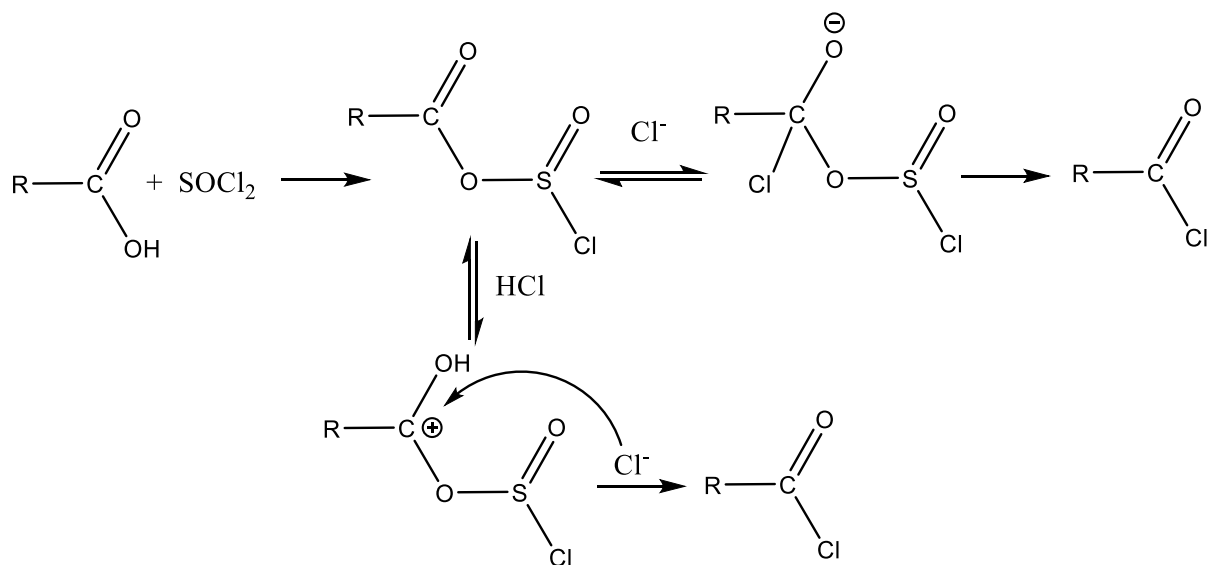


Схема 1.14. Механизм получения хлорангидридов.

Он может протекать по двум путям, причём образование карбокатиона кажется наиболее вероятным процессом, однако полностью исключать альтернативный вариант нельзя в виду наличия в молекуле хорошей уходящей группы, способствующей протеканию замещения.

Рассматриваемая реакция катализируется пиридином, который способствует отщеплению  $\text{HCl}$  и связыванию протона. Кроме того, он повышает концентрацию хлорид-иона. Помимо пиридина реакцию можно ускорить с помощью ДМФ (диметилформамида).

## Лекция 2. Галогенангидриды карбоновых кислот.

Рассмотрим механизм реакции образования хлорангидрида под действием тионилхлорида и ДМФ (Схема 2.1.). Вначале за счёт нуклеофильной атаки атома кислорода ДМФ на атом серы молекулы тионилхлорида образуется переходное состояние. После отщепления оксида серы образуется аналог хлорангидрида, который при реакции с карбоновой кислотой даёт аналог смешанного ангидрида карбоновой кислоты и иминокарбоновой кислоты. Атака хлорид-иона по карбонильному атому углерода приводит к отщеплению хорошей уходящей группы ДМФ и к образованию хлорангидрида.

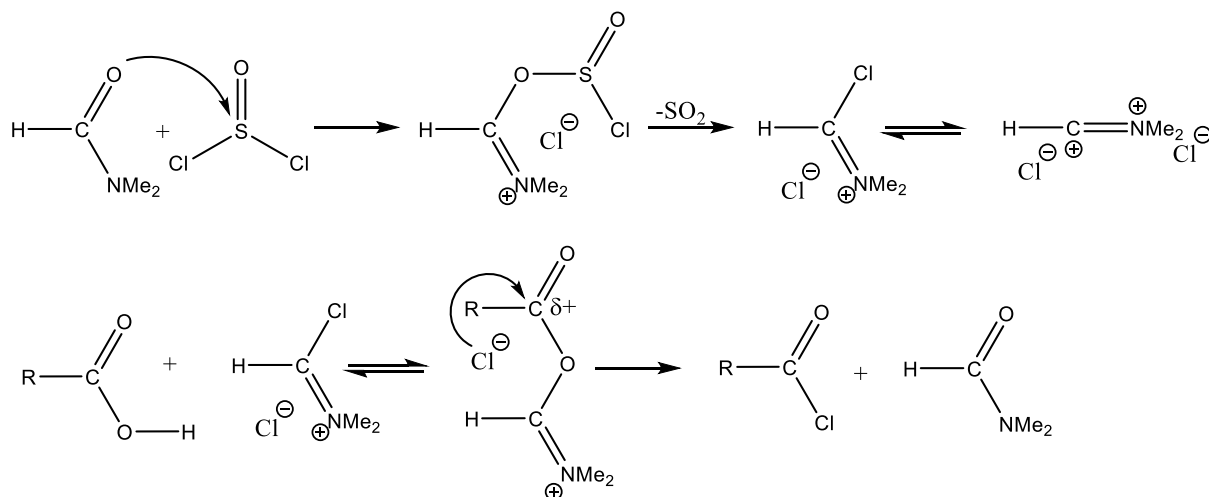


Схема 2.1. Механизм реакции образования хлорангидрида под действием тионилхлорида в присутствии ДМФ.

### 2.1. Нуклеофильное замещение в галогенангидридах.

Все галогенангидриды способны к ацилированию нуклеофилов. Для этого важно как первоначальное протонирование кислорода карбоксильной группы, так и наличие хорошей уходящей группы. Говоря о протонировании, стоит взглянуть на константы кислотности сопряженных кислот галогенангидридов. Можно заметить, что, например, для CH<sub>3</sub>C(OH<sup>+</sup>)Cl эта константа равна -10, в то время как для других оснований она значительно больше: CH<sub>3</sub>C(OH<sup>+</sup>)NH<sub>2</sub> (pK<sub>a</sub> = 0), H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> (pK<sub>a</sub> = -3,7) ROH<sub>2</sub><sup>+</sup> (pK<sub>a</sub> = -2,2).

Хорошая уходящая группа важна при нуклеофильном замещении. Как отмечалось ранее, нуклеофильное замещение в карбоновых кислотах и их производных протекает у sp<sup>2</sup>-гибридного атома углерода. Механизм данного процесса отличается от такового у sp<sup>3</sup>-гибридного атома углерода наличием интермедиата (в случае S<sub>N</sub>2 замещения у sp<sup>3</sup>-гибридного атома существует лишь переходное состояние). Наглядно это демонстрируют энергетические диаграммы, в которых в случае sp<sup>2</sup>-гибридного атома углерода имеется два пика, а в случае sp<sup>3</sup>-гибридного углерода только один.

Наличие интермедиата при S<sub>N</sub>2 замещении у sp<sup>2</sup>-гибридного атома было доказано несколькими способами, один из которых подразумевал использование

меченной воды  $\text{H}_2\text{O}^{18}$ . При взаимодействии воды с хлорангидридом образуется переходное соединение, которое помимо основного продукта способно к дегидратации с образованием исходного вещества. Стоит отметить, что в ходе этого процесса происходит отщепление молекулы воды, в состав которой входит кислород, изначально принадлежавший молекуле хлорангидрида. В результате в реакционной смеси, в которой изначально были только молекулы  $\text{H}_2\text{O}^{18}$ , появляются молекулы  $\text{H}_2\text{O}^{16}$ .

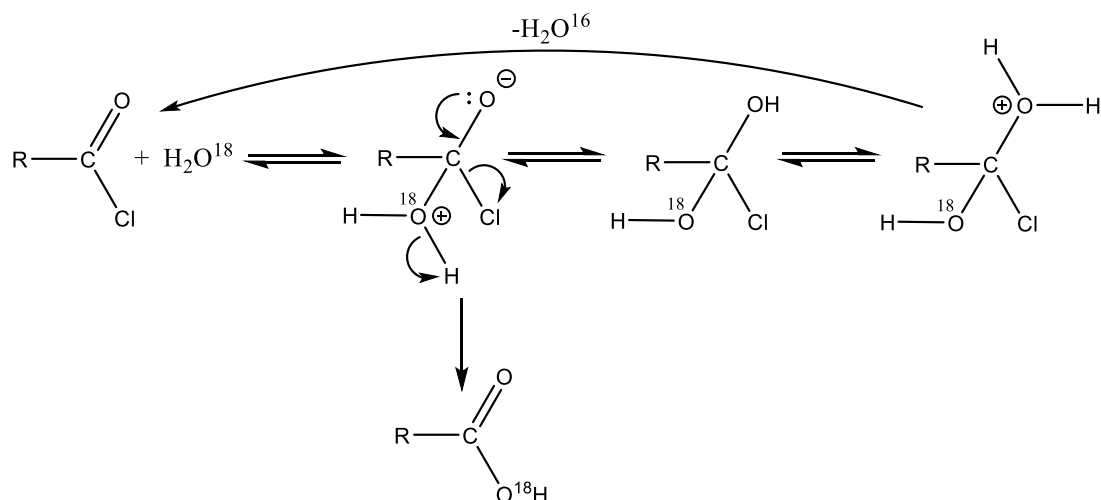


Схема 2.2. Механизм реакции  $S_N2$  при  $sp^2$ -гибридном атоме углерода.

Нуклеофильное замещение в галогенангидридах представлено широким разнообразием реакций. Часть из них изображена на рисунке 2.1.

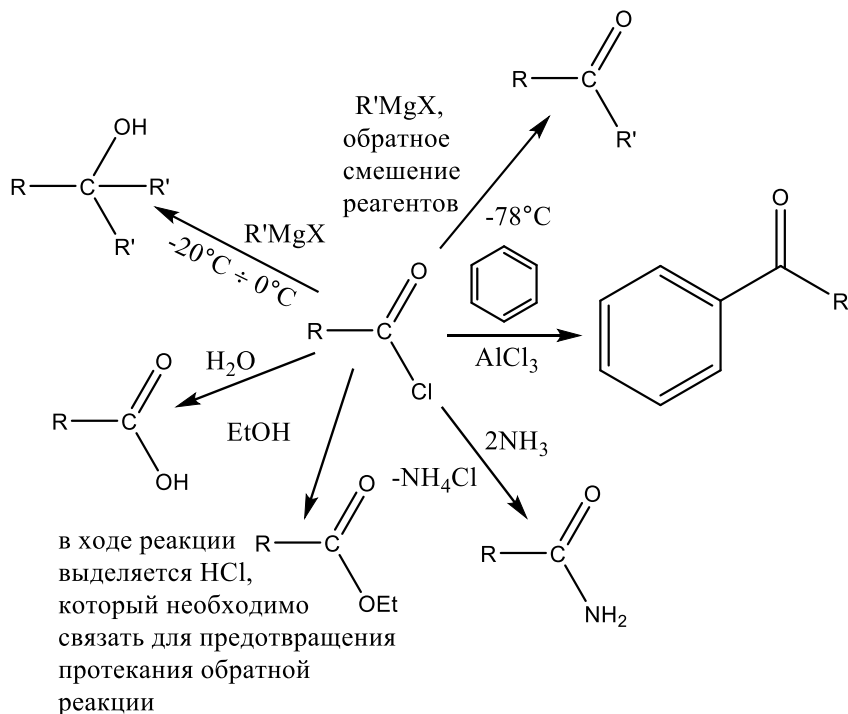


Рис. 2.1. Разнообразие реакций ацилирования хлорангидрида карбоновой кислоты.

Помимо уже известной нам реакции Фриделя-Крафтса ацилированию могут быть подвергнуты спирты, вода и аммиак, при этом важно удалять из реакционной смеси выделяющийся HCl, так как он способствует протеканию обратной реакции. Кроме того, особый интерес представляют реакции с реактивами Гриньяра. Добавление хлорангидрида к избытку  $R'MgX$  при небольшом охлаждении приводит к образованию третичного спирта, который редко используется в органическом синтезе. Чтобы остановить реакцию на этапе присоединения одной молекулы  $R'MgX$ , необходимо добавлять реактив Гриньяра к избытку хлорангидрида при сильном охлаждении. Наконец, можно использовать кадмиевые аналоги реактивов Гриньяра, получаемые по реакции  $RMgX + CdI_2 \rightarrow RCdX$ . Они менее реакционноспособны и не присоединяются по карбонильной группе. Помимо реактивов Гриньяра получить кетоны из хлорангидридов позволяют купраты  $R'_2CuLi$ .

Стоит упомянуть и ещё одну важную реакцию - метод Арндта-Эйстера. В ходе данной реакции хлорангидрид реагирует с диазометаном, являющимся хорошим нуклеофилом. Важно брать двукратный избыток диазометана, так как помимо реакции с хлорангидридом, он участвует в связывании выделяющейся соляной кислоты. Образуемый диазокетон – это устойчивое соединение, которое можно выделить и хранить. Чтобы оно вступило в последующую реакцию, его необходимо нагреть в присутствии окиси серебра, что приведет к образованию нестабильной частицы, по свойствам аналогичной карбену. После внутримолекулярной перестройки она превращается в алкилкетен, который гидролизует в присутствии щёлочи с образованием карбоновой кислоты, углеродный скелет который удлинился на одну  $CH_2$ -группу. Отметим, что алкилкетены представляют собой гетерокумулены, к которым так же относится диазометан и углекислый газ (к кумуленам относятся соединения, содержащие  $(-C=C-C-)_n$  фрагменты).

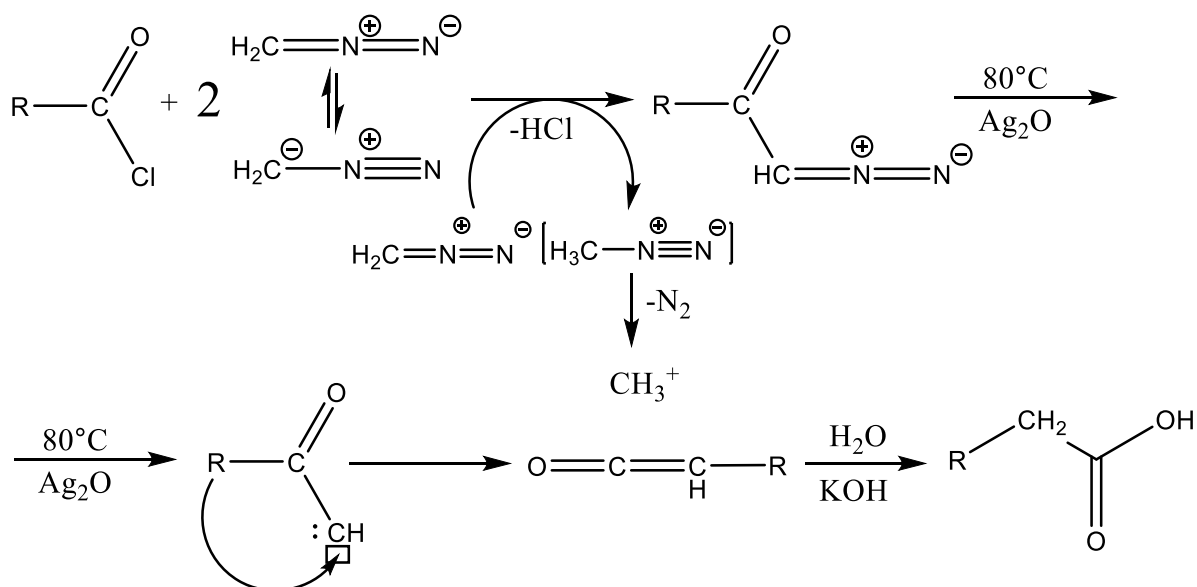


Схема 2.3. Метод Арндта-Эйстера.

## 2.2. Восстановление галогенангидридов.

Восстанавливать галогенангидриды до спиртов позволяет алюмогидрид лития, при этом реакция должна проводиться в эфире при пониженной температуре, так как оба соединения крайне реакционноспособны:

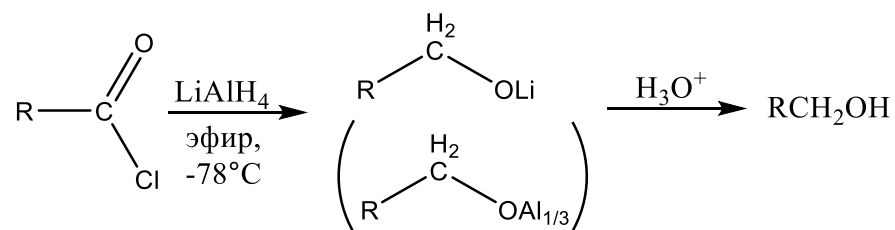


Схема 2.4. Восстановление хлорангидрида алюмогидридом лития.

Чтобы иметь восстановить хлорангидрид до альдегида, можно воспользоваться производным алюмогидрида лития, получаемым по реакции  $\text{LiAlH}_4 + 3\text{t-BuOH} \rightarrow \text{LiAlH}(\text{OBu}^t)_3$ :

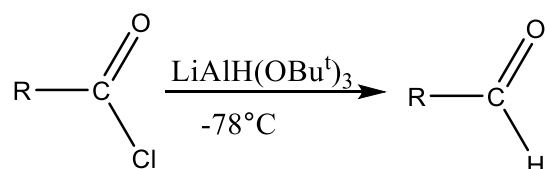


Схема 2.5. Восстановление хлорангидрида до альдегида.

Помимо восстановления производными алюмогидрида лития получить альдегиды из галогенангидридов позволяет реакция Розенмунда, которая, однако, в настоящий момент используется редко. В ней в качестве восстановителя используется водород на палладии на подложке из сульфата бария, кроме того в реакционную смесь добавляется каталитический яд хинолин:

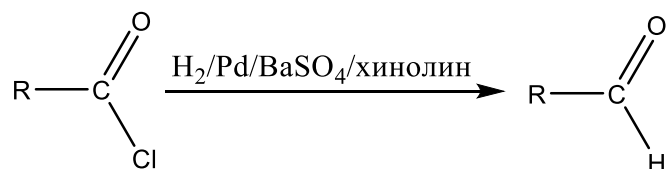


Схема 2.6. Восстановление по Розенмунду.

## 2.3. Ангидриды карбоновых кислот.

Главное свойство ангидридов карбоновых кислот – это способность к ацилированию. Они являются более мягкими ацилирующими агентами и используются в тонком органическом синтезе, так как при реакции с ними не выделяется соляная кислота.

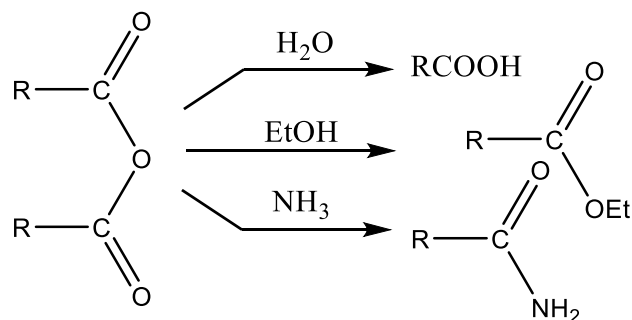


Рис. 2.2. Ацилирование ангидридом карбоновой кислоты.

Восстановление ангидридов не нашло применения в органической практике, в отличие от способности участвовать в альдольно-кетоновой перегруппировке. Например, с помощью янтарного ангидрида удаётся синтезировать коричную кислоту по реакции Перкина:

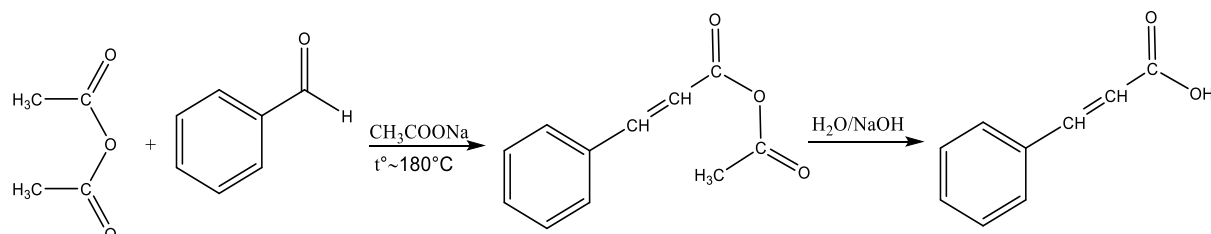


Схема 2.7. Синтез коричной кислоты.

#### 2.4. Синтез ангидридов.

Известно три основных группы методов синтеза ангидридов. Первый из них подразумевает дегидратацию карбоновой кислоты с помощью водоотнимающих средств, к которым относятся серная кислота, оксид фосфора (V), дициклогексилкарбодиимид и др.

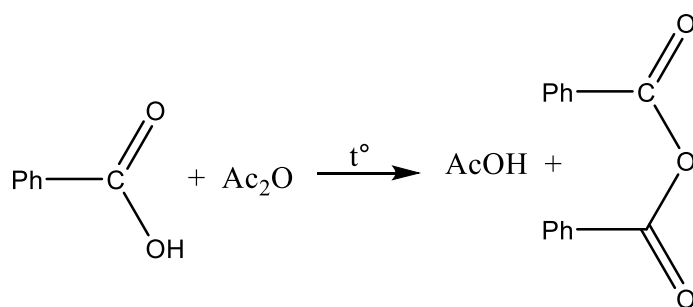


Схема 2.8. Синтез ангидрида с помощью уксусного ангидрида.

Ко второй группе относятся реакции, которые позволяют получать смешанные ангидриды:



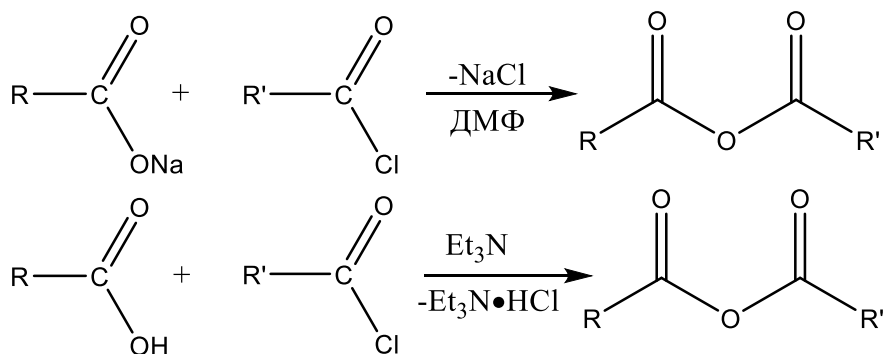


Схема 2.9. Синтез смешанного ангидрида.

Важно отметить, что ангидрид и хлорангидрид муравьиной кислоты получить невозможно (хлорангидрид был зафиксирован при  $-50^\circ\text{C}$  в качестве интермедиата реакции, но как самостоятельное вещество он не существует). Однако можно получить смешанные ангидриды, образованные двумя разными карбоновыми кислотами, одна из которых  $\text{HCOOH}$  (Схема 2.10.). Полученный ангидрид может быть использован в тонком органическом синтезе для введения ацильной группы.

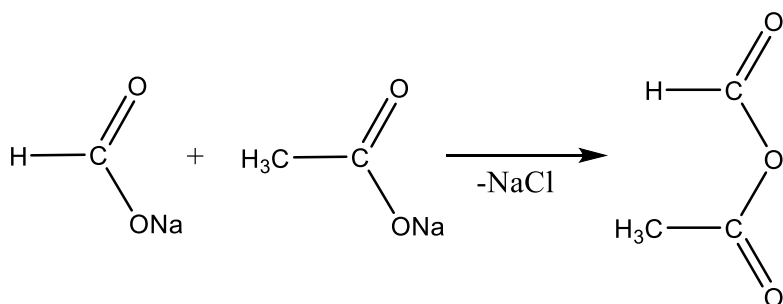


Схема 2.10. Получение ангидрида из формиата натрия.

К третьей группе методов синтеза ангидридов относится набор различных реакций, характерных для конкретных карбоновых кислот. Например, получить ангидрид янтарной кислоты можно при нагревании, так же как и ангидрид фталевой кислоты.

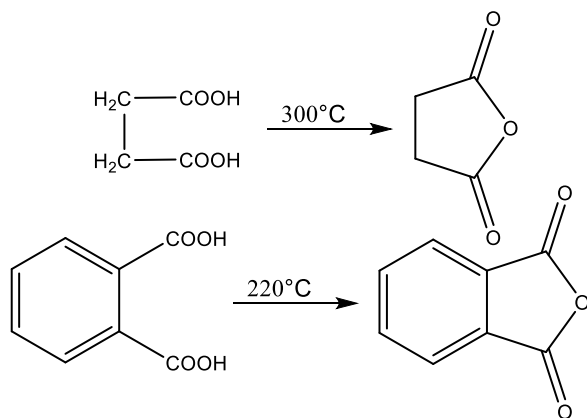


Схема 2.11. Другие реакции получения ангидридов.

К этой же группе медово относится промышленный синтез уксусного ангидрида. Его получают при смешении кетена и уксусной кислоты:

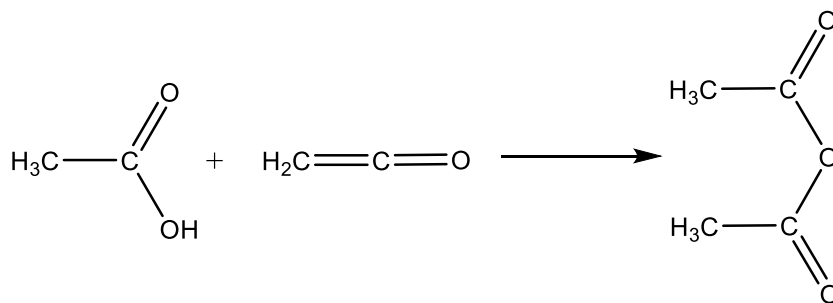


Схема 2.12. Промышленный способ синтеза уксусного альдегида.

## 2.5. Кетены.

Кетены можно рассматривать как «внутренние» ангидриды карбоновых кислот. В зависимости от природы заместителей они подразделяются на альдокетены и кетокетены:

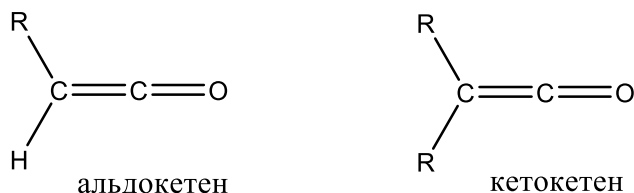


Рис. 2.3. Альдокетены и кетокетены.

Альдокетены малостабильны и склонны к полимеризации, стабильность же кетокетенов зависит от природы растворителя.

Существует три способа синтеза кетенов. Первый из них подразумевает нагревание ацетона:

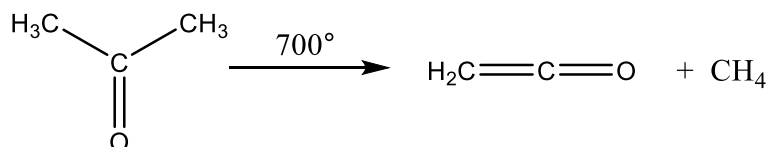


Схема 2.13. Синтез кетена из ацетона.

Для реализации данного метода используется кетеновая лампа: над колбой с кипящей реакционной смесью располагается Ni/Cr-проволока, через которую пропускается ток; над проволокой закрепляется обратный холодильник, через который пролетает кетен, а непрореагировавший ацетон стекает обратно в колбу. При определённой силе тока продукт титруется и используется для дальнейших реакций.

Второй метод заключается в реакции между хлористым ангидридом уксусной кислоты и триэтиламино:

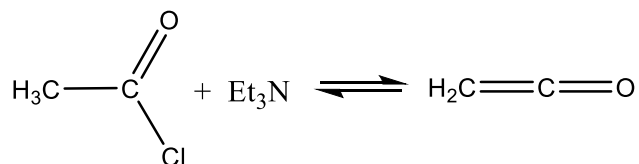


Схема 2.14. Синтез кетена из хлорангидрида уксусной кислоты и триэтиламина.

Наконец, третий способ синтеза кетенов реализуется с помощью бромангидрида бромуксусной кислоты и цинковой пыли:

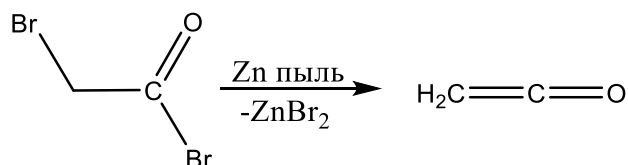


Схема 2.15 Синтез кетена из бромангидрида.

Важнейшим свойством кетена является способность к ацилированию, которая определяет его токсичные свойства. Не смотря на то, что ангидриды и хлорангидриды тоже способны к ацилированию, они обладают невыносимым запахом, который не позволяет вдыхать их пары долго. Кетен же обладает запахом, напоминающим запах некоторых клопов, и способен избирательно ацилировать биомолекулы (ангидриды гидролизуются раньше, чем сумеют прореагировать с биополимерами).

## Лекция 3. Сложные эфиры.

### 3.1. Синтез сложных эфиров.

Наиболее известным методом синтеза сложных эфиров является этерификация, которая подразумевает равновесную реакцию между кислотой и спиртом в присутствии катализатора (серной кислоты или, что ещё лучше, TsOH):

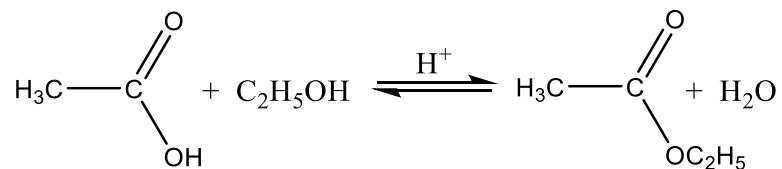


Схема 3.1. Реакция этерификации.

Константа равновесия такой реакции равна 4, а это значит, что она не может быть использована для препаративного получения сложных эфиров. Чтобы сместить равновесие реакции вправо необходимо взять десятикратный избыток спирта. После протекания реакции, реакционную смесь выливают в воду, в которой сложные эфиры нерастворимы. Помимо избытка спирта сместить равновесие позволяет удаление воды из реакционной смеси с помощью азеотропной перегонки или молекулярных сит (3Å, 4Å).

Кроме того, сложные эфиры могут быть получены при ацилировании спиртов хлорангидридами карбоновых кислот в пиридине (Схема 3.2.). Последний играет огромную роль в синтезе: он катализирует реакцию, связывает соляную кислоту, а так же реагирует с хлорангидридом с образованием более сильного ацилирующего агента (пиридин более хорошая уходящая группа, чем хлор). В современной практике пиридин часто заменяют на 4-диметиламинопиридин (DMAP), так как он обладает ещё большей каталитической активностью, чем  $\text{H}_5\text{C}_5\text{N}$ .

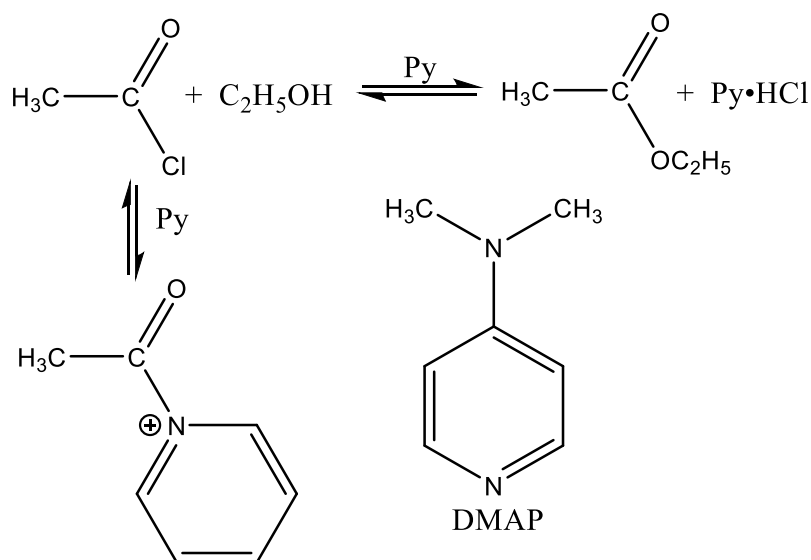


Схема 3.2. Получение сложных эфиров при взаимодействии спирта с хлорангидридом.

Кроме того, ацилирование можно проводить и с помощью ангидридов.

Получать сложные эфиры можно методом переэтерификации (Схема 3.3.). Для этого берется сложный эфир, образованный карбоновой кислотой и спиртом (метиловым или этиловым), и к нему добавляется другой спирт. Удобство использования эфиров метилового или этилового спиртов обусловлено их низкой температурой кипения, что позволяет легко удалять их из реакционной смеси. Метод позволяет получать сложные эфиры в мягких условиях.

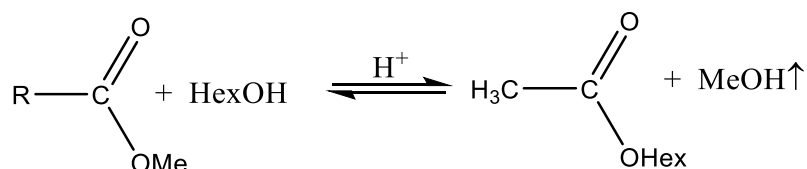


Схема 3.3. Реакция переэтерификации.

В синтезе сложных эфиров применяются и реакции солей карбоновых кислот с иодорганическими соединениями (Схема 3.4.). На первых парах использовались серебряные соли с расчётом на то, что иодид серебра будет выпадать в осадок. Однако серебро стоит дорого, и его необходимо регенерировать после синтеза. Более удобным способом стало использование межфазных катализаторов, к которым относятся краун-эфиры и четвертичные аммонийные соли.

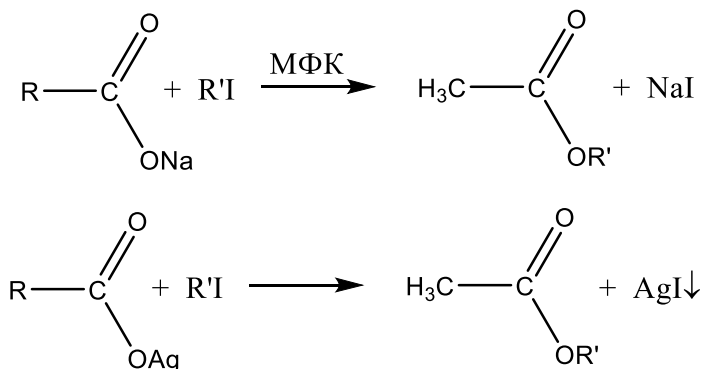


Схема 3.4. Реакции солей карбоновых кислот с иодорганическими соединениями.

Нитрилы тоже позволяют синтезировать сложные эфиры. Для начала стоит вспомнить, что атом азота в нитрилах обладает слабыми основными свойствами и на нём сконцентрирован частично отрицательный заряд, в то время как на атоме углерода сконцентрирован частично положительный заряд. Нитрилы способны протонироваться при взаимодействии с кислотами, при этом изменяется гибридизация атома азота и усиливаются основные свойства азота (Схема 3.5.).

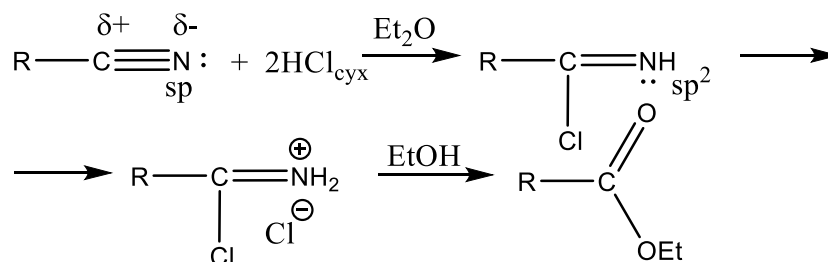


Схема 3.5. Получение сложных эфиров из нитрилов.

Мягким способом получения метиловых эфиров, применяемым в тонком органическом синтезе, является реакция с диазометаном:

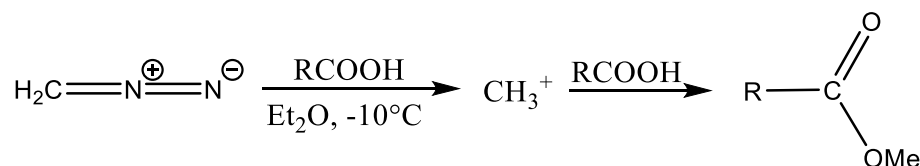


Схема 3.6. Синтез метилового эфира карбоновой кислоты из диазометана.

Некоторые методы позволяют получать сложные эфиры пространственно затруднённых кислот. Например, нельзя получить сложный эфир мезитойной кислоты простым добавлением спирта. Чтобы это сделать к кислоте добавляют концентрированную серную кислоту, которая отщепляет от молекулы воду с образованием кетильного катиона. После этого реакционную смесь выливают в спирт, и таким образом получают сложный эфир (Схема 3.7.).

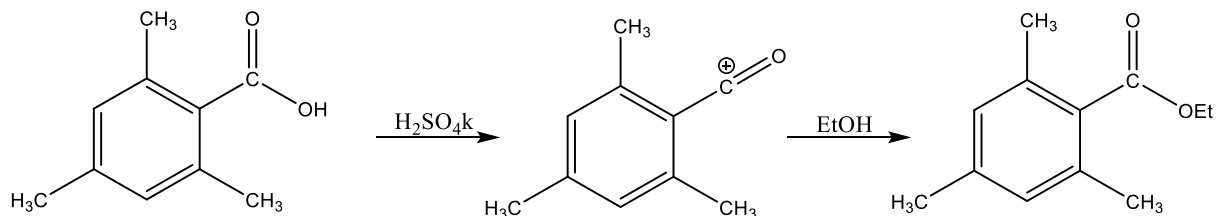


Схема 3.7. Получение сложного эфира мезитойной кислоты.

Алкоксихарбонилирование – ещё один способ получения сложных эфиров. В ходе него галоген у  $\text{sp}^2$ -гибридного атома углерода замещается на карбоксильную группу под действием тетракарбонила никеля (Схема 3.8.).

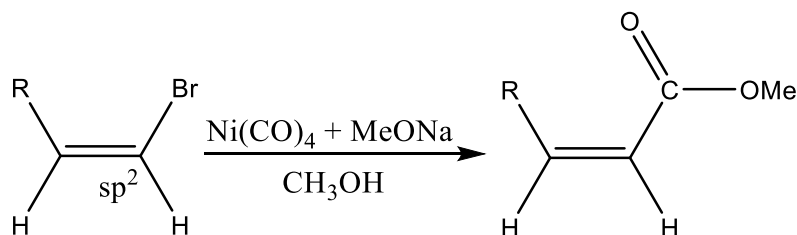


Схема 3.8. Алкоксихарбонилирование.

Наконец, нельзя не упомянуть реакцию Байера-Виллигера, как способ синтеза сложных эфиров (Схема 3.9.). Она позволяет превращать карбонильную группу в карбоксильную, причём один продукт получается только в случае симметричных кетонов. В случае несимметричных кетонов образуется смесь из двух продуктов.

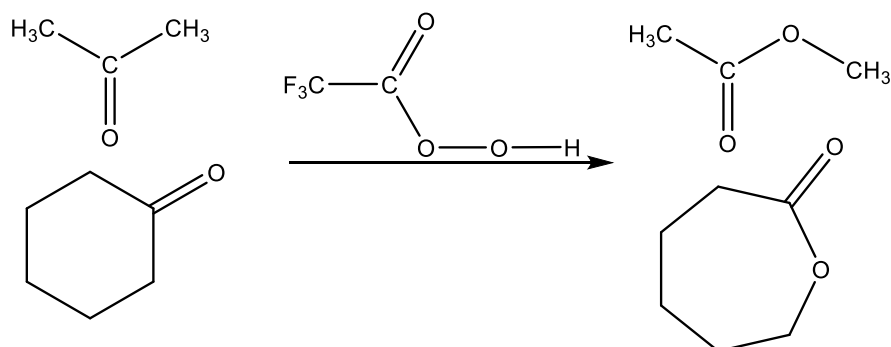


Схема 3.9. Реакция Байера-Виллигера.

Механизм реакции выглядит следующим образом:

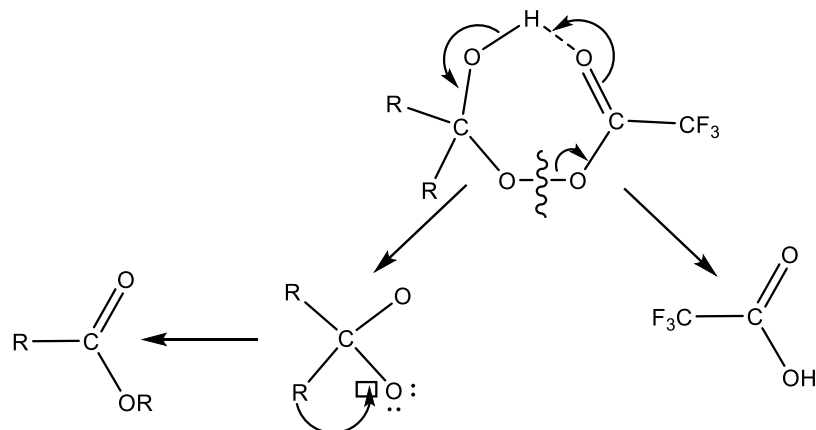


Схема 3.10. Механизм реакции Байера-Виллигера.

На первом этапе происходит присоединение надкислоты к карбонильной группе. Перемещение электронной плотности в образовавшемся интермедиате приводит к образованию двух фрагментов: карбоновой кислоты и диола, который в ходе внутримолекулярной перегруппировки превращается в сложный эфир.

### 3.2. Свойства сложных эфиров.

Главным свойством сложных эфиров является гидролиз. Он происходит за счёт разрыва связи Alk-O или за счёт разрыва связи Ac-O:

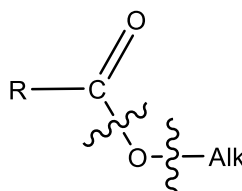


Рис. 3.1. Возможные пути гидролиза сложных эфиров.

Кроме того, гидролиз может быть проведен как в кислой, так и в щелочной среде. При каждом из этих условий реакция может быть мономолекулярной или бимолекулярной. Таким образом, существует восемь механизмов гидролиза сложных эфиров. Не все из них, однако, реализуются на практике.

Начнём рассмотрение механизмов гидролиза с бимолекулярной реакции в щелочной среде, включающей в себя расщепление связи Ас-О. Отметим, что последняя стадия данной реакции необратима (Схема 3.11.).

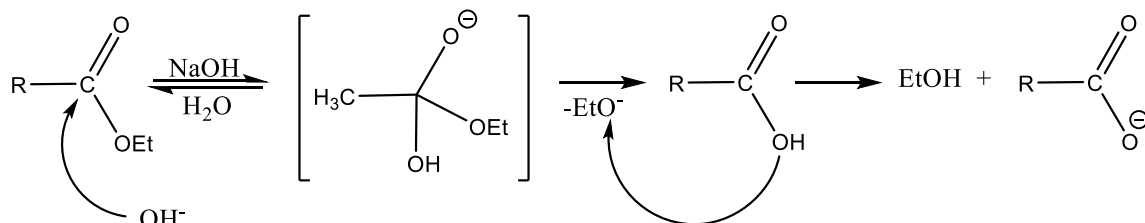


Схема 3.11. Механизм бимолекулярной реакции гидролиза сложного эфира в щелочной среде с разрывом О-Ас связи.

В кислой среде все стадии гидролиза обратимы (Схема 3.12.). На первой стадии происходит присоединение протона к кислороду карбонильной группы с образованием карбокатиона. Далее он атакуется молекулой воды и происходит миграция протона (важно понимать, что протон, уходящий от молекулы воды и связывающейся с этоксигруппой, - это не один и тот же протон). Наконец происходит последовательное отщепление молекулы спирта и протона, что приводит к образованию карбоновой кислоты.

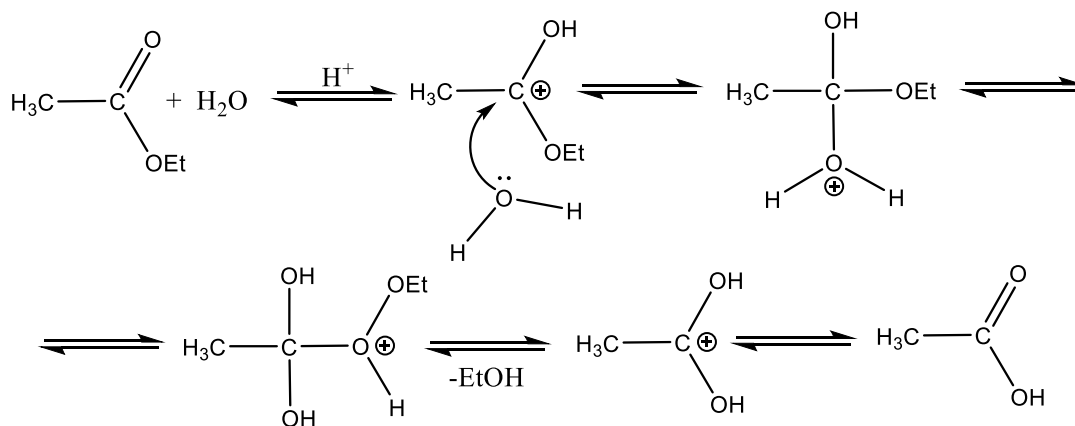


Схема 3.12. Механизм бимолекулярной реакции гидролиза сложного эфира в кислой среде с разрывом О-Ас связи.

Теперь рассмотрим механизм мономолекулярной реакции гидролиза в кислой среде с разрывом связи О-Alk (Схема 3.13.). Он редко реализуется на практике, тем не менее, имеет смысл его знать. На первой стадии протонируется кислород О-Alk связи, после чего происходит отщепление карбокатиона с образованием карбоновой кислоты.



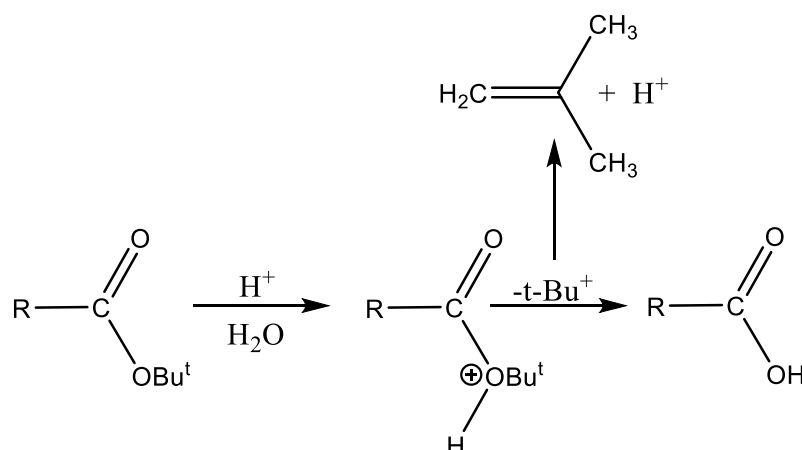


Схема 3.13. Механизм мономолекулярной реакции гидролиза сложного эфира в кислой среде с разрывом O-Alk связи.

Наконец, рассмотрим механизм мономолекулярной реакции гидролиза в кислой среде с разрывом связи Ас-О. Он реализуется для пространственно затруднённых сложных эфиров, например, для эфира мезитойной кислоты (Схема 3.14.).

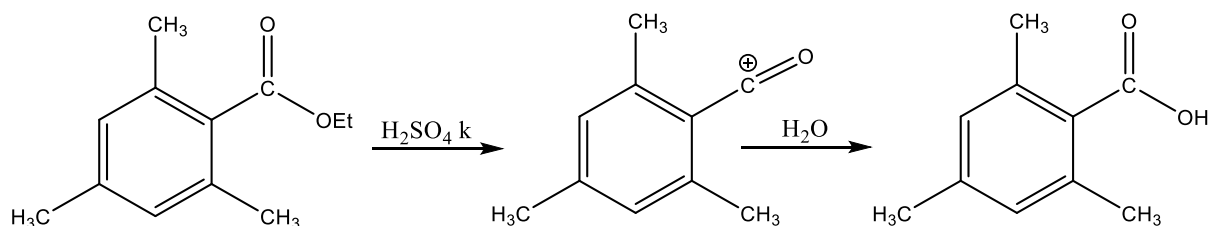


Схема 3.14. Механизм мономолекулярной реакции гидролиза сложного эфира в кислой среде с разрывом Ас-О связи.

### 3.3. Сложноэфирная конденсация.

Сложноэфирную конденсацию можно рассматривать как ацилирование енолятов. Рассмотрим реакцию сложноэфирной конденсации Кляйзена (Схема 3.15.). Так как спирт обладает большей кислотностью ( $\text{pK}_a \sim 17-18$ ), чем водород в  $\alpha$ -положении сложного эфира ( $\text{pK}_a \sim 25$ ), равновесие реакции смещено влево, однако небольшая часть молекул всё же превращается в енолят сложного эфира. Из-за своих нуклеофильных свойств, углерод способен вступать в реакцию с другой молекулой сложного эфира, при этом реакция смещена влево. После отщепления этилат-иона образуется продукт реакции конденсации Кляйзена.

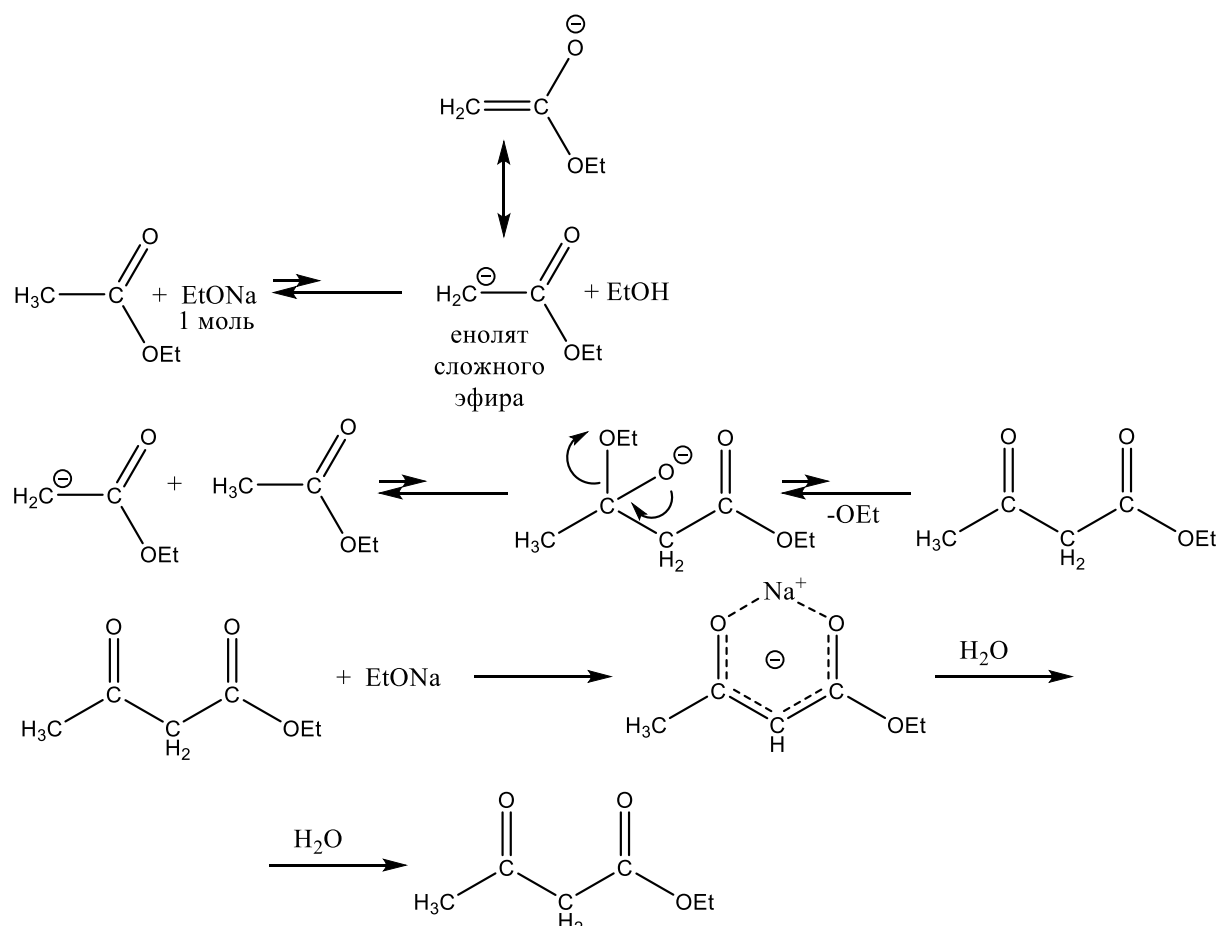


Схема 3.15. Механизм сложноэфирной конденсации Кляйзена.

Встаёт вопрос, как такая реакция может протекать, ведь во всех её стадиях равновесие смещено влево. Ответ на этот вопрос дают последующие химические превращения. Так, этилат натрия отщепляет кислый водород ( $\text{pK}_a \sim 11$ ) из ацетоуксусного эфира, что приводит к образованию устойчивого хелатного комплекса, склонного выпадать в осадок. Последующее выливание реакционной смеси в воду позволяет получить ацетоуксусный эфир (АУЭ).

### 3.4. Ацилоиновая конденсация.

В ходе ацилоиновой конденсации между двумя молекулами сложных эфиров образуется ацилоин. При этом на первом этапе реакции взаимодействие с металлическим натрием приводит к возникновению радикалов, способных реагировать друг с другом. Последующее отщепление этилата натрия и реакция с ещё двумя молями металлического натрия приводит к образованию бирадикала и далее енолята натрия. Наконец, добавление воды приводит к появлению неустойчивого енола, который превращается в ацелоин (Схема 3.16.).

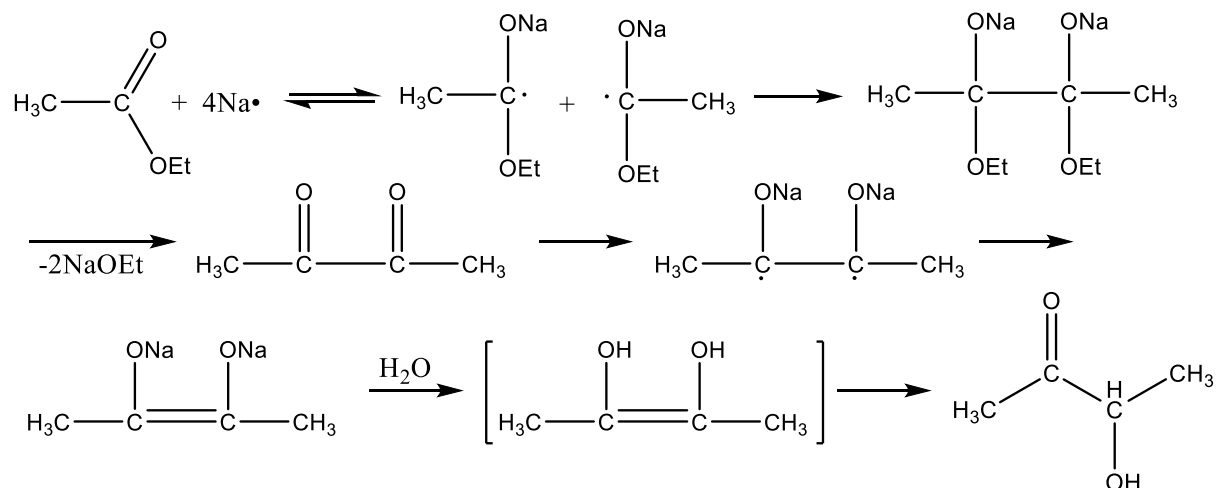


Схема 3.16. Механизм ацилоиновой конденсации.

Образующийся этилат натрия может катализировать конденсацию Кляйзена, которая будет конкурировать с ацилоиновой конденсацией. Чтобы сместить равновесие в сторону последней необходимо тщательно измельчать металлический натрий (в идеале до состояния металлической пыли). Кроме того, можно связывать выделяющийся этилат, чтобы полностью подавить протекание сложноэфирной конденсации. Для этого используется триметилхлорсилан  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ .

В 1939 году Нобелевской премии был удостоен швейцарский химик Леопольд Ружичка за синтез средних циклов с числом звеньев от 8 до 12 из дикарбоновых кислот с помощью ацилоиновой конденсации. Он показал, что, так как данная конденсация протекает на поверхности металла, а не в толще раствора, длинные молекулы имеют меньше степеней свободы и с большей вероятностью прореагируют со своим вторым концом, нежели с другой молекулой.

### 3.5. Синтез амидов карбоновых кислот.

Амиды карбоновых кислот могут быть получены ацилированием аммиака всеми ацилирующими агентами, расположенными слева в ряду производных карбоновых кислот, а именно гаголенангидридами, ангидридами, сложными эфирами. Реакция с кислотами приводит к образованию аммонийных солей, которые при нагревании превращаются в амиды (неудобный способ).

Ещё один метод синтеза амидов – частичный гидролиз нитрилов. Он проводится в 15% растворе пероксида водорода, так как  $\text{HOO}^-$  – хороший нуклеофил, который способствует протеканию реакции:

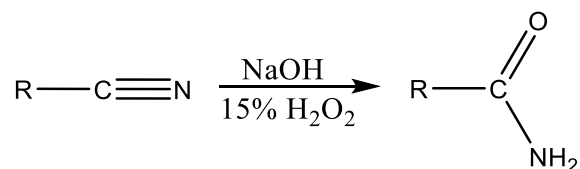


Схема 3.17. Частичный гидролиз нитрилов.

Циклические амиды образуются путём нагревания аммонийных солей дикарбоновых кислот:

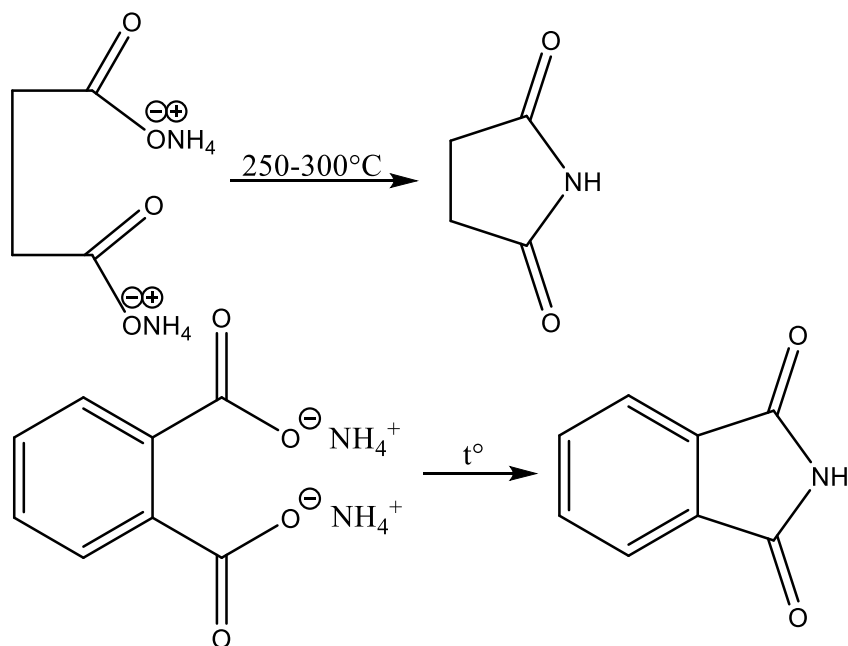


Схема 3.18. Синтез сукцинимида и фталемиды.

Циклические амиды, которые образованы связью  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$  называются лактамами (известный пример капролактама) или внутренними амидами.

### 3.6. Гидролиз амидов.

Гидролиз амида принципиально не отличается от гидролиза других производных карбоновых кислот. Реакция может протекать как в сильнощелочной, так и в сильнокислой средах. Так, механизм реакции в щелочной среде выглядит следующим образом:

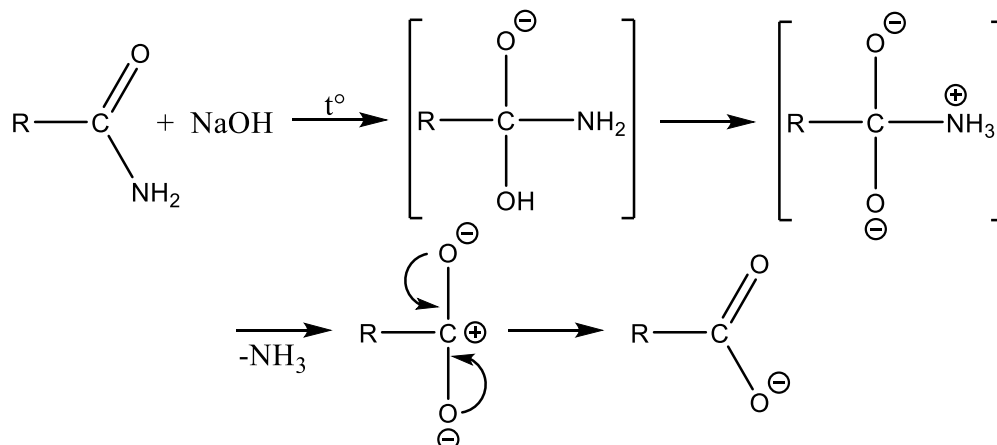


Схема 3.19. Механизм реакции гидролиза амида в сильнощелочной среде.

В кислой среде гидролиз идёт через протонирование, причём важно отметить, что азот в амиде не может быть протонирован, а вот азот в аминогруппе – может (Схема 3.20.).

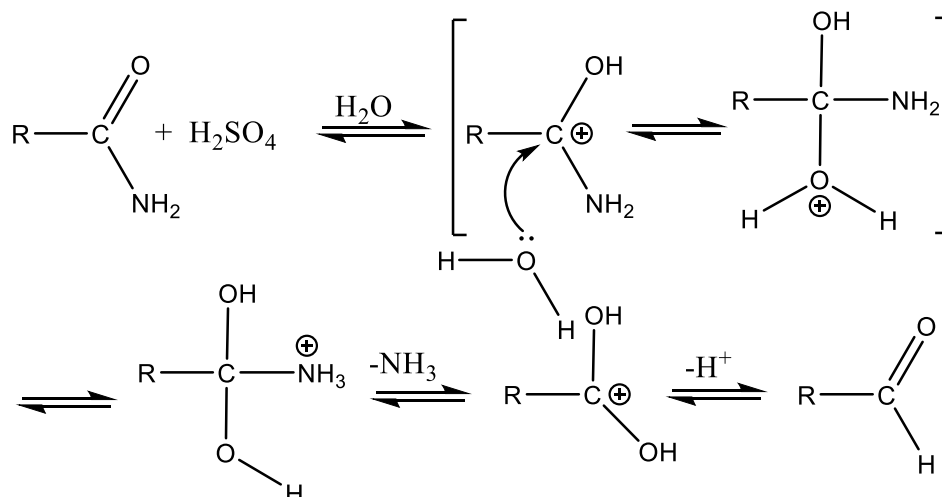


Схема 3.20. Механизм реакции гидролиза амида в сильнокислой среде.

### 3.7. Восстановление амидов и реакции с $\text{RMgX}$ .

Амиды могут быть восстановлены как до аминов, так и до альдегидов, в зависимости от силы восстанавливающего агента:

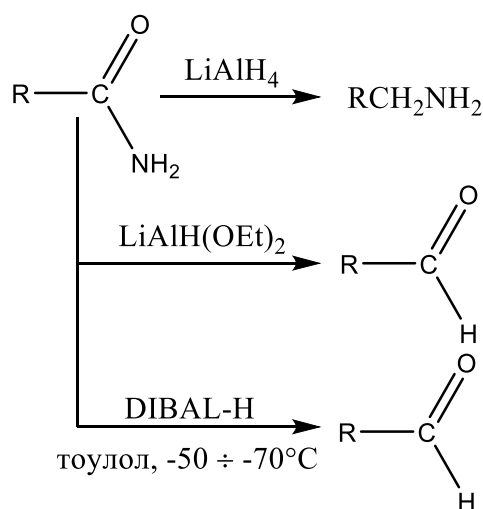


Схема 3.21. Восстановление амидов.

Реактивы Гриньяра в реакциях с первичными амидами выступают в роли оснований, поэтому они взаимодействуют с образованием магниевого производного (реакция не используется в синтетической практике). Если же в реакцию вступает третичный амид, то реактив Гриньяра присоединяется по карбонильной группе, однако дальше реакция не идёт, так как  $-\text{NMe}_2$  – плохая уходящая группа. Гидролиз же магниевого производного приводит к образованию кетона (Схема 3.22.).

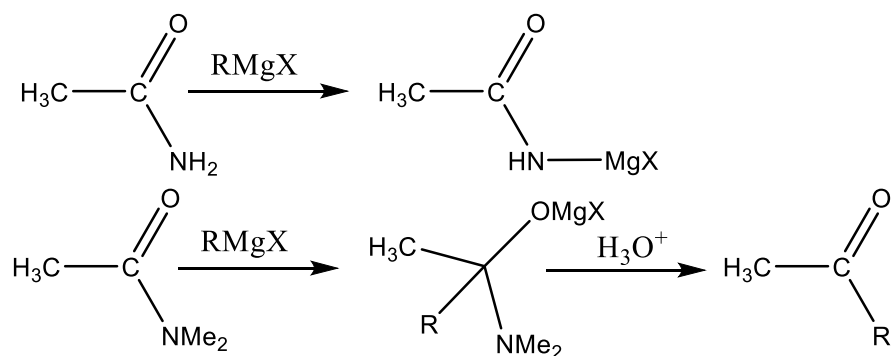


Схема 3.22. Реакция амидов с реактивами Гриньяра.

Если же подействовать  $\text{RMgX}$  на диметилформамид  $\text{HC(O)NMe}_2$ , а затем гидролизовать получившееся производное, можно получить альдегид  $\text{RC(O)H}$ .

Так же амиды способны вступать в реакцию с тионилхлоридом с образованием нитрилов:

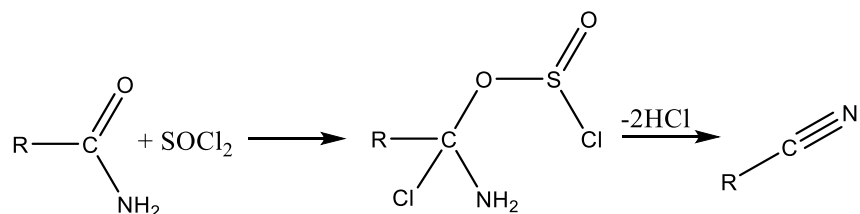


Схема 3.23. Получение нитрилов из амидов под действием тионилхлорида.

### 3.8. Секстетные перегруппировки.

Начать рассмотрение секстетных перегруппировок, в которых учувствуют амиды, стоит с перегруппировки Гоффмана. Она позволяет получать из амидов амины, в которых на один атом углерода меньше, чем в исходном соединении. На первом этапе аминогруппа бромится, после чего под действием NaOH происходит отщепление бромид-иона и воды, что приводит к образованию нестабильного нитрена с секстетным азотом. После внутримолекулярной миграции получается алкилизоцианат, который является аналогом углекислого газа. Под действием воды он превращается в полуамид угольной кислоты или карбамат, который в щелочной среде теряет карбоксильную группу с образованием амина.

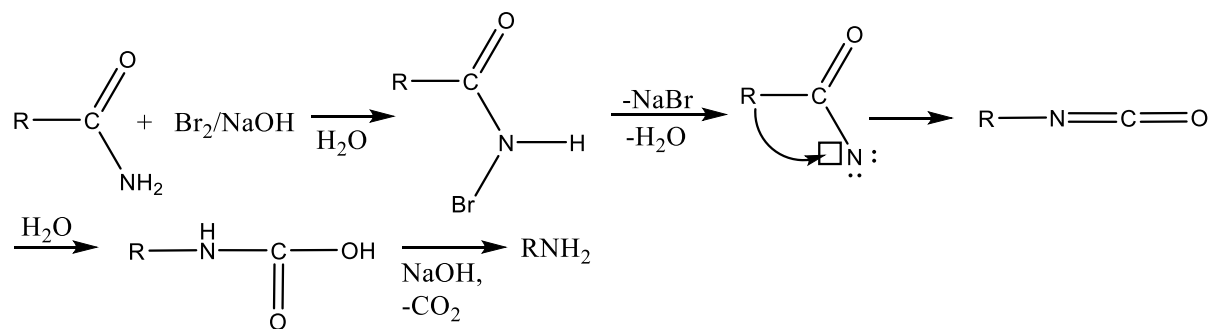


Схема 3.24. Перегруппировка Гоффмана.

Изоцианат можно выделить в чистом виде. Для этого используется азид натрия или комбинацию из гидразина и нитрита натрия, а называется метод перегруппировкой Курциуса:

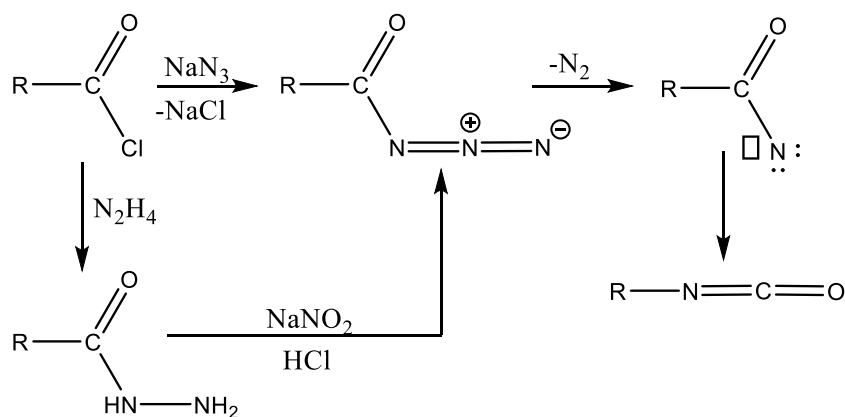


Схема 3.25. Перегруппировка Курциуса.

Наконец, нельзя обойти стороной перегруппировку Шмидта, которая подразумевает реакцию между взрывчатой и токсичной азотистоводородной кислотой и карбоновой кислотой с образованием азиды, который может быть использован для синтеза аминов:

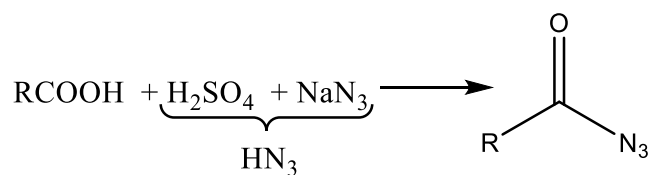


Схема 3.26. Перегруппировка Шмидта.

В секстетные перегруппировки могут вступать как пространственно затруднённые амиды, так и ароматические амиды.



## Лекция 4. Карбоновые кислоты и их производные.

Галоформная реакция позволяет синтезировать карбоновые кислоты из метилкетонов. Она может проводиться в присутствии двойной связи, например, с помощью йода можно получить карбоновую кислоту из окиси мезитила:

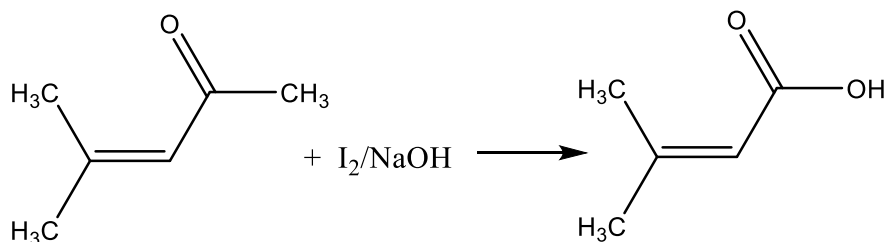


Схема 4.1. Галоформная реакция.

### 4.1. Нитрилы

Нитрилы же можно синтезировать из галогенорганических соединений по реакции  $\text{S}_{\text{N}}2$  (Схема 4.2.).

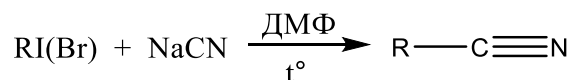


Схема 4.2. Синтез нитрилов по реакции  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

Важно помнить, что  $\text{N}\equiv\text{C}^-$  - это амбидентный анион, который может реагировать по двум центрам, причём в большинстве случаев мягким нуклеофилом является углерод, а азот является жёстким нуклеофлом. Приведём пример реакции, в которой атака идёт по атому азота:

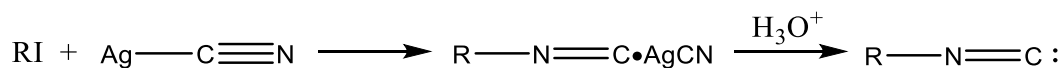


Схема 4.4. Синтез изонитрила.

В результате образуется изонитрилы, которые часто используются в качестве аналогов окиси углерода. Реакция идёт по азоту за счёт координации йода серебром, что приводит к разрыву связи  $\text{R}-\text{I}$  (повышение частично положительного заряда на алкильном радикале). Это приводит к сдвигу реакции из  $\text{S}_{\text{N}}2$  в  $\text{S}_{\text{N}}1$  область.

Под действием соляной кислоты в безводном этаноле и последующего добавления амина нитрилы способны образовывать амидины (Схема 4.5.). Эти

вещества похожи на гуанидин  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ , имино-аналог мочевины, и одно из самых сильных оснований в органической химии.

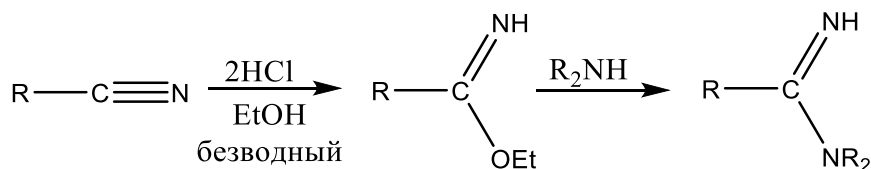


Схема 4.5. Синтез амидина.

К амидинам относятся такие реагенты как 9-диазабициклононен (ДБН) и диазабициклоундецен (ДБУ), являющиеся сильными ненуклеофильными основаниями (Рис. 4.1.).

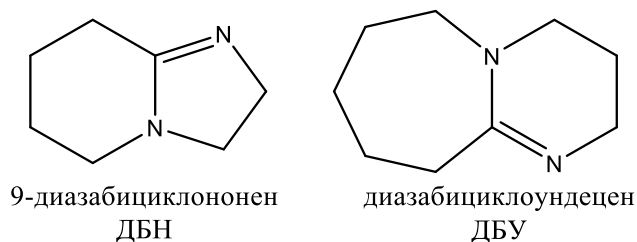


Рис. 4.1. ДБУ и ДБН.

Скажем пару слов о восстановлении нитрилов. Полное восстановление нитрилов до аминов происходит под действием литийалюмогидрида. Восстановление же до альдегидов требует участия «ослабленного» алюмогидрида ( $\text{LiAlH}(\text{OEt})_2$ ) или DIBAL-H.

Теперь рассмотрим реакцию Риттера, которая позволяет синтезировать *трет*-бутиламин и подразумевает смешение *трет*-бутанола, синильной кислоты (или нитрила) и концентрированной серной кислоты. При взаимодействии кислоты и спирта образуется *трет*-бутильный катион, который атакуется нуклеофильным атомом углерода синильной кислоты. Образовавшийся делокализованный катион неустойчив и реагирует с водой. При этом получается переходное соединение, которое после перегруппировки превращается в *трет*-бутиламид муравьиной кислоты, гидролизующийся в кислой среде до *трет*-бутиламина:

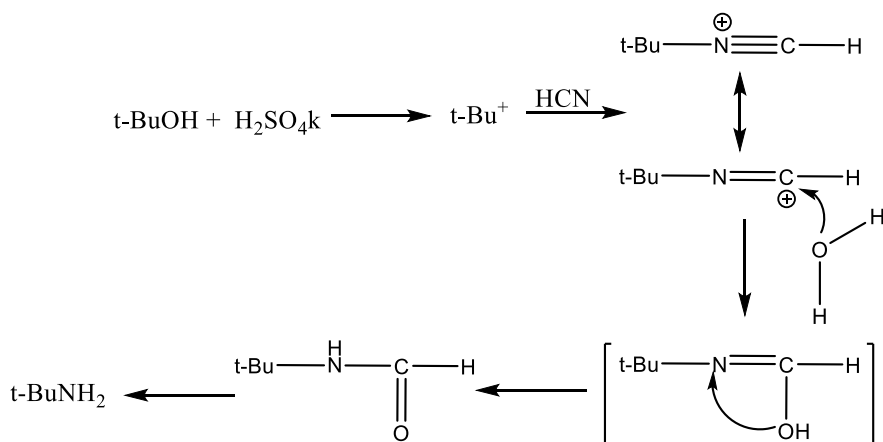


Схема 4.6. Синтез *трет*-бутиламина по реакции Риттера.

Реакция Риттера нашла применение в органическом синтезе, так как *трет*-бутиламин невозможно синтезировать по реакции  $S_N1$ .

#### 4.2. Изонитрилы.

Помимо нитрилов интерес представляют изонитрилы. Это токсичные соединения, обладающие резким неприятным запахом. Например, запах фенилизонитрила напоминает запах рвотных масс. В своё время нашла применение изонитрильная проба на первичные амины, она позволяла по запаху провести качественный анализ на наличие  $NH_2R$  (Схема 4.7.).

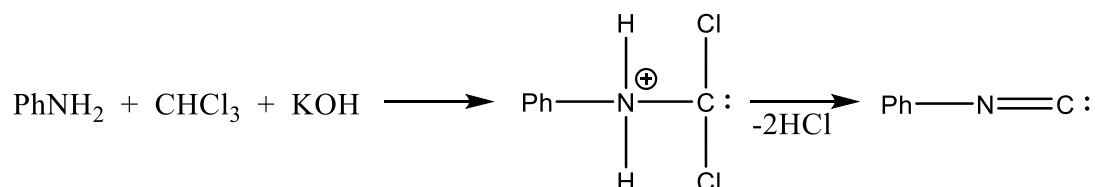


Схема 4.7. Изонитрильная проба.

В реакции с нуклеофилами и электрофилами атака всегда идёт по атому углерода. После этого могут протекать внутримолекулярные перегруппировки (Схема 4.8.).

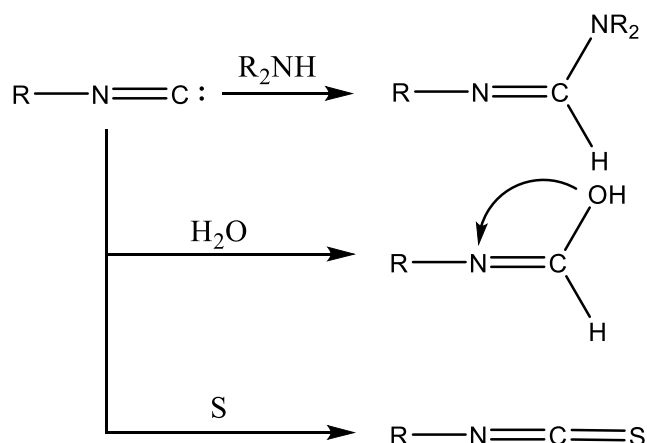


Схема 4.8. Реакция изонитрилов.

#### 4.3. Непредельные карбоновые кислоты.

Из всех непредельных кислот самыми важными в рамках этого курса будут  $\alpha$ -/ $\beta$ -непредельные кислоты. Их синтезируют с помощью ряда именных реакций: реакции Виттига, реакции Перкина, реакции Хека, реакции Кневенагеля и реакция Реформатского.

Рассмотри реакцию Кневенагеля. В ходе реакции непредельный альдегид реагирует с эфиром дикарбоновой кислоты (вместо одной из сложноэфирных групп может быть нитрил) с образованием непредельного производного дикарбоновой кислоты, которые потом легко может быть гидролизировано.

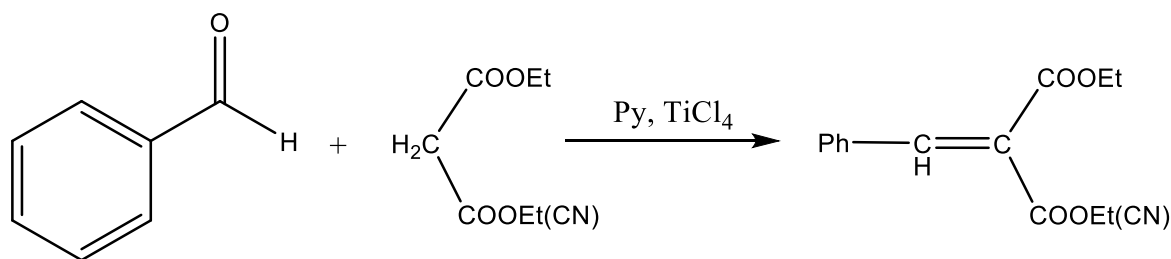
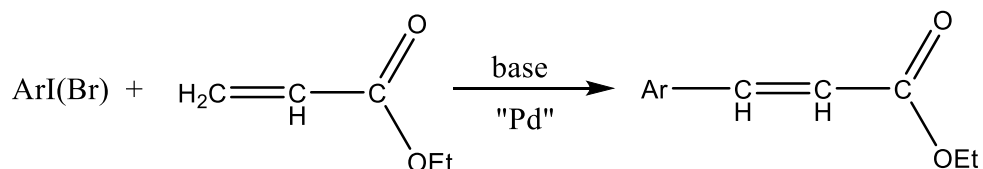


Схема 4.9. Реакция Кневенагеля.

Реакция Хека – это реакция, в которой важную роль играет металлокомплексный катализ. Она будет в деталях рассмотрена в дальнейших разделах курса, однако уже сейчас важно иметь представление о ней. В ходе реакции Хека происходит сочетание алкил-/арилгалогенида с алкеном. В качестве алкена могут быть использованы производные непредельных карбоновых кислот, тогда реакция позволяет вводить новые функциональные группы в углеродный фрагмент (Схема 4.10.). Кроме того, важно помнить, что реакция катализируется комплексами палладия, а в качестве основания может быть использованы третичные амины или карбонат калия.



base =  $R_3N$ ,  $K_2CO_3$  и т.д.

Схема 4.10. Реакция Хека.

Наконец, рассмотрим реакцию Реформатского, которая позволяет получать непредельные кислоты из  $\beta$ -гидроксикислот:

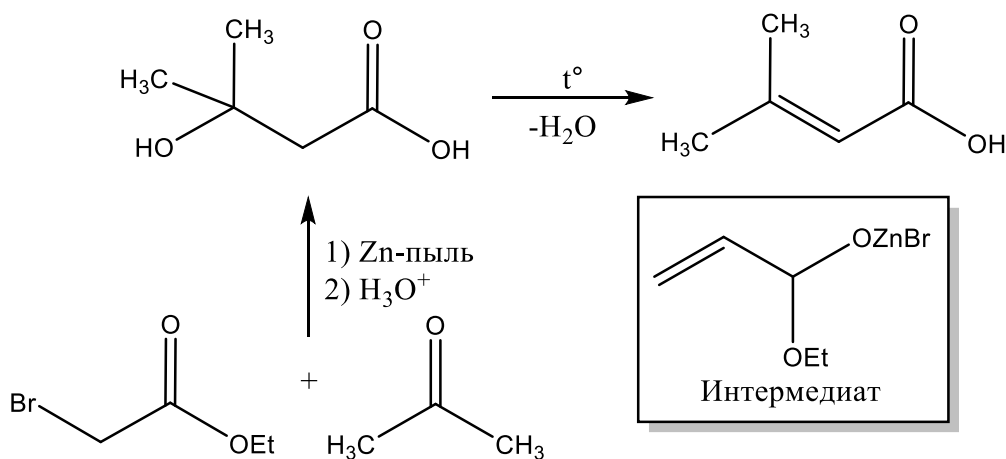


Схема 4.11. Реакция Реформатского.

Реакция протекает через енолят цинка, что роднит эту реакцию с альдольной конденсацией.

В контексте рассмотрения непредельных карбоновых кислот и их производных имеет смысл рассмотреть влияние положения двойной связи относительно карбоксильной группы или сложноэфирной группы на химические свойства вещества.  $\beta$ -/ $\gamma$ -Непредельные кислоты (сложные эфиры) склонны к миграции двойной связи при реакции с основаниями:

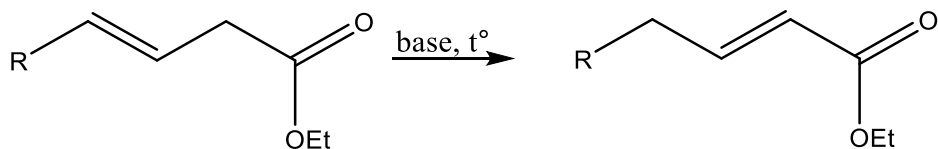


Схема 4.12. Миграция двойной связи в  $\beta$ -/ $\gamma$ -непредельных производных карбоновых кислот.

$\alpha$ -/ $\beta$ -Непредельные кислоты склонны присоединять нуклеофилы в  $\beta$ -положение. Такие реакции называются присоединение по Михаэлю:

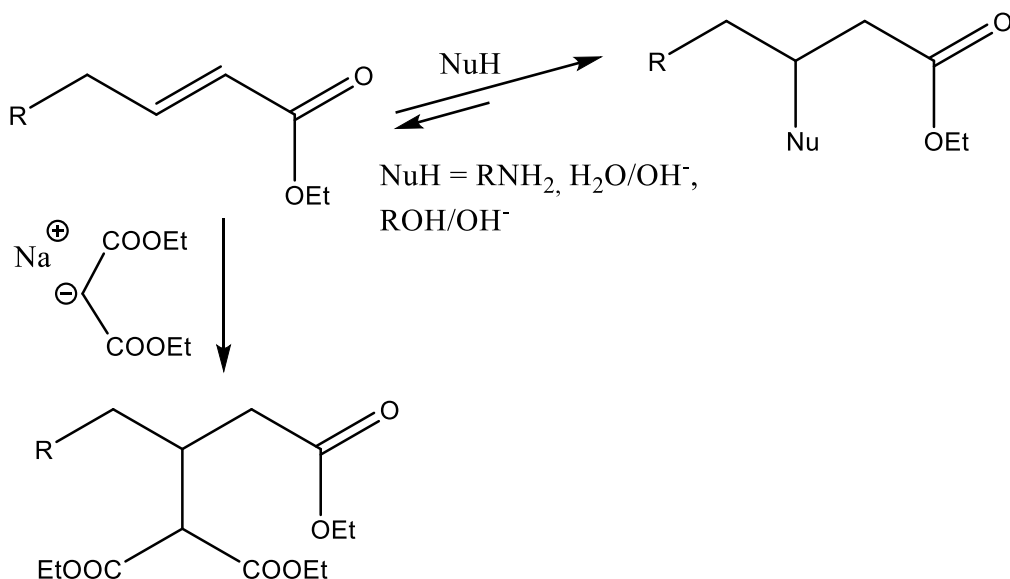


Схема 4.13. Присоединение по Михаэлю.

Важно отметить, что HBr в таких реакциях будет присоединяться против правила Марковникова.

Наконец, стоит упомянуть физико-химические свойства карбоновых кислот: в растворах и в парах они представлены димерами. Ещё раз повторим, что карбоксильный атом углерода имеет  $sp^2$ -гибридузацию, а угол между гидроксильной группой и карбонильной составляет примерно  $120^\circ$ .

#### 4.4. Дикарбоновые кислоты.

Ниже приведён список дикарбоновых кислот, тривиальные названия которых знать обязательно:

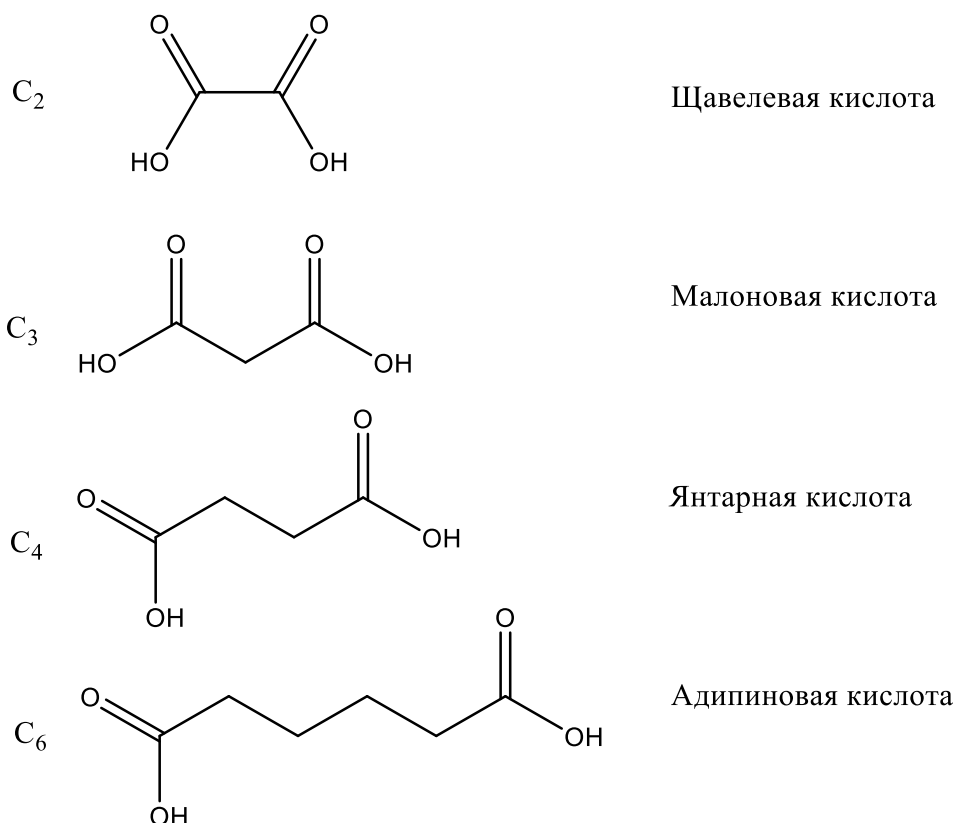


Рис. 4.2. Представители дикарбоновых кислот.

Большинство свойств и реакций дикарбоновых кислот совпадает с таковыми для монокарбоновых кислот. К ним относится подвижный атом водорода, реакции по  $\alpha$ -положению, замещение гидроксильной группы, восстановление, галогенирование. Эти реакции рассматриваться не будут.

Начнём рассмотрение способов синтеза дикарбоновых кислот с получения щавелевой кислоты. Её получают окислением этиленгликоля:

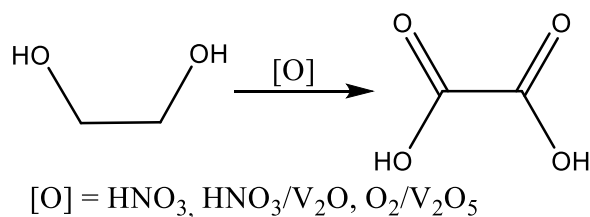


Схема 4.14. Синтез щавелевой кислоты из этиленгликоля.

