

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ПРАКТИКУМ ПО ОРГАНИЧЕСКОМУ СИНТЕЗУ

Учебное пособие

Под редакцией М. А. Кузнецова, М. С. Новикова

2-е издание, исправленное и дополненное



ИЗДАТЕЛЬСТВО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

УДК 547
ББК 24.2
П69

Рецензенты: д-р хим. наук, доц. С. В. Макаренко (Рос. гос. пед. ун-т им. А. И. Герцена);
д-р хим. наук, доц. В. П. Боярский (С.-Петерб. гос. ун-т)

Рекомендовано к печати
Учебно-методической комиссией по УГСН 05.00.00 «Науки о Земле»
Санкт-Петербургского государственного университета

Практикум по органическому синтезу: учеб. пособие / М. А. Кузнецов,
П69 М. С. Новиков, Н. В. Ростовский, В. В. Соколов, А. Ф. Хлебников; под ред.
М. А. Кузнецова, М. С. Новикова. — 2-е изд. испр. и доп. — СПб.: Изд-во
С.-Петерб. ун-та, 2021. — 458 с.
ISBN 978-5-288-06159-2

Во втором исправленном и дополненном издании книги (1-е вышло в 2009 г.) описаны наиболее современные и эффективные методы синтеза органических соединений.

Приведены основные методы выделения, очистки и идентификации органических веществ. Изложены общие приемы и методы работы в лаборатории органического синтеза, даны полезные практические рекомендации при сборке установок, основные сведения по технике безопасности.

Учебное пособие предназначено для студентов, аспирантов и научных сотрудников, занимающихся синтезом органических веществ.

УДК 547
ББК 24.2

ISBN 978-5-288-06159-2

© Санкт-Петербургский
государственный университет, 2021
© Р. Р. Костиков, М. А. Кузнецов, М. С. Новиков,
В. В. Соколов, А. Ф. Хлебников, 2009
© М. А. Кузнецов, М. С. Новиков,
Н. В. Ростовский, В. В. Соколов,
А. Ф. Хлебников, 2021, 2-е изд., испр. и доп.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	11
Введение	13
 ЧАСТЬ 1. ПРИЕМЫ РАБОТЫ В ЛАБОРАТОРИИ	 15
1.1. Правила безопасной работы в лаборатории органического синтеза	 16
1.1.1. Общие положения.....	16
1.1.2. Правила работы со стеклянной посудой	18
1.1.3. Правила работы с вакуумными установками	19
1.1.4. Работа с едкими, токсичными и огнеопасными веществами.....	20
1.1.4.1. Работа с едкими и токсичными веществами	21
1.1.4.2. Работа с горючими и легковоспламеняющимися веществами	26
1.1.4.3. Работа со щелочными металлами и взрывоопасными веществами	29
1.1.5. Правила поведения при чрезвычайных происшествиях в лаборатории	31
1.1.5.1. Действия при возникновении пожара	31
1.1.5.2. Первая помощь при ожогах, отравлениях и других несчастных случаях	32
1.2. Лабораторное оборудование и реактивы	34
1.2.1. Стандартное стеклянное оборудование для проведения синтезов	34
1.2.2. Механическое оборудование и вспомогательные приспособления	47
1.2.3. Стандартные установки для проведения синтезов	52
1.2.4. Реактивы для органического синтеза.....	54

1.3. Приемы и методы работы с органическими веществами	55
1.3.1. Перемешивание и встряхивание.....	56
1.3.2. Нагревание и охлаждение	58
1.3.2.1. Нагревание	58
1.3.2.2. Охлаждение	61
1.3.3. Работа при пониженном давлении	63
1.3.4. Высушивание веществ	66
1.3.5. Способы разделения и очистки веществ	71
1.3.5.1. Фильтрование и центрифугирование	71
1.3.5.2. Экстракция	73
1.3.5.3. Перегонка.....	76
1.3.5.4. Перекристаллизация.....	91
1.3.5.5. Возгонка	94
1.3.5.6. Хроматографические методы разделения и анализа	96
1.4. Идентификация органических соединений	105
1.4.1. Физические константы органического соединения	105
1.4.1.1. Температура плавления	105
1.4.1.2. Температура кипения	107
1.4.1.3. Плотность.....	108
1.4.1.4. Показатель преломления	109
1.4.1.5. Хроматографические характеристики	110
1.4.2. Спектроскопические методы идентификации	110
1.4.2.1. Инфракрасная спектроскопия	111
1.4.2.2. Электронная спектроскопия	115
1.4.2.3. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса	118
1.4.2.4. Масс-спектрометрия.....	126
1.4.3. Получение функциональных производных	128
Часть 2. ВВЕДЕНИЕ В ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ	130
2.1. Введение, превращения и удаление функциональных групп	131
2.1.1. Изогипсические и окислительно-восстановительные реакции.	131
2.1.2. Введение функциональных групп.....	139
2.1.2.1. Введение функциональных групп в насыщенную углеводородную цепь	139
2.1.2.2. Получение функциональных производных из алкенов.....	148

2.1.2.3. Получение функциональных производных из алкинов	159
2.1.2.4. Введение функциональных групп в ароматические соединения.....	161
2.1.3. Превращения функциональных групп.....	166
2.1.3.1. Превращения органических галогенидов.....	166
2.1.3.2. Превращения спиртов	181
2.1.3.3. Превращения простых эфиров.....	187
2.1.3.4. Превращения аминов. Арендиазониевые соли и диазосоединения	189
2.1.3.5. Превращения нитросоединений	192
2.1.3.6. Превращения альдегидов и кетонов	194
2.1.3.7. Превращения карбоновых кислот и их производных.....	208
2.1.4. Удаление функциональных групп (замена на водород)	220
2.1.4.1. Восстановление двойных и тройных связей	220
2.1.4.2. Замена галогена на водород.....	223
2.1.4.3. Гидрогенолиз связи C–O	224
2.1.4.4. Восстановление группы C=O до CH ₂	225
2.1.4.5. Замена карбоксильной группы на водород.....	226
2.1.4.6. Гидрогенолиз связей C–N и C–S.....	229
2.2. Методы построения углеродного скелета	230
2.2.1. Конструктивные реакции металлоорганических соединений...	231
2.2.2. Конструктивные реакции енолятов монокарбонильных соединений	244
2.2.2.1. Получение енолятов и силиловых эфиров енолов	244
2.2.2.2. Гидроксильное алкилирование и аминоалкилирование енолятов и енолов	246
2.2.2.3. Ацилирование енолятов и енолов	251
2.2.2.4. Присоединение енолятов и енолов к связи C=C.....	254
2.2.2.5. Алкилирование енолятов и енолов.....	258
2.2.2.6. Енамины и силиловые эфиры енолов как синтетические эквиваленты енолятов и енолов	259
2.2.3. Конструктивные реакции енолятов 1,3-дикарбонильных соединений	260
2.2.4. Реакции ацетиленидов	265
2.2.5. Реакции с участием цианидов.....	268
2.2.6. Конструктивные реакции аренов	270

2.2.6.1. Алкилирование аренов по Фриделю — Крафтсу	271
2.2.6.2. Формилирование аренов	273
2.2.6.3. Ацилирование по Фриделю — Крафтсу и карбоксилирование аренов	274
2.2.6.4. Гидроксиалкилирование, хлорметилирование аренов и родственные реакции	277
2.2.6.5. Конструктивные свободнорадикальные реакции аренов	279
2.2.6.6. Конструктивные нуклеофильные реакции аренов	280
2.2.7. Реакции с участием илидов фосфора и серы	282
2.2.8. Реакции с участием карбанионов, стабилизированных серой	286
2.2.9. Конструктивные каталитические реакции кросс-сочетания	287
2.2.10. Перициклические реакции. Реакции циклоприсоединения	294
2.2.10.1. (2+1)-Циклоприсоединение	294
2.2.10.2. (2+2)-Циклоприсоединение	297
2.2.10.3. (3+2)-Циклоприсоединение	300
2.2.10.4. (4+2)-Циклоприсоединение	302
2.2.11. Конструктивные свободнорадикальные реакции	305
2.3. Перегруппировки	310
2.3.1. [1,2]-Сигматропные перегруппировки у атома углерода	311
2.3.2. [1,2]-Сигматропные перегруппировки у атома азота	315
2.3.3. [3,3]- и [5,5]-Сигматропные перегруппировки	320
2.4. Планирование органического синтеза	326
2.4.1. Ретросинтетический анализ молекулы	328
2.4.2. Стратегия планирования синтеза	335
2.4.2.1. Трансформационная стратегия	335
2.4.2.2. Структурная стратегия	336
2.4.2.3. Топологическая стратегия	336
2.4.2.4. Стереохимическая стратегия	337
2.4.2.5. Стратегия, базирующаяся на функциональных группах	337
2.4.2.6. Выбор плана синтеза	339
2.4.3. Защита и активация функциональных групп	341

Часть 3. МЕТОДИКИ СИНТЕЗОВ	344
3.1. Химические методы идентификации органических соединений	345
3.1.1. Хроматографическая идентификация производных спиртов, аминов, карбонильных соединений и карбоновых кислот	345
3.1.2. Эфиры 3,5-динитробензойной кислоты.....	347
3.1.3. Бензанилиды	347
3.1.4. 2,4-Динитрофенилгидразоны	348
3.1.5. Семикарбазоны	348
3.2. Синтезы на основе превращений функциональных групп	349
3.2.1. Бензилтриэтиламмоний хлористый.....	349
3.2.2. Ацетанилиды	349
3.2.3. Гиппуровая кислота (<i>N</i> -бензоиламиноуксусная кислота).....	350
3.2.4. Этиловый эфир <i>N</i> -(4-метилфенилсульфонил)глицина.....	351
3.2.5. Алкилариловые эфиры (общие методики)	351
3.2.6. Сложные эфиры карбоновых кислот (реакция этерификации)	353
3.2.7. Алкилацетаты из спиртов (общая методика)	354
3.2.8. Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	354
3.2.9. Гидрохлорид этилглицината.....	355
3.2.10. <i>трет</i> -Бутилхлорид.....	355
3.2.11. Алкилбромиды из спиртов (общая методика)	356
3.2.12. Хлорангидриды карбоновых кислот	356
3.2.13. Аренкарбальдегиды из арилиденгалогенидов.....	357
3.2.14. Фенолы из ароматических аминов (общая методика)	358
3.2.15. Хлор- и бромтолуолы из ароматических аминов (общая методика)	358
3.2.16. Арилиодиды (общая методика).....	359
3.2.17. Алкены из спиртов (общая методика)	360
3.2.18. Этилен.....	361
3.2.19. Алкилстиролы (общие методики)	361
3.2.20. 1,2-Дибромалканы из газообразных олефинов	362
3.2.21. 1,2-Дибромалканы из жидких олефинов	362
3.2.22. 1,2-Эпоксциклогексан (циклогексеноксид)	363
3.2.23. 1,3-Диарилпропан-1,3-дионы из халконов	364

3.2.24. 1,3-Диоксоланы.....	364
3.2.25. Гидролиз сложных эфиров карбоновых кислот	365
3.2.26. Имины из ароматических альдегидов и анилинов (основания Шиффа)	366
3.2.27. 5-Нитробензо[<i>d</i>]изотиазол.....	366
3.3. Синтезы на основе реакций введения и удаления функциональных групп	367
3.3.1. Хлорметил-, дихлорметил- и трихлорметилзамещенные бензолы.....	367
3.3.2. Бромметил- и дибромметилзамещенные бензолы	368
3.3.3. 2-Хлорциклогексанон	369
3.3.4. Метилвые эфиры 2-бромзамещенных кислот	369
3.3.5. Арилбромиды из бензола, алкил- и галогенбензолов.....	370
3.3.6. 2-Бром-4-нитротолуол.....	371
3.3.7. <i>n</i> -Броманизол и <i>n</i> -бромфенетол	371
3.3.8. <i>n</i> -Броманилин	372
3.3.9. <i>n</i> -Бром- <i>N,N</i> -диметиланилин.....	372
3.3.10. 4-Бром-2-иоданилин	373
3.3.11. Нитробензол	374
3.3.12. 1-Нитронафталин	374
3.3.13. Нитротолуолы, нитрогалогенбензолы и 4-метокси-3-нитроацетофенон	375
3.3.14. <i>o</i> -Нитрофенол.....	376
3.3.15. <i>m</i> -Нитроацетофенон	376
3.3.16. 5-Нитро-2-хлорбензальдегид.....	377
3.3.17. <i>o</i> -Нитроацетанилид.....	378
3.3.18. <i>n</i> -Нитроацетанилид и <i>p</i> -нитроанилин.....	378
3.3.19. <i>n</i> -Ксилосульфокислоты дигидрат	379
3.3.20. <i>n</i> -Бензохинон	380
3.3.21. 9,10-Антрахинон.....	380
3.3.22. Аренкарбоновые кислоты из метиларенов (общая методика).....	381
3.3.23. Аренкарбонитрилы из аренкарбальдегидов	381
3.3.24. Бензойная кислота и бензиловый спирт (реакция Канниццаро)	382
3.3.25. Анилины (общая методика)	383
3.3.25. <i>m</i> -Аминоацетофенон	383

3.4. Синтезы на основе конструктивных реакций.....	384
3.4.1. Спирты из реактивов Гриньяра и карбонильных соединений (общая методика).....	384
3.4.2. 2-Метилпентан-2-ол.....	385
3.4.3. Диарилметанолы.....	386
3.4.4. Трифенилметанол.....	387
3.4.5. 1,1-Дифенилэтилен.....	388
3.4.6. Аренкарбальдегиды (общая методика).....	388
3.4.7. (Бут-3-ен-1-ил)бензол.....	389
3.4.8. Этиловые эфиры коричной и α -метилкоричной кислот.....	390
3.4.9. Коричные кислоты (реакция Кневенагеля, вариант Кневенагеля — Дебнера) (общая методика).....	391
3.4.10. 1-Фенилбутан-1,3-дион (бензоилацетон).....	392
3.4.11. Ацетоуксусный эфир.....	392
3.4.12. Щавелевоуксусный эфир.....	393
3.4.13. Диэтиловый эфир формиантарной кислоты.....	394
3.4.14. Бензилиденацетофеноны (халконы) (общая методика).....	395
3.4.15. Дибензальацетоны.....	395
3.4.16. Алкилбензолы из бензола и алкилгалогенидов (общая методика).....	396
3.4.17. 1,3,5-Триэтилбензол.....	396
3.4.18. Алкилбензолы из бензола и спиртов (общая методика).....	397
3.4.19. Циклогексилбензол.....	398
3.4.20. 1,3,3-Трифенилпропан-1-он.....	399
3.4.21. Ароматические кетоны из ароматических соединений и ацилхлоридов (общая методика).....	399
3.4.22. 2,5-Диметоксиацетофенон.....	400
3.4.23. 4-(Диметиламино)бензальдегид.....	401
3.4.24. Бензофенон.....	402
3.4.25. Трифенилхлорметан.....	403
3.4.26. <i>гем</i> -Дихлорциклопропаны.....	404
3.4.27. Аддукт антрацена с малеиновым ангидридом.....	404
3.4.28. Этиловые эфиры ароилцианоуксусных кислот.....	405
3.4.29. Этиловый эфир 6-метил-4-(4-метилфенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.....	406
3.5. Свойства и очистка растворителей и реагентов.....	406

Рекомендуемая литература.....	416
Приложение. Справочные таблицы	417
Предметный указатель.....	447

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ac	— ацетил, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$
AIBN	— 2,2'-азобисизобутиронитрил, $\text{Me}_2\text{C}(\text{CN})-\text{N}=\text{N}-\text{C}(\text{CN})\text{Me}_2$
Alk	— алкил
Ar	— арил
9-BBN	— 9-борабицикло[3.3.1]нонан
BINAP	— 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
Bn	— бензил, PhCH_2-
Boc	— <i>трет</i> -бутоксикарбонил, $\text{Me}_3\text{COC}(\text{O})-$
Bu	— <i>н</i> -бутил, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
<i>i</i> -Bu	— изобутил, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$
<i>s</i> -Bu	— <i>втор</i> -бутил, $\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CH}-$
<i>t</i> -Bu	— <i>трет</i> -бутил, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$
Bz	— бензоил, $\text{PhC}(\text{O})-$
<i>m</i> -CPBA	— 3-хлорпероксibenзойная кислота, $(m\text{-ClC}_6\text{H}_4)\text{CO}_2\text{H}$
Δ	— нагревание (кипение с обратным холодильником)
Cy	— циклогексил
DABCO	— 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, $\text{N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2-)_3\text{N}$
DAST	— (диэтиламино)сульфотрифторид, Et_2NSF_3
dba	— (<i>E,E</i>)-дibenзилденацетон, $\text{PhCH}=\text{CHCOCH}=\text{CHPh}$
DCC	— дициклогексилкарбодимид, $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{N}=\text{C}=\text{NC}_6\text{H}_{11}\text{-}c$
DDQ	— 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
DEAD	— диэтилазодикарбоксилат, $\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$
DIAD	— диизопропилазодикарбоксилат, $i\text{-PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Pr-}i$
DIBAL-H	— диизобутиллалюминийгидрид, $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$
DIPEA	— <i>N,N</i> -диизопропил- <i>N</i> -этиламин (основание Хюнига), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$
DME	— 1,2-диметоксиэтан
DMF	— <i>N,N</i> -диметилформамид (ДМФА)
DMSO	— диметилсульфоксид (ДМСО)
DPPA	— дифенилфосфорилизид, $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$
E	— электрофил
EDCI	— 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодимид, $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}=\text{C}=\text{NEt}$
Et	— этил
Fmoc	— (флуорен-9-ил)метоксикарбонил
EWG	— π -акцепторная группа (Electron-Withdrawing Group)
Hal	— галоген
HATU	— <i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуридийгексафторфосфат
HMPTA	— гексаметилфосфортриамид (гексаметапол), $\text{OP}(\text{NMe}_2)_3$ (ГМФТА)

Список сокращений

HOAT	— 1-гидрокси-7-азабензотриазол
HOBT	— 1-гидроксибензотриазол
LDA	— диизопропиламид лития, (<i>i</i> -Pr) ₂ NLi
LTA	— тетраацетат свинца, Pb(OAc) ₄
M	— щелочной или щелочноземельный металл
Me	— метил
MEM	— (2-метоксиэтокси)метил, CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ –
Ms	— метансульфонил (мезил), CH ₃ SO ₂ –
NBS	— <i>N</i> -бромсукцинимид
NCS	— <i>N</i> -хлорсукцинимид
NMM	— <i>N</i> -метилморфолин
NMO	— <i>N</i> -метилморфолин- <i>N</i> -оксид
NMP	— <i>N</i> -метил-2-пирролидон
Nu	— нуклеофил
PCC	— пиридиния хлорхромат, Py · HCrO ₃ Cl
PDC	— пиридиния дихромат, 2Py · H ₂ Cr ₂ O ₇
Ph	— фенил, C ₆ H ₅ –
PPA	— полифосфорная кислота
PPTS	— <i>p</i> -толуолсульфокислоты пиридиниевая соль
<i>i</i> -Pr	— изопропил, (CH ₃) ₂ CH–
Py	— пиридин, C ₅ H ₅ N
R	— заместитель
Red-Al	— бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия, [(MeOCH ₂ CH ₂ O) ₂ AlH ₂]Na
Sia	— 1,2-диметилпропил («сиамил»), (CH ₃) ₂ CH(CH ₃)CH–
Su	— сукцинимидил (2,5-диоксопирролидин-1-ил)
TBAB	— тетрабутиламмонийбромид, (C ₄ H ₉) ₄ NBr
TBDMS	— <i>трет</i> -бутилдиметилсилил, (CH ₃) ₃ C(CH ₃) ₂ Si–
TEBA	— бензилтриэтиламмонийхлорид, PhCH ₂ (C ₂ H ₅) ₃ NCl
Tf	— трифторметансульфонил, CF ₃ SO ₂ –
TFA	— трифторуксусная кислота, CF ₃ CO ₂ H
TFAA	— ангидрид трифторуксусной кислоты, (CF ₃ CO) ₂ O
THF	— тетрагидрофуран (ТГФ)
THP	— тетрагидропиран-2-ил
TMEDA	— <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилэтилендиамин, Me ₂ NCH ₂ CH ₂ NMe ₂
TMS	— триметилсилил, Me ₃ Si–
Tol	— толил (<i>орто</i> -, <i>мета</i> -, <i>пара</i> -), MeC ₆ H ₄ –
Tr	— трифенилметил (тритил), Ph ₃ C–
Ts	— <i>p</i> -толуолсульфонил (тозил), 4-MeC ₆ H ₄ SO ₂ –
Z	— бензилоксикарбонил PhCH ₂ OC(O)–

а. е. м.	— атомная единица массы
ВЭЖХ	— высокоэффективная жидкостная хроматография
ВЭТХ	— высокоэффективная тонкослойная хроматография
водн.	— водный
конц.	— концентрированная(ый)
АМ	— атомная масса
ММ	— молекулярная масса
ТСХ	— тонкослойная хроматография
ТТ	— теоретическая тарелка

ВВЕДЕНИЕ

Предлагаемая книга представляет собой исправленное и заметно дополненное второе издание «Практикума по органическому синтезу» (1-е вышло в 2009 г., СПб.).

При написании книги авторы ставили перед собой две задачи.

Первая — это изложение важнейших сведений по технике безопасности, приемам и методам работы с лабораторным оборудованием и химическими веществами, а также по способам характеристики полученных препаратов, которые необходимы студентам для успешного овладения практическими навыками в лаборатории органического синтеза. Этому посвящена первая часть книги.

Вторая задача — ознакомление студентов с новым для них разделом органической химии — органическим синтезом.

Суть данного пособия состоит в реализации плавного перехода от логики органической химии, с которой студенты знакомятся на 2–3-м году обучения и которой присущи такие основополагающие понятия, как «органическая реакция» и «химическое свойство», к логике органического синтеза, где во главу угла ставятся такие понятия, как «синтетический метод», «тактика и стратегия синтеза». Этим обусловлено расположение материала во второй части книги и приведенный набор реакций. Здесь рассматриваются в основном современные синтетические методы, но приведены и классические реакции, которые до сих пор не утратили своего значения в синтетической практике. Подробно описан механизм большинства реакций.

Существенно дополненные и расширенные методики синтезов и методы идентификации их продуктов, приведенные в третьей части книги, по уровню сложности рассчитаны на широкий круг читателей, независимо от их будущей специализации. При этом предполагается, что материалы учебного пособия являются не только первым, но и необходимым этапом обучения органическому синтезу студентов, специализирующихся в области органической химии, химии природных и высокомолекулярных соединений.

Книга может быть полезна широкому кругу студентов, аспирантов и научных сотрудников, занимающихся синтезом органических соединений, поскольку содержит большое количество таблиц с физическими константами органических реагентов, растворителей и целевых продуктов, а также неорганических веществ, используемых в органическом синтезе. Многие методики, приведенные в учебном пособии, могут быть распространены на широкий круг объектов, для которых в книге также имеются соответствующие физические константы. Некоторые из этих методик предоставлены и проверены д-ром хим. наук Д. В. Дарьиным, кандидатами хим. наук Г. П. Кантиным и П. С. Лобановым, которым авторы книги выражают глубокую благодарность.

К сожалению, за время, прошедшее после выхода первого издания книги (СПб, 2009), ушел из жизни профессор Р. Р. Костиков. В авторский коллектив настоящего издания вошел доцент Н. В. Ростовский.

Часть 1

ПРИЕМЫ РАБОТЫ В ЛАБОРАТОРИИ

При практическом изучении химии оказывается, что лаборатория органического синтеза — это первая общепотоковая лаборатория, в которой студенты вплотную сталкиваются с реальными опасностями. Здесь предстоит работать с большим количеством концентрированных кислот и щелочей, с горючими и потенциально взрывоопасными веществами, с веществами вредными, часто едкими и ядовитыми. Старые опытные органики говорили, что при работе в этой лаборатории все вещества нужно заранее считать вредными и можно говорить, в принципе, только о двух потенциально безвредных органических веществах: сахарозе и этаноле. Хотя безвредность, как минимум, одного из них сомнительна. К этому нужно добавить, что при выполнении синтезов предполагается работа с сильно нагретыми веществами, часто работа в вакууме, а иногда и под давлением. И даже небольшая оплошность может оказаться опасной для здоровья работающего, привести к ожогам, травмам, увечьям и иным опасным последствиям.

Неудивительно, что работа в лаборатории органического синтеза требует строгого соблюдения студентами, преподавателями и лаборантами требований техники безопасности и гигиены труда, а также установленных правил работы в лаборатории. Только после ознакомления с ними может происходить допуск в лабораторию. Выполнение указанных требований и правил необходимо для обеспечения безопасности не только самого работающего, но и находящихся рядом с ним людей. Поэтому перед началом занятий каждый студент должен получить инструктаж по правилам техники безопасности. Ему следует ознакомиться с приемами оказания первой (доврачебной) помощи при несчастных случаях (порезах, отравлениях, термических и химических ожогах и т. д.). Каждый работающий в лаборатории должен знать, где находятся перевязочные средства и медикаменты, а также средства пожаротушения: песок, огнетушители и т. д.

Вместе с тем никакими, даже самыми подробными, инструкциями невозможно охватить все случаи, которые могут встретиться на практике. Поэтому важно не только знать эти правила, но и понимать их суть, оценивать возможные последствия своих действий даже в нестандартной ситуации. Для этого до начала

любого синтеза необходимо тщательно продумать весь его ход, оценить возможные источники опасности и заранее принять соответствующие меры предосторожности. Работы надо выполнять точно, аккуратно и без спешки; торопливость и неряшливость приводят к неудачам в работе, а иногда — к несчастным случаям с тяжелыми последствиями. Во время работы в лаборатории следует соблюдать порядок и чистоту. Запрещается присутствие в лаборатории посторонних лиц, а также выполнение студентами работ, не связанных с практикумом.

1.1. ПРАВИЛА БЕЗОПАСНОЙ РАБОТЫ В ЛАБОРАТОРИИ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

В лаборатории категорически запрещается пить воду, принимать пищу, а также пользоваться наушниками.

1.1.1. Общие положения

При работе в лаборатории студент обязан неукоснительно соблюдать следующие правила:

1. *Категорически запрещается работать в лаборатории в отсутствие преподавателя или лаборанта, а также в неустановленное время без разрешения преподавателя.*
2. Студент должен работать на закрепленном за ним рабочем месте. Переход на другое место без разрешения преподавателя или лаборанта не допускается. Запрещается переносить из одной лаборатории в другую приборы и другое имущество без разрешения лаборанта.
3. В лаборатории можно работать только в халате (застегивающемся спереди) и защитных очках. Рабочее место следует содержать в чистоте, не загромождать его лишней посудой, реактивами и посторонними предметами. По окончании работы нужно вымыть посуду и убрать все приборы на место.
4. К выполнению эксперимента можно приступать только после получения письменного разрешения преподавателя.
5. *Категорически запрещается выполнять в лаборатории экспериментальные работы, не связанные с программой учебного практикума и заданиями, полученными от преподавателя.*
6. Приступая к работе необходимо:
 - а) уяснить все этапы работы и место ее выполнения;
 - б) тщательно и аккуратно собрать установку; проследить за тем, чтобы ее внутреннее пространство, если в нем не должен создаваться вакуум, всегда было соединено с атмосферой, проверить, например, пропускает ли воздух хлоркальциевая трубка;

- в) на пустой установке проверить работу водяного холодильника, мешалки, вакуумного насоса и т. д.;
- г) проверить соответствие полученных реактивов и их количеств указанным в методике.
- 7. *Запрещается набирать жидкости в пипетку ртом.* Пользоваться только резиновой грушей или медицинским шприцем.
- 8. *Категорически запрещается использовать для работы грязную посуду или установку.* Поэтому посуду и установку следует мыть сразу же после использования или, в крайнем случае, в конце рабочего дня.
- 9. Обнаружив неисправность электропроводки, газовой или водопроводной сети, лабораторных приборов, вытяжных шкафов, немедленно сообщить об этом лаборанту или преподавателю.
- 10. При работе с водяным холодильником включать воду плавно. В ходе работы следить за тем, чтобы ток воды не прерывался, а сливная воронка или раковина не переполнялись водой. Конец резиновой трубки, по которой сливается вода из холодильника, должен находиться внутри раковины.
- 11. *Нельзя нагревать закупоренные сосуды, приборы, аппараты* (кроме специально предназначенных для работы под давлением). При перегонке (кроме перегонки в вакууме) нельзя наглухо присоединять приемник — это может вызвать взрыв.

При нагревании вещества в пробирках, колбах и других сосудах *нельзя направлять* отверстие пробирки или открытую часть сосуда на себя или на соседей.

При перегонке количество жидкости в перегонной колбе не должно превышать $\frac{2}{3}$ ее объема.

- 12. *Категорически запрещается оставлять действующую установку без присмотра.*
- 13. *Категорически запрещается сливать в раковины жидкие органические вещества, концентрированные растворы кислот и щелочей, пахучие, огнеопасные и ядовитые жидкости.* Указанные вещества нужно сливать в предназначенные для них емкости, находящиеся в вытяжных шкафах.
- 14. Бумагу, использованные фильтры, осадки с фильтров, песок и другие твердые вещества выбрасывают в специальные урны, расположенные у каждого рабочего стола.
- 15. По окончании пользования водой, газом или электричеством закрыть краны и выключить электрические приборы. Нельзя без необходимости оставлять горящие газовые горелки или включенные электроприборы. В конце работы проверить, выключены ли вода, газ и электричество, тщательно убрать свое рабочее место и очистить поверхность стола влажной тряпкой.

16. Полученные вещества и исходные реактивы хранить в соответствующей посуде с этикетками или с ясными надписями на стекле.

1.1.2. Правила работы со стеклянной посудой

Большинство выполняемых в лаборатории синтезов и работ по выделению и очистке органических веществ проводится в стеклянной аппаратуре. При этом основная доля микротравм и несчастных случаев происходит в результате неправильного обращения со стеклом и связана с его хрупкостью и невысокой стойкостью к перепадам температур. Недопустимо применение силы при работе со стеклом.

Тяжелые травмы, требующие длительного лечения или приводящие к инвалидности, могут быть связаны с ранениями рук или попаданием осколков стекла в глаза. Кроме того, повреждение стеклянной посуды (аппаратуры) может привести к взрыву, пожару, послужить причиной отравления или химического ожога.

Наиболее важной характеристикой стекла, применяемого в лаборатории, является устойчивость к перепаду температур, или термостойкость, зависящая от коэффициента теплового расширения: низкая термостойкость при коэффициенте $(7-9)10^{-6} \text{ K}^{-1}$ (тюрингское стекло, уникост, ХС); повышенная — при коэффициенте $(5-7)10^{-6} \text{ K}^{-1}$ (молибденовое стекло, иенатерм, сиал); и высокая — при коэффициенте $(3-5)10^{-6} \text{ K}^{-1}$ (пирекс, симакс, разотерм, ТС). Кроме того, термостойкость посуды обратно пропорциональна толщине стенок изделия и резко снижается при нарушении однородности структуры или химического состава стекла.

Посуда из нетермостойкого стекла применяется в работах, не требующих нагревания, или если она равномерно и не слишком быстро нагревается не более чем до 100°C .

Правила работы:

1. *Нельзя нагревать нетермостойкие стаканы, колбы на открытом огне или электроплитке, а также резко их охлаждать.*
2. Особую осторожность следует соблюдать при нагревании или охлаждении толстостенной посуды, такой как эксикаторы, колбы Бунзена, склянки Тищенко, Вульфа, мерные цилиндры.
3. Недопустимо нагревать сосуд в местах, где его стенки не соприкасаются с жидкостью, а также пустые сосуды с каплями влаги внутри. Нагревание пробирки с жидкостью можно проводить, если она заполнена не более чем на треть. Запрещается нагревать пробирку только снизу, следует, двигая пламя (нагревательный прибор) или пробирку, равномерно нагревать все ее содержимое. Нагревая жидкость в пробирке, необходимо держать последнюю так, чтобы отверстие не было направлено на себя и окружающих.
4. *Категорически запрещается использовать посуду с трещинами или отбитыми краями.* Острые края трубок должны быть оплавлены в пламени горелки.

5. *Стеклянную посуду нельзя использовать для работ при повышенном давлении, за исключением специально предназначенных для этого приборов. Нельзя нагревать жидкости в закрытых сосудах, не имеющих сообщения с атмосферой.*
6. При разрезании трубки в соответствующем месте делают царапину с помощью напильника или стеклореза, трубку оборачивают полотенцем или тряпкой и осторожно разламывают. После этого края трубки следует оплавить в пламени горелки.
7. Лапки и кольца, применяемые для крепления стеклянной аппаратуры, должны иметь мягкие резиновые прокладки.
8. Шлифы и стеклянные краны в установке должны быть смазаны соответствующей смазкой и скреплены держателями.
9. При переносе колб с горячей жидкостью следует пользоваться полотенцем или другими теплоизолирующими материалами, колбу при этом необходимо держать обеими руками: одной рукой за горло колбы, а другой рукой поддерживать за дно. Большие химические стаканы с жидкостью следует поднимать только двумя руками так, чтобы отогнутые края стакана опирались на пальцы.
10. Мыть посуду нужно в *защитных (резиновых) перчатках*, а при использовании концентрированных щелочей или хромовой смеси — *обязательно надевать защитные очки или маску*. Помните, что стекло хрупкое, легко ломается и трескается даже от слабых ударов, поэтому мыть посуду следует аккуратно. Ершиком для мытья посуды следует пользоваться осторожно, не стучать в дно колбы или пробирки.
11. Недопустимо убирать осколки разбитой посуды незащищенными руками! Осколки необходимо убирать с помощью щетки и совка.

1.1.3. Правила работы с вакуумными установками

Опасность работы с вакуумными системами связана с возможностью взрывного разрушения стеклянной аппаратуры и, как следствие, ранения осколками стекла людей, находящихся поблизости, или их отравления вредными веществами. Помните, что сила взрыва и энергия разлетающихся осколков зависят не только от степени создаваемого разрежения, но и от объема вакуумируемой системы и сильно возрастают при их увеличении.

Правила работы с вакуумными установками:

1. *При работе с вакуумными установками (перегонка при пониженном давлении, откачивание воздуха из вакуум-эксикатора и т. п.) обязательно надевать защитные очки, маску из органического стекла или использовать защитные экраны!*

2. Перед сборкой установки убедиться, что ни одна из частей прибора не имеет царапин и трещин на стекле или иных дефектов. В вакуумных установках нельзя использовать плоскодонные тонкостенные колбы.
3. При фильтровании с отсасыванием колбу Бунзена помещают в защитный ящик или заворачивают в полотенце. Вакуум-эксикаторы также нужно обернуть полотенцем. Стеклянные сосуды Дьюара должны быть помещены в предохранительный металлический кожух.
4. Строго соблюдать порядок работы при пониженном давлении, а также правила перегонки в вакууме:
 - не создавать вакуум в колбе или другом сосуде, который содержит горячую жидкость;
 - начинать нагревание перегонной колбы лишь по достижении постоянного разрежения в приборе;
 - в конце перегонки сначала нужно охладить перегонную колбу, потом перекрыть кран манометра и только после этого впустить в установку воздух, а затем выключить вакуумный насос.

1.1.4. Работа с едкими, токсичными и огнеопасными веществами

При работе в лаборатории следует исходить из того, что все химические вещества в той или иной мере токсичны, а многие из них огнеопасны и взрывоопасны. Поэтому до начала работы следует ознакомиться со свойствами используемых веществ, определить возможные источники опасности и необходимые безопасные приемы работы. Это поможет свести к минимуму вероятность несчастных случаев.

Все работы с едкими, токсичными и огнеопасными веществами выполняются в вытяжном шкафу и при использовании средств индивидуальной защиты.

Опасные вещества, выпускаемые промышленностью или приготовленные в лаборатории, имеют следующие обозначения: высокотоксичные (T+); токсичные (T); опасные для здоровья человека (Xn); едкие (C); раздражающие (Xi); взрывчатые (E); окислители (O); очень легковоспламеняющиеся (F+); высоковоспламеняющиеся (F); пожароопасные, канцерогенные, опасные для репродуктивной функции, мутагенные и опасные для окружающей среды (U).

При этом на склянках используются также следующие символы:



T+



T



Xn



C



Xi



1.1.4.1. Работа с едкими и токсичными веществами

К едким веществам, вызывающим химические ожоги при попадании на кожу, относятся, прежде всего, сильные кислоты и щелочи (концентрированные неорганические кислоты, ледяная уксусная кислота, трифтор- и трихлоруксусная кислоты, гидроокиси щелочных металлов, концентрированный раствор аммиака), бром, вещества, обладающие сильным обезвоживающим действием (пентоксид фосфора, безводный хлорид алюминия) и целый ряд органических соединений (галогениды аллильного и бензильного типа, многие непредельные соединения, производные ацетилена, фенолы и т. д.). Особо опасно попадание таких веществ на кожу лица и в глаза. Вещества, раздражающие слизистые оболочки человеческого организма (глаза, рот), называются лакриматорами, а раздражающие кожу — ирритантами.

Многие вещества, применяемые в органическом синтезе, токсичны, обладают резким неприятным запахом, раздражающим и кожно-нарывным действием. При работе с такими веществами нужно быть особенно внимательными; меры предосторожности должны быть направлены на предотвращение возможности их попадания на кожу, проникновения в организм через легкие или пищевой тракт.

Токсичными являются почти все органические растворители (метанол, пиридин, диоксан, тетрагидрофуран, бензол, толуол, дихлорметан, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан), ароматические соединения (анилин, нитробензол), простейшие альдегиды, хлорангидриды простейших карбоновых кислот и т. д. (группа Т). Особая осторожность необходима при работе с высокотоксичными веществами (группа Т+): синильной кислотой и ее солями, сулемой, ртутью, диметилсульфатом, хлором, бромом, оксидами азота, диазометаном и диазоуксусным эфиром, сероводородом и сернистым газом.

Токсичность веществ характеризуется классом опасности, одним из параметров которого является предельно допустимая концентрация (ПДК) вещества в воздухе (мг/м³), воде (мг/л), почве (мг/кг) и других объектах. В табл. 1.1 приведены данные о ПДК (мг/м³) в воздухе рабочей зоны производственных помещений, в которых проводятся работы с указанными веществами. По опасности вещества подразделяются на *четыре класса*:

- 1) *чрезвычайно опасные вещества* (I класс);
- 2) *высокоопасные вещества* (II класс);

- 3) умеренно опасные вещества (III класс);
- 4) опасные вещества (IV класс).

Класс опасности определяется согласно правилам госстандарта (ГОСТ 12.1.007-76), в которых учитываются следующие семь параметров: предельно допустимая концентрация (ПДК) вещества в воздухе (мг/м³), воде (мг/л) или почве (мг/кг); смертельная доза при попадании в желудок (СДЖ) или на кожу (СДК); смертельная концентрация в воздухе (СКВ); зона острого действия (отношение концентрации вещества в воздухе к пороговой, вызывающей необратимые изменения в организме); зона хронического действия (воздействие вещества в течение 4 мес. работы); коэффициент ингаляционного отравления.

Отнесение вредного вещества к классу опасности производят по показателю, значение которого соответствует наиболее высокому классу опасности.

В табл. 1.1 приведены значения первых четырех параметров, используемых для определения класса опасности.

Таблица 1.1. Класс опасности по предельно допустимой концентрации вещества

Показатель	Класс опасности			
	I	II	III	IV
ПДК в воздухе, мг/м ³	<0.1	0.1–1.0	1.1–10.0	>10.0
СДЖ, мг/кг веса	<15	15–150	151–5000	>5000
СДК, мг/кг веса	<100	100–500	501–2500	>2500
СКВ, мг/м ³	<500	500–5000	5001–50000	>50000

В табл. 1.2 приведены данные о классе опасности ряда соединений и их ПДК в воздухе рабочей зоны производственных помещений.

Таблица 1.2. Классы опасности и ПДК веществ в воздухе рабочей зоны

Соединение	Класс опасности	ПДК, мг/м ³	Соединение	Класс опасности	ПДК
Акрилонитрил	II	0.5	Иодоформ	III	30
Алкан-1-олы (C ₄ –C ₁₈)	III	10	Ксилолы	III	5
Алкан-1-оны (C ₃ –C ₈)	IV	200	Малонитрил	I	0.3
Алканы (C ₄ –C ₁₀)	IV	300	Метанол	II	5
Алкены (C ₂ –C ₁₀)	IV	100	Метилбутират	II	5
Алкилацетаты (C ₂ –C ₄)	IV	200	Метоксибензол	III	10
Аллилхлорид	III	2	Метилхлорформиат	I	0.05
Аммиак	IV	20	Муравьиная кислота	II	1

1.1. Правила безопасной работы в лаборатории органического синтеза

Соединение	Класс опасности	ПДК, мг/м ³	Соединение	Класс опасности	ПДК
Анилин	II	0.1	Нафталин	IV	20
Ацетальдегид	III	5	Нафтолы	II	0.1–0.5
Ацетон	IV	200	Нитробензол	II	3
Ацетонитрил	III	10	Нитрометан	IV	30
Ацетонциангидрин	II	0.9	Нитронафталин	II	1
Ацетофенон	III	5	Озон	I	0.1
Бензальдегид	III	5	Оксиран	II	1
Бензиловый спирт	III	5	Октилацетат	IV	10
Бензоилхлорид	III	5	Пиридин	II	5
Бензол	II	5	Ртуть	I	0.01
Бензонитрил	II	1	Сероуглерод	II	10
<i>n</i> -Бензохинон	I	0.05	Стирол	III	10
Бензо[<i>a</i>]пирен	I	0.0015	Тетрагидрофуран	IV	100
Бром	II	0.5	Тетрахлорметан	II	20
Бромбензол	II	3	Тетрахлорэтилен	III	10
1-Бромалканы (C ₄ –C ₆)	II	0.3	Тетраэтилсвинец	I	0.005
Бромоводород	II	2	Тионилхлорид	II	0.3
Бромметан	I	1	Толуол	III	50
Бромоформ	III	5	Триэтиламин	III	10
Бромэтан	III	5	Трихлорэтилен	III	10
Бута-1,3-диен	IV	100	Уксусная кислота	III	5
Винилхлорид	I	5	Уксусный ангидрид	III	3
Гексахлорбутадиен	I	0.05	Фенол	II	0.3
Гидразин-гидрат	I	0.1	Формальдегид	II	0.5
Диметилсульфат	I	1	Формаид	III	3
Диметилсульфоксид	IV	20	Фосген	II	0.5
Диметилформамид	II	10	Фосфин	I	1
Диметилфталат	II	0.3	Фуран	II	0.5
1,2-Диметоксиэтан	III	10	Хинолин	II	0.5
2,4-Динитрофенол	I	0.5	Хлор	II	1
Дихлорметан	IV	50	Хлорбензол	III	50
1,2-Дихлорэтан	II	10	Хлороводород	II	5

Окончание табл. 1.2

Соединение	Класс опасности	ПДК, мг/м ³	Соединение	Класс опасности	ПДК
Диоксан	III	10	Хлорокись фосфора	I	0.05
Диоксид серы	III	10	Хлороформ	II	20
Диоксин*	I	5×10^{-10}	Циановодород	I	0.3
Диэтиламин	IV	30	Циклопентадиен	II	1
Диэтиловый эфир	IV	300	Эпихлоргидрин	II	1
Иодбензол	III	2	Этанол	IV	1000

Примечания. * 2,3,7,8-тетрахлороксантрен.
Полный перечень сведений см. в ГН 2.2.5.686-98.

Основные правила работы с едкими и токсичными веществами:

1. В начальном (базовом) практическом занятии по органической химии работы с большими количествами ядовитых веществ не предусмотрены. Они могут выполняться только в специальном помещении после дополнительного инструктажа. Работы в небольшом масштабе можно проводить в общем помещении, но обязательно в хорошо действующем вытяжном шкафу.
2. Работать с едкими и ядовитыми веществами разрешается только в защитных перчатках (при этом важно учитывать, что некоторые органические жидкости растворяют резину или легко проникают через нее).
3. Пересыпать и измельчать твердые щелочи следует в вытяжном шкафу. Поскольку их взаимодействие с водой происходит с выделением большого количества тепла — готовить большие объемы концентрированных растворов КОН и NaOH только в прочной термостойкой посуде (фарфоровой, фаянсовой, керамической), осторожно добавляя твердую щелочь к необходимому количеству воды при непрерывном перемешивании. Небольшие объемы растворов щелочей можно приготовить с соблюдением указанных предосторожностей в термостойкой стеклянной посуде.

Осторожно! Раствор при этом может нагреваться до ~100 °C и даже выше. Горячие растворы кислот и щелочей вызывают исключительно сильные поражения кожи и глаз. Особенно опасна щелочь, попадание которой в глаза вызывает слепоту.

4. Все работы с концентрированными кислотами проводят в вытяжных шкафах, в защитной маске и резиновых перчатках. Водные растворы кислот или хромовой смеси готовят в термостойкой посуде. При разбавлении серной кислоты добавляют концентрированную кислоту в воду тонкой струйкой (но не наоборот!).

5. При работе с бромом помнить о его высокой летучести и о том, что жидкий бром и его пары имеют большую плотность (т. кип. 58°C , плотность брома 3.1 г/см^3). Перед наливанием брома в капельную воронку обязательно проверить, не подтекает ли кран (налить в воронку немного эфира, CCl_4 , но не ацетона!). Шлиф крана смазывают вакуумной смазкой. Воронка должна быть хорошо закреплена.
6. При работе с галогеноводородами (в том числе, когда они выделяются в процессе реакции) установка должна быть снабжена приемником с водой для поглощения газа.
7. Содержание в воздухе всего 0.0001% хлора или брома вызывает раздражение дыхательных органов (ПДК хлора 1 мг/м^3 , брома — 0.5 мг/м^3), а вдыхание воздуха с 0.1% хлора приводит к смерти от удушья. Признаками отравления являются слезотечение, боли в груди и потеря сознания.
8. Металлическая ртуть исключительно ядовита, подвижна и легко разбивается на мелкие капли. ПДК паров ртути в воздухе рабочей зоны составляет 0.01 мг/м^3 . С учетом высокой скорости испарения ртути, составляющей при комнатной температуре $0.002\text{ мг/см}^2\cdot\text{ч}$, легко вычислить, что с 1 см^2 площади разлитой ртути в 1 м^3 объема воздуха указанная ПДК достигается в течение 5 ч.

Поэтому все приборы, содержащие большое количество ртути (манометры, ртутные затворы), должны находиться в широких неамальгируемых подносах (пластмассовых или окрашенных жестяных). Если ртуть, например, из разбитого термометра, попала на рабочий стол, приборы или на пол, то следует немедленно прекратить работы и приступить к ее уборке (демеркуризации). Сначала механически собирают шарики пролитой ртути (пипетками с грушей, волосяной кисточкой и т. д.). Остатки ртути из углублений и щелей извлекают амальгамированными пластинками или проволочными кисточками из меди или латуни, которые перед употреблением промывают азотной кислотой и водой. После механической очистки проводят химическую обработку загрязненных участков 20% -ным водным раствором FeCl_3 или раствором, содержащим на 1 л воды $1\text{--}2\text{ г}$ KMnO_4 и 5 мл HCl . Через $1\text{--}2$ дня обработанные поверхности тщательно промывают для удаления продуктов реакции сначала мыльным раствором, а затем — водой. Оба раствора для демеркуризации вызывают сильную коррозию металла, порчу дерева и некоторых пластмасс.

9. *Категорически запрещается оставлять ядовитые вещества и их растворы на столе и в личном шкафу.* По окончании работы их нужно сдать лаборанту.
10. Посуду после работы с ядовитыми веществами мыть в вытяжном шкафу.
11. По окончании работы с едкими или ядовитыми веществами нужно тщательно вымыть с мылом руки в перчатках, затем снять перчатки и еще раз хорошо вымыть руки.

1.1.4.2. Работа с горючими и легковоспламеняющимися веществами

Почти все органические соединения, за исключением некоторых полигалогенпроизводных (хлороформ, CCl_4 , фреоны), являются горючими веществами, причем наибольшую опасность при работе в лаборатории представляют горючие органические жидкости. По своей пожароопасности эти жидкости подразделяются на несколько разрядов.

Критерием классификации служит *температура вспышки* ($T_{\text{всп}}$) — температура, при которой над открытой поверхностью жидкости имеется достаточно паров, чтобы при поднесении открытого огня произошла вспышка. Как правило, чем ниже температура кипения горючей жидкости, тем ниже и ее температура вспышки. К первому разряду опасности (*особо опасные*, F+) относятся жидкости с температурой вспышки ниже -18°C : диэтиловый эфир, пентан, гексан, циклогексан, петролейный эфир, ацетон, тетрагидрофуран, метил- и этилформиаты, сероуглерод. Второй разряд (*постоянно опасные*, F) составляют жидкости с температурой вспышки от -18 до $+25^\circ\text{C}$: бензол, толуол, лигроин, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропиловый и *трет*-бутиловый спирты, их ацетаты, пиридин, триэтиламин и др. К третьему разряду (*опасные при повышенной температуре*) отнесены жидкости с температурой вспышки от 25 до 65°C : керосин, ксилолы, декан, муравьиная и уксусная кислоты, хлор- и бромбензол, бутанол, изоамилацетат и т. д. Все перечисленные вещества объединяют под названием *легковоспламеняющиеся жидкости* (ЛВЖ). Жидкости, имеющие температуру вспышки выше 66°C , относят к горючим жидкостям (ГЖ). Данные о температурах вспышки ряда органических веществ приведены в табл. 1.3.

Таблица 1.3. Пожароопасные свойства веществ

Брутто-формула	Название	Т. кип., $^\circ\text{C}$	$T_{\text{всп}}$, $^\circ\text{C}$	$T_{\text{свсп}}$, $^\circ\text{C}$	КПВ (%)
H_2	Водород	-253		577	$4.1-74.2$
NH_3	Аммиак	-33	132	650	$17.0-28.0$
CS_2	Сероуглерод	46	-43	102	$1.3-50.0$
CH_4	Метан	-161	-187	537	$5.3-15.0$
CH_4O	Метанол	65	8	464	$6.0-34.7$
C_2H_2	Ацетилен	-84	-18	335	$2.5-82.0$
$\text{C}_2\text{H}_3\text{OCl}$	Ацетилхлорид	52	4	390	$7.3-19.0$
$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	1,2-Дихлорэтан	83	12	413	$4.6-16.0$
$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$	Ацетальдегид	21	-38	185	$4-55$
$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$	Уксусная кислота	118	38	485	$3.3-22.0$
$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$	Этанол	78	12	404	$3.3-19.0$

Брутто-формула	Название	Т. кип., °С	Т _{всп} , °С	Т _{свсп} , °С	КПВ (%)
C ₂ H ₆ O ₂	Этиленгликоль	197	112	398	3.2–15.3
C ₃ H ₅ Cl	Аллилхлорид	46	–32	420	3.3–11.2
C ₃ H ₆ O	Аллиловый спирт	98	21	378	2.5–18.0
C ₃ H ₆ O	Ацетон	56	–18	535	2.9–12.8
C ₃ H ₆ O	Пропаналь	49	–9	207	2.9–17.0
C ₃ H ₇ NO	Диметилформамид	153	58	410	2.2–16.0
C ₃ H ₈ O	Пропан-1(2)-ол	97(82)	23(13)	370	2.2–14.0
C ₄ H ₆ O ₃	Уксусный ангидрид	140	40	334	1.2–9.9
C ₄ H ₈ O	Тетрагидрофуран	66	–20	224	1.8–11.8
C ₄ H ₈ O ₂	1,4-Диоксан	102	11	180	2.1–22.0
C ₄ H ₈ O ₂	Этилацетат	78	–3	400	2.3–16.8
C ₄ H ₉ Br	1-Бромбутан	104	18	265	2.8–6.6
C ₄ H ₁₀ O	Бутан-1(2)-ол	118(99)	38(28)	(408)	1.7–12.0
C ₄ H ₁₀ O	Диэтиловый эфир	35	–41	164	1.7–49.0
C ₅ H ₅ N	Пиридин	115	20	482	1.8–12.4
C ₅ H ₁₂	Пентан	36	–49	285	1.4–8.0
C ₆ H ₅ Cl	Хлорбензол	132	25	637	1.3–11
C ₆ H ₆	Бензол	80	–12	560	1.4–7.1
C ₆ H ₇ N	Анилин	184	73	493	1.3–8.3
C ₆ H ₁₀ O ₂	Бутилацетат	126	23	420	1.4–7.5
C ₆ H ₁₂	Циклогексан	81	–18	259	1.3–10.6
C ₆ H ₁₄	Гексан	69	–23	225	1.2–7.5
C ₇ H ₈	Толуол	111	4	535	1.3–7.0
C ₇ H ₁₆	Гептан	98	–4	215	1.1–6.7
C ₈ H ₈	Стирол	145	31	490	1.1–5.2
C ₈ H ₁₈	Октан	127	13	220	1.0–6.5
C ₈ H ₁₀	Ксилолы	137–144	25–32	528	1–6
C ₉ H ₂₀	Нонан	151	31	190	0.7–5.6
C ₁₀ H ₂₂	Декан	174	47	208	0.6–5.5
C ₁₂ H ₂₆	Додекан	216	77	203	0.6

Примечание. Т_{всп} — температура вспышки, Т_{свсп} — температура самовоспламенения, КПВ — концентрации пределов воспламенения (объемные концентрации вещества в воздухе).

Другим критерием, характеризующим огнеопасность вещества, является *температура самовоспламенения (Тсвсп)* — температура нагретой поверхности, при которой пары жидкости на воздухе самовоспламеняются (табл. 1.3). Так, например, диэтиловый эфир воспламеняется на воздухе при контакте с поверхностью, нагретой до 164 °С, а сероуглерод — при 102 °С.

Горючие газы и ЛВЖ при достижении концентраций пределов воспламенения (КПВ) в воздухе способны образовывать пожаровзрывоопасные смеси. Значения КПВ для ряда соединений приведены в табл. 1.3. При работе с ЛВЖ нельзя допускать попадания их паров в атмосферу (предотвращать образование пожаровзрывоопасных смесей), исключить возможность воспламенения таких паров и, наконец, заранее принять меры для уменьшения последствий аварии, если она всё же произойдет.

При работе с горючими газами и ЛВЖ следует выполнять следующие правила:

1. *Запрещается работать с ЛВЖ вблизи открытого пламени.* Если ЛВЖ I и II разряда, горелки должны быть выключены на всем рабочем столе.
2. Нельзя хранить легковоспламеняющиеся или легколетучие вещества (эфир, эфирные растворы и др.) в теплом месте, вблизи отопительной батареи, включенного термостата и т. д.
3. Нельзя хранить легколетучие жидкости в тонкостенной посуде, плотно закрытой стеклянной или резиновой пробкой. Такие жидкости должны находиться в толстостенных реактивных склянках.
4. Нельзя выливать эфир, эфирные растворы и другие легковоспламеняющиеся вещества в водопроводные раковины. Для слива этих веществ имеются специальные емкости в вытяжных шкафах.
5. Нагревание ЛВЖ, в частности, перекристаллизацию из горючих растворителей, проводить лишь в приборах с обратными холодильниками, обеспечивающими полную конденсацию образующихся паров.
6. *Запрещается нагревать ЛВЖ на открытом огне, сетке и электроплитке с открытой спиралью.* Их разрешается нагревать на водяной бане или электрообогревателе, спираль которого закрыта керамикой. Для нагревания ЛВЖ, относящихся к I разряду, особенно диэтилового эфира, следует использовать предварительно нагретые в стороне жидкостные бани или бани с погружным электронагревателем.
7. При работе с концентрированной азотной кислотой и другими сильными окислителями (KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и т. д.) следует иметь в виду, что их контакт со многими ЛВЖ, а также ватой, деревом, тканью может привести к пожару и даже взрыву.
8. Перед наполнением газометров водородом или другими горючими газами погасить горелки, выключить электронагревательные приборы и проверить, работает ли тяга. Многие горючие газы (водород, метан, этан, пропан) не имеют или содержат очень слабый запах (этилен, чистый аце-

тилен), и их утечка из установки никак не ощущается. Поэтому при работе с ними необходимо особое внимание. В бытовой газ, состоящий в основном из метана, обычно добавляют следовые количества меркаптанов в качестве одорантов. Ацетилен, полученный из карбида кальция, имеет специфический запах фосфина, присутствующего в нем в следовых количествах.

1.1.4.3. Работа со щелочными металлами и взрывоопасными веществами

Литий (плотность 0.53 г/см^3 , т.пл. 181°C) наименее активен среди щелочных металлов, однако он всплывает в любом органическом растворителе и потому хранится в вазелине или парафине. Поскольку уже при комнатной температуре он реагирует не только с кислородом, но и с азотом, все реакции с ним проводят в атмосфере аргона.

Натрий (плотность 0.97 г/см^3 , т.пл. 98°C) обладает высокой активностью и представляет серьезную опасность при работе. В диспергированном состоянии самовозгорается на воздухе. При взаимодействии с водой на воздухе выделяющийся водород образует взрывчатую воздушно-водородную (гремучую) смесь.

Калий (плотность 0.87 г/см^3 , т.пл. 64°C) более активен, чем натрий. Работать с ним, в том числе резать, следует в атмосфере азота или аргона или под слоем инертного растворителя. На воздухе калий покрывается коркой оксида и надпероксида калия (KO_2), которая *чрезвычайно взрывоопасна при механических воздействиях (разрезание)*, а также при контакте с водой или спиртами.

Основные правила работы:

1. Работать со щелочными металлами (литием, натрием, калием) можно лишь в защитной маске и резиновых перчатках. Нельзя брать их куски руками — для этого пользуются пинцетом или щипцами.
2. *Ни в коем случае нельзя допускать соприкосновения щелочных металлов с водой* — это приводит к взрыву и пожару.
3. *Нельзя сушить щелочными металлами галогенпроизводные и нитросоединения* — возможны сильнейшие взрывы.
4. Металлический натрий и калий хранить под слоем сухого керосина, металлический литий — в вазелине или парафине.
5. Очистку металлического натрия или калия от корки оксидов и разрезание на куски проводить непосредственно перед употреблением с большой осторожностью. Эти операции с натрием выполняют на фильтровальной бумаге, вдали от других лиц, работающих в лаборатории, и от приборов с действующими водяными холодильниками или водоструйными насосами. Калий необходимо разрезать под слоем керосина, поскольку на воздухе он воспламеняется. Металлический литий расплющивают молотком и быстро режут ножницами на полоски нужного размера. Поскольку ме-

таллический литий уже при комнатной температуре медленно реагирует с азотом, воздух из установки вытесняют аргоном.

6. Остатки щелочных металлов и фильтровальную бумагу, на которой резали щелочные металлы, нельзя бросать в раковину или в мусорные ящики — это может вызвать возгорание, взрыв и несчастный случай. Их нужно сдать дежурному лаборанту.
7. Очень маленькие обрезки лития можно уничтожить растворением в большом количестве воды в вытяжном шкафу. Обрезки натрия заливают в термостойком стакане этиловым или изопропиловым спиртом, к которому для ускорения реакции добавляют ~2 % воды. Отходы калия уничтожают *трет*-бутиловым спиртом или же заливают смесью равных количеств петролейного эфира и безводного изопропилового спирта.
8. При проведении реакции со щелочными металлами нельзя применять паровую или водяную баню. Можно использовать воздушную, масляную баню или закрытый электрообогреватель. При работе с обратным холодильником особенно тщательно проверить плотность всех соединений в приборе и наличие трещин или сколов на внутренней трубке и шлифах холодильника.
9. Некоторые органические соединения при хранении уже при комнатной температуре медленно реагируют с кислородом воздуха, давая пероксиды, нестабильные соединения, разлагающиеся под действием тепла, трения, удара, а иногда и без видимых причин. Разложение пероксидов часто происходит очень бурно, иногда с взрывом. К образованию пероксидов особенно склонны простые эфиры и непредельные соединения, причем окисление ускоряется при нагревании и освещении. Поэтому вещества, легко образующие пероксиды, следует хранить в бутылках темного стекла (по возможности на холоде). Такие растворители, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, а также циклогексен перед работой требуется проверить на присутствие пероксидов. Для этого 1 мл испытуемого вещества добавляют в пробирку, содержащую смесь 0.2 г KI и 1 мл уксусной кислоты, и энергично встряхивают. Пожелтение раствора указывает на наличие пероксидов. В этом случае необходимо удалить пероксиды путем адсорбции, обработкой концентрированным раствором щелочи или восстановителями. Например, из диэтилового эфира пероксиды обычно удаляют осторожным встряхиванием в делительной воронке с раствором сульфата железа(II).
10. *Категорически запрещается перегонять содержащие пероксиды циклогексен, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диглим, декалин и другие органические растворители. Возможен сильнейший взрыв!*

При работе с относительно стабильными пероксидами, например перекисью бензоила и другими взрывоопасными веществами, соблю-

дать крайнюю осторожность. Работу следует вести за защитным экраном и обязательно надевать защитную маску.

Неизвестные вещества необходимо испытать на их отношение к нагреванию, внося очень маленькое количество на металлическом шпателе в пламя горелки (основную массу вещества предварительно отставляют далеко в сторону).

Категорически запрещается проводить перегонку вещества досуха.

1.1.5. Правила поведения при чрезвычайных происшествиях в лаборатории

1.1.5.1. Действия при возникновении пожара

Рассмотрим основные правила поведения в лаборатории:

1. Порядок действий при возникновении пожара следующий: а) немедленно поставить в известность находящихся поблизости преподавателя, лаборанта и окружающих (голосом), перекрыть газовые краны и выключить электронагревательные приборы; б) убрать подальше от огня все горючие вещества и склянки с горючими жидкостями; в) очаг пожара спокойно, но быстро засыпать песком, который имеется около каждого лабораторного стола. *Помните, что песок — наиболее надежное и простое средство тушения пожаров!*

Во многих случаях для ликвидации пожара можно использовать толстые войлочные одеяла.

2. Большие очаги пожара нужно ликвидировать с помощью углекислотного огнетушителя: направить раструб огнетушителя на огонь, открыть вентиль до отказа и подвести струю снега к огню с края.

Химическая пена обладает высокой электропроводностью, поэтому при тушении огня химическими пенными огнетушителями необходимо обесточить всё помещение общим рубильником. Кроме того, эти огнетушители нельзя применять в помещениях, где находятся вещества, бурно реагирующие с водой. Пена сильно повреждает приборы, оборудование и реактивы. Поэтому в лаборатории пенные огнетушители следует применять лишь для ликвидации крупных очагов пламени, которые не удаётся потушить другими средствами.

3. Вода эффективна для тушения дерева, бумаги, тканей, а также хорошо растворяющихся в ней горючих жидкостей: ацетона, низших спиртов и кислот. Однако в условиях лаборатории область ее применения как огнегасительного средства крайне ограничена. Нельзя заливать водой не-

смешивающиеся с ней органические жидкости: эфир, бензол и т.д. Часто это приводит только к усилению горения. Особенно опасно попадание воды в горящие масляные бани — при этом происходит бурное вспенивание, разбрызгивание и выбросы горячей жидкости.

4. Особые проблемы представляет тушение горящих щелочных металлов, поскольку углекислотные огнетушители здесь неэффективны, а применение воды полностью исключено. Горящий натрий или калий засыпают песком. Литий продолжает гореть и под слоем песка, в атмосфере азота или диоксида углерода. Для его тушения используют специальные порошковые составы, порошкообразный графит, хлориды лития или калия (при работе с литием приготовить заранее!). Можно также попытаться потушить литий, вытеснив воздух из очага горения аргоном.
5. Загоревшуюся одежду следует быстро сбросить и потушить. Поэтому нельзя использовать в лаборатории халаты, застегивающиеся сзади. Во избежание раздувания пламени и распространения пожара нельзя бегать в загоревшейся одежде по помещению. Загоревшуюся часть одежды можно потушить, немедленно закрыв ее войлочным одеялом (халатом, мокрой тряпкой, пальто, пиджаком). Пламя можно также потушить, перекачиваясь по полу, или струей воды из душа или шланга.

1.1.5.2. Первая помощь при ожогах, отравлениях и других несчастных случаях

Каждый работающий в лаборатории должен уметь оказать первую (доврачебную) помощь пострадавшему, знать основные способы остановки кровотечения, проведения непрямого массажа сердца и искусственного дыхания:

1. При небольших термических ожогах (покраснение кожи) немедленно охладить обожженное место холодной водой и сделать примочку спиртом, а затем обработать мазью от ожогов и слабо перевязать. При более сильных ожогах осторожно обнажить пораженный участок и закрыть его сухой асептической повязкой. Нельзя снимать с обожженного места остатки обгоревшей одежды, как-то очищать его. Обработка таких ожогов производится только квалифицированными медицинскими работниками, поэтому пострадавшего следует доставить в травмпункт или же вызвать врача. Для снятия боли при ожогах следует применять любые доступные обезболивающие средства: амидопирин, анальгин, пенталгин и т.д. Обезболивающим средством служит также охлаждение места ожога (лед, снег, холодная вода в резиновом пузыре или полиэтиленовом пакете) поверх повязки. Охлаждение одновременно уменьшает отек и воспаление пострадавших тканей.

2. При ожогах кислотами или щелочами *немедленно* промыть пораженное место струей воды из-под крана. Промывать не менее 15 мин, после чего при попадании кислоты обработать пострадавший участок 3 %-ным раствором бикарбоната натрия (NaHCO_3 , питьевая сода), а при ожоге щелочью — 1–2 %-ным раствором уксусной кислоты и наложить соответствующий компресс.
3. При попадании кислоты или щелочи в глаза необходимо *немедленно* промыть их водой в течение 10–15 мин. Веки во время промывания должны быть раздвинуты. В случае попадания кислоты затем промывают глаза 2 %-ным раствором бикарбоната натрия. Особенно опасно поражение глаз щелочами. Здесь после промывания водой обрабатывают глаз 3 %-ным раствором борной кислоты и изотоническим раствором хлорида натрия.

После тщательного промывания глаз — срочно обратиться к врачу.

4. При попадании на кожу едкого органического вещества промывание водой часто совершенно бесполезно. Попавшее вещество быстро, но тщательно удалить с кожи ватным тампоном, фильтровальной бумагой или полотенцем (не втирать!), остатки смыть большим количеством спирта, а затем теплой (но не горячей!) водой с мылом. *Нельзя промывать спиртом глаза!* Это вызывает ожог роговицы!
5. При ожогах кожи бромом быстро смыть бром 5 %-ным раствором тиосульфата натрия или сильной струей воды, а затем обработать кожу ватным тампоном, обильно смоченным спиртом или глицерином.
6. В случае отравления через верхние дыхательные пути (вдыхание паров, газов, аэрозолей) прежде всего вывести пострадавшего на свежий воздух или в проветренное помещение и немедленно вызвать врача. Не оставлять пострадавшего без присмотра. При отравлении хлором или парами брома следует вдыхать этиловый спирт. Глубокое дыхание противопоказано.
7. При порезах стеклом обязательно удалить осколки стекла из раны, смазать пораненное место 3 %-ным спиртовым раствором йода и перевязать. Если повреждены крупные сосуды, остановить кровотечение и немедленно вызвать врача.
8. При поражении электрическим током как можно быстрее прекратить его действие на пострадавшего, для чего отключить электроэнергию общим рубильником или же выключить от сети прибор, вызвавший поражение.

Запрещается прикасаться голыми руками к обнаженным частям тела пострадавшего до отключения напряжения.

9. Способы оказания первой помощи при отравлениях через желудочно-кишечный тракт сильно зависят от типа яда. Поэтому с ними необходимо знакомиться специально перед каждой работой по соответствующим инструкциям по технике безопасности.
10. При всех случаях ранений, ожогов и отравлений после оказания первой помощи пострадавшего немедленно направляют в травматологический пункт или вызывают врача. В случае необходимости пострадавший направляется к врачу с провожатым.

1.2. ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ И РЕАКТИВЫ

1.2.1. Стандартное стеклянное оборудование для проведения синтезов

Наиболее употребительным материалом для изготовления приборов и аппаратов в химической лаборатории является стекло. К его преимуществам относятся высокая химическая инертность, сравнительно высокая твердость и термостойкость, а также прозрачность, что позволяет визуально следить за протеканием химических процессов. В то же время стекло весьма чувствительно к ударам и большим перепадам температуры, что определяет специфические особенности работы со стеклянной аппаратурой. Основным недостатком стеклянной посуды — хрупкость. Поэтому в последние десятилетия в лабораторной практике всё шире стала использоваться вспомогательная посуда (особенно воронки, чашки Петри, мерные цилиндры, мензурки и пр.), изготовленная из специальных сортов полимеров (обычно — полипропилена).

Часто в лаборатории используется посуда, сделанная из «обычного» химического стекла «ХУ-1». Этот сорт стекла обладает сравнительно высокой химической устойчивостью, но имеет значительный коэффициент термического расширения и не выдерживает резких перепадов температуры. Поэтому данный сорт стекла малопригоден для изготовления аппаратуры (особенно — толстостенной!), подвергающейся нагреванию и охлаждению (приборы для перегонки, холодильники и т. д.). Современная стеклянная посуда обычно изготавливается из термостойкого стекла (отечественная марка ТС, зарубежные — *Rasotherm*, *Duran*, *Simax* и др.) или из пирекса (*Pyrex*) с температурой размягчения более 600–700 °С. Термостойкость определяется способностью стекла выдерживать перепады температур около 200 °С и более без растрескивания. Пирекс отличается от других марок термостойкого стекла тем, что он частично пропускает ультрафиолет ($\lambda > 350$ нм), тогда как остальные поглощают его (это обстоятельство необходимо учитывать при проведении реакций, инициируемых ультрафиолетовым или солнечным светом). Внешне термостойкое стекло отличают от обычного по наличию продольных ни-

тевидных полосок или тонких «волосяных» воздушных пузырей, хорошо заметных в стеклянных трубках. *Иенское* термостойкое стекло (*Jenaer Glas*) имеет также специально вплавленную нитевидную полоску темного цвета.

Приборы из этого стекла могут иметь сравнительно с обычными бóльшую толщину стенок, допускают большие и резкие перепады температур. Но коэффициенты расширения этих стекол неодинаковы, и спаять прибор из стекла разных марок удастся далеко не всегда.

Наибольшей стойкостью к действию высоких температур и температурных перепадов обладает кварц. Дополнительным его удобством, особенно для проведения фотохимических реакций, является способность пропускать ультрафиолетовый свет во всем его диапазоне (до 180 нм). Однако из-за высокой термостойкости кварц тяжело обрабатывать, поэтому изделия из него гораздо дороже, чем из стекла. Кроме того, кварц хрупок и поэтому в лаборатории органической химии, особенно студенческой, применяется редко.

Термометры изготавливают из специального термометрического стекла, которое характеризуется повышенной чувствительностью к действию щелочей. Поэтому при нагревании сильно щелочных растворов термометр следует помещать в специальную гильзу из более стойкого материала или же ограничиваться измерением температуры нагревательной бани.

Отдельные части приборов могут быть соединены спаиванием, однако гораздо чаще для сборки химической аппаратуры пользуются сравнительно узким набором стандартных узлов и деталей, которые соединяют между собой с помощью стеклянных шлифов или резиновых пробок.

Резиновые пробки эластичны и обеспечивают большую герметичность соединений. Особенно подходят соединения на резиновых пробках для обучения работе в лаборатории, поскольку эластичные переходы «прощают» даже довольно грубые ошибки при сборке прибора. Однако резиновые пробки легко поглощают пары многих органических соединений, набухают и разрушаются, загрязняя содержимое колбы. Под действием галогенов и газообразных галогеноводородов резина теряет эластичность, становится хрупкой. Кроме того, она не выдерживает нагревания выше 150 °С.

Для большей герметичности соединения пробку можно слегка смазать глицерином или вазелином. Правда здесь легко переусердствовать — тогда густо смазанная пробка выскакивает из отверстия. В таком случае избыток смазки следует удалить.

Отверстия в резиновых пробках сверлят специальными пробковыми сверлами, представляющими собой отрезки тонкостенных металлических трубок разного диаметра с остро заточенным краем. Начинают сверлить с узкого конца пробки, сверло смазывают глицерином или водой.

В большинстве современных химических приборов применяются стандартные взаимозаменяемые конические шлифы (иначе — нормальные шлифы, НШ). Соединение осуществляется с помощью шлифа-муфты (внешний шлиф) и шли-

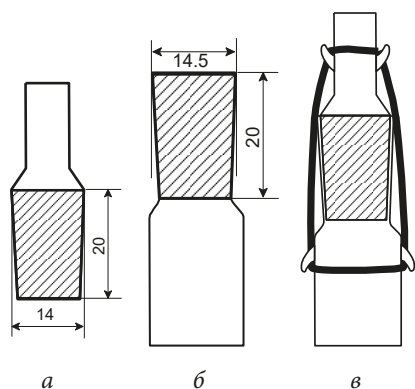


Рис. 1.1. Нормальные шлифы: а — керн; б — муфта; в — соединение в сборе

фа-керна (внутренний шлиф). Для увеличения прочности верхняя кромка муфты часто имеет по всей окружности утолщение, называемое «буртиком» (рис. 1.1).

Наибольший диаметр шлифа (в миллиметрах) обозначается соответствующей цифрой, иногда за косой чертой указывают и длину шлифа. Самыми распространенными являются НШ 14.5/20 и 29/42. Реже встречаются шлифы 19/28 и 24/40. Стандартная конусность таких шлифов составляет 1:10, т.е. отвечает уменьшению диаметра шлифа на 1 мм на каждые 10 мм его длины (таким образом, шлиф 14.5/20 имеет на узком конце диаметр около 12 мм). Шлифы обычно называют по первому

размеру (номеру): 14-й, 29-й и т.д. В приборах для полумикросинтезов, небольших мерных колбах и пр. употребляют НШ 10 и НШ 7.5. Колбы большого объема (>2–3 л) обычно снабжают широкими шлифами 34/45, 45/50 и 55/50. Стандартная конусность обеспечивает взаимозаменяемость и плотность соединения шлифов независимо от их длины и страны-изготовителя.

Кроме обычных матовых шлифов, сейчас применяются прозрачные, иногда называемые гладкими или полированными, которые получают точным прессованием. Прозрачные шлифы полностью совместимы с обычными, однако имеют ряд преимуществ: лучше обеспечивают герметичность соединения, почти не нуждаются в смазке, более надежны, поскольку не ослаблены бесчисленными царапинами от абразива.

Применение стандартных шлифов позволяет быстро и надежно собирать самую разнообразную аппаратуру из сравнительно небольшого набора деталей. Однако сборка прибора требует определенных навыков, поскольку даже при небольших перекосах или смещениях его частей шлифы (чаще — муфты) или другие уязвимые части аппаратуры ломаются. По этой причине весь прибор желательно собирать на одном штативе или же на жесткой штативной «стенке». Другим недостатком конических шлифов является их склонность к заеданию, особенно при попадании на шлиф сильных щелочей, смолистых или полимеризующихся веществ.

Для большей герметичности соединений, а также для предупреждения заедания шлифы при сборке, как правило, смазывают. Смазку (вазелин, вакуумную смазку, углеводородную — *Apieson* или силиконовую — *Bayer-silicon*) наносят кольцом на середину шлифа и распределяют вращением керна в муфте. Хорошо изготовленный и правильно смазанный шлиф совершенно прозрачен, при попытке покачать керн в муфте границы смазки не смещаются. Соединение муфты и керна закрепляют пружинками или резиновыми кольцами, надеваемыми на

впаянные «усики», а при наличии у муфты буртика — металлическими или пластмассовыми фиксаторами.

В более крупной и сложной аппаратуре могут применяться шаровые шлифы, которые делают систему более гибкой. Однако такие шлифы гораздо дороже конических. В эксикаторах, а также для сборки крупных лабораторных установок используют плоские (фланцевые) шлифы, а в так называемых «шприцевых» затворах — цилиндрические.

Для проведения химических реакций, операций по выделению и очистке веществ в лаборатории органической химии используют небольшой ассортимент посуды различной формы и размеров. Это, прежде всего, *колбы*, которые различаются по форме (плоскодонные, конические, круглодонные, грушевидные, остроконечные), по количеству тубусов (одно-, двух-, трех- и четырехгорлые), по объему (от 5 мл до 2 л и более), а также по качеству и толщине стекла (обычные, термостойкие, толстостенные). Полумикросинтезы часто проводят в широких коротких пробирках или же остроконечных («центрифужных») пробирках.

Плоскодонные колбы используются как для синтезов, так и для приготовления и хранения растворов. Среди этой разновидности посуды следует выделить конические колбы (колбы Эрленмейера) (рис. 1.2), особенно удобные при работе с взвешиванием и растворами с осадками, а также мерные колбы, применяемые для приготовления растворов точной концентрации (например, стандартных растворов для титрования или растворов для УФ-спектроскопии). На удлиненном узком горле мерной колбы нанесена риска, соответствующая указанному объему колбы (точность измерения определяется классом точности, указанным на колбе).

Круглодонные колбы — основной инструмент в химической лаборатории. В них проводят синтезы, а также перегонку веществ при атмосферном давлении или в вакууме. В последнем случае они используются в качестве перегонного куба и приемников. В зависимости от назначения эти колбы могут быть одно-, двух-, трехгорлыми и т. д. Наиболее распространенные стандартные объемы круглодонных колб: 5, 10, 25, 50, 100, 250 и 500 мл; 1, 2 (2.5), 3 и 5 л. Одногорлые колбы объемом до 100 мл обычно снабжаются НШ 14 (реже — НШ 19) и имеют как классическую сферическую форму, так и грушевидную или сердцевидную (остроконечные колбы). У колб объемом 250–1000 мл центральное горло обычно имеет НШ 29, тогда как боковые — НШ 14 и (или) НШ 19. При этом боковые шлифы могут быть параллельны центральному или направлены к центру дна колбы (рис. 1.3).

Цилиндрическая часть, соединяющая шлиф и собственно колбу, называется «шейкой» (рис. 1.3, а). При креплении колбы штативной лапкой рекомендуется охватывать ею именно шлиф, поскольку его коническая форма обеспечивает «самозакрепление» под весом колбы. Шлиф является одним из самых слабых мест колбы, и его можно довольно легко раздавить. Правильно закрепленная колба должна проворачиваться в лапке при небольшом усилии, но не «болтаться»

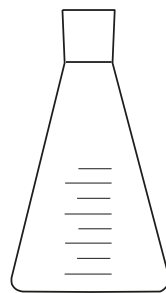


Рис. 1.2. Колба Эрленмейера

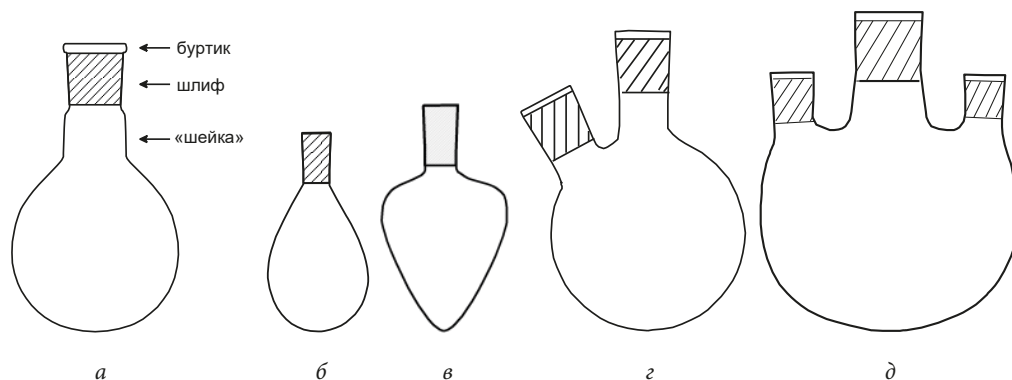


Рис. 1.3. Колбы: одногорлые (а — круглодонная, б — грушевидная, в — сердцевидная); двухгорлая (з); трехгорлая (д)

свободно. Чтобы колба не выскользнула из лапки, верхняя часть шлифа должна обязательно выступать над верхним срезом лапки. Многогорлые колбы обычно крепятся за центральный, самый большой, шлиф.

Кроме стандартных круглодонных колб имеются также колбы «специального назначения» (рис. 1.4): колбы для перегонки при атмосферном давлении и в вакууме, называемые соответственно колбами Вюрца, Клайзена и Фаворского.

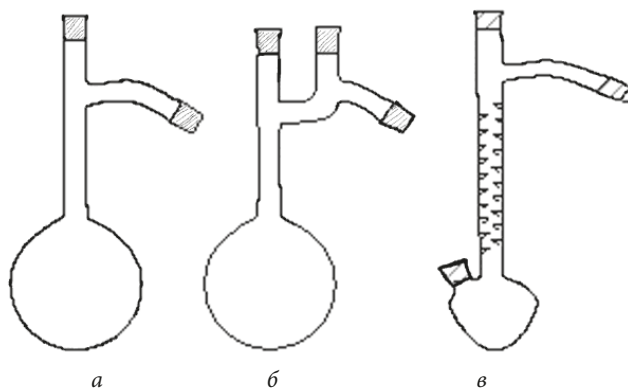


Рис. 1.4. Колбы Вюрца (а), Клайзена (б) и Фаворского (в)

Другими представителями специализированных колб являются колбы Бунзена (рис. 1.5) — толстостенные конические плоскодонные колбы с отводом для подключения вакуумного насоса (см. подразд. 1.3.5.1). В комплекте с воронками Бюхнера они применяются для фильтрования с отсасыванием. Для соединения колбы и воронки используют резиновую пробку с отверстием или специальный резиновый адаптер.

Химические стаканы (рис. 1.6), разных размеров и форм, с мерными рисками и без них, изготавливаются из стекла или фарфора. Используются для взвешивания твердых веществ, приготовления растворов, при обработке реакционных смесей, а также для перекристаллизации веществ. Для работы с жидкостями стаканы часто снабжаются носиками, а также мерными рисками (для приближенного измерения объема).

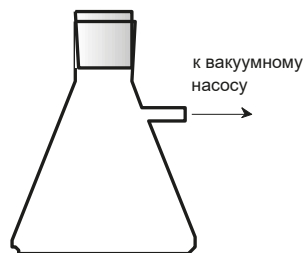


Рис. 1.5. Колба Бунзена

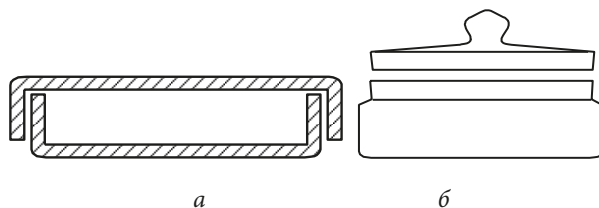


Рис. 1.6. Химические стаканы: чашка Петри (а); бюкс (б)

К особой разновидности стаканов можно отнести чашки Петри — два широких, очень низких стакана разного диаметра без носиков, больший из которых является крышкой меньшему. Стаканчики с притертой крышкой называются бюксами. Чашки Петри и бюксы применяют для взвешивания и хранения твердых веществ или высушивания их в эксикаторах.

Воронки, в зависимости от их назначения, имеют разные формы и размеры (рис. 1.7). Воронки для переливания и фильтрования жидкостей от твердых частиц обычно имеют длинный, узкий и скошенный на конце «носик». Для фильтрования горячих насыщенных растворов, во избежание кристаллизации вещества в воронке, используются воронки с укороченным носиком. С этой же целью применяются воронки с обогреваемой «рубашкой».

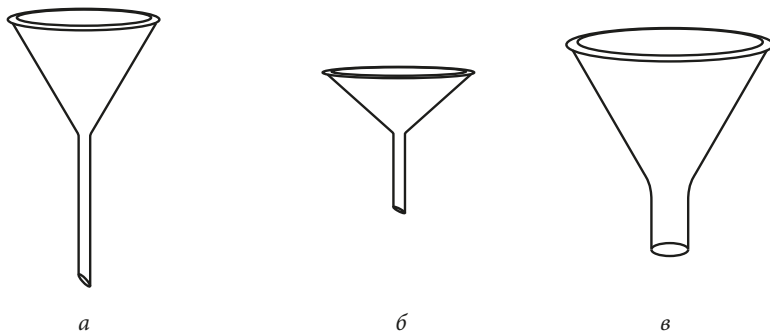


Рис. 1.7. Воронки для переливания (а), фильтрования (б) и добавления твердых веществ (в)

Воронки для сыпучих твердых веществ отличаются более широким носиком и иногда снабжаются шлифами. Для изготовления воронок в последние годы стали применять полимеры.

Жидкие реагенты добавляют в реакционную смесь через капельные воронки (рис. 1.8), имеющие цилиндрическую или вытянутую коническую форму. Скорость добавления регулируется краном воронки. Воронка с обводной трубкой позволяет работать в замкнутой системе, например в инертной атмосфере, а воронка с длинным загнутым носиком — избежать нежелательного «пробулькивания» при работе под некоторым давлением (например, при генерации газообразных реагентов).

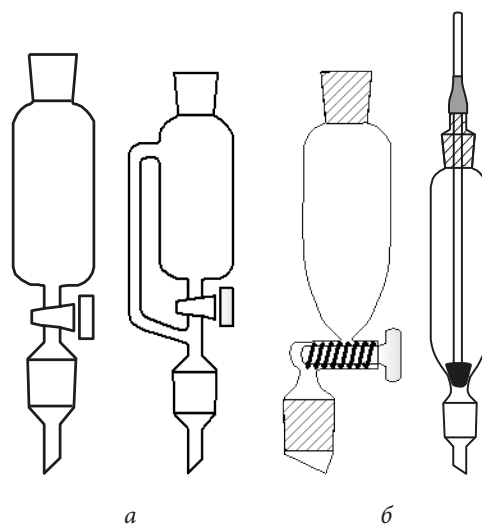


Рис. 1.8. Капельные воронки (а) и воронки для дозированного добавления сухих реагентов (б)

Чтобы обеспечить дозированное добавление к реакционной смеси твердых сыпучих реагентов, чувствительных к влаге или кислороду воздуха, иногда используют воронки, снабженные краном в виде архимедова винта, аналогичного сердцевине бытовой мясорубки (рис. 1.8, б). В упрощенной конструкции вместо крана используется проходящая через резиновое уплотнение палочка с расширением-запором на рабочем конце. С помощью этой палочки вещество и сталкивается вниз.

Делительные воронки (рис. 1.9) служат для разделения слоев несмешивающихся жидкостей при экстракции или промывании реакционной смеси. Обычно в них разделяют водную и органическую фазы (в зависимости от плотности растворов органический слой может быть как выше, так и ниже водного). Эти воронки отличаются от капельных отсутствием шлифа на удлиненном носике, но должны иметь узкий цилиндрический участок перед краном для лучшего определения

границы раздела фаз. Делительная воронка обычно снабжается массивной пробкой с косой канавкой вдоль шлифа или пробкой-шлифом с боковым отверстием. При совмещении этой канавки или отверстия с отверстием в шлифе самой воронки давление в воронке выравнивается с атмосферным, а уже при небольшом повороте пробки воронка плотно закрывается. На штативе делительные воронки закрепляют с помощью колец (особенно удобны кольца с разрезом).

Холодильник — стандартный элемент установки при нагревании или работе с летучими веществами — охлаждает и конденсирует пары органических веществ (рис. 1.10). С помощью обратных холодильников конденсат возвращается в реакционную колбу (например, при длительном кипячении реакционной смеси). Нисходящие или прямые холодильники применяют для отвода конденсата при перегонке. Прямой холодильник располагают с наклоном в сторону приемника, обратный холодильник устанавливают, как правило, вертикально.

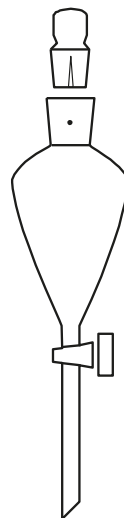


Рис. 1.9. Делительная воронка

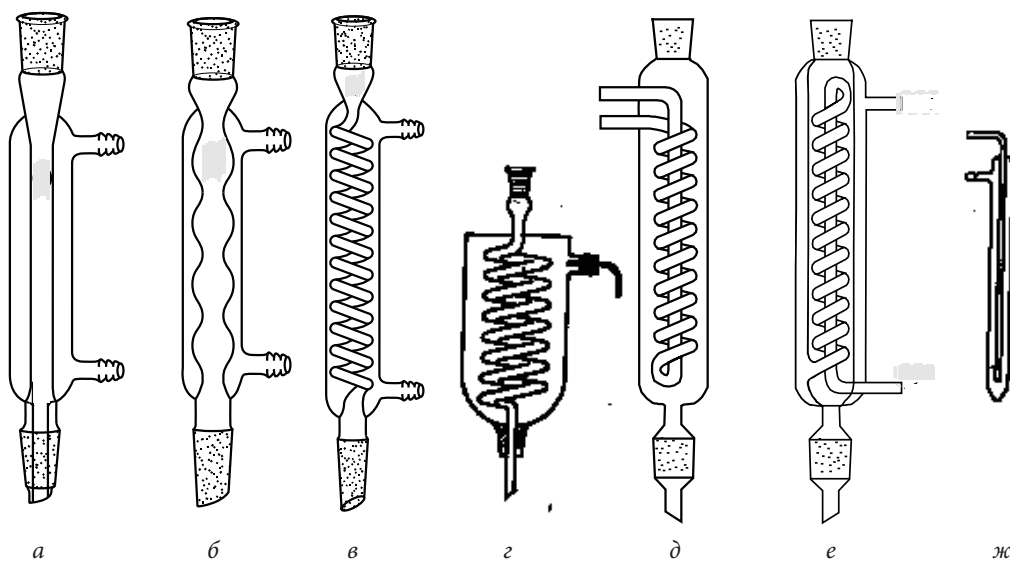


Рис. 1.10. Холодильники Либиха (а), шариковый (б), Грэхема (в), Штеделера (г), Димрота (д), комбинированный (е) и пальчиковый (ж)

Простейшим холодильником является воздушный, применяющийся при работе с высококипящими (т. кип. $>150^{\circ}\text{C}$) жидкостями. Это может быть простая трубка. Однако эффективность такого холодильника невелика вследствие ровного ламинарного течения паров и, следовательно, плохого теплообмена со стен-

ками. Намного эффективнее шариковые холодильники, где переменное сечение трубки приводит к завихрениям потока паров, его турбулентному движению.

Поскольку воздух имеет низкую теплоемкость и теплопроводность, то невелика и эффективность воздушных холодильников. Поэтому гораздо чаще в лаборатории используют водяные холодильники и прежде всего *холодильник Либиха* (рис. 1.10, а). Обычно он применяется в качестве нисходящего для перегонки веществ, кипящих ниже 160 °С. Однако холодильник Либиха имеет малую охлаждающую поверхность и ламинарное течение паров, а потому в качестве обратного сравнительно малоэффективен.

Шариковый холодильник (рис. 1.10, б) вследствие турбулентного течения паров гораздо более эффективен. Применяется почти исключительно в качестве обратного и устанавливается вертикально или слегка наклонно.

Змеевиковый холодильник (*холодильник Грэхема*) (рис. 1.10, в), напротив, используется только в качестве нисходящего и является одним из наиболее эффективных холодильников. Он должен устанавливаться строго вертикально, иначе конденсат будет скапливаться в змеевике. Его модификация — *холодильник Штеделера* (рис. 1.10, г) — применяется для конденсации паров очень низкокипящих веществ. При этом охлаждающий сосуд заполняют смесью лед — соль, твердой углекислотой в хлороформе или ацетоне и т. д.

Очень хорошим обратным холодильником служит *холодильник Димрота* (рис. 1.10, д). В нем спаи охлаждающей трубки с наружной рубашкой находятся уже вне зоны конденсации горячих паров, термические напряжения в стекле сравнительно невелики, с его помощью можно охлаждать высококипящие жидкости. В то же время, поскольку внешняя сторона рубашки холодильника не охлаждается, его не рекомендуется применять для конденсации паров низкокипящих веществ. Для работы с такими веществами предназначены так называемые комбинированные холодильники, представляющие собой фактически комбинацию холодильников Либиха и Димрота (рис. 1.10, е). Такие холодильники универсальны и применяются в качестве как прямых, так и обратных, поскольку их эффективность практически не зависит от угла наклона. Высокая площадь контакта паров конденсируемого вещества с охлаждаемыми поверхностями позволяет уменьшить длину комбинированного холодильника, однако он заметно тяжелее обычного.

В установках для работы с микроколичествами веществ используют погружной обратный холодильник типа «*охлаждающий палец*» — пальчиковый (рис. 1.10, ж). Однако эффективность таких холодильников невысокая. Они удобны также при очистке твердых летучих веществ с помощью возгонки.

Вследствие большой разности температур конденсируемых паров и охлаждающей воды водяные холодильники должны изготавливаться только из термостойкого стекла со сравнительно небольшим коэффициентом расширения. Особенно велики температурные напряжения в зоне спаев внутренней трубки с водяной рубашкой холодильников (рис. 1.10, а-в, е). Эти спаи должны быть выполнены без «заливов» стекла и хорошо отождены.

Воду пропускают через рубашку холодильника всегда снизу вверх. При работе установки в ходе синтеза или перегонки ток воды через холодильник не должен прерываться. Поскольку прокладки и сальники в водопроводных кранах со временем заметно набухают, то через 10–15 мин после включения воды необходимо проверить ток воды и периодически контролировать его в течение работы.

Наиболее внимательно следует кипятить или перегонять вещества, плавящиеся в интервале 5–30 °С (бензол, уксусная кислота, диоксан и т. д.). Часто при перегонке (особенно зимой) они застывают в холодильнике и закупоривают его, что может привести к взрыву. Поэтому при появлении в холодильнике кристаллов следует перекрыть воду (или даже слить ее) и смыть кристаллы горячими парами. Если это не получается — прекратить нагревание и расплавить вещество, заполнив рубашку холодильника горячей водой.

Форшотсы служат для увеличения количества устройств, присоединяемых к реакционной колбе. Например, с их помощью одnogорлая колба может быть превращена в двух- или трехгорлую. Чаще всего используют дву- и треххоргие форшотсы (рис. 1.11).

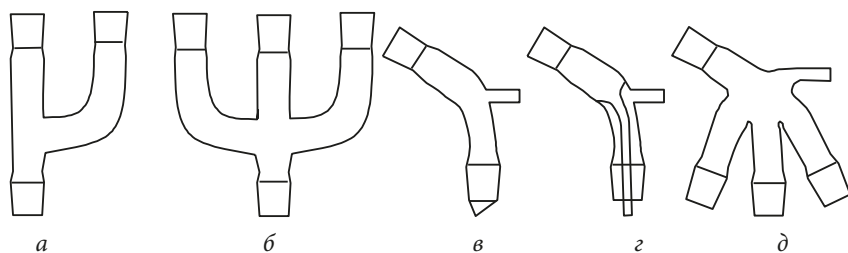


Рис. 1.11. Элементы химических приборов: дву- и треххоргие форшотсы (а, б); алонжи (в, г); «паук» (д)

Алонжи предназначены для стока дистиллята из холодильника в приемник. Обычно они снабжаются отводом для сообщения системы с атмосферой или присоединения вакуумного насоса. Чаще всего алонжи имеют внутреннюю трубку, чтобы дистиллят не попадал в зазор между шлифами. Алонж с несколькими (3–4) отводами для приемников называется пауком и применяется для фракционированной перегонки в вакууме. Смену приемников осуществляют, поворачивая паук вокруг шлифа, соединяющего алонж с холодильником.

Насадки используют в установках для перегонки. *Насадка Вюрца* соединяет колбу, термометр и нисходящий холодильник. Боковой отвод насадки, предназначенный для присоединения холодильника, изогнут и направлен под углом ~60° к вертикали (рис. 1.12).

Насадка Кляйзена (рис. 1.12, б) имеет вертикальный отвод для капиллярной трубки, обеспечивающей равномерное кипение при перегонке в вакууме, или для капельной воронки, с помощью которой в процессе перегонки можно добавлять новые порции вещества.

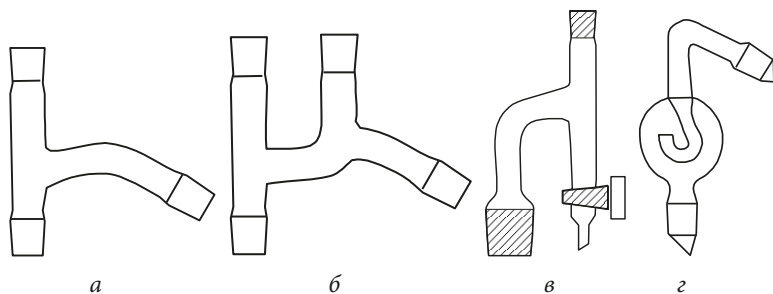


Рис. 1.12. Насадки для дистилляции: а — Вюрца; б — Кляйзена; в — Дина — Старка; г — каплеуловитель

Для азеотропной отгонки воды из реакционной смеси используют *насадку Дина — Старка* (рис. 1.12, в). Такая насадка имеет отвод, где собирается и расслаивается конденсат из обратного холодильника. Растворитель из отвода возвращается в куб, а вода накапливается и сливается с помощью крана.

Каплеуловители (рис. 1.12, г) применяются для предотвращения попадания брызг жидкости из перегонного куба в дистиллят. Они используются в установках для перегонки с паром, для отгонки растворителей из суспензий.

Для более эффективного разделения веществ при перегонке служат *дефлегматоры* (рис. 1.13), помещаемые между кубом и насадкой. Они увеличивают площадь соприкосновения жидкой и газовой фаз, т.е. стекающего обратно в перегонную колбу (куб) конденсата, называемого «флегмой», и паров вещества. В лабораторной практике чаще всего используется елочный дефлегматор, называемый также колонкой Вигре. В нем площадь контакта жидкость — пар увеличена за счет специальных «наколов» в стекле трубки, напоминающих иглы. Эффективность дефлегматора увеличивается при заполнении его рабочей зоны мелкими стеклянными шариками, спиралью или кольцами (например, кольцами Рашига — обрезки трубки).

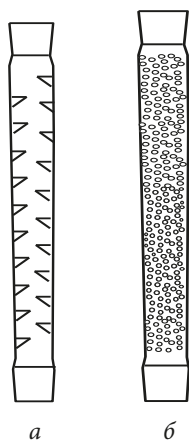


Рис. 1.13. Дефлегматоры: а — елочный (колонка Вигре); б — насыпной

Переходники (рис. 1.14) предназначены для соединения деталей или устройств со шлифами разных размеров. По форме могут быть прямыми или изогнутыми. Для подвода или отвода газов, а также для подключения вакуумного насоса применяют переходники с отводом.

Краны (рис. 1.15) применяются в установках и приборах, требующих регулировки дозирования жидкостей или газов, для изолирования системы при вакуумировании и т.д. Чаще всего используются двух- и трехходовые краны. В стандартных кранах их «рукоятки» направлены вдоль сквозного отверстия. Конусная часть (пробка) крана обязательно фиксируется с помощью резинового кольца или специальных шайб.

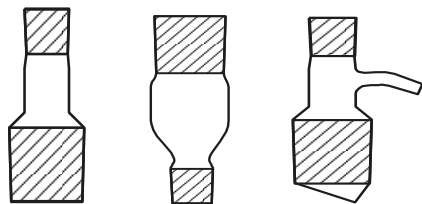


Рис. 1.14. Переходники

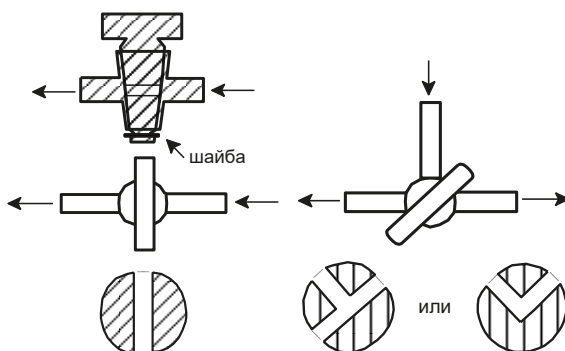


Рис. 1.15. Краны

Промывные (осушительные) склянки и барботеры (рис. 1.16) служат для очистки и осушения газов, подаваемых в реакционную смесь, или их поглощения. В качестве осушителя-поглотителя часто применяется гранулированная щелочь, которую насыпают либо в U-образные трубки, либо в более удобные склянки Тищенко. В толстостенной склянке Тищенко имеется внутренняя перегородка, не достигающая до широкого горла. В склянку засыпают щелочь, закрывают пробкой и переворачивают, ставя на пробку.

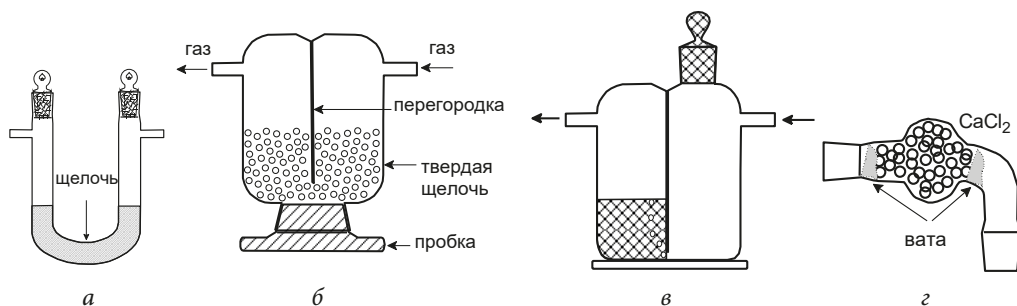


Рис. 1.16. Промывные (осушительные) склянки : а — U-образная трубка ; б — склянки Тищенко ; в — жидкостная склянка Тищенко ; г — хлоркальциевая трубка

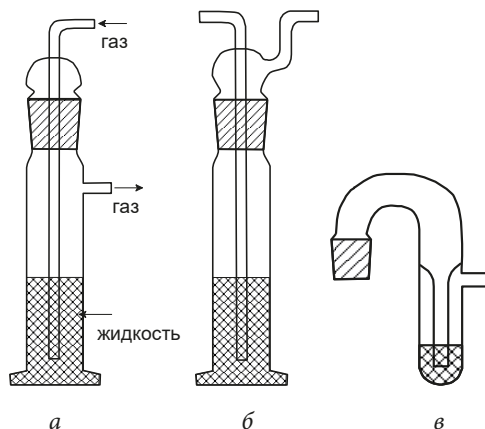


Рис. 1.17. Барботер (а) и склянка Дрекслея (б).
Счетчик пузырьков (в)

При кипячении реакционной смеси с обратным холодильником часто требуется предотвратить попадание влаги воздуха внутрь реакционной колбы. Для этого используются *хлоркальцевые трубки*, (рис. 1.16, г) которыми закрывают верхний шлиф холодильника. Чтобы безводный хлористый кальций (обычно в виде мелких гранул) не высыпался, с обеих сторон от него помещают тампоны из обычной ваты или стекловаты.

Для осушения или поглощения газов с помощью жидкостей применяют *барботеры* или *склянки Дрекслея* (рис. 1.17), в которых газ пропускается («пробулькивает») через слой жидкости, например концентрированной серной кислоты. Существуют также жидкостные склянки Тищенко (см. рис. 1.16, в), перегородка которых имеет в нижней части отверстие, сквозь которое проходят пузырьки газа.

Барботеры (рис. 1.17) могут служить и для контроля выделения газов в реакционной смеси или скорости пропускания газа («счетчик пузырьков»). С этой целью их размещают на выходном отводе системы (например, присоединяют к верхнему шлифу обратного холодильника).

В компактном барботере — счетчике пузырьков (рис. 1.17, в) — засасывание жидкости (чаще всего — минерального масла) внутрь системы исключено, поскольку в нем над трубкой имеется пространство, превышающее объем масла. Такой счетчик устанавливается непосредственно в верхний шлиф обратного холодильника.

Для измельчения небольших количеств твердых веществ служат *толсто-стенные* фарфоровые ступки с пестиками. Большие количества измельчают в шаровых мельницах, где вещество помещают в герметично закрытый толсто-стенный сосуд, обычно имеющий цилиндрическую форму. При вращении лежащего на боку сосуда вещество перемалывается находящимися внутри фарфоровыми или металлическими шарами.

1.2.2. Механическое оборудование и вспомогательные приспособления

Кроме стеклянной и фарфоровой химической посуды, в лабораториях органической химии широко применяется механическое и электрическое оборудование, а также вспомогательные устройства. В первую очередь это штативные устройства, предназначенные для закрепления реакционных установок и деталей химической посуды. Наиболее распространены *лабораторные штативы* (рис. 1.18) — массивные платформы-основания, в которые вмонтирован вертикальный стержень. Часто можно встретить и так называемые *штативные рамы* с множеством вертикальных стержней, но без платформы-основания. Такие рамы заменяют сразу несколько штативов, но в них расстояние между стержнями фиксировано, что иногда затрудняет сборку установок.

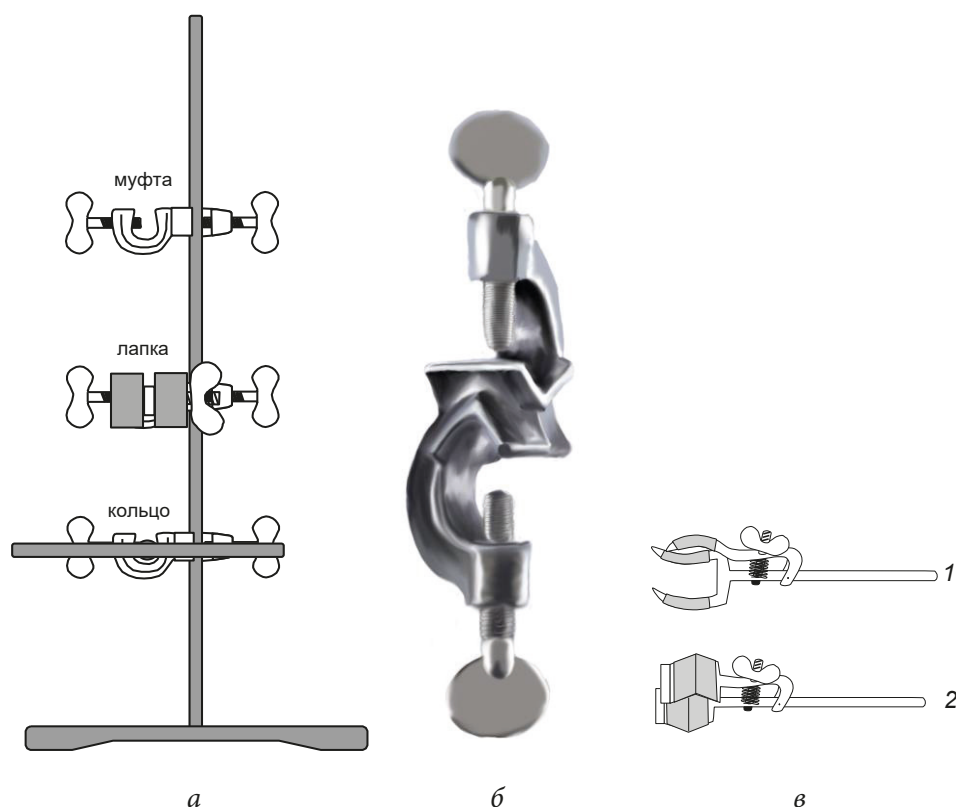


Рис. 1.18. Лабораторное оборудование: а — штатив ; б — муфта; в — штативные лапки (1 — трехпалые; 2 — двухпалые)

На стержнях штатива с помощью винтов-барашков крепятся металлические *муфты*, в которых устанавливают штативные лапки и кольца. Муфта крепится на

штативе таким образом, чтобы «разомкнутая» часть для установки лапок «смотрела» вверх.

Выделяют два основных типа штативных лапок: трех- и двухпалые. У обоих типов, независимо от их конструкции, те части, которые соприкасаются со стеклянными деталями, обязательно имеют накладки, чаще всего корковые или vyplненные из кожи или из резины.

Трехпалые лапки используются в основном для фиксации длинномерных деталей (дефлегматоры, холодильники). Главной их функцией является поддержка горизонтальных и наклонных деталей стеклянных конструкций, например нисходящих холодильников Либиха. Поэтому двузубая часть лапки, являющаяся опорой, располагается снизу, а сам холодильник слегка прижимается к ней сверху подвижным элементом лапки.

Для закрепления реакционных или перегонных колб в вертикальном или чуть наклонном положении служат двухпалые лапки, которые плотно и симметрично охватывают шлиф колбы.

Штативные кольца используют для установки нагревательных или охлаждающих бань и поддержки элементов конструкции. Кольца бывают разных диаметров, сплошные или с разрезом. В кольцо с разрезом очень удобно устанавливать делительные воронки — при этом не требуется дополнительных фиксирующих устройств, а воронка легко вынимается из кольца через этот разрез. Диаметр кольца в этом случае выбирается так, чтобы центр тяжести заполненной делительной воронки находился ниже линии опоры. На рабочую часть кольца надевают накладки, например разрезанные вдоль резиновые шланги, чтобы устранить жесткий контакт металла со стеклом.

Закрепление стандартных муфт и лапок на штативе показано на рис. 1.18. Муфта обычно фиксируется на стержне штатива винтом-барашком «под правую руку», что обеспечивает и правильное «верхнее» положение разъема для лапки. Лапки крепятся в муфте таким образом, чтобы прижимной винт-барашек оказался справа или сверху.

Типичное использование лапок показано на примере закрепления установки для простой перегонки (рис. 1.19).

Перегонный куб (колба) закрепляется за шлиф двухпалой лапкой 1. На этом же штативе под перегонной колбой располагают кольцо 2 для установки нагревательной бани. Нисходящий холодильник Либиха закрепляют поддерживающей трехпалой лапкой 3 на втором штативе так, чтобы подвижный элемент лапки оказался сверху. Наконец, приемник страхуют с помощью поддерживающего кольца 4. Высота h закрепления кольца для установки бани (и, следовательно, высота сборки всей установки) выбирается такой, чтобы, опустив кольцо, можно было быстро снять баню. Это бывает необходимо при экстренном прекращении процесса или замене нагревательной бани на охлаждающую. В отличие от установки для перегонки, реакционная установка, как правило, собирается на одном штативе. При этом ее центр тяжести должен располагаться над серединой площадки штатива.

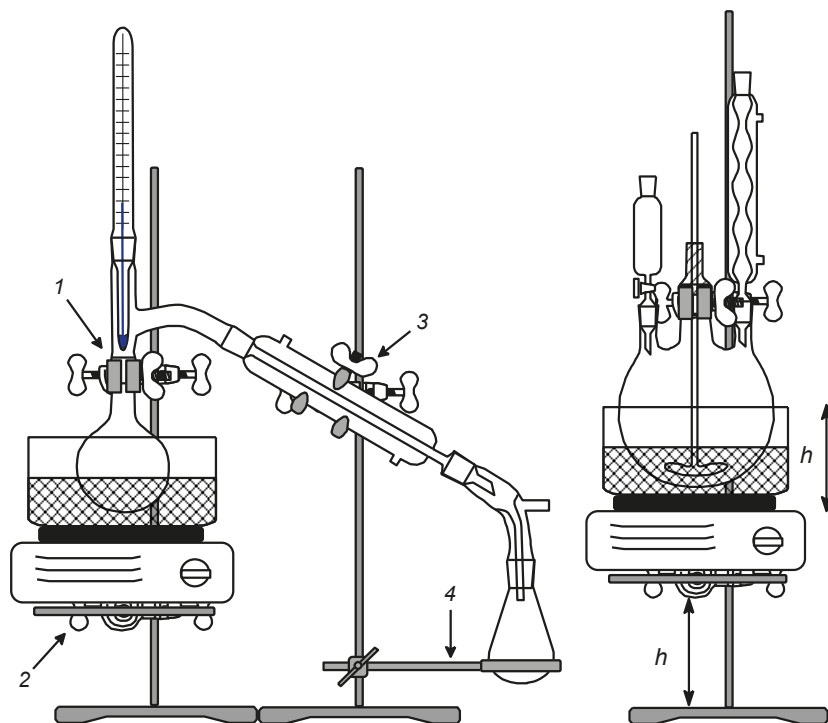


Рис. 1.19. Закрепление установок на штативах: 1 — двухпалая лапка; 2 — кольцо; 3 — трехпалая лапка; 4 — поддерживающее кольцо

Регулировать положение больших и тяжелых бань с помощью кольца уже довольно трудно. Для облегчения этого используют специальные подъемники-пантографы, в которых платформу с баней поднимают и опускают, вращая регулировочный винт (рис. 1.20).

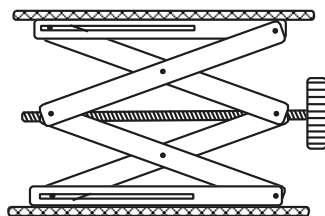


Рис. 1.20 . Подъемник-пантограф (Lab Jack)

Подачу и отвод воды и газов, а также соединение с вакуумными насосами осуществляют с помощью резиновых или силиконовых шлангов. В зависимости от предназначения, шланги имеют разные диаметры и толщину стенок. Так, для работы с вакуумом применяют толстостенные шланги (толщина стенок примерно

равна диаметру внутреннего отверстия), которые не «слипаются» при создании разрежения. Тонкие шланги для подачи воды нельзя перегибать, поскольку при этом внутреннее отверстие шланга может быть пережато, и шланг может быть сорван напором воды. Для облегчения надевания на стеклянные отводы шланги слегка увлажняют изнутри или смазывают стекло капелькой глицерина.

Резина довольно быстро стареет (высыхает), поэтому перед работой необходимо убедиться, нет ли в шлангах сквозных или глубоких трещин. Особое внимание нужно уделять вакуумным шлангам и шлангам, применявшимся для подачи хлора. Резиновые шланги под действием хлора становятся жесткими и хрупкими, а силиконовые — просто «расползаются» (особенно в местах крепления).

Присохшие к стеклянным патрубкам резиновые шланги снимают, осторожно и постепенно отделяя резину от стекла шпателем и смачивая место контакта глицерином. Не рекомендуется прилагать большие усилия во избежание поломки стеклянного прибора. Если таким путем снять шланг невозможно, то его просто срезают острым ножом или скальпелем.

Для закрепления шлангов на патрубках и отводах установок, работающих при повышенном или пониженном давлении, применяют специальные стягивающие хомутики. Если их нет, можно использовать толстую (диаметр 2–3 мм) медную проволоку (более тонкая проволока может разрезать шланг!). Проволоку оборачивают 2–3 раза вокруг шланга и скручивают, прижимая шланг к поверхности стекла между «оливками» (выпуклостями) на патрубке.

При работе со шлангами применяются специальные *зажимы*: пружинные, винтовые и т. д. С их помощью можно полностью или частично перекрывать внутреннее отверстие шланга, регулируя, например, подачу газа. Винтовые зажимы позволяют осуществлять достаточно тонкую регулировку не только с обычными, но и с вакуумными шлангами. Иногда нужно быстро перекрыть вакуумный шланг (например, чтобы не допустить попадания воды из водоструйного насоса в перегонную систему при снижении напора в водопроводной сети). Удобнее всего воспользоваться для этого хирургическим зажимом Кохера, напоминающим ножницы или щипцы со специальными фиксаторами для закрепления в закрытом состоянии (рис. 1.21, а).

Взвешивание компонентов реакционных смесей обычно проводят с помощью электронных весов. Вещества при взвешивании добавляют, снимая стаканчик с чашки, чтобы не просыпать или не пролить вещество на весы; твердые кристаллические или порошкообразные вещества — обычно с помощью *шпателей*, изготавливаемых из металла, пластмассы или стекла. Стандартные шпатели имеют, с одной стороны, плоскую лопатку, а с другой — закругленную с углублением, напоминающую ложку (рис. 1.21, б).

Сушильные шкафы предназначены в первую очередь для быстрого высушивания стеклянной посуды при повышенной температуре (обычно до 150 °С, что контролируется с помощью термометра). Нельзя сушить в таком шкафу резиновые, пластмассовые или силиконовые детали, а также стеклянные пористые

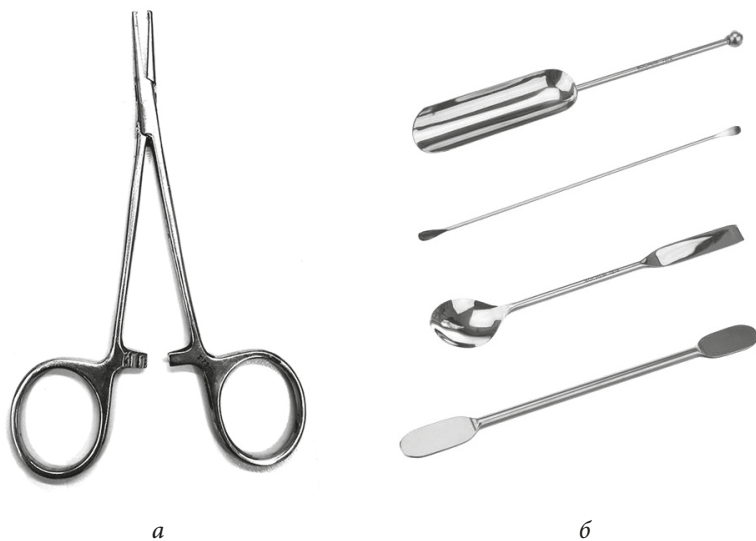


Рис. 1.21. Зажим Кохера (а) и шпатели (б)

фильтры (фильтры Шотта). Не рекомендуется помещать в шкафы посуду с остатками ЛВЖ. Вакуумные сушильные шкафы закрыты герметично и работают при уменьшенном давлении через отвод для присоединения вакуумного насоса. Для прокаливания осушителей (например, молекулярных сит) при температурах выше 300–400 °С используются специальные *муфельные печи*.

Необходимый температурный режим (с точностью 0.1–1.0 °С) регулируют *термостаты* — закрытые жидкостные бани с эффективным перемешиванием, в которых в качестве рабочей жидкости используется дистиллированная вода или невязкое масло. Они снабжены отводами для присоединения термостатируемой внешней системы, например рефрактометров.

Для экспресс-контроля чистоты жидких веществ на практических занятиях по органической химии органической химии используются *рефрактометры*, с помощью которых для образца определяется величина показателя преломления монохроматического света (обычно с длиной волны 589 нм, что отвечает желтой линии D натрия и обозначается n_D). Величина показателя преломления с ростом температуры уменьшается, а при ее понижении — увеличивается (на 0.0004–0.0005 при изменении температуры на 1 °С). Знание этого правила позволяет сравнивать измеряемые при данной температуре t показатели (n_D^t) со стандартными (справочными) величинами n_D^{20} .

1.2.3. Стандартные установки для проведения синтезов

Невозможно привести всё многообразие установок для проведения синтезов органических препаратов, однако можно рассмотреть общие принципы их сборки. Прежде всего следует определить тип установки: реакционный сосуд (форма колбы, число отводов), набор вспомогательных деталей (форштосы, холодильники, капельные воронки, мешалки, внутренние термометры, газоподводящие трубки и пр.) и внешнее оборудование (механические или магнитные мешалки, бани, охлаждающие или нагревательные, контактные термометры). Если реакция проходит при температуре, превышающей температуру кипения одного из исходных или конечных веществ, то необходимо применять обратный холодильник. Перемешивание реакционной смеси проводят мешалкой, а добавление жидких реагентов — с помощью капельной воронки или шприца. Для ввода газов требуется трубка, диаметр которой и глубина ее погружения в жидкость зависят от легкости поглощения газа. Для измерения температуры реакционной смеси внутрь колбы вводят термометр. Количество используемых устройств зависит от числа тубусов или дополнительных насадок. Затем нужно определить необходимый объем колбы. При этом следует учитывать как первоначальную загрузку реагентов и растворителя, так и объем веществ, добавляемых в процессе эксперимента (все реакционные сосуды и перегонные колбы заполняются не более чем на 2/3).

