



Е. А. Филатова

Функционализация органических соединений

учебное пособие



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Е. А. Филатова

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебное пособие

Ростов-на-Дону – Таганрог
Издательство Южного федерального университета
2020

УДК 547-3(075.8)

ББК 24.2я73

Ф51

*Печатается по решению кафедры органической химии
Южного федерального университета (протокол № 5 от 4 февраля 2020 г.)*

Рецензенты:

доцент кафедры физической и коллоидной химии Южного федерального университета, кандидат химических наук *С. А. Бородин*;

доцент кафедры химии Донского государственного технического университета, кандидат химических наук *Л. М. Астахова*

Филатова, Е.А.

Ф51 Функционализация органических соединений: учебное пособие / Е. А. Филатова; Южный федеральный университет. – Ростов-на-Дону; Таганрог : Издательство Южного федерального университета, 2020. – 167 с.

ISBN 978-5-9275-3498-2

Содержит полное и систематическое изложение материала, входящего в учебную программу курса по дисциплинам «методы синтеза органических соединений» и «синтез функциональных органических материалов», изучаемых студентами по направлениям подготовки 04.05.01 – «Фундаментальная и прикладная химия» и 04.04.01 – «Химия» Южного федерального университета. Пособие содержит 16 глав, в которых последовательно рассматриваются способы введения или замещения тех или иных функциональных групп в молекулах органических соединений. Выделяются преимущества и недостатки определенных методов, рассматривается выбор необходимых реагентов и условий реакции. Описываются способы построения циклических систем. В конце каждой темы содержатся упражнения для индивидуальных заданий.

Предназначено для студентов, которые обучаются по программам специалитета и магистратуры в области органической химии.

УДК 547-3(075.8)

ББК 24.2я73

ISBN 978-5-9275-3498-2

© Южный федеральный университет, 2020

© Филатова Е. А., 2020

© Оформление. Макет. Издательство

Южного федерального университета, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	8
ВВЕДЕНИЕ	10

ГЛАВА 1. МЕТОДЫ ФОРМИРОВАНИЯ КРАТНОЙ

УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНОЙ СВЯЗИ. СИНТЕЗ АЛКЕНОВ ...18

1.1. Реакции гидрирования – дегидрирования	18
1.2. Гидроборирование алкенов и алкинов	24
1.3. β -Элиминирование	26
1.4. Реакция Чугаева	28
1.5. Декарбоксилирование янтарных кислот	29
1.6. Реакция Виттига	29
1.7. Реакция Хека	30
1.8. Восстановление аренов по Берчу	30
Задачи к главе 1	32

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ФОРМИРОВАНИЯ КРАТНОЙ

УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНОЙ СВЯЗИ. СИНТЕЗ АЛКИНОВ ...34

2.1. Промышленные способы (карбидный метод и пиролиз метана)	34
2.2. Дегидрогалогенирование галогеналканов и галогеналкенов	34
2.3. Алкилирование алкинов	35
2.4. Реакция Бестманна-Охиры	36
2.5. Реакция Соногаширы	38
2.6. Окислительная димеризация ацетилена	39
2.7. Методы перемещения кратной связи в цепи	40
Задачи к главе 2	42

ГЛАВА 3. СИНТЕЗ ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ

ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ43

3.1. Прямое галогенирование алканов	43
3.2. Присоединение к кратным связям	44
3.3. Реакции нуклеофильного замещения	47
3.4. Реакция Бородина-Хундикера	49

3.5. Гидроборирование алкенов	49
3.6. Галогенирование аренов	49
Задачи к главе 3	51
ГЛАВА 4. СИНТЕЗ СПИРТОВ	53
4.1. Гидратация алкенов	53
4.2. Гидролиз алкил- и аллилгалогенидов	53
4.3. Гидроксимеркурирование-демеркурирование алкенов	54
4.4. Гидроборирование алкенов	55
4.5. Реакции металлоорганических соединений с карбонильными соединениями	56
4.6. Взаимодействие металлоорганических соединений с оксиранами	56
4.7. Этилирование карбонильных соединений	57
4.8. Восстановление карбонильных соединений	58
4.9. Восстановление оксиранов	60
4.10. Диазотирование первичных алкиламинов	60
Задачи к главе 4	61
ГЛАВА 5. СИНТЕЗ ГЛИКОЛЕЙ(1,2-ДИОЛОВ)	62
5.1. Окисление алкенов	62
5.2. Гидратация эпоксидов	64
5.3. Пинаконовое восстановление	65
Задачи к главе 5	65
ГЛАВА 6. СИНТЕЗ ФЕНОЛОВ	67
6.1. Щелочное плавление солей сульфокислот	67
6.2. Гидролиз солей диазония	67
6.3. Замещение галогена в ароматических соединениях	67
6.4. Кумольный способ (промышленный метод)	69
Задачи к главе 6	69
ГЛАВА 7. СИНТЕЗ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ	71
7.1. Синтез Вильямсона	71
7.2. Дегидратация спиртов	72
7.3. Метилирование спиртов диазометаном	73

7.4. Присоединение спиртов к алкенам	73
7.5. Оксимеркурирование-демеркурирование алкенов	73
7.6. Получение эпоксидов.....	74
Задачи к главе 7	75

ГЛАВА 8. СИНТЕЗ АЛИФАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

И КЕТОНОВ.....	77
8.1. Гидроформилирование алкенов.....	77
8.2. Окисление спиртов.....	77
8.3. Окислительное расщепление гликолей.....	79
8.4. Озонолиз алкенов	80
8.5. Восстановление хлорангидридов карбоновых кислот	81
8.6. Гидролиз гем-дигалогеналканов.....	81
8.7. Гидратация алкинов	82
8.8. Взаимодействие нитрилов с реактивом Гриньяра	82
8.9. Термическое разложение Са- и Ва-солей карбоновых кислот ...	82
8.10. Реакция Нефа	83
8.11. Дитиановый метод Кори-Зеебаха	84
8.12. Метод Лепуорта-Шторка.....	86
Задачи к главе 8	87

ГЛАВА 9. СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

И КЕТОНОВ.....	88
9.1. Ацилирование по Фриделю-Крафтсу.....	88
9.2. Реакция Гаттермана-Коха.....	88
9.3. Реакция Губена-Гёша.....	89
9.4. Формилирование по Вильсмайеру-Хааку.....	89
9.5. Реакция Реймера-Тимана.....	90
Задачи к главе 9	91

ГЛАВА 10. РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ

10.1. Синтезы с малоновым и ацетоуксусным эфирами	98
10.2. Сопряженное присоединение по Михаэлю	104
Задачи к главе 10	105

ГЛАВА 11. СИНТЕЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ	107
11.1. Оксосинтез.....	107
11.2. Гидролиз производных карбоновых кислот	108
11.3. Реакции окисления	109
11.4. Карбоксилирование	111
11.5. Реакция Арндта-Эйстера.....	111
11.6. Галоформная реакция.....	112
11.7. Перегруппировка Фаворского	113
11.8. Взаимопревращения производных карбоновых кислот	114
Задачи к главе 11.....	119

ГЛАВА 12. СИНТЕЗ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ.....

12.1. Прямое нитрование алифатических и ароматических соединений	120
12.2. Реакции нуклеофильного замещения	121
12.3. Окисление аминов	123
Задачи к главе 12.....	124

ГЛАВА 13. СИНТЕЗ АЛКИЛАМИНОВ

13.1. Процесс Габера	126
13.2. Алкилирование аммиака по Гофману. Реакция Меншуткина.....	126
13.3. Синтез Габриэля	127
13.4. Восстановление азотсодержащих соединений.....	128
13.5. Реакции Эшвейлера-Кларка и Лейкарта-Валлаха.....	131
13.6. Гидролиз амидов.....	132
13.7. Расщепление амидов по Гофману, реакция Шмидта и Курциуса	132
13.8. Реакция Манниха.....	135
Задачи к главе 13.....	136

ГЛАВА 14. СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ.....

14.1. Реакция Бухвальда-Хартвига	138
14.2. Нуклеофильное замещение в ароматическом ряду по типу присоединения-отщепления.....	139

14.3. Нуклеофильное замещение в ароматическом ряду по типу отщепления-присоединения	139
14.4. Анион-радикальный механизм нуклеофильного ароматического замещения	140
14.5. Нуклеофильное замещение водорода в аренах и гетаренах.....	141
Задачи к главе 14	145
ГЛАВА 15. СИНТЕЗ НИТРИЛОВ	147
Задачи к главе 15	150
ГЛАВА 16. ПОСТРОЕНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР	152
16.1. Трехчленные циклы – производные циклопропана	153
16.2. Четырехчленные циклы – производные циклобутана	156
16.3. Методы построения пяти- и шестичленных циклов.....	158
Задачи к главе 16	165
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	166

ПРЕДИСЛОВИЕ

Задачей органического синтеза является построение сложных органических молекул из более простых органических или неорганических соединений. Простыми считают соединения, содержащие малое число атомов углерода, неразветвленные цепи, ненапряженные циклы, мало реакционноспособные группировки и т. п. Соединения, лишенные функциональных групп, не вступают в конструктивные реакции и для синтеза бесполезны. Простые углеводороды мало реакционноспособные соединения, и для того, чтобы проводить с ними реакции, необходимо вводить какие-либо функциональные группы. Реальные синтезы вынуждены включать стадии перефункционалирования – замены одной функциональной группы на другую, защиты и даже удаления функциональных групп. Для этого необходимо владеть знаниями о методах получения того или иного класса соединений и перехода одного типа органических соединений к другим. Наиболее ценны для использования в синтезе моно- и дифункциональные производные углеводородов, содержащие от одного до шести атомов углерода. Наиболее пригодными в органическом синтезе функциональными группами является двойная и тройная углерод-углеродные связи: -Hal , -OH , -CHO , -C=O , -COOH , -COOR , -NO_2 , -NH_2 , -CN . Поэтому в данном учебном пособии будут рассмотрены различные способы введения в молекулу органического соединения именно этих групп. Учебное пособие включает в себя 16 глав, относящихся к синтезу различных классов соединений.

Поскольку для каждого целевого соединения можно найти несколько путей синтеза, задача синтетика состоит в том, чтобы выбрать из всех возможных путей наилучший. Выбор наиболее подходящего химического превращения, условий его проведения (реагенты, температура, растворитель), обеспечивающих максимальный выход и сводящих к минимуму побочные процессы, составляет тактику органического синтеза.

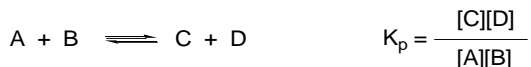
Предлагаемое учебное пособие предназначено для теоретической подготовки студентов на химическом факультете Южного федерального университета по направлениям 04.05.01 – «Фундаментальная и прикладная химия» (специалитет) и 04.04.01 – «Химия» (магистратура).

Цель этого учебного пособия – углубить знания студентов, дополнить их представлением о многих именных реакциях, а также расширить понимание

о механизмах приводимых процессов. Учебное пособие систематизировано по синтезу отдельных классов органических соединений, рассмотрены методы построения циклических структур. В разделах указаны преимущества или недостатки определенных методик. В конце каждой главы сформулированы задачи по теме для самопроверки усвоенного материала. Все это должно упростить поиск возможного пути синтеза для того или иного соединения.

ВВЕДЕНИЕ

Прежде чем приступить к синтезу соединений различного класса, хочется вспомнить, почему вообще протекают химические реакции. Из второго закона термодинамики известно, что каждая система стремится к наиболее устойчивому состоянию. Экстраполируя это положение на химические вещества, можно предположить, что два вещества будут реагировать друг с другом, если устойчивость продуктов реакции окажется выше устойчивости исходных веществ. Мерой полноты протекания реакции является константа равновесия K_p , вытекающая из приложения закона действующих масс к обратимой химической реакции.



При $K_p > 10^4$ - 10^5 процесс идет до конца. Такие превращения характеризуются скоростью исчезновения исходных веществ, поэтому принято говорить, что они управляются кинетикой. Химическая кинетика устанавливает связь между скоростью и условиями проведения реакции.

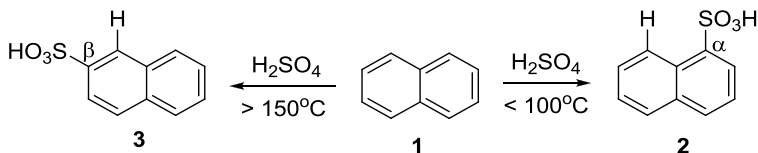
При $K_p < 1$ - 10^3 реакция идет не до конца, а находится в некотором равновесии. Такие реакции называют обратимыми и говорят, что они управляются термодинамикой. Химическая термодинамика изучает химические реакции на основе трех общих законов взаимопревращения теплоты, работы и энергии. Термодинамика изучает такие параметры, как энтальпия H , энтропия S , свободная энергия Гиббса G , энергия активации E_a . Термодинамика на основе этих параметров определяет направление, в котором в данных условиях может самопроизвольно проходить реакция, а именно, если выполняются следующие неравенства: $\Delta H < 0$, $\Delta S > 0$ и $\Delta G < 0$. Все эти параметры связаны между собой следующими уравнениями:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

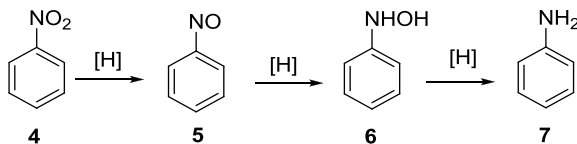
$$\Delta G = -2,3 RT \lg K$$

Известны случаи, когда одна и та же реакция в одних условиях управляется кинетикой (кинетический контроль), а в других условиях – термодинамикой (термодинамический контроль). При этом, как правило, происходит смена продукта реакции. Например, нафталин **1** при температуре ниже 100 °C сульфируется с образованием α -нафталинсульфокислоты **2**, тогда как выше 150 °C основным продуктом реакции является β -нафталинсульфокислота **3**. Причина этого

заключается в том, что скорость сульфирования α -положения нафталинового кольца намного превышает скорость β -сульфирования. И при пониженной температуре, когда имеет место кинетический контроль реакции, образуется α -изомер **2**. Однако соединение **2** термодинамически менее устойчиво, чем β -нафталинсульфокислота **3**. Поэтому при достаточно высокой температуре происходит десульфирование **2** и переход сульфогруппы в термодинамически более выгодное β -положение. Относительная неустойчивость α -нафталинсульфокислоты может быть объяснена стерическими помехами, которые создает сульфогруппе *пери*-водородный атом во втором бензольном кольце.



Для полного понимания химических процессов, происходящих в реакционной колбе, требуется установить механизм возможных превращений. Не всегда достоверно мы можем говорить о тех или иных процессах, но, основываясь на экспериментальных наблюдениях и теоретических данных, можно с высокой долей вероятности предположить путь протекания реакции. Знание многих механизмов реакции делает возможным правильно предсказывать реакционную способность и управлять ходом процесса. Под механизмом реакции принято понимать детальное описание пути превращения исходных соединений в продукты реакции. Для сложных реакций, состоящих из нескольких стадий, механизм реакции – это совокупность стадий, в результате которых исходные вещества превращаются в продукты. Поэтому стехиометрические уравнения, как правило, не отражают истинного механизма. Например, восстановление нитробензола **4** до анилина **7** включает на промежуточных стадиях образование нитрозобензола **5** и фенилгидроксиламина **6**, которые в определенных условиях можно выделить из реакционной смеси.



Классификация механизмов

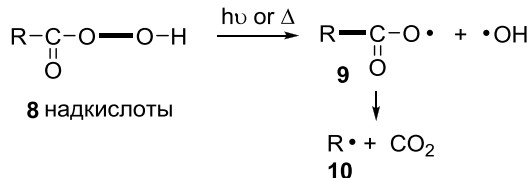
В большинстве органических реакций происходит разрыв одной или нескольких ковалентных связей. В зависимости от того, каким образом разрывается связь, механизмы органических реакций можно квалифицировать по трем типам.

1. *Гетеролитический или ионный*, когда при разрыве ковалентной связи оба электрона остаются на одном из атомов: $A-\overset{\curvearrowright}{B} \longrightarrow \overset{+}{A} + \overset{-}{B}$

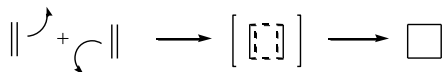
Большинство органических реакций протекают именно гетеролитически.

2. *Гомолитический или свободнорадикальный*, когда при разрыве ковалентной связи электронная пара связи делится пополам между атомами, в результате чего образуются две частицы с неспаренными электронами – радикалами: $A-B \rightleftharpoons A\cdot + B\cdot$

При фотосинтезе или термическом крекинге очень легко диссоциируют перекисные соединения. Например, для надкислоты **8** характерно двухстадийное расщепление: диссоциация **8** по связи кислород-кислород, а затем карбоксильный радикал **9** расщепляется с высвобождением углекислого газа, давая алкильный или арильный радикал **10**:



3. *Перициклический механизм*, когда электроны движутся по замкнутому кольцу. Обязательное условие перициклической реакции – это ее одностадийность и синхронность. В этих реакциях не образуются интермедиаты, ионы или свободные радикалы, и невозможно сказать, спарены или неспарены движущиеся электроны. В формировании переходного состояния принимают участие по одной орбитали от каждого входящего в него атома.

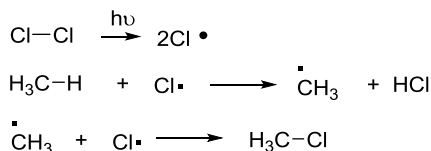


Типы химических реакций

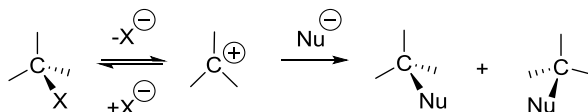
Органических реакций очень много, и они весьма разнообразны. Однако все реакции можно отнести к пяти категориям.

1. *Замещение* может быть свободнорадикальным, а также нуклеофильным или электрофильным, в зависимости от того, какой реагент рассматривать как субстрат, а какой – как атакующий агент.

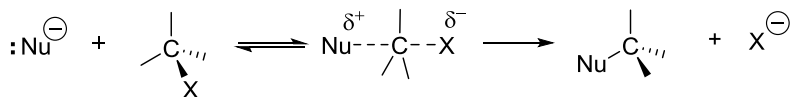
а) Свободнорадикальное замещение характерно для алканов, у которых происходит замещение водорода, например, на хлор. На первой стадии происходит инициирование свободных радикалов под действием УФ-облучения, далее следует рост цепи и в конце процесс завершается обрывом цепи – рекомбинацией радикалов.



б) Мономолекулярное нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода (**S_N1**) представляет собой двухстадийный процесс, протекающий через образование на первой лимитирующей стадии карбокатиона. Если реакционный центр в исходной молекуле хирален, то имеет место рацемизация.



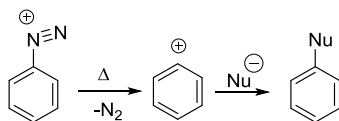
в) Бимолекулярное нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода (**S_N2**) представляет собой одностадийный синхронный процесс образования новой и разрыв старой связи. В случае наличия хирального центра, у которого происходит замещение, наблюдается инверсия с обращением конфигурации.



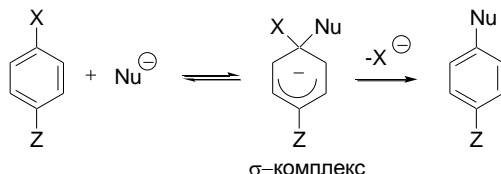
г) В случае нуклеофильного замещения в ароматическом ряду характерно три типа реакций: одно мономолекулярное **S_N1Ar** и два бимолекулярных процесса, **S_N2Ar(AE)** – присоединение-отщепление и **S_N2Ar(EA)** – отщепление-присоединение.

Мономолекулярный **S_N1Ar** процесс характерен только для солей диазония, которые с выделением азота образуют нестабильный арильный

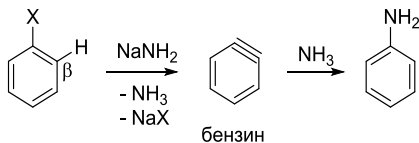
карбокатион. Последующее быстрое присоединение нуклеофила приводит к продукту замещения диазогруппы.



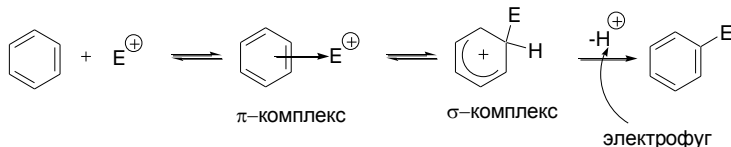
Бимолекулярный процесс присоединение-отщепление **S_N2Ar(AE)** протекает через образование на первой стадии анионного σ -комплекса (лимитирующая стадия). Водород подвергается нуклеофильному замещению очень трудно, поэтому обычно уходящей группой X является галоген. Однако и в этом случае процесс идет легко лишь при наличии в *орто*- и *пара*-положениях к X электроноакцепторных групп Z (-NO₂, CN, -COOR и т. п.), которые создают большой положительный заряд на углероде, с которым связан X и увеличивают стабильность анионного σ -комплекса.



Бимолекулярный процесс отщепление-присоединение **S_N2Ar(EA)** тоже характерен для арилгалогенидов. При действии сильных оснований типа амида натрия в жидком аммиаке или металлоорганических соединениях на первой стадии происходит отщепление β -водородного атома и галогена, что приводит к образованию бензина с тройной связью, который далее быстро присоединяет нуклеофил, например, аммиак.

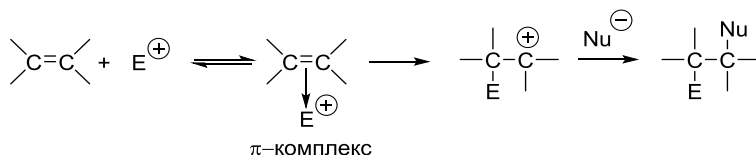


д) Электрофильное ароматическое замещение **S_E2Ar**. Лимитирующей обычно является первая стадия образования катионного σ -комплекса, а последующее отщепление протона приводит к ароматизации субстрата.



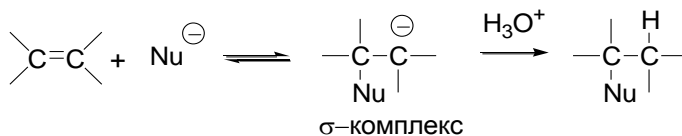
2. Реакции присоединения к кратным связям могут происходить по четырем возможным механизмам.

а) Электрофильное бимолекулярное присоединение **A_DE2**.

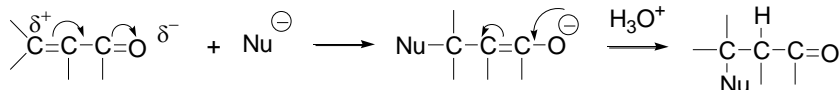


На первой лимитирующей стадии происходит образование карбокатиона. Последующее присоединение нуклеофила протекает с противоположной стороны, давая продукт *транс*-присоединения.

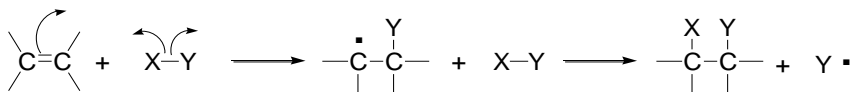
б) Нуклеофильное бимолекулярное присоединение **A_DN2** идет очень трудно. В качестве нуклеофила в таких реакциях выступают только сильные основания – RO[−], NH₂[−], R[−].



Реакция облегчается, когда у двойной связи находится электроноакцепторная группа (CHO, COOR, CN, NO₂ и т. п.). В этом случае присоединение идет вопреки правилу Марковникова, по типу 1,4-присоединения.

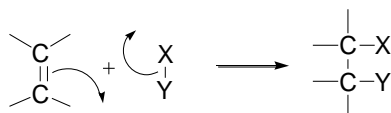


в) Свободнорадикальное присоединение (гомолитическое).



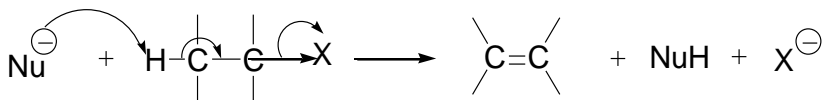
Радикальное присоединение идет против правила Марковникова. Вызвано это повышенной стабильностью третичных, аллильных и некоторых других радикалов, образующихся при присоединении атакующего радикала в определенную позицию в молекуле.

г) Синхронное присоединение (перициклическое).

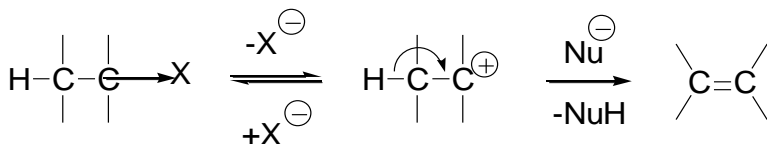


3. Реакции элиминирования (от англ. *elimination* – отщепление) представляют собой процесс отщепления от молекулы органического соединения атомов или атомных групп без замены их другими. Исходными веществами могут служить представители разных классов органических соединений. Если отщепляющиеся атомы (или атомные группы) связаны с одним и тем же атомом углерода, то такой процесс называется α -элиминированием, если они связаны с соседними атомами углерода – β -элиминированием (наиболее частый случай). Реакции отщепления групп, отделенных друг от друга одним, двумя и большим числом атомов углерода, называются соответственно γ -, δ - и т. д. элиминированием.

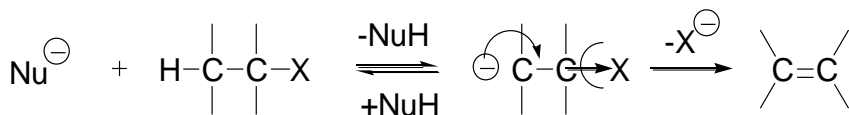
а) Элиминирование **E2** у насыщенного атома углерода – одностадийный процесс, при котором имеют место синхронность разрыва связей C-H и C-X и образование двойной связи C=C.



б) Элиминирование **E1** у насыщенного атома углерода: двухстадийный процесс (лимитирует первая стадия), протекающий с образованием на первой стадии, в качестве промежуточной частицы, карбокатиона.

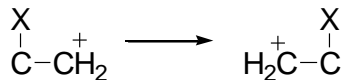


в) Элиминирование **E1cb** у насыщенного атома углерода (от англ. *Elimination conjugated base* – сопряженное основание): двухстадийный процесс (лимитирует вторая стадия). В качестве промежуточной частицы образуется карбанион, стабилизированный, как правило, электроотрицательными заместителями при этом атоме углерода.

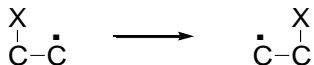


4. *Перегруппировки* включают миграцию атома или группы от одного атома к другому. В зависимости от того, сколько электронов находится на мигрирующей группе или атоме, различают три типа перегруппировок.

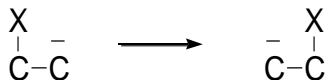
а) Нуклеофильная – миграция с электронной парой.



б) Свободнорадикальная перегруппировка – миграция с одним электроном.



в) Электрофильная перегруппировка – миграция без электронов (встречается крайне редко).



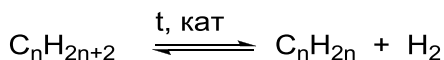
5. Реакции окисления и восстановления протекают с изменением степени окисления атомов, входящих в состав реагирующих веществ (или ионов), реализующийся путем перераспределения электронов между атомом-окислителя (акцептором) и атомом-восстановителя (донором).

ГЛАВА 1

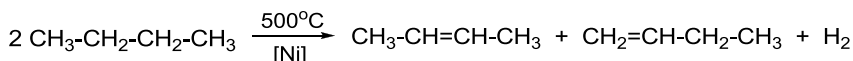
МЕТОДЫ ФОРМИРОВАНИЯ КРАТНОЙ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНОЙ СВЯЗИ. СИНТЕЗ АЛКЕНОВ

1.1. Реакции гидрирования – дегидрирования

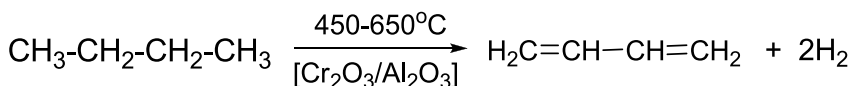
Реакция *дегидрирования* – это отщепление молекулы водорода от молекулы органического соединения. Реакция протекает в каталитических условиях. Обратная реакция – *гидрирование*.



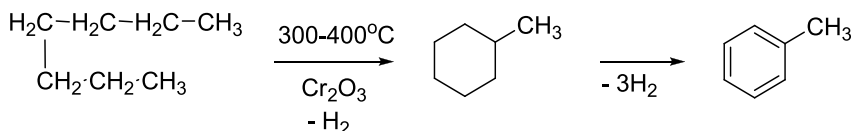
Смещению равновесия в сторону дегидрирования способствует повышение температуры и понижение давления. В качестве катализаторов применяют металлы Ni, Pt, Pd, Cu, Ag побочных подгрупп (I и VIII) и оксиды Fe₂O₃, Cr₂O₃, ZnO. Строение продуктов дегидрирования зависит от условий реакции и длины основной цепи в молекуле исходного алкана. Например, при нагревании *n*-бутана до 500 °С в присутствии Ni, образуется бутен-2 наряду с небольшим количеством бутена-1.



При использовании в качестве катализатора Cr₂O₃/Al₂O₃ при 450–650 °С из *n*-бутана получают бутадиен-1,3:

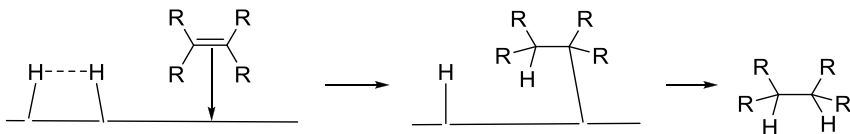


Алканы, содержащие в основной цепи более четырех атомов углерода, подвергаются *дегидроциклизации*, ведущей к замыканию цикла. Например, из гептана получается метилциклогексан. В условиях реакции это соединение может подвергаться дальнейшему дегидрированию и превращаться в энергетически более устойчивый бензол или его производные.

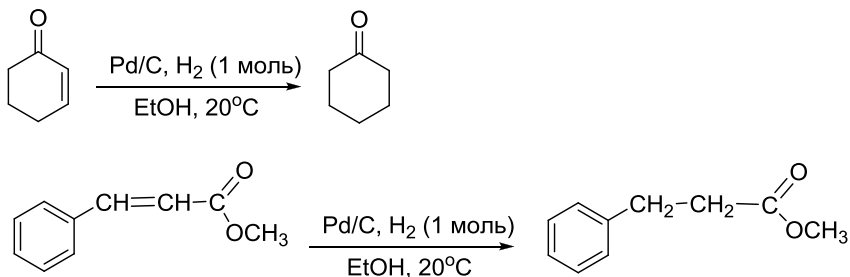


Эти реакции лежат в основе процесса *риформинга* – переработки нефтепродуктов с целью получения аренов и водорода.

Гидрирование кратной связи – это обратный процесс, который также можно осуществить с помощью водорода на гетерогенном катализаторе. В качестве катализатора в основном используют платину, палладий, родий, рутений и никель. Общепринятый механизм гетерогенного гидрирования подразумевает адсорбцию водорода, разрывающую связь H-H, и алкена (алкина) на поверхности катализатора. Вначале к наименее затрудненному атому углерода присоединяется один атом водорода. Образующаяся при этом частица оказывается связана с поверхностью металла уже σ -связью. Этот интермедиат далее присоединяет второй атом водорода с образованием конечного насыщенного продукта *цис*-присоединения. Считается, что атомы водорода, находящиеся на поверхности катализатора, присоединяются к молекуле субстрата с одной стороны, из-за чего образуются продукты *цис*-конфигурации. Это может быть представлено следующим образом:

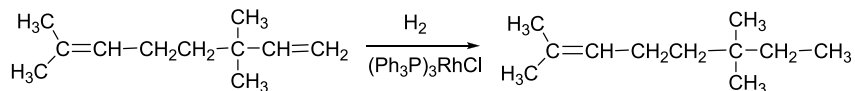


Гидрирование протекает тем быстрее, чем менее затруднена молекула. Скорость гидрирования алкенов уменьшается при увеличении числа заместителей при двойной связи. Двойная связь в алкенах гидрируется с большей скоростью по сравнению со многими другими функциональными группами ($\text{C}=\text{O}$, COOR , CN и др.) и поэтому гидрирование двойной $\text{C}=\text{C}$ связи часто представляет собой селективный процесс, если ведется в мягких условиях (0–20 °С, атмосферное давление). Например:



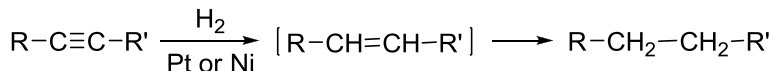
Гетерогенное гидрирование на поверхности металлических катализаторов имеет ряд существенных недостатков, таких как *цис-транс*-изомеризация или миграция кратной связи в более доступное положение. Чтобы достичь селективного *цис*-присоединения используют высокую концентрацию водорода и большую скорость перемешивания [1].

Большим и принципиально важным достижением в каталитическом гидрировании является открытие растворимых комплексов металлов, катализирующих гидрирование в гомогенном растворе. Лучшими катализаторами гомогенного гидрирования являются комплексы хлоридов родия (I) и рутения (III) с трифенилфосфином – трис-(трифенилфосфин)родийхлорид $[(C_6H_5)_3P]_3RhCl$ и гидрохлорид трис-(трифенилфосфин)рутения $[(C_6H_5)_3P]_3Ru \cdot HCl$. Важное преимущество гомогенных катализаторов заключается в возможности селективного восстановления моно- и дизамещенной двойной связи в присутствии три- и тетразамещенной двойной связи, из-за больших различий в скорости гидрирования. Благодаря этому стало возможным селективное восстановление одной двойной связи в присутствии другой двойной связи в одной и той же молекуле.



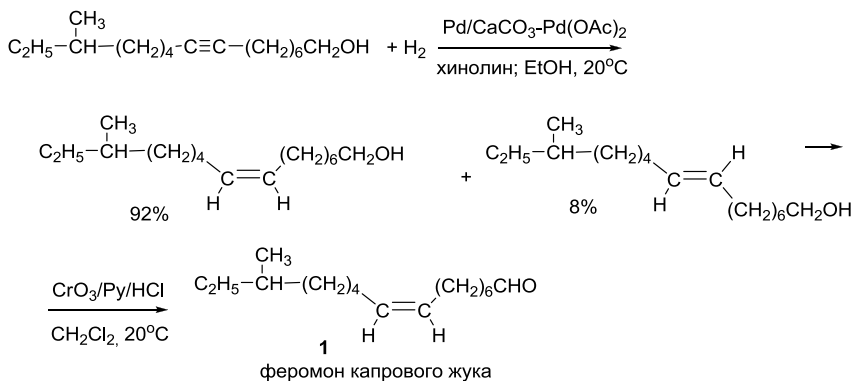
Следует отметить, что алкены в обычных условиях не восстанавливаются алюмогидридом лития.

Гидрирование алкинов осуществляют в тех же условиях и в присутствии тех же катализаторов, что и гидрирование алкенов. При этом тройная углерод-углеродная связь гидрируется легче двойной связи и легче любой другой функциональной группы. Теоретически реакцию можно остановить на стадии образования алкена, но на практике, с большинством катализаторов, алкины гидрируются прямо до алканов.



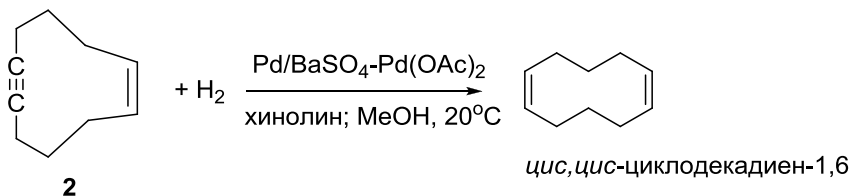
Тем не менее, подобрав условия, можно остановить гидрирование на первой стадии. Наилучшим катализатором восстановления алкинов до алкенов является дезактивированный палладий. Это палладий на карбонате кальция, дезактивированный обработкой ацетатом свинца (*катализатор Линдлара*),

или другая его разновидность – палладий на сульфате бария, дезактивированный хинолином. Гидрирование алкинов на катализаторе Линдлара происходит стереоселективно с образованием *цис*-алкенов. Стереохимическая чистота *цис*-алкенов в этом случае не превышает 96 %, т. е. наряду с *цис*-алкеном всегда получается 5–10 % *транс*-изомера. Типичный пример – гидрирование ацетиленового спирта до *цис*-алкенола, являющегося ключевой стадией в синтезе половых аттрактантов насекомых, например 14-метил-8*Z*-гексадецен-1-оля **1**, полового феромона капрового жука [2].



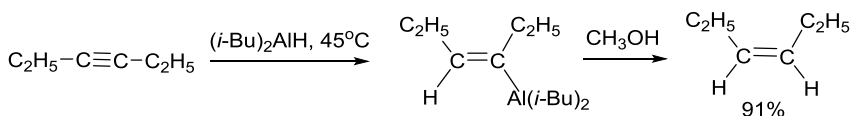
Доля *транс*-изомера уменьшается до 5 % при гидрировании при -30°C и возрастает до 20 % при гидрировании при $+50^\circ\text{C}$.

Другим интересным примером избирательного восстановления тройной связи на катализаторе Линдлара является гидрирование *цис*-циклодека-1-ен-6-ина **2**, где двойная связь не затрагивается [2].

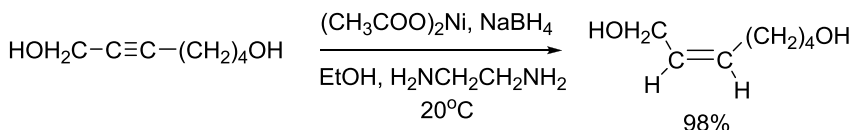


Для стереоспецифического восстановления диалкилацетиленов до *цис*-алкенов очень удобным и доступным реагентом оказался диизобутилалюминийгидрид ($i\text{-C}_4\text{H}_9$)₂AlH, сокращенно называемый ДИБАЛ-Н. Селективность восстановления тройной связи до двойной объясняется тем, что алкены очень медленно восстанавливаются ДИБАЛ-Н до алканов только при

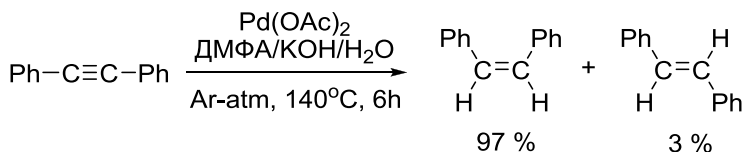
нагревании до 70–80 °С, тогда как восстановление алкинов до *цис*-алкенов осуществляют уже при 0 °С.



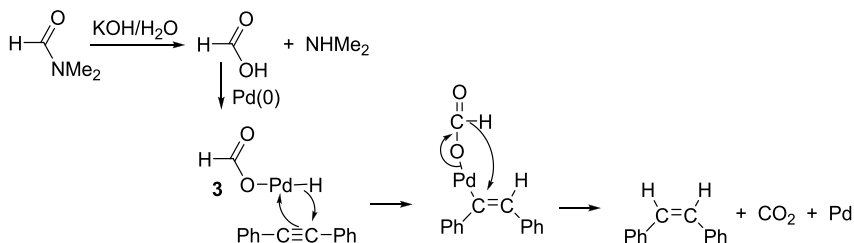
Для получения из алкина олефина *цис*-конфигурации и 98–99 % стереохимической чистоты в качестве катализатора гетерогенного гидрирования следует использовать коллоидный никель. Такой катализатор получается в ходе восстановления ацетата никеля в спирте с помощью борогидрида натрия. Реакцию проводят в присутствии 1,2-этилендиамина $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, который препятствует дальнейшему гидроборированию алкена до алкана.



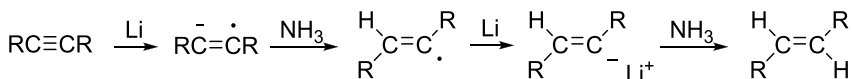
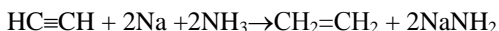
Кроме этого, используется каталитическая система $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в системе ДМФА/КОН/Н₂O при ~130–150 °С.



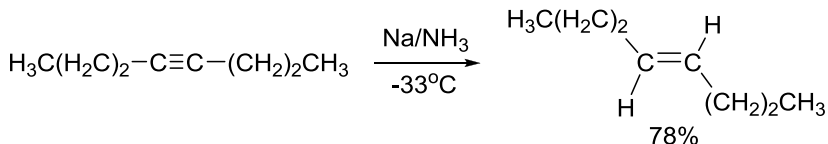
В этих условиях диметилформамид (ДМФА) гидролизуетсся до диметиламина и муравьиной кислоты. Далее происходит внедрение палладия в связь О–Н муравьиной кислоты, а образующийся при этом интермедиат **3**, восстанавливает тройную связь, как показано на схеме.



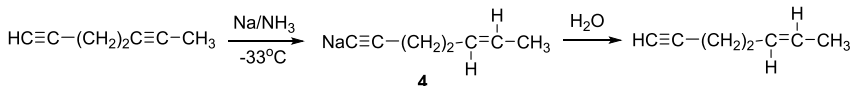
Транс-изомеры алкенов получают при восстановлении внутренних алкинов натрием или литием в жидком аммиаке при $-33\text{ }^{\circ}\text{C}$. Для этого процесса предложен механизм двухэлектронного восстановления тройной связи с образованием в качестве интермедиатов последовательно соответствующего анион-радикала, винильного радикала и винильного карбаниона. В конце концов винильный карбанион отщепляет протон от аммиака, выполняющего роль N–H кислоты, в результате чего получается *транс*-алкен. Однако металлы в этом случае способны атаковать большую часть полярных групп.



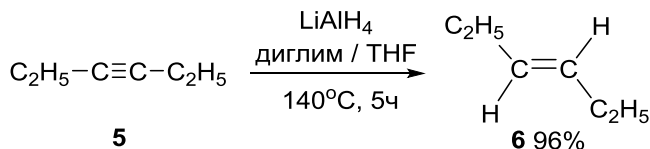
В качестве примера приведем восстановление децина-5 до *транс*-децена-5 с выходом 78 % и стереохимической чистотой 100 %.



Следует отметить, что концевая тройная связь не восстанавливается щелочными металлами в жидком аммиаке ввиду образования ацетиленида, типа **4**.

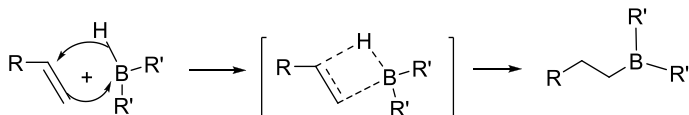


Алюмогидрид лития способен частично восстанавливать тройную связь, давая *транс*-олефин с хорошим выходом. Например, восстановление гексина-3 **5** алюмогидридом лития было осуществлено за пять часов в смеси растворителей, где диглим (диэтиленгликоль, $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$) используется как высококипящий растворитель. *Транс*-Гексен-3 **6** образуется с выходом 96 % и содержит 4 % примеси *цис*-изомера.