Однако это не единственный способ синтеза этой кислоты. Нагревание формиата натрия позволяет получить оксалат натрия:

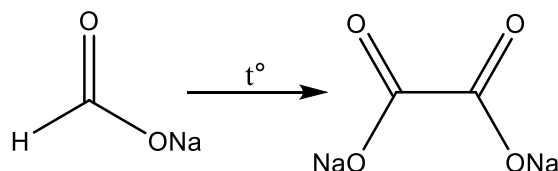


Схема 4.15. Синтез щавелевой кислоты из формиата натрия.

Малоновую кислоты получают из хлоруксусной кислоты (или эфира) при добавлении KCN. Образовавшуюся цианоуксусную кислоту гидролизуют и получают малоновую кислоту:

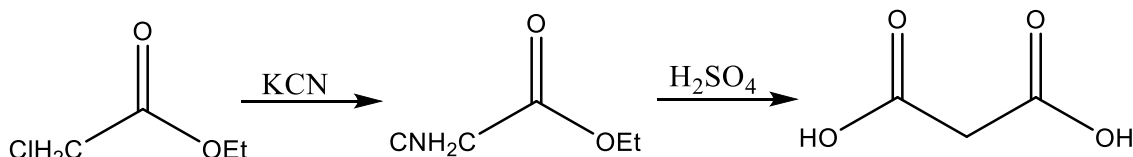


Схема 4.16. Синтез малоновой кислоты.

Янтарная кислота синтезируется из ангидрида, который в свою очередь образуется из малеинового ангидрида. Последний получается окислением бензола на катализаторе  $\text{V}_2\text{O}_5$ :

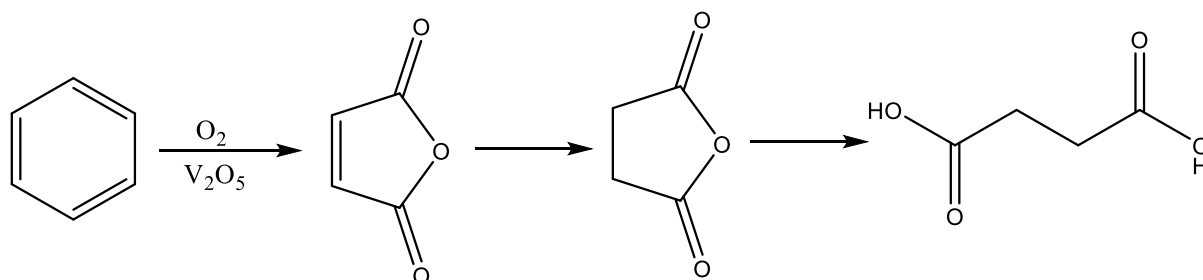


Схема 4.17. Синтез янтарной кислоты.

Наконец, адипиновую кислоту можно получить из бензола:

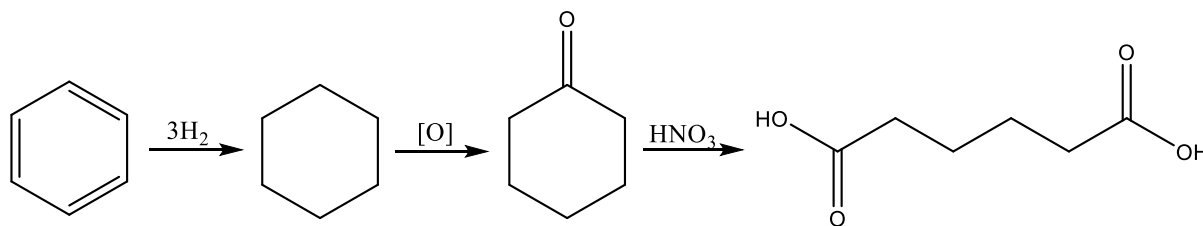


Схема 4.18. Синтез адипиновой кислоты из бензола.

Теперь рассмотрим характерные для дикарбоновых кислот реакции. Первая из них – реакция Дикмана. Она заключается во внутримолекулярной конденсации сложных эфиров дикарбоновых кислот в присутствии основания (этилат натрия или мелкодисперсный металлический натрий) (Схема 4.19.).

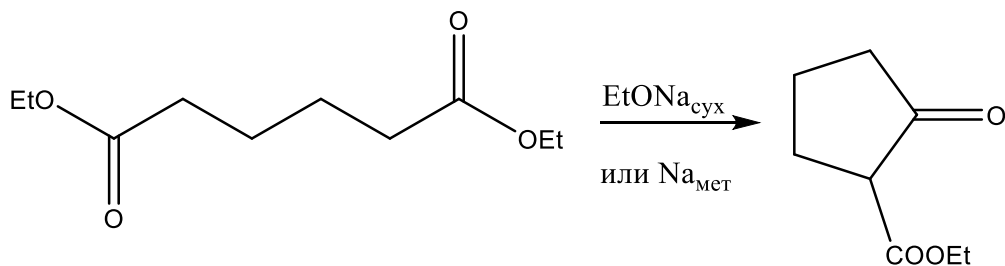


Схема 4.19. Реакция Дикмана.

С помощью данной реакции можно получить только 5-, 6- или 7-членные циклы.

#### 4.5. Оксикислоты.

Получить один из представителей оксикислот, миндальную кислоту, можно с помощью циангидринного синтеза:

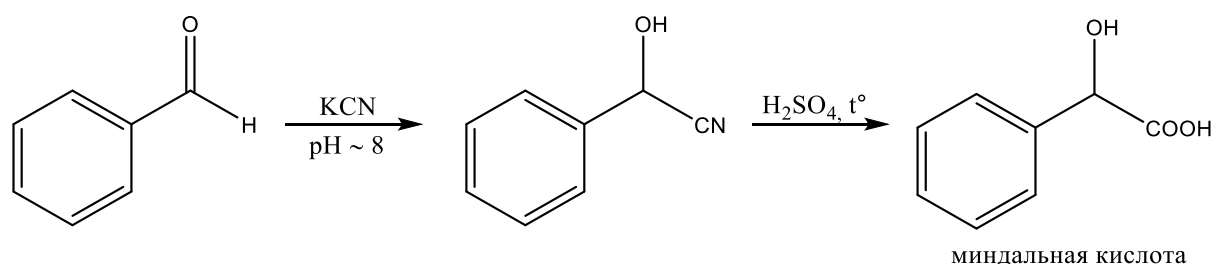


Схема 4.20. Синтез миндальной кислоты.

Кроме того, получать такие кислот позволяет гидролиз  $\alpha$ -галогенидов щёлочью:

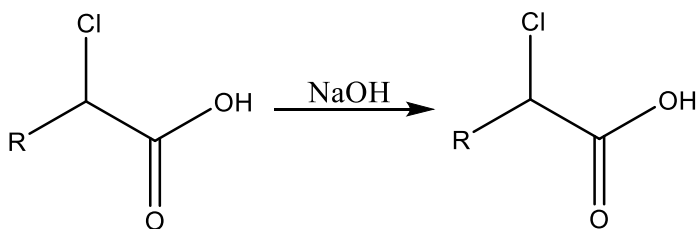


Схема 4.21. Синтез оксикислот из  $\alpha$ -галогенкислот.

$\beta$ -Оксикислоты получают окислением альдолей и восстановлением  $\beta$ -кетокислот.

$\gamma$ -Оксикислоты получают гидролизом  $\gamma$ -лактонов, внутренних эфиров  $\gamma$ -оксикислот. При чём дегидратация таких кислот, в свою очередь, вновь приводит к  $\gamma$ -лактонам (Схема 4.22.).



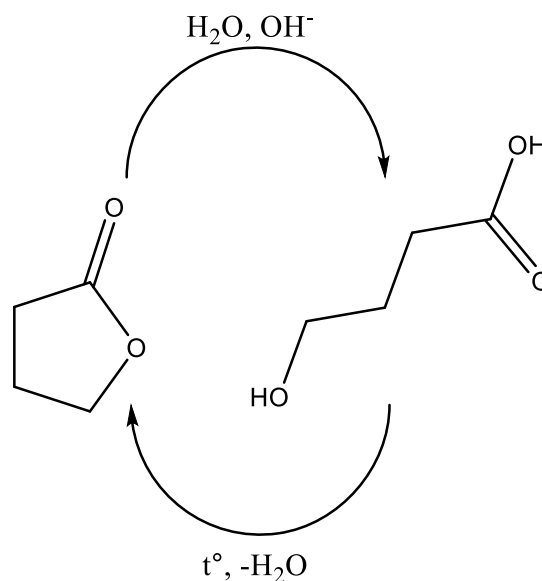


Схема 4.22. Синтез и дегидратация  $\gamma$ -оксимасляной кислоты.

$\gamma$ -Лактон в промышленности получают окислением на катализаторе тетрагидрофурана (ТГФ).

Оксикислоты вступают в реакции с Na (реагируют обе функциональные группы), NaOH (реагируют обе функциональные группы),  $\text{NH}_3$  (реагирует только карбоксильная группа), HBr (реагирует только гидроксильная группа),  $\text{PCl}_3$  (реагируют обе функциональные группы), EtOH (реагирует только карбоксильная группа) и  $\text{As}_2\text{O}$  (сначала реагирует гидроксильная группа, потом при нагревании карбоксильная группа).

#### 4.6. Жирные кислоты.

К жирным кислотам относятся стеариновая кислота  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$ , пальмитиновая кислота  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$ , олеиновая кислота *цис*- $\text{C}_8\text{H}_{17}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_7\text{H}_{14}\text{COOH}$ , линолевая кислота *цис*- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$  и линоленовая кислота *цис*- $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}$  (три двойные связи). Линоленовая и линолевая кислоты – это незаменимые жирные кислоты для людей и коз. Они играют важную роль в метаболизме, так как из линолевой кислоты синтезируется арахидоновая кислота ( $\text{C}_{20}$ -кислота с двойными связями в положениях 5, 8, 11, 14), которая так же содержится в орехах и сале.

Все жирные кислоты в организме синтезируются из ацетил-коэнзима А, HSKoA (Рис. 4.3.), поэтому все они имеют чётное количество атомов. Это вещество необходимо для правильной работы некоторых ферментов. Классическими коэнзимами являются витамины.

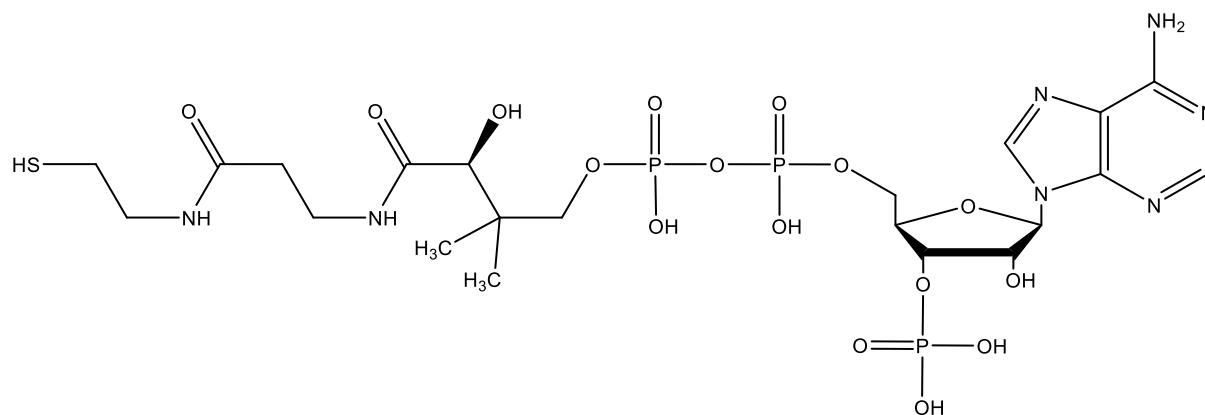


Рис. 4.3. Кознзим А.

Ещё одним важным классом биологически активных веществ являются простагландины, представляющие собой производные жирных кислот (Рис. 4.4.). Они играют важную роль в регуляции свёртываемости крови, ответ на воспаление, регуляция фертильности. Аспирин – ингибитор синтеза простагландины, препятствующий свёртыванию крови.

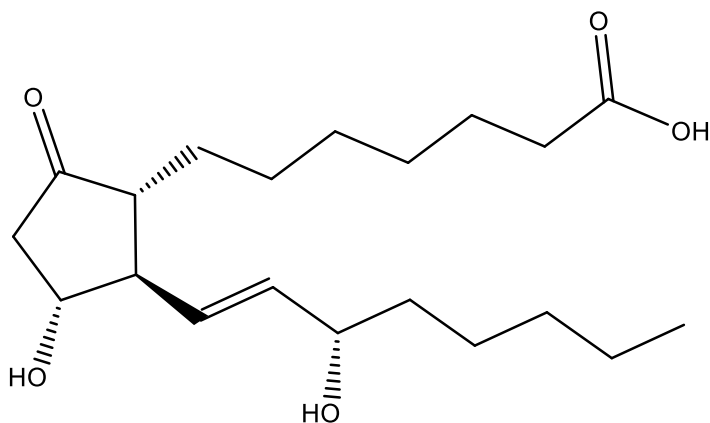


Рис. 4.4. Простагландин E1.

## Лекция 5. Сложноэфирная конденсация.

### 5.1. Производные угольной кислоты.

Рассмотрение производных уксусной кислоты начнём с фосгена, представляющего собой дихлорангидрид угольной кислоты (Рис. 5.1.). Он обладает сильной ацилирующей способностью, токсичен и во времена Первой мировой войны использовался в качестве боевого отравляющего вещества. Отравление фосгеном приводит к отёку лёгких и летальному исходу.

Следующий представитель производных угольной кислоты – хлоругольный или хлормуравьиный эфир. Данное вещество позволяет через ацилирование и последующий гидролиз вводить карбоксильную группу в органические молекулы.

Ортоугольный эфир – представитель *орто*-эфиров, которые встречаются не только для угольной кислоты, но и у других кислот. Реагент является хорошим алкилирующим агентом, позволяющим вводить этильную группу. Его получают по реакции лакриматора хлорпикрина  $\text{CCl}_3\text{NO}_2$  с алкоголем, либо за счёт реакции между  $\text{CCl}_4$  и алкоголем.

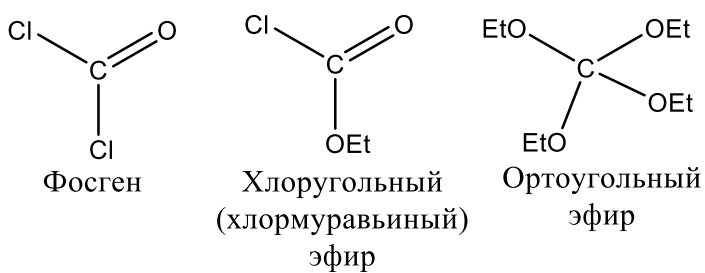


Рис. 5.1. Производные угольной кислоты.

Ещё одним представителем производных угольной кислоты является сероуглерод. Это токсичное и огнеопасное соединение, которое способно загораться даже от нагретой стеклянной палочки. В реакции с алкоголями сероуглерод даёт соль ксантогеновой кислоты. Действие  $\text{RI}$  и последующий гидролиз такого соединения позволяет получить этилмеркаптан и оксид-сульфид углерода (Схема 5.1.).

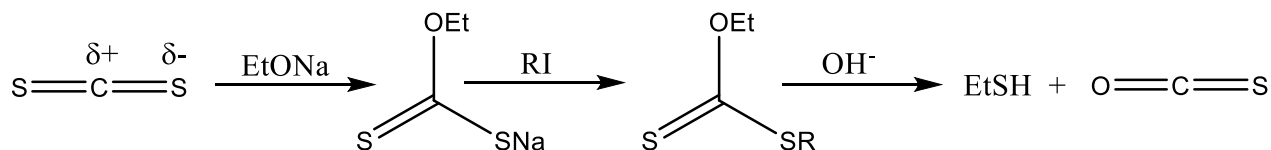


Схема 5.1. Реакция сероуглерода с этилатом натрия.

Мочевина – ещё одно производное уксусной кислоты. Раньше её получали из карбида кальция и азота, однако сейчас этот метод уже не используется, а получают мочевины из  $\text{CO}_2$  и  $\text{NH}_3$  в кипящем слое. Отдельный интерес представляет конденсация малоновой кислоты и мочевины. Данная реакция катализируется этилатом натрия и приводит к образованию барбитуровой кислоты (Схема 5.2.).

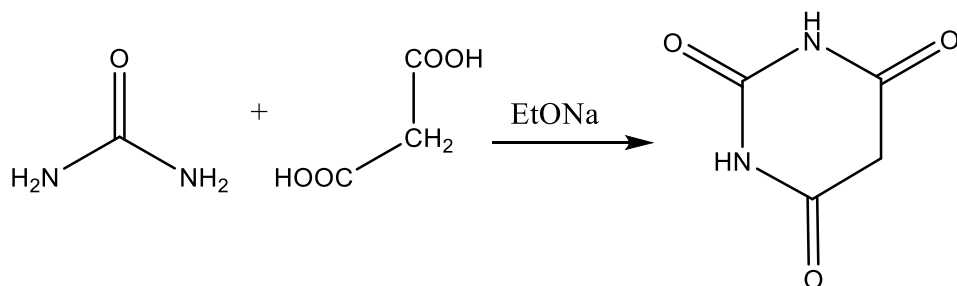


Схема 5.2. Конденсация малоновой кислоты и мочевины.

Получать меркаптаны можно не только из сероуглерода, но и из ещё одного производного угольной кислоты, тиомочевины. Её алкилирование и гидролиз приводят к образованию  $\text{AlkSH}$ :

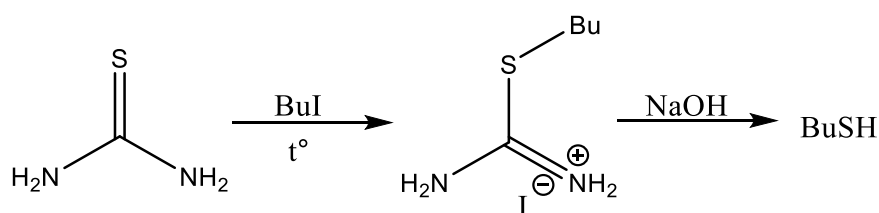


Схема 5.3. Синтез меркаптоэтанола из тиомочевины.

Помимо вышеперечисленных производных важно знать гуанидин, неустойчивую карбаминовую кислоту  $\text{NH}_2\text{COOH}$  и её устойчивую соль карбамат аммония. Гуанидин является одним из самых сильных органических оснований и способен при протонировании делокализовывать положительный заряд (Схема 5.4.). Его получают экстракцией из птичьего помёта.

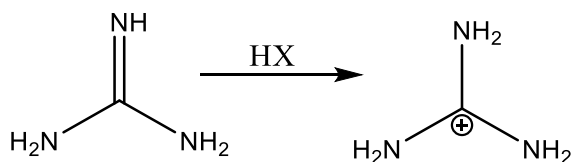


Схема 5.4. Реакция гуанидина с кислотами.

Семикарбазид, представляют собой полуамид-полугидразид угольной кислоты, который применяется при синтезе производных карбонильных соединений (Рис. 5.2.).

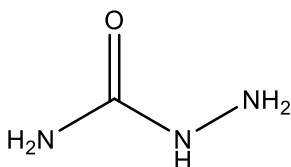


Рис. 5.2. Семикарбазид.

Карбодиимиды, в число которых входит такой популярный реагент, как DCC, используемый в органическом синтезе в качестве водоотнимающего средства, - ещё

одним представителями производных угольной кислоты. При взаимодействии с водой, он превращается в дициклогексилмочевину (Схема 5.5.).

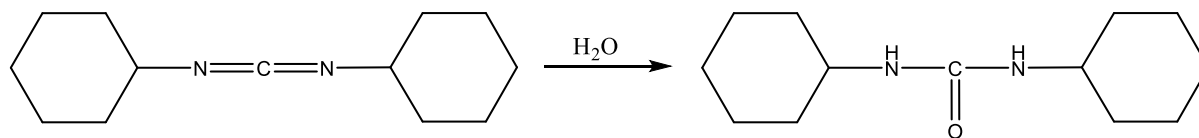


Схема 5.5. Гидратация DCC.

DCC нашёл широкое применение в пептидном синтезе. Он способен взаимодействовать с карбоновыми кислотами с образованием аналога смешанного ангидрида, способного ацилировать аминогруппу с получением пептидной связи (Схема 5.6.).

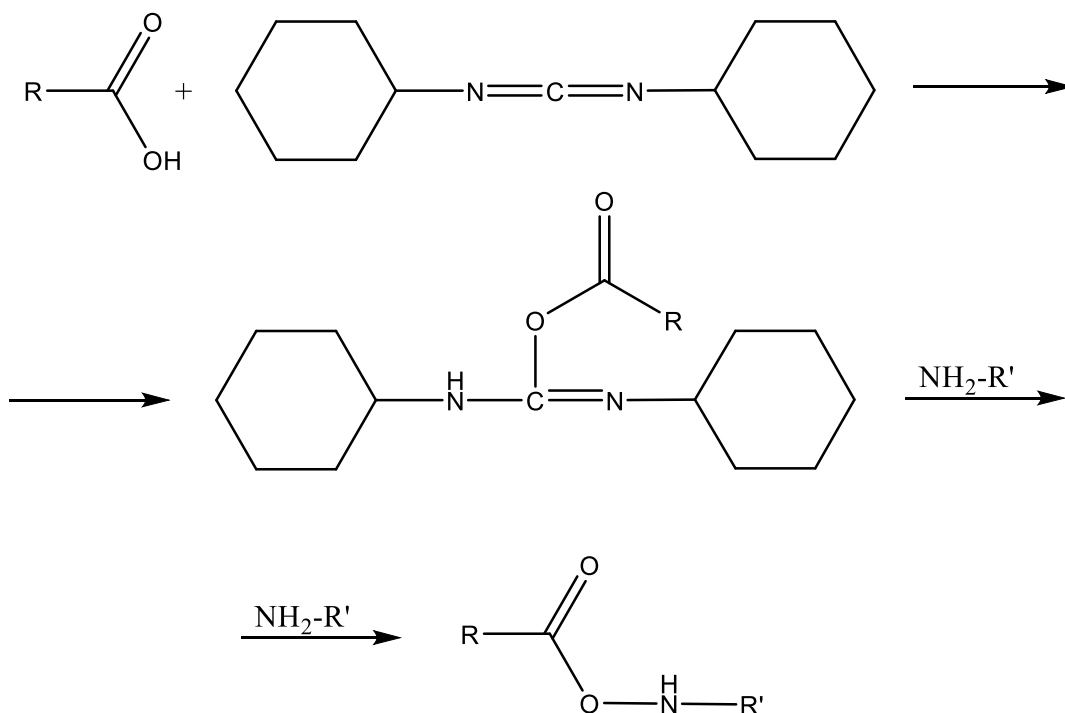


Схема 5.6. Образование пептидной связи с помощью DCC.

Получают DCC из дициклогексилтиомочевины и HgO.

## 5.2. Сложноэфирная конденсация.

Рассмотрим случай двух разных сложных эфиров. Обычно в ходе конденсации может получиться четыре продукта, что для органического синтеза интереса не имеет. Интерес представляют случаи, когда, например, один из участников взаимодействия не может выступать в качестве метиленовой компоненты (Схема 5.7., Схема 5.8.).

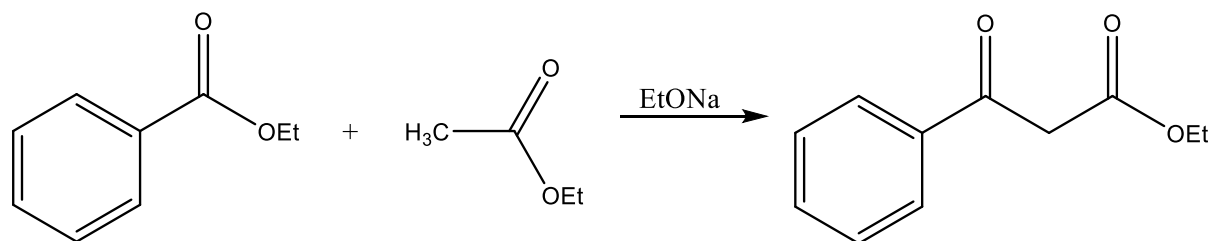


Схема 5.7. Синтез бензоилуксусного эфира.

Однако стоит понимать, что даже в таком случае продукт будет не один, так как вещество, выступающее в качестве карбонильной компоненты, может взаимодействовать само с собой. Некоторые приёмы в органическом синтезе позволяют увеличить продукт конденсации разных эфиров до 60%-80% до всех продуктов.

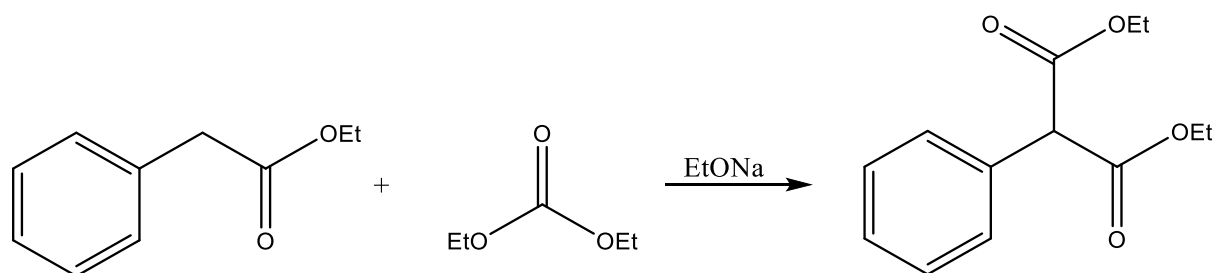


Схема 5.8. Пример сложноэфирной конденсации.

Часто в качестве эфиров, не имеющих метиленовой компоненты, выступают формиаты (Схема 5.9.).

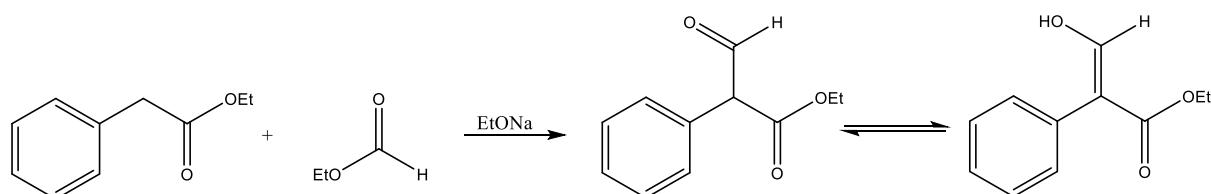


Схема 5.9. Эфир муравьиной кислоты в сложноэфирной конденсации.

Таковыми же свойствами обладают эфиры щавелевой кислоты:

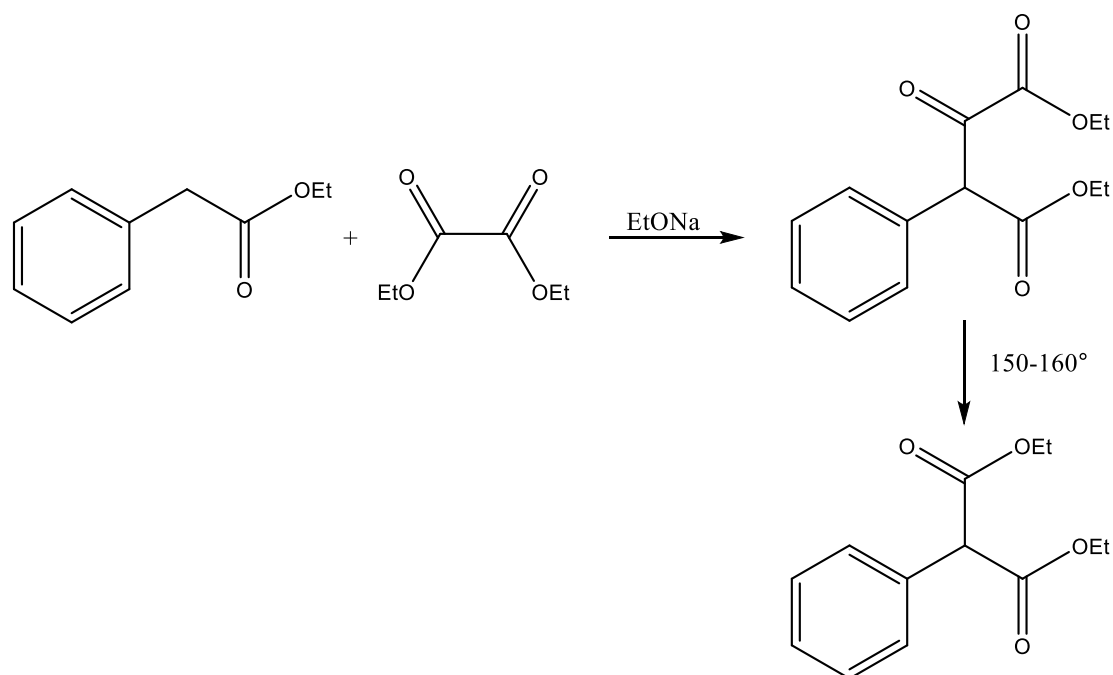


Схема 5.10. Эфир щавелевой кислоты в сложноэфирной конденсации.

Кроме того, можно взять трифторуксуную кислоту или пивалиновую кислоту, у которых нет атомов водорода в  $\alpha$ -положении относительно карбоксильной группы. Но важно понимать, что если в реакцию ввести трихлоруксуную кислоту, то под действием основания  $\text{CCl}_3$ - группа отщепится и пойдёт галоформная реакция.

«Направленная сложноэфирная конденсация» – аналог направленной альдольной конденсации. Важно понимать, что такое названием не отражает реального положения дел, так как направленность конденсации подразумевает отсутствие сложных эфиров. Так, в направленной конденсации в качестве метиленовой карбонильной компоненты выступает хлорангидрид, а не сложный эфир (Схема 5.11.).

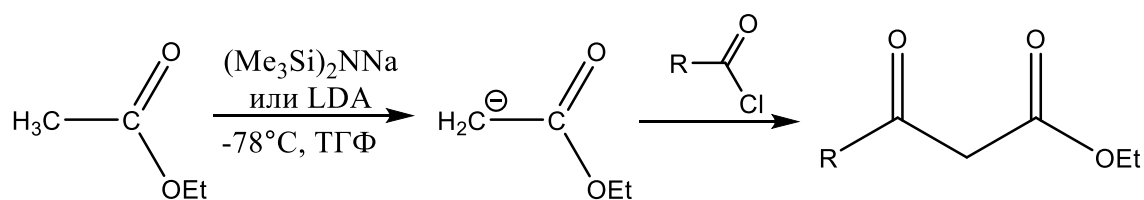


Схема 5.11. «Направленная сложноэфирная конденсация».

В сложноэфирную конденсацию могут вступать и кетоны. Они выступают в качестве метиленовой компоненты, так как в качестве карбонильной компоненты всегда выступает более активное карбонильное соединение. Так как  $\text{pK}_a$  ацетона  $\sim 20$ , а  $\text{pK}_a$  эфира  $\sim 25$ , именно ацетон является более сильной кислотой (Схема 5.12.).

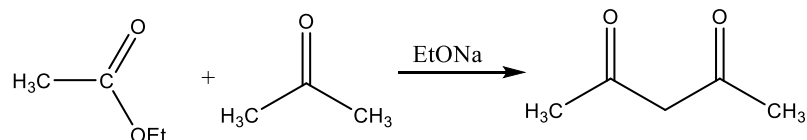


Схема 5.12. Синтез ацетилацетона за счёт сложноэфирной конденсации при участии кетона.

Однако такая закономерность наблюдается не всегда, и в следующем примере, при взаимодействии ацетона и хлоруксусной кислоты, метиленовой компонентой будет хлоруксусная кислота. Такой вариант сложноэфирной конденсации называется конденсацией Дарзана (Схема 5.13.). Кроме того, реакция Реформатского тоже является примером конденсации, в которой кетон выступает в качестве карбонильной производной, однако в данном случае цинковый енолят получается заранее.

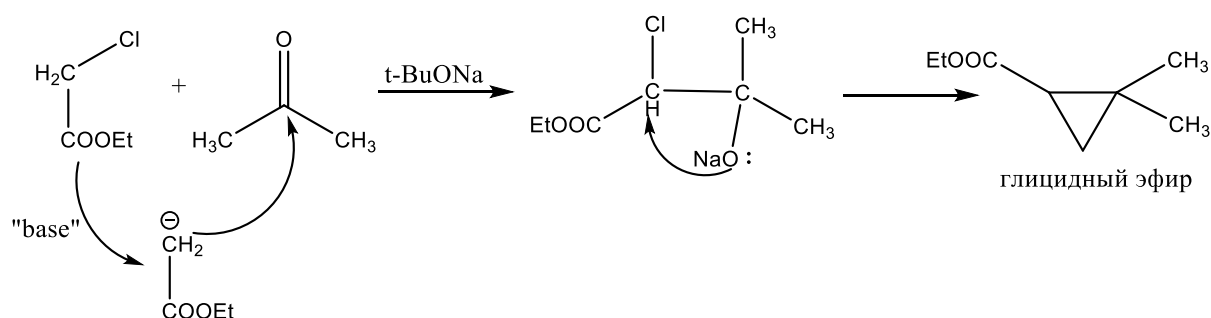


Схема 5.13. Конденсация Дарзана.

Ещё раз повторим, что роль кетона в сложноэфирной конденсации определяется его относительной кислотностью. Так, хлоруксусная кислота за счёт наличие в ней атома хлора имеет меньшее значение  $pK_a$ , и исполняет роль метиленовой компоненты.

### 5.3. Таутомерное равновесие.

Ацетилацетон и ацетоуксусный эфир в растворах и в чистом виде существуют в виде таутомерного равновесия с енольной формой. При этом в зависимости от растворителя процентное соотношение между двумя формами будет разным:

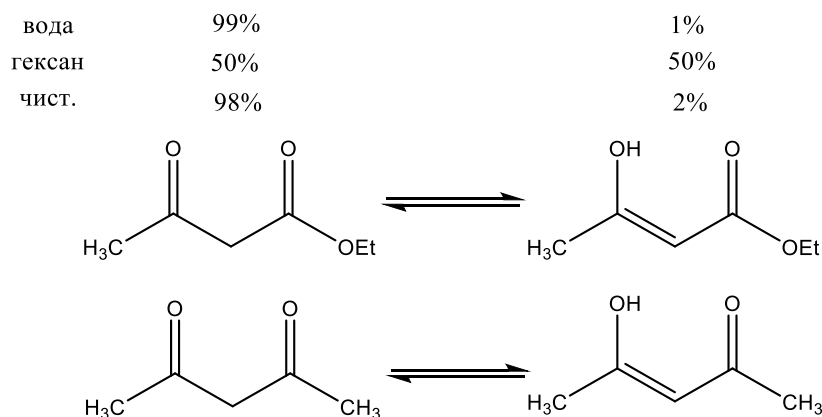


Рис. 5.3. Таутомерное равновесие ацетилацетона и ацетоуксусного эфира (данные приведены для ацетоуксусного эфира).



Таким образом ацетоуксуный эфир имеет свойства как кетона, так и фенола. Доказать это позволяет наглядный опыт: добавление  $\text{FeCl}_3$  к ацетоуксунному эфиру окрашивает раствор в красный цвет (реакция на енолы), а если добавить к полученному раствору бромную воду, окраска исчезнет (бромруется енольная форма). Однако исчезнет она ненадолго: восстановившееся в системе равновесие вновь приведёт к образованию енольной формы в растворе и соответственно окраски.

Для ацетилацетона енольная форма в растворах и в чистом виде преобладает (~80%). При этом наблюдается следующая закономерность: чем более С-Н связи, тем больше енола в равновесии. Так,  $\text{pK}_a$  (С-Н) группы в ацетоуксунном эфире составляет 11, а в ацетилацетоне  $\text{pK}_a \sim 9$ .

Кислотность ацетоуксунного эфира в воде больше и больше кетоформы, однако в гексане происходит стабилизация енольной формы за счёт внутримолекулярной водородной связи.

Кетоформы способны образовывать оксимы и гидрозоны, а так же реагировать с  $\text{Na}_2\text{S}$ , в то время как енольная форма способна вступать в реакции бромирования.

#### 5.4. Синтезы с использованием АУЭ.

Еноляты вступают в реакции, как с «мягкими», так и с «жёсткими» электрофилами, при этом в зависимости от природы реагентов и условий получается различное соотношение О- и С-изомеров при алкилировании енолятов кетонов, 1,3-дикетонов и 1,3-кетоефиров (подробный разбор в предыдущей части курса).

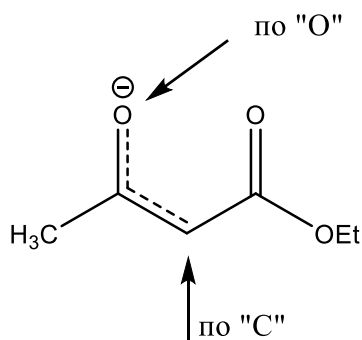


Рис. 5.4. Возможные пути электрофильной атаки.

При алкилировании ацетоуксунного эфира соотношение О-/С-продуктов реакции обусловлено природой алкилирующего агента (Рис. 5.4.). Например, тозилаты, являющиеся более «жёсткими» электрофилами приводят к преобладанию О-продукта реакции (О-/С- ~ 8,0-9,0), в то время как алкилгалогениды способствуют образованию С-продуктов (О-/С- ~ 0,05-4). Наличие аллильного фрагмента резко повышает процент С-изомера (100% в случае аллилбромид и аллилиодида). Такие «жёсткие» электрофилы как  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{Cl}$  и  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ , наоборот, дают почти 100% О-изомер.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- Метил-/аллил-/бензилгалогениды,  $\text{BrCH}_2\text{COOR}$  – «мягкие» электрофилы (смещают в сторону С-атаки).
- $\text{ROCH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{R}_2\text{NCCCH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{RCOCl}$  – «жесткие» электрофилы (смещают в сторону О-атаки).
- $-\text{OTs}$  и  $-\text{OTf}$  более «жесткие», чем иодиды и бромиды.
- В растворителях, способствующих агрегации и ассоциации, а так же в Н-растворителях и спиртах – больше атака по С.
- В растворителях, способствующих образованию ионных пар, ДМФ, ДМСО, ГМФТ, в присутствии краун-эфиров – больше атака по О.
- Еноляты кетонов – алкилирование С+О.
- Еноляты этилацетата – только С даже с  $\text{RCOCl}$ . Енолят малонового эфира – только С.
- От Cs к Li уменьшается количество О-продуктов реакции и возрастает количество С-продуктов реакции.

Алкилирование по С важнее, так как оно позволяет образовывать новые С-С связи, что важно в синтетической практике (Схема 5.14.). Еноловые же эфиры (О-продукт реакции) легко гидролизуются и не представляют интереса (за исключением еноловых эфиров фосфорных кислот).

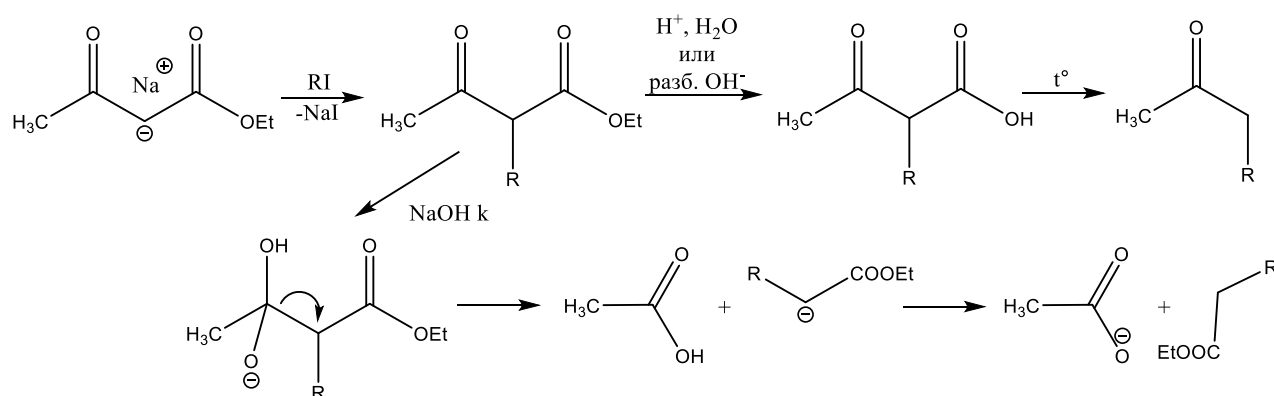


Схема 5.14. Алкилирование АУЭ.

Введение алкильного фрагмента в АУЭ с последующим гидролизом и декарбоксилированием называется кетонным расщеплением. А расщепление полученного эфира концентрированной щёлочью – кислотным расщеплением. Оба метода – это мощные способы синтеза новых кетонов и кислот.

Получать новые кислоты позволяет и малоновый эфир. В отличие от синтеза с АУЭ в случае малонового эфира не наблюдается конкуренция атак по О и по С – реакция всегда идёт по С (Схема 5.15.). Натрмалоновый эфир или натриймалоновый эфир – это образовавшийся после обработки основанием малонового эфира анион.

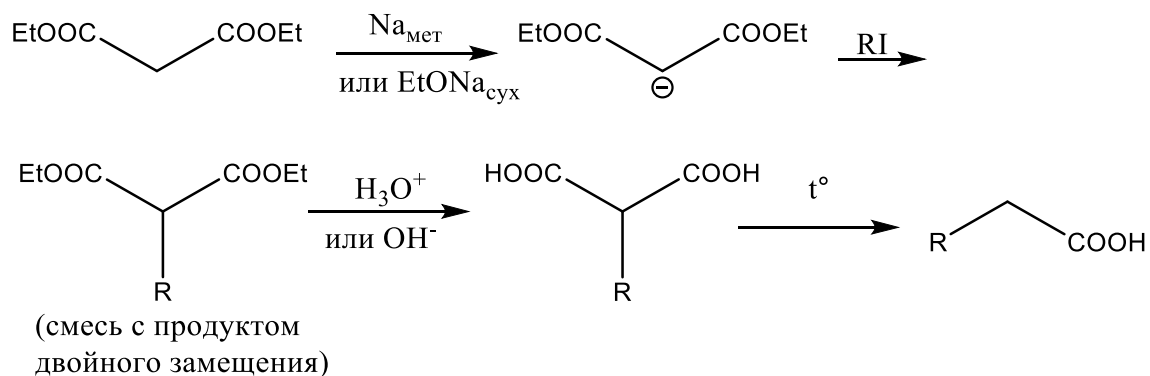


Схема 5.15. Алкилирование малонового эфира.

## Лекция 6. Сложноэфирная конденсация. Нитросоединения.

### 6.1. Синтезы с использованием АУЭ.

Ацетоуксусный эфир позволяет синтезировать различные классы соединений. Так, из него получают ацетонилацетон или 1,4-дикетон:

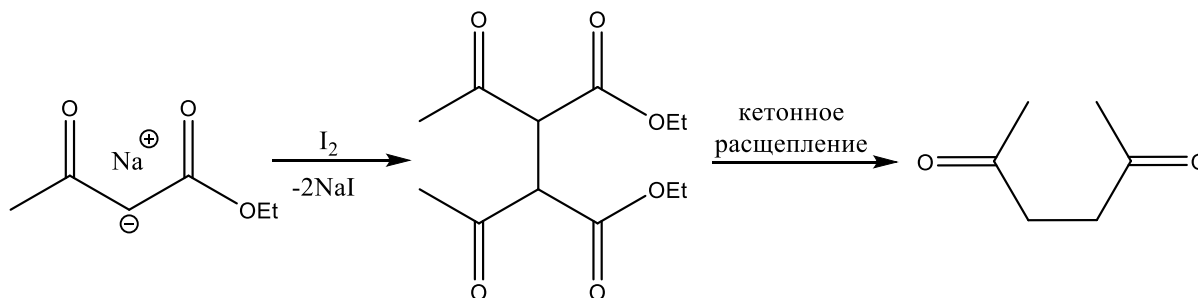


Схема 6.1. Синтез ацетонилацетона.

Получать кетоны так же позволяет синтез с использованием LDA, и встаёт вопрос, какой из методов лучше? Стоит учесть, что, так как реакция с LDA ведётся при пониженных температурах, процесс будет проходить медленно. Кроме того, если R не метил-/аллил-/бензил-, то при нуклеофильном замещении будет происходить элиминирование.

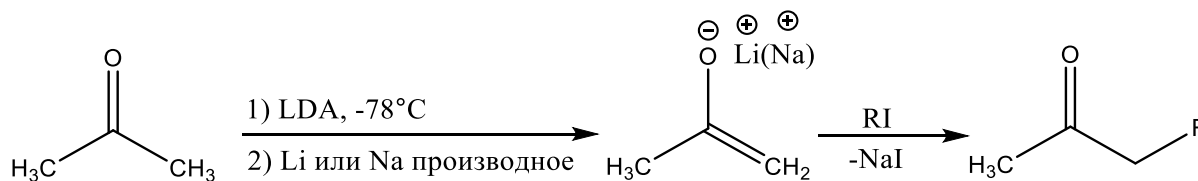


Схема 6.2. Синтеза кетона с помощью LDA.

В случае синтеза АУЭ реакция идет быстро. Более того АУЭ гораздо более слабое основание чем ацетон, поэтому элиминирование происходить не будет.

Использование различных дигалогеналканов позволяет синтезировать дикетоны разной длины:

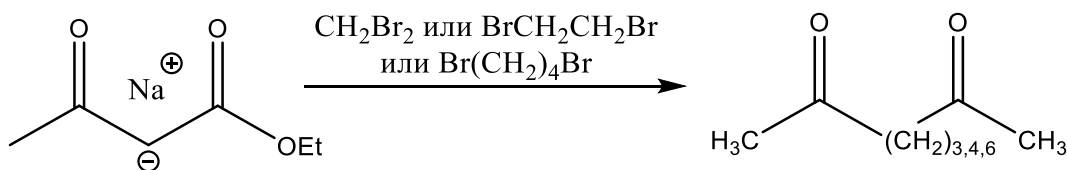


Схема 6.3. Синтез дикетонов разной длины.

Различные продукты образуются при кетонном и кислотном расщеплении, что тоже применяется в органическом синтезе:

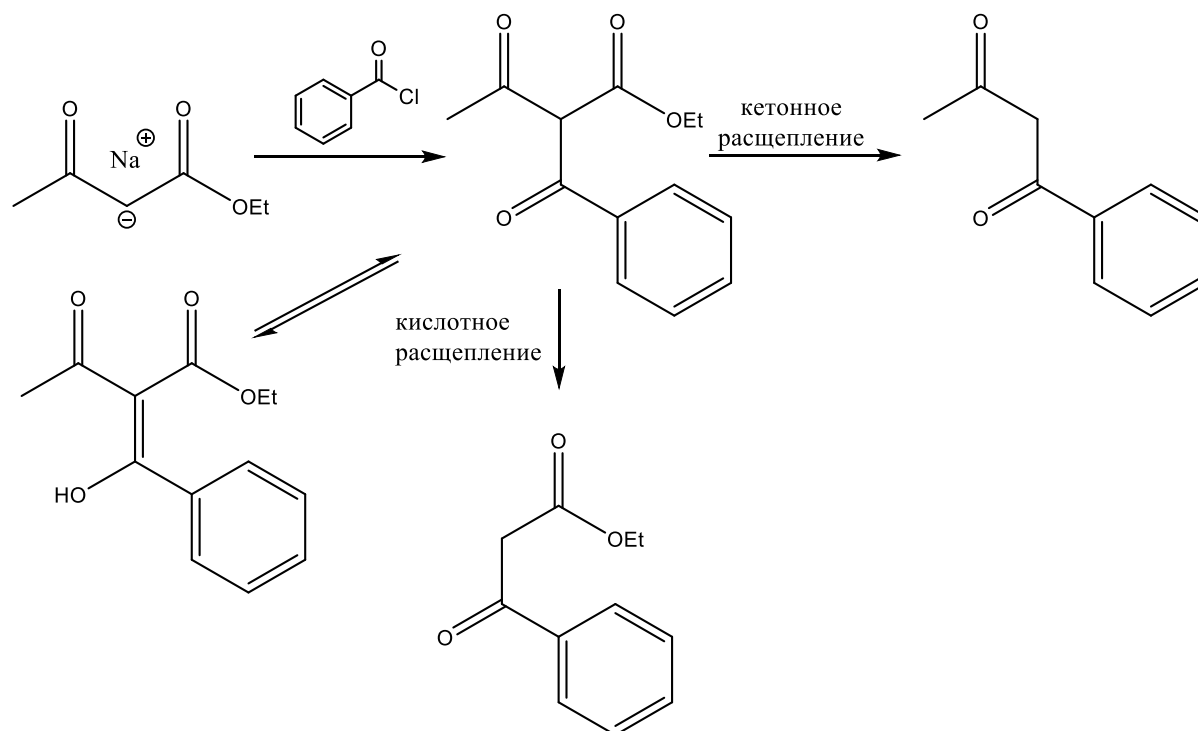


Схема 6.4. Кетонное и кислотное расщепление в органическом синтезе.

В примере на схеме 6.4. стоит обратить внимание на ход кислотного расщепления. Так как бензоильная группа является частным случаем ацильной, она, в теории, тоже может отщепляться. Однако уходит только ацильная группа, потому что протон СН-группы в полученном после конденсации соединении обладает  $pK_a \sim 5-6$ . То есть он достаточно кислый, чтобы енолизироваться, и этот процесс будет протекать в сторону образования енола, сопряжённого с бензольным кольцом. Таким образом, связь между бензильным фрагментом и остальной частью молекулы будет стабилизирована за счёт енолизации и отщепиться сможет только ацильная группа.

Кроме того, в реакции с ацетоуксусным эфиром могут вступать и производные угольной кислоты:

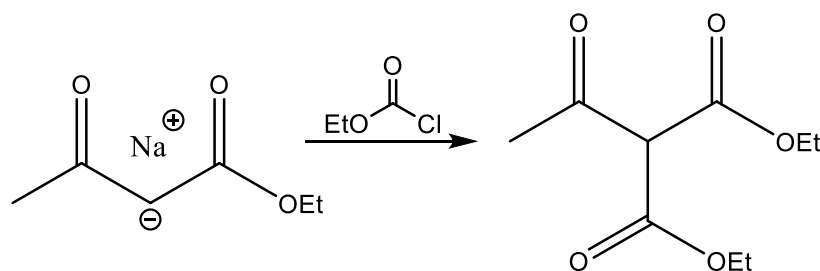


Схема 6.5. Хлоругольный эфир в синтезе с АУЭ.

В контексте синтезов с использованием АУЭ рассмотрим особенности дианиона ацетоуксусного эфира. Он образуется под действием сильных металлирующих агентов,

таких как  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NNa}$ . Далее возможно последовательное алкилирование, которое позволяет вводить две разные алкильные группы (Схема 6.6.).

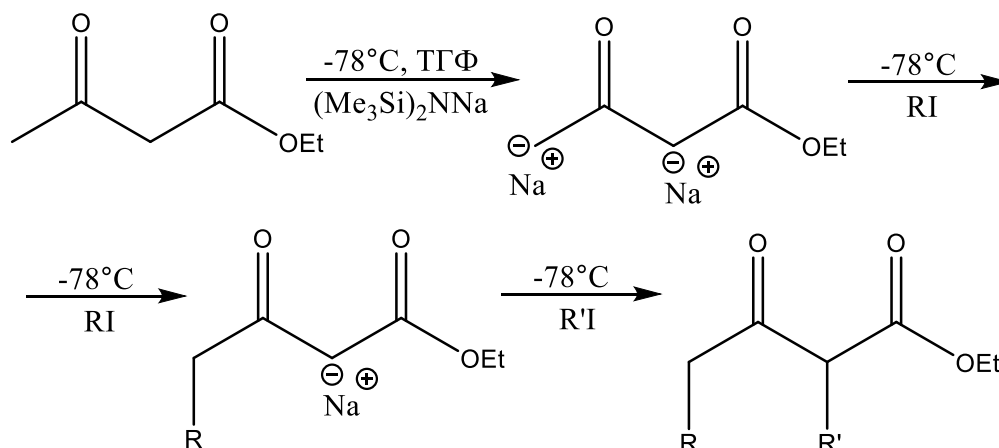


Схема 6.6. Схема с участием дианиона АУЭ.

## 6.2. Синтезы с использованием малонового эфира.

Синтезы с использованием малонового эфира позволяют получать различные карбоновые кислоты, включая  $\alpha$ -/ $\omega$ -дикарбоновые кислоты:

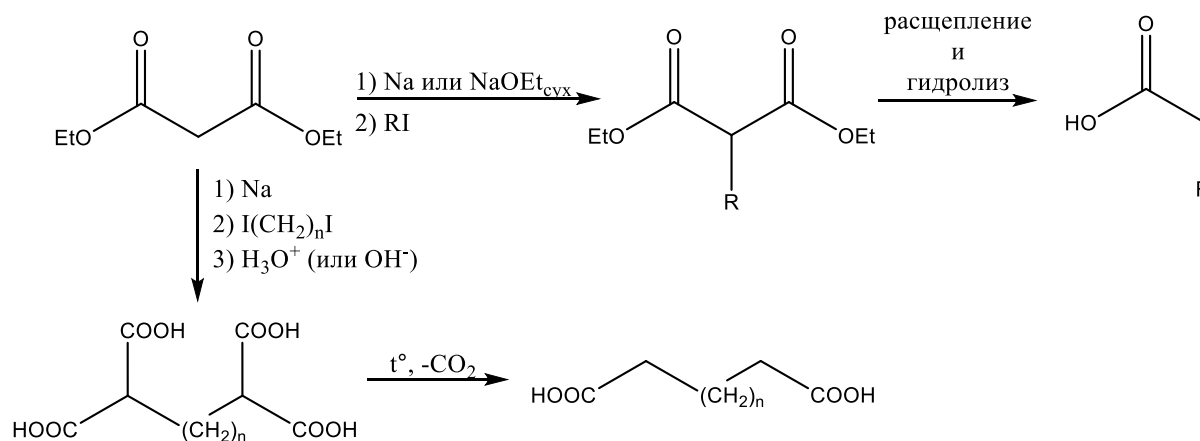


Схема 6.7. Возможности синтезов с использованием малонового эфира.

Возможности синтезов с использованием сложноэфирной конденсации наглядно демонстрируют методы получения циклогександионов:

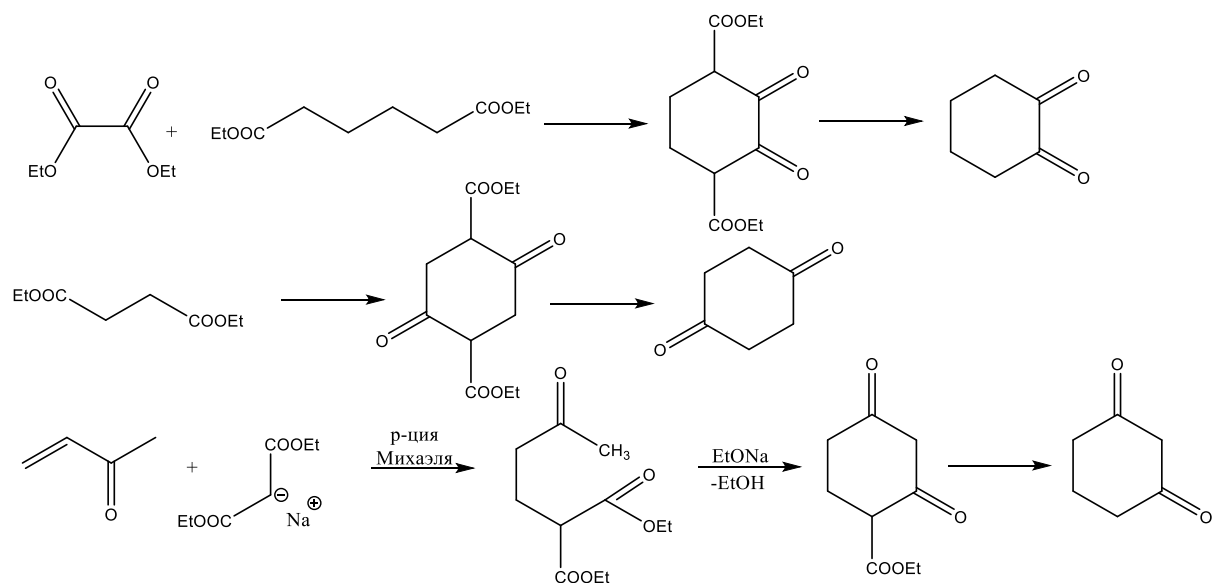


Схема 6.8. Схемы получения 1,2-циклогександиона, 1,4-циклогександиона и 1,3-циклогександиона (начиная с верхней цепочки реакций).

Кроме того, другие реакции, разобранные ранее, могут способствовать усложнению углеродного скелета в органических молекулах:

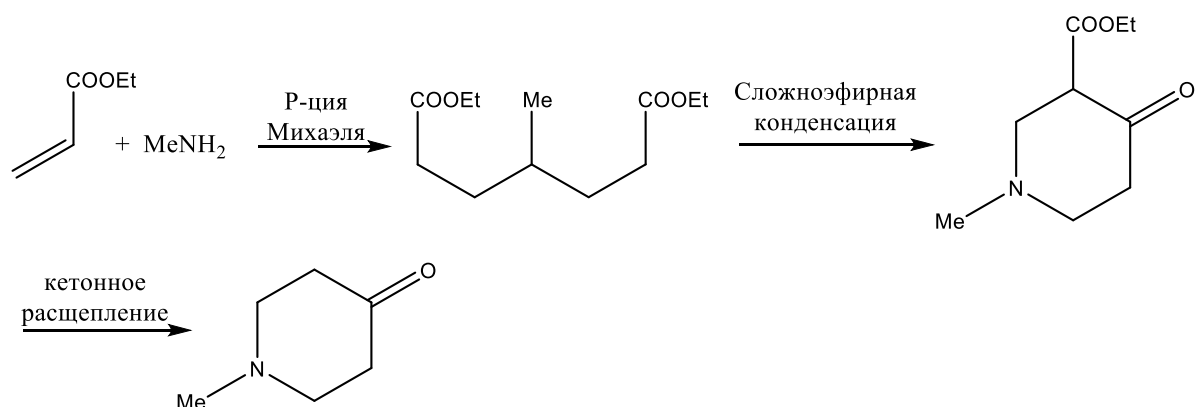
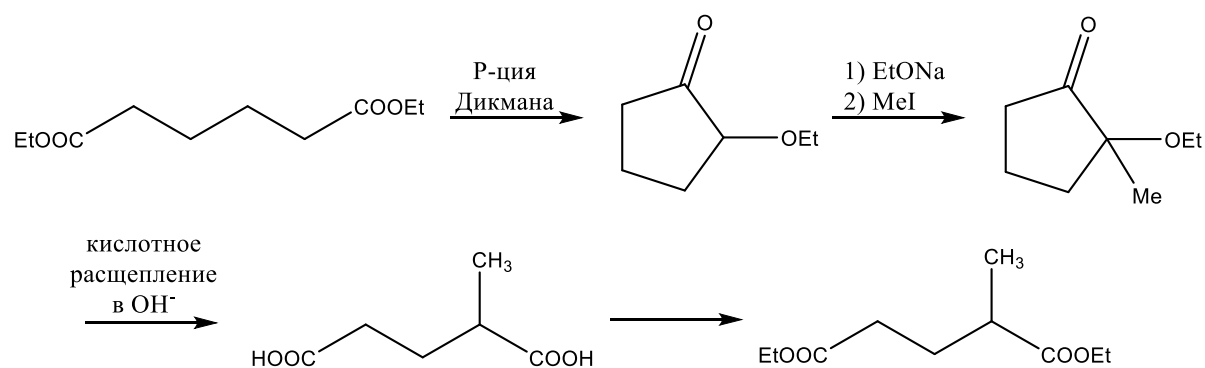


Схема 6.9. Другие примеры синтезов при участии сложноэфирной конденсации.

Отдельно стоит упомянуть случаи О-ацилирование АУЭ. Такому пути реакции способствует пиридин, так как он способен взаимодействовать с ацилирующим агентом и ацилировать АУЭ. В ходе внутримолекулярных перегруппировок ацильная группа оказывается у атома кислорода, а не у атома углерода:

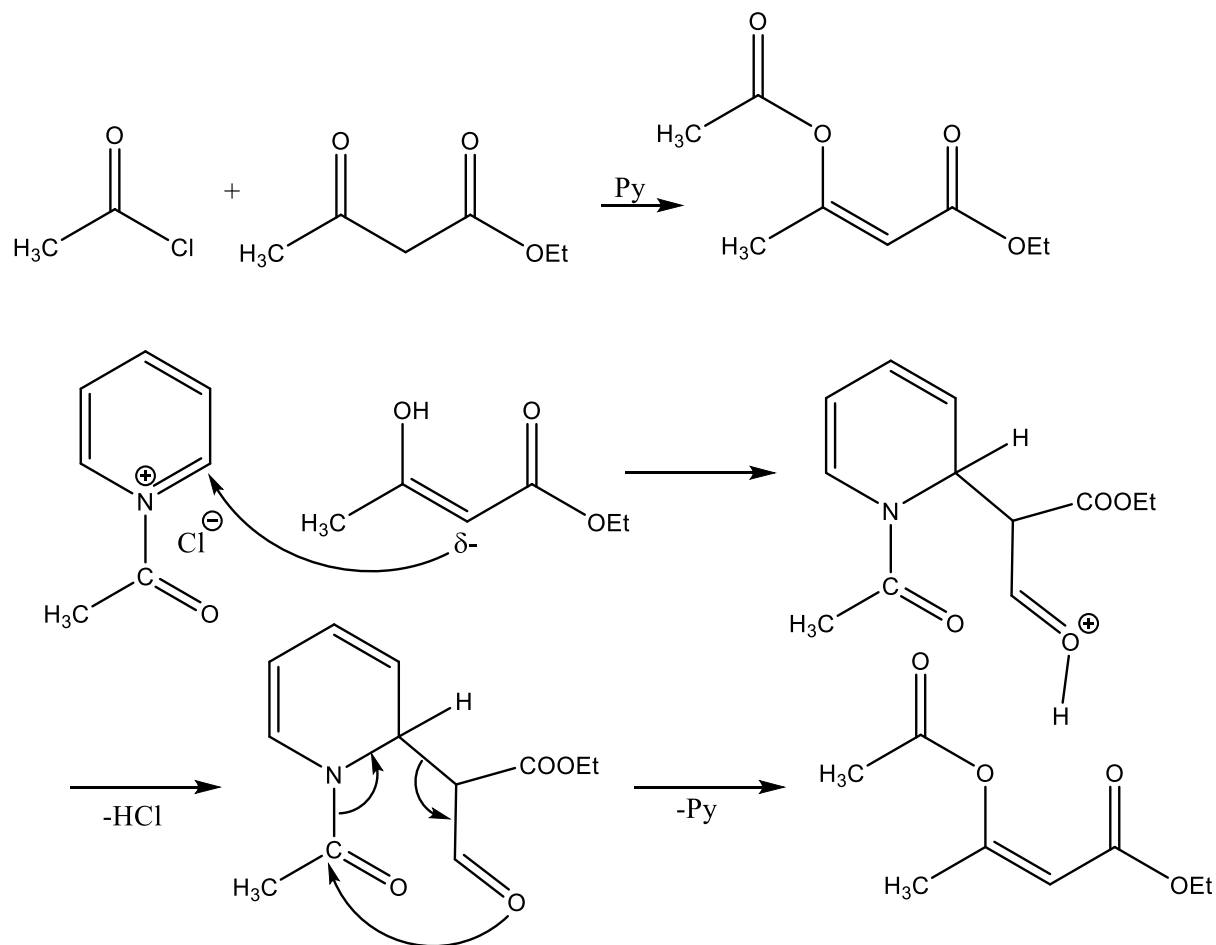


Схема 6.10. О-ацилирование АУЭ в присутствии пиридина.

## 6.2. Синтез нитросоединений.

Синтез по Коновалову ( $\text{CH}_4(\text{r}) + \text{HNO}_3(\text{r}) \rightarrow \text{CH}_3\text{NO}_2$ ) позволяет получить нитрометан при радикальном нитровании в газовой фазе. Однако эта реакция неэффективна для более длинных алканов, так как происходит разложение продукта по С-С связи с образованием нитрометана.

Гораздо полезней оказывается метод синтеза при участии нитрита серебра. При этом в ходе реакции образуется смесь нитроалкана и эфира азотистой кислоты или нитрита. В зависимости от природы радикала соотношение между продуктами различие будет разным (Таблица 6.1.).



Таблица 6.1. Выходы продуктов реакции синтеза нитросоединений.		
$\text{RBr} + \text{AgNO}_2 \xrightarrow{\text{эфир}} \text{R}-\text{N}^+\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array} + \text{R}-\text{O}-\text{N}=\text{O}$		
Тип радикала	Выход(RNO <sub>2</sub> )	Выход(RONO)
R <sub>перв</sub>	80%	10%
R <sub>втор</sub>	15%	30%
R <sub>трет</sub>	0	10%

Описать ход реакции позволило правило Корнблума, которое утверждает, что при смещении реакции в сторону S<sub>N</sub>1 количество продукта при атаке по более заряженному центру возрастает (более заряженный центр – кислород).

NO<sub>2</sub><sup>-</sup> - это амидентный ион, который имеет «мягкий» центр (на атоме азота) и «жесткий» центр (на атоме кислорода). Поэтому если вместо AgNO<sub>2</sub> взять NaNO<sub>2</sub>, а вместо эфира – ДМФ или ДМСО, можно повысить количество N-продукта.

Нитрометан в лабораторных условиях получают следующим образом:

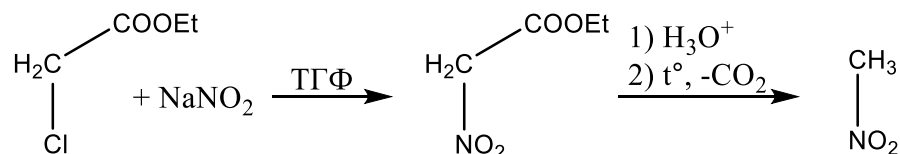


Схема 6.11. Синтез нитрометана.

Кроме того, нитросоединения могут быть получены при окислении аминов надкислотами:

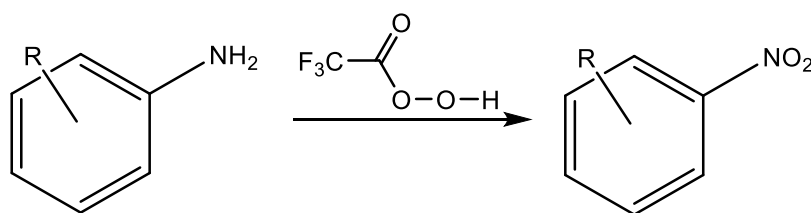


Схема 6.12. Синтез производного нитробензола.

Важно помнить, что подобные синтезы нельзя проводить, окисляя амины KMnO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> и т.д., так они окисляют RNH<sub>2</sub> вплоть до смолы.

### 6.3. Свойства нитросоединений.

Нитросоединения обладают высокой СН-кислотностью. Так, для нитрометана рКа ~ 10,5, для нитроэтана рКа ~ 8,5, а для (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHNO<sub>2</sub> рКа ~ 7,7. Встаёт вопрос,

почему введение доноров (алкильных групп) повышает кислотность? Дело в том, что нитросоединения находятся в состоянии таутомерного равновесия со своей аци-формой.

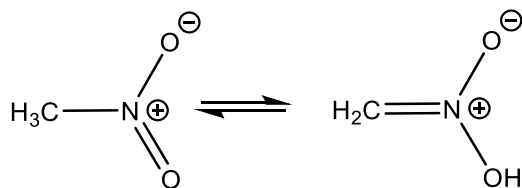


Схема 6.13. Таутомерное равновесие в нитрометане.

Таутомерное равновесие для нитросоединений достигается медленно, поэтому возможно выделить одну из форм в чистом виде. Что и осуществил в 1896 году немецкий химик Артур Рудольф Ганч. Он получил аци-форму фенилнитрометана, подействовав щелочью на нитро-форму  $\text{PhCH}_2\text{NO}_2$ . При этом нитро-форма не реагировала с гидрокарбонатом натрия, а после перевода её в аци-форму реакция пошла. Однако из-за того, что между формами всегда существует равновесие, при стоянии аци-форма вновь превращается в нитро-форму.

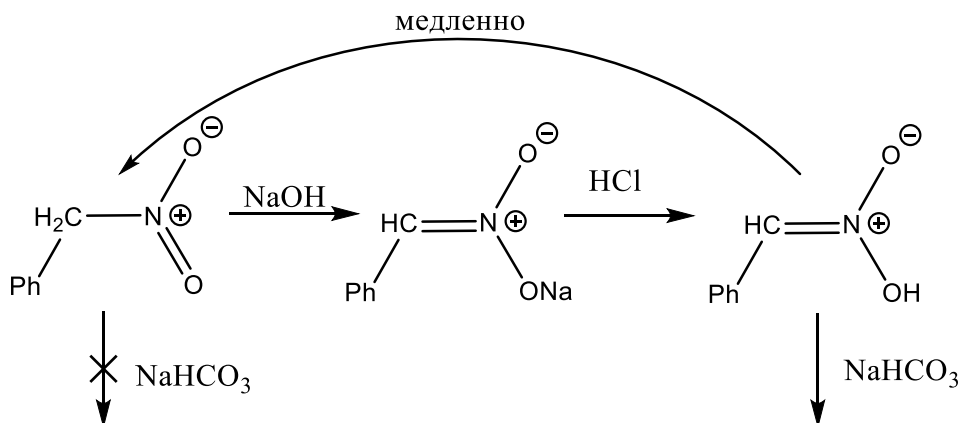


Схема 6.14. Эксперимент Артура Гунча по выделению аци- и нитро-форм фенилнитрометана.

#### 6.4. Реакция Анри.

Реакция Анри – это реакция конденсации между альдегидом и нитрометаном, где первый выступает в качестве карбонильной компоненты, а второй в качестве метиленовой:

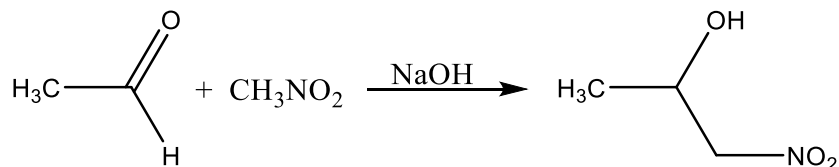


Схема 6.15. Реакция Анри. Образование β-гидроксинитросоединения.

В ходе реакции может образовываться как β-гидроксинитросоединение (Схема 6.13.), так и нитроалкен:

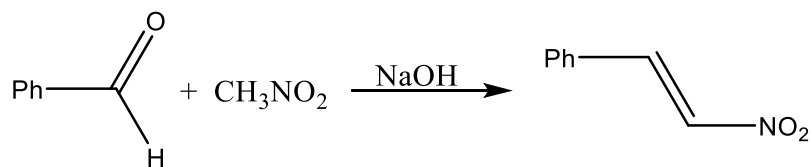


Схема 6.16. Реакция Анри. Образование нитроалкена.

## Лекция 7. Сложноэфирная конденсация. Дикарбоновые кислоты.

### 7.1. Кето-енольная таутомерия АУЭ.

В контексте синтезов с использованием АУЭ рассмотрим особенности дианиона ацетоуксусного эфира. Он образуется под действием сильных метализирующих агентов, таких как LDA. Далее возможно последовательное алкилирование, которое позволяет вводить две разные алкильные группы (Схема 7.1.).

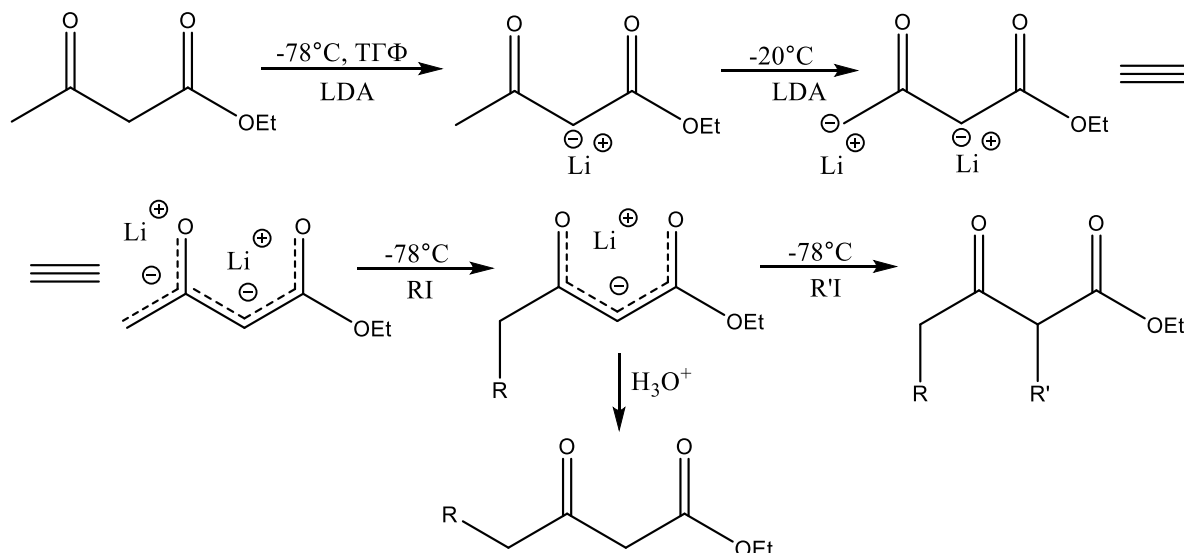


Схема 7.1. Схема с участием дианиона АУЭ.

Полученное диалкильное производное расщепляется с образованием кетона.

Ацетоуксусный эфир в растворах и в чистом виде существуют в виде таутомерного равновесия с енольной формой (8% в чистом АУЭ) (Схема 7.2.). Причём процентное соотношение таутомерных форм зависит от природы растворителя. Так, в эфире енольная форма представлена в 27% случаев, в гексане – 46% молекул находятся в форме енола, а в воде это количество составляет всего 0,4%. Это объясняется тем, что в гексане енольная форма стабилизируется за счёт внутримолекулярных водородных связей. В воде же такую структуру нарушают ионы растворителя.

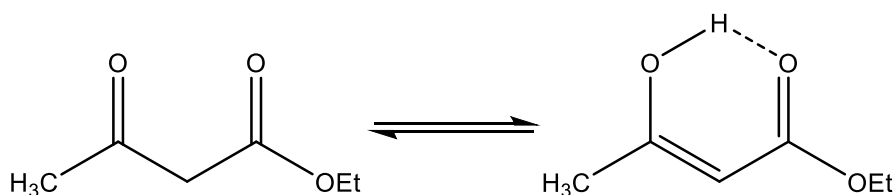


Схема 7.2. Кето-енольная таутомерия для АУЭ.

Таким образом ацетоуксусный эфир имеет свойства как кетона, так и фенола. Доказать это позволяет наглядный опыт: добавление  $\text{FeCl}_3$  к ацетоуксусному эфиру окрашивает раствор в красный цвет (реакция на енолы), а если добавить к полученному раствору бромную воду, окраска исчезнет (бромится енольная форма). Однако

исчезнет она ненадолго: восстановившееся в системе равновесие вновь приведёт к образованию енольной форме в растворе и соответственно окраски.

АУЭ проявляется свои свойства как енола и в реакции с  $\text{PCl}_5$ . Он реагирует с замещением гидроксильной группы на хлор:

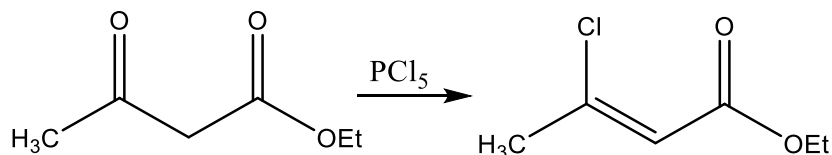


Схема 7.3. Реакция АУЭ с  $\text{PCl}_5$ .

Кетонные свойства АУЭ проявляются в реакциях с  $\text{NH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}_2\text{NHPH}$  и  $\text{HCN}$ . Эти реакции хороши для синтеза гетероциклов. Так, из оксима, полученного при действии на АУЭ гидроксилamina, получается изоксазол:

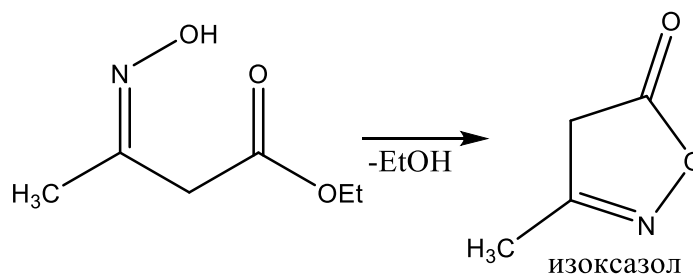


Схема 7.4. Синтез производного изоксазола из оксима АУЭ.

А из  $\text{NH}_2\text{NHPH}$  и АУЭ может быть синтезировано производное пиразола:

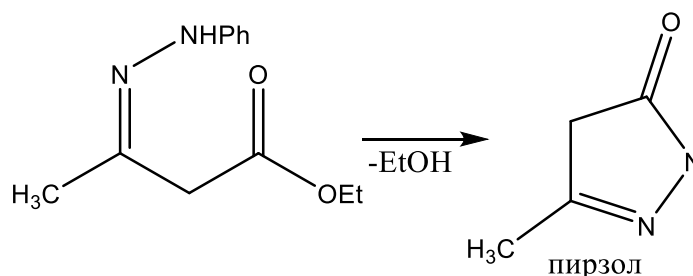


Схема 7.5. Производного пиразола из гидразона АУЭ.

## 7.2. Малоновый эфир.

Малоновый эфир или диэтиловый эфир малоновой кислоты  $\text{EtOOC-CH}_2\text{-COOEt}$  содержит кислые атома водорода,  $\text{pK}_a$  которых равна  $\sim 13$ . В связи с этим они могут легко отщепляется в присутствии таких металлов как натрий или сухого этилата натрия (наличие воды в этилате натрия препятствуют протеканию реакции):

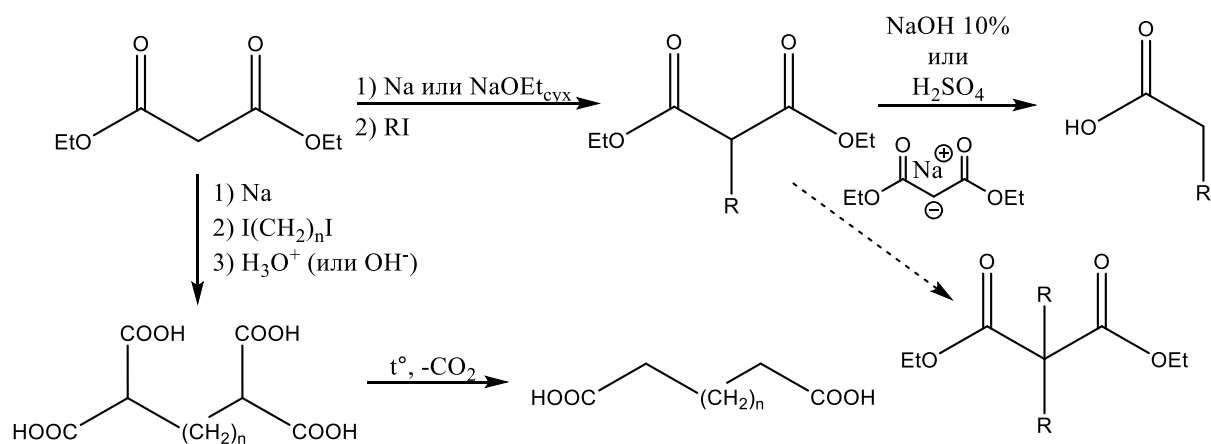


Схема 7.6. Возможности синтезов с использованием малонового эфира.

Натрмалоновый эфир может быть легко проалкилирован алкилгалогенидами. При это важно помнить о побочных реакциях, так как под действием непрореагировавшего аниона малонового эфира может отщепляться ещё один протон и присоединяться ещё один алкил-радикал. Полученное алкильное производное при гидролизе (лучше гидролизовать разбавленной щёлочью) и декарбоксилировании превращается в новую карбоновую кислоту. Тут стоит, однако, отметить, что такой метод получения карбоновых кислот в настоящий момент не используется в связи с коммерческой доступностью карбоновых кислот. Зато синтезы с малоновым эфиром позволяют получать дикарбоновые кислоты за счёт использования диалкилов. Из полученных дикарбоновых кислот путём восстановления могут быть получены диолы любой длины.

Малоновый эфир является частым участником реакции Кневенагеля. В ходе этой реакции непредельный альдегид реагирует с диэтиловым эфиром малоновой кислоты (вместо одной из сложноэфирных групп может быть нитрил) с образованием непредельного производного дикарбоновой кислоты, которые потом легко может быть гидролизовано до непредельной карбоновой кислоты. Реакция катализируется хлоридом титана в пиридине, либо пиперидином, либо ацетатом аммония:

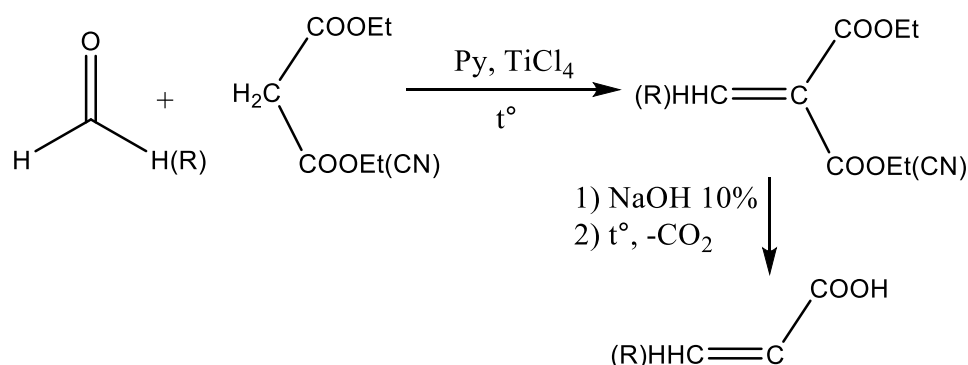


Схема 7.7. Реакция Кневенагеля при участии малонового эфира.

Возможности синтезов с использованием сложноэфирной конденсации наглядно демонстрируют методы получения циклогександионов:

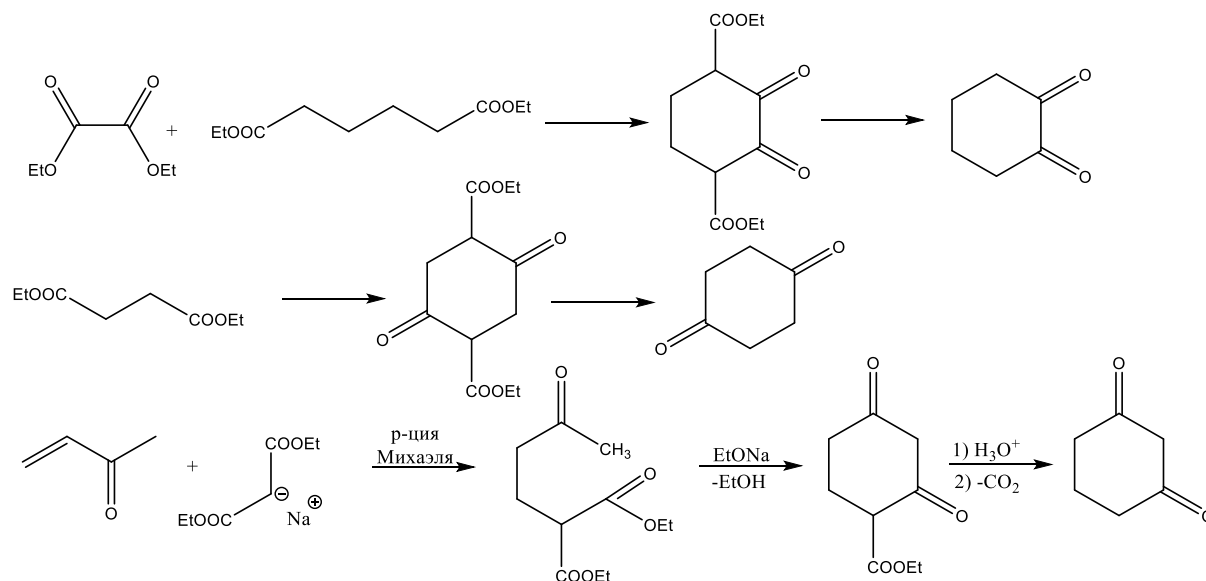


Схема 7.8. Схемы получения 1,2-циклогександиона, 1,4-циклогександиона и 1,3-циклогександиона (начиная с верхней цепочки реакций).

Кроме того, другие реакции, разобранные ранее, могут способствовать усложнению углеродного скелета в органических молекулах:

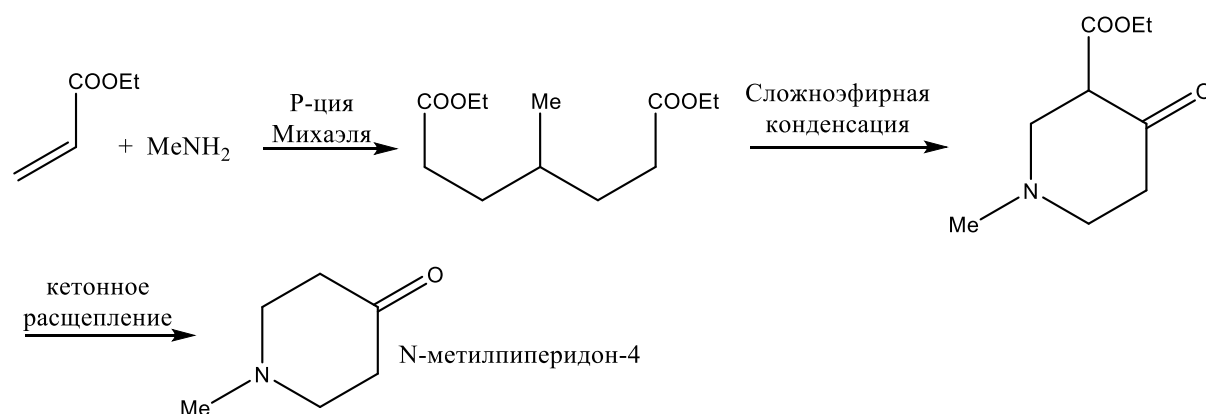


Схема 7.9, Пример синтеза при участии сложноэфирной конденсации.

### 7.3. Дикарбоновые кислоты.

Начнём рассмотрение способов синтеза дикарбоновых кислот с получения щавелевой кислоты. Её соль получают путём нагревания формиата натрия:

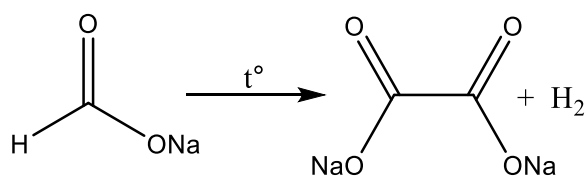


Схема 7.10. Синтез щавелевой кислоты из формиата натрия.

Щавелевая кислот токсична, так как она образует оксалаты кальция в почках, которые забивают почечные каналца.

Малоновую кислоты получают из хлоруксусной кислоты (или эфира) при добавлении NaCN. Образовавшуюся циануксусную кислоту гидролизуют и получают малоновую кислоту:

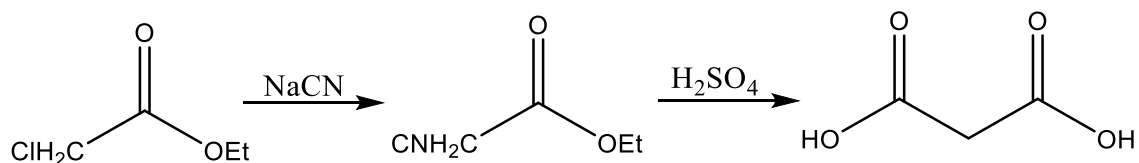


Схема 7.11. Синтез малоновой кислоты.

Янтарная кислота может быть получена окислением бутандиола:

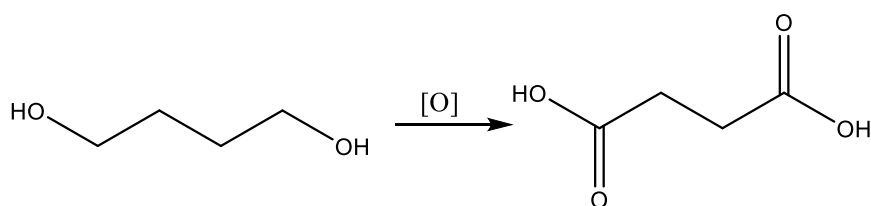


Схема 7.12. Синтез янтарной кислоты.

Наконец, адипиновую кислоту можно получить в лабораторных условиях из гексанона под действием азотной кислоты или перманганата калия при нагревании:

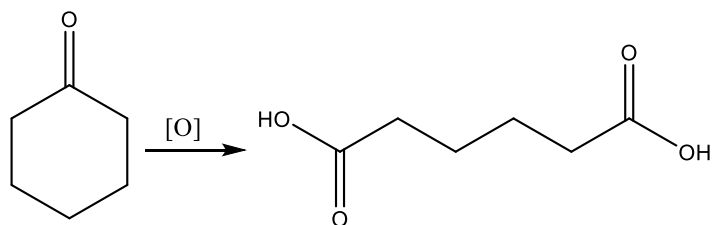


Схема 7.13. Синтез адипиновой кислоты из бензола.

В промышленности циклогексанон синтезируют восстановлением фенола. Он имеет огромное промышленное значение, так как участвует в синтезе капрона.

Дикарбоновые кислоты склонны вступать в реакцию декарбоксилирования при нагревании. Так, щавелевая кислота при высоких температурах распадается на угарный газ, углекислый газ и воду. При нагревании же янтарной кислоты до 300°C образуется янтарный ангидрид.

#### 7.4. Непредельные карбоновые кислоты.

Из всех непредельных кислот самыми важными в рамках этого курса будут  $\alpha$ -/ $\beta$ -непредельные кислоты. Их синтезируют с помощью ряда именных реакций: реакции Виттига, реакции Перкина, реакции Хека, реакции Кневенагеля и реакция Реформатского.



Рассмотрим реакцию Реформатского, которая позволяет получать непредельные кислоты из  $\beta$ -гидроксикислот.

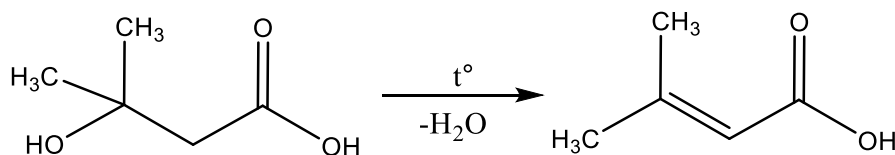
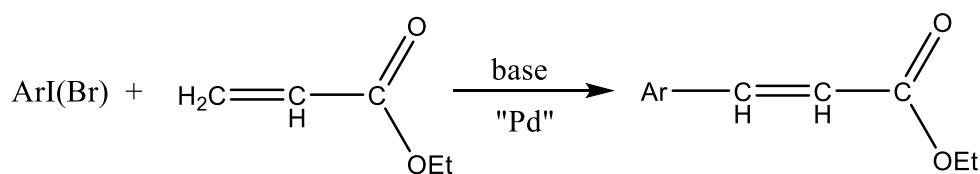


Схема 7.14. Реакция Реформатского.