Стандартная установка, в которой использована трехтубусная колба с обратным холодильником, мешалкой и капельной воронкой, приведена на рис. 1.22. Такие установки часто применяются, например, в реакциях конденсации, магний-органическом синтезе и др.

Рассмотрим в качестве примера синтез бензилхлорида из толуола и хлора (см. подразд. 3.3.1). В методике написано, что 0.15 моля алкилароматического углеводорода хлорируют при его нагревании до кипения с одновременным пропуском хлора и освещением реакционного сосуда лампой накаливания (150–200 Вт). Степень хлорирования контролируется температурой кипения реакционной смеси. Таким образом, установка для хлорирования (рис. 1.23) должна включать трехгорлую колбу, снабженную газоподводящей трубкой, доходящей до дна колбы, обратным холодильником и термометром до 200–250 °С (температура кипения бензилхлорида 179 °С). Снаружи колба нагревается мощной электрической плиткой или газовой горелкой. Поскольку реакция проходит в газовой фазе, то объем колбы должен быть значительно (в несколько раз) больше объема жидкой фазы. Опытным путем установлено, что оптимальной для указанного в методике количества толуола является колба на 250 мл. Установка может быть также снабжена генератором хлора.

Другие варианты компоновки различных приспособлений у трехгорлой колбы приведены на рис. 1.24.

Эти установки, кроме стандартного набора посуды, снабжены хлоркальциевыми трубками, помещенными на выходе обратных холодильников, и двурогими

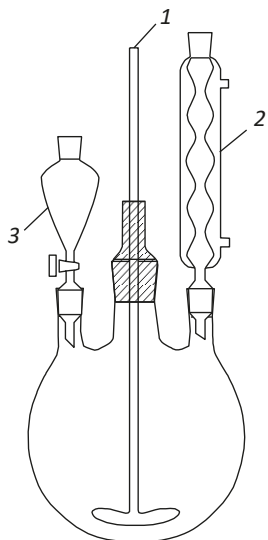


Рис. 1.22. Реакционная установка с мешалкой (1), обратным холодильником (2) и капельной воронкой (3)

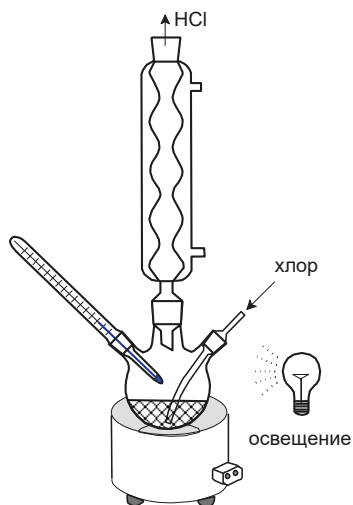


Рис. 1.23. Установка для хлорирования толуола на свету

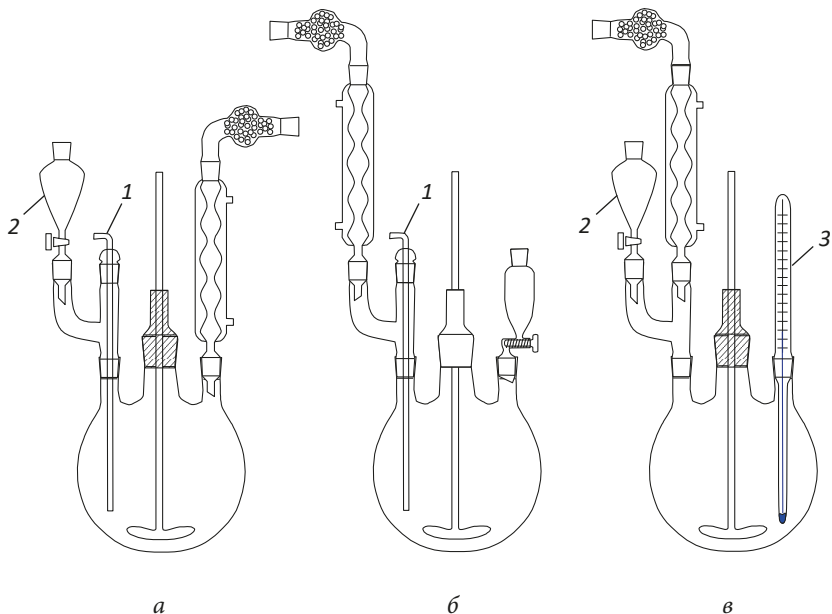


Рис. 1.24. Варианты компоновки приспособлений у трехгорлой колбы: 1 — трубка для подвода газа; 2 — воронка; 3 — термометр

форштосами, поскольку везде использовано по четыре устройства. В установках *а* и *б* трубка служит для ввода газа под слой жидкости. В установке *б* применена дозирующая воронка для сыпучих веществ. В последней установке (рис. 1.24, *в*) использован термометр с длинной ножкой для измерения температуры реакционной смеси.

1.2.4. Реактивы для органического синтеза

Результат химического синтеза во многом зависит от качества применяемых реактивов. Безусловно, удобнее всего работать с наиболее чистыми веществами, однако это дорого и часто невозможно. Поэтому в каждом случае следует хорошо представлять, какая степень чистоты реактивов реально необходима для выполнения данной работы. Основным критерием должно быть отсутствие в реагентах таких примесей, которые могут нарушить ход реакции, являясь инициаторами побочных процессов, катализаторами разложения целевых продуктов, каталитическими ядами и т. д.

В настоящее время промышленностью выпускаются реактивы разной степени чистоты. Меньше всего примесей в химикатах квалификации «*особой чистоты*» (о. с. ч. — реактивы, идущие для специальных нужд) и «*чистый для анализа*» (ч. д. а., или *pro analysi*). Затем следуют «*химически чистые*» (х. ч., *purissimum*) и далее «*чистые*» (ч., *rigit*) вещества. Наконец, не редкость в лаборатории так называемые *технические* реактивы, которые получают обычными технологическими методами без дополнительной очистки и предназначены, как правило, для дальнейшей переработки.

Качество трех первых категорий реактивов задается стандартами, которые определяют перечень примесей в реагенте и их максимально допустимое содержание; характеристикой технических реактивов служат соответствующие технические условия (ТУ). Однако опыт показывает, что нужные стандарты и ТУ почти всегда отсутствуют не только в химических лабораториях, но даже и в организациях, осуществляющих продажу реактивов. Весьма редко (для реактивов квалификации ч. д. а. и о. с. ч., а также части импортных) перечень примесей содержится на этикетке реактива или в фирменном каталоге. Более распространено указание лишь минимально допустимого содержания чистого вещества в препарате (например, не ниже 97 %, что эквивалентно содержанию не более 3 % примесей, природа которых не оговаривается); еще чаще этикетка не содержит никаких характеристик чистоты, кроме квалификации препарата.

Многие органические вещества легко изменяются при хранении, особенно под действием тепла, света, влаги, кислорода воздуха: происходит окисление, осмоление, деструкция, содержание основного вещества уменьшается. Часто эти процессы катализируются примесями в самом препарате, являются автокаталитическими; в результате наименее стабильны технические реагенты. Поэтому хранить реактивы следует в сухом, прохладном, затемненном месте, в герметич-

ной упаковке, с соблюдением правил совместимости хранения и противопожарной безопасности. Перед употреблением необходимо оценить чистоту препарата, сравнив его физико-химические характеристики (цвет, температуру кипения или плавления, показатель преломления и т. д.) со справочными данными. В наиболее ответственных случаях качество реагента может быть проверено хроматографическими и спектральными методами. Загрязненные сверх допустимой нормы препараты очищают обычными методами (перегонка, перекристаллизация) до нужной степени чистоты.

Осторожно! Многие классы органических соединений (простые эфиры, oleфины, жирноароматические углеводороды и др.) при длительном хранении образуют взрывоопасные перекиси. Во избежание несчастных случаев, перед работой их необходимо проверить и на содержание перекисей.

1.3. ПРИЕМЫ И МЕТОДЫ РАБОТЫ С ОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Особенности работы с органическими веществами определяются в первую очередь спецификой этих веществ, а также реакций, протекающих с их участием. Большинство органических реакций при комнатной температуре без катализатора идут очень медленно или не идут вовсе. Поэтому проводят их при повышенной температуре в присутствии катализатора (например, кислого или основного характера), а чаще всего — сочетая оба эти способа ускорения превращения. В то же время органические вещества чувствительны к нагреванию, действию кислорода воздуха, особенно при повышенных температурах, причем процессы деструкции часто катализируются даже следами металлов, их оксидов или солей. Почти все органические вещества горючи, а значительная их часть в обычно применяемом диапазоне температур (20–250 °C) легко воспламеняется. Кроме этого, многие современные органические реагенты нестабильны даже при комнатной температуре, и реакции с их участием приходится проводить при сильном охлаждении.

Поэтому для работы с органическими веществами необходима довольно сложная аппаратура из максимально инертных материалов — стекла, реже кварца или фарфора. Она должна позволять работать при повышенной, а иногда и при пониженной температуре, добавлять реагенты в ходе проведения реакции, работать в атмосфере инертного газа или в вакууме, надежно изолировать пары органических веществ от нагревательных приборов и других возможных источников воспламенения.

Другая особенность органических реакций — практически невозможно полностью превратить исходные соединения в целевые продукты, а сами реакции часто проходят неоднозначно и приводят к образованию смесей соединений. По-

этому особое значение в органической химии имеют методы разделения сложных многокомпонентных смесей и очистки полученных препаратов. Затраты времени и труда на выделение и очистку целевого соединения здесь не меньше, а иногда и во много раз больше, чем на его синтез.

Третья особенность — огромное разнообразие органических соединений. И, как следствие, близость свойств многих из них, особенно изомеров. Поэтому существенную часть работы химика-органика составляет доказательство строения или идентификация полученных препаратов, отождествление их с уже известными соединениями.

Рассмотрим основные приемы и методы работы с органическими веществами, методы разделения и очистки, а также идентификации органических соединений.

1.3.1. Перемешивание и встряхивание

Перемешивание и встряхивание применяется для более равномерного распределения добавляемых реагентов по всему объему реакционной смеси, для ускорения теплообмена реакционной массы со стенками реактора, во избежание локальных перегревов, а также для увеличения поверхности контакта фаз и ускорения массообмена в гетерогенных системах. В последнем случае при перемешивании двух несмешивающихся жидкостей мешалка должна проходить через поверхность раздела фаз.

Для перемешивания используют стеклянные или тефлоновые механические мешалки самых разнообразных форм (рис. 1.25). Обычные стеклянные мешалки представляют собой длинные трубки или палочки, изогнутые и расплюснутые на нижнем рабочем конце. При изготовлении мешалки следует тщательно отбирать более ровные заготовки. Изогнутые мешалки сильно «стучат», шумят, а при больших скоростях вращения биение резко усиливается, что может привести к разрушению мешалки или прибора.

Размер мешалки чаще всего ограничивается шириной горла колбы, поэтому для повышения эффективности перемешивания применяют мешалки, раскрывающиеся под действием центробежной силы, упругие проволочные мешалки и т. д. Для увеличения прочности стержень мешалки может быть изготовлен из металла, покрытого тефлоном (рис. 1.25, б).

Механические мешалки приводятся в действие электромотором или небольшой водяной турбинкой. Последнее устройство предпочтительнее при работе с горючими газами и легковоспламеняющимися жидкостями. Для этих же целей служат электро-

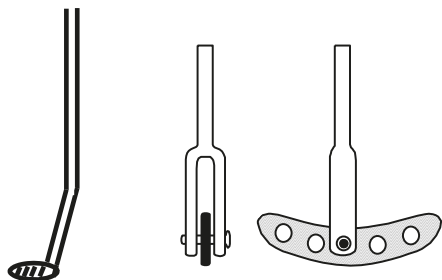


Рис. 1.25. Механические мешалки:
а — стеклянная; б — тефлоновая

моторы с гибким приводом (валом), позволяющие располагать сам двигатель вдали от реакционной установки (например, за пределами вытяжного шкафа). Скорость перемешивания регулируют изменением подаваемого на мотор напряжения с помощью встроенного или внешнего трансформатора, а в случае водяной турбинки — изменением тока воды. Перед включением мотора необходимо провернуть мешалку несколько раз вручную, чтобы убедиться, что она не «заедает» или не задевает каких-либо приспособлений внутри реакционного сосуда, например термометра. С валом привода мешалку соединяют куском каучукового шланга подходящего диаметра, а в горле колбы мешалка крепится с помощью затвора (рис. 1.26), который обеспечивает плотное соединение мешалки и реакционной колбы, изолируя реакционное пространство от атмосферного воздуха.

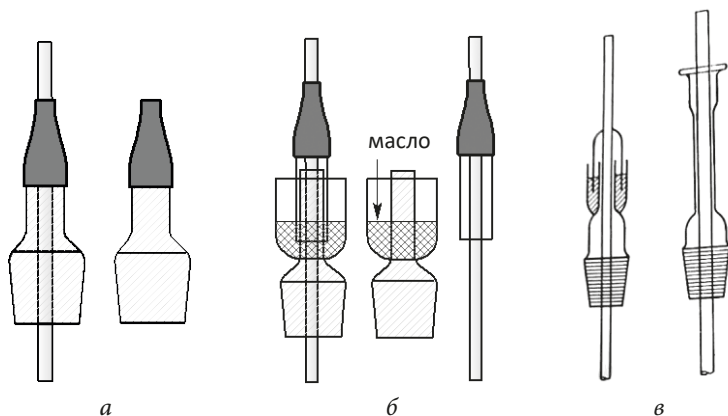


Рис. 1.26. Затворы для механических мешалок: а — простой; б — масляный; в — шприцевой

Простейший затвор — широкая стеклянная трубка с надетым на нее отрезком резинового шланга, в который и пропускается мешалка. Место уплотнения смазывается каплей глицерина или касторового масла. При тщательном исполнении такой затвор позволяет работать даже в вакууме водоструйного насоса. К его недостаткам относятся: необходимость периодического смазывания, возможное попадание смазки в реакционную смесь, а также малая химическая и термическая стойкость резины.

Жидкостные затворы более сложны в изготовлении и эксплуатации. Они являются газонепроницаемыми, но позволяют работать лишь при атмосферном давлении. Заполняются глицерином или маслом. Недостатком таких затворов является образование воронки при больших скоростях вращения и «затягивание» жидкости по внутреннему зазору внутрь колбы. Поэтому внутреннюю трубку нужно делать на 1–2 см выше наружного края затвора. Кроме того, в этих затворах отсутствует вторая точка фиксации мешалки, что часто вызывает ее «биение».

Затворы *шприцевого типа* (рис. 1.26, в) имеют в качестве уплотнения длинный цилиндрический шлиф. Такие затворы обеспечивают хорошую герметич-

ность соединения, однако весьма чувствительны к изменениям температуры и смазке. Кроме того, они сложны в изготовлении, дороги, не позволяют работать при больших скоростях перемешивания (большое трение). Для уменьшения трения их смазывают касторовым или парафиновым маслом (не глицерином!). В последнее время такие затворы стали изготавливать из тефлона, что позволяет обходиться без смазки.

Существуют также разнообразные конструкции комбинированных затворов, в которых герметичное соединение осуществляется за счет тефлоновых или силиконовых сальников, уплотняемых винтовыми и пружинными устройствами.

Магнитные мешалки применяют для перемешивания в закрытых сосудах (рис. 1.27). В мешалках этого типа мотор вращает магнит, а тот передает вращение

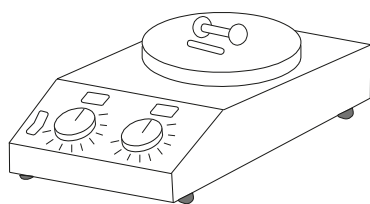


Рис. 1.27. Магнитная мешалка

магнитному стержню в тефлоновой рубашке, который находится внутри колбы, установленной на мешалке. Конструкция мешалки обычно также предусматривает возможность нагревания реакционной смеси. Современные мешалки позволяют регулировать как скорость вращения (до ~1200–1300 об/мин), так и температуру плитки (до ~250–300 °С). Такой способ перемешивания удобен при работе в вакууме, под давлением,

с небольшими количествами вещества. Однако мощность таких мешалок обычно невелика, и они не подходят для перемешивания вязких жидкостей, тяжелых плотных осадков. Зазор между магнитом и перемешивающим стержнем должен быть мал, поэтому работа магнитной мешалки наиболее эффективна в сосудах с плоским дном (плоскодонные колбы, стаканы), а при необходимости охлаждения нужно выбирать баню с возможно более тонким дном.

В полумикросинтезах для перемешивания часто достаточно барботировать через реакционную смесь инертный газ.

Встряхивание в повседневной лабораторной практике имеет меньшее значение. Делительные воронки и небольшие приборы встряхивают вручную. При необходимости длительного встряхивания (гидрирование, работа в автоклавах, перемешивание тяжелых осадков) используют специальные механические встряхиватели. При этом встряхиваемые приборы и их части должны быть тщательно закреплены.

1.3.2. Нагревание и охлаждение

1.3.2.1. Нагревание

Нагревание в лаборатории органической химии осуществляют с помощью различных электрических устройств, газовых горелок, реже — водяным паром. Способ нагревания обычно оговаривается в методике синтеза и определяется необ-

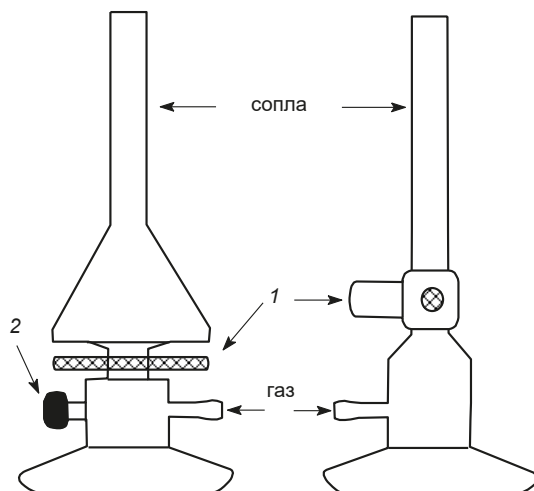


Рис. 1.28. Газовые горелки Теклу (а) и Бунзена (б):
1 — регуляторы поддува воздуха; 2 — регулятор расхода газа

ходимой мощностью нагревателя, требуемой температурой, а также соображениями безопасности.

Лабораторные газовые горелки типа *Теклу* или *Бунзена* (рис. 1.28) обеспечивают быстрый и интенсивный нагрев до высокой температуры. Однако они, как и электронагреватели с открытой спиралью, не могут применяться при работе с легковоспламеняющимися веществами.

К их существенным недостаткам следует отнести наличие открытого пламени (опасность пожара!), неравномерный обогрев реакционных сосудов, а также трудность выдерживания заданного температурного режима.

Значительно чаще, чем газовые горелки, в лабораторной практике используются разнообразные электрические устройства, в которых нагревательными элементами являются спирали из тугоплавких сплавов (например, из нихрома) с высоким электрическим сопротивлением.

Для прямого нагревания колб применяются как обычные бытовые электроплитки, так и специализированные *колбонагреватели* и инфракрасные лампы. В электроплитках спираль проложена в каналах керамического изолятора и может оставаться открытой снаружи или закрываться металлическим чехлом. По правилам техники безопасности плитки с открытой спиралью приравнены к нагревателям с открытым пламенем и не могут применяться для нагревания легко воспламеняющихся жидкостей. При использовании электроплиток недопустим контакт металлического нагревателя со стеклом, поскольку колба в этом месте может треснуть. Поэтому прямое нагревание с помощью электроплитки фактически является нагреванием на воздушной бане и ведет к значительным потерям



Рис. 1.29. Лабораторная баня

тепла из-за рассеивания. Для уменьшения теплопотерь нагревательному элементу в колбонагревателях придают форму, соответствующую нагреваемой колбе. Более удобны колбонагреватели, в которых нагревательный элемент помещен в чехол из стекловолокна, часто называемые нагревательными рубашками. В таких колбонагревателях, в отличие от металлических, контакт колбы с нагревателем практически безопасен, а более плотное прилегание к стенкам колбы обеспечивает и бóльшую эффективность нагрева.

Уменьшить теплопотери можно с помощью теплоизолирующих материалов, например стекловаты или стекловолокна.

Песчаная баня представляет собой электроплитку с закрепленной на ней низкой емкостью с песком, очень редко используется в реакционных или перегонных установках. К ее основным недостаткам следует отнести прежде всего большую тепловую инерцию и высокий градиент температуры по объему бани вследствие низкой теплопроводности песка. Поэтому измерение температуры песчаной бани практически не имеет смысла. Кроме того, острые края песчинок царапают колбу, и при нагревании она может по этим царапинам треснуть. Так что без крайней необходимости применять песчаные бани не рекомендуется. Однако такие бани удобны при проведении перекристаллизации в микро- или полумикро-масштабе.

Очень равномерное нагревание обеспечивают жидкостные бани. Выбор жидкости в них определяется диапазоном требуемых температур.

Водяные бани удобны и практичны в эксплуатации, но их рабочая температура ограничена температурой кипения воды (100°C), которую к тому же приходится периодически добавлять из-за ее испарения (рис. 1.29).

Водяные бани запрещается использовать при работе с металлическими калием и натрием!

Масляные бани, например, на основе силиконового масла выдерживают нагревание до $200\text{--}250^{\circ}\text{C}$. Однако при невысоких температурах масло оказывается довольно вязким, что сказывается на равномерности нагрева, а при продолжительной работе при высоких температурах такие бани начинают «дымить», и на стенках бани и внешних стенках колбы оседают трудносмываемые продукты разложения масла. Кроме того, при попадании в разогретую масляную баню капля воды (например, с наружной рубашки обратного холодильника) масло вспенивается и разбрызгивается. Для восстановления работоспособности такую баню осторожно прогревают в хорошо работающем вытяжном шкафу (брызги масла!) при температуре $110\text{--}130^{\circ}\text{C}$ до полного испарения воды.

Металлические бани из легкоплавких сплавов позволяют достичь очень высоких температур. Они обладают высокой теплопроводностью, быстро нагреваются и обеспечивают равномерный нагрев. В качестве теплоносителя в металлических банях с рабочей температурой 100–350 °С используются легкоплавкие сплавы Вуда (50 % Bi, 25 % Pb, 12.5 % Cd и 12.5 % Sn) с т. пл. ~66 °С и Розе (50 % Bi, 25 % Pb и 25 % Sn) с т. пл. ~94 °С. Для работы при более высоких температурах (350–800 °С) применяются свинцовые бани (т. пл. ~327 °С). К недостаткам металлических бань относятся: большой вес, сила, с которой они выталкивают реакционный сосуд (более килограмма на каждые 100 мл погруженного объема), а также необходимость их предварительного расплавления, а по завершении процесса — удаления до затвердевания теплоносителя. Все эти манипуляции проводятся с очень горячей и очень тяжелой баней, что чревато ожогами. Кроме того, их пары опасны для здоровья.

Для нагревания большинства жидкостных бань может использоваться весь арсенал нагревателей: газовые горелки, электроплитки, магнитные мешалки с нагревом, а также обладающие малой инерцией погружные электрокипятильники, в том числе и бытовые. Бани с кипятильниками компактны, что позволяет снизить высоту их закрепления и, следовательно, общую высоту всей реакционной или перегонной установки.

Жидкостные бани, обогреваемые электроплиткой, магнитной мешалкой с нагревом или погружным электронагревателем, удобнее всего устанавливать на подъемнике-пантографе. Температуру бани регулируют лабораторным автотрансформатором (ЛАТРом) или встроенным в нагревательный прибор регулятором температуры. Точно поддерживают постоянную температуру приборы, состоящие из контактного термометра и реле, отключающего электронагреватель после достижения заданной температуры. Кроме того, в ряде случаев можно непосредственно подключить жидкостную баню к термостату. По окончании нагревания масляную баню сразу же опускают, чтобы горячее масло хорошо стекло с колбы.

Осторожно! При неаккуратной работе возможны ОЧЕНЬ сильные ожоги!

1.3.2.2. Охлаждение

Охлаждение реакционных установок осуществляется с помощью охлаждающих бань и холодильников. Наиболее дешевым и весьма теплоемким охлаждающим агентом является вода, которую используют в водяных холодильниках и водяных банях. Для охлаждения до 0 °С применяют мелко наколотый лед или снег. При помощи смеси льда с поваренной солью можно добиться охлаждения до –20 °С; используя шестиводный хлористый кальций, соли аммония, нитраты щелочных металлов, можно достичь и более низких температур (до –40 °С), однако тепло-

Таблица 1.4. Охлаждающие смеси из солей и льда

Соль	Весовое соотношение соль : лед	Температура смеси, °C
Na ₂ CO ₃	20:100	-2.0
CaCl ₂ ·6H ₂ O*	41:100	-9.0
KCl	30:100	-10.9
NH ₄ Cl	25:100	-15.4
NaCl	33:100	-21.3
CaCl ₂ ·6H ₂ O*	81:100	-21.5
CaCl ₂ ·6H ₂ O*	143:100	-55

* Кристаллогидрат хлорида кальция, а не безводный CaCl₂, применяемый для осушения!

емкость таких смесей сравнительно невелика. Для хорошего охлаждения лед тщательно измельчают и равномерно перемешивают с солью в соответствующей пропорции (табл. 1.4). Указанная в таблице минимальная температура на практике труднодостижима и зависит не только от степени измельчения, но и от качества смешения компонентов. Смесь должна быть очень хорошо перемешана.

Таблица 1.5. Низкотемпературные бани с твердой углекислотой или жидким азотом

Система	Минимальная температура смеси, °C
Хлороформ -CO ₂	-61
Хлороформ -N ₂	-63
Этанол — CO ₂	-72
Ацетон — CO ₂	-77
Этилацетат — N ₂	-84
Гептан — N ₂	-91
Толуол — N ₂	-95
Метанол — N ₂	-98
Эфир — CO ₂	-100
Изооктан — N ₂	-107
Пентан — N ₂	-131

Для охлаждения рекомендуется пользоваться банями с хорошей теплоизоляцией (двойные стенки, наружный слой стеклоткани). И нужно помнить: что нагревают снизу, а *охлаждают сверху*, поэтому охлаждаемый сосуд должен быть полностью погружен в охлаждающую смесь.

Более глубокое охлаждение (до -78°C) дают смеси твердой углекислоты («сухой лед») со спиртом, ацетоном или иным подходящим растворителем (насыщенные до образования вязкой массы растворы). Жидкий азот обеспечивает охлаждение до -196°C , а его смеси с органическими растворителями позволяют работать в широком диапазоне низких температур. Примеры низкотемпературных смесей такого типа даны в табл. 1.5.

Варьируя соотношение смешиваемых компонентов, можно получать температуры выше указанных предельных, но важно помнить, что теплоемкость таких низкотемпературных охлаждающих смесей не очень велика, и поэтому требуется периодическое добавление к ним твердой углекислоты или жидкого азота по мере их испарения. При охлаждении сухим льдом или жидким азотом применяют сосуды Дьюара.

1.3.3. Работа при пониженном давлении

Целый ряд работ в химической лаборатории (фильтрование, отсасывание, вакуумная перегонка, вакуумная сушка и т. д.) проводится при пониженном давлении. Для создания разрежения пользуются вакуумными насосами различной конструкции, чаще всего водоструйными и ротационными масляными насосами.

Водоструйные насосы предназначены для создания умеренного разрежения (до 7 мм рт. ст.) при перегонках или фильтровании. Водоструйный насос работает по принципу инжектора — отсасываемые пары уносятся потоком воды. Наиболее типичны две конструкции, показанные на рис. 1.30.

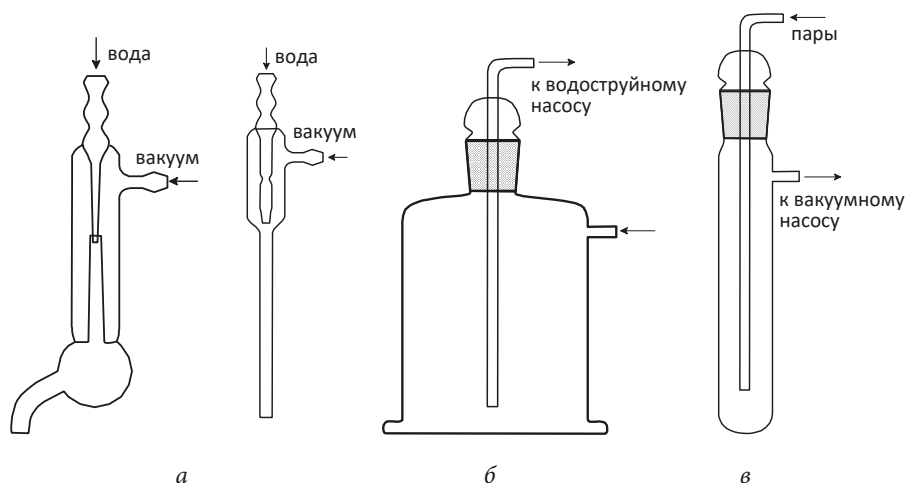


Рис. 1.30. Приборы для работы при пониженном давлении: а — водоструйные насосы; б — предохранительная склянка; в — ловушка

Водоструйные насосы требуют довольно большого расхода воды и стабильного давления в водопроводе (1–3 атм). При соблюдении этих условий получаемое разрежение ограничено только упругостью паров воды и составляет зимой около 7–8 мм рт. ст., а летом — 15–18 мм рт. ст. Однако при падении давления воды производительность насоса резко падает и возможен переброс воды из водоструйного насоса в вакуумируемый объем. Поэтому водоструйный насос следует присоединять к прибору только через предохранительную склянку или предохранительный клапан с помощью толстостенных вакуумных шлангов. Предохранительные склянки представляют собой объемистые толстостенные сосуды (можно использовать двухгорлые склянки Вульфа), у которых трубка для присоединения насоса доходит почти до дна. Снижение напора приводит к тому, что вода, поступающая в насос, проходит по трубке в склянку. При этом пока склянка не заполнится, вода не может попасть в вакуумируемую установку.

Масляный насос позволяет достичь существенно более высокого вакуума. Однако для его надежной работы в течение длительного времени необходимо исключить попадание в насос агрессивных газов и паров (галогенов, галогеноводородов и т. д.), а также большого количества паров органических веществ. Для этого рекомендуется предварительно удалять растворенные в веществе газы, остатки растворителя, другие летучие компоненты в вакууме водоструйного насоса (если возможно — при нагревании). Кроме того, между прибором и масляным насосом помещают ловушку, охлаждаемую сухим льдом или жидким азотом, для вымораживания паров низкокипящих веществ. Дополнительной мерой защиты могут служить колонны с химическими поглотителями или адсорбентами. Однако все они обладают большим динамическим сопротивлением потоку удаляемого газа и тем самым заметно ухудшают достижимый вакуум. Несмотря на все меры предосторожности, масло в насосе со временем загрязняется примесями, вакуум ухудшается. Поэтому периодически надо проводить полную смену масла с промывкой насоса.

Обычно в лабораториях органического синтеза используются ротационные и роторно-пластинчатые масляные насосы с электродвигателями, позволяющие достичь разрежения до 10^{-2} мм рт. ст. Более глубокий вакуум (до 10^{-6} – 10^{-7} мм рт. ст.) можно получить с помощью масляных или ртутных диффузионных насосов, но для их работы система должна быть предварительно вакуумирована (так называемый форвакуум) до уровня 10^{-1} – 10^{-2} мм рт. ст. с помощью обычных роторных или роторно-пластинчатых вакуумных насосов. Таким образом, системы создания высокого вакуума представляют собой «связку» последовательно включенных в цепь форвакуумного и диффузионного насосов.

Измерение остаточного давления в системе при использовании водоструйных насосов проводят с помощью *манометров*. До недавнего времени наиболее распространены были ртутные одно- или двухколенные манометры (рис. 1.31). Последний более надежен, поскольку реже разбивается при резком сбросе вакуума. Измерение давления (в миллиметрах ртутного столба) осуществляется по

разности высот между внутренними столбиками ртути. Точность измерения ртутными манометрами оценивают в ~ 0.5 мм рт. ст. Однако если в полностью заполненное ртутью колено манометра попадают хотя бы маленький пузырек воздуха или пары вещества, то показания существенно искажаются — манометр показывает большее разрежение, чем есть на самом деле, а при его подключении к хорошему масляному насосу может даже зафиксировать «отрицательное» давление. Во избежание лишних загрязнений манометр соединяют со всей системой лишь в момент измерения. Тем не менее ртуть в манометре приходится периодически очищать, а стеклянные трубки — отмывать азотной кислотой.

Каждый ртутный манометр обязательно должен стоять на достаточно широком неамальгируемом подносе (пластмасса, окрашенная жель) для предотвращения разливания ртути.

В настоящее время из-за отказа от применения ядовитой ртути переходят к использованию мембранных манометров, снабженных стрелочными или цифровыми устройствами для считывания показаний.

Для измерения более глубокого вакуума (менее 0.1 мм рт. ст.) служат электронные вакуумметры, принцип действия которых основан на том, что уровень эмиссии электронов (ионный ток) в специальной вакуумной лампе зависит от разрежения в системе: чем выше вакуум, тем больше эмиссия. Сравнивая результаты измерения с градуировочными кривыми, определяют точное значение остаточного давления. Датчик вакуумметра также легко загрязняется летучими парами, поэтому и здесь рекомендуется соединять его с прибором только на время измерения давления.

Регулировать давление в системе в области высокого вакуума (ниже 1 мм рт. ст.) довольно сложно. Для более грубого вакуума существует много конструкций специальных приборов для поддержания постоянного давления — *маностатов*. Однако наиболее простым и часто применяющимся устройством является так называемый регулировочный кран с длинной ручкой, риской на пробке крана и капилляром, который позволяет довольно точно дозировать подсос в систему воздуха или инертного газа. Во многих случаях его может заменить простой винтовой зажим на резиновой трубке, в которую пропущена тонкая проволока.

Приборы для работы при пониженном давлении должны быть собраны так, чтобы потери вакуума в них были минимальными, и можно было полностью использовать разрежение, создаваемое насосом. Для этого стараются уменьшить число соединений, используя цельнопаянные приборы или их узлы; при работе с высоким вакуумом рекомендуется применение удлиненных («вакуумных») шлифов, кранов с большой поверхностью муфты и керна и т. д., что уменьшает

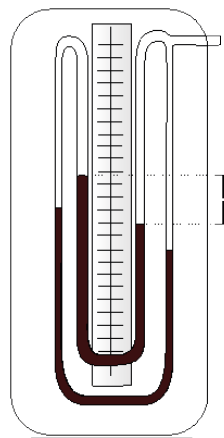


Рис. 1.31. Двухколенный манометр

подсос воздуха в прибор. Кроме того, существенные потери вакуума происходят в узких местах и соединениях системы. Особенно остро эта проблема стоит при работе в высоком вакууме, где скорость откачки паров уже во многом определяется диффузией. Поэтому все соединения и переходы должны выполняться вакуумными шлангами и трубками возможно большего диаметра, а в самом приборе следует избегать деталей малого сечения (узкие трубки, длинные дефлегматоры, ректификационные колонки с насадкой, краны с узкими отверстиями).

По окончании работы в вакууме выключать насос можно только после соединения системы с атмосферой. В противном случае в прибор будет всосана вода или масло из насоса, что может привести к порче насоса, вещества, а иногда и к взрыву.

1.3.4. Высушивание веществ

Высушивание органических соединений может быть осуществлено различными способами. Чаще всего для этого применяют химические высушивающие средства, т. е. вещества, необратимо реагирующие с водой или образующие с ней прочные кристаллогидраты. Эффективность осушителя определяется упругостью водяных паров над ним, а его высушивающая мощность тем количеством воды, которое может поглотить осушитель без существенного возрастания остаточного давления паров воды. Важнейшим требованием к осушителю обычно является его химическая инертность по отношению к высушиваемому веществу.

К наиболее эффективным осушителям относятся пентоксид фосфора (фосфорный ангидрид), перхлорат магния (ангидрон), плавленный гидроксид калия (едкое кали), оксиды алюминия и кремния (силикагель), серная кислота, металлический натрий. Часто для осушения в лаборатории применяются различные безводные соли: хлорид кальция, сульфаты натрия, магния, меди, карбонат калия и т. д., которые химически инертнее, чем первая группа осушителей.

Для осушения газы пропускают через колонки с твердым адсорбентом. В качестве наполнителя можно использовать практически любой эффективный осушитель. В последнее время для глубокой осушки и очистки газов широко пользуются колонками с силикагелем, окисью алюминия, так называемыми молекулярными ситами, которые легко регенерировать прокаливанием в муфеле. Аморфные осушители (фосфорный ангидрид) перед применением во избежание слипания предварительно смешивают с пемзой или стекловолокном.

Индифферентные к серной кислоте газы можно высушить, барботируя их через промывные склянки с серной кислотой. Промывные склянки должны быть хорошо закреплены и отделены от источника газа и прибора пустыми предохранительными склянками.

Одним из наиболее эффективных способов осушения низкокипящих газов является вымораживание воды при пропускании их через ловушки, охлаждаемые сухим льдом или жидким азотом (давление паров воды при -72°C всего 0.016 мм рт. ст.).

Обезвоживание жидкостей проводят с помощью мелкоизмельченного твердого осушителя. При этом жидкость рекомендуется периодически взбалтывать. Осушителя следует брать немного (до 3 % массы осушаемого вещества), потому что он не только поглощает воду, но и впитывает вещество! Осушку большого количества воды ведут ступенчато. Если вначале образуется слой водного раствора осушителя, его отделяют и обрабатывают вещество новыми порциями осушителя до тех пор, пока осушитель не перестанет в заметной степени поглощать воду (осушитель не слипается, не образует хорошо заметных кристаллогидратов, не меняет цвет и т. д.).

Высушивание — процесс медленный и требует для своего завершения по меньшей мере нескольких часов. Часто целесообразно оставить раствор над последней порцией осушителя на ночь или даже на несколько суток. Поскольку скорость осушения контролируется диффузией, высушиваемый раствор полезно перемешивать (например, магнитной мешалкой). Иногда для ускорения сушки вещество нагревают с осушителем. Однако при этом надо учитывать, что ряд кристаллогидратов при нагревании теряет кристаллизационную воду, в результате этого (особенно при перегонке с осушителем) вместо высушивания можно получить результат прямо противоположный.

Вследствие длительного контакта осушителя с высушиваемым раствором особое значение имеет инертность осушителя. Поэтому растворы неизвестных веществ можно высушивать только такими индифферентными осушителями, как сульфаты натрия или магния.

Эффективным методом глубокой осушки жидкостей прежде всего органических растворителей, является пропускание их через колонку, наполненную безводным Al_2O_3 или силикагелем, однако часто это сопряжено с большими потерями жидкости на осушителе. При этом, как и для газов, помимо высушивания происходит очистка раствора от многих примесей и загрязнений.

Еще одним распространенным способом обезвоживания веществ является *азеотропная сушка*. К осушаемому веществу добавляют растворитель, образующий с водой азеотроп (например, бензол), и кипятят смесь с насадкой Дина — Старка и обратным холодильником до прекращения отделения воды.

Негигроскопичные твердые вещества можно высушить на воздухе, раскладывая их на листах фильтровальной бумаги или плитках из необожженного фарфора. Сушка резко ускоряется при нагревании, а также при пропускании над веществом тока воздуха, например от вентилятора или фена. Однако это не подходит для легкоокисляющихся или термически неустойчивых веществ, которые сушат над осушителем в *эксикаторах*, *вакуумных эксикаторах* или *сушильных пистолетах* (пистолет Абдергальдена).

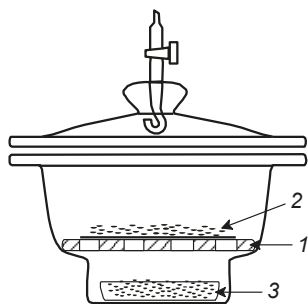


Рис. 1.32. Вакуумный эксикатор:
1 — вкладыш; 2 — вещество;
3 — емкость с осушителем

Эксикаторы предназначены для высушивания и хранения в первую очередь твердых веществ, чувствительных к влаге воздуха. Эти толстостенные сосуды (рис. 1.32) состоят из корпуса с пришлифованной к нему крышкой (такие шлифы называются плоскими) и фарфорового вкладыша 1 с широкими отверстиями. Для высушивания вещество 2 помещают на вкладыш 1 на фильтре или в чашке Петри, а под вкладышем располагают емкость 3 с осушителем, например CaCl_2 , KOH , P_2O_5 или концентрированной H_2SO_4 . Вакуумные эксикаторы дополнительно имеют на крышке кран для присоединения к вакуумному

насосу, причем отвод крана внутри эксикатора изогнут, чтобы не сдуть высушенное вещество при впуске воздуха. Так же как и колбы Бунзена, вакуумированные эксикаторы необходимо для страховки обматывать сверху, например, полотенцем.

В эксикаторах можно использовать практически любой осушитель, поскольку здесь нет его непосредственного контакта с высушиваемым веществом (однако следует помнить летучесть того и другого!). Чаще всего применяют фосфорный ангидрид, серную кислоту, гранулированный KOH , хлористый кальций, силикагель. Вследствие летучести серную кислоту нельзя применять для высушивания в вакууме или при повышенных температурах.

Применение вакуума позволяет существенно ускорить процесс высушивания, так как в вакууме увеличивается длина свободного пробега молекул, а следовательно, скорость диффузии паров воды к осушителю. Однако при вакуумировании не нужно держать эксикатор длительное время присоединенным к насосу, особенно — к водоструйному. По достижении необходимого разрежения эксикатор необходимо отключить от насоса и лишь периодически повторять откачку для поддержания вакуума. Впуск воздуха в эксикатор следует производить очень медленно, через загнутую вверх трубку, иначе струя воздуха может разметать легкое высушенное вещество или даже осушитель.

Для высушивания твердых веществ в вакууме при повышенной температуре используют так называемые пистолеты (рис. 1.33). Это устройство состоит из широкой пробирки, окруженной «рубашкой», и присоединяемой на шлифе ретортообразной емкости для осушителя, снабженной краном для присоединения к вакуумному насосу. Вещество, насыпанное в стеклянную или фарфоровую лодочку, обогревается горячими парами растворителя, что обеспечивает быстрое и глубокое высушивание. Меняя кипящую жидкость, можно в широких пределах варьировать температуру в приборе. В ряде случаев в сушильном пистолете (пистолет Абдергальдена) можно удалить даже наиболее прочно связанные молекулы кристаллизационной воды или других растворителей.

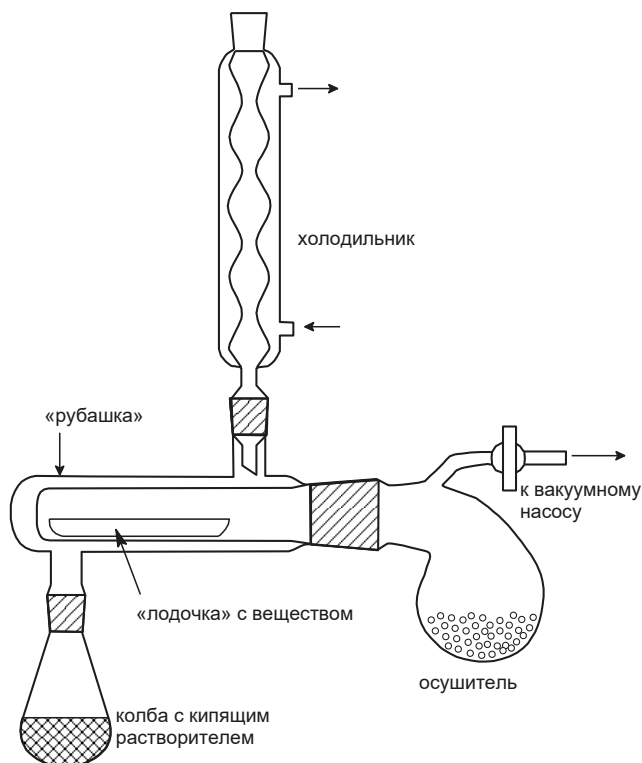


Рис. 1.33. Вакуумный «пистолет» (пистолет Абдергальдена)

В заключение дадим краткую характеристику наиболее широко применяемым осушителям.

Фосфорный ангидрид является наиболее эффективным и быстродействующим высушивающим средством. Он хорошо подходит для осушки газов и твердых веществ. Им можно сушить углеводороды, нитрилы, галогенпроизводные, но его нельзя использовать для осушения спиртов, кислот, кетонов, аминов и других гидроксилсодержащих веществ и веществ основного характера.

Едкое кали (и *едкий натр*) применяют прежде всего для высушивания аминов и других органических оснований, а также веществ, нечувствительных к действию сильных щелочей (углеводородов, простых эфиров). Нельзя использовать для высушивания карбонильных соединений, кислот, фенолов и т. д. В качестве осушителя едкий натр значительно менее эффективен, чем едкое кали.

Металлический натрий используется для глубокого высушивания углеводородов, простых эфиров и третичных аминов, которые целесообразно предварительно осушить менее эффективными, но более удобными в обращении осушителями. Применяется в виде тонкой ленты или тонкой проволоки, которую выжимают в жидкость специальным прессом.

Нельзя сушить металлическим натрием галогенпроизводные углеводов (возможен взрыв!), спирты и другие вещества, реагирующие с натрием или чувствительные к щелочам.

Оксид алюминия и силикагель являются исключительно эффективными и довольно инертными осушителями, причем могут быть легко регенерированы прокаливанием до $\sim 400^\circ\text{C}$. Однако обладают сильно развитой и активной поверхностью, что приводит к заметным потерям высушиваемого вещества, особенно веществ полярных. А также проявляют заметную каталитическую активность. Поэтому чаще всего их употребляют для высушивания и очистки больших количеств органических растворителей.

Молекулярные сита 3А и 4А (алюмосиликаты натрия и кальция) являются превосходными средствами для высушивания растворителей и органических реагентов. Они обладают значительной осушающей емкостью и могут быть регенерированы нагреванием в вакууме при $150\text{--}300^\circ\text{C}$.

Серная кислота чаще всего применяется для высушивания газов, а также в эксикаторах. Она непригодна для высушивания легкоокисляющихся веществ (HI , H_2S), спиртов, ненасыщенных и карбонильных соединений, веществ основного характера. Нельзя применять при нагревании и работе в вакууме.

Безводный хлористый кальций является очень распространенным и дешевым осушителем. При комнатной температуре хорошо связывает воду с образовани-

Таблица 1.6. Характеристика некоторых осушителей

Осушитель	Можно осушать	Нельзя осушать
P_2O_5	Галогенпроизводные углеводов	Основания, спирты, простые эфиры
CaO , BaO	Амины, спирты, простые эфиры	Альдегиды, кетоны, кислые вещества
NaOH , KOH	Аммиак, амины, простые эфиры, углеводороды	Альдегиды, кетоны, кислые вещества
K_2CO_3	Ацетон, амины	Кислые вещества
Na (металл)	Простые эфиры, углеводороды, третичные амины	Галогенпроизводные углеводов (опасность взрыва!), спирты и вещества, реагирующие с Na
CaCl_2	Парафиновые углеводороды, олефины, ацетон, простые эфиры	Спирты, аммиак и амины
Na_2SO_4 , MgSO_4	Сложные эфиры и вещества, чувствительные к рН среды	
Молекулярные сита 3А и 4А	Органические растворители	Ненасыщенные углеводороды

ем гексагидрата $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Применяется для высушивания углеводородов и их галогенпроизводных, простых и большей части сложных эфиров, нитросоединений и многих других веществ. Его нельзя использовать для осушения спиртов, фенолов, аминов, амидов и нитрилов кислот, альдегидов и даже некоторых сложных эфиров, поскольку со многими из этих веществ образуются комплексы. Кроме того, он непригоден для высушивания кислот, поскольку в качестве примеси часто содержит $\text{Ca}(\text{OH})_2$.

Безводные сульфаты магния и натрия являются универсальными нейтральными осушителями. Сульфат магния более эффективен, высушивает быстро и хорошо. Сульфат натрия существенно более слабый осушитель. Адсорбируя воду, он образует гидрат состава $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Высушивает медленно и не до конца, однако дешевле и часто применяется для предварительной осушки.

В табл. 1.6 приведены рекомендации по использованию осушителей для различных классов органических соединений.

1.3.5. Способы разделения и очистки веществ

1.3.5.1. Фильтрация и центрифугирование

Наиболее простым способом разделения твердой и жидкой фаз является *декантация* — осторожное сливание жидкости с поверхности твердого осадка. Однако таким путем редко можно добиться полного разделения фаз, особенно в органических веществах, когда плотность осадка невелика и он очень подвижен. В этом случае прибегают к фильтрованию или центрифугированию.

Для простой очистки от механических загрязнений раствор обычно фильтруют через *бумажный фильтр*, вложенный в обычную химическую воронку. Вязкие органические растворы фильтруются медленно, поэтому в органической лаборатории применяют широкопористые быстрофильтрующие бумажные фильтры (красная лента) или фильтровальную бумагу. Для ускорения процесса используют гофрированные (*складчатые*) фильтры, в которых работает вся поверхность фильтра. В одном из вариантов фильтр подходящего диаметра *1* сначала складывают пополам по пунктирной линии (рис. 1.34). Полученную половинку *2* еще раз складывают пополам, и в четвертинке *3* верхний слой сгибают по пунктирной линии пополам *4* и еще раз пополам в обратную сторону *5*. Операции сгибания пополам повторяют, чтобы разметить все «четвертинки», а затем «уточняют» сгибы на половинке *5* (при этом некоторые сгибы нужно выгнуть в обратную сторону). Сложенный в гармошку фильтр разворачивают, получается складчатый фильтр *б*, который и помещают в фильтровальную воронку.

Мелкодисперсные осадки легко забивают поры фильтра, поэтому для них лучше применять *фильтр из бумажной массы*. Для приготовления такого фильтра нарезанную длинными узкими полосками фильтровальную бумагу распускают в воде на волокна и отсасывают полученную массу на воронке Бюхнера, получая

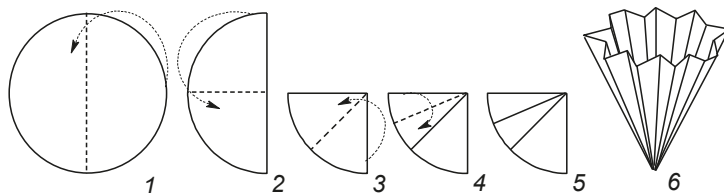


Рис. 1.34. Порядок складывания фильтра

фильтрующий бумажный слой толщиной в несколько миллиметров. Если первые порции фильтрата оказываются мутными, их еще раз пропускают через тот же фильтр. В последнее время для эффективного удаления мелкодисперсных примесей в органических растворителях (например, каталитических количеств металлов Pd, Pt, Cu) используют целит (диатомитовую землю).

Для выделения в чистом виде осадка, например кристаллов органического вещества, применяют *фильтрование с отсасыванием* (гораздо реже — под давлением). Обычно для этого используют воронку Бюхнера с колбой Бунзена (рис. 1.35, а). В воронку помещают бумажный или тканевый фильтр, несколько меньшего диаметра, чем диаметр самой воронки (однако все ее отверстия должны быть закрыты!), смачивают его фильтруемым раствором или соответствующим растворителем, включают разрежение и, после того как фильтр плотно присосется к воронке, фильтруют. Недостатком воронки Бюхнера является то, что фильтрование осуществляется лишь через малую долю поверхности фильтра — над отверстиями и вблизи них, — а потому часто протекает довольно медленно.

Кристаллы на фильтре отжимают стеклянной пробкой, дном колбы или стакана до тех пор, пока в колбу не перестанет стекать фильтрат. Если его необходимо удалить полностью, осадок на фильтре промывают небольшими порциями растворителя, как правило, охлажденного. Для этого вакуум отключают, осадок пропитывают растворителем и лишь затем снова включают разрежение.

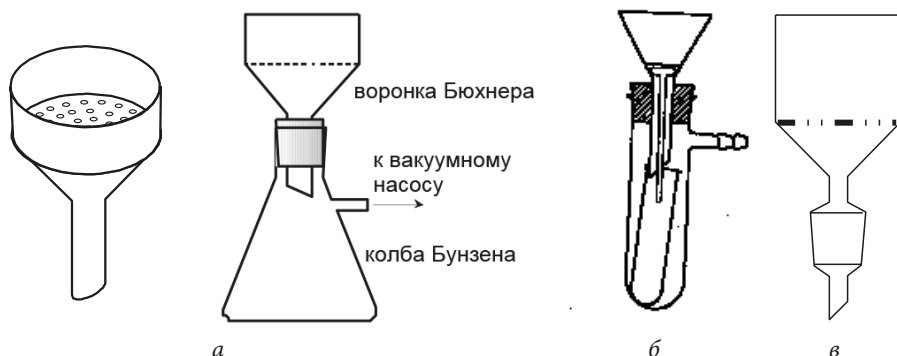


Рис. 1.35. Способы фильтрования: а — с отсасыванием (слева — воронка Бюхнера; справа — установка для фильтрования); б — на пластинке Хирша, или на гвоздике; в — фильтр Шотта

Растворы, разрушающие обычную фильтровальную бумагу (сильные щелочи, кислоты, окислители), фильтруют через пористые стеклянные пластинки (фильтры Шотта) с различным диаметром пор — от грубых фильтров № 1, до плотных и медленно фильтрующих № 4. Наиболее употребительны фильтры № 2 и 3, которые можно применять практически во всех случаях. Используется и иная классификация пористости фильтров Шотта (16, 40, 100, 160 с увеличением пористости). К недостаткам фильтров Шотта относятся высокая стоимость, большая чувствительность места спая пористой пластинки со стенками воронки к перепадам температуры, а также быстрое загрязнение пористой пластинки и сложное удаление грязи — очень плохо отмывается даже горячей азотной кислотой или хромовой смесью.

Для отделения малого количества кристаллов пользуются небольшими фильтрами Шотта, *пластинками Хирша* (небольшая стеклянная, фарфоровая или тефлоновая пластинка с отверстиями, которую помещают в обычную химическую воронку), или же фильтрованием «на гвоздике». Пластишку Хирша, или стеклянный «гвоздик» закрывают небольшим кружком фильтровальной бумаги и фильтруют с отсасыванием. При этом скорость фильтрования на гвоздике крайне невелика, поскольку раствор отсасывается лишь в узкую щель между головкой гвоздика и стенкой воронки (рис. 1.35, б, в).

Низкоплавкие вещества иногда необходимо фильтровать при пониженной температуре. Для этого воронку Бюхнера помещают в емкость с охлаждающей смесью — конструкция аналогична холодильнику Штеделера. При фильтровании нагретых растворов (*горячее фильтрование*) воронку обогревают горячей водой или паром с помощью наружного металлического кожуха или змеевика, применяют воронки Бюхнера с обогревательной рубашкой, а также специальные электрические обогреватели с закрытой спиралью. Чтобы при горячем фильтровании толстостенная колба Бунзена не треснула, ее предварительно медленно подогревают.

При работе с небольшими количествами вещества фильтрование может быть с успехом заменено центрифугированием смесей в сравнительно низкооборотных центрифугах (2000–5000 об/мин). После центрифугирования раствор сливают с осадка, при необходимости промывают осадок и, после повторного центрифугирования, удаляют остатки растворителя в вакууме.

1.3.5.2. Экстракция

Экстракция применяется для селективного извлечения целевых продуктов из растворов, чаще всего водных, а также из смесей твердых веществ или природного растительного материала с помощью подходящего растворителя. Она основана на различии распределения нужного нам вещества и примесей между двумя фазами. По методике проведения различают *простую* и *непрерывную экстракцию* (*перколяцию*).

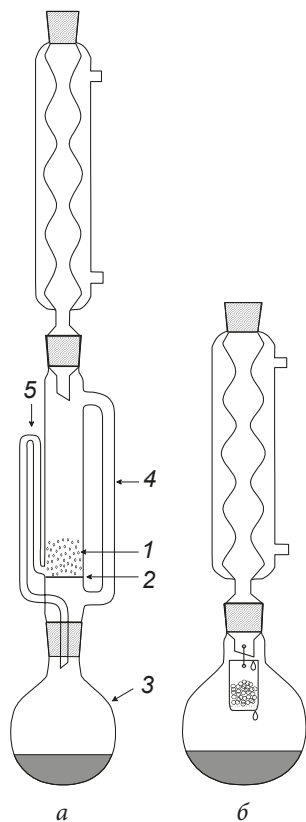


Рис. 1.36. Экстракторы твердых веществ типа Сокслета (а) и непрерывный (б)

Простую экстракцию твердых веществ обычно проводят, нагревая их с растворителем в колбе с обратным холодильником. Экстракт отделяют от остатка горячим фильтрованием или декантацией.

Для более полного извлечения нужного вещества этот процесс приходится многократно повторять, что удобно делать в непрерывном режиме с применением специальных приборов — экстракторов. Существуют разнообразные конструкции экстракторов непрерывного действия. Экстракцию из твердой фазы чаще всего проводят с помощью экстрактора Сокслета (рис. 1.36). Измельченное вещество 1, завернутое в фильтровальную бумагу, помещают на сплошную перегородку внутреннего «стакана» 2. Пары растворителя из колбы 3 через трубку 4 попадают в холодильник, откуда конденсат стекает в стакан 2. Когда уровень жидкости в этом стакане поднимется выше колена 5, она по закону сообщающихся сосудов сливается обратно в колбу.

Более простая конструкция для непрерывной экстракции твердых веществ состоит из колбы и обратного холодильника, к носику которого подвешен стаканчик с пористым дном (фильтр Шотта без носика), в этот стаканчик и помещают вещество. Конденсат стекает из холодильника через слой вещества и извлекает продукт.

Экстракция растворов является одной из самых распространенных и обязательных операций в лаборатории органической химии. Для ее проведения в делительной воронке (см. рис. 1.9) смешивают экстрагируемый раствор (реже — суспензию) с растворителем-экстрагентом, объем которого должен составлять около $1/5$ – $1/3$ общего объема раствора. Полученная смесь должна заполнять делительную воронку не более чем на $2/3$. Воронку плотно закрывают пробкой, переворачивают краном вверх, придерживая пробку, и осторожно выпускают через кран избыток паров растворителя. Переворачивают воронку еще несколько раз, стравливая избыточные пары, до тех пор, пока давление в воронке не перестанет заметно расти. После этого 1–2 мин энергично встряхивают воронку, периодически выпуская пары растворителя, затем укрепляют ее в штативе и оставляют до разделения фаз. Нижний слой сливают через кран, а верхний — через горло делительной воронки.

Поскольку многие органические вещества, хорошо растворимые в воде, гораздо хуже растворимы в концентрированных солевых растворах, экстракцию

водных растворов часто сочетают с *высаливанием*. Для этого водный слой насыщают поваренной солью, поташом, хлоридом аммония и т. д. Иногда при встряхивании в воронке образуются устойчивые эмульсии. В этом случае встряхивание следует заменить осторожным покачиванием воронки. Получившуюся эмульсию можно попытаться разрушить высаливанием, слабым нагреванием, подкислением раствора (если это допустимо), добавлением в смесь небольшого количества спиртов C_5-C_8 или антивспенивателей. Однако часто это не приводит к успеху, и лучше просто оставить смесь на длительное время в покое для расслаивания.

К растворителю для экстракции предъявляется целый ряд требований. Прежде всего он не должен смешиваться с экстрагируемым раствором и должен быть по отношению к нему химически инертен. Он должен хорошо растворять экстрагируемое вещество и плохо — примеси к нему. Желательно, чтобы растворитель имел сравнительно низкую температуру кипения и его можно было легко отогнать. Таким образом, по вполне понятным причинам предпочтительнее использовать негорючие, неядовитые и дешевые растворители.

К растворителям легче воды прежде всего можно отнести эфир (т. кип. $34.5^{\circ}C$, *огнеопасен, склонен к образованию перекисей*, в воде растворяется до 8 % эфира), бензол (т. кип. $80^{\circ}C$, *огнеопасен, ядовит — работать в тяге!*) и этилацетат (*огнеопасен*); тяжелее воды — хлористый метилен (т. кип. $41^{\circ}C$), хлороформ и четыреххлористый углерод (негорюч). При экстракции хлористым метиленом ($d = 1.33$) крепких солевых растворов нужно учитывать, что разбавленный легким продуктом органический слой может оказаться в делительной воронке сверху. Возможна и обратная ситуация (экстракция тяжелого вещества легким растворителем). В сомнительных случаях положение водной фазы можно установить, добавив по несколько капель из каждого слоя в пробирку с водой.

Полностью извлечь вещество из раствора однократной экстракцией удается очень редко. Обычно эту операцию повторяют 3–5 раз, используя новые порции растворителя (при однократной экстракции большим объемом растворителя полнота извлечения гораздо ниже!). Полученные экстракты объединяют, при необходимости промывают от примесей, затем сушат подходящим осушителем.

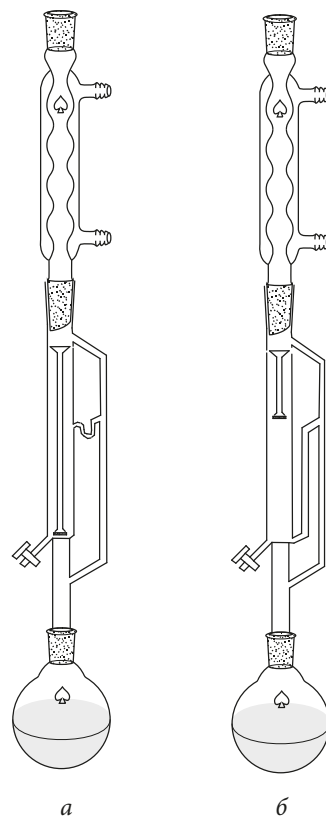


Рис. 1.37. Жидкостные экстракторы (перколяторы): а — экстрагент легче раствора; б — экстрагент тяжелее раствора

Хорошо растворимые в воде соединения нельзя извлечь полностью даже многократной экстракцией. В этом случае применяют жидкостные экстракторы *непрерывного* действия (*перколяторы*) (рис. 1.37), конструкция которых для легких (рис. 1.37, а) и тяжелых (рис. 1.37, б) растворителей несколько различается в зависимости от соотношения плотностей экстрагируемого раствора и экстрагента.

1.3.5.3. Перегонка

Перегонка — это важнейший метод разделения и очистки органических жидкостей. Ее целью, как правило, является разделение смеси жидкостей на компоненты, имеющие различную температуру кипения, реже — очистка вещества от нелетучих примесей.

Простая перегонка заключается в нагревании вещества до кипения, конденсации его паров в нисходящем холодильнике и сборе дистиллята. Здесь происходит перемещение лишь одной фазы (пара) в одном направлении. Такой процесс называется *прямоточной* перегонкой. Если часть сконденсированного пара (так называемая *флегма*) стекает навстречу потоку паров, то говорят о *противоточной* перегонке, или *ректификации*.

Любая чистая жидкость испаряется в окружающее пространство до тех пор, пока давление ее паров не достигнет определенной для данной температуры величины, называемой *давлением насыщенного пара*. С повышением температуры жидкости это давление растёт, и в тот момент, когда оно становится равным давлению окружающей среды (например, атмосферному давлению), жидкость закипает. Температура, при которой это происходит, называется *температурой кипения* (т. кип.) данного вещества. Следовательно, температура кипения зависит от внешнего давления. Так, понижение атмосферного давления на 10 мм рт. ст. вызывает понижение температуры кипения на $\sim 0.5^\circ\text{C}$, и наоборот — увеличение давления повышает температуру кипения. Поэтому кроме температуры кипения всегда нужно указывать величину атмосферного давления, к которому она относится, например: т. кип. 78.6°C (767 мм рт. ст.).

Более существенное уменьшение температуры кипения происходит при создании в системе разрежения, т.е. при *перегонке в вакууме*. В этом случае можно перегонять без разложения весьма нестабильные вещества. Поэтому перегонка в вакууме получила широкое распространение в органической химии.

Как определять температуру кипения вещества при пониженном давлении? Уравнение Клаузиуса — Клапейрона ($\ln p = A - B/T$) предполагает линейную зависимость между величиной $1/T$ (где T — температура жидкости, К) и логарифмом давления ее насыщенного пара ($\ln p$), иными словами — между логарифмом давления в приборе и величиной, обратной температуре кипения жидкости при этом давлении. Зная температуру кипения жидкости при двух давлениях, можно

построить линейный график в координатах $1/T - \ln p$ и оценить ее температуру кипения в любой другой точке.

С достаточной для большинства практических целей точностью оценить температуру кипения вещества при пониженном давлении можно с помощью номограммы зависимостей температуры кипения от давления (см. разд. 3.6).

Для грубой оценки можно воспользоваться следующими двумя правилами:

- 1) при уменьшении внешнего давления вдвое температура кипения снижается примерно на 15°C ;
- 2) при давлении 20 мм рт. ст. большинство органических веществ кипит на $80\text{--}120^\circ\text{C}$ ниже, чем при атмосферном давлении.

Наконец, для оценки температур кипения органических соединений при пониженных давлениях по справочным значениям их температур кипения при атмосферном давлении можно использовать современное программное обеспечение.

Нагревание смеси веществ приводит к образованию пара, состав которого отличается от состава исходной смеси. При отсутствии в системе специфических взаимодействий для полностью растворимых друг в друге веществ давление пара над смесью равно сумме парциальных давлений компонентов, и в результате пар оказывается обогащенным более легкокипящим соединением. При достаточно большом различии температур кипения и, как следствие, летучести компонентов, это дает возможность сначала отогнать из смеси самый низкокипящий компонент, затем — следующий по температуре кипения и т. д. Иными словами, разделить смесь перегонкой.

Исключение представляют *azeотропные* (или *нераздельнокипящие*) смеси двух или более жидкостей, состав которых вследствие специфических взаимодействий между компонентами не меняется при кипении. Азеотропную смесь перегонкой разделить на фракции нельзя.

А. Перегонка при атмосферном давлении

Большинство органических соединений выше $\sim 150^\circ\text{C}$ начинают разлагаться, поэтому при атмосферном давлении обычно перегоняют более низкокипящие вещества. Обычная перегонка выполняется в приборе, изображенном на рис. 1.38. Он состоит из колбы Вюрца с термометром (шарик термометра должен находиться на уровне бокового отвода или на 1–2 см ниже его), нисходящего холодильника (как правило, холодильника Либиха) с алонжем и приемника. Приемник (или приемники) рекомендуется предварительно взвесить. В приборах на нормальных шлифах вместо колбы Вюрца часто используют простую колбу с насадкой Вюрца.

Вещества, чувствительные к влаге воздуха, защищают хлоркальциевой трубкой, которую соединяют с отводом алонжа. Высококипящие соединения (т. кип. $> 150^\circ\text{C}$) перегоняют с воздушным холодильником, а если при комнатной температуре они застывают, то — в так называемой *саблевидной колбе*, широкий отвод

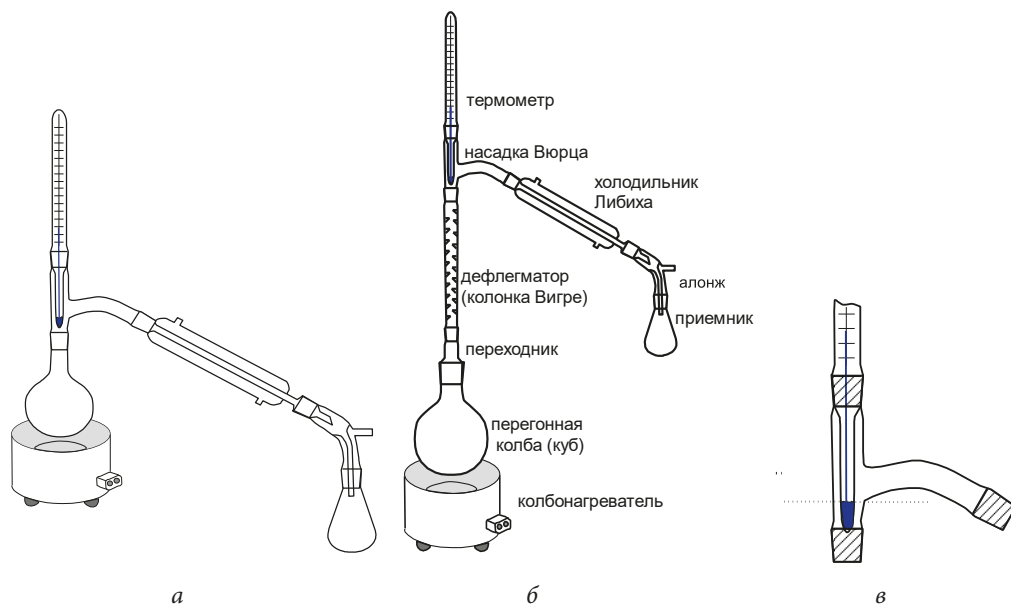


Рис. 1.38. Установки для перегонки: а — простая; б — с дефлегматором при атмосферном давлении; в — правильное положение термометра в насадке Вюрца

которой служит одновременно и воздушным холодильником, и приемником для отгоняющегося вещества.

Чтобы избежать утечки горючих и, как правило, токсичных паров органических веществ, все части прибора для перегонки должны быть плотно соединены. Насадку, нисходящий холодильник и алонж обычно дополнительно скрепляют пружинками или резинками. Вместе с тем *прибор должен сообщаться с атмосферой, иначе при его нагревании возможен взрыв!*

Колбу Вюрца заполняют перегоняемой жидкостью не более чем на 2/3 объема ее шарообразной части. Для равномерного кипения в жидкость добавляют *кипелки* — кусочки пористого необожженного фарфора, кирпича, пемзы, молекулярные сита, запаянные с одного конца тонкие стеклянные капилляры и т. д. При нагревании из кипелок, или капилляров появляются мельчайшие пузырьки воздуха, которые становятся центрами парообразования. Поэтому кипение жидкости происходит равномерно, без местных перегревов и толчков. Однако, если перегонка длительная, кипелки «отрабатываются», начинаются перерывы в кипении, сопровождающиеся бурными толчками. В этом случае перегонку следует прекратить, охладить прибор, добавить новые кипелки и лишь после этого возобновить работу. *Воспрещается добавлять кипелки в нагретую жидкость.* Новая порция кипелок необходима также после каждого перерыва в перегонке: при охлаждении поры кипелок заполняются жидкостью, и они перестают работать.

После окончательной сборки прибора открывают воду в холодильнике и начинают нагревать перегонную колбу (*перегонный куб*). Ток воды в холодильнике

ке регулируют в соответствии с ожидаемой температурой кипения и скоростью перегонки: наибольший расход воды должен быть при работе с легколетучими жидкостями (т. кип. $< 100^{\circ}\text{C}$). Для конденсации паров с температурой $100\text{--}150^{\circ}\text{C}$ обычно достаточно тонкой струйки воды — при этом холодильник, особенно в его верхней части, может заметно нагреваться, а перегонку веществ с т. кип. $>150^{\circ}\text{C}$ лучше вести с воздушным холодильником, поскольку даже термостойкий холодильник с водяной рубашкой здесь может лопнуть из-за термических напряжений.

Способ нагревания (водяная или масляная баня, закрытый колбонагреватель, горелка) также определяется требуемым температурным интервалом, а кроме того — правилами техники безопасности. После закипания жидкости интенсивность нагрева регулируют так, чтобы в приемник стекало не более 1–2 капель дистиллята в секунду. Ход перегонки контролируют по показаниям термометра.

При перегонке сравнительно чистой жидкости до момента ее закипания и даже некоторое время после этого показания термометра практически не меняются. Но постепенно пары вещества нагревают шейку колбы Вюрца, достигают шарика термометра и бокового отвода. В приемник падают первые капли (так называемый *предгон*), а температура стремительно растет, приближаясь к температуре кипения перегоняемого вещества. При температуре выше 100°C необходимо учитывать поправку на выступающий столбик ртути. Когда повышение температуры прекратится, меняют приемник и собирают *основную фракцию* дистиллята. При этом показания термометра практически не меняются — чистое вещество перегоняется при температуре не более 0.5°C . В конце перегонки паров вещества меньше, они уже не доходят до шарика термометра, температура падает. Это — сигнал к окончанию перегонки.

За счет охлаждения стенок прибора воздухом температура паров всегда несколько ниже температуры в кубе. Поэтому перегонка протекает с перегревом, который особенно усиливается в конце, когда в колбе остается мало жидкости. Это может привести к ее частичному разложению. Кроме того, многие органические вещества при контакте с воздухом образуют взрывоопасные перекиси, которые имеют более высокую температуру кипения и накапливаются в кубовом остатке, а при перегреве могут взорваться. Поэтому перегонку заканчивают, оставив в колбе 1–2 мл жидкости.

Встречается перегонять органические вещества «досуха». Возможен взрыв!

Разделение перегонкой смеси двух или более летучих жидкостей обычно осуществляют, «дробя» дистиллят на части (*фракции*) в соответствии с показаниями термометра. В этом случае говорят о *дробной*, или *фракционированной*, *перегонке*. Начало фракционированной перегонки такое же, как и при перегонке чистой жидкости: смесь в кубе доводят до кипения, собирают предгон и основную фракцию самого легкокипящего вещества. Но затем, по мере его выкипания, в жидко-

сти, а значит, и в парах увеличивается доля более высококипящих компонентов, и температура паров начинает расти. Когда она на 1–1.5 °С превысит температуру кипения первого вещества, приемник меняют и начинают собирать *промежуточную фракцию* до тех пор, пока рост температуры снова не прекратится. Тогда отбирают основную фракцию второго вещества, затем следующую промежуточную фракцию и так до окончания перегонки всей смеси.

Полученные фракции взвешивают и характеризуют интервалами температур кипения, в которые они собирались, а также показателями преломления. Обычно каждая фракция содержит два, а то и более вещества в различных соотношениях. Полностью разделить компоненты (менее 1 % примесей) исходной смеси при простой перегонке получается лишь в том случае, если их температуры кипения различаются не менее чем на 80 °С, что бывает довольно редко.

Однако процесс можно повторить, подвергнув дробной перегонке каждую фракцию в отдельности. Часто делают так: перегоняют первую фракцию, к остатку добавляют вторую, возобновляют перегонку, затем добавляют третью фракцию и т.д. Это дает возможность, с одной стороны, улучшить разделение компонентов исходной смеси, получить фракции, кипящие в более узком интервале температур, а с другой — уменьшить потери вещества в неразделенных промежуточных фракциях.

Несколько повысить эффективность простой перегонки можно с помощью фракционирующих насадок, или *дефлегматоров* (рис. 1.38, б). Поднимаясь по длинной трубке дефлегматора, пары жидкости охлаждаются и частично конденсируются, образуя жидкую фазу (*флегму*), которая стекает по стенкам дефлегматора навстречу потоку паров. По сравнению с исходной смесью флегма содержит больше легкокипящих компонентов, а при движении ее вниз по стенкам дефлегматора она нагревается восходящими парами жидкости и опять частично испаряется, давая пар, еще более обогащенный легкими соединениями. В результате пары в верхней части дефлегматора содержат больше легких (а флегма в нижней части — больше тяжелых) компонентов смеси, чем при простой перегонке. Эта технология заменяет последовательное выполнение нескольких простых перегонкок многократными процессами испарения и конденсации на поверхности дефлегматора.

Интенсивность тепло- и массообмена между парами и флегмой определяется величиной поверхности дефлегматора, которую увеличивают с помощью «наколов» (примером может служить дефлегматор типа Вигре или «елочка») или насадок — дефлегматор заполняют стеклянными шариками, спиральками, обрезками стеклянных трубок и т.д. Однако дефлегматоры с насадкой имеют повышенное сопротивление потоку паров (следствие — перегрев жидкости в кубе) и требуют значительных потерь перегоняемого вещества на смачивание насадки. В то же время эффективность у них незначительная, поэтому в лаборатории чаще всего пользуются дефлегматорами с наколкой.

Дефлегматор нуждается в хорошей теплоизоляции (иначе он будет работать в качестве обратного холодильника). Для этого его обычно помещают в теплоизолирующую рубашку.

Для простой перегонки больших объемов сравнительно легкокипящих растворителей всё чаще используют роторные испарители (рис. 1.39), где жидкость испаряется с большой поверхности постоянно обновляющейся пленки на стенках вращающегося куба, а ее пары конденсируются в мощном нисходящем холодильнике. Производительность такой перегонки доходит до нескольких десятков миллилитров в минуту, однако ее эффективность невелика. Реально при этом можно избавиться только от тяжелых нелетучих примесей, остающихся в кубовом остатке.

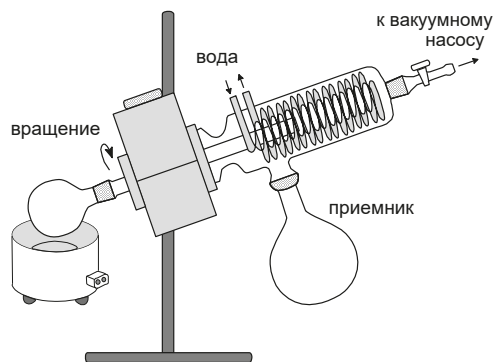


Рис. 1.39. Роторный испаритель

Б. Перегонка на колонках (ректификация)

Этот вид перегонки, как правило, применяется для разделения сложных многокомпонентных смесей веществ, имеющих близкие температуры кипения. Основной частью колонки является так называемая *головка полной конденсации* (рис. 1.40), которая завершает собственно колонку — длинный дефлегматор, заключенный в теплоизолирующий кожух или рубашку с электрообогревом. Снизу к колонке присоединен перегонный куб.

Разделяемую смесь помещают в перегонный куб (заполняется не более чем на 2/3 объема! Кипелки!) и начинают нагревание. При наличии рубашки с электрообогревом ее подогревают до температуры на 5–8 °С меньшей, чем ожидаемая температура кипения самого летучего компонента смеси. Кран в головке полной конденсации должен быть закрыт. После закипания жидкости в кубе ее пары поднимаются по колонке и постепенно достигают головки полной конденсации. В обратном холодильнике они образуют флегму, которая стекает вниз, смачивая стенки колонки и ее насадку. Для лучшего смачивания всех поверхностей насадочные колонки захлебывают — увеличивают нагрев куба (и, следовательно, интенсивность потока флегмы) до образования в колонке «пробок» жидкости, сквозь которые проходят пузырьки паров. Однако обратный холодильник в головке полной конденсации при этом

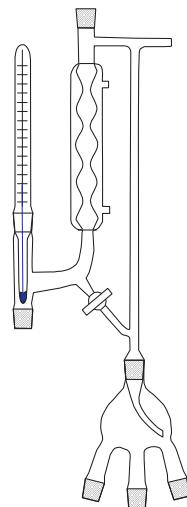


Рис. 1.40. Головка колонки с термометром и пауком

захлебываться не должен. Затем нагрев немного уменьшают, прекращают захлебывание и выводят колонку на такой режим, чтобы из обратного холодильника в колонку возвращалось несколько капель флегмы в секунду.

Через некоторое время показания термометра в головке колонки практически перестанут меняться. При необходимости корректируют в соответствии с ними температуру рубашки и оставляют колонку в покое на 15–20 мин. За это время вследствие интенсивных процессов тепло- и массообмена на поверхности колонки по всей ее длине устанавливается равновесие между флегмой и парами разделяемой смеси, в результате чего пары в верхней части колонки существенно обогащаются легкокипящим компонентом.

После выхода колонки на стационарный режим начинают отбор фракций: открывают кран в колонке полной конденсации, выпускают несколько капель дистиллята в приемник, а затем опять закрывают кран. Дело в том, что наилучшее разделение достигается в колонке в равновесных условиях, а, отбирая часть флегмы, мы это равновесие нарушаем, и необходимо некоторое время для его восстановления. Обычно это отражают показания термометра: пока кран открыт, температура немного увеличивается, а затем она медленно возвращается к исходному значению. Отбор дистиллята повторяют до тех пор, пока температура паров не начнет устойчиво расти. Тогда меняют приемник, отбирают промежуточную фракцию, потом следующую и т. д.

Можно поступить и несколько иначе: не открывать кран полностью, а лишь слегка приоткрыть его, чтобы в приемник попадала только небольшая часть стекающего из холодильника конденсата. И в этом случае нарушение равновесного распределения жидкости и пара по колонке будет тем меньше (а эффективность колонки — тем выше), чем медленнее ведется отбор фракций. Поэтому важной характеристикой процесса перегонки является *флегмовое число* — отношение количества флегмы, вернувшейся из колонки в перегонный куб (числа капель, упавших в куб с нижнего конца колонки), к числу капель дистиллята, отобранного за это время в приемник. С увеличением флегмового числа разделяющая способность колонки при прочих равных условиях возрастает, зато ее производительность — падает. Поэтому при отборе больших фракций обычно поддерживают флегмовое число в интервале от 5:1 до 10:1, а на промежуточных фракциях для лучшего разделения следует замедлять перегонку, увеличивая флегмовое число до 30:1 и даже выше.

Эффективность ректификационных колонок характеризуют числом *теоретических тарелок* (ТТ), которое в первом приближении показывает, сколько последовательных актов испарения и конденсации заменяет разделение на колонке. Под одной ТТ понимается гипотетическая колонка, в которой устанавливается термодинамическое равновесие между покидающими ее потоками пара и жидкости. Длина этой колонки называется *высотой, эквивалентной теоретической тарелке* (ВЭТТ).

Любой реальной ректификационной колонке можно поставить в соответствие колонку с определенным числом теоретических тарелок, входные и выходные потоки которой, как по величине, так и по концентрациям, совпадают с потоками реальной колонки.

Для стеклянных колонок типа елочного дефлегматора ВЭТТ зависит от их диаметра (7–15 мм) и составляет обычно 3–5 см. Однако с увеличением длины колонки ВЭТТ также несколько возрастает, и реально в лабораторной практике пользуются колонками высотой 50–70 см с эффективностью 10–15 ТТ. Так, хорошего разделения смеси бензола (т. кип. 80.1 °С) и толуола (т. кип. 110.5 °С) можно добиться лишь на колонке эффективностью не менее 12 ТТ.

Выбор колонки для перегонки обычно определяется характером решаемой задачи. Для перегонки больших количеств (сотни миллилитров, литры) сравнительно легкокипящих или устойчивых к перегреву жидкостей (прежде всего для очистки растворителей, исходных веществ) хорошо подходят насадочные колонки диаметром порядка нескольких сантиметров. Здесь такие их недостатки, как большая задержка флегмы на насадке, заметный перегрев жидкости в кубе, не имеют большого значения и вполне окупаются высокой производительностью. Однако для разделения небольших количеств сложных реакционных смесей явно предпочтительнее колонки малого диаметра с дефлегматором елочного типа.

В. Перегонка в вакууме

Аппаратура для перегонки в вакууме и техника выполнения этой работы несколько сложнее, чем при простой перегонке. В вакууме неэффективны кипелки, проблематична смена приемников без прекращения перегонки, а все части прибора испытывают очень большие нагрузки (десятки и сотни килограммов!) под давлением окружающего воздуха. Поэтому *перегонку в вакууме разрешается выполнять только за защитным экраном или в защитной маске. Нельзя пользоваться плоскодонными колбами, необходимо обращать особое внимание на целостность стекла, отсутствие на нем трещин и царапин.*

Стандартный прибор для перегонки в вакууме показан на рис. 1.41. От обычной установки его отличает капилляр, доходящий до дна перегонной колбы, так называемый паук, который может свободно поворачиваться вокруг шлифа на трубке холодильника и служит для смены приемников при сборе фракций, а также система для создания пониженного давления и его измерения.

Капилляр используется вместо кипелок, обеспечивая перемешивание и равномерное кипение жидкости за счет постоянного поступления через него атмосферного воздуха. Капилляр более удобен, чем кипелки, поскольку поры кипелок в вакууме могут заполняться жидкостью не только при перепаде температур, но и при колебаниях давления.

Капилляр должен иметь малый внутренний диаметр, но при этом оставаться достаточно прочным и не ломаться при кипении жидкости. Поэтому его изго-

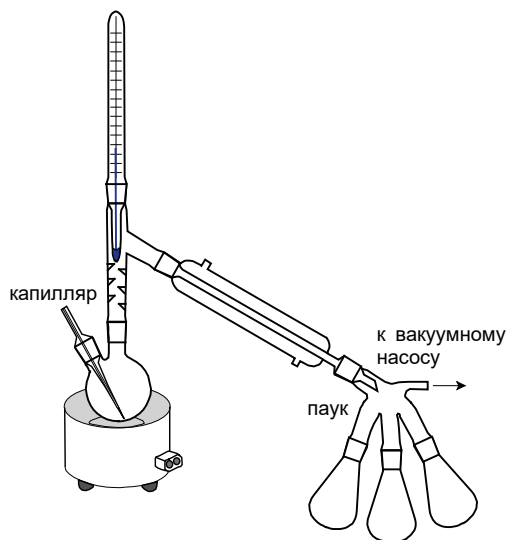


Рис. 1.41. Установка для перегонки в вакууме

случае для равномерного кипения в перегонный куб помещают несколько зерен молекулярных сит или стекловату в таком ее количестве, чтобы она на 4–5 мм была выше уровня жидкости. Однако надо учитывать, что эти «заменители» кипелок в высоком вакууме довольно быстро отрабатываются, начинаются местные перегревы, кипение с толчками. При перегонках небольших количеств вещества для равномерного кипения смеси часто достаточно эффективного перемешивания магнитной мешалкой.

Перегонка в вакууме начинается со сборки и обязательной проверки пустого прибора на герметичность. Для этого собранную установку с манометром соединяют через предохранительные склянки с вакуумным насосом (масляным или водоструйным), проверяют положение кранов (кран, соединяющий систему с манометром — закрыт, кран на атмосферу — открыт), надевают защитную маску и включают насос. Закрывают кран на атмосферу, открывают — на манометр и ждут (обычно 1–2 мин) установления в системе постоянного давления. Затем поворотом крана отсоединяют манометр, открывают кран, соединяющий систему с атмосферой, и лишь после этого выключают вакуумный насос. Если достигнутое давление выше ожидаемого, проверяют по частям весь прибор, обращая особое внимание на соединения, целостность накладки дефлегматора, соединительных шлангов, а также диаметр капилляра. Иногда причина кроется в неисправности насоса (например, забивается узкое сопло или кольцевой зазор в водоструйном насосе). Дефекты устраняют и повторяют проверку на герметичность.

Перегонную колбу заполняют разделяемой смесью через боковой отвод не более чем на половину объема. Вставляют капилляр, включают вакуумный насос и закрывают кран на атмосферу (кран к манометру также закрыт!). Через не-

тавливают из толстостенной «капиллярной» трубки, а конец (5–10 мм) дополнительно оттягивают в небольшом коптящем пламени горелки. При понижении давления из капилляра начинают выходить мелкие пузырьки воздуха, которые обеспечивают равномерное кипение жидкости в кубе. Если перегоняемое вещество чувствительно к действию кислорода воздуха (особенно при нагревании), к капилляру присоединяют грушу или газометр с инертным газом (азотом или аргоном).

Однако при работе с вакуумом ниже 1 мм рт. ст. недопустимо даже то небольшое количества газа, которое поступает через капилляр. В этом

сколько секунд из капилляра непрерывной цепочкой появляются очень мелкие пузырьки газа, которые с понижением давления постепенно увеличиваются.

Если этих пузырьков нет или цепочка часто прерывается, необходимо заметить капилляр, предварительно выровняв давление в установке с атмосферным.

В этом случае нужно быть особенно внимательным, поскольку часто в перегоняемой смеси имеются остатки легколетучего растворителя, который при быстром понижении давления стремительно закипает уже при комнатной и даже более низкой температуре, что может привести к перебрасыванию жидкости в приемники и даже дальше. По этой же причине нельзя начинать перегонку в вакууме горячих (например, после отгонки растворителя) веществ. При первых признаках бурного закипания, вспенивания следует быстро (но плавно!) приоткрыть кран, соединяющий систему с атмосферой, и регулировать им давление таким образом, чтобы удаление остатков растворителя шло сравнительно спокойно.

Через 1–2 мин плавно открывают кран манометра. По достижении постоянного давления (обычно несколько более высокого, чем для пустого прибора) закрывают манометр и осторожно начинают нагревать перегоняемую жидкость. Дальше перегонку ведут как обычно, время от времени контролируя давление в системе.

Внимание! Резкое повышение давления, как правило, говорит о разложении перегоняемого вещества с выделением летучих продуктов. В этом случае перегонку прекращают.

Для сбора фракций при вакуумной перегонке на колонках пользуются пауками, а также устройствами типа *форшотса Аниютца* — *Тиле*, который позволяет делить дистиллят на любое число фракций. Для каждой собранной фракции обязательно фиксируют не только интервал температур кипения, но и величину давления, при котором происходила перегонка.

После отбора последней фракции прекращают нагревание и дают прибору остыть. Лишь после этого плавно открывают кран, соединяющий систему с атмосферой, впускают в прибор воздух и выключают вакуумный насос.

Воспрещается впускать воздух в нагретый прибор! Возможен взрыв смеси воздуха и горячих паров перегоняемой смеси!

Затем отсоединяют приемники, снимают термометр, капилляр и разбирают установку.

Обычной проблемой при перегонке в вакууме является вспенивание сравнительно холодной и вязкой жидкости. Чтобы избежать перебрасывания, исполь-

зуют перегонные колбы большого объема (однако при этом увеличивается потеря вещества), колбы с дефлегматорами или колбы Кляйзена. Рекомендуют также полностью погружать колбу в масляную баню, а при перегонке водных растворов бороться со вспениванием добавлением нескольких капель высшего спирта типа октилового. Часто вспенивание вызывается высококипящими примесями, и при повторной перегонке оно уже не наблюдается.

Существенное значение при работе в вакууме имеет диаметр и длина частей прибора, переходов и шлангов, соединяющих его с вакуумным насосом. Длинные и узкие каналы имеют большое сопротивление газовому потоку и вызывают заметные потери вакуума, особенно при работе под остаточным давлением ниже 5 мм рт. ст. Поэтому все соединения, шланги, переходы должны быть по возможности короткими и широкими. По этой же причине манометр рекомендуется размещать возможно ближе к установке для перегонки. В противном случае его показания могут (на 3–5 мм рт. ст., а то и более) отличаться от истинного давления в приборе.

Колонки и дефлегматоры с насадкой имеют слишком большое сопротивление газовому потоку и для перегонки в вакууме практически не применяются. Даже при использовании колонок и дефлегматоров типа Вигре давление в кубе может быть на несколько миллиметров ртутного столба выше, чем в головке колонки, что приводит к существенному перегреву перегоняемой смеси.

Для уменьшения количества шлифов и соединений, которые в процессе перегонки могут подвергаться воздействию горячих паров растворителя, смывающих смазку со шлифов, часто используют цельнопаянные установки или их фрагменты. Например, двухгорлую колбу, дефлегматор и насадку Вюрца объединяют в прибор, называемый колбой Фаворского.

Чтобы избежать сильного перегрева куба, для высококипящих веществ используют вариант так называемой *bulb-to-bulb*, или *Kügelrohr*-перегонки (рис. 1.42). Основные стеклянные элементы установки: нагреваемый куб 1, охлаждаемые воздухом (или кусочками углекислоты) трубки-приемники 2 с шаровидными утолщениями и отвод для вакуумного насоса 3 — в ходе перегонки непрерывно вращаются вокруг общей оси. Здесь принцип пленочного испарения с поверхности вращающегося перегонного куба сочетается с движением паров к приемнику по «кратчайшему пути» (*short-path*).

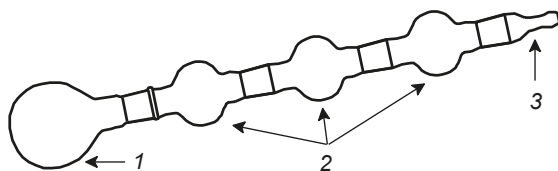


Рис. 1.42. Kügelrohr-перегонка: 1 — нагреваемый куб; 2 — трубки-приемники; 3 — отвод для вакуумного насоса

Часто требуется отогнать большое количество легкокипящего растворителя. В этом случае применяются роторные испарители, работающие в умеренном вакууме (см. рис. 1.39). Пары растворителя конденсируют в мощном холодильнике. Приемник при необходимости охлаждается льдом.

Г. Перегонка и разделение азеотропных смесей

Многие вещества образуют *азеотропные смеси*, состав которых одинаков как для жидкости, так и для пара над ней, причем в течение перегонки этой смеси состав обеих фаз не меняется. Температура кипения таких смесей обычно ниже температуры кипения их составляющих (*минимальный азеотроп*), гораздо реже — выше (*максимальный азеотроп*). В основе явления азеотропии лежат сильные межмолекулярные взаимодействия компонентов смеси — образование водородных связей, молекулярных соединений, полярные взаимодействия и т. д. Поэтому обычными составляющими азеотропных смесей являются вода, спирты, кислоты и другие полярные соединения, содержащие относительно подвижные атомы водорода. Чаще всего встречаются двойные азеотропные смеси, однако известны азеотропные смеси из трех, четырех и даже более компонентов.

При перегонке азеотропные смеси ведут себя как индивидуальные вещества. Например, из любой смеси воды и этанола сначала будет отгоняться минимальный азеотроп (т. кип. 78.15 °C), содержащий 95.6 % этанола, а затем — оставшийся компонент, вода или спирт. Разделить же саму азеотропную смесь на составляющие, несмотря на то, что они имеют разную температуру кипения, простой перегонкой нельзя. Иногда влияет изменение давления. Так, при 100 мм рт. ст. азеотропная смесь воды и этанола (т. кип. 34.0 °C) содержит уже 99.8 % спирта, а ниже 75 мм рт. ст. азеотроп вообще не образуется. Поэтому чистый этанол можно получить перегонкой в вакууме, однако здесь возникают проблемы с конденсацией его паров (так, т. кип. этанола при 40 мм рт. ст. всего 19 °C).

Другим общим приемом является добавление к азеотропной смеси третьего компонента, который образует новый азеотроп с еще более низкой температурой кипения. Например, для получения безводного этилового спирта к азеотропной смеси спирта с водой добавляют рассчитанное количество бензола. Тогда при перегонке сначала переходит тройная смесь бензола, этанола и воды (т. кип. 64.9 °C), затем остатки бензола удаляются в виде двойного азеотропа со спиртом (т. кип. 68.2 °C) и, наконец, при т. кип. 78.3 °C перегоняется безводный этиловый спирт.

Для выделения одного, обычно главного, компонента азеотропной смеси в чистом виде часто пользуются другими приемами, не связанными с перегонкой: вымораживанием, химической реакцией, в которую вступает минорный компонент, осушением в случае азеотропных смесей с водой, адсорбцией и т. д.

Азеотропные смеси можно использовать для селективного извлечения одного или нескольких компонентов сложных смесей. В частности, важное значение имеет азеотропная сушка, основанная на отгонке воды в виде азеотропной смеси с веществом, мало смешивающимся с водой на холоде, но образующим азеотроп-

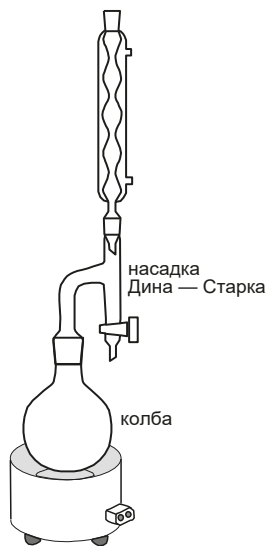


Рис. 1.43. Установка для азеотропной отгонки

ную смесь при нагревании. Этому условию хорошо удовлетворяют такие органические растворители, как бензол, толуол, ксилол, хлороформ, четыреххлористый углерод.

Работу обычно ведут в приборах непрерывного действия, конструкция которых для растворителей легче (рис. 1.43) и тяжелее воды несколько различается. Высушиваемое вещество смешивают с подходящим растворителем и нагревают до кипения. Пары азеотропной смеси конденсируются в обратном холодильнике и попадают в ловушку, где вода оседает вниз и задерживается, а растворитель возвращается обратно в колбу. Нагревание продолжают до тех пор, пока количество воды в ловушке не перестанет увеличиваться. Точно так же можно наблюдать за ходом реакций, в которых вода выделяется (азеотропная этерификация, различные конденсации), причем, отгоняя воду из реакционной смеси, мы смещаем равновесие в сторону образования продуктов реакции.

Азеотропная отгонка воды используется также для осушки перечисленных выше растворителей. При их перегонке вся содержащаяся влага уходит в первых фракциях, обычно мутных, а затем перегоняется чистый обезвоженный растворитель.

Д. Перегонка с водяным паром

Выделение и очистка веществ путем их перегонки с водяным паром — это один из самых старых методов органической химии, до настоящего времени он широко используется как в лаборатории, так и в промышленности. Процесс заключается в совместной перегонке воды и несмешивающегося с ней вещества, которое, естественно, не должно химически взаимодействовать с водой. Перегонка с паром применяется для выделения и очистки высококипящих веществ, разлагающихся при обычной перегонке, для их отделения от нелетучих примесей, смол, а также для извлечения летучих компонентов из природного сырья (растительные материалы, каменноугольная смола и т. д.).

До сих пор мы рассматривали процессы перегонки гомогенных смесей. Перегонка с водяным паром — частный случай перегонки смеси нерастворимых друг в друге веществ — подчиняется несколько иным закономерностям. Действительно, для гомогенной бинарной смеси соединений A и B , не образующих азеотропа, упругость насыщенного пара над смесью P , согласно закону Рауля, равна сумме парциальных давлений компонентов p_A и p_B :

$$P = p_A + p_B = P_A x_A + P_B x_B,$$

где P_A и P_B — упругости пара чистых компонентов, а x_A и x_B — их мольные доли в смеси. Значит, упругость паров такой смеси лежит между упругостями паров

ее компонентов, а температура ее кипения находится между температурами кипения. Однако если мы имеем дело с двумя практически нерастворимыми друг в друге веществами, то $p_A = P_A$; $p_B = P_B$. Тогда общая упругость насыщенного пара смеси P равна просто сумме упругостей паров компонентов: $P = P_A + P_B$ и не зависит от их соотношения. Таким образом, здесь упругость пара смеси всегда выше упругости пара любого из компонентов, а температура кипения смеси ниже температуры кипения наиболее легкокипящего компонента. Это дает возможность перегонять с водяным паром весьма высококипящие вещества при температуре, не превышающей 100 °С.

Состав дистиллята (в мольных долях) определяется только соотношением упругостей паров чистых компонентов при температуре перегонки:

$$x_A/x_B = P_A/P_B.$$

Так как совершенно нерастворимых в воде веществ, строго говоря, нет, рассмотренная выше картина является во многом идеальной. Реально же, особенно в конце перегонки, мы имеем дело с азеотропной перегонкой смеси выделяемого вещества с водой. Однако для практических целей это различие малосущественно.

Способность многих органических веществ перегоняться с водяным паром или давать с водой азеотропные смеси заставляет обращать особое внимание на их тщательное высушивание перед перегонкой. Иначе перегонка влажного вещества начинается, фактически, с его перегонки с водяным паром, с отгонки его азеотропов с водой при пониженной температуре, а выход чистой фракции, имеющей нужную температуру кипения, уменьшается.

Для перегонки с водяным паром перегоняемое вещество, как правило, с некоторым количеством воды помещают в большую колбу с длинной шейкой или насадкой (рис. 1.44). По широкой трубке, доходящей почти до дна колбы, подают интенсивный ток водяного пара из парообразователя, пары, выходящие из колбы по короткой отводной трубке, конденсируют в мощном холодильнике.

Перед началом работы в парообразователь заливают воду и нагревают его до кипения. Кран (или зажим) на тройнике, соединяющем парообразователь с прибором, должен быть открыт. Параллельно рекомендуется нагреть перегоняемую смесь почти до кипения, поскольку иначе в ней будет конденсироваться подаваемый пар и объем жидкости начнет увеличиваться, что обычно нежелательно. Когда вода в парообразователе начнет закипать, закрывают зажим на тройнике и регулируют нагрев парообразователя таким образом, чтобы через колбу шла сильная струя пара, но брызги перегоняемой смеси не попадали в холодильник, а из предохранительной («барометрической») трубки парообразователя не выплескивалась вода.

Поскольку конденсация водяного пара сопровождается выделением большого количества тепла, через холодильник пропускают сильный ток воды. Если часть паров все же не успевает сконденсироваться (из теплого алонжа идет пар), немного уменьшают нагрев парообразователя. Перегонку ведут до тех пор, пока

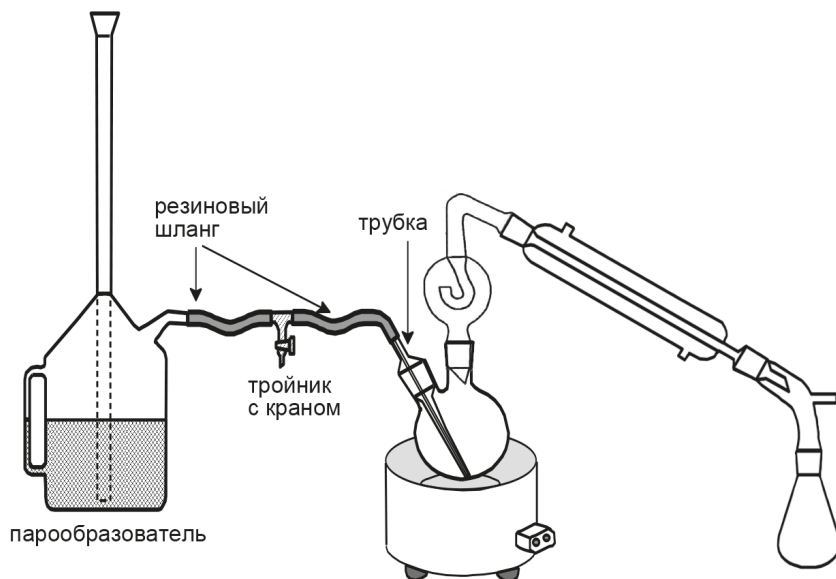


Рис. 1.44. Установка для перегонки с водяным паром

дистиллят не станет прозрачным. Если перегоняемое вещество заметно растворимо в воде (фенол, анилин), следует отобрать еще некоторое количество прозрачного дистиллята. Оперативный контроль состава прозрачного дистиллята возможен по показателю преломления (для чистой воды $n_D^{20} = 1.3330$). По окончании перегонки открывают кран тройника (*Осторожно! Возможен сильный ожог струей выходящего пара.*) и лишь затем выключают нагрев парообразователя (при закрытом кране жидкость из перегоняемой колбы будет затягиваться в остывающий парообразователь).

Гетерогенный дистиллят разделяют в делительной воронке. Для уменьшения потерь перегоняемого вещества водный слой обычно высаливают и экстрагируют подходящим растворителем.

Перегонка с водяным паром может быть проведена и в небольшом масштабе. В этом случае, как правило, обходятся без парообразователя и ограничиваются простой перегонкой смеси вещества с водой в обычной установке без термометра или же в приборчике для полумикроперегонки. Некоторые особо чувствительные к нагреванию вещества перегоняют с водяным паром в вакууме. Для этого используют обычную установку для перегонки в вакууме (см. рис. 1.41) или колбу Кляйзена, но капилляр заменяют на пароподводящую трубку.

Высокикипящие вещества, которые плохо перегоняются (или совсем не перегоняются) с водяным паром при 100°C , иногда можно перегнать с перегретым паром. Для этого между парообразователем и перегонной колбой помещают пароперегреватель — металлическую спиральную трубку, которую нагревают пламе-

нем горелки. Во избежание разложения вещества и для регулирования скорости перегонки температуру выходящего пара контролируют термометром. Колбу для перегонки помещают в баню, нагретую на 10 °С выше температуры подаваемого пара. Для конденсации дистиллята последовательно соединяют воздушный и водяной холодильники. Применение перегретого пара резко ускоряет перегонку многих труднолетучих веществ.

1.3.5.4. Перекристаллизация

Перекристаллизация — это основной способ очистки твердых веществ. Для ее проведения вещество растворяют при нагревании в подходящем растворителе, фильтруют горячий раствор от нерастворившихся загрязнений и охлаждают. Выпавшие кристаллы являются, как правило, более чистыми, чем исходное вещество.

Выбор растворителя для перекристаллизации определяется целым рядом требований. Прежде всего, растворитель не должен химически взаимодействовать с очищаемым веществом. Он должен плохо растворять это вещество на холоде и хорошо — при нагревании, иначе перекристаллизация будет проведена с большими потерями. При этом он должен хорошо растворять загрязняющие примеси, чтобы при охлаждении они не выпадали в осадок вместе с очищаемым веществом. Наконец, растворитель должен легко удаляться с поверхности кристаллов промыванием или высушиванием, а также иметь невысокую температуру кипения. Из раствора, нагретого почти до температуры плавления очищаемого вещества, это вещество может выделиться в виде масла, а это сильно затрудняет его дальнейшую очистку. Желательно также использовать для перекристаллизации растворитель по возможности дешевый, негорючий и неядовитый.

Из перечисленных требований видно, что выбор растворителя для перекристаллизации представляет непростую задачу. Для неизвестного вещества условия перекристаллизации и растворитель подбирают предварительными опытами в пробирках с небольшими количествами образца. Для соединений известной природы часто руководствуются старым правилом о соответствии строения растворяемого вещества и растворителя: «подобное растворяется в подобном». Поэтому полярные вещества обычно кристаллизуют из полярных растворителей и наоборот. В тех случаях, когда вещество в одних растворителях растворяется слишком хорошо, а в других — слишком плохо, для перекристаллизации используют смеси растворителей, неограниченно смешивающихся друг с другом. Наиболее употребительны такие пары, как вода — этанол, вода — ацетон, вода — уксусная кислота, бензол — петролейный (нефтяной) эфир, хлороформ — петролейный эфир и т. д.

Для перекристаллизации вещество измельчают и помещают вместе с растворителем в круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником. Растворителя обычно берут несколько меньше, чем это необходимо для полного растворения вещества. Поскольку вблизи точки кипения растворителя растворимость,

как правило, резко увеличивается, раствор нагревают до кипения, соблюдая все меры предосторожности.

В частности, при работе с легковоспламеняющимися растворителями на всей поверхности стола не должно быть открытого огня!

После закипания раствора из капельной воронки или через обратный холодильник осторожно добавляют такое количество растворителя, чтобы вещество полностью растворилось. Если при добавлении очередной порции растворителя осадок больше не уменьшается, то на этом следует остановиться. При перекристаллизации из смеси растворителей сначала растворяют вещество в «хорошем» растворителе, а затем к раствору при нагревании медленно добавляют второй компонент до тех пор, пока осадок, появляющийся в момент добавления новой порции, еще будет растворяться. Возможен, впрочем, и обратный порядок работы — добавление к кипящей суспензии вещества в «плохом» растворителе «хорошего» до получения прозрачного раствора.

Если полученные насыщенные растворы содержат окрашенные примеси или смолистые вещества, их удаляют взбалтыванием или непродолжительным кипячением с небольшим количеством подходящего адсорбента (1–2 % от массы очищаемого вещества). Водные и спиртовые растворы обычно обесцвечивают кипячением с активированным углем, для неполярных растворителей применяют оксид алюминия или кремния (силикагель). Раствор перед добавлением адсорбента несколько охлаждают или же вносят адсорбент в колбу заранее.

Нельзя добавлять адсорбент к нагретому раствору — может произойти резкое вскипание и выброс раствора!

Поскольку очень многие органические вещества чувствительны к нагреванию, при перекристаллизации следует избегать длительного кипячения.

Горячий раствор отделяют от нерастворимых загрязнений и адсорбента фильтрованием. Для этого обычно используют складчатый фильтр, вставленный в воронку с укороченным (0,5–1 см) носиком. При горячем фильтровании с отсасыванием колбу Бунзена рекомендуется предварительно нагреть, иначе она может лопнуть. Фильтрование следует вести по возможности быстро, предварительно смочив фильтр растворителем.

Фильтрат переносят в стакан или коническую колбу, закрывают, но неплотно (например, часовым стеклом), и оставляют для кристаллизации вещества. При быстром охлаждении раствора холодной водой или льдом и перемешивании выпадают мелкие, однородные и довольно чистые кристаллы. Если раствор оставить в полном покое и дать ему медленно охладиться, например, на остывающей водяной бане, то кристаллы образуются более крупные и хорошо оформленные. Однако они обычно содержат включения маточного раствора и являются менее

чистыми, чем мелкие кристаллы, полученные при быстром охлаждении. С другой стороны, слишком мелкие кристаллы тоже нежелательны, поскольку они обладают большой поверхностью, на которой адсорбируются примеси. Наконец, выпавшие кристаллы могут захватывать растворитель вследствие образования кристаллосольватов.

Органические вещества легко образуют пересыщенные растворы, и часто кристаллизация не наступает даже при сильном охлаждении или же протекает очень медленно. Это связано с тем, что кристаллизация должна пройти через две стадии: образование центров кристаллизации (зародышей) и собственно кристаллизацию — рост кристаллов. Причем скорость обоих процессов по-разному зависит от температуры. При небольшом охлаждении пересыщенного раствора мала скорость образования центров кристаллизации — кристаллам не на чем расти. С дальнейшим понижением температуры зародышей появляется больше, зато, как правило, падает скорость роста кристаллов, и вещество часто выделяется в виде масла. Дополнительно мешают кристаллизации примеси, особенно высокомолекулярные: смолообразные побочные продукты, следы смазки и т. д.

Для ускорения кристаллизации в раствор часто вносят «затравку» — несколько кристаллов того же самого или изоморфного ему соединения (например, для ускорения кристаллизации *m*-крезола можно добавить фенол). С этой же целью потирают стенки сосуда с раствором стеклянной палочкой — считается, что при этом образуются мельчайшие частицы стекла, которые играют роль зародышей. Обычно кристаллизация заканчивается через 30–40 мин после охлаждения раствора, однако иногда кристаллический осадок полностью выпадает лишь через несколько недель и даже месяцев. Поэтому нельзя преждевременно выбрасывать маточные растворы. Количество кристаллов обычно можно несколько увеличить, поместив раствор в холодильник или охлаждающую смесь.

В некоторых случаях образования кристаллов можно добиться, разбавляя раствор другим растворителем, например спиртовых растворов — водой, эфирных — пентаном и т. д. («высаживание»). Однако вещество при этом обычно получается более грязным, чем при обычной перекристаллизации, и часто вместо кристаллов выпадает масло.

Выделение масла, т. е. переохлажденного расплава, часто наблюдается при перекристаллизации низкоплавких веществ. Для получения кристаллов в таких случаях рекомендуется несколько разбавить раствор и охлаждать его очень медленно. Кристаллизацию можно также вызвать трением масла стеклянной палочкой, растиранием его на шероховатой стеклянной пластинке или часовом стекле с несколькими каплями легколетучего растворителя.

По завершении кристаллизации вещество отделяют от маточного раствора фильтрованием с отсасыванием или центрифугированием. Осадок промывают, отжимают на фильтре и сушат. В случае образования прочных кристаллосольватов удаление остатков растворителя зачастую требует длительного нагревания в вакууме. Чистоту полученного препарата контролируют, измеряя его темпера-

туру плавления, или хроматографическими методами. Недостаточно чистые препараты кристаллизуют повторно, иногда из другого растворителя. Соединения, описанные в литературе, очищают до получения препарата с нужной температурой плавления. Неизвестные вещества кристаллизуют до тех пор, пока не перестанет изменяться их температура плавления.

Из маточного раствора и промывных растворов, отогнав часть растворителя, можно выделить дополнительное количество кристаллов очищаемого вещества, в результате чего можно несколько сократить его потери. Однако полученный таким образом препарат заметно грязнее основной порции кристаллов, и его обычно приходится еще раз перекристаллизовывать.

Перекристаллизация в небольшом количестве (до ~100 мл растворителя) может быть выполнена несколько проще, но работу в этом случае нужно выполнять в вытяжном шкафу. Насыщенный раствор вещества в подходящем растворителе готовят в маленьком стаканчике, пробирке или конической колбочке, нагревая его на песчаной бане или плитке с закрытой спиралью. Растворитель добавляют пипеткой до растворения осадка. На ту же песчаную баню ставят стаканчик, закрытый воронкой с коротким носиком, на дно которого наливают немного растворителя, а в воронку вкладывают смоченный тем же растворителем складчатый фильтр. Жидкость в стаканчике доводят до кипения с тем, чтобы ее пары обогрели воронку и фильтр, и фильтруют в стакан раствор очищаемого вещества (работу надо проводить быстро, иначе весь растворитель просто испарится). По окончании фильтрования стаканчик с раствором снимают с песчаной бани, закрывают часовым стеклом и оставляют на холоде до окончания кристаллизации. Полученные кристаллы отсасывают на «гвоздике» или небольшом фильтре Шотта, промывают и сушат.

1.3.5.5. Возгонка

Некоторые вещества (йод, нафталин, камфора и др.) имеют в твердом состоянии настолько высокую упругость пара, что при нагревании, не плавясь, испаряются, а их пары при охлаждении конденсируются прямо в твердое вещество. В этом случае говорят о *возгонке (сублимации)*. Возгонка проводится как *при атмосферном давлении*, так и *в вакууме*. Выполняют возгонку в специальных приборах — *сублиматорах* (рис. 1.45).

Возгонка применяется для очистки твердого летучего вещества от нелетучих примесей. В сравнении с перекристаллизацией имеет как преимущества, так и недостатки. К ее преимуществам относится простота аппаратуры, возможность работать с малыми количествами вещества, минимальные потери при очистке (выход возгонки может достигать 98–99 %), а также высокая чистота получаемых препаратов, которые не загрязнены остатками растворителей, механическими примесями и т. д. Недостатками являются малая скорость возгонки (что, впрочем, не мешает при работе в микро- и полумикромасштабе), несколько ограниченная

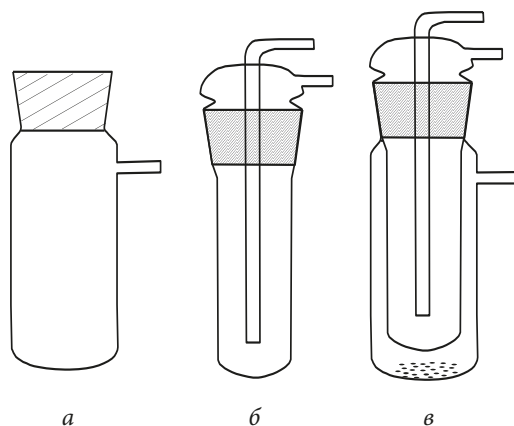


Рис. 1.45. Вакуумный сублиматор: а — колба; б — холодильник; в — установка в сборе

сфера ее применения, а также невозможность разделить таким образом смесь веществ с близкой летучестью.

Точкой возгонки считают температуру, при которой давление пара твердого вещества равно давлению в приборе. При этой температуре кристаллы испаряются не только с поверхности, но и по всему объему, растрескиваются, и разлетающиеся мелкие осколки могут загрязнить сублимат. Поэтому возгонку обычно ведут при более низкой температуре, так чтобы упругость пара вещества оставалась ниже внешнего давления.

В простейшем варианте возгонка малого количества летучего вещества проводится следующим образом. Очищаемое вещество мелко растирают и помещают на часовое стекло или в небольшую фарфоровую чашку. Вещество прикрывают кружком фильтровальной бумаги с проколотыми иглой мелкими отверстиями и накрывают вторым часовым стеклом, выпуклой стороной вверх, или воронкой несколько меньшего диаметра, трубка которой неплотно закрыта ватой. Нижнее стекло (или чашку) осторожно нагревают, а воронку охлаждают с помощью увлажненного фильтра, смачивая его водой по мере высыхания. На верхнем холодном стекле оседают кристаллы вещества (*сублимат*), фильтр предохраняет их от падения обратно, на нижнее стекло.

Скорость возгонки во многом определяется диффузией молекул очищаемого вещества из зоны нагрева к охлаждаемой поверхности. Поэтому вещества, трудно или вообще не возгоняющиеся при атмосферном давлении, часто удается возгонять в вакууме. Во многих случаях для этого достаточно вакуума водоструйного насоса (15–25 мм рт. ст.), однако иногда требуется гораздо более высокое разрежение (до 10^{-3} мм рт. ст.). *Вакуумный сублиматор* (рис. 1.45) представляет собой широкую пробирку (рис. 1.45, а) с отводом для присоединения вакуумного насоса, в которую на шлифе вставлен пальчиковый холодильник (рис. 1.45, б). Воз-

гоняемое вещество, насыпанное на дно пробирки, при нагревании сублимируется на дне и стенках холодильника, откуда его по завершении процесса счищают шпателем.

Для увеличения скорости возгонки поверхность «охлаждающего пальца» должна быть по возможности ближе к нагреваемому веществу, а очищаемый препарат следует тонко измельчить. Ускорить возгонку можно, повышая температуру, но при этом возрастает опасность разложения вещества и образуются, как правило, менее чистые сублиматы.

1.3.5.6. Хроматографические методы разделения и анализа

Хроматография, начало которой было заложено в 1903 г. нашим соотечественником М. С. Цветом, сейчас является основным методом качественного и количественного анализа сложных смесей соединений самого разнообразного происхождения, а также широко применяется для идентификации, очистки и препаративного выделения веществ. Это обуславливается экспрессностью метода (время анализа от 3–5 с до 10–20 мин), малым количеством требуемого образца и высокой чувствительностью (предел обнаружения, в зависимости от применяемого детектора, может составлять от 10^{-6} до 10^{-15} г), а также огромной разрешающей способностью, позволяющей в одном эксперименте разделить смесь из десятков и даже сотен компонентов.

Хроматографический процесс основан на распределении хроматографируемого вещества между двумя несмешивающимися фазами — *неподвижной*, или *стационарной*, и *подвижной*, которая перемещается по отношению к неподвижной фазе. Важной характеристикой этого процесса служит величина *коэффициента распределения* — равновесного отношения концентраций вещества в подвижной и неподвижной фазах. Вещества с различными коэффициентами распределения движутся вдоль неподвижной фазы с разной скоростью, что приводит к их разделению.

По виду подвижной фазы хроматографию подразделяют на два типа: *газовую* (подвижная фаза — газ) и *жидкостную*. Метод газовой хроматографии связан с переводом вещества в паровую фазу, и поэтому его обычно применяют для анализа летучих соединений. Жидкостная хроматография более универсальна и в различных ее вариантах приложима практически к любым объектам, включая белки, полимеры, ионные соединения и т. д., однако не слишком подходит для анализа низкокипящих веществ. Таким образом, эти методы во многом дополняют друг друга.

А. Газовая хроматография

Газовая хроматография включает *газожидкостную* (или *распределительную*) хроматографию (ГЖХ), где неподвижной фазой служит жидкость, закрепленная на твердом носителе или стенках колонки, и *газоадсорбционную* хроматографию

(неподвижная фаза — твердое вещество с развитой поверхностью: активированный уголь, силикагель, графитированная сажа и т. д.). Газоадсорбционная хроматография применяется в основном для разделения смесей газов и низкомолекулярных соединений, а в органической химии наибольшее распространение получил метод ГЖХ.