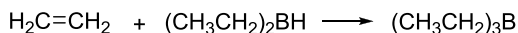
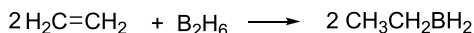


1.2. Гидроборирование алкенов и алкинов

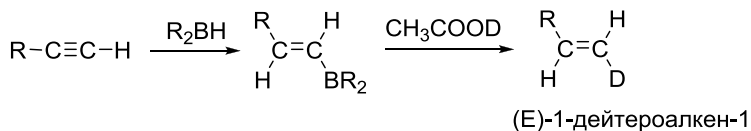
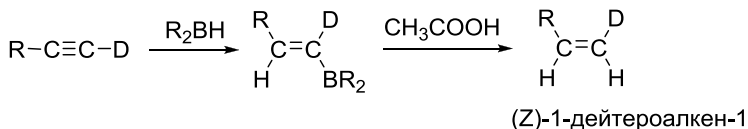
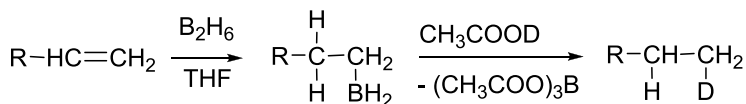
Гидроборирование алкенов, открытое Г. Брауном в 1959 г., в настоящее время приобрело очень большое значение в органическом синтезе. Это двух-стадийный процесс, на первой стадии которого происходит присоединение борана по двойной связи с образованием триалкилборана. Присоединение происходит региоселективно формально против правила Марковникова и стереоспецифично, как *цис*-присоединение. Процесс происходит через переходное состояние с одновременным связыванием атома бора и водорода с двумя атомами углерода двойной связи.



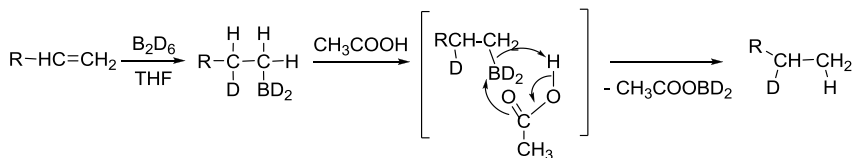
В свободном виде простой боран BH_3 нестабилен и существует в виде димера. В случае незамещенного диборана образуются ди- и триалкилбораны. На примере реакции с этиленом это можно записать следующим образом:



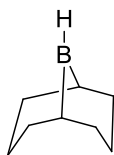
На второй стадии происходит расщепление бор-углеродной связи. Возможно несколько вариантов ее расщепления с образованием различных продуктов. При расщеплении уксусной кислотой при 0°C происходит превращение алкена в алкан или алкина в *цис*-алкен.



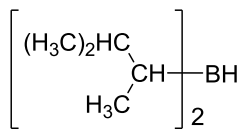
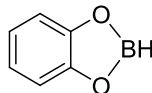
При изучении данного механизма использовали введение изотопной дейтериевой метки, применяя дейтерированную уксусную кислоту или дейтерированный боран.



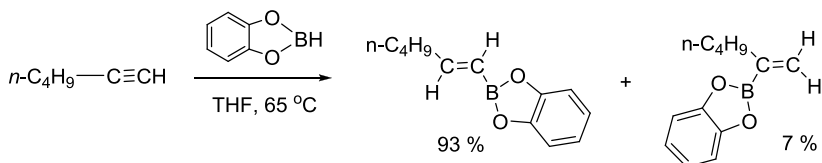
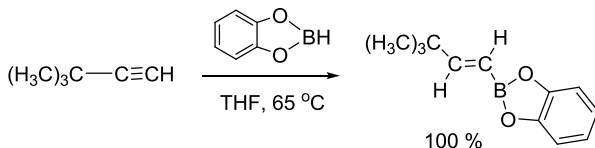
Диборан – бесцветный ядовитый газ со сладковатым запахом, из-за чего работать с ним весьма сложно. Поэтому на сегодняшний день в лабораторном синтезе его практически не применяют, а используют дизамещенные бораны, такие как 9-борабицикло[3.3.1]нонан (9-BBN), дисиамилборан (Sia_2BH) или пирокатехинборан:



9-BBN

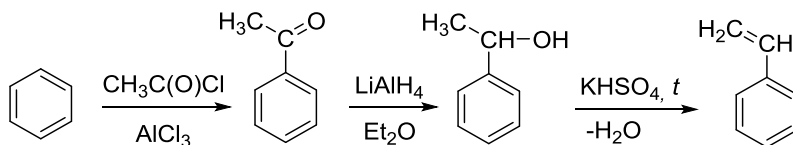
 Sia_2BH 

Реакция терминального алкина с дибораном протекает высокорегioseлективно: гидрид-ион присоединяется к замещенному атому углерода, а боран к концевому углероду. В случае объемного заместителя при тройной связи региоселективность достигает 100 %, а при наличии небольшого заместителя наблюдается незначительное (5–7 %) образование второго продукта *цис*-присоединения борана к кратной связи, как показано на схеме.

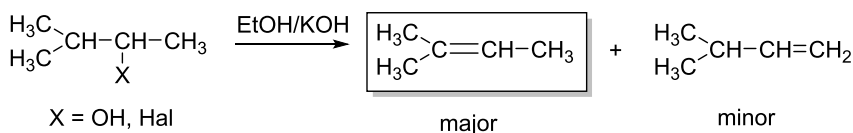


1.3. β -Элиминирование

Это отщепление двух атомов или групп атомов от соседних атомов углерода с образованием между ними π -связи. Исходными веществами могут служить представители разных классов органических соединений. Реакция элиминирования проходит в одну стадию (по механизму **E2**) либо в две стадии по механизму **E1**. β -Элиминирование галогеноводородов из алкилгалогенидов (дегидрогалогенирование) либо воды из спиртов (дегидратация) подчиняется в основном *правилу Зайцева* (атом Н отщепляется от наименее гидрогенизированного атома углерода). При дегидратации возможно использование весьма разнообразных водоотнимающих реагентов, таких как кислоты (серная, фосфорная, щавелевая), кислотные оксиды, а также основания, соли (бисульфат натрия или калия) и некоторые другие. Многие спирты успешно дегидратируются, если их пары пропускают над окисью алюминия при 350–400 °С. Спирты по их способности к дегидратации можно расположить в следующий ряд: третичные > вторичные > первичные. Например, представим один из возможных методов получения стирола.



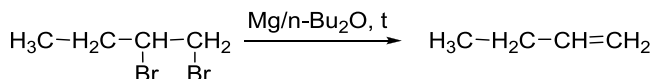
Дегидрогалогенирование – сложная реакция, вследствие того что возможны другие конкурирующие процессы. При использовании в качестве основания спиртовой щелочи основным продуктом реакции β -элиминирования становится термодинамически более устойчивый внутренний алкен. Однако при использовании сильных и очень объемных оснований, типа *t*-BuOK или диизопропиламидлития LDA, равновесие реакции смещается в сторону минорного продукта с менее замещенной C=C связью, поскольку в этом случае стерически объемному основанию проще отрывать внешний протон.



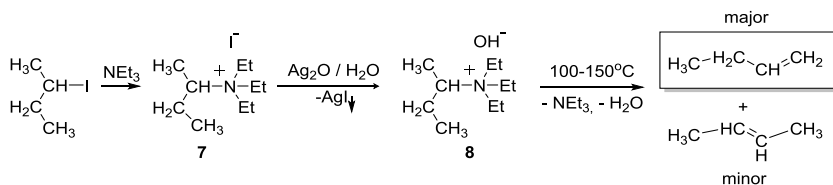
Было установлено, что использование сильнощелочных растворов не благоприятствует исключительному образованию либо *цис*-, либо *транс*-олефина [3].



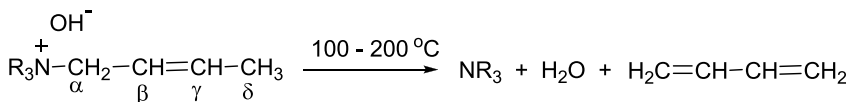
α,β -Дибромалканы также можно превращать в алкены путем дегалогенирования при действии магния в высококипящем растворителе или цинка в этаноле.



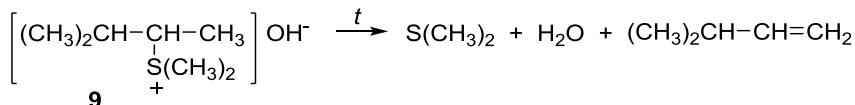
Термическое разложение четвертичных аммониевых оснований идет против правила Зайцева и называется *элиминированием по Гофману*. Вначале, при действии алкилиодида триэтиламин, получают йодид тетраалкиламмония **7**, который затем переводят в гидроксильное производное **8** обработкой оксидом серебра в водном или водно-спиртовом растворе. Далее раствор гидроксида тетраалкиламмония упаривают при 100–150 °С, в результате чего происходит его разложение на третичный амин, олефин и воду. Упаривание зачастую проводят при пониженном давлении, отгоняя образующийся алкен. Как правило, образуется олефин с наименьшим числом алкильных групп у двойной связи (*мажор*). В данном примере выход бутена-1 составляет 84 % со степенью чистоты 97 % [3].



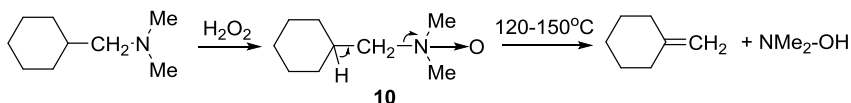
При наличии кратной связи в β,γ -положении отщепляется δ -атом водорода со смещением двойной связи и образованием продукта 1,4-элиминирования:



В подобную реакцию вступают и соли сульфония **9**:

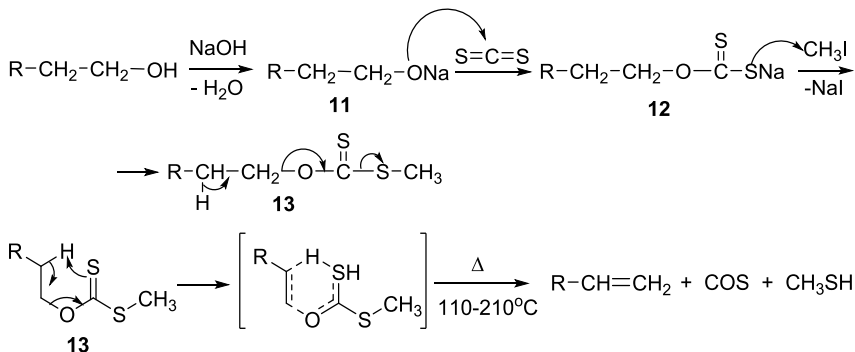


N-Оксиды триалкиламинов **10** при нагревании до 120–150 °C расщепляются на алкен и гидроксиламин по механизму E2. Но реакцию можно проводить и при комнатной температуре в безводной смеси диметилсульфоксида (ДМСО) и тетрагидрофурана (ТГФ). Эта реакция известна как *элиминирование по Коупу*.



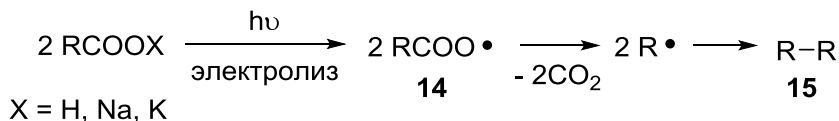
1.4. Реакция Чугаева

Эта реакция, открытая в 1899 г., заключается в дегидратации спиртов в олефины путем термического разложения их ксантогенатов. На первой стадии взаимодействием алкоголята натрия **11** с сероуглеродом получают ксантогенат натрия **12**, который далее метилируют йодистым метилом. Образовавшийся S-метилксантогенат **13** нагревают до 110–210 °C, получая алкен, карбонил сульфид и метилмеркаптан. Реакция протекает через шестичленное циклическое переходное состояние, поэтому, как правило, образуется продукт *цис*-элиминирования. Большим достоинством метода является то, что в условиях реакции не наблюдается изомеризации углеродного скелета и миграции двойной связи.

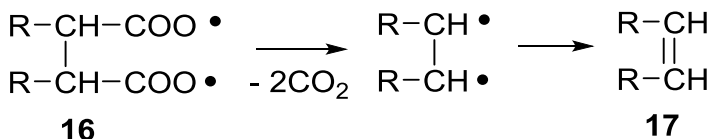


1.5. Декарбоксилирование янтарных кислот

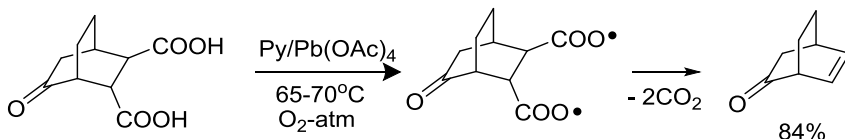
Известно, что монокарбоновые кислоты или их соли в определенных условиях (при облучении или в процессе электролиза) дают свободные радикалы монокарбоновых кислот **14**, которые легко декарбоксилируют, образуя алканы **15** как продукты сдвояивания. Эта реакция широко известна как *синтез Кольбе*.



А вот свободные радикалы янтарной кислоты **16** в аналогичных условиях дают олефины **17** [3].

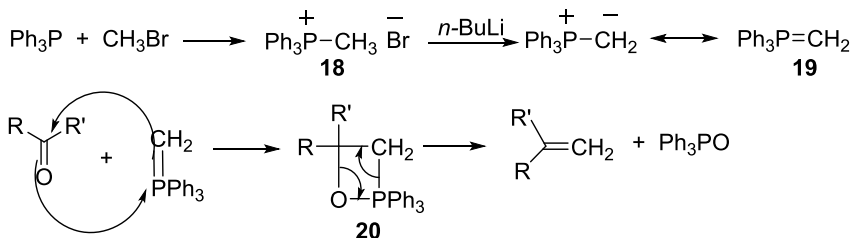


При окислительном декарбоксилировании применяют двуокись свинца или тетраацетат свинца в ДМСО или пиридине.



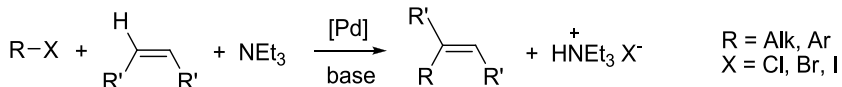
1.6. Реакция Виттига

Реакция Виттига – современный метод синтеза алкенов со строго определенным положением двойной связи, что и отличает ее от реакций β -элиминирования. При атаке на альдегид или кетонилидом фосфора (*реагент Виттига*) **19** образуется алкен и окись трифенилфосфина. Реакция проходит через стадию образования четырехчленного цикла типа **20**. Исходный илидфосфора **19** получают действием первичных или вторичных алкилгалогенидов на трифенилфосфин. Последующее депротонирование соли трифенилалкилфосфония **18** сильным основанием, типа *n*-BuLi, дает **19**.

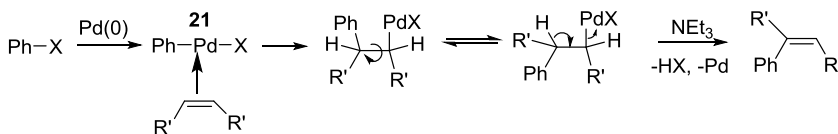


1.7. Реакция Хека

Данная реакция была открыта американским химиком Ричардом Хеком в 1968 г. и представляет собой катализируемое комплексами палладия сочетание алкил- и арилгалогенидов с алкенами, содержащими при двойной связи хотя бы один атом водорода [4; 5]. Реакция формально протекает как замещение атома водорода при двойной связи на алкильный или арильный остаток в составе галогенида с обращением конфигурации двойной связи. Наиболее подходящими субстратами для реакции Хека являются алкены, замещенные электронакцепторными группами.



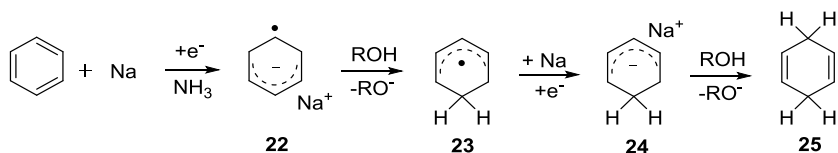
Каталитический цикл начинается с окислительного присоединения палладия к алкил- или арилгалогениду. Далее происходит *син*-присоединение Pd-комплекса **21** к алкену, поворот вокруг C-C-связи и отщепление под действием основания (триэтиламина) частицы H-Pd-X с последующим восстановительным элиминированием палладия.



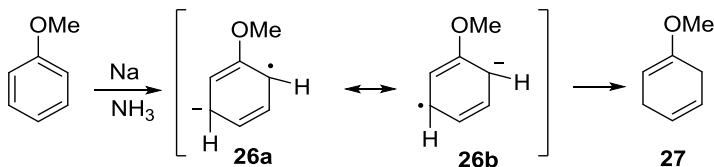
1.8. Восстановление аренов по Берчу

Каталитическое восстановление одноядерных ароматических соединений в соответствующие производные циклогексана в лабораторном синтезе применяется сравнительно редко. Чаще используется частичное восстановление замещенного бензольного кольца *по Берчу*. В качестве восстановителя выступает

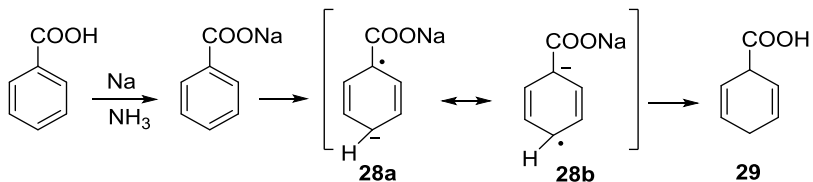
раствор щелочных металлов в жидком аммиаке в присутствии спиртов как протонирующих агентов. Вначале происходит перенос электрона с металла на ароматическое кольцо с образованием анион-радикала **22**. Взаимодействие его с донором протона (аммиаком, амином или спиртом, выполняющим роль растворителя) приводит к образованию радикала **23**. Повторное действие металла превращает радикал в анион **24** с максимумом электронной плотности в *para*-положение относительно первого присоединившегося атома водорода. Протонирование аниона **24** дает циклогексадиен-1,4 **25**.



Процесс характеризуется региоселективностью, которая определяется электронным характером заместителей. Так, при наличии в ароматическом кольце донорного заместителя (например, метоксигруппы) реакция замедляется по сравнению с незамещенным бензолом, давая 2,5-дигидропроизводное **27**.



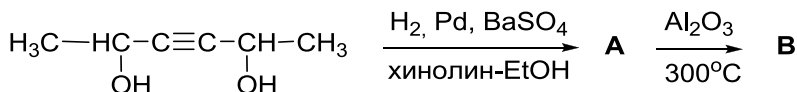
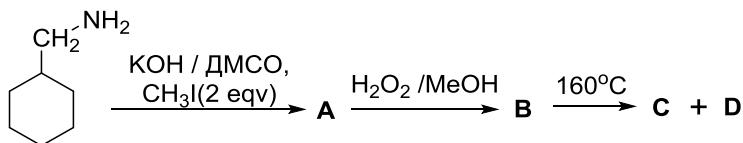
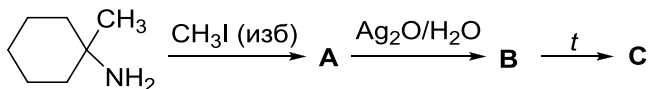
Напротив, акцепторные заместители (например, карбоксильная группа) ускоряют процесс, давая 1,4-дигидропроизводное **29**.



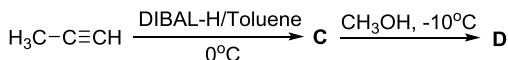
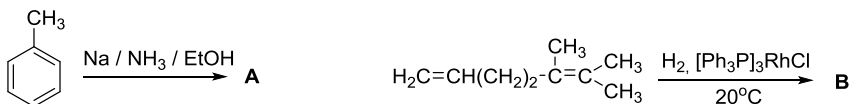
Такое влияние электронных свойств заместителей хорошо согласуется со стабильностью промежуточно образующихся анион-радикалов **26a, b** и **28a, b**, радикалов и карбанионов. Электроноакцепторные заместители стабилизируют электронную плотность в *inco*- и *para*-положениях, а электронодонорные заместители – в *орто*- и *мета*-положении бензольного кольца.

ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 1

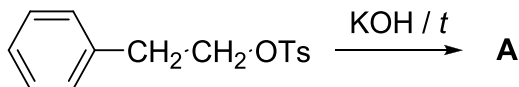
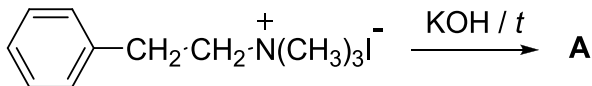
1. Расшифруйте цепочки реакций и назовите полученные алкены. К какому типу реакций относятся представленные превращения?



2. В представленных реакциях укажите продукты и назовите их.

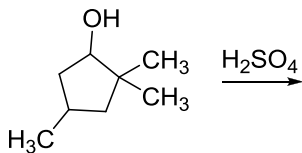
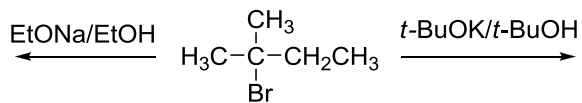


3. Какая из приведенных реакций будет протекать быстрее? Каков ее механизм? Назовите образующийся продукт А.



4. Как можно получить метиленциклогексан исходя из 1-бром-1-метилциклогексана?

5. Предскажите образование всех возможных продуктов элиминирования в представленных реакциях и примерный процентный состав алкенов, учитывая механизмы и возможные процессы перегруппировки.



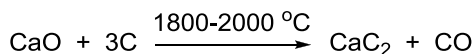
ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ФОРМИРОВАНИЯ КРАТНОЙ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНОЙ СВЯЗИ. СИНТЕЗ АЛКИНОВ

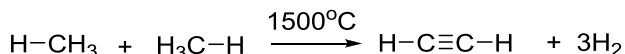
Ацетилен, как первый представитель алкинов, является ценным исходным веществом, из него синтезируют разнообразные органические соединения, нашедшие применение в промышленности и в лаборатории.

2.1. Промышленные способы (карбидный метод и пиролиз метана)

Карбидный метод представляет собой процесс прокаливания в электропечах смеси оксида кальция с коксом при 1800–2000 °С, в результате которого получают карбид кальция. При действии на карбид кальция воды образуется ацетилен и гидроксид кальция:



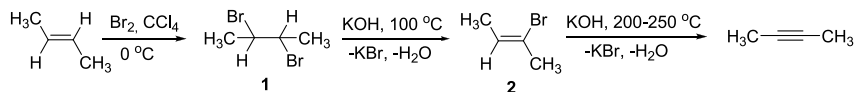
Пиролиз метана заключается в пропускании над специальной огнеупорной насадкой смеси природного газа с воздухом, сгорание которой поднимает температуру до 1500 °С. Затем на насадке происходит пиролиз метана – его *межмолекулярное дегидрирование* приводит к ацетилену:



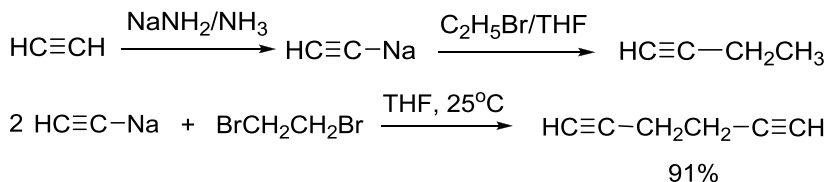
2.2. Дегидрогалогенирование галогеналканов и галогеналкенов

Отщепление двух молекул галогеноводорода от вицинальных дигалогенидов представляет собой один из самых распространенных методов создания тройной углерод-углеродной связи.

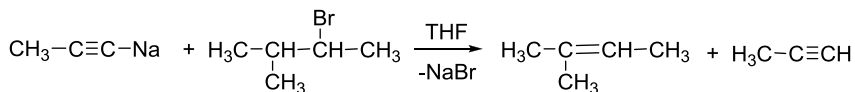
Если исходным соединением выступает алкен, то его сначала бромруют до дибромалкана **1**, а далее действием щелочных реагентов проводят двойное дегидробромирование, получая алкин. В качестве щелочных реагентов чаще всего применяют едкое кали в этиловом спирте или


$$\begin{array}{c} \text{Br} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{Br} \end{array} \xrightarrow[\text{-2NaBr, -3NH}_3]{\text{3NaNH}_2} [\text{H}_3\text{C}\equiv\text{Na}] \xrightarrow[\text{-NaNH}_2]{\text{NH}_3} \text{H}_3\text{C}\equiv\text{H}$$
$$\text{R}'\text{-H}_2\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R} \xrightarrow[\text{C}_6\text{H}_6]{\text{PCl}_5, \text{Py}} \text{R}'\text{-H}_2\text{C}-\overset{\text{Cl}}{\underset{\text{Cl}}{\text{C}}}-\text{R} \xrightarrow{\text{NaNH}_2/\text{NH}_3/\text{Et}_2\text{O}} \text{R}'\text{-C}\equiv\text{C}-\text{R} \quad 50\text{-}75\%$$

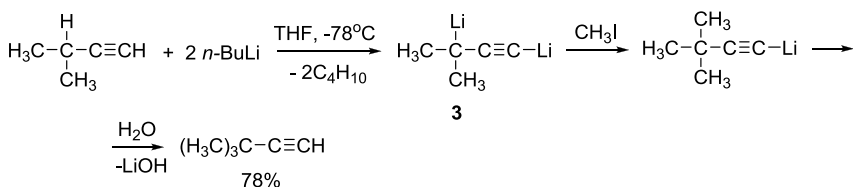
Терминальные ацетилены, как известно, обладают достаточно высокой кислотностью и при действии сильных оснований образуют алкиниды, которые легко алкилируются первичными алкилбромидами или алкилиодидами, что широко используется для синтеза гомологов ацетилена.



Этот метод не пригоден для введения вторичной или третичной алкильной группы. Со вторичными и третичными галогеналканами реакция в основном идет по пути элиминирования (дегидрогалогенирования) галогеналкана.



Для получения алкинов, содержащих вторичную или третичную алкильную группу при тройной связи, в настоящее время разработан эффективный способ, основанный на алкилировании дианионов алкинов с концевой тройной связью. При обработке терминального алкина двумя молями очень сильного основания, такого как *n*-бутиллитий $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ или ди-изопропиламид лития $\text{LiN}(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2$ (LDA), образуется дианион, в котором отрицательный заряд локализован на ацетиленовом и так называемом пропаргильном атоме углерода, находящемся рядом с тройной связью. Например, при взаимодействии 3-метилбутина-1 с двумя эквивалентами *n*-бутиллития в ТГФ получается дианион **3**. Последующее алкилирование такого дианиона **3** одним молем первичного алкилгалогенида осуществляется исключительно по пропаргильному атому углерода и не затрагивает менее реакционноспособный *sp*-гибридный ацетиленовый карбанионный центр.

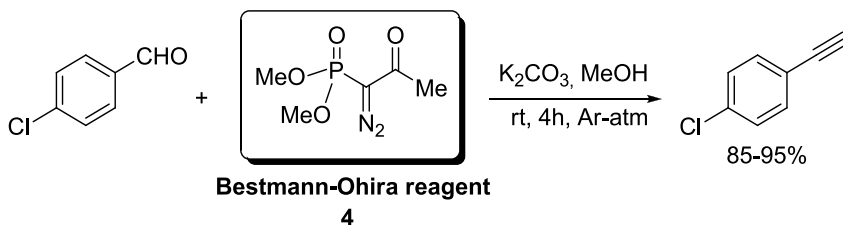


Алкилирование дианионов алкинов-1 по пропаргильному положению представляет собой полезный и доступный способ получения замещенных ацетиленов с разветвленной вторичной или третичной алкильной группой при ацетиленовом атоме углерода. Это особенно ценно, потому что прямое алкилирование ацетиленид-иона невозможно осуществить действием вторичных и третичных алкилгалогенидов.

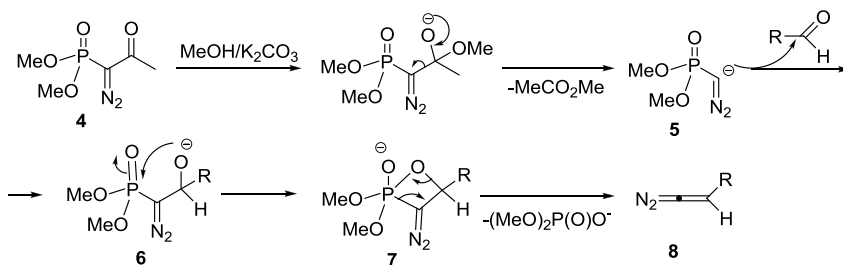
2.4. Реакция Бестманна-Охиры

Менее известным аналогом реакции Виттига является реакция *Бестманна-Охиры*, приводящая к получению ацетиленов [7]. При действии на альдегид реагента *Бестманна-Охиры* (**Б-О**), а именно, диметил(1-диазо-2-

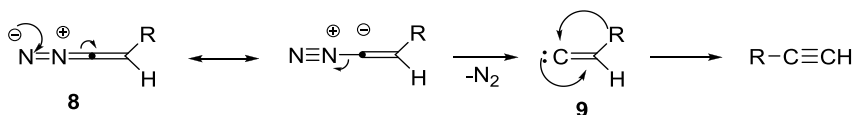
оксипропил)фосфоната **4** образуется терминальный алкин, в то время как реакция с кетоном дает внутренний алкин. Реакцию проводят в сухом метаноле в присутствии поташа в инертной атмосфере при комнатной температуре. Реагент **Б-О** продается в виде 10-процентного раствора в ацетонитриле.



Вначале образующийся из метанола в присутствии основания метоксид-ион присоединяется по карбонильной группе реагента **Б-О**. Последующее отщепление милацетата приводит к образованию диметил(дiazометил)фосфонат-аниона **5**, в котором отрицательный заряд стабилизирован сопряжением как с фосфорильной, так и с диазогруппой. Этот анион **5** нуклеофильно присоединяется к карбонильной группе альдегида или кетона, давая алкоксид **6**, который циклизуется в диазооксофосфетан **7**. Дальнейший механизм реакции включает в себя элиминирование с высвобождением стабильного диметилфосфонат аниона и диазоалкена **8**.

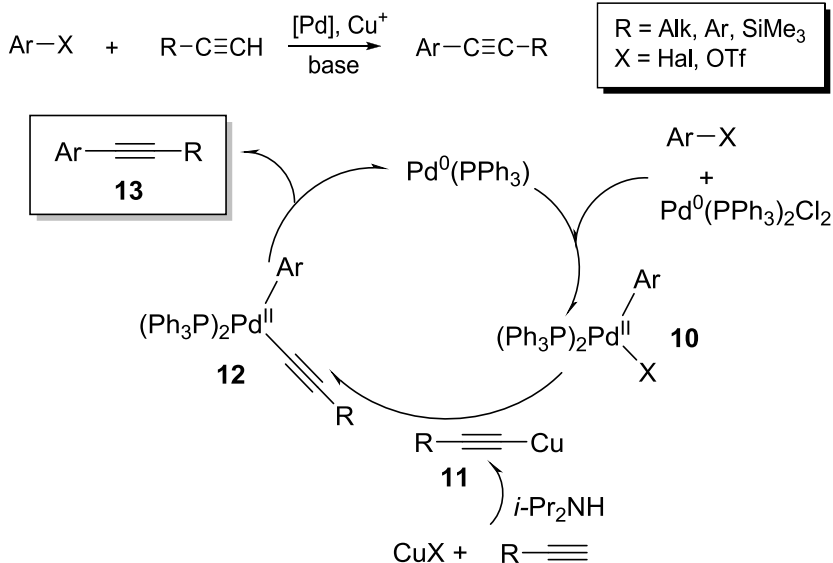


Последний стабилизируется путем отщепления молекулы азота. Реакцию завершает 1,2-миграция заместителя R в промежуточном винилиденкарбене **9**, приводя к образованию алкина.



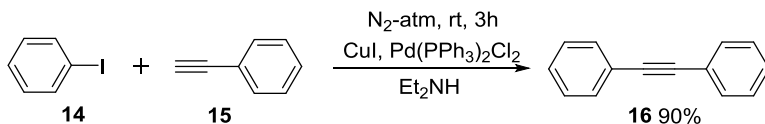
2.5. Реакция Соногаширы

По аналогии с реакцией Хека использование катализа комплексами палладия в сочетании с медью (I) оказалось эффективным для введения тройной связи. Этот способ образования связи между sp^2 – sp углерод-углеродными атомами, получивший название *реакция Соногаширы*, в последние годы приобрел большую популярность [4; 5]. Реакция Соногаширы представляет собой катализируемое кросс-сочетание винил- и арил-галогенидов или трифлатов с терминальными алкинами в присутствии основания. Алкилгалогениды не используют из-за преимущественного β -элиминирования галогеноводорода. Ее отличие от других реакций кросс-сочетания заключается в том, что алкин не нужно предварительно активировать, переводя его в какое-либо металлорганическое соединение.



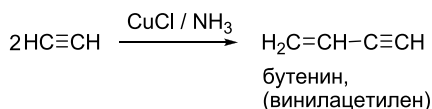
На схеме каталитического цикла видно, что сперва происходит внедрение палладия в связь Ar-X , с образованием палладийорганического интермедиата **10**. В присутствии основания (поташ, первичный, вторичный или третичный амин) и солей меди(I) образуется ацетиленид меди **11**, который реагирует с первично образующимся комплексом **10**, по типу трансметаллирования, давая новый интермедиат **12**. Последующее восстановительное элиминирование палладия из **12** приводит к целевому продукту **13**.

Например, сочетанием фенилиодида **14** с фенилацетиленом **15**, при указанных на схеме условиях, был получен толан **16** с выходом 90 %. [8]

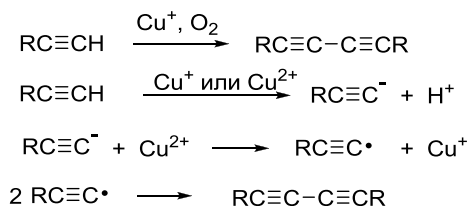


2.6. Окислительная димеризация ацетилена

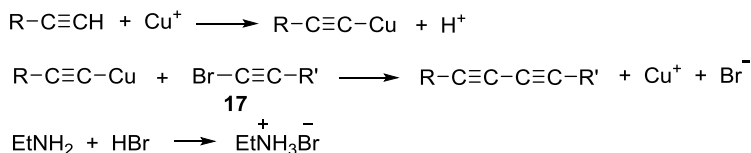
Ацетилен димеризуется при действии водного раствора хлорида одновалентной меди в аммиаке в инертной атмосфере, давая винилацетилен.



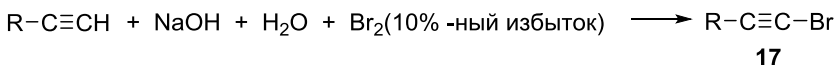
Однако, если реакцию проводить в присутствии кислорода, то происходит окислительное сдвигивание терминального алкина с образованием 1,3-бутинового фрагмента, известное как *реакция Глазера*. Реакция идет успешно и с ацетилендами, имеющими различные функциональные группы. Превращение протекает по ион-радикальному механизму:



Альтернативой окислительномусочетанию ацетилена по Глазеру является *реакция Ходкевича-Каддио*, которая состоит в конденсации бромацетиленов **17** с монозамещенными ацетиленами в присутствии однохлористой меди и амина. Особенно хорошо данный метод подходит для синтеза несимметричных диенов. Реакция протекает при комнатной температуре и не затрагивает большинство функциональных групп.



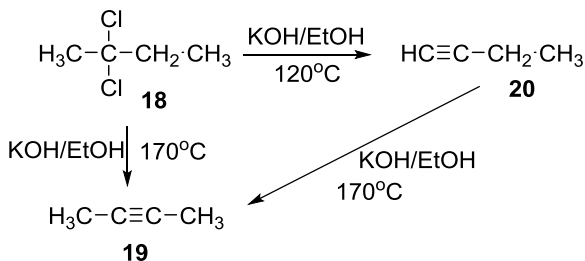
Бромацетилен **17** легко получается с количественным выходом при действии водного щелочного раствора брома на терминальный алкин.



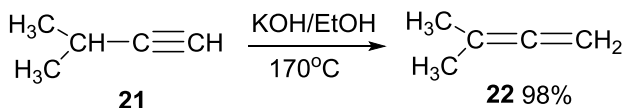
Однако галогенацетилены весьма неустойчивы, поэтому их можно хранить только при низкой температуре в течение непродолжительного времени.

2.7. Методы перемещения кратной связи в цепи

Катализируемая сильными основаниями миграция тройной связи в углеродной цепи была открыта А. Е. Фаворским в 1888 г. При дегидрогалогенировании 2,2-дихлорбутана **18** под действием спиртового раствора КОН в ампуле при 170 °С образуется бутин-**219**, а при 120 °С бутин-**120**. Последний при нагревании со спиртовой щелочью при 170–180 °С в ампуле изомеризуется в термодинамически более устойчивый бутин-**219**.

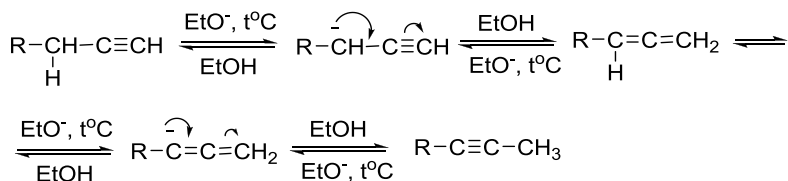


Фаворский предположил, что перегруппировка бутина-1 в бутин-2 должна включать стадию образования аллена в качестве промежуточного соединения. Для доказательства этого он изучил изомеризацию изопропилацетилена, для которого образование алкина-2 невозможно, и установил, что изопропилацетилен **21** со спиртовым раствором КОН при 170 °С действительно изомеризуется в 3-метилбутадиен-1, **22** с количественным выходом.

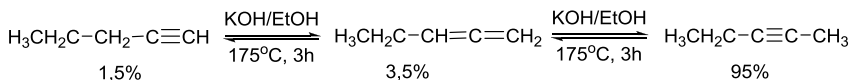


Изомеризация терминальных алкинов в аллены и далее в нетерминальные алкины относится к числу классических прототропных перегруппировок,

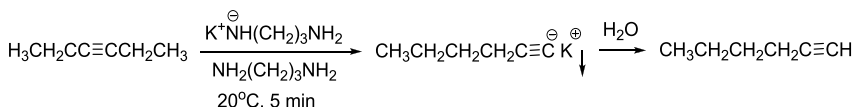
включающих несколько последовательных стадий отщепления и переноса протона. Анионы, возникающие в результате депротонирования терминального алкина и аллена, представляют собой типичные мезомерные анионы, у которых заряд делокализован между атомами углерода С-1 и С-3. Протонирование этих мезомерных анионов спиртом приводит к образованию алкинов или аллена. Таким образом, процесс перемещения тройной связи относится к числу алкин-алленовых перегруппировок.



Все стадии прототропной перегруппировки обратимы, и положение равновесия при данной температуре определяется термодинамической стабильностью участвующих в нем изомеров. Алкины с неконцевой тройной связью стабильнее терминальных алкинов и алленов. Поэтому в равновесных условиях начинает преобладать внутренний алкин.

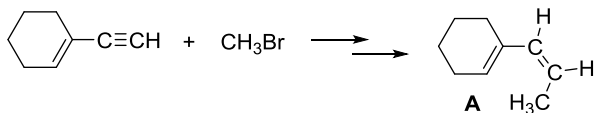


Обратная изомеризация внутреннего ацетилена в термодинамически менее стабильный терминальный алкин очень легко осуществляется под действием монокалевой соли 1,3-диаминопропана (КАРА) в растворе 1,3-диаминопропана или литиевой соли 1,2-диаминоэтана в растворе 1,2-диаминоэтана при 20 °С в течение 2–30 минут. Изомеризация осуществляется через серию обратимых ацетилен-алленовых перегруппировок, конечным результатом которых является образование калиевой соли терминального алкина, не растворимой в 1,3-диаминопропане, которая выпадает в осадок. Терминальный ацетилен в свободном виде выделяют после обработки реакционной смеси водой. Важной в препаративном отношении особенностью изомеризации под действием соли диамина является полное отсутствие алленов в продуктах реакции.



ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 2

1. Предложите методику и условия для следующего превращения [9].

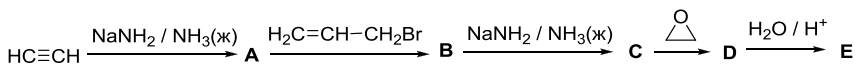
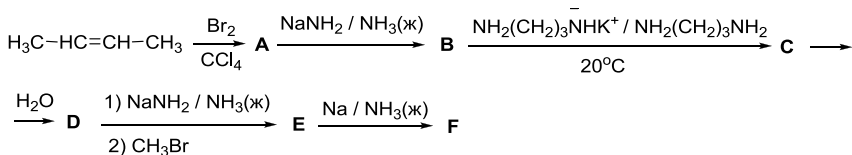
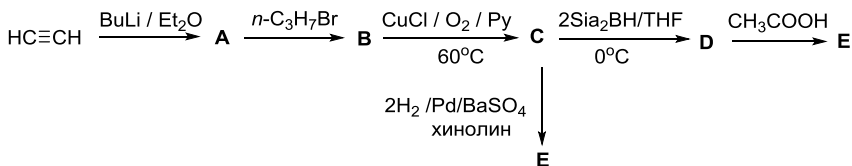


Напишите, с помощью

каких реакций этилен можно превратить в следующие соединения:

а) пропин; б) 2-бутин; в) 2-гексин; г) 1-дейтеро-1-бутин.

2. Расшифруйте цепочки реакций и назовите полученные вещества. К какому типу реакций относятся представленные превращения.



3. Из ацетилена и любых других необходимых реагентов получите 2-метилбутадиен-1,3.

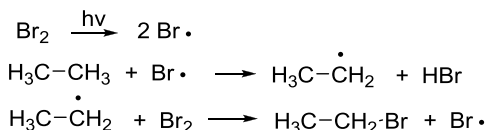
4. Исходя из бутена-2 получите бутин-1.

ГЛАВА 3

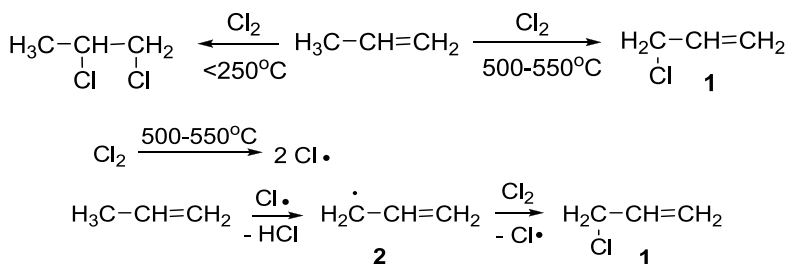
СИНТЕЗ ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

3.1. Прямое галогенирование алканов

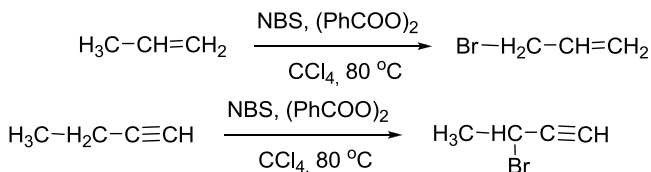
Прямое галогенирование алканов протекает по радикальному механизму при облучении светом. Йодирование алканов протекает слишком медленно, из-за низкой активности атомарного йода. Фторирование алканов, напротив, из-за высокой реакционной способности атомарного фтора, слишком активный процесс, трудно поддающийся контролю. Реакция хлорирования является важным промышленным процессом. Бром менее реакционноспособен, чем хлор, поэтому прямое бромирование алканов осуществляется при одновременном облучении и нагревании. Механизм данного процесса рассмотрим на примере бромирования этана.