Реакция протекает через енолят цинка в енольной форме, что роднит эту реакцию с альдольной конденсацией.

В ходе реакции Хека происходит сочетание алкил-/арилгалогенида с алкеном. В качестве алкена могут быть использованы производные непредельных карбоновых кислот, тогда реакция позволяет вводить новые функциональные группы в углеродный фрагмент (Схема 7.15.). Кроме того, важно помнить, что реакция катализируется комплексами палладия, а в качестве основания может быть использованы третичные амины или карбонат калия.



base =  $\text{R}_3\text{N}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и т.д.

Схема 7.15. Реакция Хека.

Механизм реакции включает встраивание палладия по связи Ar-I, что напоминает реакцию синтеза реактива Гриньяра. Далее образовавшийся комплекс реагирует с двойной связью ненасыщенной кислоты. Под действием основания от получившегося интермедиата отщепляется комплекс палладия с образованием ненасыщенной карбоновой кислоты с заместителем у двойной связи:

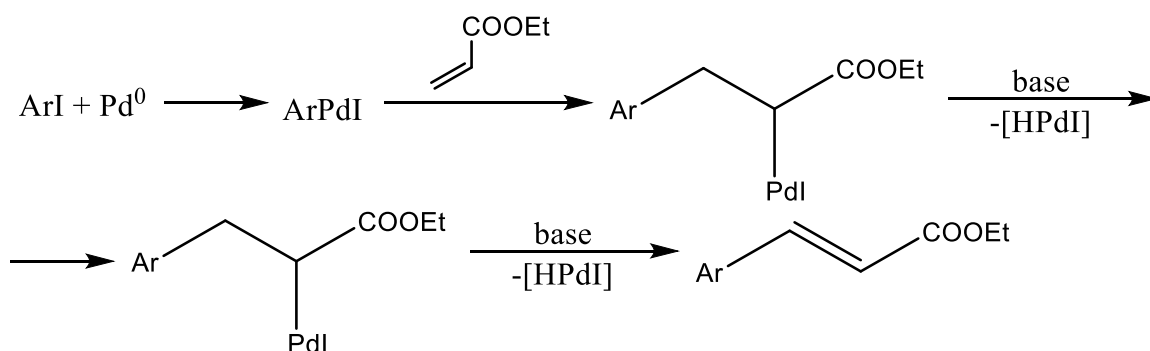


Схема 7.16. Механизм реакции Хека.

В контексте рассмотрения непредельных карбоновых кислот и их производных имеет смысл рассмотреть влияние положения двойной связи относительно карбоксильной группы или сложноэфирной группы на химические свойства вещества.  $\beta$ -/ $\gamma$ -Непредельные кислоты (сложные эфиры) склонны к миграции двойной связи при реакции с основаниями:

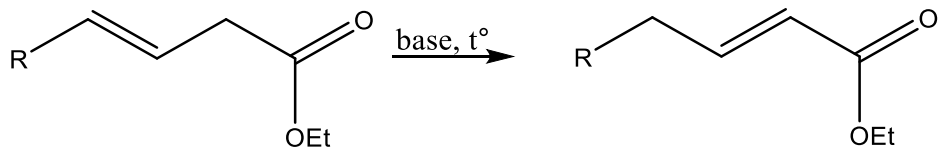


Схема 7.17. Миграция двойной связи в  $\beta$ -/ $\gamma$ -непредельных производных карбоновых кислот.

Движущей силой миграции является сопряжение кратных связей в молекуле, что делает  $\alpha$ -/ $\beta$ -непредельные кислоты термодинамически стабильнее  $\beta$ -/ $\gamma$ -непредельных кислот.

Важно отметить, что HBr в реакциях с  $\alpha$ -/ $\beta$ -непредельными кислотами будет присоединяться против правила Марковникова.

## Лекция 8. Нитросоединения. Амины.

Ранее была рассмотрена реакция Анри, в ходе которой может образовываться как  $\beta$ -гидроксинитросоединение, так и нитроалкен. Образование того или иного продукта обусловлено выгодностью образования двойной связи в молекуле. Например, на схеме 6.14. изображено образование нитроалкена, в котором двойная связь стабилизирована бензольным кольцом.

Реакция Анри используется в органическом синтезе:

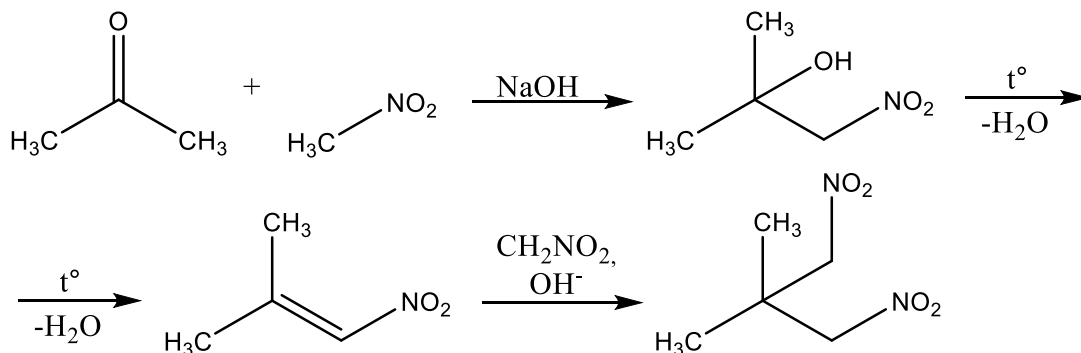


Схема 8.1. Реакция Анри в органическом синтезе.

В контексте именных реакций с участием нитросоединений в качестве метиленовой компоненты имеет смысл упомянуть конденсацию Манниха, которая позволяет синтезировать нитроамины:

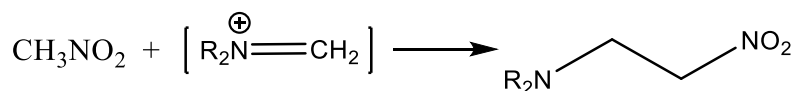


Схема 8.2. Конденсация Манниха.

### 8.1. Свойства нитросоединений.

Нитрометан не растворим в воде, о чём свидетельствует расслоение системы при смешении этих двух веществ (слой нитрометана подкрашивают азобензолом). При добавлении к системе щёлочи нитрометан переходит в водный раствор, о чём свидетельствует исчезновение слоёв жидкости и равномерное распределение окраски вдоль сосуда.

Нитроалканы могут вступать в реакции нитрозирования. Прежде чем разбирать эту реакцию на примере нитроалканов, вспомним, как нитрозо-катион реагирует с карбонильными соединениями. Он атакует енольную форму кетонов и присоединяется по  $\alpha$ -положению к кето-группе. Присоединение нитрозо-катиона повышает кислотность протона соседней СН-группы, поэтому происходит перегруппировка с образованием оксима:

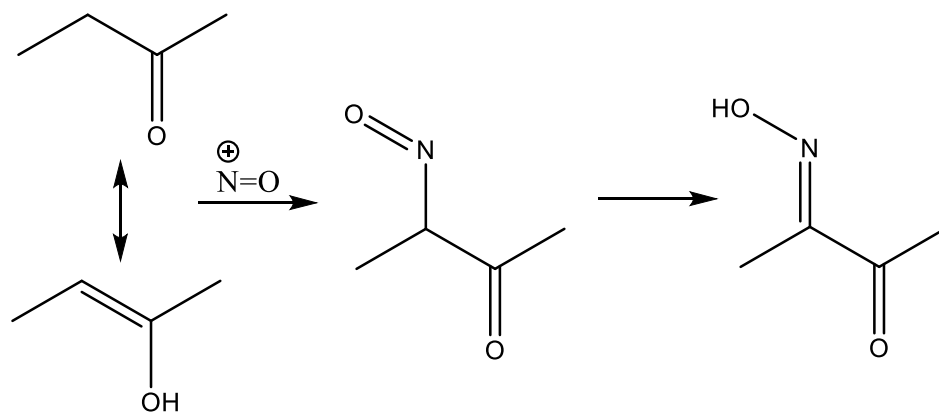


Схема 8.3. Реакция нитрозо-катиона с кетоном.

В случае нитросоединений присоединение нитрозо-катиона тоже приводит к повышению кислотности соседнего протона и перегруппировки к образованию нитроловой кислоты:

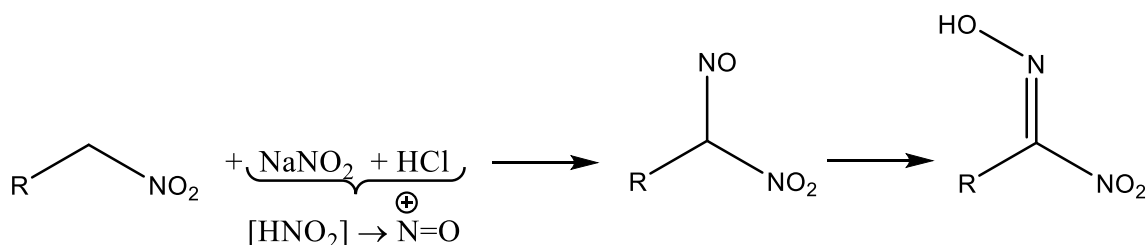


Схема 8.4. Образование нитроловой кислоты в реакции нитрозирования нитросоединений.

Добавление нитрозо-катиона к щелочному раствору нитрометана приводит к потемнению реакционной смеси образованию слоя оранжевой пены (пена гасится эфиром), что свидетельствует об образовании нитроловой кислоты. Добавление щёлочи приводит к образованию красной окраски, вызванной образованием натриевой соли нитроловой кислоты. Раньше реакцию нитрозирования нитроалканов использовали в качестве качественной реакции на первичные нитроалканы, однако в настоящий момент удобнее использовать физико-химические методы. Со вторичными нитроалканами реакция не идёт, так как по соседству с нитрозо-группой не оказывается протона и нитроловая кислота не образуется:

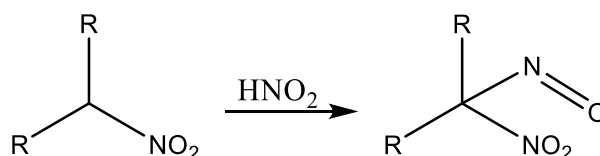


Схема 8.5. Нитрозирование вторичных нитроалканов с образованием псевдонитрола.

Псевдонитролы или продукты реакции нитрозирования вторичных нитросоединений обладают насыщенной ярко-синей окраской.

Кроме реакции нитрозирования важно упомянуть реакцию NaOCl (в качестве источника положительно заряженного хлора) с первичными аминами с ходе которой образуются хлорамины:



Среди хлораминов известен хлорамин Т, который используется в качестве дезинфицирующего средства:

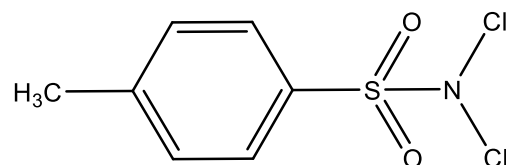


Рис. 8.1. Хлорамин Т.

Так как в хлораминах на азоте сконцентрирован частично отрицательный заряд, а на хлоре частично положительный, эти вещества могут быть использованы в качестве источников положительно заряженного хлора, окислителей, дезинфицирующие средства.

Наконец, рассмотрим реакцию алкилирования анионов нитросоединений. В результате такого процесса образуются оксим и альдегид:

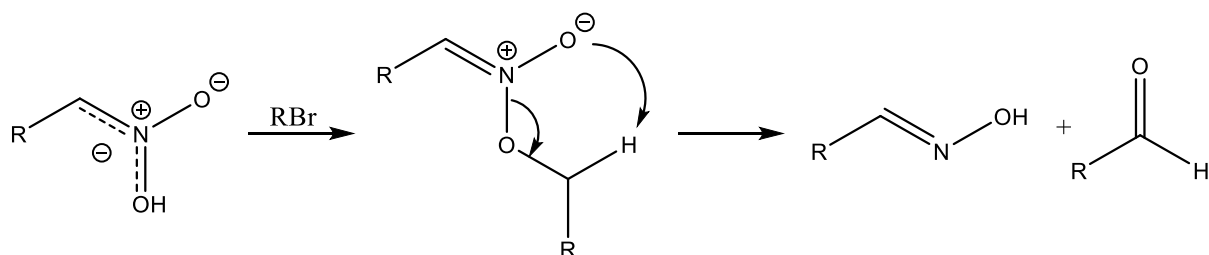


Схема 8.6. Алкилирование аниона нитросоединений.

В органическом синтезе так же нашли применение полинитрометаны. Они позволяют проводить реакции по типу Михаэля, а так же реакции конденсации, где нитрогруппа принимает участие в образовании циклов.

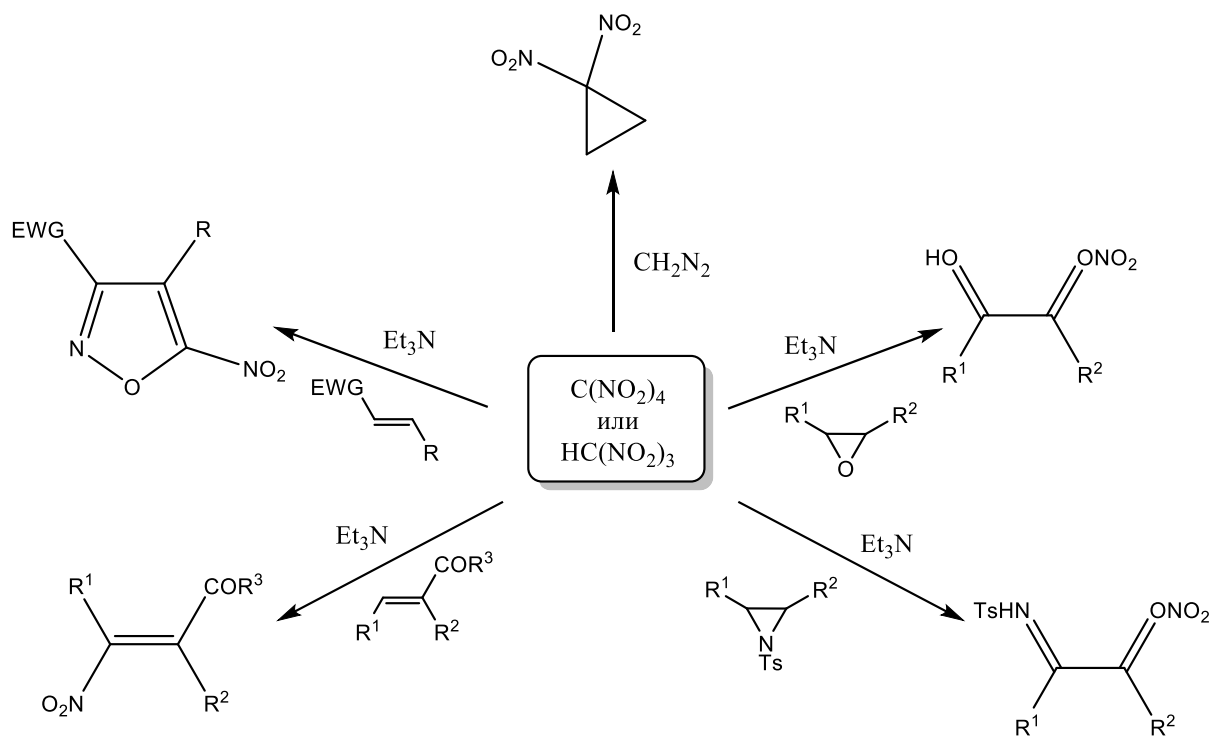


Схема 8.7. Полинитрометаны в синтезе нитросоединений.

## 8.2. Восстановление ароматических нитросоединений.

Восстановление нитробензол получается анилин. К самым распространённым восстановителям относятся железные, цинковые или оловянные стружки в соляной кислоте, при этом на один моль нитрофенола необходимо  $6\text{H}^+$  и  $6\text{e}^-$  (Схема 8.8.). Не смотря на механизм реакции восстановления, выделить промежуточные продукты восстановления не удаётся.

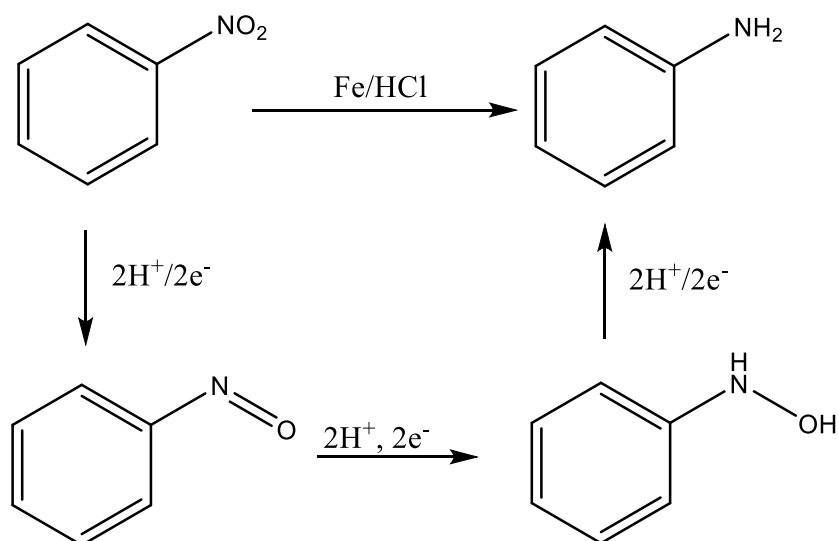


Схема 8.8. Механизм восстановления нитробензола.

Для синтеза нитрозо-бензола или фенилгидроксиламина существуют специальные методики. Так, получить фенилгидроксиламин можно из нитробензола под действием цинковой пыли в растворе хлорида аммония. А нитрозо-бензол можно синтезировать из  $\text{PhNHOH}$  с помощью  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ .

Первым восстановить нитробензол до анилина удалось Зинину при помощи сероводорода в аммиаке. Сейчас таким методом проводят парциальное восстановление динитробензол до пара-нитроанилина.

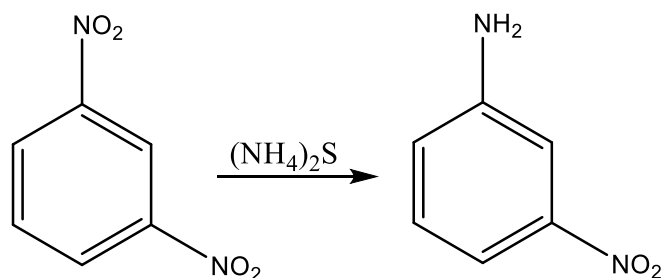


Схема 8.9. Парциальное восстановление динитробензола.

Парциальное восстановление позволяет получать широкий ряд нитросоединений, так как аминогруппу можно заменить множеством различных функциональных групп через диазотирование и последующие превращения. Введение заместителей в динитробензол непредсказуемо влияет на ход парциального восстановления.

Нитробензолы могут быть восстановлены в щелочной среде. В таких условиях можно выделить промежуточные продукты (Схема 8.10.).

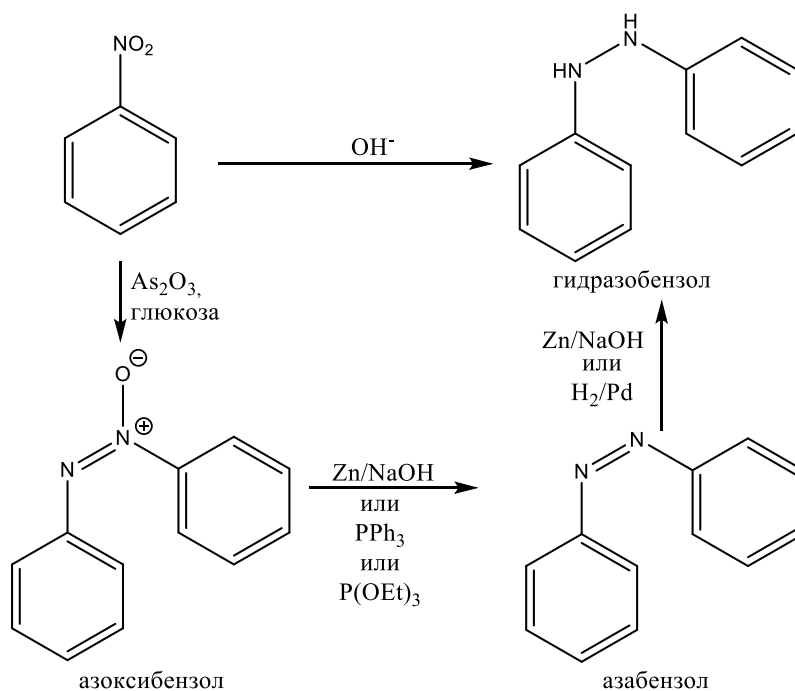


Схема 8.10. Восстановление нитробензола в щелочных условиях.

Конденсация в щелочных условиях может происходить следующим образом:

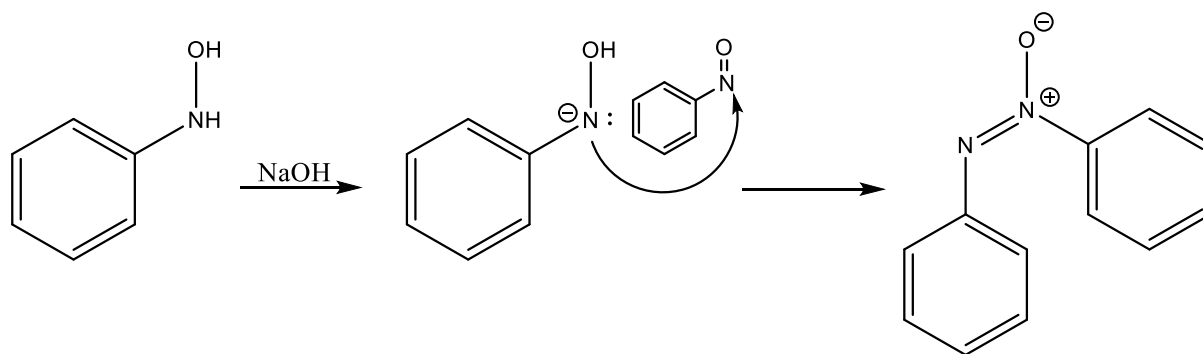


Схема 8.11. Конденсация при восстановлении нитробензола в щелочной среде.

Несимметричная конденсация в жестких условиях позволяет получать несимметричные азоксибензолы:

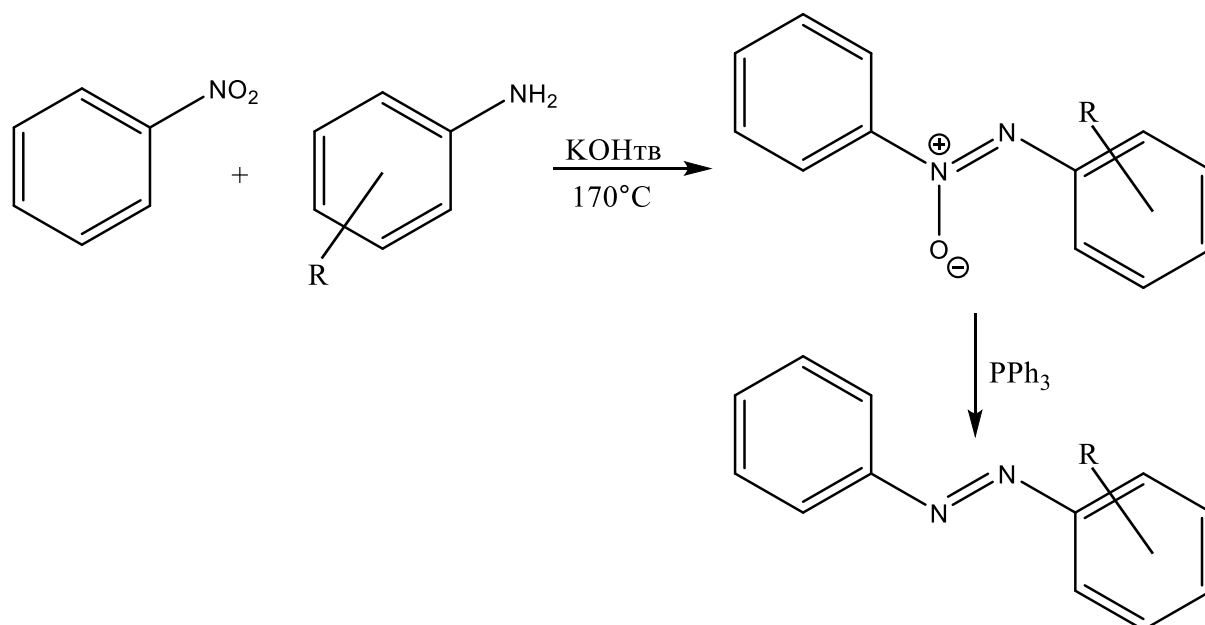


Схема 8.12. Несимметричная конденсация в жёстких условиях.

Производные анилина с одной метильной группой называются толуидинами, а с двумя – ксилоидинами.

В щелочной среде конечный продукт восстановления – это гидразобензол, который может быть восстановлен до соответствующего ароматического амина с помощью водорода на палладии в кислой среде.

Говоря о гидразобензоле, имеет смысл обсудить бензидиновую перегруппировку. В кислой среде два бензольных кольца поворачиваются на 180° относительно своей оси, в результате чего образуются амины:



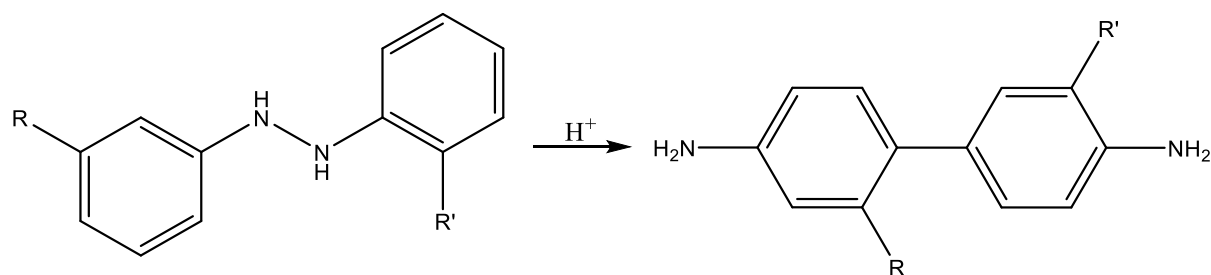


Схема 8.13. Бензидиновая перегруппировка.

Бензидиновая перегруппировка – это синхронная согласованная [1,5]-σ-перегруппировка, механизм которой включает в себя делокализацию положительного заряда, а так же их разворот бензольных колец в конформации, в которой кольца расположены друг над другом:

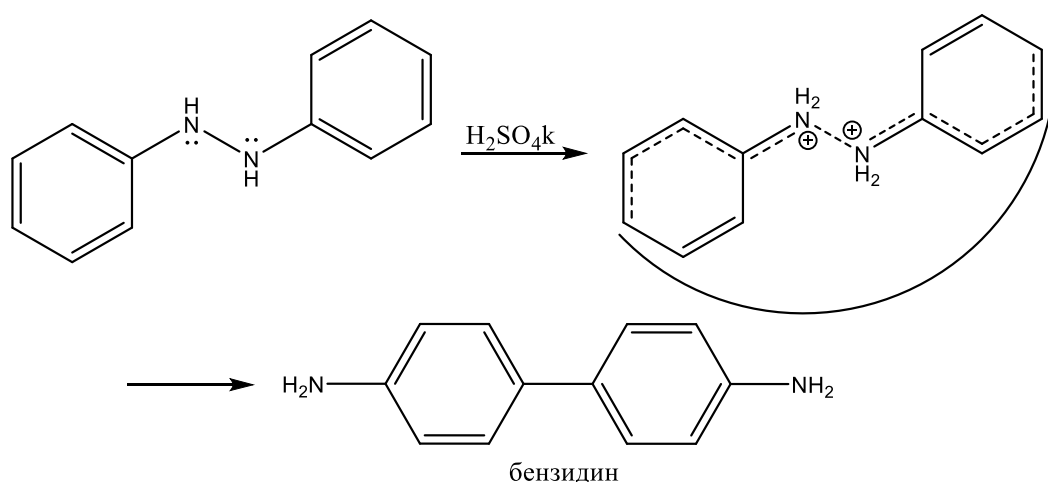


Схема 8.14. Механизм бензидиновой перегруппировки.

Выход бензидина в бензидиновой перегруппировки составляет 85%, 15% приходится на побочные продукты, в число которых входит 2,4-диаминодифенил и *орто*-бензидин (Рис. 8.2.). Кинетическое уравнение, характеризующее реакцию, выглядит следующим образом:  $V = k[\text{гидразобензол}][\text{H}^+]^2$ . То есть, как правило, бензидиновая перегруппировку подразумевает протонирование по обоим атомам азота.

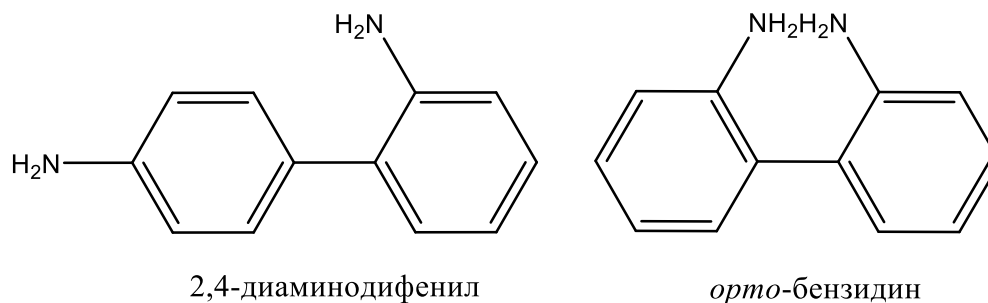


Рис. 8.2. Побочные продукты бензидиновой перегруппировки.

Раньше бензидиновая перегруппировка играла огромную роль в органической химии, так как позволял синтезировать азокрасители и диамины (бензидин, толидин, дианизидин). В настоящий момент синтез красителей с использованием бензидина запрещён из-за канцерогенности этого соединения, а азокрасители уступили место другим видам красителей.

Некоторые заместители, например  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{RC(O)}$ , находящиеся в *пара*-положении, могут отщепляться с образованием продуктов обычной бензидиново перегруппировки.

Несколько уточнений по теме нитросоединений:

- В азобензоле наблюдается син-/анти-изомерия, причём син- и анти-изомеры могут переходить друг в друга под действием света или нагреве:

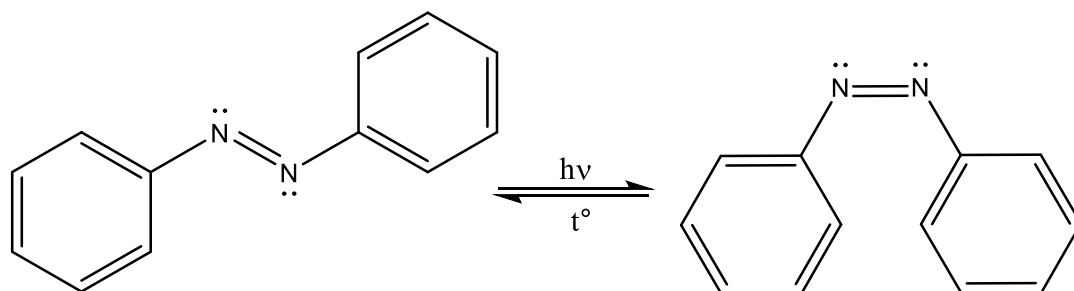


Схема 8.15. Син-/анти-изомерия азобензола.

- В кислой среде фенилгидроксиламин вступает в межмолекулярную перегруппировку:

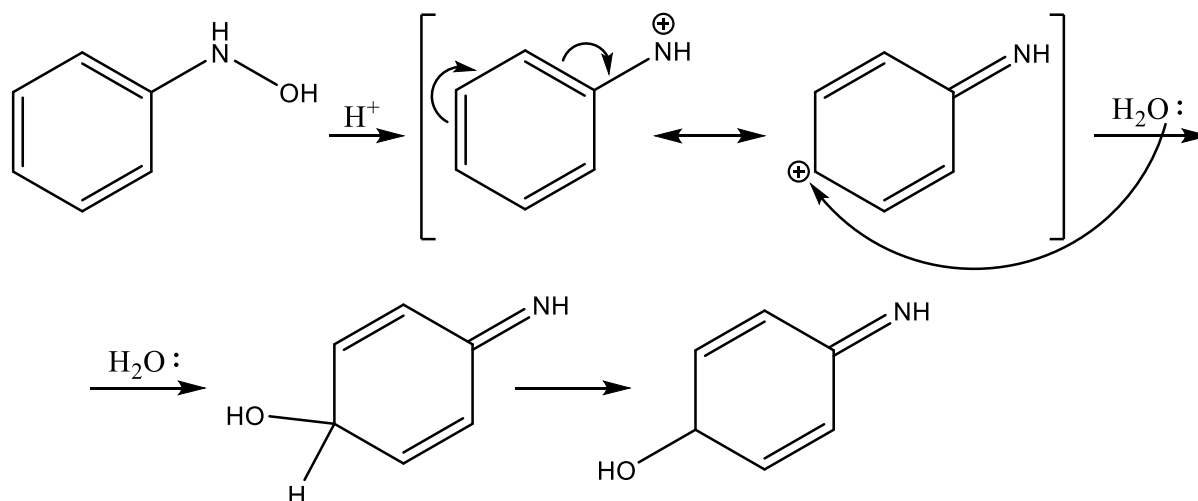


Схема 8.16. Перегруппировка фенилгидроксиламина в кислой среде.

- Нитрозобензол способен к димеризации:

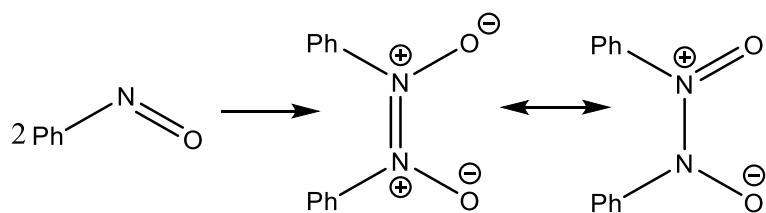


Схема 8.17. Димеризация нитрозобензола.

Дина связи N-N в таком димере равна 1,23-1,25 Å, что свидетельствует о большем вкладе резонансной структуры с двойной связью.

- Нельзя получить реактивы Гриньяра из галогеннитробензола добавлением к нему магния в эфире. Только через реакцию обмена. Это обусловлено тем, что NO<sub>2</sub>-группа – окислитель, который восстанавливается до нитрозо-группы.

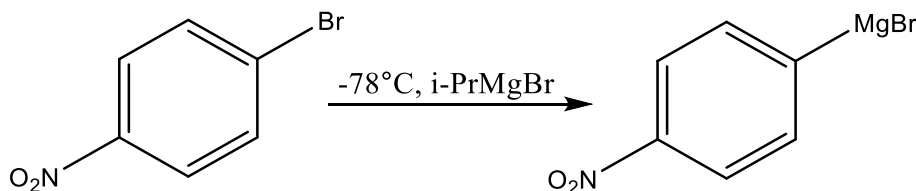


Схема 8.18. Получение реактива Гриньяра из галогеннитробензола.

### 8.3. Амины.

Амины – яркие представители химии природных соединений, так как они входят в состав аминокислот и их производных. Например, путресцин и кадаверин, продукты разложения аминокислот орнитина и лизина соответственно, являются трупными ядами (Схема 8.19.).

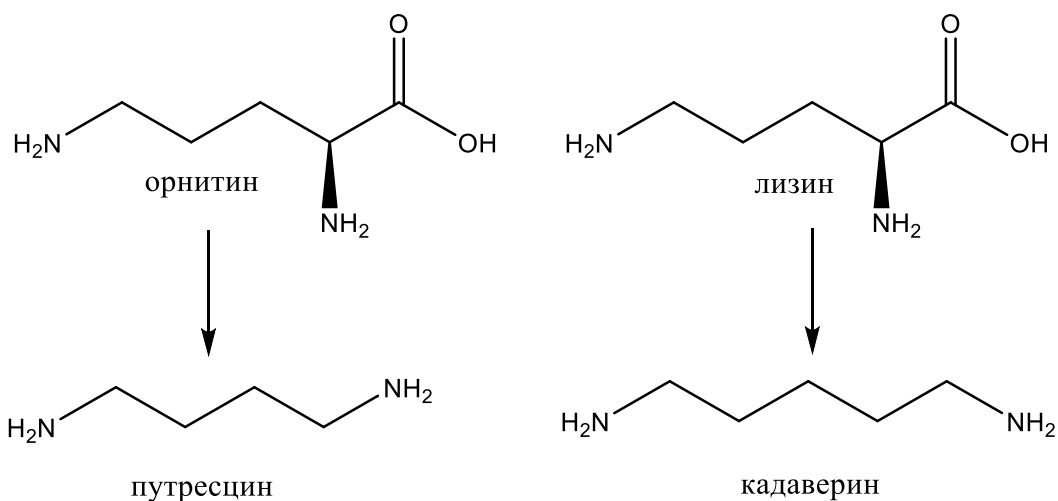


Схема 8.19. Трупные яды путресцин и кадаверин.

Ряд аминов, например, адреналин, норадреналин и серотонин – это гормоны, помогающие организму реагировать на внешние раздражители (Рис. 8.3.). Так,

адреналин вырабатывается в организме в ответ на стресс. Норадреналин же отличается от адреналина отсутствием одной метильной группы, что отражено в его названии (нор – приставка обозначающая отсутствие чего-либо).

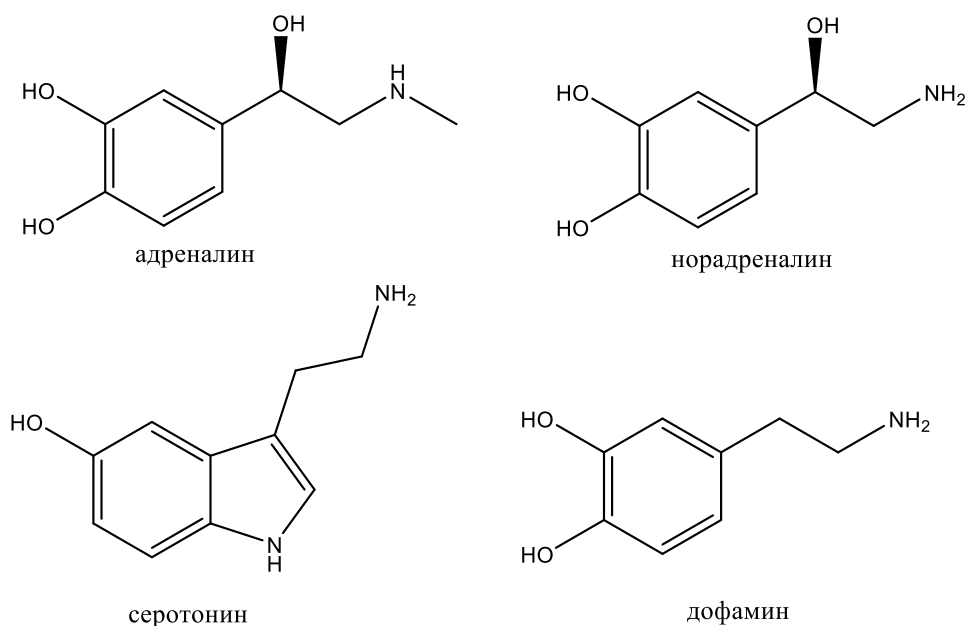


Рис. 8.3. Амины-гормоны.

Кроме того, широкий ряд психоактивных веществ (многие из которых запрещены к производству, распространению и употреблению) тоже представлен аминами:

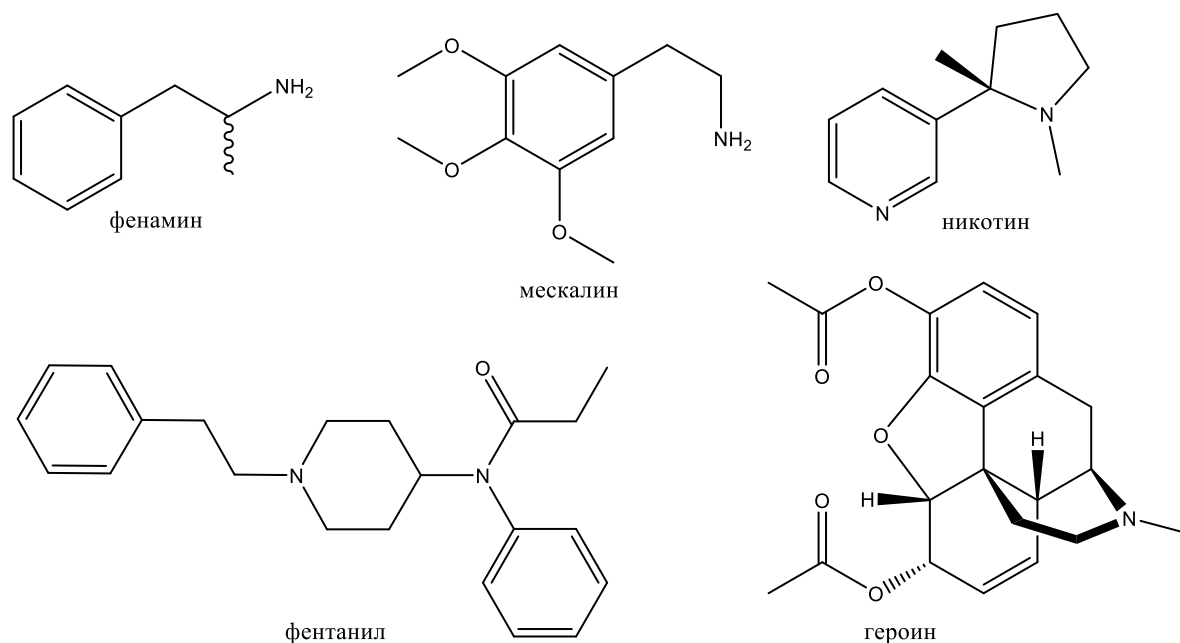


Рис. 8.4. Психоактивные вещества, являющиеся аминами.

Ряд наркотических средств стимулирует центр наслаждения, так как они являются синтетическими аналогами нейромедиатора дофамина (Рис. 8.3.). Употребление метамфетамина приводит к сильному расширению зрачков и отсутствию реакции на свет. Кроме того, метамфетамин приводит к стоматологическим нарушениям, а так же астении, неврозам, депрессии и психозам с бредовой симптоматикой.

Кстати, интересным фактом является то, что CocaCola готовится из экстракта орехов колы и листьев коки (из листьев коки впоследствии был получен наркотик кокаин).

Соли аминов так же являются биологическими активными веществами, например, тубокурарин - это действующее вещество яда кураре:

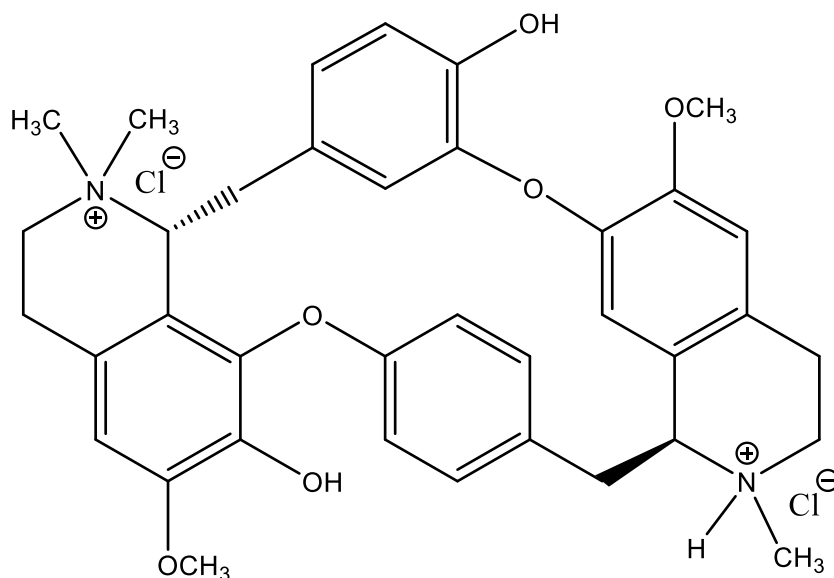


Рис. 8.5. Тубокурарин.

Кураре – это яд, выделяемый кожей древесных лягушек. Его научились выделять индейцы и обрабатывать им стрелы и дротики. Синтетическими аналогами тубокурарина являются его иодная соль и сукцинилхолин.

#### 8.4. Методы синтеза амина.

Амины могут быть получены следующими методами:

- Алкилирование аммиака и аминов по Гофману
- Восстановление нитрилов, амидов, азидов, оксимов
- Восстановление ароматических нитросоединений
- Перегруппировки Гофмана, Курциуса и Шмидта
- Гидролиз амидов

## Лекция 9. Амины.

### 9.1. Синтез аминов.

К другим методам синтеза аминов относится каталитическое восстановительное аминирование  $C=O$  (Схема 9.1.), протекающее через образование основания Шиффа. Восстановление иминов можно проводить цианоборогидридом натрия, который не взаимодействует с карбонильными соединениями, что удобно, так как образование оснований Шиффа – это обратимая реакция.

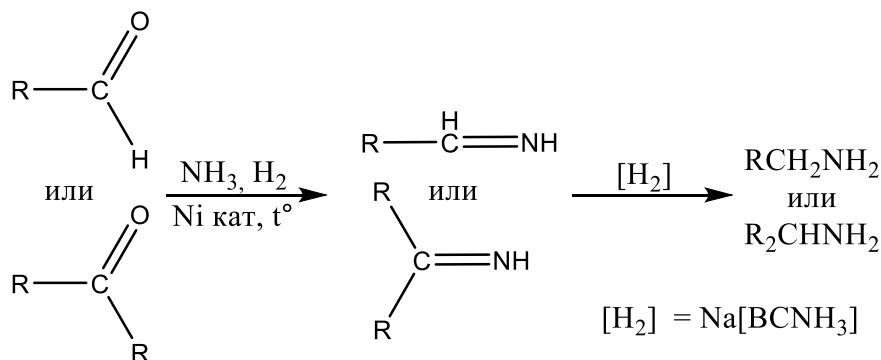


Схема 9.1. Восстановительное аминирование  $C=O$  как метод синтеза аминов.

Кроме того, амины могут быть получены по реакции Лейкарта-Валлаха, которая подразумевает восстановительное аминирование карбонильных соединений под действием формиата аммония. В ходе приведённой на схеме 9.2. реакции образуется фенилэтиламин, содержащий хиральный атом углерода. Его можно разделить энантиомеры, получив соль оптически активной кислоты, например, винной. Так же важно отметить, что реакция Лейкарта-Валлаха протекает через шестичленное переходное состояние.

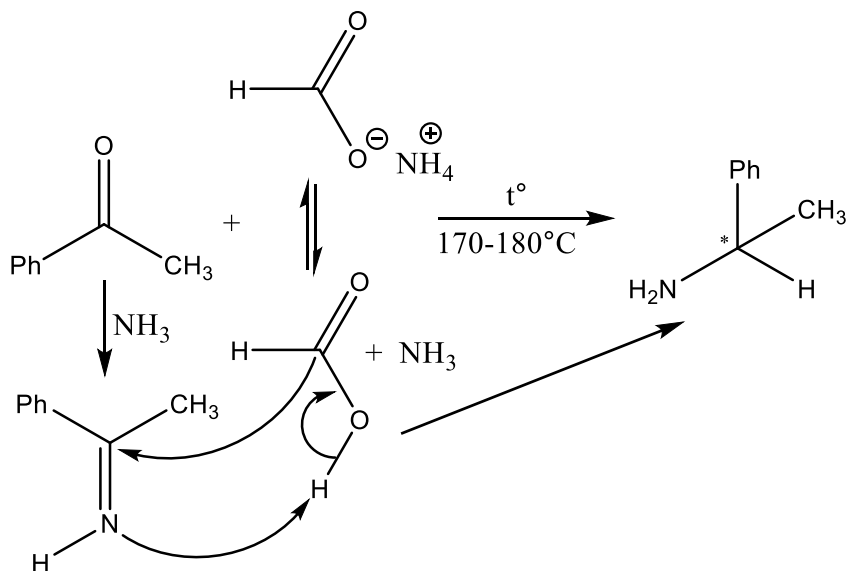


Схема 9.2. Реакция Лейкарта-Валлаха.

Метелировать первичные и вторичные амины позволяет реакция Эшвейлера-Кларка, которая тоже протекает через шестичленное переходное состояние:

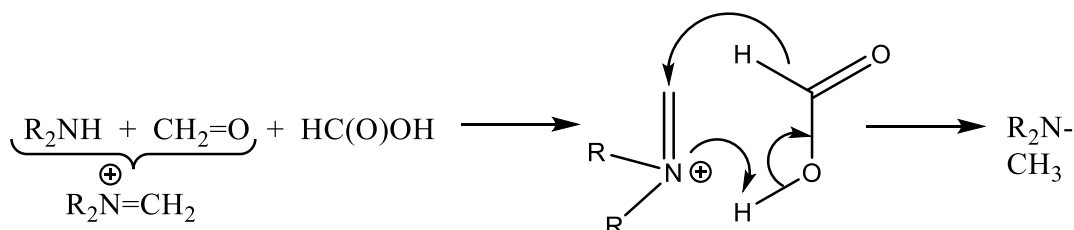


Схема 9.3. Реакция Эшвейлера-Кларка.

Наконец, важно упомянуть синтез Габриэля. Фталемид калия с алкилбромидом или иодидами при нагревании вступает в реакцию алкилирования с образованием соли амида (Схема 9.4.). Полученное соединение обрабатывается гидратом гидразина. Из-за склонности производных карбоновых кислот к ацилированию и нуклеофильности гидразина получается внутренний гидразид и первичный амин. Таким образом, синтез Габриэля позволяет вводить алкильную группу в амины.

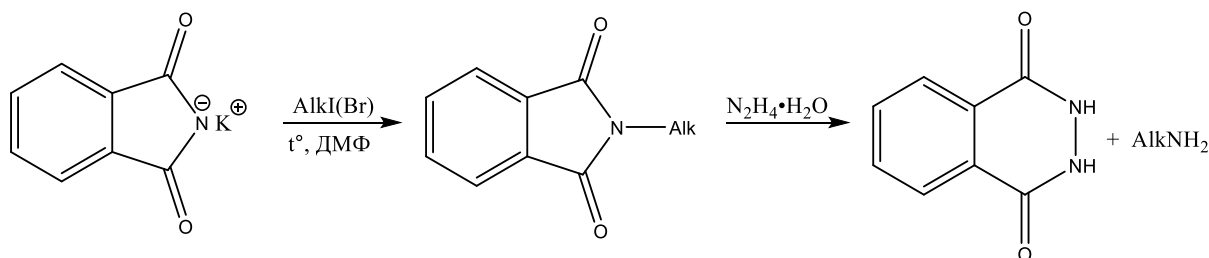
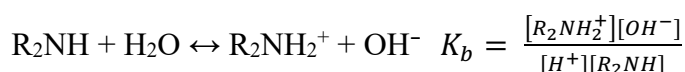
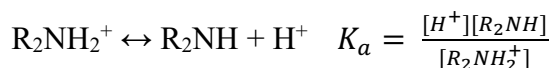


Схема 9.4. Синтез Габриэля.

## 9.2. Химические свойства аминов.

Самое главное свойство аминов – свойство пары электронов, то есть основность и нуклеофильность. Аммиак более сильное основание чем анилин (электронная пара взаимодействует с бензольным кольцом), но более слабое основание чем алкиламин (так как есть донорный эффект алкильной группы). При этом наибольшей основностью обладают вторичные амины. Третичные амины менее основны, чем вторичные: на основность влияет способность к гидратации ионов, которая меньше у третичного амина из-за его гидрофобности.

Соли аминов способны диссоциировать в растворах и это равновесие выражается константой кислотности:



Основность аминов играет важную роль в органическом синтезе. Так, часто триэтиламин выступает в качестве основания в различных реакциях. *i*-Pr<sub>2</sub>N-Et – это

аналог триэтиламина и классическое основание, обладающее более сбалансированным соотношением нуклеофильности и основности.

Рассмотрим реакции электрофильного замещения в ароматических аминах. Нитрование анилинов можно проводить только предварительно защитив аминогруппу с помощью уксусного ангидрида:

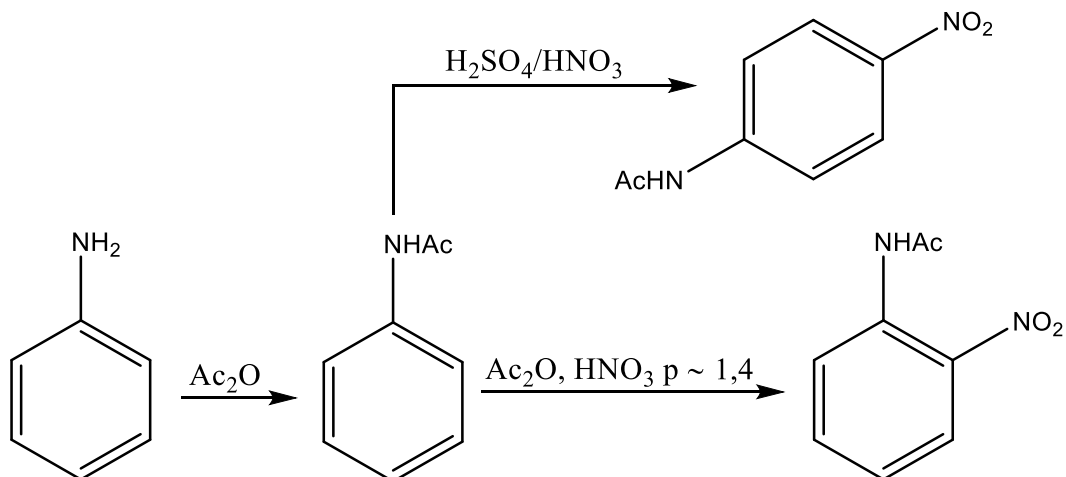


Схема 9.5. Нитрование анилина.

Так же нельзя напрямую галогенировать ароматические амины, так как галоген, например, бром являются окислителями. Для бромирования можно использовать диоксандибромид после предварительной защиты аминогруппы:

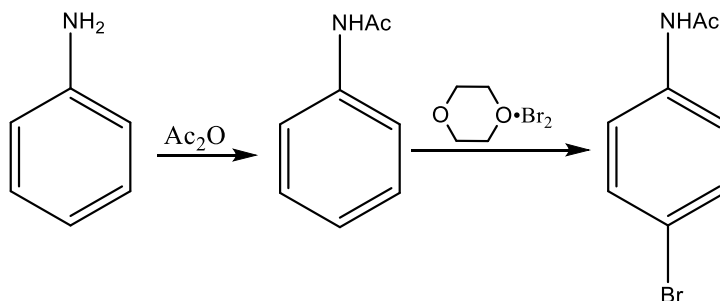


Схема 9.6. Бромирование анилина.

Ароматические амины не могут быть проацилированы и проалкилированы в кольцо. Эти реакции пойдут по атому азота.

Реакция с концентрированной серной кислотой приводит образованию сульфаминовой кислоты, которая при нагревании превращается в *пара*-сульфоанилин (Схема 9.7.).



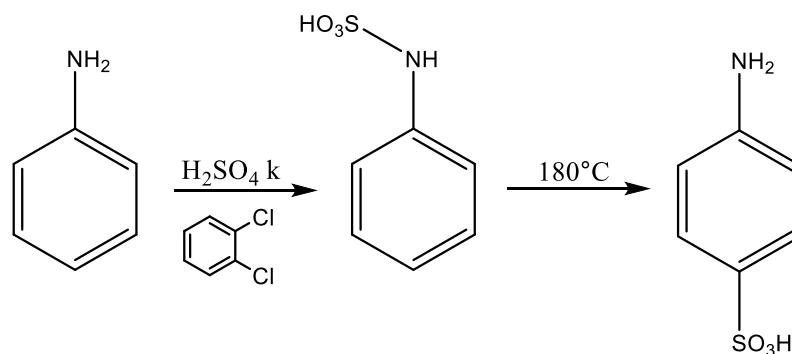


Схема 9.7. Сульфирование анилина.

Третичные анилины – это соединения склонные вступать в реакции электрофильного замещения. Под действием производных карбоновых кислот (при дополнительной активации  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$  или  $\text{COCl}_2$ ) они могут быть проацилированы по реакции Вильсмайера – Хаака (Схема 9.8.).

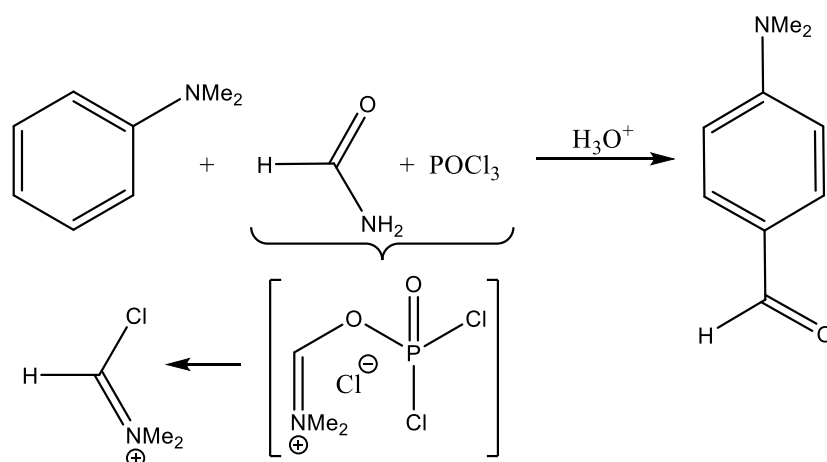


Схема 9.8. Формилирование по Вильсмайеру – Хааку.

Рассмотрим реакции элиминирования. Помимо рассмотренной в предыдущем курсе реакции элиминирования по Гоффману, существует реакция элиминирования четвертичных аминов по Коупу (Схема 9.9.).

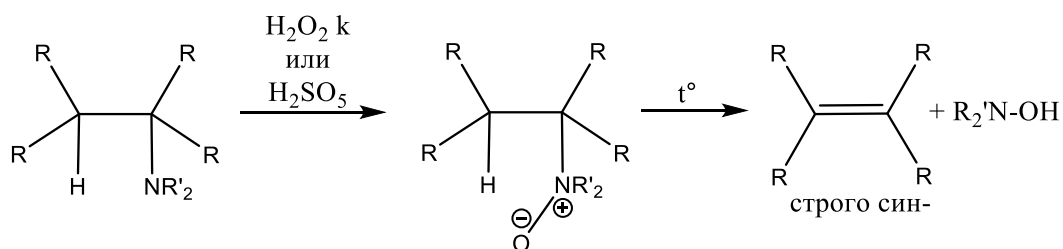


Схема 9.9. Элиминирование по Коупу.

Элиминирование по Коупу из-за того, что это внутримолекулярная перегруппировка, всегда протекает строго син-специфично. Однако эта реакция не региоселективна, то есть продукт реакции представляет собой смесь изомеров.

Наконец, обсудим разложение четвертичных аммониевых солей. Это редкий способ расщепить C-N связь, не характерный для третичных аминов.

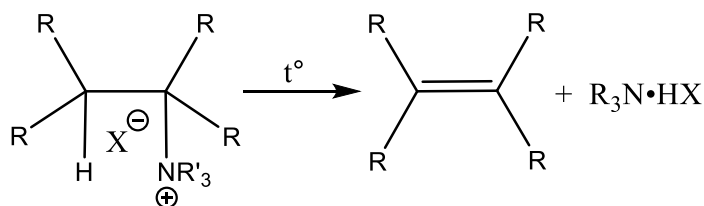


Схема 9.10. Разложение четвертичных аммониевых солей.

Реакция разложения четвертичных аммониевых солей нашла своё место в органическом синтезе, что демонстрирует синтез циклооктатетраена из природного амина (Схема 9.11.). Метелирование третичного амина и получение гидроксида позволяет создавать двойные связи внутри восьмичленного цикла.

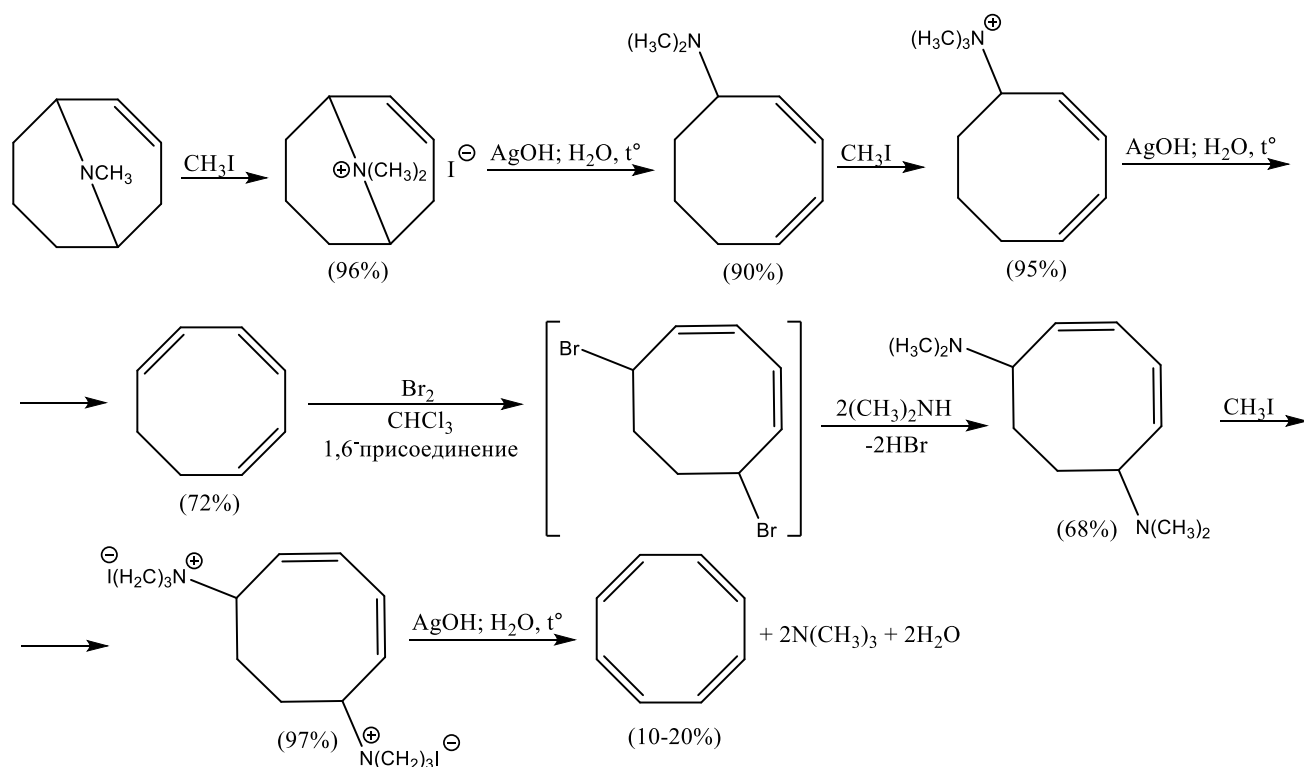


Схема 9.11. Синтез циклооктатетраена.

Алифатические амины и анилины могут быть окислены, при этом в зависимости от количества заместителей у атома азота образуются разные соединения. Так, окисление первичных аминов приводит к получению нитросоединений, вторичных – гидроксиламинов, а третичных нитрозосоединения:

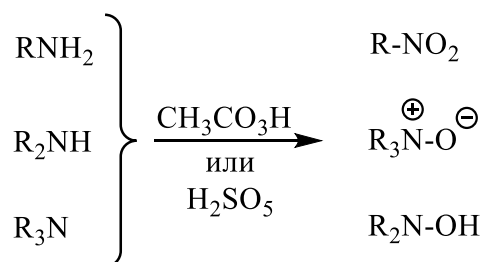


Схема 9.12. Окисление аминов.

Раньше различить и разделить между собой первичные, вторичные и третичные амины позволяла проба Хинсберга (Схема 9.13.). Сейчас эта проба используется лишь для разделения, так как качественный анализ на амины гораздо удобнее проводить спектроскопическими методами анализа.

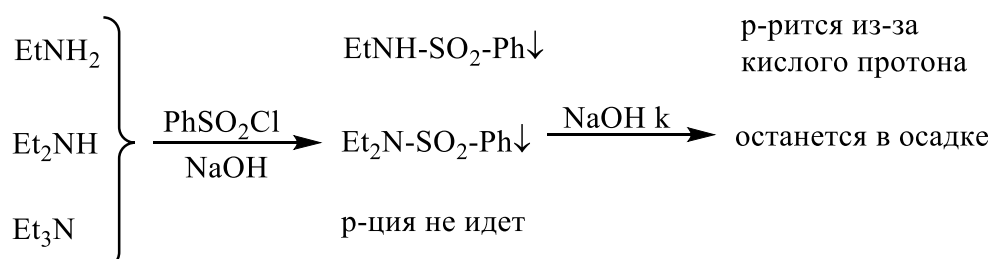


Схема 9.13. Проба Хинсберга.

К смеси аминов добавляется бензолсульфохлорид, который вступает в нуклеофильную реакцию с первичными и вторичными аминами в щелочной среде с образованием нерастворимых в воде соединений. Третичные амины во взаимодействие с  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  не вступают и остаются в растворе. Полученные осадки обрабатываются конвертированным раствором щёлочи, в котором растворяется только производное первичного амина из-за наличия в нём кислого протона. Производное вторичного амина остается в осадке. Чтобы регенерировать амины их производные гидролизуют.

Теперь перейдём к рассмотрению реакции аминов с азотистой кислотой. Азотистая кислота – это нитрозирующий агент, поэтому рассматриваемая реакция – это реакция нитрозирования. Однако важно понимать, что азотистая кислота может нитрозировать несколькими агентами:  $\text{NO}^+$ ,  $\text{O}=\text{N-O-N}=\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}^+-\text{N}=\text{O}$ ,  $\text{NOCl}$ , и при рассмотрении механизма мы выберем  $\text{NO}^+$ . Знание механизма нитрозирования первичных аминов обязательно.

На первой стадии реакции нитрозокатион присоединяется к амину с образованием катиона, от которого отщепляется протон. Межмолекулярная миграция протона приводит к  $-\text{N}=\text{N-OH}$  группы, которая в кислой среде превращается в диазониевую соль  $\text{R-N}\equiv\text{N}^+$ . Алифатические диазониевые соли неустойчивы и разлагаются с образованием азота и алкилкатиона, который в зависимости от условий реакции вступает в дальнейшие превращения. Арилдиазониевая соль устойчива.

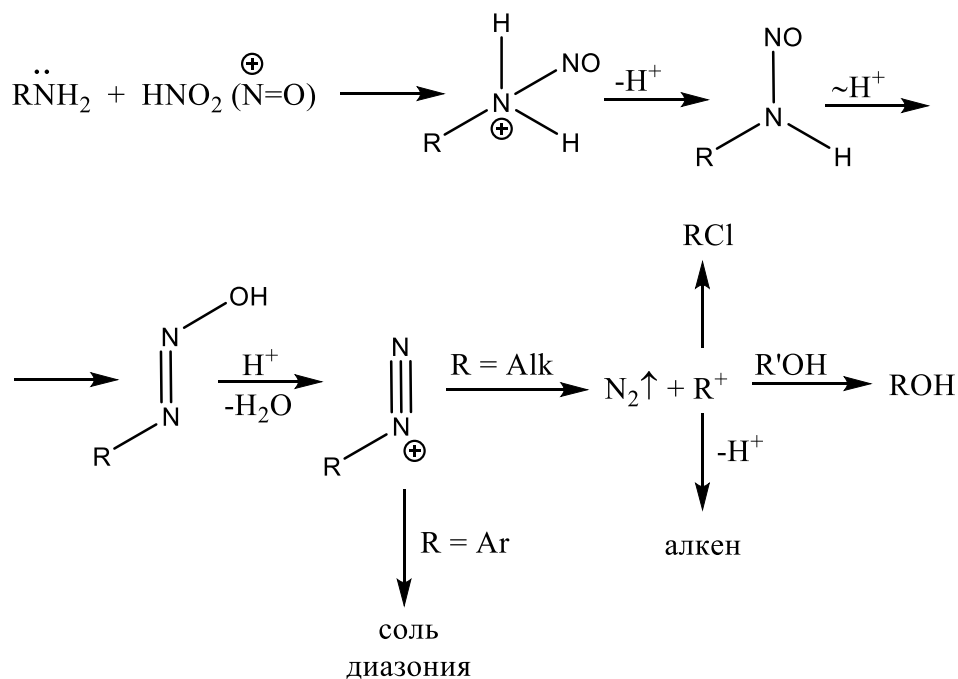


Схема 9.14. Нитрозирование первичных аминов.

Чтобы получить соль диазония необходимо 2 моля азотистой кислоты, но в экспериментальной практике берется 3 или больше молей. Добавлять её стоит при охлаждении, так как в противном случае может протекать реакция окисления вплоть до смолы. Если взять недостаточно много азотистой кислоты будет образовываться триазен:

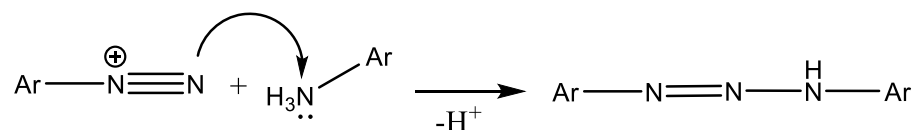


Схема 9.15. Образование триазена в ходе нитрозирования анинов при недостатке азотистой кислоты.

Избавиться от триазена можно добавлением избытка кислоты.

## Лекция 10. Диазосоединения.

### 10.1. Нитрозирование анилинов.

В реакции диазотирования расходуется два моля азотистой кислоты: первый идёт на образование нитрозокациона, а второй – на протонирование диазогидрата  $\text{Ar-N=N-OH}$ :

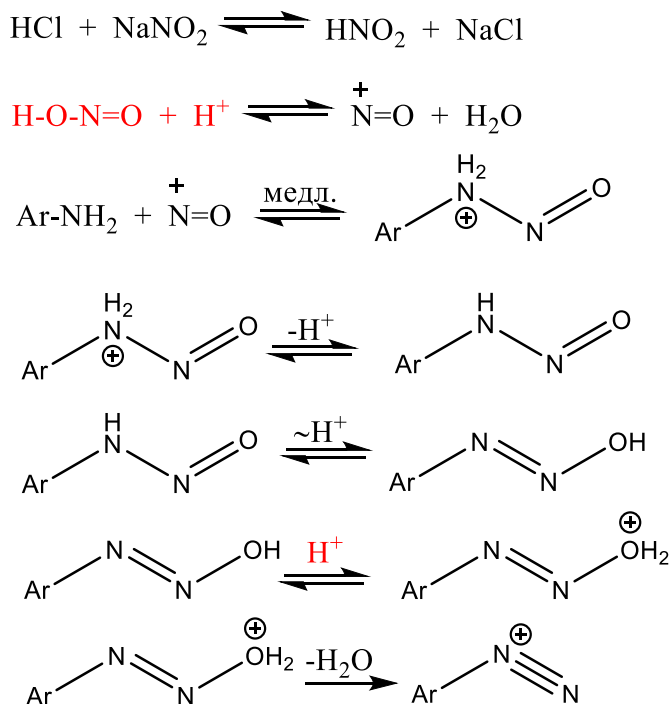


Схема 10.1. Диазотирование анилина (красным отмечены процессы, на которые расходуется азотистая кислота).

Как было описано ранее, в реакцию диазотирования могут вступать различные агенты диазотирования. Их ряд в порядке уменьшения их реакционной способности выглядит следующим образом:  $\text{NO}^+ \gg \text{H}_2\text{NO}_2^+ > \text{NOBr} > \text{NOCl} > \text{N}_2\text{O}_3 > \text{HNO}_2$ .

Теперь рассмотрим реакции нитрозирования вторичных и третичных аминов. Взаимодействие вторичного анилина с нитрозокационом приводит к образованию нитрозоамина:

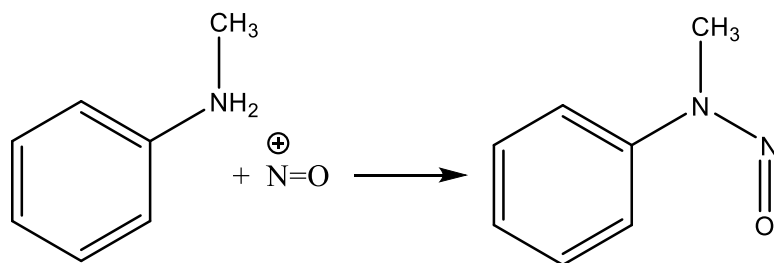


Схема 10.2. Реакция нитрозирования вторичного ароматического амина.

Вкус нитрозоаминов известен многим, так как нитрит натрия добавляют в колбасные изделия, чтобы предотвратить образование токсина ботулизма. Однако сами

нитрозоамины, продукты диазотирования ботулотоксина, канцерогенны, поэтому не стоит употреблять колбасные изделия на регулярной основе.

Реакция нитрозирования с третичными ароматическими аминами идёт по *пара*-положению:

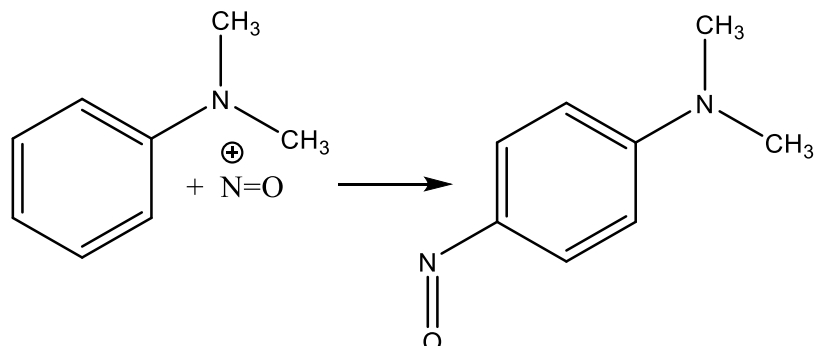


Схема 10.3. Нитрозирование третичного ароматического амина.

Существует ряд приёмов, позволяющих диазотировать широкий ряд ароматических аминов:

- Для низкоосновных аминов, например, тринитроанилина, можно использовать концентрированную серную кислоту вместо соляной:

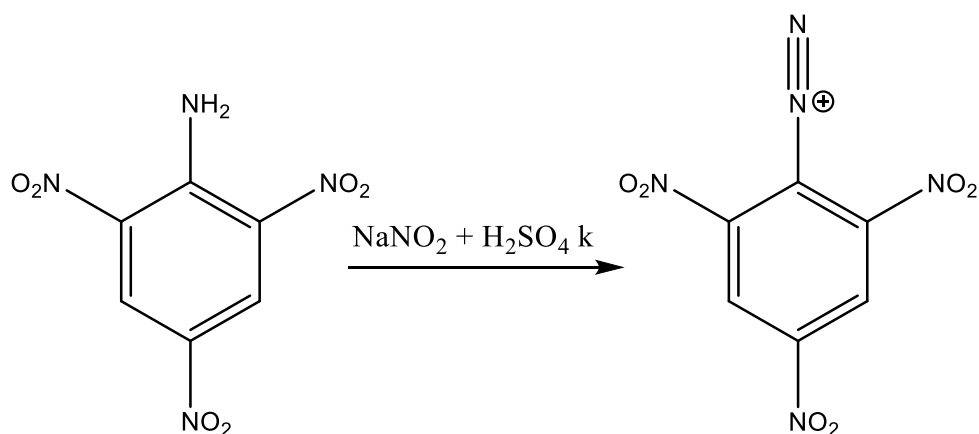


Схема 10.4. Нитрозирование слабоосновных аминов.

- Для малорастворимых аминов допустимо предварительное растворение в щелочи и обратный порядок смешения компонентов:

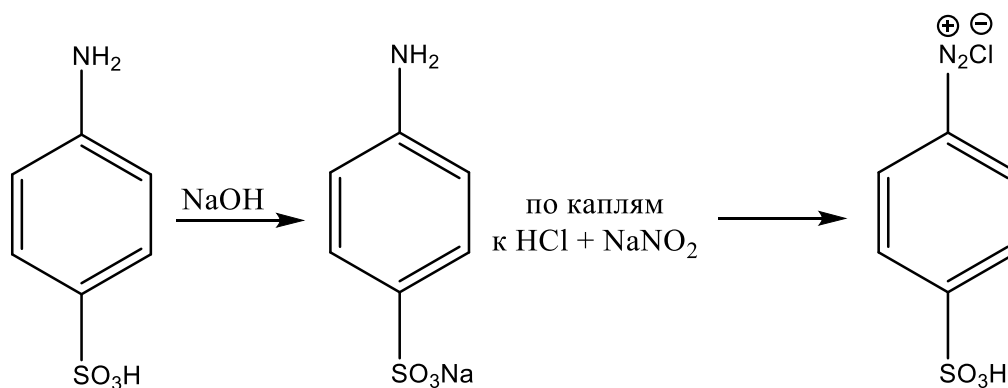


Схема 10.5. Диазотирование малорастворимых аминов.

- Диазотирование можно проводить в неводной среде с использованием в качестве нитрозирующего агента изоамиленитрит.

Нитрозирование фенилендиаминов приводит образованию бензотриазола, так как диазогруппа является электрофилом и взаимодействует с нуклеофильной аминогруппой:

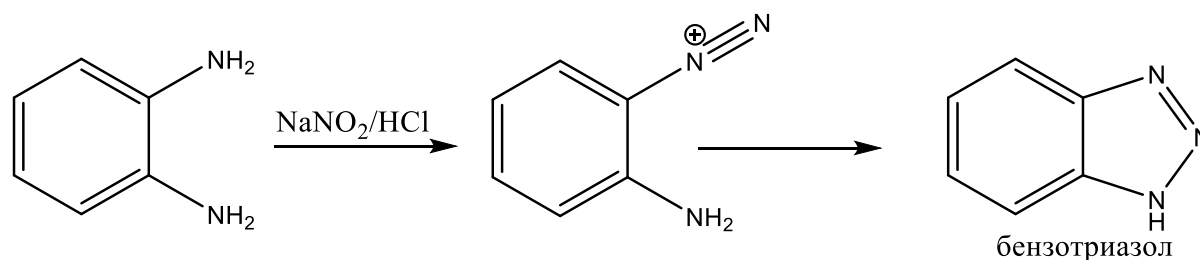


Схема 10.6. Диазотирование орто-фенилендиамина.

Диазотирование *пара*-фенилендиамина приводит к окислению амина с образованием смеси продуктов, среди которых почти всегда будет хинолин:

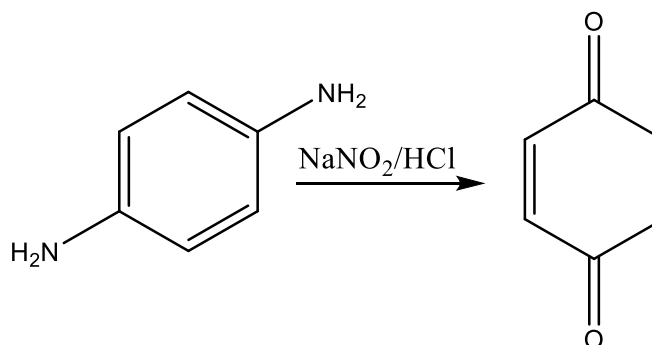


Схема 10.7. Диазотирование пара-фенилендиамина.

Наконец, диазотирование *мета*-фенилендиамина приводит к электрофильной реакции между солью диазония и другой молекулой амина в реакционной смеси:

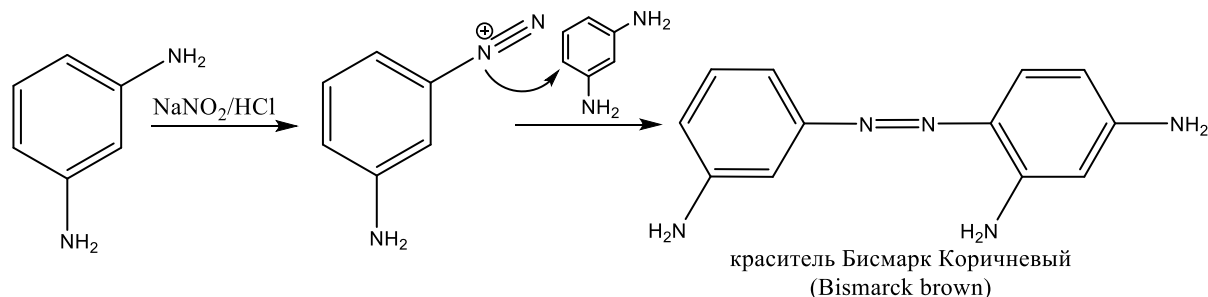


Схема 10.8. Диазотирование мета-фенилендиамина.

Чтобы определить закончилась ли реакция диазотирования, используют йод-крахмальную бумагу, которая позволяет понять остался ли в реакционной системе нитрит-ион. Избыток  $\text{HNO}_2$  убирается мочевиной с выделением азота и углекислого газа.

### 10.2. Реакции диазосоединений с выделением азота.

Теперь стоит обсудить различие в понятиях азо- и диазосоединений. Азосоединения содержат в себе группировку  $\text{R-N=N-R}$ , в то время как диазосоединения имеют либо группу  $\text{R-N=N-Het}$  (в случае слабых кислот), либо  $\text{R-N}^+\equiv\text{N}^-\text{X}^-$  (в случае сильных кислот). Ковалентная связь наблюдается в случае, если  $\text{Het} = -\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{OH}^-$ . Ионная связь представлена комплексными ( $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{ZnCl}_3^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$ ) и простыми ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ) анионами. Соли диазония с простыми анионами в сухом виде взрывоопасны, поэтому их не выделяют, а сразу используют в синтезе. Комплексные же соли диазония могут храниться в сухом состоянии.

Говоря о строении диазо-иона, стоит сказать, что положительный заряд распределён между двумя азота, а противоион находится на расстоянии  $\sim 3,2 \text{ \AA}$  от  $-\text{N}_2^+$  группы:

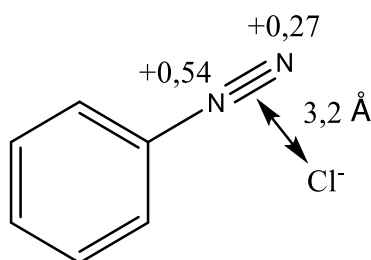


Рис. 10.1. Строение диазо-иона.

Диазогруппа – сильный дезактиватор электрофильного замещения и активатор нуклеофильного замещения.

Под давлением  $\text{N}_2$  ( $\sim 200$  атм) с низким выходом может происходить между азотом среды и азотом соли диазония (доказано с помощью меченной  $\text{R-N}^{15}\equiv\text{N}$  соли диазония). Кроме того, с помощью меченного азота было показано, что возможен медленный обмен между атомами азота внутри диазогруппы:  $\text{R-N}^{15}\equiv\text{N} \leftrightarrow \text{R-N}\equiv\text{N}^{15}$ .



Рассмотрим поведение солей диазония в щелочной среде:

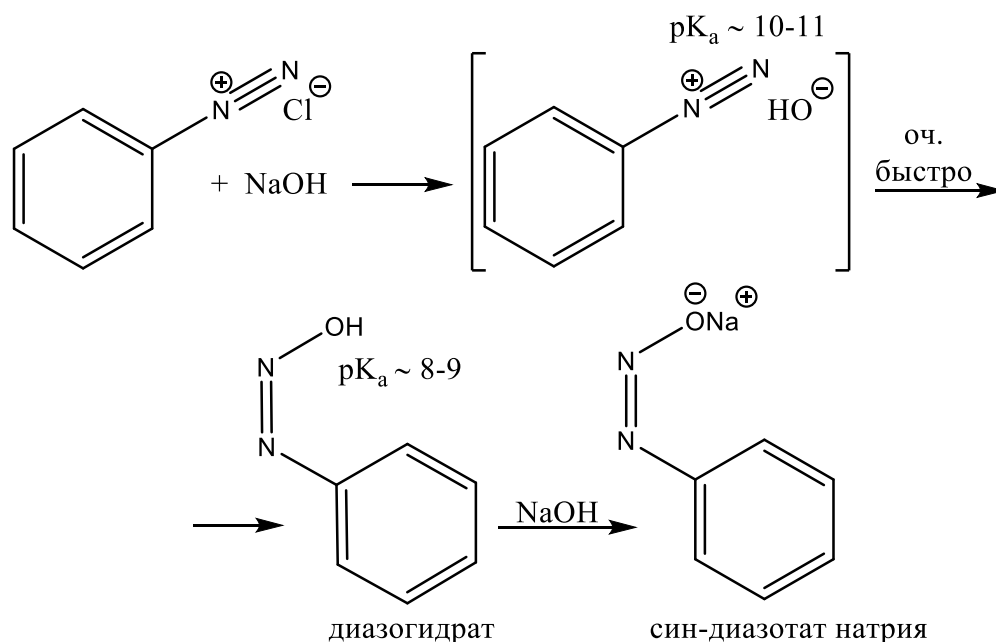


Схема 10.9. Реакции солей диазония в щелочной среде.

На первой стадии реакции образуется ионный гидроксид (существование данной ионной соли диазония в настоящий момент находится под вопросом), который быстро превращается в ковалентную соль. Гидроксильная группа под действием щёлочи депротонируется с образованием син-дизаготата, который может переходить в анти-дизаготат при нагревании.

Дизаготат – это амбидентный анион, который имеет «мягкий» (на N) и «жесткий» (на O) центры. В итоге алкилирование такими «мягкими» агентами как алкилиодид, будет идти по атому азота:

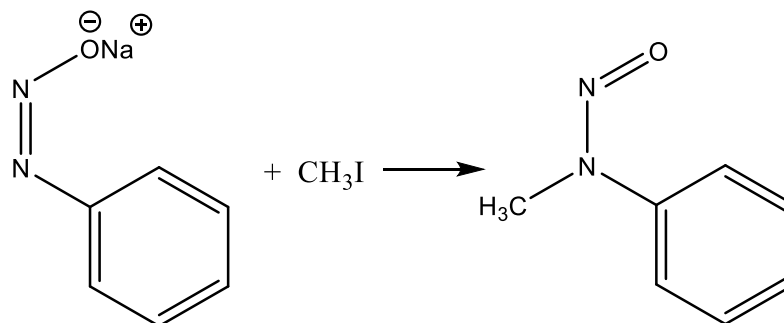


Схема 10.10. Алкилирование дизаготата натрия «мягким» электрофильным агентом.

«Жесткие» же агенты будут атаковать атом кислорода:

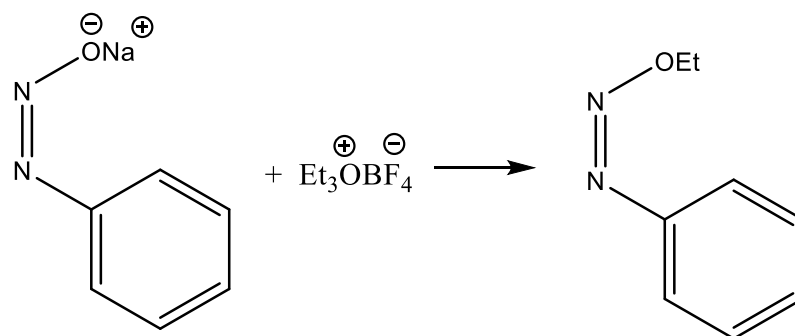


Схема 10.11. Алкилирование диазотата натрия «жестким» электрофильным агентом.

Термическое разложение солей диазония позволяет синтезировать фенолы:

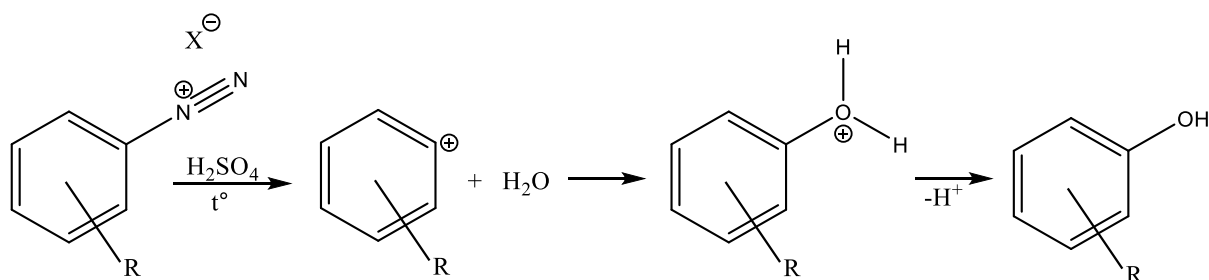


Схема 10.12. Термическое разложение солей диазония.

Важно отметить, что ввести гидроксил-ион в бензольное кольцо с помощью щёлочи нельзя, так как соли диазония в щелочной среде превращаются в диазогидраты и диазотаты (Схема 10.9.). Реакция термического разложения идёт по механизму  $S_N1$  через арил-катион, который сохраняет ароматичность. Однако этот катион неустойчив.

Энтальпия ионизации PhCl больше чем энтальпия ионизации *i*-PrCl, который не склонен к образованию катионов. Это ещё раз объясняет высокую реакционную способность арил-катиона:

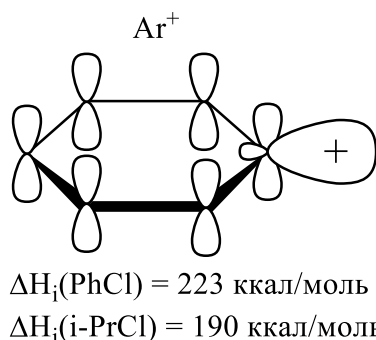


Рис. 10.2. Строение и энтальпия ионизации аил-катиона.