Несмотря на разнообразие современных приборов для газохроматографического анализа (*газовых хроматографов*), практически все они состоят из стандартного набора блоков. Во время работы прибора подвижная фаза — *газ-носитель* — постоянно проходит через устройство для ввода пробы и хроматографическую колонку, в которой находится неподвижная фаза, нанесенная на твердый носитель или стенки колонки. Колонка помещена в *термостат*, обеспечивающий постоянство температуры анализа или ее воспроизводимое изменение во времени по определенному закону (чаще всего — линейному). Температура колонки подбирается в соответствии с летучестью компонентов разделяемой смеси (обычно на 80–120 °С ниже их температуры кипения). На выходе из колонки расположен детектор, соединенный через усилитель с компьютером, что позволяет регистрировать выходящие из колонки вещества.

Анализируемый образец чаще всего дозируют в хроматограф в виде разбавленного раствора в летучем растворителе, хотя существуют также устройства для дозирования газов (газовые краны, газовые шприцы) и даже твердых веществ. Раствор (0.1–10 мкл) набирают в микрошприц и, проколов иглой резиновое уплотнение узла ввода, впрыскивают в испаритель, нагретый несколько выше температуры термостата. В испарителе проба быстро переходит в газовую фазу, и пары вещества уносятся потоком газа-носителя в разделительную колонку.

Хроматографические колонки бывают двух типов: *насадочные*, представляющие собой трубки с внутренним диаметром 2–5 мм, заполненные так называемой *насадкой* — зернами твердого носителя, на которые нанесена неподвижная фаза, или зернами адсорбента, и *капиллярные* диаметром 0.1–0.5 мм, где неподвижная фаза находится прямо на внутренних стенках капилляра. В качестве неподвижной фазы в ГЖХ используют малолетучие органические жидкости (упругость пара при температуре анализа <1 мм рт. ст.) — силиконовые каучуки, масла, полиэфир, полигликоли и т. п. Твердые носители должны обладать удельной поверхностью в диапазоне 0.5–4 м²/г, но быть инертными и не участвовать непосредственно в процессе разделения. Колонки изготавливают из различных материалов: нержавеющей стали, меди, стекла, тефлона и т. д. Наиболее инертными и потому пригодными для анализа малостабильных веществ являются стеклянные колонки и кварцевые капилляры со специально обработанной поверхностью. Однако они требуют весьма бережного обращения.

Насадочные колонки обычно имеют длину от ~0.5 до 2–3 м и позволяют разделять до нескольких микролитров (мкл) пробы; при этом их эффективность составляет сотни и тысячи теоретических тарелок (ТТ). Капиллярные колонки гораздо тоньше и длиннее (до 50–100 м) насадочных, характеризуются очень вы-

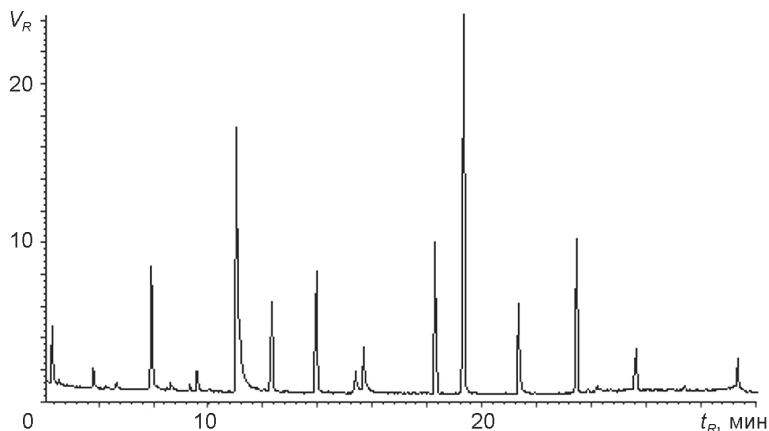


Рис. 1.46. Хроматограмма продуктов взаимодействия 1,1-диметилгидразина с серой (капиллярная колонка с полидиметилсилоксановой неподвижной фазой, режим программирования температуры). Основные компоненты: примесь из растворителя (7.9); $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (11.0); бис(диметиламино)дисульфид (12.3); диметилтрисульфид (14.0); бис(диметиламино)сульфид (18.3); (диметиламино)метилтрисульфид (19.4); диметилтетрасульфид (21.3); бис(диметиламино)трисульфид (23.5)

сокой эффективностью (десятки и даже сотни тысяч ТТ), что обусловило их широчайшее применение для анализа сложных смесей.

Проходя через колонку, пары анализируемой смеси разделяются, в потоке формируются отдельные зоны паров индивидуальных компонентов. На выходе из колонки газовый поток попадает в *детектор*, который регистрирует разделенные вещества. Детектор непрерывно измеряет какое-либо свойство проходящего через него газа (теплопроводность, электропроводность в результате ионизации аналитов и т.д.) и реагирует на изменения, происходящие при разбавлении чистого газа-носителя парами разделенных веществ.

Сигнал детектора усиливается и регистрируется. Запись сигнала во времени называется *хроматограммой* (рис. 1.46). Обычно хроматограмма представляет ряд пиков, возвышающихся над нулевой (базовой) линией. Площадь пика пропорциональна количеству попавшего в детектор вещества, а время появления этого пика на хроматограмме является важной характеристикой анализируемого соединения. Для ее описания пользуются такими параметрами, как *время удерживания* t_R — время от момента ввода пробы до момента регистрации вершины пика, и *объем удерживания* V_R — объем газа-носителя, необходимый для переноса вещества от начала колонки до выхода из нее. При постоянной объемной скорости газа-носителя F объем удерживания $V_R = F \cdot t_R$.

Для данного вещества при заданной температуре колонки и скорости газа-носителя величины t_R и V_R являются постоянными только на одном и том же приборе с фиксированной колонкой при ее постоянной температуре и скорости

газа-носителя. Для превращения непосредственно измеряемых времен удерживания в межлабораторные инварианты, которые уже можно считать эквивалентами других свойств органических соединений (температур кипения и плавления, показателя преломления), необходима их дополнительная обработка (расчет *индексов удерживания*).

Для идентификации соединений, присутствие которых ожидается в анализируемой смеси, в тождественных условиях хроматографируют эту смесь и заведомое вещество, затем сравнивают параметры удерживания. Отрицательный результат — их несовпадение — является однозначным, положительный — требует дальнейшего подтверждения, поскольку возможно случайное наложение пиков разных веществ. Поэтому идентификацию считают надежной лишь при совпадении параметров удерживания неизвестного вещества и заведомого стандарта не менее чем на двух колонках с фазами различной полярности и при разных температурах. В сомнительных случаях заведомое вещество добавляют прямо к небольшой части анализируемой смеси. «Раздвоение» пика на хроматограмме четко указывает на различие взятого стандарта и компонента смеси. Аналогичные критерии применяют для идентификации по относительным параметрам удерживания, а также для определения степени чистоты вещества. Вещество считают индивидуальным (хроматографически чистым) только в том случае, если при хроматографировании на нескольких неподвижных фазах различной полярности все хроматограммы содержат только по одному пику.

Для количественной оценки хроматограммы в первом приближении можно использовать соотношение площадей пиков разных компонентов. Однако чувствительность детектора к разным соединениям может существенно различаться, поэтому для повышения точности анализа необходимо вначале провести калибровку прибора по смесям известного состава.

Таким образом, основной областью применения газовой хроматографии является качественный и количественный анализ сложных смесей органических веществ. Кроме этого, она иногда используется и для препаративного разделения таких смесей. В препаративных газовых хроматографах используют насадочные колонки большого диаметра (5–15 мм и даже больше), что позволяет разделять за один ввод до нескольких миллилитров пробы. Однако эффективность широких препаративных колонок заметно ниже, чем узких аналитических, и поэтому они обычно гораздо длиннее (6–10 м и более). Для регистрации хроматограммы при препаративном разделении используют неразрушающие детекторы (катарометр) или же отводят в детектор только небольшую часть (1–2 %) газового потока. Вещества, выходящие из колонки с потоком газа-носителя, конденсируют в специальных охлаждаемых ловушках.

К недостаткам метода относятся его дороговизна, большой «проскок» паров компонентов через ловушки — редко удается собрать более 50–70 % введенного в колонку вещества, а также возможное загрязнение препаратов выдуваемой из колонки неподвижной фазой.

Б. Жидкостная хроматография

Известно довольно много разновидностей жидкостной хроматографии, различающихся по типу происходящих при хроматографировании процессов: адсорбционная, распределительная, ионообменная и т.д. В органической химии наибольшее распространение получила *адсорбционная жидкостная хроматография*, где неподвижной фазой служит твердый адсорбент: силикагель, оксид алюминия, реже активированный уголь, мел, или мелкодисперсная целлюлоза. Разделение смесей здесь происходит вследствие различного сродства их компонентов к используемому адсорбенту.

Наиболее универсальной стационарной фазой в адсорбционной хроматографии является силикагель (кieselгyp, $\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) — поликонденсат ортокремниевой кислоты, активными центрами сорбции которого являются гидроксильные группы. Второй по значению адсорбент — оксид алюминия (Al_2O_3). Силикагель и оксид алюминия являются полярными гидрофильными сорбентами, легко поглощающими воду. Однако по мере адсорбции воды их склонность к сорбции других, менее полярных, соединений уменьшается, и активность неподвижной фазы падает. Поэтому в зависимости от количества воды для оксида алюминия и силикагеля установлено несколько степеней активности (*активность по Брокману*) — от I степени (наиболее активная, 0 % воды) до III (для силикагеля) или V (для Al_2O_3), соответствующих содержанию 13–15 % воды. Кроме этого, оксид алюминия делят на кислый, нейтральный и щелочной.

Сорбция органических соединений полярными адсорбентами определяется полярностью молекул, а также их размерами и поляризуемостью и увеличивается в следующем ряду: углеводороды < галогенопроизводные < простые эфиры < третичные амины, нитросоединения < сложные эфиры < кетоны, альдегиды < первичные амины < амиды кислот < спирты < карбоновые кислоты. При хроматографировании молекулы анализируемых соединений конкурируют за место на поверхности сорбента с молекулами подвижной фазы. Поэтому из малополярного растворителя вещество адсорбируется лучше, чем из полярного. В то же время адсорбированное соединение можно с поверхности сорбента заменить более полярным растворителем. По своей способности вытеснять с полярного адсорбента адсорбированные вещества (*элюировать их*) обычные органические растворители можно расположить в так называемый *элюотропный ряд*, напоминающий приведенный выше ряд сорбции соединений различных классов полярными адсорбентами. А именно (в порядке возрастания *элюирующей способности*): петролейный эфир (пентан, гексан, гептан) — циклогексан — четыреххлористый углерод — бензол — хлороформ — диэтиловый эфир — тетрагидрофуран — этилацетат—ацетон — бутанол — этанол — метанол — вода — уксусная кислота.

Обычно жидкостная хроматография используется в двух вариантах: *тонкослойной хроматографии* (ТСХ), где неподвижная фаза наносится тонким слоем на твердую подложку, а подвижная фаза перемещается действием капиллярных сил, и *колоночной хроматографии*, где неподвижная фаза помещается в трубку (ко-

лонку), а подвижная течет сквозь нее под действием силы тяжести или внешнего давления. ТСХ — это преимущественно аналитический метод, применяемый для качественного анализа сложных смесей, идентификации и оценки чистоты отдельных соединений. Колоночная хроматография используется, как правило, для препаративных разделений.

В ТСХ используют адсорбенты с малым размером зерна (3–20 мкм, 5–25 мкм). Стационарную фазу наносят тонким слоем (около 0.25 мм для аналитических разделений и до 3 мм — для препаративных) на стеклянную или пластмассовую пластинку 50×200 , 200×200 мм, причем слой адсорбента может быть как незакрепленным, так и закрепленным. С незакрепленным слоем обычно работают на матовых стеклянных пластинках, толщину слоя задают шаблоном. Закрепленный слой получают, добавляя к адсорбенту до 10–12 % связующего вещества — гипса, крахмала и т. д. В этом случае слой неподвижной фазы наносят из суспензии в воде или органических растворителях, а затем высушивают до нужной степени активности.

Широкое распространение в ТСХ получили пластинки промышленного производства из алюминиевой фольги, на которой закреплен слой силикагеля или оксида алюминия.

Исследуемые вещества в виде 1–10 % растворов в легко летучих растворителях наносят с помощью тонких капилляров на пластинку на расстоянии 5–10 мм от ее нижнего края. Диаметр пятна составляет 1–3 мм. После испарения растворителя пластинку помещают в камеру с подвижной фазой так, чтобы пятна нанесенных веществ были выше уровня растворителя. Когда подвижная фаза под действием капиллярных сил пройдет большую часть пластинки, ее вынимают из камеры, отмечают положение фронта растворителя карандашом или каким-либо острым предметом и высушивают.

Разделяемые вещества располагаются на пластинке в виде отдельных пятен (рис. 1.47). Если они бесцветны, то пластинку необходимо проявить. Чаще всего для обнаружения бесцветных веществ используют стационарные фазы с добавками, флуоресцирующими в УФ-свете. В этом случае при облучении пластинки УФ-светом вещества, поглощающие в УФ области, гасят флуоресценцию индикатора и проявляются в виде темных пятен, которые отмечают на пластинке прямо под УФ-лампой. Используют также проявление в парах йода (для этого высушенную пластинку помещают в камеру с несколькими кристалликами йода) или обработку пластинки различными специфическими реагентами. Современный вариант обработки информации в методе ТСХ включает сканирова-

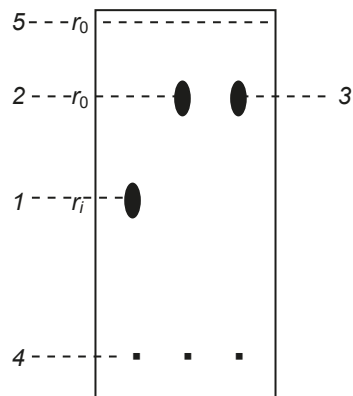


Рис. 1.47. Хроматограмма веществ: 1 и 3 — свидетели; 2 — исследуемое вещество; 4 — стартовая линия; 5 — фронт растворителя

ние пластинок в проходящем или отраженном свете с заданной длиной волны с определением оптических плотностей пятен (*денситометрирование*) и последующим компьютерным представлением. Это позволяет получить хроматограммы, визуально аналогичные регистрируемым в газовой хроматографии.

Оптимальные условия разделения (доза, адсорбент, подвижная фаза) обычно оценивают в предварительных опытах, стараясь добиться более равномерного распределения компонентов смеси по всей длине пластинки. При малой величине пробы пятна на хроматограмме едва видны и можно не заметить минорные компоненты смеси. Слишком большой объем пробы тоже нежелателен, так как приводит к перегрузке пластинки. При этом разделение ухудшается, у пятен появляются «хвосты». Варьирование адсорбента обычно ограничено силикагелем и оксидом алюминия и затруднений не вызывает. Полярность подвижной фазы должна примерно соответствовать полярности разделяемых веществ. Подбор элюента для смесей неизвестной природы начинают с середины элюотропного ряда (бензол, хлороформ), а затем, в зависимости от полученных результатов, переходят к растворителям большей или меньшей полярности. Часто используют смеси растворителей, например бензол–этилацетат, бензол–циклогексан. Тогда полярностью элюента управляют, меняя соотношение компонентов.

Эффективность пластинок для ТСХ не превышает нескольких сотен ТТ. Для ее повышения в современной *высокоэффективной тонкослойной хроматографии* (ВЭТСХ) используют сорбенты, максимально однородные по размерам частиц, форма которых должна быть как можно больше приближена к сферической.

Основной характеристикой вещества в ТСХ, определяющей его подвижность, является величина R_f (*ratio of fronts*), вычисляемая из соотношения

$$R_f = r_i / r_0,$$

где r_i — расстояния от линии старта до центра пятна, а r_0 — расстояние от линии старта до фронта растворителя. Величина R_f играет в тонкослойной хроматографии ту же роль, что и время удерживания или удерживаемый объем в газовой хроматографии. Она сильно зависит от природы адсорбента и подвижной фазы. Кроме того, на нее влияют степень насыщения камеры парами подвижной фазы, толщина слоя адсорбента, количество нанесенного на старт вещества и целый ряд параметров, трудно поддающихся учету. В связи с этим при идентификации компонентов смеси по заведомым стандартам и смеси, и вещества («свидетели») рекомендуется наносить на одну и ту же пластинку. Для получения воспроизводимых значений R_f , например для сравнения с литературными данными, воздух в хроматографической камере должен быть насыщен парами элюента. Поэтому подвижную фазу заливают в камеру заранее и закрывают ее хорошо притертой крышкой, а для ускорения наступления равновесия стенки камеры обкладывают полосками фильтровальной бумаги.

В аналитическом варианте ТСХ количество разделяемой смеси не превышает нескольких миллиграммов. Однако ТСХ пригодна и для препаративного разде-

ления, правда, сравнительно небольших количеств (до 100–150 мг) сложных смесей. В этом случае используют пластинки с толстым слоем неподвижной фазы (2–3 мм). Раствор разделяемой смеси наносят на линию старта по всей ширине пластинки пипеткой или медицинским шприцем. После проведения разделения определяют границы зон отдельных веществ (по окраске или под УФ-лампой), осторожно счищают их с пластинки вместе с неподвижной фазой в различные стаканчики, а затем экстрагируют с адсорбента летучим полярным растворителем (эфиром, этилацетатом, метанолом и т. д.). Условия препаративного разделения предварительно подбирают в аналитическом варианте, однако следует учитывать, что в препаративной ТСХ пластинка обычно перегружена, и разделение несколько ухудшается.

Основным методом препаративного хроматографического разделения является колоночная хроматография. Колонки представляют собой стеклянные трубки с впаянной пористой стеклянной пластиной и краном на конце (рис. 1.48). При отсутствии пористой пластины в нижнюю часть колонки помещают тампон из обычной, а лучше — стеклянной ваты. Колонку заполняют адсорбентом (силикагелем, окисью алюминия) с размером зерен 40–100 или 100–160 мкм, т. е. более крупным, чем в ТСХ. Количество неподвижной фазы и, следовательно, размер колонки зависят от сложности разделяемой смеси; в среднем на 1 г образца берут 30–100 г адсорбента. Условия разделения предварительно подбирают методом ТСХ, однако нужно помнить, что эффективность колонки, как правило, заметно ниже, чем пластинки.

Колонку закрепляют строго вертикально, насыпают поверх тампона 1–2 см чистого сухого песка, выравнивают его поверхность, слегка постукивая по колонке, а затем заполняют ее неподвижной фазой. Для этого обычно используют суспензию адсорбента в неполярном растворителе, например петролейном эфире, или в том растворителе, который будет использоваться для разделения (для «проявления» колонки). Суспензию вносят в колонку небольшими частями, постоянно уплотняя содержимое постукиванием по колонке, причем над поверхностью адсорбента всегда должен оставаться слой растворителя. В другом варианте колонку закрывают снизу, заливают туда подходящий растворитель и понемногу засыпают необходимое количество сухого адсорбента, также уплотняя каждую порцию. Наконец, при «сухом» способе пустую колонку заполняют сухим адсорбентом, всё время уплотняя его легким постукиванием или с помощью вибратора, и лишь затем заливают подвижную фазу. Поверхность сорбента выравнивают и засыпают сверху 1–3 см так называемого *предадсорбционного* слоя — песка или диатомитовой земли.

Подлежащую разделению смесь взвешивают и растворяют в минимальном объеме малополярного растворителя (не более полярного, чем тот, который используется для разделения). Уровень растворителя в колонке опускают практически до поверхности предадсорбционного слоя и пипеткой переносят приготовленный раствор в колонку. Снова выпускают из колонки часть растворителя

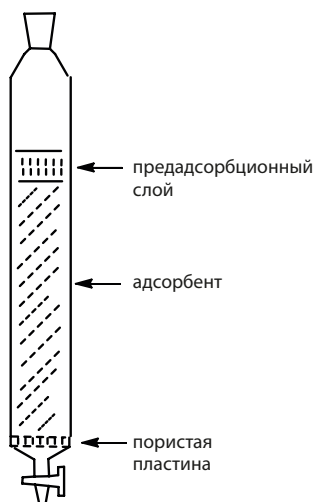


Рис. 1.48. Колонка для колоночной хроматографии

так, чтобы показалась поверхность преадасорбционного слоя, и осторожно заполняют колонку «рабочим» растворителем. Если образец плохо растворяется в малополярных растворителях, его растворяют в легколетучем полярном растворителе, добавляют к раствору небольшое количество адсорбента, целита или диатомитовой земли и осторожно упаривают растворитель, а носитель с веществом засыпают в колонку. Подвижную фазу обычно подают в колонку с помощью закрытой пробкой капельной воронки или же пользуются колонками с резервуаром для растворителя. Вытекающий из колонки элюат собирают порциями в пробирки или колбы, контролируя состав фракций с помощью ТСХ или иными методами. Фракции, содержащие одно и то же вещество, объединяют, растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток

перегоняют или перекристаллизовывают. Суммарная масса разделенных компонентов не должна существенно отличаться от массы исходной смеси.

Разделение сложной смеси на колонке может занять несколько часов. Чтобы его ускорить, увеличивают давление растворителя и, следовательно, скорость его движения по колонке. Для этого резервуар с растворителем поднимают по возможности выше, соединяя его с колонкой длинной стеклянной или пластиковой трубкой. Кроме того, часто в процессе разделения постепенно увеличивают полярность элюента, добавляя в него всё больше полярного растворителя. Это ускоряет выход из колонки полярных соединений и позволяет в разумное время разделять смеси сильно различающихся по сродству к адсорбенту компонентов.

Как уже отмечалось, эффективность колоночной хроматографии заметно ниже, чем ТСХ. Ее можно повысить при разделении смесей на сухих колонках, что несколько напоминает препаративную ТСХ. Для этого колонку заполняют сухим способом, разделяемую смесь наносят на адсорбент, укладывают его сверху и закрывают слоем сухого песка, а затем пропускают в колонку растворитель только до тех пор, пока он не дойдет до ее нижнего конца. После этого столб сорбента осторожно выталкивают из колонки, проявляют отдельные зоны под УФ-лампой, делят соответственно этому столб на части и экстрагируют разделенные компоненты полярным растворителем. В качестве колонки можно использовать трубки из тонкой нейлоновой пленки, прозрачной для УФ-света. В этом случае после проявления под УФ-лампой колонку просто аккуратно режут по меткам острым ножом.

Эффективность разделения на колонке растет с уменьшением диаметра зерен сорбента. Однако еще быстрее увеличивается ее сопротивление потоку раство-

рителя, который приходится с большим усилием «продавливать» через колонку. Поэтому *высокоэффективная колоночная жидкостная хроматография* (ВЭЖХ) является жидкостной хроматографией высокого давления и реализуется на довольно сложной аппаратуре. Для нагнетания подвижной жидкой фазы в колонки, заполненные очень мелкими (1–5 мкм) частицами, применяются насосы с давлением в сотни атмосфер. На выходе из колонки вещества регистрируются специальными детекторами по изменению показателя преломления, по поглощению УФ-света, флуоресценции элюата и т. д. Запись сигнала детектора во времени дает хроматограмму, вполне аналогичную тем, что получаются в газовой хроматографии. Характеристикой подвижности вещества здесь является его объем удерживания (объем растворителя), необходимый для переноса вещества через колонку. ВЭЖХ используется как в аналитических, так и препаративных целях.

1.4. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Идентификация и характеристика чистоты органического соединения требуют определения его физических констант, важнейшими из которых являются температуры плавления и кипения, плотность, показатель преломления, а также его спектральных характеристик (ИК-, УФ- и масс-спектры и спектры ЯМР). Особенно большое значение спектральные данные имеют для установления строения неизвестных соединений.

1.4.1. Физические константы органического соединения

1.4.1.1. Температура плавления

Температура плавления вещества — это температура, при которой одновременно находятся в состоянии равновесия его жидкая и твердая фазы. Эта температура нечувствительна к обычным изменениям атмосферного давления и является удобной характеристикой индивидуальности и чистоты исследуемого вещества.

Температуру плавления кристаллических веществ обычно определяют под микроскопом на нагреваемом электричеством предметном столике (*столик Кофлера*), в боковое отверстие которого помещен термометр. Этот метод позволяет точно измерить температуру плавления при наличии буквально 1–2 кристалликов образца.

Обычно плавление вещества происходит в некотором диапазоне температур: вначале идет размягчение и смокание вещества (этот момент считают началом плавления), потом появляется жидкая фаза и, наконец, плавится весь образец без остатка. При характеристике препарата указывают моменты начала и конца процесса плавления. Например: т. пл. 102–103.5 °С. Чистые вещества плавятся в узком

температурном интервале (0.5–1 °C), точность определения границ которого указанным методом составляет ~0.5 °C. Температуру плавления нужно определять не менее 2 раз до получения сходящихся результатов.

Загрязнения в веществе приводят к увеличению интервала температуры плавления и к ее резкому понижению. Поэтому при очистке вещества, например перекристаллизацией, обычно наблюдают повышение температуры плавления и уменьшение ее интервала. Очистку прекращают, если после очередной перекристаллизации температура плавления больше не меняется. На свойстве примесей понижать температуру плавления основан один из приемов идентификации кристаллических веществ — так называемая *проба смешанного плавления*.

Совпадение температур плавления исследуемого и неизвестного веществ еще не является достаточным доказательством их идентичности — ведь при сравнительно узком диапазоне температур плавления органических веществ одну и ту же температуру плавления могут иметь сотни соединений. Поэтому для установления идентичности двух веществ с одинаковой температурой плавления их тщательно смешивают, растирая примерно равные количества этих веществ, а затем определяют температуру плавления смеси. Если вещества разные, то они являются примесями по отношению друг к другу, и температура плавления смеси, как правило, ниже, чем исходных веществ, наблюдается ее *депрессия*. Если же температура плавления смеси остается неизменной, то делают вывод об идентичности веществ. Правда, изоморфные вещества, даже разные по химическому составу, тоже не обнаруживают депрессии температуры плавления. Поэтому сейчас проба смешанного плавления обычно является лишь первым шагом к доказательству идентичности двух веществ, которая затем подтверждается спектральными и (или) хроматографическими методами.

Некоторые органические вещества при нагревании изменяются: теряют кристаллизационную воду или иной растворитель, претерпевают изомеризацию или разложение. Такие вещества, как правило, не имеют резкой температуры плавления, а температура их разложения зависит от скорости нагревания. Плавление с разложением обычно сопровождается изменением окраски, выделением газов и т. д.

Измерение температуры, в том числе и температуры плавления, часто требует внесения в показания термометра поправки на выступающий столбик ртути. Это связано с тем, что термометр калиброван и истинные значения температуры заметны лишь при полном погружении в нагретую жидкость. Обычно же часть его выступает из прибора, находится в более холодном воздухе, и поэтому ртуть в ней расширена меньше, чем в шарике термометра. В результате показания термометра оказываются ниже истинной температуры. При температурах до 100 °C ошибка, в общем, незначительна, но с ростом температуры резко увеличивается и может достигать до 5–6 °C при 200 °C и даже до 12–15 °C при 300 °C.

Для исправления ошибки к показаниям термометра t_n прибавляют поправку на выступающий столбик ртути Δt , которая вычисляется по формуле

$$\Delta t = Kl(t_n - t_{cp}),$$

где K — коэффициент кажущегося объемного расширения ртути в стекле (для термометрических стекол $K = (1.6 - 1.7)10^{-4}$); l — длина выступающего из прибора столбика ртути, град.; t_n — наблюдаемая температура; t_{cp} — средняя температура выступающего столбика ртути, определяемая другим термометром на середине выступающего столбика ртути (обычно она лишь немного отличается от комнатной температуры).

Истинная (исправленная) температура плавления (или кипения) $t_{и} = t_n + \Delta t$ обозначается с указанием в скобках (испр.), например: 313°C (испр.). При работе с укороченными термометрами Аншютца поправка на выступающий столбик ртути не нужна.

1.4.1.2. Температура кипения

Температуру кипения чаще всего определяют при перегонке вещества в процессе его очистки. Для получения более точных данных используют *эбуллиометры*, в которых жидкость нагревается до кипения с обратным холодильником и измеряется температура паров. Однако для работы с ними требуется хотя бы несколько миллилитров вещества.

Для измерения температуры кипения в полумикромасштабе можно воспользоваться методом *Сиволобова*, суть которого заключается в следующем. Каплю исследуемой жидкости помещают в запаянную с одного конца тонкостенную стеклянную трубку (диаметр 3–5 мм), опускают в нее запаянный с верхнего конца капилляр, прикрепляют резинкой к термометру и погружают в прибор для определения температуры плавления. При нагревании из капилляра начинают выделяться пузырьки воздуха. Температурой кипения считают ту, при которой из капилляра начнет выходить быстрая, непрерывная цепочка пузырьков, или же момент, когда при охлаждении прибора эта цепочка прервется и жидкость начнет всасываться в капилляр (часто это лучше заметно). Поскольку температура кипения зависит от внешнего давления, всегда указывают атмосферное давление, при котором ее измеряли, например: т. кип. 78.4°C (765.5 мм рт. ст.). Отсутствие цифры в скобках, как правило, означает, что температура кипения имеет нормальное атмосферное давление (760 мм рт. ст.)

В отличие от температуры плавления, температура кипения вещества весьма малочувствительна к наличию небольшого количества загрязнений, а примесь вещества с той же самой температурой кипения при отсутствии специфических взаимодействий ее вообще не меняет.

1.4.1.3. Плотность

Плотность жидкости определяют измерением массы известного объема жидкости в *пикнометрах* различных конструкций или же с помощью *ареометров* (рис. 1.49).

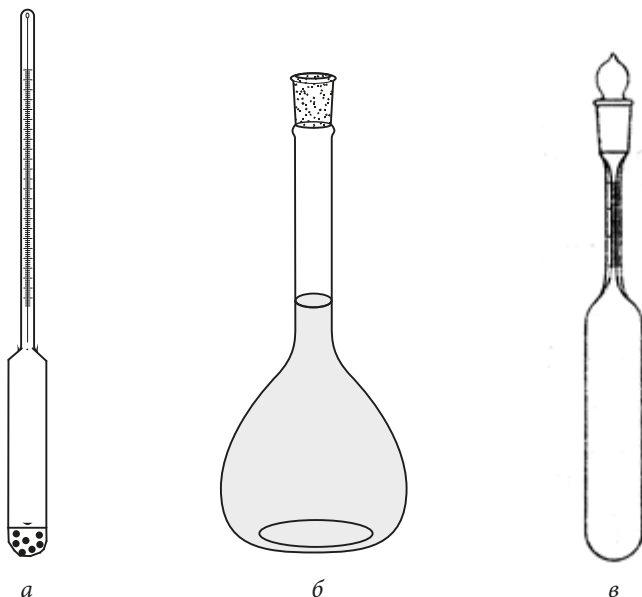


Рис. 1.49. Приборы для определения плотности жидкости:
а — ареометр; б — пикнометр; в — пикнометр Бирона

Обычно пользуются пикнометрами емкостью 1–10 мл. Чистый и сухой пикнометр взвешивают на аналитических весах, заполняют его исследуемой жидкостью и термостатируют 20–30 мин при $20 \pm 0.03^\circ\text{C}$, поскольку плотность жидкостей сильно зависит от температуры (с повышением температуры на 1°C плотность органических жидкостей уменьшается обычно на $(8\text{--}12) \cdot 10^{-4} \text{ г/см}^3$). Уровень жидкости в пикнометре доводят до метки пипеткой или полоской фильтровальной бумаги. Пикнометр вынимают из термостата, вытирают с него воду, сушат и взвешивают. Плотность вещества по отношению к плотности воды при 20°C рассчитывают по формуле

$$D_{20}^{20} = \frac{M - M_0}{V},$$

где M и M_0 — масса пикнометра с веществом и пустого пикнометра соответственно; V — так называемое *водное число* пикнометра, равное массе воды в объеме пикнометра при 20°C . От D_{20}^{20} можно перейти к обычно используемой величине d_4^{20} — плотности вещества по отношению к плотности воды при 4°C :

$$d_4^{20} = 0.99811 \times D_{20}^{20} - 0.00012.$$

Точность определения плотности зависит от объема пикнометра, погрешностей взвешивания и термостатирования и обычно составляет несколько единиц четвертого знака. Плотность смеси веществ является, как правило, линейной функцией концентрации компонентов, поэтому измерение плотности позволяет быстро и довольно точно определять концентрацию двойных смесей и растворов, например водных растворов спирта, кислот, щелочей (хотя в этих случаях могут наблюдаться заметные отклонения от строгой линейности). В то же время, поскольку значения плотности подавляющего большинства органических жидкостей (за исключением галогенпроизводных) лежат в довольно узком интервале (0.8–1.1 г/см³), плотность образца малочувствительна к небольшому количеству примесей.

1.4.1.4. Показатель преломления

Луч монохроматического света при прохождении через границу воздуха и жидкости (рис. 1.50) отклоняется согласно закону Снеллиуса:

$$\frac{\sin \alpha}{\sin \beta} = \frac{C_{\text{в}}}{C_{\text{ж}}} = n.$$

Отношение синусов углов падения (α) и преломления (β) луча равно отношению скоростей света в воздухе ($C_{\text{в}}$) и в рассматриваемой жидкости ($C_{\text{ж}}$). Это *показатель лучепреломления* этой жидкости (n). Значение показателя преломления вещества сильно зависит от температуры (для большинства органических жидкостей с ростом температуры на 1 °C оно падает на $(4\text{--}6) \cdot 10^{-4}$) и длины волны света (явление *дисперсии*). Обычно измеряют значение показателя преломления для желтой линии натриевого пламени (линия $D = 589.3$ нм). Температуру и длину волны при измерении показателя преломления фиксируют и указывают при значении показателя соответственно верхним и нижним индексами, например n_D^{20} .

Показатели преломления определяют с помощью рефрактометров. Наиболее распространенные в лаборатории рефрактометры типа Аббе требуют для измерения показателя преломления 1–2 капли жидкости и обеспечивают при необходимом термостатировании точность измерения не менее $2 \cdot 10^{-4}$.

Показатель преломления большинства органических жидкостей лежит в диапазоне 1.35–1.65. Его величину можно использовать для идентификации жидких веществ, оценки их чистоты, определения состава бинар-

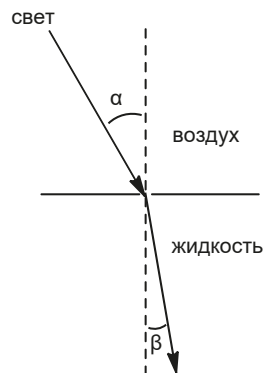


Рис. 1.50. Преломление света на границе воздух — жидкость

ных смесей (концентрации растворов). Как и плотность, показатель преломления обычно является линейной функцией состава смеси, поэтому его величина мало чувствительна к наличию небольших примесей, особенно имеющих близкий показатель преломления.

1.4.1.5. Хроматографические характеристики

Хроматографические характеристики индивидуальных органических веществ и компонентов сложных смесей — величины R_f , времена и объемы удерживания — широко используются в современной органической химии для идентификации соединений. Однако стоит еще раз подчеркнуть, что идентификация соединений по величинам абсолютных параметров удерживания требует полной тождественности условий хроматографирования исследуемого образца и заведомых препаратов, высокой воспроизводимости и стабильности работы хроматографов. Поэтому более предпочтительным в качественном хроматографическом анализе представляется использование относительных параметров, компенсирующих некоторые источники ошибок.

Существенно, что несовпадение хроматографических параметров удерживания, измеряемых с использованием высокоэффективных капиллярных колонок, является более значимым критерием различий веществ, чем отличия в их температурах плавления, плотностях и т. д. (последние могут быть вызваны примесями в исследуемых образцах).

1.4.2. Спектроскопические методы идентификации

Особенности современной органической химии во многом определяют спектроскопические методы установления строения, идентификации соединений, анализа смесей, которые основаны на исследовании взаимодействия образца с электромагнитным излучением или потоком заряженных частиц. Речь, прежде всего, идет об *абсорбционной спектроскопии*, где информация извлекается из зависимости поглощения веществом потока излучения от энергии этого излучения, определяющейся его длиной волны или частотой. По используемому диапазону длин волн различают *инфракрасную спектроскопию* (ИК) и *спектроскопию в ультрафиолетовой (УФ) и видимой области (электронную спектроскопию)*. Как разновидность абсорбционной спектроскопии можно рассматривать *спектроскопию ядерного магнитного резонанса* (ЯМР), исследующую закономерности резонансного поглощения электромагнитных волн радиодиапазона веществом, находящимся в сильном магнитном поле.

Перечисленные методы относятся к *недеструктивным* — получение информации об образце не требует его разрушения. На несколько иных принципах основан метод масс-спектрометрии, где молекулы вещества ионизируются пучком высокоэнергетических электронов или фотонов и исследуются закономерности

распада образующихся заряженных частиц. Получаемое при этом распределение ионов по их массам называется *масс-спектром*. Разрушение образца в процессе исследования не представляет серьезной проблемы, поскольку для регистрации масс-спектра достаточно буквально следовых количеств (10^{-6} – 10^{-12} г) вещества.

1.4.2.1. Инфракрасная спектроскопия

ИК-спектры описывают поглощение веществом электромагнитного излучения с длиной волны от 2,5 до ~25 мкм (длинноволновая граница во многом определяется характеристиками используемого прибора). Ось абсцисс ИК-спектра (рис. 1.51) линейно градуируется обычно не в длинах волн, а в волновых числах ν (см^{-1}), которые пропорциональны частоте ν (Гц) и, следовательно, энергии E излучения:

$$\nu = \nu/c = \frac{E}{hc},$$

где c — скорость света, $\text{см}/\text{с}$, а h — постоянная Планка.

Волновое число также связано с длиной волны излучения и показывает, сколько волн укладывается на 1 см. Таким образом, ИК-спектр заключен в границы от 4000 до ~400 см^{-1} . По оси ординат обычно откладывают проценты пропускания: $\%T = I/I_0 \cdot 100\%$, где I_0 и I — интенсивности падающего на вещество и прошедшего через него излучения соответственно.

Поглощение веществом ИК-излучения приводит к возбуждению различных колебаний молекул этого вещества. Поэтому ИК-спектроскопия является одной из разновидностей *колебательной спектроскопии*. Для молекулы, состоящей из n атомов, имеется $3n$ степеней свободы их смещений. Из них три степени свободы относятся к поступательному и три (для линейных молекул — две) — к вращательному движению молекулы как целого. Оставшиеся $3n - 6$ (для линейных молекул $3n - 5$) степеней свободы приходятся на колебания молекулы, называемые *нормальными колебаниями*.

На нормальные колебания, как вектор на проекции, может быть разложена любая деформация молекулы. Энергия нормальных колебаний квантована, т. е. каждому из них отвечает набор энергетических уровней, характеризующихся различными значениями колебательного квантового числа ν . При поглощении молекулой кванта подходящей энергии (равной разности энергий соседних колебательных уровней) происходит возбуждение нормального колебания, переход молекулы из основного колебательного состояния ($\nu = 0$) в первое возбужденное ($\nu = 1$), а в ИК-спектре при соответствующей частоте наблюдается *полоса поглощения* (рис. 1.51).

Однако помимо колебаний, каждая молекула может участвовать в различных вращательных движениях, энергия которых также квантована. Поэтому каждый колебательный уровень, начиная с основного (нулевого), расщепляется

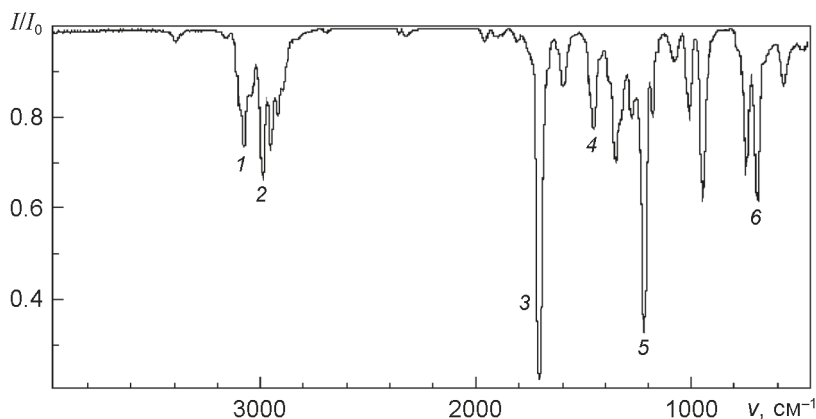


Рис. 1.51. ИК-спектр пропиофенона (тонкая пленка). Области спектра:

- 1 — валентные колебания связей $C(sp^2)-H$ ($\sim 3100\text{ см}^{-1}$);
- 2 — валентные колебания связей $C(sp^3)-H$ ($\sim 3000\text{ см}^{-1}$);
- 3 — валентные колебания связей $C=O$ ($\sim 1700\text{ см}^{-1}$);
- 4 — валентные колебания связей $C(ar.)-C(ar.)$ ($\sim 1600\text{ см}^{-1}$);
- 5 — деформационные колебания групп CH_2 ($\sim 1100\text{ см}^{-1}$);
- 6 — деформационные колебания связей $C(ar.)-C(ar.)$ ($\sim 700\text{ см}^{-1}$).

на ряд близко расположенных вращательных подуровней, и одному колебательному переходу в реальности соответствует большое число переходов между различными колебательными подуровнями основного и возбужденного состояния. В силу ограниченной разрешающей способности ИК-спектрометра и некоторого разброса энергий молекул в конденсированной фазе (соударения, межмолекулярные взаимодействия) близко расположенные линии этих переходов сливаются, образуя полосы шириной в десятки, а то и сотни сантиметров в минус первой степени (см^{-1}).

Основными характеристиками полосы поглощения являются ее положение, т.е. частота максимума поглощения (или минимума пропускания), и интенсивность этого максимума. Каждому нормальному колебанию должна отвечать своя полоса, интенсивность которой определяется правилами отбора. Согласно этим правилам, полосы в ИК-спектре наблюдаются лишь для тех нормальных колебаний, при которых происходит изменение дипольного момента молекулы. Поэтому симметричные колебания многих молекул в ИК-спектрах, как правило, не проявляются вообще (неактивны) или имеют невысокую интенсивность.

В любом нормальном колебании участвуют все атомы и связи молекулы. Поэтому каждая полоса, а тем более весь ИК-спектр, являются очень индивидуальной характеристикой вещества, и ИК-спектр может быть использован для отождествления препарата с очень высокой надежностью. С другой стороны, анализ формы нормальных колебаний показывает, что зачастую они ограничены колебаниями всего одной связи или сравнительно небольшой группировки, причем ча-

стота этих колебаний практически не зависит от строения остальной части молекулы. Это, прежде всего, относится к колебаниям несопряженных кратных связей ($C=C$, $C=O$, $C\equiv C$) и функциональных групп ($-CO_2-$, $-NO_2$, $-SO_2-$), в значительной мере справедливо для колебаний группировок со связями $X-H$ ($O-H$, $N-H$, CH_3 , CH_2 , CH), а также многих сопряженных систем (например, бензольного ядра) как целого. Иными словами, для всех тех случаев, когда вовлеченные в колебания связи резко отличаются от окружающих их связей $C-C$ скелета молекулы. Тогда говорят о *характеристических колебаниях* группировок и связей, которым в ИК-спектрах отвечают *характеристические полосы* поглощения в довольно узком диапазоне частот (*характеристические частоты*).

Существование характеристических колебаний и характеристических частот является основой наиболее распространенного в органической химии эмпирического подхода к трактовке ИК-спектров, который связывает наличие в молекуле исследуемого вещества определенных группировок и (или) связей с присутствием в ИК-спектре соответствующих характеристических полос. В рамках этого подхода все колебания разбивают на *валентные* (ν), при которых происходят, в основном, изменения длин связей, и *деформационные* (δ), сопровождающиеся, главным образом, изменением валентных и двухгранных углов. Для одной и той же группировки частоты валентных колебаний всегда выше, чем деформационных.

Весь диапазон частот ИК-спектра целесообразно разделить на несколько областей. Наибольшее значение для структурного анализа имеет высокочастотный участок спектра ($\nu > 1500\text{ см}^{-1}$), где между 4000 и 2600 см^{-1} располагаются полосы валентных колебаний связей $X-H$ ($O-H$, $N-H$, $C-H$), далее — тройных ($C\equiv C$, $C\equiv N$, $2100\text{--}2300\text{ см}^{-1}$) и двойных ($C=C$, $C=N$, $C=O$, $\nu = 1500\text{--}1900\text{ см}^{-1}$) связей. Более узкие интервалы характеристических частот для различных структурных фрагментов даны в табл. 1.7.

По высокочастотной области спектра можно делать надежные выводы о наличии или отсутствии в молекуле различных типов связей $C-H$, групп OH , NH и NH_2 , полярных ненасыщенных группировок прежде всего карбонильной и т. д. При этом, кроме положения (частоты) полосы колебания, следует учитывать ее интенсивность, а также форму. Это позволяет, например, однозначно отличить не очень сильную узкую полосу колебаний связи $C-H$ от находящейся в той же области (около 3300 см^{-1}) также не очень сильной, но уширенной полосы колебаний связи $N-H$ и от мощной широкой полосы колебаний группы $O-H$. Однако идентификация малополярных группировок, таких как симметрично замещенный олефиновый или ацетиленовый фрагмент, существенно менее надежна и, как правило, требует дополнительных подтверждений.

Ниже 1500 см^{-1} располагаются полосы валентных колебаний простых связей ($C-C$, $C-O$), т. е. сильно связанных между собой колебаний скелета молекулы, а также полосы деформационных колебаний водородсодержащих группировок. Эта часть спектра, называемая областью «отпечатков пальцев», является для каждого соединения весьма индивидуальной и может служить для его надежного

Таблица 1.7. Некоторые характеристические полосы различных структурных элементов в ИК-спектрах

Фрагмент структуры	Тип колебания	Положение (см ⁻¹) и интенсивность полосы поглощения
ОН	ν_{OH}	3600–3700, ср. (неассоц. — группа ОН)
		2500–3300, ш.с. (ассоц. — группа ОН)
NH	ν_{NH}	3100–3550, ср.
	δ_{NH}	1620–1650, ср. (в амидах кислот)
$C_{sp}-H$	ν_{CH}	3270–3300, ср. (в терминальных ацетиленях)
$C_{sp^2}-H$	ν_{CH}	3010–3100, ср., сл. (ароматические соединения, олефины)
		2720–2820, ср. (только в альдегидах)
	δ_{CH}	1290–1420, ср. (плоскостные колебания)
		690–995, с., ср. (внеплоскостные колебания)
$C_{sp^3}-H$	ν_{CH}	2850–2970, с., ср.
	δ_{CH}	1430–1480, с., ср.
$C\equiv C$	$\nu_{C\equiv C}$	2100–2260, ср., сл.
$C\equiv N$	$\nu_{C\equiv N}$	2220–2260, с.
$C=C$	$\nu_{C=C}$	1620–1680, п.
$C=N$	$\nu_{C=N}$	1630–1690, с., ср.
$C=O$	$\nu_{C=O}$	1700–1800, с.
		1630–1715, с. (ненасыщенные и ароматические соединения, амиды)
NO_2	ν	1520–1560, с. (асимметричное)
		1240–1350, с. (симметричное)

Примечание. Интенсивности полос оцениваются качественно.

Сокращения: с. — сильная; ср. — средняя; сл. — слабая полоса;

п. — полоса переменной интенсивности; ш. — широкая полоса.

отождествления с заведомым препаратом. Еще дальше ($\nu < 1000 \text{ см}^{-1}$) находятся полосы валентных колебаний связей между тяжелыми атомами (C–Hal) и разнообразных деформационных колебаний.

Съемка ИК-спектра на современном приборе требует всего нескольких миллиграммов вещества и занимает не более 20–30 мин (и даже несколько секунд на ИК Фурье-спектрометрах), причем ИК-спектры могут быть получены как для твердых, так и для жидких и даже газообразных образцов.

1.4.2.2. Электронная спектроскопия

Ось абсцисс электронных спектров (УФ-спектров) обычно градуируют линейно в длинах волн λ (нм) или в волновых числах ν (см^{-1}), а на оси ординат откладывают величину *молярного коэффициента экстинкции (погашения)* ϵ ($\text{л}/(\text{см}\cdot\text{моль})$), которая является мерой поглощающей способности вещества, или же ее десятичным логарифмом ($\lg\epsilon$) (рис. 1.52). Правда, непосредственно УФ-спектрометр регистрирует не коэффициент экстинкции, а оптическую плотность образца $D = \lg(I_0/I)$, где I_0 и I — интенсивности падающего и прошедшего излучения соответственно. Однако величины D и ϵ непосредственно связаны законом Бугера — Ламберта — Бера. Так, для раствора вещества в прозрачном растворителе, поглощением которого можно пренебречь, $D = \epsilon cl$, где c — концентрация этого раствора, моль/л, а l — толщина его слоя (толщина кюветы), см.

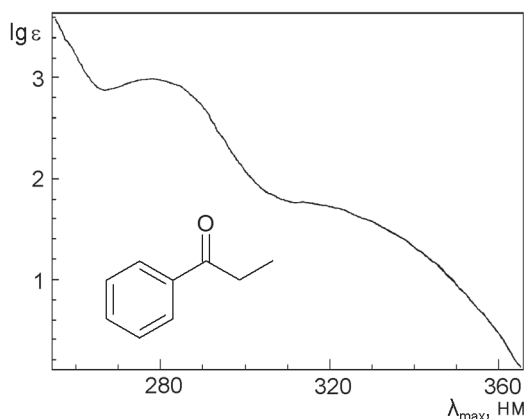


Рис. 1.52. УФ-спектр пропиофенона. Максимумы поглощения переходов: $\pi \rightarrow \pi^*$ (280; 2.9), $n \rightarrow \pi^*$ (320; 1.8)

Съемка УФ-спектра обычно занимает 10–15 мин и требует не более 10–15 мг вещества. Однако для приготовления его растворов необходимы десятки и даже сотни миллилитров чистого и прозрачного в нужной области растворителя (вода, спирты, насыщенные углеводороды, ацетонитрил и т. д.).

Поглощение веществом света в УФ и видимой области (190–850 нм) связано с возбуждением в его молекулах электронных переходов. Именно поэтому соответствующий спектральный метод часто называют *электронной спектроскопией*. Возбуждение молекулы при поглощении кванта света здесь происходит в результате переноса электронов с занятых молекулярных орбиталей (МО) на вакантные. Из схемы энергетических уровней МО различных типов (рис. 1.53) видно, что возможны шесть типов электронных переходов. Два из них ($\sigma\text{-}\pi^*$ и $\pi\text{-}\sigma^*$) запрещены по симметрии и обычно в спектрах не наблюдаются. Из четырех оставшихся

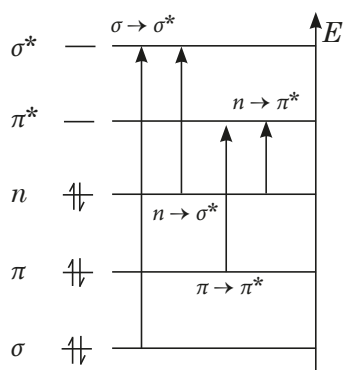



Рис. 1.53. Энергетические уровни МО и типы электронных переходов


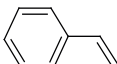
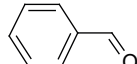
наибольшей энергии для возбуждения требуют переходы $\sigma \rightarrow \sigma^*$ -типа, а наименьшей — $n \rightarrow \pi^*$ -переходы.

Казалось бы, каждый электронный переход должен происходить при поглощении кванта только строго определенной энергии. Однако такой переход всегда сопровождается возбуждением многочисленных колебаний и вращений молекулы, т. е. каждый уровень на самом деле состоит из массы колебательно-вращательных подуровней. В результате в УФ-спектре мы наблюдаем не отдельные линии, а довольно широкие (тысячи сантиметров в минус первой степени — см^{-1}) полосы поглощения, на которых иногда видна «тонкая» колебательная структура.

Основными характеристиками полосы являются ее положение в спектре и интенсивность, которые описывают длиной волны (λ_{max}) и коэффициентом экстинкции (ϵ) максимума поглощения. Полосы наиболее высокоэнергетических $\sigma \rightarrow \sigma^*$ -переходов лежат за коротковолновым пределом рабочего диапазона современных УФ-спектрометров (~ 190 нм) и потому в УФ-спектрах практически не проявляются. Там же обычно располагаются полосы $n \rightarrow \sigma^*$ -переходов с участием электронов неподеленных пар кислорода, фтора и хлора. Однако для соединений с менее электроотрицательными гетероатомами (N, S, Br, I) $n \rightarrow \sigma^*$ -переходы уже обуславливают появление в доступной коротковолновой области УФ-спектра полос средней интенсивности ($\epsilon \sim 1 \cdot 10^2 \div 5 \cdot 10^3$) (табл. 1.8). Часто максимум полосы $n \rightarrow \sigma^*$ -перехода ниже 190 нм, но значительная часть ее длинноволнового склона уже попадает в УФ-спектр. В этих случаях в спектре наблюдается *концевое поглощение* — монотонное увеличение поглощения при подходе к коротковолновой границе спектра. Концевое поглощение служит характерным признаком высокочастотных переходов $n \rightarrow \sigma^*$ -, а иногда и $\pi \rightarrow \pi^*$ -типа.

Таблица 1.8. Характеристики полос поглощения различных хромофоров

Хромофор	Тип перехода	λ_{max} , нм	ϵ
C–N	$n \rightarrow \sigma^*$	190–230	500–4000
C–Br	$n \rightarrow \sigma^*$	200–210	100–300
C–I	$n \rightarrow \sigma^*$	~ 260	350–600
C=C–C=C	$\pi \rightarrow \pi^*$	215–245	10000–25000
 (n)	$\pi \rightarrow \pi^*$	230–275	4000–10000
–(C=C) ₃ –	$\pi \rightarrow \pi^*$	250–280 нм	30000–50000

Хромофор	Тип перехода	λ_{max} , нм	ϵ
 (бензол)	$\pi\text{-}\pi^*$	184	68000
	$\pi\text{-}\pi^*$	204	8800
	$\pi\text{-}\pi^*$	254 тс	250
 (стирол)	$\pi\text{-}\pi^*$	215 кп	5000
	$\pi\text{-}\pi^*$	248	15000
	$\pi\text{-}\pi^*$	282 тс	740
C=O	$n\text{-}\pi^*$	270–300	~20
C=C–C=O	$\pi\text{-}\pi^*$	205–250	8000–12000
	$n\text{-}\pi^*$	310–330	25–50
 (бензальдегид)	$\pi\text{-}\pi^*$	200	28500
	$\pi\text{-}\pi^*$	240	13600
	$\pi\text{-}\pi^*$	278	1100
	$n\text{-}\pi^*$	336 тс	25
–C(=O)O– –C(=O)N<	$n\text{-}\pi^*$	200–220	30–150
C=N	$n\text{-}\pi^*$	230–260	100–250
N=N	$n\text{-}\pi^*$	340–380	15–400
N=O	$n\text{-}\pi^*$	660–690	~20
–NO ₂	$n\text{-}\pi^*$	270–285	~20

Примечание: тс — тонкая структура; кп — концевое поглощение.

Энергия переходов $\pi\text{-}\pi^*$ -типа зависит от вида π -системы. Для изолированных кратных связей (олефины, ацетилены, насыщенные карбонильные соединения и т.д.) полосы $\pi\text{-}\pi^*$ -переходов лежат ниже 190 нм, но в сопряженных системах энергетическая щель между верхним занятым и нижним вакантным уровнями π -типа сужается, и для соединений с сопряженной системой кратных связей наблюдается интенсивное ($\epsilon > 1 \cdot 10^4$) поглощение в доступной УФ и даже видимой области.

В самой длинноволновой части спектра обычно располагаются слабые ($\epsilon \sim 1\text{--}100$) полосы запрещенных по симметрии переходов $n\text{-}\pi^*$ -типа, которые являются характерным признаком ненасыщенных функциональных групп с гетероатомами: C=O, NO₂, N=N и т.д.

Группировки, которые обуславливают избирательное поглощение веществом света в УФ или видимой области (появление полос поглощения), называются *хромофорными* группировками, или *хромофорами*. Подавляющее большинство хромофоров — это ненасыщенные функциональные группы или фрагменты мо-

лекул, содержащие системы сопряженных кратных связей (табл. 1.8), которые поглощают излучение вследствие π - π^* - или n - π^* -переходов. Хромофоры разделяют на изолированные и сопряженные, причем увеличение цепи сопряжения приводит к сдвигу максимума поглощения в длинноволновую область (*батохромный* сдвиг) и увеличению интенсивности поглощения (*гиперхромный* эффект).

Помимо хромофоров существует ряд группировок, которые сами не поглощают в области выше 190 нм или поглощают слабо, но при соседстве с π -системой хромофора вызывают заметные изменения положения и интенсивности его полос поглощения. Такие группировки называют *ауксохромными*, или *ауксохромами*. Типичными ауксохромами являются алкильные заместители, а также группы, содержащие гетероатомы с неподеленной электронной парой (OR, NR₂, Hal).

Специфика применения электронной спектроскопии в структурном анализе определяется тем, что она дает информацию не о молекуле в целом, а только о хромофорах и их ближайшем окружении. По УФ-спектрам можно легко установить наличие в молекуле тех или иных хромофорных группировок, системы сопряженных кратных связей, но они почти ничего не говорят о строении насыщенных фрагментов молекулы. Поэтому для установления строения органических соединений УФ-спектры используются, как правило, совместно с другими спектральными методами.

По этой же причине УФ-спектры довольно редко применяются для отождествления — все-таки речь может идти лишь о сравнении хромофорных систем различных соединений. Однако для красителей, где хромофорная система, как правило, охватывает всю молекулу, идентификация по УФ-спектрам вполне надежна. Вследствие большой ширины полос возможности электронной спектроскопии в количественном анализе обычно ограничены двух-трехкомпонентными системами. Наиболее благоприятным случаем, когда может быть обеспечена высокая чувствительность и точность анализа, здесь является определение сильно поглощающей примеси в «прозрачном» веществе.

1.4.2.3. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Явление ядерного магнитного резонанса заключается в поглощении электромагнитного излучения радиоволнового диапазона магнитными ядрами атомов, находящимися в сильном однородном магнитном поле.

Магнитными называют ядра, имеющие ненулевой *ядерный спин* J (J целое или полуцелое) и, как следствие, ненулевой *ядерный магнитный момент* μ_I . В состав таких ядер всегда входит нечетное число протонов и (или) нейтронов.

Энергия магнитного ядра в однородном магнитном поле зависит от ориентации вектора его магнитного момента μ_I по отношению к вектору напряженности поля H_0 , причем число различных ориентаций (энергетических состояний) определяется спином этого ядра и равно $2J+1$. Характеристикой каждого энергетического состояния служит магнитное квантовое число m_I , которое может при-

нимать значения от $-J$ до J с шагом в 1. При наложении дополнительного переменного электромагнитного поля, магнитный вектор которого перпендикулярен H_0 , может происходить вынужденная переориентация магнитного момента ядра с соблюдением правил отбора $\Delta m_I = \pm 1$. Иначе говоря, могут наблюдаться переходы между соседними энергетическими уровнями, сопровождающиеся резонансным поглощением энергии этого дополнительного поля (ядерный магнитный резонанс — ЯМР).

Частота поглощаемых квантов ν определяется разностью энергий соседних уровней ΔE , которая зависит от магнитных свойств ядра и прямо пропорциональна напряженности внешнего магнитного поля H_0 :

$$\Delta E = h\nu = h \frac{\gamma}{2\pi} H_0, \quad (1.1)$$

где γ — так называемое *гиромагнитное* (или *магнетогирическое*) отношение, равное отношению магнитного момента ядра μ_I к моменту количества движения I :

$$I = \frac{h}{2\pi} \sqrt{J(J+1)}.$$

Наиболее удобными для наблюдения очень слабого сигнала ЯМР являются ядра со спином $J = 1/2$ и большим гиромагнитным отношением, прежде всего протоны (^1H). Спектроскопия протонного магнитного резонанса (ПМР) получила очень широкое применение в органической химии, и дальше мы будем говорить в основном об этом виде спектроскопии ЯМР. Среди изотопов других элементов-органогенов интерес для спектроскопии ЯМР представляют ядра ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F и ^{31}P , также имеющие спин $J = 1/2$. Для всех этих ядер во внешнем магнитном поле имеются всего два энергетических уровня, переход между которыми сопровождается поглощением радиоизлучения с частотой

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} H_0. \quad (1.2)$$

При напряженности внешнего магнитного поля $H_0 = 9.4$ Тл резонансная частота указанных ядер лежит в интервале от 400 МГц для протонов до 40.6 МГц для ядер ^{15}N .

Уравнение (1.2) связывает резонансную частоту с напряженностью магнитного поля непосредственно вокруг ядра, которая совпадает с напряженностью внешнего магнитного поля лишь для «голового» ядра, лишенного всех электронов. В остальных случаях внешнее магнитное поле H_0 немного ослабляется электронной оболочкой, и истинная напряженность магнитного поля вокруг ядра $H_{\text{лок}}$ оказывается ниже:

$$H_{\text{лок}} = (1 - \sigma) H_0, \quad (1.3)$$

где σ — постоянная магнитного экранирования, безразмерная величина, характеризующая свойства электронного окружения наблюдаемого ядра. С учетом уравнения (1.3) выражение для резонансной частоты (1.2) примет вид

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi}(1-\sigma)H_0. \quad (1.4)$$

Поскольку электронная плотность на ядре определяется его химическим окружением, химически неэквивалентные ядра имеют разные величины σ и, следовательно, в одном и том же внешнем магнитном поле H_0 могут давать резонансные сигналы при различной частоте (или, если фиксировать значение радиочастоты, то их резонанс должен наблюдаться при разных значениях напряженности внешнего магнитного поля). Этот эффект, вызванный различием химического окружения ядер, получил название *химического сдвига*.

Мерой химического сдвига служит величина константы экранирования σ , которая, в принципе, не имеет размерности. Однако меняется она в очень узких пределах, и для удобства ее увеличивают в миллион раз и приводят в миллионных долях (м. д., млн⁻¹) 1 м. д. = $1 \cdot 10^{-6}$. Для протонов весь диапазон химических сдвигов ненамного превышает 10 м. д., для ядер более тяжелых элементов — сотни миллионных долей. Но во всех случаях речь идет о точном (до $\sim 1 \cdot 10^{-9}$) измерении крайне малых величин. Абсолютные измерения с такой точностью затруднительны, поэтому в спектроскопии ЯМР пользуются относительными величинами химических сдвигов, определяемыми при сравнении с веществом, принятым за эталон.

В спектроскопии ПМР для измерения относительных химических сдвигов принята так называемая δ -шкала, где эталоном служит тетраметилсилан $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ (ТМС). В этой шкале величина химического сдвига протонов (м. д.) образца

$$\delta = (\sigma_{\text{ТМС}} - \sigma_{\text{об}})10^6.$$

С помощью уравнения (1.4) ее можно выразить в миллионных долях напряженности поля или резонансной частоты:

$$\delta = \frac{H_{\text{ТМС}} - H_{\text{об}}}{H_0} \cdot 10^6 = \frac{\nu_{\text{об}} - \nu_{\text{ТМС}}}{\nu_0} \cdot 10^6, \quad (1.5)$$

где H_0 и ν_0 — средняя напряженность магнитного поля прибора (при фиксированной радиочастоте) или среднее значение радиочастоты (рабочая частота спектрометра) для резонанса протонов различных типов соответственно.

Для определения химических сдвигов протонов образца к нему добавляют ТМС (внутренний эталон) и записывают спектр ПМР смеси. Величины δ рассчитывают по расстояниям между сигналами образца и сигналом ТМС согласно уравнению (1.5). Иногда химический сдвиг относительно ТМС выражают не в миллионных долях, а непосредственно в герцах (Гц), пользуясь тем, что для прибора с рабочей частотой ν_0 1 м. д. = $\nu_0 \cdot 10^{-6}$ Гц. Однако величина сдвига (Гц), естественно, зависит от рабочей частоты спектрометра.

Таким образом, за начало отсчета в δ -шкале принят сигнал ТМС ($\delta_{\text{ТМС}} = 0$). Ось абсцисс спектра ПМР (рис. 1.54) градуируется влево от этого сигнала в мил-

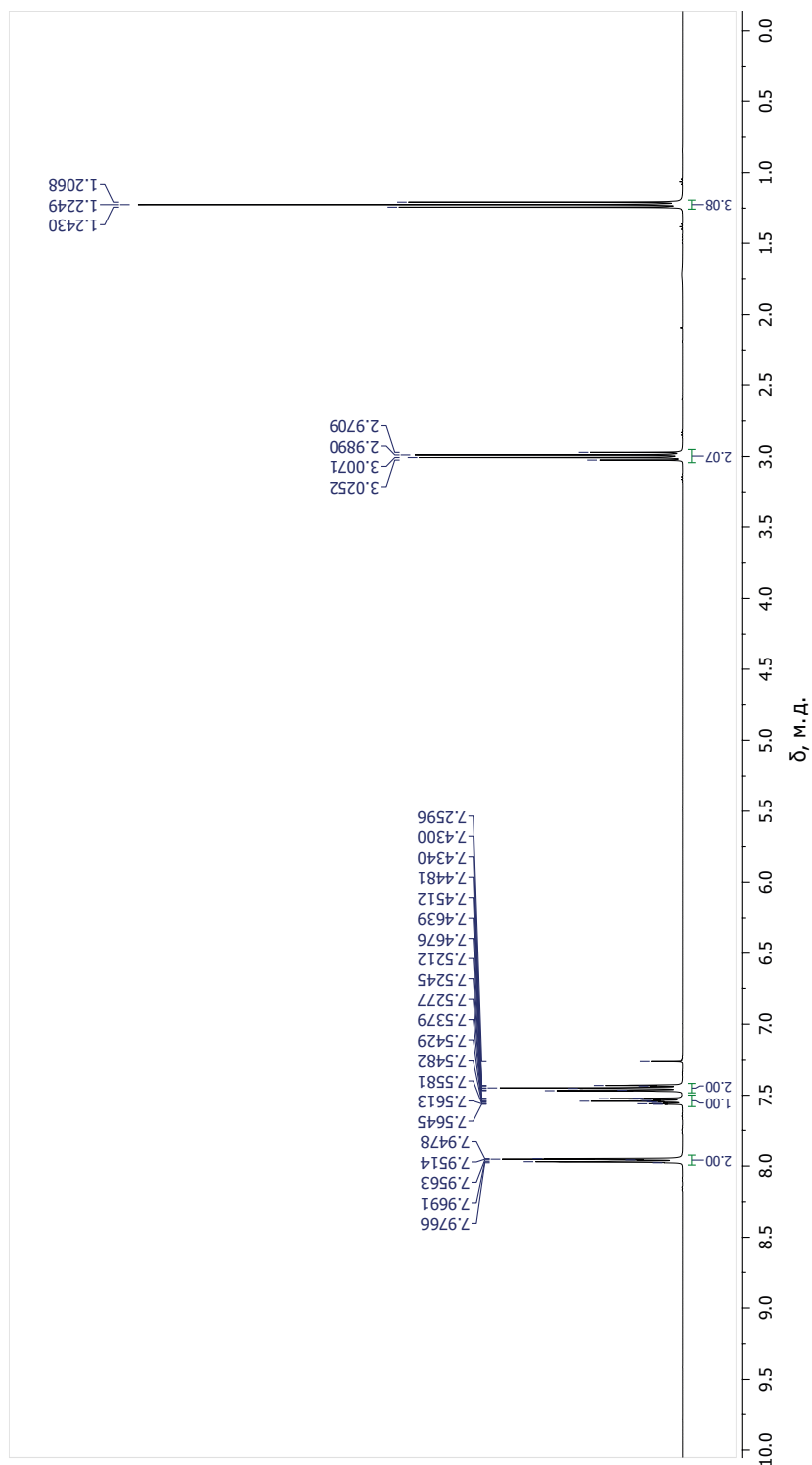


Рис. 1.54. Спектр ЯМР ^1H пропиофенона (рабочая частота 400 МГц, раствор в CDCl_3). Сигналы в спектре (химический сдвиг, интеграл, мультиплетность (КССВ), отнесение): 1.23, 3Н, триплет (7.2 Гц), CH_3 ; 3.00, 2Н, квартет (7.2 Гц), CH_2 ; 7.43-7.47, 2Н, мультиплет, *мета*- $\text{H}_{\text{ар}}$; 7.52-7.57, 1Н, мультиплет, *пара*- $\text{H}_{\text{ар}}$; 7.94-7.98, 2Н, мультиплет, *орто*- $\text{H}_{\text{ар}}$

лионных долях, ось ординат обычно не калибруется, поскольку регистрируется лишь относительная величина каждого сигнала.

Спектр ПМР органического соединения дает богатую информацию о его структуре. Прежде всего число сигналов в спектре (каждый сигнал может состоять из группы линий!) соответствует числу различных типов химически неэквивалентных протонов, а площадь этих сигналов пропорциональна числу протонов каждого типа. Площадь сигналов определяется при обработке спектра на компьютере, раньше изображалась на спектре интегральной кривой, высота ступенек которой соответствует площади сигналов, и, следовательно, числу протонов разных типов в исследуемом образце. Однако сейчас ее обычно указывают под каждым сигналом в цифровой форме.

Положение сигнала в спектре, т.е. величина его химического сдвига, характеризует химическое окружение соответствующих протонов в молекуле. Подобно характеристическим частотам в ИК-спектрах, для протонов различных типов в спектрах ПМР можно выделить довольно узкие интервалы химических сдвигов (табл. 1.9), что широко используется для установления строения неизвестных соединений. При этом донорные заместители обычно несколько экранируют соседние протоны (величина химического сдвига уменьшается), акцепторные — дезэкранируют.

Таблица 1.9. Химические сдвиги различных типов протонов

Группа	δ , м. д.	Группа	δ , м. д.
$-\text{CH}_3$	0.8–1.1	$\text{Ar}-\text{H}$	6.5–8.2
$-\text{CH}_2-$	1.0–1.5	$\text{O}=\text{C}-\text{H}$	9.4–10.1
$>\text{CH}-$	1.3–1.6	$\text{Alk}-\text{OH}$	0.7–5.5*
$\text{Ar}-\text{CH}_3$	2.1–2.7	$\text{Ar}-\text{OH}$	4.5–9.0*
$-\text{CO}-\text{CH}_3$	1.9–2.7	$\text{CO}-\text{OH}$	10–13*
$-\text{O}-\text{CH}_3$	3.3–4.0	$\text{N}-\text{H}$	2–5*
$=\text{C}-\text{H}$	4.3–6.0	$\text{CO}-\text{NH}$	5–8*
$\equiv\text{C}-\text{H}$	2.3–3.1		


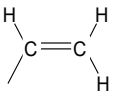
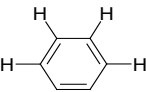
* Сильно зависит от растворителя и концентрации вещества.

Важную структурную информацию в спектрах ПМР несет форма сигналов, которая может быть весьма разнообразна. Иногда протоны одного типа дают только один узкий пик — *синглет*, но гораздо чаще сигнал расщепляется на две (*дублет*), три (*триплет*) и более линий. Расщепление сигнала, появление его тонкой структуры, вызвано *спин-спиновым взаимодействием* (ССВ) наблюдаемых протонов с неэквивалентными им соседними протонами (или другими магнитными ядрами). Оно передается через электроны химических связей, соединяю-

щих взаимодействующие протоны, и поэтому эффективность ССВ зависит от числа и природы этих связей. С увеличением числа связей между протонами ССВ быстро затухает и редко наблюдается больше, чем через три простых связи.

Характеристикой энергии ССВ служит *константа спин-спинового взаимодействия* (КССВ) J_{HH} (Гц). В простейших случаях (спектры первого порядка) в спектрах ей отвечает расстояние между соседними линиями сигнала. Существенно, что энергия спин-спинового взаимодействия (и, следовательно, величина соответствующей константы) не зависит от рабочей частоты прибора. Типичные величины констант J_{HH} в различных структурных фрагментах приведены в табл. 1.10.

Таблица 1.10. Типичные величины констант спин-спинового взаимодействия протонов

Структурный фрагмент	J_{HH} , Гц	Структурный фрагмент	J_{HH} , Гц
	12–15	$\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{H}$	~0
$\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H}$	7–9	$\text{H}-\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$	0.5–2
	<i>гем</i> - 0–2		<i>орто</i> - 6–9.5
	<i>цис</i> - 5–12		<i>мета</i> - 1.2–3
	<i>транс</i> - 13–18		<i>пара</i> - 0.2–1.5

Расщепление сигналов вследствие ССВ в спектрах ПМР первого порядка подчиняется двум закономерностям. Во-первых, число линий сигнала группы химически эквивалентных протонов (*мультиплетность* сигнала) определяется числом соседних протонов, находящихся с ними в ССВ. А именно: n эквивалентных соседних протонов расщепляют сигнал на $n+1$ линию. Во-вторых, относительная интенсивность линий в получающемся мультиплете соответствует коэффициентам разложения бинома $(a + b)^n$: в дублете — 1:1, в триплете — 1:2:1, для квартета отношение 1:3:3:1 и т. д.

Иллюстрацией может служить спектр ПМР на рис. 1.54, где сигнал метильной группы от соседства с двумя эквивалентными метиленовыми протонами расщеплен в триплет (1:2:1), а сигнал группы CH_2 , в свою очередь, представляет квартет 1:3:3:1, причем расстояния между линиями обоих мультиплетов одинаковы и равны КССВ ($J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц). Видно, что анализ тонкой структуры сигналов дает важные сведения о числе соседей каждой группы протонов, позволяет выделить сигналы соседних протонов в спектре, т. е. определить порядок связывания структурных фрагментов, скелет молекулы, а в ряде случаев и ее геометрию (например, установить *цис*- или *транс*-замещение двойной связи). Однако нужно отметить, что приведенные выше простые правила применимы лишь для описания ССВ

протонов, сильно различающихся по своему химическому сдвигу, когда разница их химических сдвигов, выраженная в герцах, примерно на порядок больше соответствующей КССВ ($\Delta\delta\nu_0 > (8-10)J$, спектры первого порядка). Если же взаимодействующие протоны имеют близкие величины химических сдвигов и указанное условие не выполняется (спектры второго порядка), то структура сигналов резко усложняется, а для анализа таких спектров (определение величин химических сдвигов и КССВ) обычно требуется применение ЭВМ.

Тщательный анализ спектра ПМР обычно позволяет провести полное отнесение всех его сигналов, а также расшифровку их тонкой структуры. Полученной информации часто достаточно для однозначного установления структуры исследуемого соединения. В то же время регистрация спектра ПМР на современном приборе требует всего 1–2 мг вещества и 1–2 мин времени. Поэтому в настоящее время спектроскопия ПМР является одним из основных спектроскопических методов определения строения органических соединений.

Поскольку все органические соединения обязательно содержат углерод, большой интерес для химика-органика представляет спектроскопия ЯМР на ядрах ^{13}C (ядра основного изотопа углерода ^{12}C немагнитны). Однако резонансный сигнал ядер ^{13}C гораздо слабее, чем для протонов, а естественное содержание этого изотопа составляет всего 1.1 %. В итоге спектроскопия ЯМР ^{13}C в ~ 6000 раз уступает по чувствительности спектроскопии ПМР. Поэтому регистрация спектра ЯМР ^{13}C требует заметно большего количества образца (десятки миллиграммов) и (или) более совершенных и дорогих приборов.

В обычном режиме записи спектров ЯМР ^{13}C производится полное подавление ССВ ядер ^{13}C с протонами, и все сигналы в спектре являются узкими одиночными линиями («палочковый» спектр). Кроме того, здесь нет однозначной зависимости между интенсивностью сигнала и числом отвечающих ему атомов углерода, поэтому основную информацию извлекают из числа сигналов в спектре и величин их химических сдвигов.

Для измерения химических сдвигов ядер ^{13}C , как и в спектроскопии ПМР, пользуются δ -шкалой, за начало которой принят сигнал ТМС (только уже сигнал ядер ^{13}C этого соединения). Сигналы почти всех других типов атомов углерода располагаются влево от него, в области более слабых полей, и занимают участок более 200 м.д. Поскольку это узкие одиночные линии, сигналы в спектрах ЯМР ^{13}C перекрываются редко.

Весь обширный диапазон химических сдвигов ядер ^{13}C можно разбить на существенно более узкие зоны. Так, в наиболее высокопольной части спектра ($\delta = 0-50$ м.д.) наблюдаются сигналы sp^3 -гибридизованных атомов углерода (алканы, циклоалканы и их производные). Дальше ($\delta = 70-90$ м.д.) располагаются сигналы ацетиленовых атомов углерода, за ними — sp^2 -гибридизованных атомов углерода в ароматических соединениях и олефинах ($\delta = 115-140$ м.д.). Наконец, в самой низкопольной части спектра ($\delta = 155-220$ м.д.) резонируют карбонильные атомы углерода. Внутри каждой зоны существуют более тонкие градации;

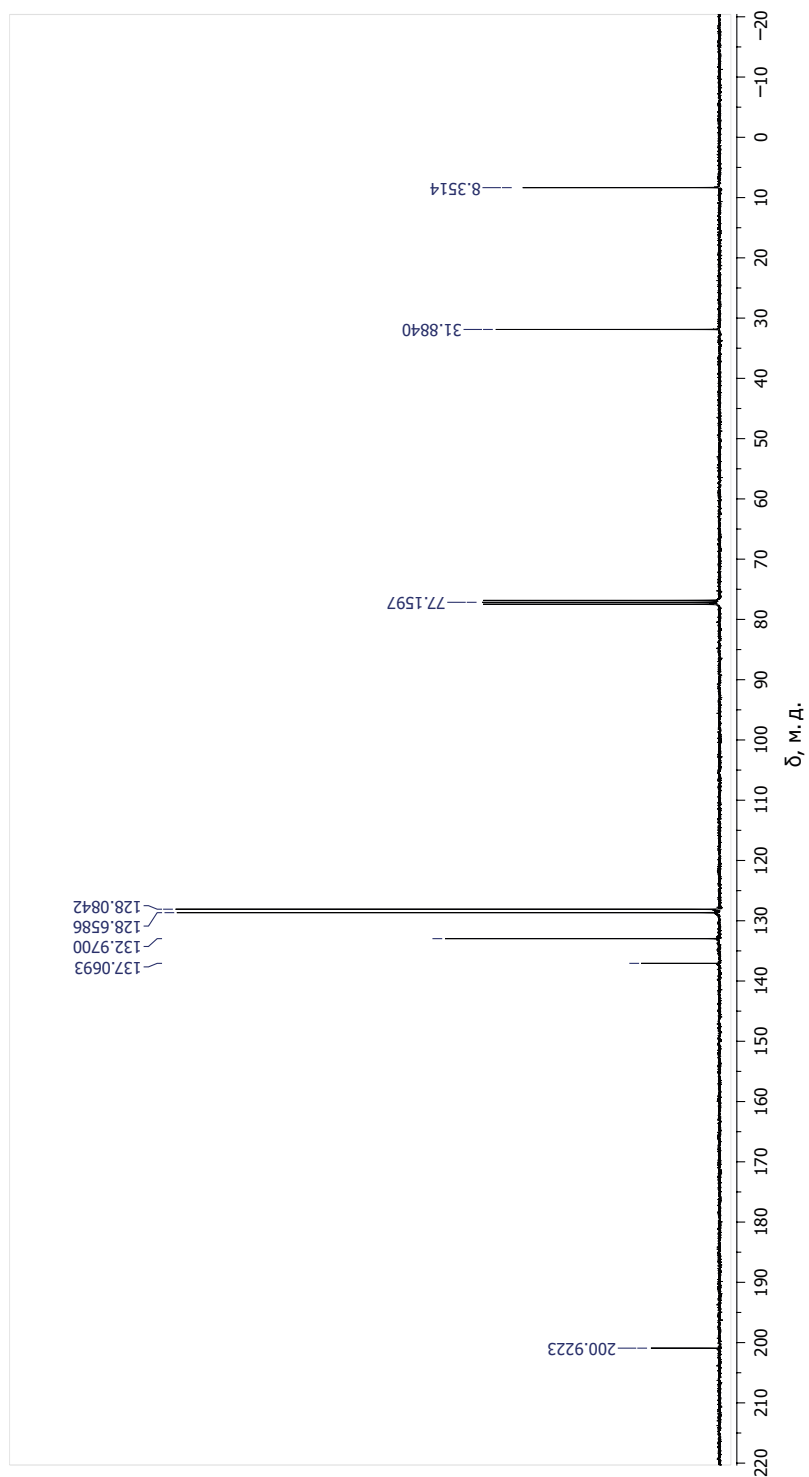


Рис. 1.55. Спектр ЯМР ^{13}C пропиофенона (рабочая частота — 100.6 МГц, в CDCl_3). Сигналы в спектре (химический сдвиг, отнесение): 8.4, CH_3 ; 31.9, CH_2 ; 128.1, ortho-C ; 128.7, meta-C ; 133.0, para-C ; 137.1, ortho-C ; 200.9, C=O

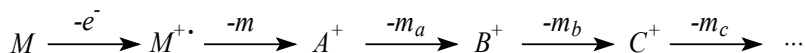
имеются разнообразные аддитивные схемы, позволяющие с высокой точностью связать химическое окружение того или иного атома углерода с его химическим сдвигом. Это делает спектроскопию ЯМР ^{13}C мощным методом структурного анализа органических соединений. В качестве примера на рис. 1.55 представлен спектр ЯМР ^{13}C пропиофенона.

1.4.2.4. Масс-спектрометрия

Органическая масс-спектрометрия основана на ионизации молекул образца и исследовании процессов последующего распада образующихся ионов. Чаще всего ионизация осуществляется путем *электронного удара* — действием на пары исследуемого вещества при давлении $\sim 10^{-6}$ мм рт. ст. пучка электронов, имеющих энергию, достаточную для ионизации (обычно 70 эВ, иногда 20 или 12 эВ). При взаимодействии этих электронов с молекулами вещества образуется большой набор ионов, как положительных, так и отрицательных, однако исследование положительных ионов по многим причинам предпочтительнее.

Рассмотрим масс-спектрометрию положительных ионов.

Первоначально при ионизации молекулы получается *молекулярный ион* M^{+} , точнее, *катион-радикал*. В большинстве случаев при электронном ударе он получает энергию, достаточную для разрыва какой-либо связи с образованием нейтральной частицы m и осколочного (фрагментного) иона A^{+} , который может быть как катионом (m — радикал), так и катион-радикалом (m — молекула с четным числом электронов). Если осколочный ион A^{+} по-прежнему имеет избыток внутренней энергии, то его дальнейший распад может идти с образованием новых *дочерних* ионов (B^{+} , C^{+} и т. д.) до тех пор, пока не получится ион с энергией, недостаточной для разрыва какой-либо связи



Такие последовательности называются *путями*, или *направлениями фрагментации*. Причем как молекулярный ион M^{+} , так и осколочные ионы могут распадаться по нескольким направлениям, вся совокупность которых образует схему фрагментации исследуемого соединения.

Анализ набора получающихся ионов проводят с помощью *масс-спектрометра*, который осуществляет разделение и измерение масс ионов в единицах отношения массы к заряду (m/z). Обычно образуются однозарядные положительные ионы ($z = 1$), для которых соотношение m/z дает непосредственно массу иона. Получающийся в результате масс-спектр можно представить графиком (рис. 1.56).

Масс-спектр также может быть легко записан в форме таблицы. Пики с интенсивностью менее 1 % на спектре, как правило, не приводятся. Исключение может составлять пик молекулярного иона, являющийся очень важной характеристикой спектра.

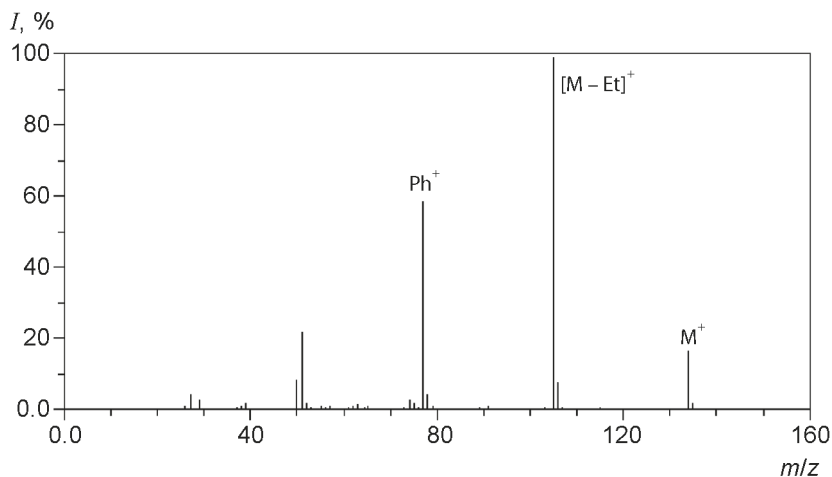


Рис. 1.56. Масс-спектр пропиофенона. Наблюдаемые ионы: молекулярный M^+ (134, 19); бензоильный $[M - Et]^+$ (105, 100); фенильный $[C_6H_5] Ph$ (77, 58)

Масс-спектр позволяет судить о схеме фрагментации молекулярного иона исследуемого соединения, которая во многом определяется строением его молекул. Известные закономерности фрагментации самых разнообразных классов органических соединений позволяют по наблюдаемым в масс-спектрах осколкам уверенно «собирать» целые фрагменты молекул неизвестных соединений, а иногда и однозначно устанавливать их структуру. Изложению этих закономерностей посвящены весьма обширные руководства, здесь же мы постараемся проиллюстрировать возможности масс-спектрометрии на примере лишь части информации, которую можно получить только из рассмотрения в спектре области пика молекулярного иона.

Прежде всего, масса молекулярного иона равна молекулярной массе исследуемого соединения, знание которой во многих случаях позволяет резко сократить набор рассматриваемых для него структур. Далее точное (до $\sim 10^{-4}$ а. е. м.) измерение массы молекулярного иона на приборе высокого разрешения дает почти однозначную информацию о брутто-формуле соединения.

В атомной шкале масс, где масса $^{12}C = 12.00000$, другие элементы (вследствие дефекта масс) имеют нецелочисленные массы. Так, масса $^1H = 1.00782$, $^{14}N = 14.00307$, $^{16}O = 15.99491$ и т. д. Поэтому точные массы ионов также имеют нецелочисленные значения и определяются их элементарным составом. Например, ионы CO , N_2 и C_2H_4 имеют точные массы 27.9949, 28.0061 и 28.0313 соответственно, что позволяет надежно их различать. Принято считать, что совпадение измеренной точной массы молекулярного иона с рассчитанной по предполагаемой брутто-формуле в пределах $(2-3) \cdot 10^{-3}$ а. е. м. является достаточно строгим доказательством правильности сделанного предположения.

Наконец, важную информацию несут *изотопные пики* в области молекулярного иона, возникновение которых обусловлено тем, что многие элементы-органогены представляют смесь нескольких стабильных изотопов. Правда, такие элементы, как ^{19}F , ^{31}P , ^{127}I моноизотопны, естественным содержанием дейтерия ($\sim 0.01\%$), ^{15}N (0.4%) и ^{18}O (0.2%) при анализе масс-спектров обычно тоже можно пренебречь, но природный углерод кроме основного изотопа ^{12}C содержит уже 1.1% изотопа ^{13}C . Поэтому в масс-спектре метана рядом с пиком молекулярного иона при $m/z = 16$ ($^{12}\text{CH}_4^{+}$) имеется пик изотопного иона с $m/z = 17$ ($^{13}\text{CH}_4^{+}$), соотношение интенсивности которых составляет $\sim 99:1$. С ростом числа атомов углерода пропорционально увеличивается вероятность попадания в молекулу хотя бы одного атома ^{13}C , растет и относительная интенсивность изотопного иона $[M+1]^{+}$, причем из соотношения интенсивностей ионов M^{+} и $[M+1]^{+}$ можно даже оценить число атомов углерода в молекуле (до 10–12 атомов).

Очень характерную изотопную картину дают хлор- и бромсодержащие соединения. Хлор представляет смесь изотопов ^{35}Cl и ^{37}Cl в соотношении $\sim 3:1$, бром состоит из равных количеств ^{79}Br и ^{81}Br . Соответственно этому в области молекулярного иона монохлор- и монобромпроизводных наблюдаются два пика, стоящие друг от друга на две единицы массы, с соотношением интенсивностей $3:1$ или $1:1$.

Для полихлор- и полибромзамещенных, содержащих n атомов этих галогенов, в области молекулярного иона будет присутствовать набор из $n+1$ пика с шагом две единицы массы, относительная интенсивность которых может быть рассчитана по простейшим правилам теории вероятности. Наличие в молекуле атома серы приводит к появлению пиков M (^{32}S), $M+1$ (^{33}S) и $M+2$ (^{34}S) в соотношении около $95 : 1 : 4$, для атома кремния соотношение интенсивности пиков M (^{28}Si), $M+1$ (^{29}Si) и $M+2$ (^{30}Si) составляет $92 : 5 : 3$. Причем то же соотношение интенсивностей изотопных пиков сохраняется и в осколочных ионах, содержащих атомы хлора, брома, серы и кремния.

В заключение можно еще вспомнить так называемое «азотное правило»: из всех соединений элементов-органогенов (C, H, N, O, S, P, галогены) нечетную массу молекулярного иона имеют только те, которые содержат нечетное число атомов азота. Причина в том, что азот — единственный элемент-органоген, имеющий нечетную валентность и четную массу главного изотопа ^{14}N .

1.4.3. Получение функциональных производных

Поскольку проба смешанного плавления долгое время была практически единственным быстрым и надежным способом отождествления препаратов, для идентификации жидких органических веществ многих классов (спирты, амины, карбонильные соединения и т.д.) в органической химии традиционно пользуются приемом их перевода в различные твердые производные. К этим производным предъявляется целый ряд важных требований. Во-первых, их получение не

должно занимать много времени, а соответствующая реакция должна протекать с хорошим выходом и не сопровождаться перегруппировками или иными побочными превращениями. Во-вторых, эти производные должны легко очищаться от примесей, а также быть стабильными при хранении. Необходимо также, чтобы они имели четкую температуру плавления (без разложения!) в удобном для измерения интервале температур ($\sim 50\text{--}250^\circ\text{C}$), а при использовании хроматографических методов идентификации — хорошо хроматографировались.

Ряд типичных методик получения таких производных с последующим отождествлением полученных препаратов по температуре плавления, пробе смешанного плавления и ТСХ рассмотрен в разд. 3.1.

Часть 2

ВВЕДЕНИЕ В ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Органический синтез — наиболее практически важная и сложная область органической химии. Любой синтез представляет собой последовательность реакций, приводящую к соединению с заданной молекулярной структурой. Планирование и реализация подобных последовательностей и есть искусство органического синтеза. И это не метафора хотя бы потому, что Нобелевская премия по химии за 1965 г. была вручена Р. Б. Вудворду именно за выдающийся вклад в искусство органического синтеза. Как и для любого искусства, обучение здесь возможно только до определенного предела, за которым на первый план выходят опыт, интуиция и талант. Необходимо еще отчетливо понимать, что синтез сложной молекулы обычно удается реализовать после предварительного проведения большого объема вроде бы безуспешной работы (работы, где полученная отрицательная информация представляет собой единственную ценность), отчеты о которой обычно не публикуются.

Достаточно точно характеризует органический синтез сравнение с игрой в шахматы, где также ценится изящность решений, искусство видеть «на несколько ходов вперед» и где тоже есть стратегия и тактика, дебют, миттельшпиль и эндшпиль. Как и обучение игре в шахматы, обучение искусству синтеза следует начинать не со стратегии, а с правил и основных тактических приемов — наиболее эффективных синтетических методов, знакомство с которыми и является основной целью этого раздела.

В основе любого синтетического метода лежит соответствующая реакция или последовательность реакций. Эффективный синтетический метод характеризуется высокими выходом продукта и селективностью. В этом состоит отличие органической реакции от синтетического метода: не всякая реакция хороша в синтезе. Например, многие классические реакции, такие как гидратация алкенов в кислой среде, реакции элиминирования в алифатическом ряду или реакция Вюрца, заслуженно пользуются у химиков-синтетиков недоброй славой, поскольку не удовлетворяют этим критериям. Мы постарались дать описание именно синтетических методов, включая наиболее современные и эффективные варианты.

Для изложения материала необходима его классификация. Синтетические методы можно классифицировать по-разному: по типу трансформируемого структурного фрагмента и получаемого структурного фрагмента, по изменению степени окисления соединения в процессе трансформации, по используемым реагентам и т. п. В настоящем пособии материал систематизирован по фрагментам структуры, которые подвергаются превращениям. Внутри разделов синтетические методы расположены по изменению степени окисления реакционных центров соединения, типам образующихся связей и структурам конечных продуктов.

2.1. ВВЕДЕНИЕ, ПРЕВРАЩЕНИЯ И УДАЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

2.1.1. Изогипсические и окислительно-восстановительные реакции

При решении задач, связанных с изменениями функциональных групп в молекуле (введением, удалением или заменой одной на другую), важным понятием является степень окисления атомов, у которых эти изменения происходят, в первую очередь, у атомов углерода. Это связано с тем, что реакции, протекающие без изменения суммарной степени окисления атомов углерода молекулы, называемые *изогипсическими реакциями*, как правило, протекают гладко и не вызывают проблем при практическом использовании. Сложнее обстоит дело с *окислительно-восстановительными реакциями*, протекающими с изменением степени окисления углеродных атомов, где возможность селективного перехода с одной степени окисления на другую сильно зависит от правильного выбора реагента, а часто — и условий проведения реакции.

Под окислительными процессами понимают превращения, протекающие с увеличением степени окисления атома углерода или гетероатома рассматриваемой молекулы. Их подразделяют на окислительное замещение, присоединение и элиминирование. Окислительным замещением называют замену одного или нескольких атомов молекулы на более электроотрицательные атомы. При окислительном присоединении разрывается двойная или тройная связь, и вместо них образуются простые связи с более электроотрицательным элементом. Сюда же относится окислительная фрагментация. Под окислительным элиминированием чаще всего понимают дегидрирование.

В отличие от термина «окислительные процессы», понятие «реакции окисления» подразумевает более узкий круг превращений, а именно, реакции, сопровождающиеся введением в молекулу атомов кислорода, или же формальное отщепление молекулы водорода — дегидрирование. Для остальных процессов, протекающих с увеличением степени окисления, обычно применяют более узкие в смысловом плане термины, например реакция галогенирования, нитрования, сульфирования и т. д.

Понятия «восстановительные процессы» и «реакции восстановления» практически тождественны (за исключением получения металлоорганических соединений) и означают формальное присоединение водорода или замену гетероатома на водород.

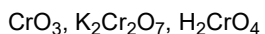
Стандартные окислители. Большинство окисляющих агентов, используемых в органическом синтезе, относятся к неорганическим соединениям (простые вещества, оксиды, некоторые перекисные соединения, а также различные соли и кислоты, содержащие элемент в высокой степени окисления), и лишь малую их часть составляют органические окислители (пероксикислоты, хиноны и др.).

Простые вещества:

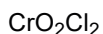
- | | |
|---------------------|--|
| O ₂ | Молекулярным триплетным кислородом обычно окисляют третичные, а также аллильные и бензильные углеродные атомы при получении пероксидов. Возбужденным синглетным кислородом проводят окисление аллильной СН-связи со смещением связи C=C. |
| O ₃ | Озон — это сильный окислитель, используемый, главным образом, для расщепления двойных и тройных связей углерод-углерод (через промежуточное образование озонидов) с целью получения альдегидов, кетонов, карбоновых кислот или даже спиртов. |
| S ₈ , Se | Серу и селен используют для дегидрирования (ароматизации) циклоалкенов путем нагревания до 200–300 °С. При этом образуются токсичные серо- и селеноводород соответственно. |
| Pd/C | Палладий на угле — распространенный катализатор гетерогенного гидрирования (см. подразд. 2.1.4.1), но в отсутствие водорода является дегидрирующим агентом. Дегидрирование обычно проводят в высококипящих растворителях (150–250 °С). Помимо палладиевых, для этих целей используют гетерогенные платиновые катализаторы, а также гомогенные катализаторы — комплексы благородных металлов. |

Оксиды и родственные реагенты:

- | | |
|------------------|--|
| MnO ₂ | Диоксид марганца — селективный окислитель. Активный (свежеосажденный из MnSO ₄ и KMnO ₄) диоксид марганца применяется для дегидрирования гетероциклов, ароматизации циклоалкенов и селективного окисления первичных и вторичных аллиловых и бензиловых спиртов до альдегидов и кетонов. |
| SeO ₂ | Диоксид селена используется для окисления активных метильных и метиленовых групп до альдегидов и кетонов и для аллильного гидроксирования. |



Хромовый ангидрид в водной серной кислоте (реактив Джонса) — классический реагент для окисления вторичных спиртов в кетоны. Для окисления спиртов, чувствительных к кислотам, используют ряд реагентов на основе хромового ангидрида и пиридина: комплекс хромового ангидрида с пиридином (реактив Коллинза), хлорхромат пиридиния $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{HCrO}_3\text{Cl}$ (PCC; реактив Кори; получают из CrO_3 , конц. HCl и пиридина) и дихромат пиридиния $(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2 \cdot \text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (PDC).



Хромилхлорид — крайне агрессивная жидкость темно-вишневого цвета. Используется нечасто для окисления метильной группы толуолов до бензальдегидов (реакция Этара), также при окислении 1,1-дизамещенных алкенов в альдегиды.



Тетраоксид осмия — высокоэффективный реагент для получения 1,2-диолов *цис*-гидроксилированием алкенов и получения 1,2-дикарбонильных соединений окислением алкинов. Чрезвычайно токсичен и дорог, что ограничивает его применение.

Перекисные соединения:



Перекись водорода доступна в виде 30 %-ного водного раствора. Реагент для получения оксиранов из электрофильных алкенов в щелочной среде. Перекись водорода используется также для получения органических пероксикислот, окисления атомов азота и серы.



Ароматические пероксикислоты — пероксибензойная, коммерчески доступная *м*-хлорпероксибензойная (*m*CPBA) — стандартные реагенты для получения оксиранов из алкенов. Пероксиуксусная кислота также эпоксидирует алкены, но медленнее, тем не менее она используется для этой цели, поскольку получается простым смешением H_2O_2 с уксусной кислотой (уксусная кислота при 25 °С не расщепляет эпоксиды). Пероксимуравьиную и перокситрифторуксусную кислоты используют для *транс*-гидроксилирования алкенов в 1,2-диолы.

Неорганические соли и кислоты:



Перманганат калия — сильный окислитель. Используется для окисления алкиларенов в аренкарбоновые кислоты, алкенов — в 1,2-диолы (реакция Вагнера) и в карбоновые кислоты (с фрагментацией), алкинов — в 1,2-дикарбонильные соединения. Щелочные растворы KMnO_4 могут расщеплять даже ароматические кольца.



Метапериодат натрия — сильный окислитель, чаще используется в сочетании с другим окислителем, взятым в каталитическом количестве.

Реагент $\text{NaIO}_4\text{--OsO}_4$ (реагент Лемье — Джонсона) применяется для расщепления алкенов до альдегидов и кетонов (аналог озонлиза), а реагенты $\text{NaIO}_4\text{--KMnO}_4$ (реагент Лемье — фон Рудлофа) и $\text{NaIO}_4\text{--RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ применяются для расщепления алкенов до карбоновых кислот. Последний реагент разрушает даже ароматические ядра, что делает, например, фенильную группу синтетически эквивалентной карбоксильной (разумеется, при отсутствии других окисляющихся фрагментов).

$\text{Pb}(\text{OAc})_4$

Тетраацетат свинца находит применение в деструктивном окислении 1,2-диолов до альдегидов и кетонов, в аллильном окислении алкенов до спиртов (ацетатов), при получении циклических простых эфиров из спиртов.

HNO_3

Азотную кислоту различной концентрации используют в разнообразных реакциях окисления, например при получении карбоновых кислот из углеводородов, кетонов и пр. Реакция нитрования аренов также формально является окислительной.

Стандартные восстановители. Для восстановления органических соединений применяются разнообразные реагенты, большинство из которых можно отнести к одной из трех групп: катализаторы гидрирования (это особый случай, поскольку они вовсе не восстановители и даже не реагенты, но их удобно поместить в данный раздел), гидриды элементов и металлы. Кроме этого, используют и некоторые другие реагенты различной природы.

Восстановление водородом органических соединений требует катализа различными переходными металлами; на практике используются в основном Pt, Pd, Rh и Ni, реже — Cu, Re. Для увеличения контакта катализатора с водородом и субстратом его осаждают на материалах с высокоразвитой поверхностью: активированном угле, силикагеле, Al_2O_3 , CaCO_3 , BaSO_4 и др. Все эти катализаторы являются гетерогенными (образуют в ходе реакции нерастворимую фазу). В настоящее время всё большее значение приобретают катализаторы гомогенного гидрирования, представляющие собой комплексы переходных металлов различного и довольно сложного строения.

Катализаторы гидрирования:

PtO_2

Оксид платины(IV) (катализатор Адамса). Коричневый, стабильный порошок, который в процессе гидрирования превращается в платину. Один из наиболее активных катализаторов, используется для гидрирования практически всех классов соединений.

Pd/C

Палладий на угле (массовая доля металла 5 или 10 %) применяется как катализатор гидрирования алкенов и алкилгалогенидов, альде-

гидов до спиртов, нитросоединений и оксимов до аминов, а также для *O*- или *N*-дебензилирования. Коммерчески доступен и в окисленной форме, содержащей $\text{Pd}(\text{OH})_2$.

$\text{Pd}/\text{CaCO}_3/\text{Pb}(\text{OAc})_2$

Палладий на карбонате кальция, отравленный ацетатом свинца, иногда с добавкой хинолина (катализатор Линдлара), применяется для селективного гидрирования алкинов до *цис*-алкенов.

Raney Ni

Никель Ренея (скелетный никель) — дешевый катализатор гидрирования, широко используемый как в лаборатории, так и в промышленности. Гидрирование с этим катализатором проводят в более жестких условиях, чем с катализатором Адамса (обычно при высоком давлении — до сотен атмосфер). Пригоден для гидрирования алкенов и алкинов, карбоциклических ароматических соединений и галогенидов, альдегидов до спиртов, нитросоединений и оксимов до аминов.

Гидриды и комплексные гидриды:

LiAlH_4

Алюмогидрид лития. Активный неселективный восстановитель, восстанавливает альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты и сложные эфиры в спирты, а амиды и нитрилы — в амины. Разлагается спиртами, с водой реагирует взрывоподобно, поэтому опасен в обращении.

NaBH_4

Боргидрид натрия. Восстанавливает альдегиды и кетоны в спирты. Карбоновые кислоты не восстанавливает, но восстанавливает хлорангидриды и при определенных обстоятельствах сложные эфиры (в этой реакции значительно активнее LiBH_4). Ограниченно устойчив в водно-щелочных и спиртовых растворах.

AlH_3

Гидрид алюминия (алан). Существует в виде полимера $(\text{AlH}_3)_x$. Получают *in situ* из LiAlH_4 и AlCl_3 . Восстанавливает амиды и нитрилы до аминов и, в отличие от LiAlH_4 , восстанавливает ацетали до простых эфиров.

BH_3

Гидрид бора (боран). Коммерчески доступен в виде растворов комплексов с *n*-донорными соединениями (THF, Me_2S и др.) Может быть получен *in situ* из NaBH_4 и $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в THF. Восстанавливает алкины до *цис*-алкенов, карбоновые кислоты до спиртов, амиды и нитрилы до аминов. Простейший реагент гидроборирования алкенов.

Алкилаланы
и алкилбораны

Присоединением алана и борана к алкенам получают целую группу селективных восстановителей — алкилаланы и алкилбо-

раны. На практике широко используется диизобутилалюмогидрид (DIBAL-H), который способен с высокими выходами восстанавливать алкины до *цис*-алкенов, а сложные эфиры до альдегидов. Из алкилборанов наиболее важны 9-борабицикло[3.3.1]нонан (9-BBN) (получают из борана и циклоокта-1,5-диена) и оптически активный диизопинокамфеилборан (получают из борана и α -пинена).

Алкоксиалюмогидриды

Чаще всего используют $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$, $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$, $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$, $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ и $\text{Na}[\text{AlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2]$ (Red-Al). Эти реагенты целесообразно применять в сложных случаях для селективного или неполного восстановления некоторых функциональных групп.

Алкилалюмогидриды и алкилборгидриды

Это восстановители более селективные, чем коммерчески доступные боргидриды. Наиболее распространенные реагенты: LiBHET_3 (Super-Hydride), $\text{LiBH}(s\text{-Bu})_3$ (L-Selectride), $\text{KBH}(s\text{-Bu})_3$ (K-Selectride). Очень важный реагент — цианоборгидрид натрия $\text{NaBH}_3(\text{CN})$, стабильный даже в слабокислых средах, используют при восстановительном аминировании карбонильных соединений (обычно в метаноле). Для этой же цели альтернативой является триацетоксиборгидрид натрия $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, используемый в 1,2-дихлорэтаноле. Оба реагента коммерчески доступны.

Металлы:

Li, Na, K

Литий, натрий и калий растворяются в жидком аммиаке, образуя темно-синие метастабильные растворы. Некоторые металлы, например железо или его соли, катализируют разложение этих растворов с образованием амида щелочного металла. Многие реакции с участием растворенного металла, например реакция Берча, проводят в присутствии донора протонов (спиртов). Литий или натрий, растворяясь в смеси THF с *t*-BuOH, служат реагентами восстановительного дегалогенирования.

Na/Hg

Для проведения восстановления натрием в водной среде пригодна амальгама натрия с массовой долей натрия 2–4 %. Этим реагентом, в частности, восстанавливают сопряженные двойные связи в α , β -непредельных карбоновых кислотах, а также восстановительным образом расщепляют сульфоны.

Al/Hg

Амальгамой алюминия (в виде алюминиевых пластинок, обработанных раствором HgCl_2) восстанавливают сопряженные двойные связи, кетоны, галогенпроизводные, нитро-, азосоединения, азиды и оксиды. Помимо этого, используется в так называемой пинаковой конденсации кетонов.

Zn

Цинк — один из самых широко используемых металлов-восстановителей. Применяется в виде цинковой пыли (перед употреблением активируют разбавленной соляной кислотой или раствором CuSO_4 с образованием гораздо более активной цинк-медной пары) или гранул (часто переводят в амальгаму цинка, например, при восстановлении по реакции Клемменсена). Восстановление цинком можно проводить как в водных, так и безводных растворителях. Чаще всего цинк используют для восстановления карбонильной группы альдегидов и кетонов до метильной и метиленовой группы, а также для восстановления галогенидов и ароматических нитросоединений.

Fe

Железо — один из первых металлов, который применялся для восстановления органических соединений. В настоящее время оно в основном используется для получения аминов из ароматических нитросоединений.

Соединения металлов:

К этой группе восстановителей относятся соли некоторых металлов в низких степенях окисления:

 SnCl_2

Хлорид олова(II) — менее сильный восстановитель, чем металлическое олово, которое само по себе довольно редко используется в синтезе. Преимущество SnCl_2 заключается в его растворимости в воде и кислотах, спиртах и других органических растворителях, что позволяет проводить реакции в гомогенной среде. Наиболее часто этот реагент восстанавливает нитросоединения и хиноны, а также — имидоилхлориды и нитрилы до альдегидов.

 CrCl_2 , CrSO_4

Ярко-голубые водные растворы солей хрома(II), образующиеся при обработке растворов соединений хрома(III) цинк-медной парой, обладают довольно сильными восстанавливающими свойствами. Чаще используют хлорид и сульфат хрома(II), которые восстанавливают алкины и эпоксиды в алкены, ароматические нитро-, нитрозо- и азоксисоединения в амины, галогеналканы в алканы. Безводный CrCl_2 (в присутствии следов соединений Ni(II)) находит важнейшее применение в реакции Нозаки — Хиямы — Киши.

 TiCl_3

Хлорид титана(III) применяют для восстановления нитросоединений, расщепления связей N–N и деоксигенирования сульфоксидов и оксидов аминов. Обработкой раствора TiCl_3 (пирофорен) восстановителем (Li, Mg, Zn–Cu) получают растворы TiCl_2 , которые используют для восстановления галогеналканов и деоксигенирования.

эпоксидов. Реагент на основе низковалентного титана, полученного из безводного TiCl_3 и LiAlH_4 , применяют при восстановительном сочетании альдегидов или кетонов в алкены (реакция МакМурри).



Хлорид железа(II) — это мягкий восстанавливающий агент, который используется в основном для восстановления ароматических нитросоединений в присутствии других легко восстанавливающихся групп, например формильной, которая в этом случае не затрагивается.

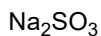
Соединения неметаллов:



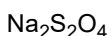
Восстановление иодоводородной кислотой проводят обычно при нагревании, используя азеотропную 57%-ную кислоту. Добавление в реакционную смесь фосфора позволяет связать выделяющийся йод, регенерируя тем самым HI. Применяют для восстановления спиртов и ароматических кетонов до углеводов, сульфохлоридов — до тиолов. Эффективным способом восстановления сульфоксидов в сульфиды является обработка иодидом натрия и трифторуксусным ангидридом в ацетоне.



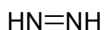
Диметилсульфид восстанавливает гидропероксиды до спиртов и озониды до альдегидов, при этом окисляясь до диметилсульфоксида.



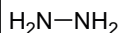
Сульфит натрия применяют для восстановления в водных растворах пероксидов до спиртов, сульфохлоридов до сульфиновых кислот, солей арендиазония до арилгидразинов.



Дитионит натрия — сильный восстанавливающий агент. Используют для восстановления в водных растворах нитро-, нитрозо- и азосоединений, а также азидов до аминов.



Диимид (диазен) — нестабильное соединение, образующееся при кислотном разложении азодикарбоксилата калия, термоллизе антрацен-9,10-диимина. Его также генерируют из гидразина и его производных. Используется достаточно редко, главным образом для стереоселективного *цис*-гидрирования двойной связи углерод-углерод.



Используется обычно в виде гидразин-гидрата. Является эффективным донором водорода, в частности, в реакции каталитического восстановления ароматических нитросоединений в присутствии никеля Ренея. Используется при восстановлении альдегидов и кетонов до углеводов в щелочных условиях (восстановление по Кижнеру — Вольфу).

Соединения
фосфора(III)

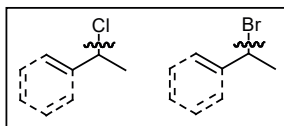
Нацелены в основном на восстановление гетероатомов. Чаще всего используют трифенилфосфин (восстановление азидов до аминов по Штаудингеру, восстановление тиранов до алкенов) или PCl_3 для так называемого дезоксигенирования *N*-оксидов пиридинов и других аналогичных гетаренов.

2.1.2. Введение функциональных групп

2.1.2.1. Введение функциональных групп в насыщенную углеводородную цепь

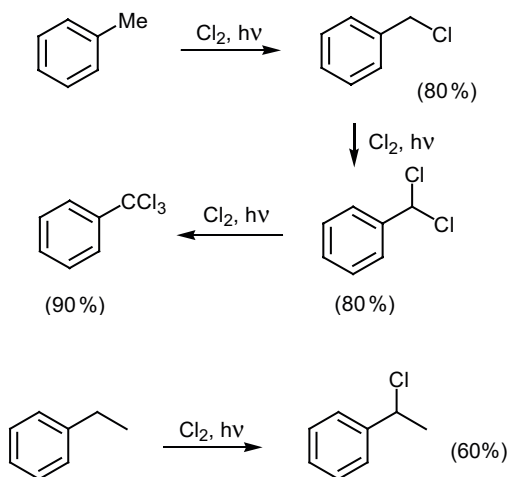
А. Замещение водорода на галоген

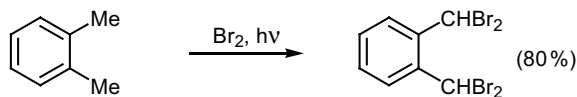
Синтез аллил-
и бензилгалогенидов



Известные из общего курса органической химии реакции радикального галогенирования предельных углеводородов не имеют практического значения в лабораторном

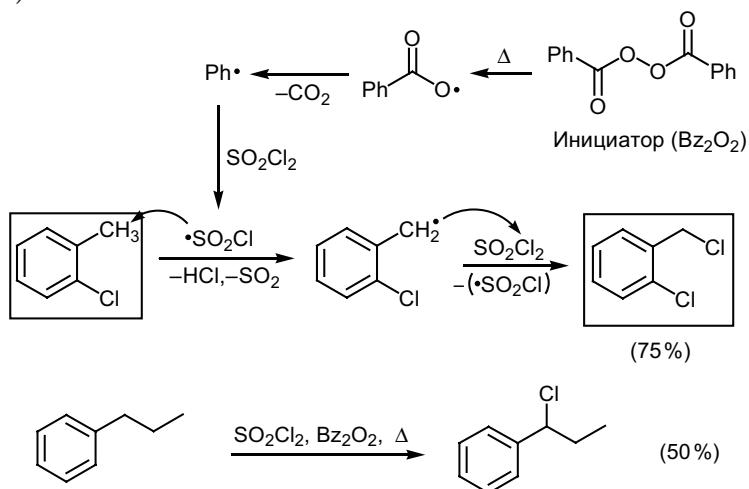
синтезе из-за низкой селективности реакции. Однако С–Н связи аллильного или бензильного типа проявляют повышенную реакционную способность по отношению к свободным радикалам. Поэтому алкиларены можно селективно хлорировать или бромировать галогенами при облучении. Кроме того, введенный в α -положение к ядру атом галогена сильно дезактивирует смежную С–Н связь по отношению к радикальной атаке, что позволяет при своевременном прекращении реакции получать как моно-, так и ди- и трихлорпроизводные (трибromирование происходит только в исключительных случаях):



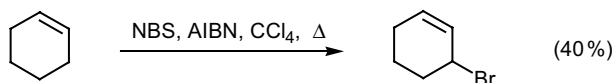
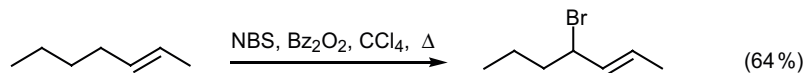
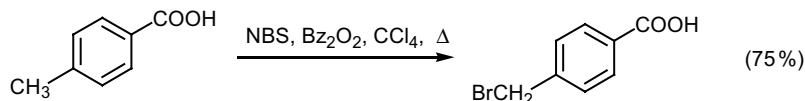


Наряду с молекулярным бромом и хлором, для бензильного галогенирования используют и другие реагенты, самыми распространенными из которых являются сульфурилхлорид SO_2Cl_2 (для хлорирования) и *N*-бромсукцинимид (для бромирования). В качестве инициатора применяют перекись бензоила (Bz_2O_2) или 2,2'-азобисизобутиронитрил (AIBN).

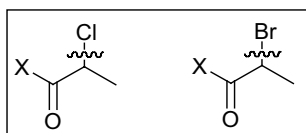
Хлорирование сульфурилхлоридом в целом протекает более селективно, чем молекулярным хлором (на стадии отрыва водорода участвует радикал $\text{SO}_2\text{Cl}\cdot$, а не $\text{Cl}\cdot$), и при его действии трихлориды не образуются. Поэтому в некоторых случаях эта реакция может быть успешно использована для хлорирования предельных углеводородов, например в синтезе хлорциклогексана из циклогексана (выход 60 %):



Бромирование *N*-бромсукцинимидом (NBS) в присутствии инициатора (Bz_2O_2 или AIBN) проводят, как правило, в CCl_4 . В этом случае об окончании реакции удобно судить по виду реакционной смеси: образующийся в ходе реакции сукцинимид легче CCl_4 и всплывает, тогда как NBS тяжелее и находится на дне. Помимо бензильного бромирования, NBS часто успешно используется для аллильного бромирования алкенов и циклоалкенов (реакция Воля – Циглера). В настоящее время надежно установлено, что в этих реакциях действующим бромирующим агентом является бром в очень низкой концентрации. При этом, на первый взгляд, странно, что не происходит присоединения галогена по связи $\text{C}=\text{C}$ алкенов. Объясняется это тем, что соотношение скоростей присоединения брома и замещения аллильной связи $\text{C}-\text{H}$ в суммарном процессе обратно пропорционально концентрации брома и при его очень низкой концентрации становится пренебрежимо малым:

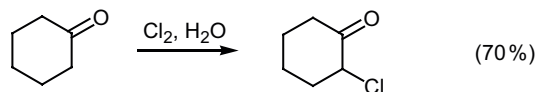
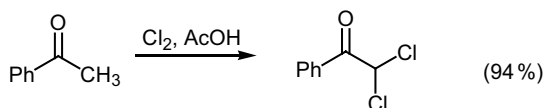
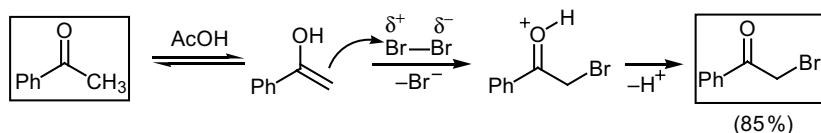


Синтез α-галоген-замещенных карбонильных соединений



Соединения, содержащие электроноакцепторные группировки Н-С-EWG, вступают в реакции замещения водорода на галоген через стадию енолизации, катализируемую

протонными кислотами или кислотами Льюиса. Электрофильная атака галогена по двойной связи енола с последующим депротонированием приводит к продукту формального замещения α-водорода на галоген. По такому пути происходит образование α-галогенкетонов:

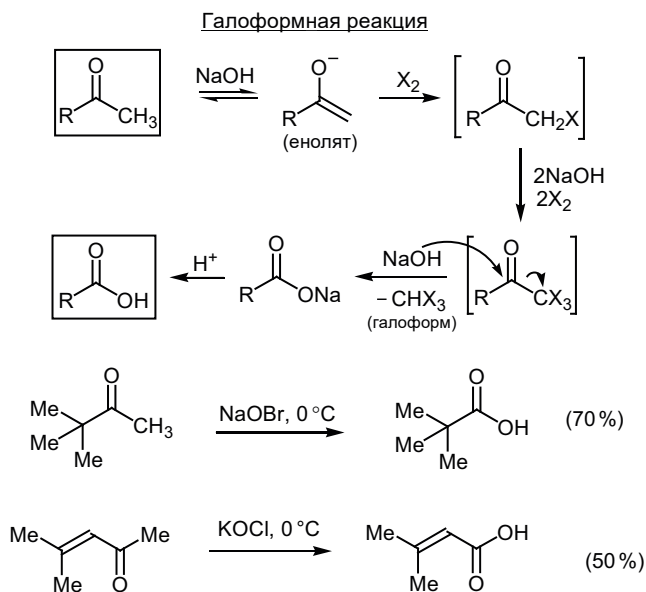


Известны и другие реагенты для введения галогена в α-положение кетонов: сульфурилхлорид (хлорирование), CuBr_2 , $\text{NaBrO}_3/\text{HBr}$ (бромирование) и др.

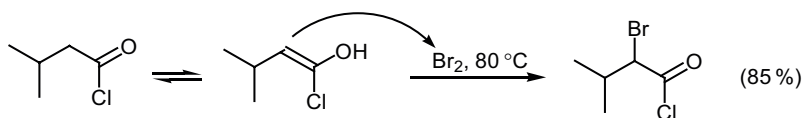
Для альдегидов этот метод введения галогена не является таким универсальным, как в случае кетонов. Тем не менее некоторые примеры успешного α-галогенирования альдегидов известны, например 2-метил-2-хлорпропаналь получен таким путем с выходом 60 %.