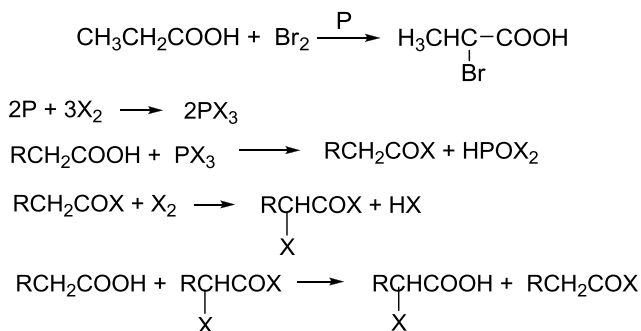
Аналогичным образом по насыщенному атому углерода, находящемуся в α -положении относительно кратной связи, можно галогенировать алкены или алкины. Например, хлорирование пропена при низких температурах (до 250 °C) ведет преимущественно к присоединению хлора по двойной связи, но при 500–550 °C в основном образуется аллилхлорид **1** как продукт радикального замещения. При такой температуре происходит гомолитический разрыв связи Cl-Cl с образованием атомарного хлора, который быстро отрывает наиболее кислый протон у пропена, давая устойчивый аллильный радикал **2**. Последний присоединяет атом хлора с образованием 3-хлорпропена-1.



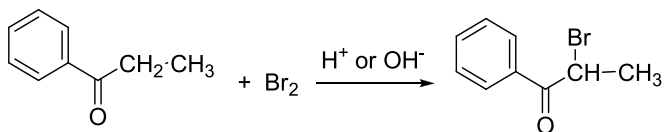
Наиболее удобным и мягким препаративным методом является реакция бромирования алкенов или алкинов с помощью N-бромсукцинимид (NBS) в присутствии перекисных соединений в неполярном растворителе.



В присутствии небольшого количества красного фосфора алифатические карбоновые кислоты гладко реагируют с хлором или бромом с образованием α -галогенпроизводных. Эта реакция известна под именем *Геля-Фольгарда-Зелинского*. Ее механизм представлен на схеме.



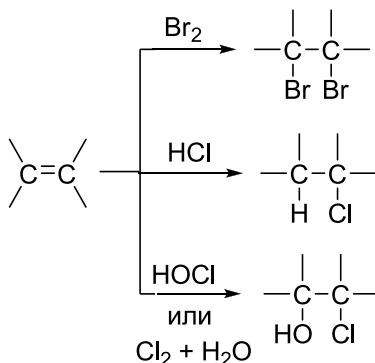
Достаточно легко можно осуществить галогенирование альдегидов или кетонов по α -углеродному атому действием брома в щелочной или слабо-кислой средах.



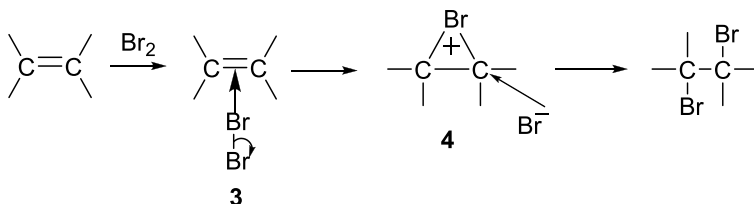
Однако в случае метилкетонов в щелочной среде реакция на этом не останавливается, а идет галоформное расщепление с образованием кислоты.

3.2. Присоединение к кратным связям

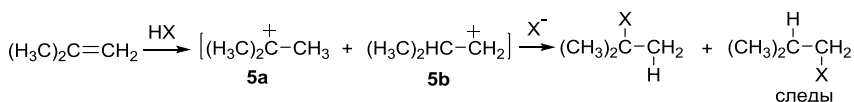
Такие реагенты, как галогены (Cl_2 , Br_2 , I_2), галогеноводороды (HCl , HBr), хлорноватистая (бромноватистая) кислота присоединяются по кратной связи алкенов или алкинов, образуя галогеналканы.



Вначале происходит взаимодействие электрофильного реагента с π -электронами двойной связи и образуется π -комплекс **3**. Из π -комплекса формируется бромониевый катион **4** с «мостиковой» структурой. На заключительной стадии атака бромид-аниона на катион бромаonia происходит с тыла.

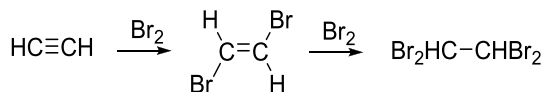


Присоединение галогеноводородов к несимметричным алкенам теоретически может привести к двум продуктам, но на практике реакция, как правило, протекает по правилу Марковникова. Процесс начинается с протонирования $\text{C}=\text{C}$ связи. При этом в качестве промежуточной частицы образуется наиболее устойчивый карбениевый ион **5a**.

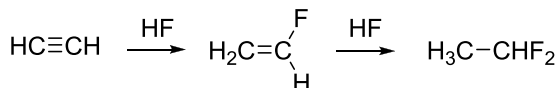


Надо заметить, что правило Марковникова не всегда применимо в своей обычной формулировке. Например, в соединениях, где нельзя определить более гидрогенизированный атом углерода, следует обратить внимание на заместители. При наличии сильно электроноакцепторной группы, типа $^+\text{NR}_3$ или CF_3 , образование катиона **6a** невозможно, поскольку он оказывается дестабилизированным акцепторным заместителем.

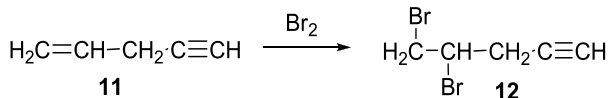
Алкины ведут себя как типичные ненасыщенные соединения. Так, бром присоединяется к этину в две стадии: на первой образуется *транс*-1,2-дибромэтилен, а конечным продуктом является 1,1,2,2-тетрабромэтан:



Безводный фтористый водород присоединяется к тройной связи ацетилена с образованием фтористого винила и, далее 1,1-дифторэтана.

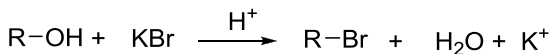
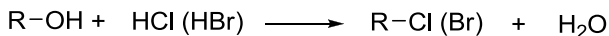


Однако надо отметить, что алкены вступают в реакции присоединения легче, чем алкины. Так, при действии 1 моля брома на пент-1-ен-4-ин **11** образуется 4,5-дибромпентин-1 **12** – как продукт присоединения по двойной углерод-углеродной связи.

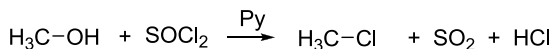


3.3. Реакции нуклеофильного замещения

Реакция нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода характерна для широкого класса органических соединений. В частности, возможность осуществить замену функциональной группы на галоген. Например, при действии на спирт хлоро- или бромоводорода, а также их солей в кислой среде имеет место замена OH-группы на соответствующий галоген.



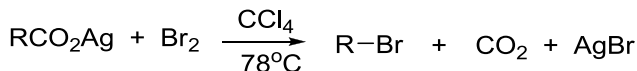
Реакция может протекать по механизму как S_N1, так и S_N2, поэтому иногда имеют место перегруппировки, что приводит к нестандартным продуктам. Например, при действии на 2-метилциклогексанол **13** бромоводородной кислоты вместо целевого продукта замещения **14** образуется 1-бром-1-метилциклогексан **17**. В кислой среде реакция протекает по механизму S_N1 с образованием карбокатиона **15**, который быстро перегруппируется в более устойчивый третичный катион **16**. Последующее присоединение бромид-иона дает конечный продукт **17**.

$$\text{R-Cl} + \text{KI} \xrightarrow{\text{ацетон}} \text{R-I} + \text{KCl}$$
$$\text{R-Cl} + \text{KF} \longrightarrow \text{R-F} + \text{KCl}$$
$$\text{H}_3\text{C}-\text{OH} + \text{PBr}_3 \xrightarrow{\text{Py}} \text{H}_3\text{C}-\text{Br} + \text{H}_3\text{PO}_3$$

$$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{Py, } 0^\circ\text{C}]{p\text{-TolSO}_2\text{Cl}} \underset{\text{SO}_2}{\underset{\text{p-Tol}}{\text{O}}}{\text{C}_2\text{H}_5-\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5} \xrightarrow[\text{DMCO}]{\text{NaBr}} \underset{\text{Br}}{\text{C}_2\text{H}_5-\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5} + p\text{-TolSO}_3\text{Na}$$

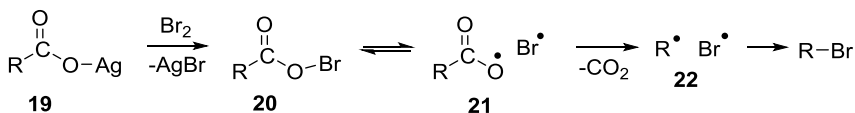
18 78% 85%

3.4. Реакция Бородина-Хунсдикера

Синтез алкилбромидов можно осуществить по реакции *Бородина-Хунсдикера* взаимодействием сухих серебряных солей карбоновых кислот с эквимольным количеством брома.

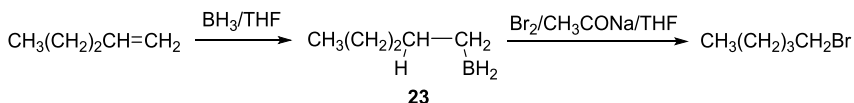


Механизм реакции включает стадии образования свободных радикалов. На первой из них серебряная соль карбоновой кислоты **19** быстро реагирует с бромом, давая промежуточный ацилгипобромит **20**, который в результате гомолиза связи O-Br превращается в радикальную пару **21**. Последующее декарбоксилирование ацетильного радикала ведет к радикальной паре **22**, рекомбинация которой дает желаемый алкилбромид.



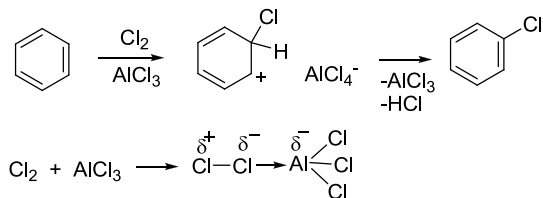
3.5. Гидроборирование алкенов

Расщепление связи C-B в алкилборане, типа **23**, при действии брома и метилата натрия в ТГФ или в метаноле приводит к бромалкану с высокими выходами.

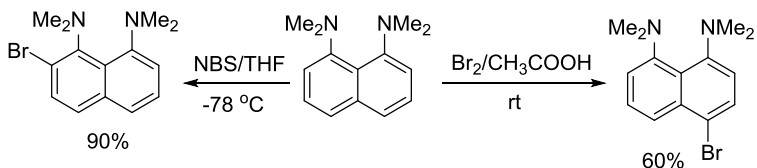


3.6. Галогенирование аренов

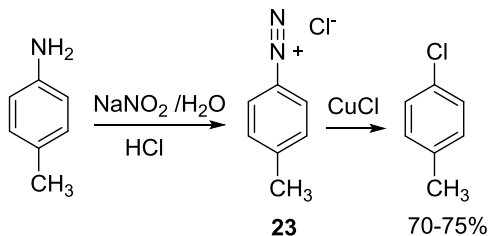
Для ароматических соединений характерны реакции электрофильного замещения, $\text{S}_{\text{E}}2\text{Ar}$. При действии на арены бромом или хлором в присутствии кислоты Льюиса (AlCl_3 или AlBr_3) имеет место *реакция Фриделя-Крафтса*, приводящая к арилгалогенидам. Взаимодействие фтора с бензолом и его гомологами протекает очень бурно с разрушением кольца и образованием сажи и смолы. Напротив, йод с бензолом вовсе не реагирует, поэтому фтор- и йод-арены обычно получают косвенным путем (см. далее).



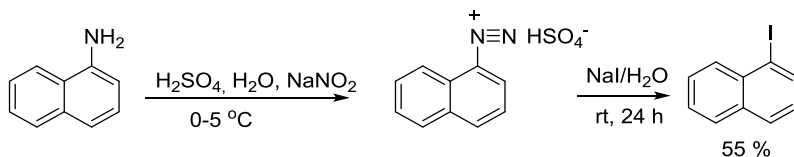
При наличии заместителей в ароматическом кольце необходимо учитывать соответствующие правила ориентации для имеющихся заместителей. В случае активированных ароматических субстратов, в качестве бромлирующего агента часто используют бром в уксусной кислоте или NBS (N-бромсукцинимид) в ТГФ. Последний обладает более высокой селективностью, что в определенных условиях позволяет управлять направлением реакции, как можно видеть на примере бромирования 1,8-бис(диметиламино)нафталина:



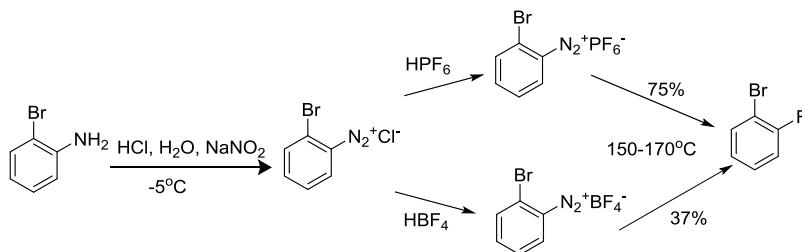
Реакция *Зандмейера* позволяет вводить галоген (хлор, бром, йод) путем замещения диазогруппы $-\text{N}_2\text{X}$. Хлор- и бромзамещенные арены получают путем взаимодействия соли диазония **23** с соответствующим галогенидом меди (I) в присутствии соответствующей галогеноводородной кислоты [3].



Ароматические йодпроизводные соединения получают из соли диазония просто добавлением иодида калия или натрия.



Фторарены обычно получают по реакции Шимана. Для этого сначала из амина получают сравнительно устойчивый тетрафторборат диазония, который при пиролизе (150–170 °С) разлагается до соответствующего фторпроизводного. Усовершенствование метода Шимана состоит в использовании гексафторфосфатов вместо тетрафторборатов диазония. Эти соли менее растворимы и могут быть получены с более высокими выходами. К тому же их пиролиз протекает лучше, давая фторарены с выходом 70–75 % вместо 37 % по Шиману [3].

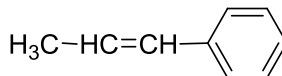
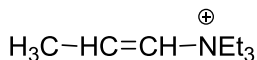


ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 3

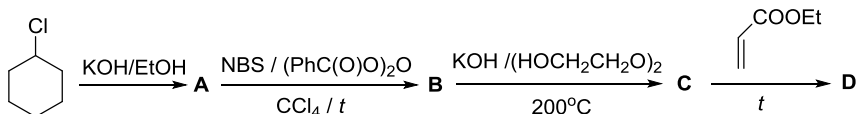
1. Какие продукты образуются при присоединении

а) HCl,

б) ICl к указанным соединениям?



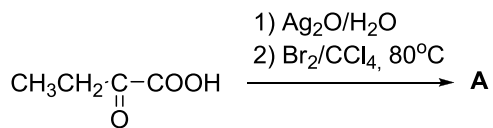
2. Расшифруйте цепочку реакций и назовите полученные вещества. К какому типу реакций относятся представленные превращения.



3. Из циклогексанона, используя только неорганические реагенты, получите бромциклогексан.

4. Исходя из метилениклопентана и любых необходимых реагентов, получите 3-метилениклопентен-1. Что образуется в результате присоединения к нему хлористого водорода?

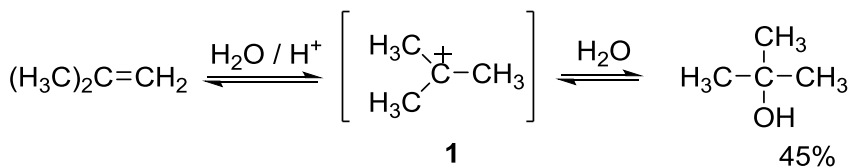
5. Назовите соединение **A**, которое образуется в результате реакции Хундликера? Распишите механизм реакции.



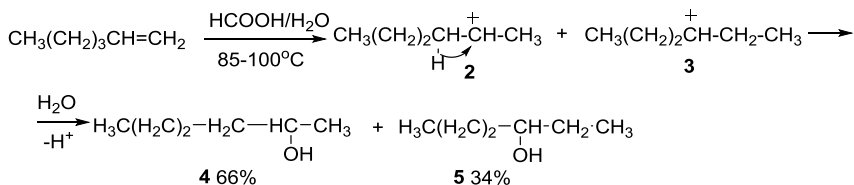
ГЛАВА 4 СИНТЕЗ СПИРТОВ

4.1. Гидратация алкенов

Присоединение воды к алкену в кислой среде протекает в соответствии с правилом Марковникова. Предполагается, что в качестве промежуточной частицы образуется карбокатион, типа **1**. Легкость получения спиртов убывает в ряду *трет>втор>перв*. Однако в лабораторной практике такой способ получения третичных спиртов нашел ограниченное применение. Дело в том, что реакция в этом случае обратима и выходы обычно невысокие.



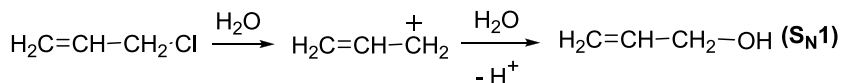
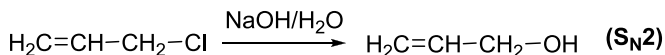
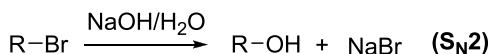
При получении вторичных спиртов процесс часто осложняется перегруппировками. Например, при кислотной гидратации гексена-1 образуется карбокатион **2**, который в результате гидридного сдвига частично перегруппировывается в катион **3**. В результате в продуктах реакции оказывается два изомерных спирта **4** и **5**.



4.2. Гидролиз алкил- и аллилгалогенидов

Реакционная способность галогенпроизводных уменьшается в ряду $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$. Гидролиз первичных алкилгалогенидов в растворе водной щелочи протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$. В таких условиях механизмы $\text{S}_{\text{N}}1$ и $\text{E}2$ практически не реализуются, благодаря чему в реакционной смеси отсутствуют

побочные продукты. В то же время гидролиз аллилгалогенидов может быть осуществлен двумя способами, по механизму S_N1 и S_N2 .

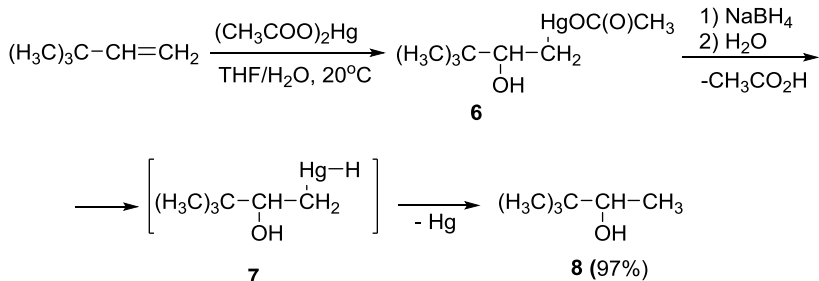


4.3. Гидроксимеркурирование-демеркурирование алкенов

Этот метод имеет ряд важных преимуществ перед реакцией кислотного гидролиза:

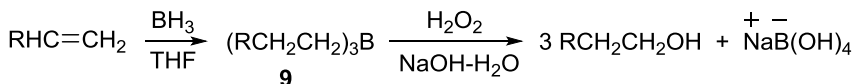
- лучшие выходы, близкие к количественным;
- отсутствие перегруппировок и, как следствие, отсутствие побочных продуктов;
- строгая ориентация по правилу Марковникова.

Реакция гидроксимеркурирования-демеркурирования алкенов является суммарно двухстадийным процессом и в конечном итоге представляет собой региоспецифичную гидратацию алкена по правилу Марковникова в исключительно мягких условиях. На первой стадии ацетат ртути в очень мягких условиях при 20 °С присоединяется к алкену в водном тетрагидрофуране (ТГФ) или в водной уксусной кислоте с образованием ртуторганического соединения **6**. Присоединение ацетата ртути по двойной связи протекает региоспецифично, в строгом соответствии с правилом Марковникова, т. е. частица $CH_3CO_2Hg^+$ присоединяется к наименее замещенному атому углерода. Далее связь $Hg-OC(O)CH_3$ в **6** легко расщепляется под действием боргидрида натрия $NaBH_4$ с образованием нестабильного интермедиата алкилртути **7**. Предполагается, что последующее восстановительное элиминирование ртути протекает по радикальному механизму с образованием новой C-H связи, давая спирт **8**. Алкены-1 более реакционноспособны по отношению к ацетату ртути по сравнению с алкенами, в которых двойная связь находится внутри углеродной цепи.

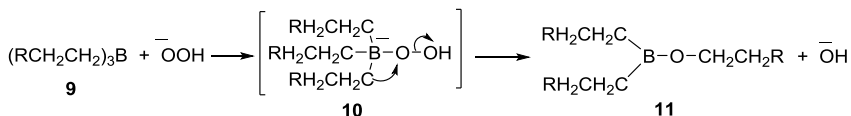


4.4. Гидроборирование алкенов

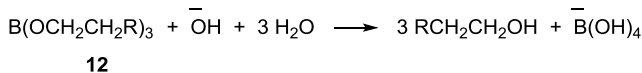
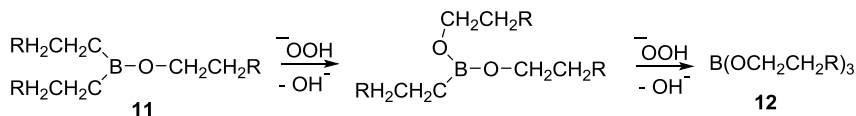
Более интересные и разнообразные синтетические возможности открываются при расщеплении триалкилборанов **9** перекисью водорода в щелочной среде с образованием спиртов. Эту реакцию тоже можно представить как гидратацию алкена, но протекающую против правила Марковникова. Для ациклических монозамещенных алкенов эта реакция дает уникальную возможность синтеза первичных спиртов с суммарным выходом 80–95 %.



Для окислительного расщепления триалкилборанов **9** в щелочной среде был предложен следующий механизм. Сначала гидропероксид-ион присоединяется к электродефицитному атому бора в **9**. Образующийся при этом анионный боратный интермедиат **10** претерпевает перегруппировку с потерей гидроксид-иона. Движущей силой этой перегруппировки является образование более прочной связи В-О вместо менее прочной связи В-С.

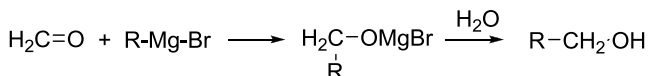


Интермедиат **11** подвергается дальнейшему окислительному расщеплению до эфира борной кислоты (триалкилбората) **12**, который в щелочной среде гидролизуется до спирта и борат-аниона.

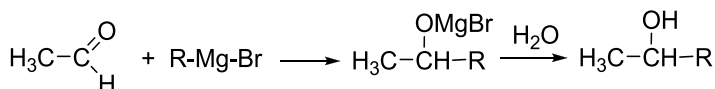


4.5. Реакции металлорганических соединений с карбонильными соединениями

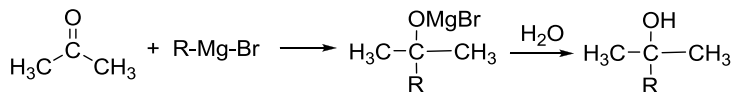
а) Получение первичных спиртов из формальдегида (увеличение углерод-углеродной цепи на один атом):



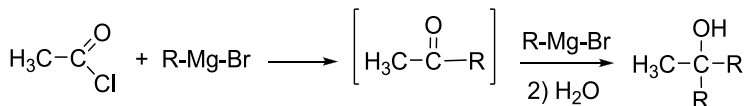
б) Получение вторичных спиртов из альдегидов:



в) Получение третичных спиртов из кетонов:



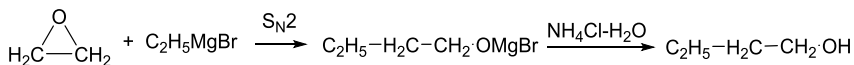
г) Получение третичных спиртов из сложных эфиров, ацилгалогенидов и ангидридов:



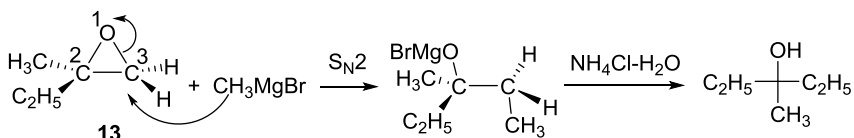
4.6. Взаимодействие металлорганических соединений с оксиранами

Благодаря особенностям молекулярной структуры, окись этилена является весьма реакционноспособным соединением и легко вступает в реакции присоединения с различными соединениями с раскрытием цикла и разрывом связи С–О. Реакция оксиранов с металлорганическими соединениями относится к нуклеофильному замещению S_N2-типа. Присоединение реактива

Гриньярак окиси этилена приводит к образованию первичного спирта и увеличению углерод-углеродной цепи на два атома.

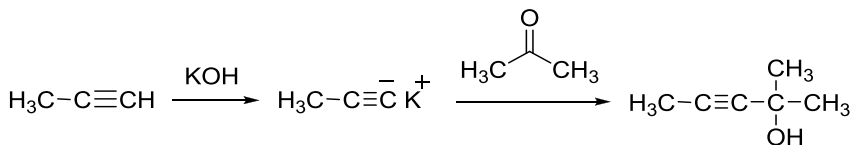


В случае несимметричного оксирана, как показано на примере (R)-2-метил-2-этилоксирана **13**, алкильная группа реактива Гриньяра присоединяется к наименее замещенному атому углерода. Это связано с +I-эффектом алкильных группы, которые уменьшают положительный заряд на атоме C², в то время как атом C³ остается более электрофильным.

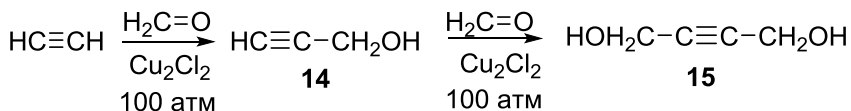


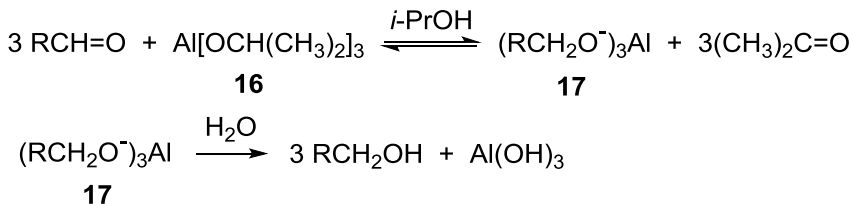
4.7. Этилирование карбонильных соединений

Важным методом получения ацетиленовых спиртов является реакция Фаворского. В реакцию вступают терминальные алкины (берутся в большом избытке) в присутствии оснований с альдегидами (чаще всего формальдегид) или кетонами. Механизм данной реакции связан с нуклеофильным присоединением ацетиленид-иона по карбонильной группе.

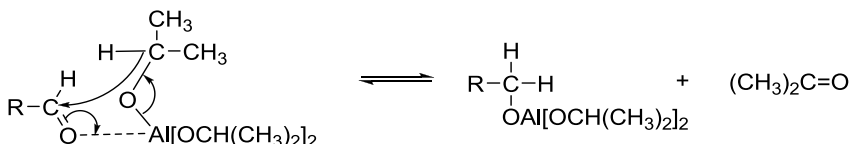


В 1925 г. Реппе разработал промышленный способ присоединения ацетилена к формальдегиду на основе реакции Фаворского. При высоком давлении, порядка 100 атм, в присутствии ацетиленида меди происходит присоединение ацетилена к формальдегиду с образованием двух важных продуктов – пропаргилового спирта **14** и бутин-2-диола-1,4 **15**.

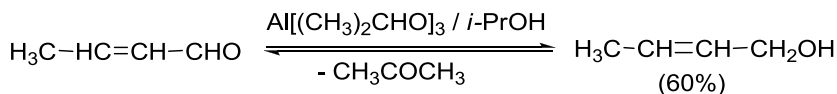




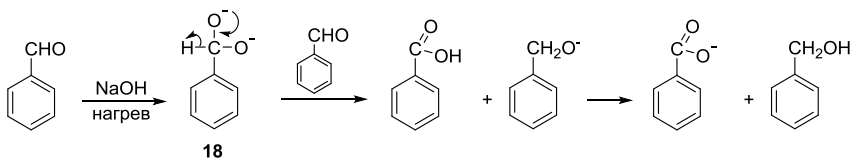
Алкоголяты алюминия значительно менее полярны, чем алкоголяты щелочных металлов. Связь алюминий-кислород близка к ковалентной. Механизм восстановления включает ассоциацию карбонильного кислорода с алюминием и дальнейший перенос гидрид-иона в циклическом переходном комплексе, как показано на схеме:



Применение изопропилата алюминия позволяет сдвигать равновесие реакции вправо за счет удаления образующегося ацетона путем отгонки. Важно подчеркнуть, что двойные C=C-связи при этом не затрагиваются.

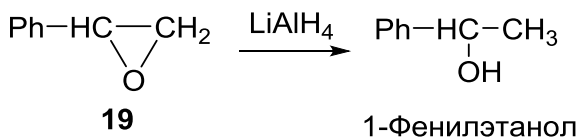


Для альдегидов, в которых отсутствуют α -водородные атомы, характерна *реакция Канницаро*. Это окислительно-восстановительное диспропорционирование в присутствии сильного основания. Первой стадией является обратимое присоединение гидроксид-иона к карбонильной группе. Образующийся алкоголятный дианион **18** может выступать в качестве источника гидрид-иона (подобно изопропилату алюминия) и восстанавливать другую молекулу карбонильного соединения до спирта. В случае бензальдегида образуется бензойная кислота и бензиловый спирт.

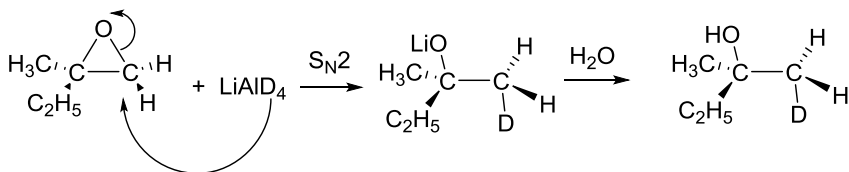


4.9. Восстановление оксиранов

Восстановление этиленоксида или его производных идет по механизму S_N2 с раскрытием оксиранового цикла и может приводить к образованию первичного или вторичного спирта. Однако восстановление гидридами металлов, например с алюмогидридом лития, приводит к одноатомному вторичному спирту. При этом нуклеофил (гидрид-ион) присоединяется к наименее замещенному атому углерода, как это показано на примере 2-фенилоксирана **19**.

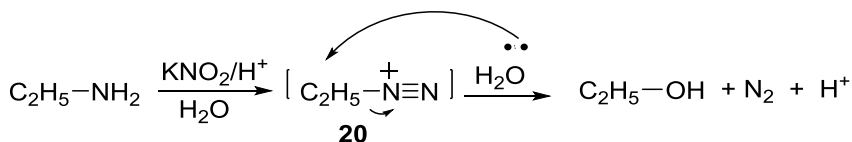


В качестве доказательства такого механизма был использован дейтерированный алюмогидрид лития в реакции с 2-метил-2-этилоксираном.



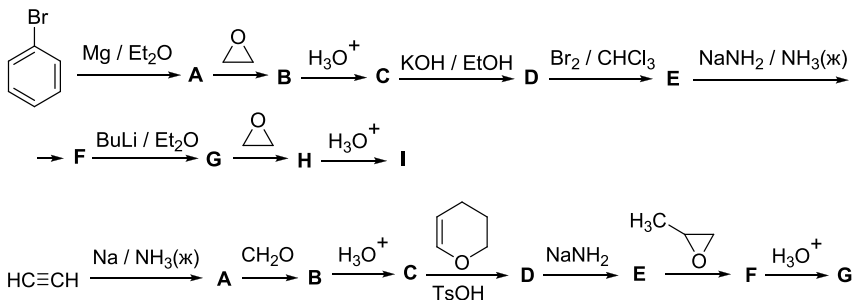
4.10. Диазотирование первичных алкиламинов

Первичные алифатические спирты можно получать реакцией алкиламинов с азотистой кислотой. Образующиеся алкилдиазониевые соли **20** спонтанно разлагаются с выделением азота, а промежуточный карбокатион взаимодействует с водой, превращаясь в спирт.



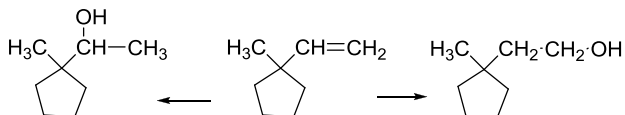
ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 4

1. Расшифруйте цепочки реакций и назовите полученные вещества. К какому типу реакций относятся представленные превращения.



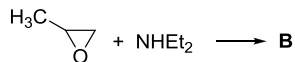
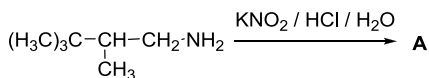
2. Исходя из бензальдегида, окиси этилена и любых неорганических реагентов получите 3-фенилпропанол-1.

3. Как осуществить следующие превращения? [10]



4. Исходя из пропена и других неорганических реагентов получите 2-метилпентанол-2 [6].

5. Приведите структуру соединений **A** и **B**, а также механизм их образования.



ГЛАВА 5

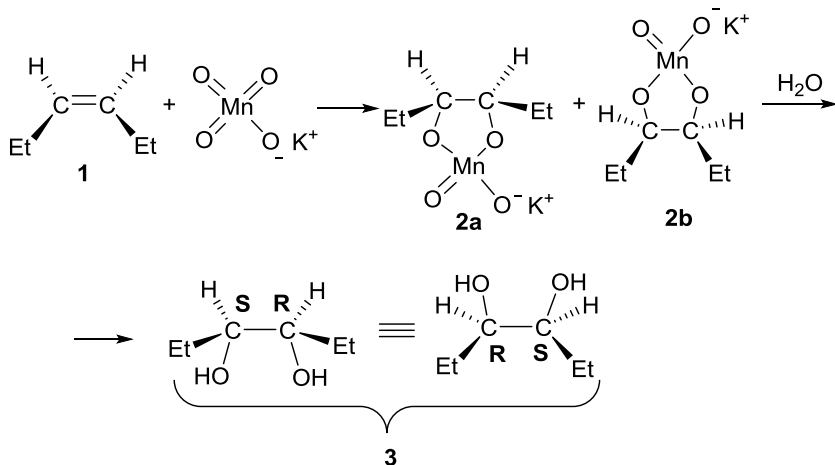
СИНТЕЗ ГЛИКОЛЕЙ(1,2-ДИОЛОВ)

Гликоль – это общее название для двухатомных спиртов. Мы остановимся только на синтезе 1,2-гликолей (1,2-диолов), в которых ОН-группы расположены у соседних атомов углерода.

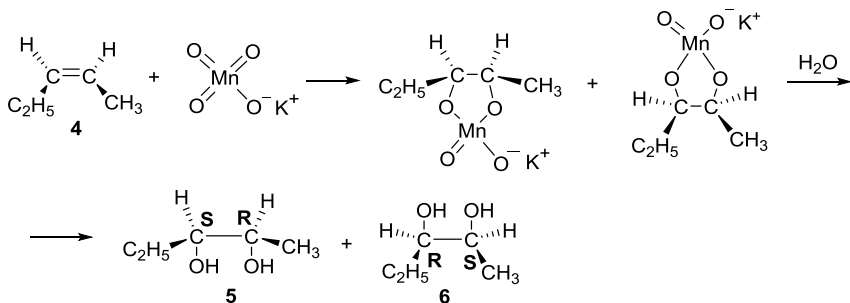
5.1. Окисление алкенов

Русский химик Е. Е. Вагнер в 1898 г. открыл реакцию окисления алкенов до 1,2-гликолей. Для того чтобы, по возможности, избежать дальнейшего расщепления гликолей, необходимо тщательно контролировать условия реакции. Выходы гликолей при этом обычно невелики (30–60 %). Наилучшие результаты достигаются при гидроксировании алкенов в нейтральной или слабощелочной среде (pH~8÷9) при 0–5 °С разбавленным 1-процентным водным раствором KMnO_4 при комнатной температуре. Гидроксирование протекает стереоспецифично через *цис*-присоединение, с промежуточным образованием сложных циклических эфиров **2a**, **b**. Поскольку алкен имеет плоское строение, атака перманганатом калия может быть осуществлена с обеих сторон относительно плоскости двойной связи. Поэтому образуется смеси различных изомеров.

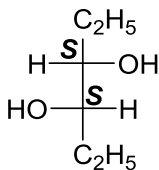
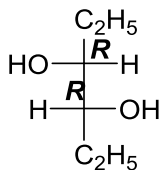
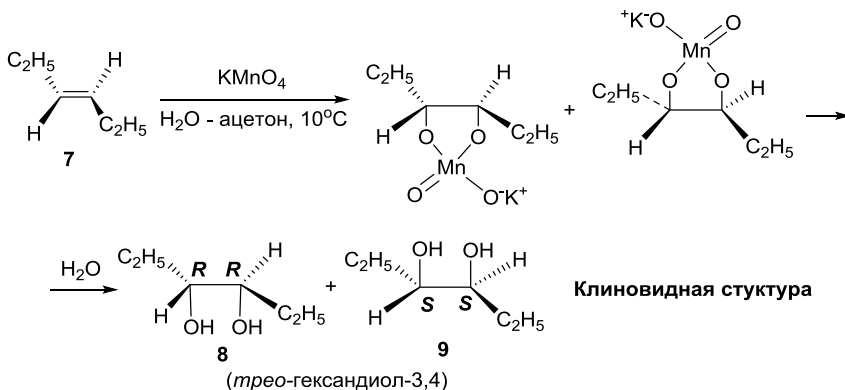
В случае *цис*-гексена-3 **1** образуется только одна *мезо*-форма, (3R,4S)-гексан-3,4-диол **3**, так как молекула симметрична [12].



В случае несимметричного *цис*-пентена-2 **4** образуется смесь двух *мезо*-форм (2*R*,3*S*)-**5** и (2*S*,3*R*)-пентан-2,3-диол **6**, которые относятся друг к другу, как предмет и его зеркальное отражение.



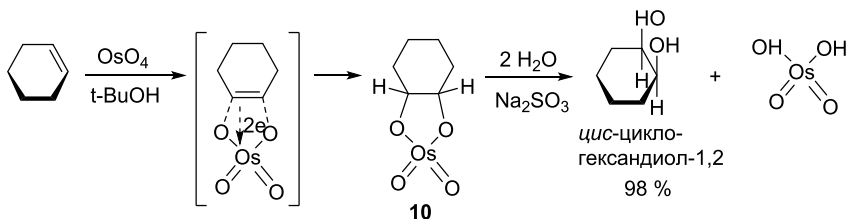
Для *транс*-гексена-3 **7** образуется рацемическая форма гександиола-3,4 ((*R,R*)- **8** и (*S,S*)- **9** изомеры).



Проекция Фишера

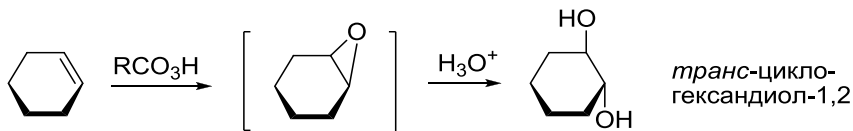
Реакция легко контролируется визуально, поскольку при образовании гликоля исчезает розовая окраска перманганата и образуется осадок оксида марганца, MnO_2 . Поэтому реакция Вагнера может быть использована как качественная реакция на наличие в молекуле кратной связи.

Другой метод *син*-гидроксилирования алкенов под действием оксида осмия (VIII) OsO_4 был предложен Р. Криге в 1936 г. Тетраоксид осмия представляет собой бесцветное, летучее, кристаллическое вещество. Тетраоксид осмия очень дорогой и труднодоступный реагент, к тому же он токсичен. Поэтому оксид осмия (VIII) используется в синтезе малых количеств труднодоступных веществ с целью получения наиболее высокого выхода диола. При взаимодействии тетраоксида осмия с алкенами в эфире или диоксане образуется черный осадок циклического эфира осмиевой кислоты – осмат **10**, который легко может быть изолирован в индивидуальном виде. Разложение осматов до вицинальных гликолей достигается действием водного раствора гидросульфита натрия или сероводорода.

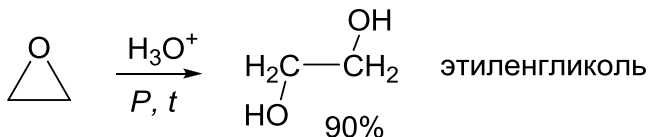


5.2. Гидратация эпоксидов

Оксиран, образующийся из алкена и надкислоты (реакция Прилежаева) легко расщепляется подкисленной водой, давая *транс*-диол.



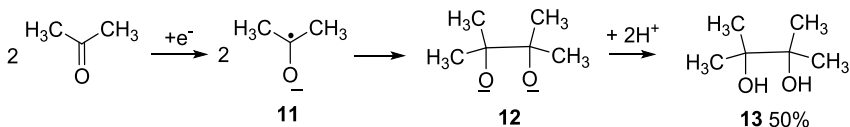
Например, в промышленности путем гидратации оксида этилена получают этиленгликоль. Реакцию проводят при 10 атм и 190–200 °С или при 1 атм и 50–100 °С в присутствии серной или ортофосфорной кислоты, достигая 90 % выхода.



Этиленгликоль нашел широкое применение в технике: как компонент автомобильных тормозных жидкостей; как теплоноситель в системах отопления, в основном, частных домов; в производстве целлофана, полиуретанов и других полимеров; в органическом синтезе в качестве высокотемпературного растворителя и для защиты карбонильной группы.

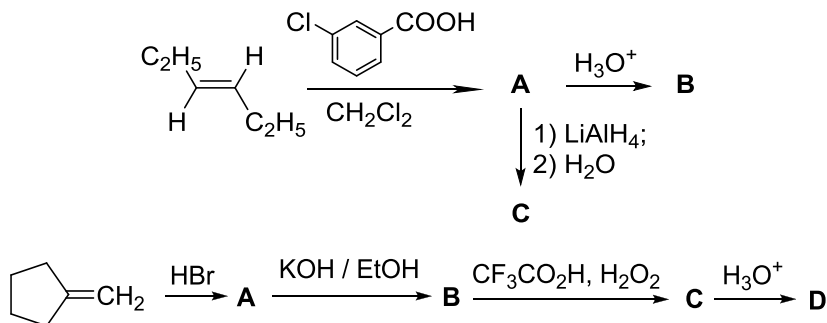
5.3. Пинаконовое восстановление

Классическим методом получения симметричных диолов является восстановительная димеризация кетонов. Реакция осуществляется при действии на кетон амальгамированного магния или алюминия в апротонных неполярных растворителях, типа бензола. На первой стадии кетон одноэлектронно восстанавливается металлом, до анион-радикала **11**. Димеризация двух таких анион-радикалов приводит к алкоколяту 1,2-диола **12**, а далее при подкислении образуется диол **13**, который имеет тривиальное название пинакон. Поэтому данная реакция получила название *пинаконовое восстановление*.

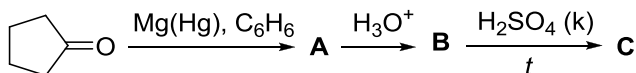
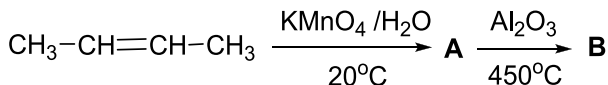
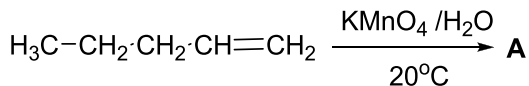


ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 5

1. Расшифруйте цепочки реакции, назовите продукты, учитывая стереохимический результат.



2. Расшифруйте цепочки реакций и назовите полученные вещества. К какому типу реакций относятся представленные превращения?



3. Из пропанола-1 получите изомерные пропандиолы [6].

4. Исходя из *цис*-стильбена (*цис*-1,2-дифенилэтилен) получите *мезо*- и *d,l*-формы 1,2-дифенилэтан-1,2-диола. Приведите проекции Фишера, дайте *R,S*-обозначения асимметрическим центрам [10].

5. Из пропилена и других необходимых реагентов получите 1-монопропаргиловый эфир глицерина А [10].