Сухие соли диазония, образованные комплексными анионами  $\text{BF}_4^-$  или  $\text{PF}_6^-$  нерастворимы. Их нагревание позволяет вводить фтор в ароматическую систему:

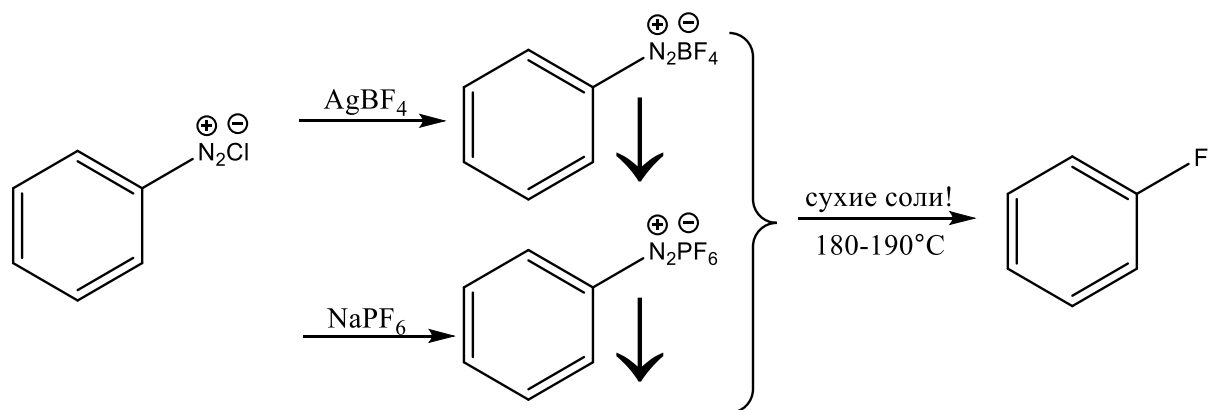


Схема 10.13. Образование нерастворимых солей диазония. Реакция Шимана.

Реакцию получения фторидов из диазосоединений называют реакцией Шимана. Важно отметить, что эта реакция с влажными солями будет приводить к протеканию побочной реакции образования фенолов.

Считается, что она протекает через арил-катион по  $\text{S}_{\text{N}}1$  механизма. Это было доказано путём добавления к реакционной смеси нитробензола. Тогда арил-катион будет взаимодействовать с *мета*-положением  $\text{PhNO}_2$ .

Кроме того, из солей диазония можно получать простые эфиры фенолов. Для реакции необходимо проводить со спиртом при  $\text{pH} \sim 1$ :

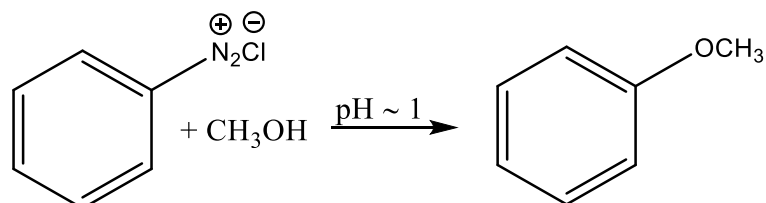


Схема 10.14. Введение алкокси-группы в ароматическую систему с помощью солей диазония.

Для введения в бензальное кольцо йода необходимо получить иодид солей диазония. Для этого реакцию диазотирования проводят с помощью  $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{SO}_4$ , чтобы избежать появления в реакционной системе других галогенид-ионов. Полученная соль диазония под действием иодида калия быстро превращается в арилиодид:

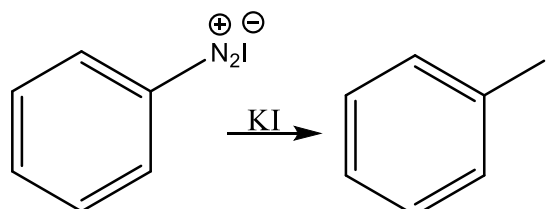


Схема 10.15. Синтеза иодида.

Реакция протекает по ион-радикальному механизму.

Получить по такой схеме бромиды и хлориды не получится: выходы будут не более 20%. Для их синтеза используется реакция Зандмейера, подразумевающая катализ солью одновалентной меди:

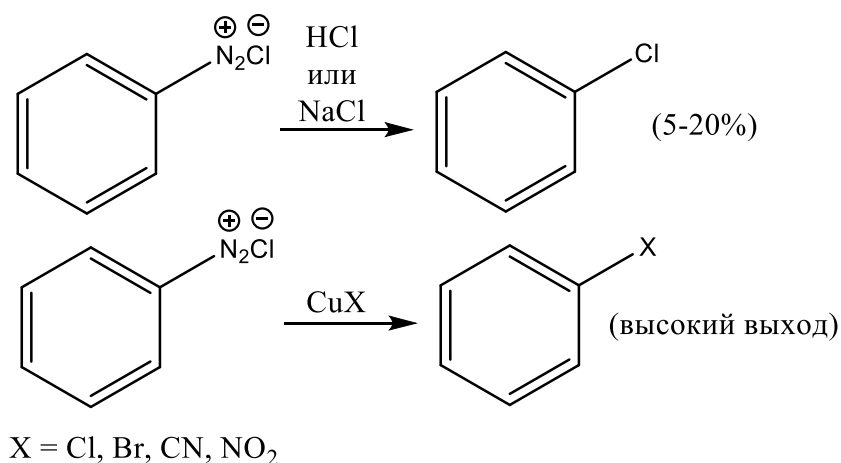


Схема 10.16. Синтез арилхлоридов (бромидов, цианидов и нитритов).

Механизм реакции Зандмейера до конца неизвестен. Однако два наиболее вероятных его варианта выглядят следующим образом:

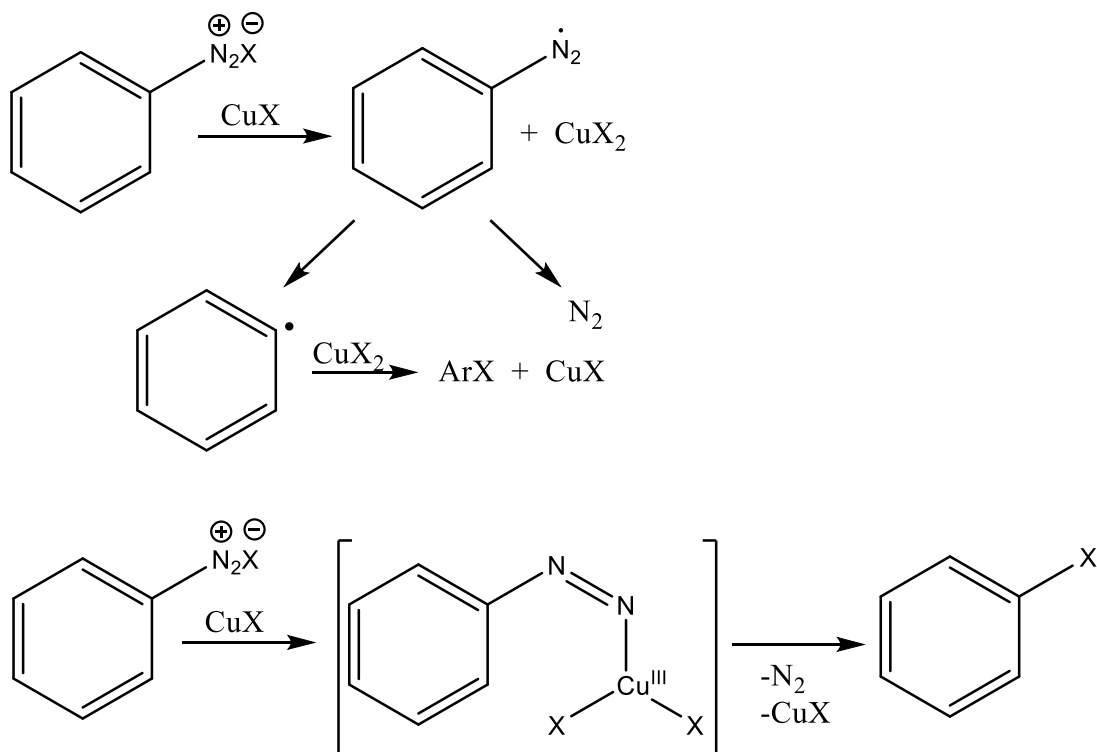


Схема 10.17. Две возможные схемы механизма реакции Зандмейера.

Рассмотрим приёмы, используемые в органическом синтезе, для проведения реакции Зандмейера:

- Для введения  $\text{NO}_2$ -группы можно использовать смесь  $\text{Cu}_{(\text{мет})} + \text{NaNO}_2$

- Для введения CN-группы можно использовать CuCN (плохо растворим) или KCN + CuCN = K[Cu(CN)<sub>2</sub>] (хорошо растворим).

С помощью солей диазония можно получать арилазиды и арилсульфиды. Арилазиды приобрели широкую популярность в быстроразвивающейся области органического синтеза - клик-химии - из-за своей способности участвовать в реакции азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC). Эта реакция позволяет ковалентно сшивать сложные органические молекулы, такие как белковые фрагменты или синтетические полимеры (Схема 10.18.).

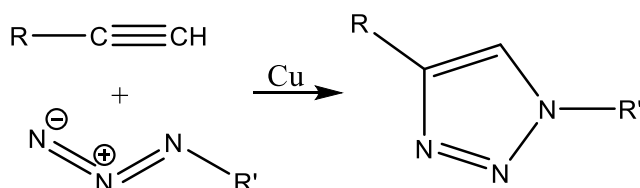


Схема 10.18. Реакция азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC).

Чтобы получить арилазиды соль диазония обрабатывают азидом натрия без катализатора с образованием неустойчивого пентазена, который при отеплении молекулы азота превращается в арилазид (Схема 10.19.).

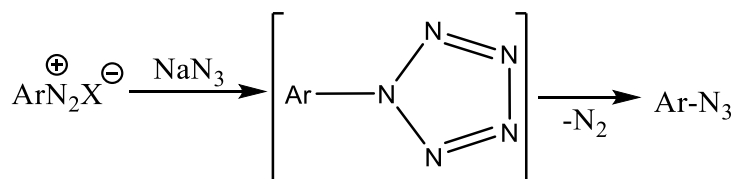


Схема 10.19. Синтез арилазида.

Арилсульфид невозможно получить с помощью KSH, так как он является сильным восстановителем, а соль диазония – сильным окислителем. Решить проблему позволяет этилксантогенат калия, который не склонен к окислению:

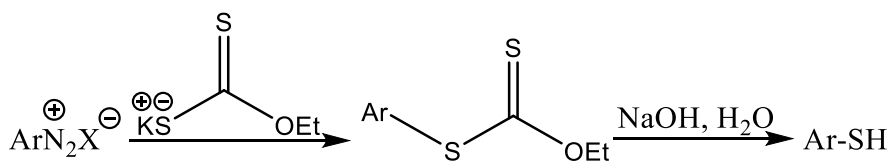


Схема 10.20. Синтез арилсульфида.

### 10.3. Реакции диазосоединений без выделения азота.

Реакция дизаосочетания позволяет получать широкий спектр красителей, в число которых входит индикатор метилоранж (Схема 10.21.).

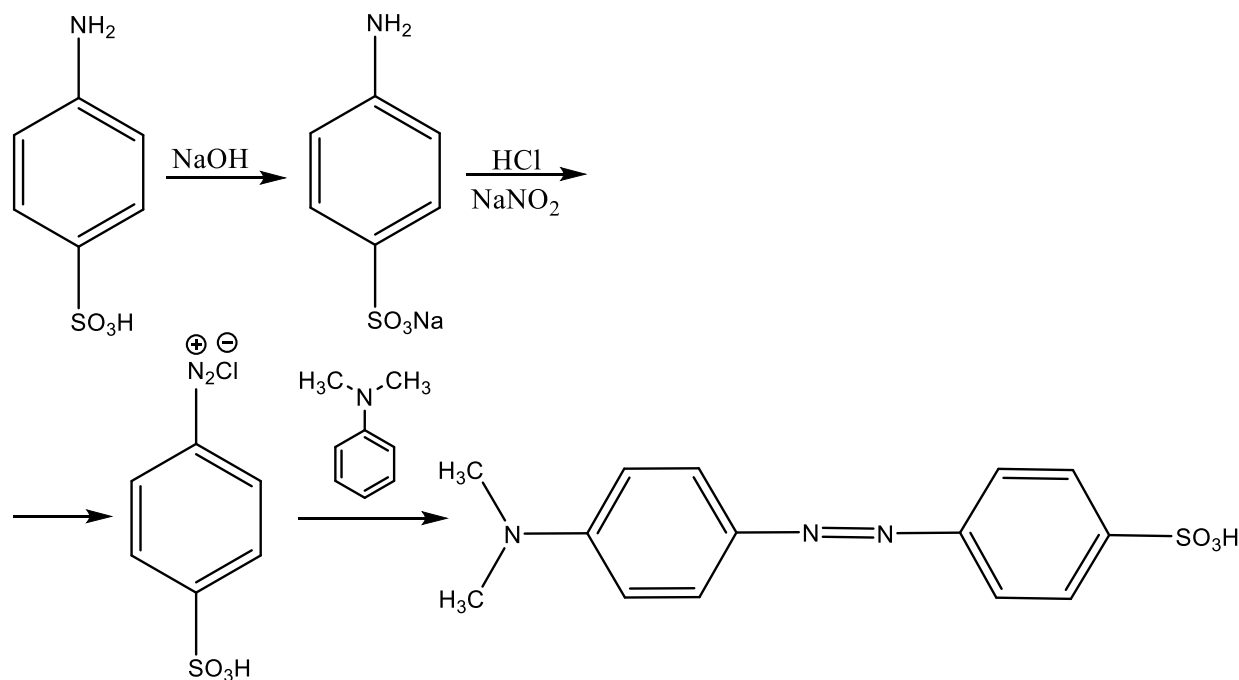


Схема 10.21. Диазосочетание с образованием метилоранжа.

Свойства метилоранжа как индикатора обусловлены изменением его окраски при образовании хиноидной структуры в кислой среде:

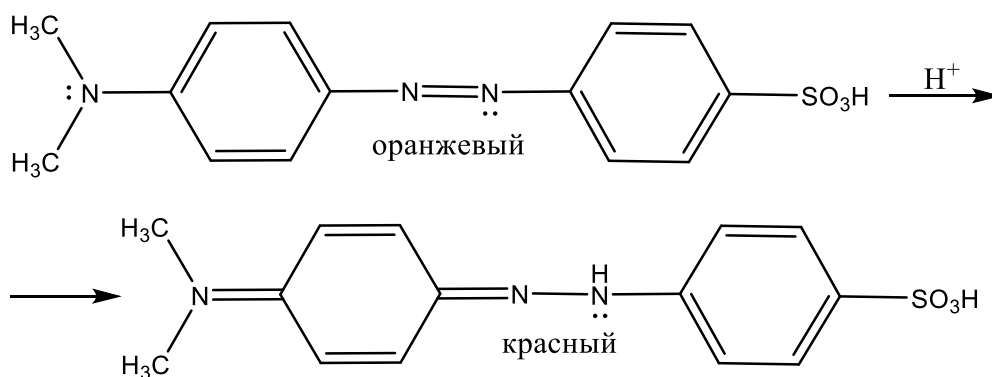


Схема 10.22. Изменение окраски метилоранжа в кислой среде.

Протонирование метилоранжа происходит и по аминогруппе, но при этом не происходит изменении окраски вещества.

Соль диазония, вступающая в реакцию азосочетания называется диазокомпонентой, а её партнёр по реакции – азокомпонентой. В качестве азокомпоненты могут выступать арилы с сильными донорными заместителями:  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -,  $\text{NH}_2$ -,  $\text{HO}$ - (с  $\text{CH}_3\text{O}$ - реакция не идёт).

В некоторых случаях положение, по которому пойдёт реакция азосочетания, определяется pH:

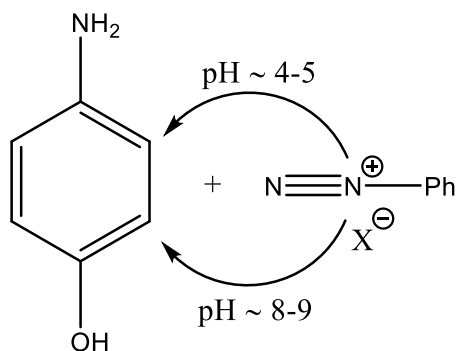


Схема 10.23. Влияние  $\text{pH}$  на ход реакции азосочетания.

Такой эффект объясняется тем, что в щелочной среде более сильным ориентантом является  $\text{O}^-$ , в то время как в кислой – аминогруппа.

## Лекции 11. Диазосоединения. Фенолы.

### 11.1. Замещение диазогруппы на Н.

Реакция замещения диазогруппы на водород протекает по радикальному механизму при взаимодействии соли диазония и спирта в слабо-щелочной среде:

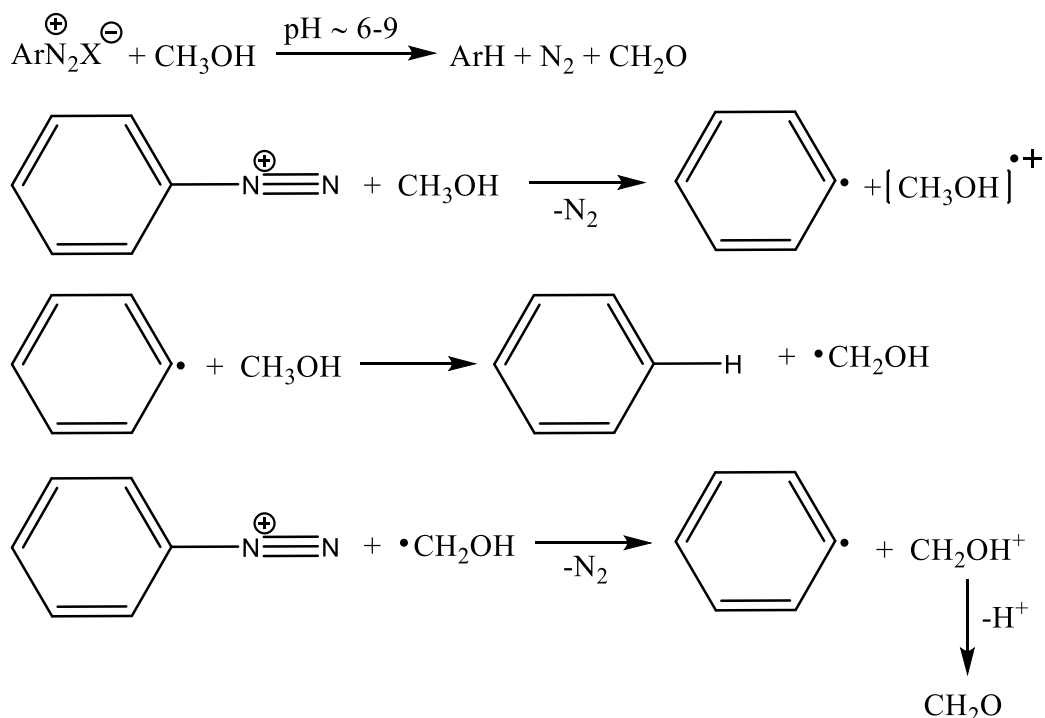


Схема 11.1. Реакция замещения диазогруппы на водород под действием спирта.

В качестве аналога спирта в данной реакции можно использовать гипофосфористую кислоту  $\text{H}_3\text{PO}_2$  (Схема 11.2.). При этом реакция протекает по схожему радикальному механизму с образованием в качестве нецелевого продукта неустойчивой метафосфористой кислоты, которая превращается в ортофосфористую кислоту.



Схема 11.2. Реакция замещения диазогруппы на водород под действием гипофосфористой кислоты.

### 11.2. Восстановление диазосоединений. Реакция Несмеянова.

#### Диарилиодинонвые соли.

Восстановить соль диазония можно до арилгидразина с помощью  $\text{NaHSO}_3/\text{Na}_2\text{SO}_3$  или  $\text{SnCl}_2$ :



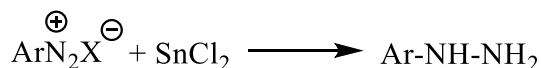
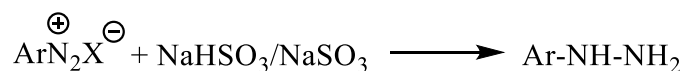


Схема 11.3. Восстановление солей диазония.

Механизм реакции восстановления выглядит следующим образом:

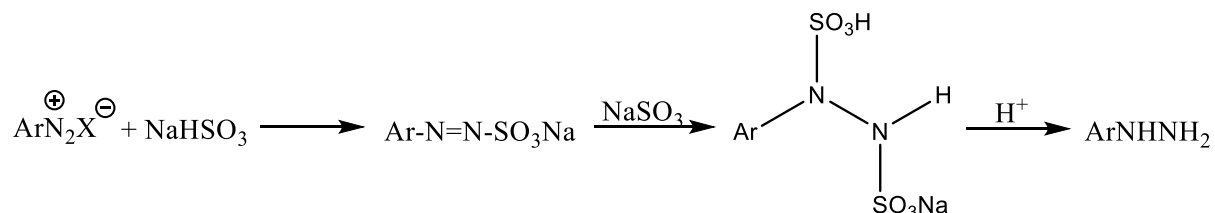


Схема 11.4. Механизм реакции восстановления.

Так как диазо-группа сильный активатор нуклеофильного замещения, реакции Зандрейера, например, реакции образования арилбромидов или иодидов сопровождаются побочными процессами, в которых галогениды в *пара*-положении тоже замещаются на нуклеофилы:

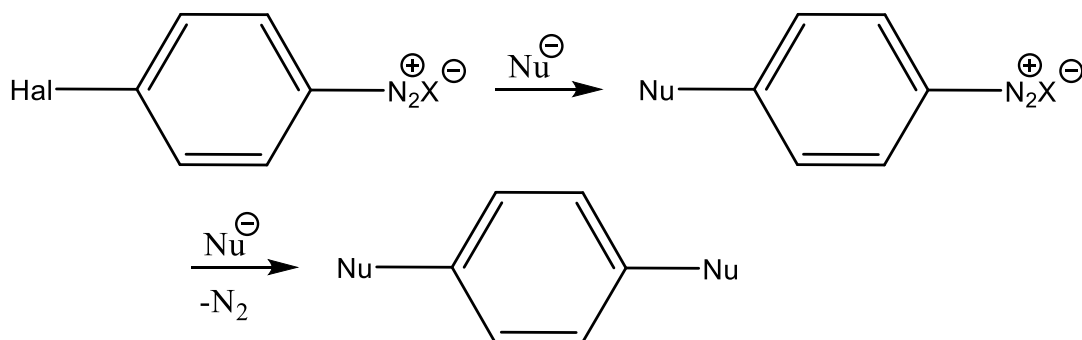


Схема 11.5. Нуклеофильное замещение в реакции Зандмейера.

При рассмотрении диазосоединений нельзя не упомянуть реакцию Несмеянова. Обычно её проводят с  $\text{HgCl}_2$ , однако можно использовать  $\text{SbCl}_3$ ,  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{PbCl}_2$  или  $\text{Pb}$ . В итоге получается комплексный анион, а после восстановления возникает связь C-Hg/Bi/Pb/Sb (Схема 11.6.).

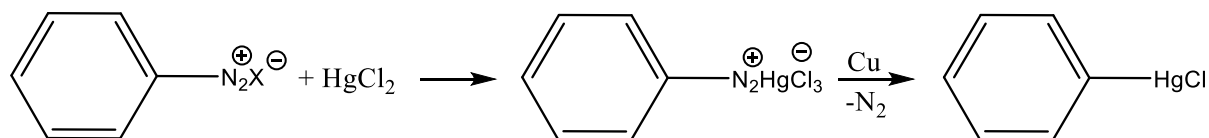


Схема 11.6. Реакция Несмеянова.

Ртутьорганические соединения позволили исследовать реакции электрофильного замещения в алифатическом ряду, однако, это не единственное возможное их применение.

Диариодониевые соли – ещё один важный класс органических ароматических соединений. Они образуются при действии ариодидида на тетрафторборат диазония.

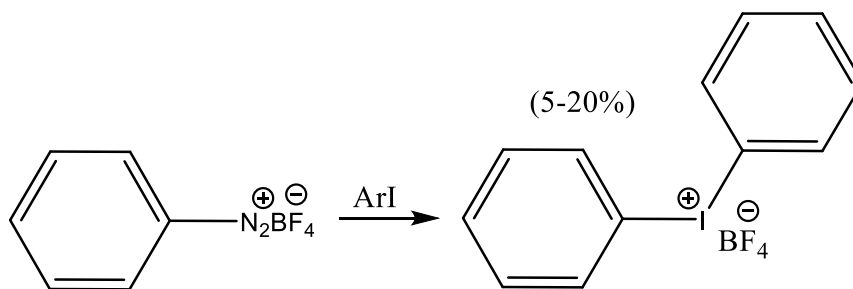


Схема 11.7. Синтез диарилиодониевой соли.

Помимо диарилиодониевых солей можно получить диарилбромониевые и хлорониевые соли в небольшом выходе. Диарилиодониевые соли позволяют легко проводить нуклеофильное замещение йода, что в случае  $\text{ArI}$  сделать сложно:

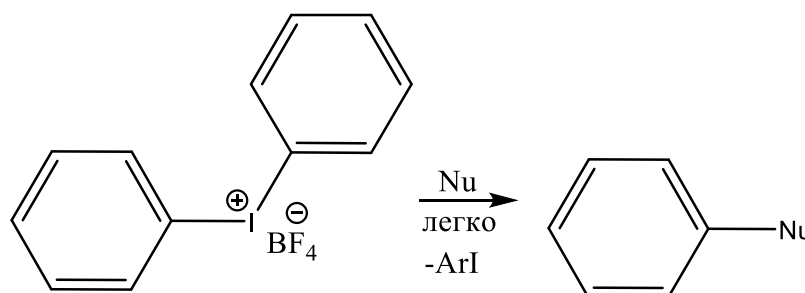


Схема 11.8. Нуклеофильное замещение в диарилиодониевых солях.

Например, с помощью диарилиодониевых солей йод может быть заменён литиевым енолятом:

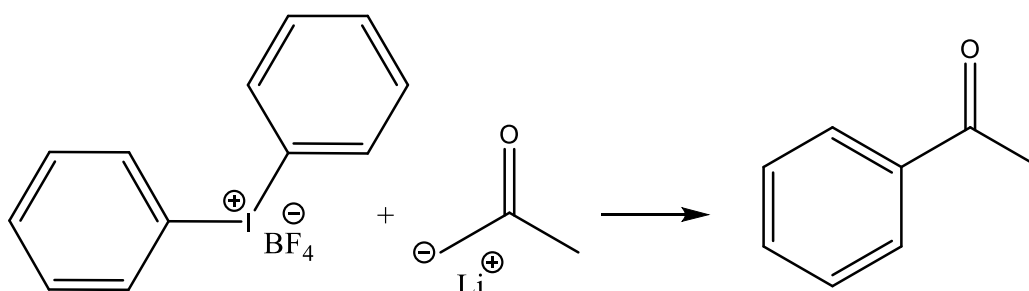


Схема 11.9. Пример нуклеофильного замещения в диарилиодониевых солях.

Диарилиодониевые соли относятся к поливалентным соединениям йода, к которым так же относятся  $\text{PhI=O}$ ,  $\text{PhICl}_2$ ,  $\text{PhI(OAc)}_2$ ,  $\text{PhIO}_2$ .

### 11.3. Диазометан.

В диазометане атом углерода нуклеофилен, что объясняет его способность вступать в реакции с электрофилами, например, с протоном.

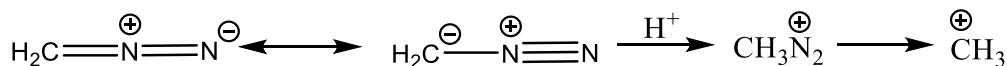


Схема 11.10. Нуклеофильные свойства диазометана.

Диазометан выступает в качестве метилирующего агента и позволяет получать метиловые эфиры кислот и спиртов:

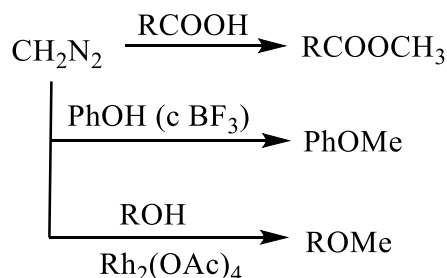


Схема 11.11. Метилирование с помощью диазометана.

Диазометан – это взрывчатый токсичный газ. Его токсичность обусловлена его способностью метилировать биополимеры. Получают диазометан из N-нитрозо-N-метилмочевины (Схема 11.12.).

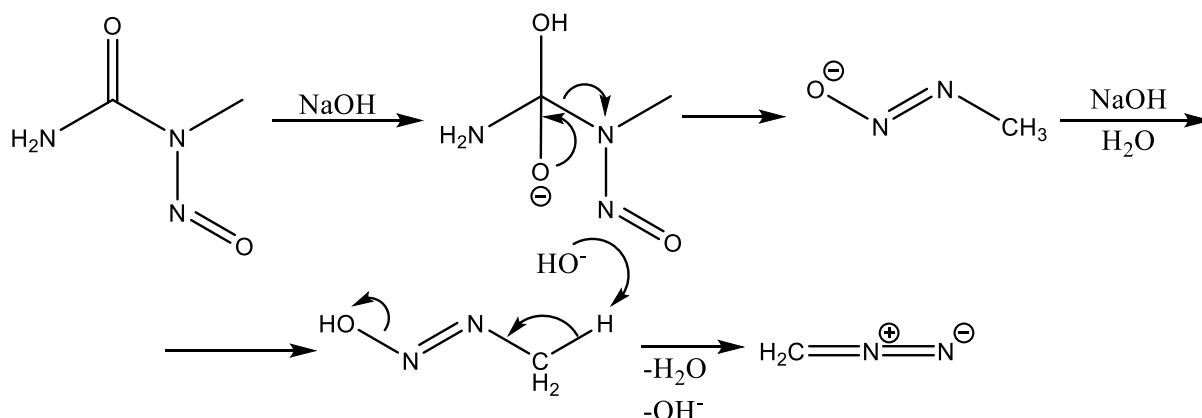


Схема 11.12. Синтез диазометана.

Диазометан (и его аналоги) реагирует с алкенами по реакции [1+2]-циклоприсоединения с образованием производных циклопропана:

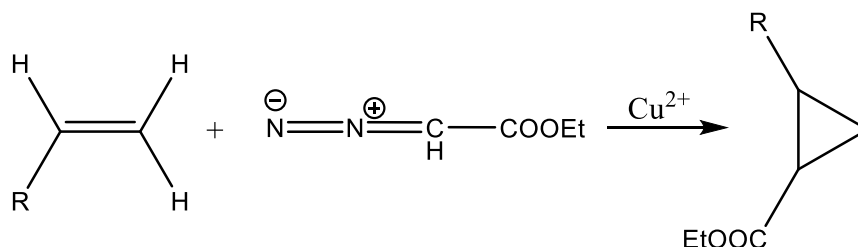


Схема 11.13. Пример реакции [1+2]-циклоприсоединения

Так как работа с диазометаном осложняется его склонностью вызваться и токсичностью, в органической практике принято использование более безопасных аналогов, например, этилового эфира глицина.

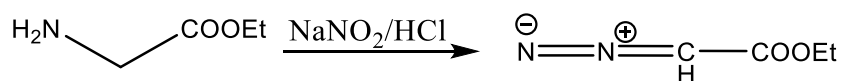


Схема 11.14. Этиловый эфир глицина как аналог диазометана.

Реакция с диазометиом не стереоселективна, однако, в присутствии катализаторов можно избирательно получать определённый набор изомеров.

Особый интерес представляют реакции диазометана с кетонами, которая позволяет вводить  $-\text{CH}_2-$  группу в  $\alpha$ -положение относительно карбонильной группы:

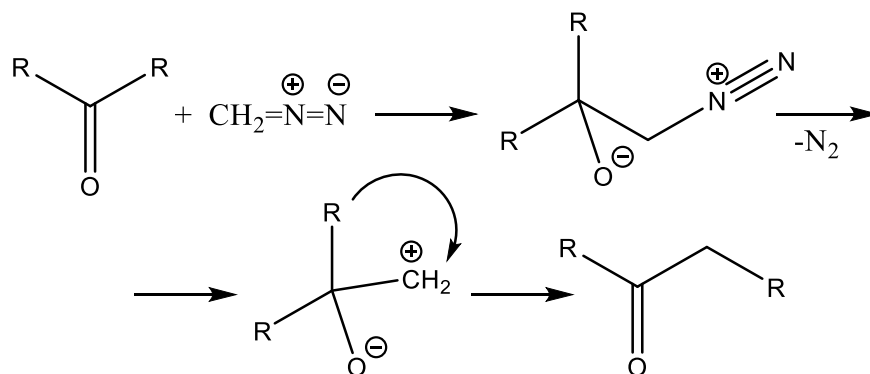


Схема 11.15. Реакция диазометана с кетоном.

Недостатком такого метода наращивания цепи является то, что он пригоден исключительно для симметричных кетонов, так как в противном случае получается смесь продуктов реакции.

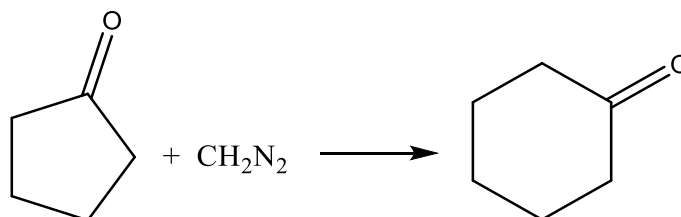


Схема 11.16. Реакция диазометана с пентаномом.

Кроме того, реакция с кетонами сопровождается побочными процессами:

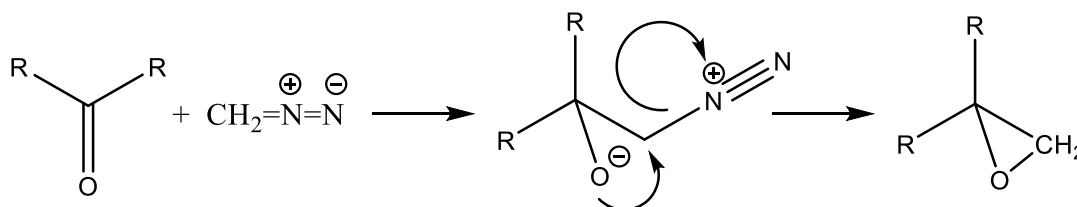


Схема 11.17. Побочный процесс реакции диазометана с кетоном.

С альдегидами же диазометан реагирует с образованием метилкетона:

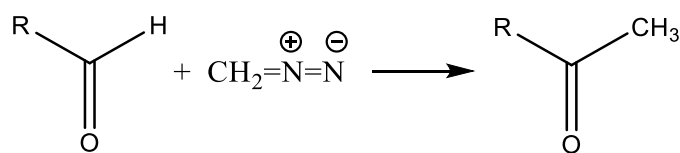


Схема 11.18. Реакция диазометана с альдегидами.

#### 11.4. Свойства фенолов.

Кислотность фенолов ( $pK_a \sim 9-10$ ) существенно выше, чем у спиртов. Введение электроноакцепторных заместителей повышает кислотность фенолов.

Кроме того, фенолы могут находиться в состоянии таутомерного равновесия, при этом равновесие сильно смещено в сторону фенольной формы:

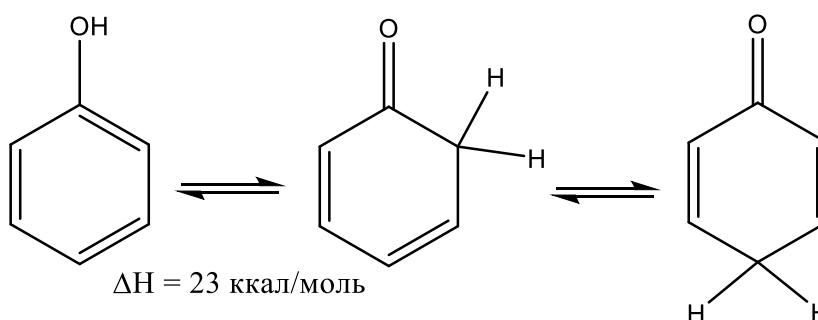


Схема 11.19. Таутомерное равновесие фенола.

Однако для некоторых фенолов енольная форма оказывается более выгодной чем фенольная:

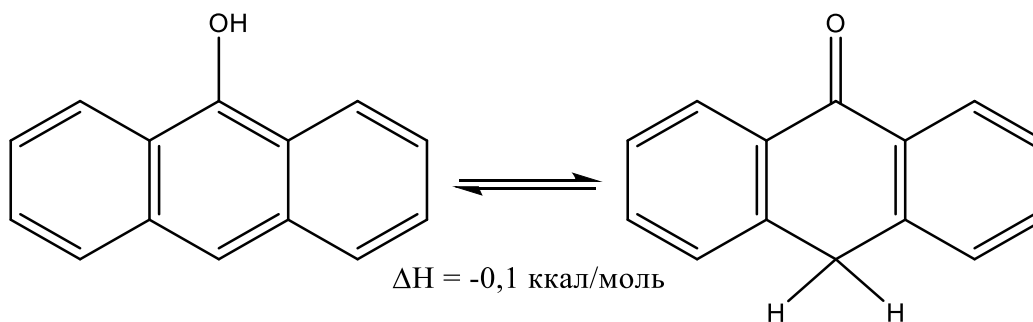


Схема 11.20. Таутомерное равновесие гидроксикантоцена.

Рассмотрим реакции синтеза сложных эфиров фенолов. Для этих целей нельзя брать кислоту и кислотный катализатор. Вместо них используются более сильный ацилирующие агенты, такие как хлорангидриды или ангидриды.

Электрофильное замещение в феноле под действием сильных электрофилов идёт в *пара*- и *орто*-положения, однако, например, реакция нитрования сопровождается образованием чёрной смолы из побочных продуктов реакции.

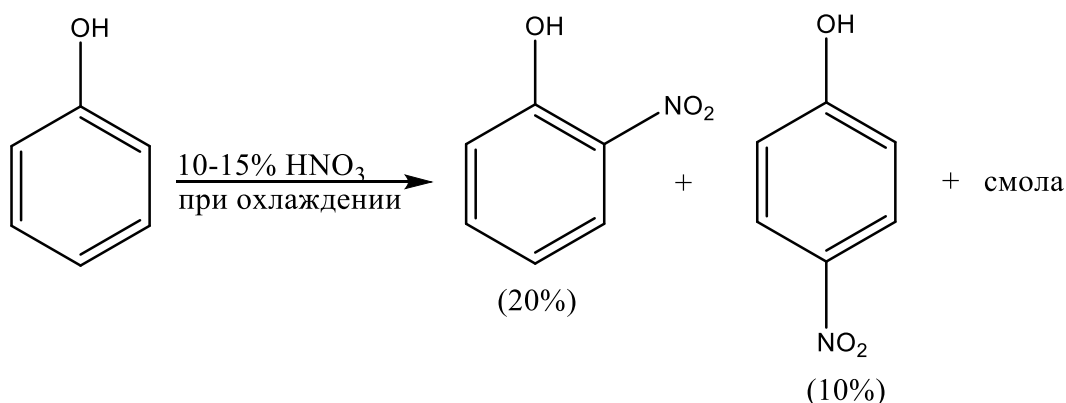


Схема 11.21. Нитрование фенола.

*Орто*- и *пара*-изомеры разделяются перегонкой с паром, так как *орто*-нитрофенол образует внутримолекулярную водородную связь, а *пара*-нитрофенол – межмолекулярную. Фенолята *орто*- и *пара*-бензолов имеют более тёмную окраску чем их кислоты, так как при появлении  $\text{O}^-$  в кольце приводит к образованию хиноидной структуры:

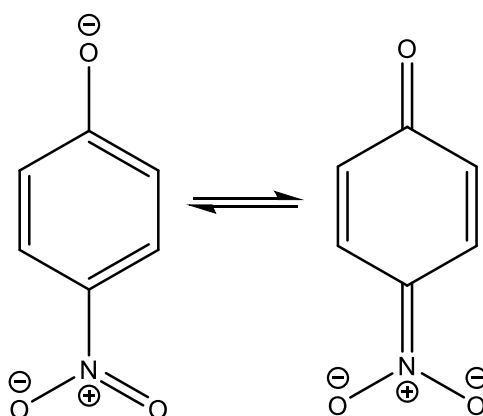


Схема 11.22. Образование хиноидной структуры в *пара*-нитрофеноле.

Так, в кислой среде оба изомера бесцветны, а в щелочной *орто*-изомер имеет тёмно-оранжевую окраску, а *пара*-изомер – жёлтую.

Тринитрофенол – это бризантное (не взрывается при нагревании или ударе) взрывчатое вещество. Для взрыва такого вещества необходим инициатор.

Сульфирование фенола в зависимости от температуры протекает с образованием разных соотношений *пара*- и *орто*-изомеров. Более того, сульфирование позволяет ввести не более двух сульфо-групп в бензольное кольцо (Схема 11.23.).

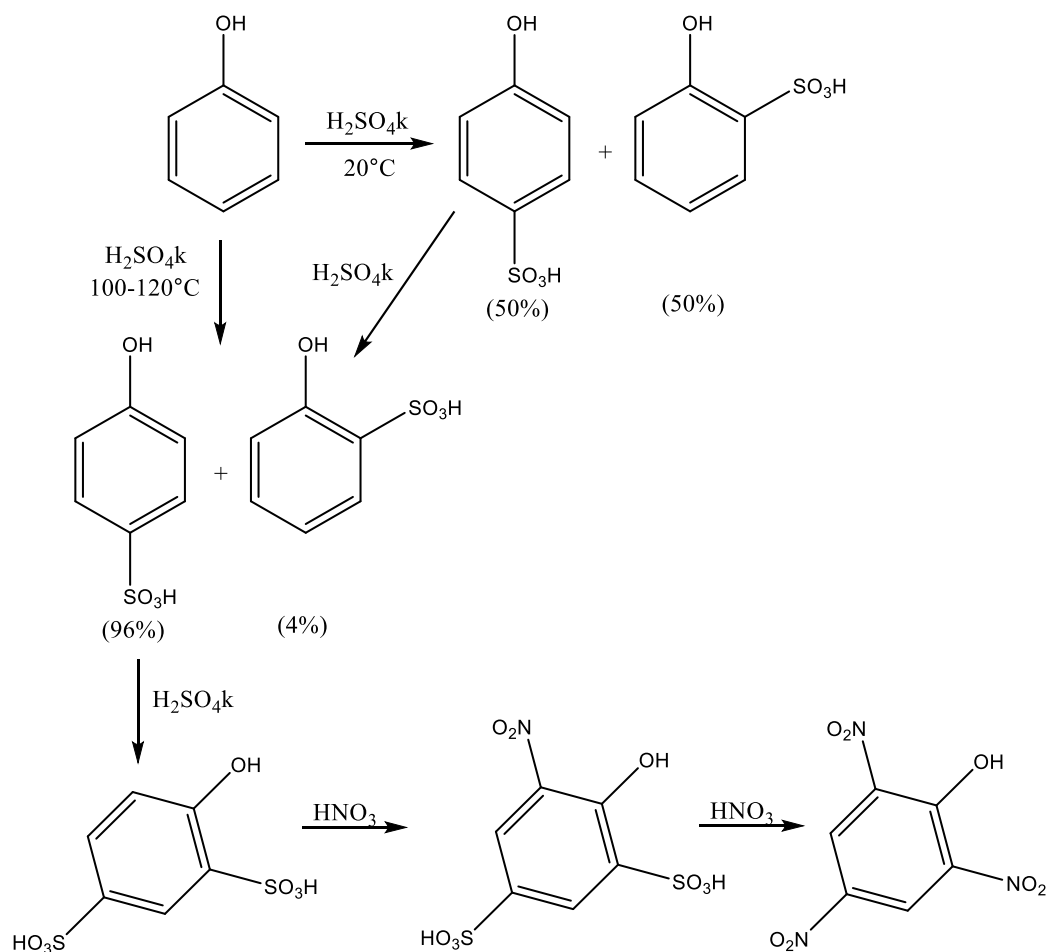


Схема 11.23. Синтез тринитрофенола.

Бромирование фенола бромной водой приводит к образованию трибромфенола:

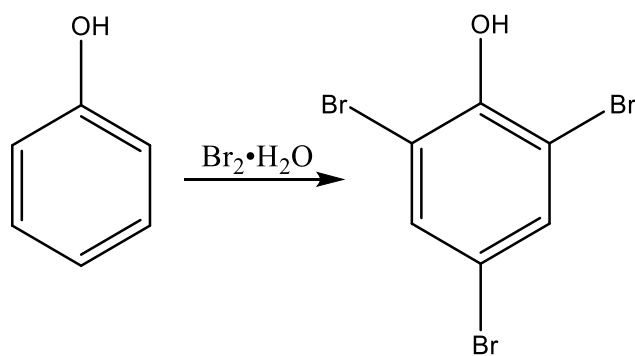


Схема 11.24. Бромирование фенола бромной воды.

Чтобы получить монобромпроизводное можно взять  $\text{Br}_2$  в концентрированной  $\text{HBr}$  или  $\text{Br}_2$  и  $\text{PhOH}$  в  $\text{CS}_2$ . Однако лучше всего в целях использовать диоксандибромид. Связано это с тем, что в воде образуется фенолят-ион, которого нет в концентрированной  $\text{HBr}$  и сероуглероде ( $-\text{O}^-$  более сильный активатор чем  $-\text{OH}$ ).

В избытке водного раствора брома образуется тетрабромфенол, который является продуктом окисления трибромфенола. Чтобы из тетрабромфенола получить трибромфенол нужно использовать восстановитель, например,  $\text{NaHSO}_3$ :

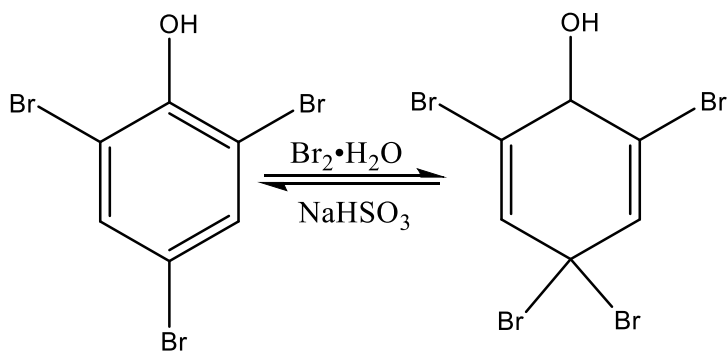


Схема 11.25. Образование тетрабромфенола.



## Лекция 12. Фенолы. Хиноны.

Отметим пару моментов в номенклатуре фенолов. Метилфенолы носят тривиальное название кризолы, *орто*-дигидроксибензол – пирокатехин, *мета*-дигидроксибензол – резорцин, *пара*-дигидроксибензол – гидрохинон.

Все фенолы обладают запахом и дезинфицирующими свойствами. Раствор PhOH в воде раньше назывался «карболкой» и использовался для очистки канализации.

### 12.1. Реакция Фиделя-Крафтса.

Нельзя использовать хлористый алюминий для фенолов, так как он способен образовывать комплекс с гидроксильной группой. При этом на кислороде возникает частично положительный заряд и донорные свойства гидроксильной группы сойдут на нет.

Для того, чтобы обойти это препятствие используется изо-пропанол и  $\text{BF}_3$  или эфферат трёхфтористого бора (удобнее чем фторид бора, так как это жидкость, а не газ) (Схема 12.1.).

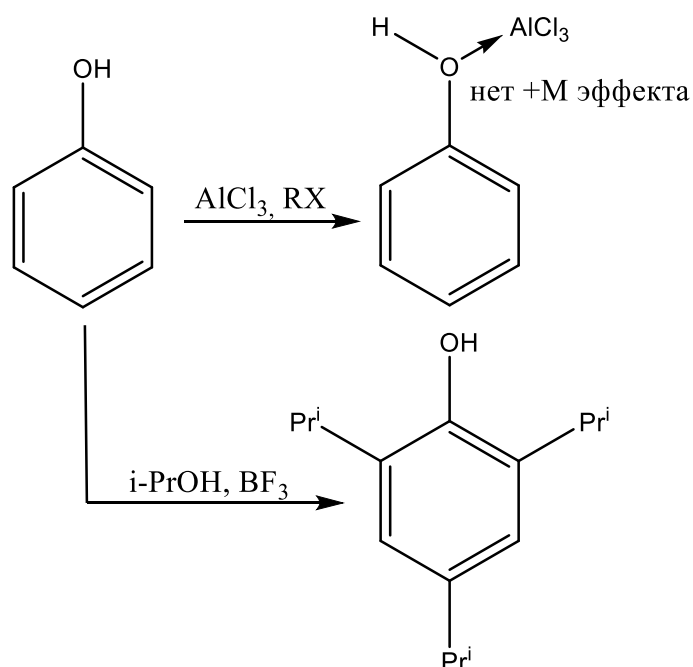


Схема 12.1. Реакция Фиделя-Крафтса для фенолов.

Вместо  $\text{AlCl}_3$  так же можно использовать соляную кислоту или хлорид цинка. Доказано же образование комплекса было с помощью выделения хиноидной структуры, связанной с хлоридом алюминия:

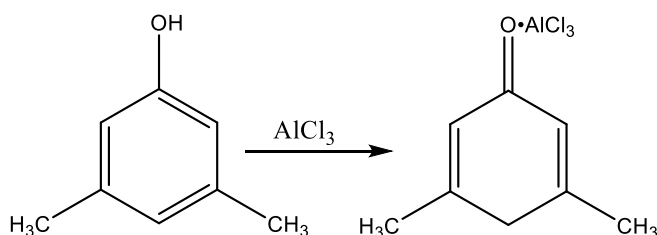


Схема 12.2. Образование комплекса фенола с хлоридом алюминия.

Фенолы не могут быть проацилированы по Фриделю-Крафтсу ни в присутствии, ни в отсутствие хлоридов, так как хлористый ацетил при любых условиях будет ацилировать фенол по кислороду:

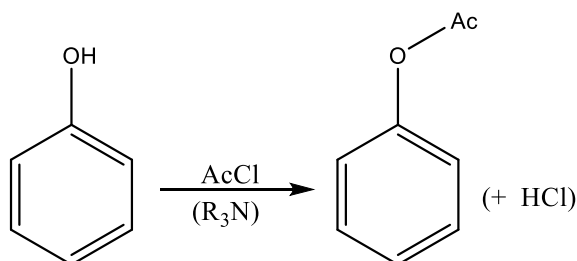


Схема 12.3. Ацилирование фенола по Фриделю-Крафтсу.

Однако стоит отметить, что полученные таким образом сложные эфиры при нагревании в присутствии хлорида алюминия превращаются в *орто*-ацетилфенолы:

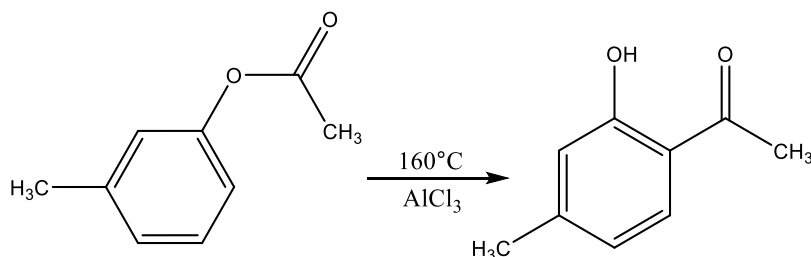


Схема 12.4. Образование *орто*-ацетилфенолов при нагревании в присутствии хлорида алюминия.

Добавление к сложному эфиру нитробензола при комнатной температуре приводит к образованию пара-ацетилфенолов:

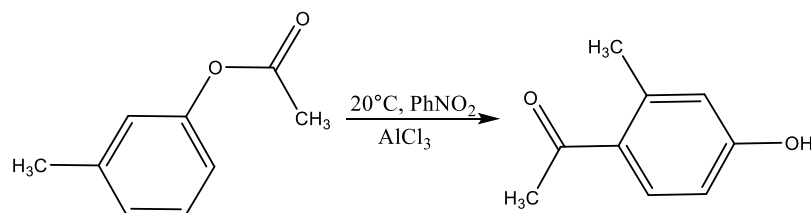


Схема 12.5. Образование пара-ацетилфенолов в присутствии хлорида алюминия и нитробензола.

Перегруппировки сложных эфиров фенолов с образованием *орто*- и *пара*-ацетилфенолов называются перегруппировками Фриса. Механизм перегруппировки межмолекулярный: ацилирование исходной молекулой другой молекулой сложного эфира в *орто*- или в *пара*-положение. Предполагается, что при нагревании в жёстких условиях образуется смола, из которой перегонкой с паром можно выделить *орто*-производное, а в щадящих условиях смола не образуется и можно выделить *пара*-изомер.

### 12.2. Формилирование фенолов по Реймеру-Тиману.

Формилирование по Реймеру-Тиману позволяет вводить формильную группу СНО в бензольное кольцо. Расписать механизм реакции можно в нескольких вариантах, однако важно понимать, что после присоединения дихлоркарбена к феноляту происходит не внутримолекулярная, межмолекулярная миграция протона, что было доказано с помощью D<sub>2</sub>O. К образованию же формильной группы приводит присоединение гидроксильной группы и отщепление соляной кислоты:

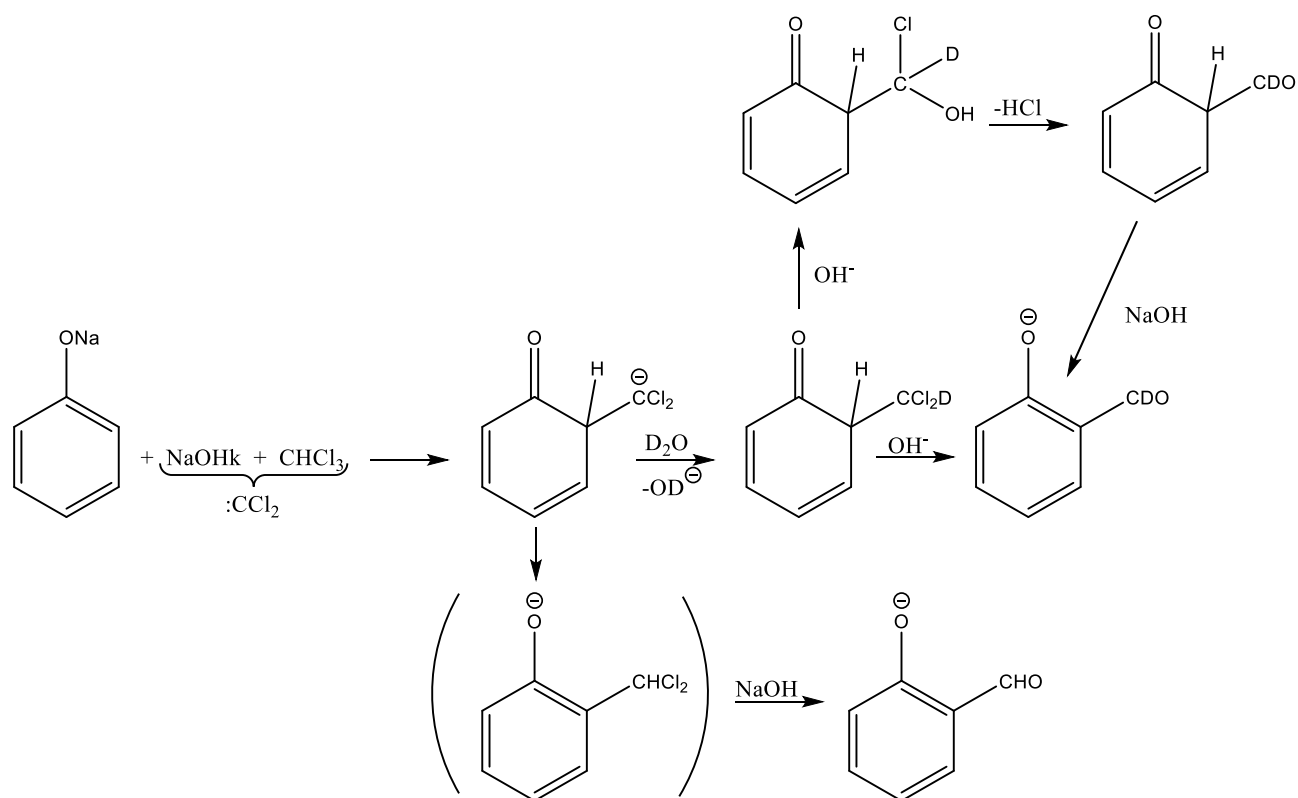


Схема 12.6. Формилирование фенолов по Реймеру-Тиману.

Формилирование по Реймеру-Тиману – это неудобная реакция, так как оно приводит к введению формильной группы с очень низкими выходами (*орто*-формил – 20-30%, *пара*-формил ~ 10%). Преобладание *орто*-изомера обусловлено образованием хелатов с натрием.

Формилирование триметилфенола приводит к образованию хиноидной структуры, которая может быть выделена из реакционной смеси:

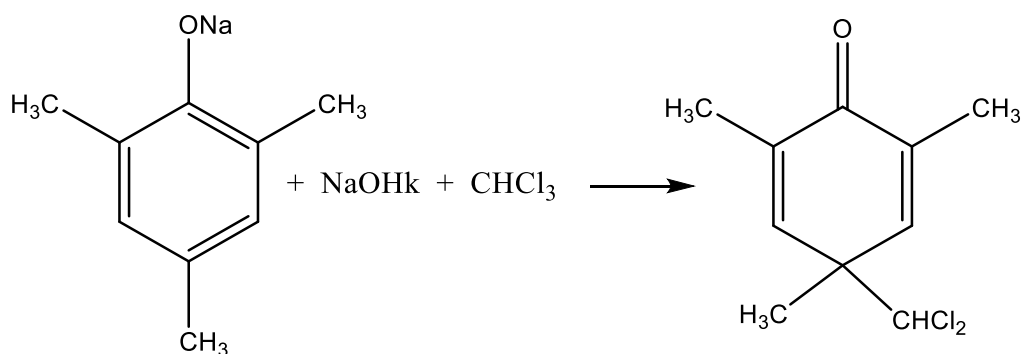


Схема 12.7. Формилирование триметилфенола.

### 12.3. Ацилирование фенолов по Кольбе.

Ацидирование фенолов по Кольбе предполагает использование в качестве ацилирующего агента ангидрида угольной кислоты – углекислого газа (Схема 12.8.). Это очень слабый ацилирующий агент, который способен вступать в реакцию только с бензольным кольцом, активированным таким сильным донором как  $\text{O}^-$  группа.

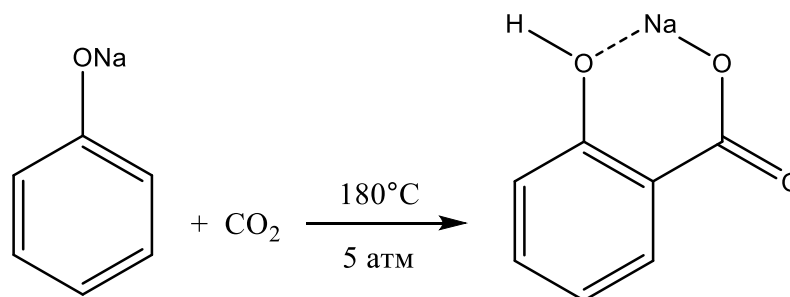


Схема 12.8. Ацилирование фенолята натрия по Кольбе.

Образующийся шестичленный хелат образуется только в случае с натрем, так как он подходит по размеру. Если же взять калиевый фенолят, то ацилирование пойдёт по *пара*-положению:

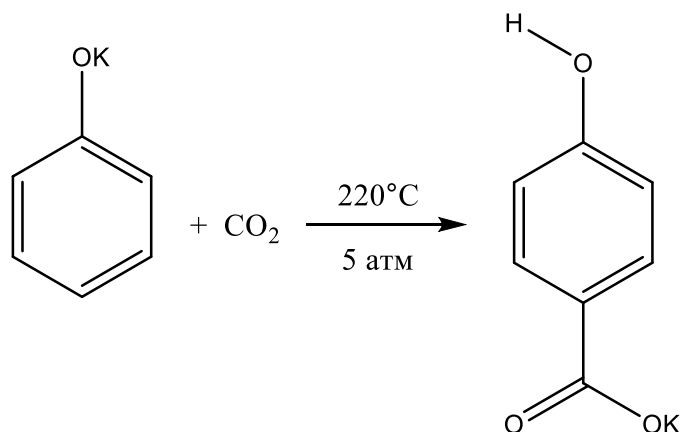


Схема 12.9. Ацилирование фенолята калия по Кольбе.

В контексте образования хелатов натрия стоит сказать, что натриевая соль *пара*-гидроксibenзойной кислоты при нагревании склонна к превращению в *орто*-гидроксibenзойную кислоту. Наоборот, калиевая соль *орто*-гидроксibenзойной кислоты (или салициловой кислоты) при нагревании превращается в *пара*-гидроксibenзойную кислоту:

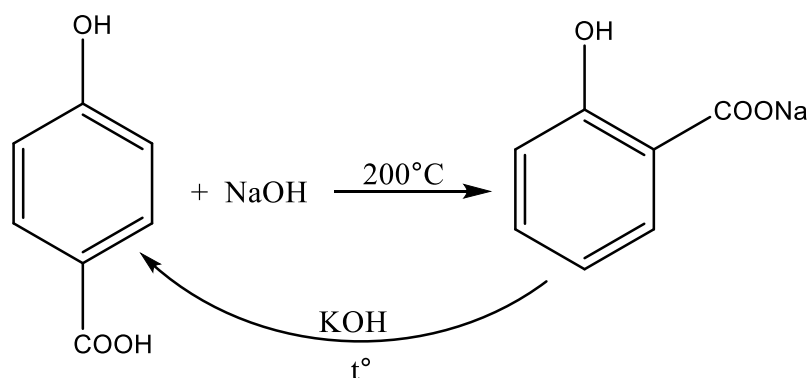


Схема 12.10. Миграция карбоксильной группы в калиевых и натриевых гидроксibenзойных кислотах.

#### 12.4. Свойства фенолов. Синтез простых эфиров.

Метилловый эфир фенола, называемый анизол, может быть получен по реакции фенолята натрия с диметилсульфатом:

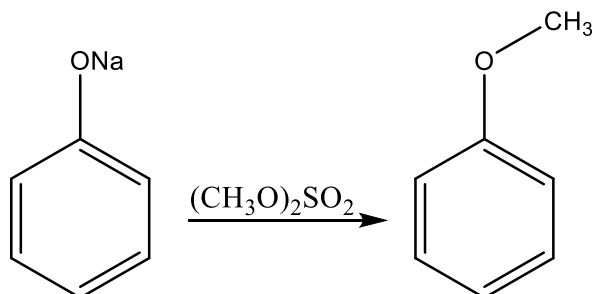


Схема 12.11. Синтез анизола.

Диметилсульфат при стоянии превращается в монометилсульфат, который понижает pH реакционной смеси, что приводит к низким выходам анизола.

Немаловажную роль в химии фенолов играет синтез аллиловых эфиров фенола. Важно отметить, что алкилирование фенолятов галогеналлилами приводит к образованию смеси продуктов О- и С-алкилирования:

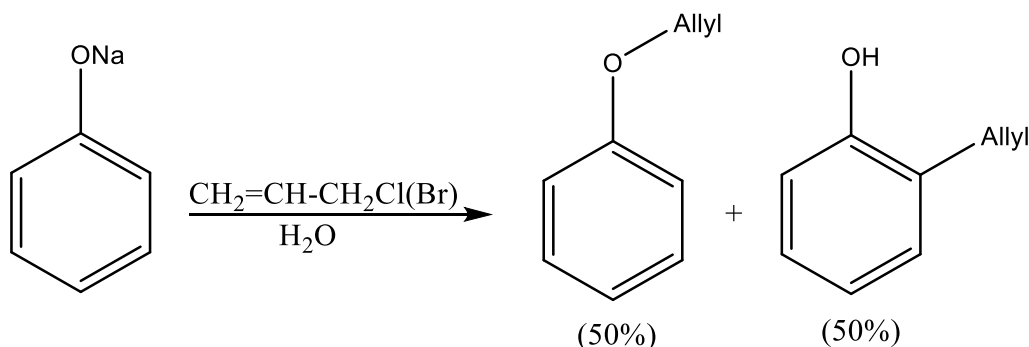


Схема 12.12. Алкилирование фенолята натрия аллилхлоридом (бромидом).

Такая же реакция в ацетонитриле приводит к образованию только О-изомера из-за сольватации иона натрия в этом растворителе. В гексане же реакция идёт с образованием С-изомера:

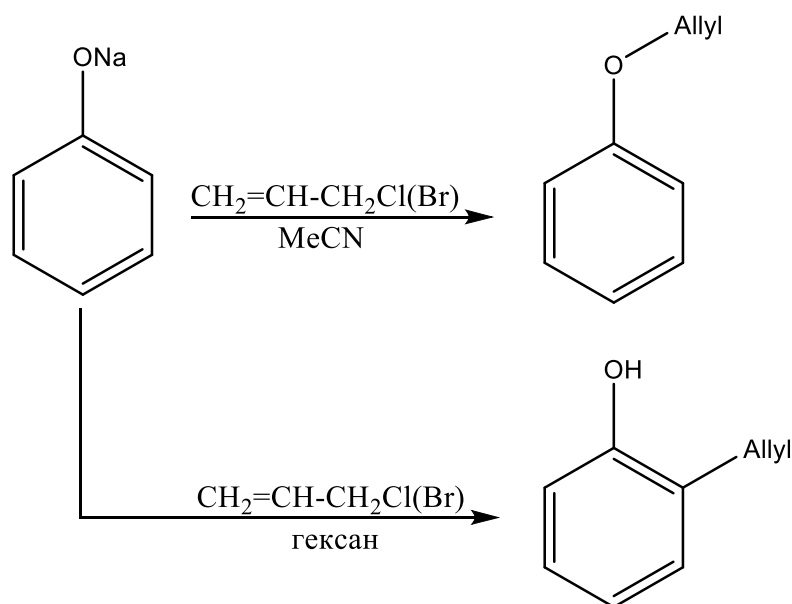


Схема 12.13. Алкилирование фенолята натрия аллилхлоридом (бромидом) в ацетонитриле и гексане.

Реакция по атому углерода можно рассматривать как алкилирование активированного арена алкилгалогенидом в *орто*-положение.

Многие производные фенолов и хинолов входят в состав многих природных соединений, обладающих окраской (Рис. 12.1.). Например, они являются частью антиоксидантов и флаваноидов. Так, руцитин – это витамин Р, а производные флавонов

с сахаром – это антоцианины, растворимые в воде вещества, придающие окраску цветам. Многие антоцианы чувствительны к pH среды и меняют окраску в зависимости от кислотности.

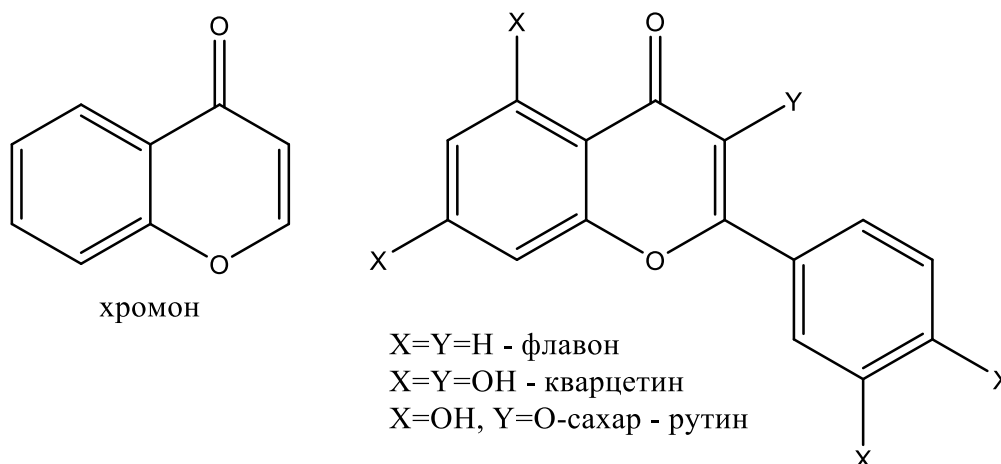


Рис. 12.1. Соединения, в состав которых входят производные фенолов и хинолов.

Ещё одной важной реакцией в химии фенолов является перегруппировка Кляйзена, представляющая собой согласованную [3+3]-σ-тропную перегруппировку аллиловых эфиров фенола:

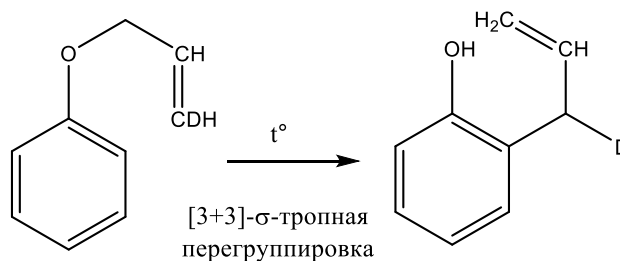


Схема 12.14. Перегруппировка Кляйзена.

В случае аллиловых эфиров фенолов, в которых оба *орто*-положения заняты, перегруппировка Кляйзена протекает с образованием *пара*-аллилфенола:

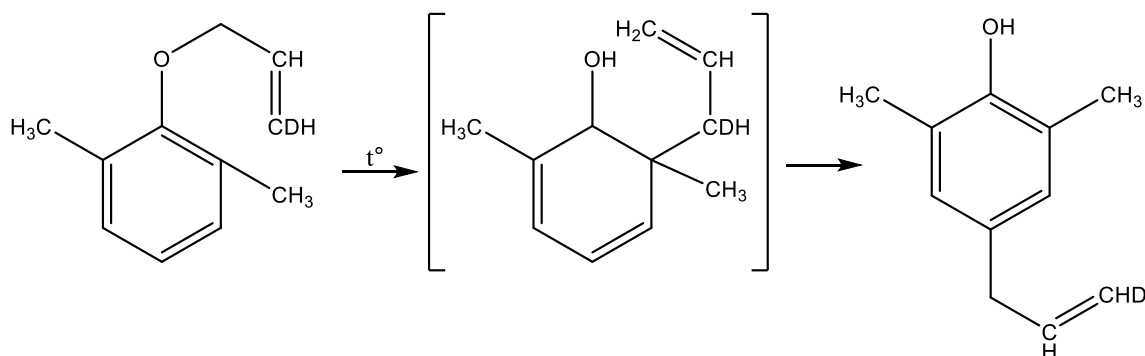


Схема 12.15. Перегруппировка Кляйзена в пара-положение.

Окисление фенола кислородом протекает через образование радикала:

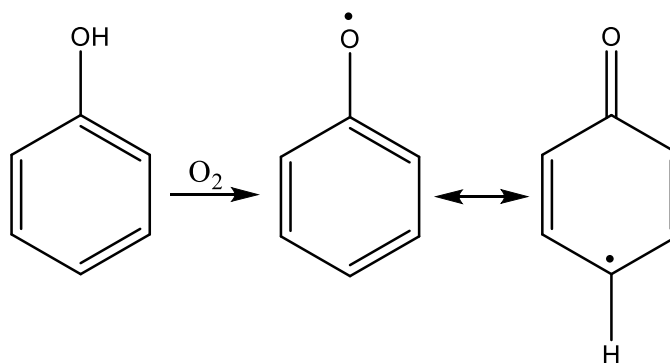


Схема 12.16. Окисление фенола.

На этом процессе основано действие антиоксидантов, которые взаимодействуют с активными формами кислорода. Так, в химическое промышленность используется ионол, который добавляется в сливочное масло для предотвращения окисления жиров:

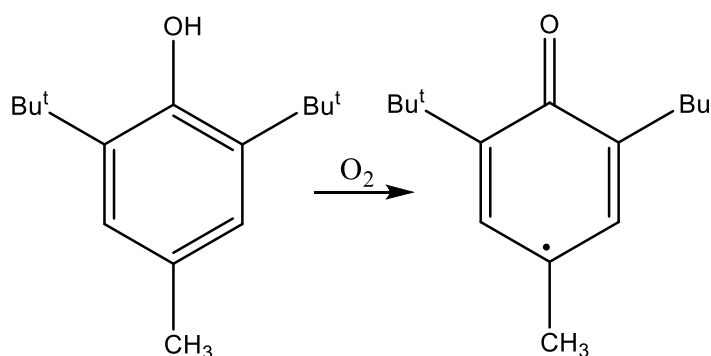


Рис. 12.2. Ионол.

Долгое время получение аминов из фенолов и фенолов из аминов юбыло возможно только для нафтолов:



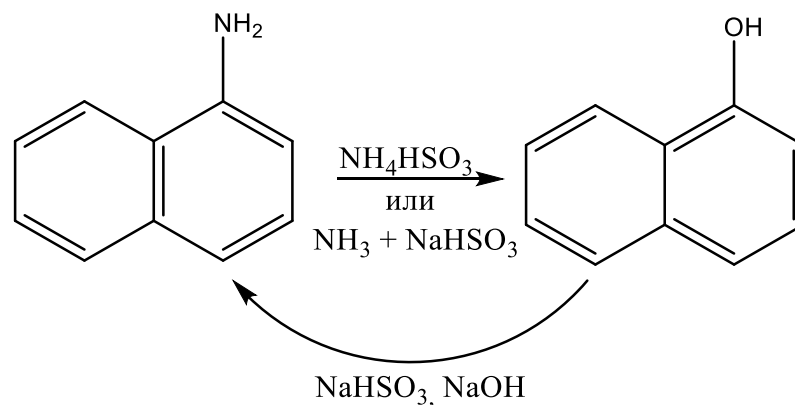


Схема 12.17. Реакции образования аминов из нафтолов, и нафтолов из аминов.

Однако в настоящий момент такие процессы могут быть реализованы и для фенолов и анилинов благодаря реакции Бухвальда-Хартвига.

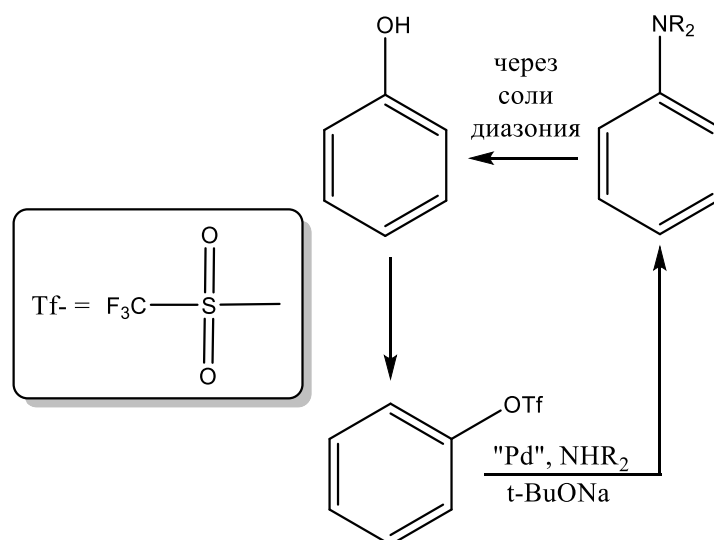


Схема 12.18. Реакции Бухвальда-Хартвига.

### 12.5. Синтез фенолов.

Получить получать фенолы и дигидроксibenзола можно следующими методами:

- Сплавление натриевой соли дисульфобензола в кислой среде:

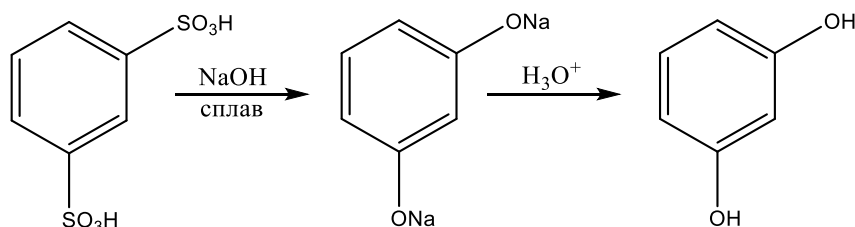


Схема 12.19. Синтез дигидроксibenзола из дисульфобензола.

- Гидролиз арilгалогенидов:

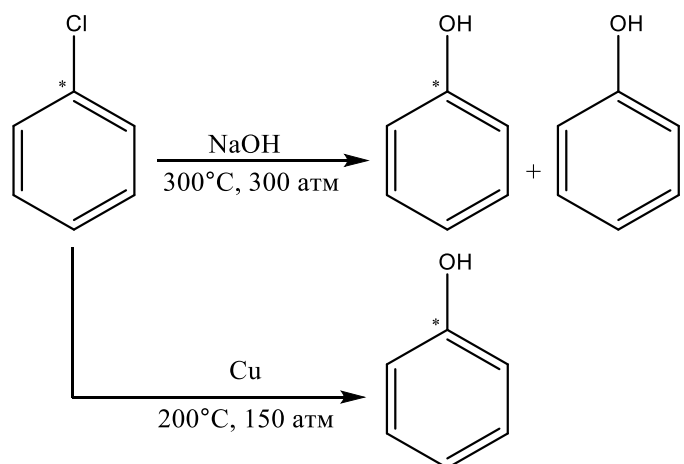


Схема 12.20. Гидролиз арилхлорида в присутствии и отсутствии меди.

Гидролиз в отсутствие солей протекает по механизму «отщепления-присоединения», что доказывает миграция метки. В случае медного катализа механизм иной. Выходы в случае медного катализа выше.

- Из солей диазония.
- Кумольный метод:

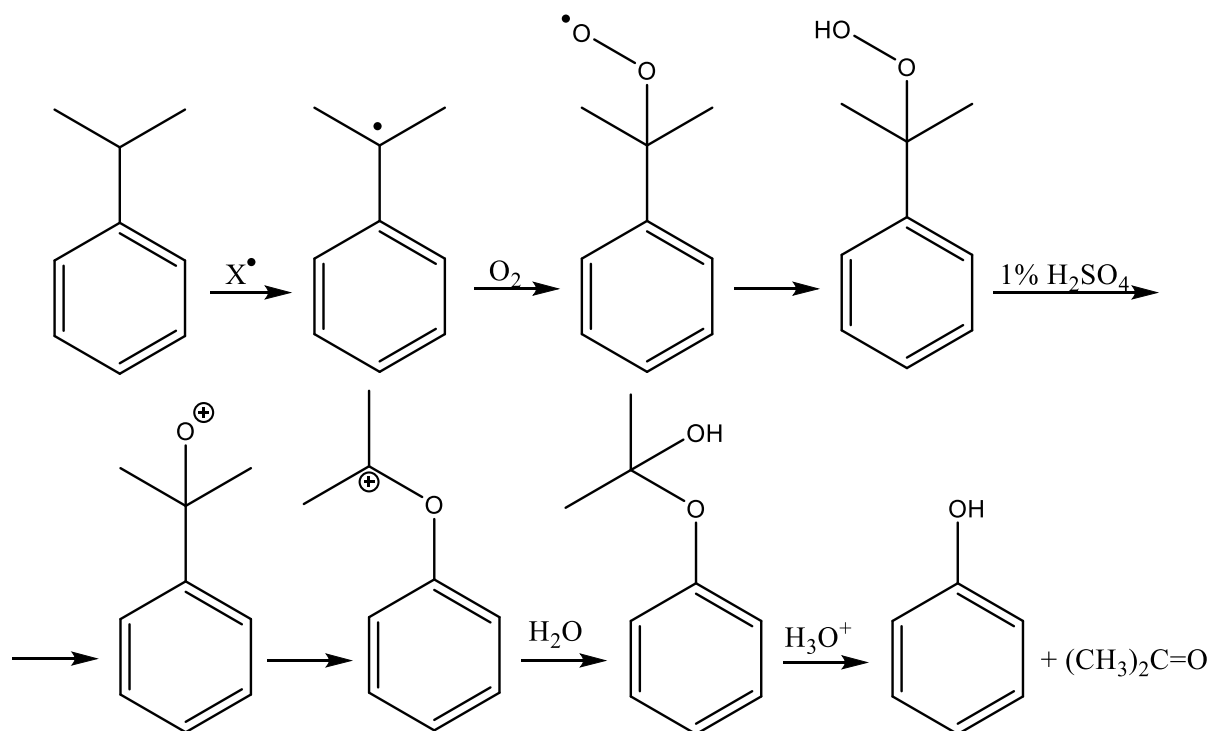


Схема 12.21. Кумольный метод синтеза фенолов.

Из фенола в промышленности получают циклогексанол, из которого синтезируют циклогексанон. Из последнего получают оксим и далее капролактam.

- Гидроксирование активных аренов по Фентону:

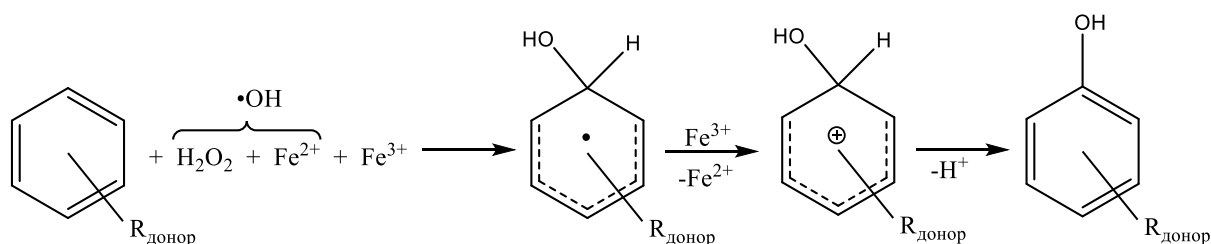


Схема 12.22. Гидроксилирование активированных аренов по Фентону.

### 12.6. Окисление дигидробензолов.

Окисление *пара*-дигидробензола броматом калия приводит к образованию *пара*-хинона:

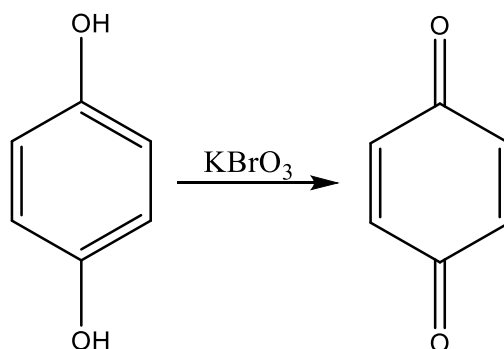


Схема 12.23. Синтез *пара*-хинона.

*Пара*-хинон – это  $\alpha$ -/ $\beta$ -непредельное неароматическое соединение, вступающее в реакцию Дильса-Альдера в роли диенофила.

*Орто*-хинон может быть получен окислением окисью серебра:

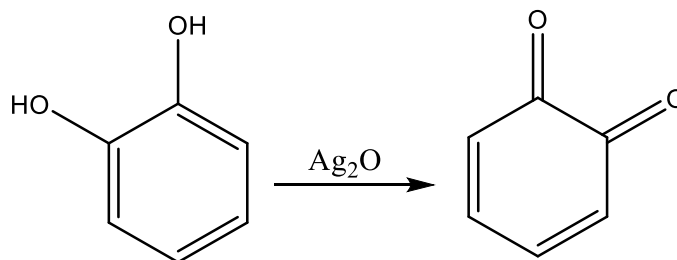


Схема 12.24. Синтез *орто*-хинона.

*Мета*-хинона не существует.

Хиноны и фенолы находятся в состоянии равновесия:

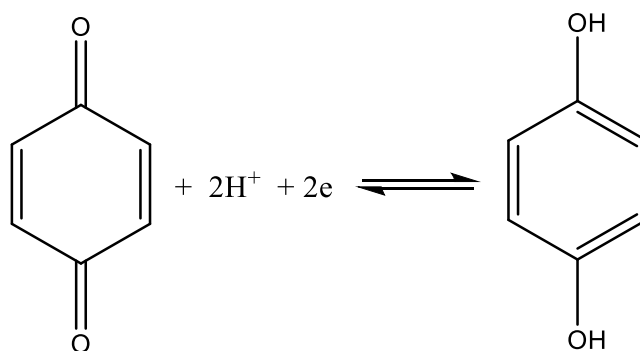


Схема 12.25. Равновесие между пара-хиноном и пара-дигидроксибензолом.

Комплекс между фенолом и хиноном называется хингидроном:

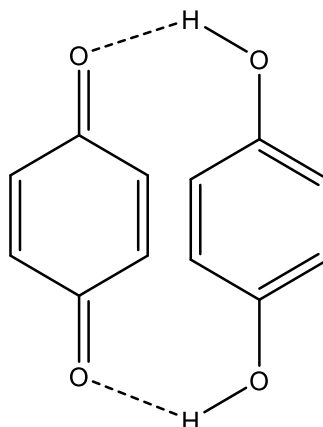


Рис. 12.3. Хингидрон.

Хингидрон имеет чёрный цвет в отличие от чистого хинона, который имеет оранжевую окраску в растворе и жёлтую в твёрдом состоянии.

## Лекция 13. Фенолы. Алициклы.

### 13.1. Свойства хинонов.

Пара-хинон – это акцептор электронов, который при улавливании одного из них превращается в семихинон. Кроме того, семихинон обзаводится из гидрохинона, когда тот теряет один электрон:

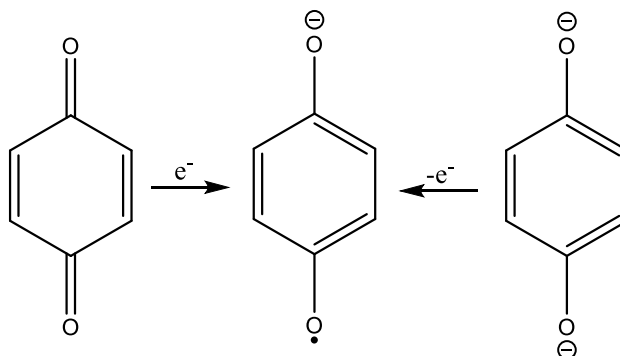


Схема 13.1. Образование семихинона.

Превращение хинон-гидрохинон является важной составляющей синтеза, так как гидрохинон – это ароматическое соединение, а хинон – нет. Хинон – классическое  $\alpha$ -/ $\beta$ -непредельное карбонильное соединение, которое взаимодействует с соляной или синильной кислотами по механизму 1,4-присоединения:

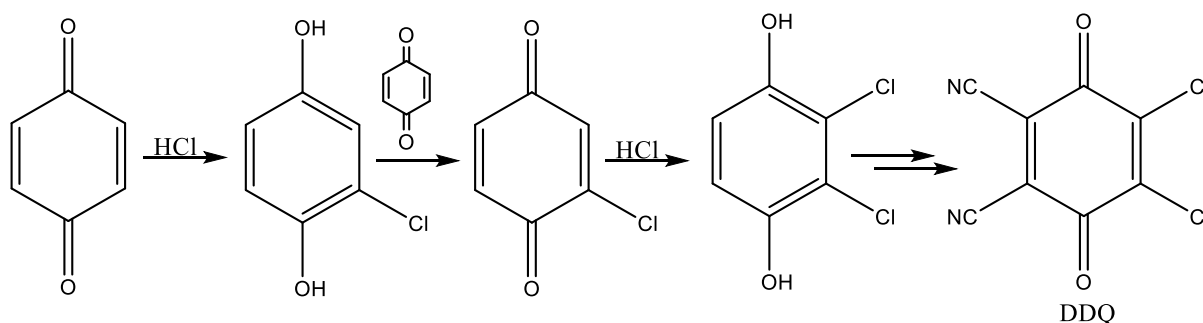


Схема 13.2. Синтез 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-хинона (DDQ).

С помощью таких реакций был синтезирован DDQ, который является мягким дегидрирующим агентом.

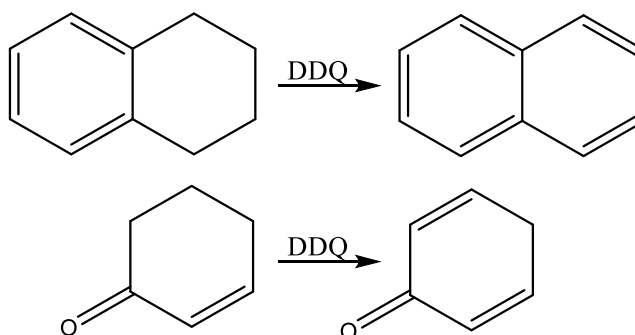


Схема 13.3. Примеры синтезов с использованием DDQ.

Аналогом DDQ является хлоранил:

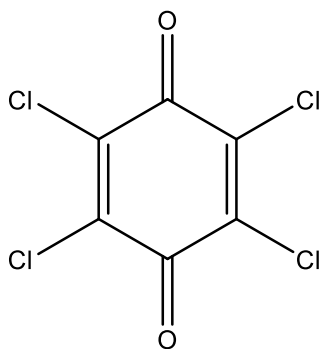


Рис. 13.1. Хлоранил.

Хиноны позволяют получать сложные эфиры фенолов:

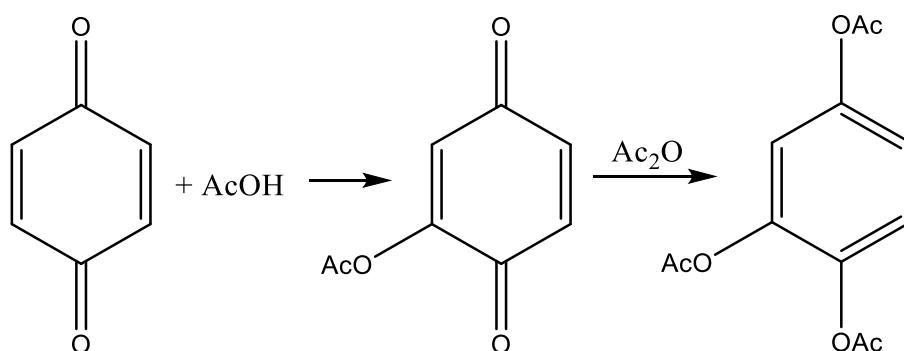


Схема 13.4. Синтез сложного эфира фенола с помощью хинона.

Хиноны являются диенофилами в реакции Дильса-Альдера.

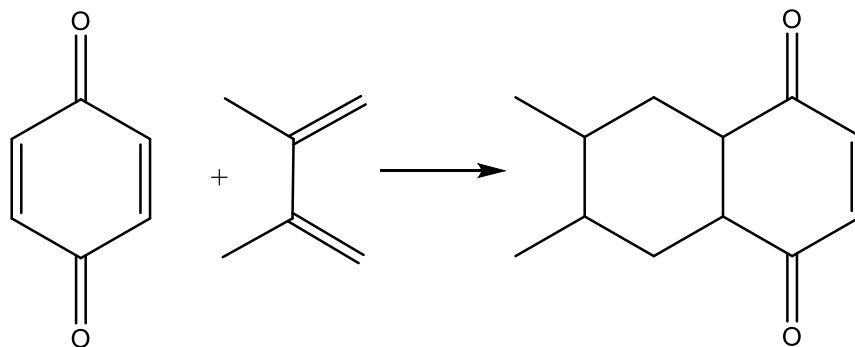


Схема 13.5. Хинон в реакции Дильса-Альдера.

### 13.2. Енолы, фенолы и хиноны в природе.

Одним из важнейших енолов в организме является витамин С (диенол) (Рис. 13.2.). Его суточная доза для взрослого человека составляет 90-100 мг. Много витамина С в картошке, а его недостаток приводит к цинге. Витамин был открыт и выделен в конце 20-х годов. Лайнус Полинг пытался доказать профилактические и противоопухолевые свойства больших доз витамина С в борьбе с вирусными заболеваниями, однако до сих его эффективность доказана не была.

Галловая кислота, а точнее её эфиры с глюкозой, называются танинами и содержатся в чае (Рис. 13.2.). Чай помимо танинов содержит антиоксиданты, что считается полезным для организма. Растворы танинов в спирте используют при борьбе с ожогами.

Резвератрол – компонент красного вина и ингибитор пептида эндотелина, играющего важную роль в образовании сосудистых бляшек (Рис. 13.2.).