В основной среде, в которой из кетонов генерируются еноляты, подобные реакции идут еще быстрее, но обычно они не останавливаются на стадии моногалогенпроизводных. Следует иметь в виду, что щелочные среды несовместимы со свободными галогенами и галогенирующими агентами являются соответствующие гипогалогеновые кислоты HOX (что в щелочных средах, на первый взгляд, странно, но возможно из-за низкой кислотности последних (pK_a 8–9)), взаимодействие которых с енолят-анионами протекает как нуклеофильное замещение у атома галогена. Образующиеся в итоге (тригалогенметил) кетоны легко подвергаются щелочному гидролизу с образованием галоформа CHX_3 .

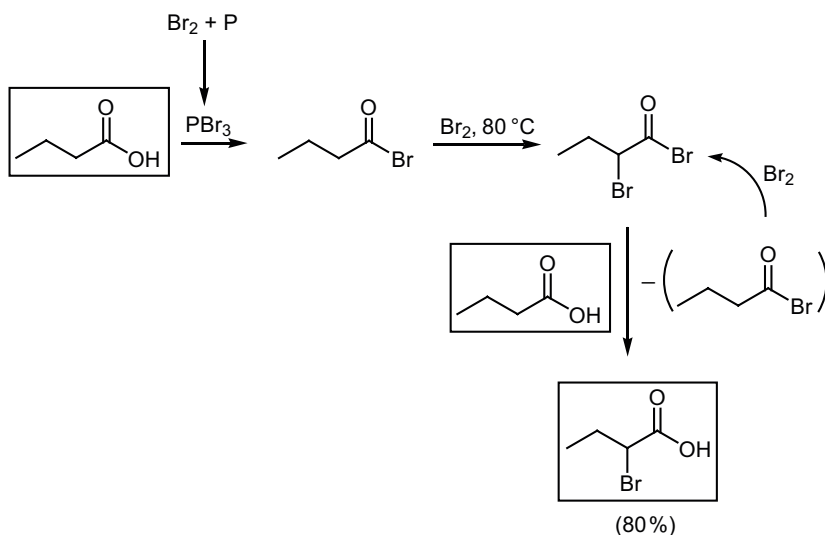
Таким образом, обработка метилкетонов водными растворами гипогалогенитов натрия (или галогенов в щелочной среде) приводит к получению кислот с цепью, укороченной на один атом углерода (*галоформная реакция*). Эту реакцию иногда называют окислительным расщеплением метилкетонов до карбоновых кислот. Те же карбоновые кислоты могут быть получены, если вместо метилкетона в качестве исходного соединения взять вторичный спирт с фрагментом $\text{CH}_3\text{—CHON}$ (на первой стадии спирт окисляется хлором в щелочной среде в метилкетон, который далее претерпевает галоформную реакцию):



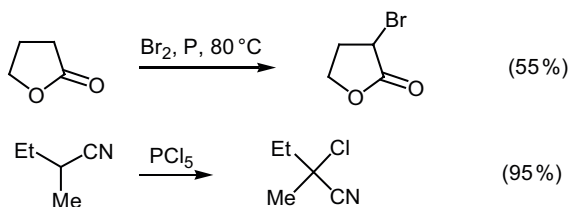
Галогенангидриды алифатических кислот легко енолизуются и поэтому быстро бромруются без катализатора:



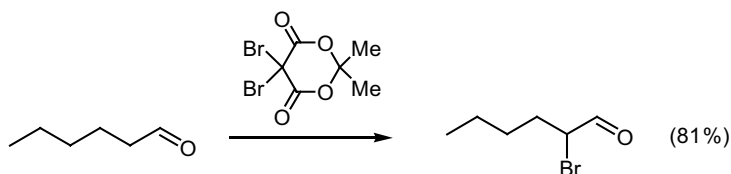
Алифатические карбоновые кислоты не енолизуются и поэтому в обычных условиях α -галогенированию не подвергаются. Один из методов бромирования кислот в α -положение, известный как *реакция Гелля — Фольгарда — Зелинского*, включает обработку кислоты молекулярным бромом в присутствии красного фосфора. Эта процедура позволяет предварительно перевести действием образующегося *in situ* PBr_3 кислоту в бромангидрид. Последний бромруется легко, а последующая обменная реакция получающегося α -бромацилбромида с исходной кислотой дает целевую α -бромкислоту. При избытке PBr_3 возможно получение α -бромацилбромида, что имеет самостоятельный интерес:



Аналогичным образом реагируют лактоны и нитрилы:

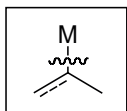


Для бромирования лабильных соединений, например альдегидов, эффективен дибромид кислоты Мелдрума, который легко получается при щелочном бромировании кислоты Мелдрума (2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона):



Б. Замещение водорода на металл

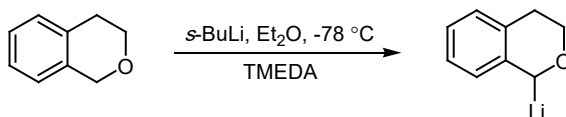
Синтез
металлоорганических
соединений



Депротонирование связей С–Н «умеренно кислых» соединений с pK_a 15–30, содержащих в α -положении π -акцепторную группу, под действием подходящих оснований (от

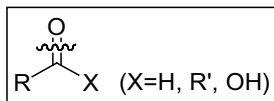
K_2CO_3 до диизопропиламида лития) протекает быстро и дает солеобразные продукты с делокализованным анионом. В качестве примеров, наряду с классическими СН-кислотами (ацетоуксусный или циануксусный эфиры, β -дикарбонильные соединения, циклопентадиен), можно привести менее СН-кислотные сложные эфиры, карбонильные соединения или нитрилы без дополнительных функциональных групп (подразд. 2.2.2).

Проблемы возникают при металлизации соединений с очень низкой кислотностью ($pK_a > 40$), приводящем к получению «истинных» металлоорганических соединений со связью С–М. Для подобного обмена чаще всего используются литийорганические соединения (реакция литиирования). Поскольку обычные литийорганические реагенты (MeLi, BuLi, *t*-BuLi) ковалентны и олигомерны в растворах, металлизирование с их использованием не является простой кислотно-основной реакцией и может протекать медленно, несмотря на благоприятную термодинамическую константу равновесия. Классический пример — металлизирование метильной группы толуола, которое не происходит при действии BuLi без добавок, но быстро приводит к бензиллиту при использовании BuLi в присутствии DABCO или TMEDA. Роль этих третичных аминов в повышении активности алкиллитиевых соединений сводится к снижению степени их ассоциации в растворе путем комплексообразования катиона лития:



В. Окисление углеводов

Синтез альдегидов,
кетон, карбоновых
кислот

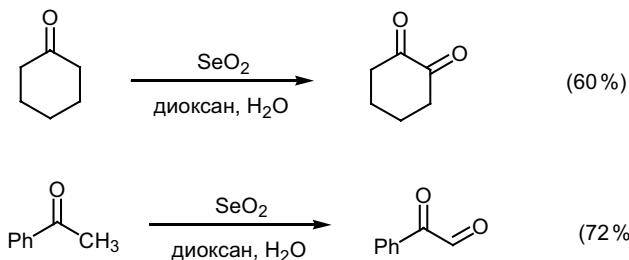


Селективное прямое окисление С–Н связей требует обязательного присутствия активирующих групп и чувствительно к строе-

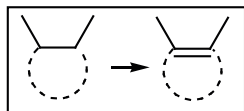
нию субстрата и природе окислителя. Некоторые реакции этого типа имеют промышленное значение. К ним относятся окисление кислородом изопропилбензола (кумола) при получении фенола и окисление тетралина при получении α -нафтола. Эти процессы начинаются с образования α -гидропероксидов.

Внимание! При работе в лаборатории с простыми эфирами и некоторыми углеводородами образование подобных перекисных продуктов при действии кислорода воздуха представляет серьезную опасность.

1,2-дикарбонильные соединения. Этот метод целесообразно использовать для окисления симметричных субстратов или карбонильных соединений только с одной α -метильной или α -метиленовой группой:

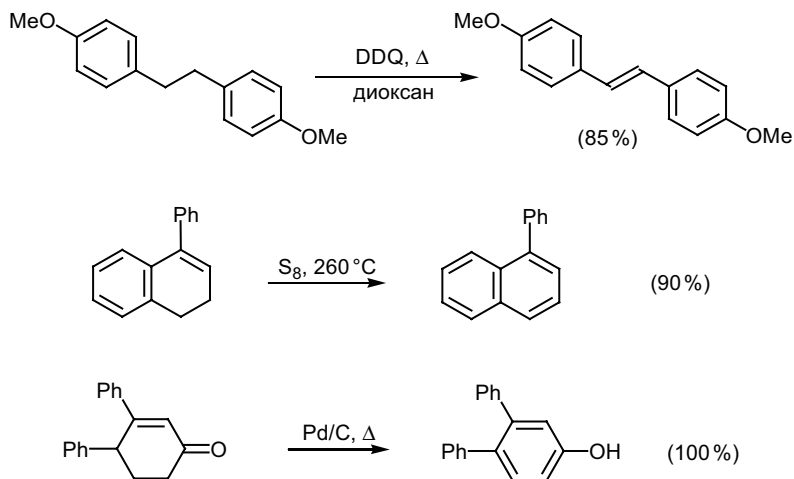


Синтез алкенов
и ароматических
соединений



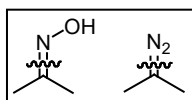
Другой тип окисления углеводородов — реакции окислительного отщепления (дегидрирования) — очень важен в промышленности при получении

алкенов и аренов. В лабораторной практике находят применение процессы дегидрирования с помощью хинонов [хлоранила (2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинона), DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона)], серы, селена, тетраацетата свинца или в присутствии палладия:



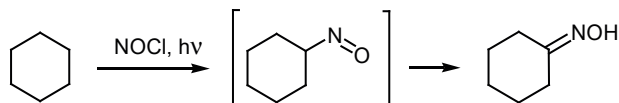
Г. Введение азотсодержащих функциональных групп

Синтез оксимов
и диазосоединений

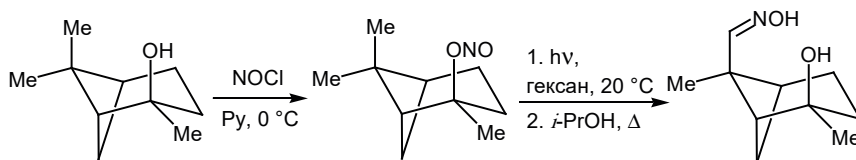


Использование реагентов, способных генерировать свободные С-радикалы в присутствии NO, например нитрозилхлорида

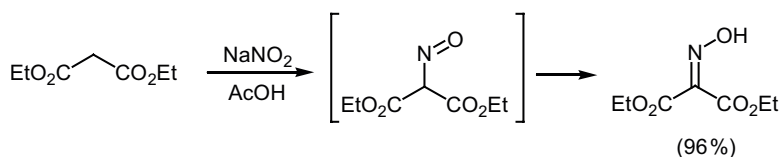
(NOCl), позволяет заменять неактивированные атомы водорода на гидроксиминную (оксимную) функцию



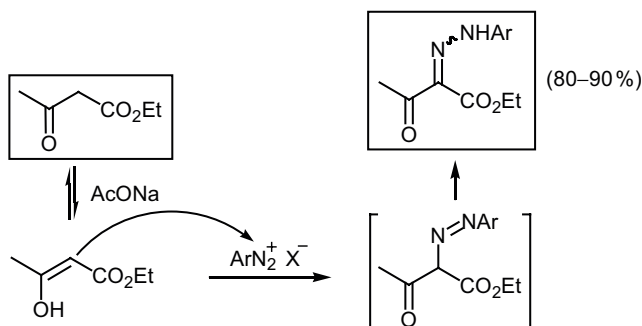
Во внутримолекулярном варианте это превращение может протекать селективно и известно как *реакция Бартона*:



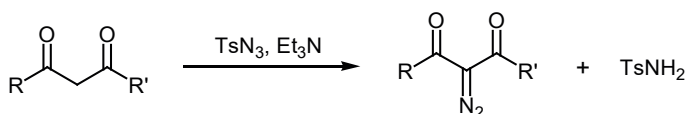
Соединения с активной метиленовой компонентой, $\text{H}_2\text{C}(\text{EWG})_2$, легко нитрозируются разнообразными реагентами (HNO_2 , нитрозилсерная кислота $\text{NO}^+\text{HSO}_4^-$, нитрозилхлорид NOCl, оксиды азота N_2O_4 , N_2O_3 , алкил- или ацилнитриты) с последующей таутомеризацией в оксим:



Очень похожим образом реагируют соли арендiazония, давая гидразоны (*реакция Джекпа — Клингеманна*):



Обработка β -дикарбонильных соединений сульфонилазидами в присутствии оснований (*реакция диазопереноса*) — удобный способ получения 2-диазо-1,3-дикарбонильных соединений:



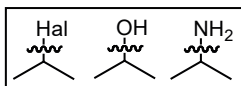
Альтернативным методом синтеза α -дiazокарбонильных соединений является реакция diaзотирования α -аминокарбонильных соединений (см. подразд. 2.1.3.4).

2.1.2.2. Получение функциональных производных из алкенов

А. Изогипсическое присоединение к связи C=C

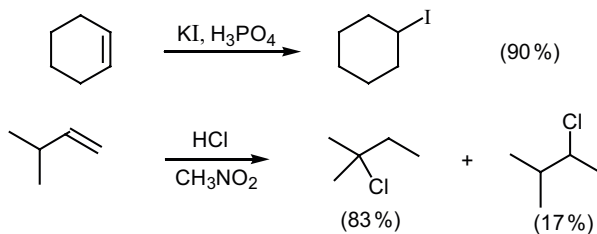
Изогипсическое присоединение реагента HX к связи $\text{C}=\text{C}$ позволяет трансформировать ее в предельный двухуглеродный фрагмент $\text{HC}-\text{CX}$ с одной функциональной группой (присоединение электроположительного атома водорода к одному атому углерода двойной связи и электроотрицательного атома Hal , O , N или S — к другому). Присоединение может протекать по электрофильному, нуклеофильному или радикальному механизму в зависимости от структуры реагента, субстрата и условий проведения реакции.

Синтез галогеналканов, спиртов и аминов



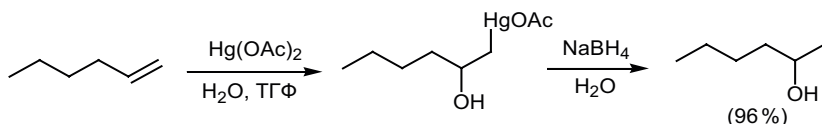
Классические электрофильные процессы гидратации и присоединения галогеноводородов, на самом деле, не очень часто ис-

пользуются в синтетической практике из-за многочисленных побочных реакций. Они обычно региоселективны (правило Марковникова), но не отличаются высокой стереоселективностью. Электрофильное присоединение HBr к алкенам, протекающее также в соответствии с правилом Марковникова, требует тщательной очистки алкена и растворителя от примесей перекисей. В противном случае реакция протекает по радикальному механизму против правила Марковникова (*перекисный эффект Караша*). Кроме того, если эти процессы протекают через карбокатионы, они могут сопровождаться перегруппировкам:



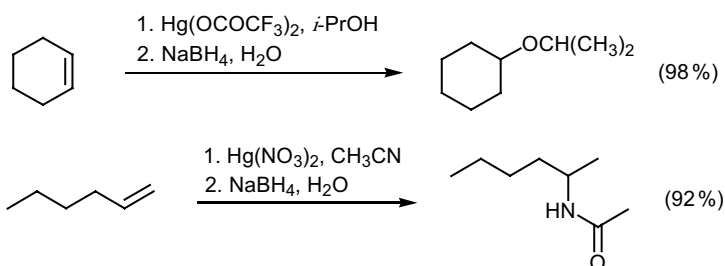
Для получения спиртов из алкенов в настоящее время применяются более эффективные методы. Достаточно общей является так называемая реакция *гидроксимеркурирования-демеркурирования алкенов*. В основе ее лежит высокая реакционная способность солей Hg(II) по отношению к алкенам, благодаря чему стадия образования меркуриниевых катионов отличается мягкими условиями и высокой региоселективностью (атака иона ртути осуществляется по менее замещенному атому углерода). Присоединение нуклеофила (воды) к промежуточному

иону приводит к ртутьорганическому соединению, восстановительное демеркурирование которого боргидридом натрия дает тот же спирт, что и при гидратации исходного алкена по Марковникову. К преимуществам этой двухстадийной методики по сравнению с обычной кислотной гидратацией алкенов можно отнести высокую региоселективность и отсутствие перегруппировок. Наиболее активны концевые двойные связи, причем дизамещенные концевые связи более активны, чем монозамещенные:



Несмотря на то, что стадия меркурирования характеризуется высокой *транс*-стереоселективностью, отсутствие стереоселективности на стадии восстановления, протекающей по радикальному механизму, делает процесс в целом нестереоселективным. К очевидным недостаткам метода следует отнести применение токсичных соединений ртути, тем более в стехиометрических количествах.

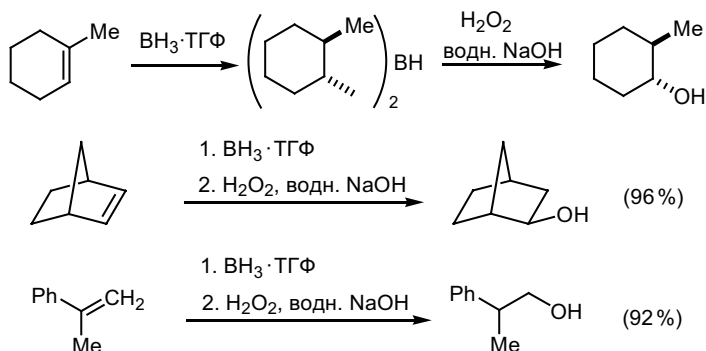
Использование при меркурировании алкена в качестве растворителя спиртов или нитрилов позволяет получать соответственно простые эфиры или амиды (*реакция сольвомеркурирования*):



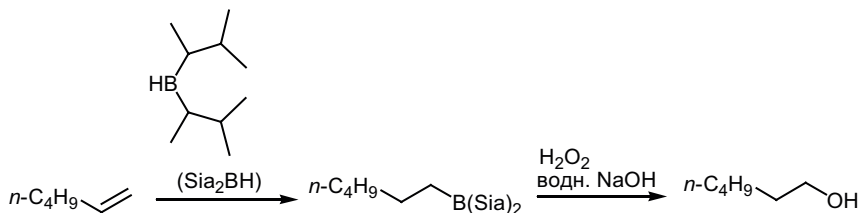
Присоединение бора по связи C=C алкенов лежит в основе еще одного важного метода синтеза спиртов, причем формально антимарковниковского типа. Первая стадия этого двухстадийного метода — *гидроборирование алкенов* — протекает обычно очень гладко и быстро. Диборан можно получать *in situ*, но он крайне неудобен в работе из-за пирофорности. Поэтому используют выпускаемые промышленностью несколько менее опасные растворы комплексов $\text{BH}_3 \cdot \text{ТГФ}$ и $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$. Гидроборирование протекает по правилу Марковникова, но в этом случае водород не является электроположительной частью реагента. Пространственные причины также способствуют координации бора по менее замещенному атому углерода. Боран способен присоединять три молекулы алкена, за исключением стерически загруженных субстратов. Эта реакция протекает стереоспецифично как *цис*-присоединение, что отличает ее от большинства реакций Ad_E алкенов.

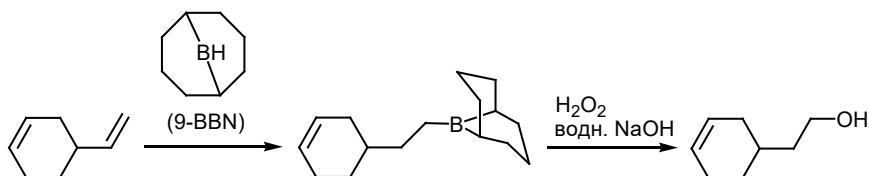
Полученные таким образом алкилбораны также обычно пирофорны, однако их, как правило, не выделяют, а сразу превращают в другие соединения. Так, при

обработке кислотой происходит замена атома бора на водород. Такое не прямое гидрирование алкенов само по себе почти не используется, однако реакция представляет ценность для направленного введения атома дейтерия, если на завершающей стадии использовать, например, АсОD. При окислении боранов щелочной перекисью водорода происходит формальное внедрение кислорода по связям С–В, приводящее после гидролиза к образованию спиртов. Важно, что эта стадия окисления протекает с сохранением конфигурации окисляемого атома углерода. Итогом этой последовательности формально оказывается *цис*-присоединение воды против правила Марковникова:

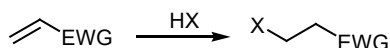


Региоселективность присоединения борана к монозамещенным алкенам часто невысока. Например, в случае гекс-1-ена соотношение региоизомерных продуктов составляет 94:6, а в случае стирола — 4:1. Для ее увеличения вместо самого борана используют алкилбораны с объемистыми алкильными заместителями: тексилборан (1,1,2-триметилпропилборан), Sia_2BH или 9-BBN. Эти реагенты существенно более региоселективны и, кроме того, также позволяют селективно гидроборировать диены, содержащие одновременно моно- и дизамещенные двойные связи, по менее замещенной связи $\text{C}=\text{C}$. Поскольку сами эти борорганические реагенты получают в промышленности гидроборированием бораном соответствующих алкенов: 2-метилбут-2-ена (Sia_2BH), 2,3-диметилбут-2-ена (тексилборан) и циклоокта-1,5-диена (9-BBN), то очевидно, что их следует использовать только тогда, когда речь идет о трансформации очень дорогих или труднодоступных алкенов. При этом следует еще учитывать, что сами эти реагенты превращаются в соответствующие спирты, и, таким образом, возникает проблема разделения смесей продуктов:

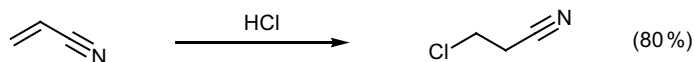
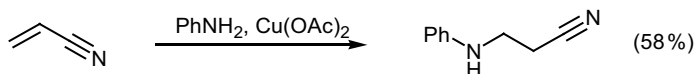
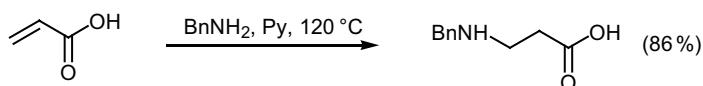
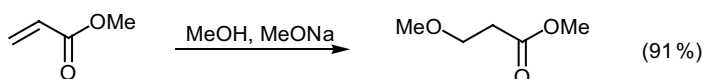




Особым образом ведут себя алкены, имеющие при двойной связи сильный электроноакцепторный заместитель EWG (EWG = CN, COOR, NO₂ и др.). При отсутствии других заместителей такие соединения (акрилаты, нитроэтилен) довольно охотно реагируют почти с любыми соединениями вида HX, где X = Cl, Br, OR, NR₂, SR,

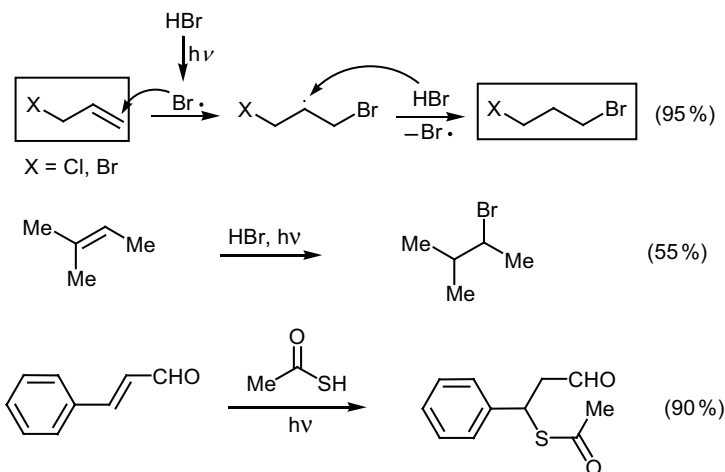


Все эти реакции, включая присоединение галогеноводородов, протекают по механизму нуклеофильного присоединения. При этом тиолы (тиофенолы) и алифатические амины реагируют очень легко, спирты и фенолы — значительно труднее и только с особо активными электрофилами, например акрилонитрилом. Реакция с тиолами обычно катализируется третичными аминами, а с O-нуклеофилами — щелочами или алкоксидами. Присоединение анилинов требует присутствия каталитических количеств солей Cu(II). Наличие хотя бы одной дополнительной алкильной группы в электрофильном алкене сильно тормозит подобные реакции присоединения, которые хотя и известны, но уже не носят общего характера. Отчасти это связано с тем, что все они обратимы, и успех таких превращений определяется положением равновесия, которое для замещенных аналогов обычно более сдвинуто в сторону исходных алкенов:



Свободнорадикальное присоединение реагентов к двойной связи характеризуется высокой региоселективностью, противоположной региоселективности электрофильных процессов (антимарковниковское присоединение). Сюда

относится присоединение тиолов или бромоводорода при УФ-облучении или в присутствии инициаторов радикальных реакций, обычно перекиси бензоила (Bz_2O_2) или AIBN. Радикальное присоединение HCl к алкенам, в отличие от аналогичных реакций бромистого водорода, практически не используется в синтетической практике, поскольку обычно сопровождается полимеризацией алкена (что, в конечном итоге, связано с большой прочностью связи $\text{H}-\text{Cl}$):



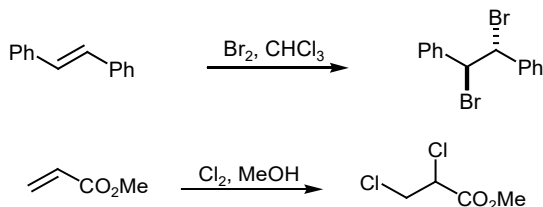
Б. Окислительное присоединение к связи $\text{C}=\text{C}$

Этот тип реакций приводит к увеличению общей степени окисления молекулы (присоединение двух электроотрицательных атомов Hal , O , N или S), и в результате связь $\text{C}=\text{C}$ трансформируется в предельный двухуглеродный фрагмент с двумя вицинальными функциональными группами. Известны многочисленные примеры окислительного присоединения по связи $\text{C}=\text{C}$, протекающие как с сохранением углеродного скелета, так и с окислительной фрагментацией молекулы.

Классическая реакция окислительного присоединения — это реакция галогенов с алкенами с образованием вицинальных дигалогенпроизводных, которые широко применяются в качестве исходного сырья для синтеза винилгалогенидов, ацетиленовых и диеновых углеводородов. Электрофильное галогенирование обычно проводят свободными галогенами в инертном растворителе с использованием в случае малоактивных олефинов кислот Льюиса в качестве катализаторов.

Наиболее часто используется бромирование олефинов. Хлорирование может проходить очень энергично, реакцию часто трудно контролировать, поэтому для получения вицинальных дихлорпроизводных иногда применяют не свободные галогены, а галогенсодержащие соединения, например растворы NCl_3 . В качестве мягкого бромирующего средства используют диоксандибромид, получаемый *in situ* добавлением брома в 1,4-диоксан. Если при кратной связи имеются электроноакцепторные группировки, то электрофильное присоединение проходит медленнее.

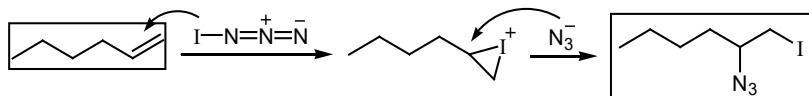
Стереотипное представление, что для ионного механизма характерно *анти*-присоединение брома, связывают с промежуточным образованием бромониевого иона и дальнейшим раскрытием его трехчленного цикла путем нуклеофильной атаки с тыла. Чаще всего так и происходит, однако, если бромониевый ион дестабилизирован (например, дополнительным угловым напряжением), диастереоселективность может теряться из-за участия «открытого» карбениевого иона. Так, бромирование циклогексена дает исключительно *транс*-дибромид, тогда как уже в случае цикlopентена получается смесь стереоизомеров:



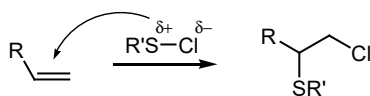
Йод присоединяется к олефинам медленно и всегда обратимо. Более того, вицинальные диодпроизводные, полученные иными способами, легко отщепляют йод с образованием алкенов, что является одним из методов их получения.

Реакции 1,3-диенов с эквимольным количеством хлора или брома обычно приводят к смесям 1,2- и 1,4-аддуктов и по этой причине редко используются в синтезе.

Присоединение несимметричных реагентов, таких как интергалогениды (псевдогалогениды) типа ICl, гипогалоидных кислот (HalOH), а также IN₃, INCO, NOCl, PhSCl и PhSeCl, приводит к появлению в молекуле двух различных вицинальных функциональных групп:

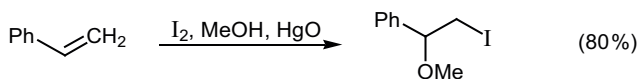


Реакция, как правило, протекает в соответствии с правилом Марковникова с атакой электрофилом менее замещенного атома двойной связи алкена. Однако встречаются случаи, например для сульфенхлоридов RSCl, когда преимущественно образуется антимарковниковский продукт. Это связывают с высокой по сравнению со связями C-Hal прочностью связей C-S и возникающим из-за этого стерическим контролем раскрытия промежуточного эписульфониевого катиона:

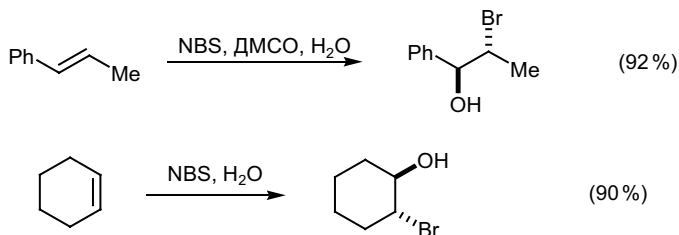


Еще большее значение в синтезе имеют реакции так называемого *сопряженного присоединения* к алкенам (не путать с присоединением к сопряженным алкенам!),

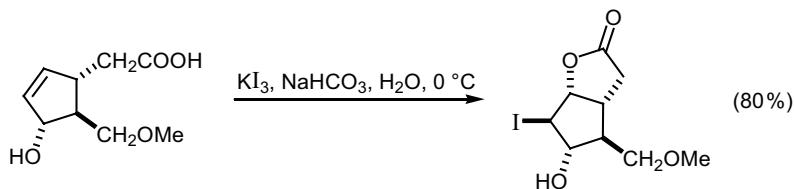
когда электрофильная X^+ и нуклеофильная Y^- компоненты находятся в различных реагентах. Классические случаи сопряженного присоединения подразумевают участие растворителя в качестве нуклеофила (см. сольвомеркурирование, подразд. 2.1.2.2А). Другой хорошо известной реакцией сопряженного присоединения является *сольвогалогенирование* (частный случай — присоединение $HOBr$ и $HOCl$, которое иногда проводят бромированием или хлорированием алкена в воде):



Очень эффективным является метод получения бромгидринов из алкенов действием *N*-бромамидов, например *N*-бромсукцинимид в водном ДМСО. Последующая циклизация бромгидринов в щелочной среде приводит к получению оксирана (см. подразд. 2.1.3.1Б):

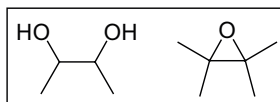


Следует упомянуть реакции внутримолекулярного сопряженного присоединения (двойная связь и нуклеофильная группа расположены в одной молекуле) — в этих случаях образуются гетероциклические системы (классический пример — *иодлактонизация по Кори*):



В. Окисление алкенов

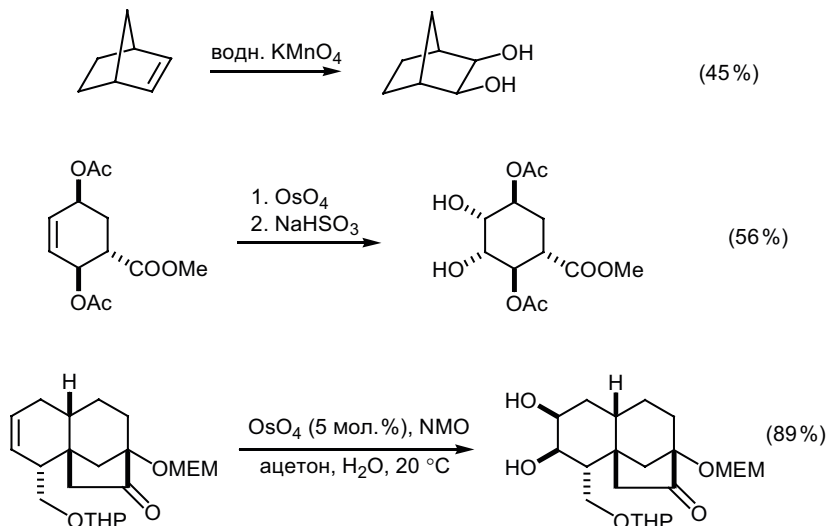
Синтез 1,2-диолов и оксиранов



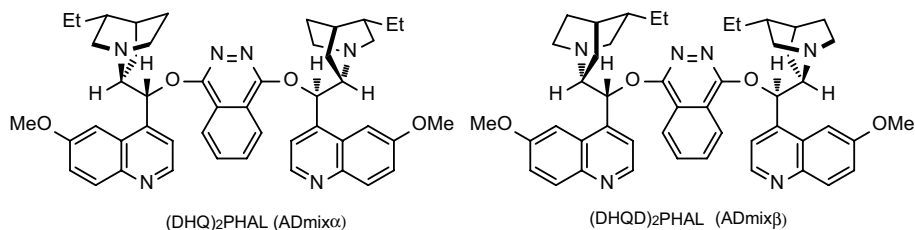
Прямое окисление алкенов по связи $C=C$ может протекать по-разному, в зависимости от природы окислителя. В мягких условиях образуются

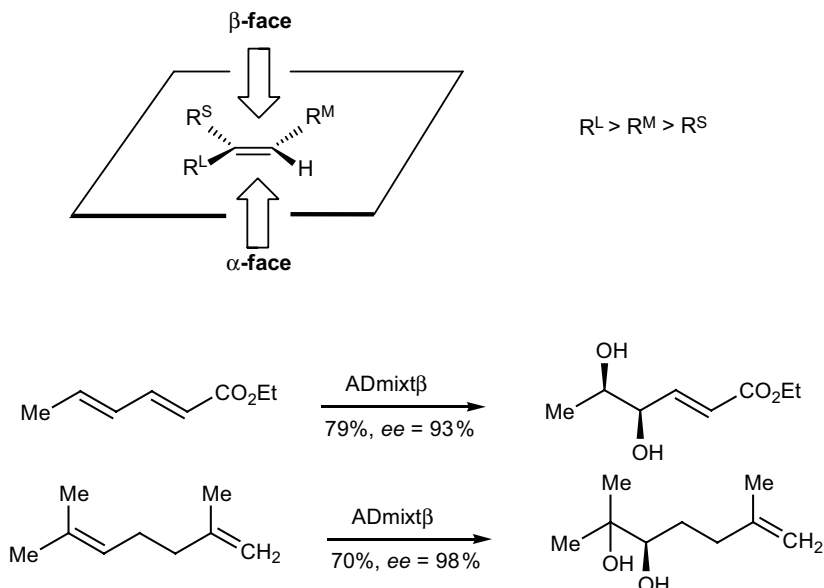
1,2-диолы, причем в случаях, когда возможно образование диастереомеров, требуемая диастереоселективность может быть обеспечена правильным выбором окислителя. Классическими реагентами *цис*-дигидроксилирования являются во-

дно-щелочной раствор KMnO_4 (окисление по Вагнеру) или OsO_4 в CCl_4 с последующим восстановлением циклического осмата(VI). Оба реагента имеют серьезные недостатки: в случае дешевого KMnO_4 велика опасность переокисления, и реакция обычно проводится в гетерогенных условиях, а OsO_4 крайне токсичен и дорог:

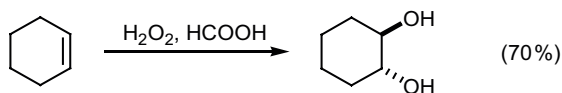


Поэтому разработаны окислительные системы, где осмий используется в каталитических количествах: сначала в качестве окислителя была предложена смесь *N*-метилморфолин-*N*-оксид (NMO)/ OsO_4 (5 мол. %), а затем еще более дешевая система $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (1 мол. %)/ $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]/\text{K}_2\text{CO}_3$ в водном *трет*-бутиловом спирте. Впоследствии было обнаружено, что добавление в эту смесь специально подобранных оптически активных лигандов-стереоиндукторов, например $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ и $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$, приводит к энантиоселективному, и притом по выбору энантиотопной стороны, *цис*-дигидроксилированию алкенов в соответствии с приведенной ниже мнемонической схемой. Реакция получила название *асимметрического дигидроксилирования по Шарплессу*, которым были введены в использование готовые коммерчески доступные реагенты ADmix α ($\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4/\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]/\text{K}_2\text{CO}_3/(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$), ADmix β ($\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4/\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]/\text{K}_2\text{CO}_3/(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$) (ADmix = Asymmetric Dihydroxylation mixture) и им подобные:

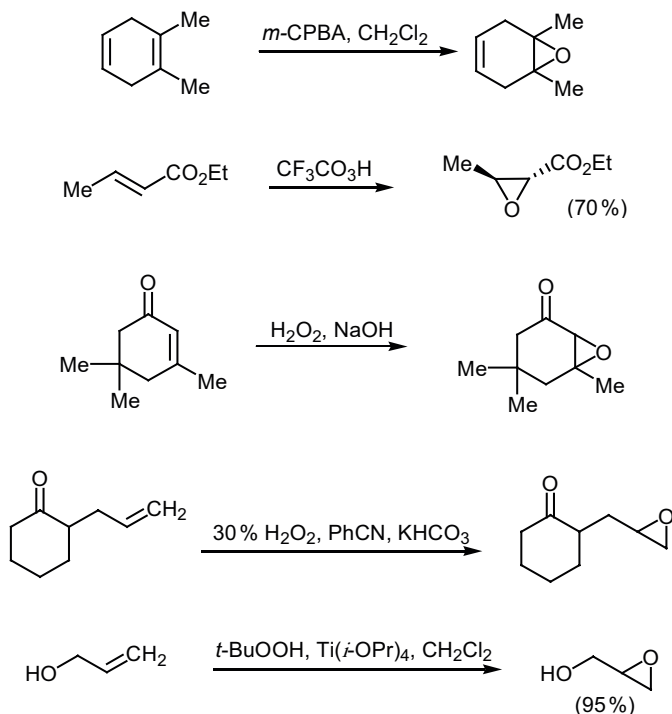




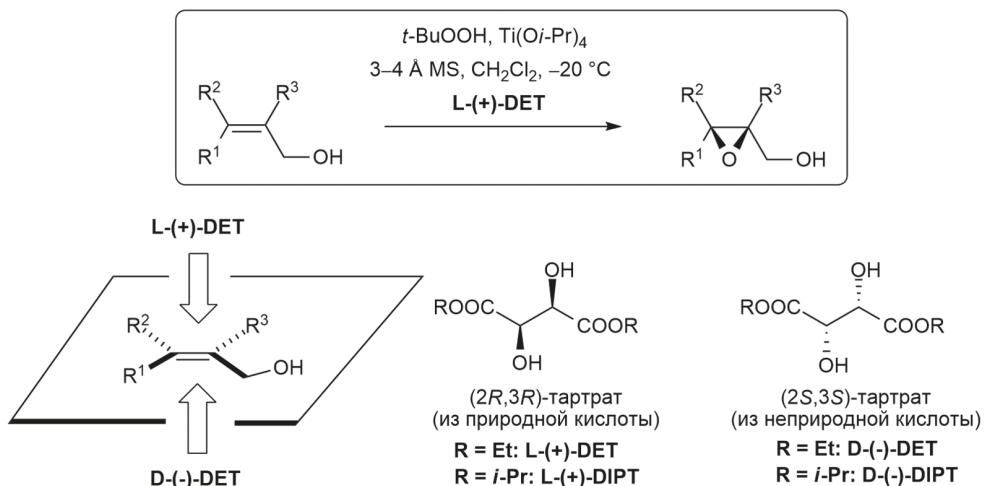
транс-Дигидроксилирование можно проводить пероксикислотами, образующимися при действии перекиси водорода на сильные органические кислоты (муравьиную, трифторуксусную). Реакция проходит через промежуточный оксиран, раскрывающийся под действием сильной кислоты в диол:



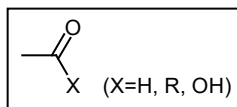
Однако чаще подобные превращения предпочитают проводить в две стадии, выделяя оксиран и раскрывая его, обычно в присутствии водной HClO_4 . Это связано с тем, что для эпоксицирования алкенов разработаны мягкие и эффективные методы. Для эпоксицирования алкенов, не несущих акцепторных групп, обычно используют коммерчески доступную $m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$ (*m*-CPBA) или другие менее устойчивые пероксикислоты (окисление по Прилежаеву), генерируемые *in situ* из кислоты и H_2O_2 . Скорость реакции сильно возрастает с увеличением числа алкильных групп при двойной связи алкена. Для электрофильных алкенов используют сильные пероксикислоты, но иногда хорошие результаты достигаются применением щелочной H_2O_2 , которая совершенно неэффективна для обычных алкенов. Наконец, для эпоксицирования в почти нейтральных условиях пригодна система $\text{H}_2\text{O}_2/\text{PhCN}/\text{KHCO}_3$, позволяющая, в частности, избежать окисления по Байеру — Виллигеру (см. подразд. 2.1.3.6.Б) при наличии в молекуле кетонной группы. Для эпоксицирования алиловых спиртов эффективен реагент $t\text{-BuOOH}/\text{Ti}(i\text{-OPr})_4$:



Как и для асимметрического *цис*-дигидроксилирования, проведение последней реакции в присутствии подходящих стереоиндукторов (в данном случае эфиров винных кислот) может обеспечить высокую энантиоселективность эпексидирования, причем также с выбором энантиотопной стороны алкенового фрагмента. Реакция получила широкое распространение и известна как *асимметрическое эпексидирование по Шарплессу* (*Sharpless Asymmetric Dihydroxylation, SAE*):

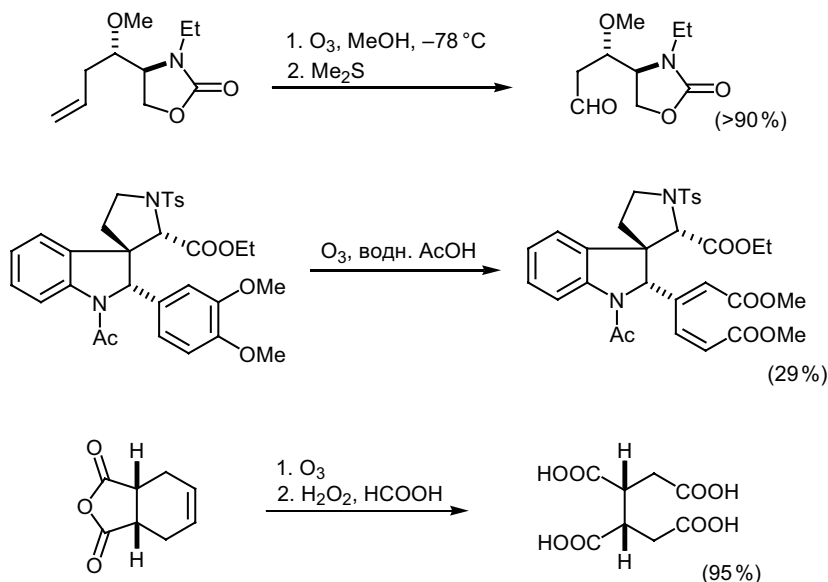


Синтез альдегидов,
кетонов и карбоновых
кислот



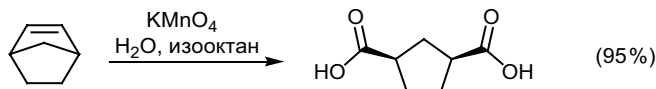
При действии некоторых окислителей на алкены может происходить расщепление связи $\text{C}=\text{C}$ и замена ее на кислородсодержащие функ-

циональные группы. Эта деструктивная реакция нашла широкое применение в синтетической практике. Один из вариантов подобного превращения — *озонолиз* — давно известен и используется до сих пор. Процесс, как правило, проводят током озонированного кислорода при низких температурах в различных растворителях. При этом обычно образуются взрывоопасные в индивидуальном состоянии озониды (1,2,4-триоксоланы). Из-за этого озonoлиз совершенно не применяется в промышленности, а в лабораторном синтезе проводится при относительно небольших нагрузках. Основной проблемой является дальнейшая селективная трансформация озонидов в стабильные целевые продукты. Стандартная процедура получения альдегидов и кетонов включает озонирование двойной связи и мягкое разложение озонида подходящим восстановителем: Zn/AcOH , Na_2SO_3 , SnCl_2 , KI , PPh_3 , Me_2S или каталитическим гидрированием. Более жесткое восстановление комплексными гидридами, например LiAlH_4 , может приводить к образованию спиртов, но используется редко. Окислительное расщепление озонидов (H_2O_2 , пероксикислоты, $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, KMnO_4) предназначено для получения карбоновых кислот из фрагмента RCH= . Карбоновые кислоты можно получать и озonoлизом алкинов, но этот метод не нашел широкого распространения:

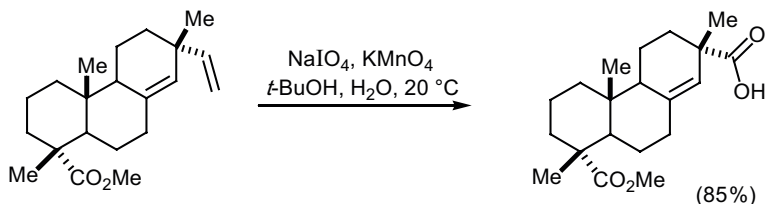


Известны альтернативы озonoлизу, позволяющие во многих случаях достичь аналогичного результата, не прибегая к специальному оборудованию для генерирования озона. В первую очередь к ним относится наиболее дешевый, но не всегда

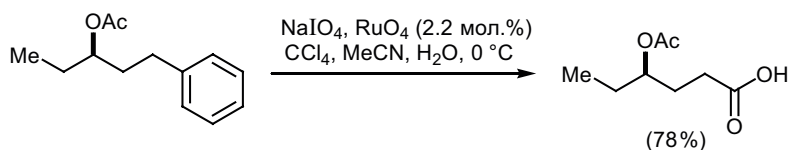
эффективный перманганатный метод: окисление действием KMnO_4 в щелочных водных растворах, в ацетоне, в водно-органических растворителях или в условиях межфазного катализа:



По другой, более надежной, методике используют смесь NaIO_4 с каталитической добавкой KMnO_4 в водном *трет*-бутиловом спирте (*реагент Лемье — фон Рудлофа*). Роль перманганата заключается в первоначальном вагнеровском окислении алкена, а периодат расщепляет образовавшийся вицинальный диол до карбонильных соединений и регенерирует KMnO_4 . Поскольку вторая стадия протекает через циклический эфир иодной кислоты, для ее реализации требуется пространственное сближение вицинальных гидроксигрупп, обеспечивающее образование пятичленного иодсодержащего цикла:



Замена в этой окислительной системе перманганата на RuO_4 (2 мол. %) дает очень мощный окислитель, способный разрушать даже незамещенные фенильные группы, что делает последние синтетическими эквивалентами карбоксильной группы. Во многих случаях токсичный RuO_4 можно заменить на $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$:



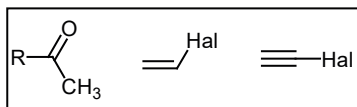
Альтернативным реагентом окислительной фрагментации диолов до карбонильных соединений является $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (*расщепление диолов по Криге*). Он способен расщеплять и диолы, которые по пространственным причинам инертны по отношению к периодат-иону. Указанные реагенты расщепляют также и иные 1,2-бифункциональные соединения: дикетоны, гидроксикетоны и аминспирты.

2.1.2.3. Получение функциональных производных из алкинов

При планировании синтеза, включающего трансформацию алкина, следует учитывать, что в отличие от двойной $\text{C}=\text{C}$ связи, тройная связь $\text{C}\equiv\text{C}$ под действием

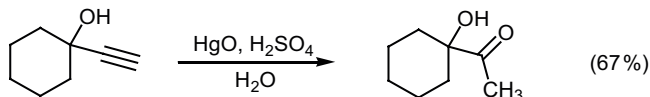
сильных оснований может перемещаться по цепи через алленовые интермедиаты. Так, щелочи при повышенной температуре вызывают перемещение тройной связи внутрь цепи до достижения равновесия изомеров, а более оснóвный амид натрия, превращающий терминальные ацетилены в натриевые соли, сдвигает это равновесие в сторону последних. Еще эффективнее эта изомеризация в терминальные ацетилены осуществляется под действием $\text{LiNH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ при комнатной температуре (так называемая *реакция «ацетиленовой молнии»*).

Синтез метилкетонов,
винилгалогенидов
и галогенацетиленов

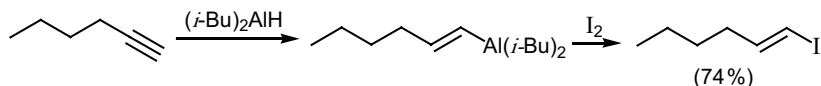


Гидратация ацетиленов в кислой среде, катализируемая солями $\text{Hg}(\text{II})$ (*реакция Кучерова*), при-

водит к соответствующим кетонам, за исключением самого ацетилена, образующего ацетальдегид. Синтетическое значение имеет обычно лишь гидратация терминальных ацетиленов как метод синтеза метилкетонов:



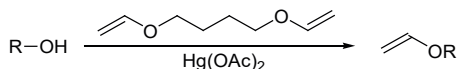
Присоединение галогеноводородов к ацетиленам не является удобным способом получения винилгалогенидов. Гораздо лучшие результаты дает предварительное гидроборирование или гидроалюминирование (присоединение диизобутилалюминийгидрида, DIBAL-H) алкина с последующей обработкой бромом или йодом:

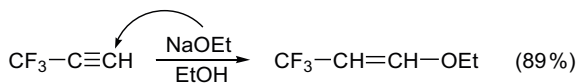


Присоединение к ацетиленам галогенов протекает сравнительно медленно и зачастую с образованием смесей стереоизомеров.

Спирты присоединяются к ацетилену при нагревании под давлением в присутствии соответствующих алкоколятов щелочных металлов, давая с хорошими выходами эфиры енолов (виниловые эфиры)¹ — ценные полупродукты органического синтеза:

¹ Простые виниловые эфиры могут быть получены отщеплением одной молекулы спирта из ацеталей при наличии β -атома водорода. Реакция проводится при нагревании в присутствии кислотных катализаторов (KHSO_4 или TsOH). Аналогичная реакция в случае кеталей не является региоселективной. Известна обменная реакция виниловых эфиров со спиртами, катализируемая $\text{Hg}(\text{OAc})_2$; чаще всего для этой цели используют 1,4-бис(винилокси)бутан:

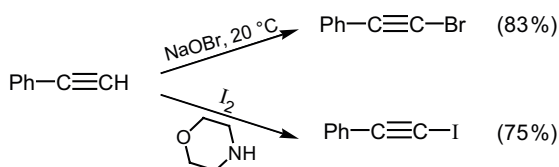




В сходных условиях можно проводить и присоединение фенолов. Опасность работы с ацетиленом под давлением не позволяет использовать этот метод получения виниловых эфиров в обычных лабораторных условиях.

В условиях электрофильной реакции (катализ BF_3/HgO) по тройной связи присоединяются сразу две молекулы спирта, давая соответствующий кеталь. Эта реакция региоселективна также лишь в случае терминальных ацетиленов.

В заключение этого подраздела отметим возможность замещения водорода в терминальных ацетиленах на галоген. Самым простым методом синтеза галогенацетиленов является обработка ацетиленов гипогалогенидами. Для замещения водорода на иод эффективен комплекс йода с морфолином:



2.1.2.4. Введение функциональных групп в ароматические соединения

А. Электрофильное замещение водорода в ароматических соединениях

Реакции электрофильного ароматического замещения атома водорода лежат в основе важнейших методов функционализации ароматических соединений.

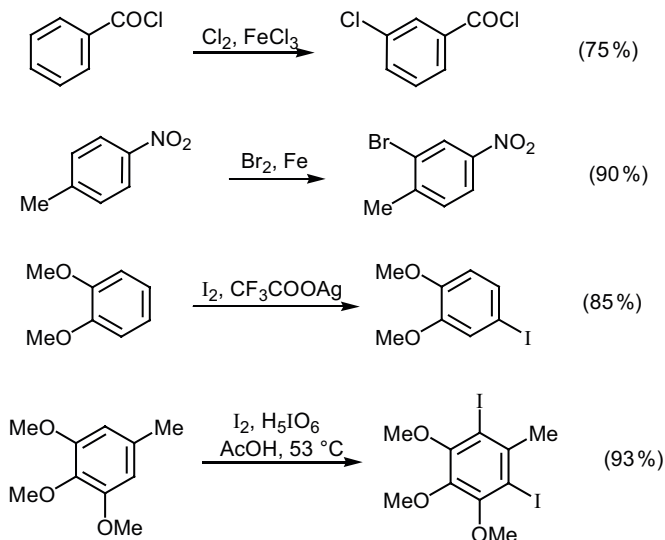
Галогенирование. В синтезе используется в основном бромирование, хлорирование и иодирование ароматического кольца с перспективой замены галогена на иную группу.

Прямое фторирование ароматических соединений при помощи молекулярного фтора при низких температурах или дифторида ксенона, как правило, приводит к смеси различных моно- и дифторпроизводных. Для получения монофторидов часто пользуются *реакцией Шимана* (см. подразд. 2.1.3.4).

Хлорирование ароматических соединений, напротив, широко используется, хотя при проведении этой реакции с газообразным хлором определенную проблему представляет дозировка реагента. Для хлорирования активных субстратов используют *N*-хлорамиды (*N*-хлорсукцинимид, хлорамины Б и Т)² в кислой среде. Бромирование молекулярным бромом алкилбензолов или субстратов с дезактивирующими заместителями проводят в присутствии кислот Льюиса (FeBr_3 , AlCl_3), а более активных аренов — без катализатора.

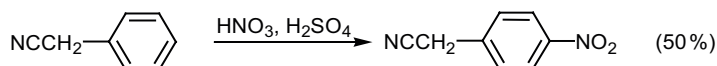
² Хлорамины Б и Т — это кристаллогидраты натриевых солей *N*-хлорбензол и *N*-хлор-*n*-толуолсульфамида соответственно.

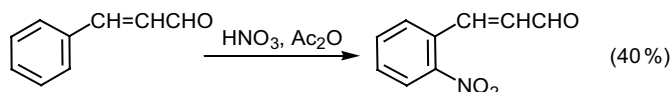
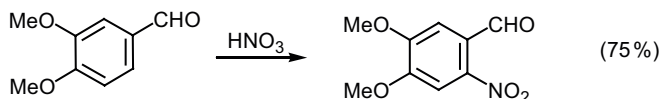
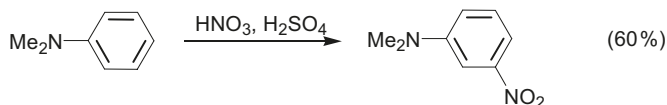
Непосредственное иодирование можно реализовать только для особо активных аренов (анилины, фенолы). Для менее активных субстратов с успехом используют йод в присутствии окислителя, роль которого заключается в генерировании активного электрофила I^+ :



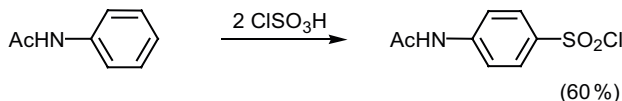
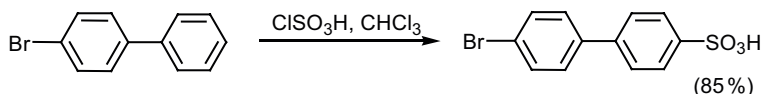
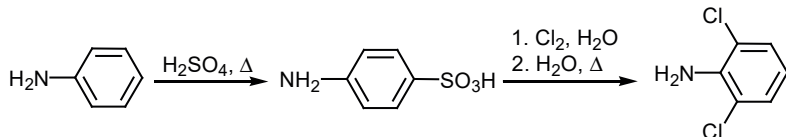
Нитрование. Электрофильное введение нитрогруппы в кольцо производных бензола является одной из наиболее важных реакций этого типа, поскольку образующиеся нитроарены легко могут быть превращены в соответствующие анилины — исходные вещества для получения через диазониевые соли широкого спектра функциональных производных бензола (*реакция Зандмейера, арилирование по Меервейну, азосочетание и др.*).

Реакция нитрования является необратимой. В нее можно вводить субстраты с дезактивирующими заместителями в ароматическом кольце, поскольку нитрующий агент, нитроний-катион (NO_2^+), является сильным электрофилом. В зависимости от активности арена, используют различные нитрующие агенты: HNO_3 (конц.), нитрующую смесь HNO_3 (конц.)/ H_2SO_4 , $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, соли нитрония, например $\text{NO}_2^+\text{ClO}_4^-$. Следует учитывать, что при нитровании в сильно кислой среде может происходить протонирование основных заместителей в субстрате с изменением их ориентирующих свойств. Одним из существенных ограничений нитрования является его низкая позиционная селективность в тех случаях, когда электронные эффекты заместителей допускают образование изомеров — например мононитрование толуола стандартной нитрующей смесью дает *орто*-, *мета*- и *пара*-нитротолуолы в примерном соотношении 57:3:40:

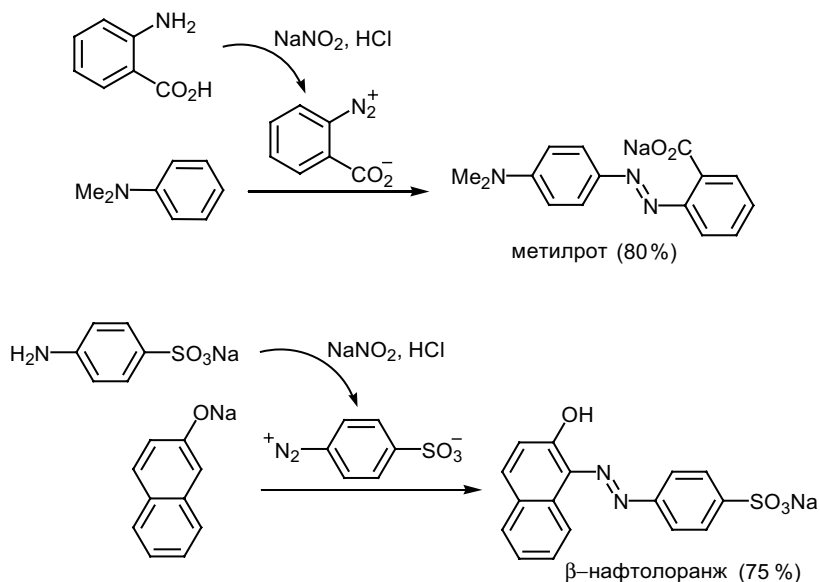




Сульфирование, сульфохлорирование. Реакции сульфирования (с H_2SO_4) и сульфохлорирования с хлорсульфоновой кислотой (ClSO_3H) ароматических соединений приводят к аренсульфокислотам, а при использовании двух и более эквивалентов ClSO_3H могут быть получены аренсульфохлориды. Сульфирование обратимо, поэтому сульфогруппа находит применение в качестве защиты реакционноспособных С–Н связей аренов, удаление которой требует довольно жестких условий. Правила ориентации при сульфировании в жестких условиях могут нарушаться вследствие обратимости этой реакции (термодинамический контроль):

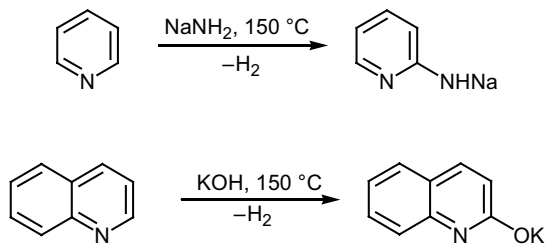


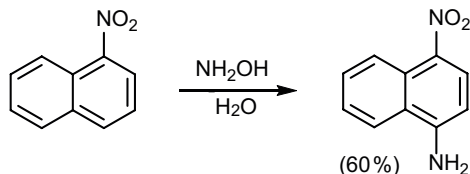
Азосочетание. Это реакция арендиазониевых солей с ароматами, которая имеет огромное значение для промышленного синтеза азокрасителей. Поскольку катионы арендиазония (диазокомпонента) являются весьма слабыми электрофилами, сочетание идет только с очень активными ароматами (азокомпонента) и в довольно узком интервале рН. Обычно в качестве азокомпонента используют фенолы в слабощелочной среде (рН = 8–9) или анилины в слабокислой среде (рН = 4–5). В случае аминифенолов направление азосочетания можно изменять, варьируя рН среды:



Б. Нуклеофильное замещение водорода на группы NH_2 и OH в ароматических соединениях

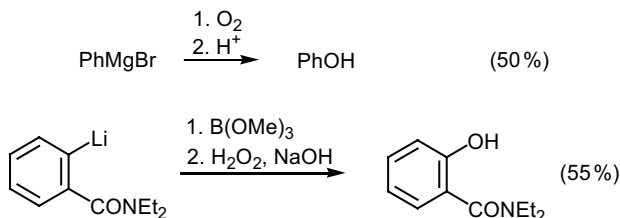
При наличии в арене акцепторных групп нуклеофилы присоединяются по активированным *орто*- и *пара*-положениям с образованием комплексов Мейзенгеймера, однако последующее элиминирование гидрид-иона затруднено, и комплексы просто распадаются до исходных соединений. В случае пиридина или родственных гетероциклов при нагревании до высоких температур с KOH или NaNH_2 элиминирование гидрид-иона все-таки происходит, и с умеренным выходом образуются продукты соответственно гидроксирования и аминирования в ядро (реакция Чичибабина). Добавление окислителей (KMnO_4) позволяет проводить эти реакции в более мягких условиях (в жидком аммиаке). Для сильно активированных аренов возможно нуклеофильное аминирование под действием гидроксилamina, который одновременно является окислителем:



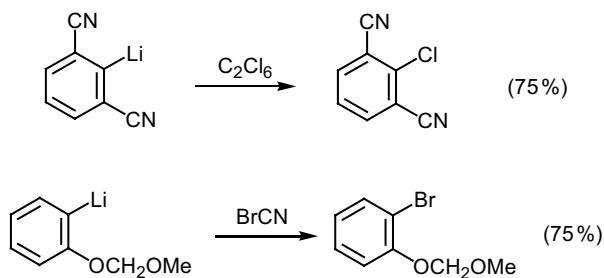


В. Замещение металла в ароматических соединениях

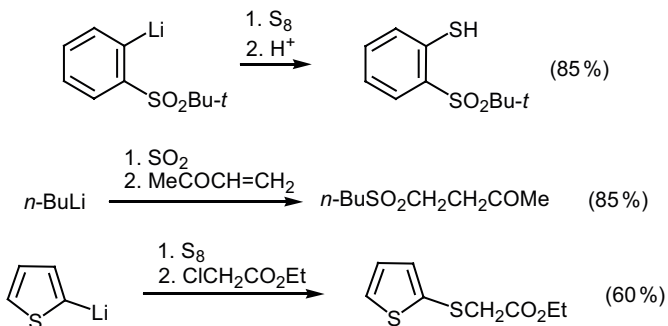
Прямое окисление металлоорганических соединений из-за трудности контроля и неоднозначности протекания используется довольно редко. Приемлемые результаты получаются при окислении арилмагниихалогенидов. Чаще предпочитают не прямое окисление литийорганических соединений через борорганические интермедиаты:



Более широкую область применения имеет замена металла на галоген (кроме фтора). Поскольку сами металлоорганические соединения можно получать из галогенидов, метод имеет смысл в том случае, когда металлоорганический реагент получен путем обмена водорода на металл (обычно литий). Для замены металла на галоген используют свободные галогены (хотя реакцию с хлором трудно контролировать) или другие галогенирующие агенты:

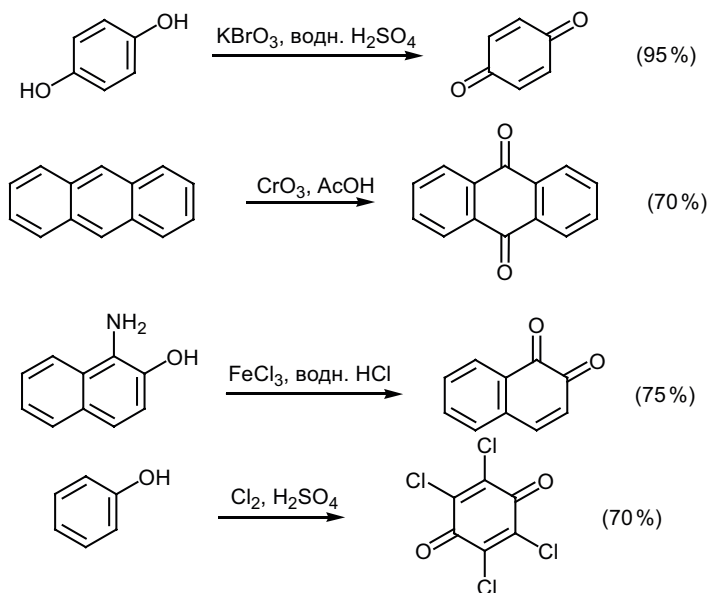


Неплохие результаты достигаются при замещении лития на серу с образованием тиолов. Примечательно, что промежуточный тиолят может быть проалкилирован *in situ* с образованием смешанных сульфидов. Последние также удобно получать из литийорганических реагентов и дисульфидов. Наконец, взаимодействие литийорганических соединений с SO_2 приводит к солям сульфоновых кислот и далее к самим кислотам или сульфонам:



Г. Окисление ароматов до хинонов

Ароматические соединения, содержащие в цикле хотя бы одну гидроксильную или аминогруппу, а также некоторые полиядерные ароматические углеводороды можно окислить до хинонов:



2.1.3. Превращения функциональных групп

2.1.3.1. Превращения органических галогенидов

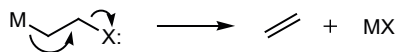
А. Замещение галогена на металл

Реакции восстановительного замещения лежат в основе получения многих металлоорганических соединений, значение которых в органическом синтезе трудно

переоценить. Под металлоорганическими соединениями понимают структуры, содержащие связи М–С любого типа. Чаще всего подобные соединения не выделяют в чистом виде, а используют *in situ*. Простейшие представители являются коммерчески доступными в растворах. В настоящей работе будет уделено внимание лишь классическим примерам получения и использования металлоорганических реагентов.

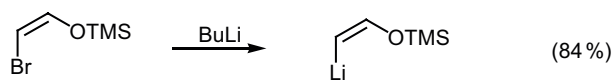
Обмен галогена на металл является основным методом получения соединений магния и цинка и важным — в случае лития. Металлирующими реагентами в этих превращениях могут быть как свободные металлы, так и другие металлоорганические соединения.

Основной способ получения реагентов Гриньяра — взаимодействие органических галогенидов (кроме фторидов) с магнием. Обычно синтез проводят в диэтиловом эфире, за исключением винилгалогенидов и арилхлоридов, реагирующих только в тетрагидрофуране. Последний пригоден во всех случаях, однако его труднее очищать и обезвоживать. Примечательно, что арилбромиды и иодиды реагируют почти так же легко, как алкилгалогениды. Для бензил- и аллилгалогенидов во избежание димеризации по Вюрцу приходится работать в разбавленных растворах, используя избыток магния. Металлоорганические соединения, содержащие в β -положении к металлу гетероатом с неподеленной парой электронов, склонны к фрагментации, и их обычно не удается уловить даже активными электрофилами:

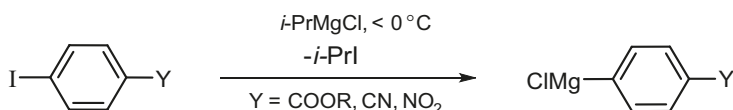


В соответствии с этой схемой, реакцию магния с 1,2-дибромэтаном часто используют не только при синтезе реагентов Гриньяра для предварительной активации металла, но и для получения безводного бромида магния.

Хотя литийорганические соединения также можно получать из металла и галогенидов, многие их простейшие представители коммерчески доступны, обычно в углеводородных растворителях. Поэтому литийорганические соединения чаще получают различными обменными реакциями с использованием таких реагентов, как BuLi в смешанном растворителе ТГФ–гексан. Реакция обмена металл–галоген особенно пригодна для получения литийорганических реагентов из арил- и винилбромидов или иодидов. Она протекает быстро даже при таких низких температурах (-78°C и ниже), при которых многие функциональные группы не реагируют с литийорганическим соединением. Это открывает возможность получения функционально замещенных литийорганических соединений, неустойчивых при комнатной температуре. Иногда использование бутиллития вызывает проблемы, связанные с вторичными реакциями образующегося при обмене бутилбромида. В таких случаях используют >2 экв. более дорогого и более опасного *трет*-бутиллития, который быстро реагирует с *трет*-бутилбромидом, давая инертные изобутан и изобутен:



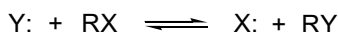
Подобные обменные реакции известны и для реактивов Гриньяра, что позволяет получать магнийорганические соединения с функциональными группами, не совместимыми с условиями их получения традиционным способом из магния:



Б. Нуклеофильное замещение в галогеналканах и родственные реакции

Реакции изогипсического замещения одновалентной функциональной группы находят широкое применение для синтеза соединений, имеющих такую группу при насыщенном атоме углерода. Связано это с тем, что в алифатическом ряду такая замена обычно может быть легко осуществлена с помощью реакций нуклеофильного замещения, в то время как в ароматическом ряду эти реакции сопряжены с трудностями.

Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода происходит вытеснением электроноакцепторного заместителя X нуклеофильной группой Y:



В качестве гетероатомных нуклеофильных реагентов (о реакциях с C-нуклеофилами см. разд. 2.2) могут выступать ROH, RSH и их сопряженные основания, а также R₃N, R₃P, R₂S, Hal⁻. Вытесняемыми (нуклеофугными) группами могут быть Hal⁻, ROH, RCO₂⁻, RSO₃⁻, R₃N. Некоторые группы проявляют и нуклеофильные, и нуклеофугные свойства. Обычно нуклеофильная и нуклеофугная группы принадлежат разным молекулам. Если же они входят в состав одной молекулы, реакция замещения может приводить к образованию цикла.

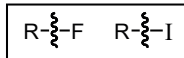
Известно несколько механизмов алифатического нуклеофильного замещения (подробно изложено в учебниках по органической химии). За редкими исключениями, наиболее пригодными в синтетических целях являются реакции, протекающие по механизмам, близким к S_N2, поскольку участие в реакциях карбкатионов, характерных для S_N1 механизма, обычно ведет к побочным процессам элиминирования, перегруппировкам и рацемизации в случае оптически активных субстратов. Чисто бимолекулярные реакции стереоспецифичны (*вальденовское обращение конфигурации*).

Поэтому наилучшими для синтеза являются стерически незагруженные первичные (в крайнем случае, вторичные) субстраты с хорошими уходящими группами (Br^- , I^- , RSO_3^-). Реакции с анионными нуклеофилами (Nu^-M^+) целесообразно проводить в апротонных биполярных растворителях: ацетоне, гексаметилфосфортриамиде (гексаметапол, ГМФТА высоко токсичен!), диметилформамиде (ДМФА), ацетонитриле, диметилсульфоксиде (ДМСО), нитрометане. Данные растворители хорошо сольватируют катионы M^+ , способствуя растворению исходной соли Nu^-M^+ , и плохо сольватируют анионы Nu^- , что сильно ускоряет реакции замещения с их участием.

Существует альтернативный прием: реакцию проводят в двухфазной системе вода — липофильный органический растворитель (обычно CH_2Cl_2) в присутствии катализатора межфазного переноса, в качестве которого обычно используют четвертичную аммониевую соль с липофильным катионом, например хлорид бензилтриэтиламмония (ТЕВА) или бромид тетрабутиламмония (ТВАВ). Роль катализатора заключается в переносе ионных пар с несольватированным анионом в органическую фазу, где и происходит реакция замещения. Теорию и приложения межфазного катализа см., например, [Яновская, Юфит, 1982].

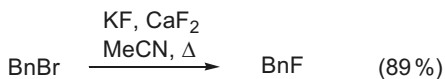
Протонные растворители (вода, спирты, карбоновые кислоты) способствуют реакциям типа $\text{S}_{\text{N}}1$ благодаря образованию водородных связей с уходящей группой X и сольватации карбокатиона R^+ .

Образование связи C-Hal :
синтез фтор- и иодалканов

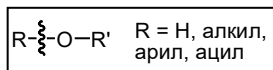


Превращение одних галогенопроизводных в другие может быть осуществлено исходя из соедине-

ний с любым атомом галогена, кроме фтора, однако, как правило, эту реакцию используют для получения иодидов и фторидов из более доступных хлоридов и бромидов. Алкилиодиды обычно получают обработкой соответствующих хлоридов иодидом натрия в ацетоне или метилэтилкетоне (реакция Финкельштейна). В этих растворителях исходная неорганическая соль (NaI) растворяется хорошо, тогда как образующаяся (NaCl), напротив, растворяется плохо. В случае медленно реагирующих алкилгалогенидов используют протонные высококипящие растворители (спирты или гликоли). Подобную методику применяют и при получении алкилфторидов из алкилбромидов и фторида калия:



Образование связи C-O :
синтез спиртов и эфиров

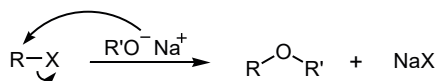


Изогипсические реакции замещения галогенов на кислородсодержащую одновалентную

функциональную группу позволяют получать спирты, простые и сложные эфиры, а также кислородсодержащие гетероциклы.

Хотя щелочной гидролиз алкилгалогенидов до спиртов нашел применение в промышленности, в лаборатории этот способ широко не используется из-за протекания конкурирующей реакции элиминирования. В ряде случаев эта проблема может быть решена путем замещения галогена на ацетокси-группу при действии менее основных ацетатов щелочных металлов в уксусной кислоте с образованием сложного эфира и его последующим омылением.

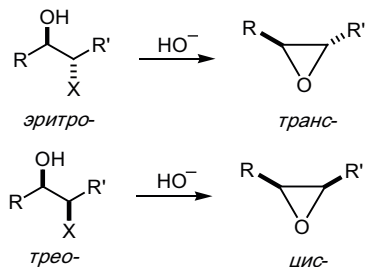
Проблемы, связанные с конкурирующим элиминированием, существуют при синтезе простых эфиров из алкилгалогенидов и алкоксидов (*реакция Вильямсона*), особенно важном для получения несимметричных простых эфиров:



Алкоксиды, необходимые для этой реакции, часто получают добавлением гидрида натрия к раствору соответствующего спирта в инертном растворителе. Хорошие результаты дают лишь первичные алкилгалогениды, особенно те, которые не способны к β-элиминированию галогеноводорода (бензил- и аллилгалогениды, α-галогенацетаты). Вторичные, и особенно третичные алкилгалогениды, в условиях реакции Вильямсона преимущественно или полностью превращаются в олефины. Этим же путем могут быть синтезированы простые эфиры фенолов при взаимодействии алкилгалогенидов с фенолятами щелочных металлов в спиртовых растворах. Лучшие результаты получают, используя в качестве основания K₂CO₃ в ДМФА (еще эффективнее, но существенно дороже Cs₂CO₃).

Подходящими алкилирующими агентами являются алкилсульфонаты (тозилаты, мезилаты), а также диалкилсульфаты. Низшие представители (особенно диметилсульфат) широко применяются для получения простых эфиров спиртов и фенолов. Реакция обычно проводится при невысокой температуре в присутствии щелочи.

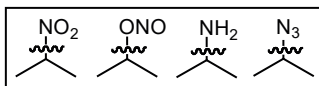
Внутримолекулярным вариантом реакции Вильямсона является образование оксиранов (эпоксидов) при циклизации вицинальных галогеноспиртов (галогенгидринов) (см. подразд. 2.1.2.2Б) в щелочной среде. Такая циклизация, протекающая как внутримолекулярное нуклеофильное замещение, сопровождается инверсией конфигурации галогензамещенного атома углерода, и *эритро*-галогенгидрины превращаются в *транс*-оксираны, а *трео*-галогенгидрины — в *цис*-оксираны. Вместо галогенгидринов иногда лучше использовать моносulьфонаты 1,2-диолюв:



Оксираны обладают большим синтетическим потенциалом, и некоторые их превращения рассмотрены в этом разделе далее.

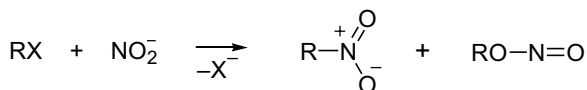
Аналогичным образом могут быть получены кислородсодержащие циклы большего размера. Очень высокие выходы достигаются при этом для тетрагидрофуранов, несколько худшие — для тетрагидропиранов, и значительно худшие — для оксетанов и оксепанов. Это является следствием общих закономерностей циклизаций, причины которых подробно обсуждаются в учебниках [Моррисон, Бойд, 1974; Терней, 1981].

Образование связи C-N:
синтез нитросоединений,
алкилнитритов и аминов

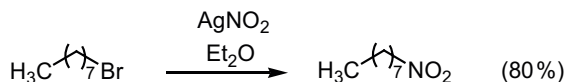


С помощью изогипсических реакций в молекулу могут быть введены самые разнообразные азот-

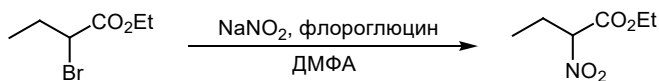
содержащие группы. Нитросоединения получают при взаимодействии алкилгалогенидов с солями азотистой кислоты. Эта реакция имеет очень ограниченную область применения. Нитрит-анион как нуклеофильный реагент обладает амби-дентным характером и способен алкилироваться не только по атому азота с образованием нитросоединений, но и по атому кислорода, давая алкилнитриты. Поэтому часто в реакциях получается смесь этих продуктов:



Ранее для получения нитросоединений из первичных галогеналканов часто использовали нитрит серебра в эфире:



Современная модификация этой реакции включает использование более дешевого нитрита натрия в ДМФА, причем для увеличения растворимости соли добавляют мочевины, а для связывания побочного продукта (алкилнитрита) — полифенол (флороглюцин, пирокатехин или резорцин). Таким путем нитросоединения могут быть получены с удовлетворительным выходом из первичных алкилгалогенидов и α-бромэфиров:



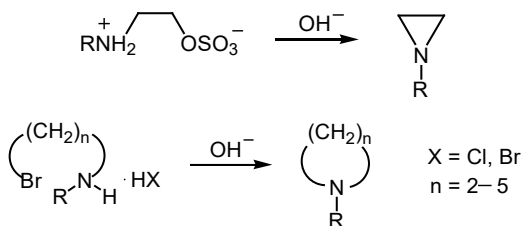
Алкилирование азотистых соединений — классический метод синтеза аминов, известный в очень многих вариантах, которые отличаются друг от друга, главным образом, структурой азотистого субстрата. В качестве алкилирующих агентов широко применяются алкилгалогениды, реже — диалкилсульфаты или алкилсульфонаты.

Для превращения алкилгалогенидов в амины используется их реакция с аммиаком и аминами (*реакция Гофмана*):

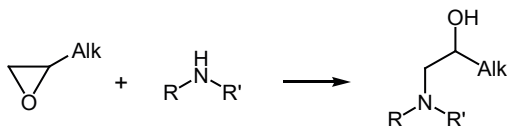


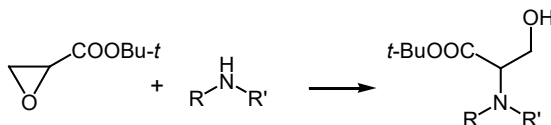
Чтобы избежать образования смесей продуктов алкилирования, необходимо вводить в реакцию избыток одного из реагентов — аммиака (для получения первичного амина) или алкилгалогенида (для получения третичного амина или четвертичной аммониевой соли). Для получения вторичного амина в качестве исходного реагента нужно использовать первичный амин, взятый в большом избытке по отношению к алкилгалогениду. Для получения четвертичных солей аммония (кватернизации) выгодно работать в низкокипящих апротонных биполярных растворителях (ацетонитрил, ацетон). Наоборот, во избежание кватернизации обычно используют спирты (чаще всего бутанол) в присутствии соды или поташа. Реакция Гофмана не может быть осуществлена с *трет*-алкилгалогенидами вследствие преимущественного образования алкенов.

Внутримолекулярная реакция Гофмана, приводящая к насыщенным азотистым гетероциклам с числом звеньев от трех до шести, хотя и известна, но используется очень редко из-за невысокой доступности исходных соединений, ω -галогеналкиламинов, которые устойчивы только в виде солей, а также из-за побочных реакций нуклеофильного азота в циклических продуктах. Лучшие результаты иногда получаются при использовании сульфатной уходящей группы, например в синтезе азиридинов по *Венкеру*:



Аммиак и амины гладко реагируют с оксиранами в воде или спиртах при нагревании. При этом, как и в реакции Гофмана, для предотвращения полизамещения необходимо использовать избыток аммиака или первичного амина. Раскрытие цикла несимметричных алкилзамещенных оксиранов происходит в результате атаки амина по менее замещенному атому углерода (*правило Красуского*), в то время как в случае оксиранов с EWG-группами направление раскрытия меняется на противоположное. Известны промежуточные случаи — так, фенилоксиран дает смесь изомеров:



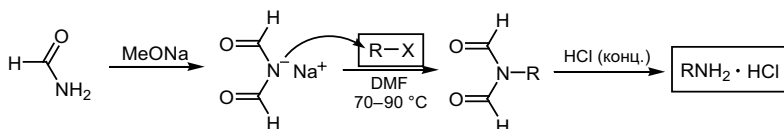


Существует целый ряд *N*-нуклеофилов — «поставщиков» аминного азота в целевую молекулу, позволяющих избежать полиалкилирования при синтезе первичных аминов, правда, ценой дополнительных стадий.

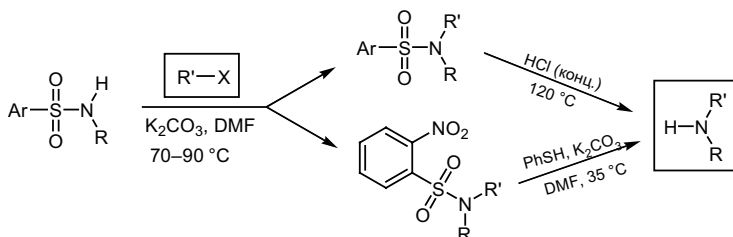
В одном из старейших методов на первой стадии используют алкилирование фталимида калия (или натрия) первичными или вторичными алкилгалогенидами (*реакция Габриэля*)³.

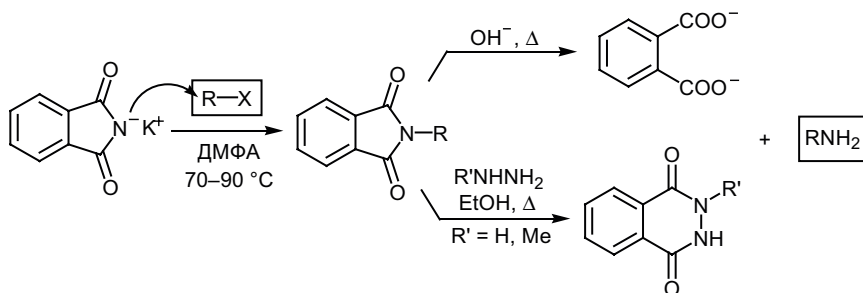
Для получения амина *N*-алкилфталимид на второй стадии подвергают гидролизу либо гидразинолизу (используют гидразин-гидрат или более эффективный метилгидразин в спирте). Гидразинолиз предпочтителен в тех случаях, когда жесткие условия гидролиза могут вызвать нежелательные превращения продукта реакции (например, рацемизацию при получении оптически активных аминокислот):

³ Вместо солей фталимида может быть использовано натриевое производное диформиламина, получаемое из формамида и метоксида натрия. Эта соль алкилируется аналогично фталимиду, но получающиеся *N*-алкилформимиды деблокируются в кислой среде, а поскольку отщепляющаяся муравьиная кислота легко удаляется, эта активирующая группа ведет себя как «бесследно исчезающая»:

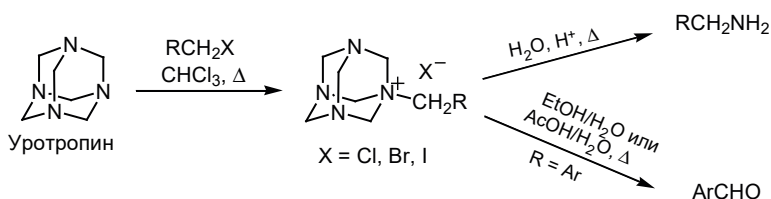


Аналогично фталимиду ведут себя в реакциях алкилирования сульфамиды, легко доступные из соответствующих сульфохлоридов и аминов. Алкилирование первичными и вторичными галогенпроизводными обычно протекает очень гладко, но последующее удаление сульфонильной группы требует длительного нагревания с концентрированной HCl или HBr, как правило, в закрытых сосудах. Только недавно было найдено, что 2-нитробензолсульфонильная группа удаляется тиолами в присутствии поташа в крайне мягких условиях. Это сделало 2-нитробензолсульфонамиды удобными исходными соединениями для получения аминов:

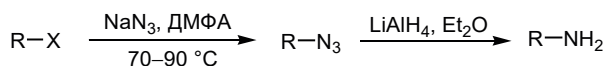




Первичные галогенпроизводные реагируют с уротропином, образуя четвертичные соли, кислотный гидролиз которых дает первичные амины (*реакция Делепина*). В случае $\text{R} = \text{Ar}$ гидролиз уротропиниевых солей в слабокислых или слабощелочных условиях дает в результате окислительно-восстановительной реакции соответствующие бензальдегиды (*реакция Соммле*). В обеих реакциях выход обычно умеренный (40–60 %), поэтому в настоящее время часто предпочитают более эффективные методы:



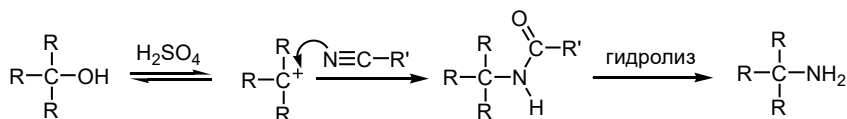
Существует метод синтеза первичных аминов через азиды. На первой стадии галогенпроизводные или сульфаты при обработке NaN_3 в ДМФА или ДМСО гладко превращаются в азиды, которые затем восстанавливаются (LiAlH_4 , H_2 – Pd/C и т. д.) до первичных аминов:



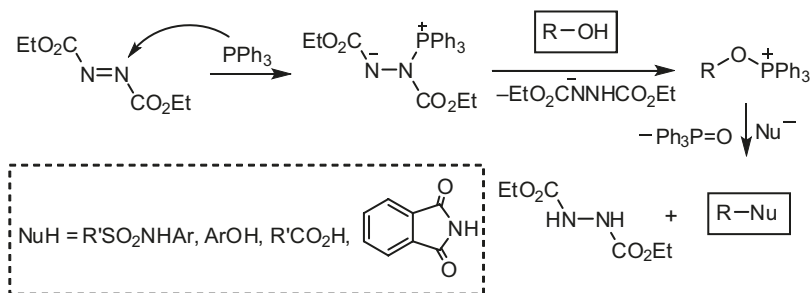
Особую проблему представляют *трет*-алкиламины, для синтеза которых непригодна ни одна из приведенных выше реакций замещения, поскольку в этих случаях доминирует элиминирование. В рамках изогипсических трансформаций эту проблему решают, используя тенденцию третичных спиртов давать относительно устойчивые карбокатионы в сильно кислой среде (механизм $\text{S}_{\text{N}}1$). Эти ионы довольно эффективно улавливаются такими слабыми нуклеофилами, как нитрилы (используют обычно ацетонитрил, $\text{R}' = \text{Me}$), что приводит после разбавления водой к соответствующим *трет*-алкилацетидам с умеренными выходами (*реакция Риттера*).

В эту реакцию вступают и некоторые вторичные, а также аллиловые и бензиловые спирты. К сожалению, гидролиз *трет*-алкилацетамидов до целевых аминов затруднен по стерическим причинам и требует многочасового нагрева-

ния с 20%-ной щелочью в автоклаве. Несколько проще (при кипячении с соляной кислотой) гидролизуются формамиды ($R'=H$), но для их получения необходимо использовать на первой стадии крайне токсичную HCN . Однако было обнаружено, что в реакцию Риттера гладко вступает хлорацетонитрил ($R'=ClCH_2$), а с образующихся хлорацетамидов хлорацетильная группа мягко удаляется действием тиомочевины в водной уксусной кислоте. Это серьезно усовершенствовало метод:

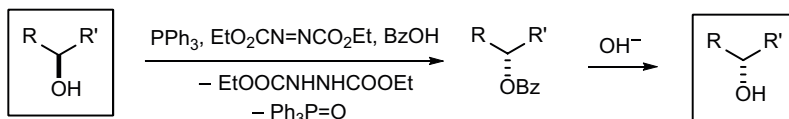


Наконец, непосредственные предшественники аминов — *N*-алкилфталимиды, сульфонамиды и азиды — могут быть получены не только из алкилгалогенидов, но и из соответствующих первичных или вторичных спиртов. Эта реакция, известная с начала 1980-х годов как *реакция Мицунобу*, стала мощным инструментом для осуществления нуклеофильного замещения в алифатическом ряду исключительно по S_N2 -механизму. Основная идея метода состоит в том, что аддукты азодикарбоновых эфиров (обычно используют диэтилазодикарбоксилат — DEAD или диизопропилазодикарбоксилат — DIAD) с фосфинами (обычно — с трифенилфосфином, хотя гораздо менее удобные в работе низшие триалкилфосфины реагируют лучше) превращают спирты в алкоксифосфониевые соли — те же интермедиаты, которые возникают в превращениях спиртов в галогениды в присутствии фосфинов (см. подразд. 2.1.3.2А). Последующее добавление внешнего нуклеофила (NuH) приводит к образованию целевого продукта замещения:



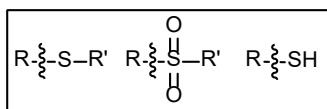
Главное достоинство метода — универсальность для широкого круга реагентов NuH с $pK_a < 12$ (в противном случае не образуется нуклеофильного реагента Nu^-), в качестве которых могут быть использованы фталимид, сульфонамиды, HN_3 (из-за взрывоопасности и токсичности — в виде раствора в бензоле), а также кислородные нуклеофилы типа фенолов и карбоновых кислот. Последний пример (хотя он формально относится к разделу образования связи $C-O$, но логичнее его привести здесь) особенно интересен, поскольку лежит в основе элегантного метода обращения конфигурации оптически активных вторичных спиртов.

Обычно используют бензойную или муравьиную кислоту и гидролизуют полученный сложный эфир:



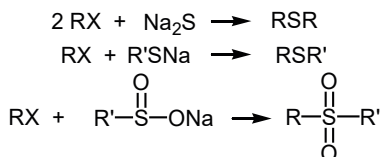
Известны и внутримолекулярные варианты реакции, приводящие к образованию азотистых гетероциклов разного размера. Реакцию Мицунобу обычно проводят при комнатной температуре в дихлорметане, эфире или ТГФ. Недостатком являются относительно дорогие реагенты и, как правило, необходимость хроматографической очистки продуктов.

Образование связи C–S:
синтез сульфидов,
сульфонов и тиолов

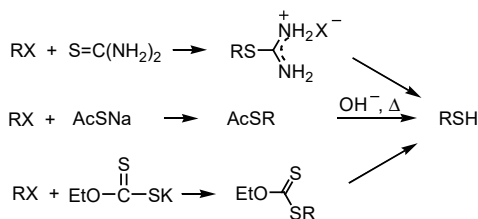


Первичные и вторичные алкилгалогениды и алкилсульфонаты довольно легко реагируют со многими

S-нуклеофилами по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$. Их реакции с сульфидами щелочных металлов⁴ либо с тиолами в присутствии оснований приводят к симметричным или смешанным алкилсульфидам, в то время как алкилирование солей сульфоновых кислот дает сульфоны:

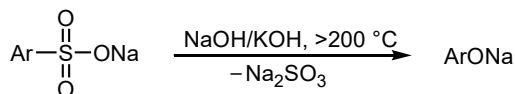


⁴ Поскольку гидросульфид натрия не слишком удобен в работе, для получения тиолов обычно используют алкилирование тиомочевина алкилгалогенидами (как правило, в этаноле или ацетонитриле) с последующим щелочным гидролизом полученной изотиуриниевой соли. Менее распространенными реагентами являются тiaoацетат натрия или этилксантогенат калия:



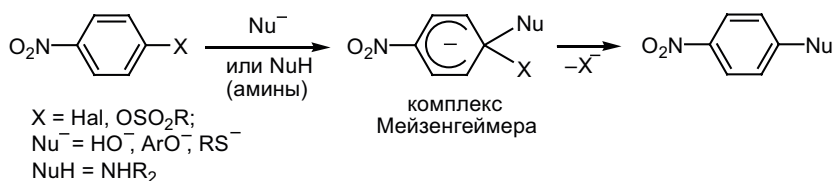
В. Замещение функциональной группы при ароматическом кольце

Непосредственное замещение одной функциональной группы на другую в ароматическом ряду обычно требует жестких условий (например, промышленные синтезы фенола из хлорбензола или бензолсульфокислоты) и поэтому очень ограниченно применяется. Для синтеза фенолов щелочным плавлением сульфатов лучше использовать низкотемпературную эвтектику NaOH/KOH, при этом недопустимо присутствие функциональных групп, даже таких как алкоксильные:



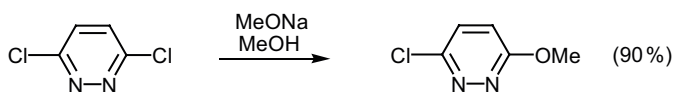
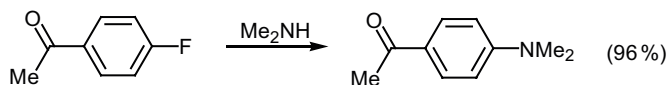
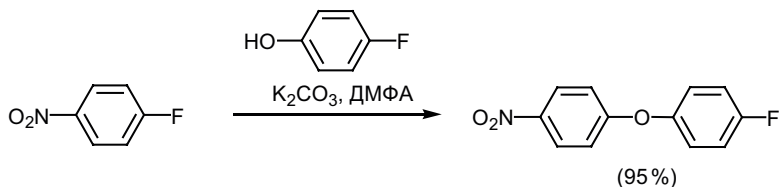
Такое замещение функциональной группы в неактивированном ароматическом кольце протекает по схеме «отщепление–присоединение» через 1,2-дегидробензолные интермедиаты и для полизамещенных аренов дает, как правило, смеси изомеров.

Нуклеофильное замещение облегчается, если в *орто*- и(или) в *пара*-положении по отношению к уходящей группе находится сильный электроноакцепторный заместитель, стабилизирующий промежуточный σ -комплекс *Мейзенгеймера*. Эти реакции, в отличие от предыдущих, протекают по схеме «присоединение–отщепление». Активирующая способность заместителей убывает в следующем ряду: $\text{N}_2^+ > \text{NO} > \text{NO}_2 > \text{CN} > \text{C(O)R} > \text{CO}_2\text{R} > \text{N=NAr} > \text{Cl}$. Эффективно стабилизирует отрицательный заряд также пиридиновый атом азота (замещение в ряду пиридина) в положениях 2 или 4 к заместителю. Таким путем активированные арилгалогениды действием *O*-, *N*- и *S*-нуклеофилов могут быть в мягких условиях превращены в фенолы, их простые эфиры (надо принимать во внимание, что алифатические спирты могут восстанавливать нитрогруппу), ароматические амины и сульфиды (реакции с *C*-нуклеофилами см. в подразд. 2.2.6.6):



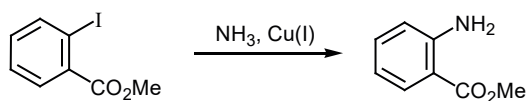
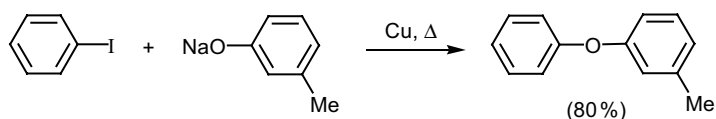
Однако следует учитывать, что серьезным осложнением для нуклеофильного замещения может стать нуклеофильное присоединение к активирующей группе. У реакций, протекающих через комплекс Мейзенгеймера, наблюдается аномальный ряд нуклеофугности галогенид-анионов: $\text{F} \gg \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$. Это связано с тем, что скорость всего процесса замещения здесь лимитирует стадия образования σ -комплекса, а не его распада. Уходящая группа, присутствующая в анионном комплексе, стабилизирует его за счет (*-I*)-эффекта, который в ряду галогенов

максимален у фтора. Из сульфонатных групп в качестве уходящей в ароматическом ряду предпочтительна трифлатная (CF_3SO_3 , TfO):



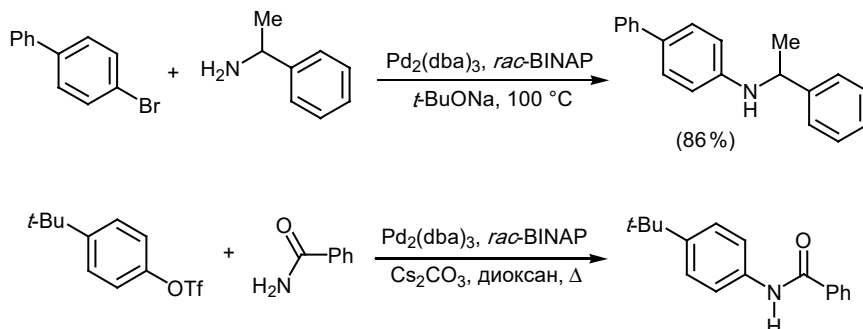
В отличие от алифатических субстратов, в ароматических и особенно гетероароматических соединениях неплохими уходящими группами часто служат NO_2 , OR, SO_2R , SR.

В последнее время стало очевидным, что катализ реакций замещения в ароматическом ряду переходными металлами открывает новые перспективы в этой области, причем особая роль отводится каталитическим свойствам меди и палладия. Впрочем, уже давно известно, что медь или Cu_2O способны катализировать некоторые подобные превращения:



В этих реакциях, для которых в настоящее время используется собирательное название «реакции типа Ульмана», соблюдается нормальный ряд нуклеофугности: хорошие результаты достигаются для арилиодидов или трифлатов, заметно худшие — для бромидов. Благоприятным фактором является наличие акцепторных групп в электрофильном компоненте.

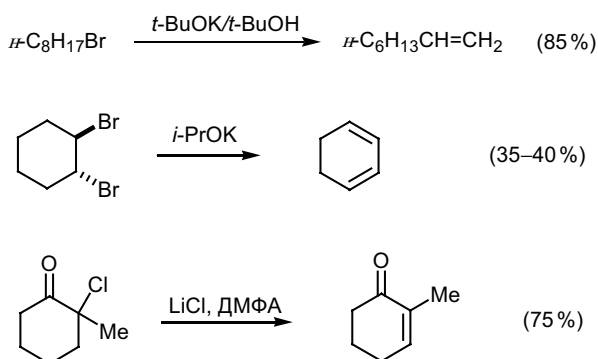
Недавно были предложены действительно общие каталитические методы арилирования гетероатомных молекул и, в частности, N-нуклеофилов. Наибольшей известностью пользуется катализируемое комплексами палладия арилирование аминов и амидов в присутствии основания (реакция Бухвальда — Хартвига):



Как и во многих превращениях, катализируемых комплексами переходных металлов, решающую роль играет оптимальный выбор лиганда, основания и растворителя. Эти реакции находятся на переднем крае современного органического синтеза, и подробный анализ их особенностей и синтетических возможностей выходит за рамки настоящей работы.

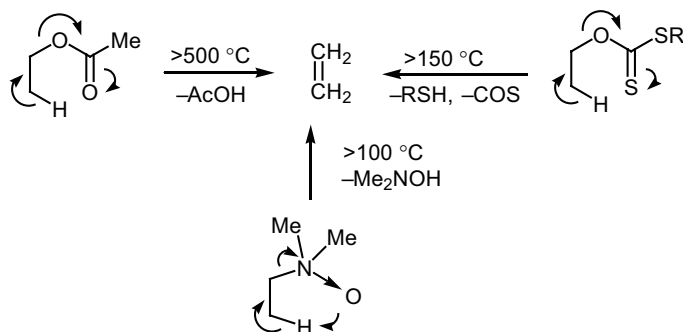
Г. Реакции элиминирования

Изогипсическое элиминирование. Реакции изогипсического элиминирования в алкилгалогенидах с образованием связи C=C, протекающие по механизмам E1 и E2, часто не региоселективны (элиминирование по *Зайцеву* или по *Гофману*). Поэтому синтетически важными являются только те реакции, где структура исходного субстрата исключает образование смесей региоизомеров. В противном случае надо быть готовым к их разделению. Примеры, иллюстрирующие особенности реакции элиминирования:

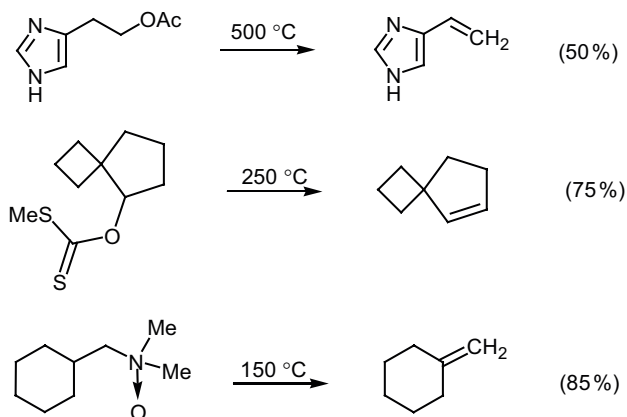


Вместе с тем существует ряд других реакций изогипсического элиминирования, приводящих к алкенам. Это реакции дегидратации спиртов (см. подразд. 2.1.3.2Б), а также согласованные реакции отщепления, протекающие через циклическое переходное состояние. К последнему типу превращений относится пиролиз алкилацетатов, ксантогенатов и *пиролиз диметиламинооксидов по Коуну*. Наиболее жесткие условия требуются для пиролиза ацетатов; разложение ами-

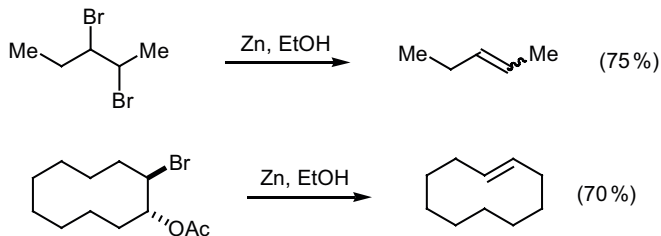
ноксидов, напротив, протекает в относительно мягких условиях, что позволяет рекомендовать эту реакцию для получения термически лабильных алкенов:

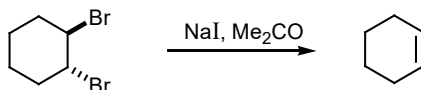


Циклическое строение переходного состояния определяет стереохимию процесса, протекающего как *син*-элиминирование. Однако, к сожалению, подобные реакции отличаются низкой региоселективностью. Поэтому их используют в случаях, когда образование смесей изомеров исключено:



Восстановительное элиминирование. Таких превращений известно немного. К этому типу реакций отщепления относится восстановление металлами (Zn, Mg) вицинальных дигалогенидов или моногалогенпроизводных с гетероатомом в β -положении:

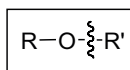




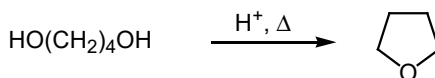
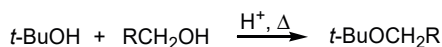
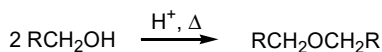
2.1.3.2. Превращения спиртов

А. Синтезы на основе реакций замещения

Синтез
простых эфиров

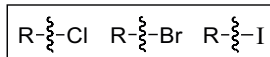


Помимо реакции Вильямсона (см. подразд. 2.1.3.1Б) простые эфиры могут быть получены дегидратацией спиртов. Область применения этой реакции ограничивается синтезом симметричных первичных эфиров, несимметричных эфиров с третичной алкильной группой и циклических простых эфиров:

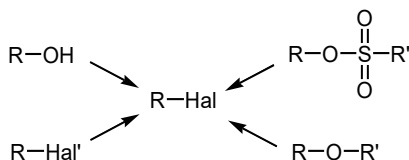


В качестве дегидратирующих агентов часто используют каталитические количества концентрированной серной или фосфорной кислоты или *n*-толуолсульфокислоты. Есть также примеры использования безводного HCl. Чтобы избежать конкурентной внутримолекулярной дегидратации (см. подразд. 2.1.3.2Б), реакцию проводят при сравнительно невысоких температурах.

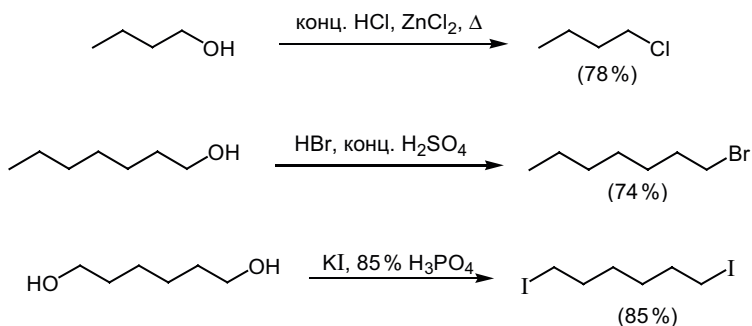
Синтез
алкилгалогенидов



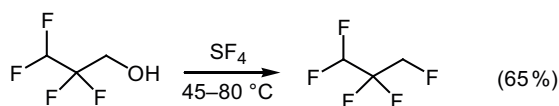
Для получения алифатических галогенпроизводных, имеющих большое значение в органическом синтезе, в качестве исходных веществ могут быть использованы спирты, эфиры сульфокислот, галогенопроизводные с иным атомом галогена (см. подраздел 2.1.3.1Б) и в некоторых случаях даже простые эфиры:



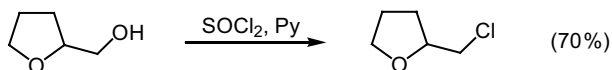
Для замещения гидроксильной группы на галоген применяют разнообразные галогенирующие реагенты. Для получения первичных хлоридов и бромидов могут быть использованы концентрированные галогеноводородные кислоты или безводные галогеноводороды, однако в первом случае необходимо добавление катализатора (обычно ZnCl_2). Значительно меньшее распространение из-за восстановительных свойств получила иодоводородная кислота, поэтому более подходящим реагентом для получения иодалканов является смесь иодида калия или натрия и 85 %-ной ортофосфорной кислоты. При получении вторичных галогенопроизводных необходимо учитывать, что при протекании реакции по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$ могут образовываться смеси изомерных галогенидов (например, из пентан-3-ола и HBr получается смесь 3- и 2-бромпентанов в соотношении 3:2). Для получения алкилгалогенидов из третичных спиртов и галогеноводородных кислот не требуется никаких катализаторов (реакция $\text{S}_{\text{N}}1$):



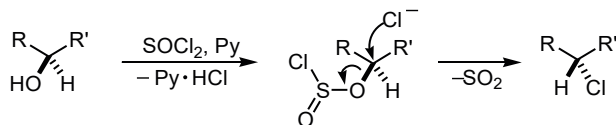
Из спиртов и фтороводорода алкилфториды обычно не получают. В настоящее время для этой цели используют крайне токсичный SF_4 , довольно дорогие Et_2NSF_3 (DAST) или $\text{Et}_2\text{NCF}_2\text{CHFCl}$ (FAR или реагент Яровенко):



В качестве хлорирующего агента очень широко применяется тионилхлорид (SOCl_2), особенно для спиртов с еще какими-либо функциональными группами, чувствительными к кислотам. Реакцию проводят как с чистым SOCl_2 , так и с добавками каталитических количеств ДМФА, или же в присутствии органического основания (пиридина, триэтиламина и др.):



С оптически активными спиртами реакция преимущественно протекает с обращением конфигурации:

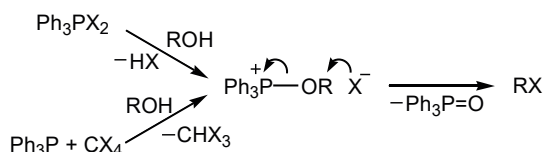


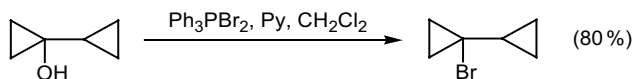
В ряде случаев при проведении этой реакции в простых эфирах (диэтиловый эфир, диоксан) в качестве растворителя и в отсутствие основания наблюдается сохранение конфигурации углеродного стереоцентра. В настоящее время надежно установлено, что данный эффект является не следствием гипотетического внутримолекулярного механизма S_Ni , а результатом двойного обращения конфигурации, где на первой стадии в качестве нуклеофила участвует молекула растворителя.

Из галогенидов фосфора для превращения спиртов в алкилгалогениды наиболее широко применяются соединения типа PX_3 , причем бромид и иодид фосфора часто получают *in situ* из красного фосфора и соответствующего количества свободного галогена. Реакция протекает, вероятно, через промежуточное образование триалкилфосфита с последующей нуклеофильной атакой галогенид-ионом с преимущественным обращением конфигурации. Хотя в соответствии со стехиометрией реакции с одним молем галогенида фосфора должно прореагировать три моля спирта, последний моль спирта превращается в галогенопроизводное с трудом и в довольно жестких условиях, поэтому галогенид фосфора рекомендуется брать в избытке.

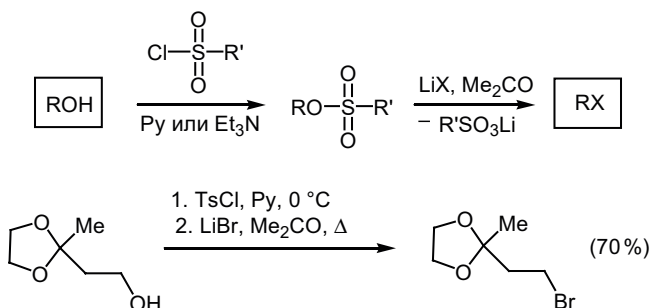
Для получения хлоридов могут быть использованы $POCl_3$ или PCl_5 , однако особых преимуществ перед $SOCl_2$ они не имеют. Упомянутые реагенты дешевы, но ни тионилхлорид, ни галогениды фосфора не могут быть рекомендованы для реакций со спиртами, склонными к перегруппировкам (например, неопентилового спирта) или элиминированию (третичных спиртов), а также с оптически активными спиртами, у которых они вызывают заметную рацемизацию.

Значительный прогресс в селективном замещении гидроксила на галоген был достигнут, когда было обнаружено, что генерируемые из спиртов различными способами алкокситрифенилфосфониевые соли (и их аналоги) расщепляются бромид- или хлорид-ионами, давая соответствующий алкилгалогенид с практически 100 %-ным обращением конфигурации и отсутствием перегруппировок даже для неопентилового спирта. Упомянутые соли образуются *in situ* из спиртов и комплексов типа Ph_3PX_2 или Ph_3P/CX_4 ($X=Cl, Br$). Важно отметить, что реагент Ph_3P/CX_4 обеспечивает нужное превращение в нейтральной среде. Сравните механизм этой реакции с механизмом реакции Мицунобу (подразд. 2.1.3.1Б):



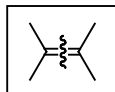


Альтернативным мягким методом превращения спиртов в алкилгалогениды, позволяющим избежать образования смесей изомеров, является двухстадийная процедура, включающая получение на промежуточной стадии эфиров сульфокислот. По этому методу первичный или вторичный спирт превращают сначала в эфир *n*-толуолсульфокислоты (тозилат) или метансульфокислоты (мезилат) обработкой соответствующим сульфохлоридом в присутствии третичного амина. Сульфонаты гладко превращаются в алкилгалогениды, обычно при нагревании с LiX (X=Cl, Br, I) или солями других металлов в ацетоне или другом апротонном биполярном растворителе:



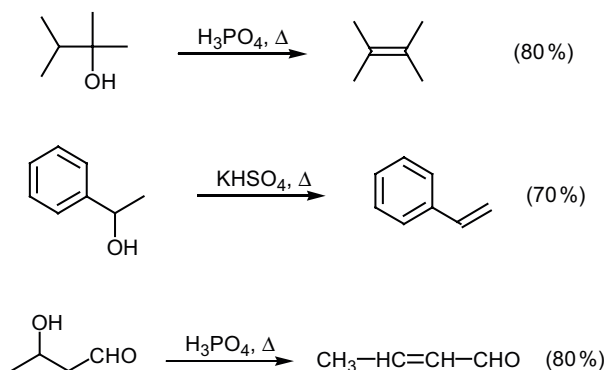
Б. Дегидратация спиртов

Синтез алкенов



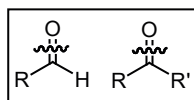
Спирты дегидратируются в кислой среде, превращаясь в алкены. Склонность к отщеплению воды возрастает при переходе от первичных спиртов к третичным. Для дегидратации первичных спиртов требуются сильные кислоты, обычно серная, и высокие температуры (~200 °С). Вторичные спирты отщепляют воду в более мягких условиях, в присутствии фосфорной кислоты при температурах около 140 °С, а для дегидратации третичных спиртов часто достаточно нагревания до 100 °С в присутствии щавелевой или фосфорной кислоты (в некоторых случаях реакция легко протекает в присутствии KHSO₄ или следов йода). Несмотря на простоту методики и доступность исходных спиртов, этот способ имеет ограниченное синтетическое применение, поскольку часто дает трудноразделимые смеси изомерных алкенов. Кроме того, в кислотных условиях может происходить полимеризация алкена, что снижает его выход. Обычно реакция проводится с одновременной отгонкой алкена, иногда в вакууме, особенно в случае легко полимеризующихся олефинов.

Наиболее легко получаются алкены с три- и тетразамещенной двойной связью, а также со связью, сопряженной с карбонильной группой (α,β-непредельные карбонильные соединения) или ароматическим кольцом:



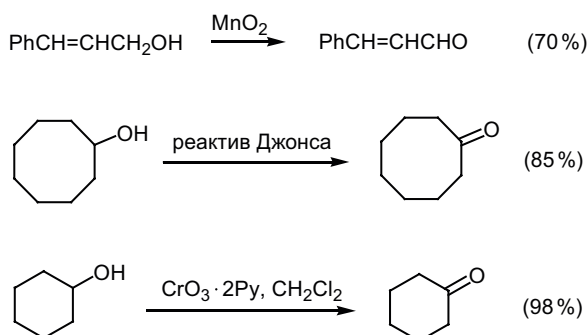
В. Окисление спиртов

Синтез альдегидов
и кетонов



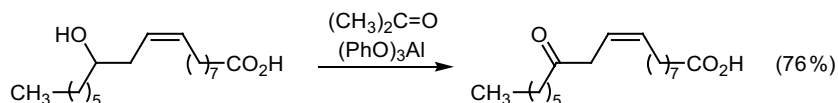
Окисление спиртов — это классический и хорошо разработанный метод получения карбонильных соединений. При окислении вторичных спиртов до кето-

нов проблемы переокисления, как правило, не существует, а трудности могут быть обусловлены чувствительностью к окислению других функциональных групп, присутствующих в молекуле. В простых случаях используют водную хромовую кислоту или *реактив Джонса* — раствор CrO_3 (или $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) в водном ацетоне, с добавкой H_2SO_4 . Мягче действуют менее кислотные реагенты: пиридиния хлорхромат (PCC), пиридиния дихромат (PDC) и апротонный комплекс $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ — пиридинсодержащие формы Cr(VI) , пригодные также и для окисления первичных спиртов до альдегидов. Для получения α, β -непредельных альдегидов хорошо зарекомендовал себя активный MnO_2 (свежеприготовленный из MnSO_4 и KMnO_4) в инертных растворителях:



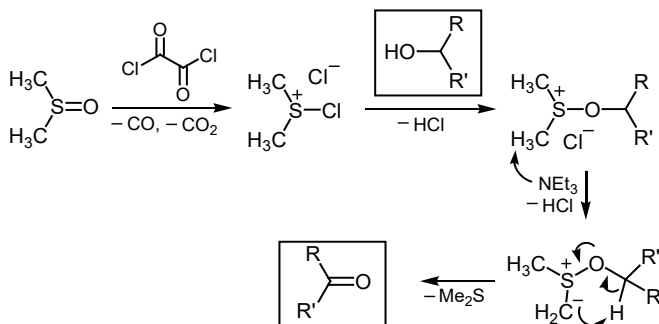
Окисление спиртов под действием альдегида или кетона в присутствии алкоголята алюминия представляет собой реакцию, обратную восстановлению по *Меервейну — Понндорфу — Верлею* (см. подразд. 2.1.3.6В), и известно как окисле-

ние по *Оппенауэру*. Хотя этот метод может использоваться для окисления и первичных спиртов, наибольшее значение он имеет для синтеза кетонов из вторичных спиртов, особенно в ряду стероидов и других природных соединений, где желательны мягкие условия, позволяющие сохранить C=C связи. По стандартной методике обычно применяют *трет*-бутоксид, изопропоксид или феноксид алюминия со смесью ацетона и бензола или же со смесью циклогексанона с толуолом:



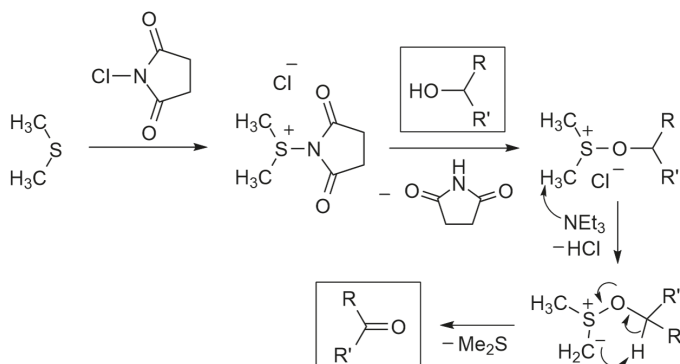
Наконец, существует еще ряд чрезвычайно мощных и универсальных методов окисления первичных и вторичных спиртов до альдегидов и кетонов: окисление по *Сверну*, *Кори — Киму* и *Дессу — Мартину*.

При окислении по *Сверну* используют реагент, получающийся при взаимодействии ДМСО с оксалилхлоридом в CH_2Cl_2 , при -78°C — диметилхлорсульфонийхлорид. Последний при этой температуре быстро переводит спирт в алкоксисульфониевую соль. Дальнейшее добавление триэтиламина и нагревание до комнатной температуры вызывают ее депротонирование и сигматропную фрагментацию образовавшегося илида в целевой кетон и диметилсульфид:

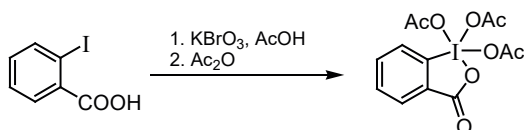


Оксалилхлорид в этой реакции удобен тем, что не оставляет после себя органических примесей, но не уникален, поскольку активация ДМСО может вызываться также другими электрофилами, например $\text{Pu} \cdot \text{SO}_3$ или дициcloгексилкарбодиимидом (DCC). Метод пригоден для окисления спиртов самого различного строения, содержащих разные функциональные группы, и дает высокие выходы продуктов. К неудобствам при проведении этой реакции можно отнести очень неприятный запах серосодержащих реакционных смесей.