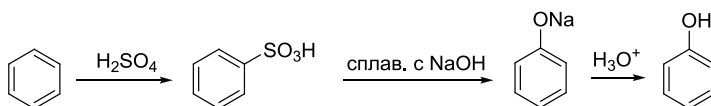
ГЛАВА 6

СИНТЕЗ ФЕНОЛОВ

Значительные количества фенолов и крезолов выделяют из каменно-угольной смолы. Сам фенол используется в промышленности в таких больших количествах, что оказываются необходимыми и другие синтетические методы синтеза. Прямое окисление бензола не дает хорошего результата, поскольку сам фенол окисляется гораздо легче.

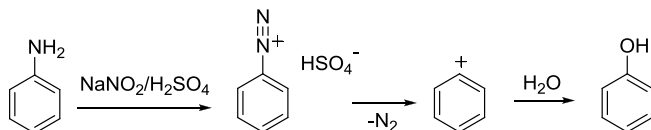
6.1. Щелочное плавление солей сульфокислот

Для получения фенола в лаборатории бензол сульфуют, а затем сульфогруппу нуклеофильно замещают на OH-группу путем сплавления со щелочью. Максимальные выходы обычно получают при температурах 200–350 °С. Реакция протекает по механизму $S_N2Ar(AE)$.



6.2. Гидролиз солей диазония

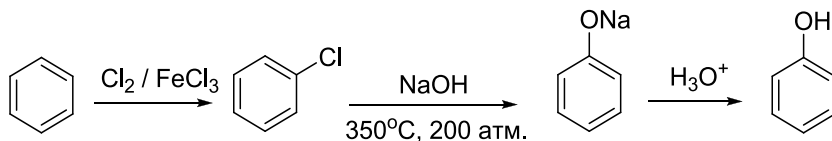
Это также лабораторный способ получения фенолов. Первичные амины диазотируют, переводя их в соль диазония, которая при незначительном нагреве теряет молекулу азота, превращаясь в арильный катион. Таким образом, реакция протекает по механизму S_N1Ar . Последний быстро присоединяет молекулу воды, давая фенол. При проведении реакции следует избегать всех анионов с высокой нуклеофильностью, чтобы к арилкарбониевому иону присоединялась только вода.



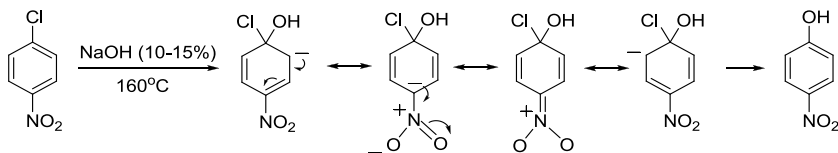
6.3. Замещение галогена в ароматических соединениях

Путем электрофильного ароматического замещения бензол легко превращают в хлорбензол. Последующий гидролиз хлорбензола, без его предварительного выделения, концентрированным раствором щелочи (NaOH)

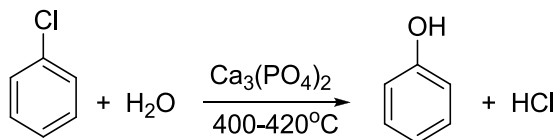
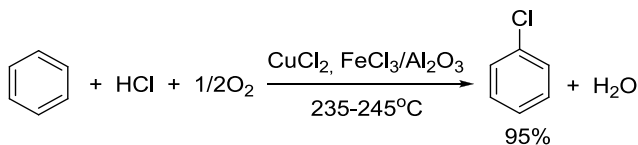
протекает в жестких условиях и приводит к образованию фенола. Реакцию проводят с использованием медного или силикатного катализатора при 350 °C и давлении 200 атм. Такой способ замещения хлора впервые был предложен в 1928 г. фирмой *Dow Chemical*, откуда этот метод и получил название «Дау»-процесса. Позже, с использованием меченых атомов, было установлено, что реакция идет по смешанному механизму $S_N2Ar(AE)$ и $S_N2Ar(EA)$, с преобладанием последнего.



В активированных галогенаренах, содержащих наряду с галогеном нитрогруппу в *o*- и *n*-положениях, замещение галогена протекает в более мягких условиях. Так, гидролиз *n*-нитрохлорбензола уже проводят при нормальном атмосферном давлении, разбавленным раствором щелочи при 160 °C. Это можно объяснить электроноакцепторным влиянием нитрогруппы, которая оттягивает на себя электронную плотность бензольного кольца и таким образом участвует в стабилизации σ -комплекса.



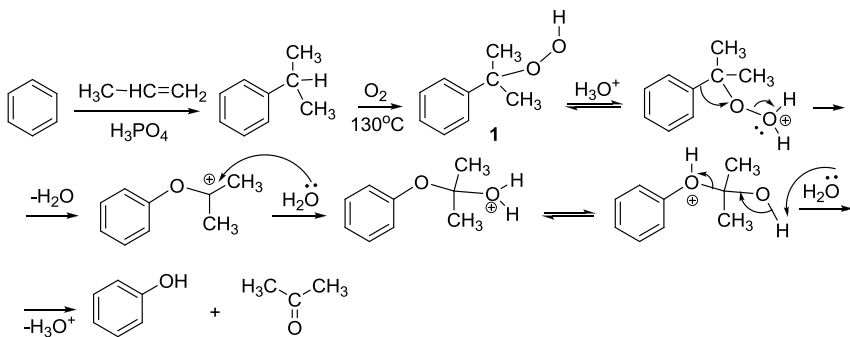
На сегодняшний день значение этого процесса снизилось в связи с разработкой более экономичного способа, который получил название «*процесс Рашига*» – это высокотемпературное жидкофазное хлорирование бензола действием соляной кислоты и кислорода. На первой стадии бензол подвергается окислительному хлорированию действием хлористого водорода и воздуха над катализатором, состоящим из хлоридов меди и железа на окиси алюминия. Затем, не выделяя образовавшийся хлорбензол, его гидролизуют водяным паром. Вторую стадию *процесса Рашига* проводят при атмосферном давлении и 400–420 °C, используя в качестве катализатора $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.



В результате хлор и щелочь вообще не используются, что делает процесс экологически более безопасным. Недостатками «метода Рашига» являются высокие температуры, а также необходимость применения специального коррозионностойкого оборудования.

6.4. Кумольный способ (промышленный метод)

Более современный промышленный синтез фенола основан на окислении изопропилбензола кислородом воздуха до α, α -диметилбензилгидропероксида **1**. При его обработке водной серной кислотой при нагревании, наряду с фенолом образуется ацетон, что оказывается экономически весьма выгодно.

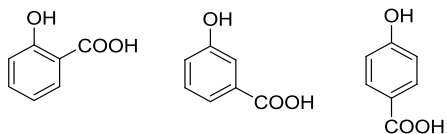


ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 6

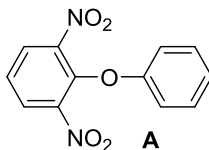
1. Исходя из бензола и других необходимых реагентов, получите *орто*-, *пара*- и *мета*-крезолы [6].

2. Исходя из бензола и других необходимых реагентов, получите 2,6-дихлоранизол.

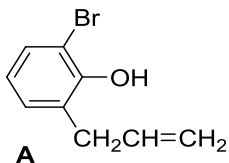
3. Исходя из бензола и других необходимых реагентов, получите изомерные гидроксibenзойные кислоты.



4. Исходя из бензола и неорганических реагентов, получите 2,6-динитродифениловый эфир **A** [10].



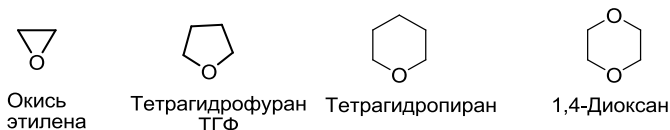
5. Предложите оптимальную схему получения 2-аллил-6-бромфенола **A**. [9]



ГЛАВА 7

СИНТЕЗ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

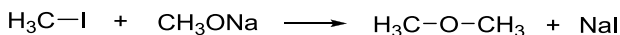
Простыми эфирами называют соединения общей формулы ROR'. Широкое применение находят циклические эфиры:



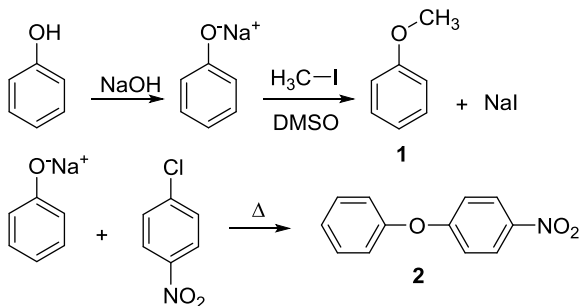
Простые эфиры химически довольно инертны, поскольку в их молекуле нет ни подвижного водорода, ни кратных связей, и поэтому они широко используются в качестве растворителей. Молекулы простых эфиров не могут образовывать водородные связи между собой, и поэтому они значительно более летучи, чем спирты с тем же числом атомов углерода.

7.1. Синтез Вильямсона

Это взаимодействие алкоголятов щелочных металлов с алкилгалогенидами, алкилсульфатами или алкилсульфонатами. Реакция пригодна только для первичных субстратов, так как идет по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения, S_N2. В случае вторичных и третичных субстратов преобладающим становится процесс элиминирования.



По методу Вильямсона можно получать и алкилфениловые эфиры **1**. Кроме того, фениловые эфиры, типа **2**, могут быть получены нуклеофильным ароматическим замещением S_N2Ar(AE) активированных акцепторными заместителями галогенаренов с помощью алкоксид- или фенолят-ионов.



$$\text{H}_2\text{SO}_4$$

Figure 1. The effect of the concentration of the H_2O_2 solution on the amount of the released H_2O from the H_2O_2 -loaded hydrogel. The amount of the released H_2O was measured by the weight difference of the hydrogel before and after the release. The concentration of the H_2O_2 solution was 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, and 1.0 wt. %.

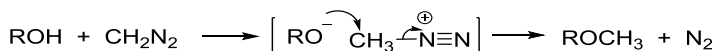

$$\text{H}_2\text{PO}_4^- \rightleftharpoons \text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+$$

Однако при взаимодействии третичного и первичного спирта можно по-

$$\text{H}_2\text{SO}_4 \text{ (conc)} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$$
$$\text{H}_2\text{PtCl}_4$$

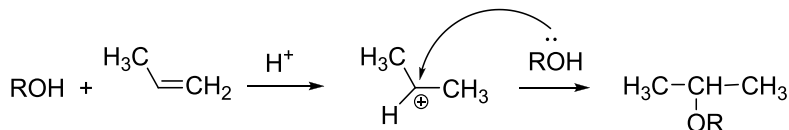
7.3. Метилирование спиртов диазометаном

Этот метод дает наилучшие результаты в случае незатрудненных первичных и вторичных спиртов. Реакция протекает в присутствии кислотного катализатора, типа HBF_4 или BF_3 (кислоты с нуклеофильными анионами не применимы) и происходит, по-видимому, с промежуточным образованием иона метилдiazония CH_3N_2^+ .

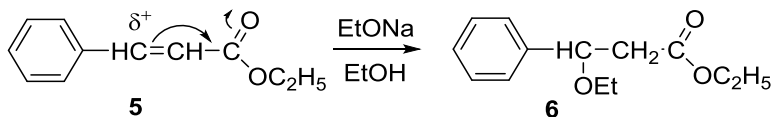


7.4. Присоединение спиртов к алкенам

Реакция идет аналогично гидратации алкенов и катализируется сильными, но слабонуклеофильными кислотами.

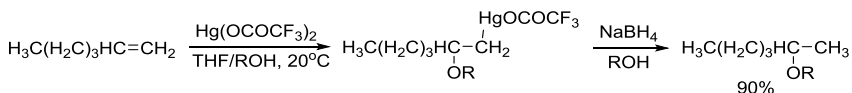


Реакция облегчается, если при двойной связи содержится электроноакцепторный заместитель. В этом случае алкоксид-ион атакует углеродный атом с пониженной электронной плотностью. Например, в случае этил-3-фенилакрилата **5** этоксид-ион присоединяется к β -углеродному атому с образованием эфира **6**.

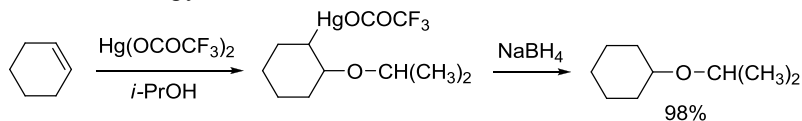


7.5. Оксимеркурирование-демеркурирование алкенов

Эта реакция аналогична процессу гидроксимеркурирования алкенов, за исключением того, что проводят ее не в водном ТГФ, а в спиртовом. При получении простых эфиров более эффективным оказывается применение трифторацетата ртути, вместо ацетата ртути.



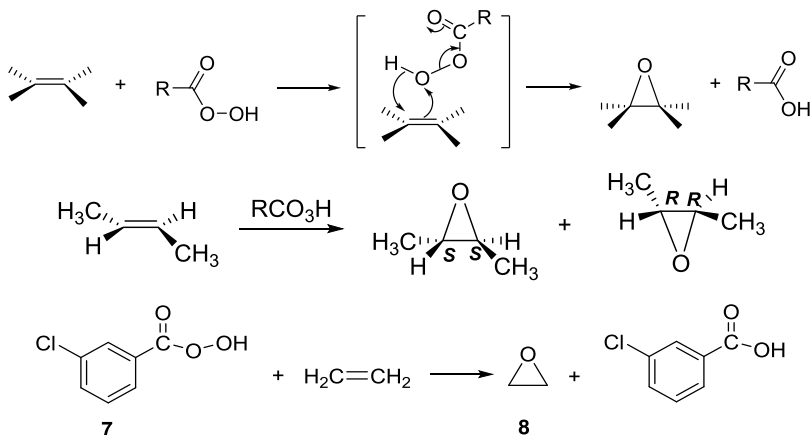
Следует отметить, что нет никакой необходимости в выделении ртуть-органического соединения. Оба процесса могут быть проведены непосредственно один за другим.



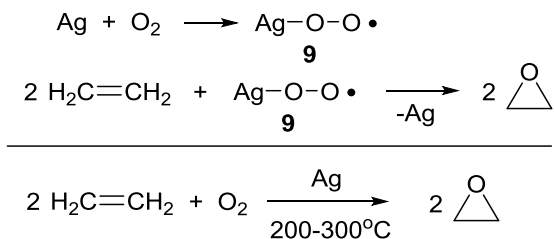
7.6. Получение эпоксидов

Эпоксиды (оксираны) относятся к трехчленным циклическим простым эфирам и широко используются в органическом синтезе. Простейший оксиран обычно называют окисью этилена **8**. Вследствие напряженности трехчленного цикла оксираны обладают высокой реакционной способностью, а их реакции сопровождаются раскрытием цикла.

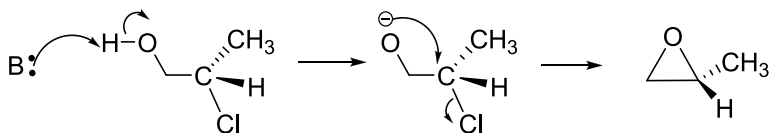
Основным методом синтеза оксиранов является селективное окисление алкенов – эпоксидирование. В лабораторной практике используют реакцию *Прилежаева* – взаимодействие алкенов с пероксикарбоновыми кислотами в инертных неполярных растворителях. Для окисления алкенов в лабораторных условиях чаще всего используют *мета*-хлорпероксибензойную кислоту **7**. Согласованное образование двух новых связей кислород-углерод гарантирует, что стереохимия продукта будет соответствовать исходному алкену. Окисление алкена протекает с обеих сторон двойной связи и может приводить к рацемату, смеси стереоизомеров [12].



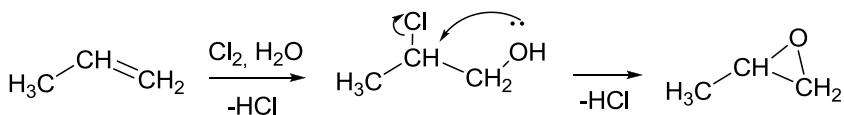
В промышленности окись этилена получают путем гетерогенного окисления кислородом над серебряным катализатором или реже используют другие переходные металлы (Pt, Pd, Au). Кислород быстро сорбируется на поверхности металла, после чего металл поставляет подвижные электроны и переводит кислород в ион радикал **9**. Последний быстро окисляет алкен до оксирана.



Другим общим методом синтеза эпоксидов является дегидрогалогенирование галогенгидринов под действием оснований (гидроксилнатрия, калия и др.). Этот способ был разработан Вюрцем в 1859 г., а по сути, реакция является внутримолекулярным вариантом синтеза Вильямсона.



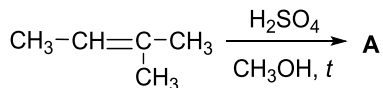
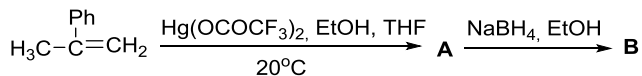
Данный метод синтеза эпоксидов используют и в промышленности благодаря доступности хлоргидринов, получаемых реакцией алкенов с хлором в присутствии воды.



ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 7

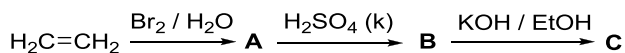
1. Исходя из пропилена и любых неорганических реагентов, получите диаллиловый эфир.

2. Расшифруйте цепочки реакций и назовите полученные вещества. К какому типу реакций относятся представленные превращения.

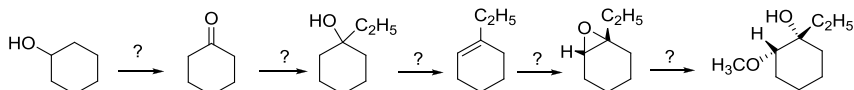
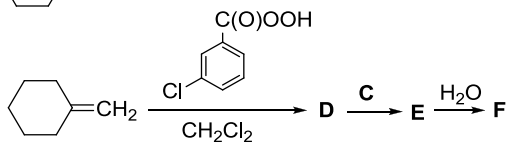
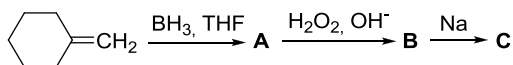


3. Превратите (S)-бутанол-2 в (R)- и (S)-2-метоксибутаны.

4. Исходя из этилена, получите дивиниловый эфир по схеме.



5. Расшифруйте схемы реакций.

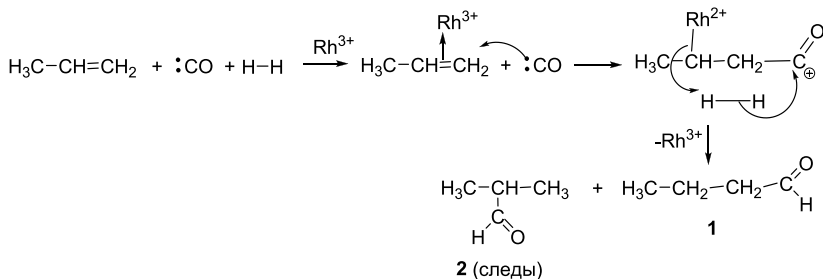


ГЛАВА 8

Альдегиды и кетоны относятся к классу карбонильных соединений. В зависимости от количества карбонильных групп альдегиды и кетоны подразделяются на монокарбонильные соединения, дикарбонильные и т. д.

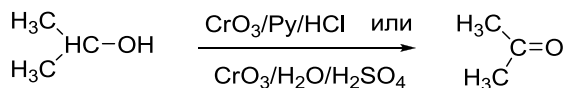
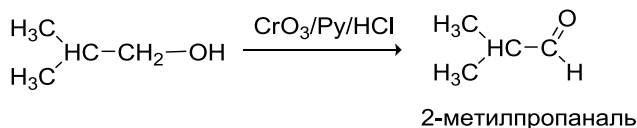
8.1. Гидроформилирование алкенов

Этот промышленный метод получения альдегидов приобретает все большее значение и масштаб. Он заключается в прямом введении карбонильной группы в алкены путем взаимодействия с оксидом углерода (II) и водородом. Реакция протекает в присутствии родиевого или кобальтового катализатора при повышенных температуре (100–170 °C) и давлении (2–30 МПа), давая в качестве основного продукта бутаналь **1**, наряду со следовым количеством 2-метилпропаналя **2**.

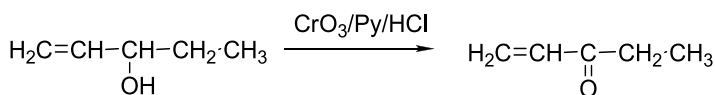


8.2. Окисление спиртов

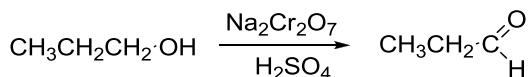
Окисление первичного спирта приводит к образованию альдегида, вторичные спирты дают кетон, а третичные спирты окислению не подвергаются. Окисление первичных спиртов в альдегиды требует мягких условий и тщательного контроля. С этой целью в качестве окислителей применяют комплексы хромового ангидрида, двуокись марганца или тетраацетат свинца в пиридине. В частности, для окисления первичных спиртов широко применяют пиридиния хлорхромат (реагент Кори, РСС) – $\text{CrO}_3/\text{Py}/\text{HCl}$, поскольку образующийся альдегид далее до кислоты не окисляется. В отличие от первичных спиртов, окисление вторичных спиртов можно проводить хромовым ангидридом и в кислой среде ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$).



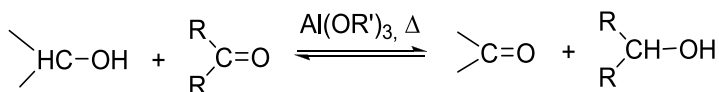
Для синтеза важно, что данный способ окисления не затрагивает двойные углерод-углеродные связи.



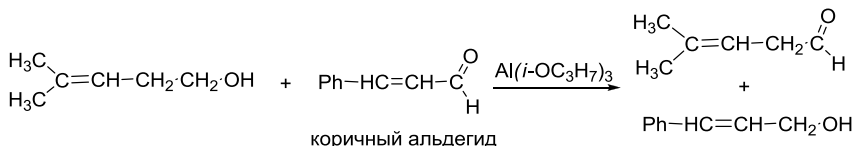
Окисление хромовой кислотой используется для получения летучих альдегидов, так как в этом случае дальнейшее окисление легко предотвращается путем отгонки продукта из реакционной смеси. Окисление осуществляется с помощью хромовой кислоты (H_2CrO_4), которую получают из бихромата натрия в сочетании с серной кислотой.



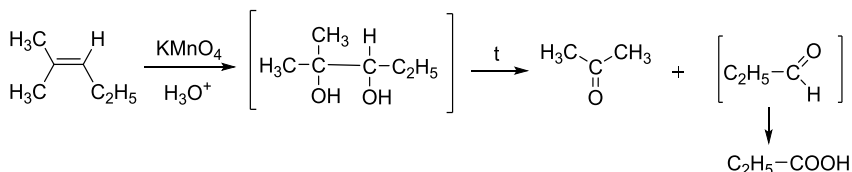
Окисление по *Оппенауэру* первичных и вторичных спиртов до карбонильных соединений осуществляется действием другого карбонильного соединения в присутствии алкоголята металла:



В качестве катализаторов используют слабоосновные алкоголяты, такие как изопропилат или *трет*-бутилат алюминия в бензольном или толуольном растворе. Двойные углерод-углеродные связи при этом не затрагиваются.

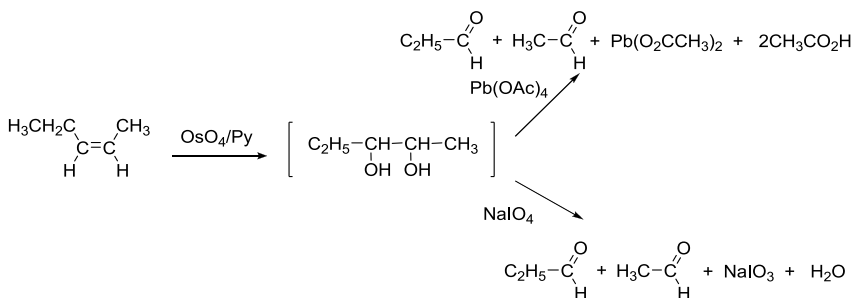


В 1888 г. *Вагнер* разработал способ энергичного окисления алкенов концентрированным раствором перманганата калия в кислой среде при нагревании. Реакция протекает через промежуточное образование 1,2-диола. Однако в этих условиях гликоль подвергается дальнейшему окислению с разрывом углерод-углеродной связи, образуя два карбонильных соединения. Если при расщеплении образуется альдегид, то он в ходе реакции окисляется до кислоты, поэтому данный метод имеет применение только для получения кетонов или карбоновых кислот.

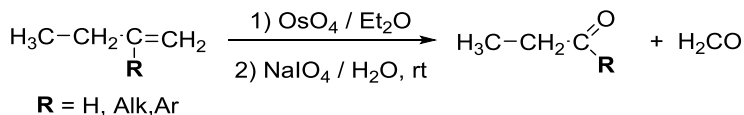


8.3. Окислительное расщепление гликолей

Альдегиды и кетоны во многих случаях могут быть получены по реакции *Криге* путем окисления алкенов оксидом осмия (VIII) до 1,2-диолов, с их последующим окислительным расщеплением действием тетраацетата свинца или периодата натрия. Реакция идет обычно с хорошими выходами, не требуя при этом выделения гликоля.

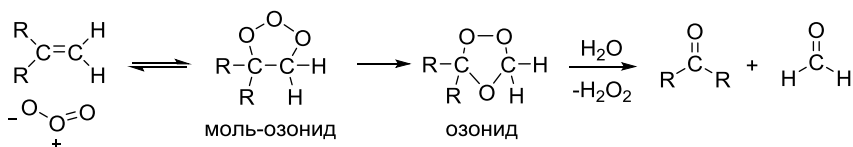


Если олефин содержит терминальную двойную углерод-углеродную связь, то при таком способе расщепления образуется карбонильное соединение и формальдегид. При R = H образуется альдегид, а если R = Alk, Ar, то кетон.

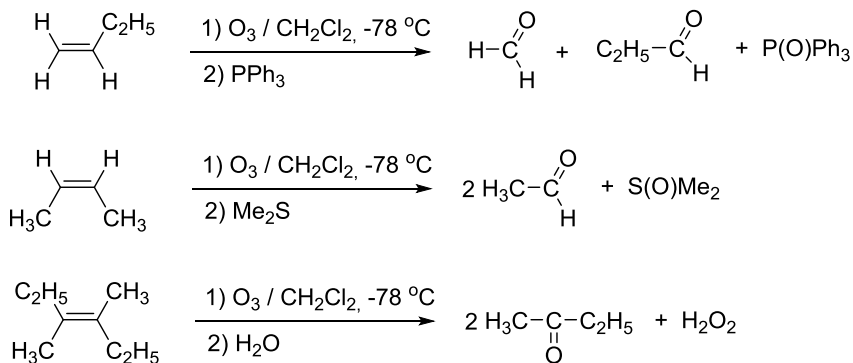


8.4. Озонолиз алкенов

Полагают, что реакция *озонолиза* включает три основные стадии. На первой стадии происходит 1,3-диполярное *цис*-присоединение озона по двойной связи, приводящее к неустойчивому продукту, называемому моль-озонидом, который далее перегруппировывается в озонид. Озониды взрывоопасны, поэтому не выделяются в чистом виде. Их разлагают, гидролизуя водой или восстанавливая цинком, диметилсульфидом, трифенилфосфином с образованием карбонильных соединений, которые, как правило, легко удается выделить.



При этом монозамещенный алкен, у которого при двойной связи имеется C-H связь дает альдегид. Если двойная связь алкилирована, то образуется кетон. В случае несимметричного алкена образуется смесь двух различных карбонильных соединений. Симметричный алкен дает при озонолизе только один продукт.

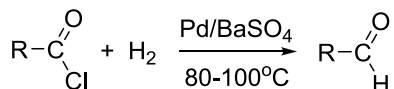


Если в ходе озонолиза нужно получить альдегид, то в этом случае проводить разложение моль-озонидов водой нежелательно, так как образующаяся перекись водорода может частично окислить полученный альдегид до кислоты.

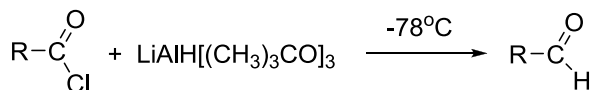
8.5. Восстановление хлорангидридов карбоновых кислот

Прямое восстановление карбоновых кислот для получения альдегидов не применимо, так как альдегиды восстанавливаются легче, чем соответствующие кислоты. Поэтому более широко используют восстановление их хлорангидридов.

Альдегиды можно получать по реакции Розенмунда – восстановлением хлорангидридов карбоновых кислот водородом на отравленном палладиевом катализаторе с выходом до 90 %. Скорость восстановления образующегося альдегида в спирт понижают с помощью отравления катализатора серой или сульфатом бария.

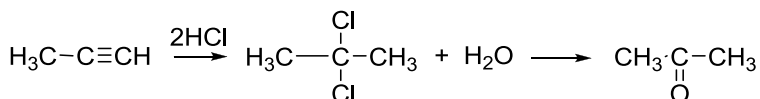
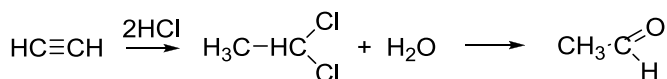


Одним из лучших методов восстановления хлорангидридов кислот является восстановление с помощью: три-*трет*-бутоксисилилгидрида лития, $\text{LiAlH}(\text{t-Bu-O})_3$ или диизопропилалюминийгидрида (ДИБАЛ-Н), $\text{AlH}(\text{i-Bu})_2$, при -78°C . Специфический восстановитель и низкая температура синтеза исключают дальнейшее восстановление альдегида до спирта.



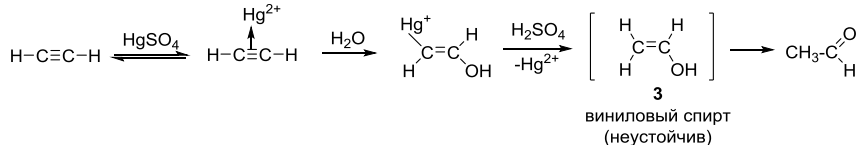
8.6. Гидролиз гем-дигалогеналканов

Гем-дигалогенпроизводные алканов под действием водных растворов щелочей гидролизуются с образованием соответствующих карбонильных соединений. Если атомы галогена связаны с первичным углеродным атомом, то образуются альдегиды, если со вторичным – образуются кетоны.

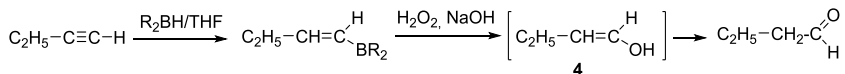


8.7. Гидратация алкинов

Вода присоединяется к ацетилену в присутствии серной кислоты и сульфата двухвалентной ртути.

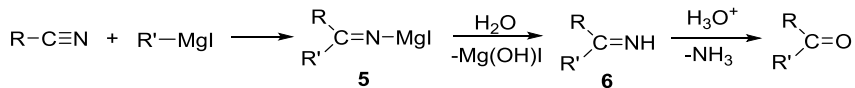


Продукт присоединения к ацетилену одной молекулы воды – виниловый спирт **3** – неустойчив и перегруппировывается в карбонильное соединение – ацетальдегид. Такое присоединение протекает согласно правилу Марковникова. Только из самого ацетилена можно получить альдегид, в остальных случаях всегда будет получаться кетон. Однако ход реакции можно изменить, если использовать боргидридный способ. Реакция гидроборирования терминальных алкинов подобна аналогичной реакции алкенов и протекает против правила Марковникова. В этом случае образуется неустойчивый енол **4**, который быстро перегруппировывается, давая именно альдегид.



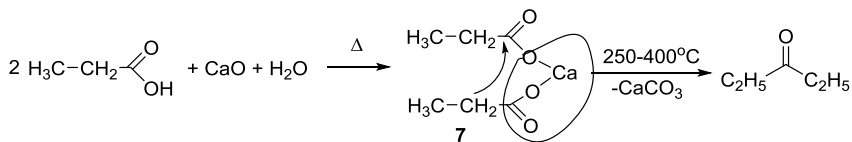
8.8. Взаимодействие нитрилов с реактивом Гриньяра

Присоединение реактивов Гриньяра к нитрилам дает магниевый иминат **5**, гидролизующийся через стадию имида **6** до кетона. Таким способом можно получать самые разнообразные кетоны.

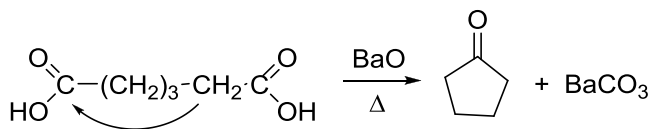


8.9. Термическое разложение Са- и Ва-солей карбоновых кислот

Кетоны могут быть получены термическим разложением кальциевых или бариевых солей одноосновных карбоновых кислот **7**. Для этого карбоновую кислоту нагревают с гидроксидом (оксидом) кальция или бария, получая соответственно кальциевую (бариевую) соль **7**, которая при нагревании до 250–400 °С декарбоксилируется в виде карбоната кальция (бария) и симметричного кетона.

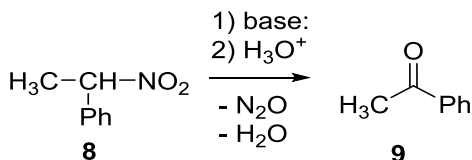


В случае дикарбоновых кислот такое декарбоксилирование приводит к образованию циклических кетонов. Например, нагревание адипиновой кислоты с оксидом бария при 200–250 °С позволяет получать с хорошим выходом циклопентанон.

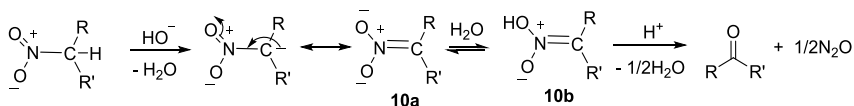


8.10. Реакция Нефа

Считается, что эта реакция открыта в 1894 г. химиком Джоном Нефом, который из нитроэтана с выходом 70 % получил ацетальдегид. Однако на самом деле Коновалов годом ранее реализовал эту же реакцию, получив кетон – ацетофенон **9** из (1-нитроэтил)бензола **8**.

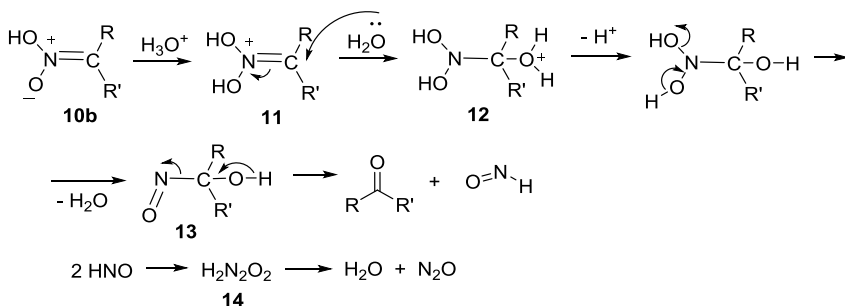


Реакция *Нефа* заключается в кислотном гидролизе ацильных форм нитросоединений **10a,b**. В нее могут вступать первичные и вторичные алифатические и алициклические нитросоединения, третичные же нитроалканы в реакцию Нефа не вступают. Причем первичные нитроалканы расщепляются до альдегидов, а вторичные до кетонов. Реакция Нефа позволяет получить карбонильные соединения с выходом до 80–85 %.



На первой стадии нитросоединение взаимодействует с водными или спиртовыми растворами оснований (гидроксид натрия, метилат натрия и т. д.),

переходя в таутомерную ацильную форму **10a,b**. Затем к реакционной массе прибавляют раствор минеральной кислоты (серной или соляной) до pH = 0,5–1. В результате действия кислотного раствора ацильная форма **10b** протонируется с образованием нитроновой кислоты **11**. Нуклеофильное присоединение к ней молекулы воды дает интермедиат **12**, который последовательно теряет протон и воду, превращаясь в 1-нитрозоалканол **13**. Полагают, что именно **13** имеет синюю окраску, которая наблюдается в ходе реакции. Этот промежуточный 1-нитрозоалканол **13** распадается на азотноватистую кислоту **14** – карбонильные соединения. Азотноватистая кислота **14** разлагается на воду и закись азота (I).

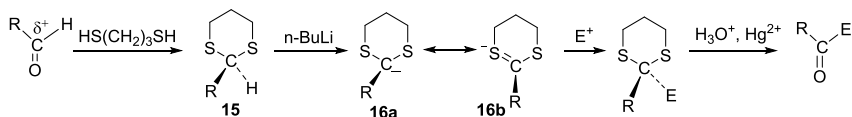


Надо заметить, что реакцию Нефа используют для синтеза альдегидов или кетонов, содержащих другие легко окисляемые функциональные группы.

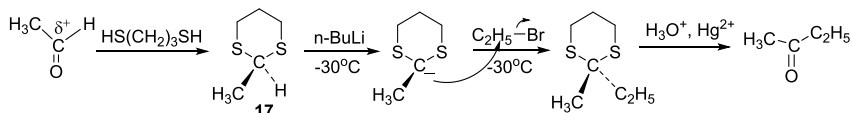
8.11. Дитиановый метод Кори-Зеебаха

Этот метод позволяет получать разнообразные карбонильные соединения, через стадию получения 1,3-дитиана из альдегида. В качестве исходного альдегида часто используют формальдегид. На первой стадии в присутствии кислоты Льюиса (BF_3) происходит взаимодействие альдегида с дитио-пропанолем-1,3 ($\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$) с образованием циклического бистиаоацетала **15**, который обладает заметной C-H-кислотностью ($\text{pK}_a \sim 31$). На второй стадии проводят металлизирование 1,3-дитианов при помощи сильного основания, типа $n\text{-BuLi}$, которое отрывает протон, давая стабилизированный анион дитиана **16a,b**. Полученное таким образом сопряженное основание **16** дважды стабилизировано за счет индукционного эффекта серы (акцептор). Нужно обратить внимание, что атом углерода в карбонильной группе исходного альдегида при этом меняет полярность, превращаясь из электрофильного центра

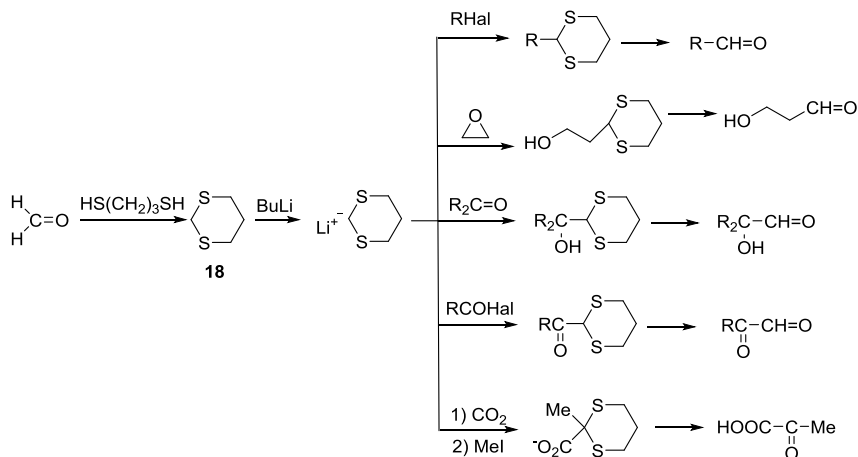
в нуклеофильный. Это позволяет присоединять к аниону дитиана **16** различные электрофильные реагенты, после чего дитиановая группа легко удаляется с помощью солей двухвалентной ртути.



В качестве электрофилов можно использовать алкилирующие, ацилирующие и другие реагенты. Например, из ацетальдегида, через 2-метил-1,3-дитиан **17** и последующее алкилирование бромистым этилом образуется кетон – бутанон-2.



Литиевые производные дитианов являются активными нуклеофилами, способными реагировать со всеми основными типами C-электрофилов.

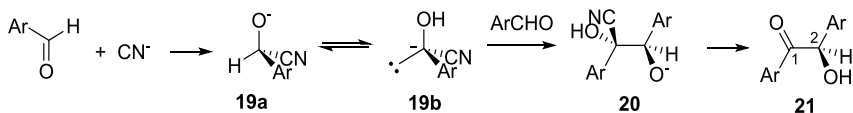


На схеме можно видеть, что исходя из формальдегида, будет получен 1,3-дитиан **18**, а на его основе представлены реакции алкилирования, оксисалкилирования, присоединение карбонильных соединений, ацилирования, карбоксилирования (указаны по порядку), конечными продуктами

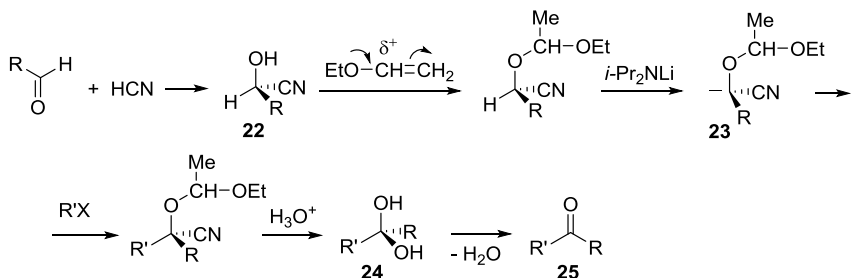
которых (после удаления дитиоацетальной группы) становятся альдегиды, α - и β -гидроксикарбонильные соединения, а также дикарбонильные соединения.

8.12. Метод Лепуорта-Шторка

Это реакция бензойной конденсации, катализируемой цианид-ионами. Ключевым моментом реакции является перенос протона от атома углерода к кислороду альдегидной группы в интермедиате **19a**. При этом карбонильный углерод, первоначально являющийся электрофильным центром, становится карбанионом **19b**, который далее сочетается со второй молекулой бензальдегида. В продукте конденсации **20** имеется хорошо уходящая цианогруппа, при отщеплении которой образуется α -оксикетоновое производное **21**.



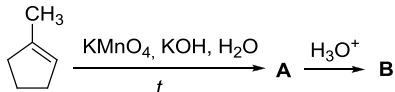
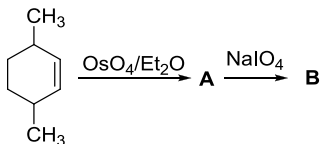
Впоследствии в 1970 г. Шторк модифицировал эту реакцию, превратив ее в общий метод алкилирования, позволяющий превращать альдегиды в кетоны. Гидроксигруппу циангидрина **22**, образующегося на первой стадии, защищают при помощи винилэтилового эфира. В этом случае сильное основание может отщеплять только протон при углеродном атоме. Образующийся при этом карбанион **23** далее алкилируют, а защитную группу удаляют кислотным гидролизом, получая *гем*-диол **24**, который быстро превращается в кетон **25** с отщеплением воды.



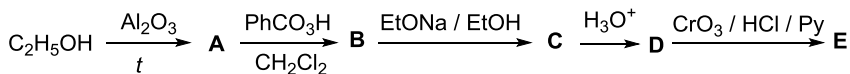
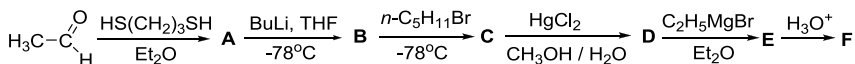
ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 8

1. Напишите реакцию озонлиза 1-фенилпропена и 1-метоксициклогексена. Назовите полученные вещества.

2. Дополните уравнение реакции и назовите полученные вещества.



3. Расшифруйте цепочку превращений, назовите конечный продукт.



4. Из этанола получите бутаналь и бутанон-2.

5. Альдегид $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{CHO}$ – половой аттрактант восковой бабочки. Предложите путь синтеза этого соединения из додеканолан- $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{OH}$.