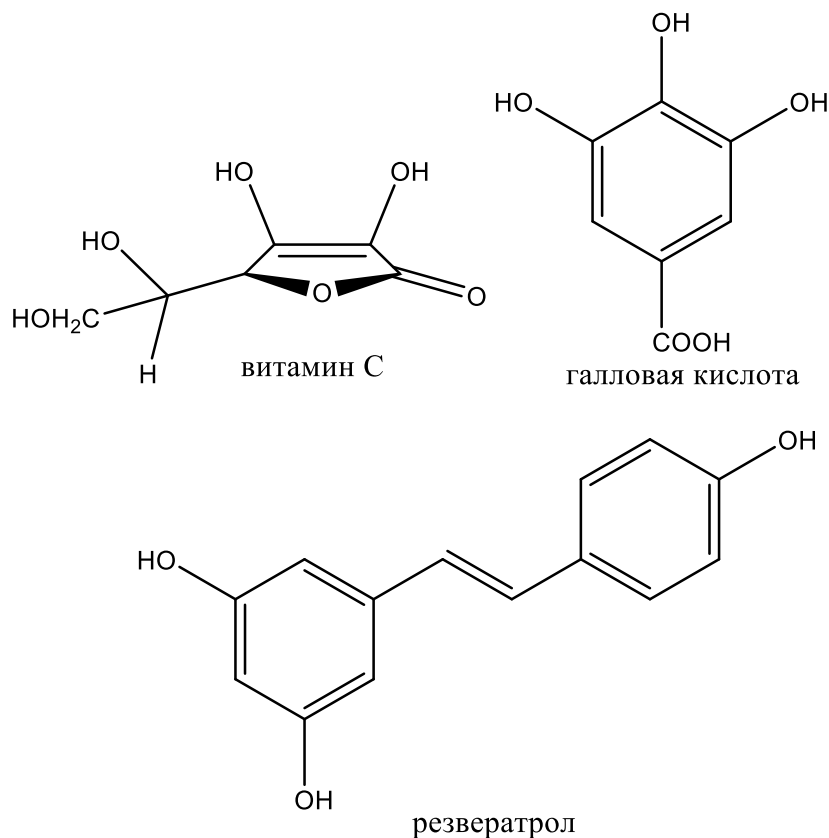


Рис. 13.2. Природные енолы и фенолы.

Эвгенол – фенол, обладающий запахом гвоздики (Рис. 13.3.).

Токоферол («потомство несущий») или витамин Е обеспечивает эластичность стенок сосудов и участвует в размножении (Рис. 13.3.). Он содержится в растительном масле, капусте, салате и проростках семян пшеницы.

Витамин К<sub>2</sub> – хинон, регулирующий свёртываемость крови и способствующий росту костной ткани (Рис. 13.3.). Он синтезируется в кишечнике и поступает в организм с пищей.

Убихинон – коэнзим, участвующий в процессах переноса электронов, дыхании и синтеза АТФ (Рис. 13.3.).



$X=Y=H$  - пеларгонидин  
 $X=H, Y=OH$  - цианидин  
 $X=Y=OH$  - дельфинидин

Рис. 13.4. Антоцианы.



Наконец, нельзя не упомянуть такое вещество как лигнин. Он содержится в древесине и представляет собой нерегулярный полимер кониферилового (Рис. 13.5.) и других коричневых спиртов.

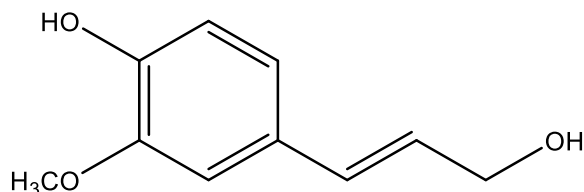


Рис. 13.5. Конифеиловый спирт.

### 13.3. Алициклы.

Все циклические соединения формально разделить на гетероциклы и карбоциклы, а так же на ароматические и неароматические вещества. Алициклы – это неароматические карбоциклы, которые широко распространены в природе: они входят в состав нефти, терпенов, стероидов, витаминов, простагландинов, хризантемовой кислоты, пиретроидов и других биологически активных веществ.

Аллетрин – эфир хризантемовой кислоты, выделенный из далматской ромашки. Он содержит в своём составе трёхчленный цикл и является нервно-паралитическим ядом для насекомых. Аллетрин добавляется в средства против насекомых в качестве синергирующего вещества. Даже под маркой «дихлофос» в настоящий момент продаются производные этого эфира.

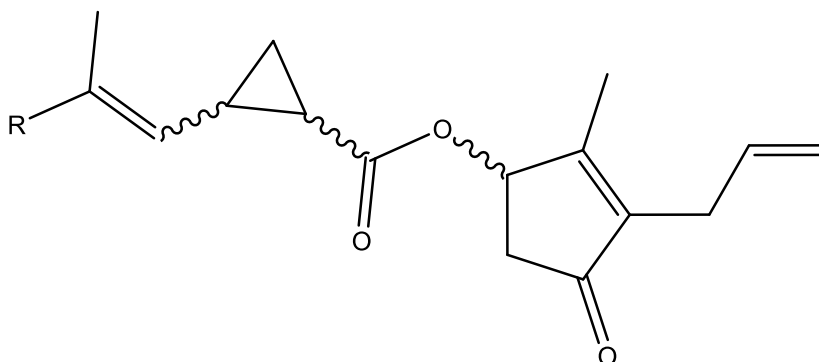


Рис. 13.5. Аллетрин.

Аллетрин был впервые синтезирован Перкиным младшим из натрмалонового эфира. При этом схема синтеза трёхчленного цикла выглядит следующим образом:

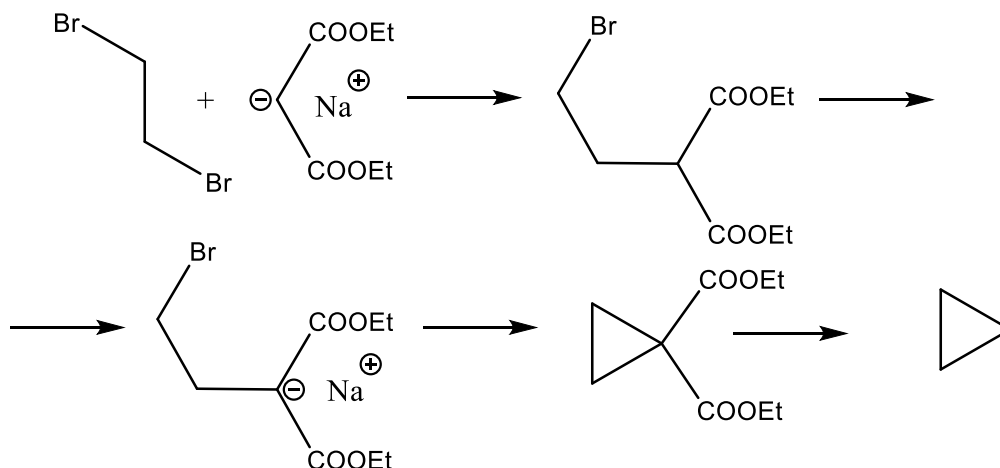


Схема 13.6. Схема синтеза трёхчленного карбцикла из натрмалонового эфира.

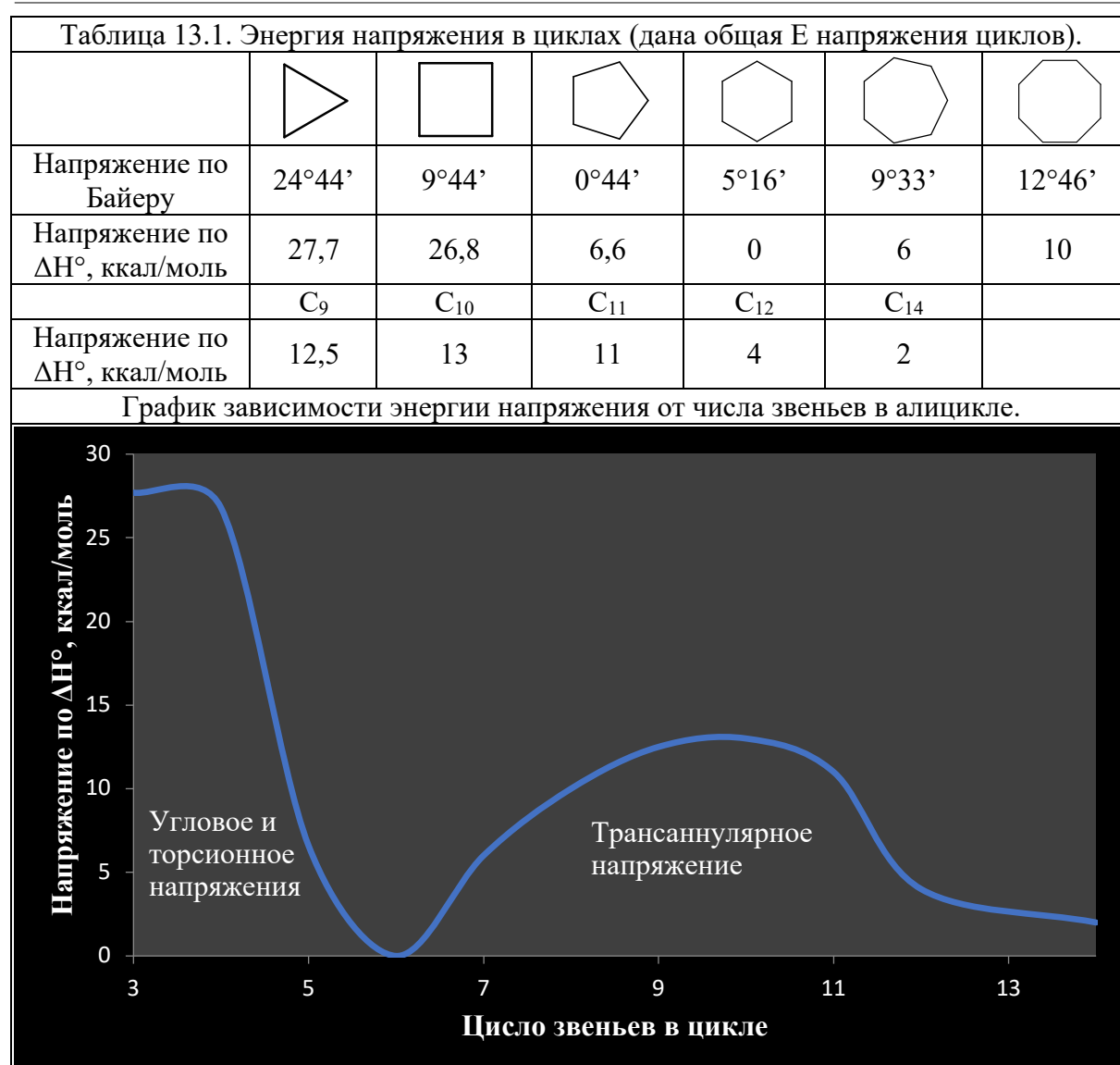
Историческое значение имеет синтез циклопропана, предложенный русским химиком Гавриилом Гавриловичем Густавсоном. С восьмидесятипроцентным выходом он смог получить трёхчленный алицикл при обработке 1,3-дибромпропана цинком в этаноле при 80°C. Реакция идёт по механизму  $\gamma$ -элиминирования.

Во времена Густавсона и Перкина считалось, что все алициклы плоские, а отклонение от угла  $109^{\circ}28'$  в них вызывает напряжение и дестабилизирует структуру (во всех циклах кроме пятичленного углы больше или меньше указанного). Эти утверждения были опубликованы в дискуссионной статье Байером, где он писал, что возникающее напряжение влияет на химические свойства алициклов. Из-за авторитетности Байера статья была безоговорочно принята научным сообществом, а такое представление о строении алициклов получило название теории напряжения Байера.

Теория жила 50 лет, до тех пор пока Леопольд Ружичка не синтезировал первые макро- и средние циклы. После этого она перестала приниматься научным сообществом, однако термин, теория напряжений, остался.

В настоящий момент считается, что в циклах существует три типа напряжений: угловое (только для циклопропанов и циклобутанов), торсионное (заслонённое) и трансаннулярное (в средних циклах) напряжения. Так, в циклобутане из-за торсионного напряжения между соседними протонами, расположенными по одну сторону плоскости, молекула складывается, что приводит к отклонению от плоскости на  $25^{\circ}$ .

Напряжение в циклах характеризуются теплотой образования циклом, либо отклонением от угла  $109^{\circ}28'$ . Напряжение по теплоте образования высчитывается следующим образом: теплота образования каждого последующего алкана в гомологичном ряду уменьшается на 4,9 ккал/моль. Таким образом, теплота образования пропана =  $3 \cdot (-4,9 \text{ ккал/моль}) = -14,7 \text{ ккал/моль}$ . Теплота же образования циклопропана -  $+12,5 \text{ ккал/моль}$ . Тогда разница между этими теплотами составит  $12,5 - (-14,7) = 27,2 \text{ ккал/моль}$ , что и является напряжением по теплоте образования (Таблица 13.1.).



Из таблицы видно, что напряжение по теплоте образования уменьшается от циклопропана до циклогексана, у которого она составляет 0 ккал/моль. С увеличением числа звеньев напряжение по  $\Delta H^\circ$  вновь возрастает и достигает максимума для десятичленного алицикла. Для более длинных циклов напряжение постепенно уменьшается.

Соединения, представляющие собой комбинацию из алициклов, - это твёрдые вещества с плотностью большей единицы, которые могли бы стать прекрасной альтернативой ракетному топливу, если бы не их стоимость. Так, в восьмидесятые годы была предпринята попытка получить топливо для маршевого двигателя (такого топлива ракете нужно немного) из «Синтина» и циклобутилбутана.

#### 13.4. Циклопропан.

Рассмотрим строение циклопропана. Он представляет собой плоский цикл с длиной связей C-C 0,151 нм и углом между связями H-C-C 114°. Согласно расчётам гибридизация связей C-C –  $sp^5$ , а связей C-H –  $sp^2$ . Из-за углового напряжения в

алицикле, связи С-С в циклопропане изогнуты и носят названия «банановые связи», а угол между ними составляет  $102^\circ$ . По своим свойствам циклопропан похож на алкены: он может присоединять HBr или Br<sub>2</sub> с раскрытием цикла, а винилциклопропан способен присоединять HBr по механизму 1,5-присоединения (Схема 13.7.). Кроме того, циклопропан гидрируется при небольшом нагревании с помощью водорода на катализаторе и присоединяет воду под действием Hg(OAc)<sub>2</sub> в воде (все реакции с раскрытием цикла). Кислотность С-Н связи соответствует таковой в молекуле этилена ( $pK_a = 36-37$ ).

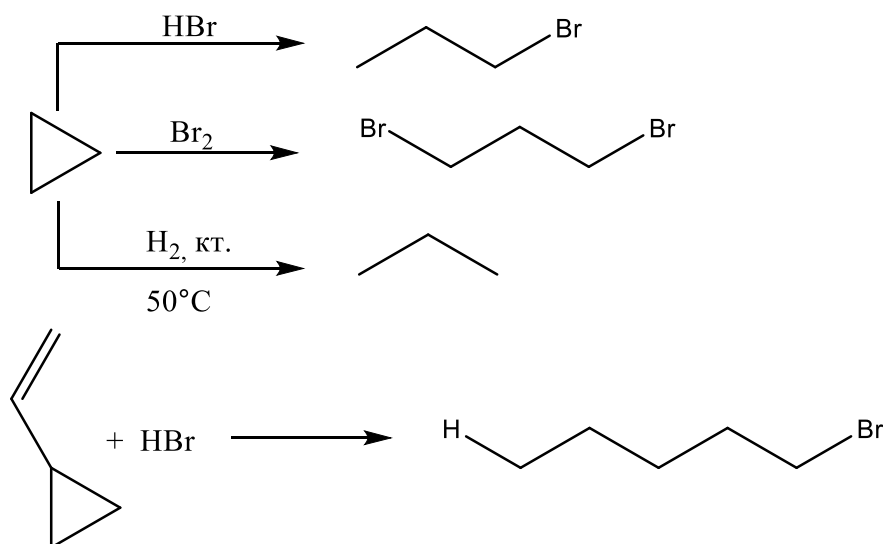


Схема 13.7. Свойства циклопропана.

Торсионное напряжение связи С-Н увеличивает напряжение по теплоте образования на 1 ккал/моль. Так как в циклопропане таких связей 6, то есть 6 ккал/моль из 27,2 ккал/моль приходится на торсионное напряжение в молекуле.

Циклопропан устойчив к некоторым окислителям (нейтральный раствор KMnO<sub>4</sub>, озон) (Схема 13.8.). Это противоречит заявлению о том, что химические свойства циклопропана схожи с таковыми у алкенов, ведь и перманганат калия и озон окисляют двойные связи.

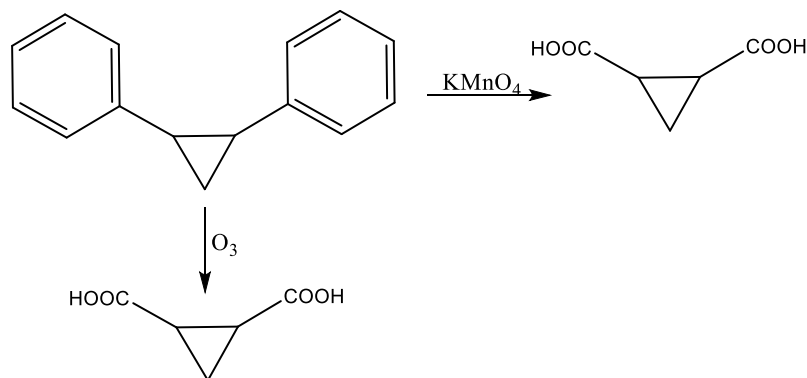


Схема 13.8. Окисление молекулы, содержащей циклопропильный фрагмент.

### 13.4. Циклопропан. Циклопентан. Циклогексан.

Напомним, что конформация – это пространственное расположение атомов в молекуле, которое может меняться при вращении и изгибе связи. Конфигурация же – это пространственное расположение атомов в молекуле, которое не может меняться при вращении и изгибе связи.

Теперь рассмотрим строение циклобутана. Он представляет собой слегка сложенный квадрат (отклонение от плоскости  $25^\circ$ ) с длинами С-С связей 0,155 нм и углом между Н-С-Н связями  $107^\circ$ . Циклобутан почти не обладает уникальными химическими свойствами: лишь может быть прогидрирован водородом на платине при  $180^\circ\text{C}$  с раскрытием цикла. На торсионное напряжение приходится 8 ккал/моль от общего напряжения по теплоте образования, в то время как в окситане (четырёхчленный неароматический гетероцикл с кислородом) на него приходится всего 4 ккал/моль. В результате окситан в отличие от циклобутана имеет плоское строение.

Циклопентан почти не обладает угловым напряжением. Кроме того, из-за того что он не плоский, торсионное напряжение в нём значительно снижено. Циклопентан существует в виде двух конформаций, которые переходят дуг в друга, – это открытый конверт и полукресло. Постоянное конформационное движение в циклопентане называется псевдовращением и является компромиссом между угловым и торсионным напряжениями. Никаких химических особенностей у циклопентана не наблюдается.

Гораздо более интересной химией обладает циклогексан. В нём нет угловых и торсионных напряжений из-за того, что он не является плоской молекулой, а находится в конформации кресло. В этой конформации в молекуле все атомы заместителей можно разделить на аксиальные (a) и экваториальные (e), при этом инверсия кресла приводит к тому, что атомы, которые были аксиальными, становятся экваториальными (инверсия происходит со скоростью  $10^5$  раз в секунду).

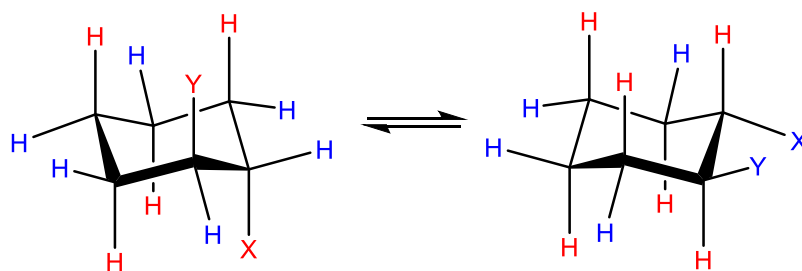


Схема 13.9. Инверсия кресла в циклогексане (красным отмечены аксиальные атомы, синим – экваториальные).

При очень низких температурах процесс инверсии заблокирован, что можно видеть в спектрах ЯМР или ПМР: при комнатных температурах в спектре ПМР для  $\text{C}_6\text{D}_{13}\text{H}$  наблюдается один синглет, при температуре  $-30^\circ\text{C}$  синглет уширяется (что свидетельствует об обменных процессах), а при  $-100^\circ\text{C}$  в спектре наблюдается два пика.

В циклогексане все С-Н связи соседних атомов углерода находятся в заторможенном положении.

Инверсия кресла происходит через несколько других конформаций: кресло  $\leftrightarrow$  полукресло  $\leftrightarrow$  твист  $\leftrightarrow$  ванна  $\leftrightarrow$  твист  $\leftrightarrow$  полукресло  $\leftrightarrow$  кресло. На переход из одного кресла в другое требуется 11 ккал/моль.

В монозамещённых циклогексанах заместитель располагается в экваториальном положении, так как в таком случае он будет находиться в *анти*-положении по отношению к атомам водорода расположенным у соседнего атома углерода. Если же заместитель в аксиальном положении, то он оказывается в менее энергетически выгодной *гош*-скошенной конформации по отношению к атомам водорода расположенным у соседнего атома углерода (Рис. 13.6.). Например, для метила разница между аксильным и экваториальным положениями составляет 1,74 ккал/моль, что соответствует 95%-ному избытку *e*-Me конформера. Для трет-бутильной группа эта разница составляет 5,5 ккал/моль, что фактически позволяет существовать в среде только конформеры с экваториальным положением *t*Bu- (при 20° более 99,99% приходится *e*-*t*Bu конформер). Именно из-за этого эту группу называют «якорем».

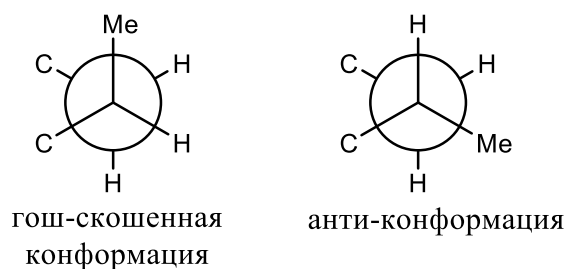


Рис. 13.6. Проекции Ньюмана вдоль С-С связи в метилциклогексане в аксиальном и экваториальном положениях.

Для дизамещённых циклогексанов существует следующая закономерность:

- Для 1,2-дизамещённых циклогексанов *aa* или *ee* конформация соответствует *транс*-изомеру.
- Для 1,3-дизамещённых циклогексанов *aa* или *ee* конформация соответствует *цис*-изомеру.
- Для 1,4-дизамещённых циклогексанов *aa* или *ee* конформация соответствует *транс*-изомеру.

Конформационное состояние влияет на реакционную способность. Так, реакция элиминирования хлорциклогексане возможно только из менее выгодной конформации, в которое объёмный заместитель расположен в аксиальном положении и находится в 1,3- и 1,5-взаимодействии с атомами водорода:

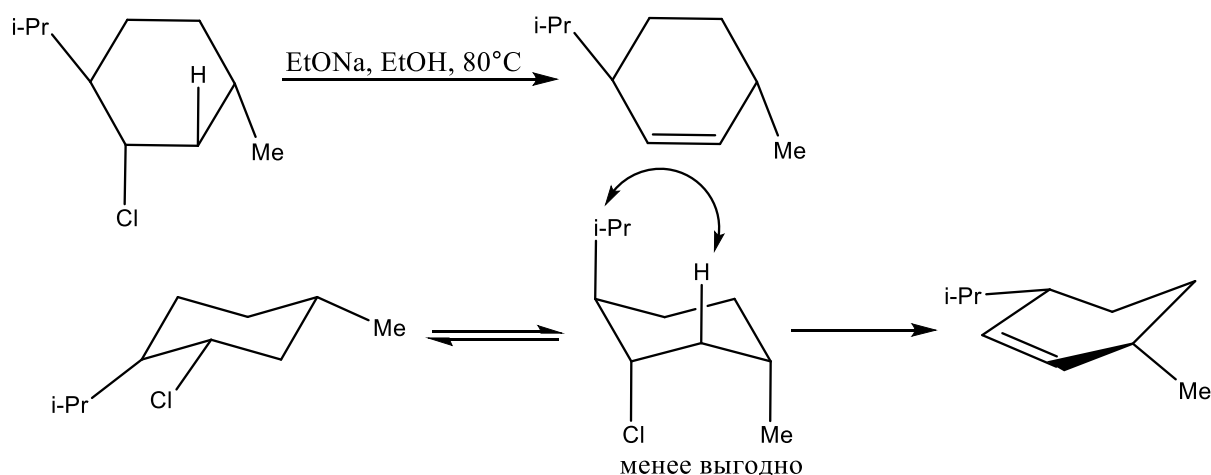


Схема 13.10. Элиминирование производного хлорциклогексана.

В контексте элиминирования галогензамещённых алициклов стоит упомянуть правило Бредта, которое гласит, что не существуют бициклические мостиковые структуры с двойной связью у мостикового атома углерода:

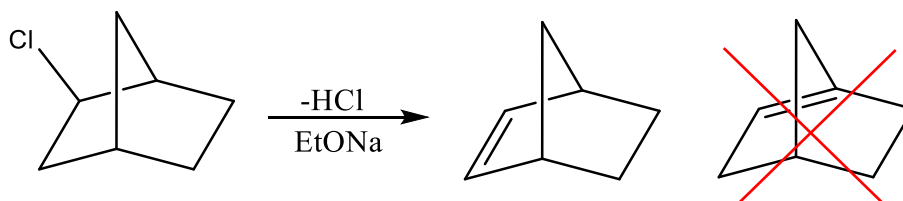


Схема 13.11. Правило Бредта.

Положение в циклогексане некоторых заместителей влияет на их реакционную способность. Так, циклогексан с 1,4-расположением транс-бутильной и тозилатной групп в *ae* конформации гидролизуется в 4 раза быстрее, чем циклогексан в *ee* конформации:

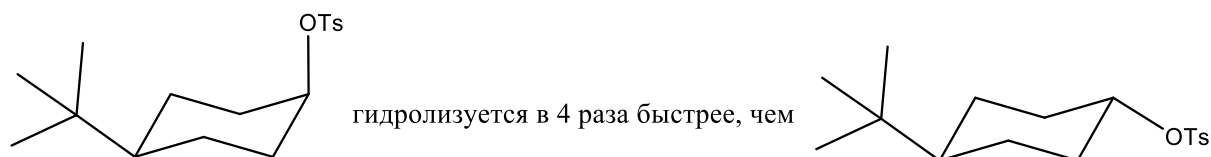


Схема 13.12. Гидролиз циклогексана с 1,4-расположением транс-бутильной и тозилатной групп.

Не всегда аксиальное расположение группы приводит к увеличению её реакционной способности. Так, циклогексан с 1,4-расположением транс-бутильной и сложноэфирной групп в *ae* конформации в 20 раз менее реакционноспособен, чем циклогексан в *ee* конформации.

### 13.5. Трансаннулярное напряжение в средних циклах.

Долгое время из-за трансаннулярного напряжения синтез средних циклов считался невозможным. Эта нагрузка возникает при взаимодействии скелетных атомов углерода между собой в некоторых конформациях. Именно оно затрудняет реакции со средними алициклами, а порою приводит к образованию неожиданных продуктов реакций.

Для средних циклов возрастает разнообразие конформаций: к креслам и ваннам добавляются короны и др.

К трансаннулярным реакциям (реакциям, в которых строение продукта определяется трансаннулярным напряжением в среднем цикле) можно отнести образование циклооктадиолов при гидролизе окиси циклооктена:

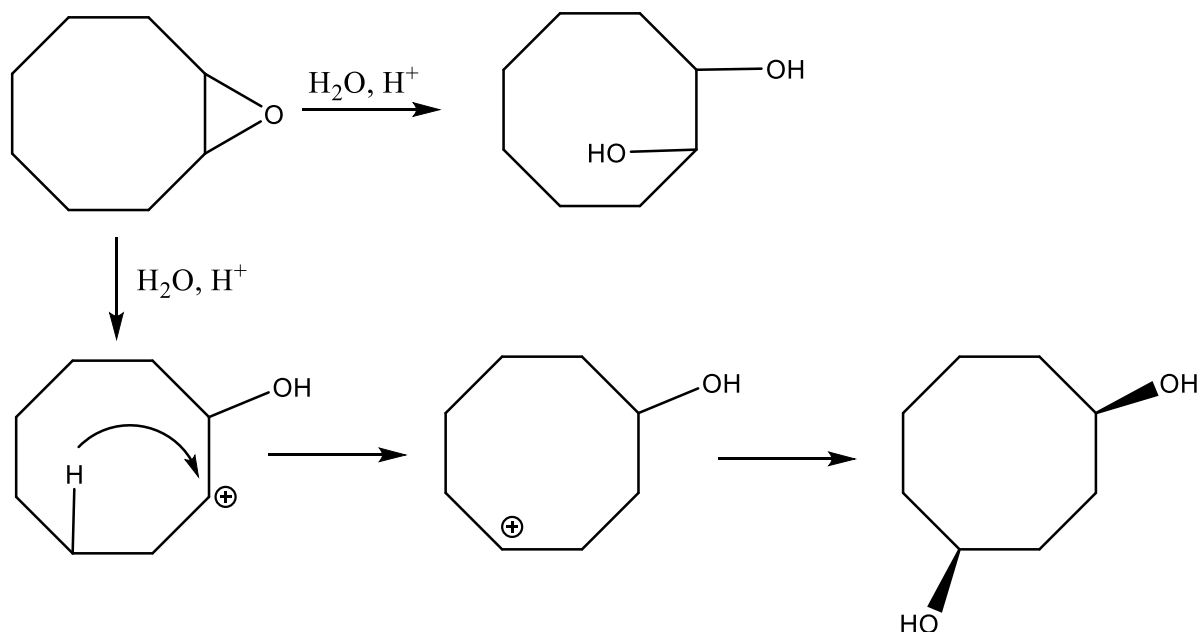


Схема 13.13. Трансаннулярный гидролиз окиси циклооктена.



## Лекция 14. Алициклические соединения.

### 14.1. Синтез алициклов.

Получать циклопропаны можно с помощью карбенов:

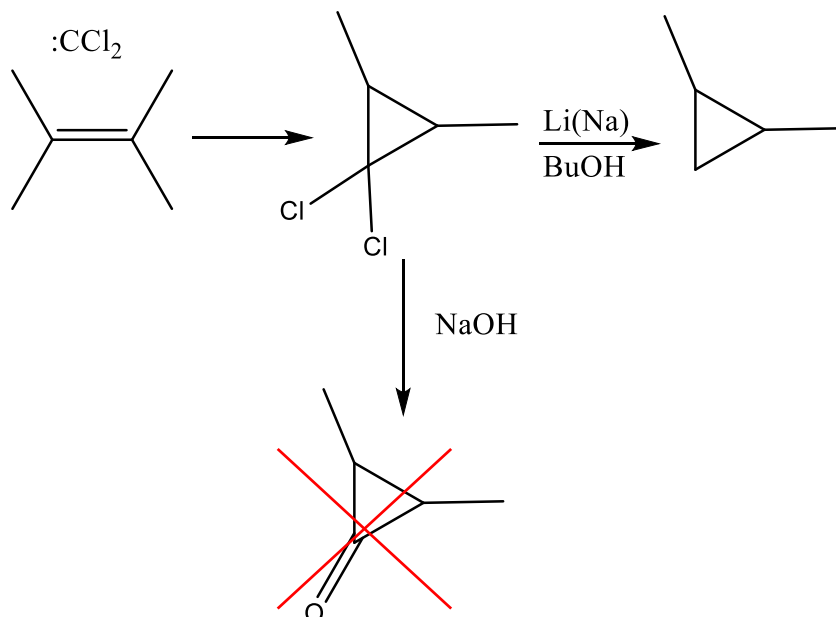


Схема 14.1. Синтез 1,2-диметилциклопропана с помощью дихлоркарбена.

Использование калия в подобном синтезе допустимо, однако с ним гораздо сложнее и опаснее работать.

Важно понимать, что таким методом нельзя получить циклопропанон, так как замена хлора на щёлочь идет по механизму  $S_N2$ , однако, тыльная сторона в циклопропане для атаки закрыта. Более того щёлочь как сильное основание может отщеплять протоны от соседних атомов углерода.

Получать циклобутан можно следующими методами:

- Натрмалоновый эфир с 1,3-дибромпропаном.
- Ацелоиновая конденсация с  $Me_3SiCl$  (для циклов от  $C_4$  до  $C_{15}$ ).
- [2+2]-циклоприсоединение (в большинстве случаев идёт по фотохимическому пути, в случае сильный электроноакцепторных заместителей — по термическому пути).

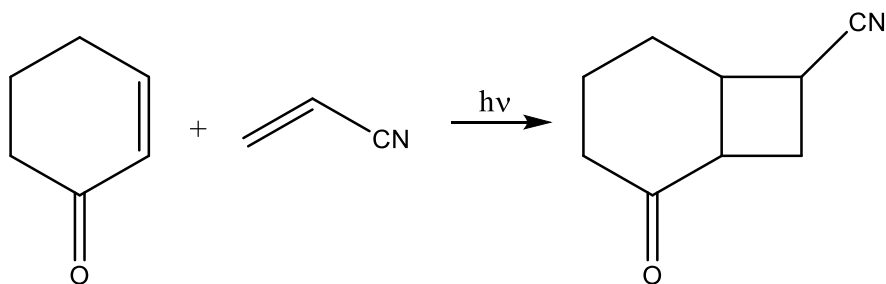


Схема 14.2. Синтез циклобутанового фрагмента с помощью реакции [2+2]-циклоприсоединения.

Средние (C<sub>7</sub>-C<sub>15</sub>) и обычные (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) циклы можно так же синтезировать следующими методами:

- Синтез с помощью натрмалонового эфира (циклы от C<sub>3</sub> до C<sub>6</sub>):

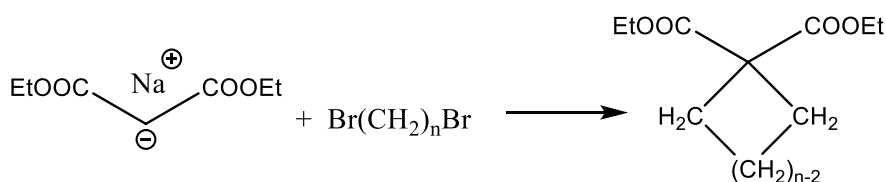


Схема 14.3. Синтез алициклов с помощью натрмалонового эфира.

- Пиролиз Ca/Ba/Mn/Th-солей α-ω-дикарбоновых кислот (можно получать и ациклические кетоны):

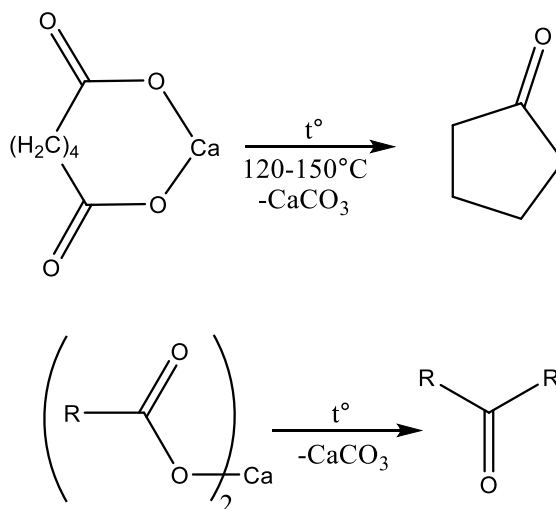


Схема 14.4. Синтез алициклов и ациклических соединений с помощью пиролиза кальциевых солей α-ω-дикарбоновых кислот.

- Конденсация Дикмана (для C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>).
- Через α-ω-динитрилы (реакция Торпа-Циглера; для средних циклов от C<sub>9</sub>-C<sub>13</sub> с выходом 1-8%):

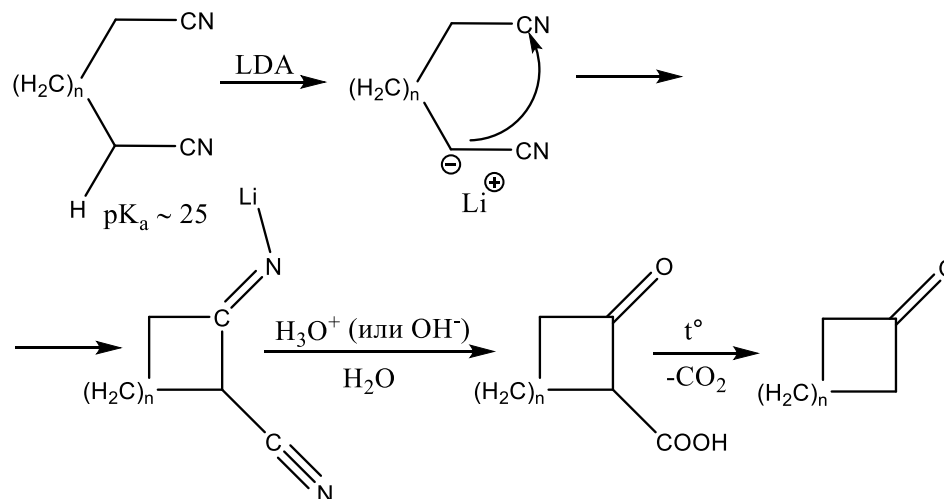


Схема 14.5. Реакция Торпа-Циглер.

- Ацилоиновая конденсация.
- Метатезис алкенов.
- Реакция Демьянова:

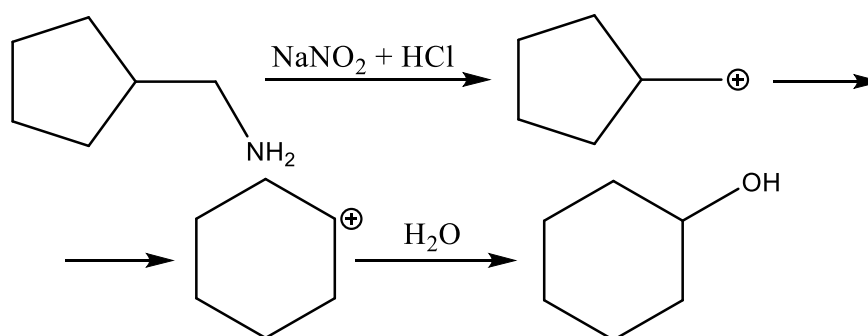


Схема 14.6. Реакция Демьянова.

Реакция Демьянова позволяет получать циклические спирты, однако не во всех случаях получается однозначный продукт. Так, например, долгое время стоял вопрос, почему среди продуктов нитрозирования циклобутиламина помимо циклобутанола присутствуют циклопропилметиламин и бутен-3-ол-1:

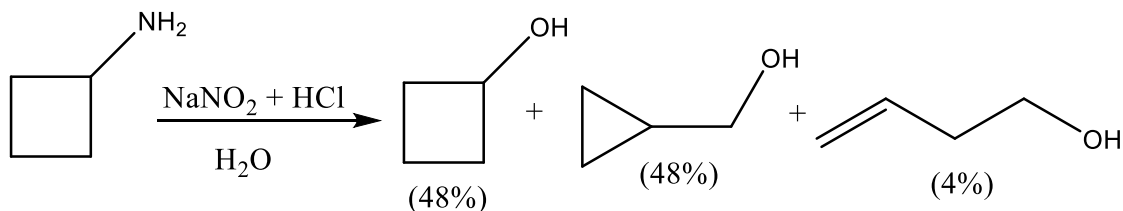


Схема 14.7. Реакция Демьянова с циклобутиламином.

Оказалось, что реакция с циклобутиламином протекает через образование неклассических катионов.

### 14.2. Циклоалкены и циклоалкины.

Циклогексен существует только в *цис*-конфигурации. *Транс*-цисгексен существует доли секунды при очень низких температурах. Такая же ситуация характерна для циклов с числом звеньев меньше восьми. Начиная с циклооктена, возможно образование *транс*-циклоалкенов, кроме того для *транс*-циклооктена существует энантиомер (Рис. 14.1.).

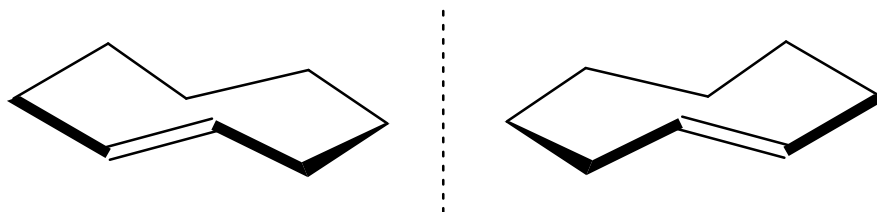


Рис. 14.1. Транс-циклооктен и его энантиомер.

Получить циклоалкины можно из циклодикетонров. Под действием гидразина они превращаются в дигидразоны, которые можно окислить окисью ртути до диазосоединений. Их разложение приводит к образованию тройной связи:

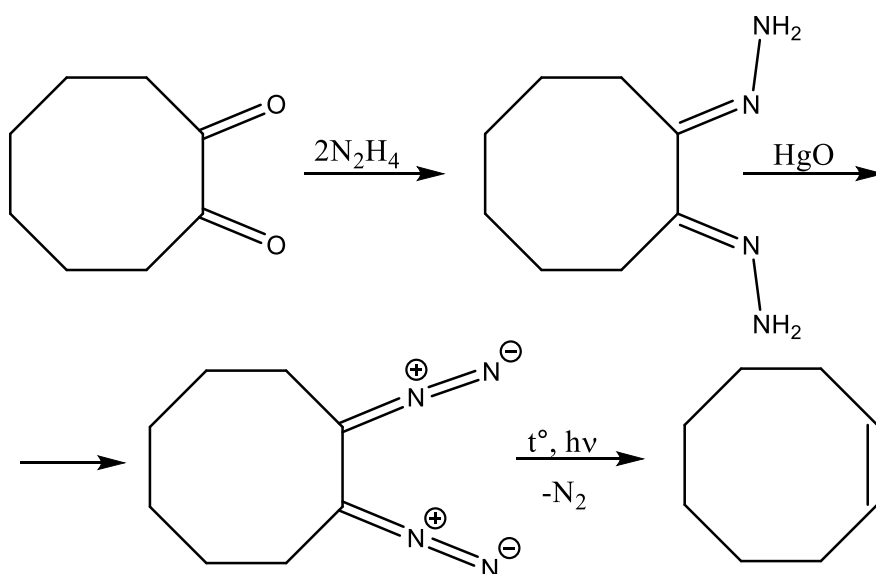


Схема 14.8. Синтез циклооктина.

### 14.3. Бициклы. Спираны. Адамантаны.

Бициклы – органические соединения, в которых содержится два цикла, находящихся в непосредственном контакте друг с другом или нет. Напомним, что в циклах смежными атомами кратные связи не могут располагаться у мостикового атома по правилу Бердта. Представителем класса бициклов является норборнан (Рис. 14.2.).

Спираны – это представители бициклических соединений, которые содержат узловой атом углерода, являющийся звеном обоих циклов. Представитель спиранов – спиро-[4,4]-нонан (Рис. 14.2.).

Адамантаны – это трициклические мостиковые углеводороды (Рис. 14.2.). Производное адамантана, римантадин, используется в качестве противовирусного препарата.

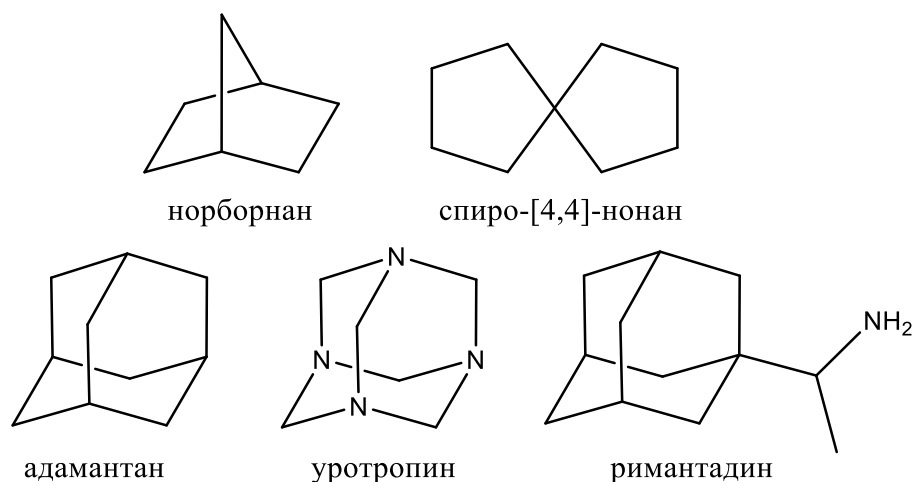


Рис. 14.2. Представители бициклических и полициклических соединений.

Современные достижения органической химии позволяют получать полициклические соединения сложного строения:

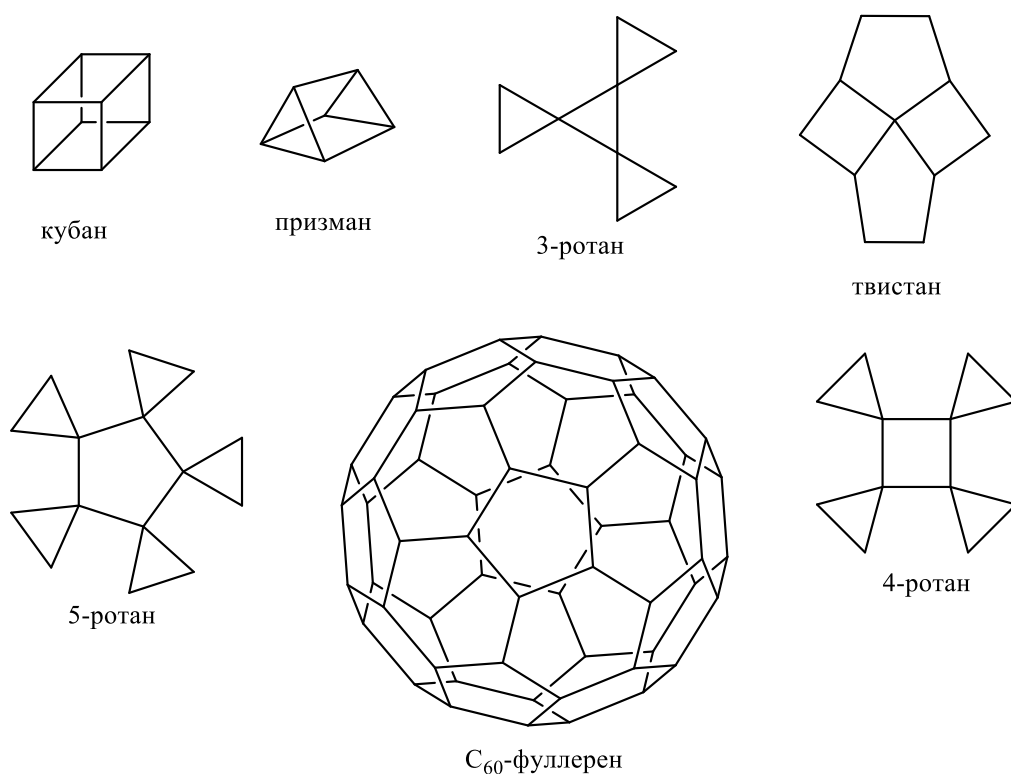


Рис. 14.3. Полициклические соединения.

Многие полициклические соединения рассматриваются как потенциальное ракетное топливо, так как их сжигание приводит к выделению большого количества

энергии. Так, «Синтин» некоторое время рассматривали как возможный компонент топлива для маршевого двигателя:

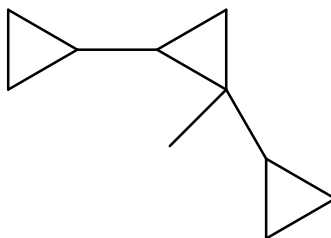


Рис. 14.4. «Синтин».

#### 14.4. Гетероциклы.

Гетероциклы представлены широким рядом ароматических, неароматических и антиароматических циклических соединений:

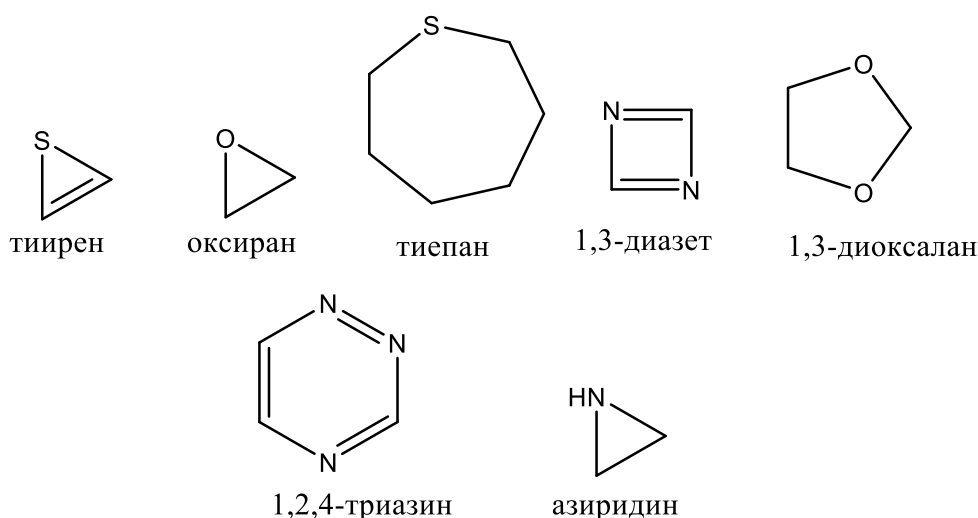


Рис. 14.5. Представители гетероциклов.

Номенклатура для гетероциклов описывается системой Ганча-Видемана и предполагает использование префиксов («а»-терм) для обозначения гетероатомов с разной валентностью, а так же суффиксов, характеризующих величину цикла и наличие кратных связей (Таблица 14.1.). В случае префиксов последняя буква «а» может опускаться, если за ней следует гласная буква.

Таблица 14.1. Система Ганчу-Видемана «префиксов» в порядке падающего старшинства.		
Элемент	Валентность	Префикс
Кислород	II	Окса
Сера	II	Тиа
Азот	III	Аза
Фосфор	III	Фосфа
Кремний	IV	Сила
Бор	III	Бора

Второй слог (корень) основы в системе Ганча-Видемана характеризует размер цикла:

Таблица 14.2. Происхождение второго слога (корня) основа в системе Ганча-Видемана.		
Число звеньев	Слог(корень)	Его происхождение
3	ир (ir)	три
4	ет (et)	тетра
5	ол (ole)	пиррол
6	ин (ine)	пиридин
7	еп (ep)	гепта

Наконец, суффиксы позволяют охарактеризовать насыщенность гетероциклического соединения:

Таблица 14.3. Основы названий (корни с суффиксами) в системе Ганча-Видемана.		
Размер цикла	Ненасыщенный цикл	Насыщенный цикл
3	ирен	иран
4	ет	стан
5	ол	олан
6	ин	ан
7	спин	спан

#### 14.6. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом.

К пятичленным ненасыщенным гетероциклам с одним гетероатомом относятся фуран (O), тиофен (S) и пиррол (NH). Пиррол входит в состав таких важных биологически активных соединений как порфирин (Рис. 14.6.), гем, хлорофилл, витамин В<sub>12</sub> и порфобилиноген.

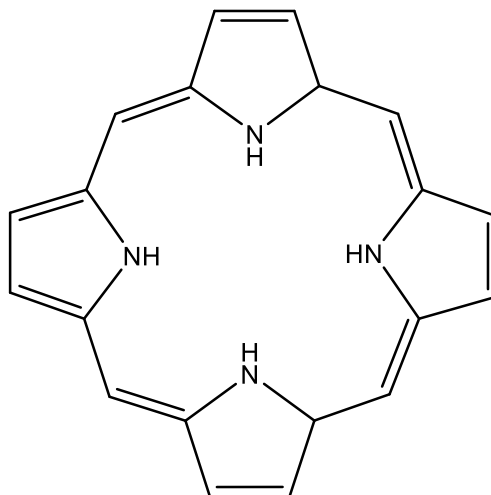


Рис. 14.6. Порфирин.

Продуктом разложения гемоглобина является билирубин (желтого цвета), который содержит пятичленные гетероциклы с атомом азота:

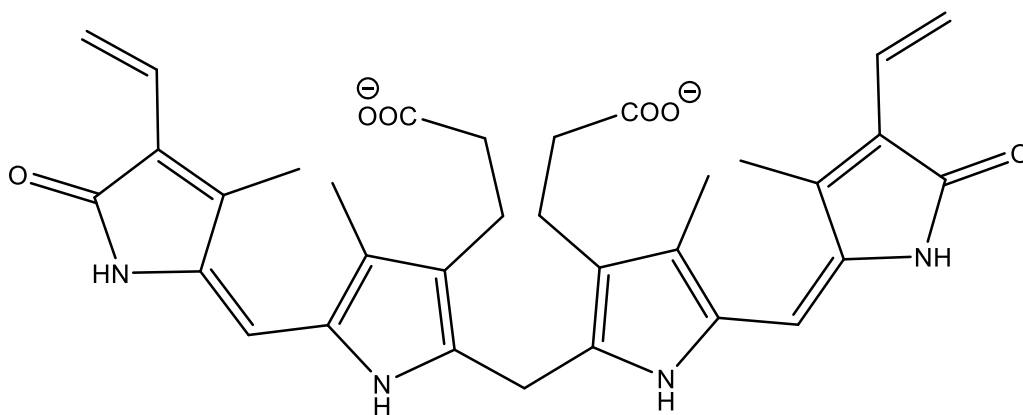


Рис. 14.7. Билирубин.

Фуран является компонентом аскорбиновой кислоты, фурфурилтиола и ранитидина (Рис. 14.8.; лекарство от гастритов и язв желудка).

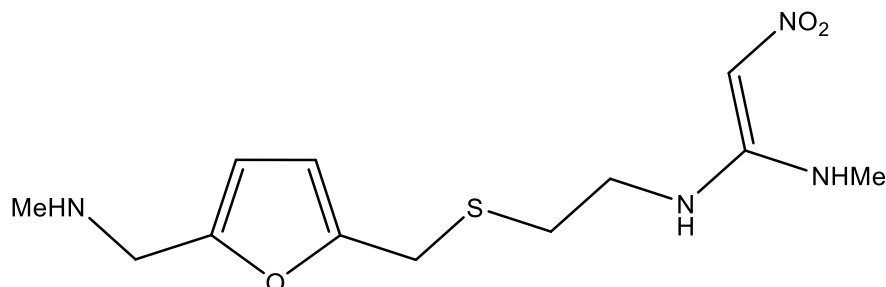


Рис. 14.8. Ранитидин.

Фурфурилтиол – меркаптан, определяющий запах жареного кофе.

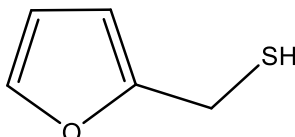


Рис. 14.9. Фурфуротиол.

Рассмотрен получение пятичленных гетероциклов с помощью синтеза по Паалю-Кнорру:

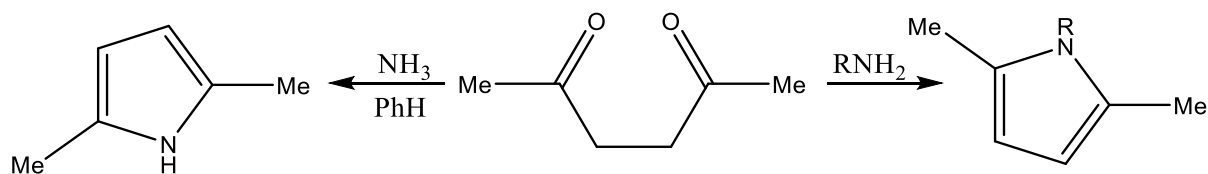


Схема 14.9. Синтез пирролов по Паалю-Кнорру.

Для этого метода необходим 1,4-дикетон, который получают с помощью сложноэфирной конденсации. При этом нагревание с аммиаком приведет к



образованию пиррола, а реакция с амином приведет к N-замещённому пирролу (R = алкил, арил, *трет*-бутил).

Механизм реакции получения пиррола по методу Пааля-Кнорра подразумевает образование основания Шиффа при взаимодействии амина с кетоном. Оно отщепляет воду с образованием имина, который находится в равновесие с енамином с более нуклеофильной парой электронов у азота. Азот атакует карбонильный атом углерода с образованием пятичленного цикла, который становится ароматическим после отщепления воды:

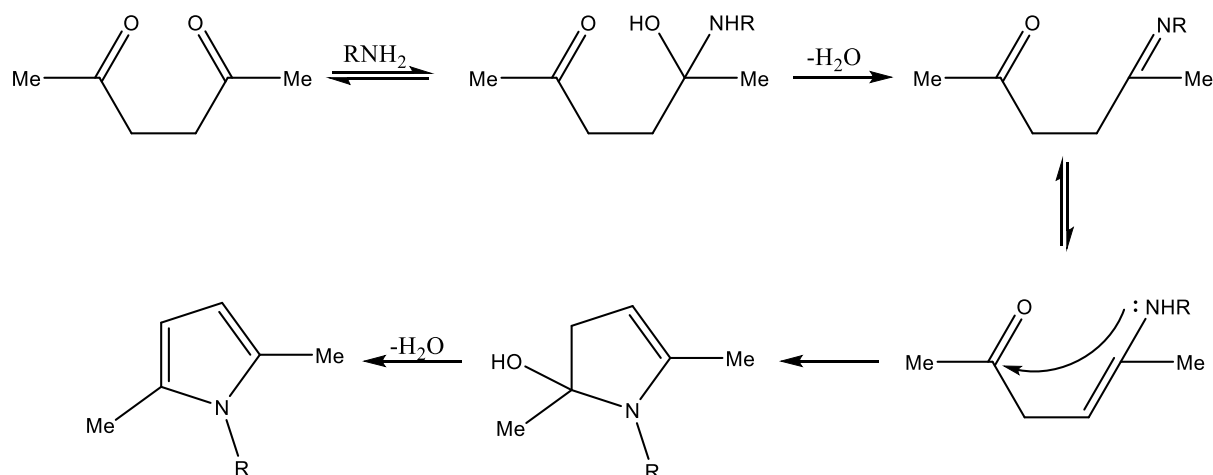


Схема 14.10. Механизм синтеза пиррола по Паалю-Кнорру.

Та же самая реакция используется для получения производных фурана, только реакция протекает в присутствии кислоты при нагревании:

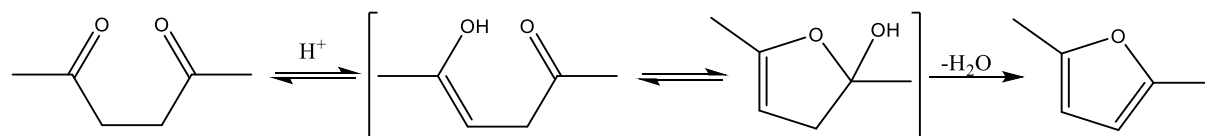


Схема 14.11. Синтез фурана по Паалю-Кнорру.

Для синтеза тиафена в качестве источника серы берут пентасульфид фосфора или сероводород, однако это менее удобно (Схема 14.12.).

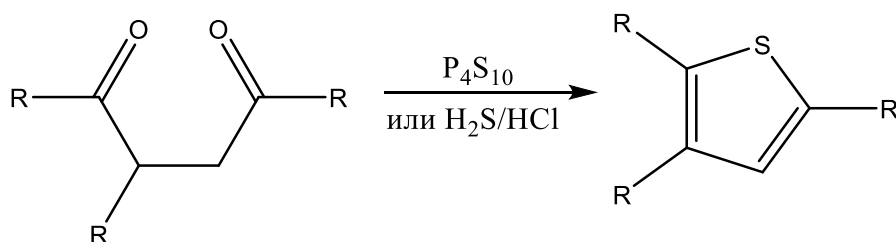


Схема 14.12. Синтез тиафена по Паалю-Кнорру.

В современной синтетической практике вместо пентасульфида фосфора используют реактив Лоуссона:

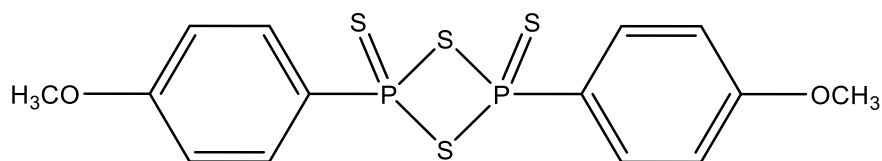


Рис. 14.10. Реагент Лоуссона.

Получать ненасыщенные пятичленные гетероциклы можно друг из друга с помощью реакций Юрьева, при этом лучшим исходным для всех превращений является фуран, так как он легче всех раскрывается под действием кислот (Схема 14.13.). Из него можно получить пиррол по реакции с аммиаком и тиофен по реакции с сероводородом. Синтетического применения реакции не нашли.

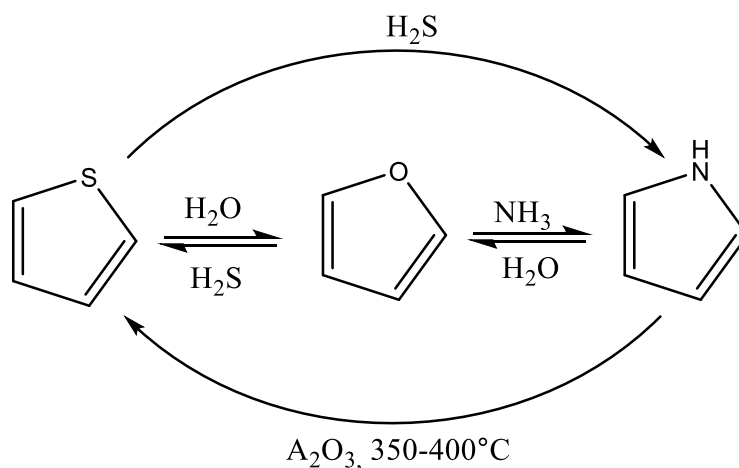


Схема 14.13. Реакции Юрьева.

Синтез пирролов по Кнорру позволяет получать производные пиrolа при взаимодействии кетооксима и кетона. Под действием пиросульфита натрия оксим восстанавливается до амина и вступает в конденсацию с кетоном с образованием пятичленного ароматического гетероцикла с азотом:

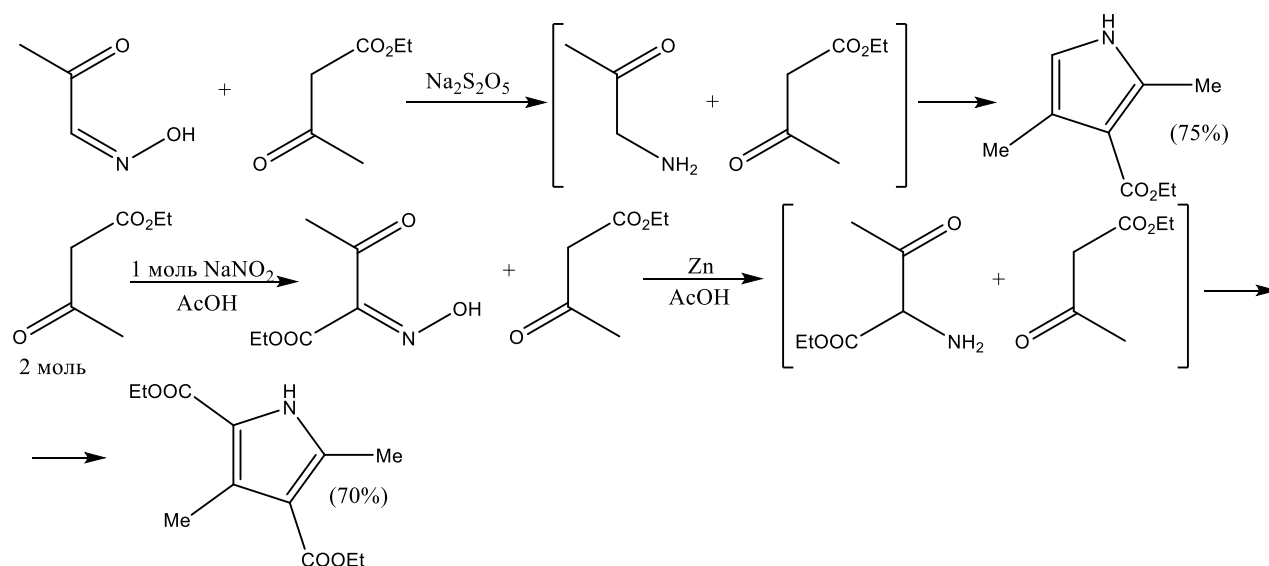


Схема 14.14. Синтез пиррола по Кнорру.

Фурфурол со стопроцентным выходом можно синтезировать из шелухи зерна, а точнее из ксилозы, которая в ней содержится (Схема 14.15.). Ксилоза протонируется с отщеплением воды в кислой среды с образованием енола, который превращается в кетон. Образующийся дикетон замыкается, и получается фурфурол.

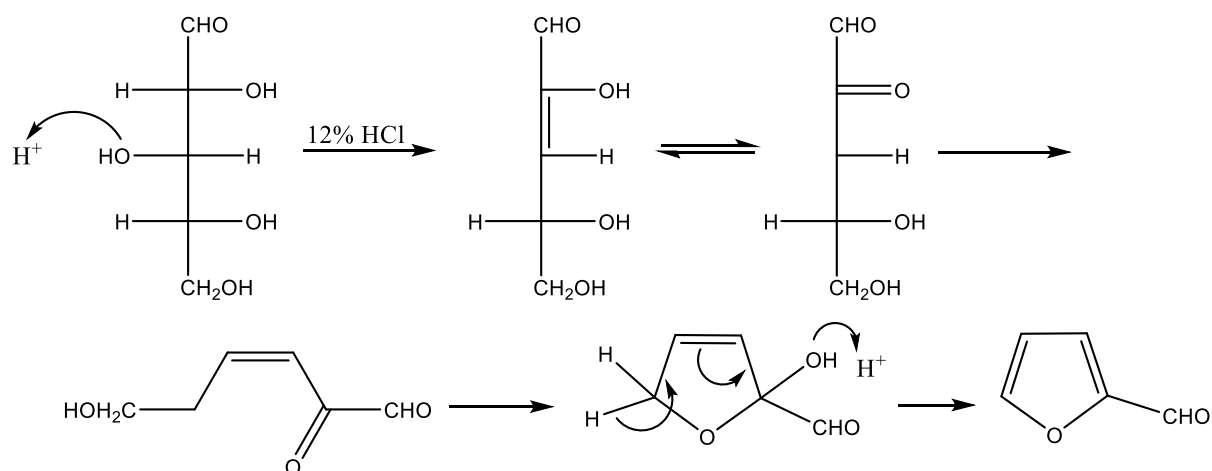


Схема 14.15. Синтез фурфурола из ксилозы.

Кроме того производные фурана могут быть получены по методу Фейста-Бенари. В качестве исходного соединения в нём берется хлорацетон и ацетоуксусный эфир (те же реагенты могут быть использованы в синтезе по Паалю-Кнорру). Добавление KI и сильного основания к исходным реагентам приводит к образованию дикетона, который при нагревании с щавелевой кислотой даёт производное фурана с 90% выходом по Паалю-Кнорру. Те же самые исходные вещества могут быть обработаны щёлочью, и за счёт конденсации альдольного типа образуется кетон,

который енолизуется и после внутримолекулярной нуклеофильной атаки получается фуран по Фейсту-Бенари:

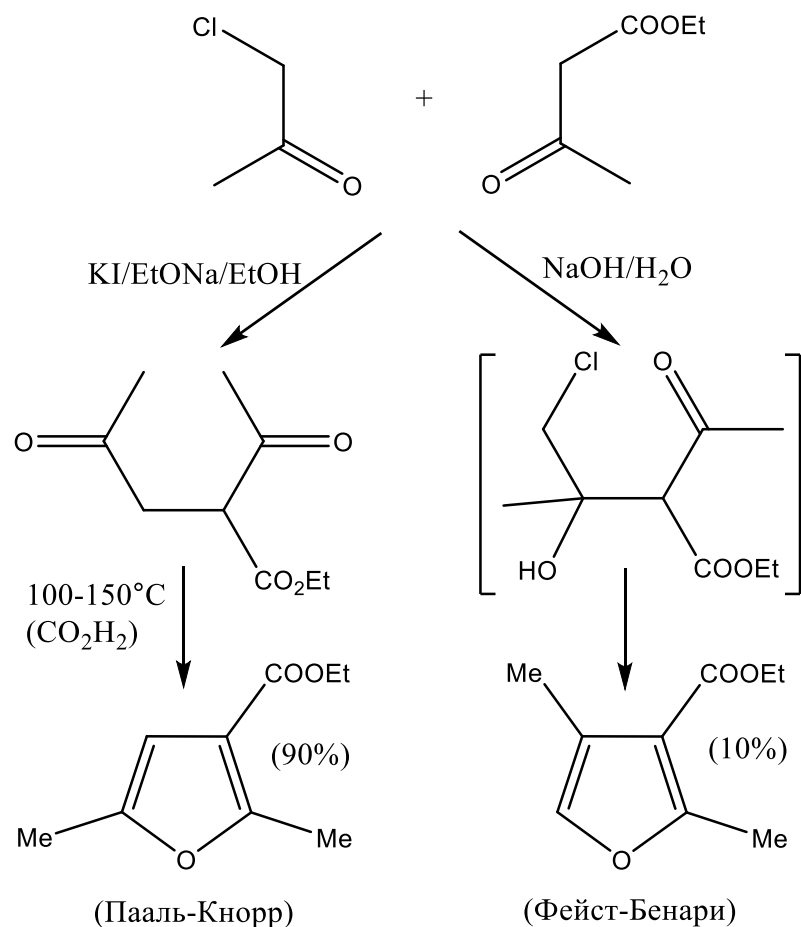


Схема 14.16. Синтез фурана по Паалю-Кнорру и Фейсту-Бенари.

Механизм реакции подразумевает конденсацию с образованием переходного соединения в енольной форме (Схема 14.17.). Енол атакует атом углерода пи хлоре и после отщепления последнего образуется пятичленный цикл. После дегидратации образуется производное фурана.

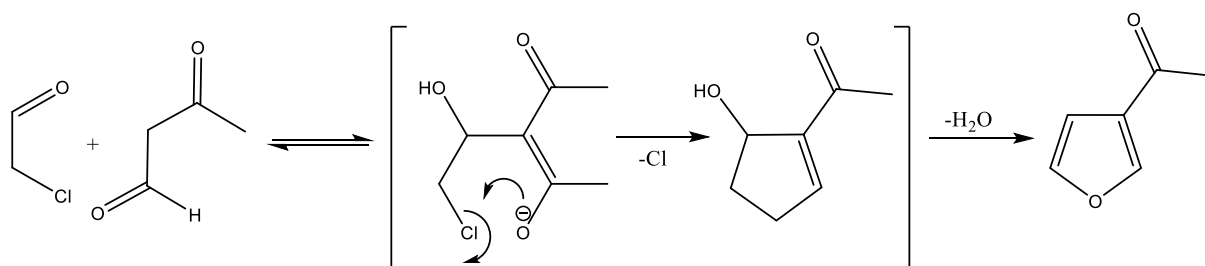


Схема 14.17. Механизм синтеза производного фурана по Фейсту-Бенари.

Существует множество методов синтеза пятичленных гетероциклических соединений. Например, метод Хинсберга позволяет синтезировать тиофен из этилового эфира щавелевой кислоты и сульфида:

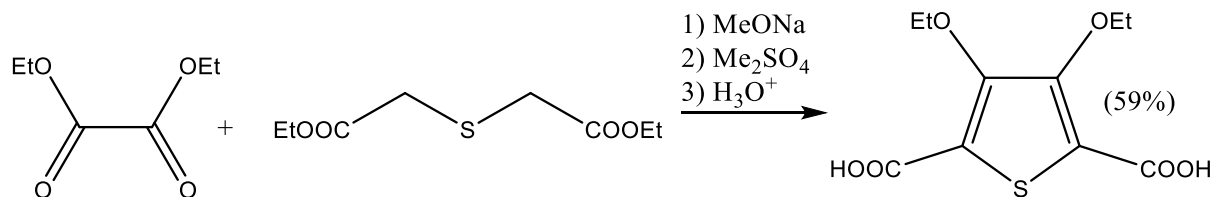


Схема 14.18. Метод Хинсберга для синтеза производных тиюфена.

Пиррол, тиюфен и фуран – это ароматические соединения, что наглядно демонстрируют данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (для бензола хим. сдвиг равен 7,27 м.д., то есть для рассматриваемых гетероциклов хим. сдвиги находятся в ароматической области; аналогично для спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$ ):

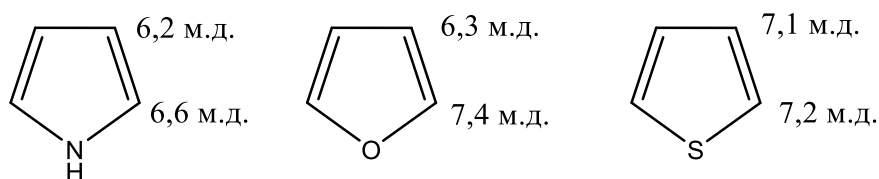


Рис. 14.11. Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  для пиррола, фурана и тиюфена.

## Лекция 15. Химия гетероциклических соединений. Часть 1.

### 15.1. Ароматичность пятичленных гетероциклов.

Критериями ароматичности помимо химических сдвигов являются анизотропия (различие свойств среды в разных направлениях внутри этой среды), структурный индекс Пожарского (характеризует плоскость цикла и чередование длин связей) и энергия диссоциации Дьюара (ЭРД) (Таблица 15.1.).

Таблица 15.1. Критерии ароматичности для пятичленных гетероциклов, бензола и пиридина.			
	Анизотропия, м.в.	Структурный индекс Пожарского, %	ЭРД, эВ
Тиофен	50	45	0,047
Пиррол	42	37	0,038
Фуран	39	12	0,031
Бензол	60	100	0,333
Пиридин	57	82	0,151

Согласно данным по анизотропии наиболее ароматичным пятичленным гетероциклом является тиофен, после которого в ряду располагается пиррол и далее фуран. Такой порядок подтверждают и структурный индекс Пожарского (разность между длинами С-С связей больше всего у фурана) и энергия диссоциации Дьюара. Пиридин же гораздо ближе по ароматичности к бензолу, чем пятичленные ароматические гетероциклы.

Ещё одной характеристикой ароматичности является дипольный момент. По определению он направлено против смещения электронной плотности, однако для удобства его принято изображать перечёркнутой стрелкой по направлению смещения электронной плотности (Рис. 15.1.). Ароматичность в случае фурана и тиофена приводит к уменьшению акцепторных свойств кислорода и серы по сравнению с тетрагидрофураном и тетрагидротиофеном. В пирроле же дипольный момент не просто меньше чем в пирролидине, но и направлен в обратную сторону от азота, то есть N в пирроле – это донор, а частично отрицательный заряд в этом гетероцикле расположен в кольце.

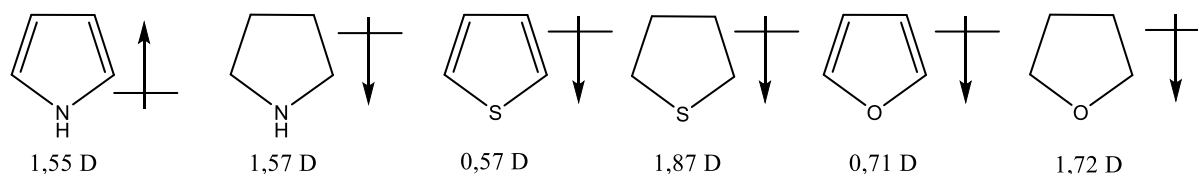


Рис. 15.1. Дипольные моменты пятичленных гетероциклов.

Пиррол подставляет собой  $6\pi$   $\bar{e}$  систему, в которой электронная пара азота расположена перпендикулярно плоскости кольца и сопряжена с её  $\pi$ -орбиталями. Резонансные структуры для пиррола выглядят следующим образом:

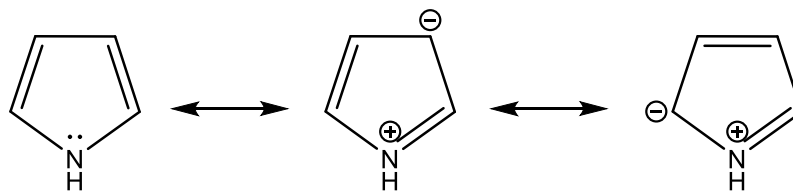


Схема 15.1. Резонансные структуры пиррола.

Реакционная способность рассматриваемых соединений изменяется следующим образом: пиррол > фуран > тиюфен  $\geq$  бензол. Из-за того, что пиррол является донором, он обладает высокой реакционной способностью. Однако ряд склонности к электрофильному замещению соответствует ряду изменения ароматичности, и здесь пиррол проигрывает тиюфену.

### 15.2. Электрофильное замещение в пятичленных ароматических гетероциклах.

Электрофильное замещение идёт обычно по положение 2. Это объясняется тем, что при атаке во второе положение положительный заряд будет локализован между тремя атомами, в то время как атака по третьему положению приведет к локализации между двумя атомами, что менее выгодно:

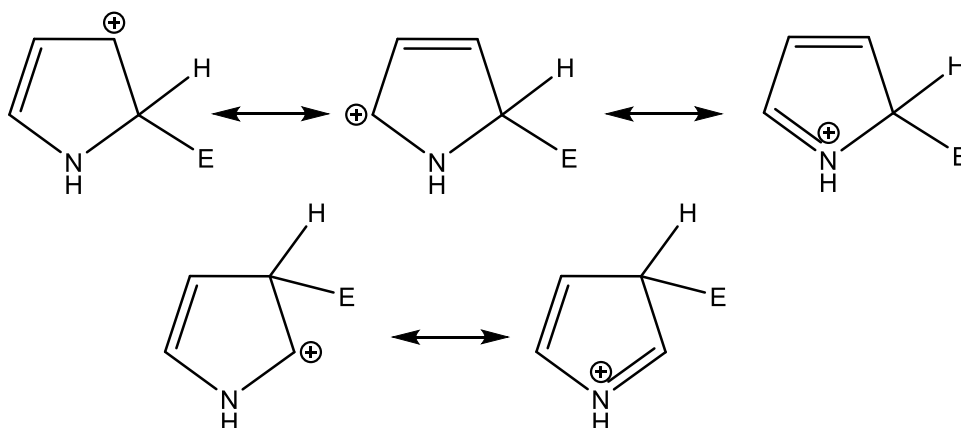


Схема 15.2. Резонансные структуры для электрофильной атаки во второе и третье положения кольца.

Нитрование пиррола, фурана и тиюфена нельзя проводить концентрированной азотной кислотой, так как обогащённые электронами соединения склонны к окислению кислой среде. Вместо неё принято использовать азотный ангидрид (Схема 15.3.). В результате получают продукты нитрования во второе положение, однако для пиррола нитрование может идти и в третье положение с соотношением продуктов 4:1 в пользу 2-нитропиррола.

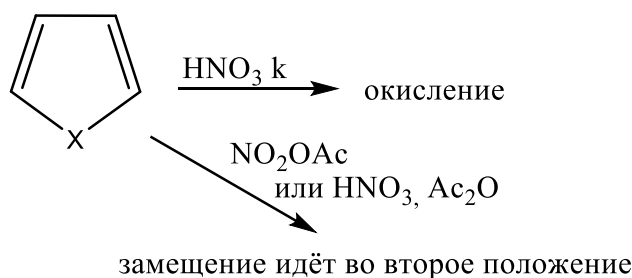


Схема 15.3. Нитрование пиррола, тиюфена или фурана.

Реакция нитрования не имеет ценности в органическом синтезе, так как нитрогруппа почти не обладает фармакологической ценностью. Она нужна лишь для получения диазосоединений с последующим замещением на другие функциональные группы. Однако нитрозировать пятичленные ароматические циклы нельзя из-за их окисления азотистой кислотой. Получить из нитрогруппы аминогруппу тоже не получится из-за разрушения гетероцикла при восстановлении.

Галогенирование ароматических пятичленных гетероциклов проводятся мягкими галогенирующими агентами, такими как бром в диоксане или NBS при этом в кольцо может входить от одного до четырёх атомов галогена (4 в случае йода).

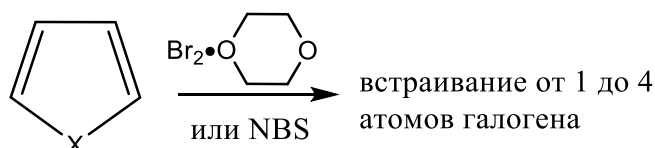


Схема 15.4. Галогенирование пиррола, тиюфена или фурана.

Реакция галогенирования гетероциклов тоже не имеет особого значения в синтетической практике, так как 2-галогенпиррол и 2-галогенфуран неустойчивы.

Сульфировать гетероциклы можно только очень мягким сульфлирующим агентом, таким как пиридин сульфотриоксид.

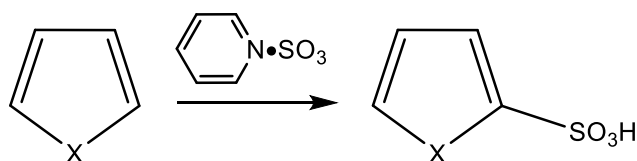


Схема 15.5. Сульфирование пиррола, тиюфена или фурана.

Тиофен может быть просульфирован серной кислотой. Именно с помощью этой реакции раньше каменноугольный бензол очищали от примеси тиофена (тиофен растворим в серной кислоте).

Пиррол-2-сульфокислота – это кинетически контролируемый продукт реакции сульфирования. При выделении он превращается в термодинамически контролируемый продукт пиррол-3-сульфокислоту.



Реакция Вильсмейера-Хаака идёт только с пирролом и позволяет вводить формильную группу в  $\alpha$ -положение:

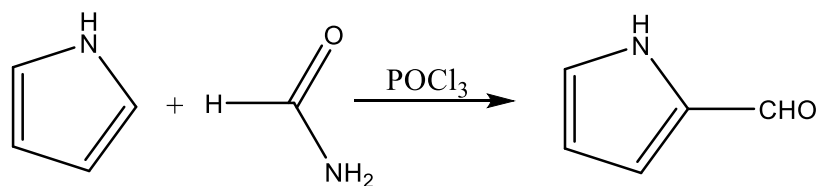


Схема 15.6. Реакция Вильсмейера-Хаака.

Реакция Фриделя-Крафтса проводится без катализатора для пиррола и фурана. Для тиюфена нужен катализатор фторид бора или олова:

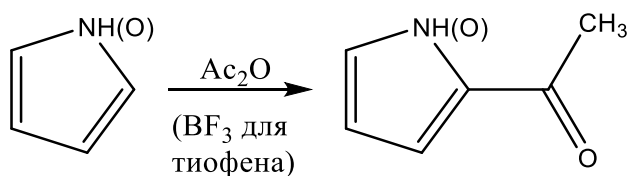


Схема 15.7. Реакция Фиделя-Крафтса для пятичленных ароматических гетероциклов.

Использовать в качестве катализатора AlCl<sub>3</sub> или AlBr<sub>3</sub> нельзя, так они приводят к образованию смолы.

Наконец, отметим реакцию Манниха, которая в случае пятичленных ароматических гетероциклов идет только с пирролом:

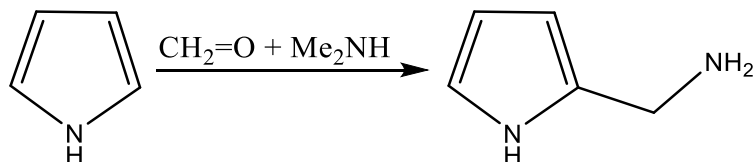


Схема 15.8. Реакция Манниха с пирролом.

Как было сказано выше гетероциклы не вступают в реакции нитрозирования, однако пиррол может вступать в реакцию диазосочетания:

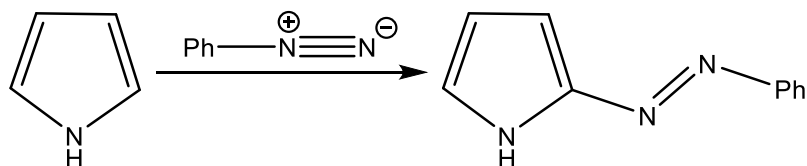


Схема 15.9. Реакция диазосочетания для пиррола.

Реакции Вильсмейера-Хаака, Фиделя-Крафтса и Маниха ценны, так как они позволяют удлинять углеродный фрагмент и вводить новые функциональные группы.

Реакции с пирролом приводят к полимеризации, что обуславливает ацидофобность данного гетероцикла. Так как протон электрофилен, он атакует второе

положение в пирроле, после чего образуется катион, который в свою очередь может вступать в реакцию электрофильного замещения с другой молекулой пиррола:

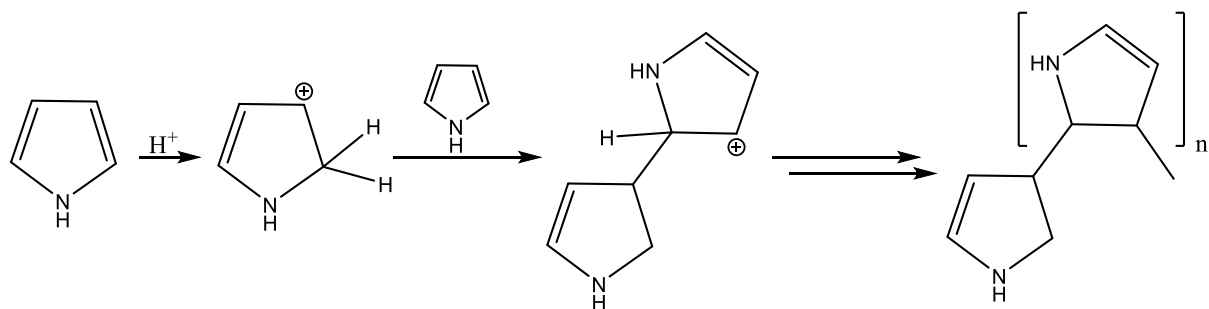


Схема 15.10. Полимеризация пиррола в кислой среде.

Если в пирроле есть электроноакцепторные заместители, то реакции можно проводить в кислых средах.

### 15.3. Химические особенности пиррола.

$pK_a$  пиррола равно 16, что примерно соответствует таковому у спиртов. В результате он может взаимодействовать с основаниями с образованием солей, которые могут быть проалкилированы с помощью алкилиодидов (реакция не идет с трет-бутилиодидом, с арилиодидами, а со всеми алкилиодидами кроме метилиодида параллельно протекает реакция элиминирования):

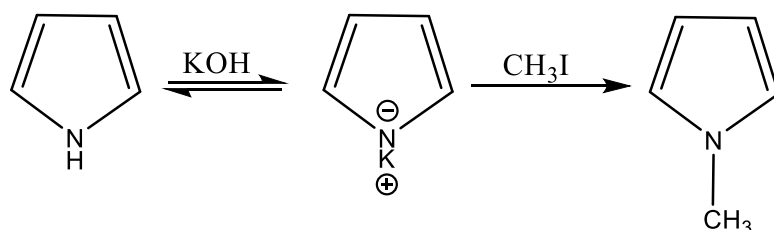


Схема 15.11. Алкилирование пиррола.

Реакция с гидридом натрия идёт необратимо и позволяет вводить такие электрофилы, как, например, остаток пара-толуолсульфокислоты  $CH_3PhSO_2-$ :

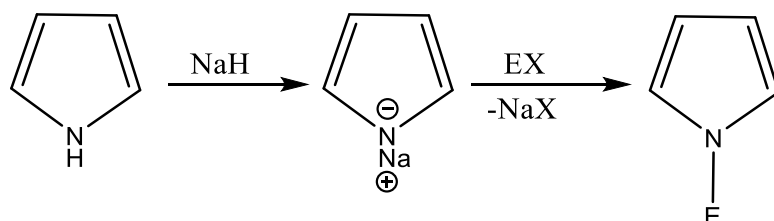


Схема 15.12. Реакция пиррола с гидридом натрия и последующее введение электрофила.

Кроме того, пиррол может реагировать с реактивами Гриньяра (и с бутиллитием) с образованием магниевого (или литиевого) производного. Дальнейшая реакция с электрофилами позволяет вводить их во второе положение:

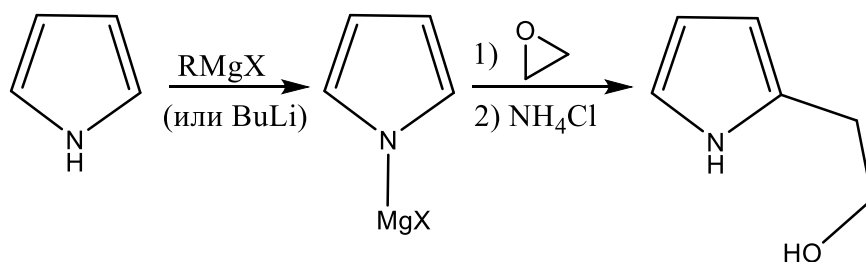


Схема 15.13. Алкигирование пиррола с помощью реактива Гриньяра или бутиллития.

Такое различие в протекании электрофильного замещения обусловлено тем, что натриевые и калиевые соли – это ионные соединения, которые легко вступают в реакции обмена у атома азота, в то время как литиевые и магниевые соли – это ковалентные соединения, которые к обмену не склонны.

Объяснить ход реакции по второму положению позволяют резонансные структуры. Из них видно, что атака может идти и в третье положение, однако это происходит гораздо реже:

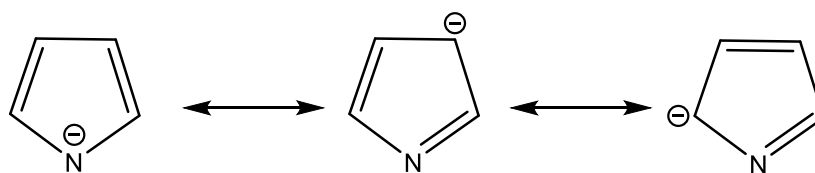


Схема 15.14. Резонансные структуры аниона пиррола.