В другом родственном методе диметилсульфид сам является одним из компонентов окисляющей смеси (*N*-хлорсукцинимид в диметилсульфиде с последующей обработкой основанием), в которой из первичного или вторичного спирта генерируется аналогичный ирид серы, распадающийся до целевого альдегида или кетона (окисление по *Кори — Киму*):



Любой метод иногда непредсказуем, поэтому важно иметь в запасе альтернативу, пусть даже дорогостоящую, поскольку и она порой бывает оправданна. Для окисления спиртов таковой является реагент *Десса — Мартина* — двухэлектронный окислитель на основе гипервалентного иода, получающийся в две стадии из *о*-иодбензойной кислоты:

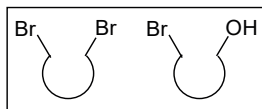


Этот реагент (иногда с добавкой пиридина или NaHCO_3 также окисляет спирты до карбонильных соединений в CH_2Cl_2 при комнатной температуре с высокими выходами и толерантен по отношению ко многим функциональным группам. Недостатком этого реагента является высокая стоимость, и поэтому его обычно используют в сложных случаях.

Прямое окисление первичных спиртов до карбоновых кислот хотя и возможно, но требует достаточно сильных, а поэтому неселективных окислителей ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{водн. H}_2\text{SO}_4$, KMnO_4 , или конц. HNO_3). Поэтому для полифункциональных соединений иногда предпочитают действовать постадийно: сначала получают одним из вышеуказанных способов альдегид, а затем проводят его окисление. Успех этого пути в целом базируется на возможности мягкого окисления альдегидов до кислот (см. подразд. 2.1.3.6Б).

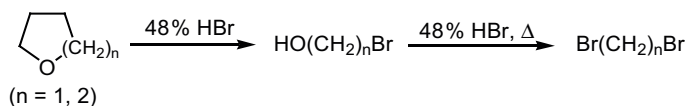
2.1.3.3. Превращения простых эфиров

*Синтез
дигалогенидов
и галогенгидринов*

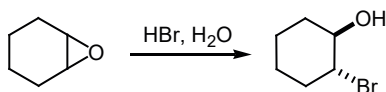
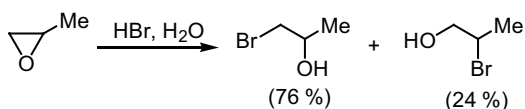


Простые эфиры могут быть расщеплены действием бромоводорода в воде или ледяной уксусной кислоте до алкилбромидов. Для синтеза простых галогенпроизводных этот метод не имеет существенного значения. Он нашел специальное применение в синтезе бромгидринов из циклических простых

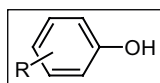
эфиров — производных тетрагидрофурана и тетрагидропирана. При проведении реакций в более жестких условиях из таких эфиров в одну стадию могут быть получены соответствующие дибромиды:



Реакция оксиранов с галогеноводородами проходит легко. Для алкилпроизводных эта реакция обычно протекает стереоспецифично, приводя к вицинальным галогеноспиртам с обращением конфигурации одного из атомов углерода, но не отличается высокой региоселективностью. В синтетическом отношении это превращение чаще используют «справа налево» для синтеза оксиранов из бромгидринов, доступных из алкенов (см. подразд. 2.1.3.1Б):

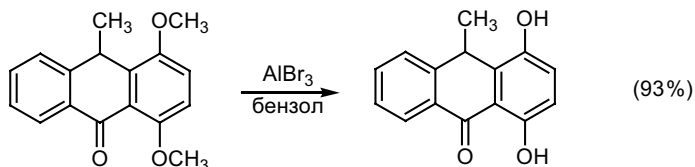


Синтез фенолов



Одним из немногочисленных синтетически важных применений ациклических простых эфиров является реакция расщепления арилметилловых эфиров с образованием фенолов. Клас-

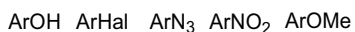
сическим расщепляющим агентом является HBr/AcOH. Кроме этого, могут быть также использованы AlBr₃ или AlCl₃/бензол, BBr₃/CH₂Cl₂, LiCl/ДМФА и TMSCl/LiI в ацетонитриле, при этом выбор реагента диктуется особенностями строения исходного эфира. Смысл этой деструктивной трансформации состоит в удалении метильной группы, которая предварительно вводится по стандартным методикам (см. подразд. 2.1.3.1.Б) для защиты фенольного гидроксила с целью модификации оставшейся части молекулы (о тактике защитных групп см. подразд. 2.4.3):



2.1.3.4. Превращения аминов.

Арендiazониевые соли и диазосоединения

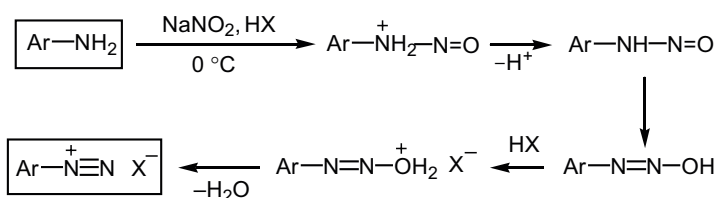
Синтез
функциональных
производных бензола



Очень важным с препаративной точки зрения превращением первич-

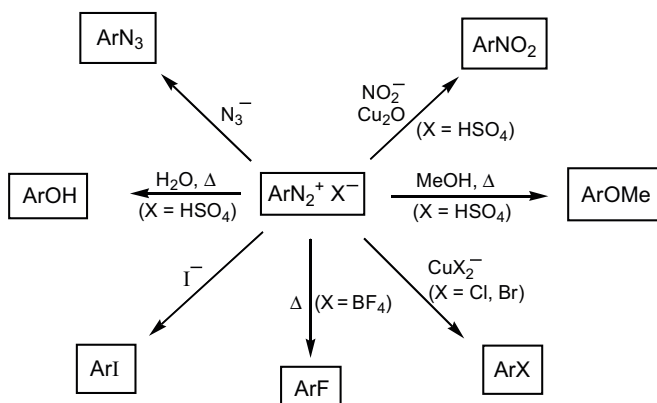
ных ароматических аминов является их взаимодействие с азотистой кислотой, приводящее к образованию солей арендiazония (арилдiazония) ArN_2^+X^- . Их реакции занимают особое место в синтезе самых различных соединений ароматического ряда, что связано с наличием у них хорошей уходящей группы — молекулы азота. К этому нужно добавить доступность исходных соединений — анилинов и их полициклических аналогов (их легко получают восстановлением соответствующих нитросоединений (см. подразд. 2.1.3), которые, в свою очередь, синтезируют прямым нитрованием ароматических углеводородов (см. подразд. 2.1.2.4А)), а также то, что сами реакции осуществляются в мягких условиях.

Превращение первичных аминов в соли арендiazония часто называют *реакцией диазотирования* аминов. Обычно диазотирование ароматических аминов проводят в водных растворах на холоде обработкой амина эквимольным количеством HNO_2 , образующейся *in situ* из нитрита натрия и минеральной кислоты:

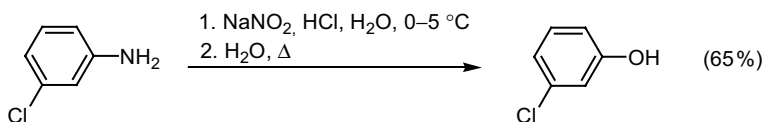


Кислотность среды варьируют в широких пределах, увеличивая с ослаблением основности амина. Так, для 2,4-динитроанилина используют нитрозилсерную кислоту в концентрированной фосфорной кислоте. Наоборот, для аминов, склонных к окислению или нитрозированию в ядро, диазотирование может быть мягко осуществлено и в неводной среде при действии алкилнитрита в ледяной уксусной кислоте.

Соли арендiazония обычно неустойчивы даже в растворах и могут сохраняться лишь непродолжительное время при пониженных температурах. Более стабильны тетрафторбораты или гексафторфосфаты. Пользуясь их низкой растворимостью в воде, эти соли можно получать в кристаллическом состоянии обменными реакциями растворов галогенидов арендiazония с KBF_4 или HPF_6 . Важнейшие изогипсические превращения солей арендiazония приведены ниже:

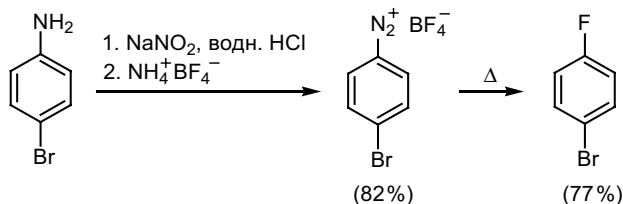


Гидролиз солей арендiazония является широко распространенным методом получения фенолов. Наличие в ароматическом ядре различных заместителей (галоген-, алкокси-, ацил-, карбокси-, циано- и нитрогрупп) не препятствует реакции. Важными условиями, которые нужно соблюдать при синтезе фенолов по этому методу, являются отсутствие в реакционной среде после диазотирования амина избытка азотистой кислоты (ее разрушают добавлением мочевины), которая может нитрозировать образующийся фенол, и нуклеофильных анионов, способных приводить к образованию иных продуктов замещения диазониевой группы. Для предотвращения побочной реакции азосочетания диазониевой соли с образующимся фенолом иногда целесообразно добавлять холодный разбавленный раствор соли diaзония к большому объему кипящей воды:

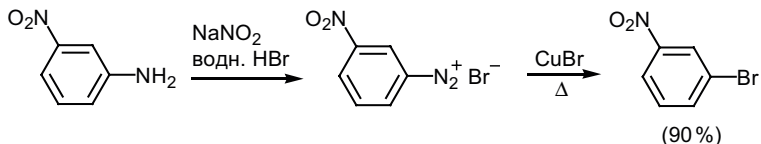
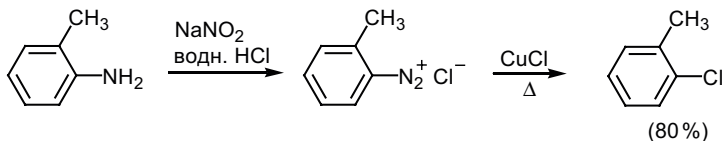
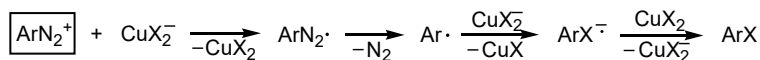


Замена диазониевой группы на алкоксильную ограничивается реакцией арендiazониевых солей с метанолом, поскольку с другими спиртами доминирующими становятся не изогипсические, а окислительно-восстановительные процессы.

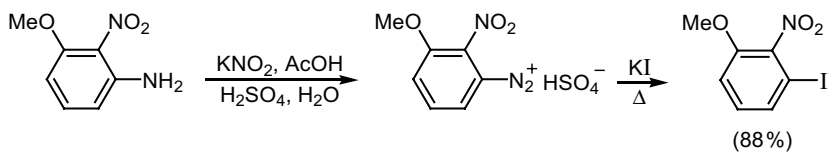
Соли diaзония могут быть использованы для введения в ароматическое кольцо атома любого галогена. Это особенно ценно для получения труднодоступных иод- и фторпроизводных. Синтез арилфторидов основан на реакции Шимана, заключающейся в термическом разложении выделяемых в индивидуальном виде тетрафторборатов или гексафторфосфатов арендiazония. Разложение можно проводить как без растворителя, так и в инертном растворителе, например в ксилоле или тетраметилмочевине; непременным требованием является полное отсутствие в реакционной смеси воды, вызывающей сильное осмоление в связи с образованием фенолов:



Удобным методом синтеза хлор- и бромзамещенных аренов служит реакция солей арендиазония с соответствующими галогеноводородными кислотами в присутствии солей Cu(I) (реакция Зандмейера). Каталитические свойства солей Cu(I) обусловлены тем, что они способствуют протеканию реакции через арильные радикальные интермедиаты:

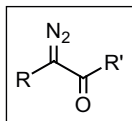


Замена диазониевой группы на иод не требует медного катализатора; его роль выполняет иодид-анион, который выступает в качестве переносчика электрона к катиону арендиазония:



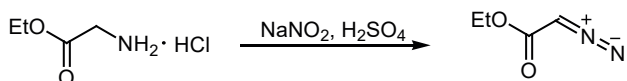
Менее распространенными являются изогипсические реакции замены диазониевой группировки на нитро- или азидогруппу. При этом первая является разновидностью реакции Зандмейера, а получение азидов происходит через образование и разложение ковалентно связанных интермедиатов ArN_5 — арилпентазенов и пентазолов. Замещение диазониевой группы на цианогруппу см. в подразд. 2.2.6.5.

Синтез
α-дiazокарбонильных
соединений



При диазотировании алифатических первичных аминов diaзониевые соли получить не удастся, поскольку образующийся катион алкандиазония крайне нестабилен и быстро распадается с выделением азота, давая

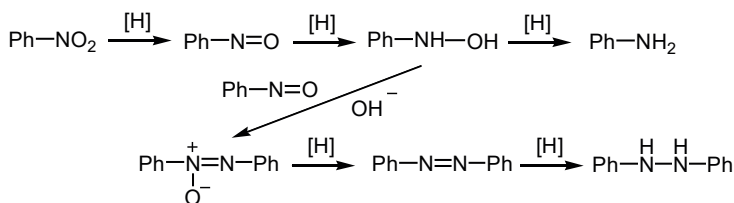
спирты или алкены. На этом превращении, в частности, основан метод мягкого гидролиза амидов в карбоновые кислоты. Вместе с тем функциональные производные аминов, например эфиры α-аминокислот и α-аминокетоны, диазотируются при низких температурах без выделения азота. Стабилизация «продиазотированных» интермедиатов в этих случаях происходит за счет отщепления подвижного α-протона, в результате чего образуется α-diazоэфир или α-diazокетон. Классический пример — получение diaзоуксусного эфира из гидрохлорида этилглицината:



Альтернативным методом синтеза α-diazокарбонильных соединений является реакция diaзопереноса (см. подразд. 2.1.2.1Г).

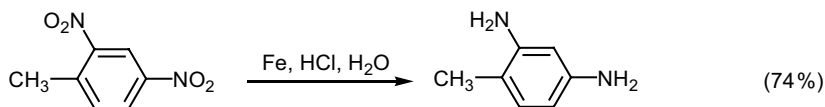
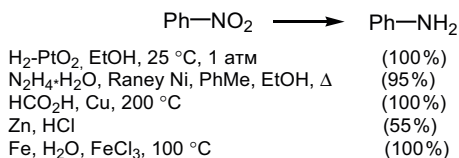
2.1.3.5. Превращения нитросоединений

Трансформации нитрогруппы имеют наибольшее значение в ряду ароматических нитросоединений. Это обусловлено довольно высокой селективностью восстановительных процессов и доступностью замещенных нитробензолов и их полиядерных аналогов, которые легко получают нитрованием ароматического кольца. Восстановление нитрогруппы в этих соединениях идет ступенчато: сначала образуется нитрозопроизводное, которое быстро превращается в замещенный гидроксиламин и далее в кислотных или нейтральных условиях — в продукт полного восстановления, ароматический амин. В щелочной среде наблюдается нуклеофильное присоединение гидроксилamina к нитрозопроизводному с образованием азокисоединения, которое в условиях реакции может далее восстанавливаться до азосоединения и, наконец, до гидразосоединения:

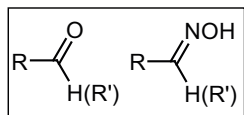


При каталитическом гидрировании ($\text{H}_2\text{-Pd/C}$, $\text{H}_2\text{-PtO}_2$) нитроаренов, контролируя количество водорода и pH среды, можно с высокими выходами получать как

гидроксиламины, так и азокси-, азо- и гидразосоединения. Нитрозосоединения этим методом получить нельзя, поскольку они гидрируются существенно легче, чем нитросоединения. Однако основное применение ароматических нитросоединений — это синтез ароматических аминов. Помимо каталитического гидрирования, часто дающего практически количественные выходы амина, существует много довольно эффективных и простых реагентов для восстановления нитробензолов в анилины: Fe-HCl , Sn-HCl , $\text{SnCl}_2\text{-HCl}$, гидразин-гидрат — никель Ренея, $\text{HCO}_2\text{H-Cu}$, а также дитионит натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) и сульфид аммония (последний особенно эффективен при селективном восстановлении полинитросоединений). Наиболее популярным восстановителем является железо: оно дешево, дает очень хорошие выходы аминов и не затрагивает многие функциональные группы. Восстановление железом обычно проводят в водных или водно-спиртовых средах с добавлением каталитических количеств кислоты (AcOH , HCl) или соли (NaCl , FeSO_4 , FeCl_3):



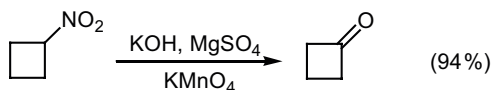
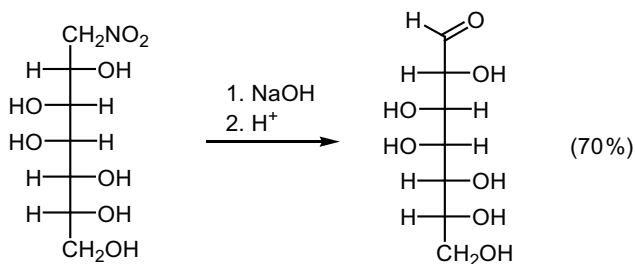
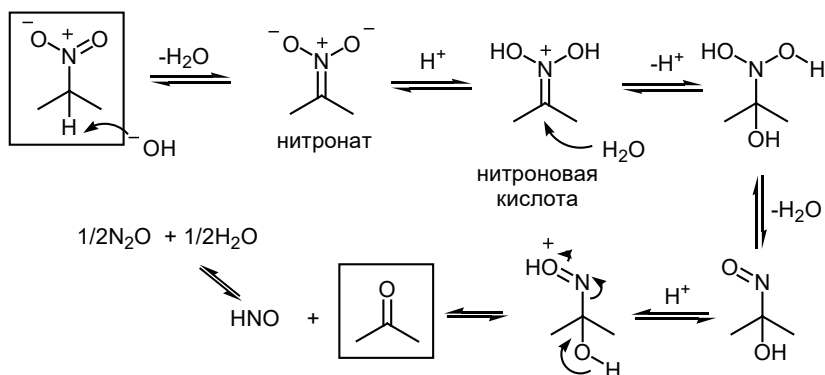
Синтез альдегидов,
кетонов
и их оксимов



Характер продуктов восстановления алифатических нитросоединений зависит от строения исходного нитроалкана. Третичные нитроалканы, подоб-

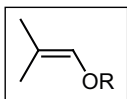
но ароматическим аналогам, можно восстановить до соответствующих аминов действием, например, железа или амальгамы алюминия. Вторичные нитропроизводные под действием стандартных восстановителей, как правило, превращаются в кетоксимины $\text{RR}'\text{C=NOH}$ (хотя известны примеры удачного восстановления и до вторичных аминов), а первичные — до альдоксиминов RHC=NOH . В некоторых случаях, при действии, например, TiCl_3 или CrCl_2 , могут быть сразу получены сами карбонильные соединения, кетоны или альдегиды. Альтернативным методом синтеза альдегидов и кетонов из нитросоединений служит реакция Нефа, которая заключается в последовательной обработке нитропроизводного щелочью, а затем серной кислотой или перманганатом калия (в современном варианте). Выходы альдегидов и кетонов составляют 30–80 %, наилучшие результаты достигаются в ряду нитрозамещенных многоатомных спиртов:

Механизм реакции Нейфа



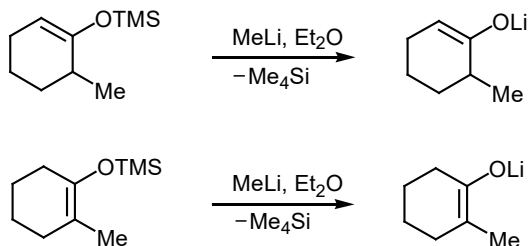
2.1.3.6. Превращения альдегидов и кетонов

Синтез эфиров
енолов



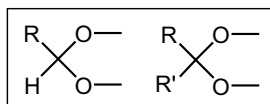
Енолы и их стабильные O-замещенные производные, являясь ярко выраженными C-нуклеофилами, занимают важное место в органическом синтезе. Через образование этих соединений протекают многие реакции кетонов, начиная от галогенирования и заканчивая конструктивными реакциями алкилирования и ацилирования. Альдегиды и кетоны обычно содержат енольную таутомерную форму лишь в следовых количествах, однако енол можно «стабилизировать», например, O-силилированием и выделить в виде устойчивого силилового эфира. Обычно обработкой кетонов триметилхлорсиланом (TMSCl) в присутствии основания получают триметилсилильные производные. При этом для несимметричных кетонов результат реакции сильно зависит от условий енолизации (см. подразд. 2.2.2.1).

При обработке силиловых эфиров растворами метиллития количественно и селективно образуются еще более мощные нуклеофильные реагенты — литиевые еноляты кетонов:



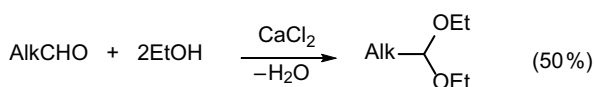
А. Присоединение по карбонильной группе

Синтез ацеталей
и кеталей

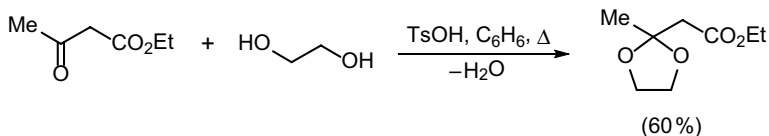


Альдегиды и кетоны легко могут быть превращены в ацетали и кетали, из которых также просто и практически количественно можно ре-

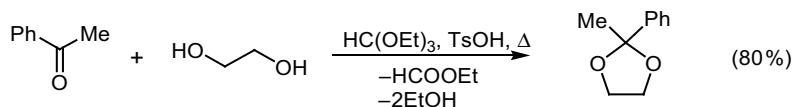
генерировать исходные карбонильные соединения. Поскольку ацетали и кетали довольно устойчивы к окислителям и многим нуклеофильным реагентам, то обсуждаемая реакция представляет собой простой и эффективный способ защиты карбонильной группы (ацетальная защита) (см. подразд. 2.4.3). Ацетали и кетали получают из карбонильных соединений различными способами. С первичными одноатомными спиртами непосредственно реагируют только альдегиды; вторичные спирты, равно как и кетоны, в этих условиях неактивны:



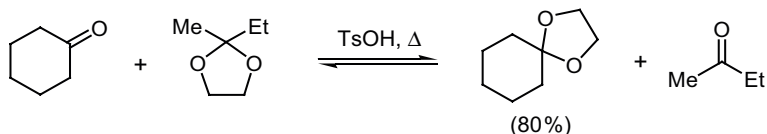
В то же время, 1,2- и 1,3-диолы (особенно часто используют этиленгликоль) одинаково легко образуют циклические ацетали и кетали алифатического ряда:



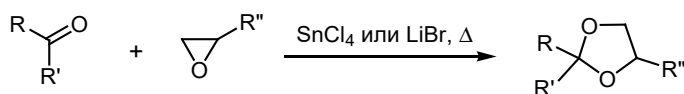
С ароматическими кетонами типа ацетофенона реакция протекает значительно хуже. В этом и схожих случаях успешно используют обменную реакцию в присутствии ортоформатов, наиболее доступен из которых триэтилортоформат:



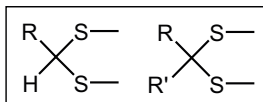
Неплохо зарекомендовала себя также обменная реакция карбонильных соединений с 2-метил-2-этил-1,3-диоксоланом, где равновесие сдвигается отгонкой одного из продуктов (метилэтилкетона):



Наконец, этиленацетали (кетали) и их гомологи могут быть получены из соответствующих карбонильных соединений и оксиранов. Эта реакция примечательна тем, что может катализироваться не только кислотами, как все упомянутые выше, но и нейтральными неорганическими или четвертичными аммонийными солями:



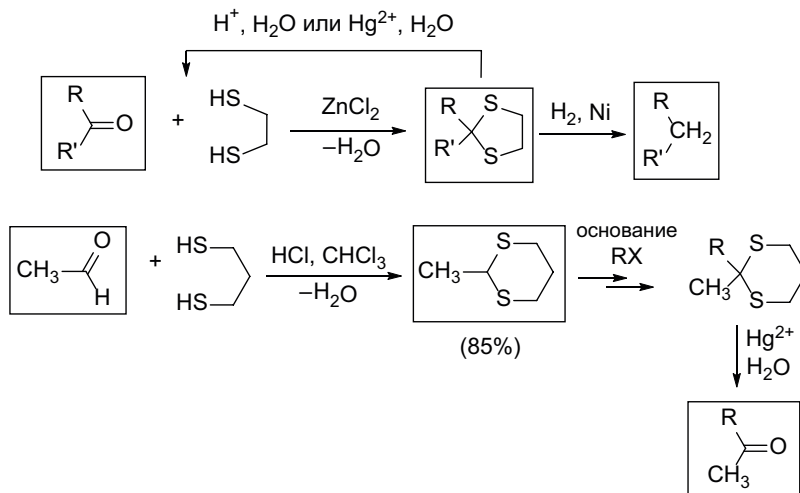
Синтез
дитиоацеталей
и дитиокеталей



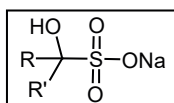
Сходным образом получают гетероаналоги циклических ацеталей (кеталей) с разнообразными комбинациями гетероатомов (O, NR, S). Среди них

особую роль играют продукты взаимодействия альдегидов и кетонов с этан-1,2-дитиолом ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$) и пропан-1,3-дитиолом ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$) — 1,3-дитиоланы и 1,3-дитианы, представляющие собой циклические дитиоацетали и дитиокетали.

Эти реакции, прежде всего, служат методом защиты карбонильной функции: введение так называемой дитиолановой и дитиановой защитных групп (см. подразд. 2.4.3), которые, в отличие от ацетальной защиты, могут быть удалены в мягких нейтральных условиях, правда, с использованием солей ртути. Кроме того, образование и восстановление дитиоланов каталитическим гидрированием — способ восстановления карбонильного соединения до углеводорода, наряду с восстановлением по *Кижнеру — Вольфу* и *Клемменсену*. И, наконец, металлирование 1,3-дитианов с последующим алкилированием карбанионов и гидролизом является методом синтеза кетонов (см. подразд. 2.2.8):

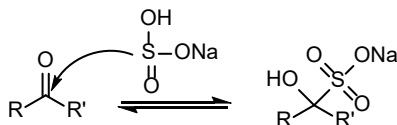


Синтез
бисульфитных
производных



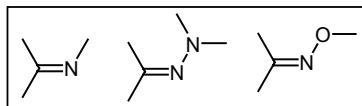
Образование кристаллических *бисульфитных производных* из карбонильных соединений и NaHSO_3 служит удобным методом очистки альдегидов и кетонов, а также простым спосо-

бом удаления примесей карбонильного соединения из основного продукта реакции. Эти производные разрушаются при обработке кислотами или основаниями, регенерируя карбонильное соединение:



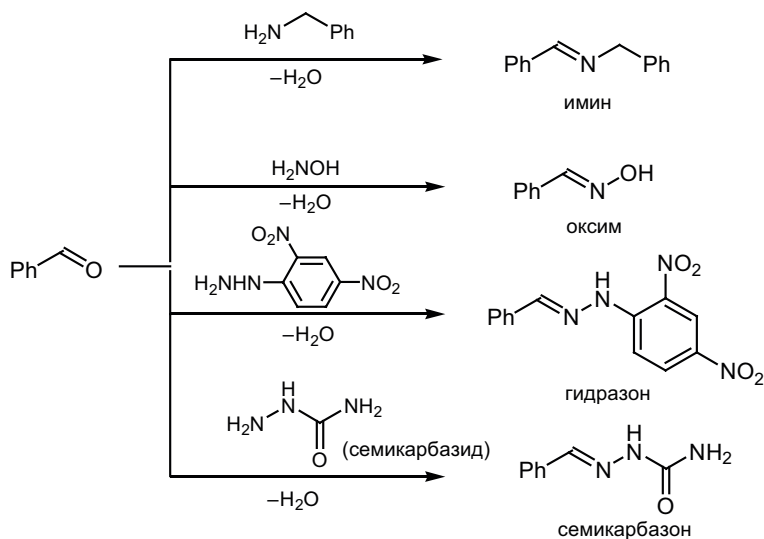
Альдегиды и кетоны с объемными заместителями, а также ароматические кетоны бисульфитных производных не образуют.

Синтез
азотистых
производных

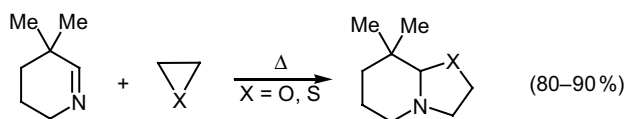
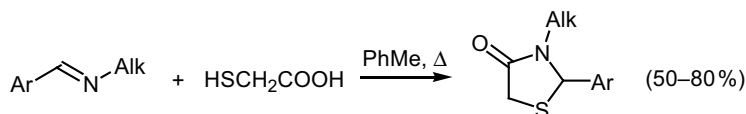


Важное и многоплановое применение нашли реакции карбонильных соединений с азотистыми основаниями (аминами,

гидроксиламином, гидразинами и др.), приводящие к целому ряду соединений, содержащих связь $\text{C}=\text{N}$: азометинам (*основания Шиффа*), оксимам, гидразонам и др.



Эти производные используются не только для идентификации и очистки карбонильных соединений, но и в препаративных целях, например в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений:

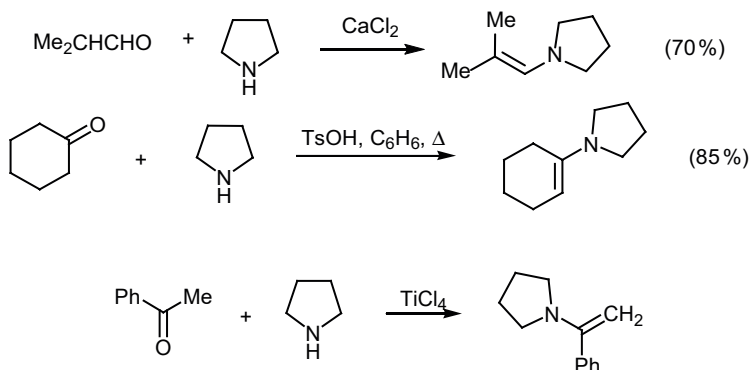


в восстановительных реакциях, приводящих к аминам (см. подразд. 2.1.3.6В), или в перегруппировке Бекмана (см. подразд. 2.3.2).

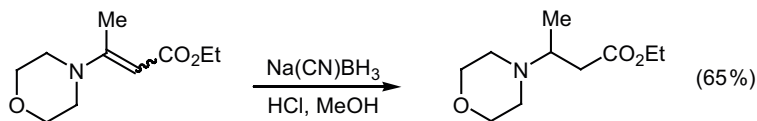
Конденсация карбонильных соединений с азотистыми основаниями может катализироваться кислотой, но в случае сильных нуклеофилов, таких как амины, гидроксилмин, различные производные гидразина, использование кислотного катализа не обязательно. Оптимальное значение pH для кислотно-катализируемых реакций карбонильных соединений с нуклеофильными реагентами лежит в той области, где карбонильная группа уже достаточно активирована в результате протонирования, а реагент еще не лишен нуклеофильной активности из-за протонирования нуклеофильного центра.

Реакция вторичных аминов с карбонильными соединениями, содержащими атом водорода в α-положении (в противном случае образуются аминали), приводит к образованию енаминов. В этой реакции обычно используют сильно

основные циклические амины: пирролидин, пиперидин и морфолин. Как правило, необходим катализ (CaCl_2 , TsOH или, в случае инертных кетонов, TiCl_4):

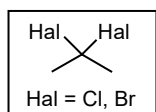


Енамины являются сильными С-нуклеофилами (нуклеофильным центром является β -атом углерода). На этом основано их применение в конструктивных реакциях (алкилирование и ацилирование енаминов (см. подразд. 2.2.2.6)), где они выступают в качестве синтетических эквивалентов енолятов карбонильных соединений. Кроме того, полезным превращением енаминов, сохраняющим аминную функцию, является восстановление двойной связи до предельных аминов:



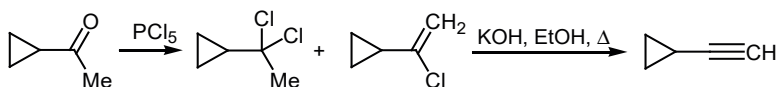
Синтез

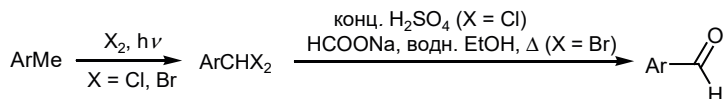
гем-дигалогеналканов



гем-Дихлорпроизводные получают из альдегидов или кетонов действием PCl_5 . При наличии в α -положении к карбонильной группе атома водорода в качестве побочных продуктов реакции образуются соответствующие винилхлориды.

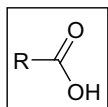
Это обстоятельство часто не столь существенно, поскольку полученная смесь обычно используется далее в синтезах ацетиленов и алленов. Дегидрогалогенирование этих продуктов, равно как и вицинальных дигалогенидов, осуществляют обычно щелочами, алкоксидами или амидом натрия. Имеет синтетическое значение и обратная реакция, гидролиз гем-дигалогенпроизводных до карбонильных соединений, если дигалогениды могут быть получены иным путем, например при радикальном галогенировании метиларенов:





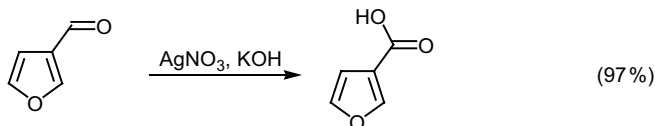
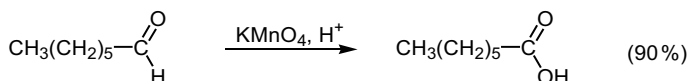
Б. Окисление карбонильных соединений

Синтез
карбоновых кислот



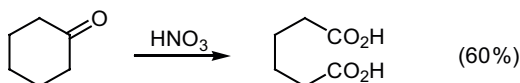
В альдегидах и кетонах окислению может подвергаться как карбонильный атом углерода, так и α -углеродный атом (окисление α -углеродных атомов см. в разд. 2.1.2.1В). Легче окисляется атом углерода $\text{C}=\text{O}$ группы альдегидов, что ча-

сто приводит к образованию карбоновых кислот под действием кислорода воздуха просто при их хранении. В простых случаях могут использоваться стандартные сильные окислители, такие как KMnO_4 , CrO_3 и HNO_3 . Для селективного окисления альдегидной группы углеводов применяют йод в щелочной среде, а оксид серебра дает высокие выходы ароматических и некоторых гетероароматических кислот:



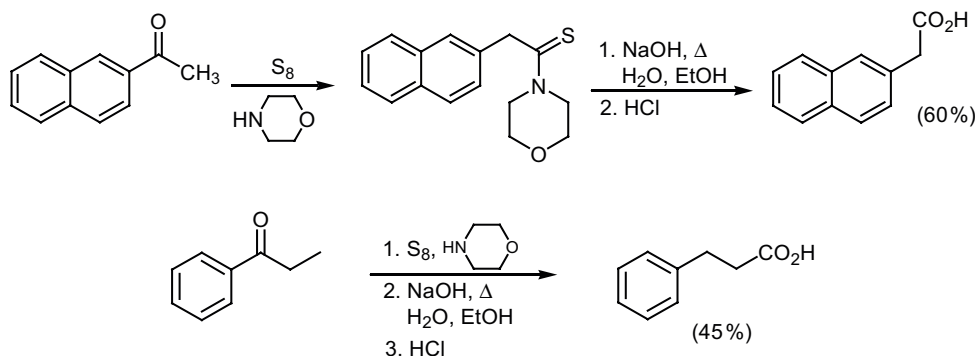
Для окисления склонных к конденсациям алифатических альдегидов в настоящее время применяют хлорит натрия (NaClO_2) в фосфатном буфере (NaH_2PO_4) в присутствии триметилен, который используется для связывания NaOCl , образующегося в ходе реакции.

Енолизирующиеся кетоны окисляются диоксидом селена (обычно при нагревании в диоксане) с образованием α -дикарбонильных соединений (см. подразд. 2.1.2.1В). В жестких условиях, например при действии горячей хромовой смеси или азотной кислоты, такие кетоны окисляются до карбоновых кислот с разрывом связи $\text{C}-\text{CO}$. Поскольку эта реакция протекает через окислительное расщепление соответствующего енола, то она представляет интерес только для кетонов с единственным направлением енолизации, особенно для циклических кетонов, из которых получают дикарбоновые кислоты с тем же числом атомов углерода:

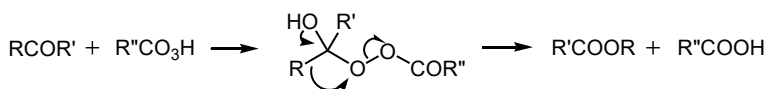


Метилкетоны можно превращать в карбоновые кислоты с потерей одного атома углерода в более мягких условиях галоформной реакции (см. подразд. 2.1.2.1А).

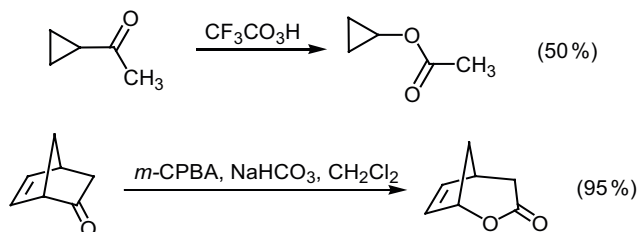
Превращение алкиларилкетонов в арилкарбоновые кислоты с сохранением общего количества атомов углерода в молекуле можно осуществить с помощью реакции *Вильгердта — Киндлера*. На первом шаге двухстадийной процедуры действием серы и вторичного амина (чаще всего морфолина) из кетона получают тиаамид (тиоморфолид), после чего проводят его щелочной гидролиз:



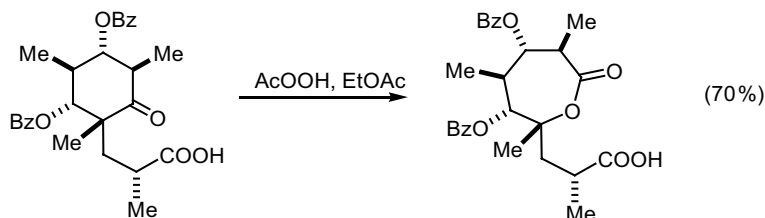
Наконец, под действием пероксикислот ($AcOOH$, *m*-CPBA) кетоны вступают в очень важную реакцию *окисления по Байеру — Виллигеру*, в результате которой в связь $OS-C$ формально внедряется атом кислорода. Из ациклических кетонов образуются сложные эфиры, а из циклических — лактоны. Ключевая стадия этого окисления — перегруппировка с миграцией алкильной (арильной) группы от атома углерода к атому кислорода:



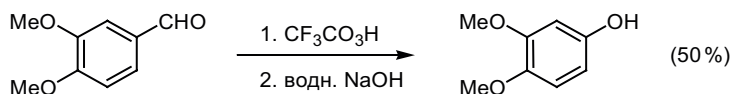
Относительная скорость миграции групп резко падает в ряду *трет*-алкил, *втор*-алкил > бензил, фенил > *перв*-алкил > циклопропил > метил. Поэтому региоселективность окисления несимметричных кетонов высока и вполне предсказуема. Так, метилкетоны однозначно образуют ацетаты:



Очень важно, что конфигурация мигрирующей группы сохраняется. Это обстоятельство позволяет использовать эту реакцию для превращений оптически активных кетонов

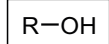


Бензальдегиды окисляются по Байеру — Виллигеру, давая с умеренным выходом арилформиаты, а после гидролиза — фенолы, в частности, такие, которые трудно получить другими способами:



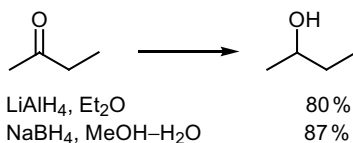
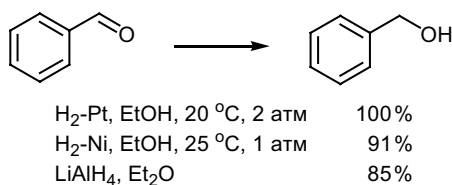
В. Восстановление карбонильных соединений и их производных

Синтез спиртов

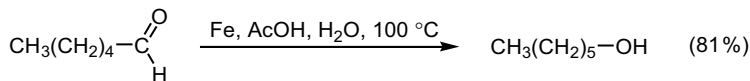


Для восстановления полярных кратных связей ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$) существует множество разнообразных методов. Проблема выбора оптимального решения

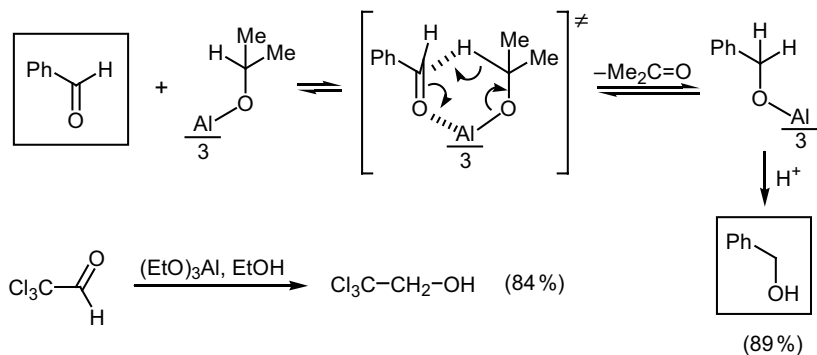
связана, главным образом, с наличием в восстанавливаемом соединении других функциональных групп и (или) необходимостью получения спирта заданной стереохимии. Восстановление простых альдегидов и кетонов до спиртов проще всего достигается при помощи NaBH_4 в воде или спирте или LiAlH_4 в эфирных растворителях. Вполне пригодно и каталитическое гидрирование, обычно на платиновом или никелевом катализаторе:



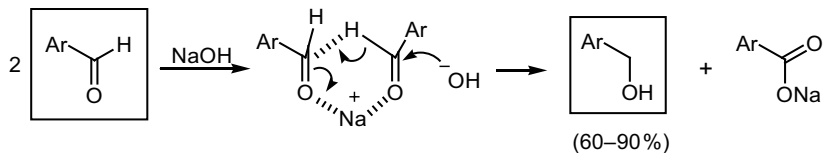
Реже используется восстановление карбонильных соединений металлами:



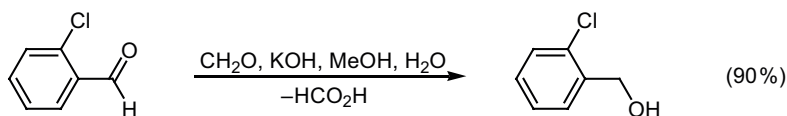
и алкоксидами алюминия в соответствующем спирте (как правило, изопропоксид алюминия в изопропиловом спирте), известное как *реакция Меервейна — Понндорфа—Верлея*. Последняя аналогична восстановлению комплексными гидридами металлов, с той лишь разницей, что в этом случае источником гидрид-иона является Me_2HCO -группа. Превращение протекает через циклическое переходное состояние и является обратимым (обратная реакция называется окислением по Оппенауэру, см. подразд. 2.1.3.2В). Для смещения равновесия в сторону целевого спирта в случае применения изопропоксида алюминия в изопропиловом спирте необходимо удалять низкокипящий ацетон, образующийся из изопропилового спирта. И хотя этот метод в значительной степени вытеснен более простым восстановлением комплексными гидридами, в ряде случаев он дает высокие выходы спиртов:



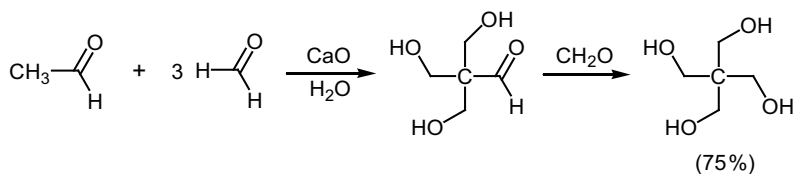
Точно так же в настоящее время довольно редко используются старые классические окислительно-восстановительные превращения альдегидов — *реакции Канниццаро и Тищенко*. Первая из них представляет диспропорционирование неенолизуемого альдегида в спирт и соль карбоновой кислоты под действием щелочи. Реакция Канниццаро не отличается эффективностью, поскольку только половина альдегида восстанавливается до спирта, а вторая половина окисляется до карбоксилат-иона:



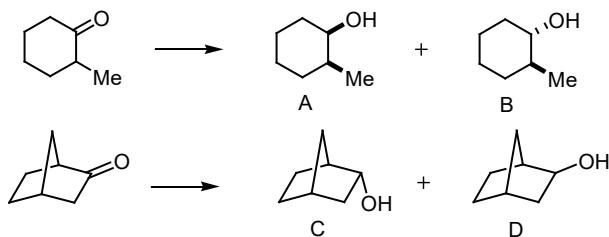
Иная ситуация наблюдается в так называемой *перекрестной реакции Канниццаро*, в которой используют смесь неенолизуемого альдегида с формальдегидом, выступающим всегда в роли донора гидрид-иона и окисляющимся до муравьиной кислоты. Альдегид в этом случае полностью восстанавливается, давая с высоким выходом первичный спирт:



Если в реакцию вводится альдегид, содержащий α -водородные атомы, то в щелочной среде прежде всего идет реакция альдольной конденсации (см. подразд. 2.2.2.2). Перекрестная реакция Канниццаро происходит только при избытке формальдегида и только тогда, когда все α -водородные атомы уже замещены. На этой последовательности превращений основан, например, синтез пентаэритрита из ацетальдегида и формальдегида:



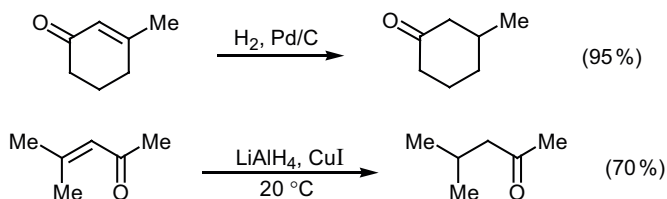
Ни один из упомянутых методов не отличается высокой диастереоселективностью. Для *диастереоселективного* восстановления кетонов, которое может быть обеспечено избирательным подходом восстановителя со стороны меньших пространственных помех, в настоящее время предлагаются многочисленные смешанные комплексные гидриды бора и алюминия с объемными лигандами: $\text{MBH}(\text{OR})_3$, $\text{MAIH}(\text{OR})_3$ ($\text{M} = \text{Li, Na, K}$; $\text{R} = \text{Et, } s\text{-Bu}$ и др.):



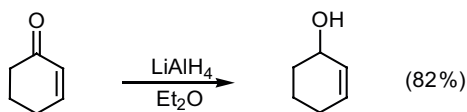
Реагент	A/B	C/D
NaBH_4 , LiAlH_4	1:3	7–8:1
$\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$	7:3	50:1
$\text{LiBH}(\text{OBu-}s)_3$	50:1	200:1

Преобладание *транс*-изомера В при действии NaBH_4 или LiAlH_4 на 2-метилциклогексанон довольно сложно объяснить — это связано с анализом торсионного напряжения в переходном состоянии. Напротив, доминирование *эндо*-изомера С при восстановлении стереохимически жесткого норборнан-2-она любыми реагентами легко связать с большей доступностью *экзо*-стороны норборнанового скелета, что вообще характерно для реакций норборнанов.

Важным частным случаем является восстановление α,β -непредельных карбонильных соединений. Их исчерпывающее гидрирование в жестких условиях приводит к предельным спиртам. Используя то обстоятельство, что палладиевые катализаторы при обычных условиях почти не активны для гидрирования кетонов, Pd/C можно с успехом использовать для селективного гидрирования связи $\text{C}=\text{C}$, не затрагивая карбонильную группу. Аналогично идет восстановление комплексами гидридами с участием солей Cu(I) , например $\text{LiAlH}_4/\text{CuI}$ или $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3/\text{CuBr}$. Однако эти приемы малопригодны для восстановления двойной связи α,β -непредельных альдегидов. В этих случаях более предпочтительна система $\text{NaBH}_4/\text{PdCl}_2$:

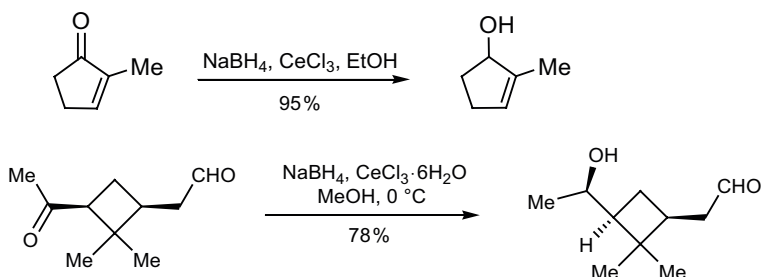


Противоположная задача селективного восстановления связи $\text{C}=\text{O}$ легче решается для α,β -непредельных альдегидов, где можно использовать точное количество LiAlH_4 при пониженной температуре. Для кетонов этот реагент (тем более NaBH_4) не так надежен, поскольку часто затрагивает и связь $\text{C}=\text{C}$. Тем не менее использование алюмогидрида лития, как, впрочем, и цианоборгидрида натрия (NaBH_3CN), который дает сходные результаты, порой оправдано и дает неплохие выходы аллиловых спиртов:

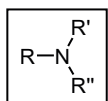


В некоторых случаях более эффективным восстановителем оказывается 9-борабицикло[3.3.1]нонан (9-BBN), который, например, в отличие от упомянутых реагентов, селективно восстанавливает циклопент-2-енон до циклопент-2-енола. Недавно была найдена более удобная система для селективного восстановления кетонного карбонила — $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ (восстановление по Луше). Этот реагент также восстанавливает кетонные группы в присутствии альдегидных, что представляется удивительным. Объясняют это тем, что альдегидная группа в форме

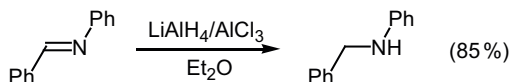
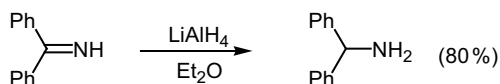
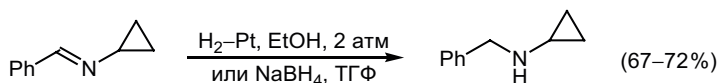
гем-диола образует в ходе реакции довольно прочный комплекс с ионом Ce^{3+} , который играет роль защитной группы:



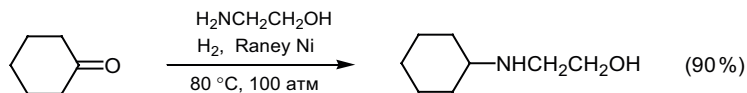
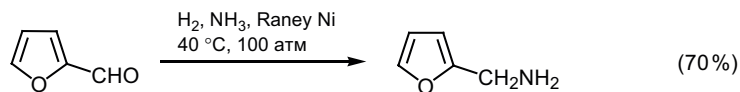
Синтез аминов



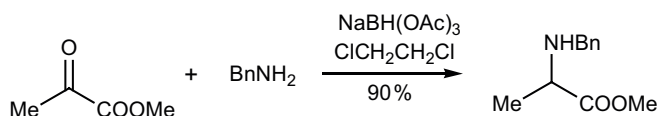
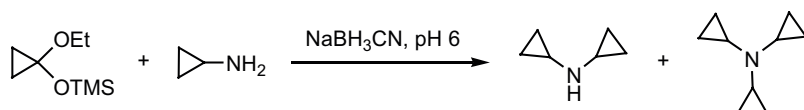
Восстановление производных карбонильных соединений со связью $\text{C}=\text{N}$ обычно приводит к образованию аминов. Основания Шиффа можно восстанавливать аналогично карбонильным соединениям (гидрирование, NaBH_4), однако исходные соединения не всегда устойчивы. Неплохие выходы первичных и вторичных аминов получаются при использовании LiAlH_4 , причем иногда наблюдается заметное повышение выходов при использовании $(\text{AlH}_3)_x$, получаемого *in situ* из LiAlH_4 и AlCl_3 :



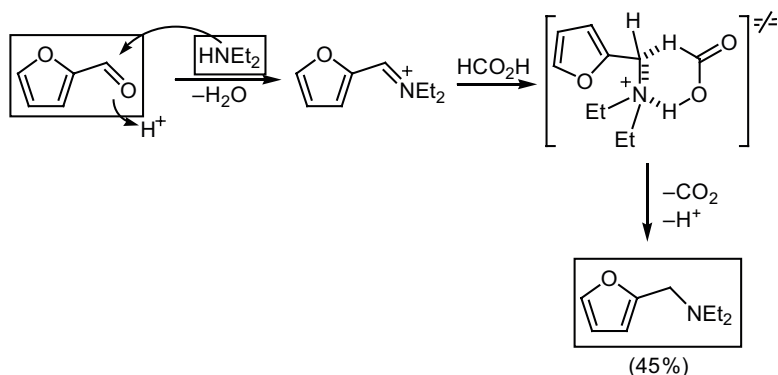
Поскольку образование азометинов из карбонильных соединений и аминов протекает быстро и обратимо, большое значение имеют методы, позволяющие восстанавливать эти производные *in situ* быстрее исходных альдегидов или кетонов. Речь идет о так называемом *восстановительном аминировании карбонильных соединений*, которое можно называть и *восстановительным алкилированием аминов*. При введении в реакцию низших диалкиламинов восстановлению подвергаются не имины, а соответствующие енамины. Для восстановления продукта конденсации пригодно каталитическое гидрирование на никелевом катализаторе. Во избежание осложнений, связанных с полиалкилированием, необходимо использовать избыток аммиака или низших аминов:

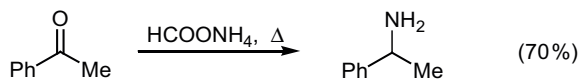


В качестве альтернативы гидрированию может быть использовано восстановительное аминирование альдегидов, кетонов и даже их ацеталей (кеталей) цианоборгидридом натрия (NaBH_3CN , токсичен), который эффективен при $\text{pH} = 5-7$ (при более низком pH карбонильное соединение восстанавливается до спирта). Альтернативой является триацетоксиборгидрид натрия в 1,2-дихлорэтане. Оба реагента хорошо дополняют друг друга, поскольку NaBH_3CN более подходит для работы с гидрофильными соединениями, в $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ — с липофильными:

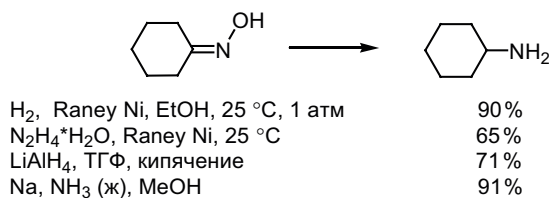


Старый метод восстановительного аминирования карбонильных соединений по *Лейкарту — Валлаху* формиатом аммония (или смесью низших аминов с муравьиной кислотой), позволяющий получать первичные, вторичные и третичные амины, требует довольно жестких условий. Поэтому в настоящее время он используется редко и лишь в простейших случаях:





Оксимы более устойчивы, чем основания Шиффа, и их восстановление — это удобный путь к первичным аминам. Эффективность восстановительных систем, которые могут быть здесь использованы, проиллюстрирована ниже на примере восстановления оксима циклогексанона в циклогексиламин:

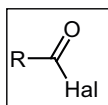


2.1.3.7. Превращения карбоновых кислот и их производных

В этом разделе рассмотрена группа изогипсических взаимопревращений карбоновых кислот и их производных, а также синтезы, основанные на восстановлении этих соединений. По реакционной способности производные кислот располагаются в ряд RCONH_2 , $(\text{RCO})_2\text{O} \gg \text{RCOOAlk} > \text{RCOOR}'_2$, RCN . В этом ряду из производных, стоящих левее, обычно несложно получить производные, стоящие правее. Сами карбоновые кислоты являются менее реакционноспособными, чем ангидриды и галогенангидриды, причем самыми инертными являются соли кислот. Кислоты могут быть получены практически из любого производного щелочным или кислотным гидролизом, и, кроме того, они образуются при гидролизе гем-тригалогенидов в присутствии серной кислоты.

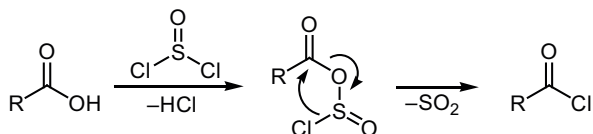
А. Изогипсические взаимопревращения карбоновых кислот и их производных

Синтез
галогенангидридов
кислот

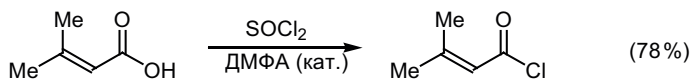


Галогенангидриды и ангидриды карбоновых кислот имеют очень важное значение в синтезе как ацилирующие агенты. Они обладают сходной реакционной способностью, хотя галогенангидриды более активны. По сути, получение галогенангидридов или ангидридов — это простейший способ активации карбоновых кислот для синтеза их производных. Из галогенангидридов обычно используют хлорангидриды, поскольку их реакционная способность, как правило, достаточна для получения большинства производных, и нет смысла в получении более дорогих бромангидридов.

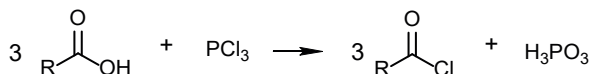
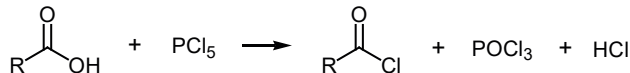
Хлорангидриды удобнее всего получать из кислот действием тионилхлорида или оксалилхлорида — в обоих случаях побочно образуются только газообразные продукты:



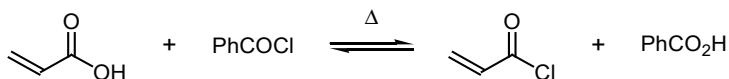
При использовании SOCl_2 часто добавляют каплю диметилформамида. При этом образуется более активный реагент — N,N -диметилхлорформамидиний-хлорид $\text{ClHC}=\text{N}^+\text{Me}_2\text{Cl}^-$, присутствие которого даже в незначительных количествах резко ускоряет реакцию:



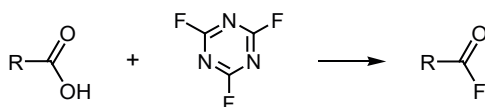
Для синтеза низкокипящих хлорангидридов эти реагенты малопригодны, так как летучий продукт легко уносится выделяющимися газами, а также трудноотделим от избытка реагента при перегонке. В этих случаях целесообразно использовать PCl_5 или PCl_3 :



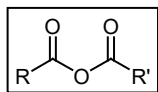
Кроме того, для низкокипящих непредельных хлорангидридов эффективна обменная реакция с бензоилхлоридом:



Несколько более инертные, а потому устойчивые и удобные в работе (что иногда имеет большое значение) фторангидриды получают из кислот и довольно дорогого и токсичного цианурфторида:

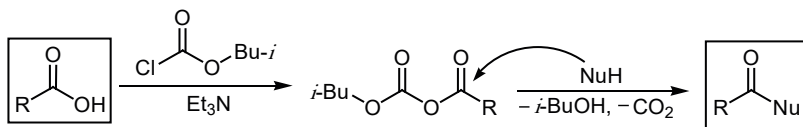


Синтез
ангидридов кислот

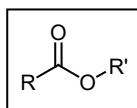


Ангидриды образуются при обработке кислот дегидратирующими агентами типа P_2O_5 или из солей кислот и галогенангидридов (при этом получаются смешанные ангидриды). Однако в лаборатории они синтезируются редко. Наиболее важные для синтеза уксусный ангидрид (Ac_2O), трифторуксусный ангидрид (ТФАА крайне токсичен) и часто незаменимый для пептидного синтеза ди(*трет*-бутил)дикарбонат (Boc_2O) являются коммерчески доступными соединениями. Часто используются дешевые ангидриды дикарбоновых кислот — янтарный, малеиновый, глутаровый и фталевый.

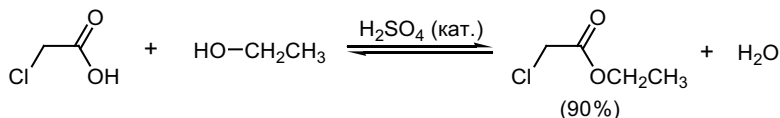
Отдельно стоит проблема производных муравьиной кислоты: формилхлорид не существует, а устойчивый формилфторид газообразен и трудно доступен. Для формилирования оправдано использование смешанных ангидридов, например смешанного ангидрида муравьиной и уксусной кислот $HCOOCOMe$, который получают *in situ* из $HCOOH$ и Ac_2O и используют в качестве формилирующего агента (селективность, к сожалению, не исключительна, и побочно образуются большие или меньшие количества ацетильных производных). Эффективными ацилирующими агентами являются смешанные ангидриды на основе угольной кислоты, которые атакуются нуклеофилами по ацильному карбонилу (проблема селективности также встречается). Для их получения карбоновую кислоту обрабатывают подходящим хлорформиатом в присутствии основания:



Синтез сложных
эфиров

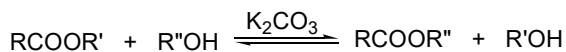


Важнейшим методом получения сложных эфиров является *реакция этерификации* — ацилирование спирта карбоновой кислотой. В этой реакции используют катализ кислотами (H_2SO_4 , HCl , $TsOH$, $BF_3 \cdot Et_2O$), а для смещения равновесия в сторону образования эфира — избыток более доступного субстрата и азеотропную отгонку образующейся воды. Этерификация первичных спиртов приводит к хорошим результатам, но ее нельзя применять для получения эфиров третичных спиртов и эфиров фенолов:

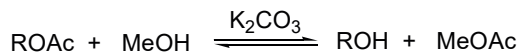


В некоторых случаях для получения сложных эфиров используют реакцию *переэтерификации*, которая катализируется как кислотами, так и основаниями.

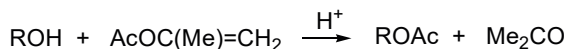
Методы смещения равновесия — отгонка одного из продуктов или использование большого избытка вводимого в реакцию спирта:



На реакции переэтерификации основан удобный способ получения высших спиртов из их ацетатов действием избытка метанола при комнатной температуре (катализ поташом) с последующим упариванием реакционной смеси:

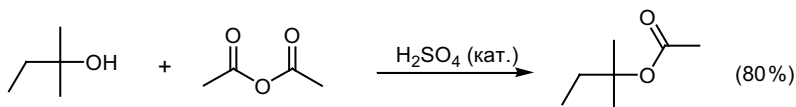


Для получения ацетатов используется и необратимый вариант переэтерификации — взаимодействие спирта с изопропенилацетатом в присутствии кислотных катализаторов:



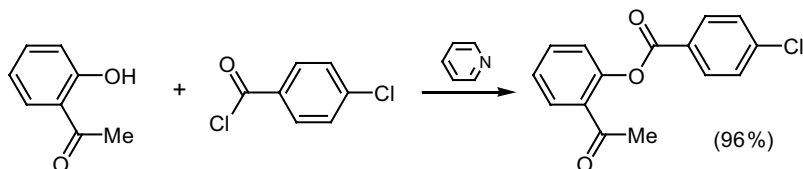
Обратное превращение — получение карбоновых кислот из сложных эфиров (омыление) обычно является тривиальной задачей и проще всего достигается при действии избытка щелочи. Если в молекуле кислоты имеются группы, чувствительные к жестким щелочным условиям, рекомендуется использование LiOH в смеси ТГФ–H₂O (3:2) при комнатной или несколько повышенной температуре. Для гидролиза эфиров, чувствительных к основаниям (например, эфиров оптически активных аминокислот), рекомендуется кислый катализ, например действием концентрированной HBr. При расщеплении *трет*-бутиловых эфиров, инертных к щелочному гидролизу, используют трифторуксусную кислоту в CH₂Cl₂ или HCl в различных растворителях.

Другой способ синтеза сложных эфиров — это алкоголиз хлорангидридов или ангидридов в присутствии оснований (Py, Et₃N, *N*-метилморфолина (NMM), *N,N*-диметиланилина, K₂CO₃) или кислотных катализаторов, позволяющий гладко получать сложные эфиры даже третичных спиртов:

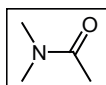


Аналогично реагируют фенолы, причем для их ацилирования ангидридами (кроме ТФАА) или ароматическими хлорангидридами часто используется *методика Шоттена — Баумана*, где в качестве основания применяется разбавленная водная щелочь. Самые высокие выходы здесь получаются тогда, когда хлорангидрид и образующийся эфир не растворимы в воде, и реакция проходит на границе двух фаз, что препятствует протеканию обратной реакции (омылению).

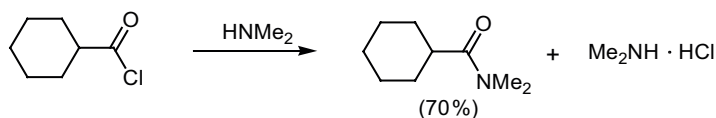
Использование пиридина вместо щелочи представляет собой так называемую модифицированную реакцию Шоттена — Баумана:



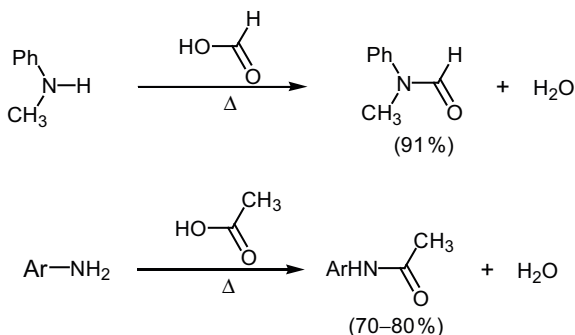
Синтез амидов



Для получения амидов разработано огромное число методов. Развитие этой области органического синтеза стимулируется, в первую очередь, потребностями пептидного синтеза. Стандартным методом синтеза амидов является ацилирование первичных и вторичных аминов и аммиака хлорангидридами, ангидридами и смешанными ангидридами кислот (см. подразд. 2.1.3.1Б). В случае дорогих аминов для связывания выделяющейся кислоты добавляют дешевый третичный амин (пиридин, триэтиламин, NMM — в зависимости от pK_a ацилируемого амина):

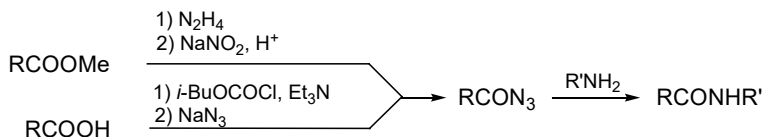


Реакция самих кислот с достаточно нуклеофильными аминами протекает при кипячении, но ограничивается использованием муравьиной и уксусной кислот:



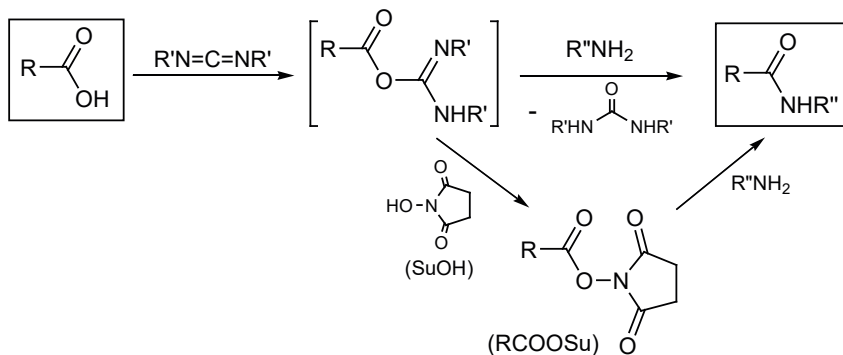
Аминолиз сложных эфиров, даже сильно основными аминами, обычно протекает медленно в жестких условиях и, как общий метод, вряд ли может быть рекомендован. Быстро эта реакция протекает либо для эфиров кислот с акцепторными группами [TFA и ей подобных, щавелевой, малоновой (по одной эфирной группе)], либо для эфиров с особым строением спиртовой компоненты (так называемых активных эфиров, см. ниже).

Несмотря на многие достоинства хлорангидридов и смешанных ангидридов, использование их в синтезе пептидов ограничено из-за побочных реакций и возможной рацемизации аминокислот. Несколько уменьшить эти проблемы позволяет *азидный метод*, включающий мягкое замещение азидной группы на аминогруппу в ацилазидах, которые, в свою очередь, могут быть получены диазотированием легкодоступных ацилгидразинов или действием азид-иона на смешанный ангидрид:



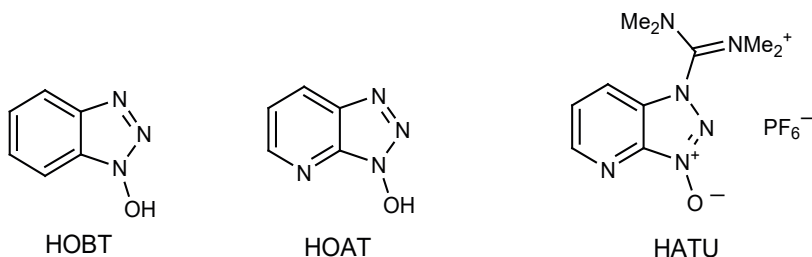
В последнее время появился целый ряд мощных конденсирующих реагентов, превращающих карбоновые кислоты в амиды в режиме одnoreакторного синтеза, из которых здесь будут упомянуты лишь самые известные.

Весьма эффективны карбодиимиды $\text{R}'\text{N}=\text{C}=\text{NR}'$, которые охотно присоединяют карбоновые кислоты по одной из связей $\text{C}=\text{N}$ с образованием производных *O*-ацилизо мочевины. Последние представляют собой, по сути, активные эфиры с фрагментом мочевины в качестве хорошей уходящей группы. Последующее добавление амина приводит к отщеплению мочевины и образованию амидов:

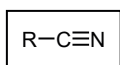


Классическими реагентами этого ряда являются липофильный дициклогексилкарбодиимид (DCC) и водорастворимый 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимид $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}=\text{C}=\text{NEt}$ (EDCI) — в обоих случаях побочно образующиеся мочевины легко удаляются фильтрованием или промыванием разбавленной кислотой соответственно. Рацемизация оптически активных кислот обычно минимальна, однако с не очень нуклеофильными аминами заключительная стадия может протекать медленно, что крайне неблагоприятно, поскольку промежуточные *O*-ацилизо мочевины имеют тенденцию со временем перегруппировываться в инертные *N*-ацилмочевины. Во избежание этого в подобных

случаях в реакционную смесь добавляют вспомогательный нуклеофил, обычно производное гидроксилamina (*N*-гидроксисукцинимид SuOH, 1-гидроксibenзо-триазол HOBT и др.), быстро переводящий *O*-ацилизomочевину в стабильный активный эфир типа RCOOSu. Последний реагирует уже однозначно и достаточно быстро. Для малоактивных кислот хорошо зарекомендовали себя более мощные, но и весьма дорогие реагенты. Так, HOAT активнее HOBT на несколько порядков, а «готовый» сшивающий реагент HATU/DIPEA часто выручает в ситуациях, когда другие реагенты вообще бессильны:

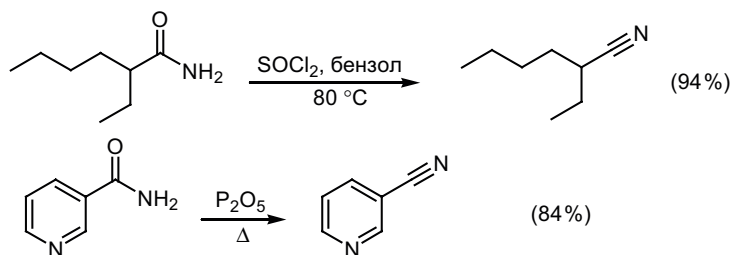


Синтез нитрилов



Нитрилы получают из первичных амидов дегидратацией под действием P_2O_5 или SOCl_2 в довольно жестких условиях (другие методы

см. в подразд. 2.2.5, 2.2.6.5 и 2.3.2):

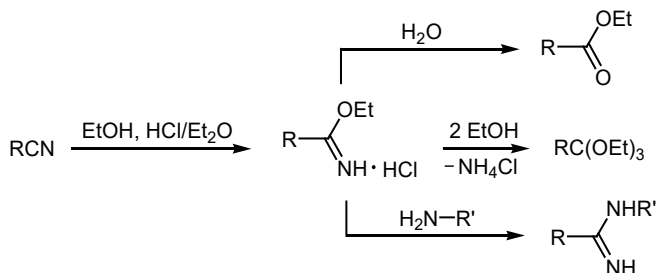


Использование TFAA или цианурхлорида в сочетании с пиридином или триэтиламином позволяет осуществлять это превращение при комнатной температуре с очень высокими выходами.

Нитрилы важны для синтеза других производных карбоновых кислот. Их частичный гидролиз дает первичные амиды при кислотном катализе либо в более мягких условиях — при обработке 30 %-ной H_2O_2 при pH = 8–9:

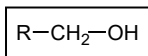


Жесткий кислотный или щелочной гидролиз нитрилов дает карбоновые кислоты. Обработка нитрилов безводными спиртами (алкоголиз) в присутствии серной кислоты приводит к получению сложных эфиров. Эта реакция протекает через стадию образования имидоэфиров, которые могут быть выделены из реакционной смеси в виде солей (*реакция Пиннера*). Последние при обработке избытком спирта (обычно метанола или этанола) превращаются в ортоэфиры — это наиболее общий способ их получения. Кроме того, из солей имидоэфиров под действием аммиака или аминов могут быть получены амидины:



Б. Восстановление карбоновых кислот и их производных

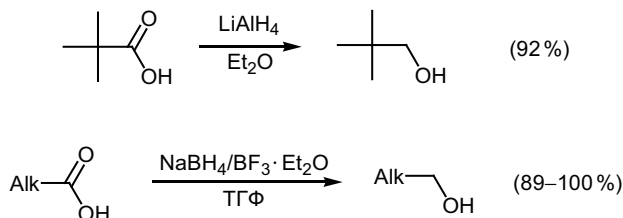
Синтез первичных спиртов



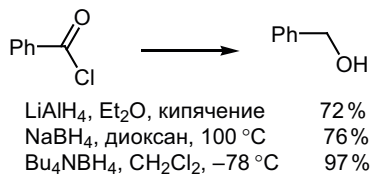
Реакции восстановления карбоновых кислот и особенно их производных (эфиров, амидов, нитрилов, хлорангидридов) лежат в ос-

нове широко используемых методов синтеза первичных спиртов, аминов, реже — альдегидов.

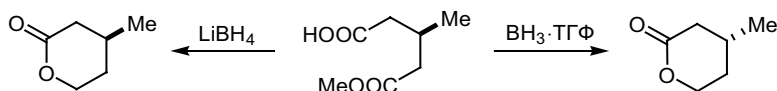
Сами карбоновые кислоты с трудом и в очень жестких условиях гидрируются на медно-хромовых катализаторах с образованием спиртов (этот метод имеет исключительно промышленное значение). Не всегда надежна и удобна методика их восстановления алюмогидридом лития вследствие первоначального образования малорастворимых солей и большого расхода восстановителя (3 моля LiAlH_4 на 4 моля кислоты). Пожалуй, наилучшие результаты дает боран ($\text{BH}_3 \cdot \text{ТГФ}$):



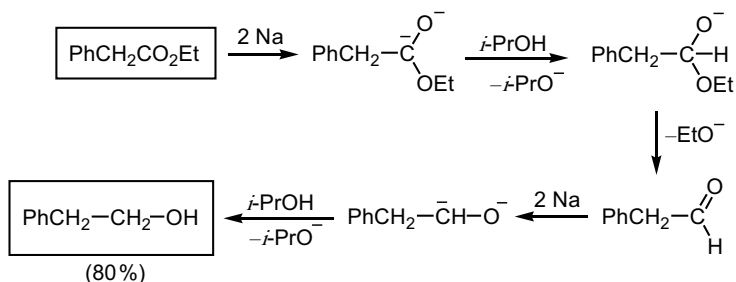
Гораздо эффективнее и надежнее получать те же первичные спирты из сложных эфиров или хлорангидридов. Для восстановления хлорангидридов пригодны NaBH_4 или LiAlH_4 в апротонных растворителях:



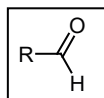
Принято считать, что NaBH_4 , в отличие от LiAlH_4 , не восстанавливает сложные эфиры (это не совсем так; например, метиловые эфиры ароматических кислот успешно восстанавливаются NaBH_4 в системе ТГФ—метанол), тогда как LiBH_4 легко дает продукты восстановления. Заслуживает внимания тот факт, что у монометиловых эфиров дикарбоновых кислот LiBH_4 восстанавливает только сложноэфирную группу, в то время как боран — только карбоксильную. Это элегантно использовано в синтезе обоих энантиомеров метилзамещенного валеролактона из одного оптически активного предшественника:



Восстановление сложноэфирной группы (а также нитрилов и хлорангидридов) до спиртовой натрием в спирте (чаще изопропиловом) по методу Буво — Блана в настоящее время используется всё реже из-за довольно жестких реакционных условий. Эта реакция протекает через промежуточное образование альдегида и требует на 1 моль сложного эфира 4 моля натрия и 2 моля спирта:



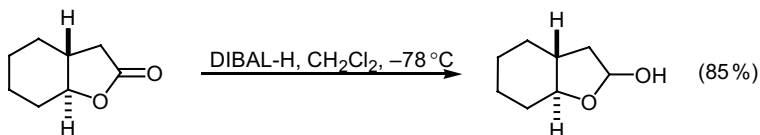
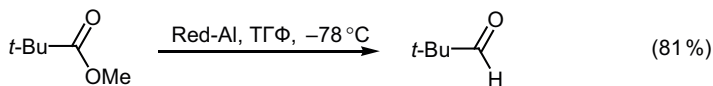
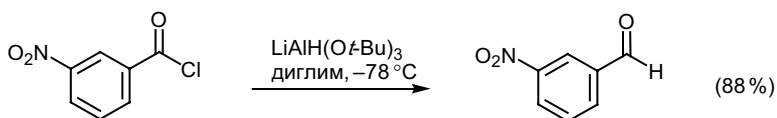
Синтез альдегидов



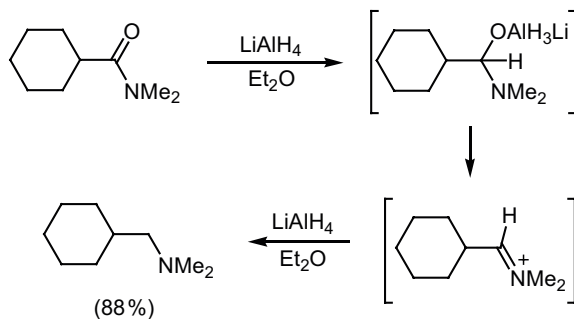
Частичное восстановление производных кислот до альдегидов является непростой задачей. Во избежание восстановления исходного соединения до спирта в этих случаях требуются либо специальные реагенты, обычно при низких температурах, либо производные кислот специального строения. Следует отчетливо понимать, что образование альдегидов при восстановлении комплексными гидридами требует обязательной стадии отщепления уходящей группы из тетраэдрических интермедиатов с обыч-

ным рядом нуклеофугности $\text{Cl} \gg \text{OR} \gg \text{NR}_2$. Поскольку альдегиды находятся по реакционной способности карбонильной группы между хлорангидридами и сложными эфирами, частичное восстановление хлорангидридов выглядит реальным, а других производных — парадоксальным. Тем не менее известны многочисленные примеры восстановления сложных эфиров, и особенно амидов, успех которых основан на устойчивости тетраэдрических интермедиатов.

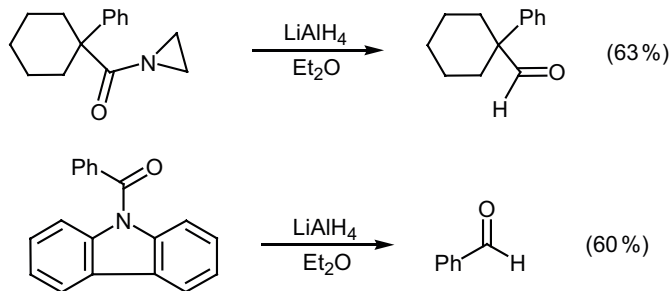
Давно известная *реакция Розенмунда* (гидрирование хлорангидридов ален-карбоновых кислот при катализе частично отравленным Pd/BaSO_4) в настоящее время почти не используется. Более удобным представляется восстановление хлорангидридов трибутилстаннаном Bu_3SnH (AIBN в качестве инициатора), который неактивен по отношению к альдегидам. Восстановление диизобутиралюминийгидридом (DIBAL-H) или $\text{Na}[\text{AlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2]$ (Red-Al), растворимым даже в толуоле, которое обычно проводят при температурах около -70°C , позволяет с высокими выходами получать из сложных эфиров и хлорангидридов альдегиды, а из лактонов — лактолы. С менее активным гидридом, $\text{LiAlH}(\text{OBu}^t)_3$, реакции иногда проводят при 0°C или даже при комнатной температуре:



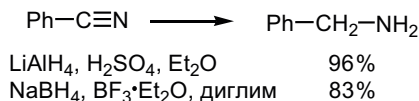
В результате восстановления амидов могут образовываться амины, альдегиды или спирты. Чаще всего амиды карбоновых кислот восстанавливают с целью получения аминов. Третичные, вторичные и первичные амиды легко восстанавливаются при действии LiAlH_4 в эфирных растворителях, давая с высокими выходами соответствующие амины. Некоторые проблемы могут возникать из-за плохой растворимости многих амидов в эфире и ТГФ. В этом случае их помещают в аппарат Сокслета и экстрагируют кипящим растворителем в реакционную колбу, содержащую гидрид. В качестве альтернативного реагента можно использовать $\text{BH}_3 \cdot \text{TГФ}$:



Однако существуют амиды, которые могут быть успешно восстановлены до альдегидов: включение атома азота в гетероцикл блокирует образование иминового интермедиата $\text{RCH}=\text{N}^+\text{R}_2$, а гидролиз его предшественника дает альдегид. Обычно для этого используют амиды на основе азиридина, пиррола, индола, имидазола, карбазола или *N,O*-диметилгидроксиламина (амиды Вайнребса):

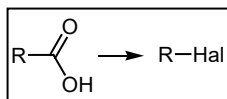


Удобными объектами для восстановления являются нитрилы. Их гидрирование на никелевом катализаторе (лучше в присутствии аммиака) является прекрасным методом получения первичных аминов. В качестве восстановителя можно использовать и LiAlH_4 , особенно в присутствии H_2SO_4 (восстанавливающий агент AlH_3) или $\text{BH}_3 \cdot \text{TГФ}$:

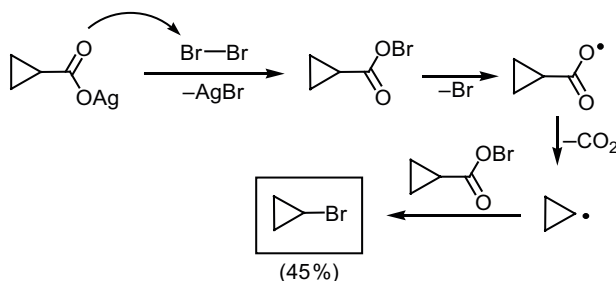


Вместе с тем применение менее активных $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$ или DIBAL-H при низких температурах с последующим гидролизом позволяет из нитрилов получать альдегиды.

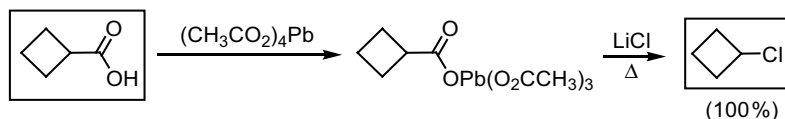
В. Окислительное декарбоксилирование

Синтез
алкилгалогенидов

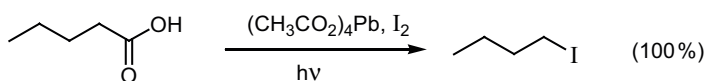
Рассмотрим реакции, в которых карбоксильная группа полностью замещается на другую функциональную группу, что приводит к укорочению углеродного скелета молекулы на один атом. Из практически значимых реакций окислительного декарбоксилирования следует вспомнить замену карбоксильной группы на бром по *Хундликеру* (обработка серебряных или ртутных(II) солей карбоновых кислот бромом). Этот метод применим, в основном, для синтеза бромидов из насыщенных алифатических кислот:



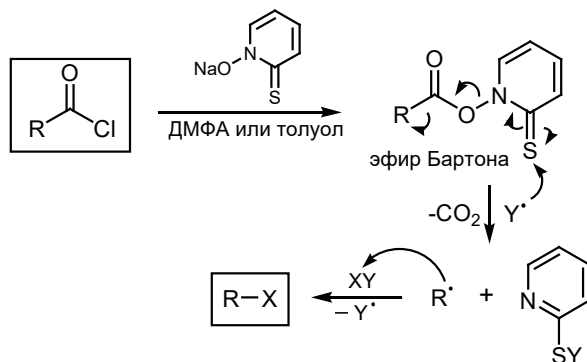
Для получения хлоридов карбоновые кислоты обрабатывают тетраацетатом свинца с последующим нагреванием с хлоридом лития (*реакция Коши*). Эта реакция применима, в основном, для синтеза вторичных и третичных алкилхлоридов:



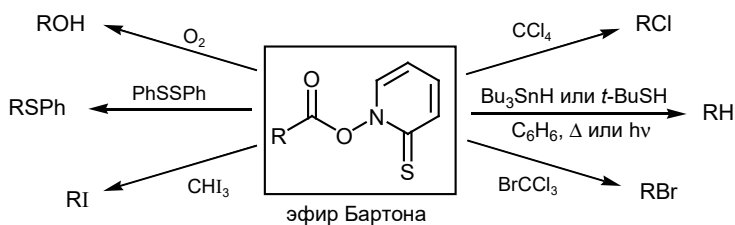
Иодиды могут быть получены по *рекции Бартона* — взаимодействием карбоновых кислот с тетраацетатом свинца и йодом при облучении светом:



В настоящее время найдено достаточно общее решение, делающее возможной замену карбоксильной группы не только на атомы галогена, но и на некоторые другие заместители, в том числе и водород, в мягких условиях. Этот метод включает перевод карбоновых кислот в *N*-(ацилокси)пиридин-2-тионы (*эфир Бартон*) и их дальнейший радикальный распад. Успех процедуры зависит от свойств радикала R', точнее, от соотношения скоростей его взаимодействия с реагентом XY и других возможных путей его стабилизации (изомеризации, циклизации и т. п.):



Ниже представлены синтетически важные варианты разложения эфиров Бартона. В этом многообразии реакций замена карбоксильной группы в исходной кислоте на более электроотрицательные гетероатомы формально является окислительным, а замена на водород — восстановительным декарбоксилированием, требующим применения таких восстановителей, как трибутилстаннан или *трет*-бутилмеркаптан:



2.1.4. Удаление функциональных групп (замена на водород)

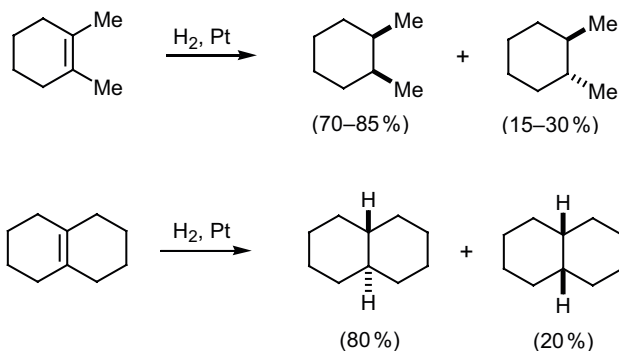
2.1.4.1. Восстановление двойных и тройных связей

Реакции восстановления кратных связей и функциональных групп часто используются в синтетической практике.

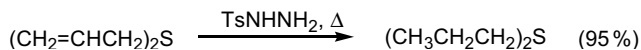
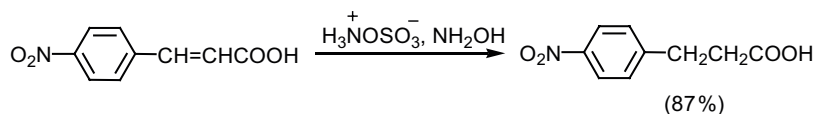
Восстановление связей C=C обычно проводят путем прямого гидрирования в присутствии катализаторов на основе переходных металлов. Как правило, используют Pd/C или Pt, на которых гидрирование может протекать при атмосферном давлении и комнатной температуре, а также более дешевый *никель Ренея*, требующий более жестких условий. За последние десятилетия в арсенал синтетиков вошли так называемые катализаторы гомогенного гидрирования — достаточно дорогие растворимые комплексы благородных металлов, например *катализатор Уилкинсона* [(Ph₃P)₃RhCl]. Их использование оправдано в сложных случаях или

жесткими стереохимическими требованиями. Примечательно, что гомогенный катализ в состоянии обеспечить даже энантиоселективное гидрирование.

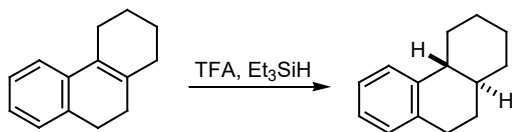
Скорость гидрирования быстро падает в ряду: $RCH=CH_2 > RCH=CHR$, $R_2C=CH_2 > R_2C=CHR \gg R_2C=CR_2$, так что в благоприятных случаях возможно селективное гидрирование полиенов. Гидрирование алкенов протекает как *цис*-присоединение водорода. В большинстве случаев так и происходит, однако для пространственно затрудненных три- и особенно тетразамещенных алкенов это правило может не соблюдаться, что связано с обратимостью гидрирования и с возможностью изомеризации алкена, а также с тем фактом, что алкен связывается с катализатором лишь одним атомом углерода:



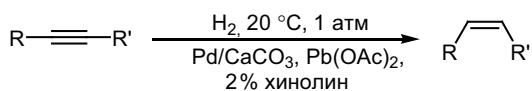
Вместо каталитического гидрирования может применяться восстановление диимидом и ионное гидрирование. Первое используется для соединений, содержащих другие легко восстанавливающиеся водородом или отравляющие катализатор группы, например сульфидную серу. Сам диимид $HN=NH$ генерируют *in situ* различными методами, в том числе кислотным разложением азодикарбоксилата калия $KO_2CN=NCO_2K$, а также из гидразина и его производных. Гидрирование протекает *цис*-стереоселективно, поскольку реализуется как согласованное присоединение реагента к алкену через шестичленное переходное состояние:



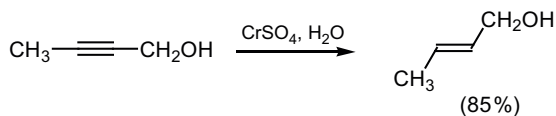
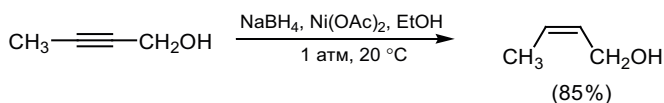
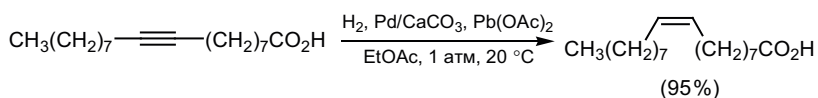
Ионное гидрирование эффективно для алкенов, из которых в сильно кислой среде (обычно TFA) могут генерироваться сравнительно устойчивые карбениевые ионы. Последние реагируют с донором гидрид-иона (обычно Et_3SiH), образуя связь C–H:



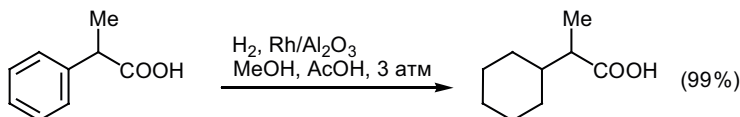
Алкины гидрируются быстрее алкенов, что позволяет проводить гидрирование алкинов до *цис*-алкенов. Наиболее популярный катализатор для этой цели — палладий на карбонате кальция Pd/CaCO_3 , дезактивированный ацетатом свинца и хинолином (катализатор Линдлара) или Pd/BaSO_4 , дезактивированный хинолином:



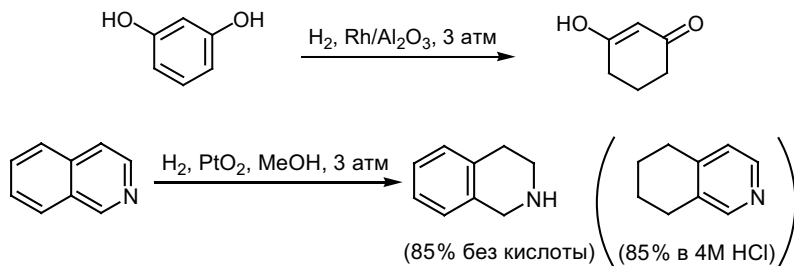
Каталитическая система $\text{NaBH}_4/\text{Ni(OAc)}_2$ пригодна для частичного гидрирования спиртов пропаргильного типа до аллиловых спиртов, но дает гораздо худшие результаты для гидрофобных алкинов. Во всех случаях гидрирование протекает как *цис*-присоединение водорода. Напротив, восстановление алкинов литием или натрием в жидком аммиаке или аминах протекает исключительно как *транс*-присоединение. Для водорастворимых аналогов с функциональной группой по соседству с тройной связью неплохой альтернативой является использование в качестве восстановителя CrSO_4 :



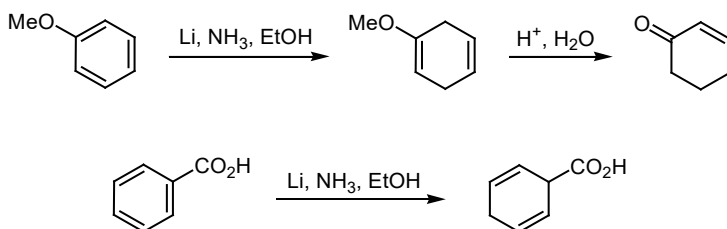
Ароматические соединения гидрируются труднее. Наилучшие результаты при гидрировании бензольного или пиридинового ядра дают PtO_2 (обычно требуется промотирование кислотами), или родий на угле или Al_2O_3 (Rh/C , $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$). На этих катализаторах гидрирование проводят при $50\text{--}80^\circ\text{C}$ и 2–3 атм. Можно использовать более дешевые Pd/C или Ni , но в гораздо более жестких условиях. Обычно гидрирование невозможно остановить на промежуточных стадиях, и продуктами оказываются насыщенные циклы:



Частичное гидрирование известно либо для полиядерных ароматических или гетероароматических соединений, либо для таких субстратов, где частично гидрированный продукт обладает повышенной стабильностью:

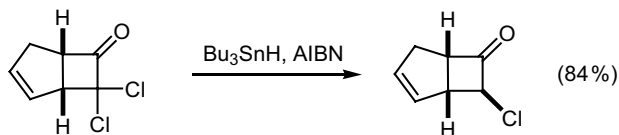
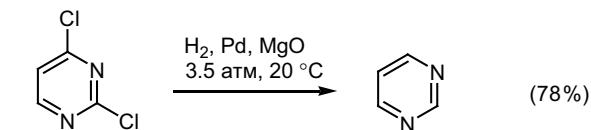


По-другому протекает восстановление ароматических соединений литием или натрием в жидком аммиаке или аминах в присутствии спиртов в качестве донора протонов (*восстановление по Берчу*). Этот метод позволяет получать из производных бензола циклогекса-1,4-диены, а из полиядерных ароматических соединений частично гидрированные аналоги. Следует иметь в виду, что для производных бензола с донорными и акцепторными заместителями наблюдается различная региоселективность гидрирования. В частности, восстановление анизолов по Берчу с последующим кислотным гидролизом, протекающим с изомеризацией, применяется для получения α,β -непредельных кетонов:

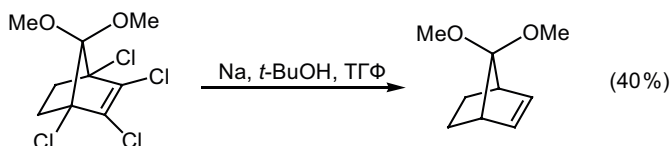
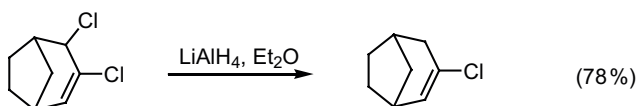


2.1.4.2. Замена галогена на водород

Для замещения галогена на водород в алкил- и арилгалогенидах доступен широкий набор реагентов. По легкости замещения на водород галогены располагаются в ряд $I > Br > Cl$. В качестве восстановителей можно использовать водород в присутствии катализаторов гидрирования, комплексные гидриды металлов или Bu_3SnH с AIBN в качестве инициатора:

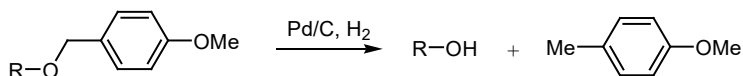


Замена галогена на водород может происходить и под воздействием LiAlH_4 , что зачастую бывает нежелательным процессом. Наконец, восстановление галогенидов происходит под действием щелочных металлов в спиртах:



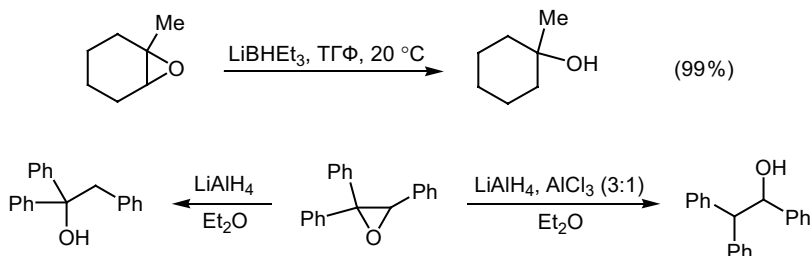
2.1.4.3. Гидрогенолиз связи C–O

Для гидрогенолиза связи C–O не существует общей удобной методики. Частным случаем являются простые эфиры бензильного типа и аналогичные спирты, которые легко гидрируются до углеводов на палладиевом или платиновом катализаторе в уксусной или соляной кислоте при комнатной температуре и атмосферном давлении. Эта реакция лежит в основе удаления бензильной защиты спиртов:



Не менее важным является восстановление оксиранов, протекающее относительно легко из-за высокой энергии напряжения трехчленного цикла. В качестве восстановителей используются активные комплексные гидриды (LiAlH_4 , LiBH_4 , LiBHEt_3 , в то время как NaBH_4 непригоден) или раствор лития в этилендиамине. В случае несимметрично замещенных оксиранов раскрытие цикла происходит преимущественно по правилу Красуского, причем соотношение региоизомеров может

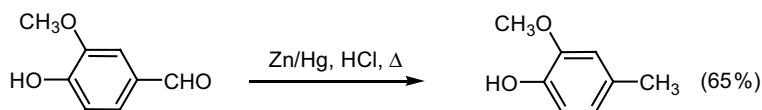
заметно зависеть от применяемого восстановителя. Кроме того, реакция протекает с обращением конфигурации восстанавливаемого атома углерода. Легкость восстановления заметно падает с увеличением числа алкильных групп в оксирановом цикле. Восстановление полизамещенных оксиранов можно ускорить добавлением кислот Льюиса ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), но региоселективность при этом может меняться:



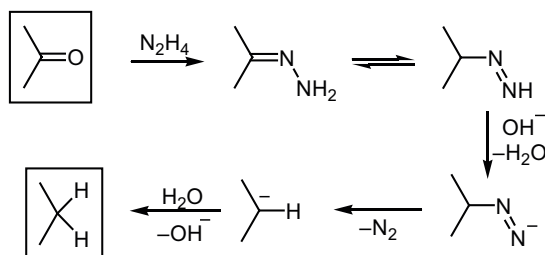
2.1.4.4. Восстановление группы $\text{C}=\text{O}$ до CH_2

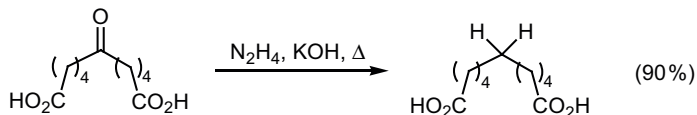
Существует много способов восстановления карбонильной группы кетонов и альдегидов до метиленовой (метильной) группы. В синтетической практике наиболее широко используется восстановление карбонильных соединений амальгамой цинка в соляной кислоте (*реакция Клемменсена*) и гидразин-гидратом в присутствии KOH в этиленгликоле или полиэтиленгликолях (*реакция Кижнера — Вольфа*). Эти методы удачно дополняют друг друга, поскольку первая реакция протекает в сильноокислой, а вторая — в сильнощелочной среде:

Восстановление по Клемменсену

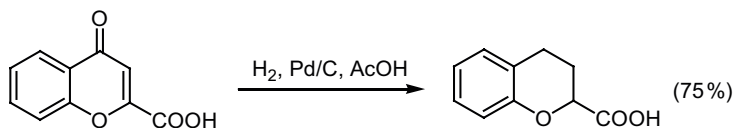


Восстановление по Кижнеру–Вольфу

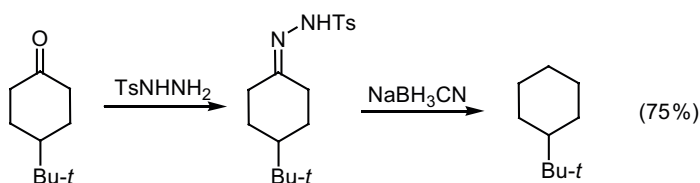
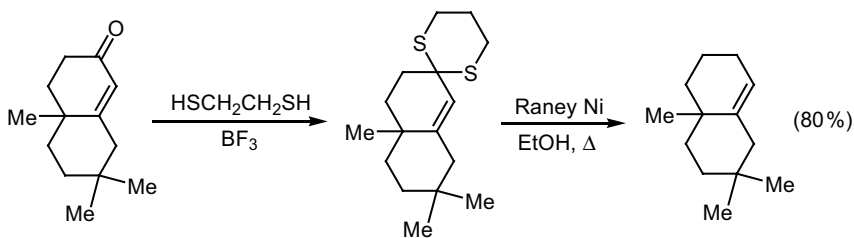




Поскольку бензильные связи C–O (Ar–CH₂–O–) в простых эфирах и спиртах легко гидрогенизируются на палладиевом катализаторе (см. удаление бензильной защиты спиртов в подразд. 2.4.3), неудивительно, что арилкетоны типа ацетона могут быть прогидрированы до метиленовых производных через стадию образования спиртов бензильного типа. Эта реакция обязательно проводится в кислой среде:

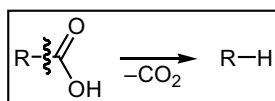


Известны эффективные двухстадийные процедуры восстановления альдегидов и кетонов через их производные: десульфирование дитиоацеталей (кеталей) (см. подразд. 2.1.3.6A) и восстановление сульфонилгидразонов:



2.1.4.5. Замена карбоксильной группы на водород

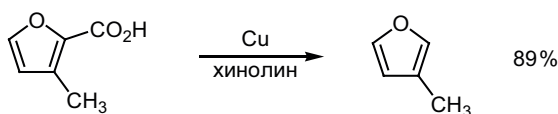
Декарбоксилирование



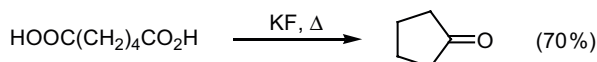
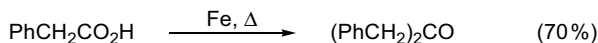
Декарбоксилирование карбоновых кислот относится к деструктивным превращениям, укорачивающим углеродный

скелет молекулы на один атом. Хотя прокалывание натриевых солей карбоновых кислот с натронной известью издавна упоминается как метод лабораторного

получения углеводородов, чрезвычайно жесткие условия этой реакции не допускают присутствия каких-либо функциональных групп в исходном соединении. В определенных случаях (например, для коричных кислот или некоторых кислот гетероциклического ряда) эффективен катализ медным порошком, но этот прием не является универсальным:



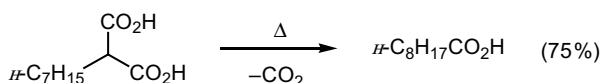
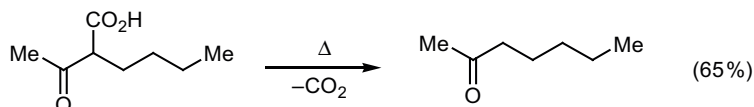
Пиролиз солей двухвалентных металлов (Ca, Ba, Fe) карбоновых кислот или пропускание паров кислот над ThO_2 при высокой температуре приводит к кетонам [отсюда происходят тривиальные названия некоторых кетонов: уксусная (acetic) кислота — ацетон, субериновая кислота ($\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$) — суберон (циклогептанон)]:

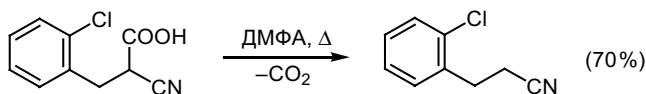


Формально эта реакция является деструктивной только для тех дикарбоновых кислот, из которых получаются пяти-семичленные циклические кетоны. Для монокарбоновых кислот она, скорее, конструктивна, поскольку приводит к значительному наращиванию углеродного скелета.

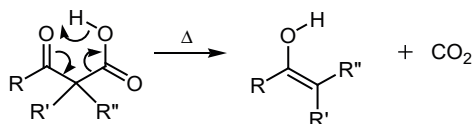
Из смесей двух кислот обычно получается смесь трех кетонов, что можно использовать для синтеза несимметричного представителя, если компоненты легко разделяются перегонкой. Кроме того, известны примеры синтеза альдегидов из двух кислот, если одна из них является муравьиной.

Значительно легче осуществляется декарбоксилирование кислот вида $\text{EWG}-\text{CR}_2\text{COOH}$, протекающее при невысоких температурах как в кислых, так и в щелочных средах. Подобные реакции особенно часто реализуются для β -кетокислот, а также производных малоновой и циануксусной кислот, приводя соответственно к кетонам, кислотам и нитрилам:



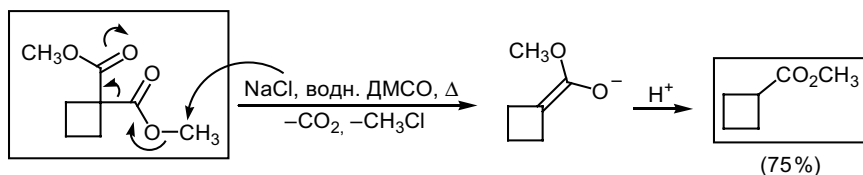


Кислоты-предшественники, приведенные на схеме, обычно получают осторожным гидролизом сложных эфиров. В случае β -кетокислот комбинацию этих двух стадий, приводящую к кетонам, традиционно называют кетонным расщеплением β -кетозэфиров (см. подразд. 2.2.3). Процессы декарбоксилирования активированных кислот обычно протекают по согласованному механизму, где первоначальными продуктами являются енолы (еноляты) или их гетероаналоги. Эти интермедиаты имеют плоское строение, поэтому, если планарность недостижима по геометрическим соображениям, декарбоксилирование просто не идет. Такое случается, например, если фрагмент CR_2 является частью мостиковой системы:



По сходному механизму довольно просто декарбоксилируются *o*-гидроксиаренкарбоновые кислоты: наблюдается корреляция между легкостью декарбоксилирования солей кислот и устойчивостью анионов, возникающих после потери молекулы CO_2 . Так, легко декарбоксилируются трихлоруксусная, пиридин-2-карбоновая и другие кислоты с отмеченной особенностью строения.

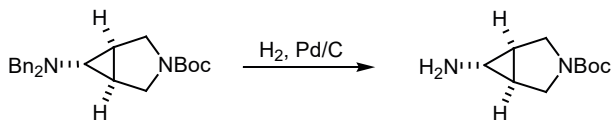
Реакция Крапчо предоставляет возможность прямого деметоксикарбонилирования малоновых эфиров, минуя стадию гидролиза. В этом случае нуклеофильная атака Cl^- (аналогично действуют I^- и CN^-) направлена на метильную группу сложного эфира, поэтому скорость реакции резко падает при переходе к эфирам высших спиртов:



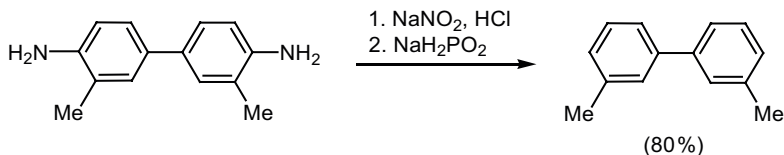
Более мягкий, но дорогостоящий метод декарбоксилирования карбоновых кислот — это превращение их в эфиры Бартона и восстановление трибутилстананом (см. подразд. 2.1.3.7В).

2.1.4.6. Гидрогенолиз связей C–N и C–S

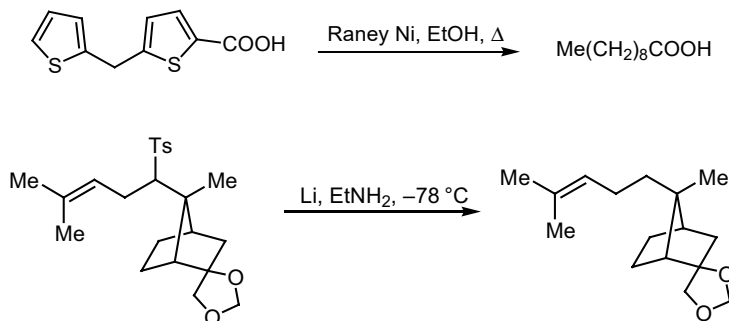
Как и для кислородных аналогов, гидрогенолиз связей C–N возможен для *N*-бензиламинов (но не *N*-бензиламидов); по сравнению с кислородными аналогами требуются несколько более жесткие условия:



Особым важным случаем гидрогенолиза связи C–N является дезаминирование ароматических аминов через восстановление соответствующих диазониевых солей, для чего в настоящее время предпочитают гипофосфиты или NaBH_4 , хотя ранее использовали нагревание с этанолом или высшими спиртами в качестве восстановителя:



Из реакций восстановительного элиминирования серы уже отмечали удаление сульфогруппы из ароматических соединений (обычно под действием перегретого пара, см. подразд. 2.1.2.4А) и восстановление 1,3-дитиолоанов никелем Ренея (см. подразд. 2.1.3.6А). Последняя реакция, в основе которой лежит высокое сродство серы к некоторым переходным металлам, представляет собой частный случай восстановительного десульфирования сульфидов, включая ароматические тиофены. Кроме того, находит применение восстановительное расщепление алкиларилсульфонов под действием амальгамы натрия или растворов щелочных металлов в жидком аммиаке или аминах:



2.2. МЕТОДЫ ПОСТРОЕНИЯ УГЛЕРОДНОГО СКЕЛЕТА

Построение углеродного скелета (формирование связи C–C) является ключевой задачей в органическом синтезе. Процесс образования новой углерод-углеродной связи может быть реализован очень многими способами.

В основе первого способа лежит классический принцип взаимодействия двух противоположно заряженных частиц — C-нуклеофила с C-электрофилом. В роли C-нуклеофилов выступают металлоорганические соединения, стабилизированные карбанионы (например, еноляты), цианиды металлов, енолы, эфиры енолов, енамины, арены и гетероарены, илиды фосфора и серы. Растворы многих металлоорганических соединений (лития, магния, цинка) являются коммерчески доступными препаратами, а другие легко синтезируются из галогенпроизводных или же других металлоорганических соединений. Часто эти соединения генерируют *in situ*, т.е. в процессе реакции, как, например, органокупраты, *реагенты Реформатского* и др. Непосредственно в условиях реакции также получают и еноляты путем депротонирования основанием карбонилсодержащих СН-кислот, а также илиды фосфора и серы из фосфониевых, сульфониевых и сульфоксониевых солей.

Электрофильной компонентой конструктивной реакции служат карбокатионы или молекулы с атомом углерода, несущим частичный положительный заряд. К таким соединениям с высокополяризованной связью углерод-гетероатом относят алкилгалогениды, альдегиды, кетоны, их *N*- и *S*-аналоги, ангидриды, галогенангидриды, нитрилы, эфиры и ортоэфиры карбоновых кислот, эфиры сульфокислот. Кроме того, к C-электрофилам следует отнести α,β -непредельные карбонильные и нитросоединения, нитрилы и другие соединения с электронодефицитной кратной связью углерод-углерод, понижение электронной плотности на которой является следствием ее сопряжения с π -акцепторной группой. Электрофильный центр в таких молекулах находится на β -углеродном атоме. Часто для проведения реакции необходимо активировать электрофил действием кислоты Льюиса или протонной кислоты.

Другим, реже встречающимся в синтетической практике способом образования связи C–C являются свободнорадикальные реакции, например присоединение полигалогенметанов к олефинам или внутримолекулярное присоединение углеродных радикалов к двойной связи с образованием циклических продуктов.

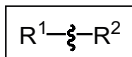
Так называемые процессы кросс-сочетания, катализируемые соединениями переходных металлов (Pd, Ni, Cr, Co, Fe, Ti, Zr и др.), протекающие через координацию реагирующих молекул в металлокомплексе, относятся к третьему способу образования углерод-углеродных связей. В некоторые из этих реакций вступают углеводороды и их функциональные производные, а многие протекают с участием металлоорганических соединений лития, магния, цинка, алюминия и др. Синтезам на основе первого типа реакций посвящен подразд. 2.2.9, а реакции

второго типа рассмотрены в разделе, посвященном металлоорганическим соединениям (подразд. 2.2.1).

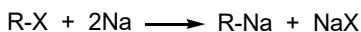
Еще один важный метод построения углеродного скелета основан на разнообразных перициклических реакциях.

2.2.1. Конструктивные реакции металлоорганических соединений

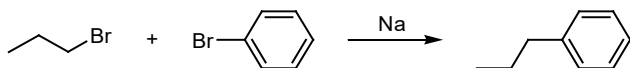
Синтез
углеводородов



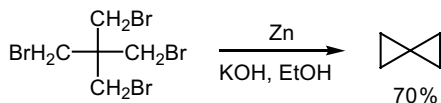
При взаимодействии галогеналканов с металлическим натрием через стадию металлоорганического соединения (*реакция Вюрца*) получают алканы:



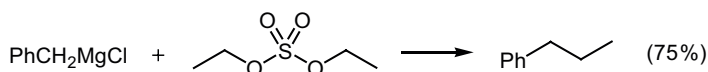
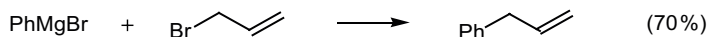
В этих реакциях металлоорганические соединения выступают в роли нуклеофильных реагентов, формально эквивалентных соответствующим карбанионам. На самом деле эти реагенты крайне редко бывают ионными, а механизмы соответствующих превращений часто весьма сложны. Серьезным ограничением реакции Вюрца является образование смесей продуктов при сочетании двух различных галогенидов. Причиной этого является высокая склонность литий- и натрийорганических соединений к переметаллированию ($\text{RM} + \text{R}'\text{Hal} \rightarrow \text{RHal} + \text{R}'\text{M}$). Если же оба галогенида резко различаются по своей природе, и каждый из них участвует в реакции только в качестве электрофильного или нуклеофильного компонента, то селективность образования углеводорода может оказаться вполне удовлетворительной. Так, пропилбензол может быть получен по реакции Вюрца — Фиттига из 1-бромпропана, бромбензола и натрия в эфире с выходом 80 % (реакция идет преимущественно через образование фенилнатрия):



Некоторые реакции типа Вюрца полигалогенидов с литием, цинком и другими металлами нашли применение при построении циклических молекул. Причем этот метод иногда дает хорошие результаты даже в случае образования напряженных циклов. Так, получение циклопропанов из производных 1,3-дибромпропана под действием цинка — довольно общая реакция (*синтез циклопропанов по Густавсону*):



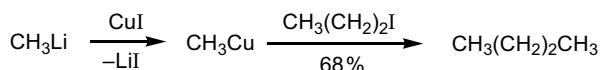
Несмотря на то, что магнийорганические реактивы Гриньяра менее поляризованы, чем натрий- и литийорганические соединения, их склонность к трансметаллированию всё еще велика. Поэтому удовлетворительные результаты при их алкилировании достигаются только с участием особо активных галогенидов (обычно аллильного типа) или алкилирующих агентов, не склонных к металлизации, к которым относятся, например, диалкилсульфаты и алкилсульфонаты:



Разумеется, все упомянутые превращения не допускают присутствия в молекулах исходных соединений большинства функциональных групп.

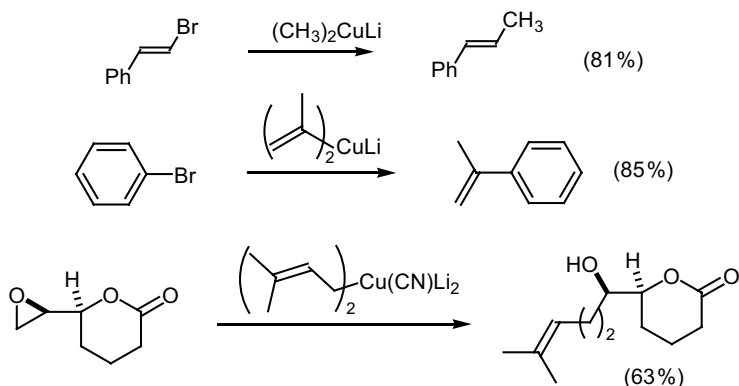
В настоящее время вместо крайне реакционноспособных и низкоселективных натрий-, литий- и магнийорганических соединений в синтезах углеводородов чаще используются органические соединения переходных металлов. Эти реагенты получают обычно *in situ* из тех же литий- или магнийорганических соединений и солей переходных металлов по реакции трансметаллирования, которая в данном случае приносит пользу. Строение образующихся комплексов может быть разнообразным, но для химиков-синтетиков важнее их реакционная способность по отношению к электрофилам, которая может резко отличаться от классической. Не имея возможности охватить весь спектр соединений этого типа, обратимся к наиболее важным представителям.