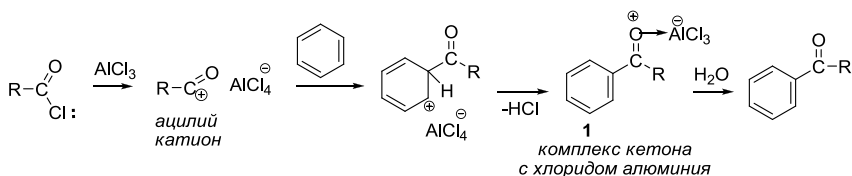
ГЛАВА 9

СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

Многие методы синтеза алифатических альдегидов и кетонов подходят и для синтеза ароматических производных. В частности, все восстановительные способы и некоторые окислительные реакции. Кроме этого, имеются и специальные методы для введения формильной или ацильной группы в ароматическое соединение.

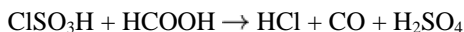
9.1. Ацилирование по Фриделю-Крафтсу

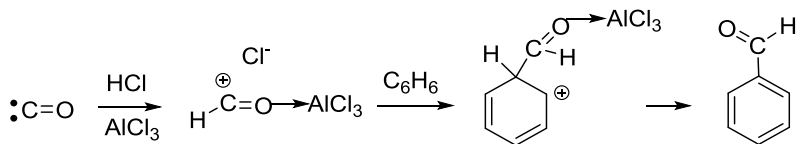
Наиболее распространенной реакцией С-ацилирования является открытая еще в XIX в. реакция *Фриделя-Крафтса*, протекающая по механизму электрофильного замещения в ароматическом ядре. В качестве ацилирующих агентов применяются ангидриды или хлорангидриды карбоновых кислот. Реакцию катализируют кислоты Льюиса, например, AlCl_3 , FeBr_3 , ZnCl_2 и др. Образующийся кетон достаточно сильное основание Льюиса, чтобы образовать устойчивый комплекс с AlCl_3 ¹. Это выводит хлорид алюминия из реакционной среды и вызывает необходимость применения более, чем эквиволярного количества кислоты Льюиса. Из комплекса кетон выделяют, разрушая его водой.



9.2. Реакция Гаттермана-Коха

Это формилирование ароматических соединений действием на них смеси CO и HCl в присутствии AlCl_3 . В лабораторных условиях эквиволярную смесь окиси углерода и HCl получают действием хлорсульфоновой кислоты на муравьиную кислоту:

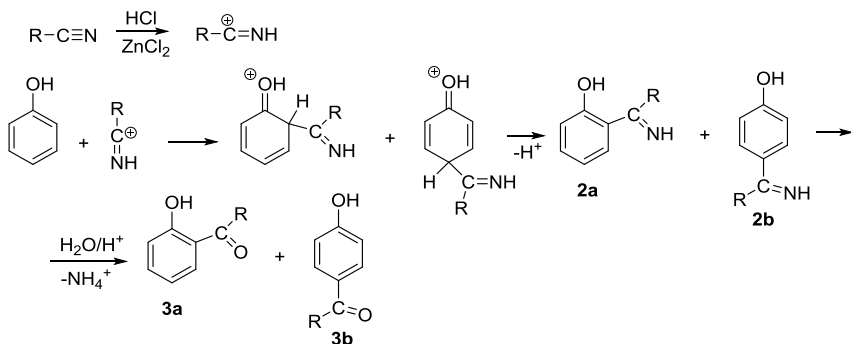




Данная реакция позволяет вводить в ароматическое ядро только одну формильную группу.

9.3. Реакция Губена-Гёша

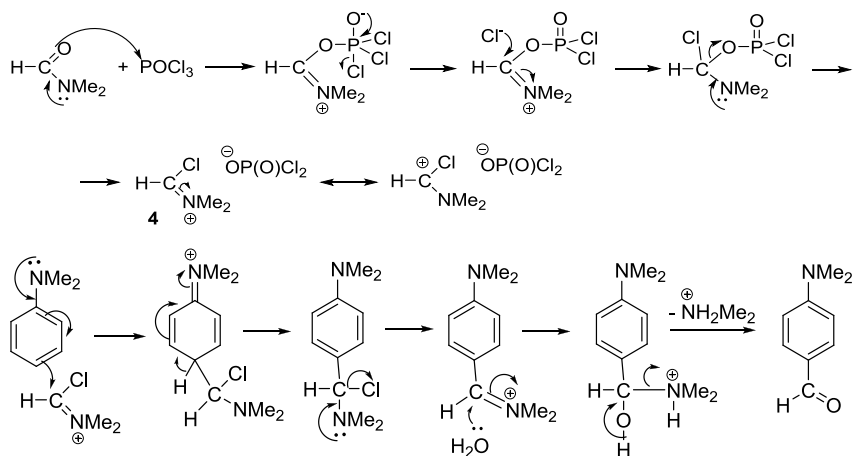
Это метод синтеза ароматических кетонов, который применим только для электроноизбыточных ароматических и гетероциклических соединений. Электрофильная частица генерируется из нитрила в присутствии кислоты Льюиса и хлороводорода. Реакция, идущая по механизму $\text{S}_{\text{E}}2\text{Ar}$, вначале дает смесь *орто*- и *пара*- кетиминов **2a,b**, которые далее гидролизуются до соответствующих кетонов **3a,b**. Данная реакция является обобщением реакции *Гаттермана-Коха*.



9.4. Формилирование по Вильсмайеру-Хааку

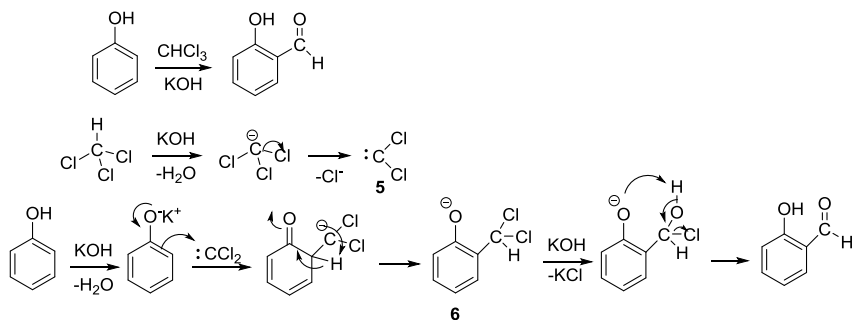
Реакция, открытая в 1927 г., используется для введения альдегидной группы в ароматическое кольцо, активированное диалкиламино-, гидрокси- или алкоксигруппой. Эту реакцию можно рассматривать как ацилирование, где роль катализатора – кислоты Льюиса – выполняет хлорокись фосфора POCl_3 . Хлориминиевую соль **4**, называемую реагентом Вильсмайера, обычно получают непосредственно перед синтезом и сразу используют, к тому же именно она служит электрофильным реагентом. При этом альдегидная группа

вступает преимущественно в *пара*-положение по отношению к активирующей группе.



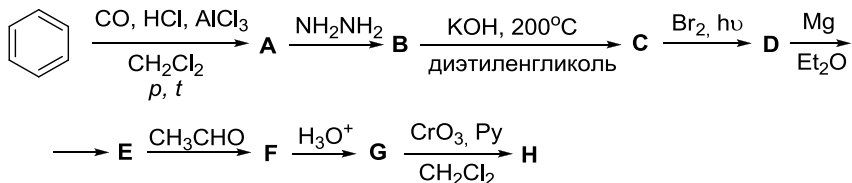
9.5. Реакция Реймера-Тимана

Это реакция формилирования фенолов действием хлороформа в щелочной среде. В отличие от реакции Вильсмайера-Хаака, протекает как *орто*-формилирование. В эту реакцию вступают алкил-, алкокси- и галогенфенолы. Ключевым интермедиатом реакции является дихлоркарбен **5**, образующийся при элиминировании хлороводорода из хлороформа. Дихлоркарбен **5** выступает в роли электрофила, взаимодействуя с *орто*-положением фенолят-иона, в результате чего образуется дихлорметилзамещенный фенол **6**. Щелочной гидролиз последнего приводит к салициловому альдегиду.

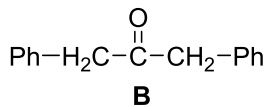
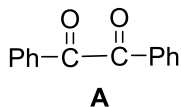


ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 9

- Исходя из 1-бромпропана и других необходимых реагентов предложите способ синтеза: ацетальдегида, пропаналя, бутаналя и пентаналя [9].
- Расшифруйте цепочку превращений, назовите конечный продукт.



- Из бензола и других необходимых реагентов получите 3,5-динитро-4-этоксibenзальдегид.
- Исходя из метанола, бензилового спирта и 1,3-дитиана, осуществите синтез метилбензилкетона [10].
- Исходя из бензальдегида, этилформиата и других необходимых реагентов, получите дифенилэтандион **A** и 1,3-дифенилпропан-2-он **B**. [10]



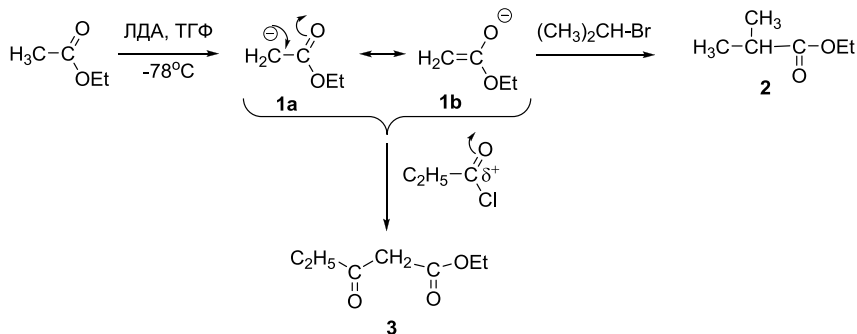
ГЛАВА 10

РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ

Под термином *реакция конденсации* принято понимать взаимодействие двух и более органических соединений, приводящее к образованию новой углерод-углеродной связи. При этом из двух или нескольких относительно простых молекул образуется новая, более сложная молекула. Реакции конденсации можно разделить на два основных типа.

1) *Реакции замещения*, где в процессе взаимодействия реагентов происходит замещение атомов или функциональных групп с образованием простой С-С-связи. К этой группе превращений относятся реакции алкилирования, ацилирования и некоторые другие.

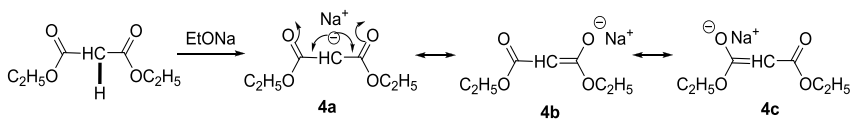
Карбонильные соединения обладают некоторой СН-кислотностью при α -углеродном атоме. При действии сильных оснований альдегиды, кетоны и некоторые производные карбоновых кислот способны выступать в роли С-Н-кислоты, образуя соответствующие карбанионы. Карбанионы играют роль нуклеофилов и могут взаимодействовать с С-электрофилами. Например, при действии на этилацетат сильного основания, такого как литий диизпропиламид (LDA, $\text{ЛДА}, i\text{-Pr}_2\text{N}^-\text{Li}^+$), образуется резонансно-стабилизированный енолят-анион **1a,b**. Его последующее алкилирование *изо*-пропилбромидом или ацилирование пропионилхлоридом приводит к образованию, соответственно, этилового эфира изомасляной кислоты **2** или 1,3-дикарбонильному соединению – этил-3-оксопентонату **3**. По сути, в этой реакции наблюдается замещение атома водорода в этилацетате на алкильную или ацильную группу. Надо заметить, что *трет*-алкилгалгениды в этих условиях в реакцию не вступают, поскольку сами оказываются подвержены элиминированию.



Для некоторых соединений, обладающих повышенной С-Н-кислотностью и поэтому часто используемых в синтезе, приведем значения рКа:

ацетилен	этилацетат	ацетон	малоновый эфир	ацетоуксусный эфир	ацетилацетон	малон-диальдегид
$\text{HC}\equiv\text{C}\text{--}\text{H}$						
рКа 25	25	20	13.3	10.7	9	5

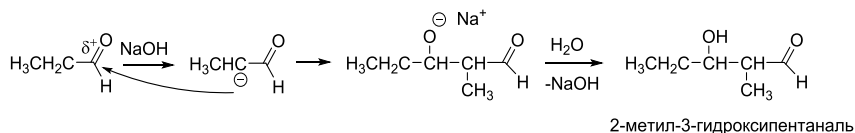
Как видно, среди карбонильных соединений наименьшей С-Н-кислотностью обладают сложные эфиры, затем кетоны, а наивысшей – малондиальдегид, кислотность которого сравнима с кислотностью уксусной кислоты (рКа 4.76). Изучено, что метилат натрия, и особенно *трет*-бутилат натрия, могут использоваться для полного превращения представленных дикарбонильных производных в соответствующие натриевые еноляты [4]. Чем более кислым является соединение, тем стабильнее его анион. Енолят-анионы 1,3-дикарбонильных соединений наиболее устойчивы, поскольку в этом случае отрицательный заряд оказывается распределен между двумя кислородными атомами карбонильных групп в резонансных формах, как показано на примере натриймалонного эфира **4a,b,c**. Основная часть электронной плотности сосредоточена на атоме кислорода, но несмотря на это, большей нуклеофильной способностью обладает атом углерода в форме **4a**. Таким образом, енолят-анион выступает в роли амбидентного нуклеофила и в зависимости от условий может давать продукты как О-, так и С-замещения.



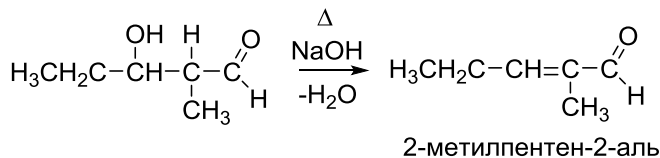
2) *Реакции присоединения*, в которых органическая молекула присоединяется по кратной связи к другой органической молекуле. К этой группе реакций относятся альдольная конденсация и диеновый синтез.

Енолят-анионы играют роль С-нуклеофилов и по отношению к карбонильным субстратам. Это обуславливает возможность осуществления реакций конденсации – самоконденсации или перекрестной конденсации, в которых одна молекула карбонильного соединения в качестве нуклеофила

присоединяется к другой молекуле нейтрального карбонильного соединения, выступающего в роли электрофила. Рассмотрим самоконденсацию пропаналя, в результате которой образуется *альдоль* (2-метил-3-гидроксипентаналь). Продукт реакции в своей структуре содержит гидроксильную и альдегидную группы, в результате чего реакция получила название *альдольной конденсации*.



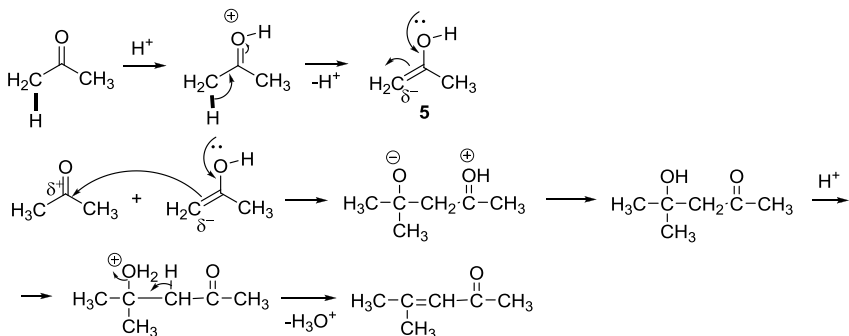
При действии слабого основания, типа разбавленной щелочи или раствора карбоната калия, образование енолят-аниона происходит в незначительной концентрации (1–3 %), тем не менее и этого количества достаточно для протекания реакции. С более сильными основаниями образующийся альдоль подвергается элиминированию с отщеплением воды, давая α,β -ненасыщенное карбонильное соединение – *кротоновый альдегид*, либо его гомологи. Отщепление воды происходит таким образом, чтобы образующаяся двойная связь оказывалась сопряженной с карбонильной группой. Обычно это происходит при повышенной температуре и при использовании сильных оснований, а сам процесс называется *кротоновой конденсацией*.



Иногда термин альдольная конденсация применяют к ряду реакций, имеющих подобный механизм, но другие реагенты и продукты (реакции Кляйзена, Кнёвенагеля, Перкина, Реформатского и др.). Карбонильные компоненты в качестве электрофилов тоже различаются по реакционной способности. Она определяется величиной частичного положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы. В связи с этим уменьшение активности карбонильных соединений наблюдается в следующем ряду: формальдегид > альдегиды > кетоны. Таким образом, кетоны оказываются

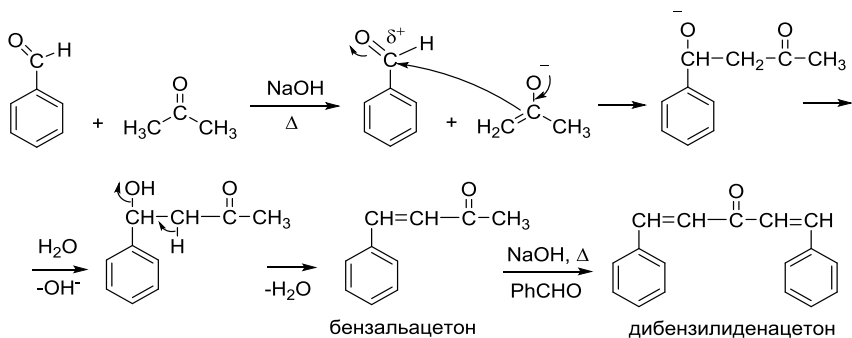
наименее реакционноспособными, из-за чего их самоконденсация до конца не протекает.

Альдольно-кетоновая конденсация может инициироваться не только основанием, но и кислотой.

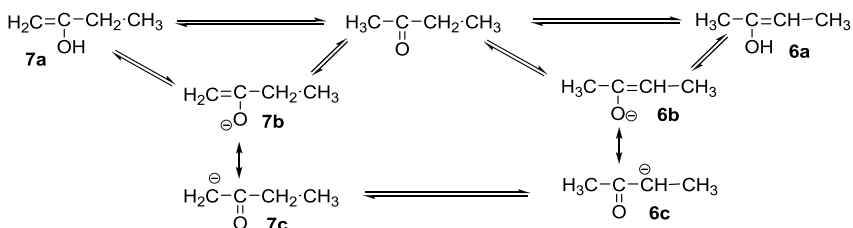


Енолизация в кислом растворе катализируется О-протонированием. При этом образуется не енолят-анион, а его нейтральная енольная форма **5**, которая может выступать в качестве нейтрального нуклеофила, из-за чего енолы **5** менее реакционноспособны, чем соответствующие енолят-анионы.

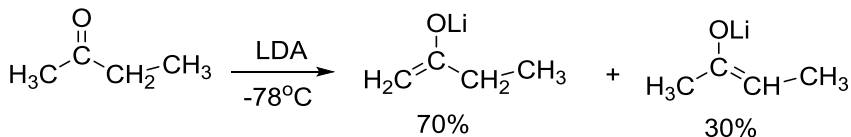
Перекрестная конденсация двух различных альдегидов в общем случае должна привести к четырем альдолям, а с учетом возможной дегидратации и образования α,β -ненасыщенных карбонильных соединений – к восьми продуктам. Поэтому практическую значимость представляют лишь те реакции, в которых одно соединение выполняет роль только нуклеофила (метиленовой компоненты), а второе – только роль электрофила (карбонильной компоненты). Это возможно в случае, когда у одного из карбонильных соединений отсутствуют протоны при α -углеродном атоме. Например, реакция Кляйзена-Шмидта, протекающая между ароматическими альдегидами и алифатическими карбонильными соединениями в присутствии оснований (гидроксид- или алкоксид-ионов) приводит к образованию α,β -ненасыщенных альдегидов или кетонов. При сочетании бензальдегида с ацетоном в присутствии кристаллической щелочи образуется бензальацетон. С двумя эквивалентами бензальдегида реакция идет дальше по второй метиленовой компоненте ацетона, давая дибензилиденацетон с высоким выходом.



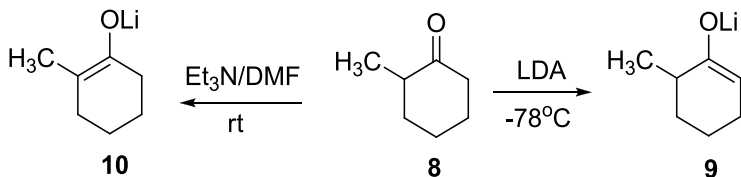
При осуществлении этой реакции с участием несимметричного кетона возникает проблема региоселективности. Рассмотрим такой случай на примере бутанона-2. Отщепление α -метиленового протона может происходить от двух неодинаковых α -положений, что ведет к образованию двух разных продуктов конденсации. По правилу Зайцева, предпочтительным является отщепление протона от более замещенного атома углерода, поскольку в этом случае образуется более устойчивый енолят **6a,b,c**, в котором двойная связь содержит больше заместителей. Однако существуют методы получения енолятов **7a,b,c** с менее замещенной двойной связью, основанные на использовании пространственно затрудненных оснований. В этом случае направление реакции енолизации определяется не устойчивостью енолята, а пространственными эффектами.



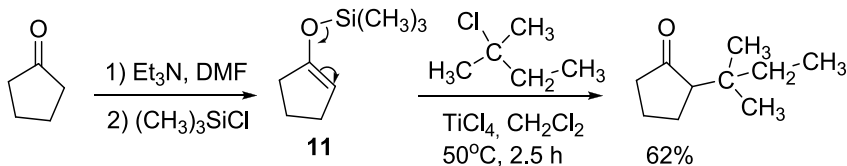
При использовании очень сильных объемных оснований, типа *трет*-бутилата калия ($(\text{CH}_3)_3\text{COK}$), трифенилметиллития (Ph_3CLi), диизопропиламидлития (LDA , $i\text{-Pr}_2\text{NLi}$) в апротонном растворителе, при пониженной температуре и в отсутствие избытка кетона образуется менее замещенный енолят **7**. Так, при обработке бутанона-2 диизопропиламидом лития при -78°C образуется равновесная смесь обоих таутомерных форм в соотношении 70:30.



Аналогичная реакция 2-метилциклогексанона **8** в этих условиях дает кинетический, т. е. менее замещенный енол **9** с чистотой 99 %. С менее сильными основаниями, например в системе Et₃N/ДМФА и при более высокой температуре и продолжительности реакции получается термодинамически контролируемый енол **10**, у которого двойная связь оказывается более замещенной [4].

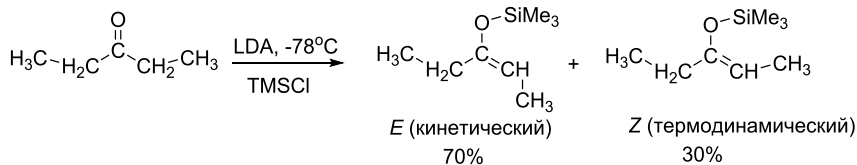


Регеоселективность подобных реакций можно повысить, если в реакцию с электрофильными реагентами вводить не сами енолы, а соответствующие им силиленолаты **11**. Дело в том, что енолы с силильными электрофилами реагируют исключительно по кислородному атому, что связано с существенно более высокой термодинамической стабильностью кислород-кремниевых производных по сравнению с углерод-кремниевыми изомерами. Особенно привлекателен этот метод тем, что в качестве алкилирующего реагента можно использовать третичные алкилгалогениды, которые в обычных условиях подвергаются элиминированию.



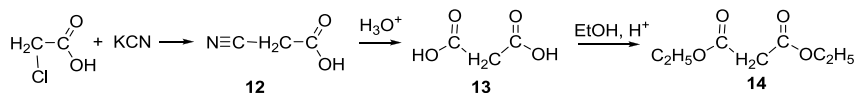
Для ациклических карбонильных производных возникают дополнительные осложнения, обусловленные возможностью образования смеси не только

регио-, но и стереоизомерных енолятов, что представлено на примере диэтилкетона.

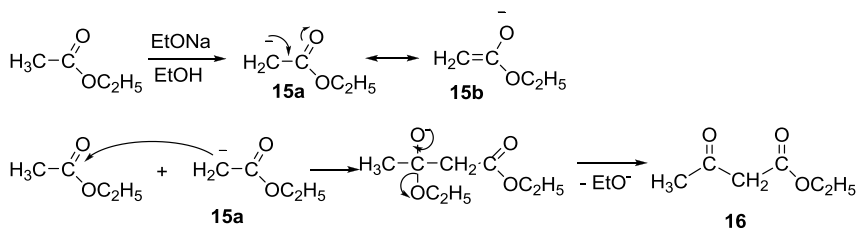


10.1. Синтезы с малоновым и ацетоуксусным эфирами

Малоновый эфир **14** – это тривиальное название диэтилового эфира малоновой кислоты. В промышленности малоновую или пропандиовую кислоту **13** получают гидролизом циануксусной кислоты **12**, которую в свою очередь синтезируют из хлоруксусной кислоты и цианида калия.



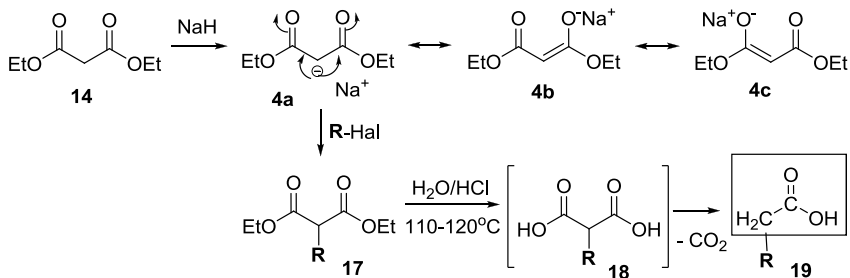
Ацетоуксусный эфир **16** получают с помощью сложноэфирной конденсации Кляйзена из этилацетата. На первой стадии из одной молекулы этилацетата под действием основания (этилат натрия, гидрид натрия или амид натрия), образуется енолят-анион **15a,b**, который далее присоединяется по карбонильной группе второй молекулы сложного эфира, а последующее отщепление этилат аниона приводит к целевому продукту **16**.



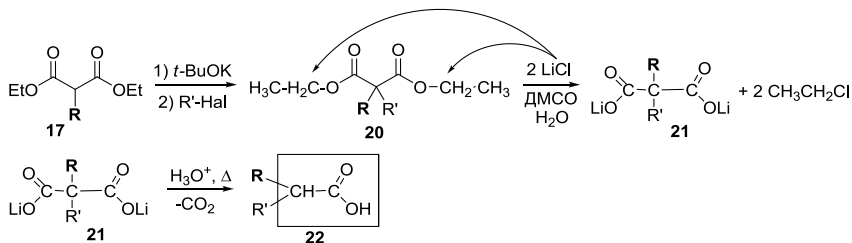
Принципиальное отличие этой конденсации от других типов конденсаций заключается в том, что в сложноэфирной конденсации есть уходящая группа, при отщеплении которой образуется 1,3-кетоефир **16**.

Малоновый **14** и ацетоуксусный **16** эфиры являются хорошими реагентами в реакциях конденсации. Синтез с их участием имеет важное промышленное

и лабораторное значение для получения кетонов и различных дикетонов, а также моно-, ди- и оксо- карбоновых кислот. У этих эфиров имеется кислая метиленовая группа, расположенная между двумя карбонильными или карбоксиэтильными группами, которые подкисляют ее за счет акцепторного влияния. Эти соединения под действием разнообразных оснований ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}$; $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$; NaNH , ЛДА и др.) или металлического натрия образуют резонансно-стабилизированный енолят-анион, который может быть выделен в индивидуальном виде. Диэтилмалонат **14** чаще всего используется как регент, обеспечивающий наращивание цепи алкилгалогенида на два углеродных атома (выделены на схеме в квадрат). Щелочные еноляты малонового эфира **4a,b,c**, подвергаются региоспецифическому С-алкилированию под действием первичных и вторичных алкилгалогенидов и сульфонов, образуя алкилмалонат **17**. Его гидролизуют при кипячении с концентрированной соляной кислотой при 110–120 °С с одновременным декарбоксилированием промежуточно образующейся, замещенной малоновой кислоты **18**, в результате чего получается монокарбоновая кислота **19**.

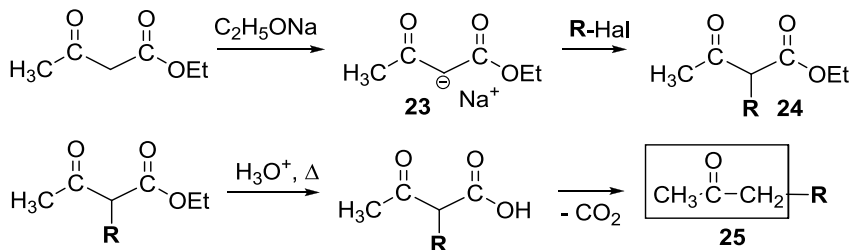


Можно провести и второе алкилирование метиновой группы в **17**, получив диалкилмалонат **20**. Если гидролиз моноалкилмалоната **17** протекает легко, то для диалкилзамещенных **20** потребовалось разработать иной способ, основанный на $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции нуклеофильного замещения. При нагревании **20** в водном растворе ДМСО в присутствии хлористого лития происходит атака хлорид аниона на алкильный атом углерода сложноэфирного фрагмента, в результате чего отщепляется хлорэтан и образуется дилитиевая соль дикарбоновой кислоты **21**. Ее подкисление при нагревании приводит к декарбоксилированию, давая диалкилзамещенную уксусную кислоту **22**.



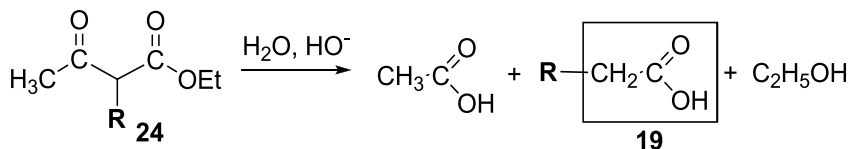
Эти реакции лежат в основе *синтеза Конрада*, широко применяемого для превращения малонового эфира в моно- и дикарбоновые кислоты.

Аналогичного рода превращения характерны и для ацетоуксусного эфира **16**. При действии на него оснований или металлического натрия образуется натрийацетоуксусный эфир **23**. Его последовательное алкилирование по метиленовому фрагменту и кислотный гидролиз приводят к декарбоксилированию с образованием кетона **25**. Поэтому такая реакция получила название *кетонного расщепления С-алкильных производных ацетоуксусного эфира*.

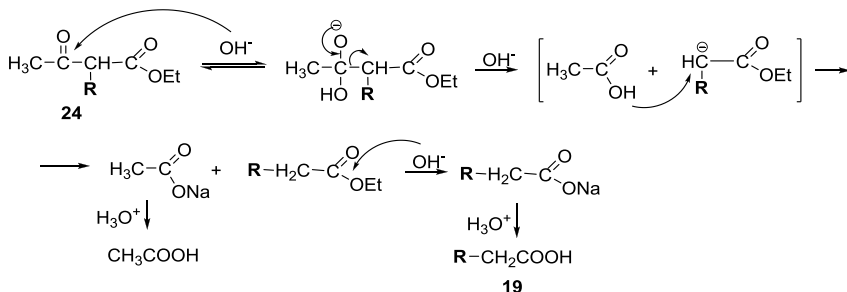


Из схемы можно видеть, что произошло увеличение углеродной цепи алкилгалогенида на три атома углерода (выделены в квадрат).

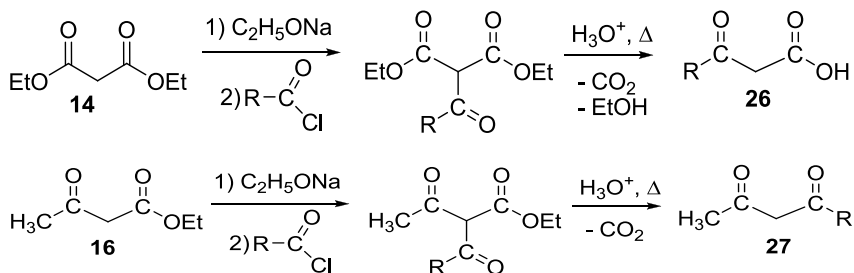
Омыление сложного эфира **24** под действием концентрированных растворов щелочей приводит к *кислотному расщеплению* с образованием уксусной кислоты и моноалкилированной уксусной кислоты **19**. При этом углеродная цепь исходного алкилгалогенида увеличивается на два атома углерода (выделены в квадрат).



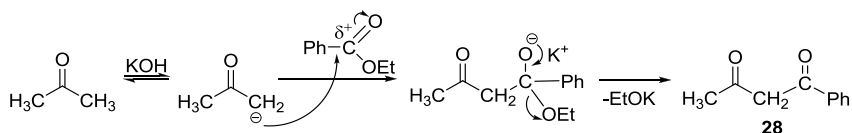
Ключевая стадия данной реакции представляет собой процесс, обратный конденсации Кляйзена. Расщепление в этом случае идет не по карбоксильной группе, а по ацетильному фрагменту 2-алкилацетоуксусного эфира **24**, как показано на схеме.



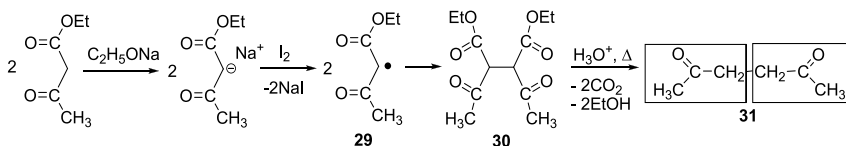
Подобное взаимодействие малоната натрия и натрийацетоуксусного эфира с ацилирующим реагентом и последующим кислотным омылением приводит к образованию β -оксокислот **26** и 1,3-дикетонов **27**, соответственно.



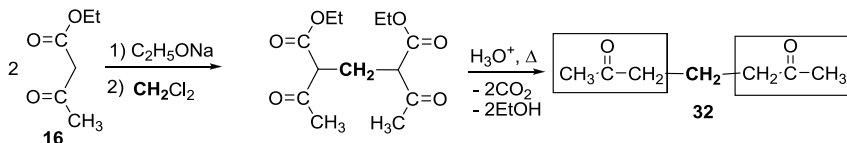
Конденсация сложных эфиров с кетонами представляет собой другой способ синтеза 1,3-дикетонов. Роль нуклеофила отводится кетону, а карбоксильная группа сложного эфира предоставляет электрофильный атом углерода. Такое положение вещей становится понятным, если сравнить значения С-Н-кислотности карбонильных соединений. Для ацетона рКа составляет 20, для этилацетата кислотность ниже (рКа 25). Естественно, что енолизуется соединение с большей С-Н-кислотностью, т. е. кетон. Например, при конденсации ацетона с этилбензоатом образуется 1-фенилбутан-1,3-дион **28**.



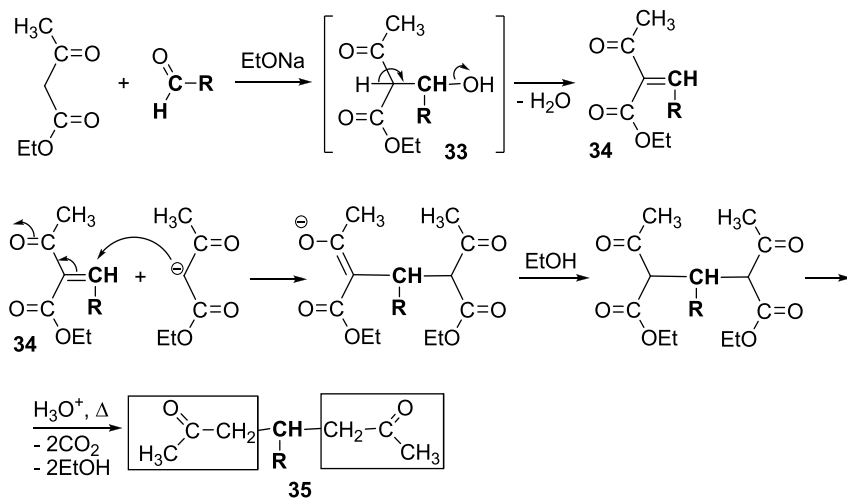
Синтез *1,4-дикетонов* осуществляется с использованием двух молей ацетоуксусного эфира и молекулярного йода. Реакция, по-видимому, носит свободнорадикальный характер и представляет собой сдвигание двух радикальных фрагментов **29**. Последовательный кислотный гидролиз **30** и декарбоксилирование приводит к *1,4-дикетону* **31**.



С использованием двух молей ацетоуксусного эфира и геминального диалогеналкана, например дихлорметана, осуществляется синтез *1,5-дикетона* **32**.

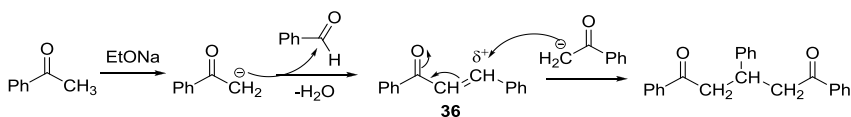


Наиболее удобным способом синтеза симметрично построенных алифатических *1,5-дикетонов* является конденсация двух молей ацетоуксусного эфира и одной молекулы альдегида.

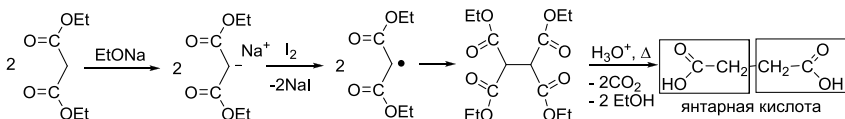


Реакция начинается с образования, в присутствии основания, натрий ацетоуксусного эфира, который в роли С-нуклеофила присоединяется по карбонильной группе исходного альдегида. Отщепление воды от интермедиата **33** приводит к α,β -непредельному карбонильному соединению **34**. Последний выступает в роли электрофила – *акцептора Михаэля*, к которому далее присоединяется вторая молекула натрий ацетоуксусного эфира. Кетонное расщепление **34** под действием водного раствора кислоты приводит к двойному декарбоксилированию с образованием соответствующего 1,5-дикетона **35**.

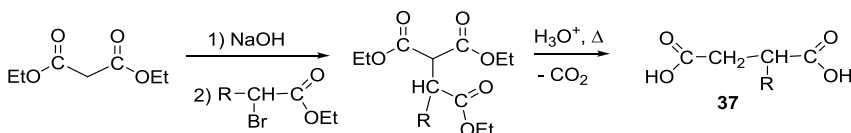
Кроме этого, 1,5-дикетоны могут быть получены кротоновой конденсацией кетона с альдегидом в присутствии основания. Образующийся при этом α,β -непредельный кетон **36**, присоединяет вторую молекулу кетона по *реакции Михаэля*. Такая конденсация, идущая в одну стадию, без выделения непредельного кетона **36**, называется *дикетонной конденсацией*.



Из малонового эфира и йода, по аналогии с синтезом 1,4-дикетона, можно осуществить синтез янтарной кислоты или ее α,α' -сим-дизамещенных гомологов. Для получения соответствующих гомологов янтарной кислоты, малоновый эфир необходимо сперва проалкилировать.

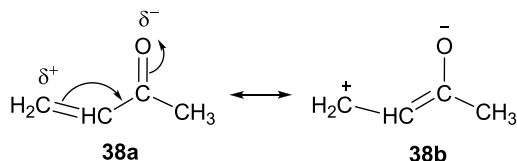


Вторым способом получения α -замещенных янтарных кислот **37** является *синтез Конрода*, который представляет собой сочетание одного моля малонового эфира с эфиром α -галогенкарбоновой кислоты.

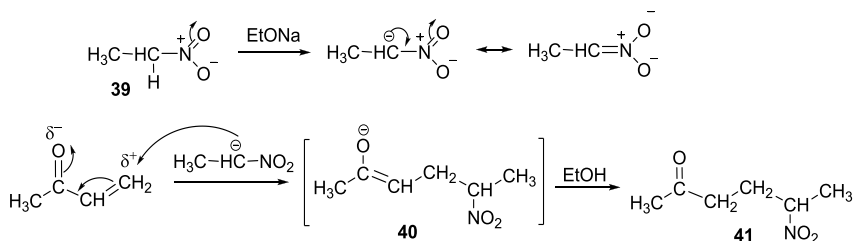


10.2. Сопреженное присоединение по Михаэлю

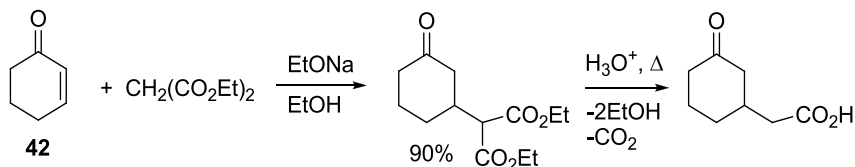
Нуклеофильное присоединение по кратной углерод-углеродной связи, сопряженной с электроакцепторной группой, называется *реакцией Михаэля*. Такие непредельные субстраты, типа метилвинилкетона **38**, получили общее название *акцепторов Михаэля*. Наличие электроакцепторной группы обеспечивает электрофильный характер двойной связи и стабилизацию отрицательного заряда в интермедиате, образующегося на стадии присоединения нуклеофила [4].



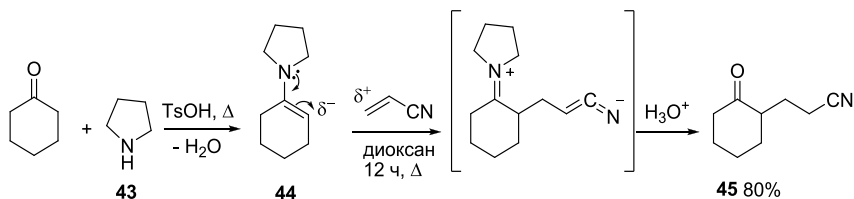
Рассмотрим присоединение нитроэтана к метилвинилкетону. α -Углеродный атом в нитроалканах **39** обладает повышенной С-Н-кислотностью из-за акцепторного влияния нитрогруппы, поэтому их производные широко используются в органическом синтезе в качестве С-нуклеофилов. Процесс протекает по типу 1,4-присоединения с промежуточным образованием енола **40**, который быстро изомеризуется в кетон **41**.



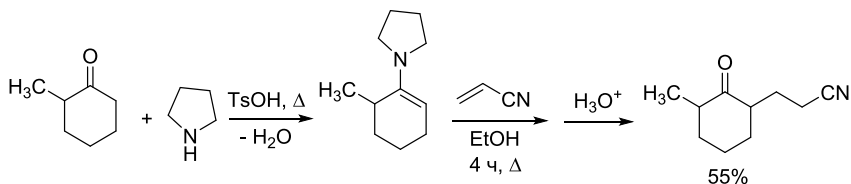
Достаточно часто в реакциях Михаэля в роли С-нуклеофила используют натриймалоновый эфир для получения соответствующих карбоновых кислот, как показано на примере конденсации с циклогексен-2-оном **42**.



Не всегда в синтезе удобно использовать щелочной катализ, вызывающий порой ряд побочных процессов. Поэтому большое значение в реакциях конденсации, в том числе по Михаэлю, получило использование енаминов как нуклеофилов. Реакции с енаминами не требуют катализатора и протекают в довольно мягких условиях. Например, из циклогексанона и пирролидина **43** можно получить енамин **44**, который далее сочетается с акрилонитрилом, как с акцептором Михаэля, по двойной углерод-углеродной связи. Последующий кислотный гидролиз легко снимает пирролидиновую группу, давая продукт сочетания **45** с хорошим выходом.

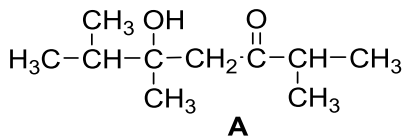


Важно, что при получении енаминов из несимметрично замещенных кетонов преимущественно образуются региоизомеры с менее замещенной двойной связью, что связано со стерическим эффектом.