Чтобы ввести электрофил в положение 3 используются силлиловые соли пиррола:

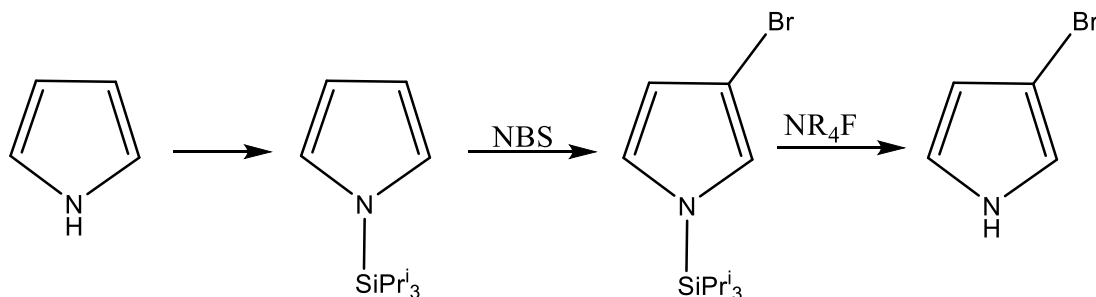


Схема 15.15. Введение электрофила в третье положение с помощью силоловой соли пиррола.

Так же для этих целей могут быть использованы N-трет-бутилпиррол или 1-(фенилсульфонил)-пиррол:

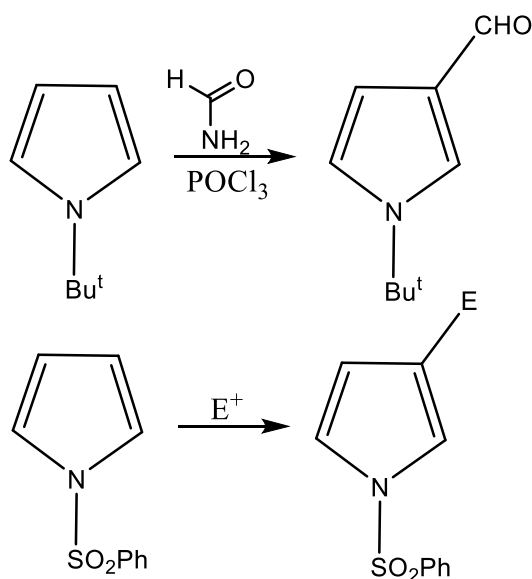


Схема 15.16. Введение электрофила в 3 положение с помощью *N*-трет-бутилпиррола и 1-(фенилсульфонил)-пиррола.

Пятичленные ароматические гетероциклы могут вступать в конденсации с альдегидами и кетонами. Например, пиррол, как и фенол, может вступать в реакцию гидроксиметилирования:

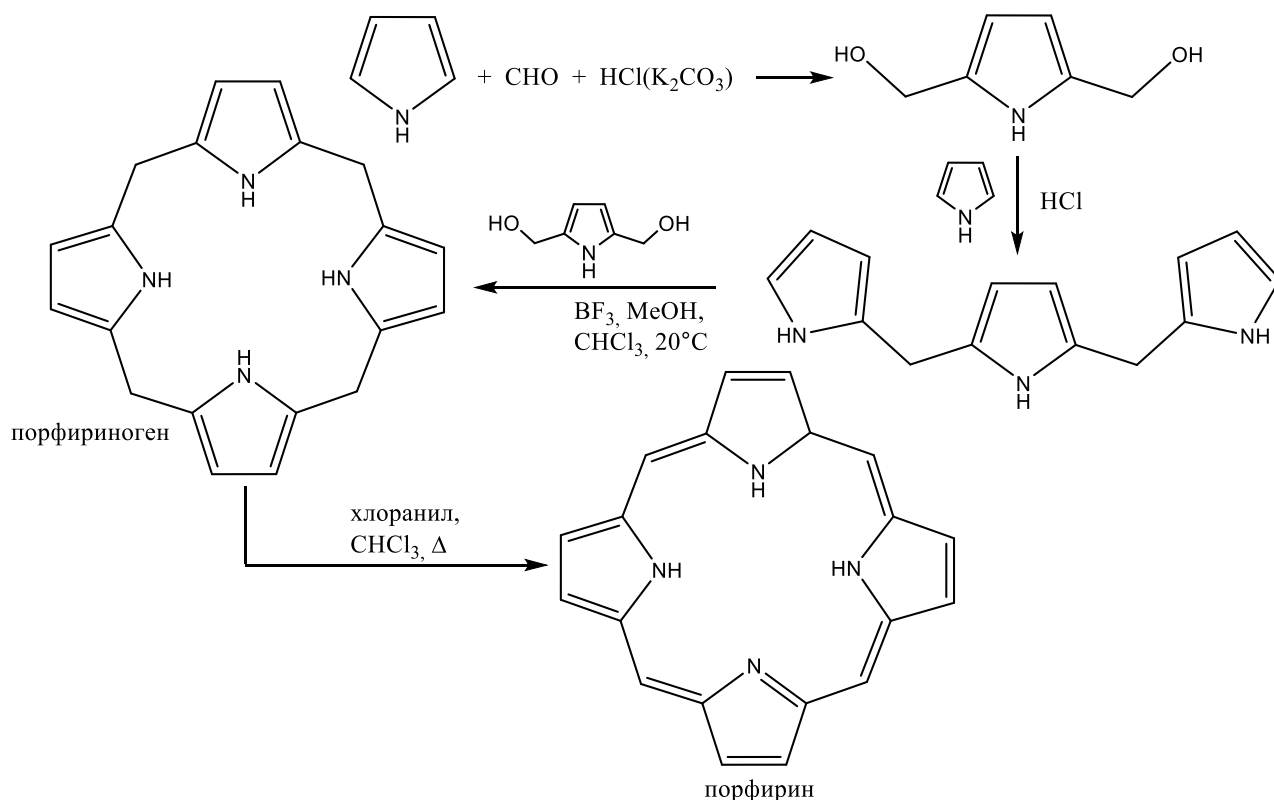


Схема 15.17. Гидретилование пиррола.

При этом гидроксилирование приводит в определённых условиях к сшиванию трёх пирролов между собой с образованием трипиррана, который при взаимодействии с молекулой дигидроксипиррола может быть замкнут в порфириноген.

#### 15.4. Химические особенности фурана.

Фуран способен вступать в реакции 1,4-присоединения и реакцию Дильса-Альдера. Так, реакция с бромом в метаноле приводит к присоединению брома во второе положение и метокси-группы в пятое положение. Однако в фуране бром в  $\alpha$ -положении подвижен, так как образующийся при его отщеплении катион стабилизирован, поэтому 2,5-бромметоксифуран может реагировать со средой с замещением брома на ещё одну метокси-группу.

Кроме того представляет интерес нитрование фурана ацетилнитратом, так как в данной реакции на первой стадии образуется 2,5-ацетилнитрофуран, который при взаимодействии с пиридином превращается в нитрофуран. Чтобы избежать 1,4-присоединения при нитровании используют тетрафторборат нитрония:

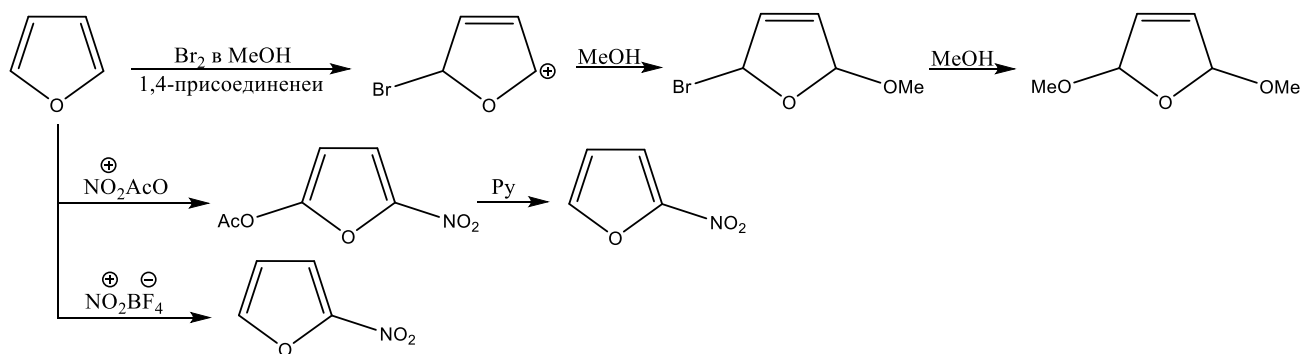


Схема 15.18. Реакции 1,4-присоединения в химии фуранов.

В реакции Дильса-Альдера фуран выступает в качестве диена с образованием бициклического мостикового соединения. Например, в реакции с этиловым эфиром малеиновой кислоты (*цис*-дикарбоновая кислота) образуется *эндо*-конформер:

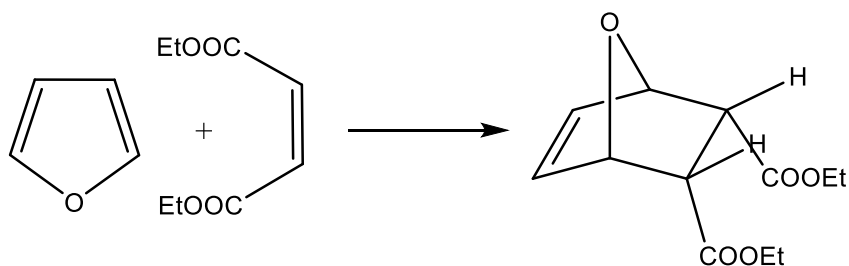


Схема 15.19. Реакция Дильса-Альдера с участием фурана.

#### 15.5. Химические особенности тиафена.

Тиафен не ацидофобен, поэтому может быть просульфирован с помощью серной кислоты. Так же он может участвовать в реакции восстановительной десульфонизации, в результате которой получают алициклы:

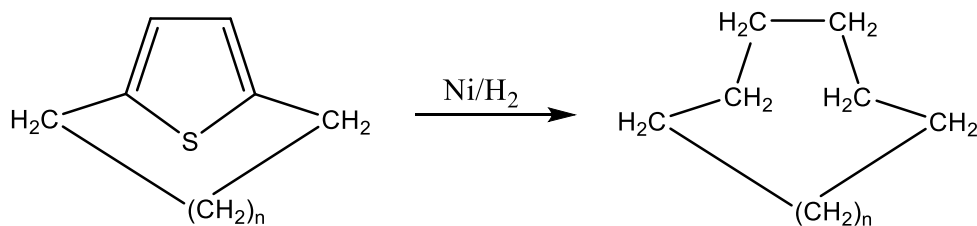


Схема 15.20. Восстановительная десульфонизация.

### 15.6. Современные способы модификации пятичленных гетероциклов.

Для фурана, тиафена, N-метилпиррола и  $C_5H_5N-N(CH_3)_2$   $pK_a$  при депротонировании в ТГФ равны 35,6, 33,0, 39,5 и 37,1 соответственно. То есть все эти соединения могут вступать в реакцию с такими сильными основаниями как бутиллития с образованием  $\alpha$ -Li-производных. При этом в щелочных условиях кольцо в пирроле и фуране разрушаться не будет. Для образовавшихся продуктов доступен весь пул реакций, который характерен для магний- и литийорганических соединений:

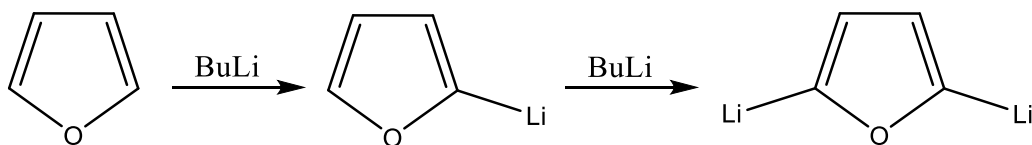


Схема 15.21. Образование литийпроизводного фурана.

Например, 3-бромтиофен под действием LDA металлируется во второе положение и в реакции с формамидом превращается в производное с фармильной группой:

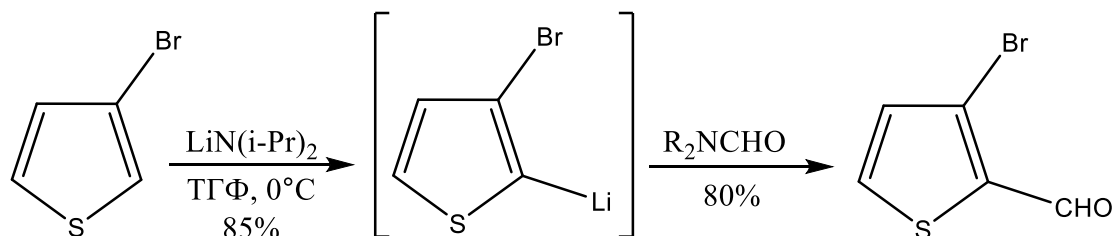


Схема 15.22. Введение фармильной группы в тиафен.

Если же 3-бромтиофен вступит в реакцию с бутиллитием, то произойдет обмен и получится 3-литий-тиофен:

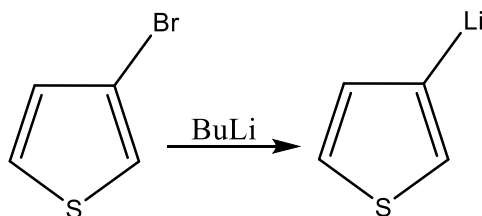


Схема 15.23. Реакция 3-бромтиофена с бутиллитием.

Немаловажную роль в современной синтетической практике играет синтез гетарилборных кислот.

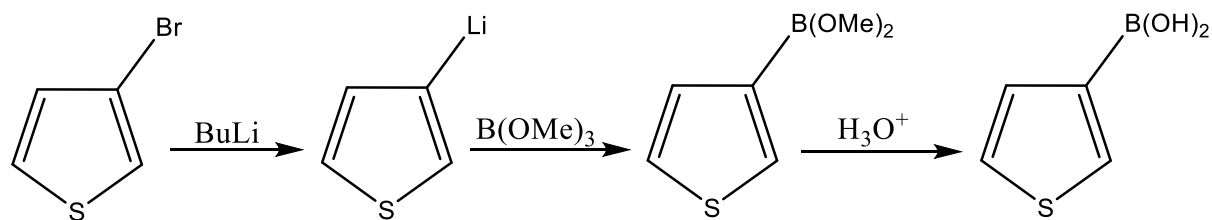


Схема 15.24. Синтез гетарилборной кислоты.

Гетарилборные кислоты – исходные реагенты для реакций кросс-сочетания, которые протекают с арилгалогенидом под действием палладиевого катализатора с основанием:

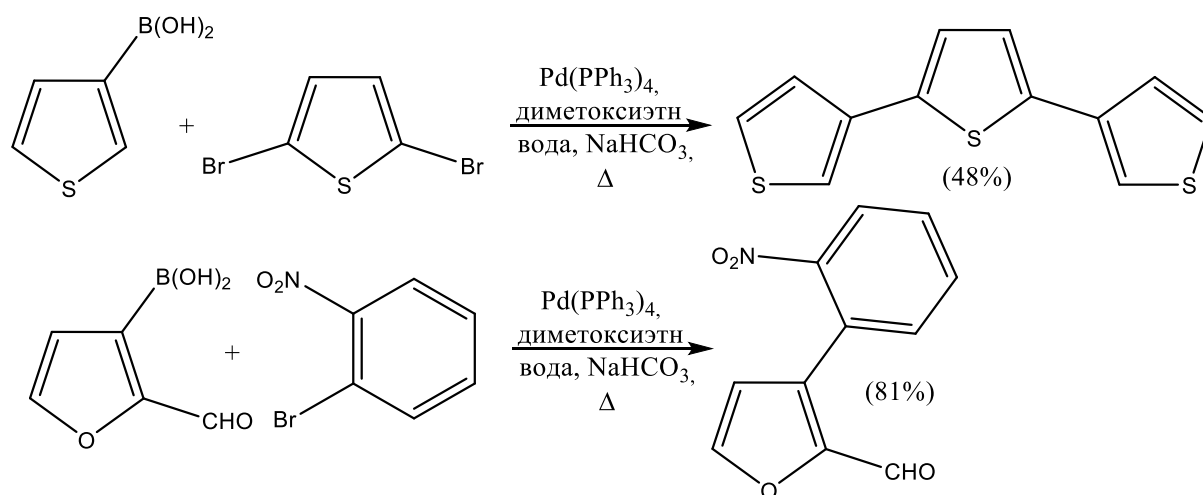


Схема 15.25. Реакции кросс-сочетания с участием гетарилловых кислот.

### 15.7. Индолы в природе.

Индол входит в состав аминокислоты триптофана (незаменимая кислота). Продуктом разложения триптофана является скатол или 3-метилиндол, который придаёт характерный запах фекалиям. Скатол фиксируется на коже, что используется в парфюмерной промышленности для стабилизации аромата (например, в духах «Красная Москва») (Рис. 15.2.).

Триптамин входит в состав физиологически активных производных индола, например, гормона счастья серотонина, который вырабатывается в кишечнике (Рис. 15.2.).

Ауксин – это калиевая соль  $\beta$ -индолили уксусной кислоты, которая используется для стимуляции роста у растений (Рис. 15.2.).

Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) – галлюциногенный препарат, выделенный впервые из спорыньи (Рис. 15.2.).

Индометацин используется для лечения болей в спине (Рис. 15.2.).

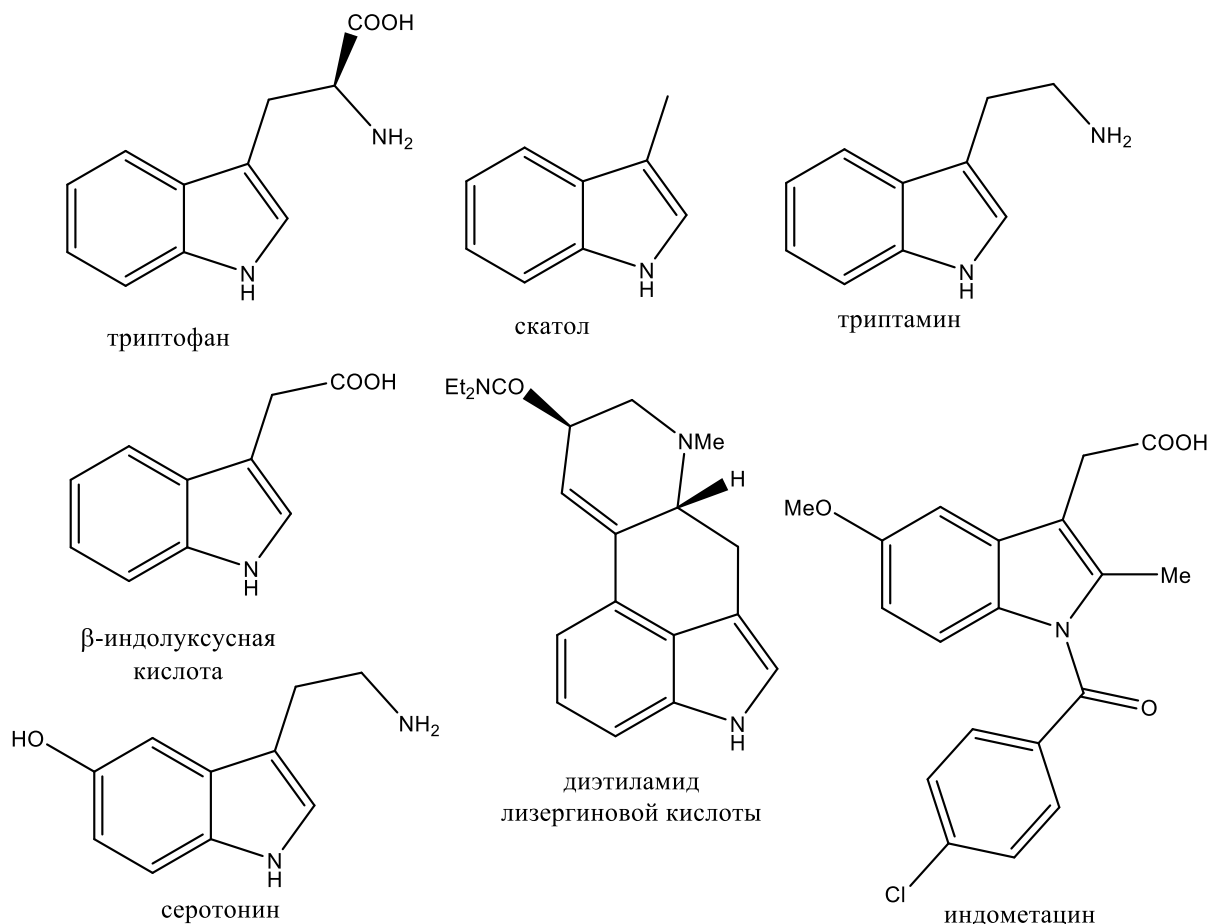


Рис. 15.2. Индолы в составе биологически активных веществ.



## Лекция 16. Переходные металлы в органической химии. Часть 1.

Переходные металлы стали частью органической химии в 70-х годах прошлого столетия. Они кардинально изменили синтетическую практику, так как позволяли создавать новые С-С связи и связи углерод-гетероатом. Надо понимать, что, несмотря на огромные возможности, химия переходных металлов имеет значительные ограничения, поэтому не может быть единственным инструментом органического синтеза.

Вопреки тому, что понятия электрофильности и нуклеофильности подразумевают склонность к образованию химической связи между донором и акцептором электронов, не все электрофилы реагируют со всеми нуклеофилами. Наглядный пример – это арилгалогениды, которые, будучи электрофилами, не реагируют с такими нуклеофилами как аммиак или реактив Гриньяра:

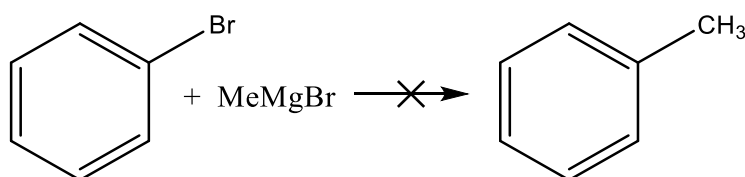


Схема 16.1. Бромбензол не реагирует с реактивом Гриньяра.

Во второй половине прошлого столетия научное сообщество в лице американского химика Мориса Селига Караша обратило внимание на то, что арилгалогениды способны реагировать с реактивами Гриньяра, образованными с использованием грязного магния. Караш выяснил, что некоторые переходные металлы в виде примесей к магнию способствуют протеканию реакции, однако провести реакцию с высокими выходами ему не удалось. Тем не менее, с его работ началось исследование роли металлов в органическом синтезе.

Химия переходных металлов в органическом синтезе неразрывно связана с координационной химией и требует понимания того, как органические молекулы входят к координационную сферу металла и взаимодействуют с ней.

Рассмотрим гипотетическую реакцию между нуклеофилом и электрофилом, которые в отсутствие других реагентов не взаимодействуют. Одним из самых реакционно способным переходным металлом, который охотно образует связи с другими элементами и так же легко их меняет, является палладий, то есть соединения с палладием лабильны. Так как любой металл в какой-то степени нуклеофил, в паре электрофил-нуклеофил, палладий сначала прореагирует с электрофилом. Можно предположить, что реакция с ним будет напоминать реакцию с магнием, и на выходе мы получим палладийорганическое соединение  $RPdX$ , однако не стоит забывать, что так как палладий – это переходный металл он имеет d-орбитали, которые обеспечивают повышенную реакционную способность и возможность образовывать более сложные соединения.

Палладий имеет  $d^{10}$ -конфигурацию, то есть содержит 10 электронов на  $d$ -орбиталях. В связи с этим палладий может образовывать комплексы с другими веществами даже при нулевой валентности.  $Pd^0$  склонен образовывать комплексы с четырьмя лигандами. Это позволяет вводить палладий в реакцию в виде растворимого комплексного соединения и тем самым повышать его реакционную способность. Несклонные же к образованию комплексов в нулевой валентности непреходные металлы, такие как магний, могут быть введены в реакцию только в твёрдом виде, что снижает число доступных для атаки атомов (реагируют только атомы на поверхности твёрдого тела).

Лиганды могут быть нейтральными молекулами, например, аммиаком или фосфином. При чём фосфин реагирует с палладием лучше, чем аммиак, так как согласно теории жёстких и мягких кислот и оснований, этот металл обладает большим сродством к мягким лигандам. Тем не менее, работа с фосфином очень опасна, поэтому чаще всего используются его производные с различными заместителями  $PR_3$ . Особенно хорош в этом плане трифенилфосфин  $PPh_3$ , который хорошо храниться на воздухе при комнатной температуре.

Комплекс палладия с трифенилфосфином  $Pd(PPh_3)_4$  – это легкодоступное и простое в обращении вещество. Лиганды расположены в нём в форме квадрата с металлом в центре. То есть для того чтобы реакция прошла должны быть освобождены координационные места, что обеспечивает многоступенчатой диссоциацией комплекса:

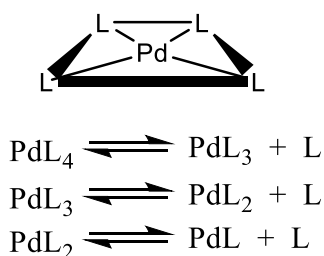


Рис. 16.1. Комплекс палладия.

Такие координационно ненасыщенные комплексы могут участвовать в новых реакциях. При этом оставшиеся лиганды стабилизируют комплекс и могут участвовать в химических реакциях.

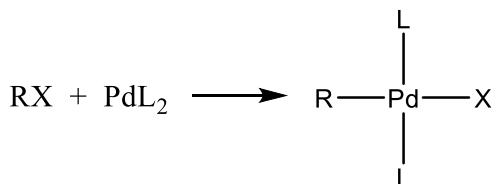


Схема 16.2. Реакция электрофила с координационно ненасыщенным комплексом палладия.

При взаимодействии  $PdL_2$  с  $RX$  образуется новый комплекс, причём  $R$  и  $X$  – это не нейтральные молекулы. Из-за того, что любой металл всегда более

электропозитивен, чем любой неметалл, поэтому и R, и X – это формально отрицательно заряженные частицы, в сторону которых смещена электронная плотность от палладия. То есть у палладия в таком комплексе степень окисления +2. Таким образом, движущей силой реакции является взаимодействие нуклеофильного металла с электрофилом с изменением степени окисления.

Помимо комплекса палладия  $\text{PdL}_2\text{XR}$  в реакционной смеси находится нуклеофил. Он вступает в нуклеофильное замещение у атома металла без изменения степени окисления палладия:

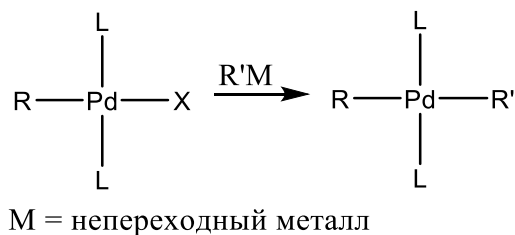


Схема 16.3. Реакция комплекса палладия с нуклеофилом.

Так как палладий металл, он охотно реагирует с неметаллами. Углерод же гораздо менее электроотрицателен, чем галоген, поэтому палладию невыгодно находиться с ним во взаимодействии. Уход R-R' из комплекса возвращает палладию исходную нулевую степени окисления:

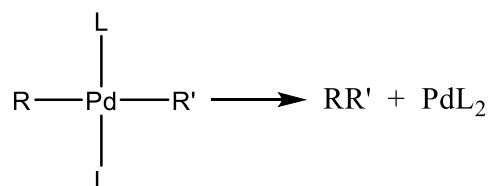


Схема 16.4. Образование связи между нуклеофилом и электрофилом.

В описанной нами реакции могут участвовать совершенно разные R и R', поэтому такие взаимодействия в органической химии называются кросс-сочетаниями. Комплекс палладия в данном случае является катализатором, так как он не расходуется в ходе реакции.

Рассмотренная нами реакция может быть записана в виде каталитического цикла. Такие циклы строятся вокруг атом металла, поэтому названия всех стадий в них обусловленными химическими изменения палладия. На первой стадии происходит диссоциация комплекса палладия, при этом исходный комплекс называется прекатализатором, а тот, что образовался после диссоциации – активной формой. Активная форма вступает в реакцию окислительного присоединения с электрофилом, в ходе которой палладий приобретает степень окисления +2. Далее происходит реакция переметаллирования, в ходе которой происходит смена атомов металла у нуклеофила. Наконец, цикл замыкается реакцией восстановительного элиминирования, в ходе которого отщепляется продукт реакции RR':

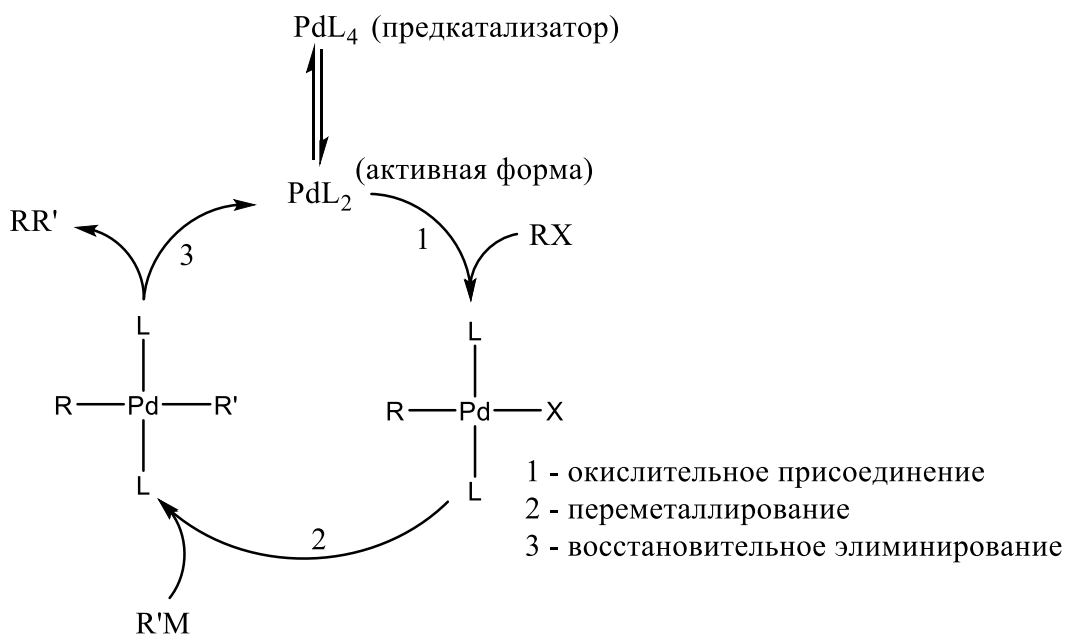


Схема 16.5. Каталитический цикл для палладий-катализируемого кросс-сочетания.

Такие каталитические циклы протекают от 20 до  $10^6$  раз для одного атома палладия. Количество каталитических циклов, как и расход катализатора на реакцию, определяется экспериментально. Для этого проводят реакции с разными мольными процентами катализатора в реакционной смеси и определяют выход продукта реакции. Отношение количества реагента к количеству палладия равняется количеству каталитических циклов.

Реакции кросс-сочетания, катализируемые металлами, - это очень капризные реакции, требующие большого опыта и знаний для получения продуктов с высокими выходами. Химическая посуда должна быть очень чистой, так как любой налёт будет реагировать с палладием. Более того важно избегать образования палладиевой черни, так как она представляет собой чистый металл без лигандов, который не может принимать участия в реакции.

Реакции кросс-сочетания подходят не для всех электрофилов и нуклеофилов. Так, в качестве электрофилов не могут выступать соединения с  $sp^3$ -гибридным электрофильным атомом углерода. Только  $sp^2$ - и чуть хуже  $sp$ -электрофилы могут принимать участие в таких реакциях. К ним относятся арилы, виниллы, гетероциклы, алкены. В качестве X выступают галогены, а точнее бром и йод. Хлор может участвовать в подобных реакциях, но только в особых условиях, которые в рамках данного курса рассматриваться не будут. Кроме того, вопреки тому, что X должен быть хорошей уходящей группой, тозилаты в такие реакции не вступают, зато можно использовать трифторметансульфонат  $-O-SO_2CF_3$  (OTf). Получить арилтрифлаты можно из фенолов по реакции с ангидридом:

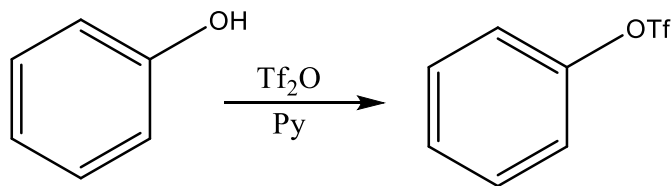


Схема 16.6. Получение ариотрифлатов.

Трифлаты – это самая лучшая уходящая группа, однако её не стоит использовать с алифатическими соединениями, так как в данном случае она окажется слишком хорошей уходящей группой и будет уходить от атома, у которого происходит замещение, до того, как в реакционную смесь будет внесен второй реагент. В химии ароматических соединений эта группа нашла важное применение, так как она может быть введена в изначально малореакционноспособные фенолы.

Трифлаты позволяют использовать в качестве субстратов для кросс-сочетаний карбонильные соединения, переводя их в енольную форму.

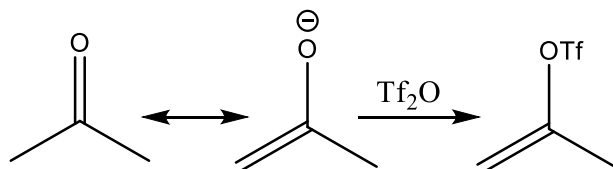


Схема 16.7. Получение эфиров трифлатов с енолами.

Если же говорить о нуклеофиле R'M, то здесь ограничения гораздо строже. В качестве металла лучше всего подходит бор, именно он используется в подавляющем большинстве реакций. Кроме него могут быть задействованы олово, цинк и магний. Кремний и индий тоже успешно использовались в реакциях кросс-сочетаний, однако для этого необходимы особые условия.

Ввести бор в непредельные соединения можно с помощью реакции гидроборирования алкинов:

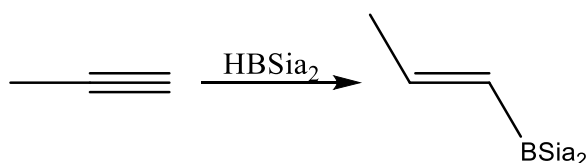


Схема 16.8. Реакция гидроборирования алкинов.

Однако это далеко не единственный метод получения ненасыщенных борорганических производных. Гораздо большее значение имеют борные кислоты R-B(OH)<sub>2</sub>, которые можно получить множеством различных способов. При этом никаких ограничений на R нет. Огромным преимуществом борных кислот по сравнению с магниорганическими соединениями является стабильность их арилов с любыми заместителями, в то время как ArMgX чувствительны к заместителям в кольце.

Рассмотрим пример реакции кросс-сочетания (Схема 16.9.).

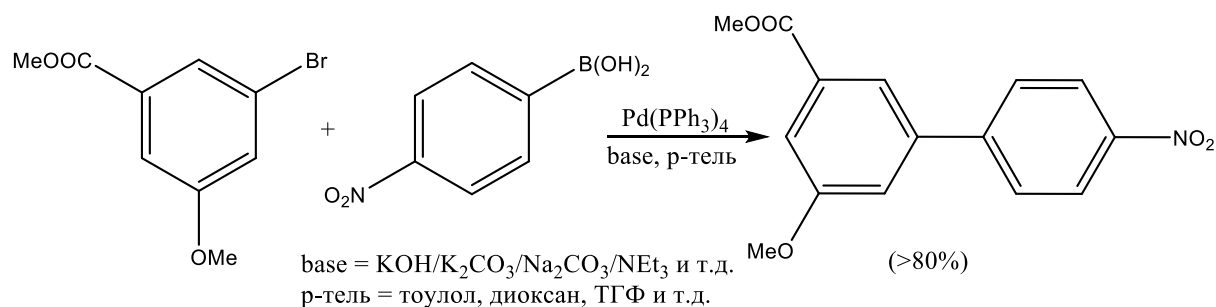


Схема 16.9. Пример реакции кросс-сочетания.

Реакции кросс-сочетания не универсальны, они требуют оптимизации условий синтеза и подбор всех компонентов реакции. Так, помимо выбора правильных нуклеофила и электрофила необходимо подобрать растворитель и основание. Только реакции, в которых выход продукта составил более 80%, могут быть рекомендованы в качестве методики. При этом важно понимать, что порою такие высокие выходы и не нужны, а их увеличение, например, за счёт замены соды на карбонат цезия могут сильно повысить стоимость синтеза. Кроме реагентов варьировать можно температуру, лиганды в комплексе палладия, количество палладия и время реакции.

Рассмотренная нами реакция носит название реакции Судзуки-Мияуры.

Достоинством реакции Судзуки-Мияуры является то, что в ходе превращения сохраняется конфигурация исходных реагентов:

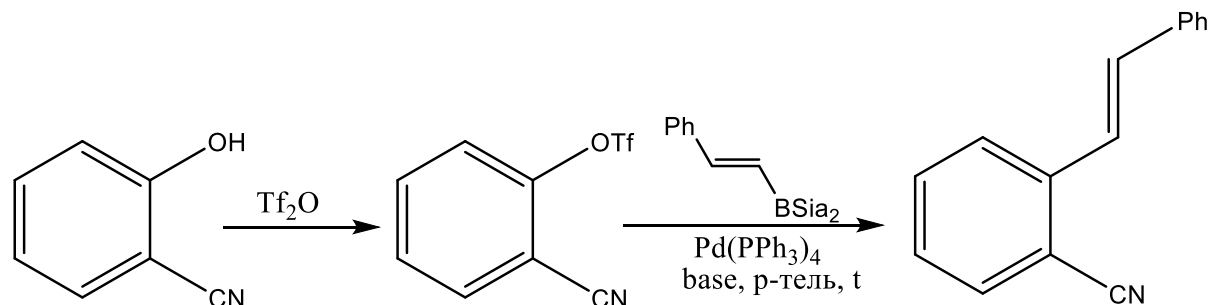


Схема 16.10. Реакция Судзуки-Мияуры.

Реакции кросс-сочетания с оловом идут без основания, что позволяет избежать побочных реакций с исходными реагентами. Кроме того, это значительно упрощает проведение таких реакций в промышленности.

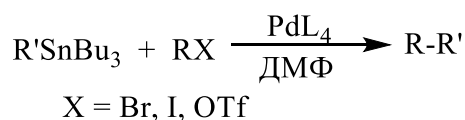


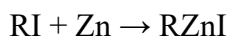
Схема 16.11. Кросс-сочетание при участии оловоорганических соединений (Реакция Стилла).

Однако стоит понимать, что соединения олова токсичны, что осложняет работу с ними.

Реакция кросс-сочетания при участии оловоорганических соединений носит имя американского химика Джона Кеннета Стилла.

## Лекция 17. Переходные металлы в органической химии. Часть 2.

Реакции кросс-сочетания при участии цинкорганических соединений подразумевают получение цинковых производных, которые по свойствам напоминают магнийорганические аналоги:



Цинкорганические соединения в отличие от бор- и оловоорганических соединений легко и быстро получаются прямо в реакционной смеси и не требуют промежуточного выделения.

Кросс-сочетание при участии цинковых производных позволяет соединять два радикала галогенидов (один из них обязательно с йодом). То есть этот метод позволяет сочетать два изначально электрофильных фрагмента:

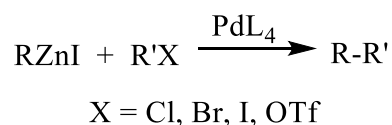


Схема 17.1. Кросс-сочетание при участии цинкорганических соединений (Реакция Негishi).

Кросс-сочетание при участии цинкорганических соединений носит имя американского химика Эйити Негishi.

Наконец, существуют кросс-сочетания при участии магнийорганических соединений. Стоит сказать, что, несмотря на редкость использования этих реакций, магниевые производные имеют своё преимущество. Дело в том, что помимо палладия реакции кросс-сочетания могут катализировать никель и платина. Однако платину почти не используют из-за её высокой инертности, а никель, наоборот, обладает избыточной реакционной способностью, что приводит к протеканию множества побочных реакций. Магнийорганические соединения настолько реакционноспособны, что для кросс-сочетаний с их участием может использоваться комплекс никеля в качестве катализатора:

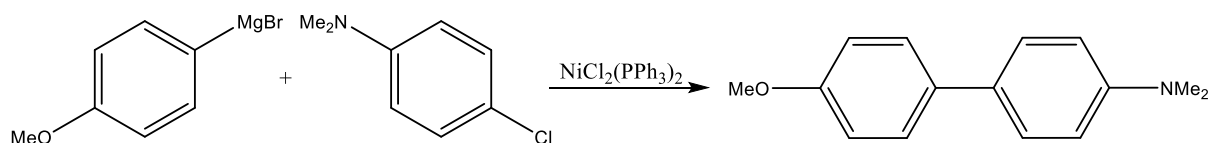


Схема 17.2. Кросс-сочетание при участии магнийорганических соединений (Реакция Кумада-Такао-Корриу).

У никеля комплексы в степени окисления 0 неустойчивы, поэтому берется не  $Ni(PPh_3)_4$ , а  $NiCl_2(PPh_3)_2$ . Недостатком же реакции являются ограничения, которые накладывают арилмагнийгалогениды, которые чувствительны к электроноакцепторным заместителям в кольце. Более того, во втором компоненте реакции тоже не может быть арилнитратов, арилнитрилов, ароматических карбоновых кислот и карбонильный



соединений, а также первичных и вторичных ароматических аминов и т.д., так как реактивы Гиньяра могут вступать с ними в реакцию.

Более известной реакцией кросс-сочетания является реакция Соногаширы, которая предполагает взаимодействие между алкинами и органическими галогенидами.

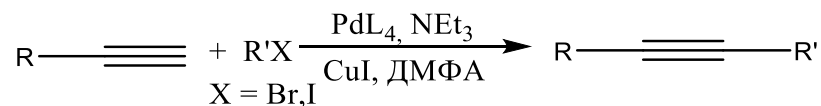


Схема 17.3. Реакция Соногаширы.

Считалось, что реакция протекает через образование ацетеленида, однако триэтиламин, который чаще всего используется в качестве основания, не может отщепить протон от ацетиленов ( $\text{pK}_{\text{a}}(\text{ацетиленов}) \sim 24-26$ ,  $\text{pK}_{\text{a}}(\text{триэтиламина}) \sim 12$ ). Возможно, что проблему позволяют решить соли меди, однако реакция в присутствии ацетеленида меди вместо CuI и ацетилена идёт плохо.

В современной органической химии кросс-сочетания не ограничены палладием, платиной и никелем. В настоящий момент для этих целей используются переходные металлы шестой группы, железо, медь и другие элементы платиновой группы.

Кросс-сочетания позволяют образовывать не только C-C связи, но и C-Het, при этом в качестве гетероатома могут выступать почти все металлы, H, Hal, O, S, Se, Te, N, P, Si, B и др. Однако образование таких связей требует подбора определённых условий, а методики кросс-сочетаний с образованием связей C-C не актуальны для аналогичных реакций с образованием связи углерод-гетероатом.

Рассмотрим образование связи углерод-азот. Изученные нами ранее методы не позволяют получать диариламины или вторичные и третичные амиды. Однако эти соединения могут быть получены с помощью реакций кросс-сочетания.

По аналогии с кросс-сочетаниями с образованием C-C связи химики пытались провести реакцию, используя в качестве нуклеофилов соединения со связью N-M, где M – бор или олово, однако такие попытки не увенчались успехом. Тогда в качестве нуклеофила стали вводить обычный амин, что действительно приводило к образованию комплекса  $\text{R}'\text{NH}_2\text{-PdL}_2\text{-R}$ . Но если движущей силой кросс-сочетания с образованием C-C связи была нестабильность комплексов палладия с двумя углеродами, то комплексы, в которых этот металл связан с азотом, стабильны и не распадаются с образованием продукта  $\text{R-NH-R}'$ .

Решить возникшую проблему позволяет стереохимия. Для того чтобы продукт  $\text{R-NH-R}'$  мог выйти из комплекса, необходимо подобрать объёмный лиганд для палладия, который будет выталкивать электрофильный и нуклеофильный фрагменты. Одним из самых популярных лигандов, позволяющих это осуществить, является BINAP, который представляет собой производное динафтола. Важно отметить, что из-за взаимодействия протонов кольца, это соединение не плоское, то есть ароматические

система, а с ними и фосфиновые фрагменты расположены под углом друг относительно друга.

Кроме того, в каталитическом цикле добавляется ещё одна стадия, которая заключается в отщеплении протона от аминогруппы. Этот процесс протекает под действием *трет*-бутилата натрия (не *трет*-бутилата калия, так как он слишком сильное основание):

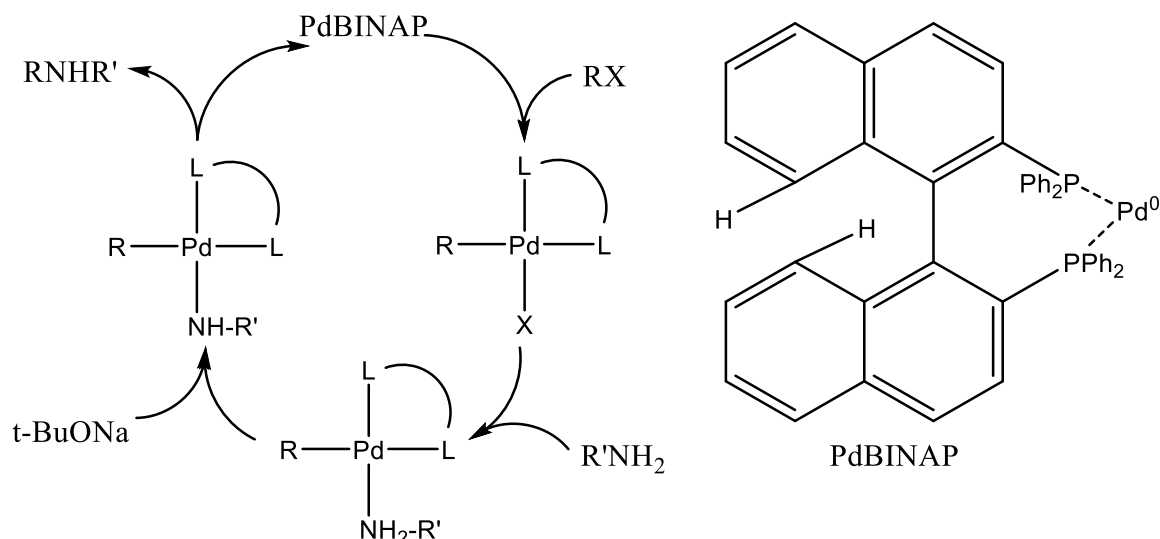


Схема 17.4. Каталитический цикл для кросс-сочетания с образованием связи C-N при участии комплекса палладия с лигандом BINAP.

В качестве электрофила могут быть взяты соединения  $RX$ , где  $X = Cl, Br, I, OTf$ :

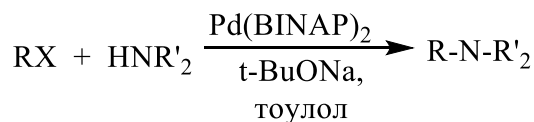


Схема 17.5. Реакция палладий-катализируемого кросс-сочетания с образованием C-N связи.

Рассмотрим пример реакции кросс-сочетания с образованием связи C-N (Схема 17.6.). Стоит отметить, что лиганд BINAP слишком велик для того, чтобы образовывался комплекс палладия с двумя такими лигандами. Вместо этого в реакционную смесь добавляют ацетат палладия и BINAP, которые при взаимодействии дают ненасыщенный комплекс  $Pd(BINAP)$ .

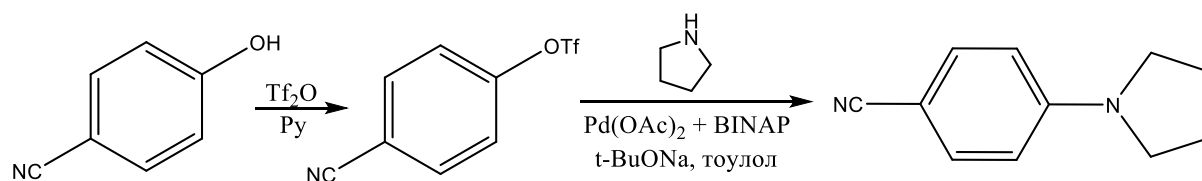


Схема 17.6. Пример палладий-катализируемого кросс-сочетания с образованием C-N связи (Реакция Бухвальда-Хартвига).

В контексте роли переходных металлов в органической химии нельзя не упомянуть олефины или ненасыщенные ациклические углеводороды. Кратные связи обладают высокой реакционной способностью, и вполне обосновано можно предположить, что они будут вступать в реакции с переходными металлами.

Рассмотрим каталитический цикл реакции, катализируемой палладием, с олефином. На первых этапах цикла электрофил присоединяется к ненасыщенному комплексу палладия, а далее в координационную сферу металла входит олефин и вытесняет один из нейтральных лигандов. Далее протекает реакция присоединения по двойной связи, которая приводит к образованию ненасыщенного комплекса палладия (в реакционной системе между ненасыщенным и насыщенным комплексом существует равновесие), после чего металл отщепляет протон по механизму *син*-элиминирования от олефина с образованием продукта реакции  $R-CH=CH_2$ . Наконец, чтобы вернуться в исходное состояние палладий отдает водород основанию:

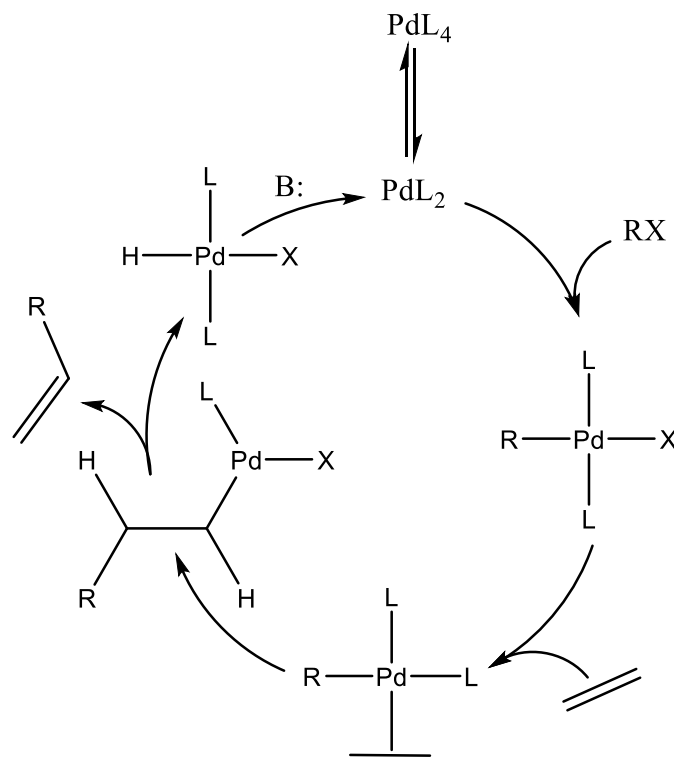


Схема 17.7. Каталитический цикл палладий-катализируемой реакции с олефинами (Реакция Мидзороки-Хека).

Палладий-катализируемая реакция с олефинами носит имя двух учёных открывших её: Ричарда Хека и Цутому Мидзороки. Рассмотрим пример данной реакции:

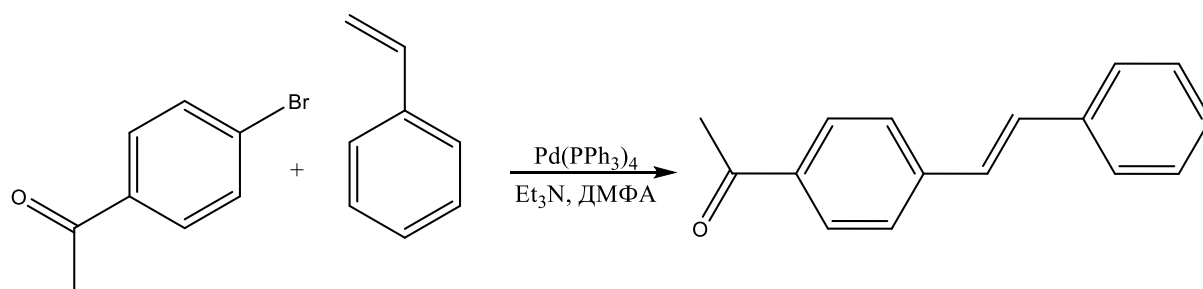


Схема 17.8. Пример реакции Мидзороки-Хека.

Таким образом переходные металлы катализируют не только не идущие без них реакции, но и позволяют создавать новые методы построения углеродного скелета.

Химия переходных металлов в органическом синтезе – это не только химия палладия. Так, полимерия олефинов Циглера-Натта протекает под действием ранних переходных металлов (циркония, титана и т.д.).

Интересно, что изучение возможностей переходных металлов как катализаторов при полимеризации пропилена привело к обнаружению интересных побочных реакций.

Оказалось, что в образующемся полимере встречаются не только пропиленовые фрагменты, но и этиленовые и бутиленовые. Детальное исследование газовой смеси после на выходе после полимеризации выяснилось, что две молекулы пропилена каким-то образом превращаются в этилен и бутилен.

Дальнейшие исследования показали, что некоторые переходные металлы могут разрывать молекулы олефинов с образованием карбеновых комплексов металлов:

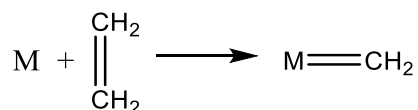


Схема 17.9. Образование карбеновых комплексов с переходными металлами.

Такие комплексы способны реагировать с другими олефинами с образованием четырёхчленного цикла, который может распадаться по двум разным путям:

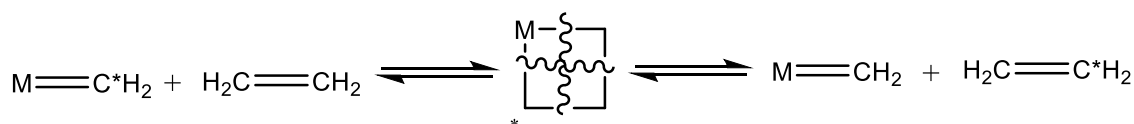


Схема 17.10. Образование и распад четырёхчленного комплекса с переходным металлом из карбеновых комплексов.

Механизм данной реакции был описан французским химиком Ивом Шовеном, а называется она метатезис олефинов. Спустя некоторое время американскими химиками Робертом Граббсом и Ричардом Шроком создали катализатор для этой реакции на основе рутения с карбеновым лигандом  $\text{Ru}=\text{CHPh}$ . Кроме того, чтобы активировать лиганды нужны были донорные лиганды, в качестве которых использовались трициклогексилфосфины, а так же лиганды-анионы – хлориды.

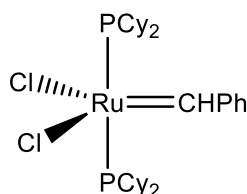


Рис. 17.1. Катализатор Граббса.

Полученный таким образом катализатор Граббса, был усовершенствован Шроком. Тот ввел в катализатор на основе молибдена объёмный лиганд, который способствовал отщеплению продукта реакции:

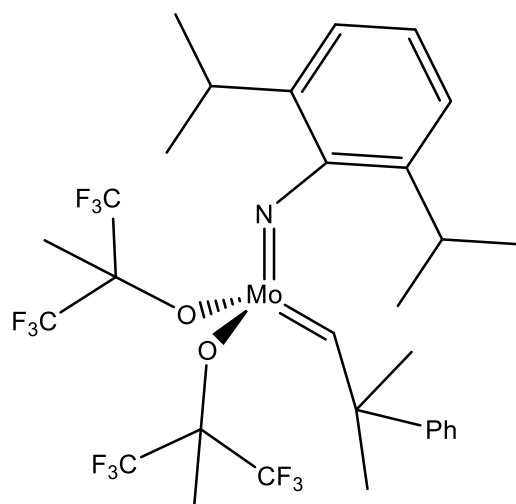


Рис. 17.2. Катализатор Шрока.

Катализаторы Шрока и Граббса сделали реакции метатезиса олефинов препаративными методами. Однако важно понимать, что так как реакция обратима, и она имеет смысл только в том случае, когда равновесие удаётся сдвинуть вправо. Так, реакция между двумя алкенами с двумя концевыми двойными связями идёт только потому что одним из продуктов является этилен, который уходит из реакционной смеси в газовую фазу.

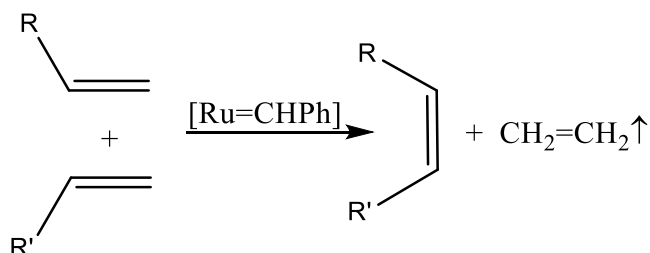


Схема 17.11. Реакция метатезиса с терминальными олефинами.

Более того, реакция метатезиса является прекрасным методом циклизации олефинов:

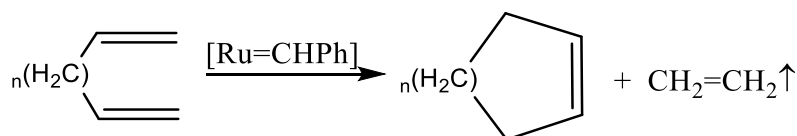


Схема 17.12. Циклизация олефинов с помощью реакции метатезиса.

Наконец, с помощью метатезиса можно раскрывать циклы с образованием терминальных кратных связей, но это возможно только в избытке этилена:

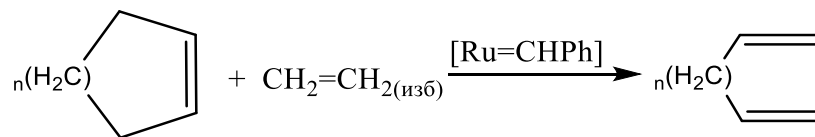


Схема 17.13. Раскрытие цикла с помощью реакции метатезиса.

## Лекция 18. Химия гетероциклических соединений. Часть 2.

К природным индолам так же относится мелатонин, который синтезируется шишковидной железой головного мозга:

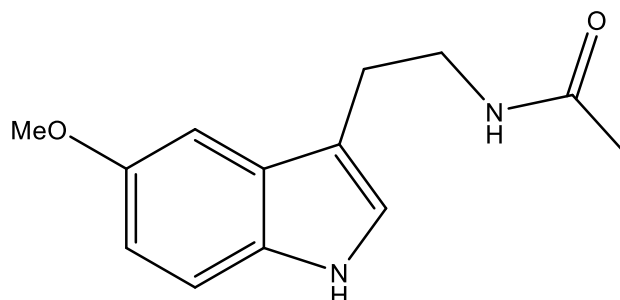


Рис. 18.1. Мелатонин.

### 18.1. Синтез индолов.

Существует множество способов синтеза индолов, однако в рамках данного курса будет рассмотрен только один метод – синтез индолов по Фишеру. Исходными веществами в данном методе являются фенилгидразин и кетон, которые при взаимодействии дают фенилгидразон. Последний находится в растворе в таутомерном равновесии с енамином. Для дальнейших процессов необходим кислый катализатор, в качестве которого еще всего используется  $\text{ZnCl}_2$ . Под действием катализатора в молекуле возникает положительный заряд, который, в свою очередь, становится движущей силой последующей [3,3]- $\sigma$ -тропной перегруппировки. Нарушение связей в бензольном кольце невыгодно и нивелируется атакой пары электронов атома азота на атом углерода при втором атоме азота с образованием пятичленного цикла. Дальнейшее отщепление аммиака приводит к получению индола:

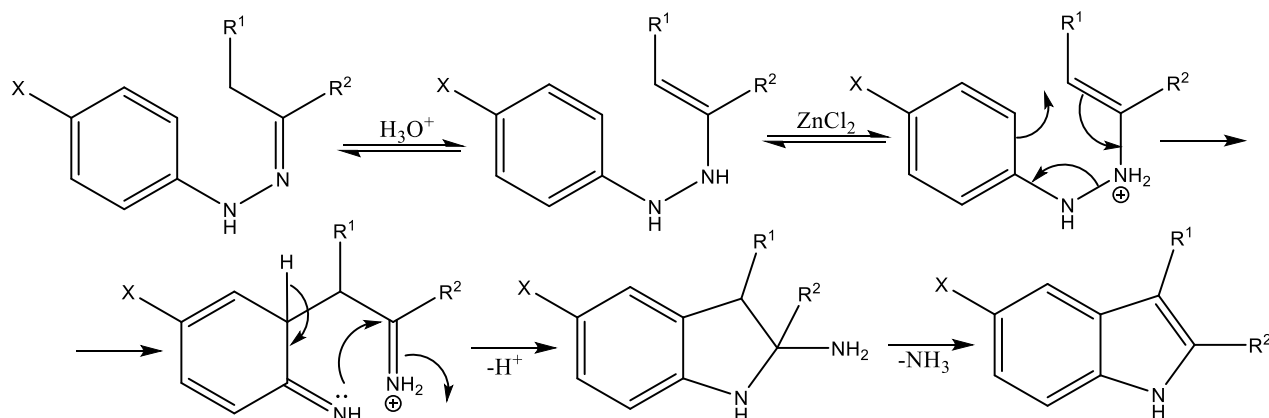


Схема 18.1. Синтез индолов по Фишеру.

### 18.2. Свойства индолов.

Индол – это  $10e^-$ -система, которая имеет все признаки ароматичности. Его кислотность сравнима с кислотностью пиррола, а получить соли индола можно с помощью таких металлирующих агентов как  $\text{NaNH}$ ,  $\text{RMgX}$ ,  $\text{BuLi}$  и  $\text{Ph}_3\text{CK}$ .



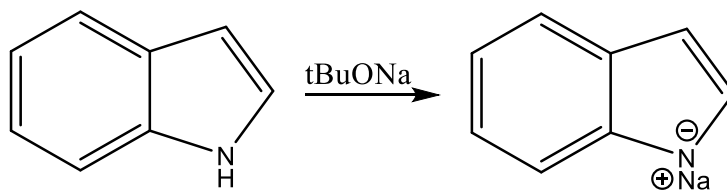


Схема 18.2. Получение солей индолов.

Электрофильная атака по солям пиррола приводит к образованию продуктов с заместителем либо во втором положении, либо у атома азота. Причём направление реакции определяется природой металла. Такими же свойствами обладает и индол, однако если в случае натриевых и калиевых солей атака так же идет по атому азота, то в случае литиевых и магниевых солей электрофильный заместитель оказывается в третьем положении:

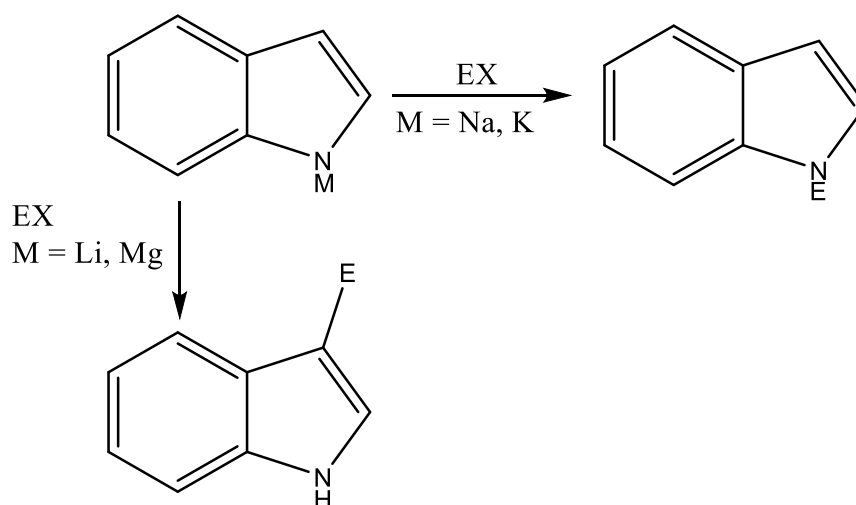


Схема 18.3. Электрофильная атака в солях индолов.

Индолы ацидофобны и чувствительны к концентрированным кислотам, поэтому нитрование и сульфирование нельзя проводить концентрированной азотной и серной кислотами. Кроме того, индолы чувствительны к окислителям, что так же важно учитывать в ходе синтеза. Наиболее известным продуктом окисления индола является кубовый краситель ингидиго (прилагательное кубовый в данном случае указывает на метод окраски: ткань опускается в раствор красителя, а затем под действием кислорода воздуха приобретает нужный цвет при вылуцивании в «кубах»), которым окрашивают джинсы:

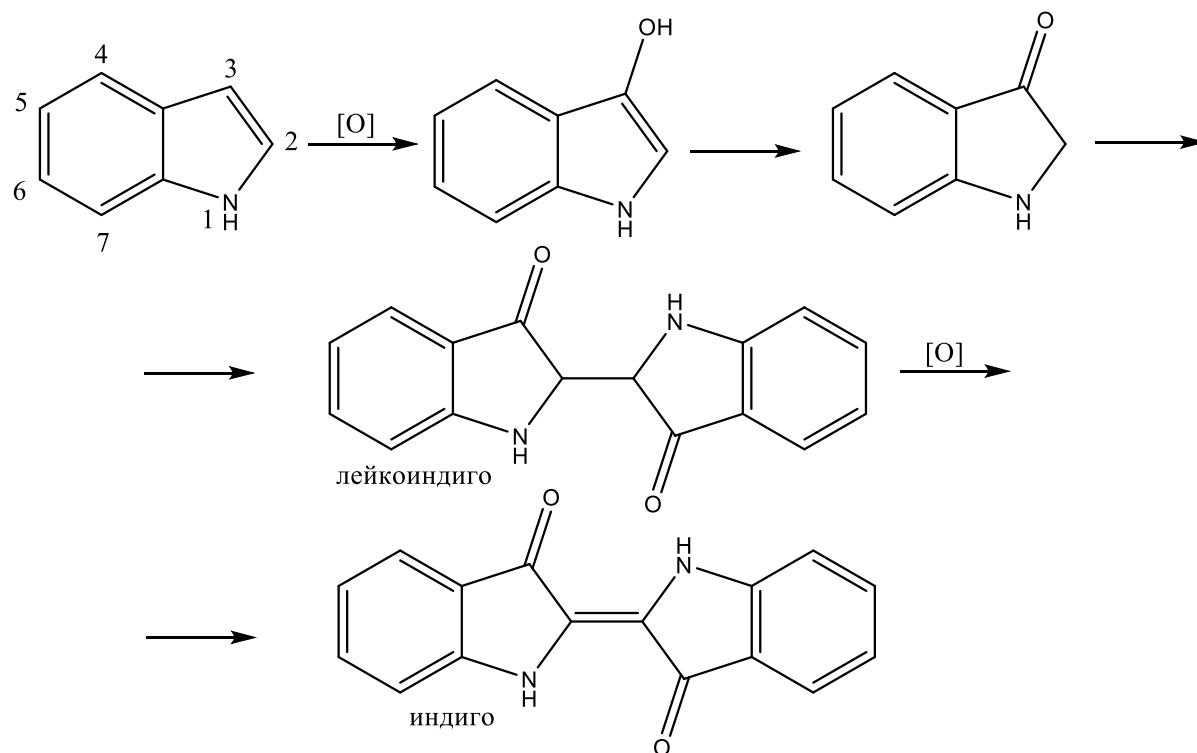


Схема 18.4. Синтез кубового красителя индиго.

Ранее индиго добывали из индигоферы красильной (в Африке) или вайды красильной (в Европе), в котором содержится глюкопроизводное индиго.

Помимо индиго славу снискал другой краситель на основе индолов – 6,6-диброминдиго, имеющий ярко красную окраску и называемый пурпуром. Раньше этот краситель выдели из моллюсков.

Запах индола похож на запах нафталина.

Как было отмечено ранее, электрофильное замещение в индоле происходит в третьем положении. Это объясняется резонансными структурами:

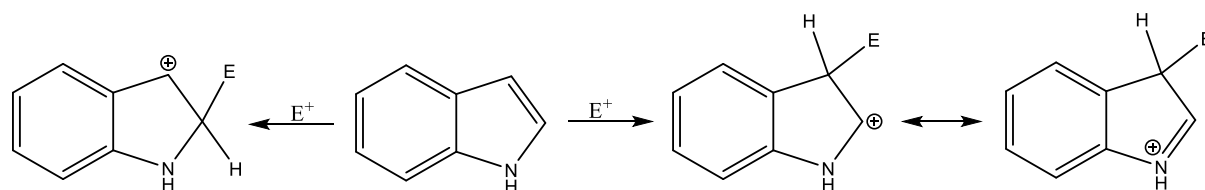


Схема 18.5. Электрофильная атака в индоле.

С помощью электрофильного замещения в индол можно ввести обширный ряд заместителей, часть из которых представлена в таблице 18.1.

Таблица 18.1. Реакции электрофильного замещения в индоле.	
Вступающая группа	Реагенты и условия
NO <sub>2</sub>	PhC(O)ONO <sub>2</sub>
Br	N-бромсукцинимид, CCl <sub>4</sub> , 80°C
Cl	N-хлорсукцинимид, MeOH, 20°C
CHO	Me <sub>2</sub> NCHO, POCl <sub>3</sub> , 25-30°C
COMe	Ac <sub>2</sub> O, нагревание
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CHNO <sub>2</sub> , 0-20°C
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COMe	CH <sub>2</sub> =CHCOMe, AcOH, Ac <sub>2</sub> O, 100°C
CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> O, Me <sub>2</sub> NH, AcOH, 20°C
N=N-Ph	PhN <sub>2</sub> Cl, водн. KOH, 0°C
SO <sub>3</sub> H	Ry•SO <sub>3</sub> , нагревание

В реакции Вильсмейера-Хаака, в которую вступает индол, могут участвовать только индолы без таких заместителей как первичные амины и гидроксильная группа, так как подвижный водород в этих группах могут реагировать хлорангидридами.

Особый интерес представляет реакция Михаэля, так как позволяет ввести в третье положение CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> группу, из которой затем можно получить аминогруппу с выходом на ряд природных соединений:

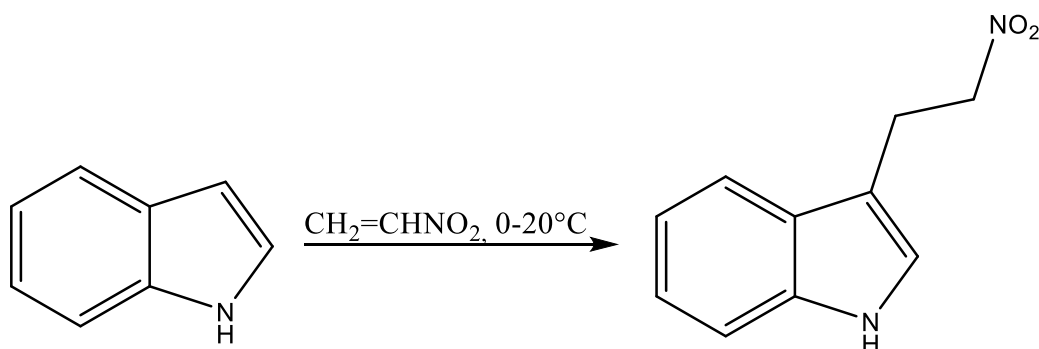


Схема 18.6. Реакция Михаэля с индолом.

### 18.3. Химия гетероциклов с двумя гетероатомами.

Пятичленные ароматические циклы с двумя атомами, один из которых азот, называются 1,3-азолы. Наиболее значимыми из них являются имидазол, оксазол и тиазол:

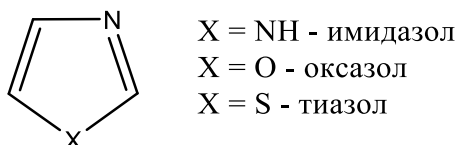


Рис. 18.1. 1,3-Азолы.

Азолы входят в состав ряда биологически активных соединений. Например, имидазол входит в состав аминокислоты гистидина. Декарбоксилирование гистидина

приводит к образованию гистамина, медиатора аллергических реакций. Тиамин или витамин В<sub>1</sub> же несёт в себе фрагмент тиозола:

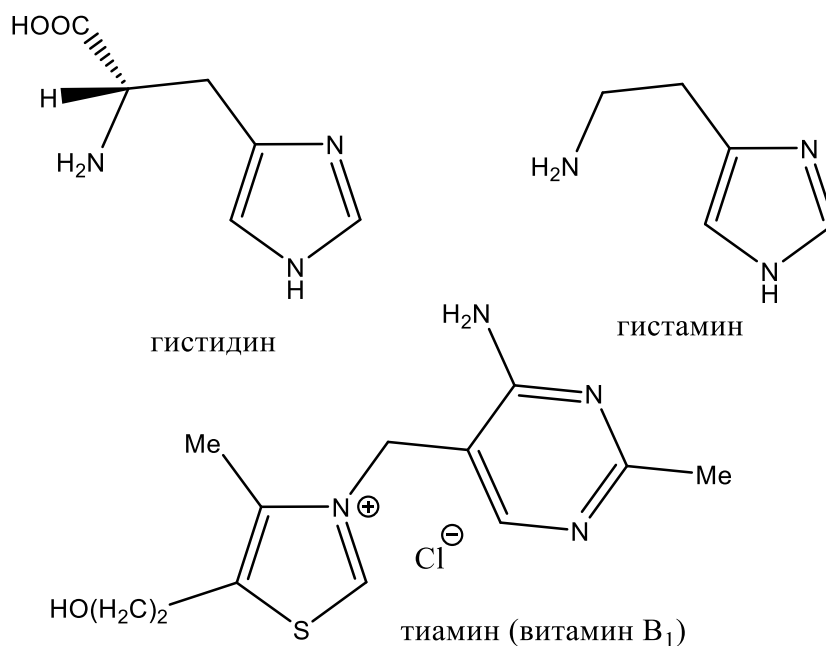


Рис. 18.2. 1,3-Азолы в природе.

В растворе 1,3-азолы существуют в таутомерном равновесии, которое приводит к тому, что четвёртое и пятое положения в молекуле эквивалентны:

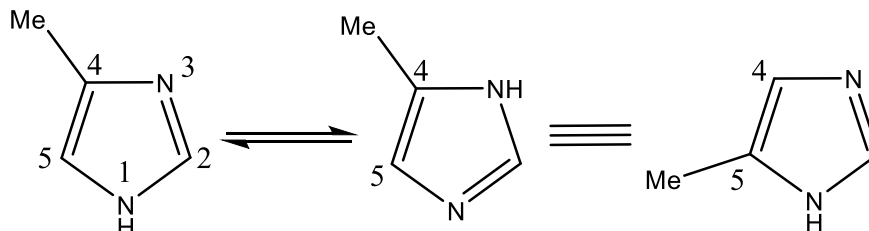


Схема 18.7. Таутомерное равновесие в 1,3-азолах.

Имидазол ( $pK_a = 7,1$ ) более сильное основание, чем пиридин ( $pK_a = 5,2$ ), за счёт делокализации положительного заряда. Это свойство делает его очень хорошим катализатором при ацилировании. Тиазол ( $pK_a = 2,5$ ) и оксазол ( $pK_a = 0,8$ ) обладают гораздо более слабыми основными свойствами.

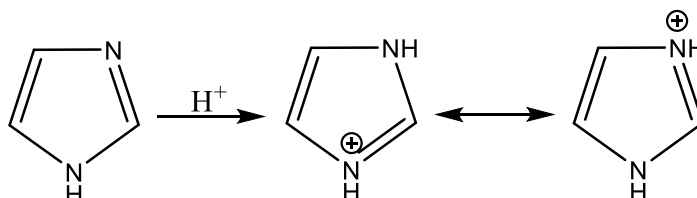


Схема 18.8. Основные свойства имидазола.

## 18.4. Пиридин.

В пиридине кольцо обеднено электронами. Это вещества ароматично, что доказывают данные спектра ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ :

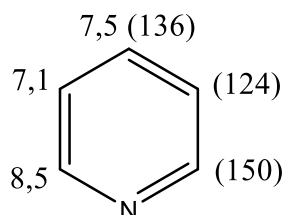


Рис. 18.3. Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  ( $^{13}\text{C}$ ),  $\delta$ , м.

Пиридин играет огромную роль в биохимии, он входит в состав таких важных веществ как витамин PP, никотин, NADP, пиридоксаль и пиридоксамин, которые входят в состав витамина B<sub>6</sub>, и др.:

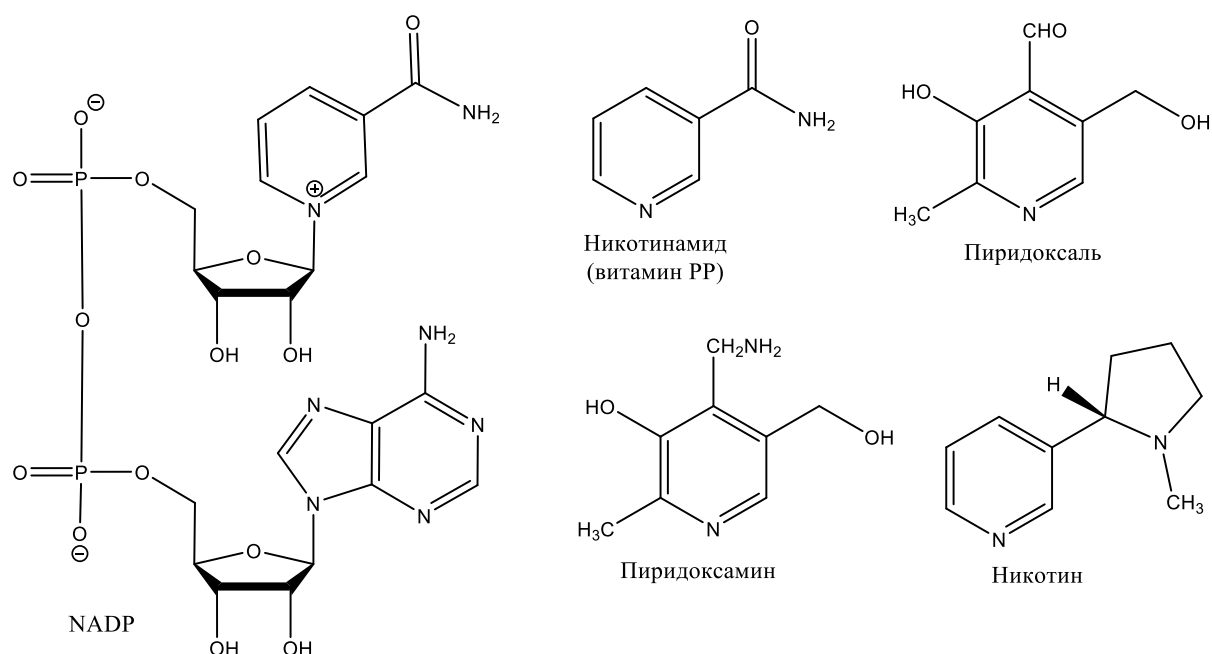


Рис. 18.4. Биологически активные производные пиридина.

Пиридины синтезируют из 1,5-дикетонных, по реакции, механизм которой напоминает таковой для пирролов:

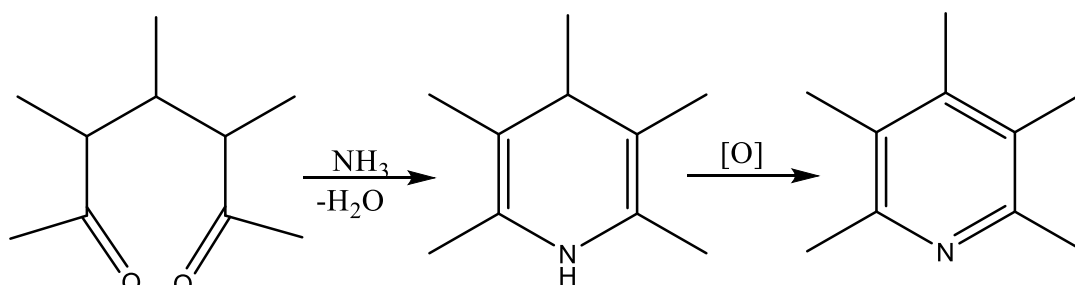


Схема 18.9. Синтез пиридина из 1,5-дикетона.

1,5-дикетоны могут быть легко получены присоединением кетонов по Михаэлю к  $\alpha/\beta$ -ненасыщенным кетонам:

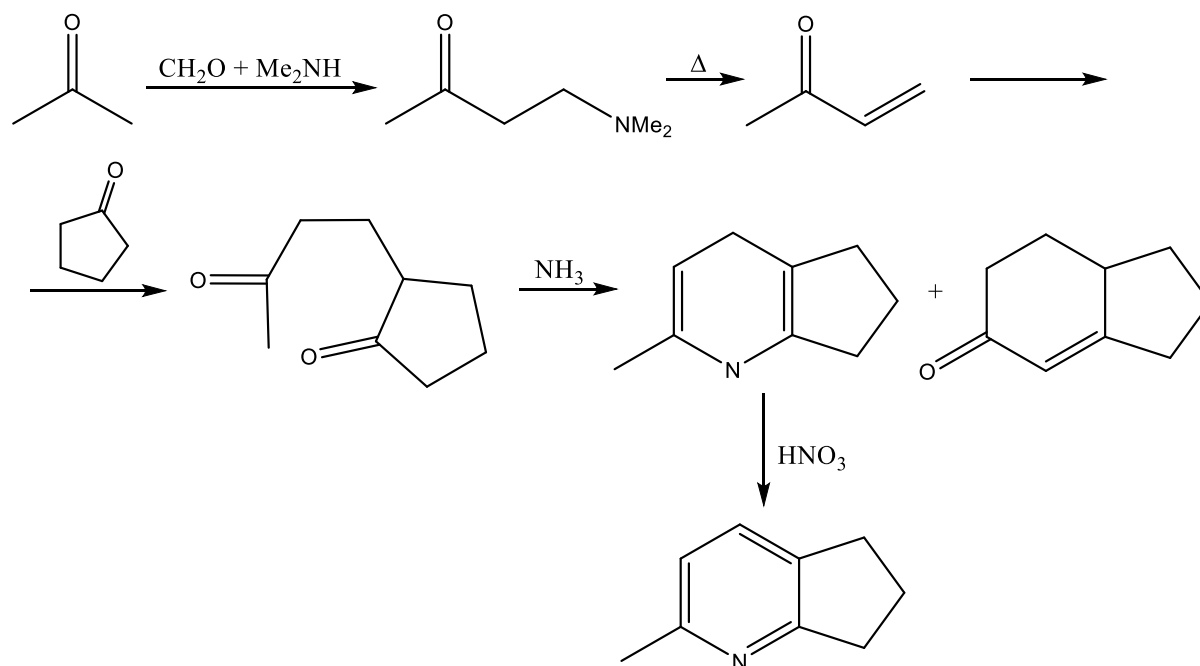


Схема 18.10. Синтез 1,5-дикетона с последующим получением пиридина.

На первой стадии кетон реагирует формальдегидом и амином по реакции Манниха с образованием  $\beta$ -амина. Нагревание приводит к отщеплению аминогруппы и получению ненасыщенного кетона, который по реакции Михаэля взаимодействует с кетоном. Образующийся 1,5-дикетон вступает в реакцию образования пиридина.

Ещё лучше получать пиридин из 1,5-дикетона через оксим:

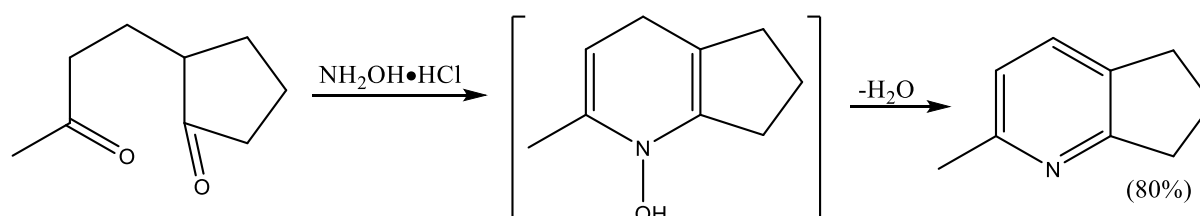


Схема 18.11. Синтез пиридина из 1,5-дикетона через образование оксима.

Ещё одним методом получения пиридинов является синтез Ганча, который подразумевает реакцию между альдегидом, 1,3-дикарбоновым соединением и аммиаком. Получившиеся в результате реакции 1,4-дигидроаддукты могут быть легко окислены даже таким слабым окислителем как нитрат натрия:

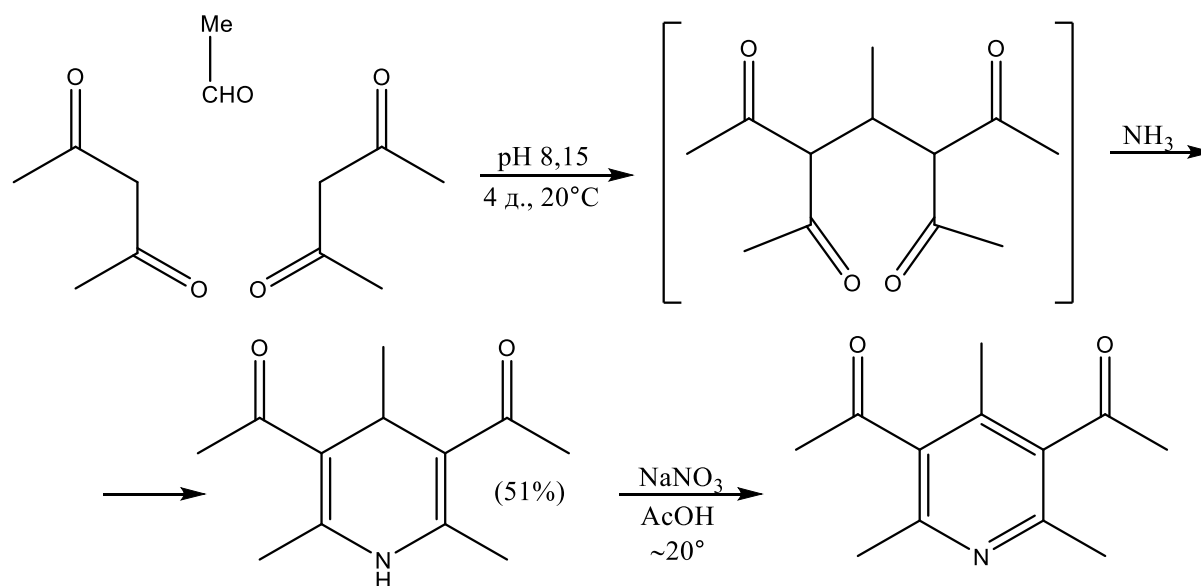


Схема 18.12. Синтез пиридина по Ганчу.

Азот в пиридине – это основной и нуклеофильный центр, причём электрофильным атомом может быть не только углерод. Соли образованные галогенидом электрофила находятся в равновесии с пиридином. Особое место среди них занимают ацилпиридиновые соли, которые ацилирующими агентами. Особенно хороша для этого ацилпиридиновая соль DMAP, которая является мягким ацилирующим агентом, пригодным для синтезов биологически активных соединений:

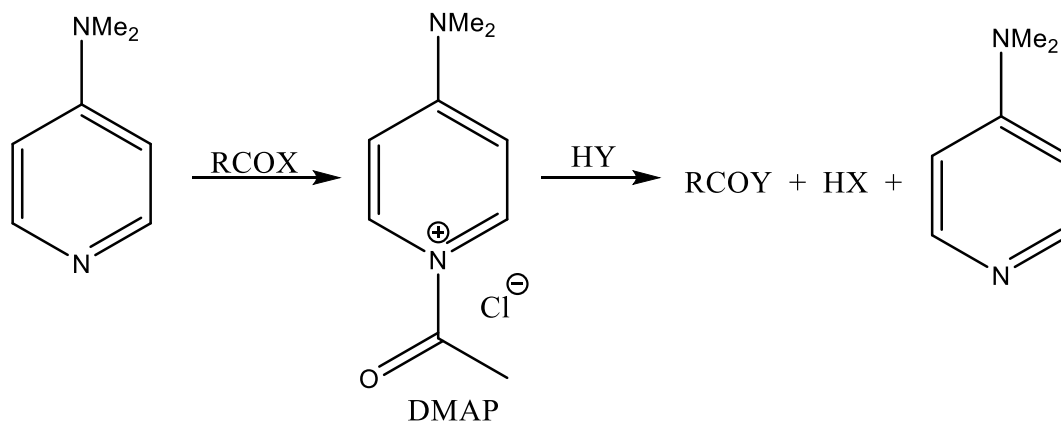


Схема 18.13. Синтез ацилпиридиновых солей.

Пиридин может образовывать комплексы с кислотами Льюиса, например, пиридинсульфотриоксид, который является сульфлирующим агентом:

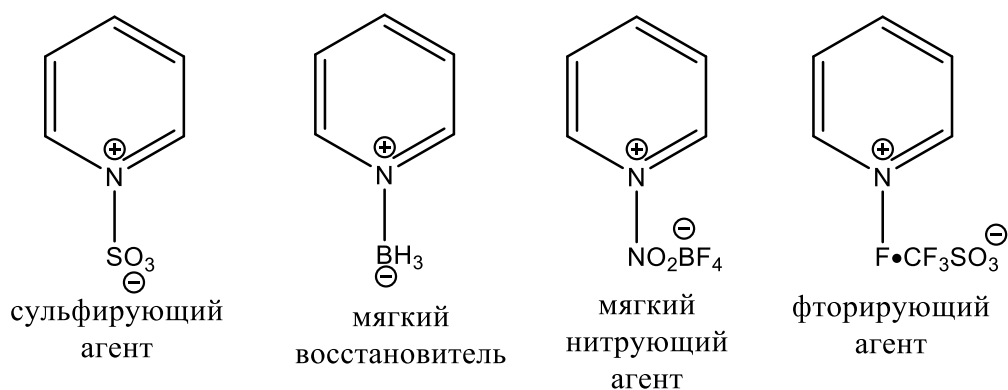


Рис. 18.5. Комплексные соли пиридина с кислотами Льюиса.

Электрофильная атака в пиридине идёт в третье положение, что объясняется тем фактом, что структуры, в которых положительный заряд не делокализован на атоме азота, являются более стабильными:

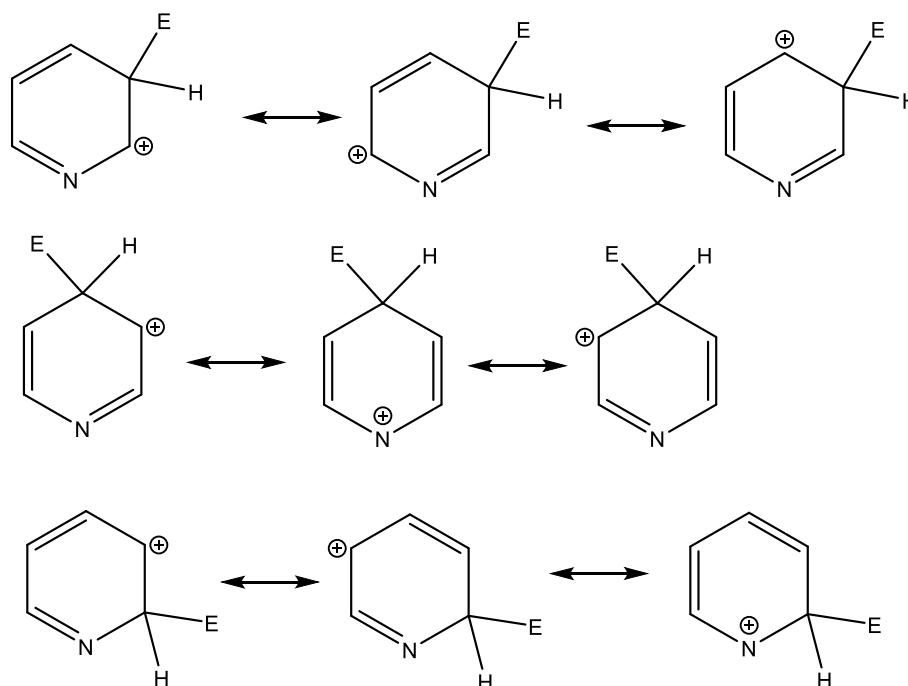


Схема 18.14. Делокализация положительного заряда при электрофильной атаке в разные положения пиридина.