Наиболее широкое распространение получили купратные реагенты. Сами медьалкилы RCu , хотя и могут использоваться в синтезе углеводородов, но их применение ограничено низкими растворимостью в органических растворителях и стабильностью:

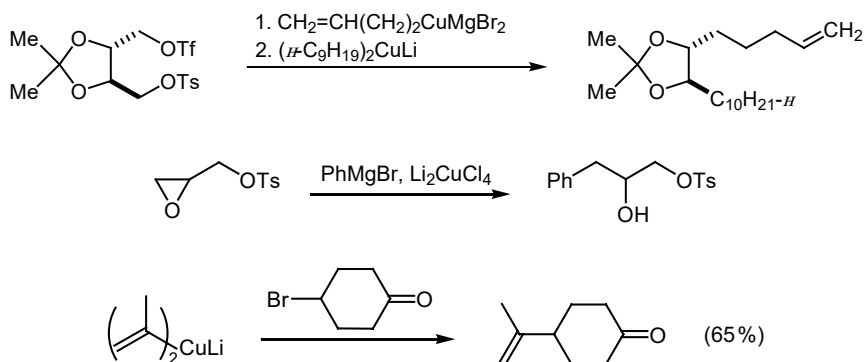


Органокупратные реагенты могут иметь самый различный состав, однако наиболее широкое распространение получили хорошо растворимые в эфирных растворителях литийдиалкилкупраты состава R_2CuLi , синтезируемые добавлением двух эквивалентов алкиллития к галогениду меди(I), а также цианокупраты $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$, получаемые из алкиллития и цианида меди(I). Использование перечисленных реагентов не ограничивается только реакциями сочетания (англ. *coupling*) с алкилгалогенидами и сульфонатами; они проявляют также высокую активность по отношению к оксиранам и таким слабым электрофилам как винил- и арилгалогениды, что широко используется в синтетической практике. То обстоятельство, что купратные реагенты являются «переносчиками» только одной

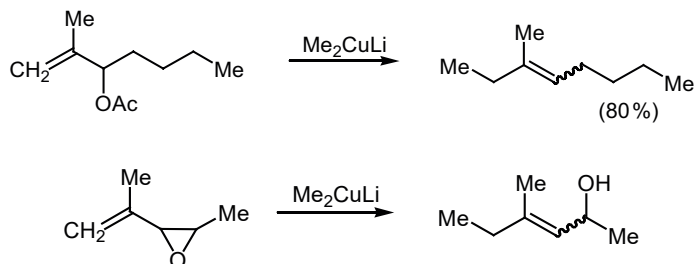
органической группы из двух, обычно входящих в их состав, не рассматривают как серьезный недостаток на фоне достоинств, которыми они обладают:



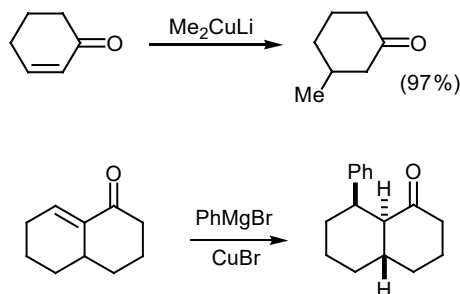
Аналогичными свойствами обладают купраты на основе магнийорганических соединений RCuMgX_2 . Привлекательность этих C-нуклеофилов обусловлена тем, что они получаются из легкодоступных реактивов Гриньяра и галогенидов меди(I) и поэтому являются важной альтернативой диалкилкупратам лития. Представленные ниже примеры демонстрируют не только эффективность «купратного сочетания», но также и возможность различать уходящие группы, используя тонкие различия в свойствах реагентов, связанные с природой непереходного металла. Существенно, что зачастую вовсе не обязательно получение купратных реагентов в стехиометрических количествах, а достаточно катализа растворимыми медными комплексами, например Li_2CuCl_4 (другая степень окисления меди при этом не важна). Отметим еще, что купратные реагенты достаточно инертны по отношению к карбонильной, нитрильной и некоторым другим функциональным группам, что допускает их присутствие в модифицируемом соединении:



Для купратных реагентов характерны также необычные $\text{S}_{\text{N}}2'$ -реакции с участием аллильных систем, включая аллилацетаты и винилоксираны:

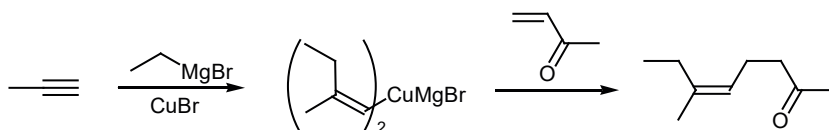


Еще одно важное свойство этих соединений — способность присоединяться к кратным связям электронодефицитных алкенов и алкинов. Инертность по отношению к карбонильной группе альдегидов и кетонов делает их незаменимыми реагентами для селективного введения углеводородного фрагмента в β -положение α,β -непредельных карбонильных соединений: реакция реализуется исключительно как 1,4-присоединение, давая только продукт присоединения по двойной C=C связи. Присоединение купратных реагентов по связи C=C α,β -непредельных кетонов сначала приводит к образованию енолятов, из которых конечные продукты возникают после протонирования. Оказалось, что взаимодействие *in situ* этих енолятов с активными алкилирующими агентами позволяет получать соответствующие продукты C-алкилирования:



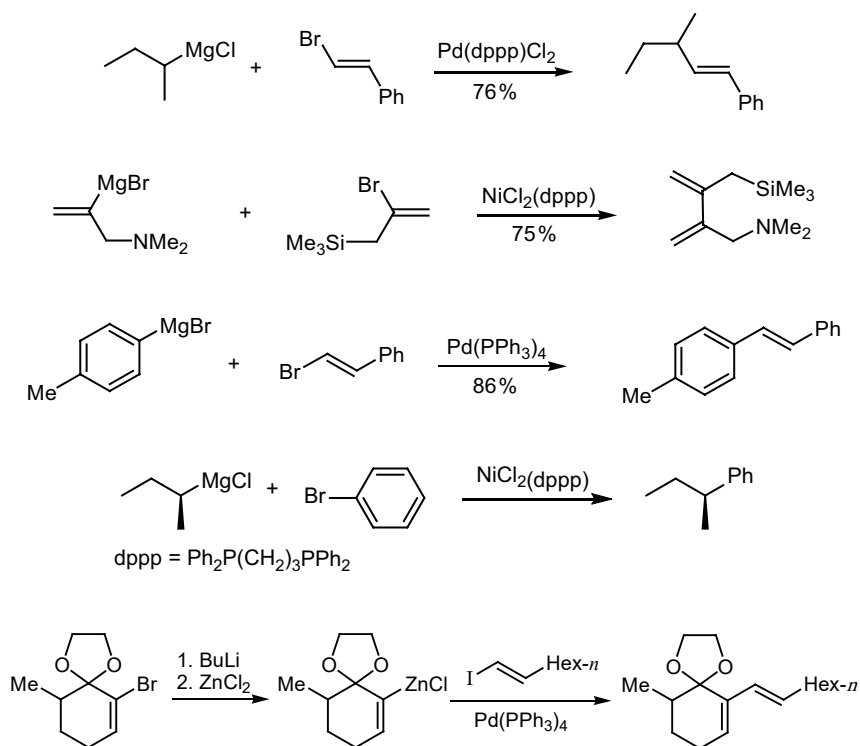
Более общее описание взаимодействия α,β -непредельных карбонильных соединений с металлоорганическими реагентами будет рассмотрено в конце настоящего подраздела.

Купратные реагенты способны *цис*-стереоселективно присоединяться к связи C \equiv C (карбометаллирование алкинов по Норману), в том числе и тройной связи неактивированных терминальных алкинов (СН-кислотность последних при этом не является помехой), что позволяет осуществлять сразу две конструктивные реакции в одну синтетическую стадию:

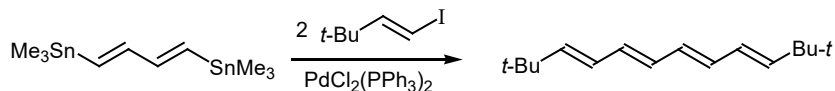


Для сборки углеводородного скелета с непредельными фрагментами используют катализируемые соединениями палладия и никеля сочетания металлоорганических производных не только лития и магния, но и цинка, алюминия, олова, циркония с винил- и арилгалогенидами, ацетатами, сульфатами и сульфонатами.

Такая реакция с участием реактивов Гриньяра называется *реакцией Кумады*, а Pd- и Ni-катализируемая конденсация цинкоорганических реагентов с органическими галогенидами и сульфонатами носит имя *Негиши*:



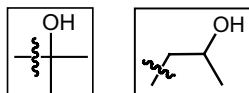
В аналогичной реакции оловоорганических соединений (*реакции Стилле*) обычно используют алкенилстаннаны, поскольку они стереоспецифично реагируют с широким набором галогенидов и сульфонов и удобны для стереоселективного синтеза полиеновых углеводородов:



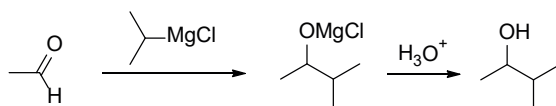
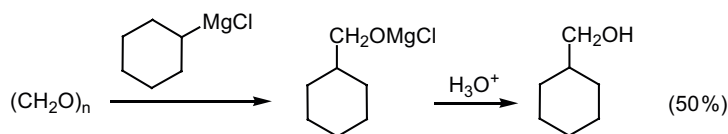
Для реакций, протекающих в практически нейтральных условиях, характерны высокие выходы конечных продуктов и высокая стереоселективность (сохранение конфигураций двойных связей и стереоцентров). К недостаткам этого подхода следует отнести неудовлетворительные выходы продуктов сочетания

с алкильными электрофилами, за исключением соединений аллильного, пропаргильного и бензильного типа.

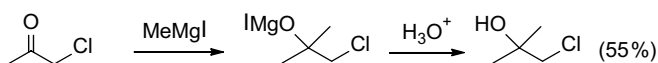
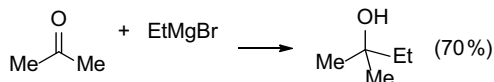
Синтез спиртов



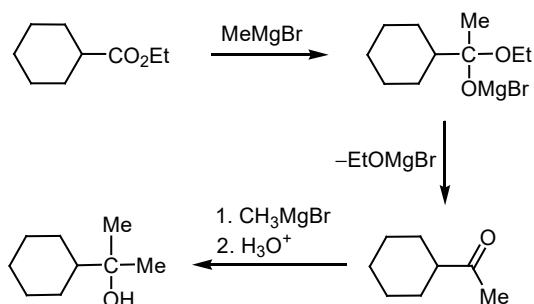
Присоединение магнийорганических соединений к полярным кратным связям (реакция Гриньяра) является важнейшей конструктивной реакцией, а гидроксиалкилирование реактивов Гриньяра карбонильными соединениями считается классическим методом получения спиртов. Формальдегид в этой реакции дает первичные спирты, а из других альдегидов образуются вторичные спирты:



Третичные спирты можно получать двумя способами. Первый — это взаимодействие реактива Гриньяра с кетоном:

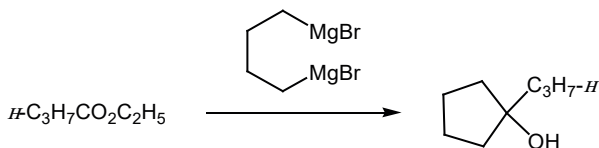


В другом способе реактивами Гриньяра обрабатывают сложные эфиры. Этот метод удобен тогда, когда нужно получить спирт с двумя одинаковыми заместителями при спиртовом углеродном атоме:



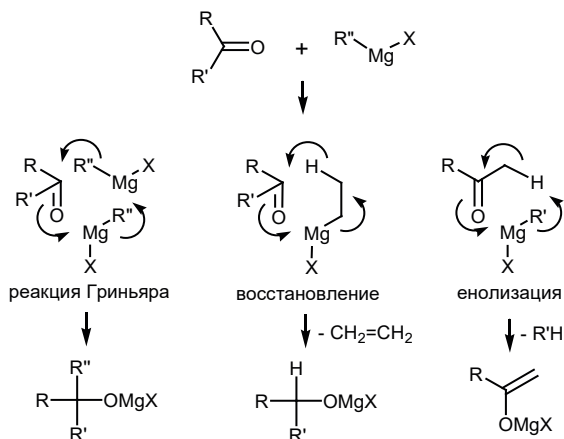
Такое течение реакции со сложными эфирами обусловлено неустойчивостью образующихся на первой стадии тетраэдрических интермедиатов. Их спонтанное разложение приводит к кетонам, которые затем присоединяют второй эквивалент реактива Гриньяра. Выделить кетон обычно не удастся, поскольку его реакционная способность, как правило, выше, чем исходного сложного эфира.

Для синтеза циклических спиртов можно использовать реакцию бис-магниорганических соединения со сложными эфирами:



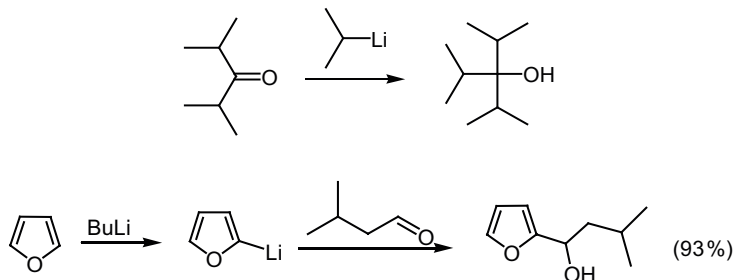
В первоначальной версии реакций такого сорта использовали одновременное прибавление смеси галогенида и карбонильного соединения к магнию (*методика Барбье*). Этот тип взаимодействия иногда используется и в настоящее время, если существуют проблемы получения соответствующих металлоорганических реагентов.

Считается, что реактивы Гриньяра присоединяются по карбонильной группе через шестичленное переходное состояние. В тех случаях, когда для его достижения имеются значительные пространственные препятствия или при повышенной СН-кислотности карбонильной компоненты, начинают доминировать побочные реакции восстановления реактивом Гриньяра карбонильного соединения (аналогично реакции Меервейна — Понндорфа — Верлея) или его енолизации:

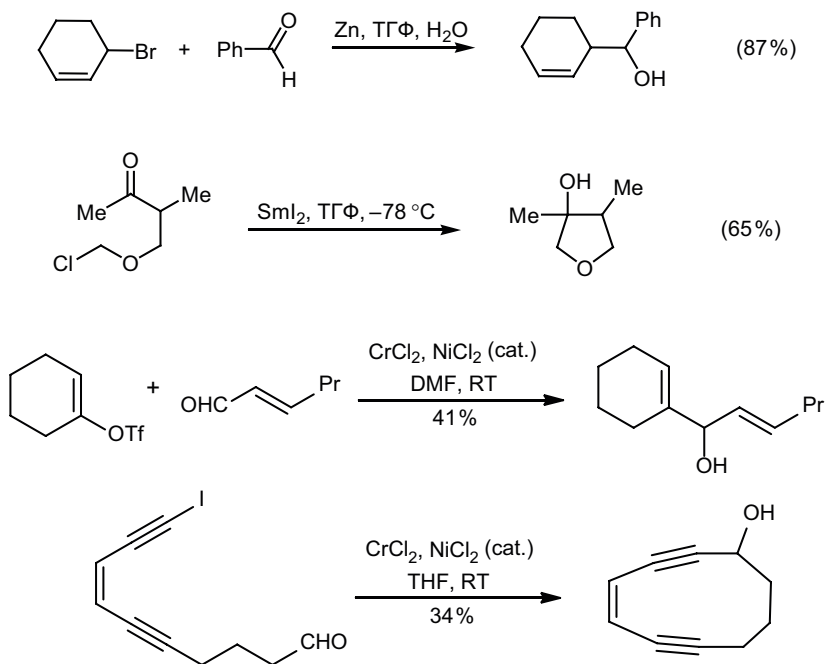


В сравнении с реактивами Гриньяра, литийорганические соединения более активны, но и более основны, поэтому их использование для синтеза спиртов из карбонильных соединений не всегда результативно из-за проблем с енолизацией карбонильной компоненты. Тем не менее их применение порой оправданно,

особенно в случае синтеза вторичных и третичных спиртов с разветвленным скелетом. Кроме того, их уникальность для синтеза заключается в наличии особого способа их получения через металлизирование С–Н связи, что почти не характерно для других металлорганических соединений, в том числе и реактивов Гриньяра:



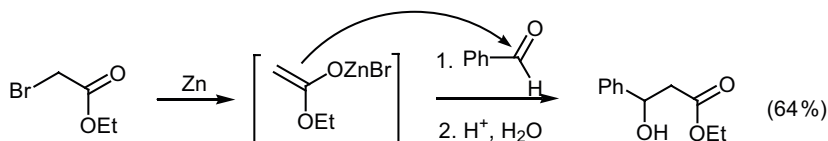
Синтез спиртов из карбонильных соединений и алкилгалогенидов может быть успешно проведен с использованием не только магния и лития, но и других активных металлов-восстановителей: алюминия, цинка, а также солей некоторых переходных металлов в низкой степени окисления (SmI_2 , CrCl_2):



Последние две реакции на приведенной схеме иллюстрируют межмолекулярную и внутримолекулярную версии *реакции Нозаки — Хиямы — Киши*. Эта реакция (своеобразный аналог реакции Гриньяра) протекает по сложному меха-

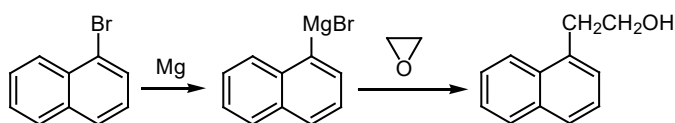
низму, требующему участия сразу двух переходных металлов, и отличается высокой толерантностью ко многим функциональным группам, что делает ее мощным инструментом создания C–C связи.

Из других конструктивных превращений с участием металлоорганических соединений следует отметить реакцию Реформатского — признанный метод синтеза эфиров β-гидроксикарбоновых кислот. Исходными веществами в этой реакции служат эфиры α-бромкислот, цинк и альдегид или кетон:

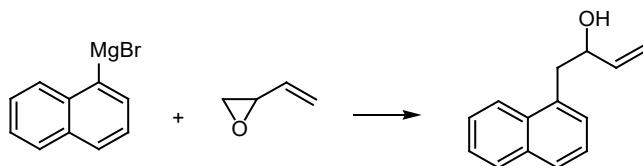


По форме это взаимодействие напоминает реакцию Гриньяра, да и образование реагента из α-бромэфира и цинка протекает, вероятно, аналогичным образом. Однако α-карбонильная группа делокализует возникающий отрицательный заряд, и реагент лучше описывать как енолят цинка — в таком случае он не является истинным металлоорганическим соединением. Тем не менее он присоединяется по карбонильной группе альдегидов и кетонов атомом углерода и допускает наличие менее активных электрофильных функций. Часто продукты реакции Реформатского (β-гидроксиэфиры) не выделяют, а сразу подвергают кислотной дегидратации с образованием эфиров α,β-непредельных карбоновых кислот.

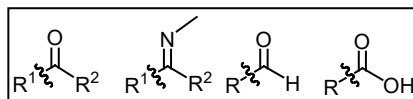
Для получения спиртов с гидроксильной группой в β-положении относительно вновь образованной связи успешно используется алкилирование реактивов Гриньяра оксиранами. Из окиси этилена в этой реакции образуются первичные спирты. Так, 2-(1-нафтил)этанол получают из 1-бромнафтина с выходом 68 %:



По правилу Красуского несимметрично замещенные оксираны присоединяют реактив Гриньяра таким образом, что атом кислорода остается у более замещенного углеродного атома оксирана. Например, при реакции винилоксирана и 1-нафтилмагнийбромида с выходом 58 % получается вторичный спирт:

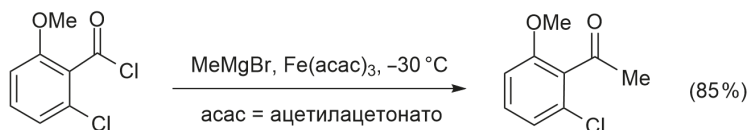
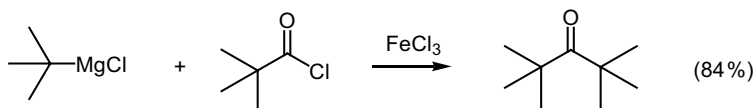


Синтез кетонов,
иминов, альдегидов
и карбоновых кислот

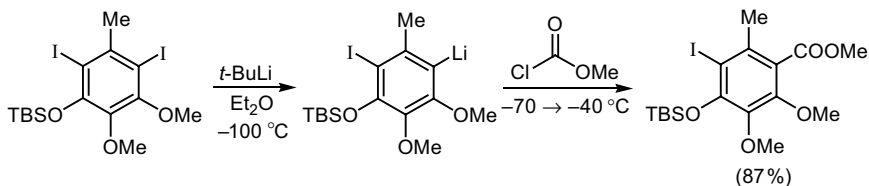


Ацилирование магний-органических соединений эфирами карбоновых кислот очень

ограниченно применяется для синтеза кетонов, поскольку обычно приводит к образованию третичных спиртов. Поэтому кетоны получают с помощью магний-органических соединений, используя более активные ацилирующие агенты — ангидриды или галогенангидриды кислот. Так, метилкетоны образуются с очень хорошим выходом при взаимодействии реактива Гриньяра с уксусным ангидридом при -70°C . Реакцию с хлорангидридами кислот обычно проводят, используя каталитические количества соединений железа(III) и обратный порядок смешения реагентов. Добавление реактива Гриньяра к карбонильному соединению обеспечивает постоянный избыток последнего в смеси и позволяет использовать разницу в реакционной способности хлорангидрида и кетона:

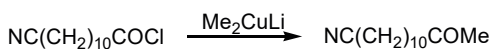
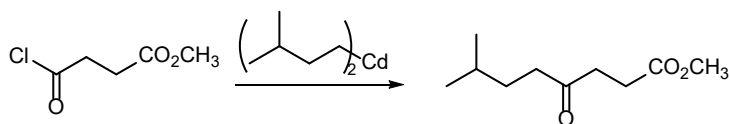


Но в случае литийорганических соединений этот прием срабатывает крайне редко, разве что для хлорформатов — специального случая, когда продуктами оказываются не кетоны, а более инертные сложные эфиры:

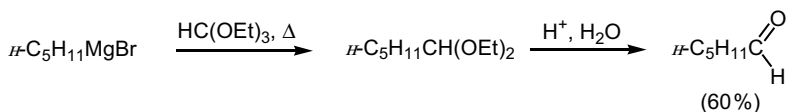


Более высокие выходы кетонов из хлорангидридов можно получить с использованием кадмий-, марганец- или медьорганических соединений, которые не проявляют такой активности по отношению к кетонной и сложноэфирной карбонильной группе, как реактивы Гриньяра, и могут модифицировать хлорангидридную функцию в их присутствии. Однако давно известные кадмийорганические соединения, генерируемые из реактивов Гриньяра обменом с CdCl_2 , в настоящее время почти не используются из-за жестких условий сочетания и связанных с этим технических неудобств (обычно требуется замена растворителя и кипяче-

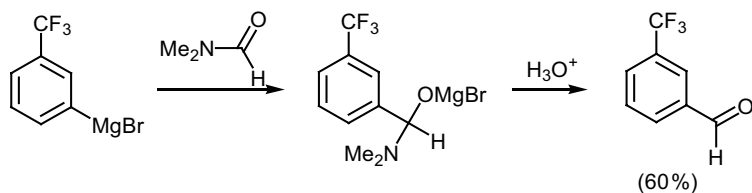
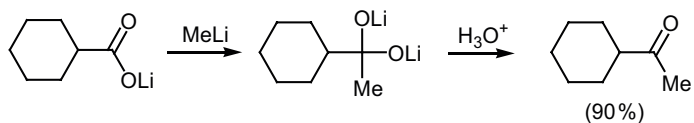
ние в бензоле), а также высокой токсичности соединений кадмия. Поэтому более перспективными представляются марганецсодержащие или купратные реагенты:



Для получения альдегидов также могут использоваться ортоэфиры муравьиной кислоты (ортоформиаты), взаимодействие которых с реактивами Гриньяра приводит к ацеталам. Эта реакция протекает при повышенной температуре и требует предварительного элиминирования одной алкоксигруппы ортоэфира с образованием катионного интермедиата. Элиминирование прототируется реагентом Гриньяра, который в этом случае играет роль кислоты Льюиса. По этой причине литийорганические реагенты неэффективны. Для получения альдегидов требуется дополнительная стадия кислотного гидролиза:

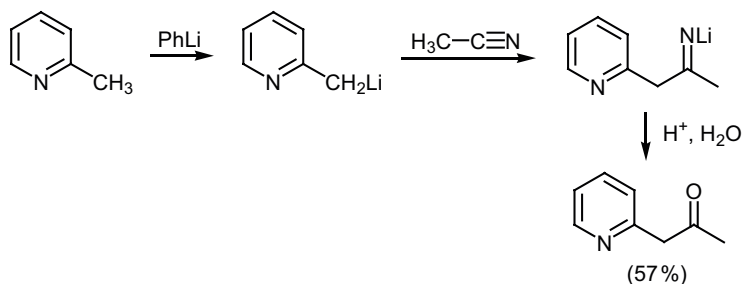
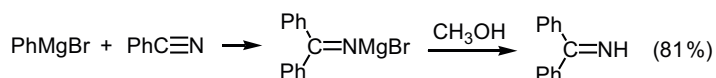


В рамках другого подхода к синтезу альдегидов и кетонов используются такие производные карбоновых кислот, присоединение к которым металлоорганического соединения приводит к относительно устойчивым тетраэдрическим аддуктам. Это реализуется для литиевых солей карбоновых кислот или третичных амидов. При кислотном гидролизе получающихся устойчивых алколятов образуются кетоны (кроме реакции с амидами муравьиной кислоты, из которых получают альдегиды):

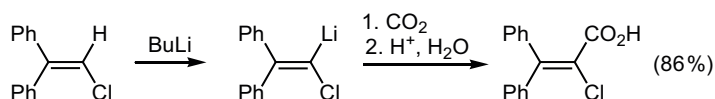
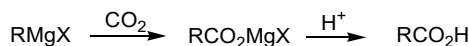


Первичные и вторичные амиды содержат активный водород, и поэтому они разлагают реактив Гриньяра. По этой причине получить из них альдегиды и кетоны с удовлетворительным выходом можно только при использовании 3–4 эквивалентов реактива Гриньяра и длительном нагревании. По такой методике из бензамида и бензилмагнийхлорида с выходом 77 % синтезирован бензилфенилкетон (дезоксibenзоин).

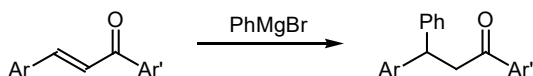
Взаимодействие литийорганических соединений и реактивов Гриньяра с нитрилами приводит к образованию солей кетиминов, из которых при гидролизе получают кетоны. В некоторых случаях осторожной обработкой реакционной смеси, например, безводным метанолом, можно выделить свободные имины. Этим методом из ароматических нитрилов и арилмагнийгалогенидов получают диарилметанимины. Кетоны наиболее гладко получаются из нитрилов, не содержащих атома водорода в α-положении, поскольку α-депротонирование (аналог енолизации) нитрилов протекает даже легче, чем в кетонах, и часто является серьезным осложняющим фактором:



Реакция литийорганических соединений и реактивов Гриньяра с CO_2 — надежный и универсальный метод синтеза карбоновых кислот. Во избежание последующего превращения образующейся соли кислоты в третичный спирт под действием избытка реактива Гриньяра, раствор металлоорганического соединения выливают на твердую углекислоту (сухой лед) или как можно быстрее прибавляют ее в реакционную смесь

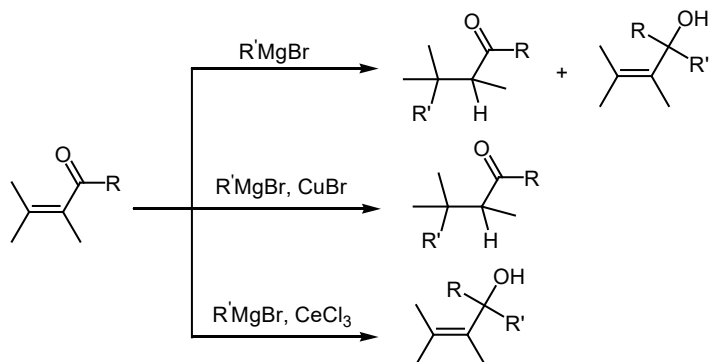


Алкилирование реактивов Гриньяра олефинами, содержащими π -акцепторные группы (COR, COOR, CN, NO₂ и др.), служит методом получения насыщенных карбонильных соединений, сложных эфиров, нитрилов или нитросоединений, в которых вновь образованная связь отстоит от указанных групп на два атома углерода. Реакции такого типа называются реакциями сопряженного или 1,4-присоединения. Присоединение к α,β -непредельным карбонильным соединениям и производным карбоновых кислот имеет свои особенности. Литийорганические соединения и реактивы Гриньяра обычно реагируют с α,β -непредельными альдегидами и кетонами по карбонильной группе с образованием спиртов аллильного типа. Присоединение реактивов Гриньяра по связи C=C может наблюдаться как исключение для субстратов с низким потенциалом одноэлектронного восстановления. Так, арилиденацетофеноны (халконы) реагируют с арилмагнийбромидом преимущественно по схеме сопряженного присоединения:

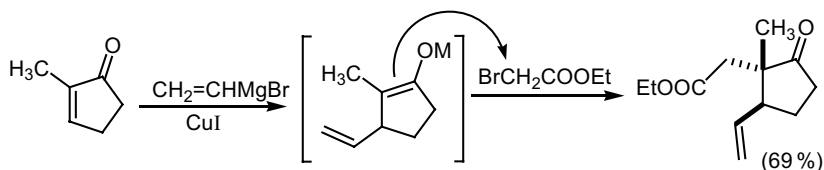


Для производных α,β -непредельных кислот ситуация не так проста, и в зависимости от структуры реагентов могут наблюдаться оба варианта присоединения. Как и следовало ожидать, в случае сложных эфиров увеличение объема алкоксигруппы способствует 1,4-присоединению. Также неудивительно, что хлорангидриды реагируют сначала по карбонильной группе. И наоборот, третичные амиды α,β -непредельных кислот присоединяют литийорганические соединения по C=C связи вследствие резко пониженной реакционной способности амидной функции (наиболее эффективно для такого присоединения использование триметилгидразидов). Высокоэлектрофильные соединения вида R₂C=C(EWG)₂ также обычно присоединяют реактивы Гриньяра по C=C связи.

Применение реагентов на основе переходных металлов достаточно резко изменило ситуацию в данной области. Оказалось, что для синтеза α,β -непредельных спиртов целесообразно использовать магний- или литийорганические соединения, модифицированные солями церия. Образующиеся в этих реакциях церийорганические соединения реагируют по карбонильной группе α,β -непредельных кетонов даже в тех случаях, когда наблюдается тенденция к 1,4-присоединению реактивов Гриньяра. Кроме того, этот прием позволяет подавить енолизацию кетона под действием металлоорганического соединения, приводящую к продуктам конденсации. Напротив, купратные реагенты присоединяются к α,β -непредельным альдегидам и кетонам исключительно по C=C связи, причем во многих случаях достаточно даже простого катализа солями Cu(I). Производные кислот реагируют с купратными реагентами менее охотно, особенно при наличии у связи C=C алкильных групп. Однако было установлено, что эта реакция эффективно прототируется некоторыми кислотами Льюиса (BF₃·Et₂O):



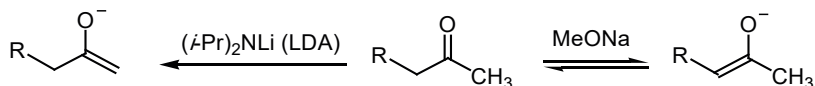
Присоединение купратных реагентов по связи $C=C$ α,β -непредельных кетонов сначала приводит к образованию енолятов, из которых конечные продукты возникают после протонирования. Оказалось, что взаимодействие *in situ* этих енолятов с активными алкилирующими агентами позволяет получать соответствующие продукты C -алкилирования:



2.2.2. Конструктивные реакции енолятов монокарбонильных соединений

2.2.2.1. Получение енолятов и силиловых эфиров енолов

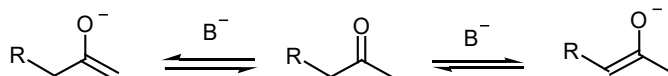
Для простых альдегидов и кетонов ($pK_a \sim 20$) равновесное депротонирование в еноляты в водных или спиртовых растворах обеспечивается щелочами или алкоксидами соответственно, в то время как для необратимого кинетически контролируемого переноса протона требуются более сильные основания ($NaNH_2$, LDA):



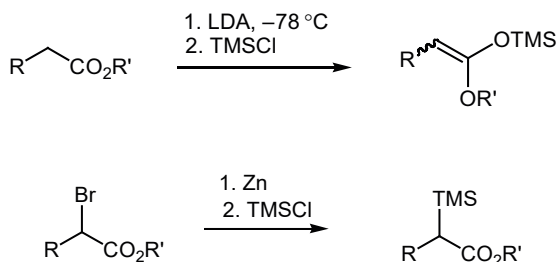
Так же депротонируются нитрилы и сложные эфиры. Следует помнить, что нуклеофильные основания способны присоединяться по карбонильной группе, поэтому обычно нельзя использовать те из них, которые дают стабильные тетраэдрические аддукты (например, металлоорганические реагенты). Сложные эфиры

(за исключением пространственно затрудненных) под действием щелочей гидролизуются, а не депротонируются.

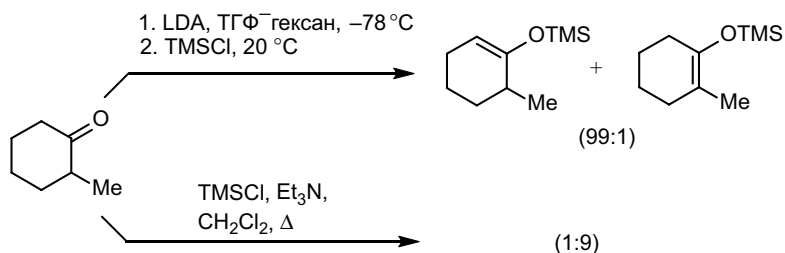
Для несимметрично замещенных кетонов существует проблема региоселективности енолизации, которую необходимо решать во избежание образования смесей продуктов:



Образующиеся при депротонировании еноляты, хотя и являются амбидентными нуклеофилами (одновременно *C*- и *O*-нуклеофилом), однако с подавляющим большинством *C*-электрофилов реагируют атомом углерода, т. е. являются преимущественно *C*-нуклеофилами. Исключения редки и наблюдаются при использовании очень активных жестких электрофилов, таких как диазометан или соли триалкилоксония. По атому кислорода реагируют также силилирующие и фосфорилирующие агенты, где движущей силой является высокая энергия связей Si–O и P–O. Для атома кремния эта тенденция столь велика, что даже сложные эфиры силилируются по кислороду, несмотря на потерю энергии сопряжения карбоксилатной группы. Для достижения *C*-силилирования приходится использовать хелатированные еноляты цинка (реагенты Реформатского):



Реакция *O*-силилирования имеет важное препаративное значение, поскольку позволяет получать силиловые эфиры енолов — важные нуклеофильные реагенты, используемые, например, в реакции Мукаямы и Мукаямы — Михаэля (см. подразд. 2.2.2.6). Триметилсилиловые эфиры енолов обычно получают обработкой кетонов триметилхлорсиланом (TMSCl) в присутствии основания. При этом для несимметричных кетонов, меняя условия, можно получать различные изомеры. Так, при депротонировании сильным основанием, диизопропиламином лития (LDA), при низкой температуре и последующем действии TMSCl (кинетический контроль) преимущественно образуются силиленоляты с менее замещенной связью C=C, в то время как при кипячении смеси кетона, TMSCl и триэтиламина в дихлорметане (термодинамический контроль) преобладают более замещенные изомеры:

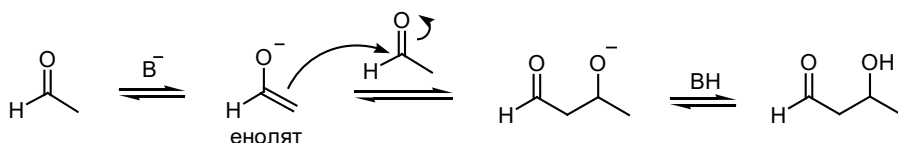


Среди реакций енолятов, полученных из монокарбонильных соединений, наиболее важными являются их гидроксильное алкилирование и ацилирование, менее распространены реакции алкилирования.

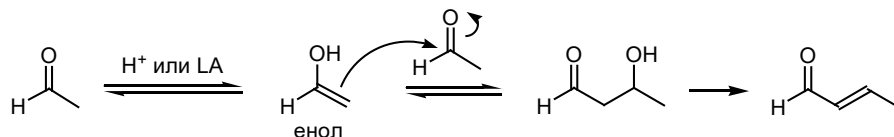
2.2.2.2. Гидроксильное алкилирование и аминалкилирование енолятов и енолов

Реакции гидроксильного алкилирования енолятов или енолов альдегидами и кетонами очень распространены и используются для получения β-гидроксикарбонильных соединений (альдолей). Они называются *альдольными конденсациями*, а их механизмы в щелочных и кислых средах несколько различаются. В сильно щелочных или в кислых условиях образующиеся альдоли склонны к дегидратации с образованием α,β-непредельных карбонильных соединений (*кетоновая конденсация*)⁵:

конденсация в щелочной среде

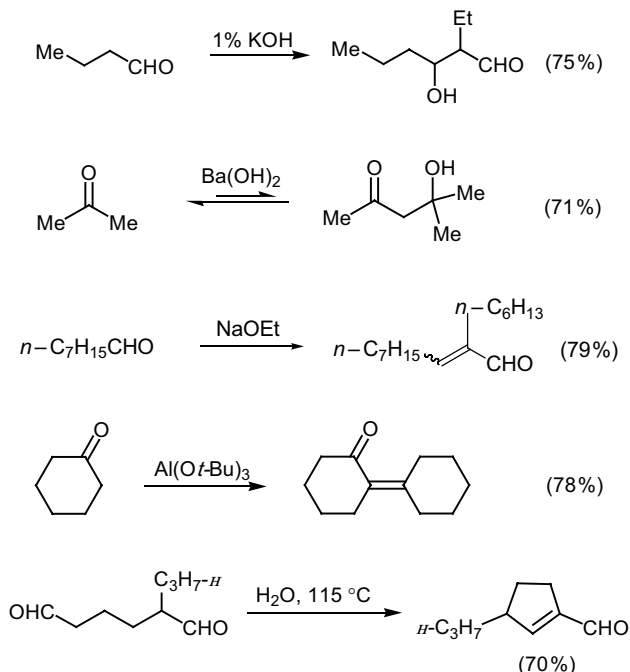


конденсация в кислой среде



Реакция обратима и очень чувствительна к условиям, в которых она проводится, что наглядно иллюстрируется следующими примерами:

⁵ Термин «кетоновая конденсация» происходит от названия кетонового альдегида, бут-2-енала — продукта самоконденсации ацетальдегида. Он используется только в русской литературе, а в английских и немецких изданиях соответствующие превращения также называются альдольными конденсациями.

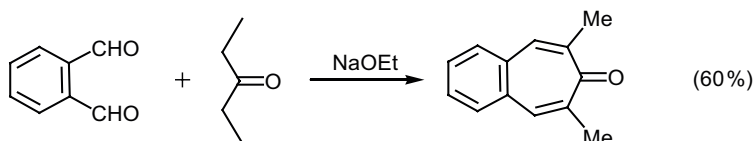
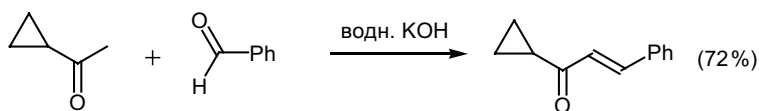
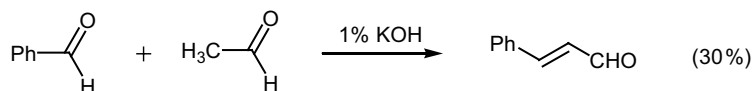


Выделить альдоли получается лишь при щелочном катализе и в очень мягких условиях. Стадия образования альдоля обратима, и в случае альдегидов с α -метиленовой группой равновесие смещено в сторону продуктов. Для альдегидов с α -метиновой группой и простых кетонов равновесие сильно смещено в сторону исходных соединений, и здесь для выделения альдолей требуются специальные приемы. Так, ацетон с щелочными катализаторами дает 4-гидрокси-4-метилпентан-2-он (диацетоновый спирт), но при этом содержание спирта в смеси всего 5 %. Поэтому для выделения последнего применяется проточная установка (экстрактор для твердых веществ), в которой спирт постоянно удаляется из реакционного пространства.

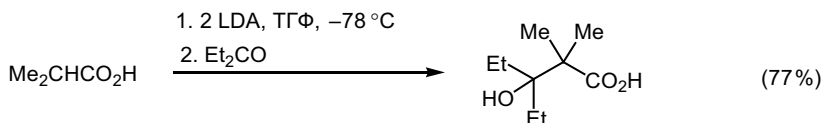
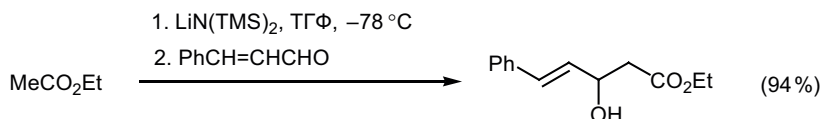
Стадия дегидратации альдоля формально обратима, но равновесие почти всегда сильно смещено в сторону продуктов, что предопределяет итоговый результат при любой константе равновесия стадии альдолизации, примером чему служит самоконденсация циклогексанона. Последняя реакция иллюстрирует возможности внутримолекулярной конденсации — мощнейшего инструмента получения циклических α,β -непредельных карбонильных соединений. Следует иметь в виду, что продукты альдольных реакций, являясь карбонильными соединениями, сами склонны гидроксиалкилировать исходные енолаты или енолы, что приводит к образованию олигомеров с различной молекулярной массой, которое обычно сопутствует каждой реакции альдольного типа.

Конденсация двух различных карбонильных соединений (*перекрестная альдольная конденсация*), как правило, приводит к смеси продуктов. Исключение со-

ставляют случаи, когда одно из соединений активно реагирует по карбонильной группе и не подвержено енолизации. Типичным примером являются ароматические альдегиды:

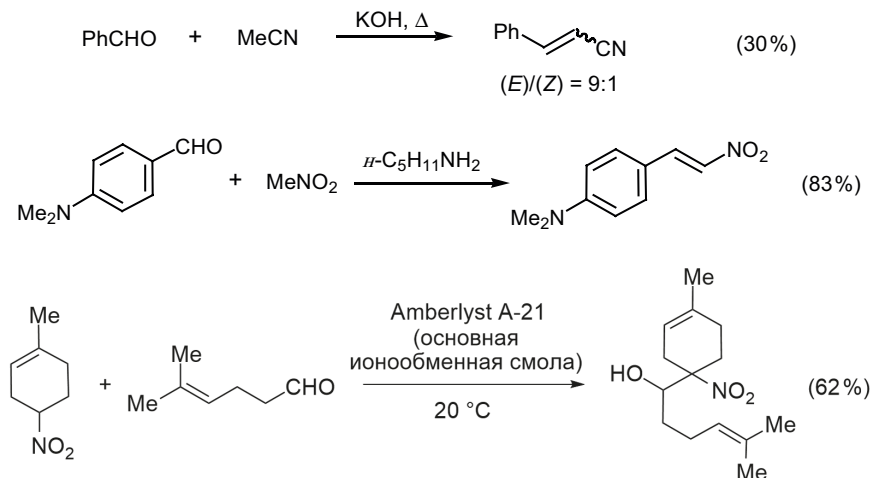


Другой, гораздо более эффективный, способ сделать перекрестную альдольную реакцию хемоселективной состоит в изначальном строгом «распределении ролей» электрофила и нуклеофила. С этой целью нуклеофильный реагент предварительно получают, количественно депротонируя енолизирующееся карбонильное соединение эквивалентом очень сильного основания, и лишь затем добавляют другое карбонильное соединение, выступающее в роли электрофила. Важнейшим условием успеха подобного подхода является выбор реагентов и условий, исключающих возникновение прототропных равновесий между енолятом, карбонильным соединением и (или) продуктом (кинетический контроль). Наилучшие результаты достигаются при литиировании производных карбоновых кислот основаниями типа LDA или $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ при низких температурах и взаимодействии полученных енолятов с карбонильными соединениями, которые должны обладать по возможности более низкой кинетической CH -кислотностью, например:

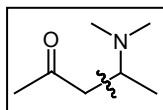


Из аналогов подобных перекрестных альдольных реакций следует отметить конденсации с участием нитрилов и нитросоединений в качестве CH -кислот — предшественников C -нуклеофилов. При этом необходимо учитывать, что кислот-

ность простых нитрилов заметно ниже, а нитросоединений — значительно выше, чем альдегидов и кетонов, причем сопряженные основания нитросоединений (нитронат-ионы) часто нестабильны. Поэтому нитрилы конденсируются только с бензальдегидами, а для нитросоединений требуются мягкие условия (реакция Анри):

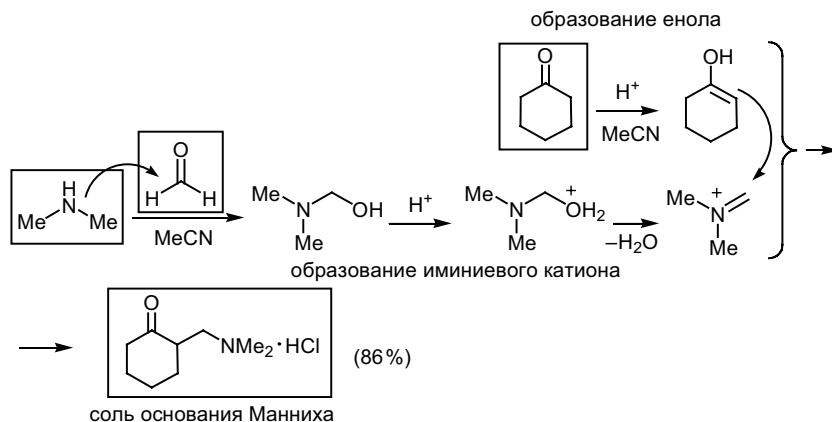


Синтез оснований
Манниха

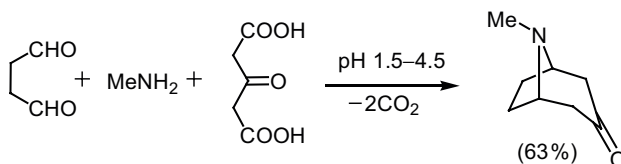
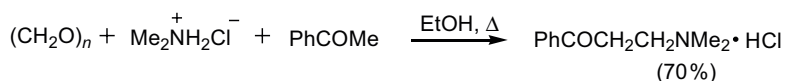


Родственной перекрестным альдольным реакциям является трехкомпонентная реакция конденсации вторичного амина с двумя карбонильными соединениями, сильно отличающимися по реакционной способности. Реакция начинается с взаимодействия амина с более активным карбонильным соединением, в результате чего генерируется активный электрофил — иминиевый катион, который атакует далее енольную форму менее активного карбонильного соединения:

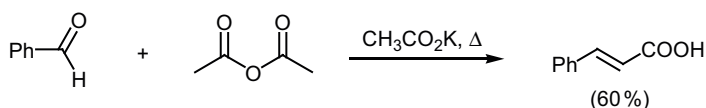
Механизм реакции Манниха



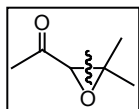
Данная последовательность превращений приводит, в конце концов, к формальному аминоалкилированию менее активного карбонильного соединения и известна как *реакция Манниха*. Вследствие сложного механизма эта реакция протекает обычно в очень узком интервале кислотности среды, обеспечивающем одновременное существование электрофильных и нуклеофильных частиц. Она отличается большим разнообразием вариантов исполнения, а продукты реакции, *основания Манниха*, служат исходными веществами для получения α,β -непредельных карбонильных соединений (см., например, аннелирование по Робинсону):



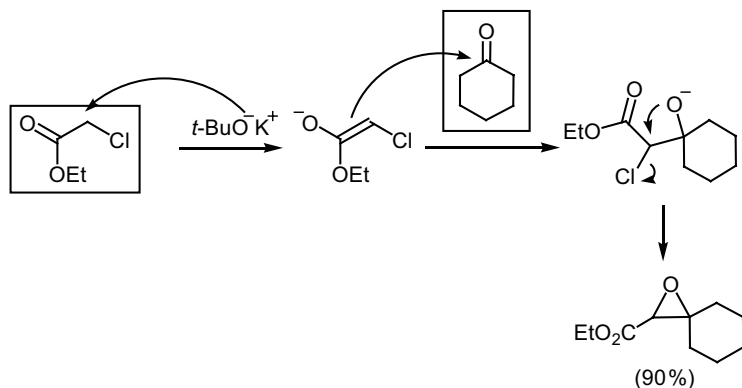
Конденсация альдегидов с енолями, полученными из ангидридов карбоновых кислот в присутствии слабых оснований, известная как *реакция Перкина*, требует довольно жестких условий (высокой температуры). Нагреванием аренкарбалдегидов с уксусным ангидридом в присутствии ацетата калия или поташа с последующей обработкой реакционной смеси кислотой получают замещенные коричные кислоты:



Синтез глицидных эфиров

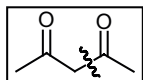


Если в альдольной реакции в качестве СН-кислотной компоненты, из которой получают енолят, участвует α -галогенкарбонильное соединение, то образующийся на стадии присоединения интермедиат может стабилизироваться путем внутримолекулярной циклизации в оксиран с отщеплением галогенид-иона. Это — *реакция Дарзана*, используемая для получения так называемых глицидных эфиров:

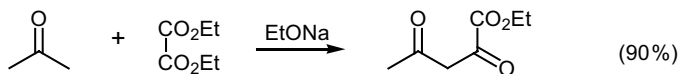
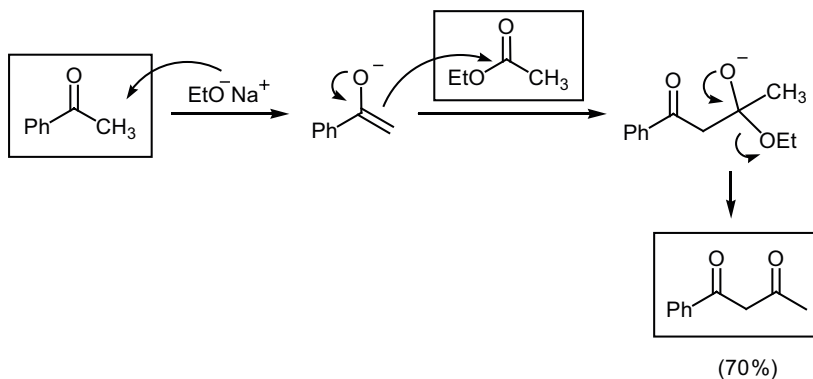


2.2.2.3. Ацилирование енолятов и енолов

Синтез
 β -дикарбонильных
соединений



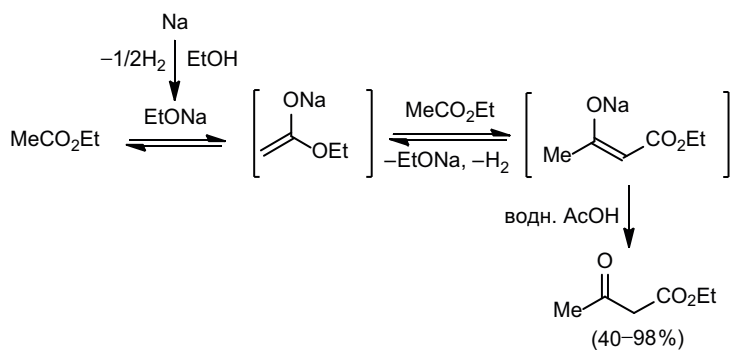
Ацилирование енолятов (или енолов) альдегидов, кетонов и сложных эфиров приводит к β -дикарбонильным соединениям. В качестве ацилирующих агентов применяют ангидриды кислот в присутствии трехфтористого бора или сложные эфиры в щелочной среде. В последнем случае реакцию называют *конденсацией Кляйзена*:



Ацилирование кетонов, имеющих в α-положении атом водорода, в присутствии основания (ацилирование енолята) или кислоты Льюиса (ацилирование енола) является удобным методом получения β-дикетонов.

В конденсации Кляйзена в качестве ацилирующих агентов наиболее эффективны эфиры муравьиной и щавелевой кислот, несколько менее активен этилацетат. В качестве оснований используются алкоголяты, амиды и гидриды щелочных металлов. В целом, для ацилирования метилкетонов целесообразнее использовать щелочные условия конденсации Кляйзена, тогда как селективное ацилирование метиленовой группы кетонов, содержащих одновременно и α-метильную группу, например как в метилэтилкетоне, лучше проводить ангидридами в присутствии BF_3 .

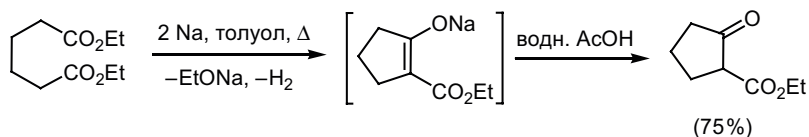
Частным случаем конденсации Кляйзена является *сложноэфирная конденсация* — ацилирование сложного эфира сложным эфиром с образованием кетоэфира. Наиболее известным примером этой конденсации является синтез ацетоуксусного эфира из этилацетата действием натрия:



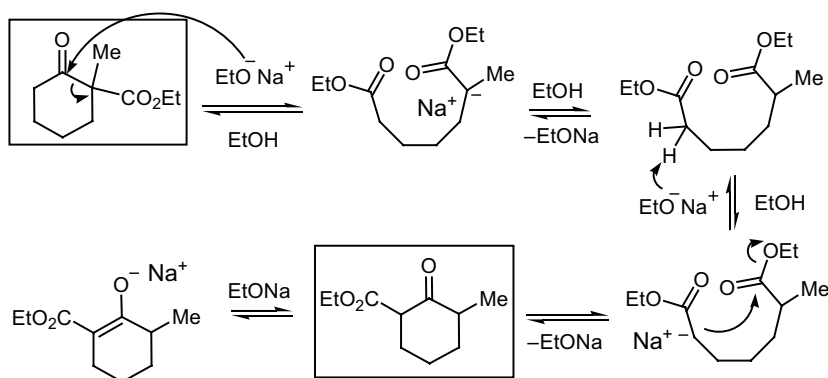
Конденсирующим реагентом в этой реакции является этоксид натрия, однако при его использовании побочно образуется этанол, сдвигающий равновесие в сторону исходных соединений. Использование реагирующего с ним металлического натрия делает эту стадию необратимой, а тщательная оптимизация условий позволяет достигать в промышленности почти количественного выхода.

Сложноэфирная конденсация является обратимым процессом и может успешно протекать только в том случае, если метиленовая компонента содержит не менее двух атомов водорода при α-атоме углерода и конечный продукт образуется в виде соли (енолята). Поэтому эфиры изомаляной кислоты в стандартных условиях сложноэфирной конденсации кетоэфиров не образуют.

Внутримолекулярная сложноэфирная конденсация эфиров дикарбоновых кислот приводит к образованию циклических продуктов и называется *конденсацией Дикмана*. Так, из диэтилового эфира адипиновой кислоты получается этил-2-оксоциклопентанкарбоксилат:



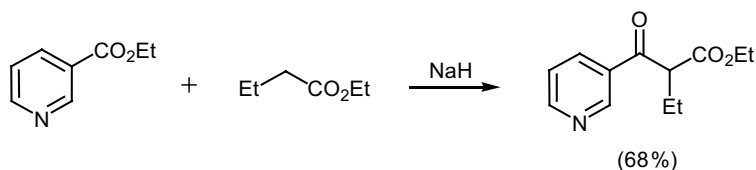
Как уже отмечалось, сложноэфирная конденсация обратима, и ее движущей силой является формирование устойчивой сопряженной системы енолята β -дикарбонильного соединения, что иллюстрируется следующим примером:



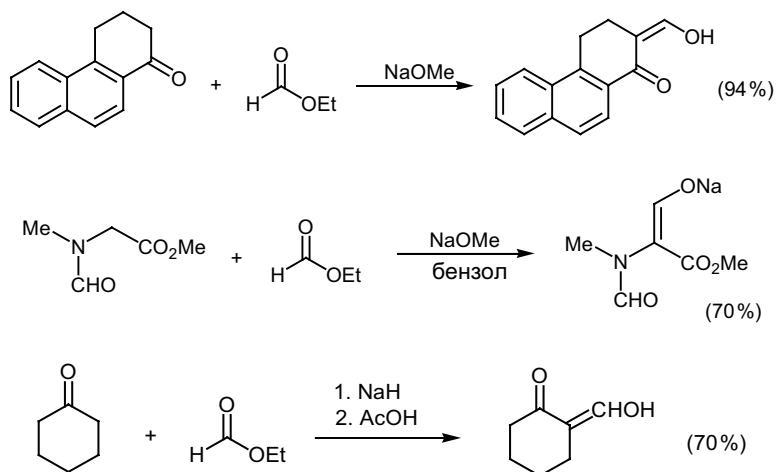
Рециклизация исходного кетоэфира, неспособного к образованию сопряженного енолята, с последующей конденсацией «в другую сторону» приводит к получению стабилизированного продукта.

Промежуточно образующиеся при конденсации натриевые соли β -дикарбонильных соединений часто могут быть выделены и использованы в реакциях с различными электрофильными реагентами.

Смешанные реакции сложноэфирной конденсации с использованием различных эфиров пригодны для синтетических целей, если роли электрофильного и нуклеофильного реагента изначально predeterminedены сильно различающимися свойствами компонентов. Например, целесообразно применение ацилирующей компоненты, не способной к енолизации (формиаты, оксалаты и менее активные бензоаты и карбонаты). Если такого распределения ролей нет, получаются смеси продуктов:

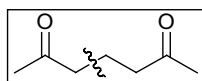


Ацилирование эфирами муравьиной кислоты является методом введения в молекулу гидроксиметилиденового фрагмента, так как образующийся кетоальдегид существует в основном в енольной форме:



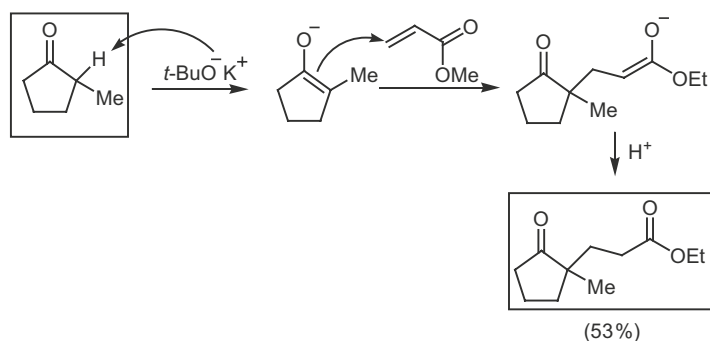
2.2.2.4. Присоединение енолятов и енолов к связи $\text{C}=\text{C}$

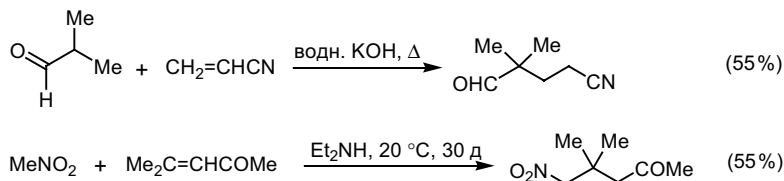
Синтез 1,5-дикарбонильных соединений и родственных систем



Реакция сопряженного присоединения енолятов и их аналогов к соединениям типа $>\text{C}=\text{C}-\text{EWG}$ ($\text{EWG} = \text{COR}, \text{CO}_2\text{R}, \text{CN}, \text{NO}_2,$

SO_3R и др.) известна как *реакция Михаэля*. В широком смысле под реакциями электрофильных алкенов, так называемых *акцепторов Михаэля*, иногда понимают присоединение любых нуклеофилов (*реакция типа Михаэля*), однако в классическом варианте речь идет о катализируемом основаниями присоединении CH -кислот:

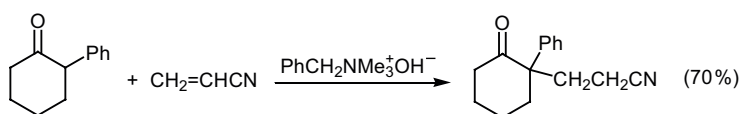




Реакция Михаэля, которая позволяет значительно наращивать углеродный скелет, характеризуется следующими особенностями. Во-первых, она обратима, поэтому успех всецело зависит от положения равновесия. Для реакции обязательно требуется донор протонов и лишь каталитическое количество основания, в качестве которого часто используют алкоголяты натрия или амины, например пиперидин. Во-вторых, активность электрофильных алкенов довольно резко падает при замещении связи C=C, за исключением введения второй акцепторной группы к тому же атому углерода.

Для несимметричных кетонов присоединение электрофилов обычно отвечает термодинамическому контролю енолизации (первый пример на схеме). Примечательно, что этот же эффект отвечает за резкое увеличение скорости присоединения по мере введения алкильных групп в α-положение к карбонильной группе кетона и приводит к серьезным проблемам при попытках получения аддуктов 1:1 в реакции Михаэля с карбонильными соединениями с несколькими эквивалентными связями C–H (например, с ацетоном, циклогексаноном и т. п.), где не слишком помогает даже использование большого избытка кетона.

Частным случаем реакции этого типа является реакция *цианэтилирования*, в которой в качестве михаэлевского акцептора используется акрилонитрил. В роли конденсирующего агента здесь может выступать сильное основание, например водный раствор гидроксида бензилтриметиламмония (тритон В):



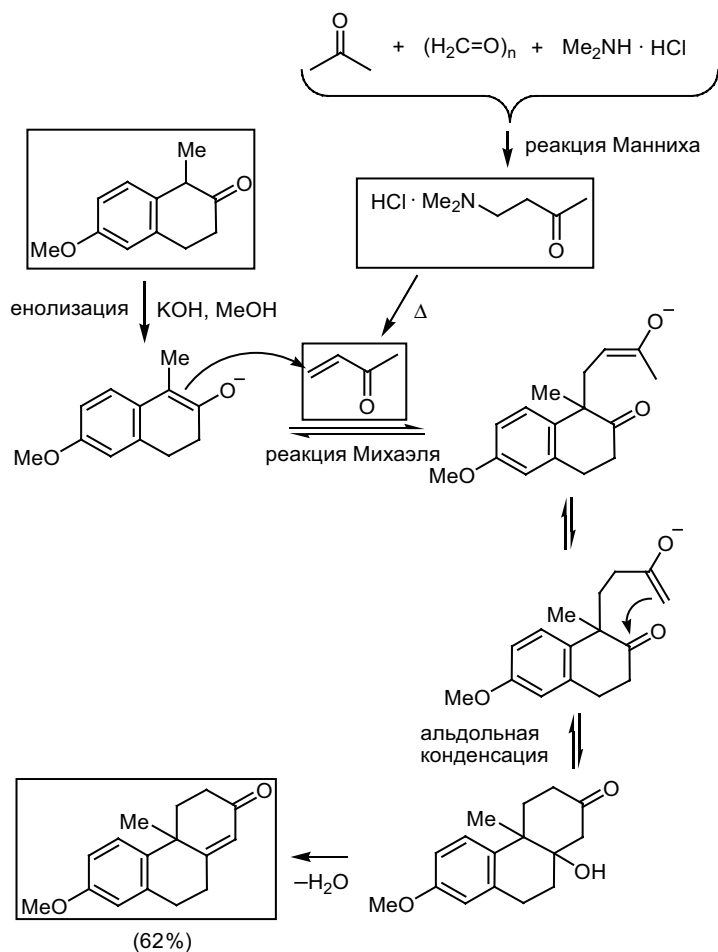
Сходным образом реагируют с акрилонитрилом и другие соединения с активной метиленовой или метильной группой. Например, нитрометан, содержащий три подвижных атома водорода, дает в этой реакции трицианэтилированное производное



Сочетание реакции Михаэля и альдольной конденсации служит эффективным методом синтеза циклических α,β-непредельных кетонов известным как *аннелирование*⁶ по Робинсону:

⁶ Аннелирование (от лат. *anullus* — кольцо) — в органическом синтезе разновидность циклизации, при которой к существующей циклической системе достраивается карбо- или гетероцикл с образованием двух связей.

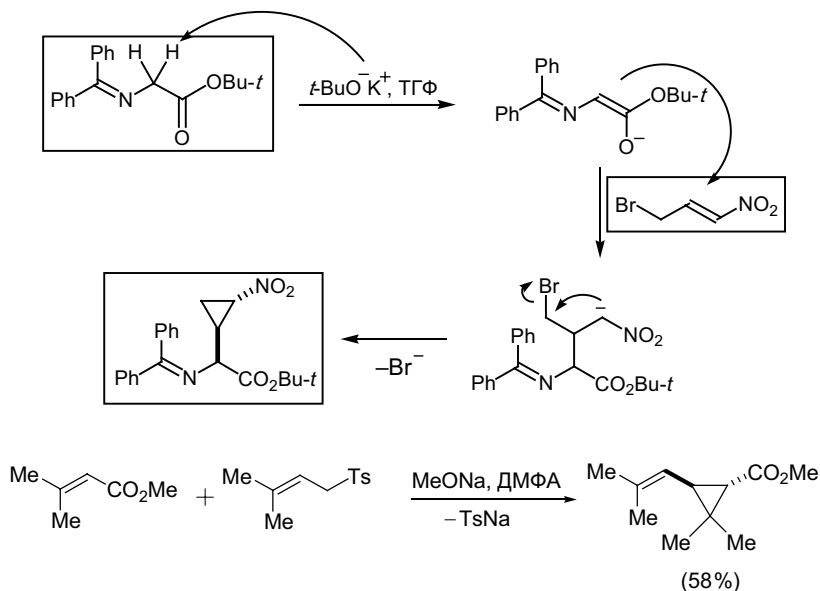
Аннелирование по Робинсону



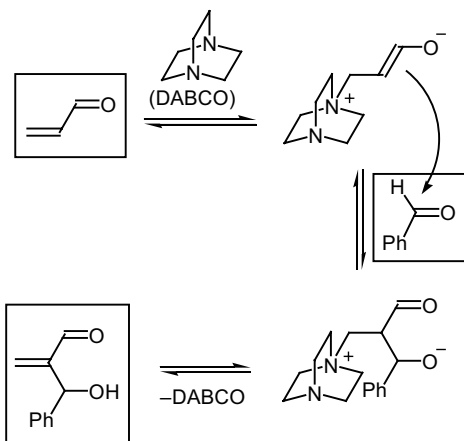
Эффективность такой реакционной последовательности основана на том, что енолят, генерируемый в процессе присоединения по Михаэлю, может быстро изомеризоваться в другой енолят, способный легко претерпевать внутримолекулярную альдольную конденсацию. Метод отличается достаточной гибкостью и универсальностью, позволяет варьировать как структуры исходных соединений, так и условия реакций. Еще более гладко, чем простые кетоны, реагируют β -дикетоны, а вместо α,β -непредельных кетонов можно использовать их предшественники — основания Манниха или их соли, что иногда улучшает выходы. На схеме приведен один из многочисленных примеров этой домино-реакции со схематическим изображением механизма.

Еноляты или их аналоги, возникающие как первичные аддукты в реакции Михаэля, могут улавливаться и другими способами, лежащими в основе ряда синтетических приемов. Так, наличие в одном из участников реакции уходящей

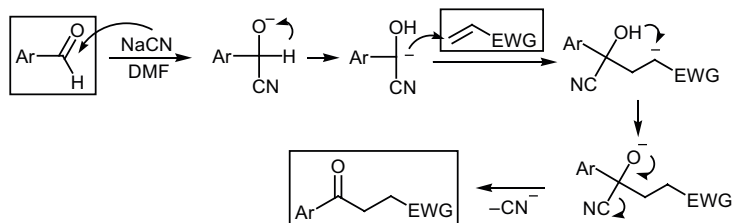
группы в нужном положении обуславливает возможность последующего внутримолекулярного алкилирования с циклизацией. Эти *MIRC-реакции* (*Michael Induced Ring Closure*) особенно успешно используются в синтезе циклопропанов:



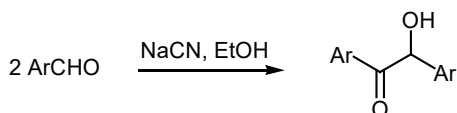
Электронодефицитные алкены, используемые в качестве акцепторов Михаэля, в присутствии третичных аминов сами могут выступать в качестве источников нуклеофилов енолятного типа и реагировать с такими электрофилами, как альдегиды, альдимины, α -алкоксикарбонилкетоны и др. (*реакция Бэйлиса — Хиллмана*). В результате образуются неопределённые β -гидроксикарбонильные соединения (*аддукты Бэйлиса — Хиллмана*), которые нашли широкое применение в органическом синтезе в качестве полифункциональных синтетических блоков:



Замена основания в вышеприведенной реакции на цианид щелочного металла приводит к драматическому изменению направления реакции — к формальному присоединению альдегида (с разрывом связи C–H) к двойной связи михаэлевского акцептора. Эта реакция выглядит, на первый взгляд, странной, поскольку формильная группа альдегидов, как известно, не подвержена депротонированию. Всё дело в обратимости циангидринного синтеза (см. подразд. 2.2.5) и особой роли цианид-иона в нем. В сравнении с предыдущей реакцией происходит своеобразная «перестановка ходов»: присоединение цианид-иона по формильной группе — (C→O)-протонный сдвиг — присоединение по Михаэлю образовавшегося карбаниона — (O→C)-протонный сдвиг — циангидринный распад:

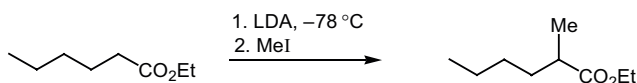


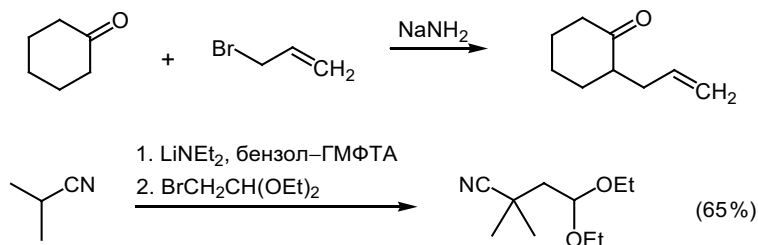
Заметим, что прообразом последней реакции является хорошо известная бензоиновая конденсация ароматических альдегидов, протекающая при действии цианида (как правило, в спиртовой среде), в которой промежуточный карбанион присоединяется не к акцептору Михаэля, а к карбонильной группе исходного альдегида. Образующиеся в этой реакции ароматические α-гидроксикетоны (бензоины), являются побочными продуктами и в отмеченном выше превращении:



2.2.2.5. Алкилирование енолятов и енолов

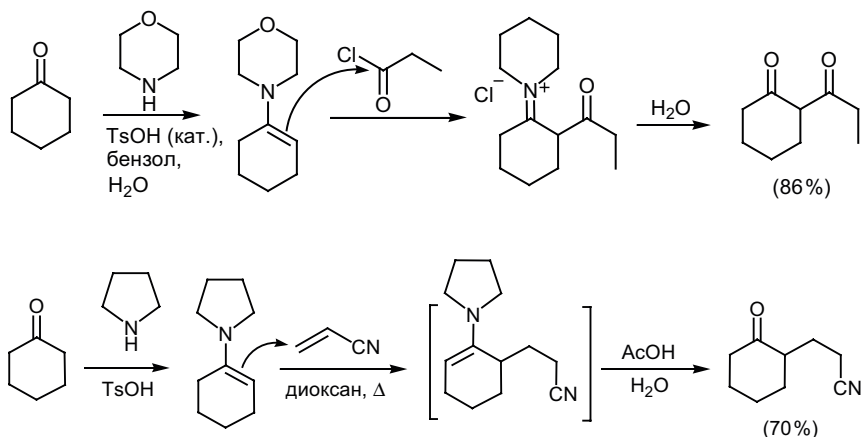
Несмотря на относительную доступность енолятов из простых альдегидов и кетонов, их алкилирование не получило большого распространения. Кроме упомянутой выше проблемы региоселективности енолизации, помехой является полиалкилирование, протекающее вследствие депротонирования продуктов алкилирования исходным енолятом. Тем не менее есть и удачные примеры алкилирования карбонильных соединений и нитрилов:



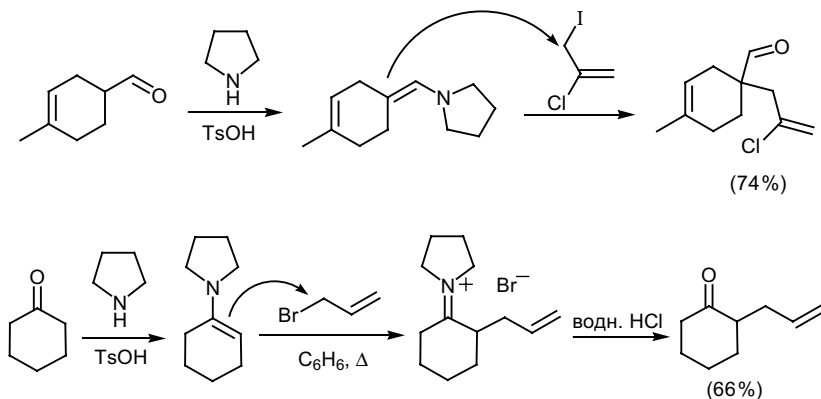


2.2.2.6. Енамины и силиловые эфиры енолов как синтетические эквиваленты енолятов и енолов

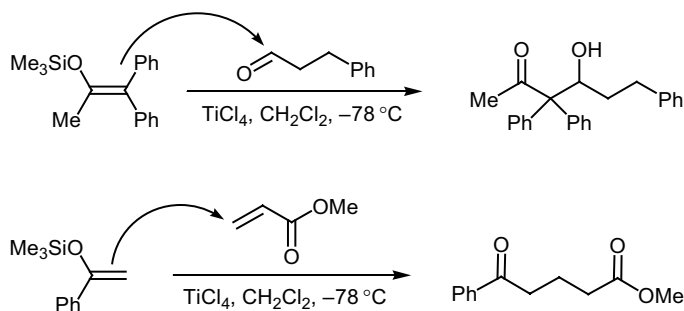
Использование енолятов не всегда дает желаемые результаты не только при алкилировании, но и в некоторых реакциях конденсации. Это связано с побочными реакциями электрофильной компоненты с основаниями, используемыми в качестве конденсирующих агентов (присоединение, енолизация). Удачной альтернативой енолятам здесь могут послужить енамины, которые легко получаются из тех же альдегидов или кетонов и вторичных аминов (например, морфолина, пирролидина или пиперидина) при кислотном катализе. Эти соединения, где главным нуклеофильным центром остается всё тот же атом углерода, менее нуклеофильны, чем родственные им еноляты, и поэтому реакциями с их участием легче управлять. Енамин является синтетическим эквивалентом соответствующего енолята (енола), и его взаимодействие с электрофилом (ацилгалогенидом или акцептором Михаэля) дает желаемый продукт сочетания (*енаминная реакция Сторка*):



«Енаминный» подход позволяет провести C-алкилирования енолятов алкилгалогенидами, избежав побочных реакций O-алкилирования, полиалкилирования и самоконденсации карбонильной компоненты:



В качестве синтетических «заменителей» енолятов также используются кислородные аналоги енаминов — эфиры енолов. Особенно удобны силиловые эфиры енолов, которые в присутствии кислоты Льюиса легко присоединяются к альдегидам (*альдольная реакция Мукаймы*) и акцепторам Михаэля (*реакция Мукаймы — Михаэля*):

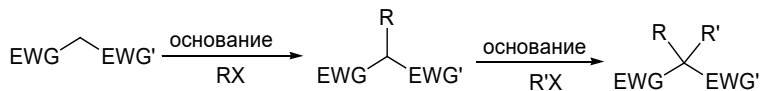


2.2.3. Конструктивные реакции енолятов 1,3-дикарбонильных соединений

Алкилирование и ацилирование енолятов таких 1,3-дикарбонильных соединений, как малоновый, ацетоуксусный, циануксусный эфиры и ряд других субстратов, а также их сопряженное присоединение вместе с последующими реакциями расщепления полученных соединений, являются важнейшим методом синтеза кетонов, карбоновых и дикарбоновых кислот, кетокислот и других полифункциональных соединений. В основе использования этих эфиров и других 1,3-дикарбонильных соединений, например 1,3-дикетонов, лежит их высокая СН-кислотность, позволяющая генерировать соответствующие еноляты под действием не очень сильных оснований (алкоксиды или даже карбонаты щелочных

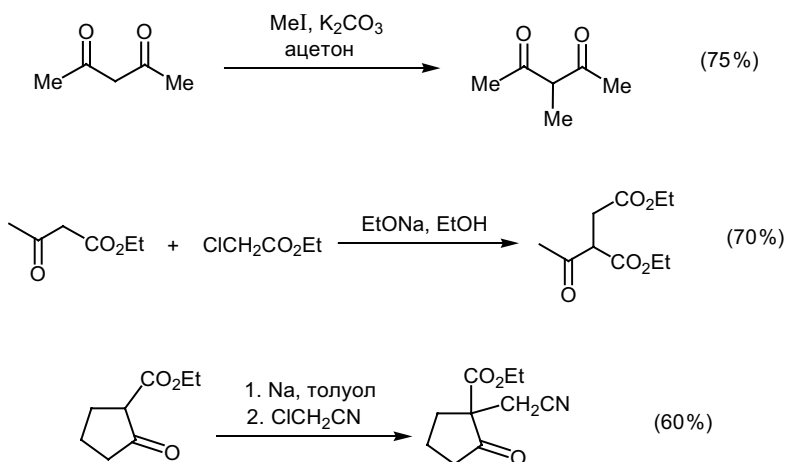
металлов). Получающиеся еноляты представляют собой амбидентные нуклеофилы с явно выраженной тенденцией к С-алкилированию.

Применение β-дикарбонильных соединений в подобных конструктивных реакциях описывается следующей общей схемой:

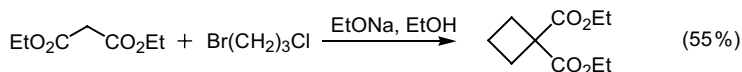


При алкилировании енолят соответствующего дикарбонильного соединения обрабатывают алкилгалогенидами, часто склонными к дегидрогалогенированию, реже — алкилсульфонатами. Лучше всего реакция проходит с первичными алкилгалогенидами. На первой стадии еще возможно алкилирование вторичными галогенидами, в то время как на второй почти всегда используют первичные алкилгалогениды. В любом случае, более объемный заместитель целесообразно вводить на первой стадии. Для первой стадии нежелательным побочным процессом является диалкилирование, а поскольку для малых заместителей R разделение моно- и диалкилпроизводных (а также, неизбежно, исходного соединения) затруднительно, эта проблема является серьезной.

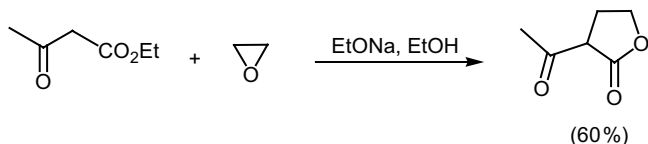
Основания и растворители могут варьироваться в широких пределах: алкоксиды натрия в спиртах (если $\text{EWG} = \text{CO}_2\text{Alk}$, то необходима идентичность алкильных групп спирта и эфира во избежание переэтерификации) или неполярных растворителях (бензол, толуол), K_2CO_3 в ДМФА или ацетоне, иногда в присутствии катализаторов межфазного переноса:



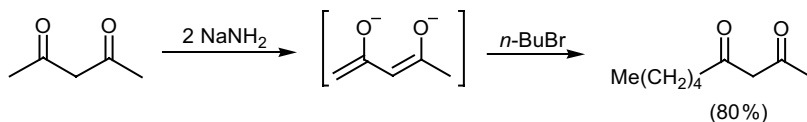
При диалкилировании малонового эфира α,ω-дигалогеналканами в присутствии двух эквивалентов этоксида натрия с удовлетворительными выходами получают эфиры циклоалкан-1,1-дикарбоновых кислот:



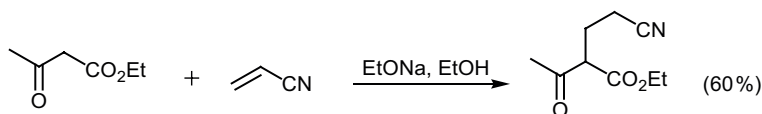
Алкилирование ацетоуксусного или малонового эфира оксиранами приводит к образованию γ -лактонов:



Под действием избытка очень сильных оснований β -дикарбонильные соединения (ацетоуксусный эфир, ацетилацетон) превращаются в дианионы, которые моноалкилируются в удаленное γ -положение:

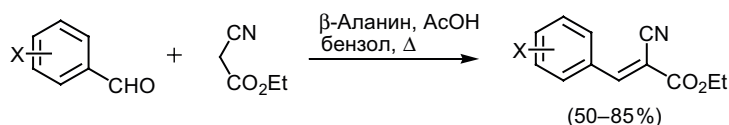


Еноляты 1,3-дикарбонильных соединений охотно вступают в реакцию Михаэля. В отличие от енолятов простых альдегидов и кетонов, в данном случае тенденция к двойному присоединению по метиленовой группе выражена не столь резко, и аддукты состава 1:1 легко получаются при использовании умеренных избытков CH -кислот:

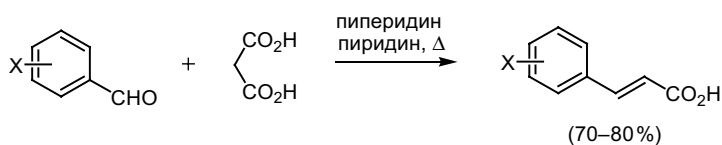


Поэтому β -дикарбонильные соединения представляют собой удобные исходные соединения для аннелирования по Робинсону (см. подразд. 2.2.2.4).

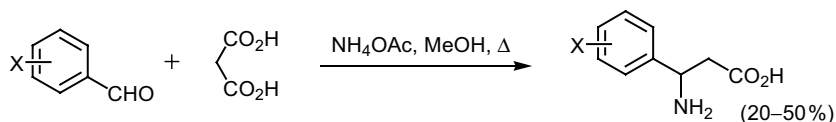
1,3-Дикарбонильные соединения с незамещенной метиленовой группой легко конденсируются с альдегидами и кетонами с образованием соответствующих алкилиденных производных (*реакции Кневенагеля*). На первой стадии процесса образуется продукт оксиалкилирования, который далее самопроизвольно отщепляет воду. Эти реакции протекают, как правило, при амфотерном катализе соединениями, проявляющими одновременно как слабокислотные, так и слабоосновные свойства:



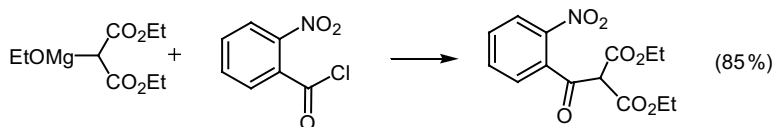
Если в качестве исходных соединений использовать бензальдегиды и малоновую кислоту, то реакция Кневенагеля сопровождается декарбоксилированием и приводит к образованию соответствующих коричных кислот. Этот способ их получения заметно удобнее метода Перкина. Примечательно, что арилиденмалоновые кислоты не являются интермедиатами реакции, поскольку в тех же условиях не декарбоксилируются:



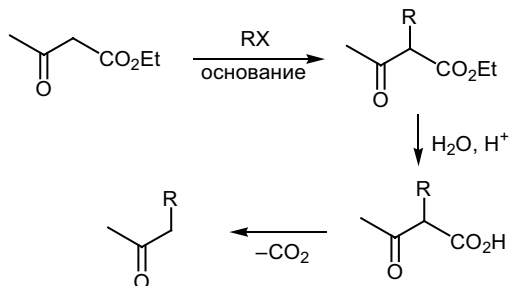
При проведении этой же конденсации в присутствии ацетата аммония или солей первичных аминов получают β-арил-β-аланины (*реакция Родионова*):



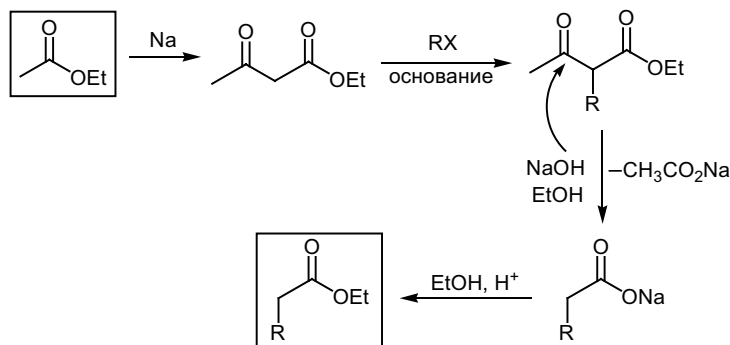
Ацилирование енолятов 1,3-дикарбонильных соединений ангидридами или галогенангидридами кислот с целью получения трикарбонильных соединений используется реже из-за не столь однозначного протекания соответствующих реакций. Основным конкурирующим процессом является *O*-ацилирование (продукты *O*-ацилирования могут иметь самостоятельное применение), тенденция к которому тем выше, чем более жесткие ацилирующий агент и металл участвуют в реакции. Для успешного проведения реакции обязательно использование апротонных растворителей во избежание сольволиза ацилирующих агентов:



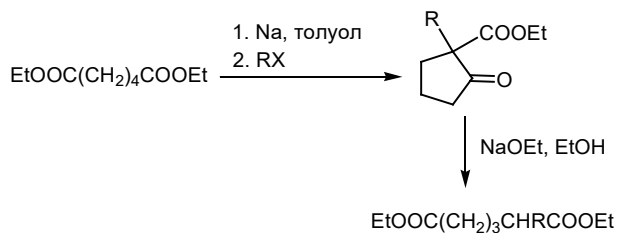
Еноляты 1,3-дикарбонильных соединений нашли применение в синтезе кетонов, карбоновых кислот и других соединений. Способность продуктов моно- и диалкилирования одного из наиболее доступных β-кетоефиров, ацетоуксусного эфира к расщеплению по α,β-углеродной связи при нагревании со слабыми кислотами или щелочами (*кетонное расщепление*) лежит в основе метода получения метилкетонов по схеме: «енолизация эфира — алкилирование енолята — гидролиз алкилированного эфира — декарбоксилирование кислоты»:

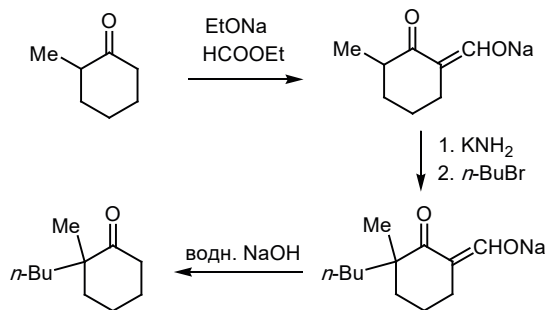


Для β -кетоэфиров и β -дикарбонильных соединений известен еще один тип фрагментации, называемый *кислотным расщеплением*. Речь идет о реакции, обратной конденсации Кляйзена, при помощи которой многие β -дикарбонильные соединения и получаются. На первый взгляд эта деструкция выглядит бессмысленной, на самом же деле синтетическая связка: «конденсация Кляйзена — С-алкилирование — кислотное расщепление» представляет собой способ α -алкилирования сложных эфиров и кетонов:



С развитием новых методов синтеза для получения простых соединений этот метод применяется все реже, однако известны примеры, когда его использование весьма эффективно:

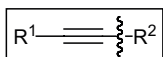




Так, в первом случае предварительная конденсация Дикмана оставляет одну-единственную возможность С-алкилирования сложного эфира изначально с четырьмя активными связями С–Н. Во втором, более эффективном, примере гидроксиметиленовая группа, вводимая по реакции Кляйзена, играет роль защитной и удаляется на последней стадии кислотного расщепления. Здесь же мы видим пример успешного алкилирования дианиона.

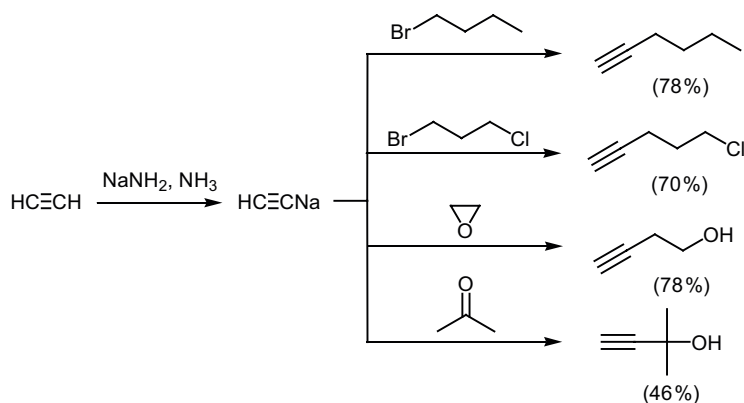
2.2.4. Реакции ацетиленидов

Синтез ацетиленовых производных



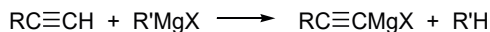
Ацетилениды ($\text{RC}\equiv\text{C}^-\text{M}^+$) металлов чаще всего используются в органическом синтезе для получения высших гомологов

ацетилена и ацетиленовых спиртов. Кислотность терминальных ацетиленов такова, что обеспечивает практически необратимое образование ацетиленидов щелочных металлов под действием соответствующих амидов в жидком аммиаке (аминах). Очень важно, что в этих условиях сам ацетилен образует монометаллические производные, что обеспечивает возможность получения монозамещенных ацетиленов. Ацетилен можно алкилировать в жидком аммиаке довольно ограниченным набором алкилбромидов, иодидов или сульфонов общей формулы $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{X}$ или окисью этилена, причем группа R не должна быть связана через гетероатом или неопределённый фрагмент любого вида (в этих случаях доминирует отщепление). Наличие в первичном алкилгалогениде разветвления в β -положении также полностью блокирует реакцию, в этом случае по стерическим причинам. Генерированный в жидком аммиаке ацетиленид натрия реагирует также с несклонными к енолизации кетонами с образованием продуктов присоединения:

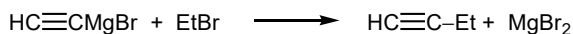


Реакции, подобные последней, могут протекать и при действии на ацетилен порошкообразного КОН в качестве основания, несмотря на то, что основность последнего обеспечивает лишь частичное депротонирование углеводорода. Взаимодействие кетонов с ацетиленом и эфирной суспензией КОН, которое проводится в автоклаве, — это *синтез ацетиленовых спиртов по Фаворскому*. Енолизующиеся альдегиды в этих условиях конденсируются; примечательно также, что NaOH в *реакции Фаворского* совершенно неэффективен.

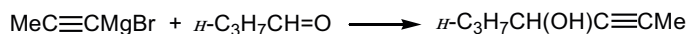
Терминальные ацетилены могут быть прометаллированы литий- или магнийорганическими соединениями, обычно в системе ТГФ–гексан или эфире (сам ацетилен при этом имеет тенденцию к диметаллированию):



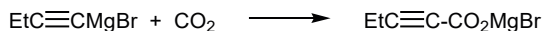
Превращения полученных реагентов (в русскоязычных источниках магнелиевые производные ацетиленов называют *реактивами Иоичи*) напоминают «нормальные» реакции литийорганических соединений и реактивов Гриньяра, хотя протекают медленнее. Часто для их промотирования используют специальные добавки (ГМФТА) или дополнительную активацию электрофилов кислотами Льюиса ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). В частности, реактивы Иоичи используются для синтеза гомологов ацетилена (реакция алкилирования):



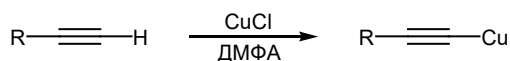
ацетиленовых спиртов (реакция гидроксилалкилирования):



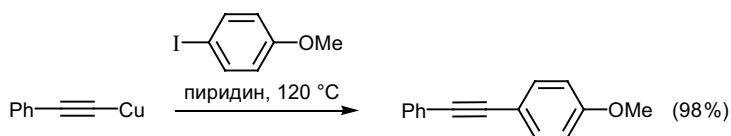
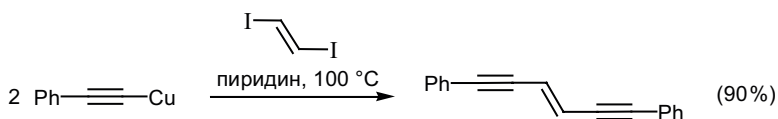
и ацетиленкарбоновых кислот (реакция карбоксилирования):



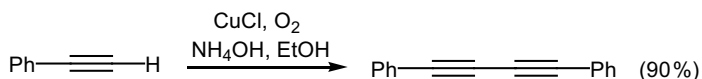
Особый интерес для синтетической практики представляют ацетилениды меди. Их получают в мягких условиях реакцией терминального алкина с галогенидом меди(I) в водном растворе аммиака (*реагент Илосвая*) или в полярном апротонном растворителе, таком, например, как диметилформамид или гексаметилфосфотриамид:



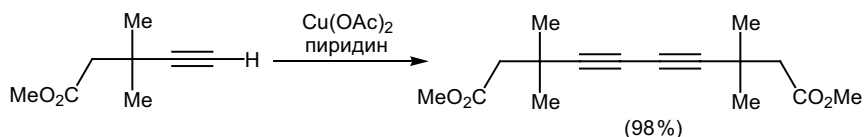
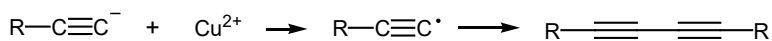
Наиболее полезными реакциями этих соединений считаются их алкенилирование винилгалогенидами с образованием енинов и арилирование арилгалогенидами, приводящее к арилацетиленам (*реакция Кастро — Стефенса*):



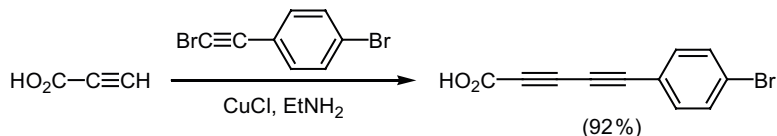
Еще одним важным приложением ацетиленидов меди следует считать синтез диацетиленовых углеводородов и их производных. Для получения симметричных диацетиленов может быть использована окислительная димеризация ацетиленов в присутствии либо солей меди(I) (*реакция Глязера*), либо ацетата меди(II) в пиридине (*реакция Эглинтонна*):



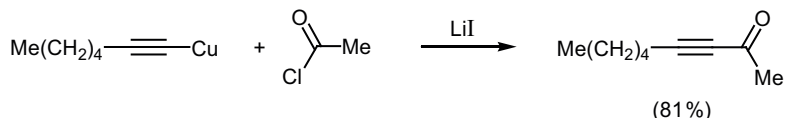
В обоих случаях реакция протекает через алкинильный свободный радикал, а в качестве окислителя ацетиленида выступает ион двухвалентной меди, причем в первом случае он образуется при окислении иона Cu(I) молекулярным кислородом:



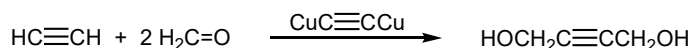
Для получения несимметричных диенов удобна реакция Каджо — Ходкевича — сочетание алкинильного производного меди(I) с алкинилгалогенидом; медьорганическое производное обычно генерируют *in situ* из терминального алкина и галогенида меди(I):



Реакции ацетиленидов меди с карбонильными соединениями в препаративных целях используется реже, нежели ацетиленидов лития или магния. Однако существенно более низкая активность ацетиленидов меди по отношению к карбонильной группе позволяет иногда применять их, наряду с кадмийорганическими соединениями, в синтезе кетонов из ацилгалогенидов:

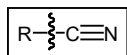


Реакции ацетиленидов меди с альдегидами и кетонами требуют достаточно жестких условий. Так, по методу Ренне бутин-1,4-диол синтезируют из ацетилена, формальдегида и ацетиленида меди (катализатор) при нагревании под давлением в автоклаве:

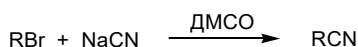


2.2.5. Реакции с участием цианидов

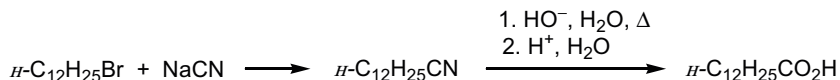
Синтез нитрилов
и их производных



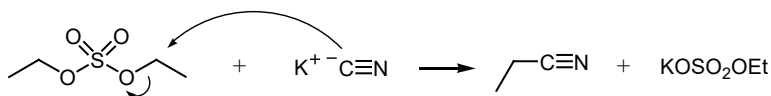
Цианиды ($\text{N}\equiv\text{C}-\text{M}^+$) металлов используются в органическом синтезе для получения нитрилов и гидроксинитрилов. Цианид-ион — анион синильной кислоты, источником которого являются цианиды щелочных металлов, служит стандартным нуклеофилом для получения нитрилов карбоновых кислот по реакции алкилирования: обмен галогена на циано-группу. Метод применим, в первую очередь, к первичным галогенпроизводным (с третичными доминирует отщепление галогеноводорода) и служит способом получения соответствующих нитрилов:



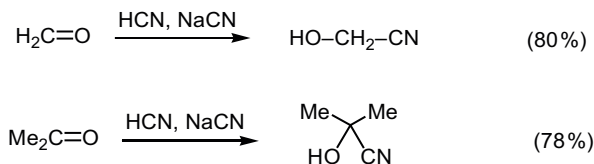
Так синтезируют нитрилы и кислоты с нечетным числом атомов углерода из нормальных алкилбромидов, получаемых из природных жирных кислот с четным числом атомов углерода, например *n*-тридекановую кислоту из 1-бромдекана:



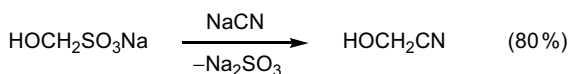
В синтезах нитрилов используются также диалкилсульфаты. Примером может служить получение пропонила из диэтилсульфата и цианида калия:



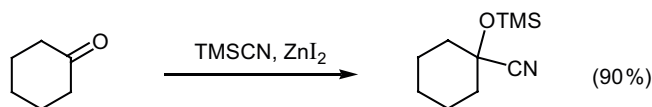
Альдегиды и наиболее активные кетоны реагируют с цианид-ионом в присутствии минеральной кислоты с образованием циангидринов (*циангидринный синтез*). Так из формальдегида может быть получен гидроксиацетонитрил, а из ацетона получается нитрил α -гидроксиизомасляной кислоты (ацетонциангидрин):



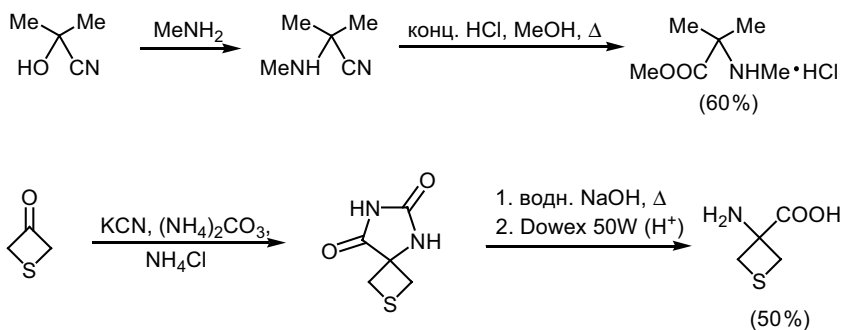
Эта обратимая реакция обычно осуществляется как взаимодействие карбонильного соединения с синильной кислотой, в присутствии каталитического количества цианида, вместо которого может быть использовано и другое основание. Альтернативные приемы, позволяющие избежать работы с синильной кислотой, — это обработка бисульфитного производного соответствующего карбонильного соединения цианидом щелочного металла или катализируемая K_2CO_3 обменная реакция карбонильного соединения с ацетонциангидрином:



Триметилсилиловые эфиры циангидринов могут быть получены из карбонильных соединений и триметилсилилцианида:



Циангидрины имеют широкое применение в синтезе. Помимо получения из них β -аминоспиртов (см. подразд. 2.3.1), они под действием аммиака или первичных аминов легко превращаются в α -аминонитрилы. Это превращение является не простым нуклеофильным замещением, а последовательностью реакций отщепления-присоединения у карбонильного атома углерода. Поэтому α -аминонитрилы могут быть также получены из соответствующих карбонильных соединений, гидрохлорида амина и цианида. Их последующий кислотный гидролиз (щелочной приводит к ретрораспаду) является способом получения рацемических α -аминокислот по *Штрекеру*. В случаях, когда этот прием не приводит к успеху, лучшие результаты могут быть достигнуты расщеплением соответствующего гидантоина, который синтезируют из карбонильного соединения по методу *Бухерера — Бергса* (многокомпонентная реакция, протекающая через промежуточное образование циангидрина):



α,β -Непредельные карбонильные соединения присоединяют цианид-ион по связи $\text{C}=\text{C}$, давая продукты 1,4-присоединения, именно вследствие обратимости образования циангидринов — продуктов 1,2-присоединения. Обычно используют цианиды щелочных металлов в спиртах, однако возможно применение и ацетонциангидрина в присутствии K_2CO_3 или, когда эти методы не приводят к успеху опасного комплекса $\text{Et}_3\text{Al} \cdot \text{HCN}$.

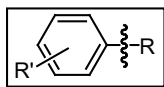
Применение цианид-иона в синтезе нитрилов ароматических кислот из солей арендиазония по реакции Зандмейера рассмотрено в следующем подразделе.

2.2.6. Конструктивные реакции аренов

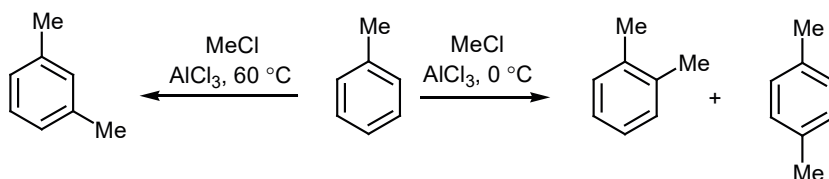
Эта область практической органической химии отличается широким спектром реакций, протекающих по разнообразным механизмам. Наряду с классическим электрофильным замещением водорода в ароматическом кольце, известны многочисленные примеры радикальных и нуклеофильных реакций, а также процессов, протекающих при катализе переходными металлами. Последние также характерны для алкенов и алкинов, а порой протекают совместно с их участием и будут рассмотрены в подразд. 2.2.9.

2.2.6.1. Алкилирование аренов по Фриделю — Крафтсу

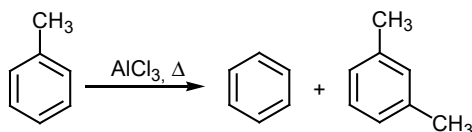
Синтез алкиларенов



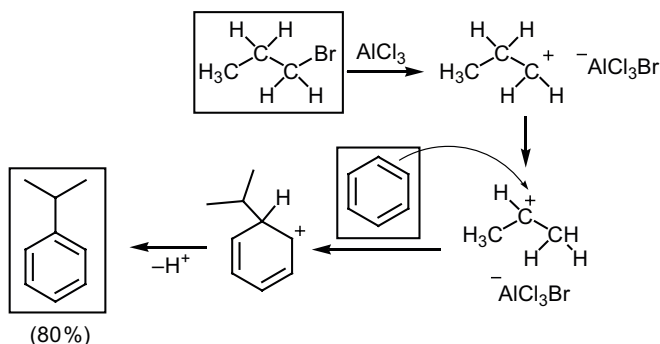
Эта классическая реакция, приводимая во всех учебниках органической химии, имеет довольно ограниченную область применения в синтезе, что связано с рядом неблагоприятных особенностей ее протекания. Во-первых, многие продукты алкилирования, особенно с небольшими по объему алкильными группами, более нуклеофильны и, соответственно, более активны по отношению к алкилирующему агенту, чем исходные арены, что приводит к образованию продуктов полиалкилирования. Во-вторых, реакция алкилирования обратима и при термодинамическом контроле правила ориентации могут не соблюдаться:



Кроме того, вследствие ее обратимости, возможно даже диспропорционирование с перераспределением алкильных групп:

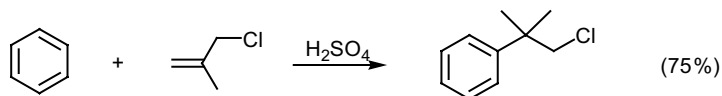
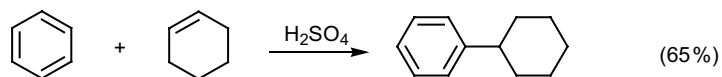
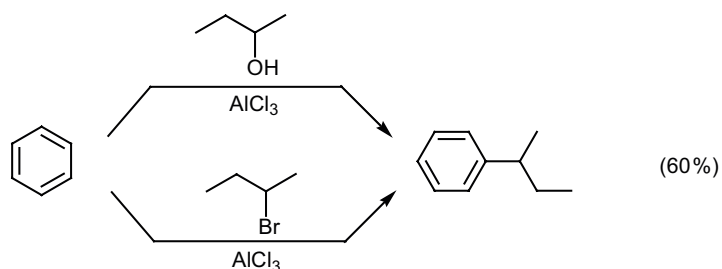


В-третьих, электрофилы в этих процессах часто представляют собой карбениевые ионы, склонные к перегруппировкам:

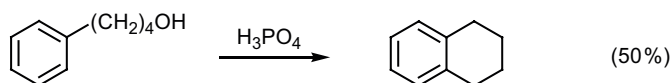


В-четвертых, участвующие в этих реакциях электрофилы малоактивны, так что наличие хотя бы одного π -акцепторного заместителя в молекуле арена обычно блокирует реакцию. Последнее утверждение, правда, относится практически

ко всем конструктивным электрофильным реакциям аренов (ацилирование, формилирование, гидроксильное алкилирование). Таким образом, наиболее удачным применением реакций алкилирования аренов оказывается синтез алкилбензолов с третичными и вторичными алкильными группами и некоторых их функциональных производных. В качестве алкилирующих агентов используют соединения, из которых могут быть генерированы карбениевые ионы: алкилгалогениды (реакционная способность увеличивается от иодидов к фторидам из-за облегчения комплексообразования с кислотой Льюиса), алкилтозилаты, спирты и алкены. Выбор катализатора для этих реакций зависит от применяемого алкилирующего агента: для алкилгалогенидов используют кислоты Льюиса (AlCl_3), для алкенов — минеральные кислоты, а при алкилировании спиртами используют оба метода:

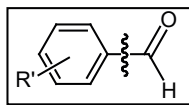


Внутримолекулярное алкилирование гладко дает шестичленные циклы, в то время как при замыкании более напряженных пятичленных циклов может преобладать элиминирование:



2.2.6.2. Формилирование аренов

Синтез
аренкарбальдегидов

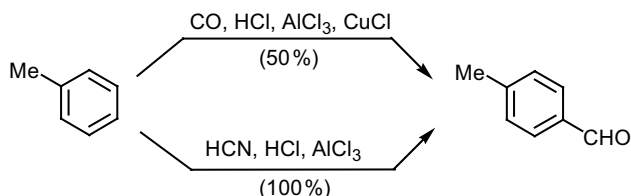


Методы введения формильной функции в ароматическое кольцо основаны на использовании различных электрофильных агентов, но гидролиз образующихся

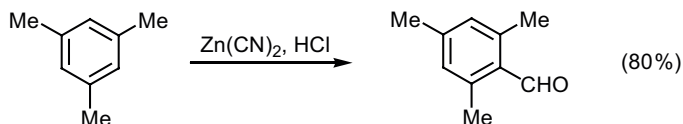
во всех этих реакциях интермедиатов приводит к аренам с группой $\text{HC}=\text{O}$.

Реакции формилирования и ацилирования аренов, в отличие от реакций алкилирования, необратимы. Кроме того, вводимая формильная (или ацильная) группа дезактивирует ядро, и реакция вследствие этого останавливается на стадии моноацильного производного. Наконец, здесь нет осложнений, связанных с изомеризацией углеродной цепи реагента. Поэтому они и получили существенно большее распространение.

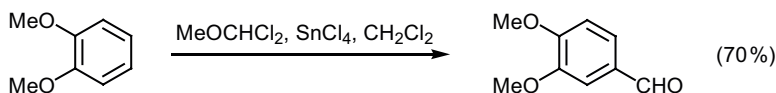
Известен большой набор электрофильных формилирующих агентов, различающихся по активности. Наиболее активен монооксид углерода (CO) в присутствии AlCl_3 — этот реагент представляет собой эквивалент нестабильного формилхлорида и способен формилировать даже хлорбензол (реакция Гаттермана — Коха). Однако этот метод связан с необходимостью работы с токсичным CO с использованием автоклава:



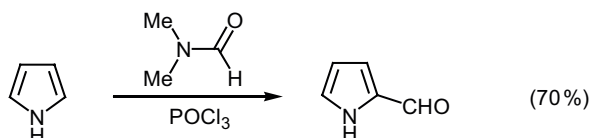
Метод Гаттермана, хоть и позволяет получать изображенный выше *p*-толуиловый альдегид с количественным выходом, но также подразумевает применение крайне токсичного реагента — синильной кислоты. При формилировании по модифицированному методу Гаттермана — Адамса используют $\text{Zn}(\text{CN})_2/\text{HCl}$ (часто в присутствии AlCl_3). Несмотря на то, что при этом формально избегают работы со свободной HCN , метод также считается достаточно опасным и поэтому непопулярным:



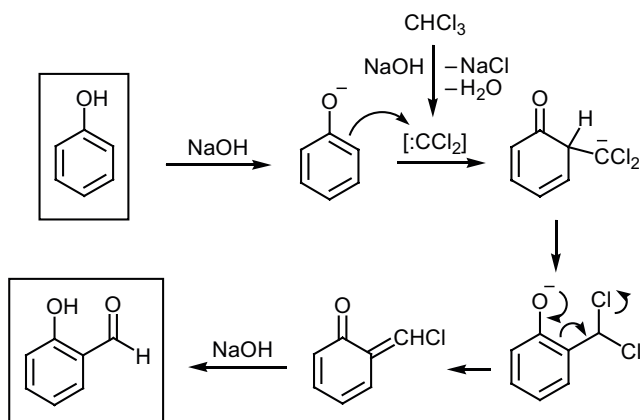
Заметно менее активен комплекс $\text{MeOCHCl}_2/\text{SnCl}_4$, пригодный для формилирования алкоксибензолов:



Гораздо более удобной альтернативой является формилирование по Вильсмайеру — Хааку комплексами $\text{HCONRR}'/\text{POCl}_3$ (обычно используют диметилформамид $\text{R}=\text{R}'=\text{Me}$, а для менее активных субстратов — более реакционно-способный *N*-метилформанилид $\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}'=\text{Ph}$):



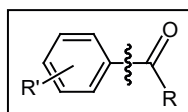
Наконец, в методе Раймера — Тимана для формилирования используют систему $\text{NaOH}/\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$. В этих условиях генерируется дихлоркарбен ($:\text{CCl}_2$), который и является формилирующим агентом. Ограничение метода заключается в том, что он успешно работает только для фенолов (а также пирролов), причем формилирование осуществляется исключительно в *орто*-положение фенольной системы



Еще раз отметим, что во многих случаях для получения альдегидов требуется заключительная стадия гидролиза интермедиата, которая обычно на схеме не приводится.

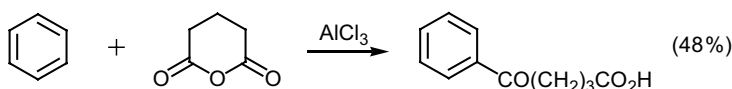
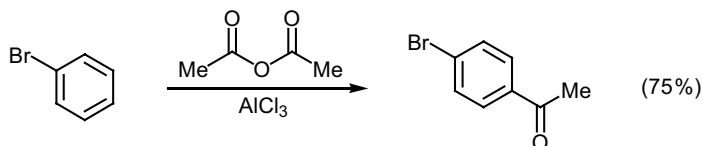
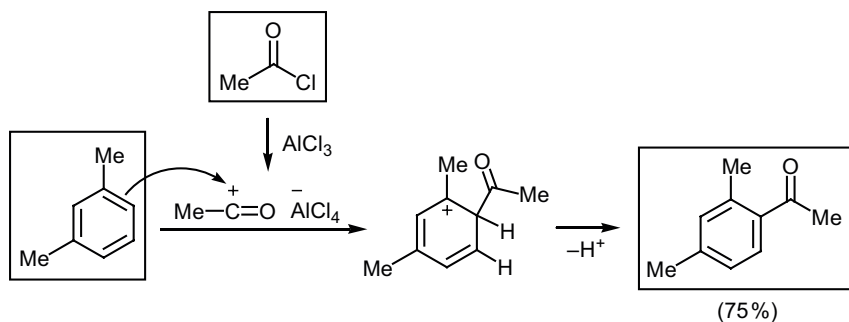
2.2.6.3. Ацилирование по Фриделю — Крафтсу и карбоксилирование аренов

Синтез арилкетонов

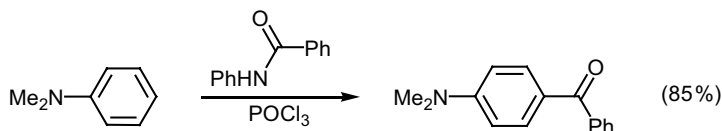
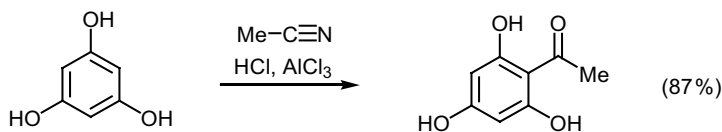


Ацилирование аренов по Фриделю — Крафтсу — это один из важнейших методов синтеза арилкетонов. В межмолекулярном варианте этой реакции наблюдается очень высокая *пара*-се-

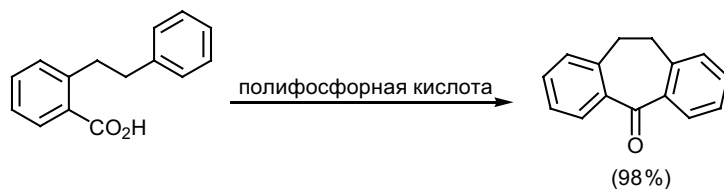
лективность (если *пара*-положение свободно). В качестве ацилирующих агентов с успехом используются хлорангидриды и ангидриды кислот, что позволяет ацилировать даже слабо дезактивированные арены, например арилгалогениды:



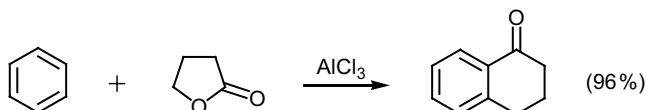
Из высокоактивных аренов кетоны могут быть также получены по методу, аналогичному методу Гаттермана, с заменой синильной кислоты (HCN) на нитрилы (*реакция Губена — Геша*), а также по методу Вильсмайера — Хаака с использованием вместо формамидов соответствующих карбоксамидов:



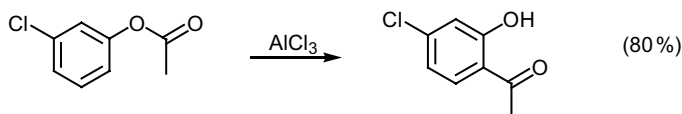
Во внутримолекулярном варианте ацилирования можно использовать даже свободные карбоновые кислоты. При этом возможно замыкание пяти-семичленных циклов с высокими выходами:



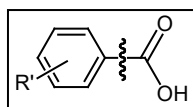
Реже в качестве ацилирующих агентов применяют сложные эфиры. Например, синтез α -тетралона, в котором за первой стадией ацилирования бензола γ -бутиролактоном следует внутримолекулярное алкилирование с замыканием цикла:



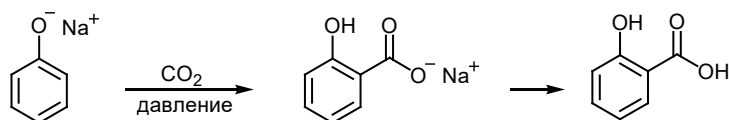
Перегруппировку ариловых эфиров карбоновых кислот под действием кислот Льюиса в *o*- и *n*-ацилфенолы, называемую *перегруппировкой Фриса*, также можно отнести к процессам ацилирования ароматических соединений сложными эфирами (она обычно протекает межмолекулярно). Эта реакция является наиболее удобным способом синтеза *o*-гидроксизамещенных арилкетонов:



Синтез
аренкарбоновых
кислот



По аналогии с реакцией ацилирования по Фриделю — Крафтсу для получения ароматических кислот следовало бы использовать в качестве ацилирующих агентов производные угольной кислоты. Однако хлорформиаты в условиях реакции Фриделя — Крафтса быстро декарбоксилируются, а с фосгеном выходы ожидаемых хлорангидридов неприемлемо малы. Сам диоксид углерода слишком слабый электрофил и реагирует только с крайне активными фенолят-ионами под давлением, поскольку эта реакция обратима. Подобное карбоксилирование фенолов по Кольте — Шмидту представляет скорее промышленный интерес:

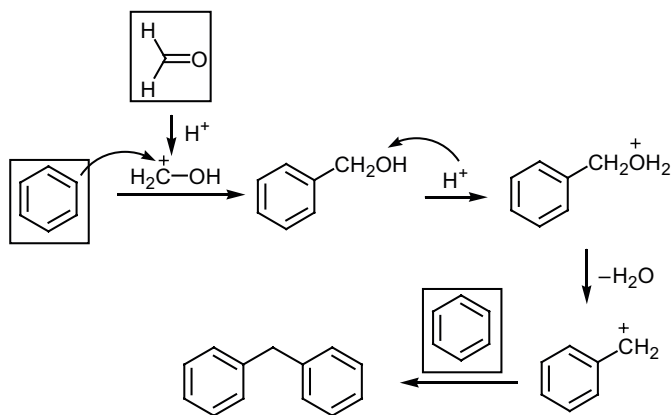


Известны редкие примеры применения других реагентов, однако обычно для синтеза ароматических кислот используют окисление ароматических кетонов или

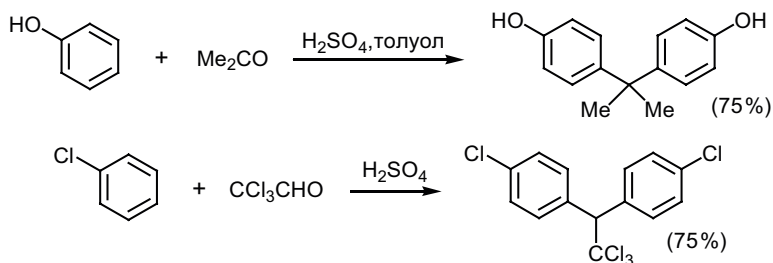
альдегидов, легко получаемых соответственно ацилированием и формилированием аренов.