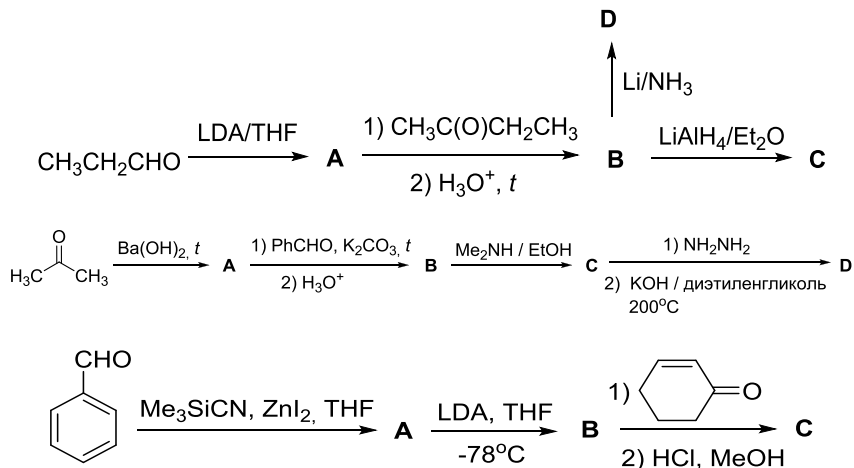


ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 10

1. Соединение **A** получено альдольной конденсацией. Напишите уравнение этой реакции с учетом ее механизма. Назовите исходный субстрат [11].



2. Расшифруйте цепочку превращений, назовите полученные соединения.

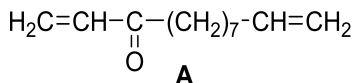


3. Предложите реагенты и условия превращения ацетофенона в:

а) 3-метил-1-фенил-2-бутен-1-он и б) 4-фенил-3-пентен-2-он [10].

4. Исходя из изомасляного альдегида (2-метилпропаналь), пиперидина и метилвинилкетона, получите 4,4-диметилциклогексен-2-он [10].

5. Из нонен-8-ола-1, 1,3-дитиана, окиси этилена и других необходимых реагентов синтезируйте защитное вещество термитов додекадиен-1,11-он-3 А [10].

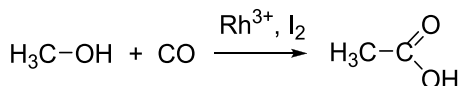


ГЛАВА 11

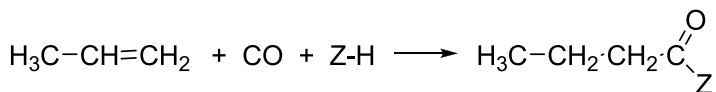
СИНТЕЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

11.1. Оксосинтез

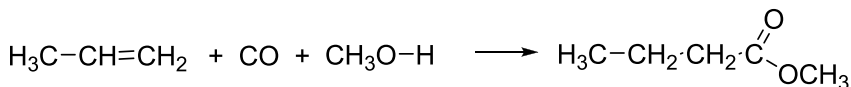
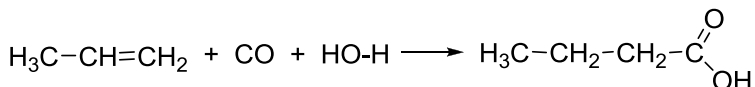
Оксосинтез – это прямое введение карбонильной группы в алкены или спирты путем взаимодействия с оксидом углерода. Например, на сегодняшний день основным методом получения уксусной кислоты в промышленности является реакция карбонилирования метанола, катализируемая солями родия и йодом. Данный процесс был открыт в 1960 г. немецкой компанией *Basf*, а в 1966 г., усовершенствован компанией *Monsanto*, предложившей новую каталитическую систему. В результате, данная реакция получила название *процесс Monsanto*, который осуществляется при давлении 30–60 атмосфер и температуре 150–200 °С, давая уксусную кислоту с выходом до 99 %. При этом исходные соединения, метанол и окись углерода, могут быть получены из угля, что делает данный процесс экономически выгодным.



Более общим случаем является реакция *гидрокарбонилирования* – присоединение к алкену окиси углерода и соединений Z-H, имеющих подвижный атом водорода. Эта реакция впервые была осуществлена *Ренне* в 1931 г. Первоначально в качестве катализатора применяли карбонил никеля, однако позже оказалось, что каталитическая смесь карбонила кобальта с пиридином более эффективна.

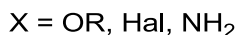
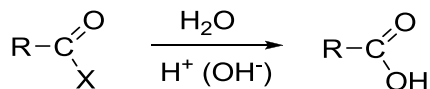


Например, если в качестве Z-H использовать воду или метанол, то к внутреннему атому углерода двойной связи пропена присоединяется атом водорода, а к терминальному – карбоксильная группы C(O)OH или карбометоксильная группа C(O)OCH₃, давая соответственно масляную кислоту или метиловый эфир масляной кислоты, как показано на схеме

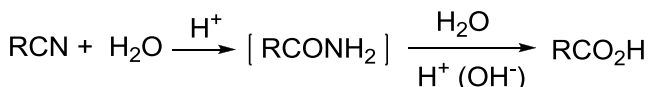


11.2. Гидролиз производных карбоновых кислот

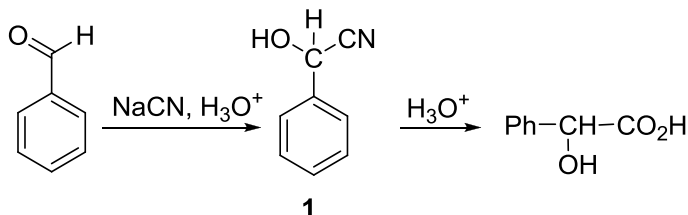
Это удобный лабораторный способ. Сложные эфиры и хлорагидриды карбоновых кислот легко гидролизуются до кислоты, амиды намного труднее. Реакция катализируется кислотой или основанием.



В случае нитрилов гидролиз протекает в две стадии, через промежуточное образование амида, который далее гидролизуется до кислоты.

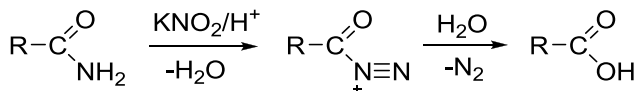


Особенно часто этот метод используют для получения α -гидроксикислот. При присоединении к альдегиду или кетону синильной кислоты образуется гидроксинитрильное производное, типа **1**, гидролиз которого дает α -гидроксикислоту.



В условиях реакции Родзишевского процесс гидролиза нитрила можно остановить на стадии амида (см. далее п. 11.8).

При взаимодействии амидов с азотистой кислотой они превращаются в соответствующие карбоновые кислоты с выходами до 90 %.

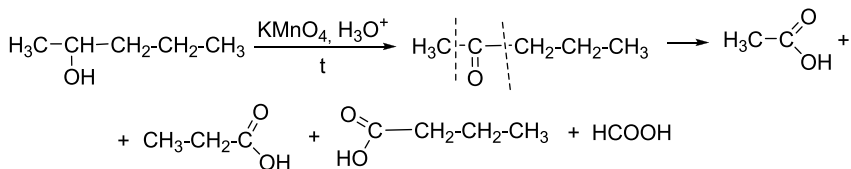


11.3. Реакции окисления

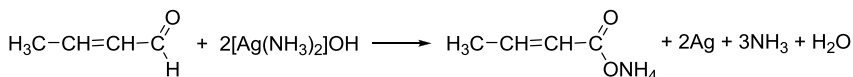
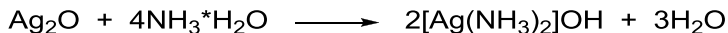
Превращение первичных спиртов и альдегидов в кислоты можно осуществить с помощью сильных окислителей, в частности, KMnO_4 в кислой или щелочной среде, CrO_3 , HNO_3 и Ag_2O .



При действии сильных окислителей в жестких условиях вторичные спирты окисляются до кетонов, которые далее расщепляются на несколько фрагментов, через разрыв углерод-углеродных связей, соединенных с карбонилем:

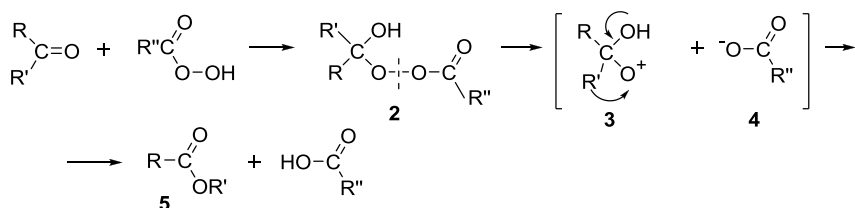


Часто в качестве мягкого окислителя формильной группы применяют аммиачный раствор оксида серебра, *реактив Толленса*. Действие этого окислителя не затрагивает кратную связь и многие другие функциональные группы, присутствующие в исходном альдегиде. В водном растворе аммиака оксид серебра растворяется с образованием аммиачного комплекса гидроксидасеребра $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$. При добавлении к нему альдегида происходит окислительно-восстановительная реакция с образованием аммониевой соли кислоты и металлического серебра. Это так называемая *реакция серебряного зеркала*.

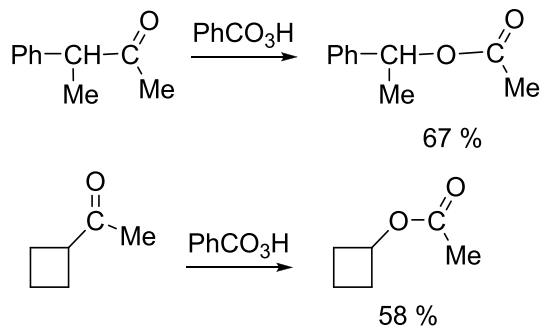


Под действием на альдегиды или кетоны при комнатной температуре перекиси водорода или надкислоты (надуксусная, трифторнадуксусная, надбензойная, мононафталевая) образуются сложные эфиры. Такой способ

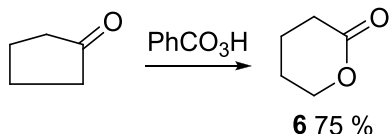
превращения карбонильных соединений называется *методом Байера-Виллегера*.



На первой стадии этого процесса происходит присоединение перекисного соединения к карбонильной группе, давая **2**. Последний гетеролитически разрушается на катионный **3** и анионный **4** фрагменты. Катионный фрагмент моментально стабилизируется путем нуклеофильной миграции одного радикала к атому кислорода. Последующее отщепление протона приводит к образованию сложного эфира **5**. С наибольшей легкостью к атому кислорода перемещаются третичные и вторичные радикалы, а из альдегидов получают эфиры муравьиной кислоты. Область наибольшего применения *реакции Байера-Виллегера* – это окисление кетонов со вторичными радикалами. При этом из метилкетонов получают эфиры уксусной кислоты.

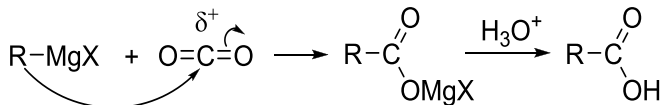


Окисление циклокетонов приводит к образованию лактонов типа **6**.

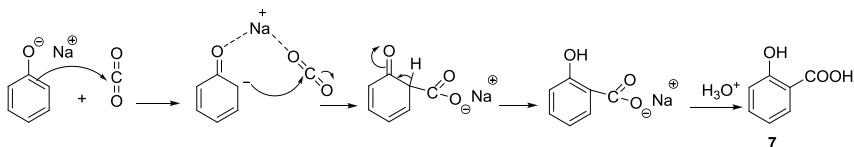


11.4. Карбоксилирование

Процесс карбоксилирования используется для введения карбоксильной группы. Для этого раствор металлоорганического соединения выливают на измельченный сухой лед при энергичном перемешивании. Оксид углерода (IV) выступает в качестве электрофила.



Карбоксилирование фенолов по реакции *Кольбе-Шмидта* используется в промышленности для синтеза салициловой кислоты и ее производных. Осуществляется при нагревании фенола в присутствии сильного основания КОН или NaOH под высоким давлением двуокиси углерода (~100 атм., 125 °С) с последующей обработкой продукта кислотой. Ключевой стадией реакции является нуклеофильное присоединение фенолят-иона к диоксиду углерода, что приводит к образованию соответствующего салицилата. Направление реакции зависит от того, какой фенолят-ион используется в качестве исходного соединения. При введении в реакцию фенолята натрия образуется *орто*-замещенный продукт **7**. Это объясняется тем, что ион натрия способен стабилизировать шестичленное переходное состояние, из которого происходит электрофильная атака ароматического кольца фенола.

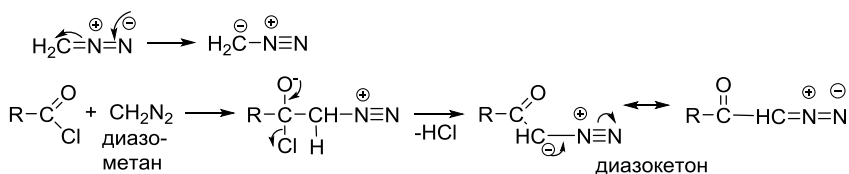


При использовании фенолята калия образование шестичленного переходного комплекса менее выгодно, в связи с чем основным в реакции становится *пара*-замещенный продукт – 4-гидроксibenзойная кислота.

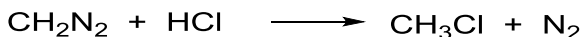
11.5. Реакция Арндта-Эйстера

Синтез *Арндта-Эйстера* заключается в получении ближайшего высшего гомолога кислоты через ее хлорангидрид и диазометан. В ходе реакции происходит увеличение исходной молекулы на один атом углерода. Диазометан

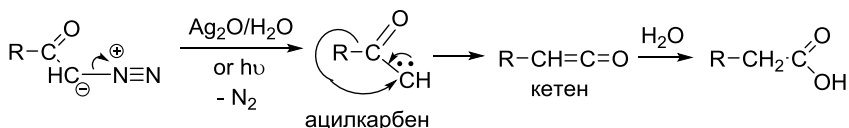
выступает в роли С-нуклеофила, который ацилируется хлорангидридом, давая диазокетон.



Обычно использует двукратный избыток диазометана, расходующийся на связывание выделяющейся HCl. При этом он разлагается на хлористый метил и азот.



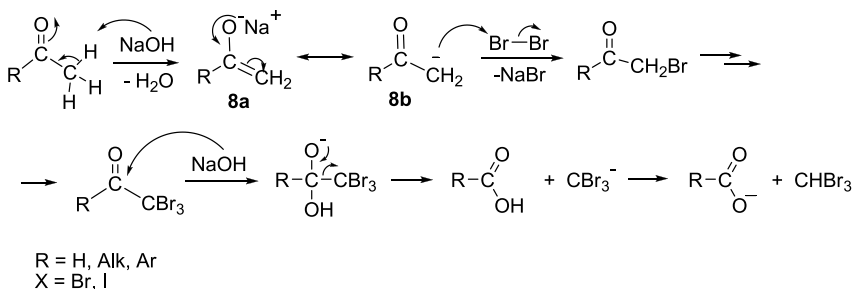
На второй стадии при действии влажного оксида серебра в качестве катализатора либо с использованием облучения УФ происходит разложение диазокетона с выделением азота на ацилкарбен. Образующийся ацилкарбен быстро претерпевает *перегруппировку Вольфа*, превращаясь в кетен, который далее в присутствии воды гидролизуется до кислоты.



11.6. Галоформная реакция

Субстратами, вступающими в галоформную реакцию, являются метилкетоны, а в качестве галогена могут быть использованы бром и йод. При исчерпывающем галогенировании метилкетона ($\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$) в присутствии основания образуется карбоновая кислота и галоформ. В основной среде кетон претерпевает keto-enoilную таутомерию, давая енолят-анион **8a**, **b**, который атакует электрофильный бром. Когда α -положение полностью галогенировано, происходит замещение тригалогенметид-иона X_3C^- на гидроксид-ион. На последней стадии анион, в данном случае $^-\text{CBr}_3$, отщепляет

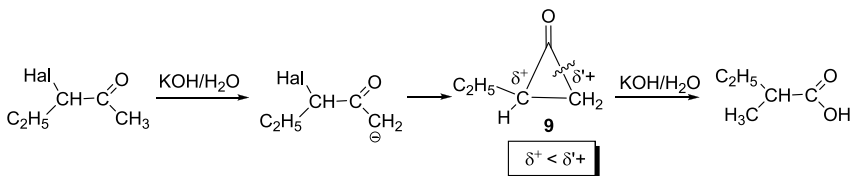
протон от образующейся карбоновой кислоты или от растворителя и образует галоформ.



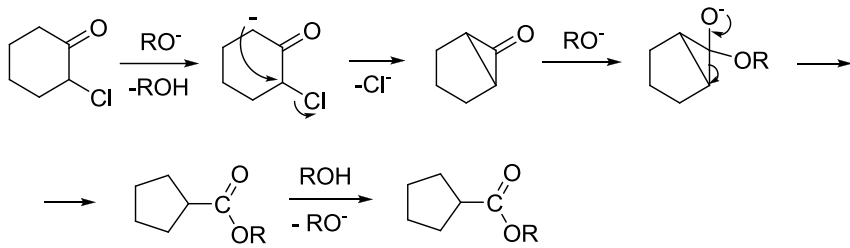
Эта реакция раньше использовалась для определения присутствия метилкетонов по *йодоформной пробе*. При использовании в качестве реагента йода образуется йодоформ CHI_3 , представляющий собой кристаллический осадок светло-желтого цвета, в отличие от жидкого бромформа. Метод имеет ограниченное применение, поскольку возможно α -галогенирование в радикале R.

11.7. Перегруппировка Фаворского

Данная реакция состоит в превращении α -галогенкетонов в карбоновые кислоты или их производные под действием оснований. Роль основания могут выполнять щелочи, алкоголяты или амиды. Как было установлено с помощью меченых атомов, реакция протекает через промежуточное образование циклопропанона. В случае несимметричного циклопропанона **9**, раскрытие цикла происходит со стороны наименее замещенного атома углерода.



Перегруппировка алициклических α -галогенкетонов сопровождается сужением цикла. А в условиях алкоголиза, при использовании спирта вместо воды, образуются сложные эфиры.

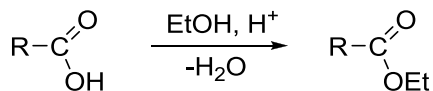


11.8. Взаимопревращения производных карбоновых кислот

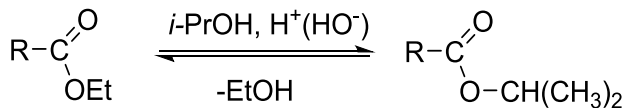
Функциональные производные карбоновых кислот представляют собой вещества, образующиеся при замещении гидроксильной группы кислоты на какую-либо другую группу.

а) Сложные эфиры

При взаимодействии карбоновых кислот со спиртами в присутствии сильных минеральных кислот образуются сложные эфиры. Это реакция *этерификации*:

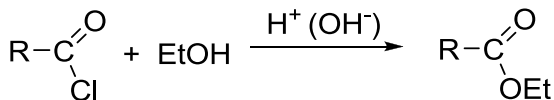


Возможна реакция *переэтерификации*. Это равновесная реакция, и для смещения равновесия вправо необходимо использовать большой избыток того спирта, эфир которого необходимо получить, либо удалять из реакционной массы один из продуктов реакции.

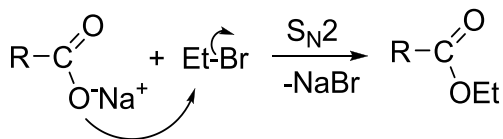


Сложные эфиры образуются также:

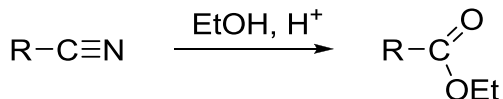
– при взаимодействии хлорангидридов или ангидридов со спиртами;



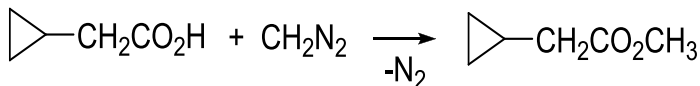
– из солей карбоновых кислот и алкилгалогенидов;



– алкоголизом нитрилов;

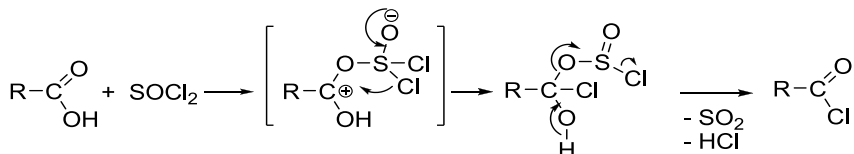
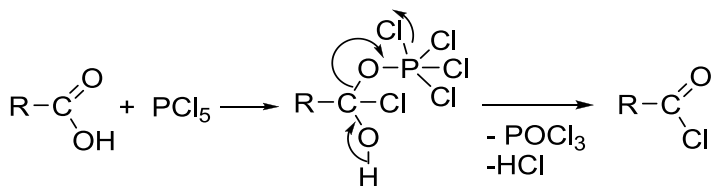
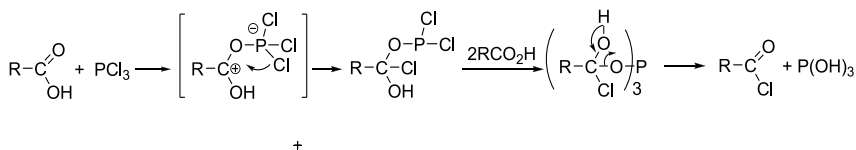


– при взаимодействии карбоновой кислоты с диазометаном образуются метиловые эфиры;



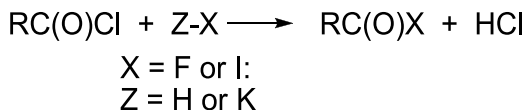
б) Ангидриды

Галогенангидриды являются высоко реакционноспособными веществами, широко используемыми в органическом синтезе для введения ацильной группы. Чаще всего используются хлорангидриды, реже бромангидриды. Хлорангидриды могут быть получены реакцией карбоновой кислоты с PCl_3 , PCl_5 или хлористым тионилем (SOCl_2).



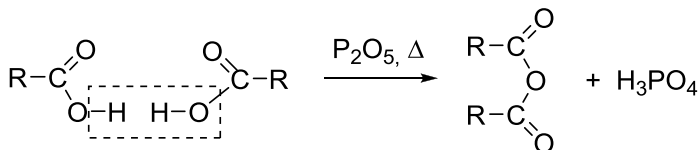
Аналогичным действием PBr_5 на карбоновую кислоту можно получить бромангидрид. Получение ацилфторидов и ацилиодидов осуществляют

обменной реакцией из хлорангидридов, действием на них соответствующей галогеноводородной кислоты или ее соли с последующим отщеплением HCl. Для ацилфторидов и ацилиодидов это единственный метод их получения:



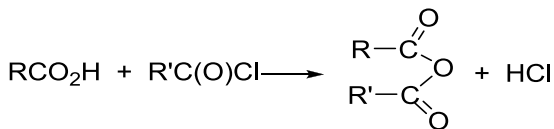
Формилхлорид HC(O)Cl неустойчив и быстро разлагается при обычных условиях на окись углерода и хлористый водород: HC(O)Cl → HCl + C=O

Ангидриды – это соединения, в которых две ацильные группы присоединены к одному и тому же атому кислорода, RC(O)-O-C(O)R'. Первый представитель этого класса, муравьиный ангидрид H-C(O)-O-C(O)-H, в свободном виде не существует. Ангидриды можно рассматривать как продукт дегидратации двух молекул карбоновых кислот. В частности, под действием такого сильного водоотнимающего средства, как фосфорный ангидрид, P₂O₅, карбоновые кислоты превращаются в ангидриды.

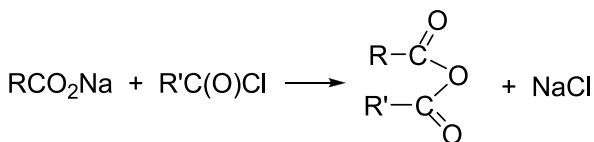


Тем не менее основным методом получения ангидридов считается взаимодействие:

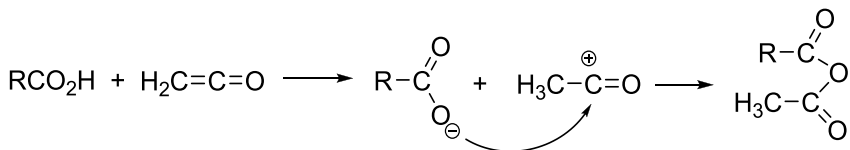
– ацилгалогенидов и карбоновых кислот;



– ацилгалогенидов и солей карбоновых кислот;



– кетена и карбоновой кислоты;

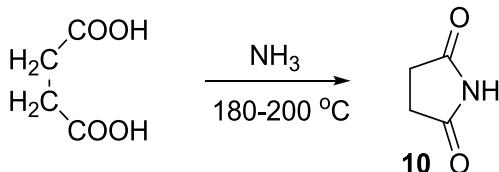


в) Амиды

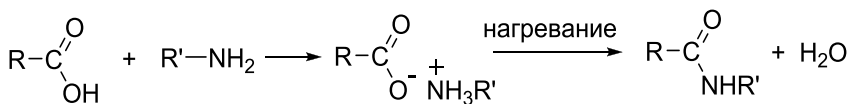
Самый эффективный способ – это взаимодействие хлорангирида или ангирида с аммиаком или амином. Выделяющаяся в реакции HCl связывается с амином, поэтому амин берется в двукратном избытке.



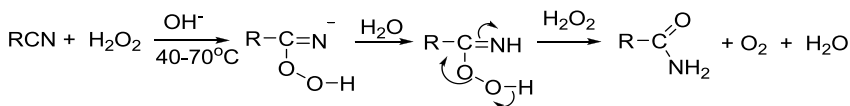
Это важный метод получения циклических имидов, например фталимида, сукцинимида. Так, при нагревании янтарной кислоты, $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, или ее ангирида в токе NH_3 при 180–200 °C получают сукцинимид **10**:



Карбоновая кислота с аммиаком (амином) образует аммониевую соль, которая при запекании теряет воду и превращается в амид:

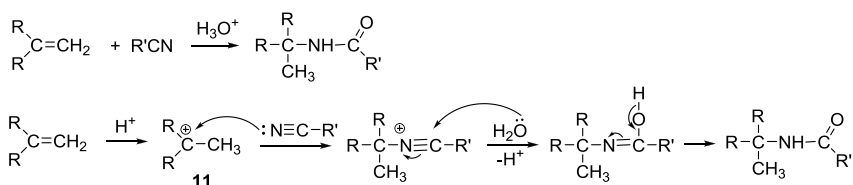


В реакции *Родзишевского* процесс гидролиза нитрила можно остановить на стадии амида. Реакцию проводят при температуре 40–70 °C, используя слабощелочной (1–20 %) раствор перекиси водорода с концентрацией 3–6 %. Для менее реакционноспособных нитрилов концентрацию перекиси водорода увеличивают до 10–30 %.

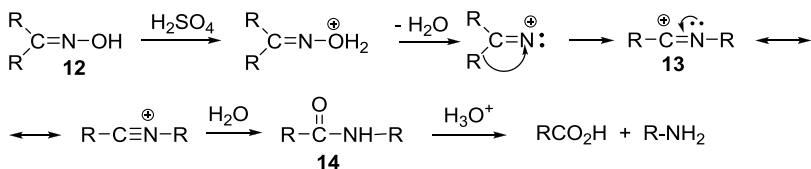


Ароматические амиды дают более высокие выходы, чем алифатические. При этом электроноакцепторные заместители ускоряют реакцию, а донорные – замедляют.

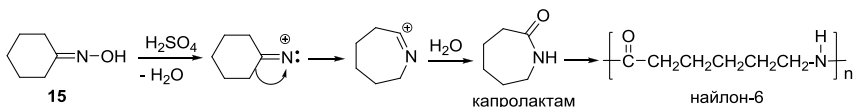
Реакция *Риттера* позволяет получать монозамещенные N-алкиламины путем присоединения нитрилов к алкенам в кислой среде. Однако реакция дает хорошие результаты только в том случае, если алкен способен образовывать сравнительно устойчивые карбониевые ионы **11**.



Открытая в 1886 г. *перегруппировка Бекмана* представляет собой превращение оксимов **12** в амиды под действием кислотных дегидратирующих агентов, таких как H_2SO_4 , олеум и др. Промежуточный карбокатион **13**, образующийся при дегидратации оксима **12** и перегруппировки (1,2-сдвиг группы R) присоединяет воду, давая амид **14**. Последний в кислой среде может гидролизаться далее до амина.



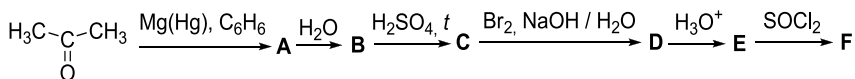
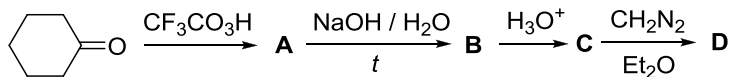
Важный продукт, используемый при синтезе полимеров, – капролактам в промышленном масштабе получают путем перегруппировки оксима циклогексанона **15**, происходящей под действием серной кислоты. Капролактам при действии различных катализаторов дает полимер, называемый *найлон-6* или *нейлон*:



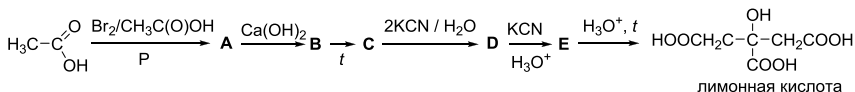
ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 11

1. Исходя из циклогексана и любых неорганических реагентов, получите циклогексен-2 карбоновую кислоту.

2. Осуществите представленные превращения и укажите механизмы реакций.



3. Расшифруйте схему синтеза, применяемую для получения лимонной кислоты.



4. Используя любые необходимые реагенты, превратите циклогексилуксусную кислоту в циклогексанкарбоновую кислоту. Как осуществить обратное превращение?

5. Предложите способ синтеза 2,2-диметилгексановой кислоты, используя ацетон, *n*-бутилхлорид и любые неорганические реагенты.

ГЛАВА 12

СИНТЕЗ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ

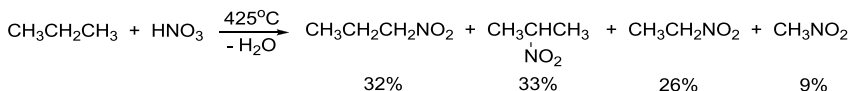
Это важный класс азотистых соединений. В термодинамическом отношении нитросоединения очень неустойчивы. Например, теплота разложения нитрометана составляет 67,4 ккал/моль:



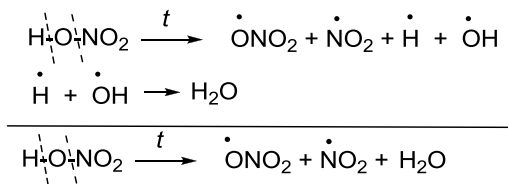
Значительная энергия и большая скорость такого процесса послужили основой для практического использования нитросоединений в качестве взрывчатых веществ.

12.1. Прямое нитрование алифатических и ароматических соединений

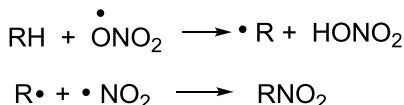
В промышленности именно этим методом получают нитропарафины. Впервые *Коновалов* в 1888 г. в запаянной ампуле при 140 °С осуществил нитрование алканов действием разбавленной (10–24 %) азотной кислоты. В промышленности эту реакцию проводят в паровой фазе. Процесс разработан *Х. Гессом* в 1930 г. Пары алкана и азотной кислоты на 0,2–2 секунды нагревают до 420–480 °С, затем следует быстрое охлаждение. Из метана образуется нитрометан, а его гомологи нитруются с разрывом связей С-С и образованием смеси нитроалканов (первичных, вторичных и третичных нитросоединений). Эту смесь разделяют ректификацией. Например, при нитровании пропана образуются 1-, 2-нитропропаны, а также незначительные количества нитроэтана и нитрометан. Последние образуются в результате термического крекинга С-С-связей.



Реакция протекает по свободнорадикальному механизму. В процессе нагревания происходит гомолитическое расщепление молекулы азотной кислоты по связям Н-О и О-Н, в результате чего образуется два активных радикала $\text{O}_2\text{NO}\cdot$ и $\text{O}_2\text{N}\cdot$, а два других радикала: $\text{HO}\cdot$ и $\text{H}\cdot$ — рекомбинируют, образуя воду.

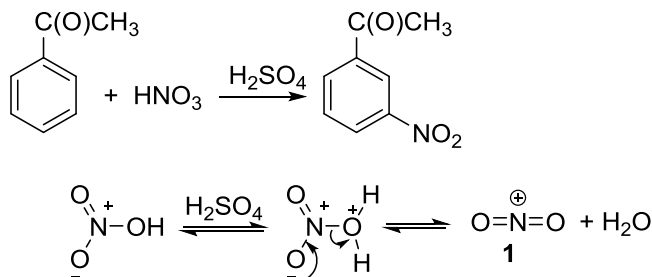


Далее активный радикал $\text{O}_2\text{NO}\cdot$ взаимодействует с алканом и, отщепляя атом водорода, образует новый алкильный радикал, превращаясь при этом в азотную кислоту. Алкильный радикал рекомбинирует с другим активным радикалом $\text{O}_2\text{N}\cdot$, давая конечный продукт нитрования.



Жирноароматические соединения легко нитруются в α -положение боковой цепи. Побочными реакциями являются образование нитритов (RO-N=O), нитрозо- (R-N=O) и полинитросоединений.

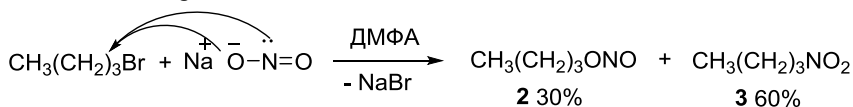
Прямое нитрование ароматических соединений осуществляют нитрующей смесью (смесь азотной и конц. серной кислот). Реакция обычно проходит на холоде или при комнатной температуре, протекает она по механизму $\text{S}_{\text{E}}2\text{Ar}$. В качестве электрофила образуется катион нитрония **1**, который в зависимости от заместителей в бензольном кольце присоединяется в *мета*- или *орто*-, *пара*-положения, согласно правилам ориентации. Например:



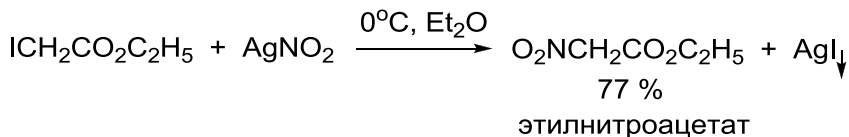
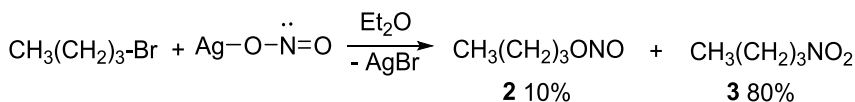
12.2. Реакции нуклеофильного замещения

Алифатические нитросоединения можно получать и по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ реакцией алкилгалогенидов с нитритом натрия или серебра. Нитрит-ион является амбидентным нуклеофилом, поэтому одновременно протекают две

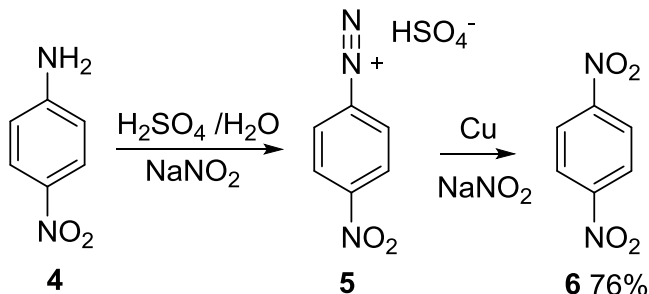
конкурентные реакции с участием двух нуклеофильных центров у нитрит иона – кислород и азот, с образованием, соответственно, эфира азотистой кислоты **2** и нитроалкана **3**.



Хорошим растворителем для этой реакции является диметилсульфоксид и диметилформамид. В случае нитрита серебра связь кислорода с серебром носит ковалентный характер, поэтому кислородный центр оказывается менее нуклеофилен, чем у нитрита натрия, а следовательно, и выход побочного продукта, эфира азотистой кислоты, уменьшается. Реакцию с азотистокислым серебром обычно проводят в растворе диэтилового эфира.



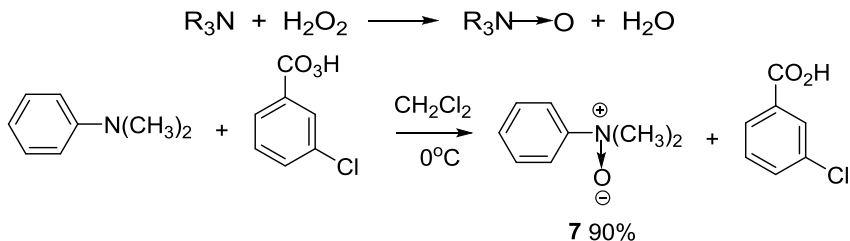
Ароматические нитросоединения можно получать замещением аминогруппы, через промежуточно образующуюся диазогруппу по реакции Зандмейера. Например, *n*-динитробензол **6** нельзя получить прямым нитрованием, но он образуется с выходом 76 % из *n*-нитроанилина **4** в результате его превращения в соль диазония **5**, которая затем с нитритом натрия в присутствии порошка меди дает нитросоединение **6**.



12.3. Окисление аминов

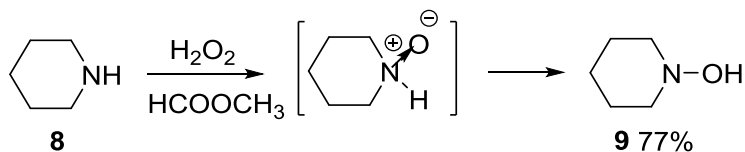
Известно, что любые амины легко окисляются уже на воздухе, темнеют.

Третичные амины легко окисляются 30-процентным раствором перекиси водорода или органическими надкислотами в апротонной среде, превращаясь в N-оксиды **7**.

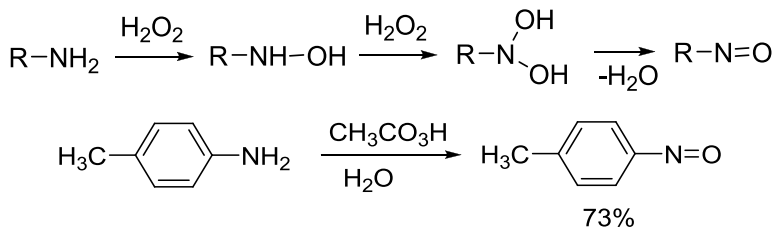


Эта реакция используется в методе элиминирования по Коупу (см. выше п. 1.3).

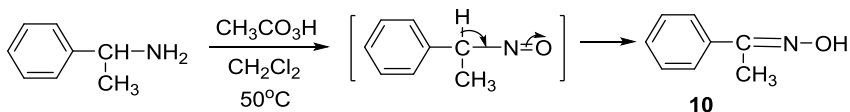
При окислении вторичных аминов, вслед за образованием N-оксида, происходит миграция протона с образованием N,N-диалкилгидроксиламина с умеренными выходами. Например, окисление пиперидина **8** перекисью водорода дает пиперидин-1-ол **9** с выходом 77 %.



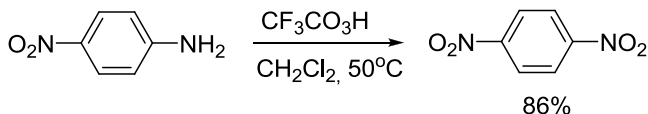
Первичные амины окисляются намного сложнее. В этом случае образующееся производное гидроксиламина может далее окисляться до нитрозосоединений в соответствии со следующей схемой:



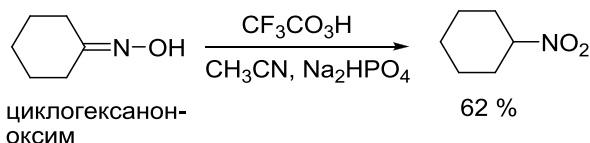
Если в α -положении по отношению к первичной аминогруппе имеется атом водорода, то нитрозосоединение изомеризуется в оксим **10**.



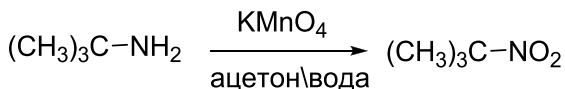
При действии более сильного окислителя – надтрифторуксусной кислоты – первичные амины окисляются более глубоко до нитросоединений. Особую ценность этот метод приобрел для синтеза ароматических нитросоединений, содержащих в *орто*- или *пара*-положении электроноакцепторные заместители.



Этим способом хорошо окисляются и оксимы.

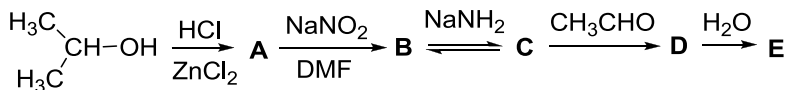
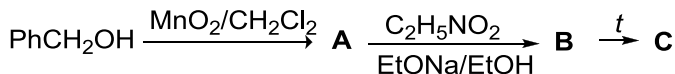


Но особое практическое значение получила реакция окисления первичных аминов с третичным алкильным радикалом. При этом, помимо надтрифторуксусной кислоты, можно использовать перманганат калия в водном ацетоне.

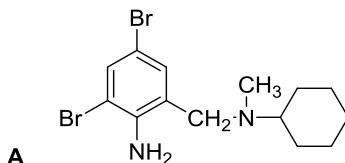


ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 12

1. Расшифруйте цепочку превращений, назовите конечный продукт [6; 10].

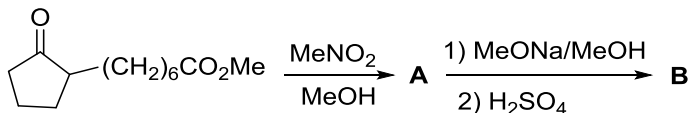
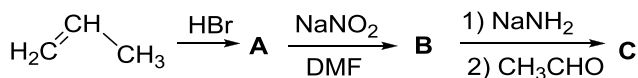


2. Из *o*-нитротолуола, циклогексанона, метилиодида и неорганических реагентов получите фармацевтический препарат бромгексин **A** (средство от кашля) [10].

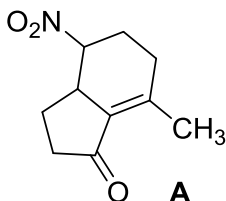


3. Исходя из бензола, получите *мета*-нитробензофенони *мета*-нитрофторбензол [6; 9].

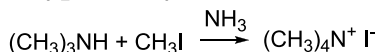
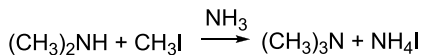
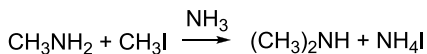
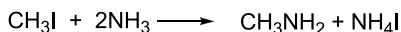
4. Завершите реакцию и предложите ее механизм [9].



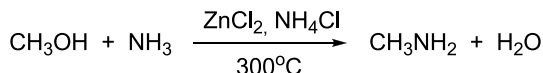
5. Исходя из метилвинилкетона, нитрометана, цикlopенте-2-она и других необходимых реагентов получите соединение **A** [4].



исходные соединения весьма доступны, а температуры кипения моно-, ди- и триметиламинов различаются достаточно сильно, и в промышленности такие смеси разделяют ректификацией. Последняя стадия этого процесса – алкилирование третичных аминов алкилгалогенидами с образованием четвертичных аммониевых солей – называется реакцией Меншуткина и была открыта им в 1890 г.