Электрофильное замещение в пиридинах идёт в очень жёстких условиях (Схема 18.14.). Так, нитрование проводится смесью нитрата калия и триоксида серы при нагревании до 200°C, а продукт образуется с выходом лишь 5%. Метод тем не менее нашёл применение в промышленности из-за своей дешевизны.

Сложность электрофильной атаки связано с тем, что на первой стадии реакций электрофил образует соль с пиридином, при этом на атоме азота возникает



положительный заряд, который дезактивирует кольцо для последующей электрофильной атаки.

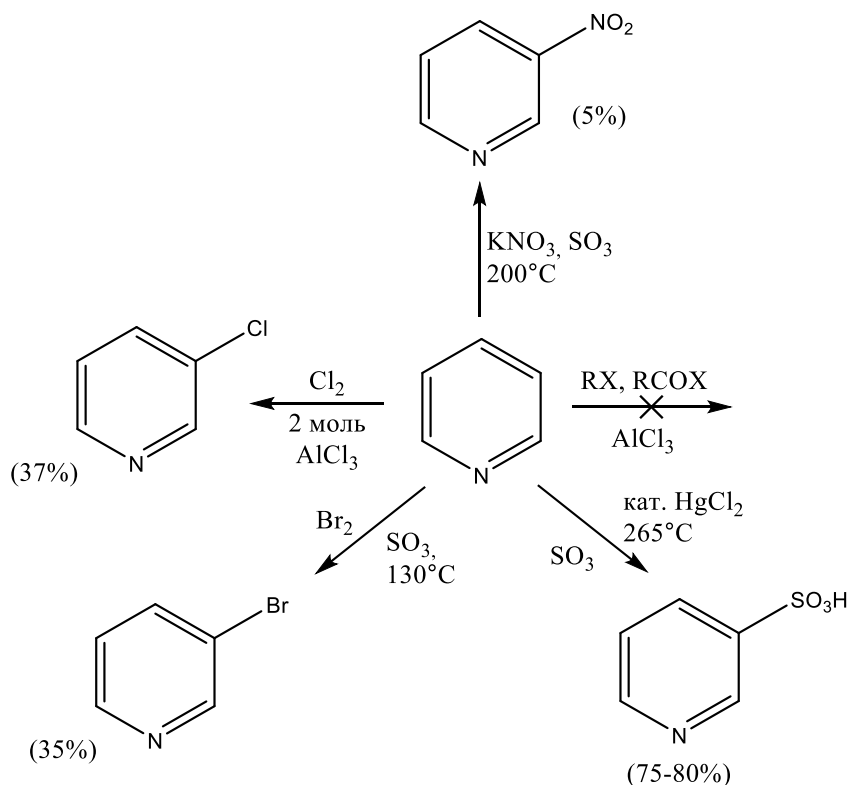


Схема 18.15. Электрофильное замещение в пиридине.

Донорные пиридины в пиридине облегчают электрофильную атаку и играют роль *орто*- и *пара*-ориентантов. Так, например, карбонильная группа в пиридоне, которая на самом деле находится в таутомерном равновесии с гидроксильной группой, будет ориентировать электрофильную атаку в *пара*- и *орто*-положения:

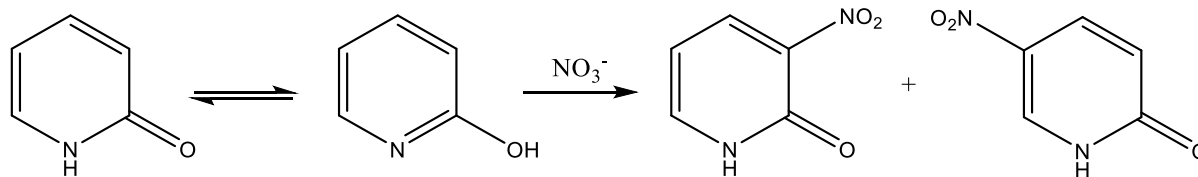


Схема 18.16. Электрофильная атака в пиридоне.

Блокирование атаки электрофила по азоту, которое можно осуществить за счёт введения объемных заместителей во второе и шестое положения и пониженной температуры, облегчает электрофильное замещение:

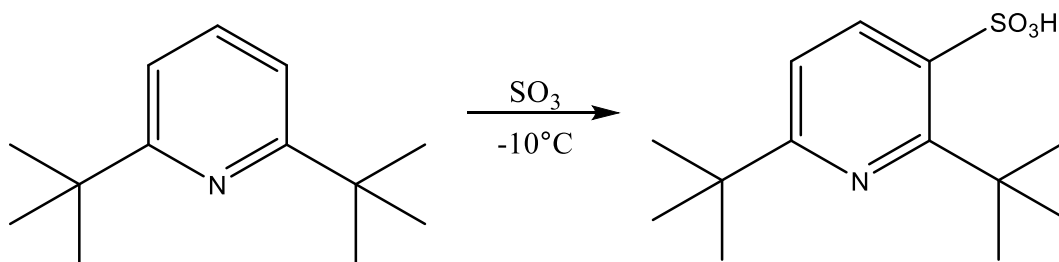


Схема 18.17. Электрофильное замещение при блокировании атаки электрофила по азоту.

Реакция Фиделя-Крафтса не идёт, так как ацилирование приводит к образованию ацилпиридиниевых солей.

## Лекция 19. Химия гетероциклических соединений. Часть 3.

### 19.1. Химические свойства пиридина.

Сульфирование пиридина происходит под действием сулемы и триоксида серы (Схема 18.14.). Если взять 95% серную кислоты, сульфирование не пойдет, так как равновесие будет смещено в стороны образования соли. Вероятный механизм реакции выглядит следующим образом: ртуть атакует атом азота, а затем меркурирует третье положение в пиридине. Образовавшееся ртутное производное реагирует с триоксидом серы:

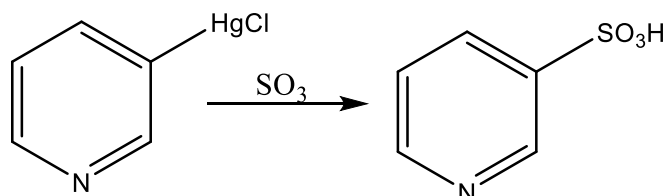


Схема 19.1. Вероятный механизм сульфирования пиридина при участии сулемы.

Немаловажную роль в химии пиридина играет N-окись пиридина, которая легче чем  $C_5H_5N$  вступает в реакции электрофильного замещения. Образуется она под действием перекиси водорода и надкислоты на пиридин:

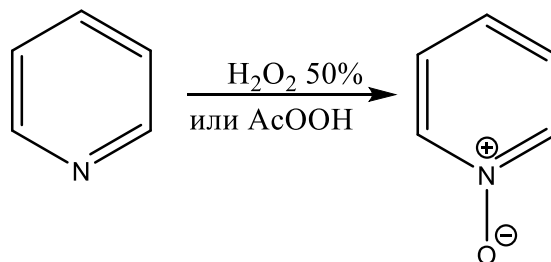


Схема 19.2. Синтез N-окиси пиридина.

По пространственной структуре N-окись напоминает фенолят анионы, а легкость протекания электрофильного замещения объясняется меньшей обедненностью кольца электронами по сравнению с пиридином (первые три резонансные структуры):

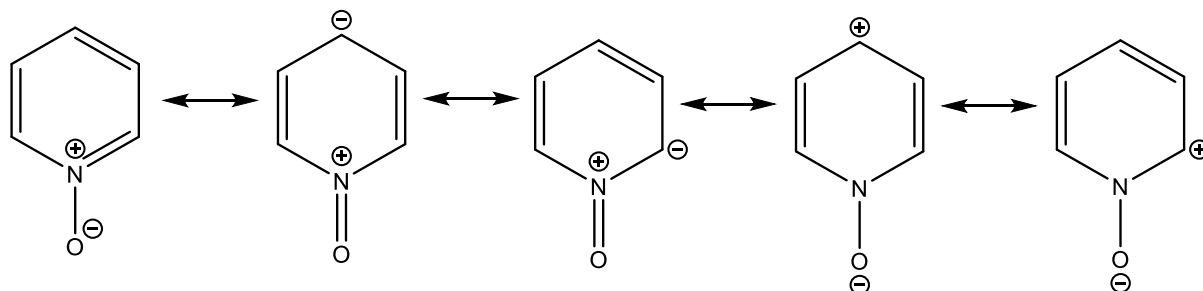


Схема 19.3. Резонансные структуры N-окиси пиридина.

Протекание ряда реакции можно объяснить только с позиции резонансных структур, в которых минус сконцентрирован на кислороде, а плюс находится в кольце (последние две резонансные структуры).

Аналогия с фенолят анионом позволяет объяснить нитрование N-окиси пиридина в четвертое положение:

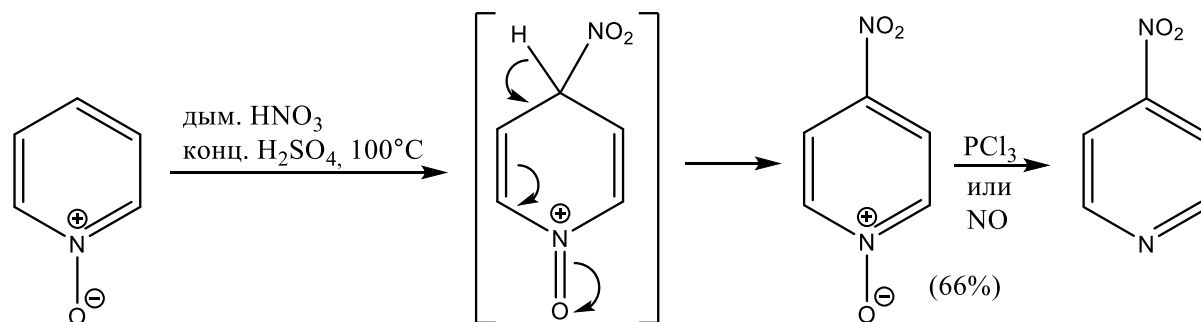


Схема 19.4. Нитрование N-окиси пиридина.

N-окись пиридина как и N-окиси любых аминов – это окислитель, который легко вступает в окислительно-восстановительные реакции с такими соединениями как  $\text{PCl}_3$  или  $\text{NO}$ , что приводит отщеплению оксида. Получившееся нитропроизводное пиридина может восстановлено до амина или пронитрозировано до диазопроизводного.

Не смотря на жёсткие условия проведения нитрования N-окиси, они гораздо мягче таковых для нитрования самого пиридина.

Чтобы ввести электрофил в положение используется гексафторацетон, который образует комплекс с пиридином. Под действием LDA литий входит во второе положение такого комплекса, где он может быть заменён на другой электрофил.

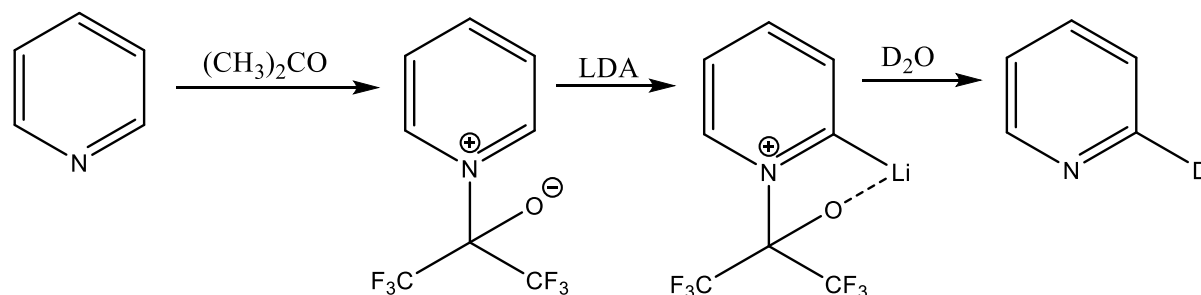


Схема 19.5. Введение электрофила во второе положение в пиридине.

2- и 4-метилпиридины (2- и 4-пикколины) обладают C-H кислотностью:

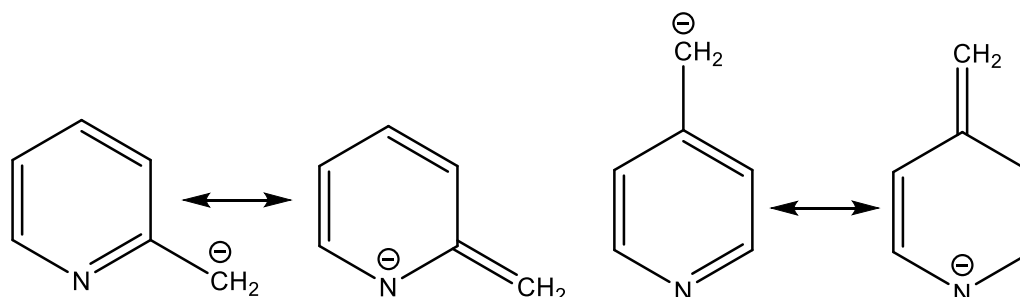


Схема 19.6. C-H кислотность 2- и 4-пикколинов.

Благодаря этому свойству они могут вступать в конденсации в качестве метиленовой компоненты:

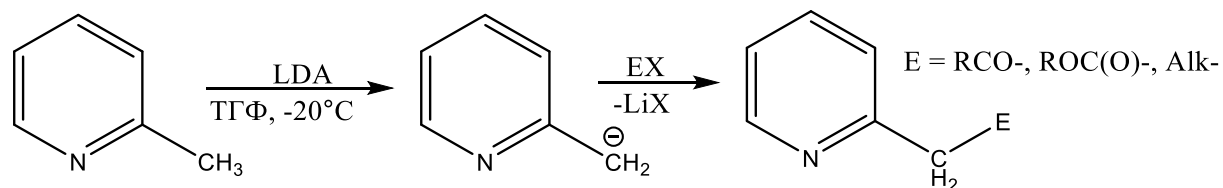


Схема 19.7. Электрофильное замещение в реакции с 2-пиколином.

Рассмотрим примеры реакций при участии 2-метилпиридина:

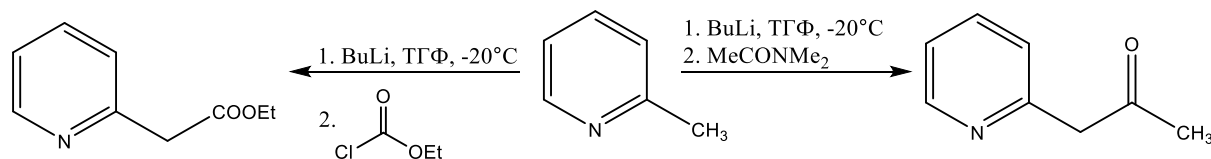


Схема 19.8. Примеры реакции с участием 2-метилпиридина.

2- и 4-винилпиридины являются акцепторами Михаэля:

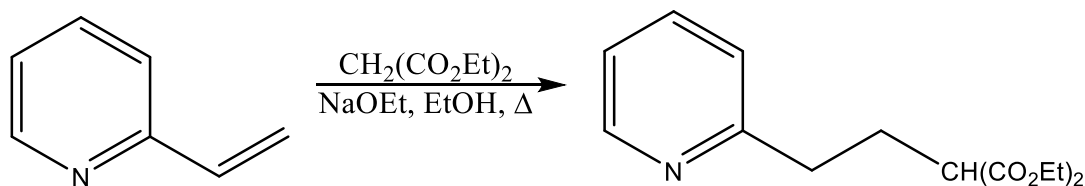


Схема 19.10. Реакция Михаэля с 2-винилпиридином.

Нуклеофильное замещение в пиридине немного уступает по скорости таковому в *орто*-нитрохлорбензол. Если константа скорости замещения хлора в *орто*-нитрохлорбензоле составляет  $2,10 \cdot 10^{10}$  (за единицу принята скорость замещения хлора в хлорбензоле), то скорость замещения хлора в 2-хлорпиридине равна  $2,76 \cdot 10^8$ . То же наблюдается и в случае *мета*-нитрохлорбензола ( $5,64 \cdot 10^5$ ) и 3-хлорпиридина ( $9,12 \cdot 10^4$ ). Наконец, в *пара*-нитрохлорбензоле ( $7,05 \cdot 10^{10}$ ) и 4-хлорпиридине ( $7,43 \cdot 10^9$ ) ситуация повторяется. Введение же алкильной группы в N-положение пиридина приводит к сильному увеличению констант скорости нуклеофильного замещения.

Нуклеофильная атака лучше всего протекает во втором положении по механизму присоединения-отщепления, что обусловлено стабилизацией переходного состояния с помощью делокализации отрицательного заряда на азоте:

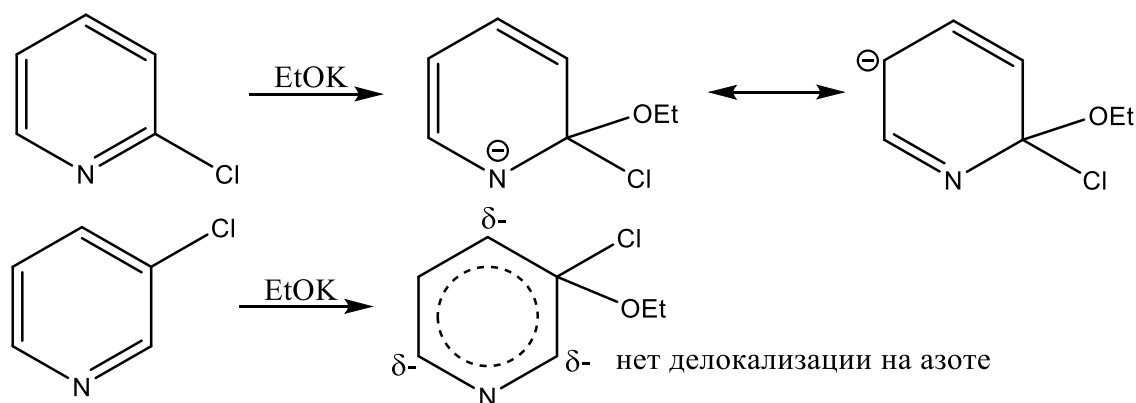


Схема 19.11. Объяснение выгодности нуклеофильного замещения во втором положении пиридина.

Некоторые реакции с 3-замещенными пиридинами, однако, протекают по механизму отщепления-присоединения, который подразумевает образование гетарина, аналога дегидробензола:

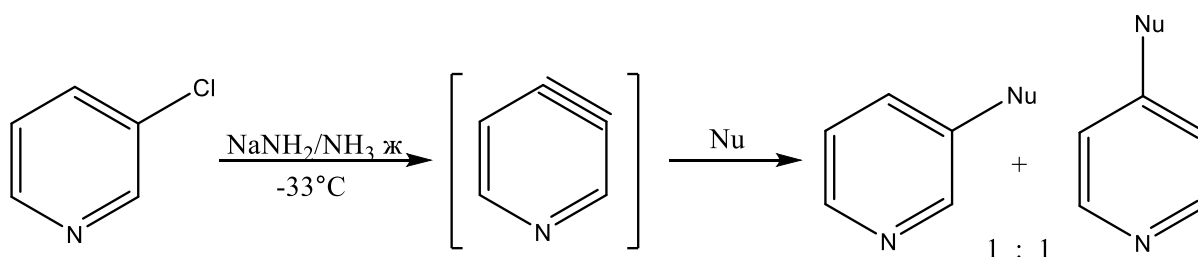


Схема 19.12. Нуклеофильное замещение в 3-замещённом пиридине, протекающее через образование гетарина.

Замена гидрид ион во втором положении пиридина называется реакцией Чичибабина. Здесь важно понимать, что гидрид сам по себе не отщепляется, для его удаления необходима другая молекула 2-аминопиридина. При этом образуется 2-аминопиридин и натриевая соль, которая под действием воды даёт вторую молекулу 2-аминопиридина:

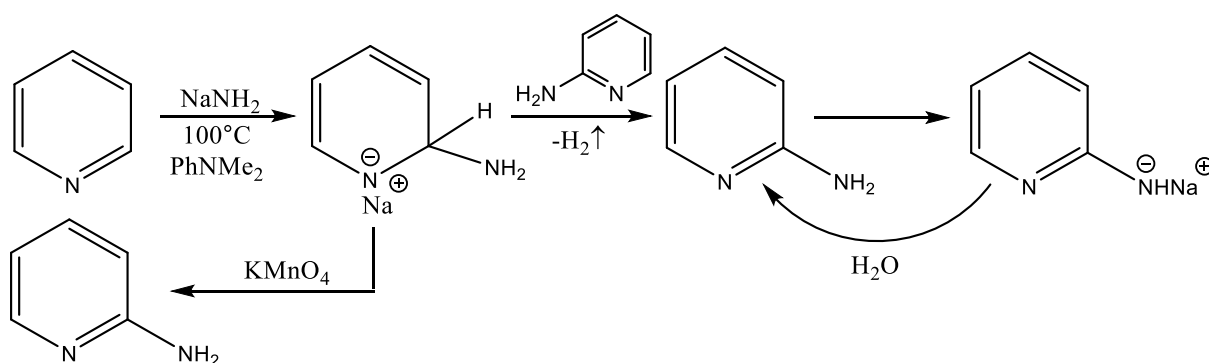


Схема 19.13. Реакция Чичибабина.

Ещё один способ оторвать гидрид ион – это подействовать на продукт присоединения аминогруппы перманганатом калия.

Если второе и шестое положения в пиридине заняты, то реакция с амидом натрия идёт в четвёртое положение:

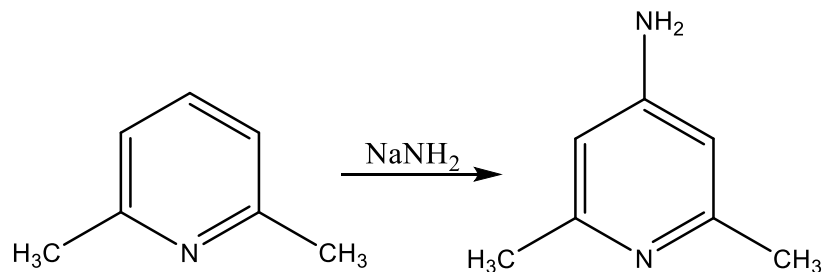


Схема 19.14. Реакция Чичибабина с 2,6-диметилпиридином.

## 19.2. Хинолин.

Хинолины представляют собой бициклические ароматические соединения с атомом азота в одном из шестичленных колец. Данные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  для этих соединений свидетельствуют о смещении электронной плотности к атому азота и расположении частично положительных зарядов во втором и шестом положениях:

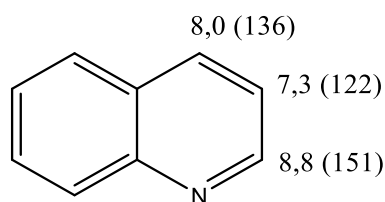


Рис. 19.1. Данные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ .

В природе хинолин содержится в хинине, который добавляются в «Швепс» для придания горького вкуса, а так же раньше использовали в качестве противомаларийного средства, а ряде антибиотиков и т.д.

Хинолин синтезируется из глицерина по методу Скраупа:

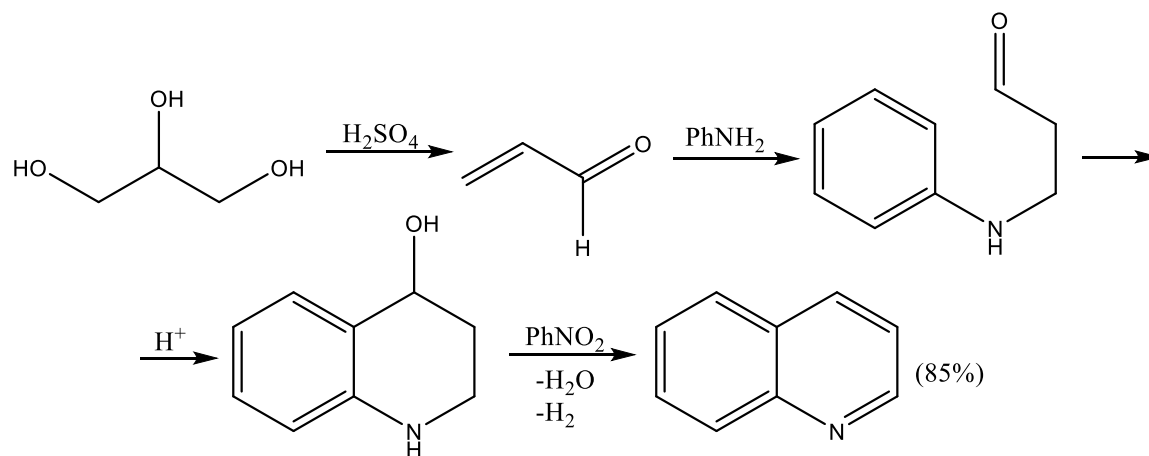


Схема 19.15. Синтез Скраупа.

Окисление глицерина приводит к образованию акролеина, который при взаимодействии с анилином по механизму 1,4-присоединения. В присутствии  $H^+$  карбонильная группа протонируется и атакует *орто*-положение относительно аминогруппы, цикл замыкается. Чтобы далее отщепить два водорода берется окислитель, представляющий собой нитропроизводное соответствующее исходному амину, то есть нитробензол.

Если исходный анилин имеет в *орто*- или *пара*-положении заместитель, то получается один продукт реакции, если же заместитель находится в *мета*-положении, то получается смесь продуктов.

Ещё одним способом получения хинолина является синтез Дёбнера-Миллера, который отличается от синтеза Скраупа тем, что в данном случае в качестве исходного вещества выступает  $\alpha$ -/ $\beta$ -непредельное карбонильное соединение:

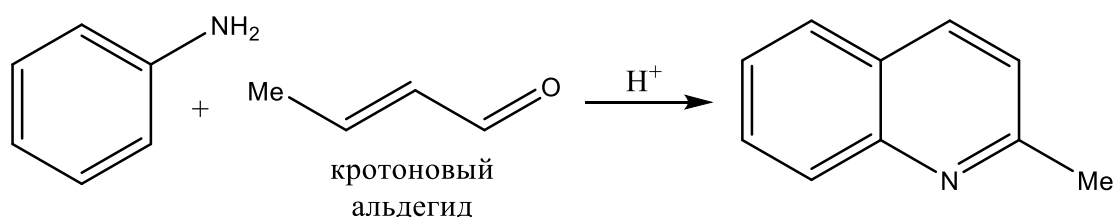


Схема 19.16. Синтез Дёбнера-Миллера.

Синтез Дёбнера-Миллера позволяет вводить заместители во второе или/и четвёртое положения:

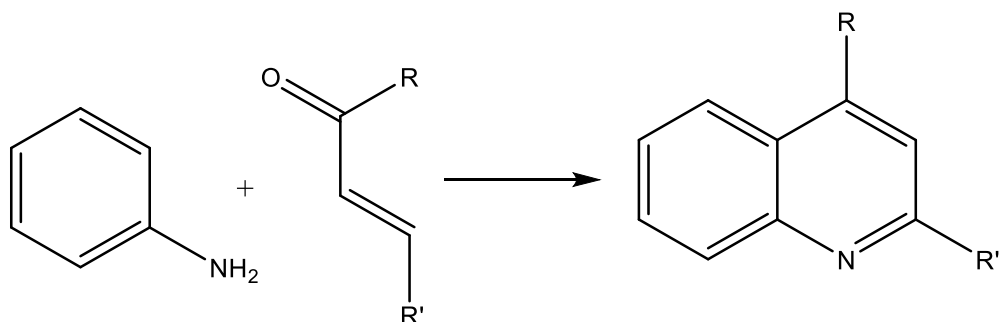


Схема 19.17. Получение 2,4-замещённых хинолинов в синтезе Дёбнера-Миллера.

Механизм синтеза напоминает таковой в методе Скраупа, однако в данном случае не надо использовать окислитель, так как отщепление водорода происходит под действием основания Шиффа, образующегося в ходе реакции.

В некоторых вариантах синтеза Дёбнера-Миллера добавляется не  $\alpha$ -/ $\beta$ -непредельное карбонильное соединение, а исходные для его образования реагенты.

Важно отметить, что алкильная группа при  $C=O$  будет находится только в четвёртом положении, но никак не во втором:



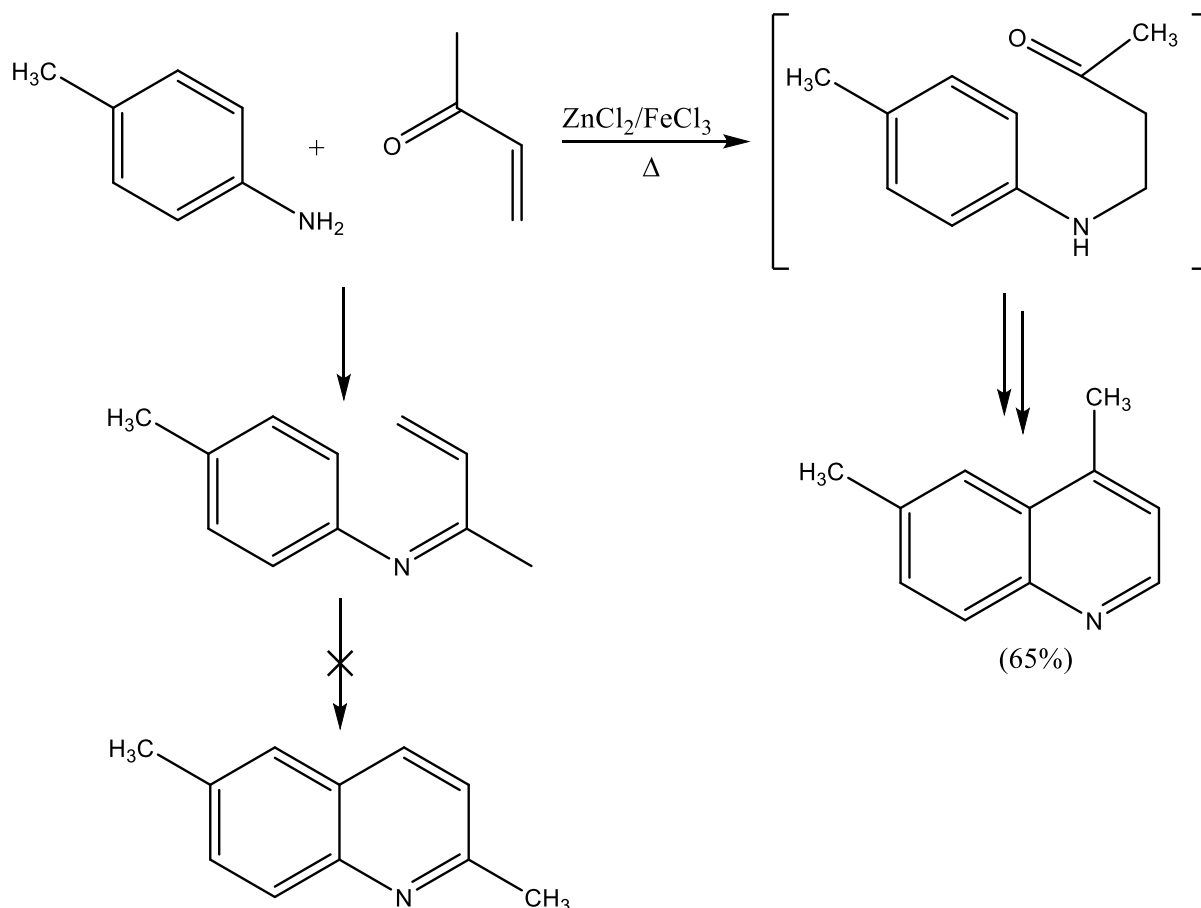


Схема 19.18. Образование замещённых хинолинов в ходе синтеза Дёбнера-Миллера.

Пытаясь описать механизмы синтезов Скраупа и Дёбнера-Миллера, химики получили основание Шиффа  $\text{PhCH}=\text{CHCH}=\text{N}-\text{R}$ , которое предположительно образуется в ходе реакции и нагрели его, получив в итоге хинолин. Тогда был предложен альтернативный гипотетический механизм синтеза хинолина:

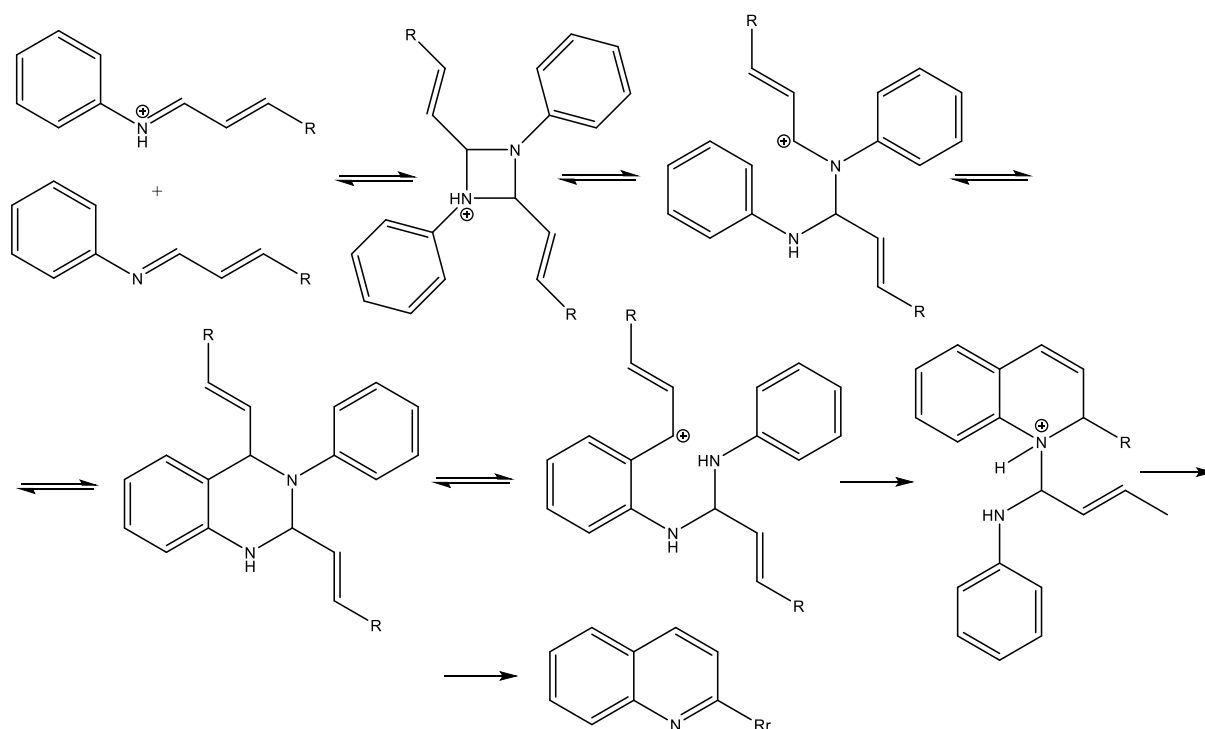


Схема 19.19. Гипотетический механизм образования хинолина через основания Шиффа.

### 19.3. Изохинолины.

Изохинолины имеют ту же нумерацию атомов кольца, что и хинолины, а их строение отличается только положением атома азота. Их можно встретить в составе биологически активных соединений, таких как обезболивающее но-шпа или алкалоиде опиумного мака папаверине (использоваться против спазмов гладкой мускулатуры):

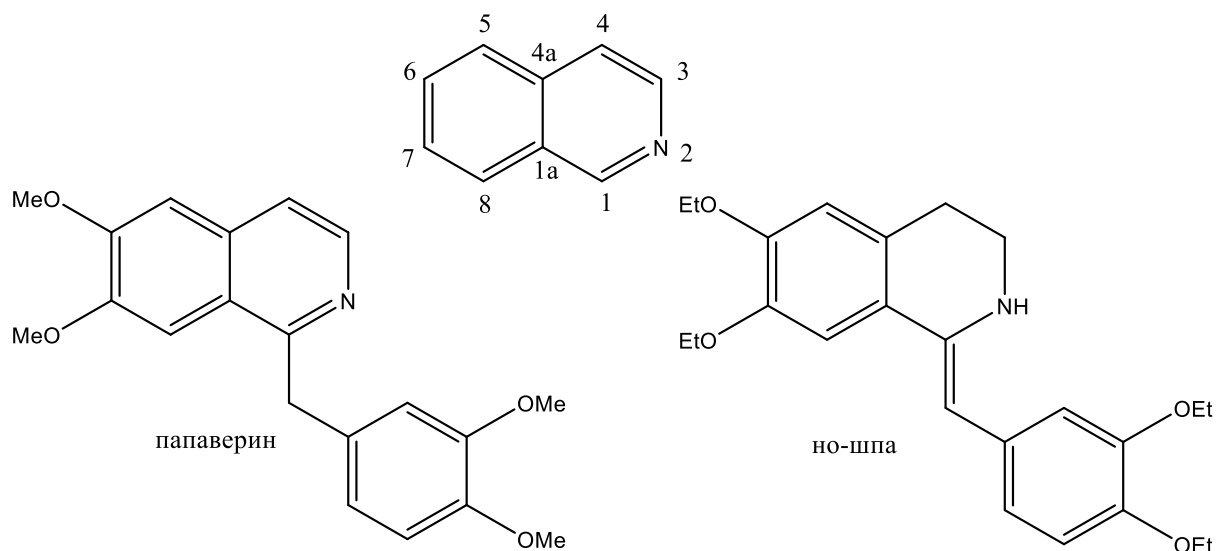


Рис. 19.2. Изохинолины. Структура и биологически активные соединения.

Получать изохинолины позволяет синтез Бишлера-Напиральского.

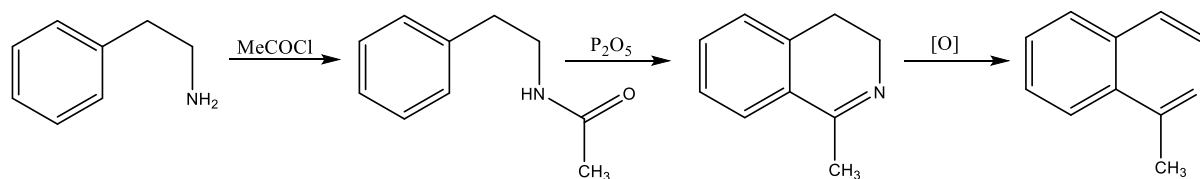


Схема 19.20. Синтез изохинолинов по методу Бишлера-Напиральского.

Химические свойства хинолинов и изохинолинов очень похожи, что демонстрируют продукты электрофильного замещения:

Таблица 19.1. Электрофильное замещение в хинолинах и изохинолинах.		
Электрофил	Реагенты и условия	Основные продукты
Хинолин		
$D^+$	$D_2SO_4$ (70%), 150°C	8-
$NO_2^+$	$HNO_3$ , $H_2SO_4$ , 0°C	5- и 8- (1:1)
$Br^+$	$Br_2$ , $AlCl_3$ , 80°C	5-
$SO_3$	$H_2SO_4$ , $SO_3$ , 90°C	8- (8-сульфохинолин при нагревании превращается в 6-сульфохинолин)
Изохинолин		
$D^+$	$D_2SO_4$ (90%), 180°C	5-
$NO_2^+$	$HNO_3$ , $H_2SO_4$ , 0°C	5- и 8- (9:1)
$Br^+$	$Br_2$ , $AlCl_3$ , 75°C	5- (78%)

Электрофильное замещение идёт в кольцо, не содержащее азота.

Реакция сульфирования хинолина важна, так как позволяет получать 8-оксихинолин, важный реагент в аналитической химии:

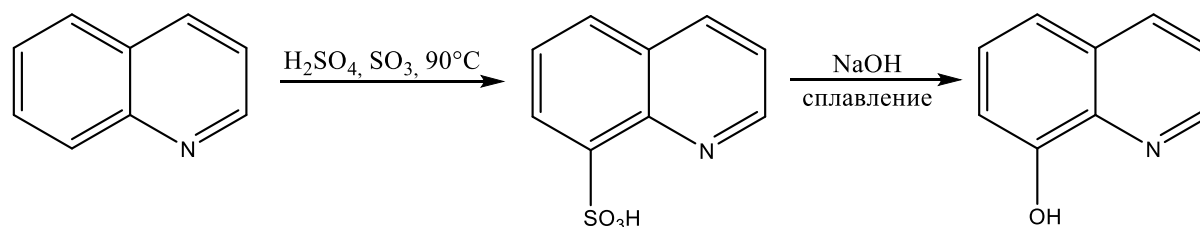


Схема 19.21. Синтез 8-оксихинолина.

Реакция Чичибабина для хинолина протекает так же, как для пиридина, то есть во второе положение. Для изохинолина же реакция идёт в первое положение:

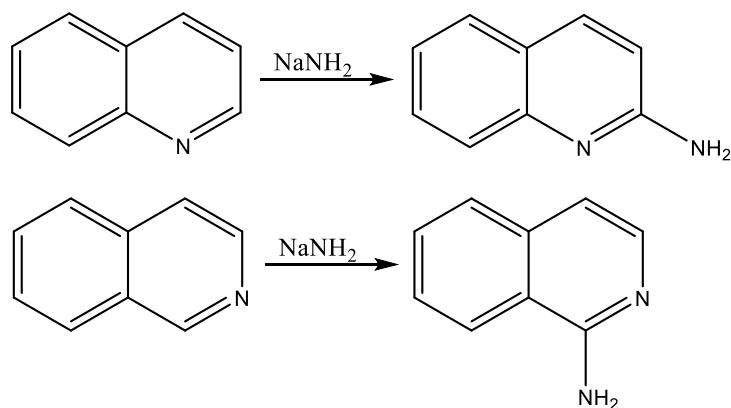


Схема 19.22. Реакция Чичибабаина для хинолина и изохинолина.

Объясняются такие различия выгодностью локализации отрицательного заряда на атоме азота без нарушения ароматичности соседнего кольца.

Если в хинолине положение 2 занято, то атака идёт в четвёртое положение:

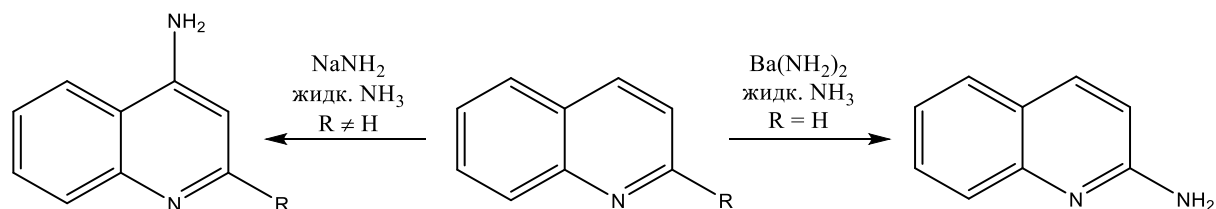


Схема 19.23. Ход реакции Чичибабина для хинолинов с заместителями во втором положении.

В галогенпроизводных хинолина и изохинолина может протекать нуклеофильное замещение. Причём в обоих случаях оно протекает в кольце, содержащем азот, и подразумевает стабилизацию отрицательного заряда на гетероатоме:

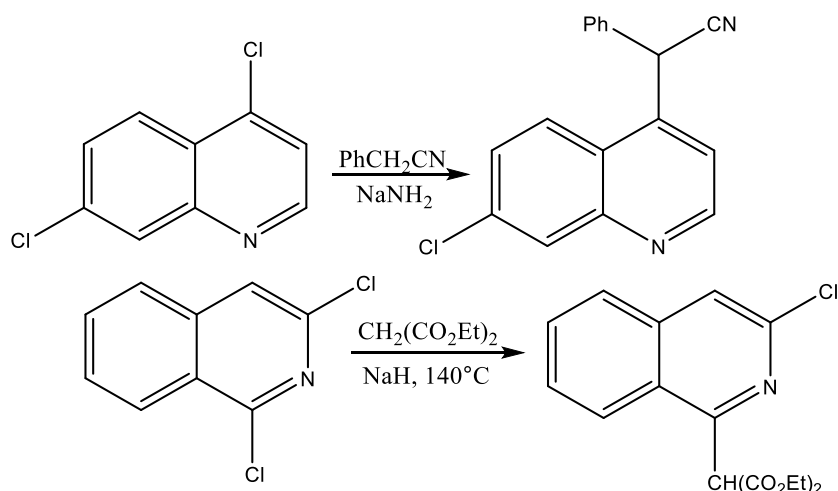


Схема 19.24. Нуклеофильное замещение в галогенпроизводных хинолина и изохинолина.

Хинолин применяется для мытья лабораторной посуды, так как только он растворяет спекшиеся остатки смолы, не удаляемые хромпиком.

Реакция с твёрдой щёлочью позволяют получать 2-гидроксихинолины, которые затем превращаются в хинолоны. Их так же можно синтезировать окислением хинолина одновалентным хлором:

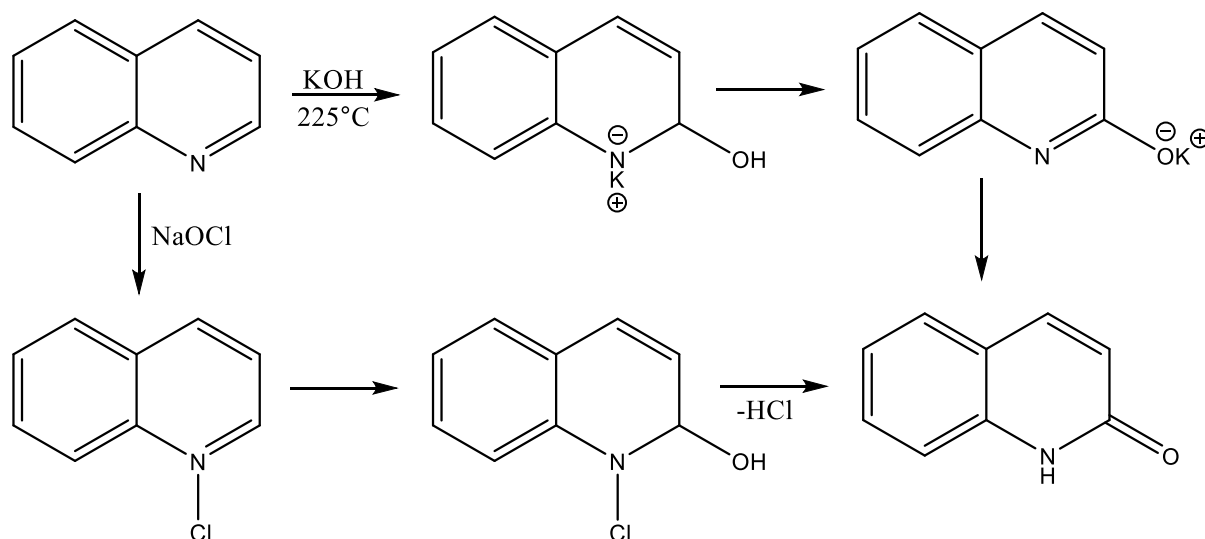


Схема 19.25. Синтез хинолона.

Хинолин с бромом даёт соль, которая при нагревании превращается в аномальный продукт, 3-бромхинолин. Такой ход реакции объясняется присоединением дополнительной молекулы брома к образовавшейся соли с последующим отщеплением  $\text{Br}_2$ :

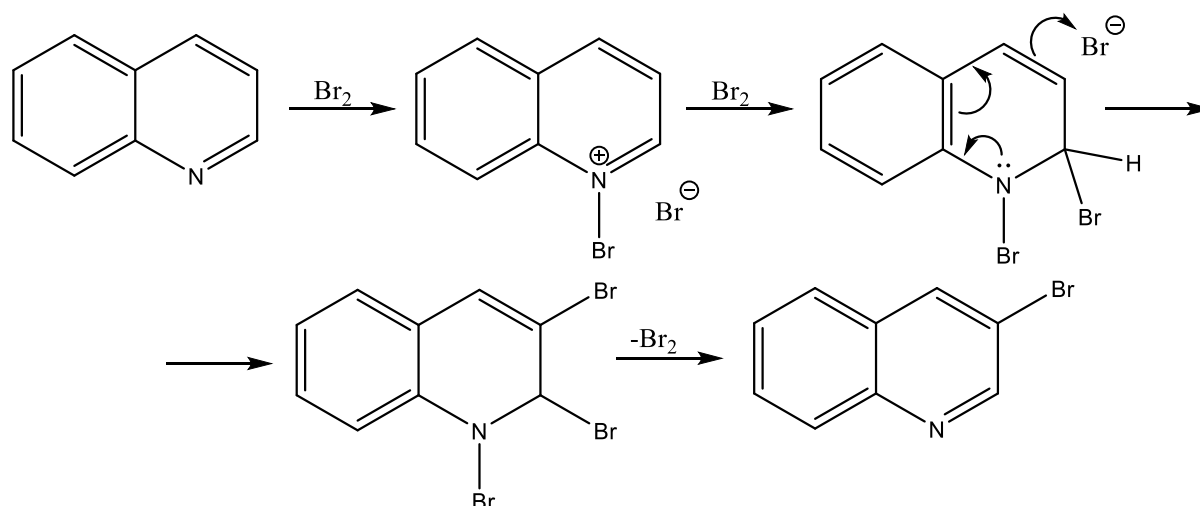


Схема 19.26. Реакция хинолина с бромом в присутствии  $\text{HBr}$ .

Получать 4-замещённые производные хинолинов позволяют N-окиси хинолинов. Так, с их помощью можно получить 4-нитрохинолин:

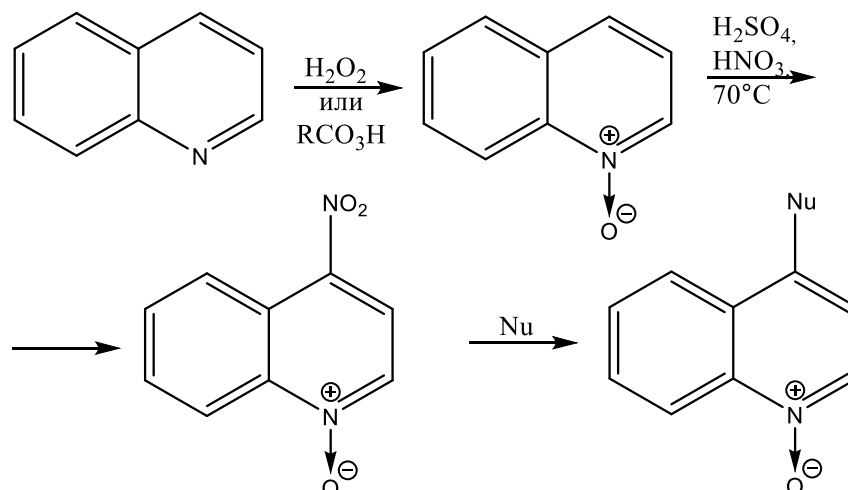


Схема 19.27. Нитрование N-окиси хинолина.

Важно отметить, то ввести в 4 положении N-окиси можно только нитрогруппу. Из нитрогруппы, в свою очередь, может быть получена диазогруппа и другие функциональные группы.

Если в ходе синтеза необходимо восстановить или окислить заместители в гетероциклов, важно помнить, что пятичленные циклы и индол выдерживают обычные восстановители. Однако пиррол и фуран не выдерживают действия окислителей. Это объясняется тем, что обогащённость кольца электронами способствует окислению. Кольцо пиридина и хинолинов же неустойчивы к восстановителям, особенно к  $\text{LiAlH}_4$  (можно  $\text{NaBH}_4$ ).

Ярким примером действия окислителей на гетероциклы является реакция хемолуминисценции, подразумевающая окисление люминола:

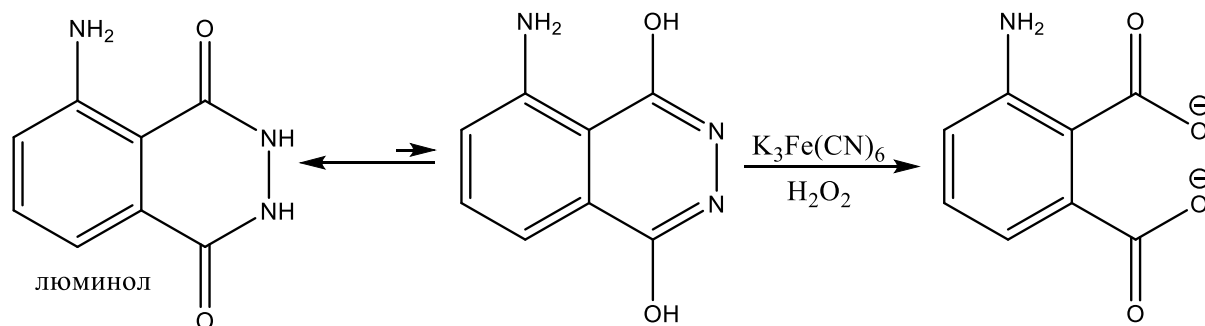


Схема 19.28. Окисление люминола, сопровождаемое хемотрюминисценцией.

## Лекция 20. Углеводы. Часть 1.

### 20.1. Строение. Проекция Фишера.

Углеводы представляют собой соединения, описываемые общей формулой  $C_n(H_2O)_n$ , где  $n \geq 4$ . Они являются неотъемлемым компонентом жизни: в растениях содержание углеводов в сухом остатке составляет  $\sim 80\%$ , а в животных -  $\sim 2-3\%$  (в основном в составе гликопротеинов).

Углеводы синтезируются в растениях в процессе фотосинтеза. Упрощённое уравнение, описывающее этот процесс, можно записать следующим образом:  $nCO_2 + 2nH_2O^{18} \rightarrow [CH_2O]_n + {}^{18}O_2$  (под действием света и хлорофилла). Однако такая запись не отражает реального положения дел. На самом деле углекислый газ реагирует с рибулозо-1,5-дифосфатом с образованием D-глицериновый альдегид-3-фосфата:

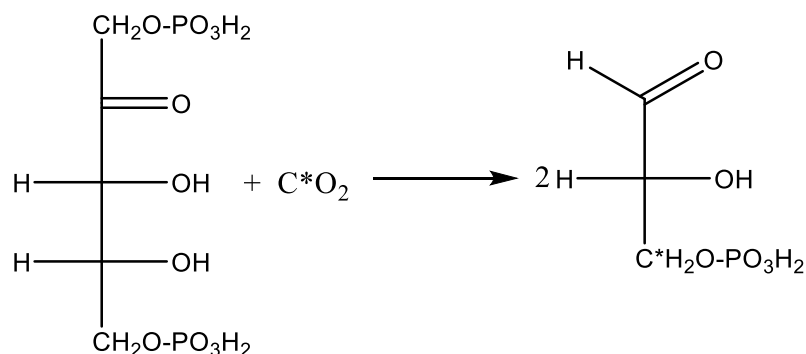


Схема 20.1. Фиксация углекислого газа с помощью рибулозо-1,5-дифосфата.

Все природные углеводы – это производные D-глицериновый альдегида. Их принято записывать в виде проекции Фишера, а вместо R- и S-номенклатуры, используется D- и L-номенклатура.

Углеводы разделяются на моносахариды (нельзя гидролизовать с образованием сахаров), олигосахариды и полисахариды. Иногда углеводы называются сахарами, не стоит путать с продовольственным сахаром, который состоит из углевода сахарозы. Кроме того, сахара можно рассматривать как производные фурана или пирана. Их называют фуранозами и пиранозами, соответственно. Наконец, сахара могут быть разделены на восстанавливающие сахара (альдозы, содержат альдегидную группу) и невосстанавливающие сахара (кетозы, содержат кето-группу).

### 20.2. Синтез моносахаридов.

Начнём рассмотрение сахаров с моносахаридов. Их синтез осуществляется по методу Килиани-Фишера из D-глицеринового альдегида. На него действуют щелочным раствором синильной кислоты (щёлочь нужна для образования цианид аниона), что приводит к присоединению  $-CN$  по карбонильной группе. Щелочной или кислотный гидролиз полученного нитрила даёт карбоновую кислоту, которую восстанавливают амальгамой натрия. В итоге образуется сахар, в котором на один углерод больше чем в предыдущем:



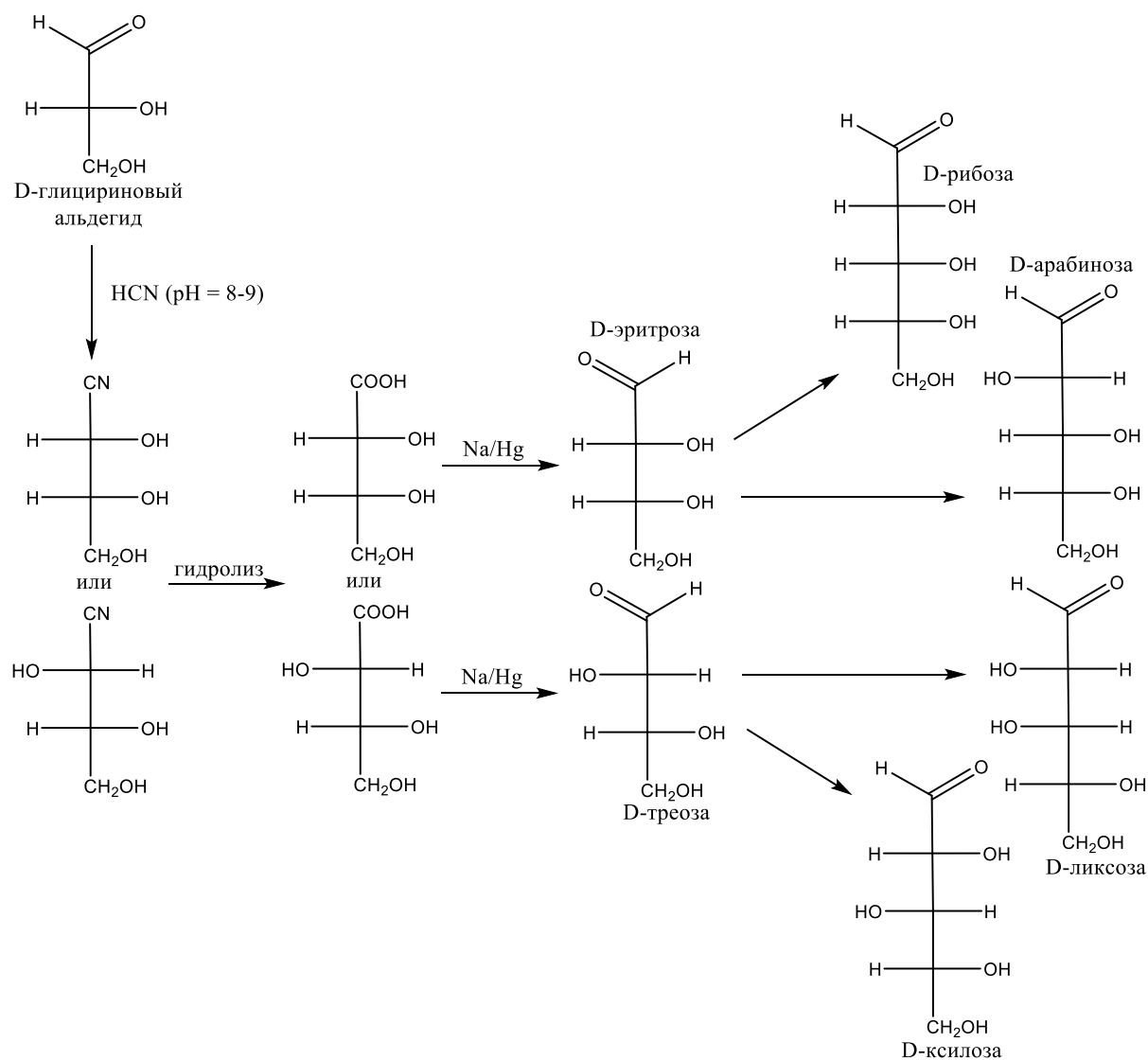


Схема 20.2. Синтез Килиани-Фишера.

Важно отметить, что в ходе синтеза Килиани-Фишера образуется смесь изомеров, так как присоединение цианид аниона к карбонильной группе не стереоселективно. Таким образом, присоединение двух дополнительных атомов углерода к D-глицериновому альдегиду позволяет получить ряд D-пентоз, а ещё один дополнительный углерод становится частью ряда D-гексоз:

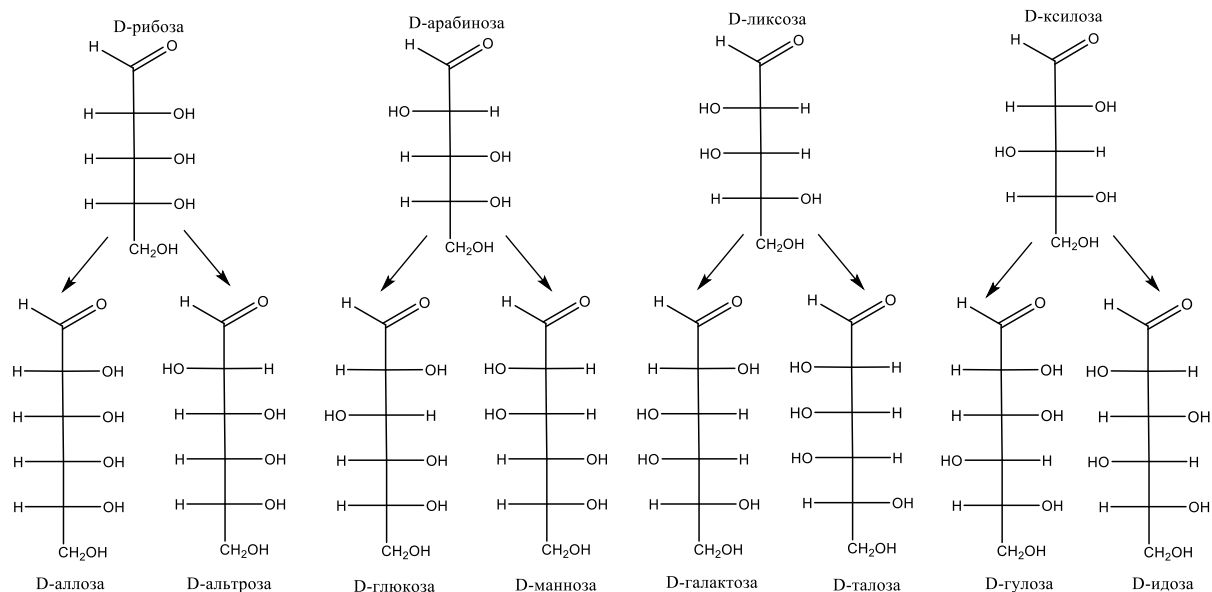


Схема 20.3. D-гексозы и D-пентозы.

В контексте разговора о стереоизомерах важно ввести понятие эпимеров. Эпимерами – называются изомеры, которые отличаются друг от друга конфигурацией одного одного атома углерода. То есть D-аллоза и D-альтроза – это эпимеры, а D-аллоза и D-манноза – нет.

### 20.3. Свойства гексоз в растворах.

В растворах моносахариды в 99% существуют в виде циклической формы, которая выгоднее энергетически. При этом замыкание цикла сопряжено с образованием полуацетала, в котором соседняя с кислородом гидроксильная группа может быть направлена по одну сторону с  $\text{CH}_2\text{OH}$  группой ( $\alpha$ -изомер) и по разные ( $\beta$ -изомер):

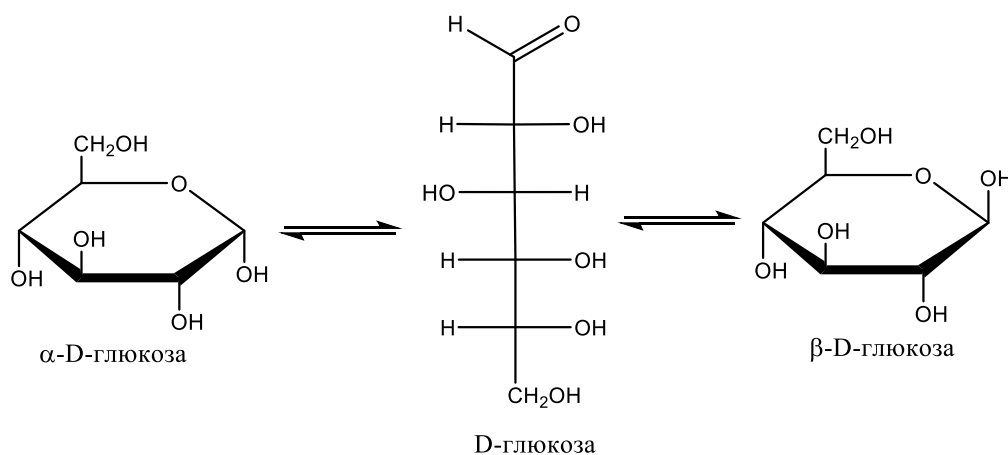


Схема 20.4. Кольчато-цепная таутомерия D-глюкозы в растворе.

Для того, чтобы грамотно перейти от линейной структуры к циклической, необходимо выполнить следующий алгоритм действий:

- 1) Замкнуть полуацетальный цикл в проекции Фишера.

- 2) Поменять три заместителя при C<sub>5</sub> местами.
- 3) Повернуть на 90°.
- 4) Углеродная цепь располагается ближе к зрителю.
- 5) Нарисовать красивую формулу.

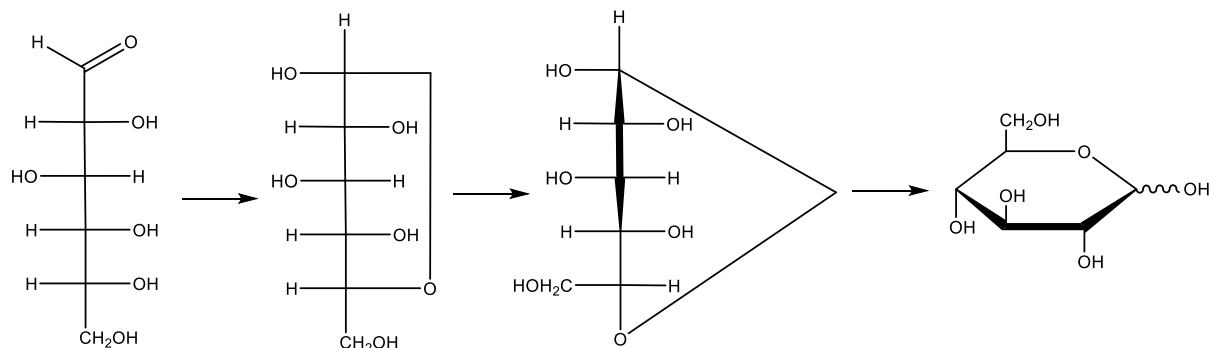


Схема 20.5. Построение циклической формы глюкозы из линейной.

Открытая форма глюкозы может замыкаться не только в шестичленный цикл (пиранозная форма), но и в пятичленный цикл (фуранозная форма):

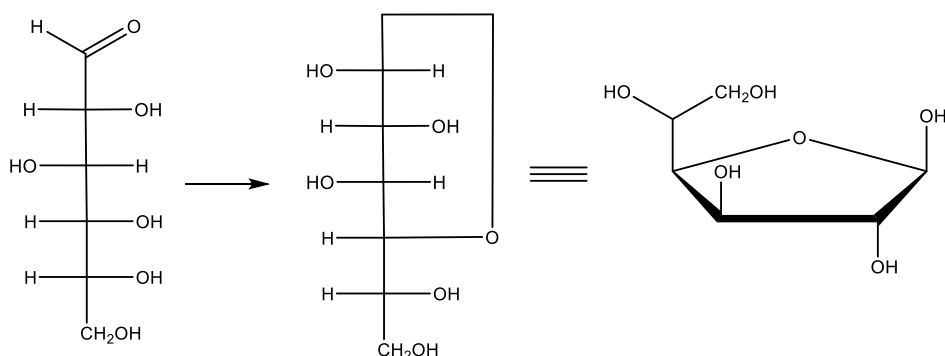


Схема 20.6.  $\beta$ -D-глюкофураноза.

Стоит, однако, понимать, что фуранозной формы в равновесии меньше 0,1%.

#### 20.4. Химические свойства D-глюкозы.

Глюкоза может давать реакцию серебряного зеркала (реакция Толленса). Кроме того, широкое применение для определения сахаров нашла реакция Фелинга. Для её проведения к раствору сегнетовой соли добавляется раствор медного купороса, что приводит образованию ярко-синего комплекса с медью. Его нагревание с моносахаридом в водном растворе приводит к образованию тёмно-красного осадка оксида меди(I):

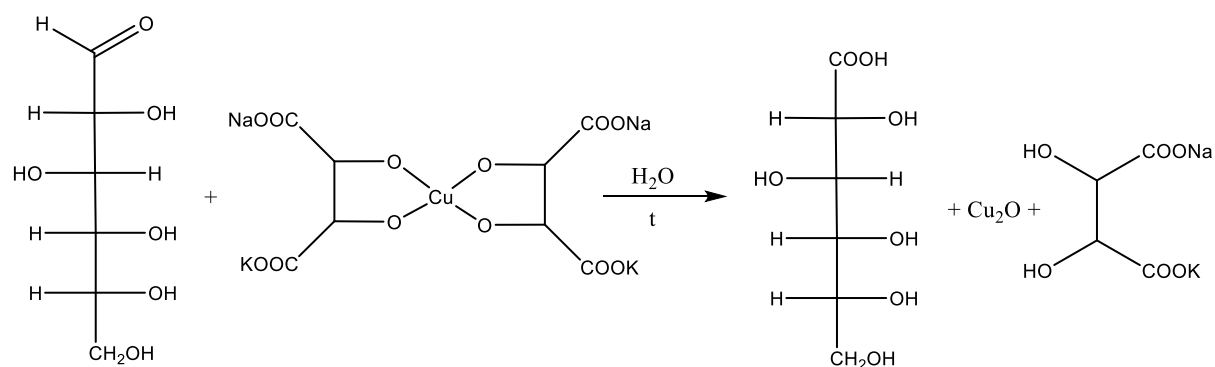


Схема 20.7. Реакция Фелинга.

Кроме того, моносахариды способны вступать в реакцию с красителем метиленовым синим, обесцвечивая его и тем самым проявляя свои восстановительные свойства. Встряхивание такого бесцветного раствора приводит к возвращению синей окраски, так как кислород воздуха окисляет метиленовый синий до окрашенной формы:

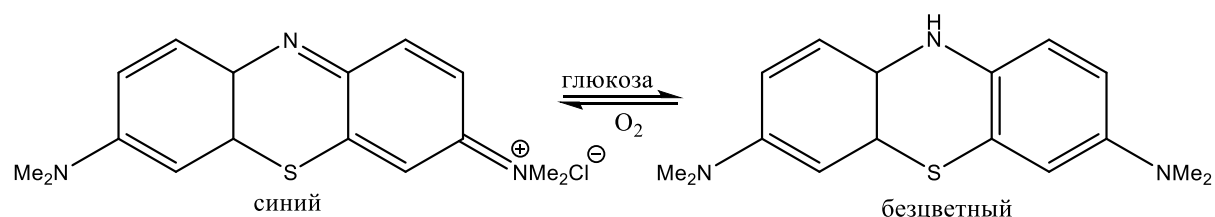


Схема 20.8. Реакция глюкозы с метиленовым синим.

Глюкоза самый термодинамически стабильный моносахарид, так как все гидроксилы в ней находятся в транс положении относительно друг друга в пиранозной форме. Если представить шестичленный цикл глюкозы в конформации кресло, то все заместители в нём окажутся в экваториальном положении. Исходя из этого записать равновесие в растворе можно следующим образом:

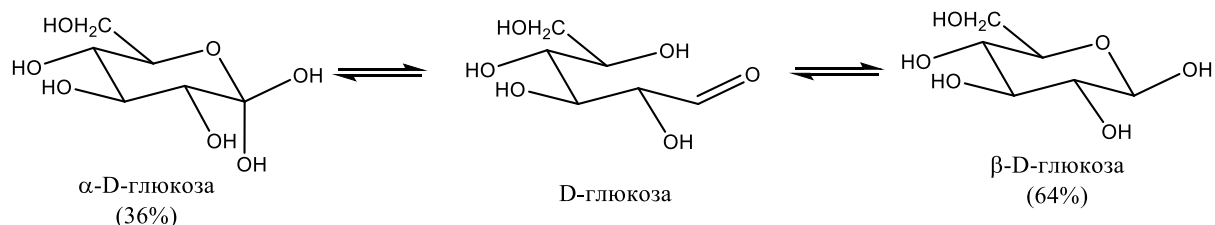


Схема 20.9. Представление о равновесии в растворе глюкозы в конформации кресло.

Важной химической реакцией в химии моносахаридов является метилирование гликозидного гидроксила, который по свойствам отличается от других OH- групп и легко образуется эфиры в кислой среде:

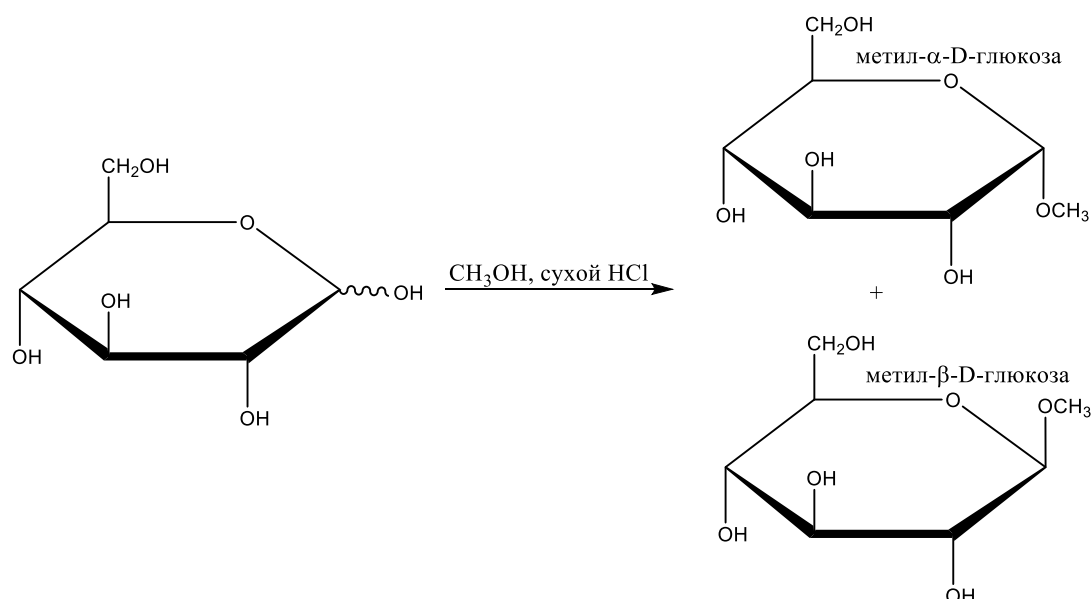


Схема 20.10. Метилирование D-глюкозы с помощью метанола в кислой среде.

Стоит отметить, что если незамещённая глюкоза существует в растворе в равновесии между  $\alpha$ - и  $\beta$ -формами, то метил- $\alpha$ -(или  $\beta$ -)глюкозы друг в друга не переходят.

Чтобы прометилировать глюкозу по всем гидроксилам нужен щелочной раствор иодистого метила или диметилсульфата:

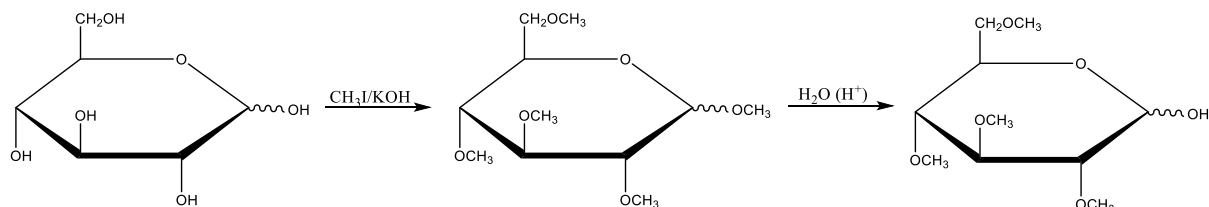


Схема 20.11. Метилирование D-глюкозы с помощью метилиодида в щелочной среде.

Полностью метилированная глюкоза в кислой среде отщепляет метильную группу от гликозидного гидроксила с образованием 2,3,4,6-тетра-О-метил-D-глюкозы.

Несложно ввести в глюкозы ацетильную группу. Для этого её всего лишь необходимо обработать уксусным ангидридом:

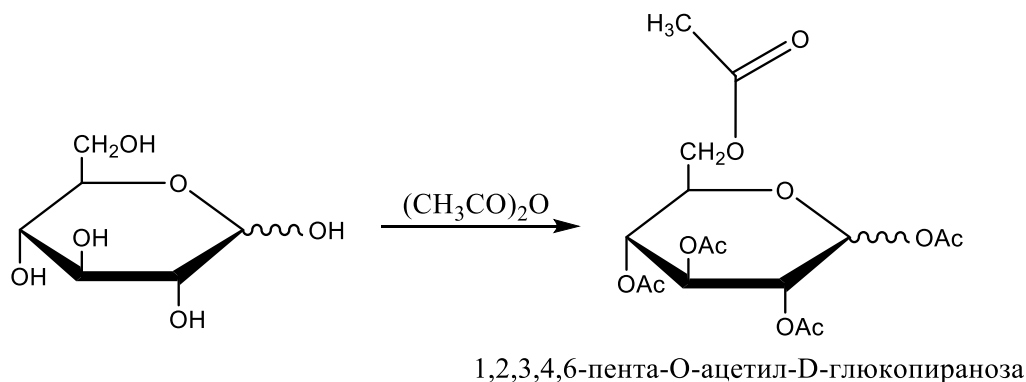


Схема 20.12. Ацелирование D-глюкозы.

Под действием даже таких слабых окислителей как разбавленная азотная кислота, D-глюкоза окисляется до D-глюкаровой кислоты:

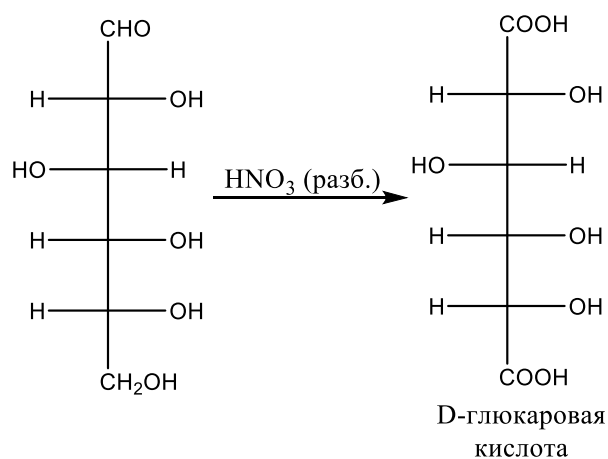


Схема 20.13. Окисление D-глюкозы до D-глюкаровой кислоты.

Чтобы после окисления получить монокарбонильную D-глюконовую кислоту, глюкозы окисляют бромной водой:

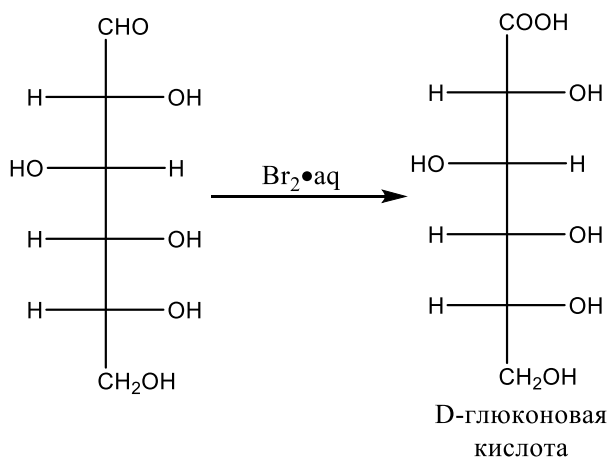


Схема 20.14. Окисление D-глюкозы до D-глюкановой кислоты.

В противоположность синтезу Килиани-Фишера моносахариды могут быть укорочены на один том углерода с помощью расщепления по Воллю. Реакция подразумевает получение оксима с последующим действием уксусного ангидрида как мягкого водоотнимающего агента. Образовавшийся нитрил может быть гидролизован с отщеплением синильной кислоты в присутствии солей одновалентной ртути:

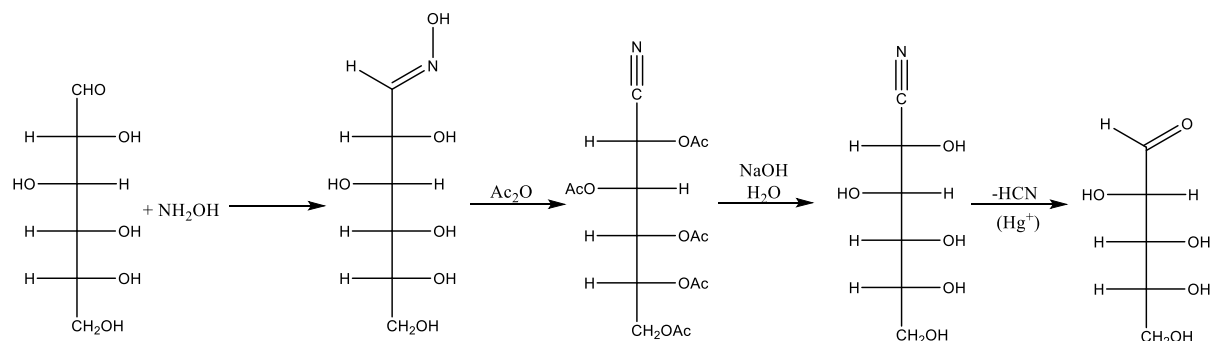


Схема 20.15. Расщепление по Воллю.

Так же укоротить углеродный скелет в моносахаридах позволяет расщепление по Руффу. Оно основано на процессе декарбоксилирования гидроксикислот:

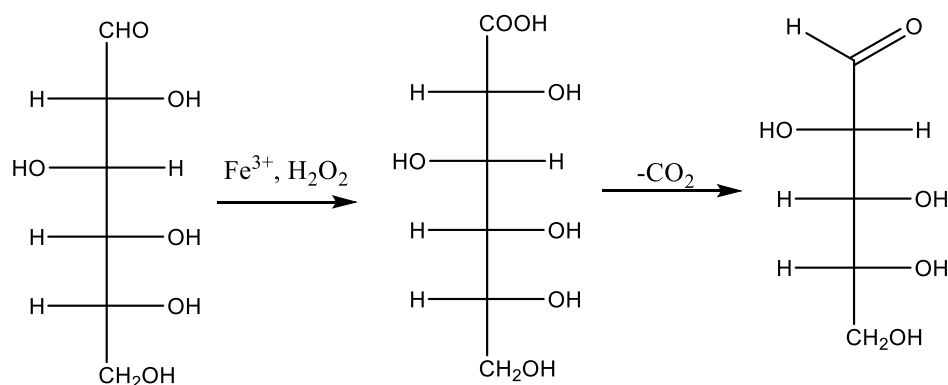


Схема 20.16. Расщепление по Руффу.

Реакция D-глюкопиранозы с аминами приводит к образованию глюкозиламинов:

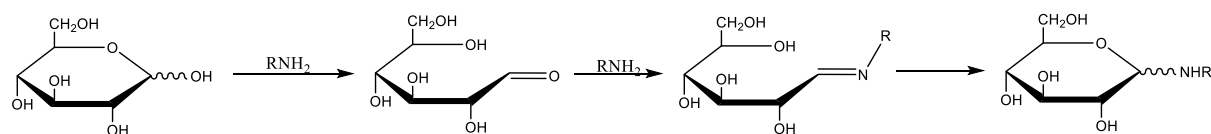


Схема 20.17. Реакция D-глюкопиранозы с аминами с образованием глюкозиламинов.

## 20.5. Муторотация и аномеры.

В контексте разговора о D-глюкозы имеет смысл обсудить такое явление как муторотация. Под этим термином подразумевается уменьшение угла вращения плоскополяризованного света кристаллов  $\alpha$ -D-глюкозы (или  $\beta$ -D-глюкозы) при растворении. Муторотация объясняется наличием кольчато-цепной тавтомерии в растворе и её отсутствием в кристаллической форме.

Ещё один термин, аномеры, описывает отношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм D-глюкозы между собой. Это частный случай эпимеров, в которых изменяется конфигурация гликозидного атома углерода. Понятие аномеров непосредственно связано с аномерным эффектом, впервые обнаруженном в моносахаридах. Он заключается в большей устойчивости шестичленных гетероциклов с заместителем в аксильном положении в гетероциклах. Так, при том, что  $\beta$ -D-глюкоза кажется более энергетически выгодной по сравнению с  $\alpha$ -D-глюкозой, последней в растворе содержится 36%. Если же рассматривать пентаацетильное производное глюкозы, то там  $\alpha$ -формы в растворе будет больше, чем  $\beta$ -формы. Данный эффект присущ не только пиранозам, но и другим гетероциклам:

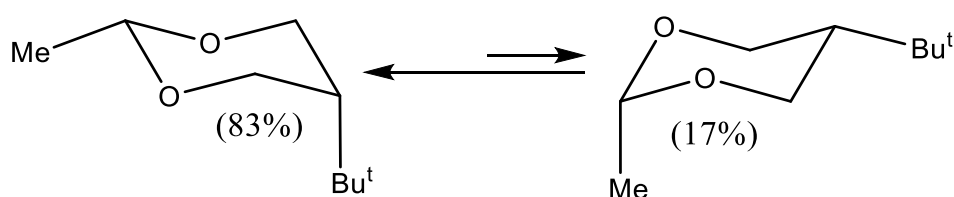


Схема 20.18. Аномерный эффект.



## Лекция 21. Углеводы. Часть 2.

Как было сказано, в растворах D-глюкозы фуранозная форма присутствует в количестве меньше 0,1%. Однако сместить равновесие в сторону образования пятичленного цикла и в этом помогает реакция с циклизацией кетонами. Она подразумевает расположение двух гидроксильных групп с одной стороны плоскости молекулы, что ярче всего наблюдается в случае  $\alpha$ -D-глюкофуранозы:

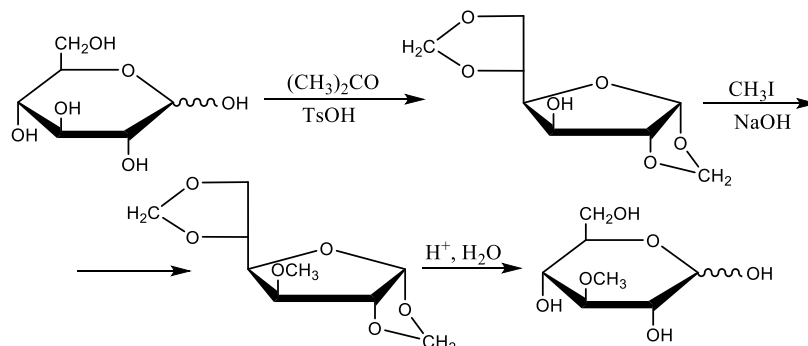


Схема 21.1. Циклизация D-глюкозы с кетонами и синтез 3-метил-D-глюкозы.

Защита первого, второго, четвертого и пятого положений с помощью образования циклов, позволяет проводить реакции исключительно по третьему положению молекулы, тем самым получая 3-замещённую D-глюкозу.

### 21.1. Кетазы.

Кетазы представляют собой не восстанавливающие моносахариды, которые являются производными диоксиацетона:

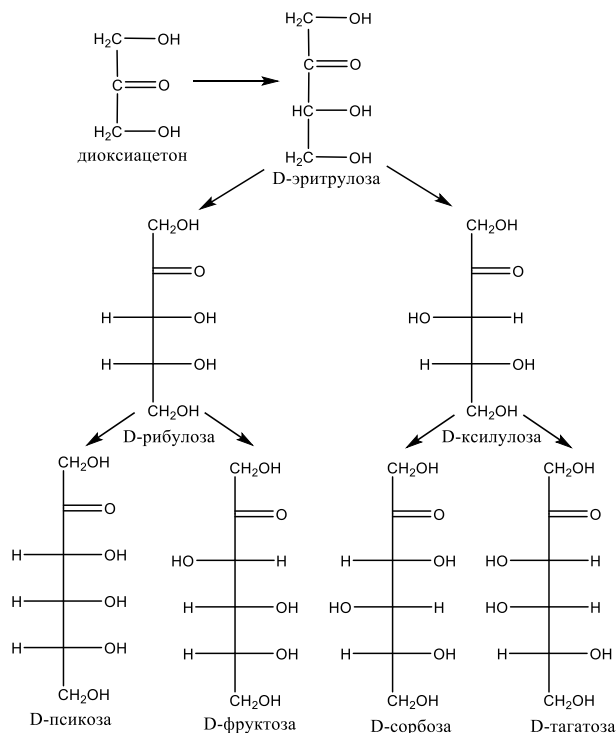


Схема 21.2. D-кетозы.

Как и для альдоз для кетоз в растворе реализуется кольчато-цепная таутомерия, и важно правильно уметь рисовать циклическую форму фруктозы:

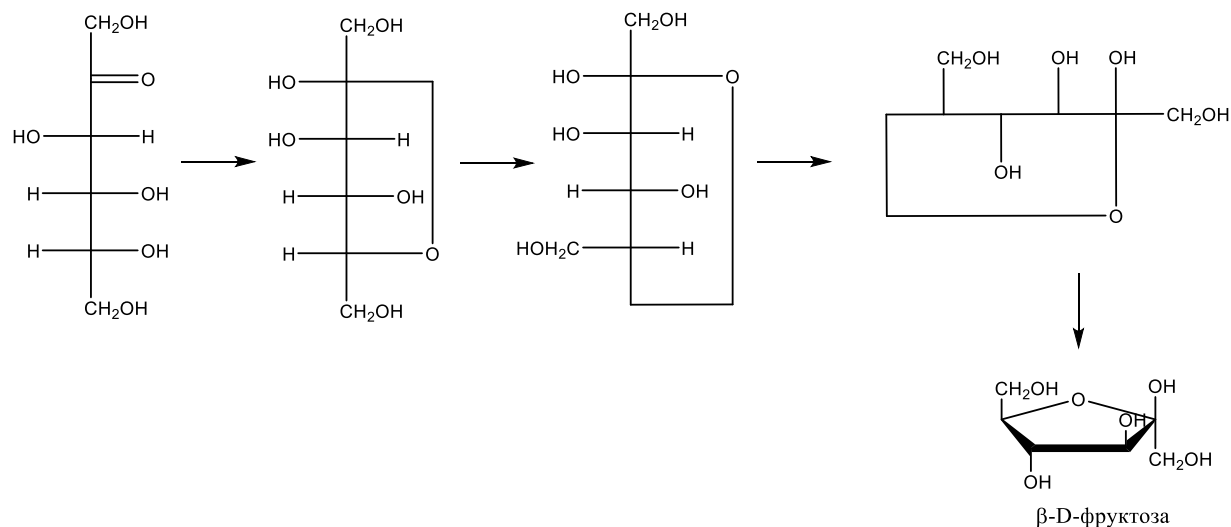


Схема 21.3. Построение циклической формы  $\beta$ -D-глюкозы из линейной.