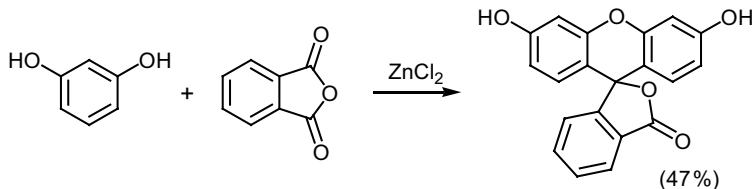
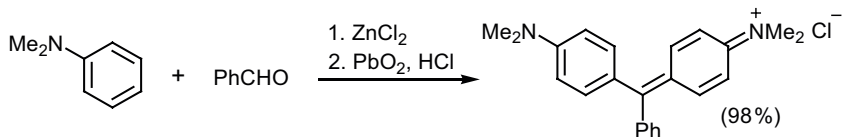
2.2.6.4. Гидроксиалкилирование, хлорметилирование аренов и родственные реакции

Протонированные альдегиды и кетоны, а также формальдегид часто и в непротонированной форме, являются электрофилами, способными гидроксиалкилировать ароматические соединения. Сам формальдегид легко реагирует с фенолями по *орто*- и *пара*-положениям цикла, давая обычно продукты замещения нескольких атомов водорода на гидроксиметиленовые группы (CH_2OH). Он также активен по отношению к бензолу, а в более жестких условиях способен взаимодействовать и с галогенаренами. Однако образующиеся в этих реакциях бензиловые спирты в присутствии кислотных катализаторов являются активными алкилирующими агентами, которые при взаимодействии с исходным соединением дают диарилметаны:



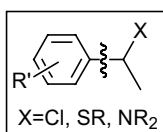
При конденсации с аренами других альдегидов, а также кетонов обычно тоже образуются продукты стехиометрии 1:2. Эти реакции представляют скорее промышленный интерес, что иллюстрируют представленные ниже примеры получения полупродукта для синтеза эпоксидных смол «дифенилолпропана», инсектицида ДДТ, красителей малахитового зеленого и флуоресцеина:



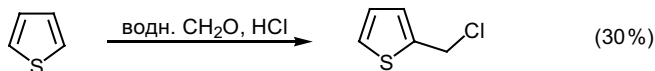
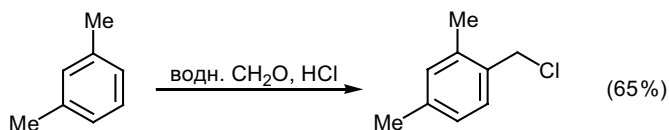


Примечательно, что в последней реакции (а также некоторых аналогичных превращениях) фталевый ангидрид неожиданно ведет себя как альдегид или кетон, а не как ацилирующий агент.

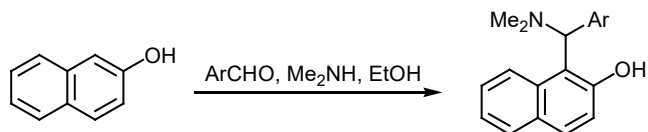
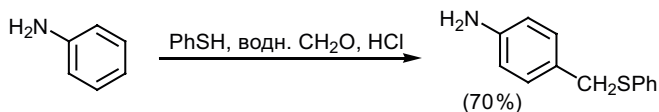
Синтез
арилметилхлоридов,
-сульфидов и -аминов



Практическое применение нашли реакции аренов с альдегидами, проводимые в присутствии различных гетероатомных нуклеофильных реагентов. Хотя эти реакции несколько отличаются друг от друга по деталям механизма, все они относятся к реакциям электрофильного замещения и приводят к соединениям с функциональной группой в α-положении к ароматическому циклу: хлоридам, сульфидам и аминам. Наибольшее распространение получили реакции с использованием формальдегида, хотя известны и примеры синтезов с другими альдегидами. Так, реакция аренов с формальдегидом при высоких концентрациях HCl приводит к продукту хлорметилирования ароматического кольца:

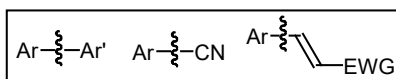


Аналогичная реакция в присутствии тиолов может служить методом получения арилсульфидов, а реакция, в которой в качестве нуклеофила выступает вторичный амин, представляет собой не что иное, как реакцию Манниха с ареном в роли СН-кислоты:



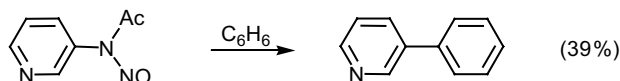
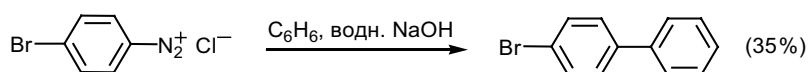
2.2.6.5. Конструктивные свободнорадикальные реакции аренов

Синтез диариллов,
арилцианидов
и родственных систем

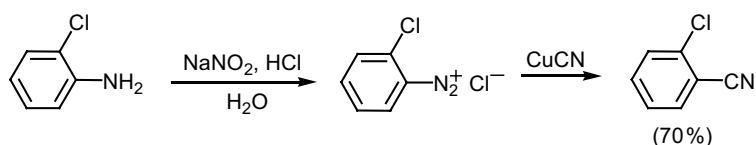


Конструктивные свободнорадикальные реакции аренов используются

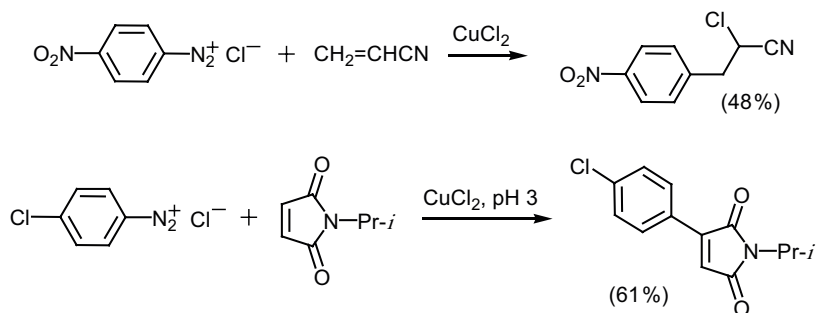
в синтетической практике реже. В отсутствие катализа переходными металлами арильные радикалы генерируют либо подщелачиванием водных растворов солей диазония, либо термическим разложением *N*-нитрозоацетанилидов — и в том, и в другом случае процесс протекает по довольно сложному механизму. Если при этом в системе присутствует другое ароматическое соединение, которое обычно берут в большом избытке, то последнее подвергается арилированию по Гомбергу — Бахману. Выходы биариллов обычно невысокие, другим недостатком метода является низкая позиционная селективность при арилировании замещенных аренов. Поэтому, как правило, в качестве субстрата для арилирования по Гомбергу — Бахману используют бензол, получая несимметричные биариллы с незамещенной фенильной группой:



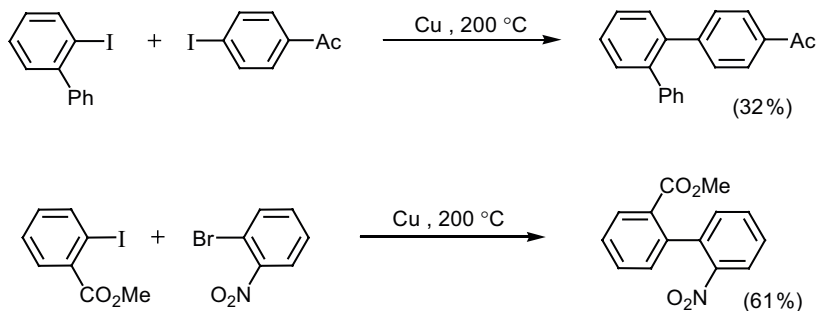
Генерирование арильных радикалов из солей арилдиазония в присутствии солей Cu(I) уже встречалось в реакции Зандмейера (см. подразд. 2.1.3.4). Если в этой реакции использовать CuCN, то образуются нитрилы ароматических кислот:



Арильные свободные радикалы, образующиеся из диазониевых солей, могут улавливаться некоторыми, как правило, электрофильными алкенами с образованием продуктов их арилирования. Это *арилирование по Меервейну*, катализируемое солями меди(II), может протекать как формальное присоединение арилгалогенида к двойной связи или сопровождаться элиминированием, давая в итоге продукт формального замещения водорода на арильный заместитель:

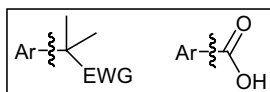


Уникальная роль меди в химии аренов может быть проиллюстрирована реакцией восстановительной димеризации арилгалогенидов по *Ульману*. Этот процесс, вероятно, включает образование медьорганических интермедиатов и может успешно протекать даже как кросс-сочетание двух галогенидов различного строения. Реакционная способность арилгалогенидов сильно падает в ряду: иодиды > бромиды >> хлориды. Обнаружено также, что наилучшие результаты получаются, если один из субстратов содержит нитрогруппу. Реакцию Ульмана обычно проводят при температуре 200 °С, используя в качестве реагента порошок меди (или «медную бронзу»):



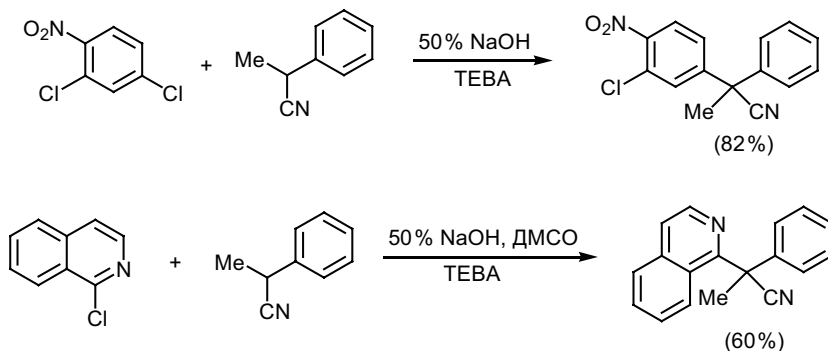
2.2.6.6. Конструктивные нуклеофильные реакции аренов

Синтез α-замещенных алкиларенов и аренкарбоновых кислот



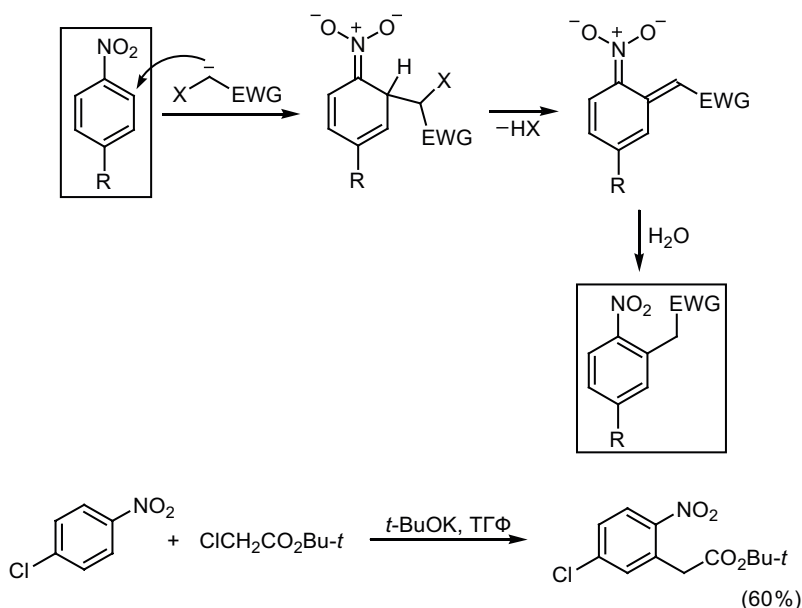
Нуклеофильные конструктивные реакции аренов возможны для тех субстратов,

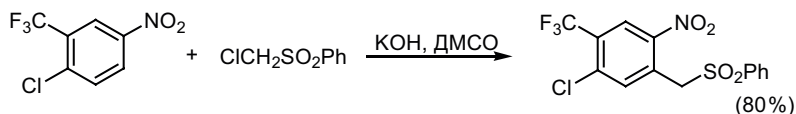
которые способны к нуклеофильному замещению через комплексы *Мейзенгеймера* (см. подразд. 2.1.3.1В). В качестве нуклеофилов при этом выступают стабилизированные карбанионы, например производные бензилцианида:



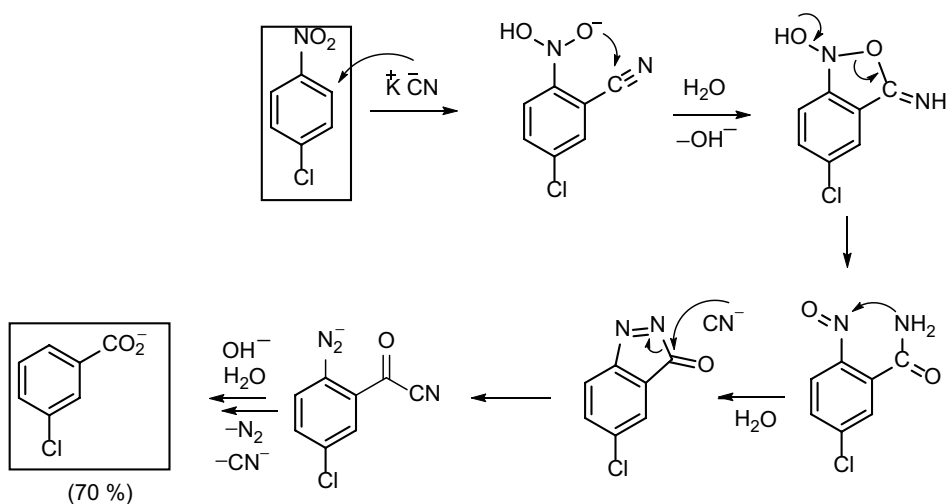
Активирующей группой в подобных реакциях нуклеофильного замещения часто служит нитрогруппа, причем в некоторых случаях она сама может выступать как уходящая.

Особым образом протекают реакции, в которых нуклеофилом является карбанион с уходящей группой в α -положении. При этом формально происходит ее замещение арильным фрагментом через *орто*-положение относительно нитрогруппы (*викариозное нуклеофильное замещение*). Полезно запомнить, что викариозное нуклеофильное замещение представляет собой как бы зеркальное отражение реакции Фриделя — Крафта с обращенной полярностью реагентов:



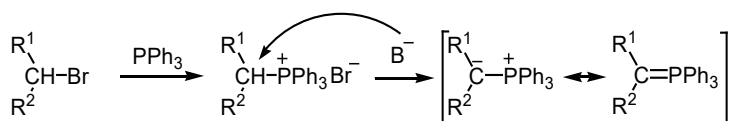


Реакция нуклеофильного замещения водорода под действием C-нуклеофила может порой протекать еще более сложным образом, как, например, реакция *Рихтера* — превращение *пара*-замещенных нитробензолов в *мета*-замещенные бензойные кислоты под действием цианида калия в спирте. Упрощенная схема этого необычного превращения:

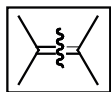


2.2.7. Реакции с участием илидов фосфора и серы

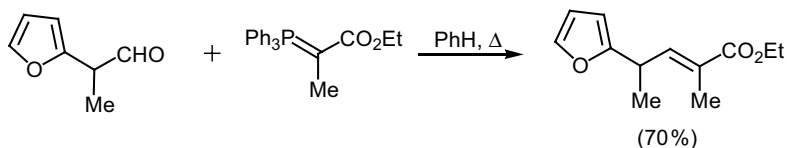
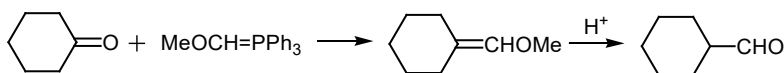
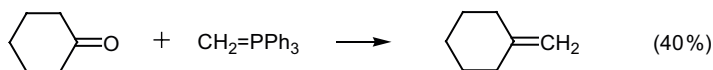
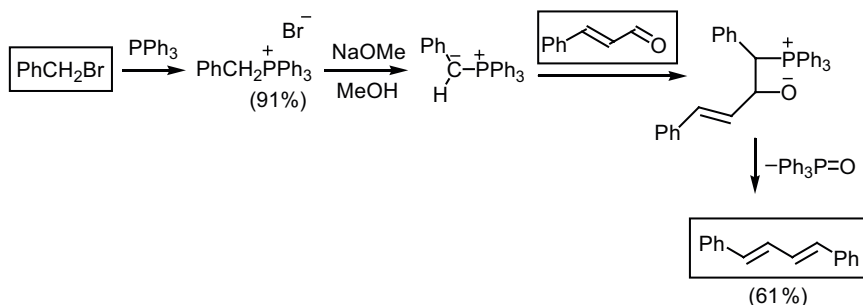
Огромное значение в синтезе имеют конструктивные реакции карбонильных соединений с илидами фосфора и серы. Илидами фосфора (изображаются биполярной резонансной структурой) или фосфоранами (изображаются алкилиден-фосфановой резонансной структурой) называют соединения, в которых делокализация отрицательного заряда углерода осуществляется с участием *d*-орбиталей соседнего положительно заряженного атома фосфора. Эти реагенты обычно генерируют *in situ*, обрабатывая сильными основаниями (BuLi, PhLi, гидриды, амиды, алкоголяты и гидроксиды щелочных металлов) алкилтрифенилфосфониевые соли, которые, в свою очередь, получают кватернизацией трифенилфосфина галогеналканами:



Синтез алкенов и
 α,β -непредельных
карбонильных соединений



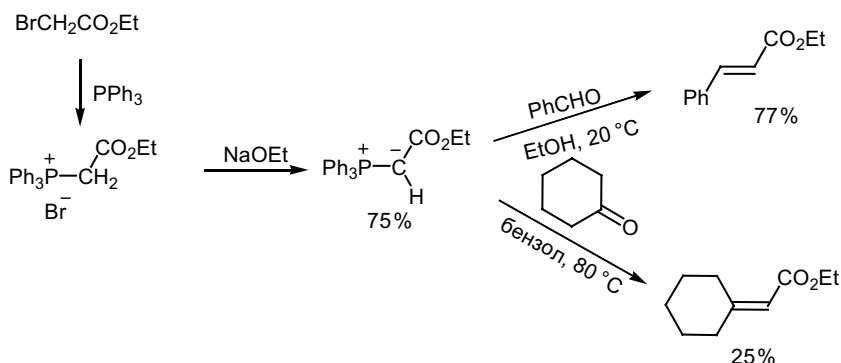
Реакция илидов фосфора с альдегидами и кетонами, является важным методом синтеза алкенов (*реакция Виттига*). Процесс протекает через обратимое образование бетаинового интермедиата и далее через циклический оксафосфетановый интермедиат с последующим отщеплением трифенилфосфиноксида и образованием связи C=C. Хотя очевидной термодинамической движущей силой реакции является образование прочной связи P=O, надо понимать, что ключевой момент, обеспечивающий протекание процесса в целом, — возможность образования оксафосфетана (λ^5 -фосфорана) как короткоживущего интермедиата:



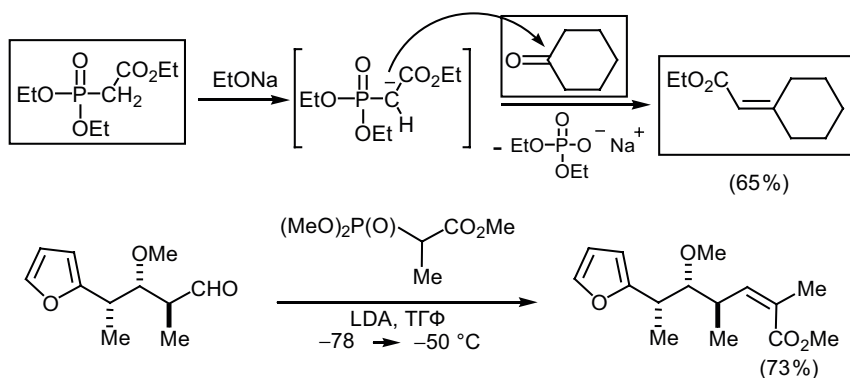
Несомненным достоинством этого метода синтеза алкенов является разнообразие и доступность исходных соединений: галогеналканов, альдегидов и кетонов. Однако реакция часто сопровождается образованием смесей (*E*)- и (*Z*)-изомерных алкенов, хотя подбором реакционных условий (природы основания, температуры и пр.) порой удастся заметно повысить селективность олефинирования карбонильного соединения. При этом общая тенденция такова, что чем активнее илид, тем более вероятно образование (*Z*)-алкена (кинетический кон-

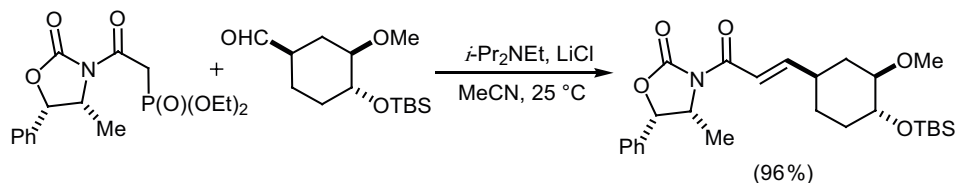
троль). И наоборот, наличие в молекуле илида акцепторных групп способствует получению (*E*)-алкена (термодинамический контроль).

Илиды фосфора, содержащие π -акцепторный заместитель, более стабильны и часто могут быть выделены, а синтезы с их участием не требуют использования таких сильных оснований, как бутиллитий или амид натрия. Как уже подчеркивалось, в этих реакциях предпочтительно образуются (*E*)-алкены. С другой стороны, являясь более слабыми нуклеофилами, они порой с трудом реагируют с низкоэлектрофильными карбонильными группами:

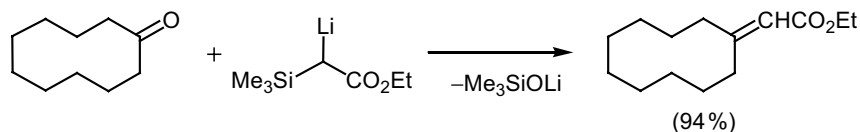


В модифицированном варианте этого метода вместо фосфониевых солей применяют диалкилфосфонаты (реакция Хорнера — Уодсворта — Эммонса). В качестве *C*-нуклеофила в этом случае выступает не илид, а резонансно-стабилизированный карбанион, который генерируют обработкой фосфонатов (обычно фосфоноацетатов и их гомологов) основанием. При синтезе алкенов с такими заместителями, как алкоксикарбонильная группа, этот метод имеет очевидное преимущество перед реакцией Виттига, поскольку, во-первых, дает более высокие выходы продукта (карбанион является более сильным нуклеофилом, чем аналогичный илид фосфора), а во-вторых, позволяет избежать зачастую трудоемкой очистки продукта от трифенилфосфиноксида (побочно образующиеся в реакции Хорнера — Уодсворта — Эммонса фосфаты легко отмываются водой):

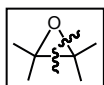




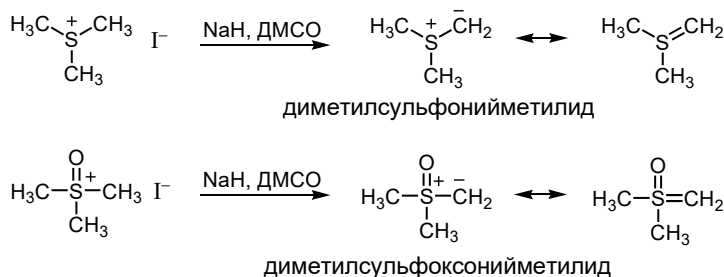
Наконец, вместо фосфорильной группы для β -элиминирования (и стабилизации карбанионного центра) с образованием связи $C=C$ может быть использован силильный заместитель. Этот своеобразный кремниевый вариант реакции Виттига называется *реакцией Петерсона*; в этом случае движущей силой является формирование связи $Si-O$:



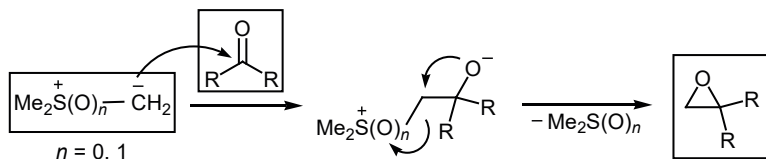
Синтез оксиранов

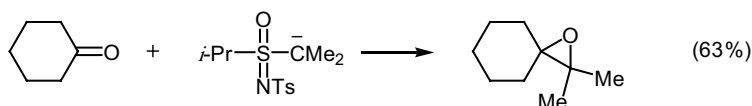
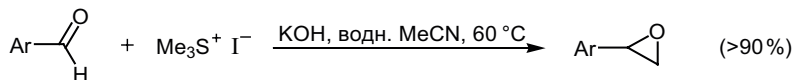
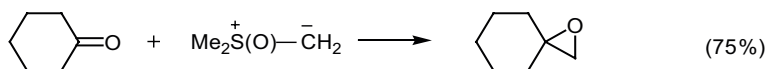


Сульфониевые и сульфоксониевые илиды серы представляют собой соединения, в которых карбанионный центр стабилизирован положительно заряженным атомом серы. Самые распространенные представители — диметилсульфонийметирид и диметилсульфоксонийметирид (*илид Кори*):

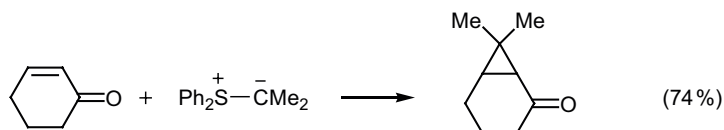
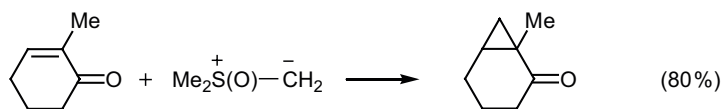
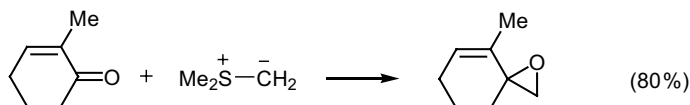


Устойчивость этих реагентов возрастает по мере увеличения формальной степени окисления атома серы, и реагируют они с карбонильными соединениями иначе, чем илиды фосфора. По сути дела, они представляют собой карбеноиды, формально реагирующие со связью $C=O$ по схеме (2+1)-циклоприсоединения с образованием оксиранов:



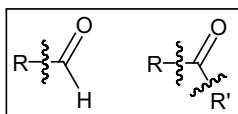


Так ведут себя простые альдегиды и кетоны. Однако для α,β -непредельных карбонильных соединений ситуация меняется драматическим образом: лишь наиболее активные илиды типа диметилсульфонийметилида реагируют с образованием оксиранов, в то время как менее активные представители циклопропазируют связь $\text{C}=\text{C}$:



2.2.8. Реакции с участием карбанионов, стабилизированных серой

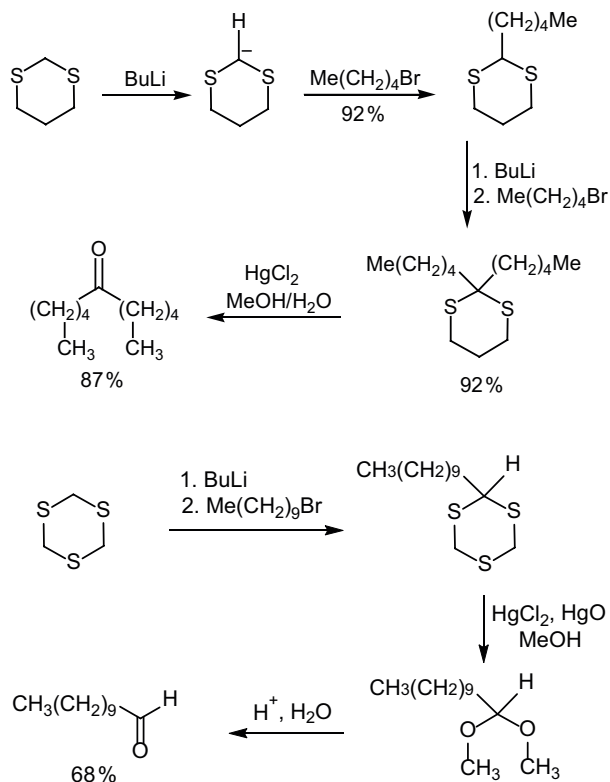
Синтез альдегидов
и кетонов



Для наращивания углеродного скелета молекулы также применяются карбанионы, стабилизированные двухвалентной серой, на основе 1,3-дитиана, 1,3,5-трיתיана и их 2-алкильных про-

изводных. Эти соединения можно рассматривать как альдегиды, в которых на карбонильную группу поставлена дитиановая защита. Их депротонирование, на-

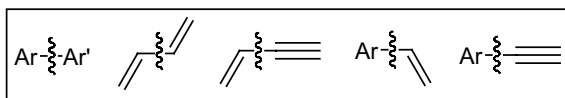
пример бутиллитием, дает карбанионы, которые могут быть легко и селективно проалкилированы алкилгалогенидами:



Заключительной стадией синтеза альдегидов и кетонов является гидролиз дитианового (или тритианового) производного в присутствии солей ртути. Важно заметить, что более доступные 1,3-дитиоланы совершенно непригодны для данной синтетической последовательности из-за быстрой фрагментации соответствующих карбанионов на дитиокарбоксилат-анионы и алкены.

2.2.9. Конструктивные каталитические реакции кросс-сочетания

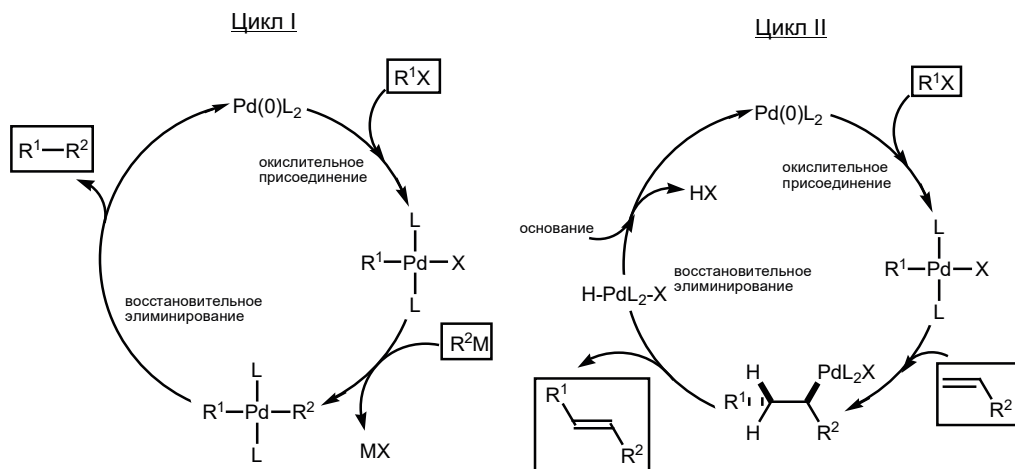
Синтез диариллов, диенов, енинов, арилэтиленов и арилацетиленов



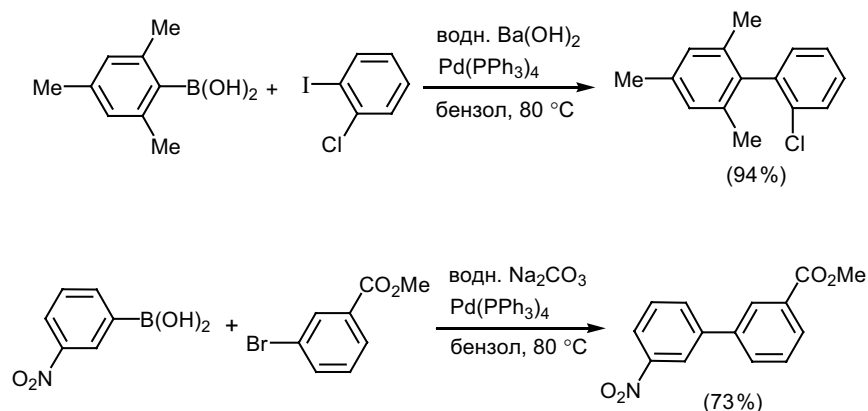
В этот подраздел включены некоторые конструктивные реакции, в которых образование новой C-C связи происходит особым образом в комплексе переходного металла. Отдельные примеры такого типа процессов с участием металлоор-

ганических соединений представлены в предыдущем подразделе, а ниже будут рассмотрены синтезы, для которых не требуется наличия нуклеофильного компонента с высоко поляризованной связью углерод—металл: новая углерод-углеродная связь здесь образуется в результате разрыва низко поляризованных связей C–B, C–H, C–Si. К наиболее часто используемым в синтетической практике реакциям такого типа относятся Pd-катализируемые реакции кросс-сочетания алкенов, алкинов, боранов, боратов и силанов с органическими галогенидами и сульфонатами.

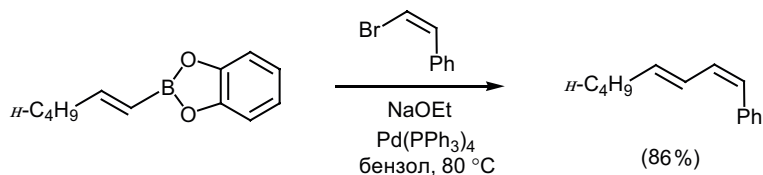
В отличие от ионных реакций, на начальной стадии этих процессов происходит координация реагентов с палладием, а затем в координационной сфере металла — связывание (сочетание) углеродных фрагментов. Простейший каталитический цикл включает несколько стадий: окислительное (по отношению к металлу) присоединение органического галогенида R^1-X или родственного электрофила к координационно-ненасыщенному 14-электронному комплексу $Pd(0)L_2$ (L — слабодонорные, как правило, фосфиновые лиганды) с образованием более реакционно-способного комплекса $R^1Pd(II)L_2X$. Далее, в зависимости от природы второго реагента, образовавшийся комплекс может подвергаться либо обмену лигандами, т. е. замене X на R^2 (если участвует реагент типа R^2BR_2 или R^2SiR_3 , алкины в присутствии солей меди и т. п.), как представлено в каталитическом цикле I, либо претерпевать *син*-присоединение с разрывом связи R^1-Pd к двойной связи реагента (внутрисферное внедрение алкена в комплексе), как представлено в цикле II. Завершается реакция восстановительным элиминированием из палладиевого комплекса углеводорода и регенерацией катализатора. Каталитически активный комплекс $Pd(0)L_2$ обычно генерируется *in situ* из комплексов $Pd(0)L_4$, например $Pd(PPh_3)_4$, либо из комплексов палладия(II) таких, например, как $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ или $Pd(OAc)_2$. Последние восстанавливаются в начале реакции триарилфосфином до комплекса палладия(0), что может приводить к возникновению индукционного периода реакции:

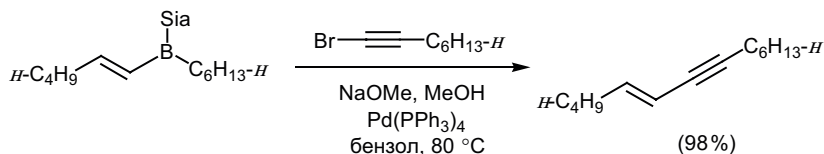


Катализируемое фосфиновыми комплексами палладия(0) кросс-сочетание борорганических соединений с органическими галогенидами и родственными электрофилами в присутствии оснований ($\text{Ba}(\text{OH})_2$, NaOH , K_2CO_3 , NaHCO_3 , Et_3N) является одним из широко используемых методов сборки углеродного скелета из ароматических и непредельных фрагментов (*реакция Сузуки* или *Сузуки — Мияуры*). Коммерческая доступность многих арилбороновых кислот (которые могут быть синтезированы из триалкилборатов и реактивов Гриньяра или литий-органических соединений) сделала эту реакцию одним из наиболее удобных и эффективных методов «сшивки» ароматических фрагментов (арил-арил сочетание): синтез замещенных бифенилов из арилбороновых кислот (или их эфиров) и арилоидов или арилбромидов, как правило, реализуется с высокими выходами и с сохранением широкого круга функциональных групп:

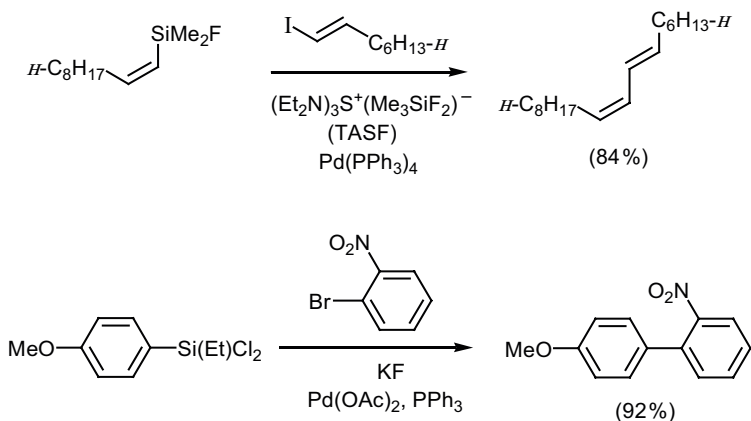


Для синтеза сопряженных диенов и енинов (алкенил-алкенил и алкенил-алкинил сочетание) по Сузуки используют 1-алкенилборные эфиры, например 1-алкенилзамещенные катехолбораны [получают из терминальных ацетиленов и катехолборана (1,3,2-бензодиоксаборола)] или 1-алкенилбораны, например 1-алкенилдисамилборан (получают гидроборированием терминального ацетилена дисамилбораном). Реакция протекает стерео- и региоселективно, однако для получения высоких выходов продуктов в этом случае необходимо использовать достаточно сильные основания типа алколюлятов или гидроксидов щелочных металлов:

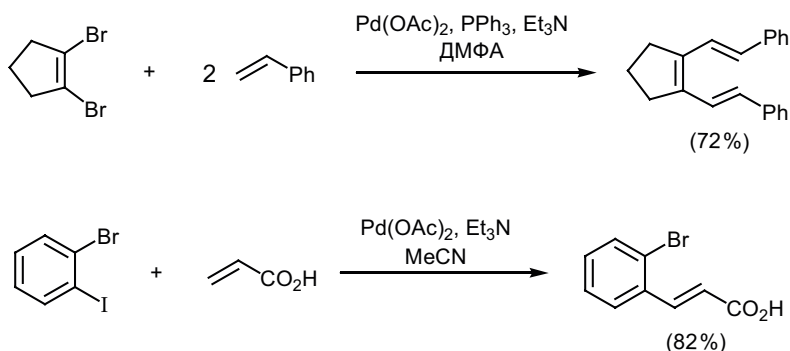




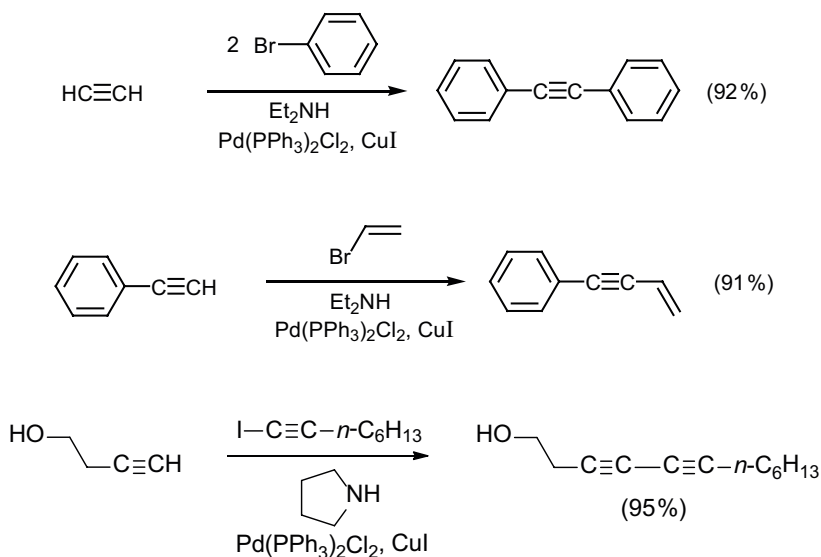
Другим типом алкенилирующих и арилирующих реагентов в условиях Pd(0)-катализа являются кремнийорганические соединения (*реакция Хиямы*). Для увеличения выходов продуктов сочетания эти реакции, как правило, проводят в присутствии реагентов, активирующих связь C–Si, например фторидов, реже — гидроксидов:



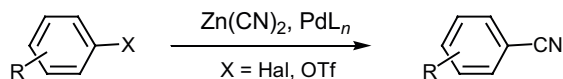
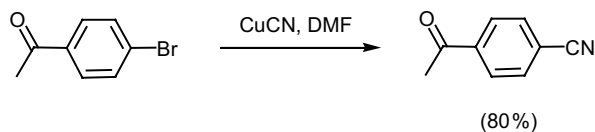
Алкенилирование органических галогенидов и сульфонов (алкенил-арил, алкенил-алкенил и алкенил-алкил сочетания) можно проводить не только с помощью различных непредельных элементарорганических соединений, но и самими олефинами в условиях катализа комплексами Pd(0) (*реакция Хека*). Наиболее широко эта реакция используется для синтеза алкенил- и арилзамещенных алкенов. Для связывания выделяющейся кислоты процесс проводят в присутствии основания (триэтиламин, соли угольной или уксусной кислот):



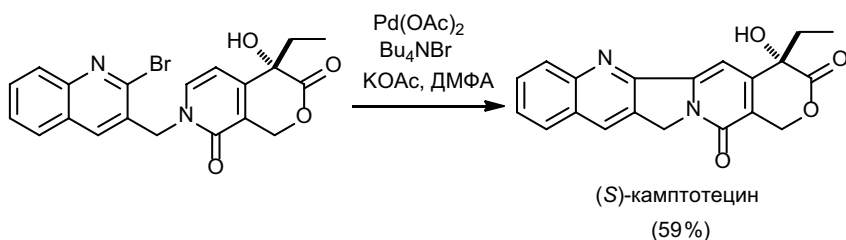
В качестве альтернативы реакции Кастро — Стефенса (алкинил-арил сочетание ацетиленидов меди с арилгалогенидами) существует метод палладий(0)-катализируемого алкинилирования галогенидов терминальными ацетиленами (*реакция Соногаширы*). Эта реакция протекает в мягких условиях и носит более общий характер: высокие выходы продуктов сочетания ацетиленов наблюдаются как с арил-, так и алкенил- и алкинилгалогенидами:



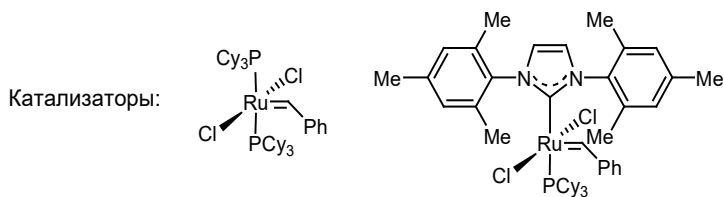
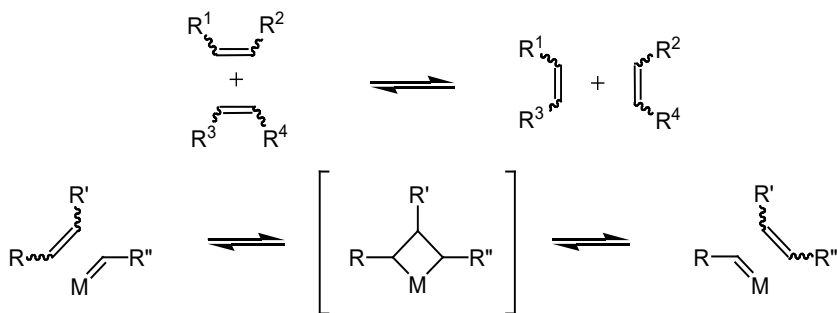
Введение циано-группы в ароматическое ядро синтетически очень важно, поскольку открывает короткий путь к производным кислот ароматического и гетероароматического ряда. Давно известный прием состоит в использовании реакции *Зандмейера* с участием CuCN . Позднее было найдено, что этот реагент способен превращать в нитрилы и (гет)арилгалогениды (обычно бромиды или иодиды) при длительном нагревании до 120–150 °С в ДМФ или других похожих растворителях. Некоторая трудность выполнения этой реакции состоит в том, что нитрилы при этом образуют прочные комплексы с Cu(I) , для разрушения которых холодную реакцию смесь выливают в водный раствор аммиака или этилендиамина и перемешивают на воздухе до полного окисления меди в водорастворимый аммино-комплекс Cu(II) . Наконец, весьма эффективным является способ цианирования аренов с использованием Zn(CN)_2 и комплексов палладия, где состав палладиевого «коктейля» и условия реакции могут быть довольно разнообразными. В каком-то смысле это превращение напоминает *реакцию Негииши*:



Представленные выше каталитические методы построения углеродного остова особенно эффективны при создании сложных полициклических систем, которые входят в состав многих природных соединений и лекарственных средств. Ниже представлен пример использования внутримолекулярной реакции Хека для синтеза алкалоида камптотецина:



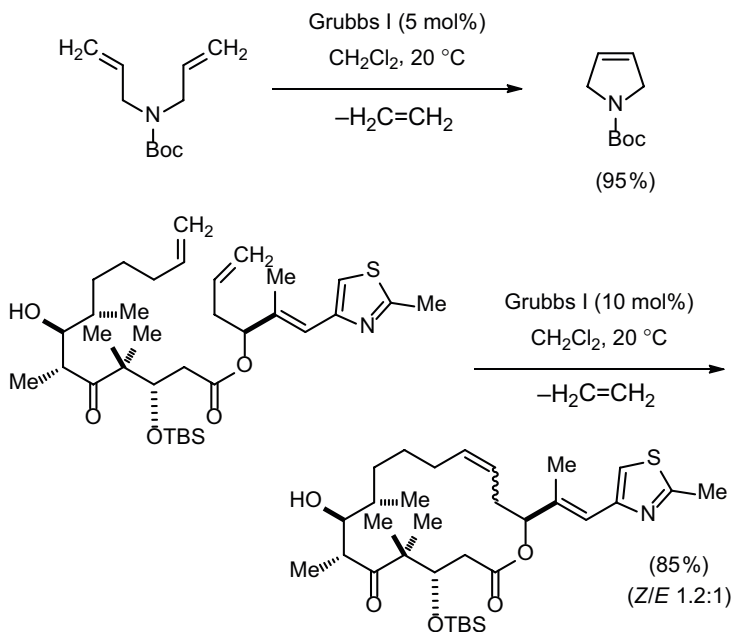
В заключение раздела — об одном важном методе синтеза алкенов, *реакции метатезиса* (от греч. *μετάθεσις* — перемена мест). Метатезис алкенов описывается следующей общей схемой:



Эта немислимая с точки зрения обычных представлений о механизмах органических превращений реакция требует металлокомплексного катализа.

Считается установленным показанный на схеме механизм метатезиса с участием карбеновых комплексов переходных металлов. Последние могут генерироваться *in situ*, например, в системе $WCl_6/BuLi$, однако стабильные комплексы, полученные целенаправленно как объекты молекулярного дизайна, проявляют наивысшую каталитическую активность. На схеме представлены два наиболее распространенных рутениевых катализатора Граббса и Граббса — Ховейды первого и второго поколения.

Поскольку метатезис обратим, успех его синтетического использования, в первую очередь, зависит от возможностей управления равновесием, что обычно достигается правильным выбором исходных алкенов. В частности, если реагируют два алкена с концевыми двойными связями, то одним из продуктов оказывается этилен, который удаляется из реакционной смеси, сдвигая равновесие в сторону продукта. Ключевую роль играет также то обстоятельство, что скорость реакции резко падает по мере увеличения числа заместителей при связи $C=C$, что блокирует вторичные процессы. Реакция особенно эффективна во внутримолекулярном варианте с использованием диенов, причем даже в тех случаях, когда происходит образование больших циклов (так называемый метатезис с циклизацией, *Ring-Closing Metathesis, RCM*):



Нетрудно представить себе, что если в процессе метатезиса участвует циклоалкен (без второго партнера), то неизбежно происходит расширение цикла, что приводит в конце концов к довольно необычному полимеру с сохранением связей $C=C$. Подобным образом полимеризуется, например, норборнен — хронологически это превращение было первым обнаруженным примером метатезиса алкенов.

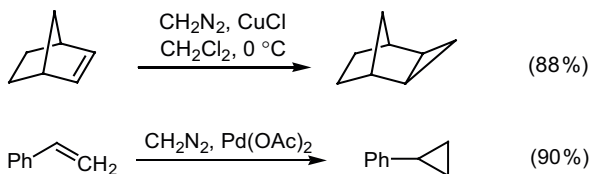
2.2.10. Перициклические реакции. Реакции циклоприсоединения

Реакции циклоприсоединения — это тип перициклических превращений, приводящих к формированию цикла путем согласованного образования двух σ -связей. Эти реакции классифицируются как $(m+n)$ -циклоприсоединение, где m и n — число атомов, поставляемое каждым из компонентов; таким образом, $m+n$ — размер образующегося цикла. К реакциям с $n = 1$ применяется специальный термин «хелетропные реакции». Известно много различных реакций циклоприсоединения, многие из которых являются обратимыми, и если они протекают по согласованному механизму, то подчиняются *правилам Вудворда — Хоффмана*. В разрешенных термических процессах число электронов, участвующих в реакции, равно $4n+2$ (где $n = 0, 1, 2 \dots$), а в фотохимических — $4n$ (топология Хюккеля переходного состояния; при редко встречающейся топологии Мебиуса правила обращаются).

2.2.10.1. (2+1)-Циклоприсоединение

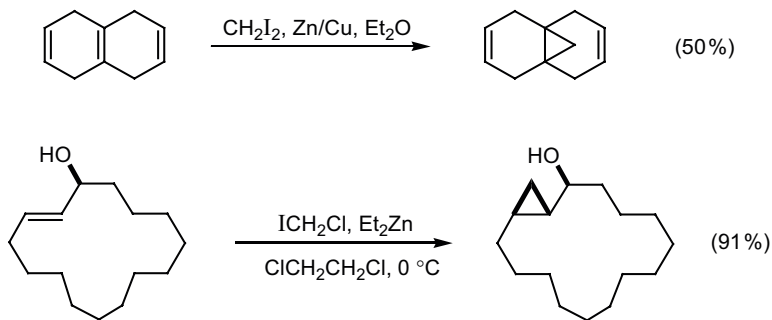
Из хелетропных процессов известны реакции (2+1)- и (4+1)-циклоприсоединения, причем последний тип ограничен, в основном, взаимодействием SO_2 с бутадиенами, что, строго говоря, не относится к конструктивным процессам. Оба типа термических превращений разрешены по симметрии, только в первом случае одноатомный компонент поставляет вакантную орбиталь, а во втором — неподеленную электронную пару.

Конструктивные реакции (2+1)-циклоприсоединения синтетически крайне важны, поскольку представляют собой один из эффективных способов получения циклопропанов и циклопропенов. В качестве двухатомного компонента в этих реакциях, как правило, выступает алкен или алкин, а одноатомным компонентом является либо свободный карбен — нестабильный интермедиат с секстетным атомом углерода ($:\text{CR}^1\text{R}^2$), либо α -галогенметаллированные соединения, называемые карбеноидами, т.е. карбеноподобными, поскольку, не являясь карбенами, они во многих реакциях служат их синтетическими эквивалентами. Что касается карбеновых реакций, то согласованные процессы (2+1)-циклоприсоединения могут протекать лишь с синглетными карбенами, участие которых зачастую очень непросто доказывать, поскольку большинство методов генерирования этих частиц может формально приводить и к карбеноидам, поэтому выявление истинного механизма реакции требует использования специальных приемов. Так, известно много примеров формального присоединения незамещенного метилена ($:\text{CH}_2$), но ни в одном из них не участвует свободный синглетный карбен. Иллюстрацией этому служит классический реагент циклопропанирования алкенов — диазометан $\text{CH}_2=\text{N}^+=\text{N}^-$ в присутствии катализатора на основе переходного металла (чаще всего используют соли меди или палладия $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ или $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$):



В отсутствие катализатора диазометан обычно реагирует по типу (3+2)-циклоприсоединения (см. ниже), а при фотолизе дает триплетный метилен, реагирующий по радикальному механизму. Недостатками реагента являются его высокая токсичность и взрывоопасность, особенно тогда, когда приемлемые результаты достигаются при использовании именно газообразного диазометана, а не его растворов.

Альтернативой диазометану при циклопропанировании алкенов является *ре-агент Симмонса — Смита*, хотя в настоящее время лучше говорить о семействе реагентов родственной природы. Первоначально для этой цели использовался комплекс состава ICH_2ZnI , генерируемый из диiodметана и цинк-медной пары в эфирных растворителях. Однако впоследствии было найдено, что вместо цинк-медной пары лучшие выходы циклопропанов часто дают цинк-серебряная пара или даже металлоорганические реагенты типа Et_2Zn или Me_3Al , позволяющие проводить реакцию в гомогенных условиях и менее полярных растворителях. Вместо диiodметана иногда лучше использовать иодхлор- или бромидметан:

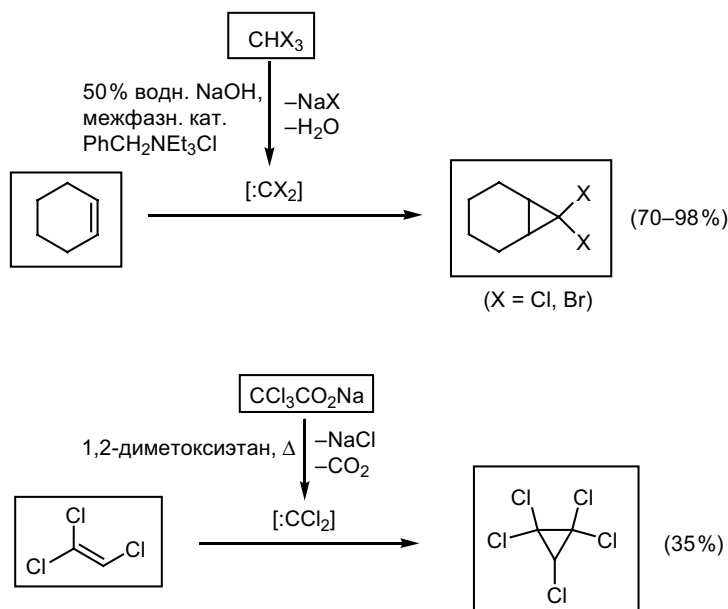


Напомним еще, что для циклопропанирования α,β -непредельных карбонильных соединений или получения оксиранов можно с успехом использовать илиды серы, которые также, формально, реагируют по схеме (2+1)-циклоприсоединения (см. подразд. 2.2.7).

Согласованные реакции с участием свободных замещенных карбенов также используются в синтезе циклопропанов. Широкое распространение получили галогенкарбены и, в особенности, дигалогенкарбены, которые генерируют различными методами: α -элиминированием галогеноводорода в галоформах в присутствии основания, декарбоксилированием солей тригалогенуксусной кислоты и др. Среди многочисленных модификаций этих методов особенно эффективны-

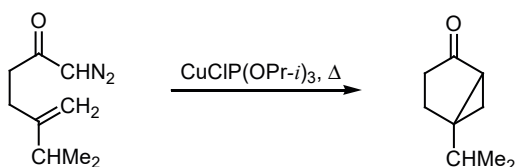
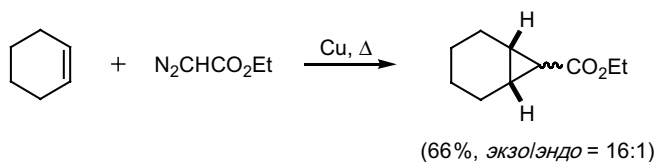
ми оказались те, которые реализуются в условиях так называемого *межфазного катализа*. Это особая техника проведения органических реакций, успешно используемая для очень широкого круга синтезов, как в лаборатории, так и в промышленности.

Задача межфазного катализа заключается в том, чтобы субстрат, находящийся в органической фазе, заставить взаимодействовать с реагентом, который находится в другой фазе — жидкой или твердой. Реакция осуществляется при помощи агента-переносчика, который называют *межфазным катализатором*, или *катализатором фазового переноса* (*Phase Transfer Catalyst, PTC*), способным экстрагировать в органическую фазу неорганические или органические ионы-реагенты в виде ионных пар. Применительно к представленной ниже реакции дигалогенциклопропанирования циклогексена субстратом (он же является здесь и органической фазой) является галоформ (CHCl_3 или CHBr_3), реагентом — гидроксид-ион (HO^-), а межфазным катализатором — бензилтриэтиламмонийхлорид (TEBA). Последний образует на границе фаз липофильную ионную пару $(\text{PhCH}_2\text{N}^+\text{Et}_3)(\text{OH})^-$, которая и осуществляет в органической фазе дегидрогалогенирование галоформа до дигалогенкарбена. Во втором примере дихлоркарбен генерируют термическим декарбоксилированием трихлорацетата натрия в диметоксиэтаноле (глиме). Однако если в смесь добавить межфазный катализатор, то эта реакция успешно протекает и при более низкой температуре, например в кипящем хлороформе:

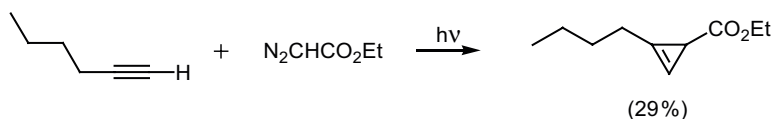


В качестве источников карбенов и карбеноидов также получили распространение легко доступные α -дiazоэфиры $\text{N}_2\text{C(R)CO}_2\text{R}'$ и некоторые α -diazокетоны.

Эти соединения склонны к термokatалитическому разложению в присутствии соединений меди [от медной бронзы или медного купороса до растворимых комплексов вида $\text{CuClP}(\text{OR})_3$] или родия $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ с образованием реакционно-способных металлокарбеноидов. Проведение этой реакции в присутствии алкена или алкина позволяет получать с хорошими выходами функционально замещенные циклопропаны и циклопропены:



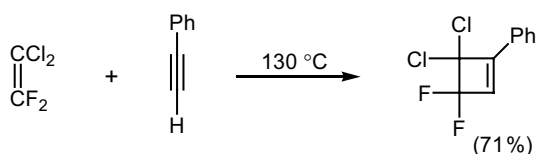
Альтернативой этому методу является фотолиз соответствующих diazoсоединений, протекающий через образование свободных карбенов,

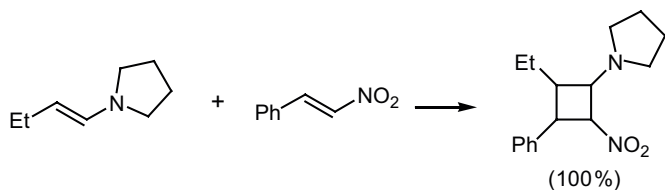


2.2.10.2. (2+2)-Циклоприсоединение

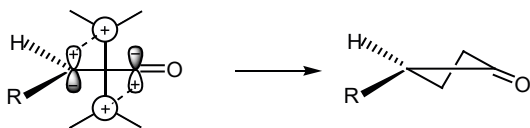
Несмотря на то, что термическое согласованное (2+2)-циклоприсоединение в топологии Хюккеля запрещено по симметрии, эта реакция может протекать по другим механизмам, что делает (2+2)-циклоприсоединение важнейшим способом получения не очень доступных соединений с четырехчленным циклом.

Во-первых, возможно несогласованное, постадийное (2+2)-циклоприсоединение, которое может реализоваться как по радикальному, так и по ионному механизму. К радикальным реакциям склонны полифторированные алкены, в то время как ионное присоединение реализуется в тех случаях, когда взаимодействуют два алкена с сильно различающейся π -электронной плотностью кратных связей, что способствует образованию цвиттер-ионных интермедиатов:

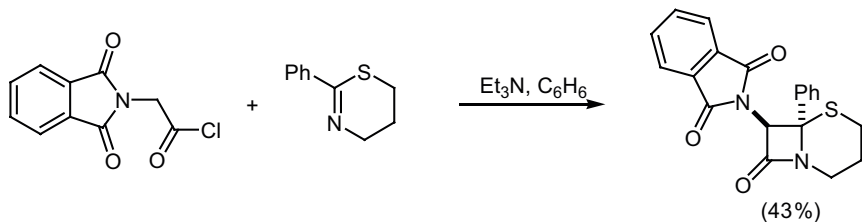
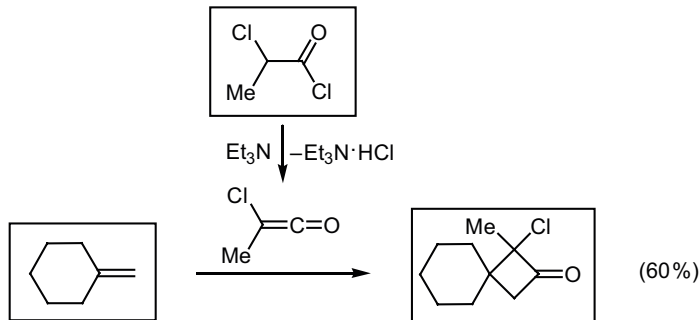




Во-вторых, встречаются перициклические превращения с антартаповерхностным (мебиусовским) типом перекрывания граничных орбиталей в переходном состоянии. Для термического (2+2)-циклоприсоединения подобное реализуется при ортогональном подходе кратных связей

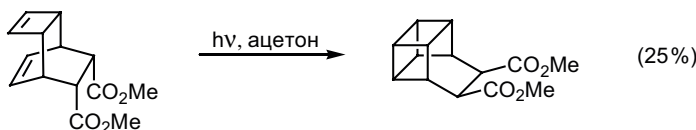
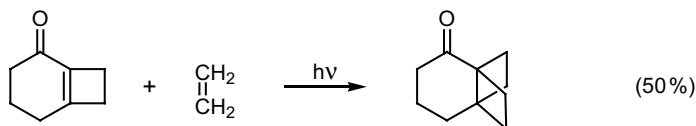
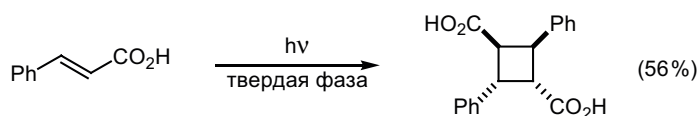


Дополнительным условием является наличие у одного из реагентов низко расположенной π^* -орбитали. И то, и другое условие лучше всего выполняются для кетенов и некоторых других кумуленов, для которых, к тому же, отсутствуют стерические помехи у *sp*-гибридизованного атома углерода:

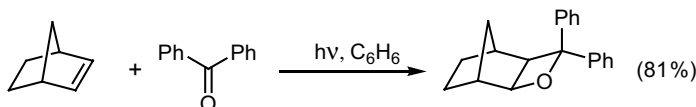
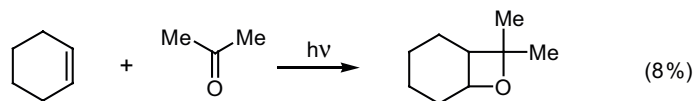


Метод является довольно общим для получения циклобутанов, а также β -лактамов и β -лактонов. Кетены, используемые в этих синтезах, обычно генерируют *in situ* из хлорангидридов карбоновых кислот.

И, наконец, в-третьих, правила сохранения орбитальной симметрии разрешают фотохимическое (2+2)-циклоприсоединение, которое является наиболее общим и важным методом синтеза циклобутанов. Реакция известна как в межмолекулярном, так и во внутримолекулярном варианте. В первом случае определенную проблему составляет *E/Z*-изомеризация (с дезактивацией) возбужденного состояния, особенно в случае сенсibilизированного фотолиза. Использование фотолиза в кристаллической фазе иногда позволяет преодолеть эту трудность. Внутримолекулярное (2+2)-циклоприсоединение эффективно используется в синтезе полициклических каркасных структур:



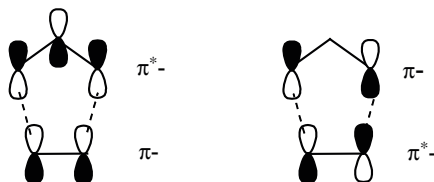
Аналогичное фотохимическое взаимодействие карбонильных соединений с алкенами известно как реакция *Патерно — Бюхи*, которая используется для получения оксетанов. В отличие от присоединения алифатических карбонильных соединений или бензальдегидов, кетоны типа бензофенона реагируют по бирадикальному механизму:



2.2.10.3. (3+2)-Циклоприсоединение

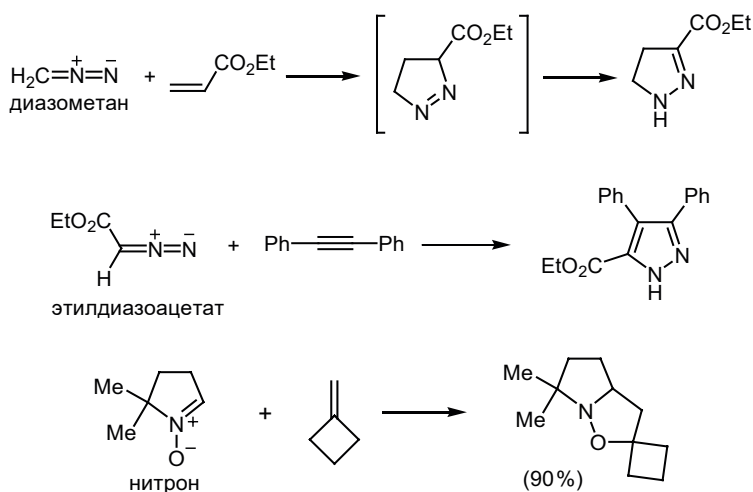
Согласованное (3+2)-циклоприсоединение называют еще 1,3-диполярным циклоприсоединением на том основании, что трехатомные компоненты этого превращения представляют собой 1,3-диполи — сопряженные 4π-электронные системы, резонансные структуры которых могут быть представлены только с разделением зарядов. Двухатомные компоненты, участвующие в этой реакции, соединения с кратной связью, традиционно называют дипольярофилами.

(3+2)-Циклоприсоединение приводит к образованию различных пятичленных гетероциклов, как ароматических, так и неароматических. Эта перициклическая термическая реакция разрешена по симметрии, поскольку в переходном состоянии задействовано 6 π-электронов. Наиболее часто встречаются превращения, когда течение реакции определяется взаимодействием ВЗМО диполя (донора) с НСМО дипольярофила (акцептора), хотя известны и противоположные примеры:



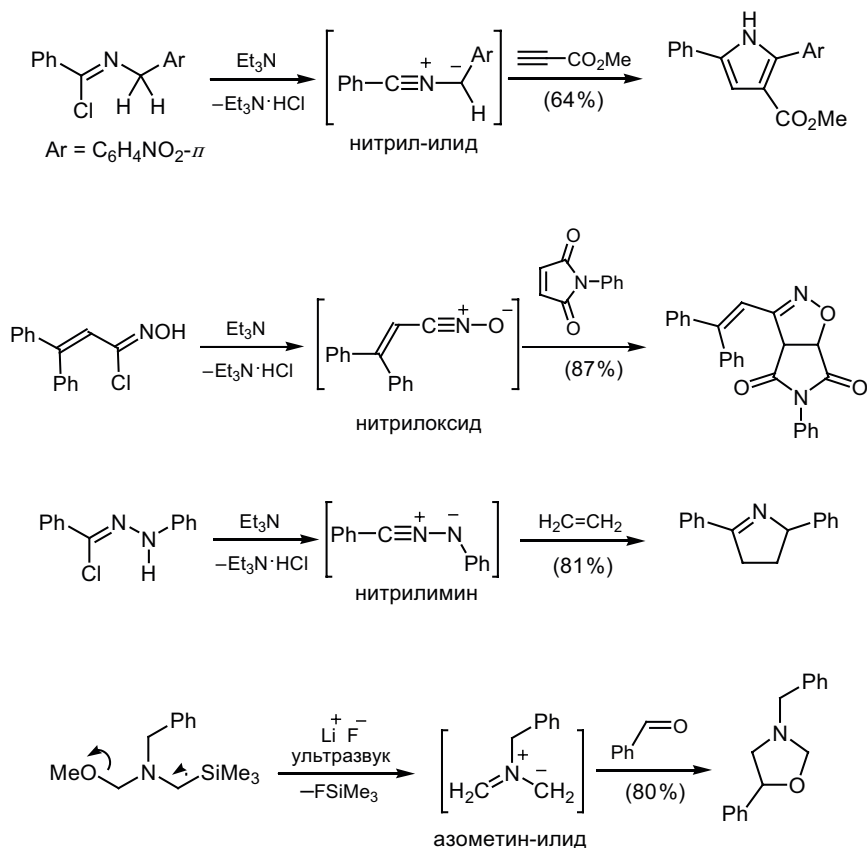
Вследствие согласованного характера, реакция стереоспецифична в том смысле, что относительное расположение заместителей в дипольярофиле сохраняется и в аддукте.

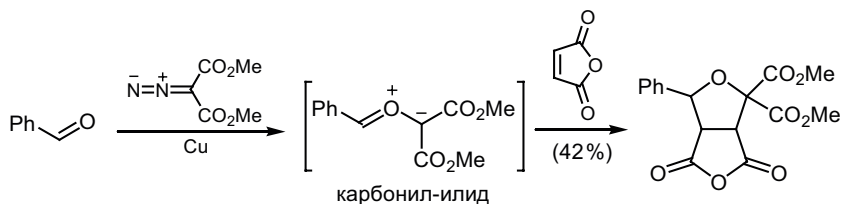
Диполи, используемые в этих реакциях, разнообразны по строению, причем некоторые из них могут быть вполне стабильными соединениями. К ним относятся азиды ($\text{RN}=\text{N}^+=\text{N}^-$), диазосоединения ($\text{RR}'\text{C}=\text{N}^+=\text{N}^-$) и нитроны [$\text{RR}'\text{C}=\text{N}^+(\text{O}^-)\text{R}$]:



Первичные продукты присоединения диазосоединений к алкенам и алкинам (1-пиразолины и 3*H*-пиразолы соответственно) часто нестабильны. Один из путей их стабилизации — прототропная изомеризация в 2-пиразолины и ароматические 1*H*-пиразолы. Если это невозможно (например, при наличии четвертичных атомов углерода), первичные циклоаддукты относительно стабильны, но легко теряют молекулу азота при нагревании с образованием циклопропанов или циклопропенов. Таким образом, потенциал 1,3-диполярного циклоприсоединения не ограничивается получением только пятичленных гетероциклов.

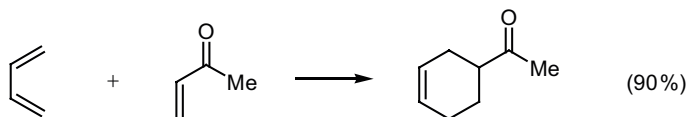
Однако в большинстве случаев 1,3-диполи — это нестабильные интермедиаты, генерируемые *in situ* из подходящих предшественников. К таким 1,3-диполям относятся нитрил-илиды ($-\text{C}\equiv\text{N}^+-\text{C}^-$), нитрилоксиды ($-\text{C}\equiv\text{N}^+-\text{O}^-$) и нитрилимины ($-\text{C}\equiv\text{N}^+-\text{N}^-$), азометинимины $[\text{>C}=\text{N}^+(\text{R})-\text{N}^-]$, азометин-илиды $[\text{>C}=\text{N}^+(\text{R})-\text{C}^-]$ и карбонил-илиды ($\text{>C}=\text{O}^+-\text{C}^-$). Следует отметить, что и среди перечисленных 1,3-диполей при наличии определенных заместителей встречаются стабильные соединения:



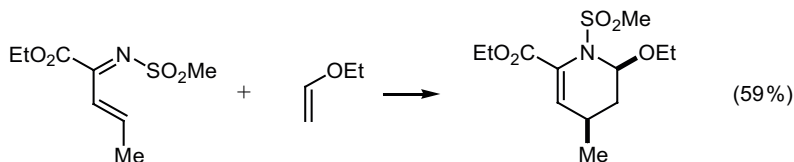


2.2.10.4. (4+2)-Циклоприсоединение

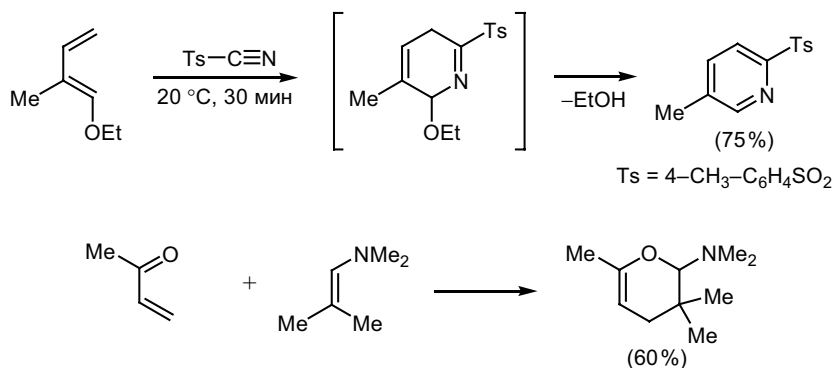
Реакция Дильса — Альдера (диеновый синтез), которая реализуется по согласованному механизму (4+2)-циклоприсоединения, — один из мощнейших методов построения шестичленных циклов. По особенностям взаимодействия орбиталей в переходном состоянии она весьма напоминает диполярное циклоприсоединение. Если обратиться к реакции 1,3-бутадиена с этиленом, то основной вклад в связывание вносит перекрывание π -ВЗМО диена и π^* -НСМО этилена. Однако разница энергий этих орбиталей велика, поэтому для реализации этого процесса нужны довольно жесткие условия. Если диенофил содержит акцепторные заместители при кратной связи, снижающие энергию π^* -НСМО, то барьер активации заметно снижается, и реакция протекает в более мягких условиях. В этом случае речь идет о «нормальной» реакции Дильса — Альдера:



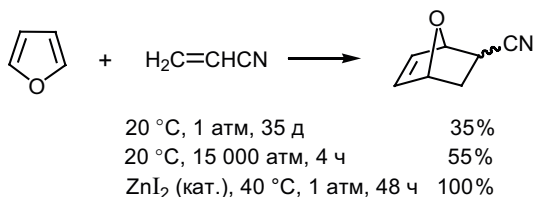
Однако возможны и так называемые реакции с обращенными электронными требованиями, когда определяющим является взаимодействие π^* -НСМО диена с π -ВЗМО диенофила. Это имеет место в реакциях π -дефицитных диенов с π -избыточными диенофилами:



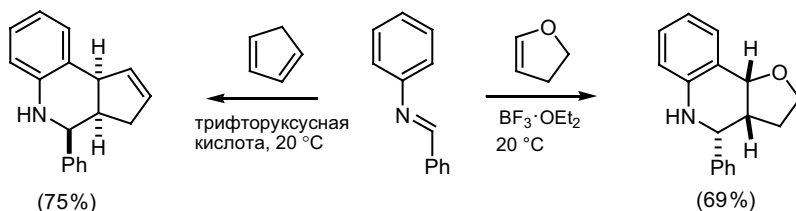
Последний пример, кроме того, иллюстрирует высокий синтетический потенциал реакции Дильса — Альдера. Действительно, если в π -систему молекулы диена и (или) диенофила «встроены» гетероатомы, то продуктами циклоприсоединения являются шестичленные гетероциклы разнообразного строения:



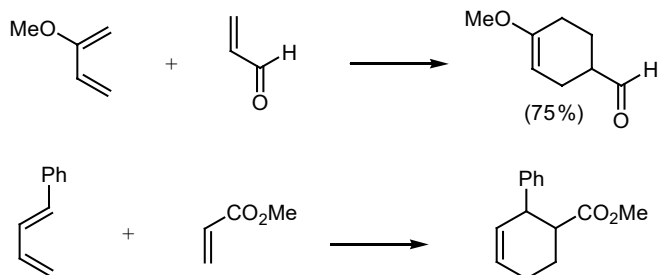
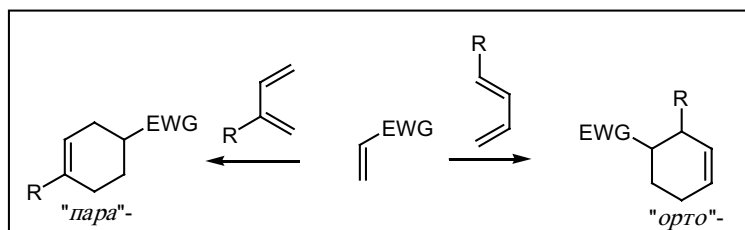
Многие реакции Дильса — Альдера протекают быстро и практически необратимо. Тем не менее нередки случаи, когда взаимодействие происходит очень медленно. В этих случаях форсирование циклоприсоединения нагреванием не всегда приводит к успеху, поскольку одновременно ускоряется и обратный процесс (при отрицательной энтальпии реакции, когда равновесие сдвигается в сторону исходных соединений). Однако можно сдвинуть равновесие в нужную сторону и одновременно ускорить реакцию повышением давления, используя то обстоятельство, что свободный объем реакции (и активации) всегда отрицателен. К сожалению, для этого приходится применять технику очень высоких давлений (тысячи атмосфер). Помимо этого, ускорения реакции Дильса — Альдера с нормальными электронными требованиями иногда можно добиться, используя кислоты Льюиса в качестве катализатора, которые, координируясь с акцепторной группой диенофила, повышают его электрофильность. Влияние указанных факторов можно проиллюстрировать на примере взаимодействия фурана с акрилонитрилом:



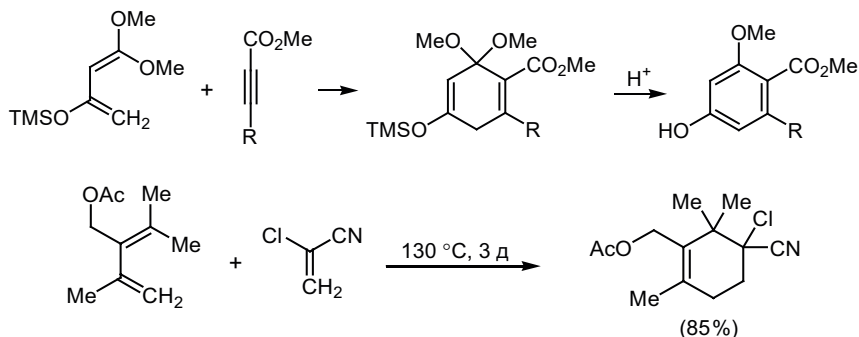
Использование катализатора порой позволяет вовлекать в реакцию кратные связи ароматических систем, включая бензольное кольцо:



При взаимодействии несимметрично замещенных диенов и диенофилов возникает проблема региоселективности циклоприсоединения. Для некоторых простейших случаев известны общие закономерности ориентации реагирующих молекул, позволяющие достаточно легко предсказать основной продукт реакции. Так, известно, что при взаимодействии монозамещенного диена с монозамещенным диенофилом предпочтительно образуются *орто-пара*-изомеры:

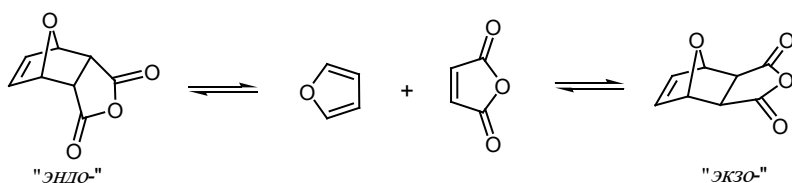


В более сложных случаях результаты зачастую бывают трудно прогнозируемы. Ниже представлены примеры, где структуру продуктов трудно предсказать из общих соображений, тем более что образующиеся соединения выглядят стерически более перегруженными, чем их региоизомеры:



(4+2)-Циклоприсоединение является стереоспецифичной реакцией, для которой характерно сохранение относительного расположения заместителей при переходе от исходных соединений к продукту. Когда различия в энергиях двух

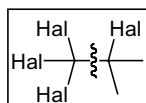
переходных состояний, соответствующих *экзо*- и *эндо*-подходам диенофила к диену, незначительны, циклоприсоединение протекает с невысокой стереоселективностью. Тем не менее имеются относительно простые случаи, когда строение основного стереоизомера можно с уверенностью предсказать. Например, присоединение фурана к малеиновому ангидриду при низкой температуре приводит к *эндо*-аддукту (*эндо*-правило Альдера, кинетический контроль), который даже при хранении в растворе превращается в более устойчивый *экзо*-изомер:



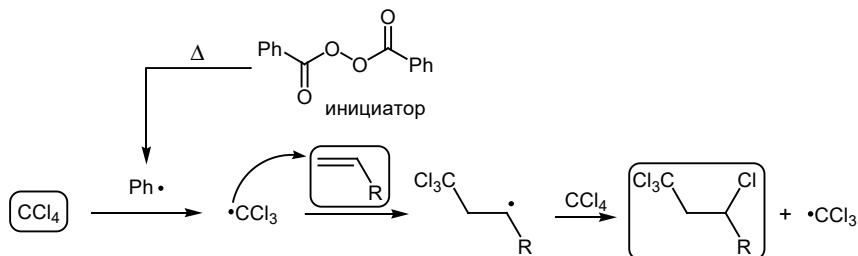
Тенденция к кинетически контролируемому *эндо*-присоединению имеет общий характер, по крайней мере, для циклических диенов. Причина более быстрого образования *эндо*-изомера кроется в стабилизирующих переходное состояние вторичных π - π^* -орбитальных взаимодействиях между пространственно сближенными карбонильными группами диенофила и двойными связями диена.

2.2.11. Конструктивные свободнорадикальные реакции

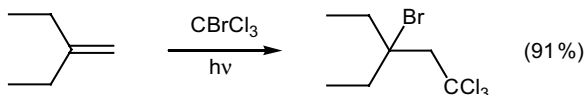
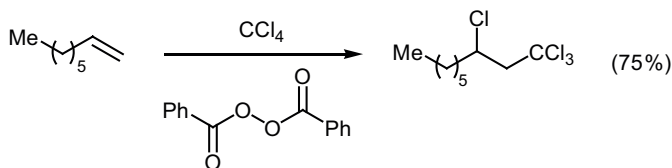
Синтез
полигалогеналканов



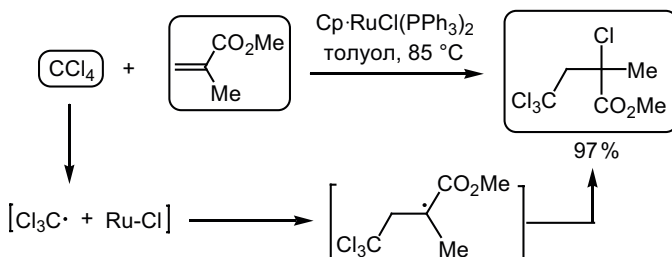
Методы гомолитического образования новой углерод-углеродной связи имеют большое значение в промышленности, в частности, для синтеза полимеров, но в лабораторной практике применяются гораздо реже, чем ионные методы. Помимо реакций диазониевых солей, которые рассматривались в подразд. 2.2.6.5 (арилирование по Гомбергу — Бахману, Меервейну и Ульману), к препаративно значимым превращениям, протекающим через свободные радикалы, можно отнести присоединение полигалогенметанов к алкенам. Этим способом получают полигалогенированные углеводороды, в которых на один атом углерода больше, чем в исходных алкенах. Реакция протекает по цепному радикальному механизму, в качестве инициаторов процесса используют пероксиды (RO-OR), азосоединения (RN=NR) и УФ-излучение:



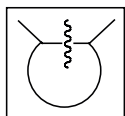
В эту реакцию хорошо вступают тетрагалогенметаны, такие как CBr_4 , CF_3I , CCl_4 или CBrCl_3 . Тогда двойная связь атакуется, соответственно, радикалами $\cdot\text{CBr}_3$, $\cdot\text{CF}_3$ и $\cdot\text{CCl}_3$ (в последних двух случаях):



Аналогичный синтез полигалогеналканов из алкена и полигалогенметана может быть проведен при катализе соединениями переходных металлов (Ru, Re, Mo, W, Fe и др.) (реакция Хараши):

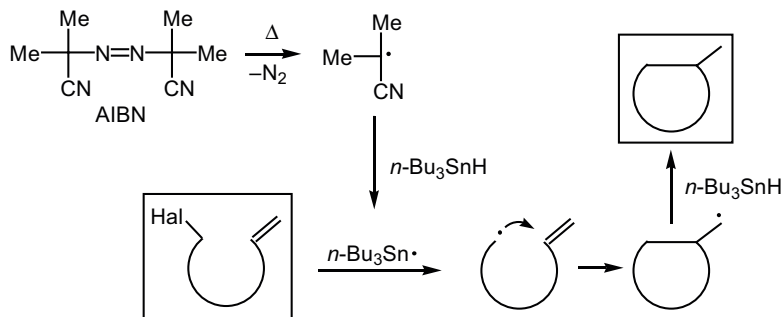


Синтез
циклоалканов
и гетероциклов

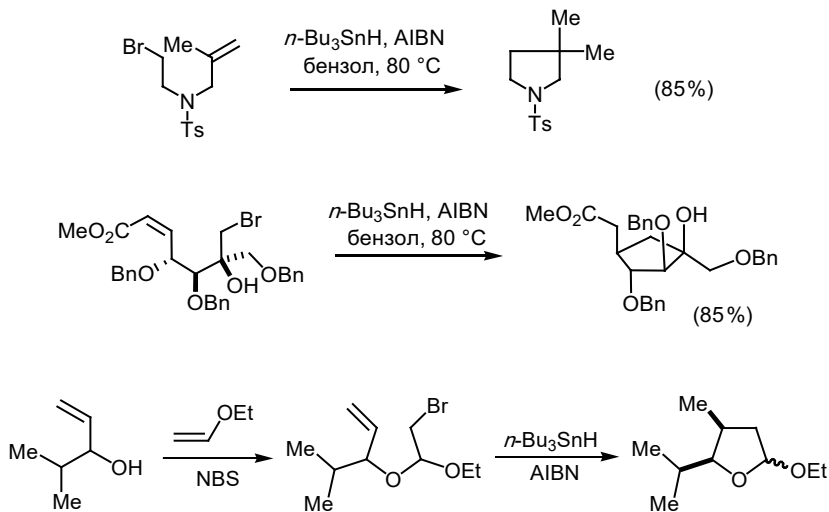


Присоединение углеродного радикала, генерированного из моногалогенида, к двойной связи можно осуществить только в случае быстрых внутри-молекулярных реакций, т.е. когда радикальный

центр и связь $\text{C}=\text{C}$ находятся в одной молекуле. Генерирование радикала в таких субстратах проводят с помощью трибутилстаннана, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, и азобисизобутиронитрила (AIBN) в качестве инициатора. Образующийся трибутилстаннильный радикал отрывает галоген от субстрата и дает углеродный радикал. При удобном взаимном расположении радикального центра и двойной связи происходит циклизация с образованием нового радикала, который стабилизируется отрывом водорода от трибутилстаннана. Наиболее легко и с высокими выходами образуются соединения с пятичленными циклами:



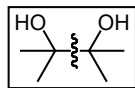
Часто может наблюдаться снижение выходов целевых продуктов в результате перехвата трибутилстаннаном первичного ациклического радикала (итог — замещение галогена на H). Для подавления этого процесса используют очень низкие концентрации трибутилстаннана (обычно 0.02 М). Помимо ненасыщенных галогенидов в этой реакции могут использоваться фенилсульфанильные производные, ксантогенаты, тиокарбаматы и др. Скорость образования свободного радикала уменьшается в следующем ряду субстратов R-X: X = I > Br > SePh \approx OC(S)Me \gg Cl > SPh. Мягкие нейтральные условия радикальной циклизации с использованием трибутилстаннана позволяют ее использовать для циклизации субстратов с различными функциональными группами, в частности они удобны для трансформаций углеводов и их производных:



Последний из представленных примеров синтеза замещенных тетрагидрофуранов радикальной циклизацией называется *циклизацией Уино — Сторка*.

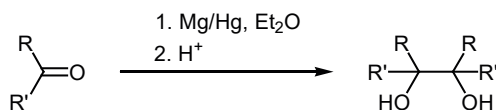
И, наконец, рассмотрим некоторые синтетически важные реакции восстановительного сочетания карбонильных соединений, протекающие через образование анион-радикальных интермедиатов.

Синтез 1,2-диолов

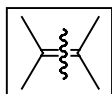


Хорошо известно, что кетоны (особенно ароматические) подвергаются одноэлектронному восстановлению щелочными металлами с образованием солей анион-радикалов. Темно-

синие растворы «натрий-бензофенонкетила» в эфире или ТГФ стабильны в отсутствие кислорода. Если проводить восстановление кетонов двух- или трехэлектронными восстановителями (обычно амальгамами Mg, Zn или Al), то вследствие своеобразного матричного эффекта катиона происходит димеризация анион-радикалов с образованием солей 1,2-диолов. Эта реакция, известная как *пинаконовая* (по старому неудачному названию продуктов) *конденсация*, может быть реализована с кетонами, не содержащими других функциональных групп, склонных к восстановлению:

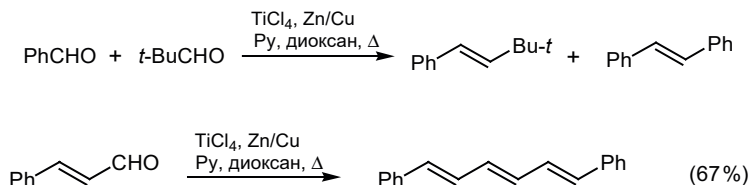


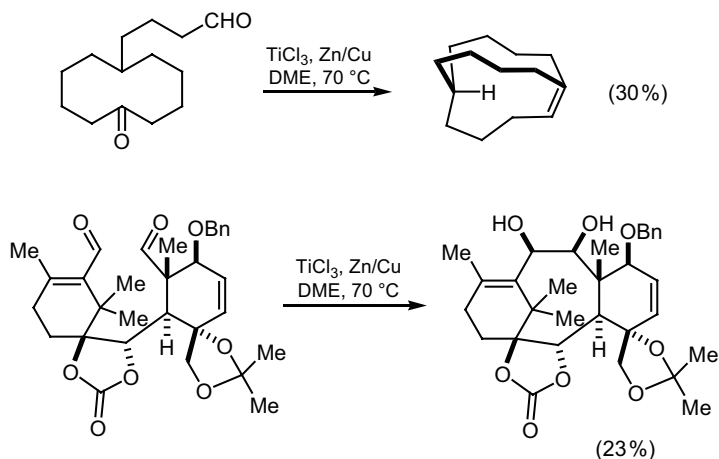
Синтез алкенов



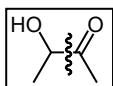
Более глубокая степень восстановления карбонильной группы достигается реагентами на основе титана. Известно, что TiCl_3 или TiCl_4 под действием сильных восстановителей (Li, Zn/Cu или

LiAlH_4) в отсутствие кислорода в эфирных растворителях (1,2-диметоксиэтаноле, диоксане или ТГФ) образуют черные растворы, обладающие сильными восстановительными свойствами. Считается, что в этих растворах содержатся комплексы $\text{Ti}(0)$. Альдегиды и кетоны восстановительно димеризуются этими реагентами с образованием алкенов (*реакция МакМурри*). Эта реакция применима к широкому кругу карбонильных соединений, дает иногда неплохие результаты при кросс-сочетании, а также при внутримолекулярном сочетании дикарбонильных соединений, и толерантна по отношению к некоторым функциональным группам. Ниже приведены примеры этой реакции, последний из которых является ключевой стадией в синтезе таксола по Николау. Он иллюстрирует аномальное восстановление по МакМурри до 1,2-диола и показывает, что диолы являются вероятными интермедиатами этой реакции:

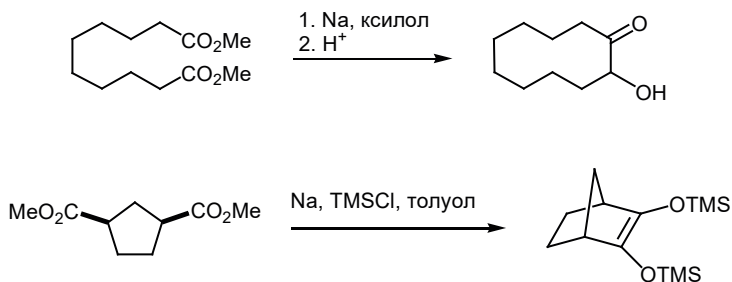




Синтез α -гидроксикетонов
и родственных соединений



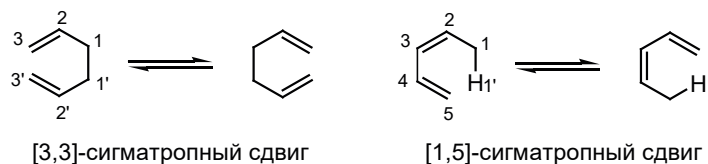
Сложные эфиры под действием натрия в инертных растворителях (обычно толуоле или ксилоле) дают продукты восстановительной димеризации (ацилоиновая конденсация). Реакция протекает по довольно сложному механизму, и конечными продуктами являются динатрий-1,2-ендиолаты, превращающиеся после гидролиза в α -гидроксикетоны (ацилоины). По этой причине реакция называется ацилоиновой конденсацией; для обычных сложных эфиров она используется нечасто, зато дает хорошие результаты при внутримолекулярном сочетании эфиров дикарбоновых кислот, в том числе для синтеза средних и больших циклов при условии высокого разбавления. В современной модификации в реакционную смесь часто добавляют триметилсилилхлорид (TMSCl), нейтрализуя побочно образующиеся алкоксиды, способные промотировать сложноэфирную конденсацию, и выделяя ацилоины в виде бис- O-TMS -производных, представляющих иногда самостоятельный интерес. Успех методики базируется на инертности TMSCl по отношению к натрию:



2.3. ПЕРЕГРУППИРОВКИ

Перегруппировки — это важный метод создания углеродного скелета. Они часто помогают намного упростить работу, если их участие заранее продумано, и, напротив, непредвиденная перегруппировка может перечеркнуть все предыдущие усилия. Число известных скелетных перегруппировок довольно велико, и они весьма разнообразны по механизмам и конечным результатам.

Известно много синтетически важных перегруппировок, в которых происходит миграция связи (связей) к другому атому молекулы. Если происходит миграция σ -связи из положения $1,1'$ цепи (необязательно углеродной; индексами показаны условные номера атомов) в положение i, j (по определению $i \leq j$), то такую миграцию называют $[i, j]$ -сигматропным сдвигом, например:



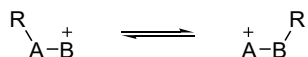
Существенно, что такие изменения углеродного скелета могут протекать при определенных предпосылках по согласованному механизму. Обычно i, j — нечетные числа, «четно-нечетные» случаи наблюдаются только для заряженных фрагментов (в том числе цвиттер-ионов), т. е. сравнительно редко. Для нечетных $i, j \geq 3$ соответствующие фрагменты цепи обязательно являются сопряженными, и в результате перегруппировки ординарные связи становятся двойными и наоборот. За исключением $[1,2]$ - и некоторых $[1,3]$ -сдвигов, такие перегруппировки происходят через циклическое переходное состояние и являются частным случаем перициклических реакций, к которым относятся также электроциклизации и циклоприсоединения.

Специфика этих процессов состоит в том, что возможность их протекания определяется правилами сохранения орбитальной симметрии, известными также как правила Вудворда — Гофмана. Поскольку невозможно рассмотреть довольно сложную теорию явления, ограничимся констатацией конечных результатов. В разрешенных (низкобарьерных) термических перициклических реакциях общее число электронов, участвующих в переходном состоянии, равно $4n + 2$ ($n \geq 0$), если же их число равно $4n$, реакция, как говорят, запрещена по симметрии. Запрет, однако, может преодолеваться либо при антараповерхностном (закрученном по топологии Мебиуса) перекрывании орбиталей, либо за счет обращения конфигурации мигрирующей группы, либо при участии орбиталей гетероатомов, где может наблюдаться вырождение уровней. Эти правила отбора не случайно напоминают правила ароматичности Хюккеля: в определенном смысле они отражают «ароматичность» или «антиароматичность» переходного состояния. Важно отметить, что в фотохимических перициклических реакциях правила претер-

певают инверсию, и разрешенными становятся процессы с участием именно $4n$ электронов.

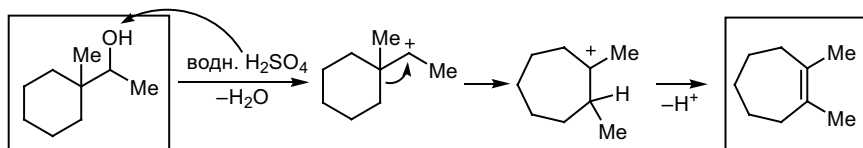
2.3.1. [1,2]-Сигматропные перегруппировки у атома углерода

Очень многие перегруппировки представляют собой миграции заместителя R от атома A к соседнему атому B, т.е. являются [1,2]-сигматропными сдвигами. Часть этих перегруппировок обусловлена электронодефицитностью атома B, принимающего мигрирующую группу. В этом случае говорят о нуклеофильных перегруппировках, поскольку мигрирующая группа R проявляет нуклеофильные свойства. С учетом этого обстоятельства процесс может быть изображен в общем виде схемой

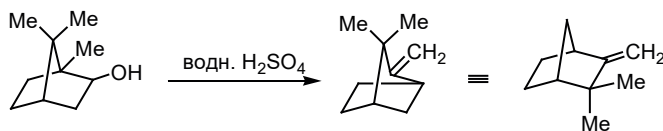


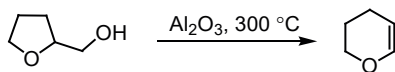
Хотя процесс формально обратим, фактически многие [1,2]-сдвиги необратимы. В органическом синтезе чаще всего используются процессы, где атом B является атомом углерода или азота.

Миграции к атому углерода чаще всего наблюдаются в карбениевых ионах или в их непосредственных ониевых (оксониевых, diaзониевых) предшественниках, а также в карбеноидах. Перегруппировки с участием карбениевых ионов упоминались ранее при обсуждении алифатического $\text{S}_{\text{N}}1$ -замещения ($\text{E}1$ -элиминирования) и алкилирования аренов по Фриделю — Крафтсу, где они часто являлись нежелательными процессами. Но иногда их можно удачно использовать. Так, давно известная перегруппировка Вагнера — Меервейна (*ретропинаколиновая*) сопровождается кислотную дегидратацию вторичных спиртов с четвертичным атомом углерода по соседству и пригодна для синтеза некоторых алкенов:

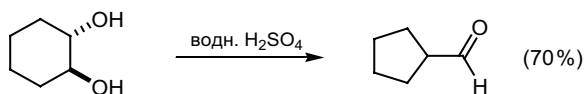
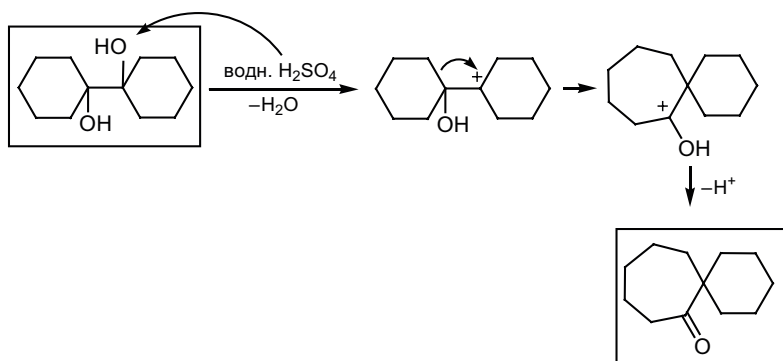


Она может использоваться для расширения циклов, и очень характерна для некоторых мостиковых и каркасных систем. Перегруппировка Вагнера — Меервейна лежит в основе промышленного получения 3,4-дигидро-2H-пирана — важного реагента, используемого для защиты гидроксильной группы спиртов:



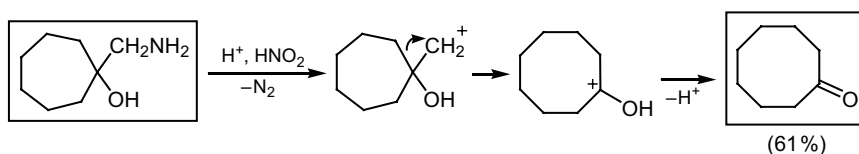


При кислотной дегидратации многих 1,2-диолов обычно происходит перегруппировка, приводящая к получению карбонильных соединений (*пинаколиновая перегруппировка*). Эта перегруппировка также часто используется для трансформации циклов:

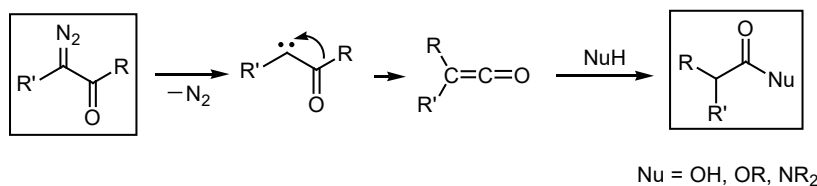


Если при реализации этого превращения возможна миграция различных алкильных групп, то возникает проблема селективности. Поэтому как синтетический инструмент она используется в тех случаях, когда сама структура 1,2-диола диктует однозначное ее протекание.

Очень сходна с пинаколиновой перегруппировка *Тиффено — Демьянова*, наблюдающаяся при дезаминировании вицинальных аминспиртов с первичной аминогруппой под действием азотистой кислоты. Хотя участие карбениевых ионов (особенно первичных) в этом случае не обязательно, формальные закономерности вполне соответствуют таковым для катализируемой кислотами пинаколиновой перегруппировки. Поскольку аминспирты подходящего строения легко получают из циклических кетонов путем восстановления циангидринов (см. подразд. 2.1.3.7Б) или продуктов присоединения нитрометана по реакции Анри, перегруппировка Тиффено — Демьянова представляет собой удобный инструмент для расширения карбоцикла:

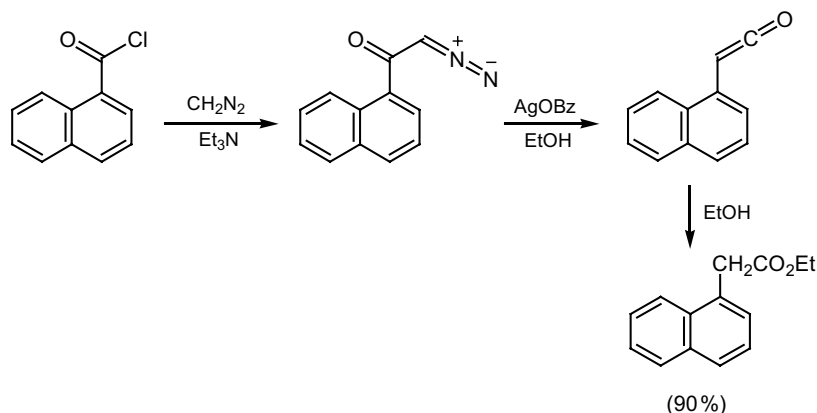


К нуклеофильным перегруппировкам можно отнести перегруппировку Вольфа α -дiazокетонов, в которой фрагмент R мигрирует к карбеновому центру:



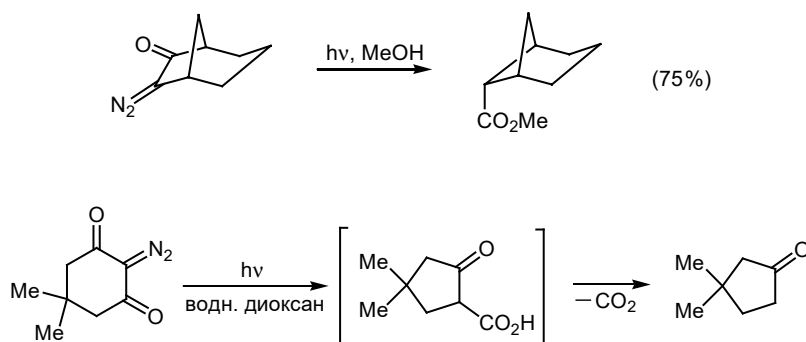
Разложение diaзокетонов может происходить фотолитически, термически или при катализе некоторыми солями переходных металлов, например AgOBz или $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Механизм этой стадии зависит от условий разложения: при фотолитическом обычно генерируется карбен, в то время как термокаталитические превращения могут протекать и через другие интермедиаты. Тем не менее, независимо от этих особенностей, продуктами разложения обычно являются кетены, которые можно выделить при проведении реакции в нуклеофильной среде. Кетены являются сильными электрофилами и легко реагируют *in situ* с нуклеофилами: так, при разложении α -diazокетонов в присутствии воды образуются кислоты, в спиртах получают соответствующие сложные эфиры, а добавление в реакционную смесь аминов приводит к образованию амидов.

Синтетическая значимость перегруппировки Вольфа связана с доступностью различных α -diazокетонов и особенностями их структуры. Так, соединения с $\text{R}' = \text{H}$ получают, ацилируя diaзометан хлорангидридами кислот RCOCl (вполне пригодны и смешанные ангидриды). Последующая перегруппировка Вольфа приводит к производным гомологичных кислот, т. е. к удлинению цепи на один атом углерода. Эта синтетическая последовательность называется методом гомологизации кислот по Арндту — Айстерту:

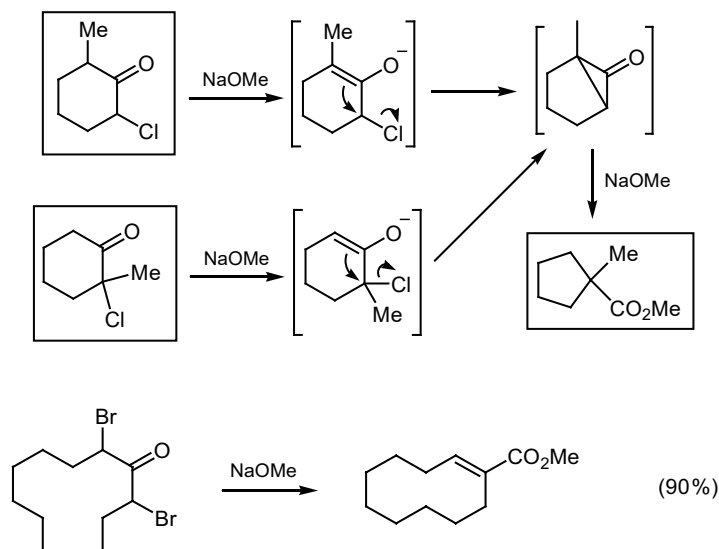


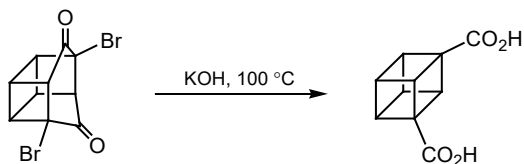
Для циклических α -diazокетонов перегруппировка Вольфа ведет к сужению цикла. Если в качестве исходных соединений использовать циклические 2-diazo-

1,3-дикетоны, доступные благодаря хорошо отработанной реакции диазопереноса (см. подразд. 2.1.2.1Г), то продуктами оказываются β-кетокислоты, легко декарбоксилирующиеся до циклических кетонов с циклом, имеющим на один атом углерода меньше, чем в исходном соединении:

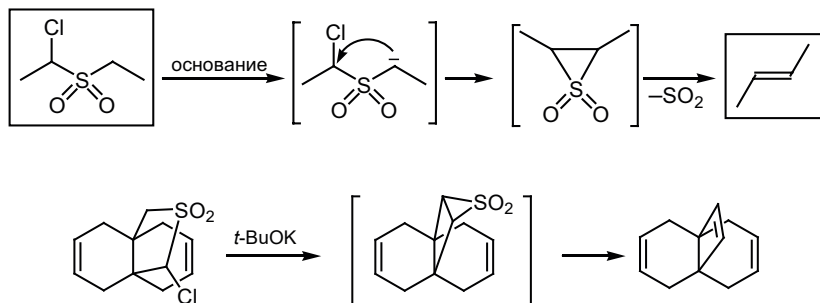


Перегруппировка *Фаворского*, которая также успешно используется для сужения циклов, происходит при взаимодействии α-галогенкетонов со щелочами или алкоксидами щелочных металлов. При этом получаются карбоновые кислоты или их эфиры — результат, формально идентичный результату перегруппировки Вольфа. Перегруппировка Фаворского может протекать по нескольким механизмам, но при наличии атома водорода у негалогенированного α-атома углерода проходит преимущественно через образование и региоселективное раскрытие соответствующего циклопропанона:





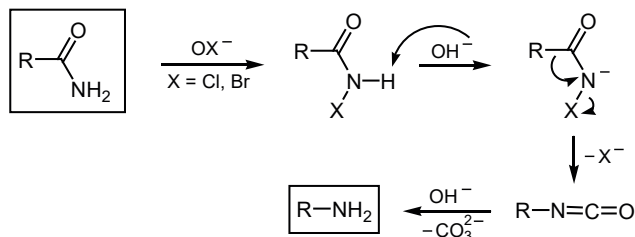
По сходному механизму протекает реакция *Рамберга — Беклунда* α-галогенсульфонов с сильными основаниями. В основе этой конструктивной реакции лежит генерирование и последующее спонтанное разложение тиран-1,1-диоксидов (эписульфонов). По механизму она напоминает перегруппировку Фаворского с той разницей, что интермедиаты последней (циклопропаноны) подвергаются нуклеофильному раскрытию, а эписульфоны отщепляют SO₂. Реакция Рамберга — Беклунда иногда используется для синтеза напряженных алкенов:



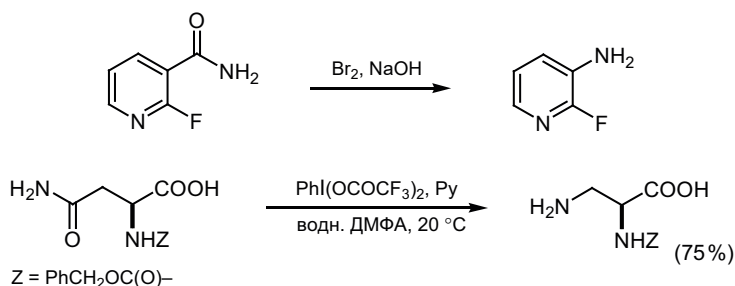
2.3.2. [1,2]-Сигматропные перегруппировки у атома азота

Важную группу перегруппировок составляют превращения, протекающие с миграцией заместителя к атому азота: перегруппировки *Гофмана*, *Куриуса* и *Лоссе-ня*, в которых образуются изоцианаты, а также перегруппировки *Шмидта* и *Бекмана*, продуктами которых являются амины или амиды карбоновых кислот.

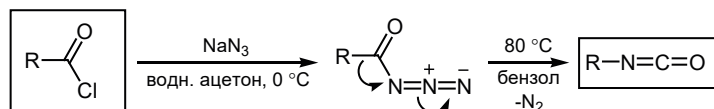
Деструкция первичных карбоксамидов по *Гофману* служит методом синтеза первичных аминов. В наиболее простом и распространенном варианте перегруппировка Гофмана происходит при обработке амидов растворами гипохлорита или гипобромита щелочного металла и протекает по следующему пути:



В образующемся на первой стадии *N*-галогенамиде миграция заместителя к азоту происходит, по-видимому, согласованно с отщеплением галогенид-иона и ведет к образованию изоцианата — ключевого интермедиата перегруппировки. Щелочной гидролиз последнего сопровождается декарбоксилированием неустойчивого карбамата и образованием первичного амина. Осложняющим обстоятельством является возможность взаимодействия изоцианата с другими нуклеофилами. Так, при проведении реакции в метаноле или этаноле продуктами оказываются соответствующие трудно гидролизующиеся эфиры *N*-замещенной карбаминовой кислоты. Кроме этого, при накоплении в реакционной смеси амина возрастает вероятность его взаимодействия с изоцианатом с образованием симметрично дизамещенной мочевины. Эта вероятность тем выше, чем основнее образующийся амин, что заметно обесценивает метод в его простейшем исполнении в алифатическом ряду. Для преодоления указанной трудности предложены иные окислительные реагенты на основе гипервалентного иода, такие как $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ или $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$. Перегруппировка Гофмана обычно используется для получения ароматических и гетероароматических аминов. Кроме того, на ее основе разработан метод получения производных биологически важной 2,3-диаминопропионовой кислоты из доступного аспарагина:

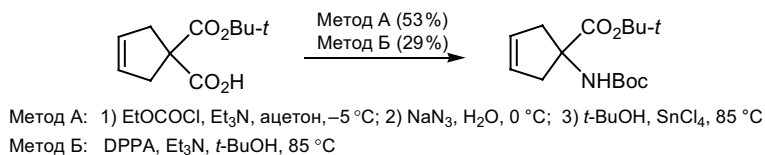


Очень похожим образом протекает перегруппировка *Курциуса* ацилазидов (получение ацилазидов см. в подразд. 2.1.3.7А), также приводящая к изоцианатам. Стадия миграции, где уходящей группой является молекула азота, при термолизе происходит согласованно, а при фотолизе может протекать и через ацилнитрены. Так или иначе, в результате образуются изоцианаты, дальнейшая судьба которых зависит от условий реакции

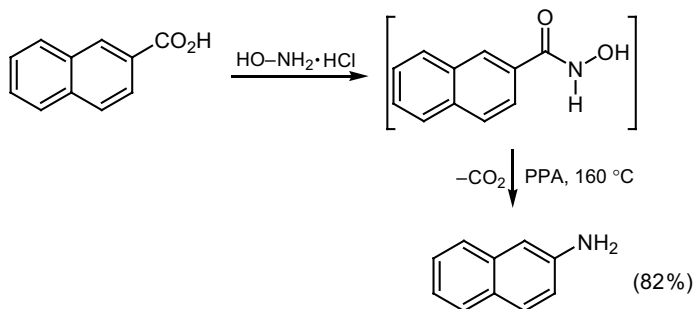


Термолиз растворов ацилазидов в ненуклеофильной среде (обычно в бензоле или толуоле) представляет собой неплохой метод получения изоцианатов без применения фосгена. Поскольку попытки прямого гидролиза изоцианатов

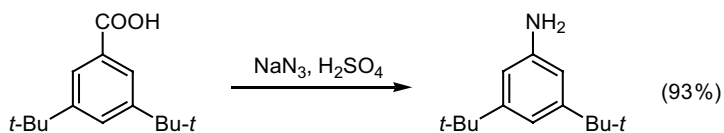
обычно приводят к образованию дизамещенных мочевин, превращение ацилазидов в амины по Курциусу осуществляют обычно в две стадии. Термолиз азидов в присутствии *трет*-бутилового спирта (иногда при катализе SnCl_4), как правило, гладко дает соответствующие *трет*-бутилкарбаматы (*N*-Вос-амины). Снятие *N*-Вос-защиты с карбамата кислотами ($\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ или $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$) обычно дает амины почти с количественным выходом. Позднее был предложен метод прямого превращения карбоновых кислот в *трет*-бутилкарбаматы по Курциусу с использованием системы DPPA/ Et_3N в *трет*-бутиловом спирте, который позволяет избежать работы с опасными ацилазидами. В целом, перегруппировка Курциуса является более гибким методом синтеза аминов, чем деструкция амидов по Гофману:



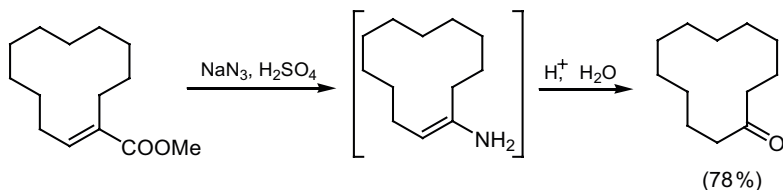
Еще одно родственное превращение — перегруппировка Лоссеня гидроксисоединений карбоновых кислот в изоцианаты, протекающая при нагревании или под действием кислот Льюиса, SOCl_2 , P_2O_5 , PPA и др., — удобна тем, что иногда позволяет напрямую, в одну стадию, получать амин из карбоновой кислоты, хотя общность этого метода невелика:



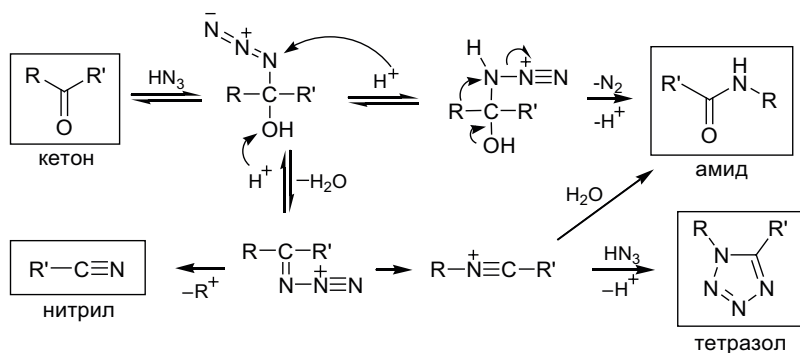
Особого внимания заслуживает реакция Шмидта, применимая к карбоновым кислотам (или даже их эфирам) и кетонам, причем эти реакции дают совершенно разные продукты. Во всех случаях реагентом является крайне опасная азотистоводородная кислота, которую получают *in situ* в реакционной смеси из NaN_3 и H_2SO_4 или экстрагируют бензолом и хранят в растворе. При действии этих реагентов на карбоновые кислоты или их эфиры реакция протекает аналогично перегруппировке Курциуса — образуются первичные амины:



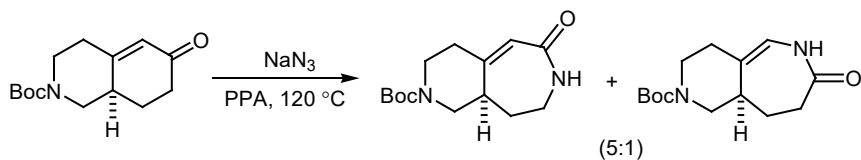
Из α,β -ненасыщенных кислот при этом получают енамины, которые немедленно гидролизуются до карбонильных соединений:



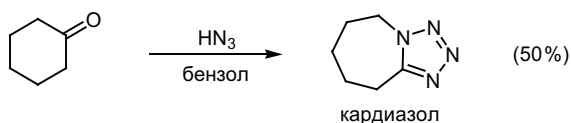
Совершенно иначе и довольно сложным образом ведут себя в условиях перегруппировки Шмидта кетоны. В этом случае возникают несколько интермедиатов, стабилизация которых может приводить к различным продуктам:



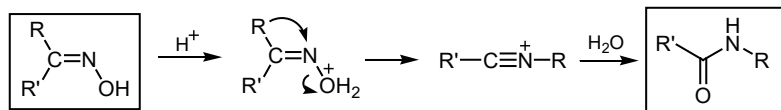
Обычно реакцию используют для получения лактамов (ациклические амиды целесообразнее получать другими, более тривиальными способами), и в таком варианте реакция Шмидта представляет собой аза-аналог реакции Байера — Виллигера (см. подразд. 2.1.3.6Б). Замещающие группы располагаются в следующий ряд по миграционной способности: $t\text{-Bu} > \text{Ph} > i\text{-Pr} > \text{Et} > \text{Me}$:



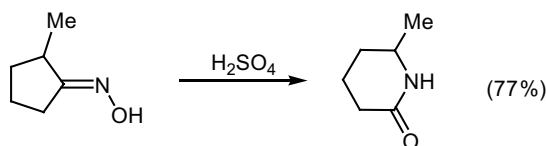
Если, по крайней мере, один из двух заместителей способен существовать в виде устойчивого карбениевого иона, вероятной становится фрагментация с образованием нитрила. Наконец, в присутствии избытка азотистоводородной кислоты могут получаться тетразолы:



Близким аналогом реакции Шмидта с кетонами является перегруппировка Бекмана кетоксимов, также используемая для синтеза амидов и лактамов. Для ее протекания требуется превращение оксимного гидроксила в хорошую уходящую группу, что достигается обработкой оксимов различными электрофильными реагентами — протонными кислотами (PPA, H_2SO_4), кислотами Льюиса или галогенангидридами кислот (TsCl , PCl_5). В редких случаях *O*-ацилоксимы выделяют, однако чаще всего это не является необходимым:

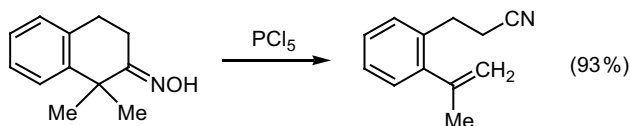


Обычное направление реакции, ведущее к образованию амидов (лактамов), ранее еще именовалось перегруппировкой Бекмана *первого рода*. Она протекает стереоспецифично с миграцией *транс*-ориентированного относительно уходящей группы заместителя R, из чего следует, что конфигурация оксима предопределяет структуру получающегося амида:



Иной результат может наблюдаться, если в условиях реакции (*E/Z*)-изомеризация оксима происходит быстрее, чем перегруппировка, что особенно вероятно при катализе сильными протонными кислотами.