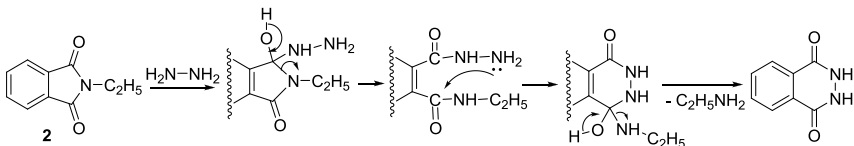
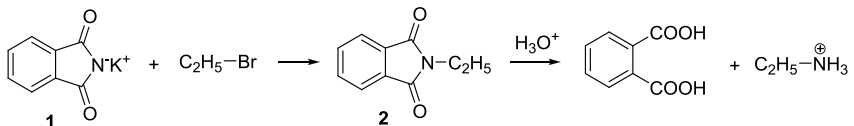


Алкилирование аммиака можно проводить и действием первичных спиртов при высоких температурах и повышенном давлении. Реакции способствуют кислые катализаторы, что указывает на $\text{S}_{\text{N}}2$ -атаку на оксониевую соль спирта. Реакция также приводит к образованию смеси продуктов.



13.3. Синтез Габриэля

Это алкилирование фталимида **1** активными алкилгалогенидами. Это наилучший способ получения чистых первичных аминов. Например, в результате реакции этилбромида с фталимидом калия и последующего расщепления N-этилфталимида **2** с помощью кислотного гидролиза, а лучше действием гидразингидрата получают этиламин. Активность алкилгалогенидов падает в ряду: $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCI} \gg \text{RF}$.

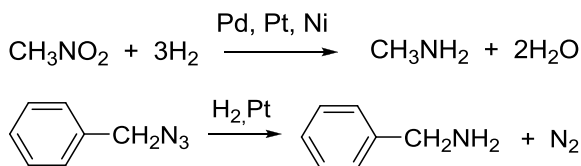


13.4. Восстановление азотсодержащих соединений

Отличным методом получения первичных, вторичных или третичных аминов является восстановление различных азотистых соединений. Первичные амины могут быть получены путем восстановления нитросоединений, оксимов ($R-CH=N-OH$), азидов (RN_3), нитрилов (RCN) и амидов ($RC(O)NH_2$). В качестве восстановителей используются разнообразные системы: молекулярный водород на катализаторе (Pd, Pt, Ni); цинк, железо или олово в соляной кислоте; алюминий в щелочи; сульфиды, а также алюмогидрид лития и некоторые другие. Восстановление нитросоединений – сильно экзотермичная реакция, и ее необходимо проводить с определенной осторожностью.

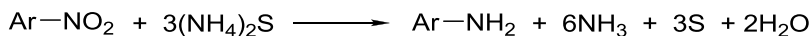
а) Восстановление молекулярным водородом

Каталитическое гидрирование имеет широкое промышленное применение. Однако восстановление ароматических нитросоединений до аминов может сопровождаться гидрированием ароматического ядра, особенно при катализе платиной или палладием.

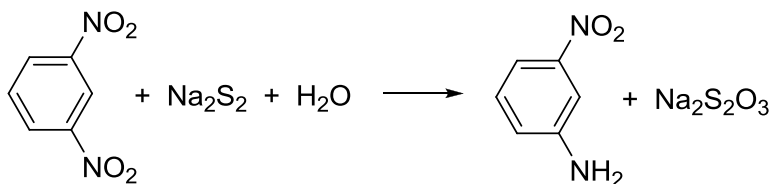


б) Восстановление сульфидами

Восстановление ароматических нитросоединений в амины впервые провел Н. Н. Зинин в 1842 г., превратив нитробензол в анилин действием сульфида аммония:

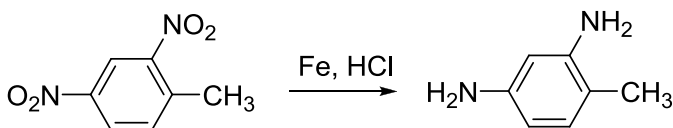
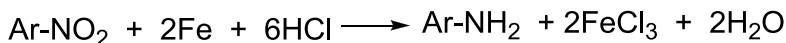
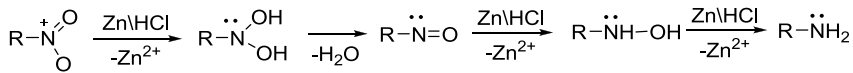


При наличии нескольких нитрогрупп возможно провести восстановление только одной из них с помощью сульфида аммония или полисульфида натрия.

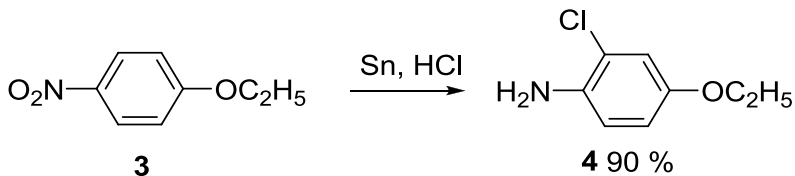
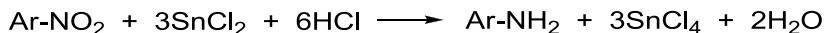


в) Восстановление металлами в кислой среде

Восстановление нитросоединений осуществляется через ряд последовательно протекающих реакций. При этом процесс невозможно остановить на одной из стадий, поскольку в кислой среде он проходит до конца.

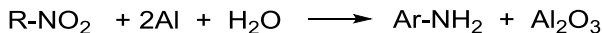


Восстановление оловом или цинком в соляной кислоте тоже имеет существенный недостаток: продукт реакции оказывается загрязнен хлор-замещенным амином (в большей или меньшей степени). Например, при восстановлении *n*-нитрофенетола (этоксibenзола) **3** оловом в концентрированной соляной кислоте образуется 3-хлор-*n*-фенетидин **4** с выходом в 90 %, если реакция проводится без охлаждения.

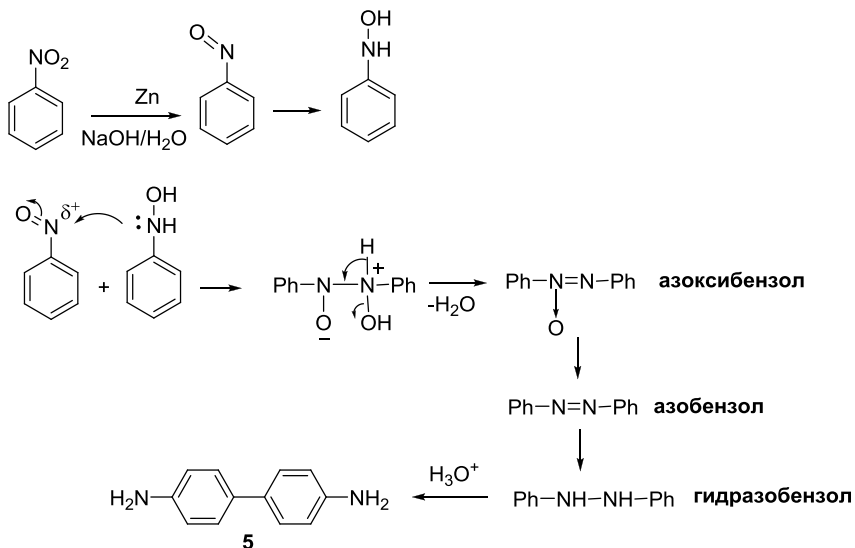


г) Восстановление металлами в щелочной и нейтральной среде

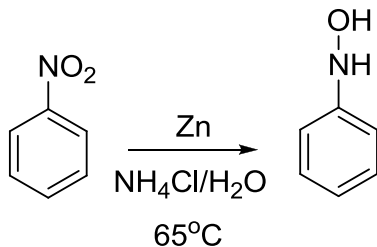
Для восстановления нитросоединений в нейтральных или щелочных условиях используют алюминий или его амальгаму. Реакция протекает по следующей схеме:



Восстановление нитробензола цинком в щелочной среде протекает медленнее, к тому же замедляется на стадии образования нитрозосоединения и гидроксиламина, которые начинают взаимодействовать между собой, давая последовательно азоксибензол, азобензол и далее гидразобензол. Последующая бензидиновая перегруппировка в кислой среде дает бензидин (4,4'-диаминодифенил) **5**.

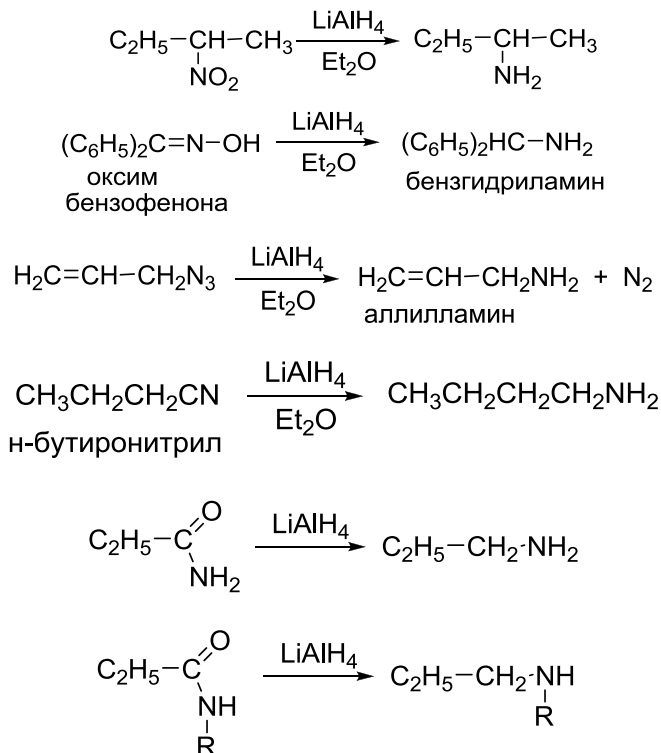


Восстановление нитробензола цинком в нейтральной среде проходит не до конца и останавливается на стадии фенилгидроксиламина.



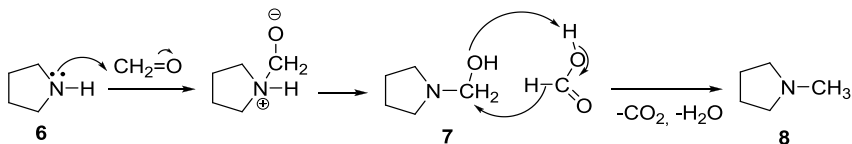
д) Восстановление алюмогидридом лития

Таким способом можно восстанавливать широкий круг соединений: нитросоединения, оксимы, азида, нитрилы, амиды. Интересно, что борогидрид натрия на нитрогруппу не действует.

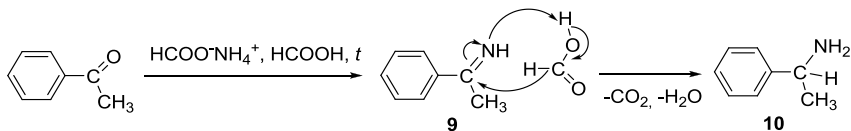


13.5. Реакции Эшвейлера-Кларка и Лейкарта-Валлаха

Реакция *Эшвейлера-Кларка* используется для метилирования вторичных аминов при помощи формальдегида в муравьиной кислоте. Муравьиная кислота в реакции выступает в роли восстановителя. Например, в качестве вторичного амина приведем пирролидин **6**. Его взаимодействие с формальдегидом приводит к пирролидинилметанолу **7**, который восстанавливается муравьиной кислотой до 1-метилпирролидина **8** с отщеплением воды и оксида углерода(IV), как показано на схеме.

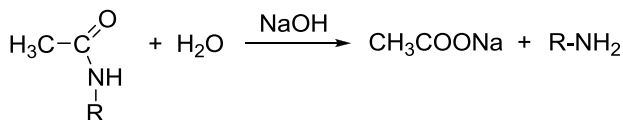
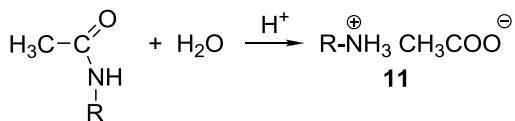


Ее аналогом является реакция *Лейкарта-Валлаха* – взаимодействие кетонов с формиатом аммония в муравьиной кислоте. В результате нагрева образуется аммиак, который присоединяется к карбонильной группе, давая имин **9**. Последующее восстановление ими на **9** муравьиной кислотой приводит к первичному амину **10**.

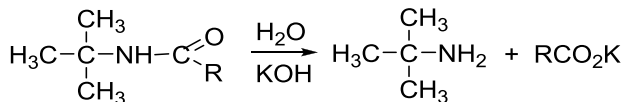


13.6. Гидролиз амидов

Гидролиз амидов можно проводить как в кислой, так и в щелочной среде, получая соответственно, аммониевую соль **11** либо амин и соль карбоновой кислоты.



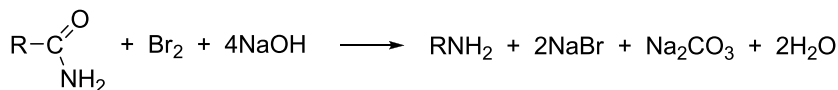
Удобным методом получения первичных *трет*-алкиламинов, типа R_3CNH_2 , является гидролиз *трет*-алкиламида, образующегося в реакции *Риттера* (см. выше п.11.8).



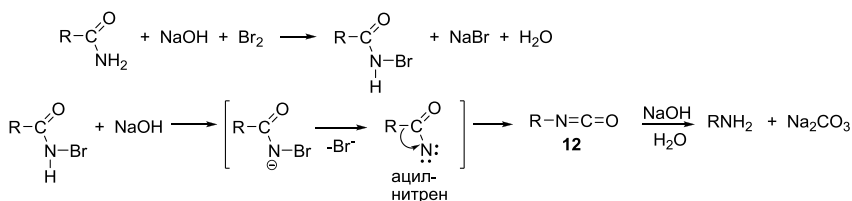
13.7. Расщепление амидов по Гофману, реакция Шмидта и Курциуса

Существует три очень похожих метода получения первичных аминов. Механизмы реакций, лежащих в их основе, весьма сходны. С помощью этих реакций можно синтезировать разнообразные или труднодоступные

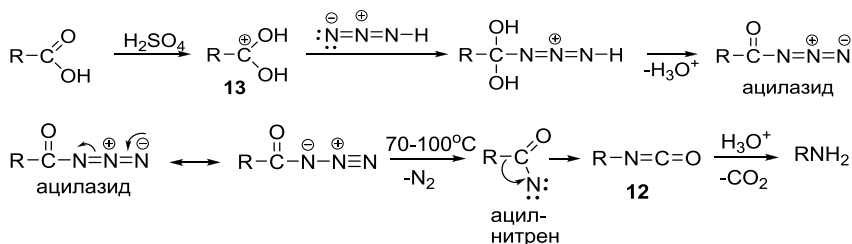
первичные амины. Первый метод – *расщепление амидов по Гофману* – основан на расщеплении незамещенных амидов бромом в растворе едкого натра. При этом углеродная цепь сокращается на один атом углерода.



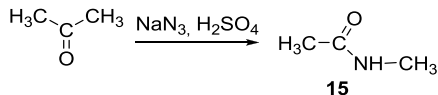
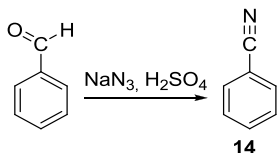
Механизм этой необычной и интересной реакции включает в качестве первой стадии катализируемое основанием бромирование амида по азоту, а затем α -элиминирование молекулы HBr, в результате чего образуется промежуточное соединение – ацилнитрен (при атоме азота имеется только шесть электронов). Ацилнитрены чрезвычайно неустойчивы и быстро перегруппировываются в изоцианаты **12** – азотистые аналоги кетенов (этот процесс называется *перегруппировкой Курциуса*). Изоцианаты гидролизуются в щелочном растворе до аминов и карбонатов.



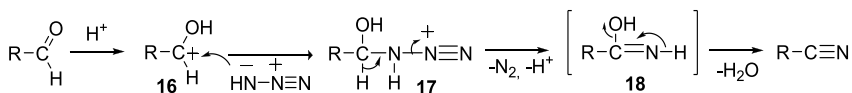
Во втором методе – *реакции Шмидта* – исходят из карбоновой кислоты, растворенной в серной кислоте. Ее обрабатывают раствором азотистоводородной кислоты (токсична) в хлороформе, или же азотистоводородная кислота образуется *in situ* при добавлении азиды натрия. В обоих случаях азотистоводородная кислота реагирует с протонированной формой карбоновой кислоты **13**, давая ацилазид. Последний при нагревании теряет азот и превращается в ацилнитрен, который далее перегруппировывается в изоцианат **12** и гидролизует до амина.



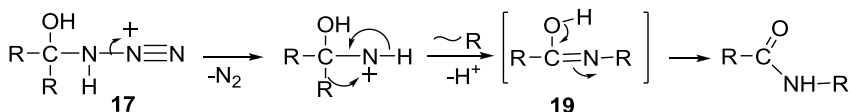
В реакцию Шмидта наряду с карбоновыми кислотами могут вступать и другие карбонильные соединения. Главными продуктами взаимодействия альдегидов и кетонов с азотистоводородной кислотой являются соответственно нитрилы **14** и амиды **15**, как показано ниже на примере бензальдегида и ацетона.



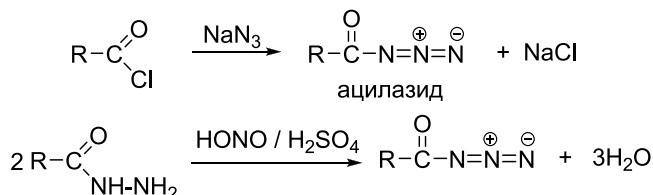
В обоих случаях на первой стадии происходит образование карбокатиона **16**, который взаимодействует с азотистоводородной кислотой, давая азид **17**. Далее, в случае альдегида, происходит отщепление азота и С-Н протона, что приводит к промежуточному продукту **18**, который быстро теряет воду, превращаясь в нитрил.



В случае кетона, соль **17** разлагается с отщеплением азота, а далее 1,2-миграция алкильного заместителя R приводит к промежуточному продукту **19**, который быстро изомеризуется в амид.

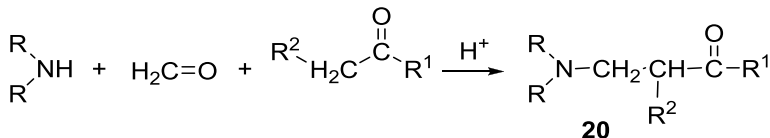


Третий метод – *реакция Курциуса* – основан на взаимодействии хлорангидрида с азидом натрия или взаимодействии ацилгидразида с азотистой кислотой. В обоих случаях образуется ацилазид, который далее претерпевает изменения, описанные в предыдущем абзаце.

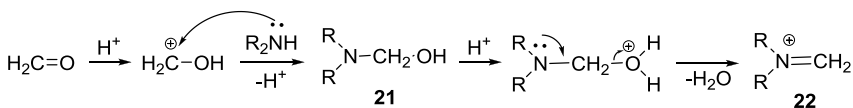


13.8. Реакция Манниха

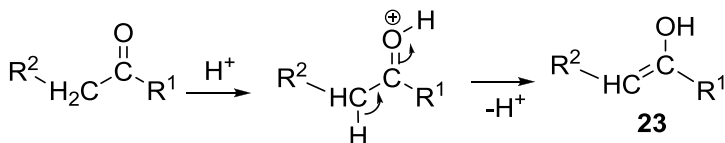
Реакция Манниха открыта в 1912 г. и представляет собой метод аминометилирования енолизирующихся карбонильных соединений. При действии формальдегида и вторичного амина на кетон образуются β -аминокарбонильные соединения **20**, основания Манниха. Это трех-компонентная конденсация, в которой участвуют формальдегид, вторичный амин и кетон в условиях кислотного катализа.



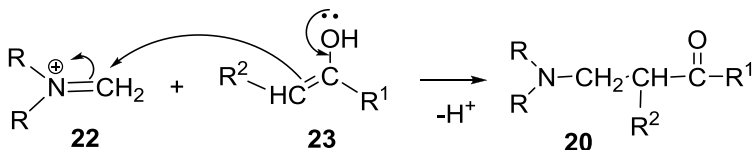
Сперва в условиях кислотного катализа происходит взаимодействие формальдегида и амина, приводящее к α -метилоламину **21**, который далее отщепляет воду, давая диалкилметилениминиевую соль **22**, являющуюся сильным электрофилом.



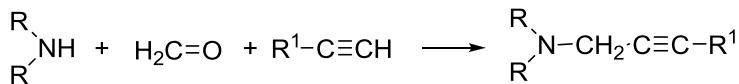
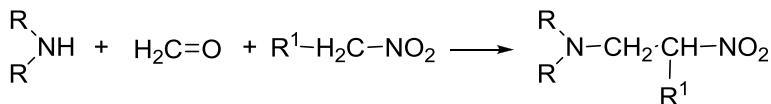
Помимо этого, в кислых условиях происходит енолизация кетона с образованием нуклеофильного енола **23**.



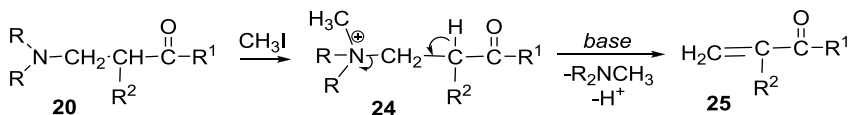
Последующее взаимодействие иминиевого иона **22** с С-нуклеофильным центром енола **23** приводит к образованию основания Манниха **20**.



В настоящее время реакция Манниха используется не только для аминометилирования карбонильных соединений, но и для различных С-нуклеофилов, например, алифатических нитросоединений или ацетиленов.



Данная реакция имеет важное синтетическое значение и широко применяется в органическом синтезе. В частности, важным методом является синтез енонов 25 (α -метилкарбонильных соединений). Метилирование оснований Манниха, с дальнейшим элиминированием по Гофману образующихся четвертичных аммониевых солей 24 приводит к енонам 25.



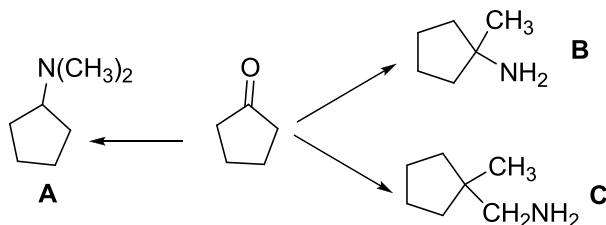
ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 13

1. Из пропанола-1 и неорганических реагентов получите *n*-пропил-, ди-*n*-пропил- и три-*n*-пропиламины.

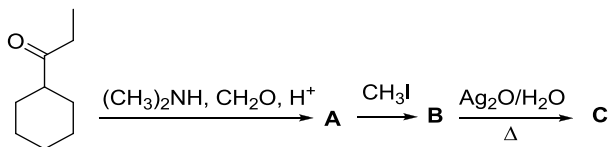
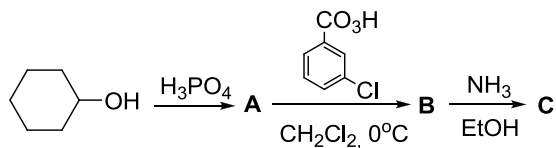
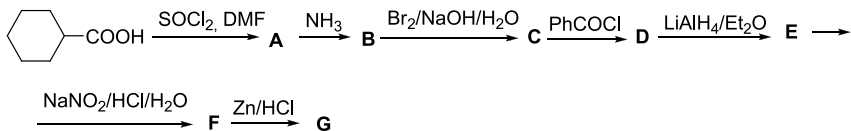
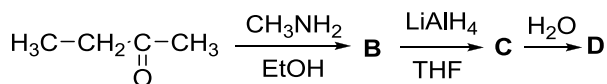
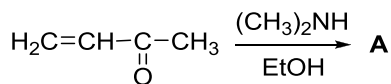
2. Исходя из циклогексанона, синтезируйте (1-метилциклогексил)амин, используя на одной из стадий расщепление амидов по Гофману. После этого полученный амин подвергните элимированию по Гофману. Назовите конечный продукт [10].

3. Из диэтилкетона и неорганических реагентов получите *N*-пропил-*N*-этилгидразин *n*-Pr(Et)-N-NH₂, используя на одной из стадий перегруппировку Бекмана [10].

4. Осуществите следующие превращения, используя любые реагенты [10].



5. Расшифруйте цепочки превращений, назовите конечные продукты [6, 9].

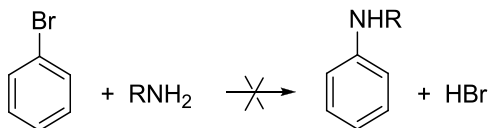


ГЛАВА 14

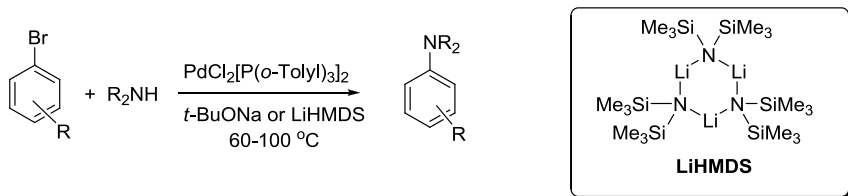
СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

14.1. Реакция Бухвальда-Хартвига

В обычных условиях бромбензол не реагирует с аминами.

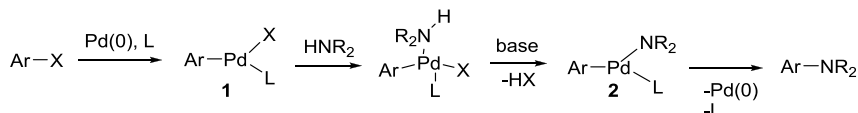


Но впервые эту реакцию с использованием вторичных аминов и палладиевого катализатора провели и опубликовали независимо друг от друга в 1995 г. двое ученых, чьи имена она и названа. Реакция Бухвальда-Хартвига расширила синтетические возможности для образования связей C-N и открыла путь для синтеза разнообразных ариламинов.

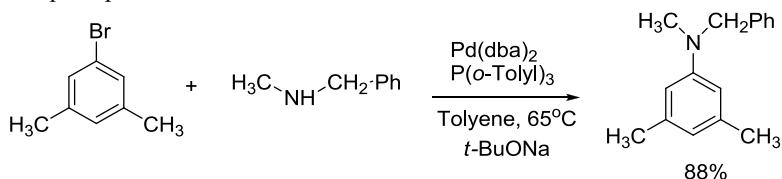


Реакцию проводят в присутствии палладиевого катализатора и фосфиновых лигандов, а также при использовании объемного основания, типа *трет*-бутилата натрия или гексаметилдисилазид лития (LiHMDS) при 60–100 °C. LiHMDS это 138риммер бис(триметилсилил)амида лития (LiN(SiMe₃)₂).

Механизм реакции подразумевает те же стадии, что и для других палладий катализируемых процессов кросс-сочетания, проходящих с образованием C-C-связей. На первой стадии Pd(0) внедряется в связь Ar-Hal с образованием комплекса **1**, к которому далее присоединяется амин. Последующее дегидрогалогенирование под действием сильного основания приводит к комплексу **2**. И наконец, восстановительное элиминирование палладия дает целевой продукт.

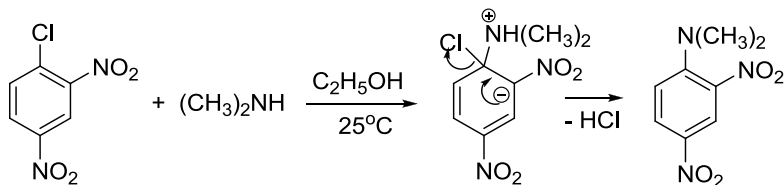


Например:



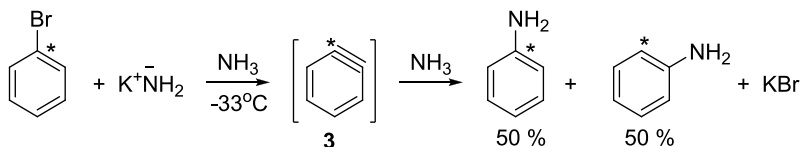
14.2. Нуклеофильное замещение в ароматическом ряду по типу присоединения-отщепления

При наличии сильных электроноакцепторных заместителей, находящихся в *орто*- и (или) *пара*-положениях ароматического кольца, активность арилгалогенидов в реакциях нуклеофильного замещения значительно увеличивается, и реакция может протекать без Pd-катализа по механизму S_N2ArAE . Примером такой активации может служить замещение хлора в 1-хлор-2,4-динитробензоле на диметиламиногруппу, протекающее со значительной скоростью в спиртовом растворе при комнатной температуре.

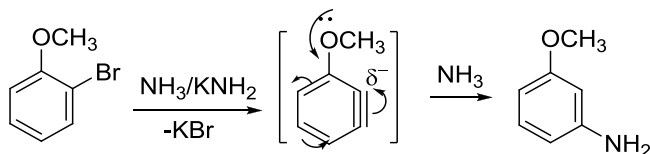


14.3. Нуклеофильное замещение в ароматическом ряду по типу отщепления-присоединения

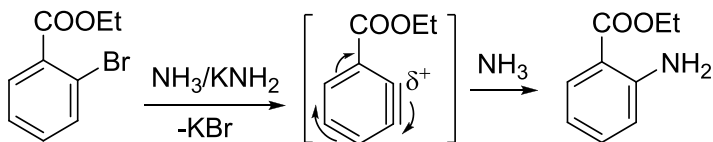
Замещение галогенид-иона на аминогруппу возможно также при действии сильных оснований, типа амидов щелочных солей. Например, при добавлении бромбензола к раствору амида калия в жидком аммиаке при температуре 33°C достаточно быстро образуется анилин. Реакция протекает по механизму $S_N2Ar(EA)$ через ариновый интермедиат **3**. При использовании меченого арена мы получаем смесь двух анилинов с меткой в различных положениях.



Однако результат реакции может зависеть от имеющихся в кольце заместителей. Например, в присутствии донорной метоксигруппы образуется исключительно *мета*-изомер.



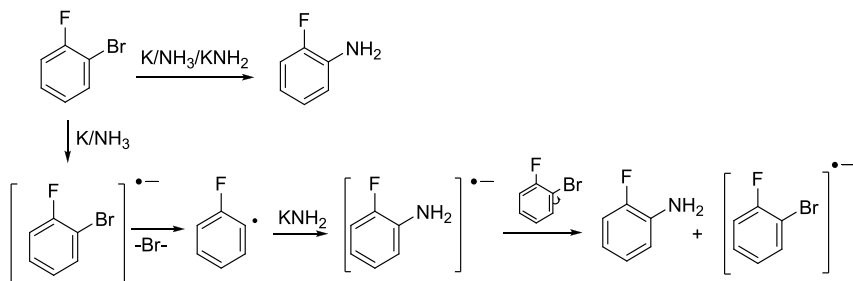
Напротив, акцепторный характер карбоксильной группе в *орто*-бром-этилбензоате служит причиной образования исключительно *орто*-изомера.



14.4. Анион-радикальный механизм нуклеофильного ароматического замещения

В 1970 г. Дж. Баннет сформулировал анион-радикальный механизм нуклеофильного ароматического замещения $S_{\text{RN}}1$ и предложил принципиально новый способ активации ароматических соединений, не содержащих активирующих электроноакцепторных заместителей. Реакция инициируется переносом одного электрона от восстановителя к арилгалогениду. В качестве восстановителя-инициатора радикальной цепи может быть использован так называемый сольватированный электрон, который образуется при растворении металлического калия или натрия в жидком аммиаке. В результате переноса одного электрона на молекулу арилгалогенида образуется анион-радикал $\text{ArX}^{\cdot-}$, из которого при отщеплении галогенид-иона получается радикал Ar^{\cdot} . Последний присоединяет нуклеофильный агент $\text{Nu}^{\cdot-}$ с образованием анион-радикала $\text{ArNu}^{\cdot-}$. Перенос электрона от анион-радикала $\text{ArNu}^{\cdot-}$ к исходному субстрату ArX завершает развитие радикальной цепи.

Арилыодиды более склонны к восстановлению до анион-радикалов по сравнению с арилбромидами и тем более арилхлоридами и арилфторидами. Три стадии этого анион-радикального процесса иллюстрирует следующая схема:



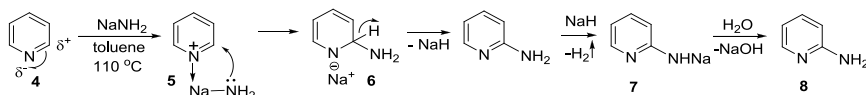
14.5. Нуклеофильное замещение водорода в аренах и гетаренах

Известно, что водород – самый распространенный элемент во Вселенной. Это объясняется простотой его атома и легкостью его образования в момент Большого взрыва. Действительно, атом водорода состоит всего из одного протона и вращающегося вокруг него одного электрона. Поэтому вследствие малого ковалентного радиуса водородного атома и высокой поляризующей способности его ядра он образует особенно прочные химические связи, в частности, связи О-Н и С-Н. Неудивительно, что на Земле практически нет свободного водорода. Весь он находится в связанном состоянии в форме воды, углеводородов, целлюлозы и различных других соединений, таких как белки или жиры. В этой связи органический синтез во многом можно рассматривать как манипуляции с водородными атомами. Ярче всего, помимо реакций окисления или гидрирования, это проявляется в реакциях замещения водорода. Они практически всегда требуют значительной активации. В зависимости от ее характера водородный атом при замещении может отщепляться в нейтральной (радикальной) форме, в виде протона или гидрид-иона. Легче всего отщепляется протон. Он легко сольватируется, сильно стабилизируясь при этом. Поэтому соответствующие реакции электрофильного замещения наиболее распространены, особенно в земных условиях. Напротив в вакууме, т. е. в космическом пространстве, где сольватация, по существу, отсутствует, доминируют реакции радикального замещения водорода, которые инициируют фотоны.

В отличие от электрофильного и радикального замещения, нуклеофильное замещение водорода $\text{S}_\text{N}^\text{H}$, протекает намного труднее, требуя особенной активации и специфических условий. Практически оно может быть осуществлено

лишь в ароматическом и гетероароматическом ряду. Несмотря на это, S_N^H реакции нередко являются наиболее удобным способом функционализации, особенно при введении аминогрупп. Принципиальной особенностью S_N^H реакций является то, что в них атом водорода должен отщепиться в виде гидрид-иона – крайне нестабильной частицы и очень плохой уходящей группы из-за высокой основности ($pK_a > 30$).

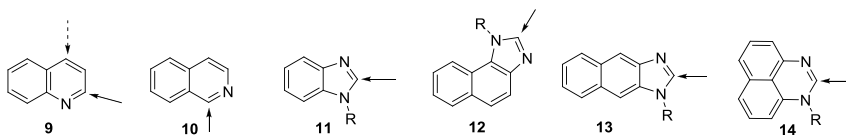
Исторически первым примером таких реакций стало открытое в 1914 г. российскими химиками Чичибабиным и Зейде аминирование пиридина **4** амидом натрия. Реакция протекает в толуоле при 110 °С и сопровождается энергичным выделением газообразного водорода. В качестве продукта с хорошим выходом образуется 2-аминопиридин **8**. При использовании избытка амида натрия можно получить 2,6-диаминопиридин и даже в небольшом количестве 2,4,6-триаминопиридин.



Предполагаемый механизм реакции включает образование анионного σ -комплекса **6** и его ароматизацию с отщеплением гидрид-иона в виде гидрида натрия. Последний, будучи сильным основанием, сразу реагирует с 2-аминогруппой, в результате чего выделяется водород и образуется натриевое производное 2-аминопиридина **7**. При добавлении в реакционную смесь воды (об окончании реакции судят по прекращению выделения водорода) образуется 2-аминопиридин **8**. Аминирование становится возможным благодаря электроноакцепторности гетероциклического атома азота (азагруппы), который наводит частичный положительный заряд на α - и γ -углеродных атомах. К этим атомам и присоединяется высоко нуклеофильный амид-ион NH_2^- . Реакция идет преимущественно по α -положениям, поскольку полагают, что первоначально ион натрия в амиде натрия координируется с пиридиновым атомом азота. Это способствует увеличению электроноакцепторности последнего и, следовательно, электронодефицитности атома С-2, который и атакует расположенный рядом с ним в комплексе амид-ион. Фактически перед нами разновидность льюисовского кислотного катализа.

Эта реакция, называемая *реакцией Чичибабина*, была распространена и на другие азотистые гетероциклы, включая хинолин **9**, изохинолин **10**, а также пятичленные гетероциклы типа N-замещенных бензимидазолов **11**

и нафтоимидазолов **12** и их шестичленные аналоги перимидины **13**, **14** (место вступления аминогруппы на схеме отмечено стрелкой).



Недостаток реакции Чичибабина в ее классическом виде заключается в том, что из-за трудности отщепления гидрид-иона она требует высокой температуры: 110–140 °С в зависимости от активности субстрата и типа используемого растворителя (обычно относительно устойчивые к амиду натрия толуол, ксилол, цимол или диметиланилин). Высокая температура в присутствии такого агрессивного реагента, как амид натрия, приводит к разрушению практически всех гетероциклов, содержащих два и более циклических атомов азота. В их число, а частности, входят такие важные соединения, как пиридазины, пиримидины, пиазины, триазины, тетразины, пурины и др.



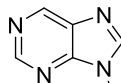
Пиридазин



Пиримидин



Пиазин



Пурины



1,2,3-триазин



1,2,4-триазин



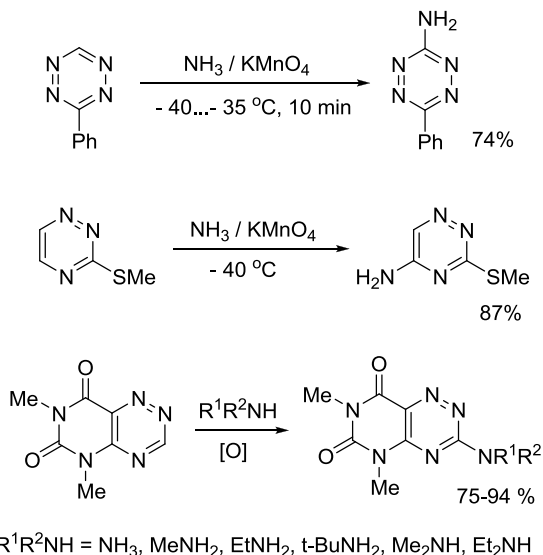
1,3,5-триазин



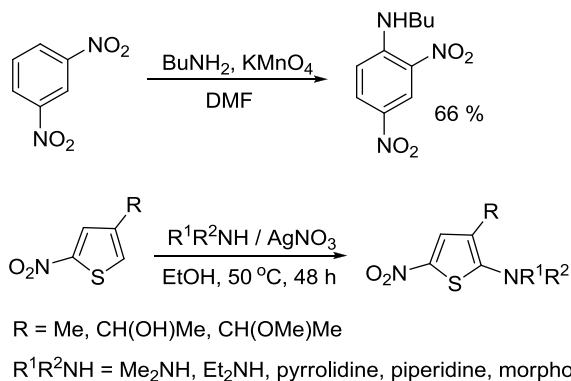
1,2,4,5-тетразин

Гетероциклы не аминирующиеся при высокой температуре

В начале 1980-х годов эта проблема была в значительной степени решена голландским химиком ван дер Плассом. Принимая во внимание, что стадия ароматизации σ -комплекса в S_N^H реакциях является скоростью-определяющей он предложил использовать для его элиминирования внешний окислитель – перманганат калия. Это позволило проводить процесс в среде жидкого аммиака при минусовых температурах, а в качестве нуклеофила вместо амида натрия использовать сам аммиак. Вместо аммиака в качестве растворителя и нуклеофила оказалось возможным использовать алкиламины, что расширило метод и для получения алкиламинопроизводных полиазагетероциклов. Вот лишь несколько примеров таких реакций:



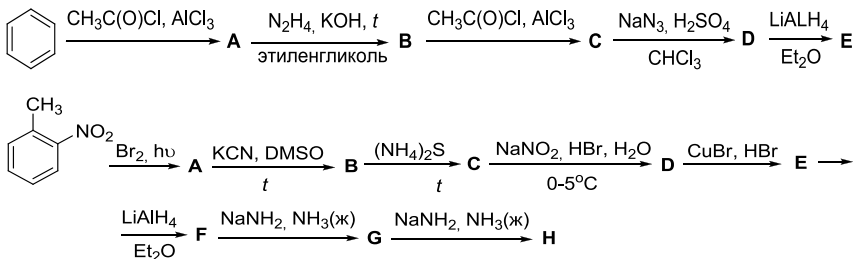
В дальнейшем этот подход был распространен для получения аминок- и алкиламино-производных ароматического ряда, активированных к нуклеофильному замещению нитро-, циано-, карбонильными и другими сильно электроноакцепторными группами. Одновременно в качестве окислителей вместо перманганат-иона оказалось возможным в некоторых случаях использовать ионы серебра или трехвалентного железа. Важным преимуществом окислительного и низкотемпературного варианта реакций $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ является возможность аминирования соединений, содержащих такие лабильные в отношении нуклеофилов заместители, как Hal, SMe, C=O и др.



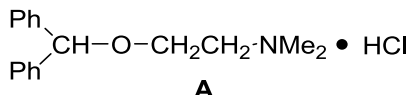
ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 14

1. Из анилина и любых необходимых реагентов получите *n*-(*N,N*-диэтиламино)анилин [10].

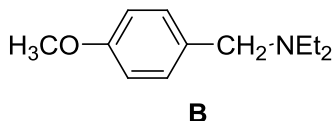
2. Расшифруйте цепочку превращений, назовите конечный продукт [6].



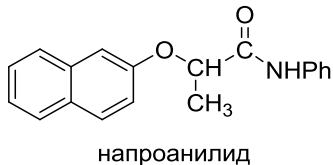
3. Осуществите синтез димедрола **A**, используя в качестве исходных соединений бензол, толуол, окись этилена и диметиламин [10].



4. Исходя из фенола и других необходимых реагентов, получите соединение **B** [6].



5. Исходя из анилина, 2-нафтола, пропионовой кислоты и других необходимых реагентов, предложите схему синтеза напроанилида, используемого в качестве гербицида [9].



6. Объясните, почему производные бензимидазола **9**, содержащие при атоме азота алкильные группы R, вступают в реакцию Чичибабина, тогда как сам бензимидазол (**9**, R = H) в тех же условиях амидом натрия не аминируется.

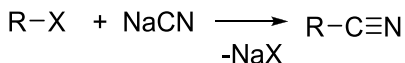
7. Чем можно объяснить, что пиридин **2** в отличие от диазинов, триазинов и тетразина не подвергается окислительному аминированию по ван дер Пласу?

ГЛАВА 15

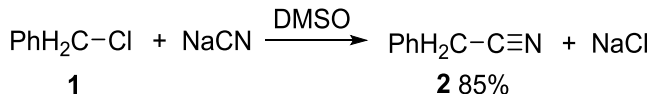
СИНТЕЗ НИТРИЛОВ

Тройная связь азот-углерод существенно отличается от углерод-углеродной тройной связи. Она обладает большей прочностью и гораздо большей полярностью. Существует три основных способа введения нитрильной группы $-C\equiv N$ в молекулу органического соединения.

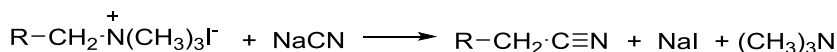
1) *Нуклеофильное замещение* является основным методом получения нитрилов. Прежде всего, это может быть алкилирование солей синильной кислоты. Многие первичные алкилгалогениды можно превратить в нитрилы с выходами 75–90 %. Реакция протекает по S_N2 механизму при взаимодействии алкил- или аллилгалогенидов с цианидом натрия.