### 21.2. Взаимные превращения альдоз и кетоз. Озоны.

D-глюкоза в линейной форме способна вступать в кето-енольную таутомерию с образованием нестабильного диенола. Он, в свою очередь, может превратиться в фруктозу в кислой среде, а может в D-маннозу или D-глюкозу:

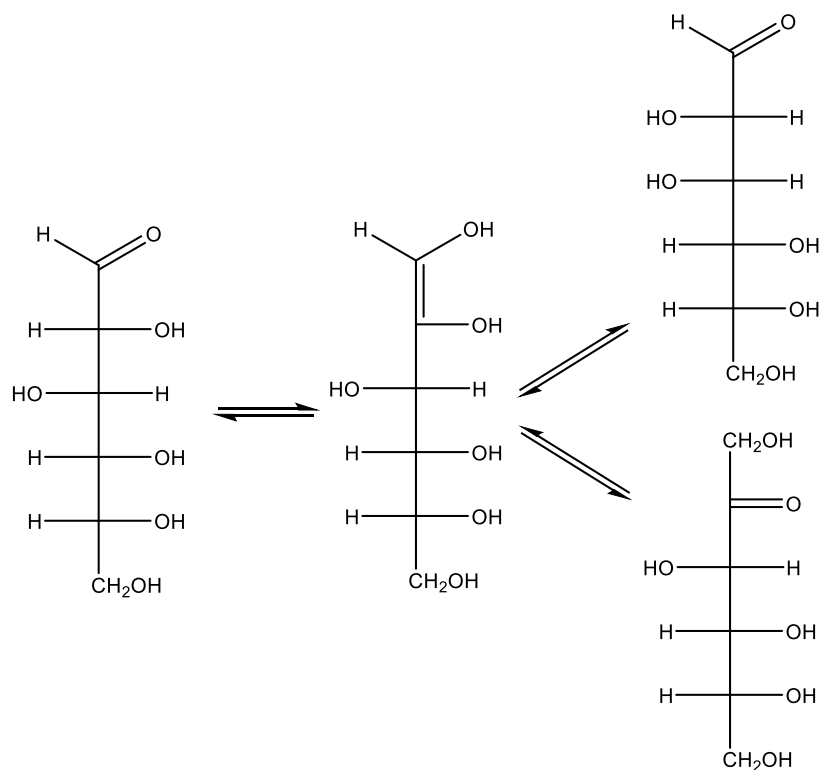


Схема 21.4. Кето-енольная таутомерия D-глюкозы.

Из-за кето-енольной таутомерии фруктоза в присутствии кислого или щелочного катализатора может превращаться в глюкозу, а та, в свою очередь, может вступать в реакцию серебряного зеркала. То есть вопреки тому факту, что во фруктозе нет альдегидной группы, реагировать с солями серебра она тоже может.

Под действием арилгидразонов альдозы и кетозы превращаются в озазоны. Гидразоны необходимо брать в трёхкратном избытке, так как две молекулы присоединяются к альдозе, а третья нужна для финального окисления с образованием озазона:

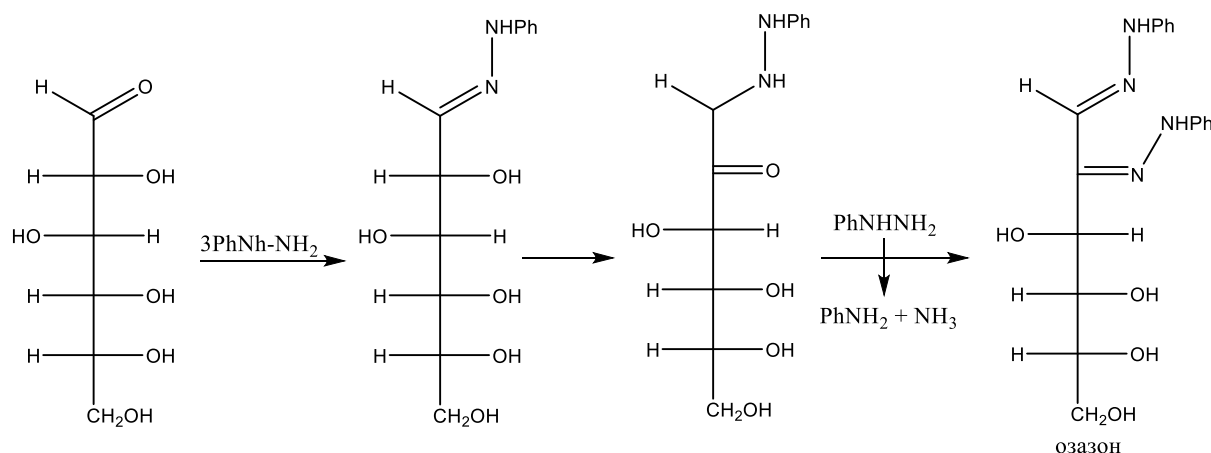


Схема 21.5. Образование озазона.

Озазоны помогли Фишеру установить структуру изомерных гексоз. Он так же показал, что D-глюкоза, D-манноза и D-фруктоза дают одинаковые озазоны.

### 21.3. Дисахариды и полисахариды.

Дисахариды состоят из двух молекул моносахаридов. Наиболее известным являются мальтоза ( $\alpha$ -D-глюкоза-[1-4]-D-глюкоза) (Рис. 21.1.), целлобиоза ( $\beta$ -D-глюкоза-[1-4]-D-глюкоза), лактоза ( $\beta$ -D-галактоза-[1-4]-D-глюкоза), сахароза ( $\alpha$ -D-глюкоза-[1-2]- $\beta$ -D-фруктоза).

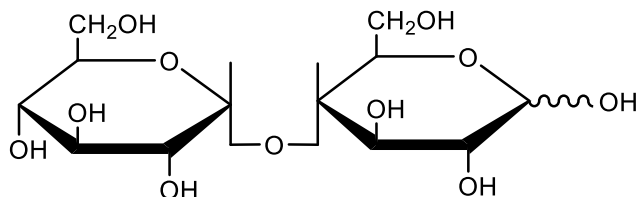


Рис. 21.1. Мальтоза.

Мальтоза, целлобиоза и лактоза – это восстанавливающие спирты, а сахароза – невосстанавливающий сахар, который не вступает при нормальных условиях в реакцию серебряного зеркала. Если же сахарозу гидролизовать при нагревании в кислой среде, то образуется смесь D-глюкозы и D-фруктозы, которую называют инвертированным сахаром.

Если рассмотреть структуру  $\beta$ -мальтозы с учетом конформации кресло, то связь -О- между молекулами окажется в аксиальном положении:

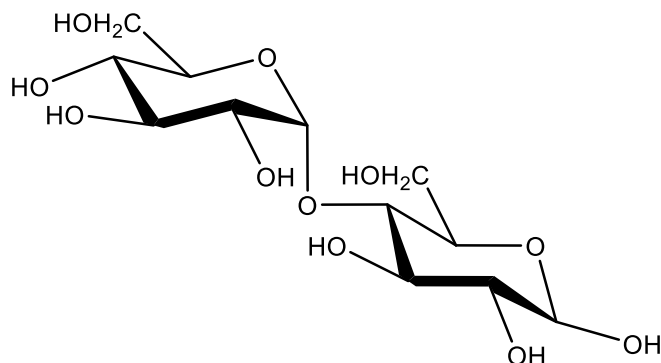


Рис. 21.2.  $\beta$ -Мальтоза.

Важно отметить, что « $\beta$ » в названии мальтозы определяется концевым гликозидным гидроксилом, а не тем, который формирует связь между остатками моносахаров.

Крахмал состоит из амилозы (линейный полимер глюкозы) и амилопектина (разветвленный полимер глюкозы). Он легко усваивается нашим организмом, так как фермент пищеварительного сока и слюны амилаза может расщеплять  $\alpha$ -1,4-гликозидную связь. А вот  $\beta$ -1,4-гликозидную связь наш организм не может расщепить, то есть для усвоения лактозы человеку нужны дополнительные ресурсы в виде бактерий, которые эту связь расщепляют. То же относится к клетчатке, в состав которой входит целлюлоза.

Наиболее известной реакцией крахмала является образование комплекса с йодом, который встраивается между витками биополимера:

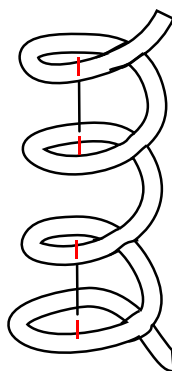


Рис. 21.3. Комплекс крахмала с йодом.

Помимо крахмала к полисахаридам относятся гликоген (разветвлённый полимер глюкозы), целлюлоза (цепь с 1-4 связями и водородными связями между неразветвленными цепями) и хитин (линейная цепь из N-ацтиоглюкозамина).

Целлюлоза – биополимер, входящий в состав древесины. В нём мономеры глюкозы соединены между собой 1,4- $\beta$ -связями, как в молекуле целлобиозы:

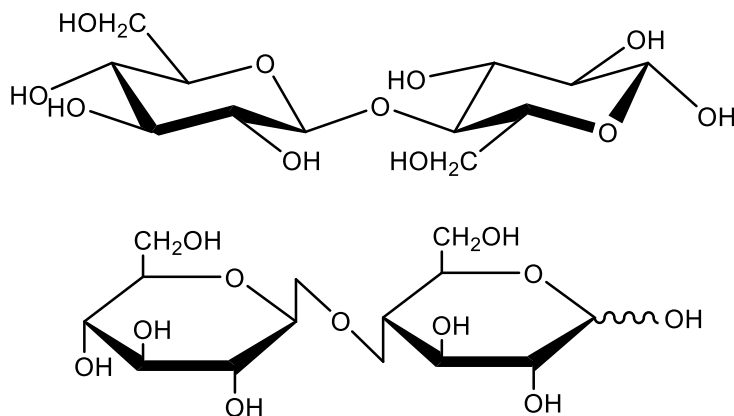


Рис. 21.4.  $\beta$ -Целлобиоза.

В  $\beta$ -целлобиозе связь -О- имеет экваториальное положение относительно колец сахаров.

Человеческий организм усваивать не может, зато её могут усваивать коровы за счёт наличия у них особо отдела желудка, называемого рубцом.

Целлюлоза может быть гидролизована до низкомолекулярных фрагментов, включая глюкозу в жёстких условиях. Кроме того, из неё можно получать биотопливо для двигателях внутреннего сгорания и гидролизный спирт.

Нитрование клетчатки приводит к образованию нитроклетчатки, основе бездымного пороха. Нитроклетчатку растворяют в эфире. После упаривания эфира образуется бездымный порох. Он моментально вспыхивает и сгорает в пламени.

Ацилирование целлюлозы приводит к образованию ацетатного волокна. Обработка же целлюлозы  $\text{CS}_2$  в щелочной среде позволяет получить ксантогенат целлюлозы, который после продавливания через фильтры формирует вязкое волокно.

Углеводы играют значительную роль в медицине. Так, группы крови отличаются между собой концевым углеводом, связанным с глиопротеиновыми мембранами эритроцитов.

Лактоза – важный компонент молока:

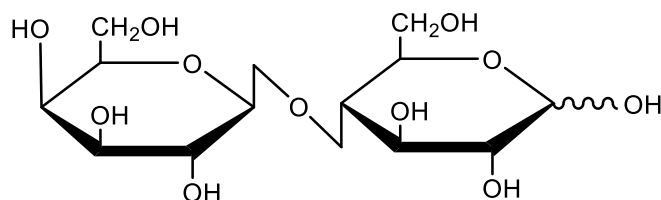


Рис. 21.5. Лактоза.

В состав бытового сахара входит дисахарид сахароза:

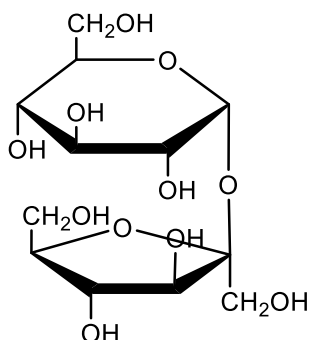


Рис. 21.6. Сахароза.

Кроме того, дисахариды входят в состав антибиотиков. Например, стрептомицина:

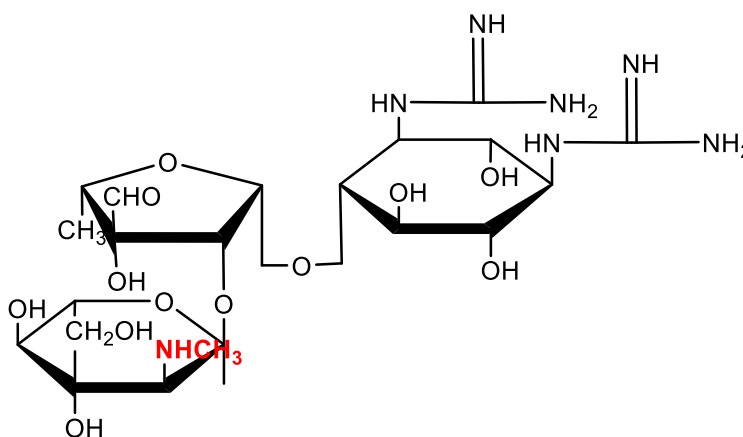


Рис. 21.7. Стрептомицин.

В организме и промышленности углеводы выполняют ряд важных функций:

- Энергитическую (1 г – 17,1 кДж)
- Структурную (целлюлоза, хитин, пептидогликаны)
- Запасающую (гликоген, крахмал)
- Защитная (хондроитинсульфаты – компоненты смазки суставов)
- Клеточное взаимодействие
- Группы крови
- Продукты питания
- Целлюлозно-бумажная промышленность
- Лекарственные препараты (сердечные гликозиды, аскорбиновая кислота, гепарин, некоторые антибиотики, нитроглицерин)
- Гликопротеины и липополисахариды

Реакция сахаров с аминокислотами при нагревании называется реакция Мейяра. Её продуктом является смесь гетероциклов с различным количеством гетероатомов в циклах. Реакция Мейяра описывает процессы жарки мяса и выпечки хлеба.

## Лекция 22. Аминокислоты. Часть 1.

Аминокислоты имеют асимметрический центр, причём в состав белков входит только L-α-аминокислоты (S-конфигурация у всех кроме цистеина). Всего в белках содержится 20 различных природных аминокислот, так называемых кодируемых аминокислот, к ним так же относятся две дополнительные аминокислоты: селеноцистеин и пирролизин. Однако всего в природе насчитывается больше 200 разных аминокислот, среди которых такие непротеиногенные кислоты как иботеновая кислота (выделена из мухоморов, инсектицид) или дисигербарин (нейротоксин, выделенный из морской губки *Dysidea herbacea*):

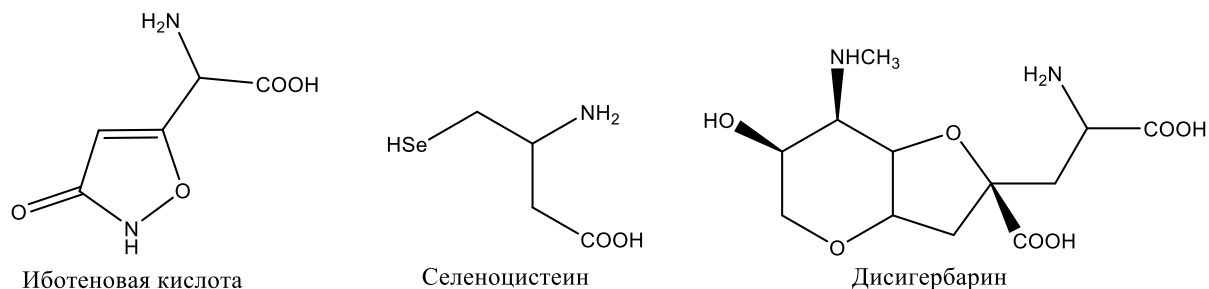


Рис. 22.1. Представители природных аминокислот.

### 22.1. Синтез аминокислот.

Аминокислоты можно по реакции α-галогенкарбоновых кислот с аммиаком:

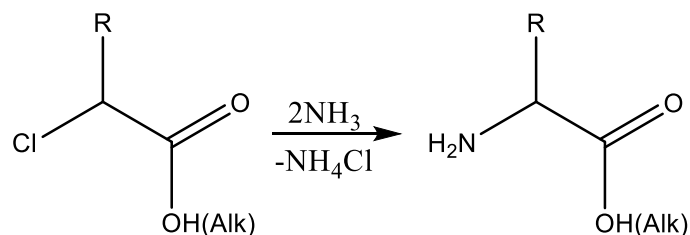


Схема 22.1. Синтез аминокислот из α-галогенкарбоновых кислот.

Так же это позволяет сделать синтез с фталемидом. Здесь важно отметить, что после образования интермедиата фталемиды с эфиром, последний необходимо гидролизировать, так как в противном случае образуется не аминокислота а её гидразид:

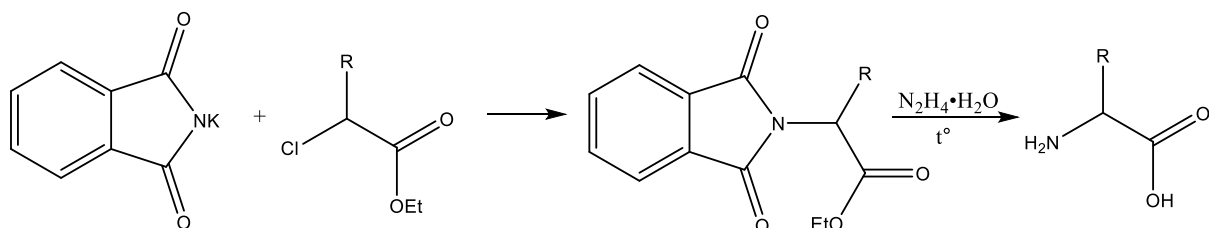


Схема 22.2. Синтез аминокислот из эфиров α-галогенкарбоновых кислот.

На этом методе основано определение C-концевых аминокислот в пептидах:

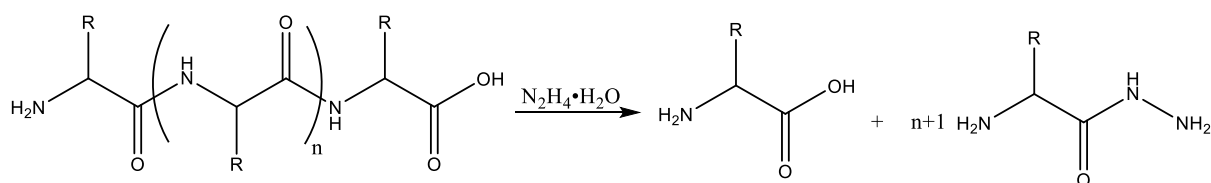


Схема 22.3. Определение С-концевой аминокислоты в пептиде.

Пептид обрабатывают гидразином, при этом все аминокислоты, кроме С-концевой, вступают с ним в реакцию (амиды более сильные ацилирующие агенты, чем кислоты). Аминокислоту, которая гидразид не дала, выделяют и определяют хроматографически.

Метод Штреккера подразумевает реакцию между альдегидом, синильной кислотой и аммиаком. В результате образуется аминонитрил, который после щелочного или кислого гидролиза превращается в аминокислоту.

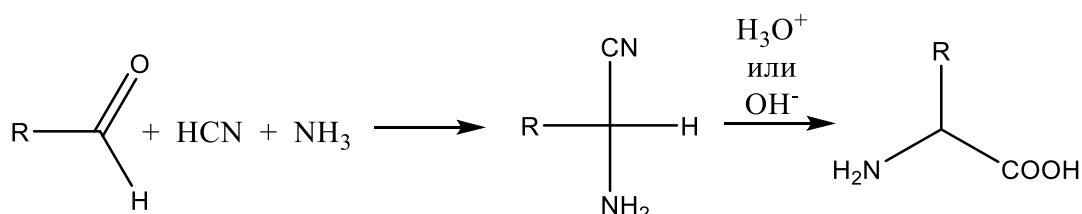


Схема 22.4. Синтез аминокислот по методу Штреккера.

Метод Штреккера был доработан Зелинским. Он заменил опасную синильную кислоту цианидом калия, а аммиак хлоридом аммония. Обе реакции протекают через основание Шиффа с последующим присоединением цианид иона:

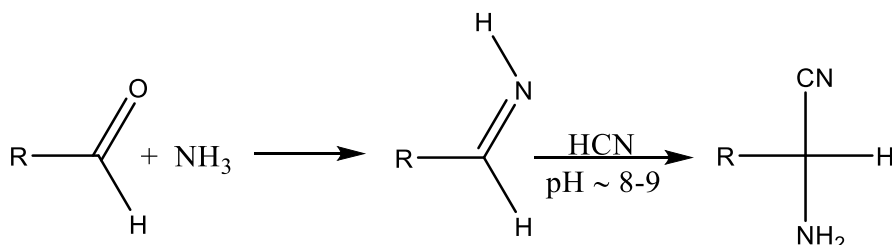


Схема 22.5. Механизм реакции Штреккера.

Дальнейшее совершенствование метода потребовало использования хирального катализатора для образования одного энантиомера. Так как  $sp^2$  атом углерода в основании Шиффа не хиральный, подход реагента может осуществляться как снизу, так и сверху плоскости с образованием смеси энантиомеров. Хиральный катализатор изменяет ход реакции в пользу атаки преимущественно с одной стороны плоскости:



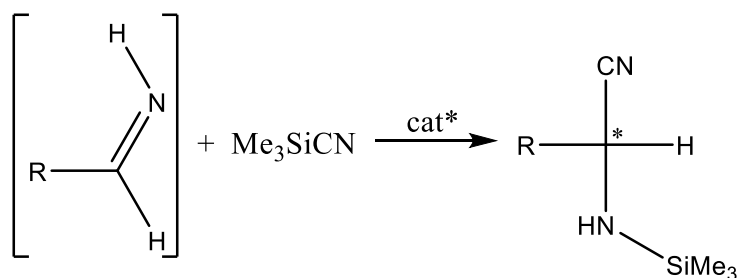


Схема 22.6. Стереоселективное присоединение цианид иона к основанию Шиффа под действием хирального катализатора.

Ещё одним методом синтеза аминокислот является алкилирование анионов C-H кислот:

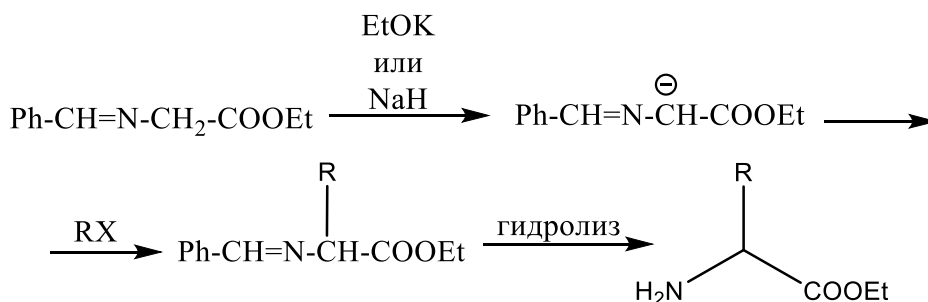


Схема 22.7. Синтез аминокислот при участии анионов C-H кислот.

К данной группе реакций, например, относится синтез через N-ацетиламномалоновый эфир:

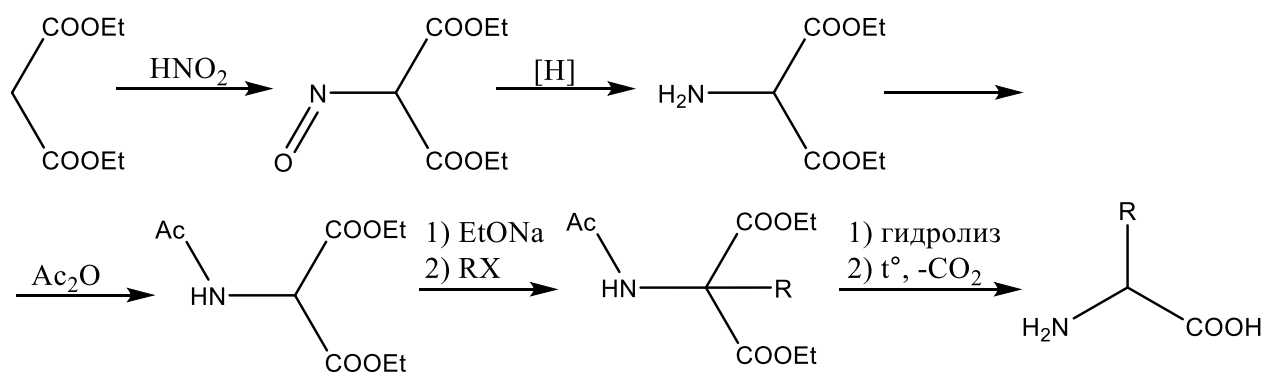


Схема 22.8. Малоновый синтез аминокислот.

Энантиоселективные способы получения аминокислот позволяют получить один энантиомер. Так, микробиологический метод заключается в культивации бактерий на среде, состоящей из смеси D- и L-ацетил производных аминокислот. При этом ацетильная связь будет расщепляться только в случае L-аминокислот, что позволяет отделять D-N-ациламинокислоты:

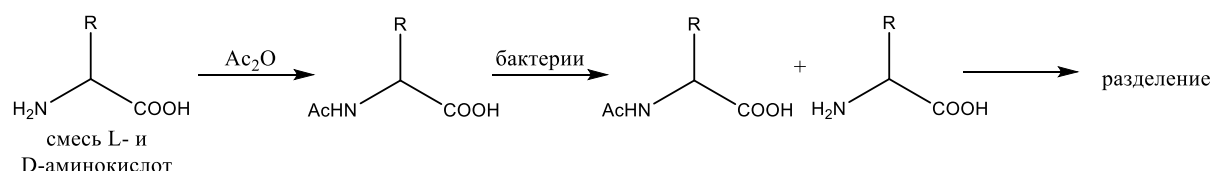


Схема 22.9. Микробиологический энантиоселективный синтез аминокислот.

Полученную смесь N-ацетиламинокислоты и аминокислоты можно разделить с помощью кислоты, в которой растворима аминокислота, но нерастворима N-ацетиламинокислота.

В синтетической практике используется энантиоселективное гидрирование с хиральными катализаторами:

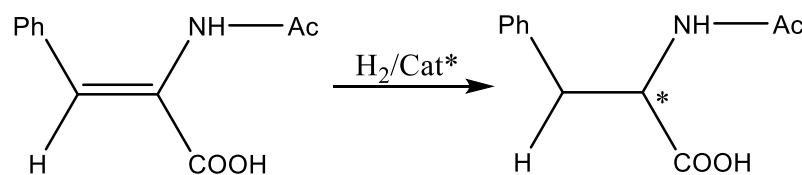


Схема 22.10. Энантиоселективное гидрирование с хиральными катализаторами.

β-Аминокислоты могут быть синтезированы с помощью реакции Михаэля:

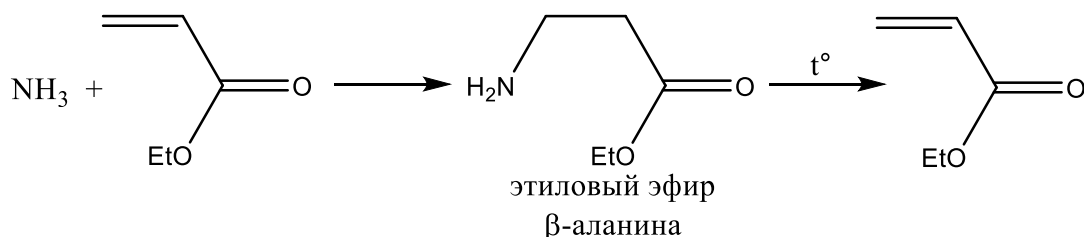


Схема 22.11. Синтез β-аминокислоты

## 22.2. Физические и химические свойства аминокислот.

Аминокислоты хорошо растворимы в воде. В растворе они находятся в равновесии с катионной формой в кислой среде и в анионной форме в щелочной среде (Схема 22.11.). В нейтральной среде аминокислота находится в форме цвиттериона (или бетаина) и её формальный заряд равен нулю. pH, при котором наблюдается образование такой формы, называется изoeлектронной точкой (pI ~ 5-7).

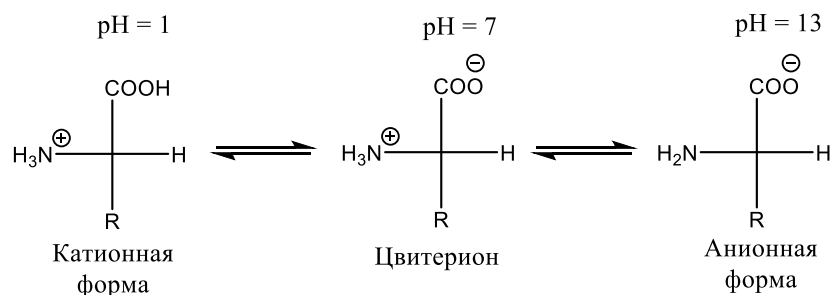


Схема 22.12. Равновесие в водных растворах.

Термин бетаин по отношению к цвиттерионам произошёл от соединения бетаина, выделенное из свеклы, которое является триметилглицином.

На способности изменять заряд аминокислотами при разной кислотности среды основан такой метод разделения как электрофорез.

Аминокислоты делятся на гидрофобные (имеют алкильный радикал: аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, триптофан, фенилаланин и др.) и гидрофильные (глицин, серин, треонин, тирозин). Гидрофобные аминокислоты играют важную роль в биохимии (пролин обеспечивает закручивание определённым образом спиралей в белках, триптофан – предкурсор серотонина) и химии (органокатализ, Схема 22.13.). Кроме того, гидрофильные аминокислоты могут быть разделены на кислые (цистеин, метеонин) и основные (лизин, аргенин, гистидин).

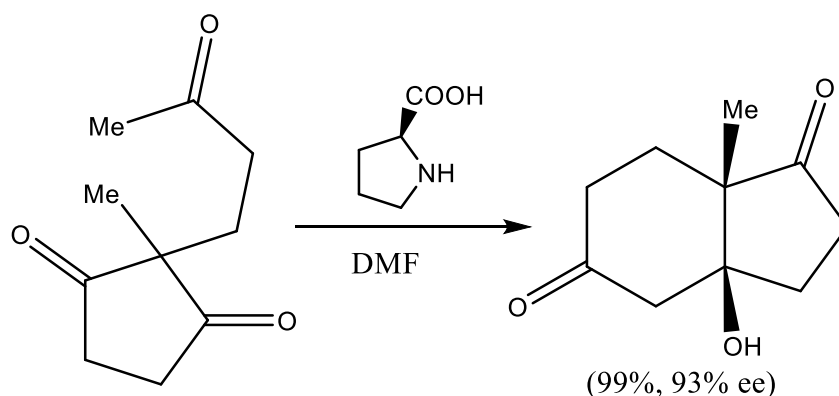


Схема 22.13. Органокатализ при участии пролина.

Важнейшими свойствами аминокислот являются свойства соответствующих кислот и аминогруппы (ацилирование и нуклеофильные свойства  $\text{NH}_2$  группы).

Если говорить об особых свойствах аминокислот, то нельзя не упомянуть нингидриновую реакцию:

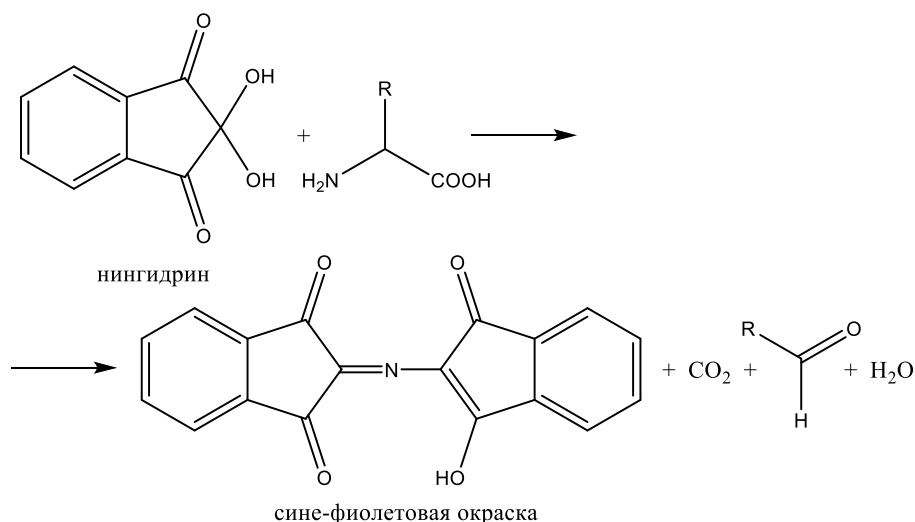


Схема 22.14. Нингидриновая реакция.

Кроме того, особое значение имеет реакция аминокислот с динитрофторбензолом (ДНФ):

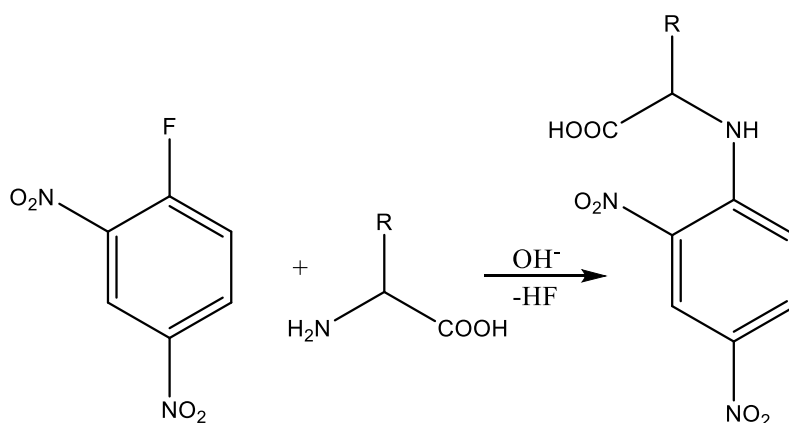


Схема 22.15. Реакция аминокислот с ДНФ.

Она позволяет определять N-концевую аминокислоту в пептиде, так как ДНФ-производное (жёлтого цвета) образуется только с открытой аминогруппой, и для всех аминокислот характеристики этих производных известны.

К биологически важным химическим реакциям относится реакция трансаминирования, которая позволяет синтезировать аланин. Реакция катализируется перодоксалем, одним из компонентов витамина В<sub>6</sub>, и протекает через основание Шиффа:

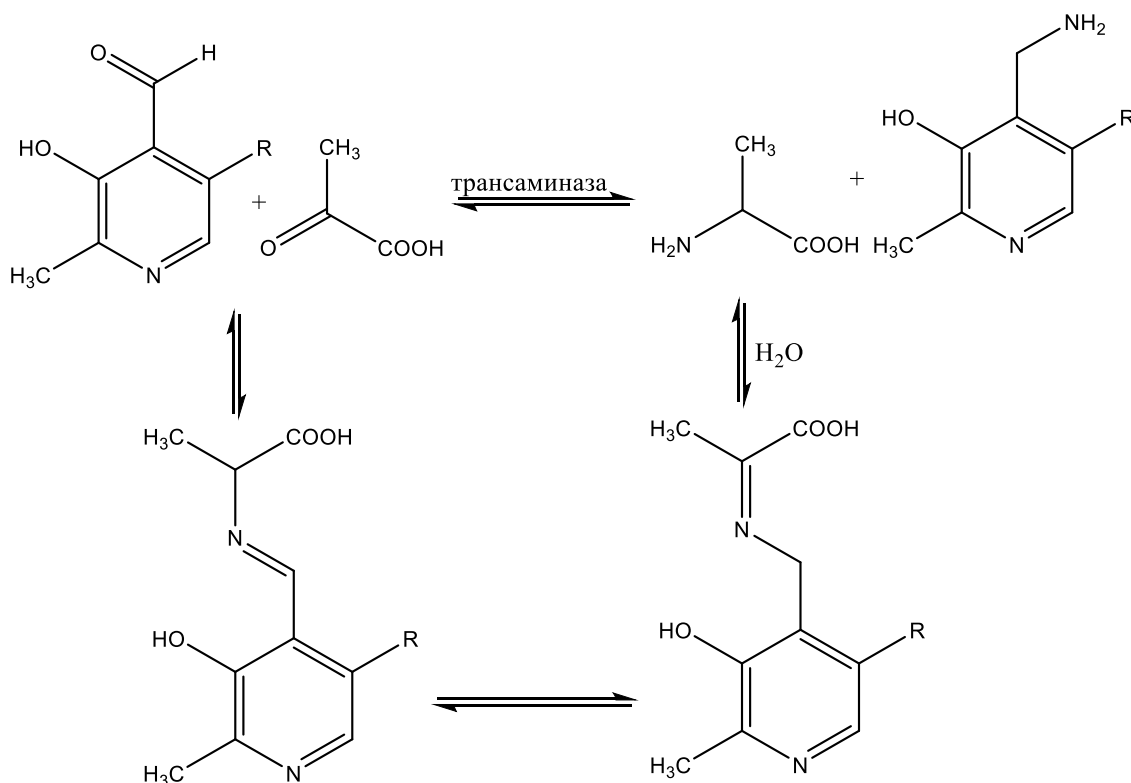


Схема 22.16. Реакция трансаминирования.

Как было показано ранее, β-аминокислота при нагревании отщепляют аминогруппу. γ-Аминокислоты при нагревании циклизируются с образованием γ-лактамов. Наконец, α-аминокислоты конденсируются с образованием дикетопиперазида при нагревании:

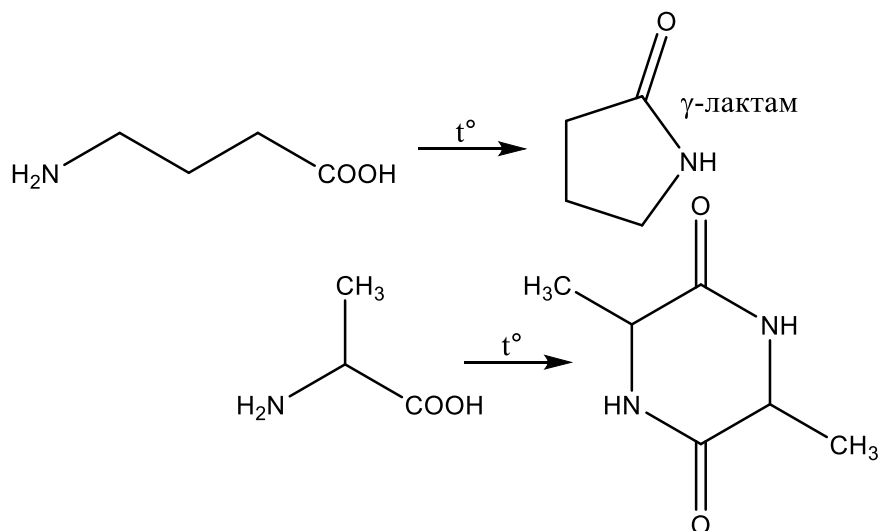


Схема 22.17. Реакции α- и γ-аминокислот при нагревании.

Помимо γ-лактамов в организме могут синтезироваться β-лактамы, которые в своё время приобрели широкую известность благодаря антибиотику пенициллину:

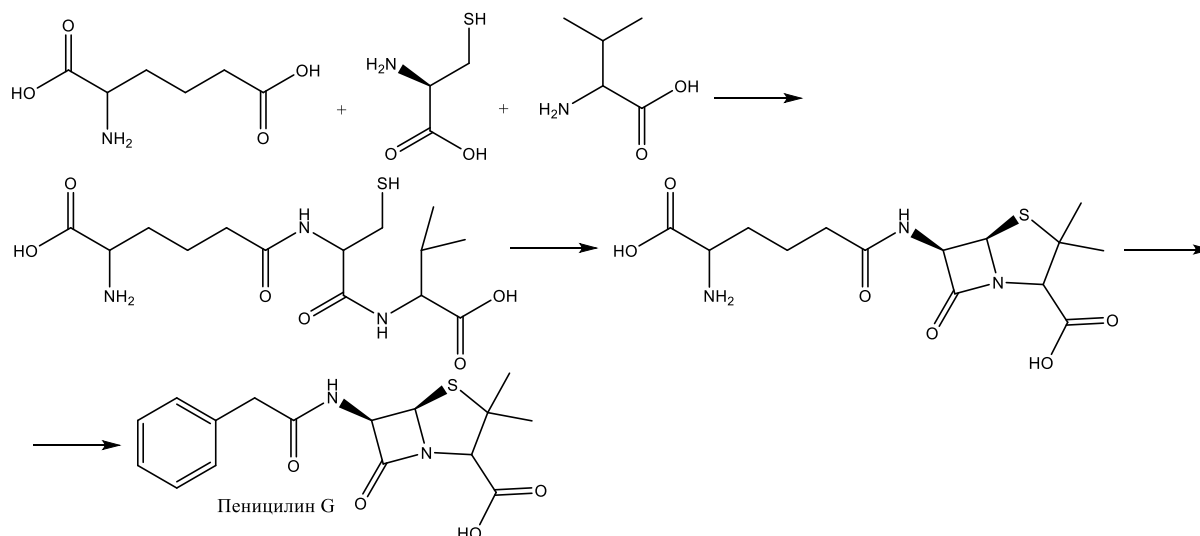


Схема 22.18. Биосинтез  $\beta$ -лактама пенициллина G.

К  $\beta$ -лактамам так же относятся цефалоспорины, представители нового поколения антибиотиков:

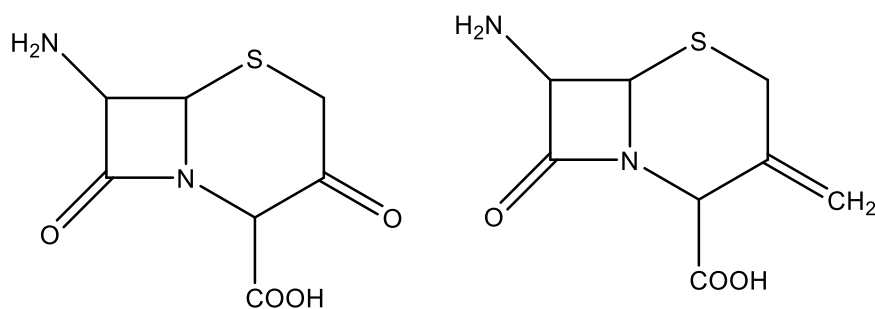


Схема 22.19. Цефалоспорины.

К качественным реакциям на аминокислоты и пептиды помимо нингидринной реакции относится реакция образования голубых кристаллов соли глицина с медью при нагревании:

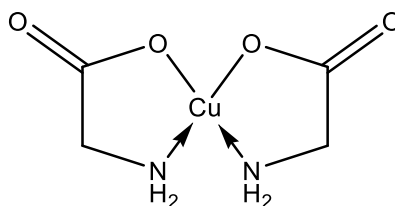


Схема 22.20. Глицинат меди.

Биуретова реакция – качественная реакция на белки. Биурет – это производное мочевины, в котором связи напоминают пептидные, поэтому реакцию и называют биуретом, хотя он сам по себе в ней не участвует. Комплекс же образуется между солями меди (II) и белками и имеет тёмно-синий цвет:

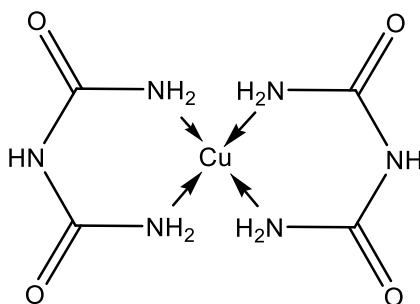


Схема 22.21. Комплекс меди с биуретом.

Наконец, реакция с азотной кислотой приводит к образованию жёлтой окраски растворов белков, сопровождающееся нитрованием аминокислоты тирозина:



Схема 22.21. Ксантопротеиновая реакция.

## Лекция 23. Аминокислоты. Часть 2.

Сахара и аминокислота позволяют синтезировать гетероциклы. Так, рассмотренная ранее реакция Мейяра, в ходе которой сахара взаимодействуют с аминокислотами, протекает с получением широко ряда различных гетероциклов. Это происходит за счёт образования diketонов и полиолов, которые затем вступают в реакции с аминокислотами и другими компонентами мяса и хлебобулочных изделий.

Гораздо более прямолинейным методом является синтез фурфурола из ксилозы, компонента шелухи зерна (Схема 14.15.). Сама шелуха имеет полимерную структуру. Она гидролизуется до пентозы, которая обрабатывается 12% соляной кислотой, что приводит к циклизации.

### 23.1. Методы создания пептидной связи.

Истериически первым методом создания пептидной связи было ацилирование аминогруппы хлорангидридом. Метод оказался неэффективным, однако он заложил основу для дальнейшего развития синтеза пептидов:

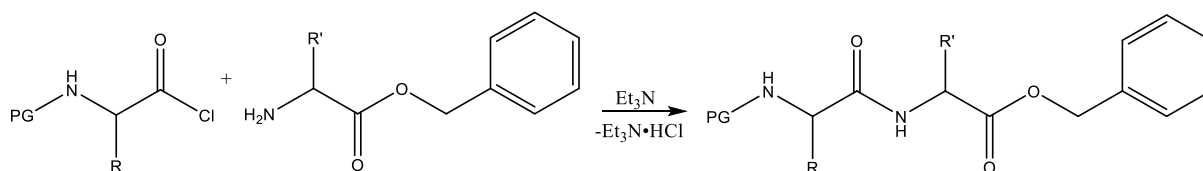


Схема 23.1. Синтез пептидной связи ацилированием аминогруппы хлорангидридом.

В пептидном синтезе важную роль играют защитные группы, которые предотвращают внутримолекулярную циклизацию. Так, бензильная группа отлично подходит для защиты карбонильной группы. Она снимается действием водорода на палладии при давлении 1 атм. Ещё одной важной защитной группой, позволяющей вести реакции, не затрагивая карбоксильную группу, является *трет*-бутильная группа. Она удаляется в кислой среде, поэтому синтез при участии этой группы не может вестись в условиях низких pH.

Следующим методом для синтеза пептидной связи стал азидный метод:

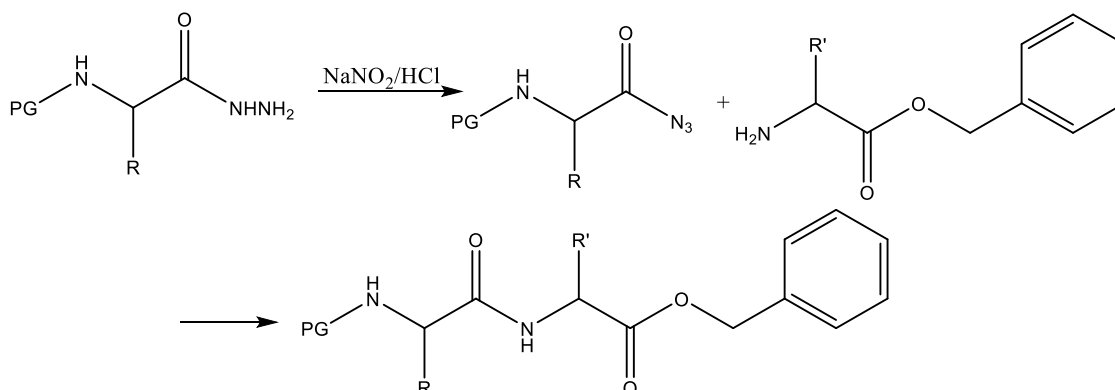


Схема 23.2. Азидный метод создания пептидной связи.



Азидный метод имеет ряд преимуществ. В первую очередь он позволял вести более целенаправленный синтез с меньшим числом побочных реакций, так как азиды являются более мягкими ацилирующими агентами, нежели хлорангидриды. Кроме того, в ходе такого синтеза не выделяется соляная кислота, а значит не нужно использовать амины для её связывания.

Ангидридный метод позволял создавать пептидную связь за счёт ацилирования аминогруппы смешанным ангидридом:

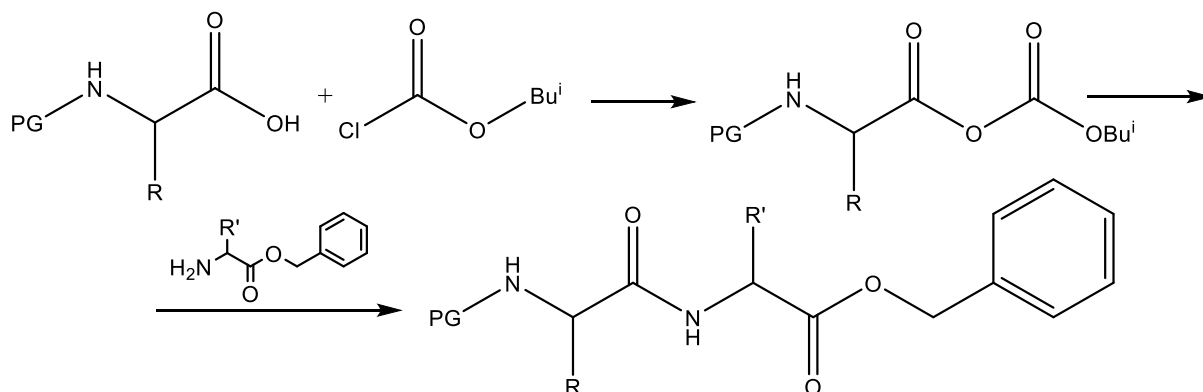


Схема 23.3. Ангидридный метод создания пептидной группы.

Следующим методом стал метод активированных эфиров. В нём карбоксильная группа аминокислоты активируется за счёт образования эфира с пентафторфенолом. Такое вещество является хорошим, но мягким ацилирующим агентом, а выделяющееся пентафторпроизводное не требует удаления из реакционной смеси:

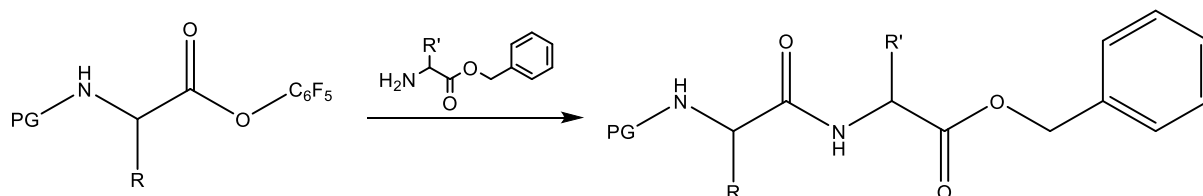


Схема 23.4. Метод активированных эфиров для создания пептидной связи.

Наконец, в 1950х годах был разработан карбодиимидный способ. Он заключается в использовании 1,3-дициклогексилкарбодиимида (ДЦК, DCC) для активации карбоксильной группы:

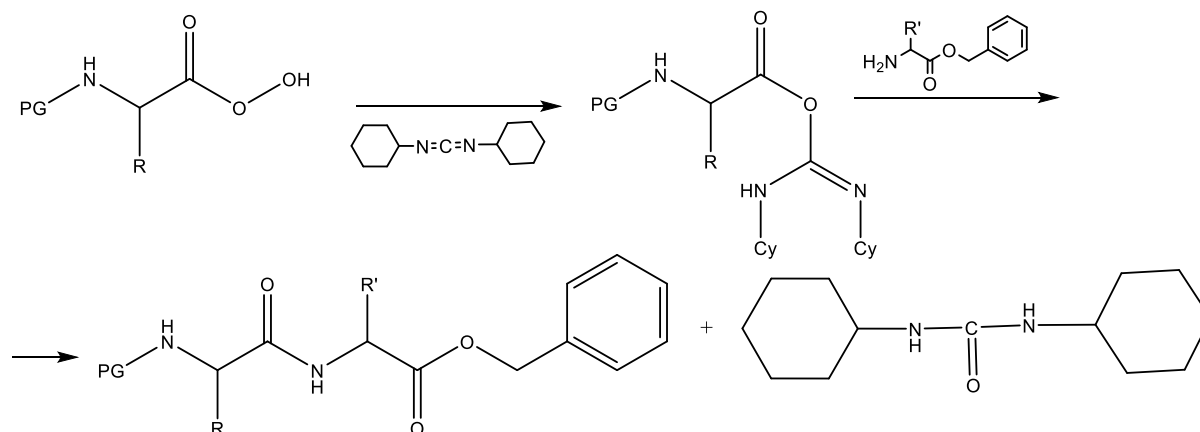


Схема 23.5. Карбодиимидный метод создания пептидной связи.

### 23.2. Твердофазный синтез пептидов.

Чтобы проводить синтез эффективнее был разработан полимер (смола Меррифилда), который позволял иммобилизовать и наращивать цепи пептидов, а затем снимать их с носителя:

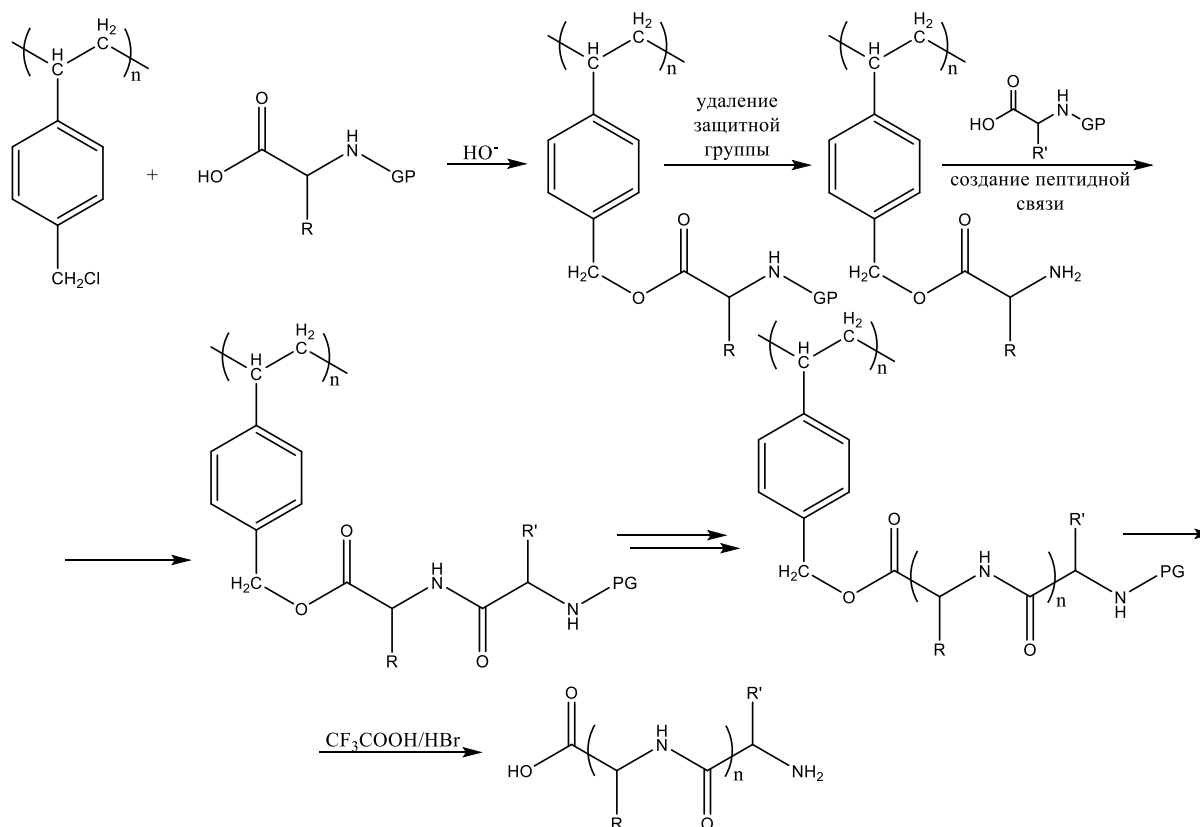


Схема 23.6. Синтез пептида на смоле Меррифилда.

Твердофазный синтез включает в себя стадии иммобилизации первой аминокислоты, снятие защитной группы с N-конца (чаще всего Fmoc), добавление новой аминогруппы с защищённой NH<sub>2</sub>-группой и создание новой пептидной связи (чаще всего с помощью ДЦК). После этого цикл повторяется несколько раз, пока

нужный пептид не будет синтезирован. Далее защитные группы и полимерный носитель удаляются с помощью смеси трифторуксусной кислоты и HBr. Смола Меррифилда затем может быть использована для синтеза нового пептида.

В современной синтетической практике твердофазный пептидный синтез осуществляется автоматически, необходимо лишь добавить исходные реагенты и задать программу синтеза.

В органическом синтезе используются следующие группы, защищающие аминогруппу:

Таблица 23.1. NH-защитные группы.		
Защитная группа	Реагент для введения (в присутствии $R_3N$ )	Снятие
HC(O)- (редко)	HC(O)-OC(O)Me	Гидролиз или окисление
CF <sub>3</sub> C(O)- (TFA)	[CF <sub>3</sub> C(O)] <sub>2</sub> O	Гидролиз в щелочной среде
PhCH <sub>2</sub> OC(O)- (Cbz) и аналоги	PhCH <sub>2</sub> OC(O)Cl	Гидролиз или гидрирование
t-BuOC(O)- (Boc-) и аналоги	Boc <sub>2</sub> O или BocN <sub>3</sub>	Гидролиз в кислой среде
Ts	TsCl	Гидролиз в щелочной среде
Me <sub>3</sub> Si- (Tms)	Me <sub>3</sub> SiCl	Гидролиз в присутствии F <sup>-</sup>
9-флуоренил-CH <sub>2</sub> -OC(O)- (Fmoc)	FmocCl	Действие пиперидина
PhCH <sub>2</sub> - (не очень удобна)	PhCH <sub>2</sub> Cl/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (нельзя R <sub>3</sub> N!)	Гидрирование на Pd

Самой простой является фармилная защитная группа, которая вводится смешанным ангидридом муравьиной кислоты. Защита используется редко и снимается гидролизом или окислением (фармилная группа – альдегид, она даёт реакцию серебряного зеркала). Большей популярностью пользуется трифторацетильная, вводящая ангидридом трифторуксусной кислоты (кипит при 30°C как и многие фторорганические соединения). Снимается в щелочной среде. Cbz-защита вводится бензилхлорформиатом, а снимается гидрированием водородом на палладии при 1 атм или гидролизом. Boc-защита вводится с помощью ангидрида (дитретбутиловый эфир пироглифоновой кислоты) или азидов.

Не все представленные в таблице 23.1. NH-защиты нашли применение в пептидном синтезе. Так, тозилная защита и триметилсилильная защита используются для защиты аминогруппы при получении совершенно других соединений. Зато Fmoc-защита стала одной из самых распространённых в пептидном синтезе. Она вводится с помощью хлорангидрида, а вот для её удаления необходим пиперидин, который отщепляет протон от Fmoc-группы, что приводит к образованию ароматической структуры:

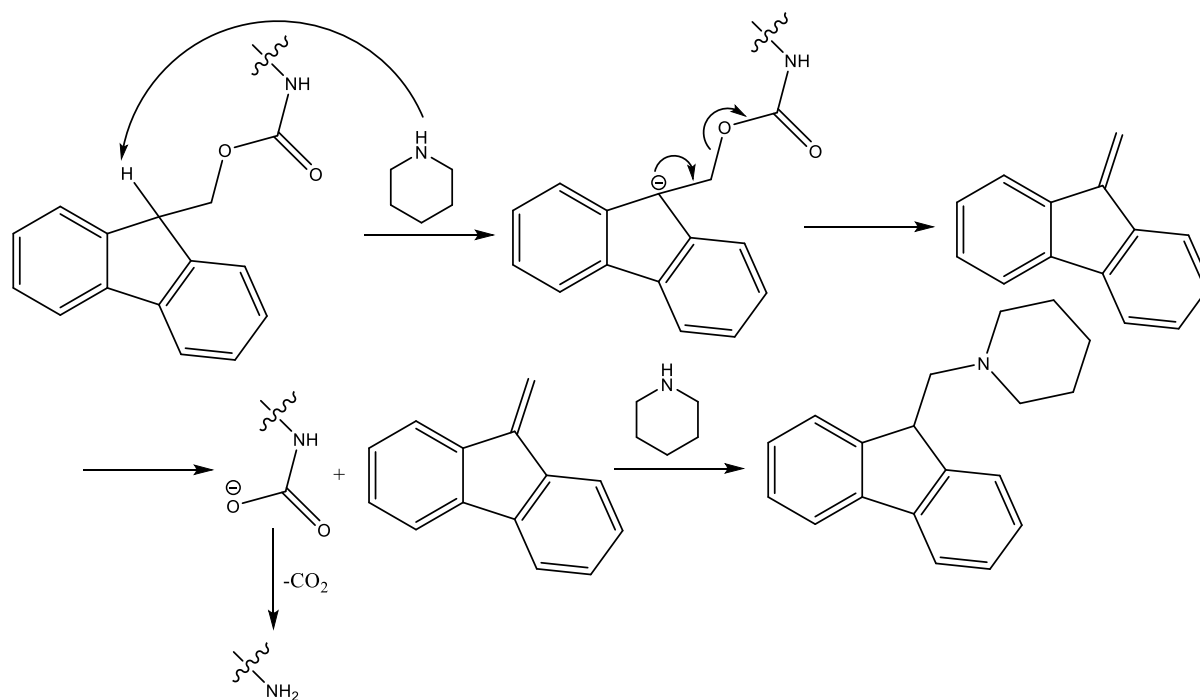


Схема 23.7. Снятие Fmoc-защитной группы.

### 23.3. Биологическая роль пептидов.

Пептиды выполняют широкий спектр функций в живых организмах. Так, энкефалины и эндорфина (примеры: Tyr-Gly-Gly-Phe-Met, Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu, выделенные из мозга свиньи) – это опиоидные пептиды, обладающие эффектом, схожим с таковым у наркотиков морфинового ряда. Однако эти пептиды являются эндогенными метаболитами, то есть они естественным образом присутствуют в организме.

Пептиды могут быть основой гормонов. Например, гормон окситоцин, который способствует родовой деятельности, а так же отвечает за чувство счастья и доверия, представляет собой пептид, состоящий из 9 аминокислот и содержащий один -S-S- мостик. Всего одной аминокислотой от него отличается гормон вазопрессин, который отвечает за вывод мочи почкой.

Кроме того, такие важные биологические биополимеры, как инсулин, тоже являются пептидами. Он состоит из двух цепей и отвечает за перенос глюкозы в клетку, где происходит её окисление. Избыток глюкозы в крови и в межклеточном пространстве опасен из-за способности гликозилировать другие полимеры, что может привести к потере ими их функций. Инсулин вырабатывается поджелудочной железой.

Помимо инсулина полезно знать о таких пептидах как ангиотензины, которые отвечают за регуляцию артериального давления. Переход ангиотензиноген → ангиотензин I → ангиотензин II, первую стадию которого катализирует фермент ренин, выделенный из почек, является основой данного процесса. Избыток ангиотензина приводит к гипертонии, которую лечат низкомолекулярными ингибиторами ренина.

Среди пептидов есть и токсины. Например, пептидами являются токсины ботулизма, столбняка, дифтерии и холеры. Кроме того, они входят в состав змеиного яда, яда скорпионов и пчёл. Ряд токсинов грибов тоже имеет белковую природу, например, фаллоидин и амантин являются пептидами. Наконец, протеиновые токсины беспозвоночных, например, моллюска *Conus geographus*, португальского кораблика или кубомедузы, могут выдерживать кипячения и быть смертельно опасными.

В своё время американские химики Мартин Чалфри, Осаму Симомура и Рождер Цьен открыли зелёный флуоресцентный белок (GFP), который нашёл широкое применение в биохимии.

Ряд пептидов является антибиотиками. Например, грамицидин С представляет собой циклопептид, который может встраиваться в мембраны бактерий и исполнять роль ионного канала.

Некоторые пептиды нашли применение в пищевой промышленности. Например, дипептид аспартам используется в качестве подсластителя. Он в 200 раз слаще сахара и не обладает калорийностью.

Пептиды состоят из нескольких аминокислот, однако если число таких звеньев в полимеры начинает превышать сотни, такие биополимеры называются белками. Белки имеют не только первичную структуру, но и вторичную ( $\alpha$ -спирали и  $\beta$ -слои), третичную и четвертичную. Так, самым прочным материалом является паучья паутина, которая состоит из  $\beta$ -слои.

Третичная структура играет важную роль в функционировании белков и даже может быть причиной их патогенности. Так прионные заболевания – это болезни, вызываемые неправильно свёрнутыми белками, которые способны влиять на третичную структуру правильно свёрнутых белков и превращать их в инфекционные агенты. Такие белки способны выдерживать кипячение и являются причиной почесухи коз, коровьего бешенства, болезни Крейтцфельдта-Якоба и куру. Прионные белки способны передаваться при поедании мяса больного животного или человека.

## Лекция 24. Липиды. Терпены. Стероиды.

### 24.1. Жиры.

Примерно 150 г холестерина содержит организм взрослого человека. Каждый день в нашем теле синтезируется и расходуется до 1 г этого вещества.

Вообще, под липидами понимается большая группа разнообразных веществ, которые плохо растворяются в воде и значительно лучше растворяются в органических растворителях. К ним относятся жирные кислоты, жиры, фосфолипиды, сфинголипиды, гликолипиды, простагландины, витамина А, D, Е и стероиды.

Химия липидов играет огромную роль в медицине. Так, в 60-е годы прошлого столетия в СССР и США от ишемической болезни сердца (ИБС) ежегодно умирало более 1,1 миллиона человек. Причиной таких высоких цифр была недостаточность знаний по липидному обмену. К концу 80-х в США научились бороться с ИБС, смертность от этой патологии снизилась на 60%, а частота инфарктов – на 30% за счёт медико-гигиенического образования. Однако новые знания продолжают быть необходимыми и сейчас, когда от ожирения страдает >10% детей.

Начнём описание класса липидов с глицеролипидов, образованных глицерином и остатком стеариновой, пальмитиновой, линоленовой, олеиновой и др. кислот. Они могут быть как тризамещёнными, так как и моно- или дизамещёнными. В организме таких триглицеридов или жиров содержится порядка 7-10 кг:

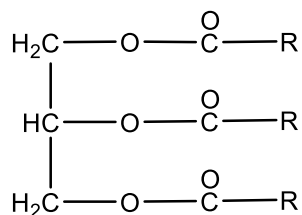


Рис. 24.1. Глицеролипиды.

Растительные жиры обычно жидкие и называются маслами, животные же жиры чаще всего представленными твёрдыми соединениями. В норме они составляют 10-20% от массы тела, однако в случае ожирения могут составлять до 50%.

Часто можно слышать термин омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты. К ним относятся те кислоты, которые имеют двойную связь в омега-3-положении, например, линоленовая кислота.

Простагландины (Рис. 4.4.) – это производные жирных кислот, в состав которых входят пятичленные или шестичленные циклы. Они выделяются при воспалении и регулируют свёртываемость крови и процессы фертильности.

Если говорить о составе различных жиров и масел, то в оливковом масле содержится в основном олеиновая кислота (54-81%). В льняном масле содержится 44% линоленовой кислоты, что делает его полезным для здоровья. Кроме того, раньше из льняного масла делали пленкообразующее вещество олифу. Пальмовый жир содержит

50% насыщенных кислот, что делает его сложным к усваиванию. В жире трески содержатся такие важные жирные кислоты как линоленовая (2%) и арахидоновая (1-3%). Эти показатели сравнимы с таковыми для свиного жира.

Ещё одной важной жирной кислотой является докозагексаеновая кислота (ДКГ), которая является компонентом серого вещества мозга (Рис. 24.2.). Это вещество называют натуральным допингом для интеллекта. В связи с этим полезно есть рис с лососем, так как именно в этой рыбе содержится ДКГ, а в рисе содержатся углеводы, поставщики серотонина.

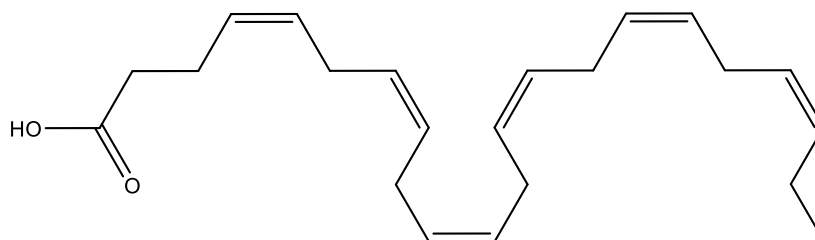


Рис. 24.2. Докозагексаеновая кислота.

В 90-е годы прошлого столетия учёным удалось показать, что в организме из арахидоновой кислоты синтезируется амид, представляющий собой каннабиоид анадамид. Это вещество способно вызывать чувство насыщения, удовлетворения и радости:

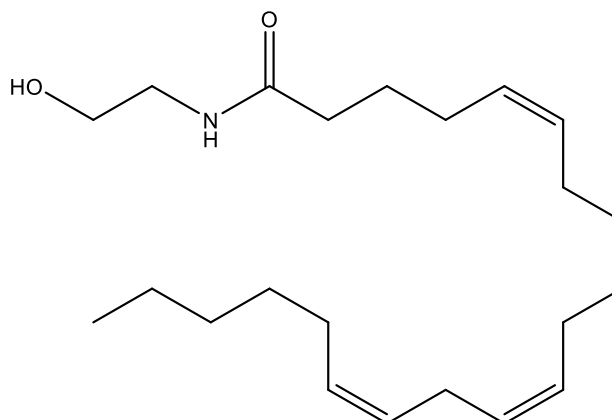


Рис. 24.3. Каннабиоид анадамид.

Анадамид и 2-глицерид арахидоновой кислоты обеспечивают восстановление после стресса, приносят расслабление, отдых, избавление от неприятных воспоминаний, вызывают аппетит и усиливают удовольствие от еды. Анадамид является эндогенным каннабиоидом, то есть он связывается в мозге с теми же рецепторами, с которыми взаимодействует психоактивный (-)-транс- $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинол, который содержится в конопле.

## 24.2. Терпены и терпеноиды.

Название этого класса веществ происходит от слова турпентин, которым называют летучие масла из сосновой смолы. Это группа ненасыщенных углеводородов составом  $(C_5H_8)_n$  (Рис. 24.6.).

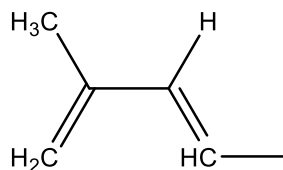


Рис. 24.4. Фрагмент  $C_5H_8$ , входящий в состав терпенов.

Терпеновые ферменты соединяются по типу «голова к хвосту». Они классифицируются по количеству звеньев на монотерпены ( $C_{10}$ ), сесквитерпены ( $C_{15}$ ), дитерпены ( $C_{20}$ ), тритерпены ( $C_{30}$ ) и политерпены (каучук) (Рис. 24.7.).

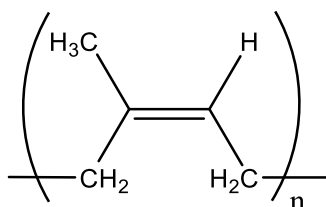


Рис. 24.5. Каучук.

К терпенам и терпеноидам относятся многие вещества, выделенные из растений, например ментол или гераниол:

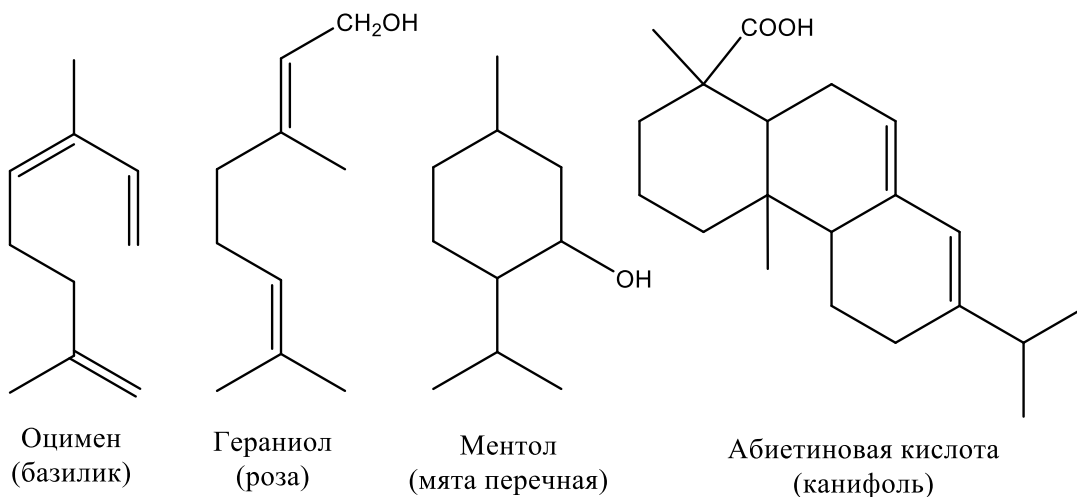


Рис. 24.6. Породные терпены и терпеноиды.

Среди витаминов тоже много представителей класса терпеноидов. Например, к ним относится витамин D, вырабатываемый в коже под действием солнечного света:





Предшественником терпенов и стероидов является мевалоновая кислота, биосинтез которой представляет особый интерес:

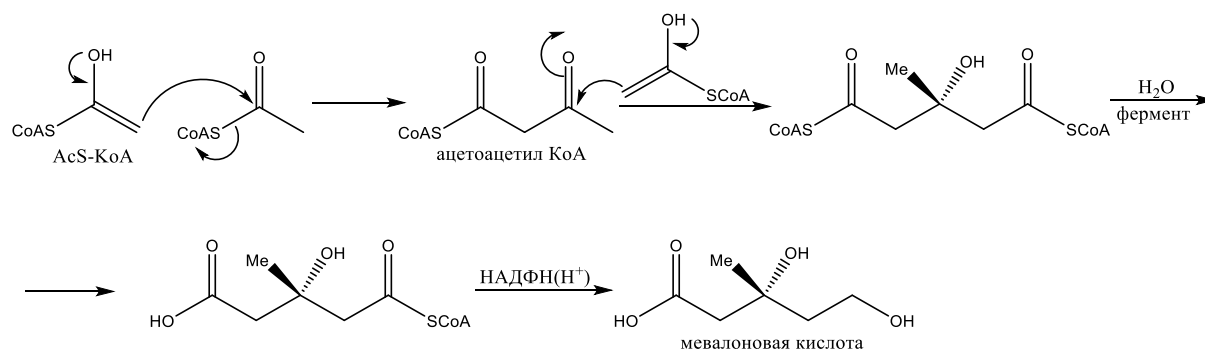


Схема 24.1. Биосинтез мевалоновой кислоты.

Синтез протекает при участии коэнзима А (КоА) (Рис. 4.3.). На первой стадии происходит реакция, напоминающая конденсацию Кляйзена, между двумя молекулами ацетилкоэнзима с образованием ацетоацетилкоэнзима. Полученная молекула вступает в конденсацию сложного эфира и кетона  $\text{AcS-CoA}$ , выступающего в роли метиленовой компоненты. Далее происходит ферментативный гидролиз одной тиоэфирной группы и восстановление другой с помощью  $\text{НАДН}(\text{H}^+)$  (Рис. 18.4.).

Мевалоновая кислота далее дважды фосфорилируется по 5-ОН положению с образованием пирофосфата, после чего фосфорилируется по 3-ОН. Из образовавшегося трифосфата отщепляется карбоксильная группа и фосфатная группа. Получается изопентенилпирофосфат, являющийся прекурсором стероидов и терпенов:

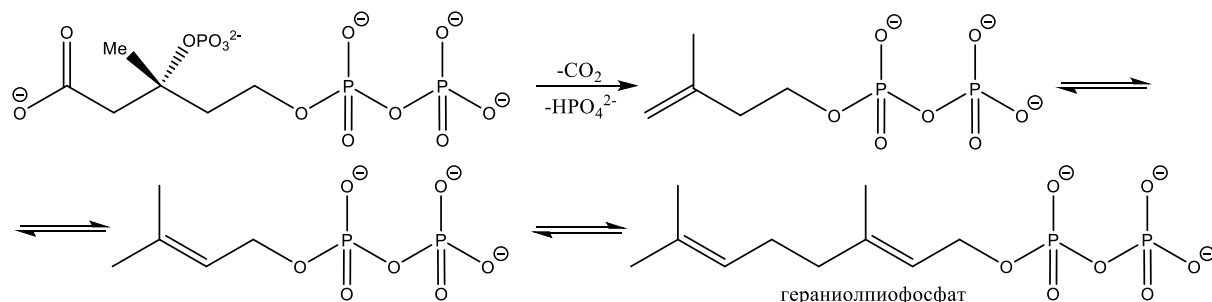


Схема 24.2. Синтез геранилпирофосфата.

Миграция двойной связи в изопентенилпирофосфате приводит к образованию диметилаллилпирофосфату. Здесь важно отметить, что аллильные производные являются хорошими алкилирующими агентами, поэтому последующая конденсация между изопентенилпирофосфатом и диметилаллилпирофосфатом приводит к образованию геранилпирофосфата, который, в свою очередь, может выступать в качестве алкилирующего агента.

Присоединение ещё одной изопентенильной группы приводит к образованию фарнезилпирофосфата (фарнезол содержится в ландышах), способного к конденсации в сквален (используется в качестве БАД, был выделен из печени глубоководных акул). Из скволен образуются ланостерин, который после окисления превращается в холестерин:

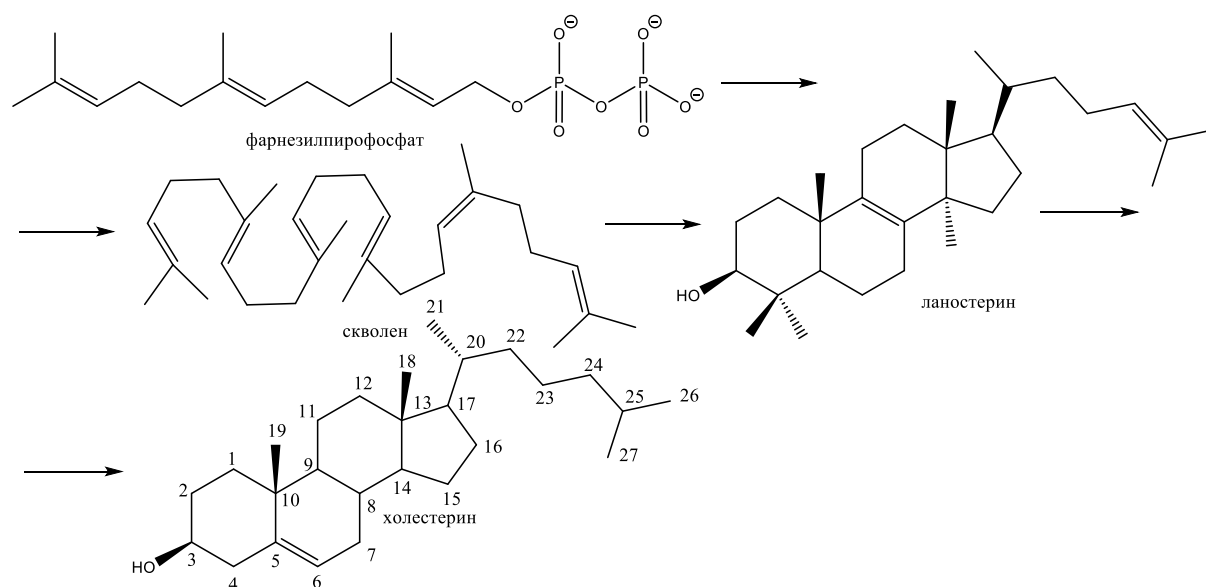


Схема 24.3. Синтез холестерина.

Холестерин – это спирт, относящийся к липидам, в основе которого структура циклопентанопергидрофенантрена с двумя ангулярными метилами, гидроксильной группой и несопряженными двойными связями. Два циклогексановых кольца в холестерине сочленены по типу транс-транс:

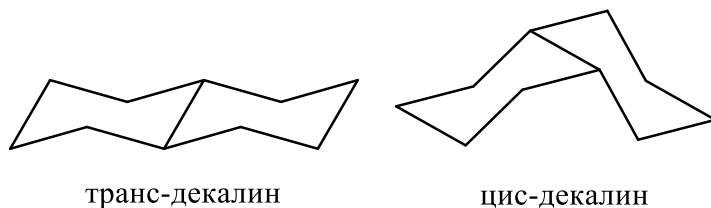


Рис. 24.8. Транс- и цис-декалины.

### 24.3. Особенности химии терпенов.

К особенностям химии терпенов относятся скелетные перегруппировки, диастереоселективный синтез и лёгкая окисляемость по  $C=C$  связи и по атомам  $C_{трет.}$ . Диастереоселективный синтез подразумевает протекание стереоселективной реакции по одному из ахиральных центров в молекуле, в которой уже существует несколько хиральных центров. Тогда в итоге будет получаться преимущественно один диастереомер.

Скелетные перегруппировки можно наблюдать при синтезе лимонена. Интермедиат в виде катиона способен перестраиваться, что может быть использовано для синтеза таких веществ как камфора или борнил хлорид. При этом движущей силой скелетной перегруппировки является высокая устойчивость пятичленного цикла по сравнению с четырёхчленным. Такие скелетные перегруппировки получили название перегруппировок Вагнера-Меервейна:

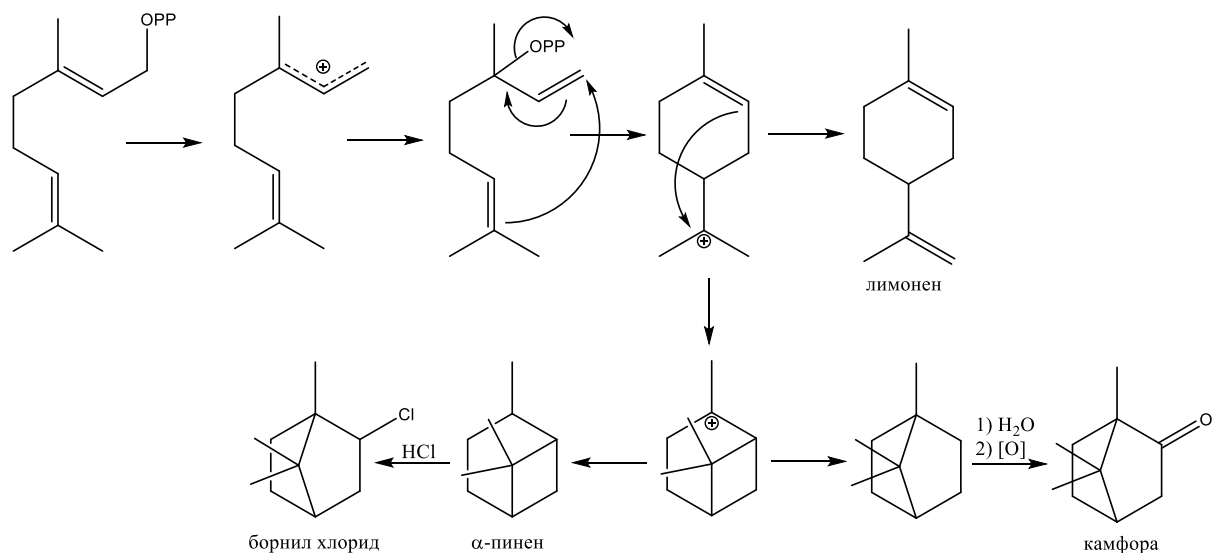


Схема 24.4. Скелетные перегруппировки при синтезе терпенов.

Из холестерина синтезируется ряд таких важных гормонов как тестостерон (у мужчин), эстрадиол (у женщин), прогестерон (обеспечивает прикрепление зиготы к стенке матки) и кортикостеоиды:

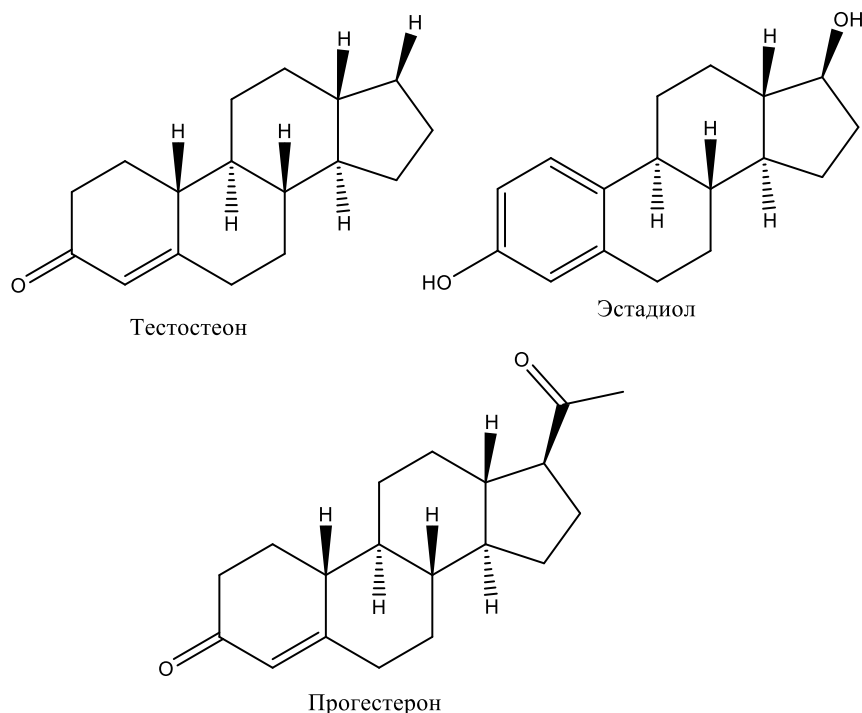


Рис. 24.9. Стероидные гормоны.

Кортикостероиды – гормоны коры надпочечников. К ним относятся такие важные вещества как альдостерон (регулирует артериальное давление) и гидрокортизон (противовоспалительное средство):

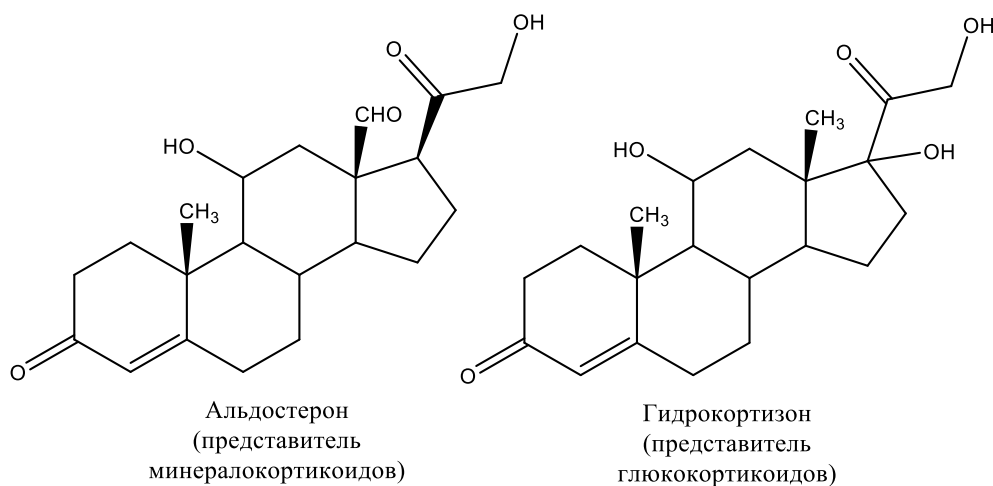


Рис. 24.10. Кортикостероиды.

Желчные кислоты – стероиды, вырабатываемые желчным пузырём, к которым относится холевая кислота. Она улучшает всасываемость липидов, понижает уровень

холестерина и широко используется для синтеза макроциклических и супрамолекулярных структур:

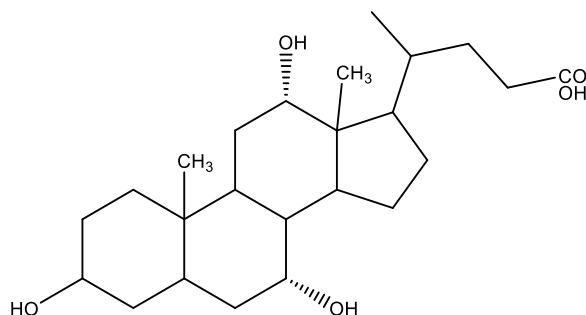


Рис. 24.11. Холевая кислота.

Желчные кислоты способны образовывать мицеллы, способные включать внутрь себя молекулы холестерина.

К стероидам так же относится алкалоид соланидин из зелёного картофеля. Он токсичен и не расщепляется при жарке.

Многие лекарства (и не только) имитируют по структуре стероиды. Например, тамоксифен – это антиэстроген и противоопухолевое средство. Стероид из растений 8-пренилнарингенин – это фитоэстроген (схож по структуре с эстрогеном), который содержится в пиве, растворимом кофе и бразильском орехе. Наконец, брасиностероиды – это сигнальные молекулы, которые стимулируют реакцию растений на стресс и обладают росторегулирующей активностью:

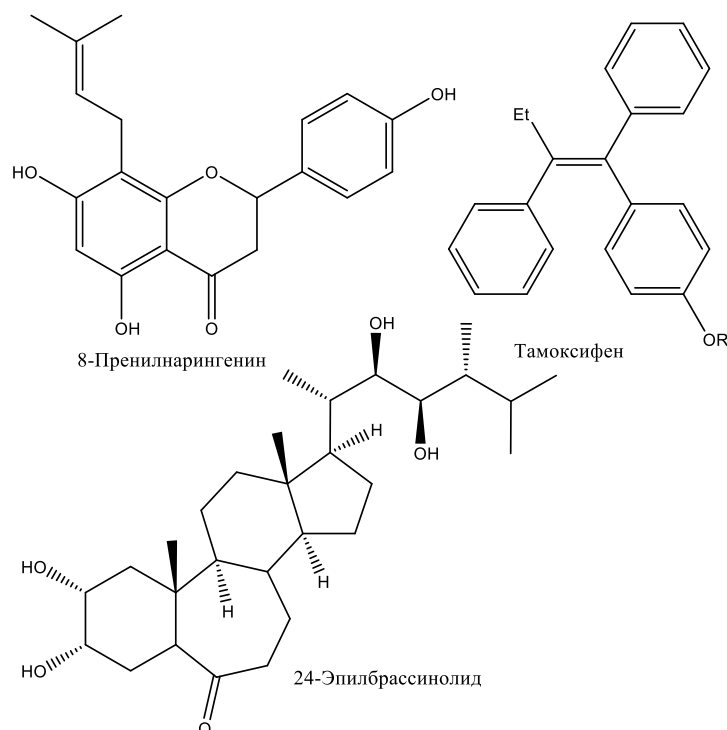


Рис. 24.12. Аналоги стероидов.



ХИМИЧЕСКИЙ  
ФАКУЛЬТЕТ  
МГУ ИМЕНИ  
М.В. ЛОМОНОСОВА

*teach-in*  
Л Е К Ц И И   У Ч Е Н Ы Х   М Г У