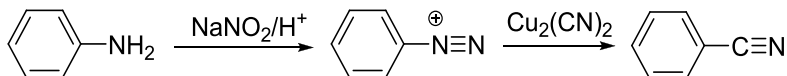
Наиболее подходящим растворителем для этой реакции считается диметилсульфоксид. Например, бензилхлорид **1** в этих условиях дает 2-фенилацетонитил **2** с выходом 85 %.



В качестве алкилирующего реагента в реакции с цианистым натрием или калием можно использовать четвертичные аммониевые соли.

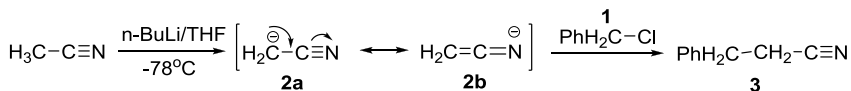


Реакция Зандмейера используется для получения ароматических нитрилов. Протекает она по радикальному механизму. В этом случае при использовании цианидов меди(I) имеет место замещение диазогруппы.

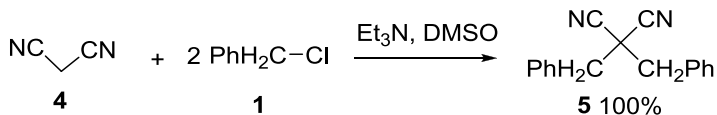


Сами нитрилы, имеющие атомы водорода в α -положении, обладают заметной кислотностью и поэтому могут выступать в реакциях в качестве S -нуклеофилов. Поэтому различные нитрильные производные способны к алкилированию или ацилированию [3]. Это способствует гомологизации исходного нитрила, что позволяет наращивать углерод-углеродную цепь,

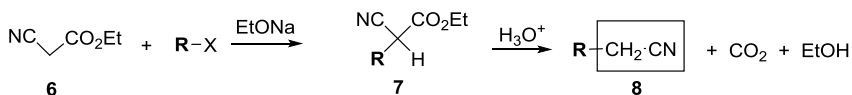
сохраняя при этом имеющуюся нитрильную группу. В реакции используются сильные основания, такие как этилат натрия в этаноле, амид натрия в жидком аммиаке, металлоорганические соединения и т. д. Например, алкилирование ацетонитрилабензилхлоридом **1** протекает через промежуточное образование резонансно стабилизированного карбаниона **2a,b**, давая **3** с высоким выходом.



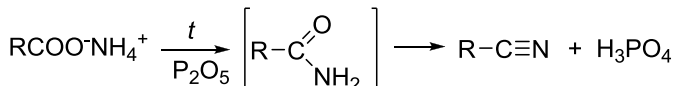
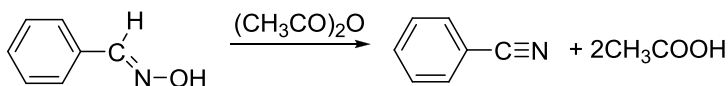
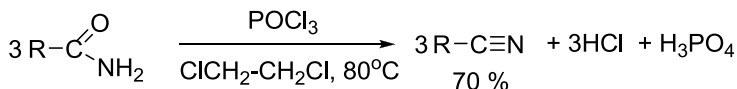
Еще легче реакция протекает для динитрила или циануксусного эфира. Например, алкилирование малононитрила **4** двумя эквивалентами бензилхлорида **1** приводит к 2,2-дипензилмалононитрилу **5** со 100 % выходом.



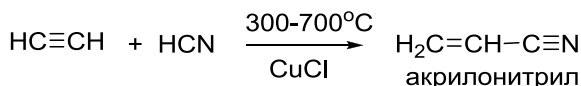
Алкилирование циануксусного эфира **6** сперва приводит к моно- **7** или диалкилированному продукту, который при кетонном расщеплении декарбоксилирует с образованием соответствующего гомолога ацетонитрила **8** (выделен на схеме в квадрат).



2) *Дегидратация* амидов, альдоксимов или аммониевых солей карбоновых кислот с помощью таких водоотнимающих средств, как P_2O_5 , POCl_3 или ангидриды карбоновых кислот, приводит к образованию нитрилов с хорошими выходами.



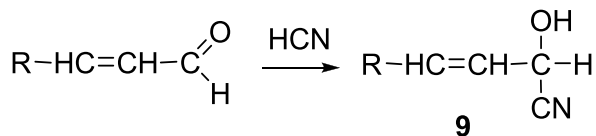
3) *Присоединение* цианистого водорода к ненасыщенным соединениям: алкенам и алкинам, имеет промышленное значение. В середине прошлого столетия примерно две трети производства акрилонитрила осуществляли присоединением цианистого водорода к ацетилену в присутствии хлорида меди (I). Реакцию проводили как парофазное присоединение при 300–700 °С.



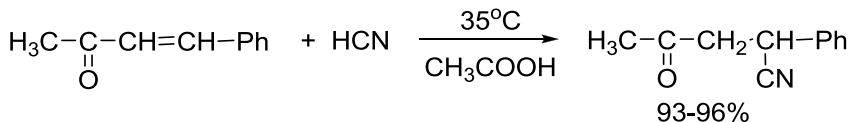
Чуть позже альтернативу вышеуказанному способу получения акрилонитрила составил, так называемый *Sohio*-процесс с использованием комплексной соли фосфомолибдата висмута в качестве катализатора.



Присоединение цианистого водорода к алкенам протекает сложнее и требует использования катализатора. Однако наличие электроакцепторного заместителя при двойной связи облегчает реакцию, которая может проходить как 1,2- или 1,4-присоединение. Направление присоединения в большой степени зависит от структурных факторов. Для α,β -ненасыщенных альдегидов преобладает 1,2-присоединение с образованием соответствующих циангидринов **9**.

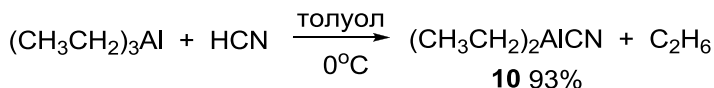


Для кетонов, содержащих в β -положении арильные заместители, предпочтительным является сопряженное 1,4-присоединение.

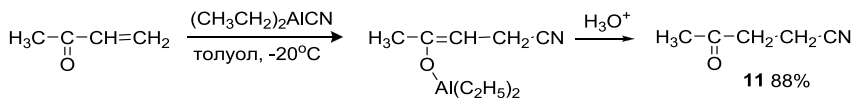


Для алифатических α,β -ненасыщенных кетонов наблюдается конкуренция между этими двумя процессами. Чтобы полностью исключить прямое 1,2-присоединение, был предложен новый реагент региоселективного

1,4-гидроцианирования – диэтилалюминийцианид **10**, который получается из триэтилалюминия и цианистого водорода.

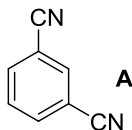


При использовании этого реагента единственным продуктом присоединения оказывается β -кетонитрил **11**.

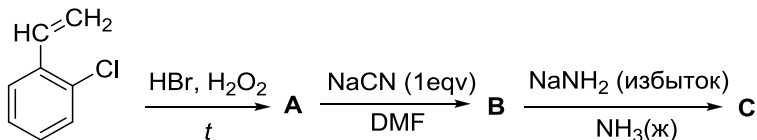
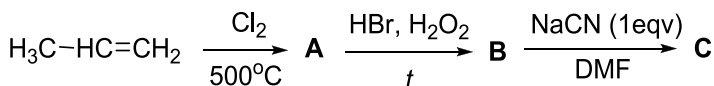


ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 15

1. Исходя из бензола, получите изофталонитрил **A** [10].



2. Расшифруйте цепочку реакций и назовите конечный продукт. К какому типу механизмов относятся представленные превращения [9].



3. Напишите реакции амида пропионовой кислоты со следующими реагентами [6].

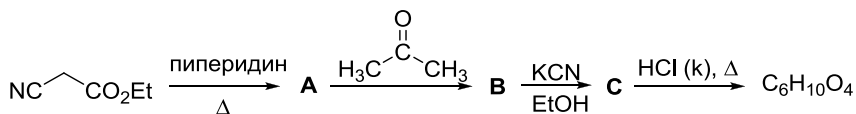
а) LiAlH_4 , затем H_2O

в) P_2O_5 , t

б) HNO_2 , H_2O

г) Br_2 , NaOH , H_2O

Расшифруйте цепочку реакций [4].

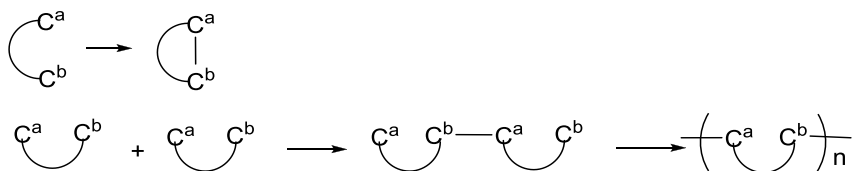


Исходя из 1,4-дибромбутана и других необходимых реагентов получите цикlopentanон, а затем превратите его δ -валеролактон (внутренний сложный эфир 5-гидроксипентановой кислоты) [10].

ГЛАВА 16

ПОСТРОЕНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР

Для построения циклов используются уже знакомые нам способы образования углерод-углеродных связей. В простейшем случае цикл образуется из бифункционального ациклического соединения, где две функциональные группы, взаимодействуя друг с другом, образуют новую углерод-углеродную связь. Однако из общих соображений легко понять, что для молекул, где атомы C^a и C^b несут функциональные группы, возможно не только внутримолекулярное соединение, но и межмолекулярное, которое будет приводить к линейным олигомерам:



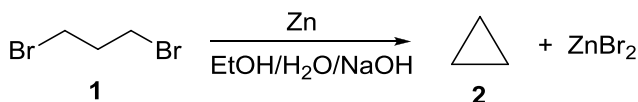
Вероятность межмолекулярной и внутримолекулярной реакции зависит в первую очередь от длины цепи между центрами C^a и C^b , а также от концентрации и геометрических особенностей субстрата. Поэтому эффективность создания углерод-углеродной связи сильно отличается от синтеза циклов разного размера.

Для создания карбоциклов могут быть использованы почти все типы конструктивных реакций, но во внутримолекулярном варианте. Важным обстоятельством является соотношение кинетических и термодинамических характеристик процесса. Если устойчивость образующегося цикла растет вместе с увеличением его размера в ряду 3-членный < 4- < 5- < 6-членный, то скорость образования цикла в этом ряду падает, что связано с увеличением энтропийного фактора при замыкании кольца. На практике оказывается, что термодинамически наименее устойчивые трехуглеродные кольца образуются с наибольшей скоростью, а циклы больше шестичленного не могут быть получены путем внутримолекулярных реакций с удовлетворительными выходами. Поэтому для их создания имеют большое значение реакции расширения цикла.

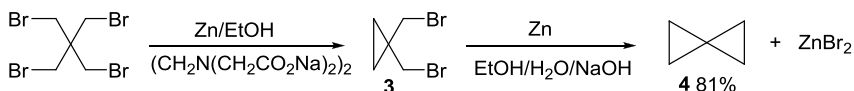
16.1. Трехчленные циклы – производные циклопропана

В циклопропане валентные углы равны 60 °С. Это сильно отличается от нормального валентного угла тетраэдрического углерода (109,5 °С). Поэтому при переходе от ациклического предшественника к трехчленному циклу над системой необходимо произвести значительную работу. Но реакционные центры C^a и C^b в исходных субстратах геометрически сближены, и этот факт оказывается настолько существенным, что, несмотря на высокий энергетический барьер циклизации, она осуществляется довольно легко, особенно для циклопропана. Этим и объясняется тот факт, что циклопропановый фрагмент содержится во многих природных соединениях. Циклопропан обладает сильным обезболивающим действием, ранее использовался для наркоза. Кроме этого, циклопропаны – это ценные синтетические интермедиаты, использующиеся в органическом синтезе для наращивания углеродной цепи. Для их получения можно выделить четыре основных направления.

1) *Внутримолекулярная реакция Вюрца* – это наиболее удобный вариант получения трехчленного цикла. Субстратом для получения циклопропана **2** является 1,3-дибромпропан **1**. При его обработке цинковой пылью в водно-спиртовом растворе легко протекает дегалогенирование с замыканием цикла. Использование цинка вместо натрия оказывается более эффективным.

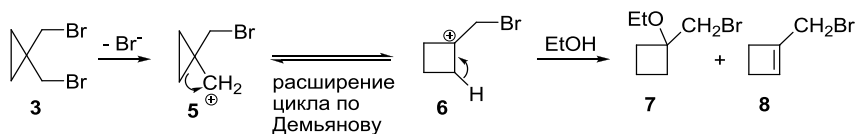


Этот же метод используется в синтезе спироциклопентана **4**, но в присутствии дополнительных комплексонов, необходимых для связывания бромида цинка. В противном случае в реакции наблюдается образование побочных продуктов, вызванных возможностью перегруппировки углеродного скелета по Демьянову (расширение цикла на один атом углерода).

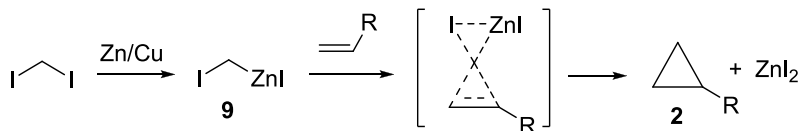


Дело в том, что в процессе реакции возможно отщепление бромид-иона от промежуточного продукта циклизации **3**, приводящее к кабониевому иону **5**, который далее претерпевает перегруппировку с расширением до

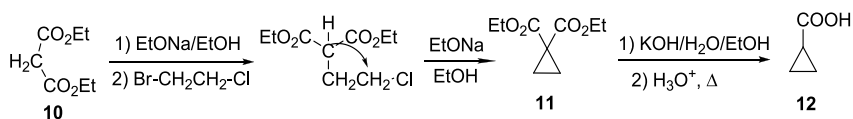
четырёхчленного цикла **6**. Последний стабилизируется, присоединяя этилат-ион, либо отщепляя протон, давая, соответственно, продукты **7** и **8**.



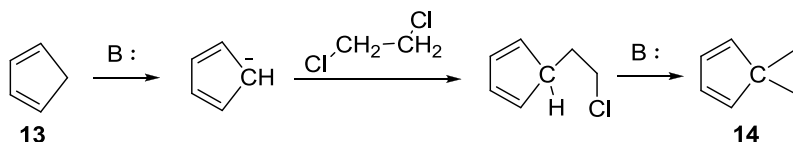
2) Реакция Симмонса-Смита открыта в 1958 г. двумя американскими учеными. Они обнаружили, что обработка 1,1-диiodалканов цинк-медной парой образует цинкорганические производные **9**, способные циклопропанировать алкены [4].



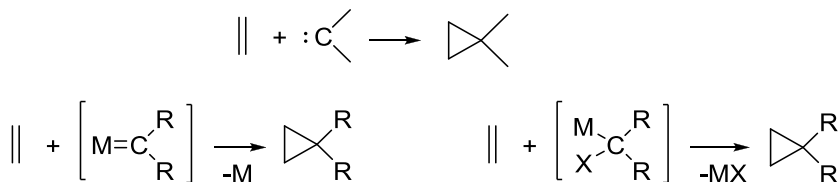
3) Другой путь синтеза производных циклопропана основан на алкилировании *C*-нуклеофилов, в роли которых применяют 1,3-дикарбонильные соединения, как 1,1-бискарбанионный синтон. В роли электрофила используют 1,2-дигалогенэтан или этиленоксид. Это можно показать на примере получения циклопропанкарбоновой кислоты **12** из малонового эфира **10** и 1-бром-2-хлорэтана. Применяется классическая схема последовательного алкилирования **10** с образованием диэтил циклопропан-1,1-дикарбоксилата **11**, а его гидролиз и декарбоксилирование приводит к целевому продукту **12**.



В роли 1,1-бискарбанионного синтона можно использовать цикlopентадиен **13**, получая спиро-продукт **14**.



4) Четвертый путь основан на реакциях $[2+1]$ -циклоприсоединения карбена к двойной связи. В этом процессе могут участвовать карбены и их эквиваленты карбеноиды, в качестве которых выступают короткоживущие карбеновые комплексы переходных металлов ($M=CRR'$) или четырехвалентные производные, содержащие у атома углерода металл и уходящую группу ($M(X)CRR'$) [4].

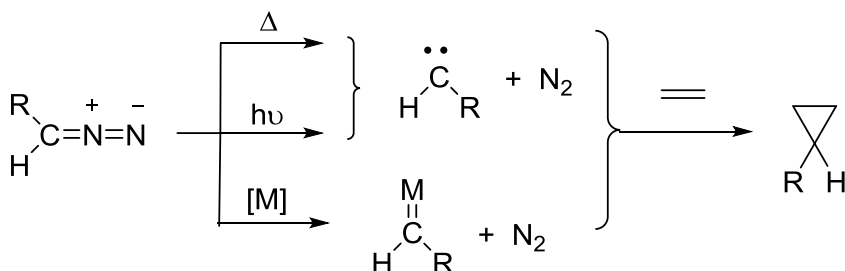


Карбен генерируют непосредственно в реакционной смеси. Простейший способ – это α -элиминирование из геминальныхди- или три-галогеналканов посредством сильных оснований.

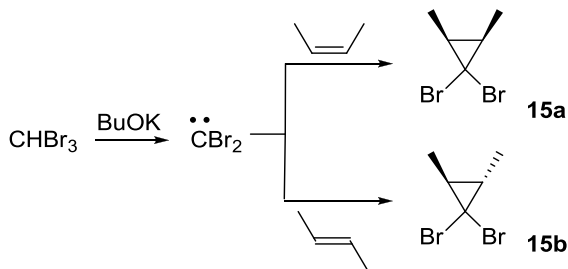


X = Cl, Br, I
R = H, Alk

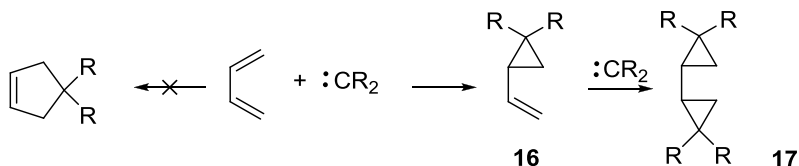
Алифатические диазосоединения являются предшественниками карбенов, которые получают в условиях термоллиза (при умеренных температурах) или фотолиза, а также при катализе солями или комплексами переходных металлов (Rh, Cu, Pd).



Взаимодействие карбена с двойной связью в большинстве случаев проходит *цис*-стереоспецифично, т. е. из *цис*-олефинов получают *цис*-1,2-дизамещенные циклопропаны **15a**, а из *транс*-олефинов – *транс*-1,2-дизамещенные циклопропаны **15b** [4, 12].



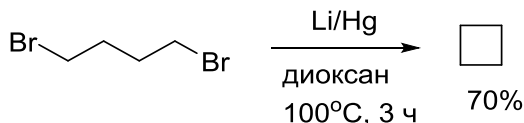
Циклоприсоединение карбенов к сопряженным диенам лишь в исключительных случаях дает 1,4-аддукт (циклопентен). В подавляющем большинстве случаев образуется винилциклопропановое производное **16**, а при избытке карбена – дициклопропил **17**.



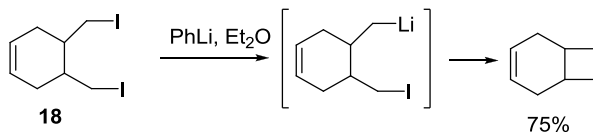
16.2. Четырехчленные циклы – производные циклобутана

Для построения четырехчленного цикла могут быть применены те же подходы, что и для трехчленных циклов, но с определенными модификациями. Рассмотрим три основных подхода.

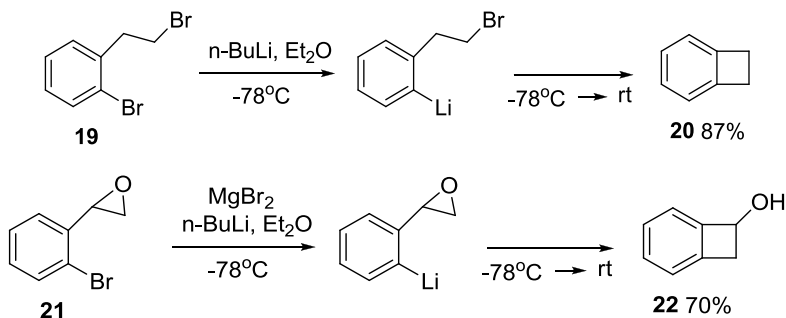
1) Циклизация 1,4-бифункциональных производных по реакции Вюрца оказалось уже не такой эффективной, как в случае трехчленных циклов. В 1,4-дибромбутане реагирующие группы находятся дальше друг от друга, и вероятность их встречи меньше, поэтому синтез циклобутана по такой схеме удалось осуществить лишь в 1967 г. с помощью амальгамы лития.



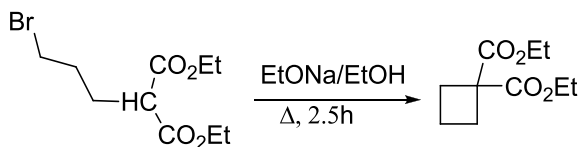
Создание циклобутанового фрагмента можно осуществить классическим способом с Zn -пылью или с использованием фенил- или алкиллитиевых реагентов, когда принудительным образом обеспечивается сближение реагирующих центров, как показано на примере соединения **18**.



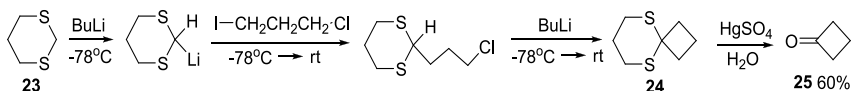
Сам циклобутан не имеет практического значения. А из производных циклобутана особенно важны циклобутарены, которые могут быть получены из определенных *o*-бром(или йод)-производных бензола. Этот метод основан на способности галогенаренов легко вступать в реакцию обмена галогена на литий при обработке бутиллитием. Например, действие бутиллития на *o*-бром-2-бромэтилбензол **19** или 2-(2-бромфенил)оксиран **21** позволяет получать циклобутарены **21** и **22** с хорошими выходами.



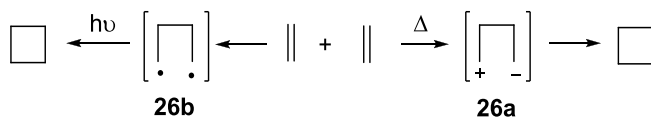
2) Внутримолекулярное алкилирование малонатов также позволяет получать функциональные производные циклобутана.



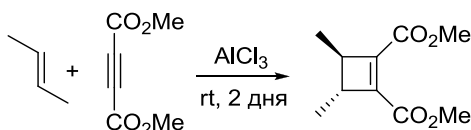
В роли другого карбонил-анионного синтона подходит 1,3-дитиан **23**, который постадийно, при обработке бутиллитием, может быть проалкилирован 1,3-дигалогенпропаном, до дитиоспиропроизводного **24**. Завершает эту последовательность гидролиз дитиоацетального фрагмента под действием солей ртути, с образованием циклобутанона **25** с умеренным выходом.



3) К цикlobутановым структурам приводит реакция термического или фотохимического $[2+2]$ -циклоприсоединения. В первом случае процесс протекает через образование биполярного интермедиата **26a**, а в случае фотохимического облучения через образование бирадикала **26b**.

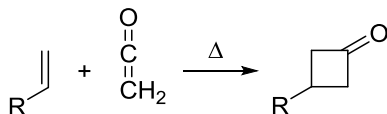


Механизм термического $[2+2]$ -циклоприсоединения легче всего реализуется при использовании пары алкенов донорного и акцепторного типа. Применение кислот Льюиса способствует активации электрофильных компонентов в реакциях $[2+2]$ -циклоприсоединения, что позволило расширить круг алкенов-донор. Например, в присутствии AlCl_3 даже неактивированные олефины способны реагировать с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты уже при комнатной температуре.



Присоединение протекает стереоселективно с сохранением относительного расположения заместителей в исходных алкенах.

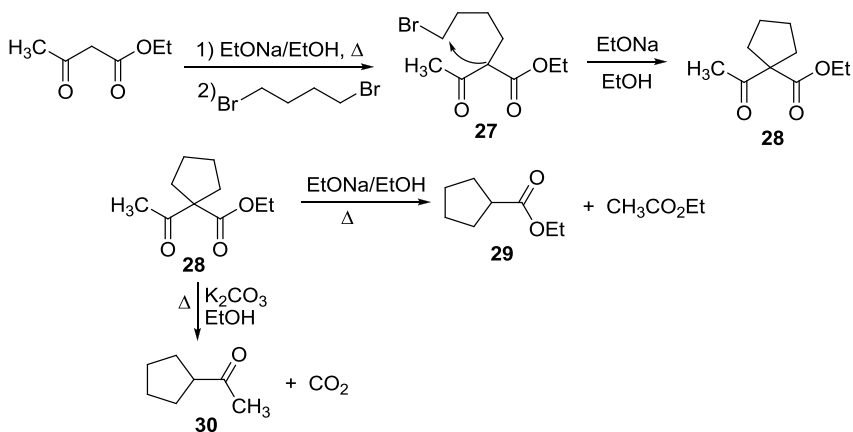
Важной в синтетическом смысле является реакция кетенов с алкенами, позволяющая получать замещенные цикlobутаноны.



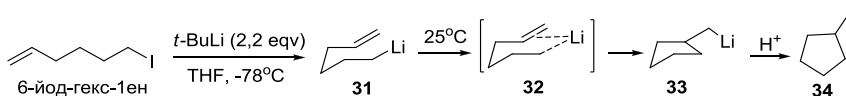
16.3. Методы построения пяти- и шестичленных циклов

Благодаря минимальным искажениям валентных углов и минимальному напряжению, пяти- и шестичленные циклы оказываются энергетически наиболее выгодными среди всех циклических систем. Если к циклизации есть хоть малейшая возможность, то пяти- и шестичленные циклы образуются самопроизвольно. В этом случае конкуренция межмолекулярного взаимодействия почти исключается.

1) Одна из первых схем синтеза цикlopentanов была основана на алкилировании натрий ацетоуксусного или малонового эфиров, с помощью 1,4-дигалогеналканов. Это превращение протекает через промежуточное образование продукта моноалкилирования **27** и далее до цикlopentanового производного **28**. Реакция осложняется побочным продуктом, образующимся при взаимодействии **27** со второй молекулой С-нуклеофила. Последующее расщепление **28** этилатом натрия в этаноле приводит к образованию сложного эфира **29**, а кетонный гидролиз поташом, дает кетон **30** [4].

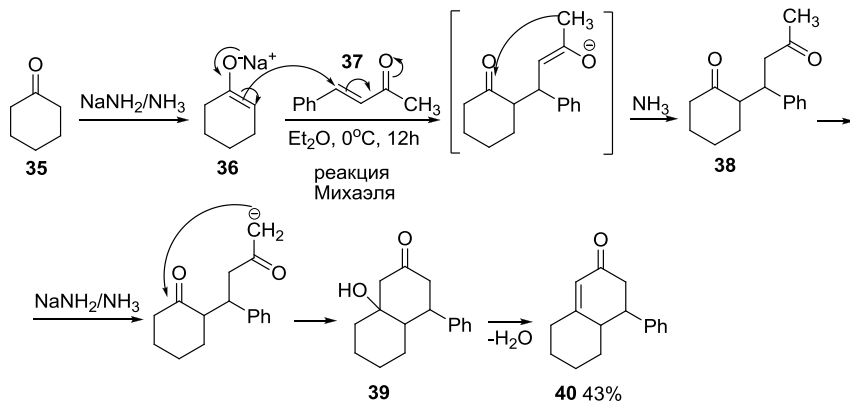


2) Было обнаружено, что при действии магния или лития на 6-йод-гексен-1, имеет место образование пятичленного цикла. Так, при обработке 6-йод-гексен-1 *tert*-бутиллитием при -78°C легко образуется гекс-5-ен-литий **31**. При нагревании реакционной массы до комнатной температуры происходит внутримолекулярная циклизация с образованием стабильного цикlopентилметиллия **33**, который далее может быть «перехвачен» внешним электрофилом, например протоном, давая метилциклопентан **34**.



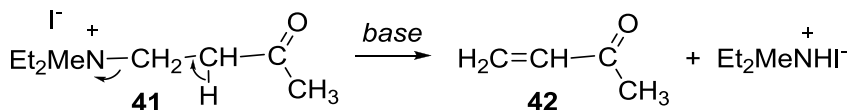
Предполагается, что реакция протекает через шестичленное переходное состояние **32** в конформации кресла.

3) Последовательное сочетание *реакции Михаэля* с альдольной конденсацией широко применимо для построения шестичленных циклов. Впервые эта реакция была осуществлена в 1935 г. на примере циклогексанона **35** и бензилденацетона **37** и в честь открывателя получила название *аннелирование по Робинсону*. Первая стадия процесса это обычное сопряженное присоединение по Михаэлю енолят-аниона **36** к α,β -ненасыщенному кетону **37**.

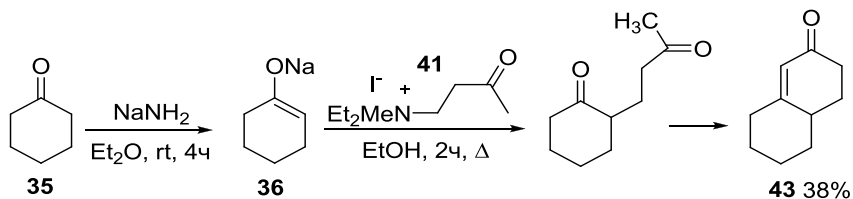


Образующийся 1,5-дикетон **38** далее подвергается внутримолекулярной альдольной конденсации, приводящей к построению шестичленного цикла в **39**, а отщепление воды от последнего дает ненасыщенный бициклический кетон **40**.

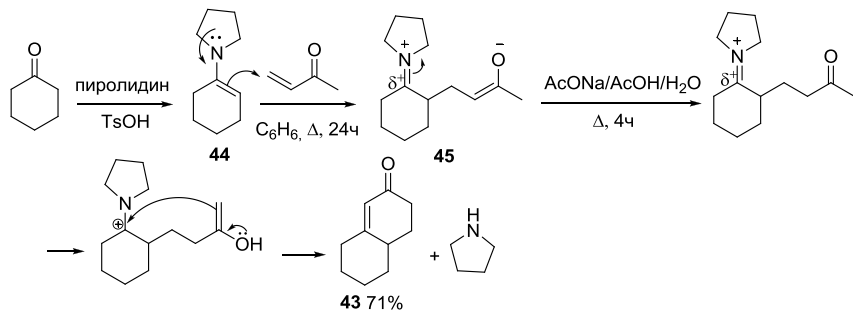
Попытки провести эту реакцию с простейшим енолом – метилвинилкетон, оказались безуспешны из-за легкости его олигомеризации в щелочных условиях. Было разработано два способа решения этой задачи. В первом случае метилвинилкетон **42** синтезировали *in situ* из четвертичной аммониевой соли **41**, которую в свою очередь получали по реакции Манниха (см. п. 13.7).



При этом образование енолята **36** и метилвинилкетона **42** из аммониевой соли **41** протекает в одних и тех же условиях при обработке сильным основанием, например амидом натрия.

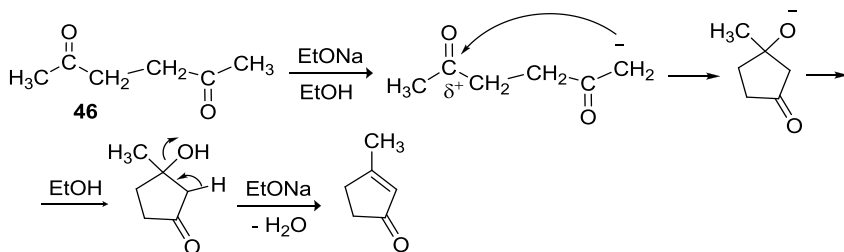


Второй способ предполагает использование енаминов, типа **44**, способных конденсироваться с метилвинилкетонem в мягких условиях и без катализатора до аддукта **45**. Его последующая кислотная енолизация и *аннелирование по Робинсону* приводит к построению шестичленного цикла в **43**, как показано на схеме.

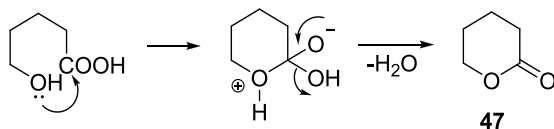


Таким образом, реакция аннелирования по Робинсону служит общим методом синтеза замещенных циклогексенонов и широко используется в фармацевтике для получения стероидов и терпеноидов.

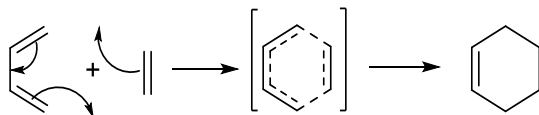
Внутримолекулярный вариант конденсации 1,4-дикетона **46** приводит к формированию пятичленного цикла. Альтернативные процессы, такие как образование четырехчленного цикла или межмолекулярные реакции, не реализуются [13].



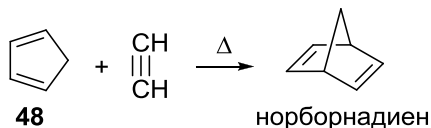
Легкость образования пяти- и шестичленных циклов сохраняется и для тех случаев, когда цикл образуется за счет связи углерод-гетероатом. Например, δ -оксикислота образует δ -валеролактона **47**.



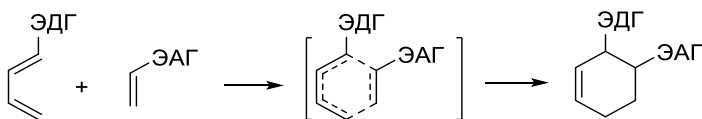
4) Благодаря работам Дильса и Альдера, заслуженно получившим Нобелевскую премию в 1950 г., мы имеем совершенно особый способ построения шестичленного цикла. *Реакция Дильса-Альдера* или *диеновый синтез* представляет собой согласованный процесс [4+2]-циклоприсоединения между 1,3-диеном и диенофилом – алкеном или алкином, в результате которого происходит формирование трех новых связей. В простейшем случае – это взаимодействие 1,3-бутадиена с этиленом, приводящее к образованию циклогексена. Для участия в реакции [4+2]-циклоприсоединения диен принимает плоскую *цис*-конформацию.



Одним из наиболее активных диенов является цикlopentadiен-1,3 **48**, в котором *цис*-конформация закреплена. Например, при его взаимодействии с ацетиленом при повышенной температуре образуется норборнадиен.

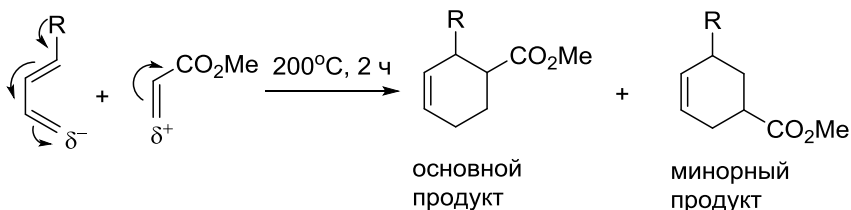


В более широком смысле в качестве 4π -компоненты используют электронообогащенный 1,3-диен, а в роли 2π -компоненты диенофил, содержащий сопряженную электроноакцепторную группу.



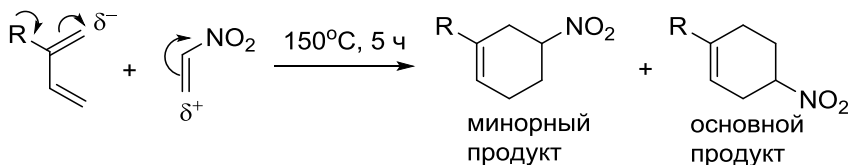
При использовании реагентов несимметричного строения в реакциях Дильса-Альдера наблюдается высокая региоселективность образования

циклоаддуктов. Например, сочетание несимметричного 1-замещенного диена с метакрилатом теоретически может давать два циклоаддукта (*орто*- и *мета*-изомеры), но на практике оказывается, что *орто*-изомер всегда преобладает.

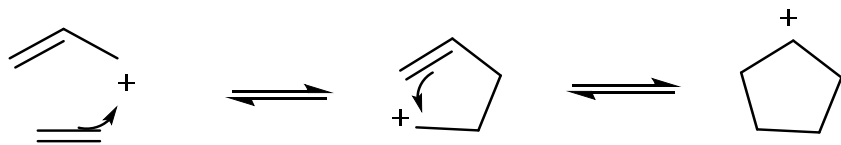


Учитывая электронный характер заместителей, можно видеть, что в 4-положении диена сосредоточен отрицательный заряд, а на конце диенофила – положительный заряд, в результате чего сочетание между ними преимущественно происходит именно по этим положениям.

Аналогичная ситуация наблюдается и для 2-замещенных диенов, где преобладающим является *para*-изомер. В этом случае резонансное распределение отрицательного заряда от электронодонорного заместителя попадает на первый углеродный атом диена, в результате чего происходит преимущественно образование *para*-изомера.

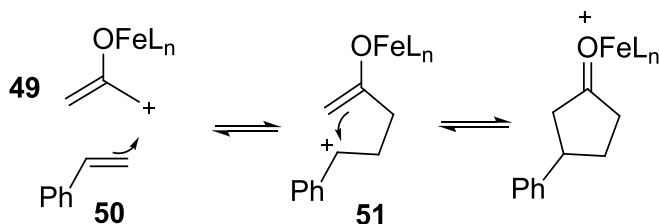


Аналогичный синхронный механизм [3+2]-циклоприсоединения аллилкатиона к олефину теоретически может привести к пятичленному циклу. Однако он запрещен по правилам сохранения орбитальной симметрии, а ступенчатый вариант маловероятен в силу обратимости всех стадий.

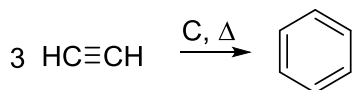


Однако была разработана методика этого процесса с использованием аллильных комплексов железа **49** и арилолефинов **50**. При такой комбинации

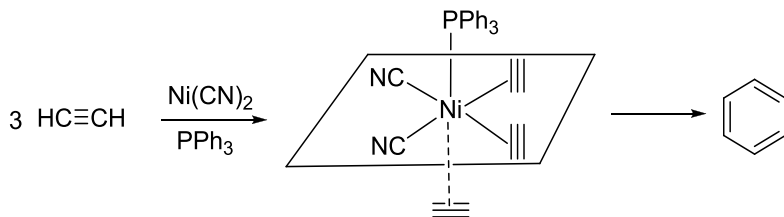
реагентов обеспечивается стабилизация ациклического катионного интермедиата **51**.



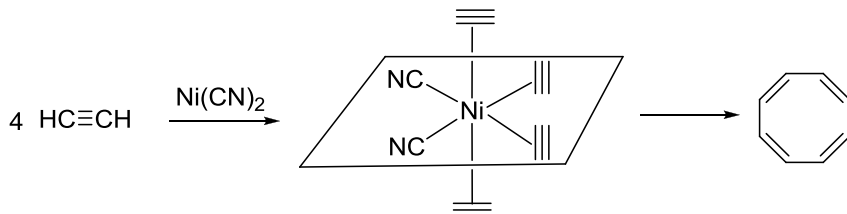
5) Из школьного курса химии мы помним, что при пропускании ацетилена над нагретым активированным углем (*реакция Зелинского*) очень легко в результате тримеризации ацетилена образуется бензол.



Однако эта реакция протекает и в более мягких условиях, при использовании комплексного катализа переходными металлами, который обеспечивает определенную координацию ацетилена. Так, при использовании цианида никеля (II) и трифенилфосфина в качестве комплексообразователя происходит координация трех молекул ацетилена, приводящая к бензолу.

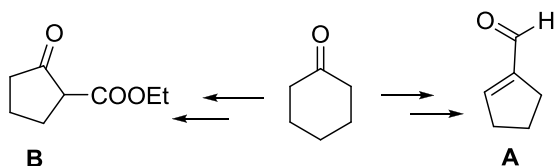


При использовании в этой реакции цианида никеля (II) без добавления лиганда (PPh_3) имеет место координация четырех молекул ацетилена, в результате чего образуется циклооктотетраен.

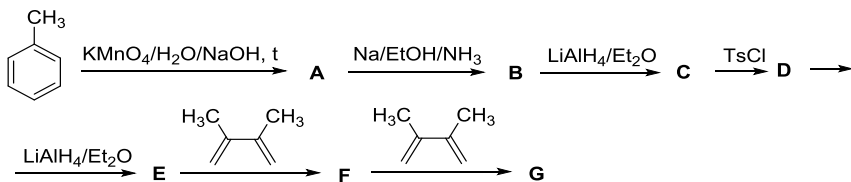


ЗАДАЧИ К ГЛАВЕ 16

1. Напишите реакцию взаимодействия циклогексанона с бутен-1-он-3 в спиртовом растворе этилата натрия.
2. Исходя из аллилового спирта (пропенол-3) и неорганических реагентов, получите циклопропанкарбонитрил [6].
3. Исходя из бутадиена-1,3, малеиновой кислоты и неорганических реагентов, получите циклогексан-1,2-диметиламин [6].
4. Исходя из циклогексанона, осуществите следующие превращения [6].



5. Расшифруйте цепочку представленных превращений.



РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Марч. Дж. Органическая химия. В 4 т. – М.: Мир, 1987.
2. Реутов О. А. Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия. В 4 т. – М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2017.
3. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. В 2 т. – М.: Мир, 1973.
4. Смит В. А., Дильман А. Д. Основы современного органического синтеза: учебное пособие. – М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2015.
5. Эльшенбройх К. Металлорганическая химия. – М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2015.
6. Ливанцов М. В. Зайцева Г. С., Ливанцова Л. И., Гулюкина Н. С., Болосов И. Г. Органическая химия: задачи по общему курсу с решениями: учеб. пособие. В 2 ч. – М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2012.
7. Ohira S. Methanolysis of Dimethyl(1-diazo-2-oxopropyl) phosphonate: Generation of dimethyl(diazomethyl)phosphonate and Reaction with Carbonyl Compound // *Synthetic Communication*. 1989. № 19. P. 561–564.
8. Sonogashira K. Tohda Y., Hagihara N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines // *Tetrahedron Lett*. 1975. № 16. P. 4467–4470.
9. Травень В. Ф. Сухоруков А. Ю., Пожарская Н. А. Задачи по органической химии. – М.: Лаборатория знаний, 2017.
10. Курц А. Л. Ливанцов М. В. Чепраков А. В, Ливанцова Л. И., Зайцева Г. С., Кабанчик М. М. Задачи по органической химии с решениями. – М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2014.
11. Карлов С. С. Нуриев В. Н., Теренин В. И., Зайцева Г. С. Задачи по общему курсу органической химии с решением для бакалавров. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.
12. Бакстон Ш. Бакстон Ш., Робертс С. Введение в стереохимию органических соединений. От метана до макромолекул: теоретические основы химии. – М.: Мир, 2005.
13. Бочков А. Ф. Смит В. А. Органический синтез. – М.: Наука, 1987.

Учебное издание

ФИЛАТОВА Екатерина Александровна

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Редактор	<i>Н. Н. Кадомцева</i>
Корректор	<i>Н. Н. Кадомцева</i>
Компьютерная верстка	<i>М. Н. Гудко</i>

Подписано в печать 29.09.2020 г.
Бумага офсетная. Формат 60×84 ¹/₁₆. Тираж 30 экз.
Усл. печ. лист. 9,71. Уч. изд. л. 5,0. Заказ № 7691.

Издательство Южного федерального университета.

Отпечатано в отделе полиграфической, корпоративной и сувенирной продукции
Издательско-полиграфического комплекса КИБИ МЕДИА ЦЕНТРА ЮФУ.
344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 200/1, тел (863) 243-41-66.



9 785927 534982