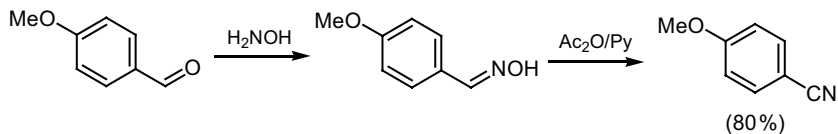
Фрагментация с образованием нитрила и карбениевого иона, называвшаяся ранее перегруппировкой Бекмана *второго рода* может происходить, если образующийся ион относительно устойчив:



В частности, довольно общий характер носит расщепление монооксимов α -дикарбонильных соединений, протекающее по схеме

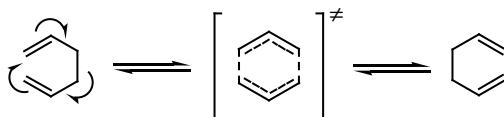


Наконец, альдоксимы в условиях перегруппировки Бекмана обычно дегидратируются с образованием нитрилов. Эта внутримолекулярная окислительно-восстановительная реакция является удобным способом получения нитрилов, если соответствующие альдегиды более доступны:

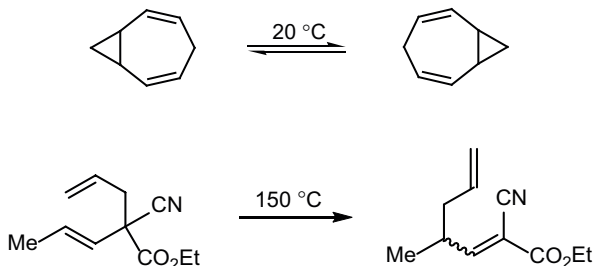


2.3.3. [3,3]- и [5,5]-Сигматропные перегруппировки

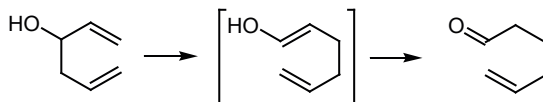
[3,3]-Сигматропные перегруппировки встречаются достаточно часто и крайне важны. Простейшая перегруппировка такого типа наблюдается для 1,5-диеновых систем и в отсутствие гетероатомов в цепи называется перегруппировкой *Коупа*:



Это превращение обратимо, и направление его протекания диктуется характером заместителей при кратных связях. Для самого гекса-1,5-диена перегруппировка вырождена и требует высокой температуры, однако включение диенового фрагмента в цикл делает энтропию активации менее отрицательной, и соответствующие превращения могут быстро протекать уже при комнатной температуре:

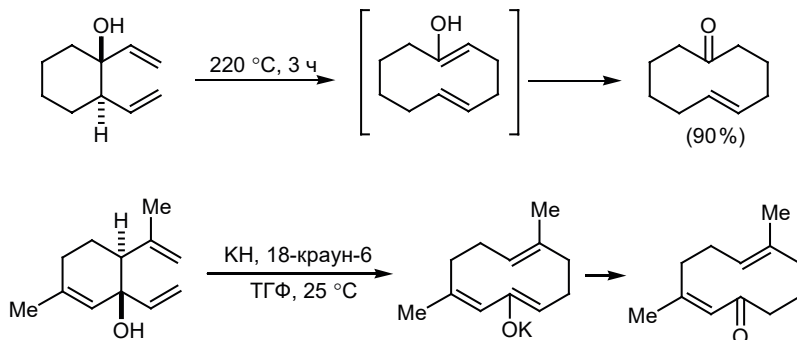


Для гекса-1,5-диен-3-ола и его аналогов продуктом перегруппировки оказывается енол, который немедленно изомеризуется в соответствующее карбонильное соединение, вследствие чего такая гидроксиперегруппировка Коупа становится необратимой:

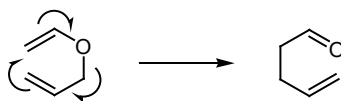


Эта реакция представляет синтетический интерес, поскольку исходные диенолы легко получаются по реакции Гриньяра (см. подразд. 2.2.1), однако сама перегруппировка обычно требует высокой температуры (150–220 °С). Позднее

было обнаружено, что скорость реакции возрастает на 10–15 порядков для соответствующих алкоголятов калия (но не натрия или лития) в присутствии краун-эфира. Эта находка сделала гидроксиперегруппировку Коупа действительно общим и мощным методом, особенно пригодным для получения средних циклов:

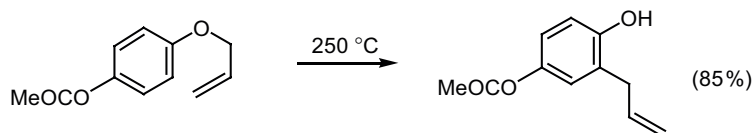


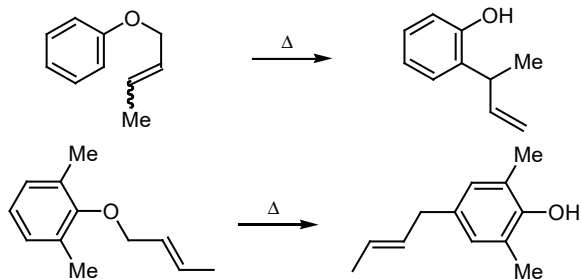
Показанные возможности [3,3]-сигматропных сдвигов впечатляют, однако в действительности их потенциал еще выше, если учесть возможности, открывающиеся при введении в исходный фрагмент гекса-1,5-диена гетероатомов. Наиболее распространенной является окса-перегруппировка, известная как перегруппировка Кляйзена, представленная следующей общей схемой:



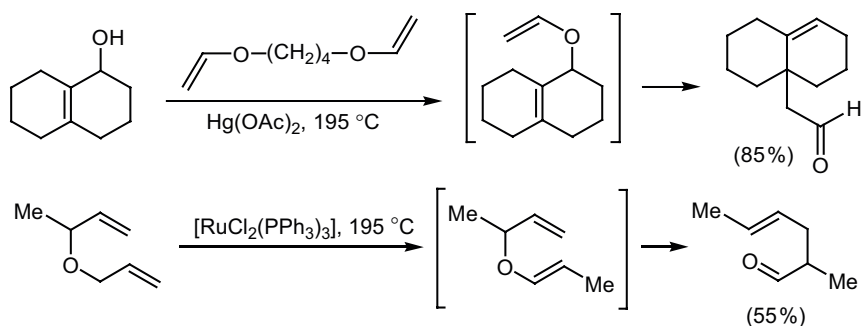
Продуктами перегруппировки оказываются γ,δ -непредельные карбонильные соединения, альтернативно доступные путем α -аллилирования соответствующих карбанионов. Однако структурные требования к обеим реакциям сильно отличаются, что делает их взаимодополняющими. Эта реакция необратима по термодинамическим причинам, однако, как и классическая перегруппировка Коупа, протекает при высоких температурах.

Перегруппировка Кляйзена была впервые обнаружена для аллилариловых эфиров (в этом случае после перегруппировки ароматическое ядро регенерируется в результате енолизации) и лишь значительно позднее распространена на алифатические аналоги. Продуктами перегруппировки аллилфениловых эфиров являются *орто*-аллилфенолы. Если оба *орто*-положения кольца уже заняты, продуктом перегруппировки становится *пара*-аллилзамещенный фенол:

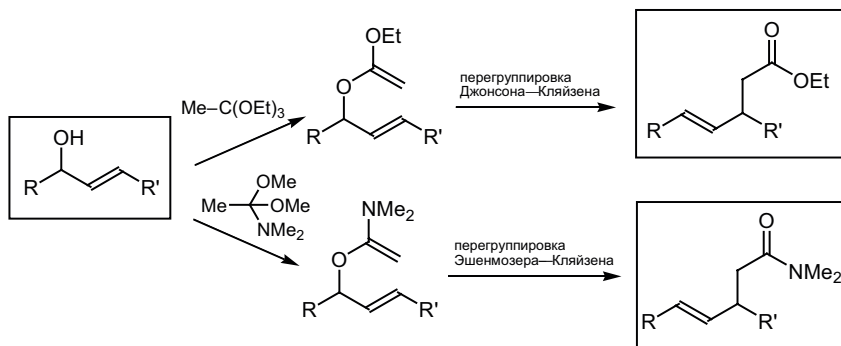


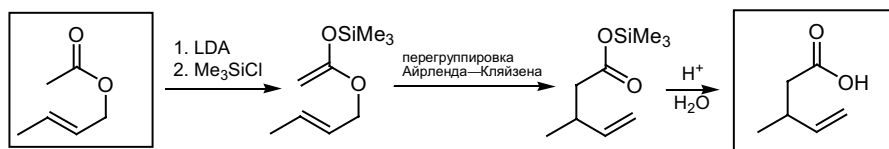


Фрагмент аллилвинилового эфира для перегруппировки Кляйзена в алифатическом ряду может быть создан из соответствующего аллилового спирта путем катализируемого ацетатом ртути(II) обмена с доступными виниловыми эфирами, например, 1,4-ди(винилокси)бутаном. Альтернативный вариант — каталитическая изомеризация доступных по реакции Вильямсона диаллиловых эфиров, где в случае несимметричных представителей быстрее всего изомеризуется незамещенная аллильная группа, что делает реакцию региоселективной. При наличии альтернативы из двух диастереомерных алкенов обычно получается более стабильный (*E*)-изомер [для 1,2-дизамещенных — (*E*)-изомер]:



Еще более широкие возможности открываются при использовании в перегруппировке Кляйзена α -амино- и α -алкоксизамещенных виниловых эфиров. Эта группа превращений позволяет получать γ,δ -ненасыщенные карбоновые кислоты, их амиды и сложные эфиры:

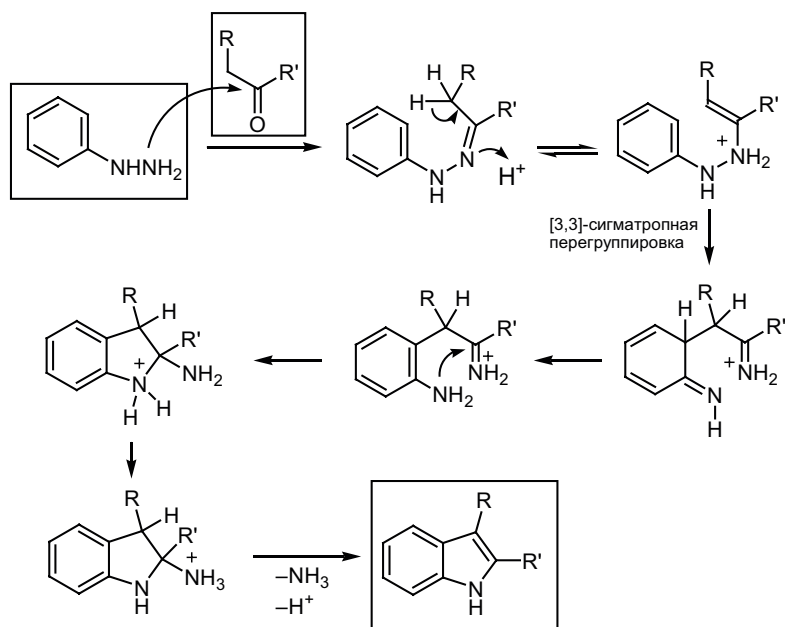




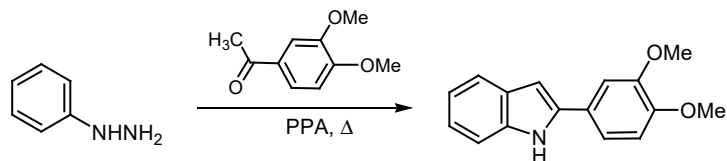
В так называемой перегруппировке Джонсона — Кляйзена нужный структурный фрагмент создается в обменной реакции ортоэфира и аллилового спирта, катализируемой слабой кислотой, например пропионовой. Фактически в этой реакции перегруппировываются смешанные ацетали кетенов, давая сложные эфиры γ,δ -ненасыщенных карбоновых кислот. Аналогичная перегруппировка полуаминалей кетенов, приводящая к неопределённым амидам, называется перегруппировкой Эшенмозера — Кляйзена. Перегруппировки ацеталей и полуаминалей кетенов протекают в более мягких условиях, чем «обычных» аллилвиниловых эфиров. Еще легче перегруппировываются смешанные силиловые эфиры кетенов, получаемые *O*-силилированием енолятов, генерируемых из аллиловых эфиров кислот (перегруппировка Айрленда — Кляйзена).

Стадия [3,3]-сигматропного сдвига является также ключевой в классическом синтезе индолов из арилгидразонов по Фишеру:

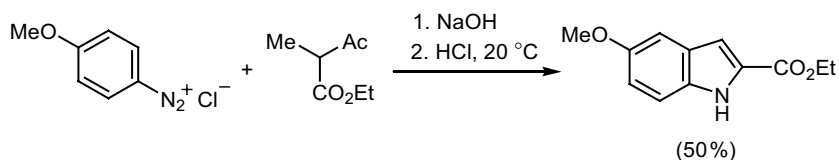
Синтез индолов по Фишеру



В этом случае речь идет о каскадном превращении, включающем прототропную изомеризацию гидразона в энгидразин, сигматропную перегруппировку и заключительную циклизацию с отщеплением аммиака:

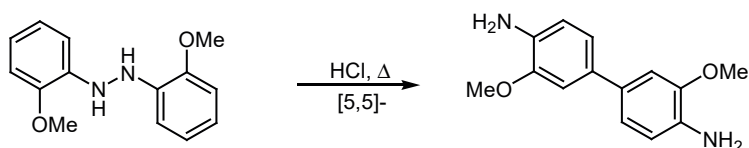


Реакция прототируется кислотами, необходимыми для генерирования енгидразинов, и чувствительна к природе заместителей: например, синтез самого индола таким путем осуществить не удастся, но для большинства аналогов метод дает хорошие результаты и по праву считается наиболее важным для получения этого класса гетероциклов. Для синтеза производных индол-2-карбоновой кислоты особенно эффективна синтетическая связка индолизации по Фишеру с реакцией Джеппа — Клингеманна, служащей источником соответствующих арилгидразонов (и сопровождающейся на показанном примере деацетилированием):

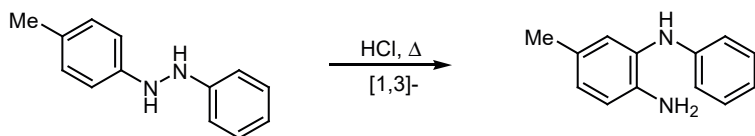


Из сигматропных перегруппировок высшего порядка заслуживает внимания *бензидиновая перегруппировка*, которая реализуется для N,N' -диарилгидразинов (гидразобензолов) в кислой среде, приводя к 4,4'-диаминобифенилам (бензидинам, что и дало название реакции). Фактически перегруппировываются N,N' -дикатионы, где соседство двух одноименных зарядов создает необходимую движущую силу. Перегруппировка является [5,5]-сигматропным сдвигом и, формально, требует для своего протекания свободных *пара*-положений обоих ароматических ядер. Однако тенденция к перегруппировке столь высока, что некоторые имеющиеся в *пара*-положении заместители (карбоксо-, сульфо-группа) могут легко отщепляться, освобождая место. Для прочно связанных групп такое невозможно, и тогда продуктами оказываются 2-аминозамещенные диариламины (семидины). Эта неконструктивная *семидиновая перегруппировка* является [1,3]-сдвигом, где запрет по симметрии снимается за счет участия орбиталей гетероатома. Похожим образом N -арилгидроксиламины перегруппировываются, приводя к образованию *пара*-аминофенолов ([1,5]-сдвиг), что представляет собой важный способ их получения:

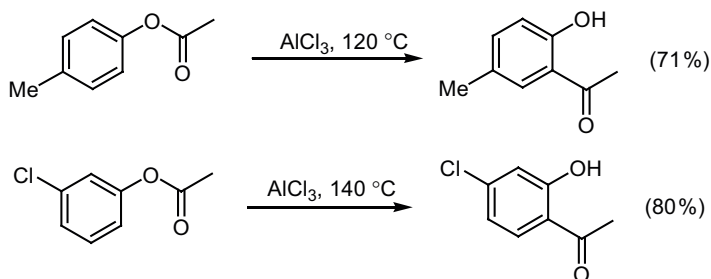
Бензидиновая перегруппировка



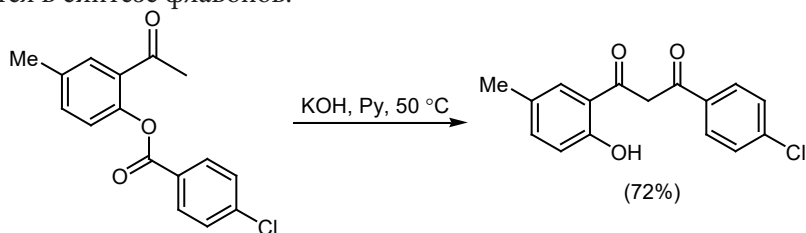
Семидиновая перегруппировка



Все упомянутые перегруппировки протекают внутримолекулярно. Однако известны превращения, для которых установлен межмолекулярный механизм, как, например, в случае перегруппировки *Фриса*. Это превращение ариловых эфиров карбоновых кислот в присутствии эквимольного или несколько большего количества катализатора Фриделя — Крафта (как правило, AlCl_3 без растворителя) заключается в $\text{O} \rightarrow \text{C}$ миграции ацильной группы с образованием арил-кетонов, формально соответствующих C -ацилированию фенолов производными карбоновых кислот. Основной проблемой является региоселективность *орто*-*пара*-миграции ацильной группы. Так, для эфиров незамещенного фенола обычно получается смесь изомеров, где доля *орто*-гидроксикетона возрастает с повышением температуры реакции. Для замещенных аналогов ситуация может быть иной. Присутствие сильных дезактивирующих заместителей в ацилируемом ядре ингибирует реакцию, а алкокси-группы в жестких условиях реакции обычно дезалкилируются. Имеются сведения, что перегруппировка *Фриса* возможна и для анилидов кислот, и что для обоих типов субстратов она может протекать также без катализатора при фотолизе:

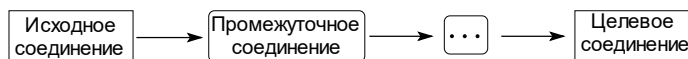


Внешне похожий тип $\text{O} \rightarrow \text{C}$ миграции ацильной группы наблюдается при перегруппировке *Бейкера — Венкатарамана*, катализируемом сильными основаниями превращении ароматических *орто*-(ацилокси)кетонов в β -дикетоны. Эта перегруппировка протекает по внутримолекулярному механизму и широко используется в синтезе флавонов:



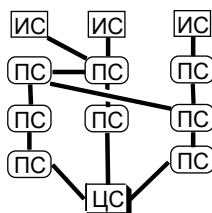
2.4. ПЛАНИРОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Органический синтез — это построение молекулы заданного состава и строения из органических и неорганических веществ. Каждый синтез включает определенную последовательность реакций, ведущих от исходных соединений к целевой молекулярной структуре:

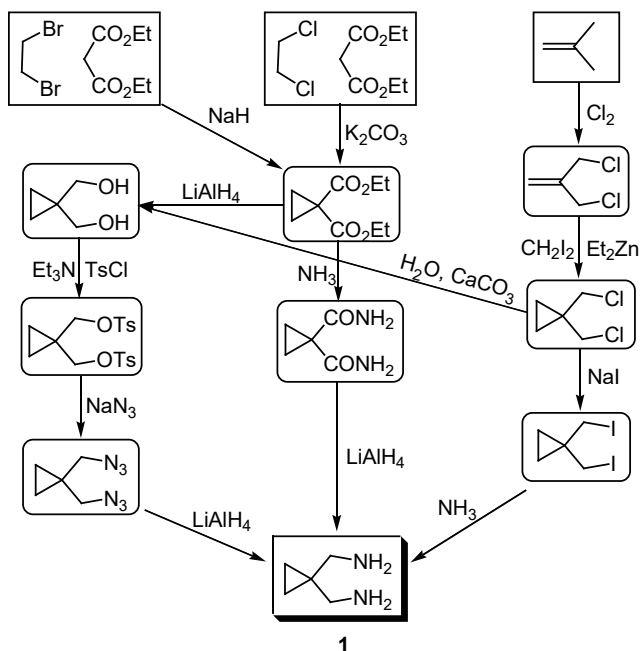


Очевидно, что синтетическая цель может быть достигнута исходя из разных молекул и различными путями. Совокупность путей синтеза образует так называемое «дерево синтеза», «ветви» которого могут иметь различную длину и пересекаться:

Дерево синтеза



Пример дерева синтеза диамина 1:



При планировании синтеза химику необходимо получить ответы на два основных вопроса: «из чего синтезировать?» и «как синтезировать?».

В качестве исходных соединений в лабораторном синтезе используются разнообразные вещества промышленного и природного происхождения, которые, как правило, должны удовлетворять следующим требованиям: 1) доступность и низкая стоимость; 2) определенность строения и индивидуальность; 3) достаточная реакционная способность.

Как показывает синтетическая практика, наиболее ценными исходными веществами являются моно- и дифункциональные производные углеводов. Доступными являются монофункциональные производные углеводов с 1–6 атомами углерода с линейным и разветвленным скелетом, содержащие двойную или тройную связь, OH, Cl, Br, NH₂, CHO, C=O, COOH, COOR, CN и некоторые другие функциональные группы. Недорогими являются также линейные углеводороды (7–16 атомов углерода) с теми же функциональными группами в терминальном положении. Из полифункциональных веществ наиболее доступны бифункциональные соединения с одинаковыми группами на концах цепи. Некоторые природные соединения достаточно сложного строения также являются недорогими. Информацию о доступных исходных веществах можно получить из каталогов отечественных и зарубежных коммерческих фирм, как, например: *Вектон*, *Экрос*, *Acros*, *Aldrich*, *Fluka* и др. В последних также имеются сведения о физических свойствах веществ (температуре плавления и кипения, плотности, показателе преломления), а кроме того — ссылки на различные справочные издания и указания на новое синтетическое применение некоторых соединений.

Иногда выбор исходных соединений является достаточно определенным, например при синтезе биополимеров — пептидов, полисахаридов и др. или меченых соединений, а при промышленном синтезе исходные вещества часто строго заданы. В этих случаях планирование целесообразно осуществлять в направлении химических реакций: исходное соединение → → → продукт. Составленный таким образом план называют *синтетическим*.

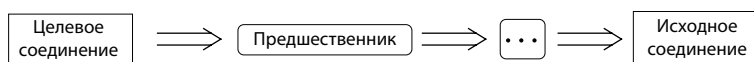
Составление плана синтеза является результатом логического мышления, базирующегося на знании химии. Для синтезов относительно простых соединений не требуется составление сложного плана, что позволяет использовать планирование «от исходного». В этом случае успешный план может быть составлен, следуя подходу, доминировавшему в начале развития органической химии: путем подбора подходящего исходного материала (часто содержащего основную часть конечного молекулярного скелета) и поиска набора реакций, которые в конечном итоге превращают исходный материал в желаемый продукт (синтетическую цель).

Если исходные соединения не заданы, а целевая молекула является достаточно сложной, то планирование в синтетическом направлении представляет собой непростую задачу, которая бывает не по силам даже опытному химику-синтетику. В середине 1960-х годов был развит другой, более систематический, подход

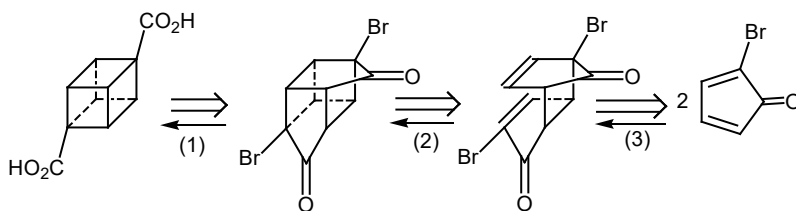
к составлению плана синтеза, который известен как *ретросинтетический* или *антисинтетический* анализ.

2.4.1. Ретросинтетический анализ молекулы

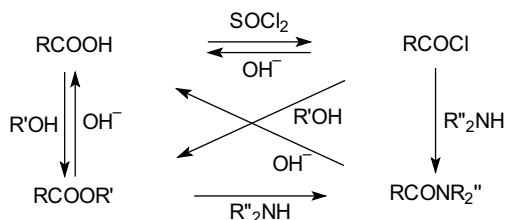
Ретросинтетический анализ представляет собой алгоритм преобразования структуры целевой молекулы в последовательность всё более простых структур вдоль пути, который, в конечном счете, ведет к доступному исходному соединению. Проще говоря, ретросинтетический анализ заключается в том, что для целевой молекулы подбирают соединение (синтетический предшественник), из которого она может быть получена в одну синтетическую стадию, а затем эту процедуру повторяют для каждого синтетического предшественника до тех пор, пока не достигнут доступного исходного вещества. Превращение молекулы в синтетический предшественник достигается путем осуществления *трансформации*, представляющей собой формальную операцию, по направлению обратную синтетической реакции (трансформацию обозначают знаком \Rightarrow):



Следующий пример демонстрирует, как трудности составления плана в синтетическом направлении для сложных соединений (в целевой структуре трудно увидеть возможную исходную молекулу), так и преимущества упрощающей ретросинтетической разборки молекулы, которая производится на основании строгого логического анализа (показанные трансформации соответствуют реакциям: (1) — перегруппировка Фаворского; (2) — (2+2)-циклоприсоединение; (3) — реакция Дильса–Альдера):



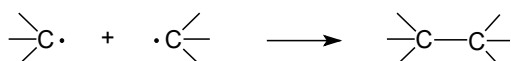
Как и соответствующие реакции, трансформации делятся на две основные группы: трансформации функциональных групп и трансформации остова молекулы. Существует множество хорошо разработанных методов взаимопревращения функциональных групп. Группы, для которых переходы осуществляются очень легко, могут рассматриваться при планировании как эквивалентные. Примером таких групп могут служить функциональные группы производных карбоновых кислот, химические превращения которых приведены на следующей схеме:



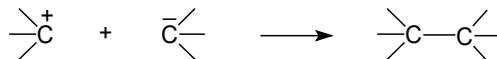
Из эквивалентности функциональных групп следует, что путь синтеза надо искать среди методов создания скелета молекулы, лучше одновременно с введением необходимой функциональности. Поэтому главными при ретросинтетическом анализе являются трансформации остова молекулы и, прежде всего, *трансформации разъединения*.

Трансформации разъединения соответствуют конструктивным реакциям, в которых образуются связи углерод–углерод (в основном) или углерод–гетероатом. Это может происходить в результате следующих типов процессов:

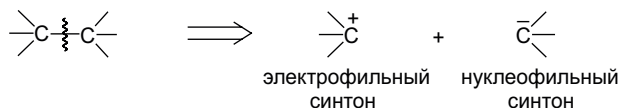
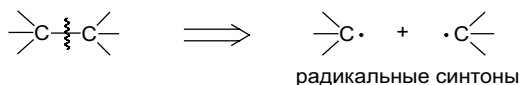
- 1) электроны для образования связи предоставляются обоими атомами, участвующими в реакции (радикальная реакция):



- 2) электроны для образования связи предоставляются одним из атомов (реакция нуклеофила с электрофилом):

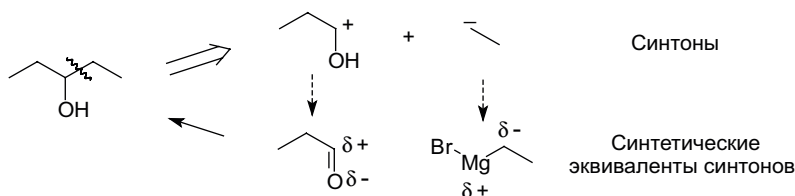


Соответственно, операция, противоположная конструктивной реакции, — трансформация разъединения — может приводить к радикальным или ионным фрагментам, которые называют *синтонами* (радикальный, электрофильный, нуклеофильный):



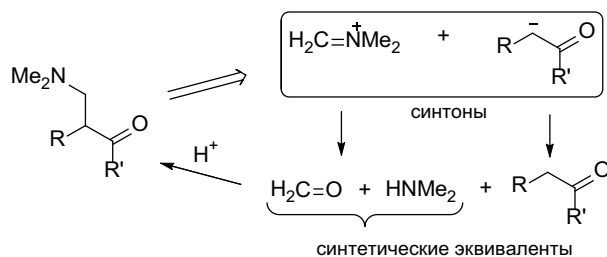
Например, разъединение молекулы пентан-3-ола, образование которой происходит в результате реакции пропаналя и этилмагнийбромида, приводит

к электрофильному и нуклеофильному синтонам показанного ниже строения. В данном случае электрофильному синтону соответствует молекула EtCHO , а нуклеофильному — молекула EtMgBr . Реальные химические соединения, имеющие остов синтона и соответствующим образом поляризованные, называются *синтетическими эквивалентами* данного синтона:

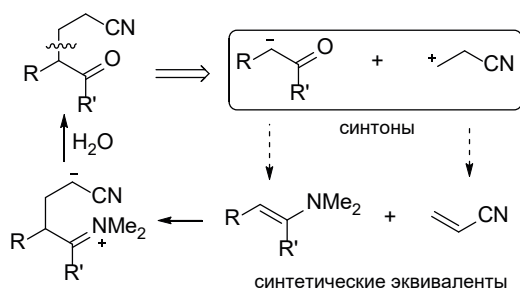


Продукт каждой конструктивной реакции может быть разъединен по связям C–C на синтоны, синтетическими эквивалентами которых являются исходные соединения для данной реакции. Как правило, для каждого синтона может быть предложен ряд синтетических эквивалентов, что обеспечивается разнообразием конструктивных реакций, которые используются для построения углерод—углеродной связи:

Реакция Манниха



Реакция Стирка

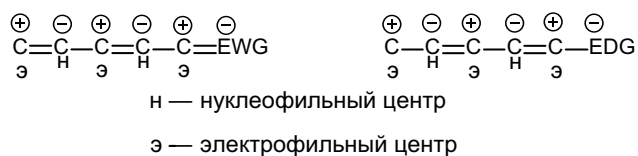


Как видно из приведенных выше примеров, синтону RHC-C(O)R' можно поставить в соответствие два синтетических эквивалента из реакций Манниха

и Сторка: $\text{RH}_2\text{CC}(\text{O})\text{R}'$ и $\text{RHC}=\text{C}(\text{NMe}_2)\text{R}'$. Очевидно, что число синтетических эквивалентов данного синтона может быть увеличено.

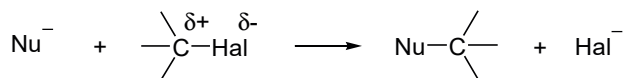
Электрофильным и нуклеофильным синтонам, которые получаются при разьединении связей, соответствуют реакции с гетеролитическим механизмом. При этом атомам разрушающейся связи можно практически произвольно приписать положительный или отрицательный заряд. Синтон, поляризация которого соответствует поляризации функционализированного полиена типа

Синтоны с нормальной полярностью

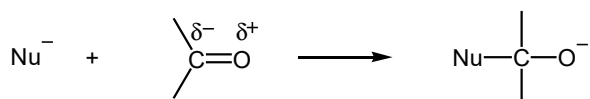


где EWG — электроноакцепторная группа, а EDG — электронодонорная группа, называют синтоном с *нормальной* полярностью. Синтон с обратной поляризацией — синтоном с *обращенной* полярностью. Основные конструктивные реакции включают взаимодействие положительно заряженного атома углерода (электрофила) с отрицательно заряженным атомом углерода (нуклеофилом).

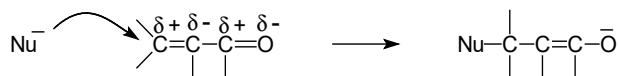
Нуклеофильное замещение:



Нуклеофильное присоединение:



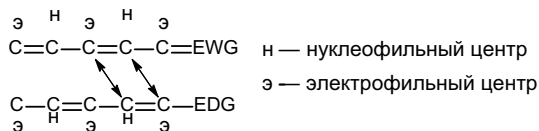
Сопряженное присоединение по Михаэлю:



Электрофильное замещение:



Очевидно, что при реакции синтетических эквивалентов, соответствующих синтонам с нормальной полярностью, могут быть получены лишь молекулы, в которых функциональные группы разделены цепочкой из нечетного числа атомов углерода:

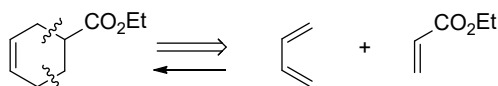


Следовательно, при разъединениях (соответствующих реакциям электрофилов и нуклеофилов) молекул, в которых функциональные группы разделены цепочкой из четного числа атомов углерода, один из получающихся синтонов будет иметь обращенную полярность. Примеры синтонов с нормальной и обращенной полярностью и их синтетических эквивалентов приведены в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Синтоны и синтетические эквиваленты

Тип синтона	Синтон	Синтетический эквивалент
Нормальная полярность		
Обращенная полярность		
Нормальная полярность		
Обращенная полярность		
Нормальная полярность		
Обращенная полярность		

Перициклические реакции, в которых согласованная реорганизация связей происходит через циклическое переходное состояние, представляют собой еще один важнейший тип конструктивных реакций. Многие эффективные методы синтеза циклических соединений базируются именно на перициклических процессах. В ретросинтетическом направлении этим реакциям соответствует разъединение нескольких связей. В качестве примера рассмотрим реакцию Дильса — Альдера. Ретросинтетический анализ продукта этой реакции требует разъединения двух простых связей углерод–углерод:



Синтоны, образующиеся при разъединении, которое в синтетическом направлении соответствует перициклической реакции, как правило, тождественны их синтетическим эквивалентам, т.е. субстратам, применяемым для синтеза данного соединения.

Для осуществления трансформации разъединения, ведущей к реальным синтетическим предшественникам, в целевой молекуле должен иметься набор структурных элементов, которые можно рассматривать как результат известной конструктивной реакции. Минимальный набор структурных элементов, служащий ключом к применению определенной ретросинтетической трансформации, называют *ретроном*. Так, основным ретроном для осуществления трансформации, соответствующей реакции Дильса — Альдера, является шестичленный цикл, содержащий π -связь. Для приведенного выше разъединения этилциклогекс-3-енкарбоксилата таким ретроном является циклогексеновый фрагмент. Часто в молекуле присутствует лишь часть структурных элементов, необходимых для осуществления трансформации — *неполный ретрон*, и требуются модифицирующие трансформации, например трансформации изменения, введения или удаления функциональных групп, чтобы его «дополнить». На приведенной ниже схеме для выделения дильс-альдеровского ретрона необходимо провести трансформацию, обратную реакции циклоприсоединения карбена, а также ряд трансформаций изменения функциональных групп с учетом электронных и стереохимических аспектов реакции (4+2)-циклоприсоединения:

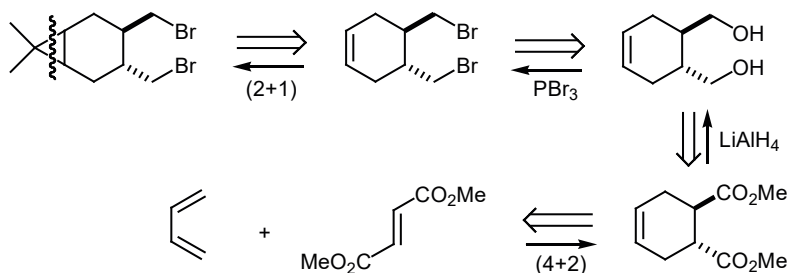


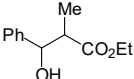

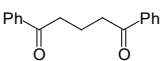
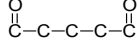
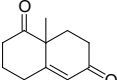

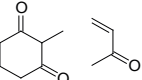


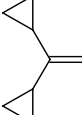
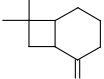

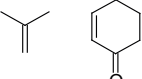


Таблица 2.2. Ретроны, синтоны и синтетические эквиваленты

Целевая молекула	Ретрон	Реакция, соответствующая трансформации	Синтоны и синтетические эквиваленты
		Присоединение металлоорганических соединений к сложным эфирам	$\text{Et}\overset{+}{\text{C}}\text{OH} \quad \text{Ph}^-$ $\text{EtCO}_2\text{Et} \quad \text{PhMgBr}$
		Альдольная конденсация	$\text{Ph}\overset{+}{\text{C}}\text{OH} + \text{Me}\overset{-}{\text{C}}\text{CO}_2\text{Et}$ $\text{PhCHO} \quad \text{EtCO}_2\text{Et}$
		Присоединение по Михаэлю	$\text{Ph}\overset{+}{\text{C}}\text{O} + \text{Ph}\overset{-}{\text{C}}\text{OCH=CH}_2$ $\text{PhCOMe} \quad \text{PhCOCH=CH}_2$
		Аннелирование по Робинсону	
		Винилциклопропан-циклопентеновая перегруппировка	
		(2+2)-Циклоприсоединение	

В качестве примера в табл. 2.2 приведены некоторые целевые молекулы, имеющие в них ретроны, соответствующие им трансформации, синтоны и синтетические эквиваленты.

Очевидно, что если в процессе ретросинтетического анализа разборку целевого соединения производить бессистемно, по случайно выбранным связям, то можно получить огромное количество вариантов, которые вряд ли будут полезны для составления реального плана синтеза. Простые правила, позволяющие отдать предпочтение тому или иному разъединению, заключаются в следующем:

- 1) разъединение должно базироваться на реальном механизме реакции образования соответствующей связи, что подразумевает, в частности, получение при разъединении:
 - а) синтонов с нормальной или с обращенной полярностью (с известным способом обращения), которым могут быть поставлены в соответствие реальные синтетические эквиваленты;
 - б) синтонов, которые соответствуют вероятным интермедиатам с наибольшей стабильностью.

- 2) разъединение должно приводить к максимальному упрощению, что может быть достигнуто: а) разъединением у места наибольшего разветвления молекулы; б) разъединением, ведущим к синтонам с одинаковым остовом.

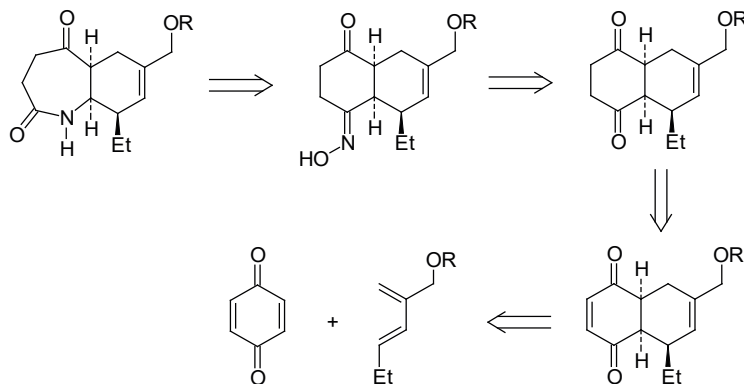
Эти правила входят в том или ином виде в алгоритмы так называемых *стратегий* ретросинтетического анализа, которые были сформулированы во второй половине XX столетия, в основном в работах Нобелевского лауреата Элайаса Джеймса Кори (Elias James Corey) (см. также подраздел 2.4.2.3).

2.4.2. Стратегия планирования синтеза

Под стратегией планирования понимают логический способ мышления, позволяющий найти последовательность разъединений, ведущую к наиболее дешевому, в широком смысле этого слова, пути синтеза целевого соединения. Коротко эти стратегии могут быть суммированы следующим образом.

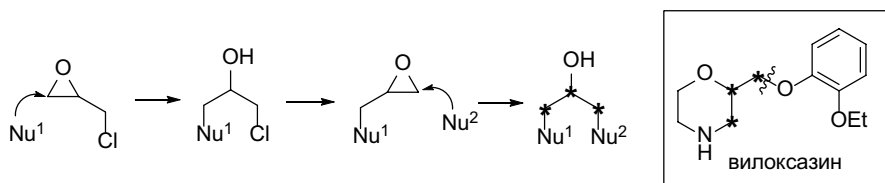
2.4.2.1. Трансформационная стратегия

Трансформационная стратегия включает поиск возможности применения трансформации, наиболее сильно упрощающей анализируемое соединение (или тактической комбинации трансформаций, каждая из которых по отдельности не приводит к значительному упрощению). При этом соответствующий ретрон может и не присутствовать в целевой молекуле, однако затраты на его создание, например применение ряда неупрощающих трансформаций, могут быть предостаточно компенсированы упрощением, достигаемым в результате осуществления эффективной трансформации. Так, в октагидробензазепине (целевом соединении, приведенном ниже) отсутствует ретрон для применения трансформации, соответствующей реакции Дильса — Альдера с участием хинона. Однако осуществление нескольких неупрощающих трансформаций позволяет сформировать необходимый циклогексеновый ретрон:

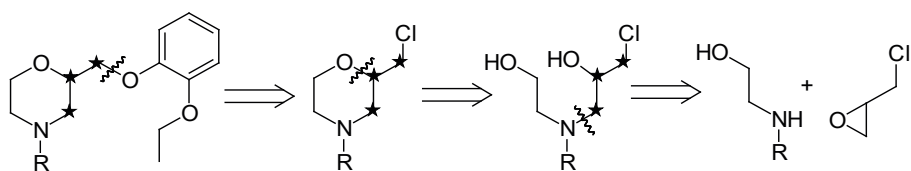


2.4.2.2. Структурная стратегия

Структурная стратегия направлена на распознавание структуры потенциального интермедиата или потенциального исходного соединения на основе анализа целевого соединения. Определение такой структуры позволяет применять технику поиска пути синтеза в двух направлениях — ретросинтетическом и синтетическом, что резко снижает число вариантов, которые необходимо рассмотреть, и позволяет при планировании сразу опираться на доступные исходные соединения. Например, анализ структуры антидепрессанта виллоксазина обнаруживает присутствие в молекуле 1,2,3-трифункционализированного фрагмента, выделенного в формуле знаками (*). Вместе с тем известно, что доступным исходным веществом и удобным строительным блоком для получения 1,2,3-трифункционализированных соединений является эпихлоргидрин, так как он реагирует с нуклеофилами по менее замещенному атому углерода с образованием хлоргидрина, который при обработке основанием может быть превращен в эпоксид. Последний, в свою очередь, при реакции с другим нуклеофилом также по менее замещенному положению образует нужный фрагмент:



С учетом этого ретросинтетическую разборку молекулы виллоксазина целесообразно провести следующим образом:



Применение структурной стратегии также целесообразно при синтезе оптически активных соединений, так как исходными веществами в этих случаях часто являются известные оптически активные природные вещества.

2.4.2.3. Топологическая стратегия

Топологическая стратегия направлена на идентификацию стратегических связей (одной или нескольких), разъединение которых приведет к максимальному упрощению молекулы. Эти стратегии могут также приводить к выделению клю-

чевых структур, ретросинтетическая разборка которых наиболее продуктивна, или структурных фрагментов, которые служат сигналом к применению перегруппировочных трансформаций. Кроме того, такая стратегия может диктовать необходимость сохранения некоторых связей или колец при ретросинтетической разборке. Топологические стратегии для анализа спиросочлененных, *орто*-конденсированных и мостиковых циклических систем подробно сформулированы Э. Дж. Кори.

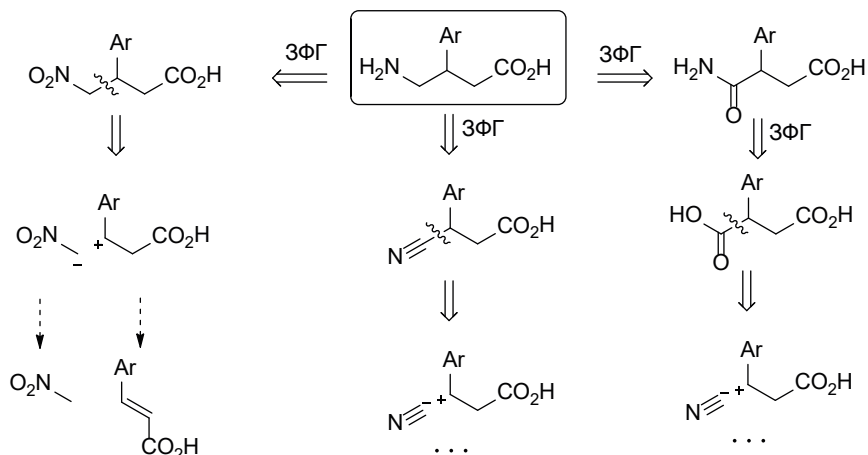
2.4.2.4. Стереохимическая стратегия

Стереохимические стратегии нацелены на стереоконтролируемое удаление стереоцентров или пространственных отношений между фрагментами молекулы в ретросинтетическом направлении. Стереоконтроль может обеспечиваться либо механизмом соответствующей реакции, либо структурой субстрата. Стереохимические стратегии могут также предписывать сохранение определенного стереоцентра при ретросинтетическом анализе или объединение пространственно сближенных атомов.

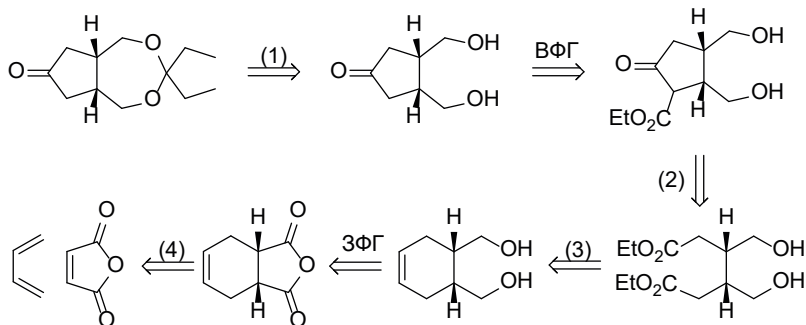
2.4.2.5. Стратегия, базирующаяся на функциональных группах

Одна из наиболее простых и эффективных стратегий ретросинтетического анализа включает систематическое осуществление разъединений, применение которых обуславливается функциональными группами (ФГ). Эти ФГ могут входить в состав полного ретрона, уже присутствующего в рассматриваемой молекуле, хотя чаще в молекуле имеется лишь частичный ретрон, и для формирования полного ретрона может потребоваться изменение, введение дополнительной или удаление присутствующей ФГ в ретросинтетическом направлении (применение операций замены ФГ (ЗФГ), введения ФГ (ВФГ), удаления ФГ (УФГ)).

Основным трансформациям, базирующимся на ФГ, соответствуют ретроны, включающие одну или две функциональные группы (однотиповые трансформации (ОГТ), двухгрупповые трансформации (ДГТ)). Примеры таких ретронов приведены в табл. 2.2. Наиболее важные двухгрупповые трансформации в синтетическом направлении отвечают альдольной конденсации, реакциям Михаэля, Кляйзена, Дикмана, Манниха, Фриделя — Крафтса, перегруппировкам Кляйзена, Коупа и др. В приведенном ниже примере для формирования ретрона ДГТ, соответствующей реакции Михаэля, необходимо провести операцию изменения электронодонорной ФГ в целевом соединении на электроноакцепторную, которая может быть осуществлена несколькими способами: $\text{CH}_2\text{NH}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{NO}_2$, $\text{CH}_2\text{NH}_2 \rightarrow \text{CN}$, $\text{CH}_2\text{NH}_2 \rightarrow \text{CONH}_2$. После этой операции применение ретро-трансформации Михаэля приводит к доступным предшественникам:



Следующий пример демонстрирует формирование ретрона конденсации Дикмана с помощью введения дополнительной ФГ (операция ВФГ). В целом анализ включает: трансформацию, соответствующую реакции ацетализации (1), операцию введения ФГ для формирования дикмановского ретрона, ретро-дикмановскую ДГТ (2), ДГТ объединения (3), операцию изменения ФГ, необходимую для формирования ретрона трансформации, соответствующей реакции Дильса — Альдера (4):



Важным принципом ретросинтетического анализа является использование как можно большего числа стратегий одновременно. Такое параллельное применение нескольких стратегий не только ускоряет и упрощает поиск пути синтеза, но и приводит к наилучшему решению. Роль, которую будет играть та или иная стратегия, прежде всего, зависит от строения целевого соединения. Например, в случае соединения без колец или с кольцами, связанными только одной цепью, но содержащего множество ФГ, роль, которую будут играть топологические стратегии в ретросинтетическом анализе, будет меньше, чем для топологически сложных полициклических молекул. Для больших молекул с изолированными кольцами стратегическими являются разъединения, которые приводят к нескольким фрагментам одинаковой сложности. Наличие в целевой молекуле ФГ или пары

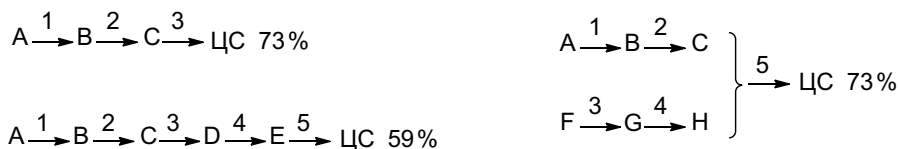
ФГ может прямо указывать на разъединение скелета, ведущее к более простой молекуле-предшественнику.

2.4.2.6. Выбор плана синтеза

После проведения ретросинтетического анализа полученные «ветви» следует рассмотреть в синтетическом направлении для выявления наилучшего плана синтеза целевого соединения. При этом следует отдать предпочтение пути, при осуществлении которого можно достичь оптимального баланса между следующими, иногда взаимоисключающими, условиями:

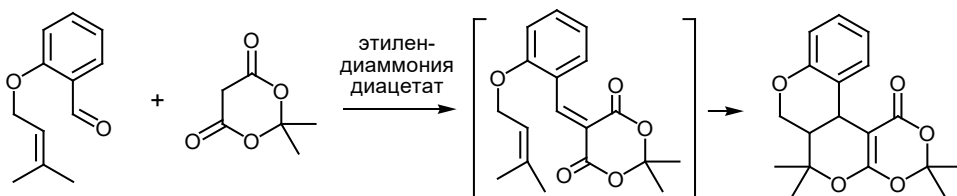
- 1) минимальное количество стадий;
- 2) максимальный выход на каждой стадии;
- 3) легкость выделения и очистки продуктов реакций;
- 4) отсутствие изомеров или необходимости их разделения;
- 5) безопасные и технически простые условия проведения реакций;
- 6) доступность и низкая стоимость исходных веществ.

При выходе менее 100 % на каждой стадии увеличение числа синтетических стадий на пути к целевому соединению неизбежно ведет к уменьшению суммарного выхода. Например, если выход на каждой стадии равен 90 %, то суммарный выход 3-стадийного *линейного* синтеза составит 73 %, 5-стадийного — 59 %, 10-стадийного — 35 %. Снижение суммарного выхода при том же количестве стадий меньше в случае использования *конвергентной* (сходящейся) схемы синтеза. Так, 5-стадийный конвергентный синтез дает тот же суммарный выход, что и 3-стадийный линейный. Например, при выходе 90 % на каждой стадии имеем:

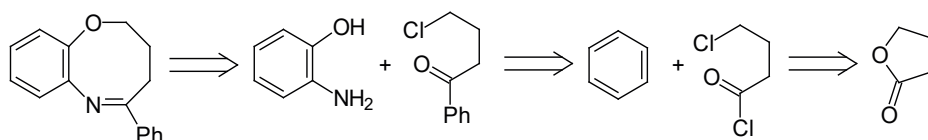


Таким образом, с целью увеличения суммарного выхода лучше собирать две или несколько частей молекулы отдельно, объединяя их в конце синтеза. Удобство такого подхода заключается также в том, что фиаско на одной из ветвей конвергентной схемы обходится дешевле, поскольку не перечеркивает весь план синтеза, а лишь требует поиска обходного пути на одном из направлений. Кроме того, линейный синтез предъявляет более жесткие требования к селективности используемых реакций и реагентов, а также совместимости функциональных групп. Применение конвергентной схемы часто позволяет разместить несовместимые функциональные группы в разных синтетических ветвях. Наконец, часть или все ветви конвергентного синтеза могут реализовываться одновременно одним или несколькими исследователями.

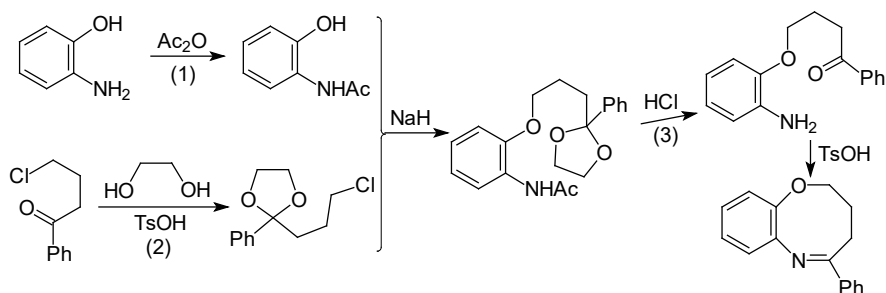
Условие легкости выделения и очистки продуктов реакций удовлетворяют процессы, позволяющие осуществлять несколько синтетических стадий без выделения промежуточных продуктов, так называемые *однореакторные синтезы* (*one-pot synthesis*), а также *тандемные реакции*. Тандемной (или домино) реакцией называют процесс, включающий образование двух или большего числа связей, которое происходит в одних и тех же реакционных условиях без добавления дополнительных реагентов и катализаторов и в котором каждая последующая реакция происходит вследствие образования на предыдущей стадии необходимой функциональной группы. В качестве примера приведем тандемный процесс, включающий реакцию Кневенагеля и гетеро-реакцию Дильса — Альдера:



Кроме вышеуказанных проблем, при рассмотрении плана в синтетическом направлении часто необходимо решать тактические задачи, связанные с необходимостью селективного введения в реакцию одной из одинаковых или разных, но обладающих сходной реакционной способностью ФГ. Например, ретросинтетический анализ молекулы 5-фенил-3,4-дигидро-2H-1,6-бензоксазина легко приводит к простым и доступным исходным соединениям:



Однако прямое взаимодействие 2-аминофенола с 4-хлорбутирофеноном в присутствии основания, возможно, и приведет к образованию целевого соединения, но лишь в качестве побочного продукта, так как параллельно будут протекать реакции конденсации, замещение атома хлора на аминогруппу и другие реакции. Реальный синтез был осуществлен так, как показано на схеме:



2.4.3. Защита и активация функциональных групп

Последний пример демонстрирует решение проблемы селективности путем использования так называемых *защитных групп* (ЗГ): ацилированием дезактивируется группа NH_2 в 2-аминофеноле (реакция 1), диоксолановая защита карбонильной группы в 4-хлорбутирофеноне препятствует реакциям конденсации (реакция 2). Очевидно, что применение такого подхода удлинит синтез за счет стадий постановки (1, 2) и снятия (реакция 3) защитных групп. Тем не менее синтез сложной полифункциональной молекулы редко удастся осуществить без применения защиты определенных ФГ.

Хорошая защитная группа должна отвечать следующим основным требованиям:

- 1) устойчивость в широком диапазоне реакционных условий;
- 2) легкость снятия специфическим реагентом в мягких условиях;
- 3) возможность селективной постановки.

Сейчас разработаны синтетические приемы, позволяющие защитить практически любую ФГ в разнообразных реакционных условиях. В табл. 2.3 приведены некоторые сведения о постановке, снятии и устойчивости часто используемых защитных групп для гидроксильной, amino- и карбонильной ФГ.

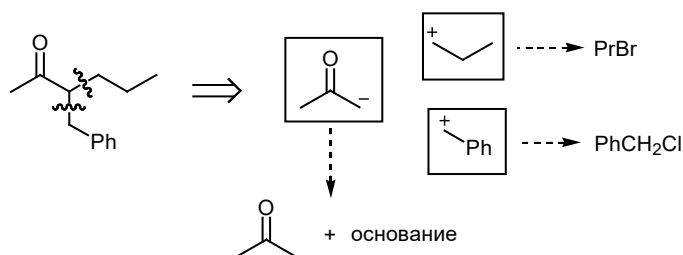
Таблица 2.3. Защитные группы для гидроксильной, amino- и карбонильной ФГ

Постановка и снятие защиты	Устойчивость защитной группы
<i>Гидроксильная группа</i>	
$\text{ROH} \xrightarrow[\text{пиридин}]{\text{Ac}_2\text{O}} \text{ROAc} \xrightarrow{\text{MeONa-MeOH}} \text{ROH}$	CrO_3 -пиридин
$\text{R-OH} \xrightarrow[\text{пиридин}]{\text{Cl-C(=O)-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3} \text{RO-C(=O)-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \xrightarrow[20^\circ\text{C}]{\text{Zn-Cu-AcOH}} \text{R-OH}$	$\text{CrO}_3\text{-H}^+$
$\text{ROH} \xrightarrow[\text{KOH / NaH / Ag}_2\text{O}]{\text{PhCH}_2\text{Cl}} \text{ROCH}_2\text{Ph} \xrightarrow{\text{H}_2\text{-Pd / Na-NH}_3} \text{ROH}$	HO^- , Pb(OAc)_4 , слабые кислоты, LiAlH_4
$\text{R-OH} \xrightarrow[\text{пиридин}]{\text{(TBDMSCl)}} \text{R-O-Si(CH}_3)_2\text{C(CH}_3)_3 \xrightarrow{\text{Bu}_4\text{NF}} \text{R-OH}$	H_2O , CrO_3 , $\text{H}_2\text{-Pt}$

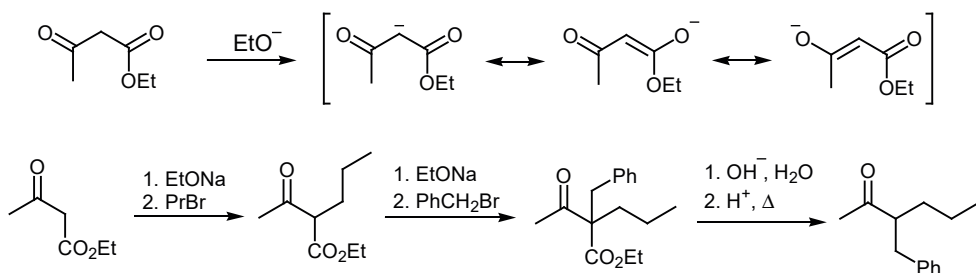
Окончание табл. 2.3

Постановка и снятие защиты	Устойчивость защитной группы
$\text{R-OH} \xrightarrow[\text{TsOH}]{\text{(DHP)}} \text{R-OTHP} \xrightarrow[\text{PPTS-MeOH}]{\text{AcOH-H}_2\text{O} / \text{HCl-H}_2\text{O}} \text{R-OH}$	Основания, RMHlg, LiAlH ₄
$\text{ArOH} \xrightarrow[\text{основание}]{\text{Me}_2\text{SO}_4} \text{ArOMe} \xrightarrow{\text{BBr}_3 / \text{BCl}_3 / \text{AlCl}_3} \text{ArOH}$	Основания
$\text{ArOH} \xrightarrow[\text{основание}]{\text{MeOCH}_2\text{Cl}} \text{ArOCH}_2\text{OMe} \xrightarrow{\text{HOAc, H}_2\text{O}} \text{ArOH}$	Основания
<i>Аминогруппа</i>	
$\text{R-NH}_2 \xrightarrow[\text{пиридин}]{(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}} \text{R-NH-CF}_3 \xrightarrow[\text{NaBH}_4]{\text{NaOH} / \text{NH}_4\text{OH}} \text{R-NH}_2$	Окислители, алкилирующие агенты
$\text{R-NH}_2 + \text{Phth-NCO}_2\text{Et} \xrightarrow{\text{Na}_2\text{CO}_3} \text{R-Phth} \xrightarrow[\text{или KOH}]{\text{NH}_2\text{NH}_2} \text{R-NH}_2$	H ₃ O ⁺ , электрофильные агенты
$\text{R-NH}_2 \xrightarrow{(t\text{-BuOOC})_2\text{O}} \text{Boc-NHR} \xrightarrow[\text{AcOH-HCl}]{\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H или}} \text{R-NH}_2$	Электрофильные агенты
$\text{R-NH}_2 \xrightarrow[\text{основание}]{\text{PhCH}_2\text{O-COCl}} \text{Z-NH-R} \xrightarrow[\text{H}_2 - \text{Pd-C}]{\text{TFA / AcOH-HBr}} \text{R-NH}_2$ <p style="text-align: center;">[Z(Cl), Z(NO₂)]</p>	Электрофильные агенты
$\text{R-NH}_2 \xrightarrow[\text{основание}]{\text{Cl-CPh}_3} \text{R-NH-CPh}_3 \xrightarrow[\text{H}_2 - \text{Pd-C}]{\text{TFA / AcOH}} \text{R-NH}_2$ <p style="text-align: center;">R-NH-Trt</p>	Ацилирующие агенты
<i>Карбонильная группа</i>	
$\text{R-C(=O)-R'} \xrightarrow[\text{H}^+]{\text{R''OH}} \text{R-C(OR'')(OR')-R'} \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^+} \text{R-C(=O)-R'}$	Основные реагенты, нуклеофилы
$\text{R-C(=O)-R'} \xrightarrow[\text{H}^+]{\text{HO-(CH}_2)_n\text{-HO}} \text{R-C(O-(CH}_2)_n\text{-O-R')-R'} \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^+} \text{R-C(=O)-R'}$	Основные реагенты, нуклеофилы
$\text{R-C(=O)-R'} \xrightarrow[\text{X = O, S}]{\text{HX-(CH}_2)_n\text{-HS}} \text{R-C(H-(CH}_2)_n\text{-S-R')-R'} \xrightarrow[\text{Raney Ni}]{\text{H}_3\text{O}^+/\text{Hg}^{2+}} \text{R-C(=O)-R'}$	Основные реагенты, нуклеофилы

Кроме защиты ФГ, т.е. специфического уменьшения ее реакционной способности, для решения проблемы селективного реагирования ФГ используется также активация реакционных центров с помощью так называемых *активирующих групп*. Эти группы, в противоположность ЗГ, облегчают протекание реакции, но, как и защитные, после выполнения ими своей роли, должны быть удалены, а следовательно, их введение должно быть обосновано при анализе плана в синтетическом направлении. В качестве примера реализации такого подхода рассмотрим синтез 3-бензилгексан-2-она. Анализ этого целевого соединения приводит к простым исходным соединениям:



Однако алкилирование ацетона в присутствии основания, несомненно, приведет к многочисленным побочным продуктам, среди которых можно ожидать продукты неселективного полиалкилирования ацетона в 1-е и 3-е положение, продукты самоконденсации и т.д. Проблему селективности можно решить, используя ацетоуксусный эфир в качестве синтетического эквивалента енолят-аниона ацетона. В этом случае активирующая этоксикарбонильная группа позволяет региоселективно осуществить енолизацию (за счет резонансной стабилизации) и алкилирование, а после завершения всех (!) стадий алкилирования она легко может быть удалена:



В рассматриваемом случае удаление активирующей сложноэфирной группы может быть реализовано путем ее гидролиза до кислоты и последующего декарбоксилирования.

Часть 3

МЕТОДИКИ СИНТЕЗОВ

В этой части книги приведены методики синтезов органических соединений различных классов, а также справочные данные часто используемых реагентов и растворителей. Выбор предлагаемых синтезов обусловлен, с одной стороны, их значимостью для синтетической практики, а с другой — возможностью их реализации с использованием стандартного лабораторного оборудования базового практикума по органической химии в вузах. Синтетические методики сгруппированы в соответствии с классификацией синтетических методов, представленной в предыдущей главе. Часть из представленных методик синтезов описывает синтез конкретных соединений, но в основном приведены общие методики, пригодные для получения целой серии однотипных веществ, перечень которых можно найти в приложении.

Поскольку синтезы органических препаратов должны включать обязательный контроль их чистоты, эта часть начинается с методики идентификации и контроля чистоты органических соединений методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), а также способов идентификации важнейших классов органических соединений на основе их характеристичных производных.

Такой важный раздел органического синтеза, как взаимопревращение функциональных групп представлен синтезами на основе реакций алкилирования, ацилирования и сульфонилирования аминов, спиртов и фенолов. Помимо этого, приведены методики замещения гидроксильной группы на галоген, гидролиза алкилгалогенидов, замены аминогруппы на гидроксил и галогены, реакции элиминирования, в частности дегидратации алкенов, и реакции присоединения к двойным связям $C=C$ и $C=O$.

Методы введения функциональной группы в алифатическую цепь представлены методиками бензильного галогенирования и галогенирования кетонов и карбоновых кислот. В этот же раздел включен широкий набор методов функционализации ароматического цикла, в частности галогенирование, нитрование и сульфирование аренов.

Методы окисления органических соединений представлены примерами окисления аренов, алкиларенов, карбонильных соединений, а методы восстановления — восстановлением нитросоединений.

Методы формирования углерод-углеродных связей включают реакции магнийорганических соединений, реакции алкилирования, ацилирования и формилирования аренов, реакции конденсации карбонильных соединений и реакции циклоприсоединения.

В приложении указаны физические константы исходных соединений, продуктов реакций, часто использующихся органических растворителей и неорганических реагентов, плотности растворов кислот и щелочей, дан график зависимости температуры кипения стандартных соединений от давления.

ВНИМАНИЕ! Некоторые вещества, используемые в методиках синтезов, входят в список прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации ограничен, и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список IV): уксусной ангидрид, бензальдегид (таблица 1); этилбромид, пиперидин (таблица 2); ацетилхлорид, ацетон, бензилхлорид, диэтиловый эфир, перманганат калия, серная кислота, соляная кислота, тионилхлорид, толуол, уксусная кислота (таблица 3). Учет этих реактивов должен вестись в соответствии с законодательством РФ.

3.1. ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

3.1.1. Хроматографическая идентификация производных спиртов, аминов, карбонильных соединений и карбоновых кислот

Аппаратура. Пластинки Silufol UV-254 или ALUGRAM SIL G/UV254 (размер 25×60 мм со стационарной фазой — тонким слоем силикагеля, закрепленным крахмалом, с флуоресцирующей добавкой); хроматографическая камера с подвижной фазой (состав нужной подвижной фазы дан в табл. П.38); УФ-лампа (хроматоскоп) для проявления пластинок в УФ-свете; йодная камера для проявления пластинок в парах йода; 3–4 маленьких стаканчика (1–2 мл) для приготовления растворов вещества и свидетелей; мерные цилиндры на 10 мл; стеклянные капилляры для нанесения растворов на пластинку.

Меры предосторожности. В качестве подвижных фаз в адсорбционной тонкослойной хроматографии обычно используются смеси органических растворителей. Многие из них являются легковоспламеняющимися жидкостями, поэтому хроматографические камеры не должны находиться вблизи источников открытого огня.

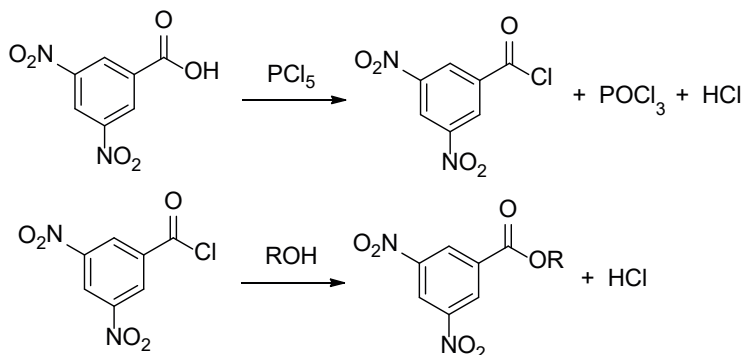
Порядок выполнения работы. Синтезируют производные спиртов, аминов, карбонильных соединений и карбоновых кислот (см. подразд. 3.1.2–3.1.5). Определяют температуру плавления вещества (не менее 2 раз). Из набора имеющихся образцов веществ выбирают те, которые имеют температуры плавления, близкие к измеренному значению. Готовят растворы исследуемого вещества и свидетелей: в отдельных стаканчиках растворяют по несколько миллиграммов вещества и каждого свидетеля в 5–6 каплях растворителя. Тонкими капиллярами наносят растворы веществ на пластинку так, чтобы диаметр пятна на старте не превышал 2 мм. Стартовые точки должны лежать на одной линии и отстоять на 7–9 мм от нижнего и боковых краев пластинки и на 5 мм друг от друга.

Пластинку помещают в камеру с 3–5 мл подвижной фазы так, чтобы подвижная фаза пришла в соприкосновение с нижним краем сорбента, но не омывала стартовые точки.

После того как фронт растворителя поднимется почти до верхнего края пластинки, ее вынимают из камеры, высушивают на воздухе в течение нескольких минут и затем проводят детектирование вещества и свидетелей (см. рис. 1.47 в подразд. 1.3.5.6Б). Окрашенные пятна 2,4-динитрофенилгидразонов, 4-нитрофенилгидразонов и пикратов на пластинке хорошо видны, другие производные детектируют с помощью хроматоскопа или йодной камеры. Они проявляются в УФ-свете как темные пятна на зеленоватом светящемся фоне, а после йодной камеры — в виде пятен различной окраски. Отмечают центры пятен и рассчитывают величину R_f (отношение расстояния от стартовой точки до центра пятна к расстоянию от стартовой точки до линии фронта растворителя). Совпадение значений R_f исследуемого вещества и свидетеля, подтвержденное дополнительными характеристиками: температурой плавления (т. пл.) и пробой смешанного плавления (пробой смешения), — указывает на идентичность этих соединений. Для проведения пробы смешения полученное вещество тщательно смешивают (растирают) в равных количествах с веществом, предположительно идентичным ему по строению, и измеряют температуру плавления смеси. Сравнивают эту температуру с температурой плавления анализируемого образца: их совпадение указывает на идентичность образцов. Если же температура плавления пробы смешения меньше, то взяты разные вещества.

Ниже приведены методики получения некоторых производных.

3.1.2. Эфиры 3,5-динитробензойной кислоты

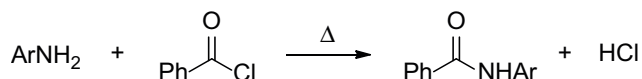


Меры предосторожности. Все операции выполнять в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Не допускать контакта с водой пятихлористого фосфора и хлорокиси фосфора. Хлорангидрид 3,5-динитробензойной кислоты не должен попадать на кожу (при контакте с кожей промыть ее раствором соды).

Получение 3,5-динитробензоилхлорида. В пробирке смешивают 0,5 г 3,5-динитробензойной кислоты и 1 г PCl_5 и осторожно нагревают на горячей водяной бане. Когда закончится бурная реакция, смесь нагревают еще в течение 4–5 мин так, чтобы поддерживалось активное образование пузырьков. Жидкую смесь после охлаждения выливают на часовое стекло или в фарфоровую чашку и дают ей затвердеть. Затем смесь измельчают, переносят в круглодонную колбу с краном и удаляют остатки хлорокиси фосфора в вакууме водоструйного насоса.

Получение 3,5-динитробензоата. В пробирке смешивают 0,5 г 3,5-динитробензоилхлорида и 1 мл исследуемого спирта, смесь нагревают до кипения в течение 5 мин. Затем прибавляют 10 мл воды и раствор охлаждают льдом до затвердевания продукта. Кристаллы отфильтровывают, промывают 10 мл 2%-ного раствора Na_2CO_3 и перекристаллизовывают. Для этого эфир растворяют в минимальном количестве горячего этанола, фильтруют и добавляют по каплям воду до небольшого помутнения раствора. При его охлаждении выделяется эфир 3,5-динитробензойной кислоты. Кристаллы отфильтровывают и высушивают на воздухе. Температуры плавления 3,5-динитробензоатов спиртов приведены в табл. П.11.

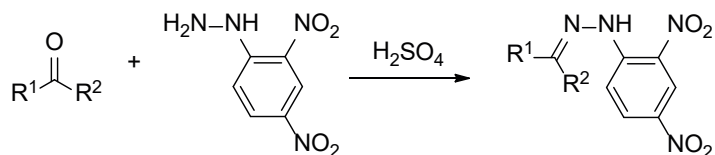
3.1.3. Бензанилиды



Меры предосторожности. Реакцию проводить в вытяжном шкафу и резиновых перчатках. Анилины канцерогенны, а бензоилхлорид раздражает дыхательные пути и кожные покровы.

Порядок выполнения работы. В круглодонную колбу объемом 100 мл помещают раствор 2 г бензоилхлорида в 30 мл безводного бензола или толуола и прибавляют 2 мл амина. Полученную смесь 15 мин кипятят с обратным холодильником и охлаждают. Раствор фильтруют, осадок на фильтре промывают 10 мл бензола или толуола. Объединенный раствор промывают в делительной воронке 25 %-ным раствором Na_2CO_3 (20 мл), 2 %-ным раствором соляной кислоты (20 мл) и водой (20 мл). Растворитель удаляют в вакууме, а остаток перекристаллизовывают из водного 80 %-ного этанола. Температуры плавления бензанилидов приведены в табл. П.15.

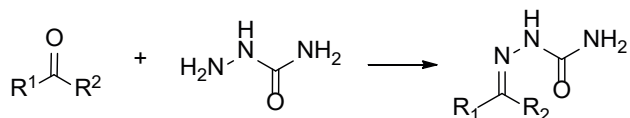
3.1.4. 2,4-Динитрофенилгидразоны



Меры предосторожности. Работу с концентрированной серной кислотой проводить в резиновых перчатках и защитных очках. При попадании серной кислоты на кожу или слизистые оболочки немедленно смыть большим количеством воды, а затем обработать пораженное место раствором пищевой соды.

Порядок выполнения работы. В плоскодонную колбу объемом 50–100 мл помещают 25 мл раствора, содержащего 0.4 г 2,4-динитрофенилгидразина, 20 мл этанола, 2 мл концентрированной H_2SO_4 и 3 мл воды, после чего при перемешивании прибавляют 3 мл 1 М спиртового раствора карбонильного соединения. Через 20–30 мин образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, 5 %-ным раствором NaHCO_3 , снова водой и перекристаллизовывают из 10–30 мл 85–95 %-ного водного этанола или этилацетата. Гидразон высушивают на воздухе. Температуры плавления 2,4-динитрофенилгидразонов приведены в табл. П.26.

3.1.5. Семикарбазоны



Меры предосторожности. Реакцию проводить в вытяжном шкафу.

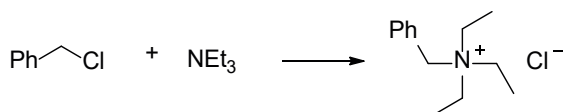
Метод А. Для соединений, растворимых в воде. В стаканчике с 10 мл воды растворяют 1 мл карбонильного соединения, 1 г солянокислого семикарбазида

и 1.5 г ацетата натрия. Смесь доводят до кипения и затем дают остыть. После этого стаканчик помещают в баню со льдом и трут стеклянной палочкой его стенки. Выпавший семикарбазон отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды или ~50 %-ного этанола.

Метод Б. Для соединений, *нерастворимых в воде*. Растворяют 1 мл карбонильного соединения в 10 мл этанола. Прибавляют воду до слабого помутнения и затем несколько капель этанола, чтобы помутнение исчезло. После этого прибавляют 1 г солянокислого семикарбазида и 1.5 г ацетата натрия и дальше проводят опыт, как указано в п. А. Температуры плавления семикарбазонов приведены в табл. П.27.

3.2. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ПРЕВРАЩЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

3.2.1. Бензилтриэтиламмоний хлористый

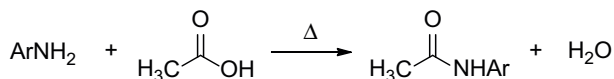


Меры предосторожности. Работу обязательно проводить в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Ацетон относится к классу ЛВЖ, работу с ним проводить вдали от источников огня. Бензилхлорид является сильным лакриматором и раздражает кожу. По завершении синтеза всю посуду, не вынося из вытяжного шкафа, залить раствором аммиака и оставить на сутки, после чего вымыть обычным способом.

Порядок выполнения работы. В одnogорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 30 мл безводного ацетона, 10.1 г высушенного над КОН и перегнанного триэтиламина и 12.6 г бензилхлорида. Смесь кипятят 2 ч. Образующийся продукт постепенно выпадает в осадок. Смесь охлаждают и оставляют на сутки при комнатной температуре, а затем в течение часа выдерживают в ледяной бане. Осадок отфильтровывают, промывают последовательно небольшим количеством охлажденного ацетона и диэтиловым эфиром, хорошо отжимают и сушат на воздухе. Выход бензилтриэтиламмония хлористого 20 г (90 %). Т.пл. 185 °С.

3.2.2. Ацетанилиды

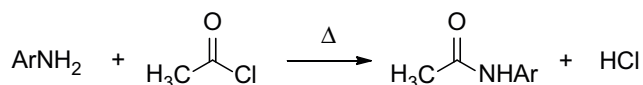
Метод А. Для анилинов, не содержащих сильных акцепторных групп:



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу и резиновых перчатках. Анилины канцерогенны, а ледяная уксусная кислота обладает сильным раздражающим действием на кожу, слизистые оболочки и органы дыхания.

Порядок выполнения работы. В одnogорлой круглодонной колбе объемом 100 мл, снабженной обратным холодильником, в течение 3 ч кипятят смесь 0.1 моль соответствующего анилина и 30 мл ледяной уксусной кислоты. Затем реакционную смесь охлаждают и при перемешивании стеклянной палочкой медленно выливают в стакан со 100 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды и перекристаллизовывают из горячей воды, содержащей небольшое количество этанола. Выход 70–80 %. Константы ацетанилидов приведены в табл. П.16.

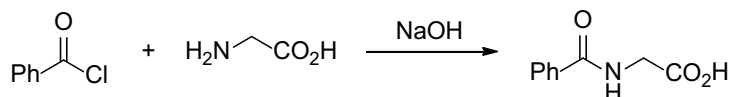
Метод Б. Для нитро-, ацил-, циано- и т. п. анилинов вместо уксусной кислоты используют ацетилхлорид:



Меры предосторожности. Реакцию проводить в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Ацетилхлорид раздражает кожу и слизистые оболочки дыхательных путей и глаз.

В круглодонной колбе объемом 50 мл растворяют 1 г ароматического амина в 10 мл безводного бензола или толуола и осторожно, по каплям, при перемешивании стеклянной палочкой или магнитной мешалкой приливают 1 мл ацетилхлорида. Реакционную смесь осторожно нагревают на горячей водяной бане (70–80 °С) в течение 20 мин. Если после охлаждения реакционной смеси не появляется осадок анилида, то из нее отгоняют часть бензола (толуол отгоняют в вакууме водоструйного насоса) и остаток охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают холодным этанолом и перекристаллизовывают из этанола. Выход 70–80 %. Константы ацетанилидов приведены в табл. П.16.

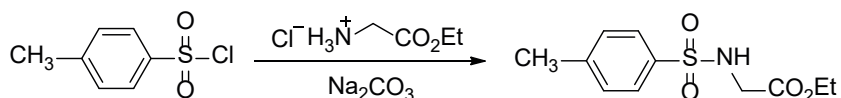
3.2.3. Гиппуровая кислота (N-бензоиламиноуксусная кислота)



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу и резиновых перчатках. Бензоилхлорид раздражает дыхательные пути и кожные покровы. Приготовление раствора щелочи проводить в защитных очках.

Порядок выполнения работы. В одnogорлую плоскодонную колбу объемом 50 мл помещают раствор 1.87 г глицина в 7.5 мл воды и прибавляют к нему раствор 1.3 г NaOH в 1.3 мл H₂O. Затем при перемешивании магнитной мешалкой из капельной воронки добавляют по каплям 3.9 г бензоилхлорида, следя за тем, чтобы реакционная смесь всё время имела щелочную реакцию. Когда исчезнет запах бензоилхлорида, смесь подкисляют соляной кислотой до pH = 3. Через 2 ч кристаллы отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают небольшим количеством диэтилового эфира для удаления примеси бензойной кислоты и высушивают на воздухе. Гипсуровую кислоту перекристаллизовывают из горячей воды. Выход 3 г (70 %), т. пл. 187 °С.

3.2.4. Этиловый эфир *N*-(4-метилфенилсульфонил)глицина

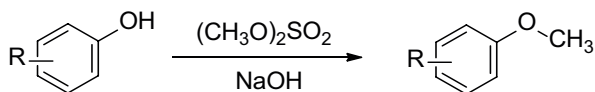


Меры предосторожности. Около установки не должно быть открытого огня или электроплиток с открытой спиралью. Отгонку диэтилового эфира проводить только на предварительно нагретой водяной бане.

Порядок выполнения работы. В коническую плоскодонную колбу объемом 500 мл, снабженную эффективной мешалкой, помещают раствор 24.0 г гидрохлорида этилглицината с т. пл. 145 °С (разд. 3.2.9) в 40 мл воды и раствор 23.0 г *пара*-толуолсульфонилхлорида в 140 мл диэтилового эфира. В течение 2–3 ч при интенсивном перемешивании вносят небольшими порциями 18.0 г безводного Na₂CO₃. Эфирный слой отделяют, сушат Na₂SO₄ и эфир отгоняют. Оставшееся масло при растирании кристаллизуется. Получают 23.5 г (76 %) бесцветных кристаллов этилового эфира *N*-(4-метилфенилсульфонил)глицина с т. пл. 64–65 °С.

3.2.5. Алкиларилловые эфиры (общие методики)

Метод А. Метилирование фенолов диметилсульфатом (синтез анизолов)



Меры предосторожности. Реакцию обязательно проводить в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Диметилсульфат — сильный яд, легко проникающий в кровь через кожу и дыхательные пути. Фенолы обладают неприятным стойким запахом, раздражают кожу и слизистые оболочки и крайне опасны при попадании в глаза! Работу с диэтиловым эфиром проводить вдали

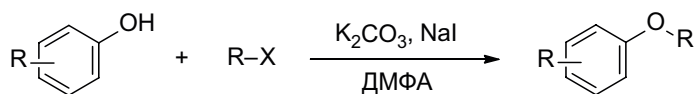
от источников открытого огня. Отгонку диэтилового эфира проводить только на предварительно нагретой водяной бане.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и термометром, помещают 0.15 моль фенола, 0.16 моль NaOH (или KOH) и 50 мл воды. Смесь нагревают до 35 °С и при перемешивании добавляют по каплям 14.2 мл диметилсульфата с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 40 °С. Через час органический слой отделяют, а водный — экстрагируют диэтиловым эфиром (2×20 мл). Эфирные вытяжки объединяют с органическим слоем, промывают 20 мл воды и высушивают двумя порциями CaCl₂ (по 3 г). Дальнейшие операции можно выполнять на лабораторном столе. Растворитель удаляют перегонкой при атмосферном давлении, нагревая колбу на водяной бане, а остаток перегоняют в вакууме. Выход 75 %.

Константы исходных фенолов приведены в табл. П.12, метиловых эфиров фенолов — в табл. П.13.

По аналогичной методике из фенолов и диэтилсульфата можно получать этиловые эфиры фенолов.

Метод Б. Алкилирование фенолов алкилгалогенидами



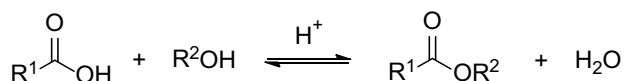
Меры предосторожности. Синтез и обработку реакционной массы проводить только в вытяжном шкафу и обязательно в резиновых перчатках и защитных очках. Посуду после реакции сначала ополаскивать разбавленным теплым (не горячим!) раствором Na₂CO₃, а потом промывать большим количеством холодной воды (мыть посуду тоже в вытяжном шкафу!). Многие алкилгалогениды, особенно аллильного и бензильного типа, являются сильными раздражающими и слезоточивыми веществами, что в сочетании с относительно невысокой температурой кипения и повышенной всасываемостью в кожу представляет значительную опасность при работе с ними. Фенолы обладают неприятным стойким запахом, раздражают кожу и слизистые оболочки и крайне опасны при попадании в глаза! Диметилформамид при попадании на кожу оказывает раздражающее действие.

Порядок выполнения работы. В двухгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой (можно использовать плоскодонную колбу с эффективной магнитной мешалкой) и обратным холодильником (для алкилгалогенидов с температурой кипения менее 100 °С), помещают 0.1 моль соответствующего фенола, 0.11 моль алкилгалогенида, 0.15 моль тонко растертого безводного K₂CO₃, 50 мл безводного диметилформамида и 0.5 г NaI или KI (катализатор) и интен-

сивно перемешивают на теплой (70–75 °С) водяной бане в течение 2 ч. Затем охлаждают до 10–15 °С и медленно разбавляют 150 мл холодной воды. Твердые продукты отфильтровывают, многократно промывают на фильтре холодной водой и перекристаллизовывают из минимального количества этанола или водного этанола. Жидкие эфиры экстрагируют CH_2Cl_2 (3×50 мл), органические экстракты промывают 10 %-ным NaOH , водой (5×150 мл), сушат над CaCl_2 или K_2CO_3 . Растворитель отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Выход 70–95 %.

Константы исходных фенолов даны в табл. П.12, метиловых эфиров фенолов и фенетола — в табл. П.13.

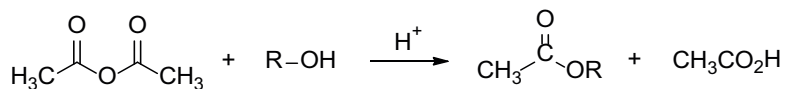
3.2.6. Сложные эфиры карбоновых кислот (реакция этерификации)



Меры предосторожности. Реакцию проводить в вытяжном шкафу, соблюдая предельную осторожность при загрузке установки и на всех стадиях обработки реакционной смеси, включая отгонку растворителя. Работу с концентрированной серной кислотой проводить в резиновых перчатках и защитных очках. При попадании серной кислоты на кожу или слизистые оболочки немедленно смыть большим количеством воды, а затем обработать пораженное место раствором питьевой соды! Бензол является канцерогеном. Отогранный бензол сливают только в специальную емкость, указанную лаборантом.

Порядок выполнения работы. В одnogорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную водоотделителем (насадкой Дина — Старка) и обратным холодильником, помещают 0.2 моль соответствующего спирта и 0.25 моль карбоновой кислоты (для синтеза эфиров низших спиртов ($\text{C}_2\text{--C}_4$), наоборот, целесообразно использовать избыток спирта, т. е. 0.25 моль спирта и 0.2 моль кислоты; для синтеза этиловых эфиров двухосновных кислот берут 0.1 моль кислоты и 0.3 моль этанола), 10 мл бензола, а затем 2–3 капли концентрированной H_2SO_4 . В колбу помещают кипелку, присоединяют водоотделитель и через него добавляют еще 25 мл бензола. Присоединяют обратный холодильник и интенсивно кипятят смесь до окончания отделения воды. Смесь охлаждают, объединяют с содержимым водоотделителя, переносят в делительную воронку, промывают водой, затем 5 %-ным раствором NaHCO_3 (в закрытой воронке из-за выделения CO_2 повышается давление!), опять водой, насыщенным раствором NaCl и высушивают над CaCl_2 . Смесь фильтруют от осушителя, переносят в установку для перегонки в вакууме и отгоняют бензол при нормальном давлении, а остаток перегоняют в вакууме. Выход сложных эфиров составляет в среднем 60–80 %. Константы спиртов приведены в табл. П.10, кислот и сложных эфиров — в табл. П.28–П.32.

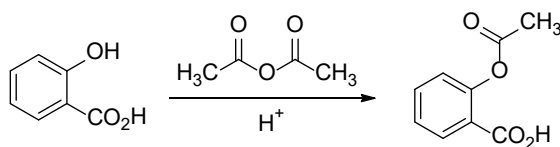
3.2.7. Алкилацетаты из спиртов (общая методика)



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Уксусный ангидрид является слабым лакриматором и раздражает кожу. При попадании его на кожу и слизистые оболочки немедленно смыть большим количеством воды (это же относится и к серной кислоте), а затем обработать пораженное место раствором пищевой соды! Особое внимание нужно обратить на плотность соединения колбы и обратного холодильника. Если для соединения используется не стеклянный шлиф, а резиновая пробка, то рекомендуется нижний край холодильника обернуть дополнительной манжетой из фильтровальной бумаги, поглощающей конденсат.

Порядок выполнения работы. В одnogорлую круглодонную колбу объемом 100–250 мл помещают 0.15 моль безводного спирта и 0.18 моль уксусного ангидрида, после чего добавляют 2–3 капли концентрированной H_2SO_4 и быстро закрывают обратным холодильником. Смесь осторожно встряхивают и ждут начала экзотермической реакции, в результате которой смесь иногда закипает. Подождав после этого 5 мин, колбу 30 мин нагревают на слабо кипящей водяной бане, охлаждают, содержимое выливают в делительную воронку, содержащую 30 мл воды, и энергично встряхивают. Органический слой промывают водой, затем 5 %-ным раствором NaHCO_3 (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения CO_2 повышается давление!), снова водой, высушивают над CaCl_2 и перегоняют при атмосферном давлении. Выход алкилацетатов составляет в среднем 70 %. Константы алкилацетатов даны в табл. П.28, спиртов — в табл. П.10, уксусного ангидрида — в табл. П.34.

3.2.8. Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

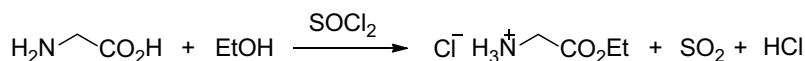


Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Уксусный ангидрид является слабым лакриматором и раздражает кожу. При попадании на кожу и слизистые оболочки немедленно смыть большим количеством воды (это же относится и к серной кислоте), а затем обработать пораженное место раствором пищевой соды!

Порядок выполнения работы. В одnogорлой круглодонной колбе объемом 50 мл, снабженной обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, сме-

шивают 2 мл уксусного ангидрида, 2,43 г салициловой кислоты (т. пл. 158 °С) и 1–2 капли концентрированной H_2SO_4 . После завершения экзотермической реакции смесь нагревают 1 ч на кипящей водяной бане, охлаждают до комнатной температуры. Затем к смеси добавляют 15 мл ледяной воды, тщательно перемешивают и отфильтровывают выпавшие кристаллы. Ацетилсалициловую кислоту перекристаллизовывают из горячей воды и сушат на воздухе. Получают 2,7 г (85 %) продукта в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 136 °С.

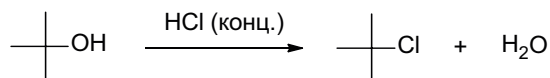
3.2.9. Гидрохлорид этилглицината



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу (выделяются SO_2 и HCl). Тионилхлорид раздражает кожу и слизистые оболочки, операции с ним проводить в резиновых перчатках и защитных очках.

Порядок выполнения работы. В двухгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную капельной воронкой и обратным холодильником, помещают суспензию 15 г тонко растертого глицина в 130 мл этанола. За 10–15 мин добавляют по каплям 21 мл тионилхлорида. Реакция начинается почти сразу, и реакционная смесь закипает. Затем смесь кипятят до растворения глицина и прекращения выделения SO_2 и HCl (это занимает 30–50 мин), а потом еще 20 мин. Заменяют обратный холодильник на нисходящий и отгоняют большую часть этанола. Остаток переносят в стакан, охлаждают (при этом продукт реакции кристаллизуется), добавляют 20–40 мл диэтилового эфира и охлаждают до 0 °С. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром и получают 27 г (97 %) гидрохлорида этилглицината с т. пл. 136–137 °С. Совершенно чистое вещество с т. пл. 145–146 °С можно получить перекристаллизацией из смеси этанол–диэтиловый эфир.

3.2.10. трет-Бутилхлорид

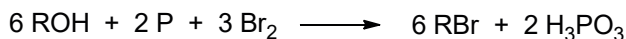


Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Встряхивание в делительной воронке проводить осторожно в резиновых перчатках и защитных очках (концентрированная соляная кислота!).

Порядок выполнения работы. В делительную воронку объемом 250 мл помещают 0,4 моль трет-бутилового спирта и 100 мл концентрированной соляной кислоты. Воронку встряхивают до образования однородной эмульсии и оставляют на 15–20 мин до полного расслоения. Верхний слой отделяют, промывают 5 %-ным раствором NaHCO_3 (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения

CO₂ повышается давление!), затем водой до нейтральной реакции, сушат над CaCl₂ и перегоняют. Собирают фракцию с температурой кипения 49–52 °С. Выход 90 %. Константы *трет*-бутилхлорида приведены в табл. П.5, *трет*-бутилового спирта — в табл. П.10.

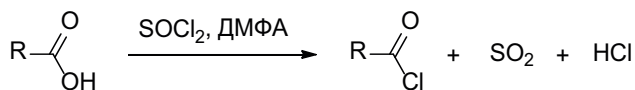
3.2.11. Алкилбромиды из спиртов (общая методика)



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Все операции с бромом выполняют в резиновых перчатках и защитных очках. Особое внимание следует обратить на герметичность соединения отдельных частей установки и на кран капельной воронки (перед использованием кран смазывают вязкой вакуумной смазкой и проверяют его работоспособность, налив в воронку небольшое количество гексана или диэтилового эфира). Если кран подтекает, воронку заменяют.

Порядок выполнения работы. В одnogорлую колбу объемом 250 мл, снабженную двурогиm фoрштoсом, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 2.47 г сухого красного фосфора и 0.2 моль спирта. Смесь охлаждают холодной водой и в течение 30 мин прибавляют по каплям 0.13 моль брома, время от времени аккуратно встряхивая установку. Затем смесь нагревают при 70 °С на водяной бане до исчезновения паров брома (около 2 ч). Алкилбромид отгоняют из той же колбы с водяным паром, отделяют органический слой, промывают его 5 %-ным раствором NaHCO₃, затем водой. Высушивают CaCl₂ и перегоняют (алкилбромиды, содержащие более 6 атомов углерода, перегоняют в вакууме). Выход 50–70 %. Константы алкилбромидов приведены в табл. П.5, а спиртов — в табл. П.10.

3.2.12. Хлорангидриды карбоновых кислот

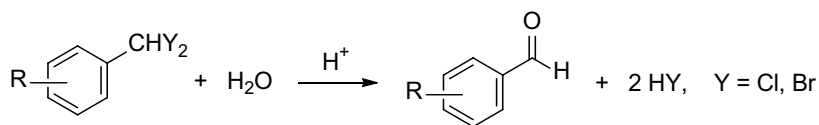


Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу, в резиновых перчатках и защитных очках. Тионилхлорид, хлорангидриды карбоновых кислот и сернистый газ раздражают дыхательные пути. После использования посуду обязательно промыть водным аммиаком.

Порядок выполнения работы. В одnogорлую круглодонную колбу объемом 200 мл, снабженную обратным холодильником и барботером, помещают 0.2 моль безводной карбоновой кислоты, 0.2 моль тионилхлорида и 1 каплю диметилфор-

амида. После окончания экзотермической реакции реакцию смесь осторожно нагревают на горячей водяной бане так, чтобы наблюдалось равномерное выделение газа. По завершении реакции смесь перегоняют, используя дефлегматор. Выход хлорангидридов 80 %. Хлорангидриды низших кислот могут содержать примесь непрореагировавшего тионилхлорида, для уменьшения количества которого в реакцию изначально вводят небольшой (до 10 %) избыток карбоновой кислоты. Константы хлорангидридов карбоновых кислот даны в табл. П.34, карбоновых кислот — в табл. П.28–П.30.

3.2.13. Аренкарбальдегиды из арилиденгалогенидов

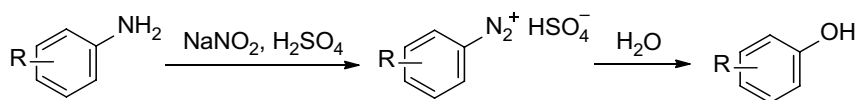


Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Бензилиденгалогениды являются лакриматорами. В системе нельзя создавать разрежения менее 400 мм рт. ст. Работу с диэтиловым эфиром проводить вдали от источников открытого огня. Отгонку диэтилового эфира проводить только на предварительно нагретой водяной бане.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой, обратным холодильником и капилляром, который служит газоподводящей трубкой, помещают 0.1 моль бензилиденхлорида или бромиды. Капилляр соединяют с камерой, наполненной инертным газом, а верхний конец холодильника подсоединяют к водоструйному насосу. Из капельной воронки добавляют по каплям при перемешивании восьмикратное (по массе) количество концентрированной H_2SO_4 ; одновременно пропускают ток инертного газа с включенным вакуумным насосом. Реакционную смесь нагревают до 20–30 °С (для получения нитробензальдегидов и терефталевого альдегида — до 95 °С) и выдерживают 1–2 ч до прекращения выделения галогеноводорода. Реакционную смесь осторожно выливают на лед и трижды экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты промывают водой, 5 %-ным раствором NaHCO_3 (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения CO_2 повышается давление!), снова водой и сушат MgSO_4 . Эфир отгоняют на водяной бане, остаток перегоняют в вакууме или перекристаллизовывают. Выход альдегидов 50 %. Константы бензальдегидов даны в табл. П.18, П.20, а бензилиденгалогенидов — в табл. П.6.

С полумикроколичествами (0.5–1 г бензилиденгалогенида) работают при атмосферном давлении в колбе Эрленмейера. Мешалку можно не использовать, если реакционная смесь достаточно энергично перемешивается током азота.

3.2.14. Фенолы из ароматических аминов (общая методика)

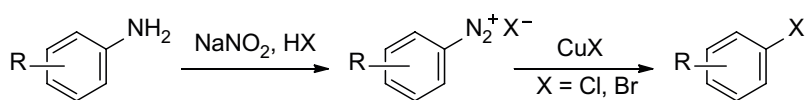


Меры предосторожности. Получение солей диазония проводить в вытяжном шкафу. Исходные анилины канцерогенны. При диазотировании возможно образование токсичных оксидов азота. Работу с концентрированной серной кислотой проводить в резиновых перчатках и защитных очках. Фенолы обладают стойким запахом, раздражают кожу и слизистые оболочки и крайне опасны при попадании в глаза!

Порядок выполнения работы. В стакане объемом 400 мл готовят раствор 0.1 моль соответствующего анилина в смеси 10 мл концентрированной H_2SO_4 и 120 мл воды. Нитроанилины растворяют в смеси, приготовленной из 80 мл концентрированной H_2SO_4 и 150 мл воды. Для дальнейшей работы можно использовать суспензию соли амина, полученную в результате охлаждения горячего раствора амина в кислоте. Раствор или суспензию соли амина охлаждают ниже 0°C в бане со льдом и солью и при перемешивании добавляют раствор 0.1 моль нитрита натрия в 30 мл воды с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 0°C (контроль температуры обязателен!).

Раствор соли аренадиазония переносят в одnogорлую колбу объемом 500 мл, снабженную обратным холодильником, и осторожно нагревают на кипящей водяной бане в течение 2–3 ч до полного прекращения выделения азота. При получении нитрофенолов время нагревания составляет 6–8 ч. Образовавшиеся фенолы отгоняют из реакционной колбы с водяным паром, в дистиллят добавляют NaCl до образования насыщенного раствора и экстрагируют продукт реакции 3–5 раз диэтиловым эфиром порциями по 15 мл. Эфирные вытяжки объединяют, высушивают MgSO_4 , эфир отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Нитрофенолы выделяют из реакционной смеси фильтрованием и очищают перекристаллизацией из этанола или метанола. Выход фенолов 50–60 %, их константы приведены в табл. П.12, константы исходных аминов — в табл. П.14.

3.2.15. Хлор- и бромтолуолы из ароматических аминов (общая методика)



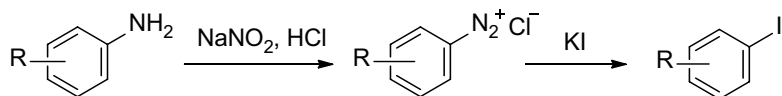
Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Исходные анилины канцерогенны. При диазотировании возможно образование токсичных оксидов азота.

Приготовление растворов галогенидов меди(I) (катализатора Зандмейера). В стакан объемом 250 мл помещают 0.12 моль медного купороса ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$), 0.17 моль NaX ($\text{X} = \text{Cl}$ или Br) и 100 мл теплой воды. К полученному раствору при перемешивании магнитной мешалкой в течение 10 мин постепенно прибавляют раствор 0.06 моль Na_2SO_3 в 30 мл воды. Выпавший осадок отделяют декантацией, промывают водой и растворяют в 35 мл 37 %-ной соляной кислоты (при получении CuCl) или 50 мл 48 %-ной бромистоводородной кислоты (при получении CuBr).

Получение растворов солей арендиазония. В стакан объемом 250 мл помещают 0.1 моль соответствующего анилина и 75 мл 12 %-ной соляной кислоты (при синтезе хлоридов) или 100 мл 20 %-ной HBr (при синтезе бромидов). К полученному раствору (или однородной тонкой суспензии, полученной растворением кристаллического амина при нагревании в водной кислоте и охлаждением раствора при перемешивании), охлажденному ниже 0°C , добавляют при перемешивании магнитной мешалкой раствор 0.1 моль NaNO_2 в 30 мл воды с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 0°C (контроль температуры обязателен!).

Получение хлор- и бромтолуолов. В одногорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, снабженную обратным холодильником, переносят охлажденный раствор соли арендиазония и в один прием приливают к нему раствор катализатора. Смесь оставляют на 2–3 ч при комнатной температуре, а затем 1 ч нагревают на водяной бане при 80°C , после чего продукт реакции отгоняют с водяным паром. Арилгалогениды экстрагируют из дистиллята дихлорметаном, экстракт промывают разбавленным раствором NaOH и водой, высушивают CaCl_2 . Дихлорметан отгоняют при атмосферном давлении, остаток перегоняют в вакууме. Выход арилгалогенидов 50 %. Константы хлор- и бромтолуолов приведены в табл. П.9, константы исходных аминов — в табл. П.14.

3.2.16. Арилиодиды (общая методика)

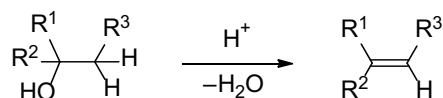


Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Исходные анилины канцерогенны. При диазотировании возможно образование токсичных оксидов азота.

Порядок выполнения работы. В стакан объемом 250 мл помещают 0.1 моль соответствующего анилина, 25 мл концентрированной соляной кислоты и 50 мл

воды. К этому раствору (или однородной тонкой суспензии, полученной растворением кристаллического амина при нагревании в водной кислоте и охлаждением раствора при перемешивании), охлажденному ниже 0 °С (контроль температуры обязателен!), добавляют при перемешивании магнитной мешалкой 0.1 моль NaNO_2 в 30 мл воды с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 0 °С (получение солей нитробензолдiazония см. в подразд. 3.2.14). Охлажденный раствор соли арендiazония (кроме солей нитро- и карбоксифенилдiazония) добавляют в круглодонную колбу объемом 500 мл, содержащую раствор 22 г KI в 30 мл воды и снабженную обратным холодильником. Для превращения солей нитро- и карбоксibenзолдiazония в соответствующие арилиодиды растворы солей diaзония выливают в раствор 25 г KI в 20 мл воды в присутствии 10 г йода. Смесь оставляют на 1.5–2 ч при комнатной температуре, затем нагревают на кипящей водяной бане в течение 1 ч. Иоднитробензолы и иодбензойные кислоты отфильтровывают, промывают водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, водой и перекристаллизовывают из 70–90 %-ного этанола. В остальных случаях верхний водный слой отделяют декантацией, к тяжелому органическому слою добавляют 10 мл 10 %-ного NaOH и 3 г $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и отгоняют арилиодид с водяным паром; в приемник помещают 2 г $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ или Na_2SO_3 . Жидкие арилиодиды экстрагируют 10–15 мл дихлорметана, сушат CaCl_2 и перегоняют в вакууме. Твердые иодиды можно очистить перекристаллизацией из этанола или водного этанола. Выход иодидов 50–80 %. Константы арилиодидов приведены в табл. П.9, константы аминов — в табл. П.14.

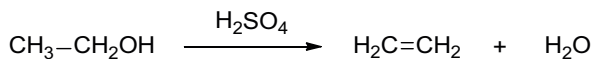
3.2.17. Алкены из спиртов (общая методика)



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Непредельные углеводороды с т. кип. < 150 °С относятся к группе легковоспламеняющихся жидкостей (ЛВЖ).

Порядок выполнения работы. В круглодонную колбу, снабженную дефлегматором, насадкой Вюрца с термометром, нисходящим холодильником, алонжем и приемником, помещают смесь 0.25 моль вторичного спирта и 10 мл 85 %-ной фосфорной кислоты. Для дегидратации третичных спиртов берут 5 мл фосфорной или 50 мл 30 %-ной H_2SO_4 . Приемник помещают в воду со льдом, и смесь нагревают так, чтобы из нее постепенно отгонялись вода и олефин. При этом необходимо следить за тем, чтобы температура паров не приближалась к температуре кипения спирта. Отгон переносят в делительную воронку, органический слой отделяют от воды, сушат CaCl_2 и перегоняют. Выход алкенов 70–80 %, их константы приведены в табл. П.4. Константы исходных спиртов — в табл. П.10.

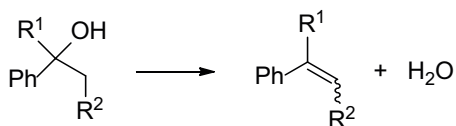
3.2.18. Этилен



Меры предосторожности. Работу с концентрированной серной кислотой проводить в резиновых перчатках и защитных очках.

Порядок выполнения работы. В колбу Вюрца, снабженную капельной воронкой, помещают 5 мл этанола, 15 мл концентрированной H_2SO_4 и небольшое количество мелкого песка (кварц ускоряет реакцию дегидратации). Колбу соединяют с промывной склянкой Тищенко, в которую налит раствор NaOH . Смесь нагревают на песчаной бане. Спустя несколько минут после начала выделения газа делают пробу на чистоту этилена. Собрав в пробирку под водой газ, поджигают его. Чистый этилен горит спокойно, смесь этилена с воздухом горит со свистом или хлопком. Если проба показала, что идет уже чистый этилен, то шланг от бокового тубуса склянки Тищенко вставляют в нижнее отверстие газометра, заполненного водой, и начинают собирать газ в газометр. Как только пойдет равномерный ток этилена, начинают медленно по каплям прибавлять из капельной воронки смесь 10 мл этанола и 10 мл концентрированной H_2SO_4 . В газометре собирается 4–5 л этилена. Для определения объема газа измеряют объем вытесненной воды. Приведение объема газа к нормальным условиям производится по формуле $V_0 = V_t (P - 5P_t) 273 / (T760)$, где V_0 — объем газа при 0°C и 760 мм рт. ст.; V_t — измеренный объем газа в газометре; T — температура газа; P — атмосферное давление; P_t — давление водяного пара при температуре t . Значения P_t при различных температурах даны в табл. П.36.

3.2.19. Алкилстиролы (общие методики)



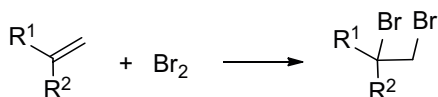
Меры предосторожности. Реакцию по методу А и Б проводить в вытяжном шкафу, соблюдая предельную осторожность при загрузке установки и на всех стадиях обработки реакционной смеси, включая отгонку растворителя. Бензол является канцерогеном. Работу с концентрированной серной кислотой проводить в резиновых перчатках и защитных очках. Дегидратацию спирта в вакууме (метод В) проводить в защитной маске.

Методы А и Б (из третичных спиртов). В одnogорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 0.1 моль спирта, 80 мл бензола и 0.5 мл концентрированной H_2SO_4 (метод А) или 0.5 г мелкого растертого кристаллического йода (метод Б). Содержимое колбы кипятят 3 ч,

охлаждают, промывают водой, 3 %-ным раствором Na_2CO_3 (метод А) или раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (метод Б), снова водой. Отделяют органический слой, сушат MgSO_4 . Бензол отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме, добавив предварительно в перегонную колбу и приемники по 0.05 г гидрохинона.

Метод В (из вторичных спиртов). В колбу для вакуумной перегонки помещают 0.1 моль спирта, 10 г свежeproкаленного KHSO_4 и 0.2 г гидрохинона. Создают вакуум 30–50 мм рт. ст., колбу нагревают до температуры, при которой отгоняется смесь олефина с водой (160–190 °C), а исходный спирт не перегоняется. Реакцию ведут до прекращения отделения дистиллята, который промывают водой, сушат MgSO_4 и перегоняют. Константы алкилстиролов приведены в табл. П.4, константы исходных спиртов — в табл. П.10.

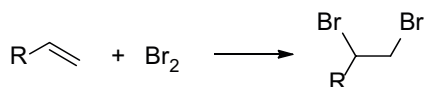
3.2.20. 1,2-Дибромалканы из газообразных олефинов



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Все операции с бромом выполняют в резиновых перчатках и защитных очках. Рядом с установкой не должно быть источников открытого огня.

Порядок выполнения работы. В промывную склянку наливают 15 %-ный водный раствор NaOH для поглощения следов сернистого газа, соединяют газометр через промывную склянку с барботером, в который предварительно наливают 4 мл брома и 2 мл воды. Пропускают газообразный олефин (получение этилена см. в подразд. 3.2.18) со скоростью 1 пузырек в секунду через бром, непрерывно встряхивая барботер и охлаждая его в ледяной воде. Реакцию заканчивают после обесцвечивания реакционной смеси. Затем ее переносят в делительную воронку, встряхивают с 3 мл 10 %-ного раствора NaOH , отделяют тяжелый органический слой, сушат его прокаленным K_2CO_3 или CaCl_2 и перегоняют без дефлегматора. Выход дибромидов 50–70 %. Константы дибромидов приведены в табл. П.7, константы исходных алкенов — в табл. П.4.

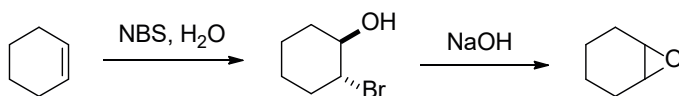
3.2.21. 1,2-Дибромалканы из жидких олефинов



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Все операции с бромом выполняют в резиновых перчатках и защитных очках. Перед началом работы проверить работоспособность капельной воронки.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 0.11 моль ненасыщенного соединения и 20 мл CCl_4 . Смесь охлаждают до 0°C , по каплям при перемешивании добавляют раствор 0.1 моль брома в 20 мл CCl_4 с такой скоростью, чтобы в реакционной смеси не накапливался свободный бром, а температура смеси не превышала 5°C . По окончании реакции термометр заменяют насадкой Вюрца с нисходящим холодильником, большую часть растворителя при перемешивании отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. В случае стиролдибромидов из реакционной смеси отгоняют приблизительно 20 мл CCl_4 и еще горячий раствор выливают в стакан, промыв колбу 2–3 мл CCl_4 . Смесь охлаждают в ледяной воде, выпавший стиролдибромид отфильтровывают на фильтре Шотта, а затем перекристаллизовывают из этанола. Выход дибромидов $\sim 80\%$. Константы дибромидов приведены в табл. П.7, константы исходных ненасыщенных соединений — в табл. П.4.

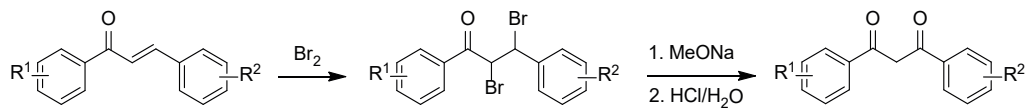
3.2.22. 1,2-Эпоксидциклогексан (циклогексеноксид)



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Избегать контакта *N*-бромсукцинимидом с любыми частями тела. Работу с диэтиловым эфиром проводить вдали от источников открытого огня. Отгонку диэтилового эфира проводить только на предварительно нагретой водяной бане.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную обратным холодильником (на этой стадии боковые тубусы не используют и закрывают пробками), помещают 89 г *N*-бромсукцинимидом и 200 мл воды. Прибавляют 52 мл циклогексена и энергично перемешивают магнитной мешалкой, причем смесь постепенно разогревается и превращается в двухслойную эмульсию, которой дают охладиться, а затем разделяют слои в делительной воронке. Тяжелый нижний слой бромгидрина возвращают в реакционную колбу, которую дополнительно снабжают термометром и капельной воронкой. Бромгидрин нагревают до 50°C и к нему при перемешивании прибавляют по каплям 0.7 моль NaOH в виде 20%-ного водного раствора с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси находилась в пределах $50\text{--}55^\circ\text{C}$. Смесь перемешивают еще 15 мин, охлаждают, отделяют верхний слой эпоксида в делительной воронке, водный слой экстрагируют 25 мл диэтилового эфира. Объединенные органические фракции высушивают CaCl_2 и перегоняют при атмосферном давлении, собирая продукт с т. кип. $132\text{--}134^\circ\text{C}$. Выход 60%. Физические константы циклогексеноксида: $n_D^{20} = 1.452$, $d_4^{20} = 0.971$.

3.2.23. 1,3-Диарилпропан-1,3-дионы из халконов

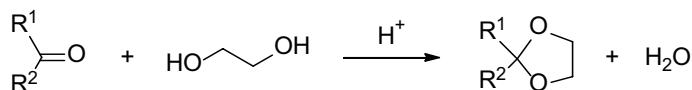


Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Все операции с бромом, метанолом и натрием выполнять в резиновых перчатках и защитных очках. Перед началом работы проверить работоспособность капельной воронки. Около установки не должно быть влаги. Кусочки металлического натрия брать только пинцетом.

Порядок выполнения работы. В колбу объемом 250 мл, снабженную капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 0.02 моль халкона (получение см. в подразд. 3.4.14) и 100 мл CCl_4 . К суспензии при охлаждении льдом и перемешивании магнитной мешалкой добавляют по каплям раствор 0.02 моль брома в 10 мл CCl_4 в течение 10–15 мин. Смесь перемешивают еще 10 мин при охлаждении, затем охлаждающую баню убирают и смесь перемешивают еще 1–2 ч (до исчезновения окраски брома). Затем смесь охлаждают на ледяной бане, осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного CCl_4 и сушат на воздухе. Выход дибромидов 50–90 %. Препарат используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

В круглодонной колбе объемом 250 мл, снабженной обратным холодильником, готовят раствор метилата натрия растворением 0.8 г металлического натрия в 50 мл метанола при перемешивании магнитной мешалкой (реакция металлического натрия с метанолом происходит с разогревом, и метанол бурно закипает. Натрий нужно добавлять небольшими порциями, чтобы кипение было умеренным. Каждую следующую порцию следует вносить после растворения предыдущей). К полученному раствору при перемешивании добавляют полученный на предыдущей стадии дибромид и смесь кипятят в течение 1 ч. После охлаждения раствора до 35–40 °С к смеси добавляют 2 мл концентрированной соляной кислоты, при этом наблюдается образование осадка. Затем приливают 60 мл воды и суспензию перемешивают 30–40 мин на бане с теплой водой (40–45 °С). Нагревательную баню убирают и смесь охлаждают льдом, осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выходы дикетонов 60–80 %. Температуры плавления халконов приведены в табл. П.23, диарилметанов — в табл. П.22.

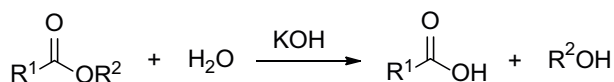
3.2.24. 1,3-Диоксоланы



Меры предосторожности. Реакцию проводить в вытяжном шкафу, соблюдая предельную осторожность при загрузке колбы реагентами и на всех стадиях обработки реакционной смеси, включая отгонку растворителя. Бензол является канцерогеном.

Порядок выполнения работы. В одnogорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную водоотделителем (насадкой Дина — Старка) и обратным холодильником, помещают 0.15 моль карбонильного соединения, 0.18 моль этиленгликоля, 3 капли 85 %-ной фосфорной кислоты (или 10 мг *n*-толуол-сульфокислоты) и 30 мл бензола. Смесь кипятят до прекращения отделения воды в насадке, после чего охлаждают, промывают 10 %-ным раствором NaOH, затем водой, сушат K_2CO_3 и перегоняют из колбы с дефлегматором. Выход диоксоланов 80–90 %. Константы альдегидов, кетонов и диоксоланов (этиленацеталей) приведены в табл. П.18, этиленгликоля — в табл. П.1.

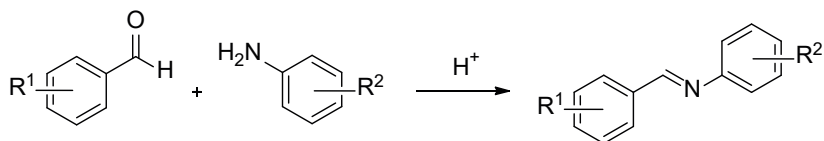
3.2.25. Гидролиз сложных эфиров карбоновых кислот



Меры предосторожности. Приготовление раствора щелочи проводить в защитных очках. Работу с диэтиловым эфиром проводить вдали от источников открытого огня. Отгонку диэтилового эфира проводить только на предварительно нагретой водяной бане.

Порядок выполнения работы. В одnogорлую колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 0.15 моль сложного эфира, 75 мл этилового или пропилового спирта и добавляют раствор 0.25 моль KOH в 20 мл воды (для гидролиза эфира одноосновной кислоты) или 0.5 моль KOH в 40 мл воды (для гидролиза эфира двухосновной кислоты). Смесь кипятят 4 ч, затем перегоняют с водяным паром до исчезновения запаха спирта в отгоне. Оставшийся в перегонной колбе водный раствор упаривают в чашке на водяной бане до объема 150–200 мл, затем охлаждают смесью льда с солью до 0 °C и при помешивании стеклянной палочкой добавляют по каплям ~30 %-ную H_2SO_4 до pH = 3. Выделившуюся при этом органическую кислоту экстрагируют диэтиловым эфиром (5×15 мл). Объединенные эфирные экстракты промывают насыщенным раствором NaCl, сушат Na_2SO_4 . Эфир отгоняют, нагревая колбу на водяной бане, кислоту очищают перегонкой или перекристаллизацией из ацетона или водного этанола. Выход 70–80 %, константы кислот и их эфиров приведены в табл. П.28.

3.2.26. Имины из ароматических альдегидов и анилинов (основания Шиффа)

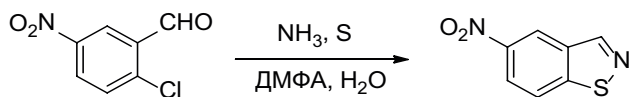


Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу и резиновых перчатках. Анилины канцерогенны, а ледяная уксусная кислота обладает сильным раздражающим действием на кожу, слизистые оболочки и органы дыхания.

Порядок выполнения работы. В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 0.01 моль ароматического альдегида, 20 мл этанола и 0.01 моль ароматического амина. К полученной смеси при перемешивании магнитной мешалкой прибавляют 5 капель ледяной уксусной кислоты в качестве катализатора. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником при перемешивании магнитной мешалкой в течение 1.5 ч. Горячий раствор охлаждают до комнатной температуры, затем выдерживают в бане со льдом 15–20 мин. Выпавшие кристаллы (см. примечание) отфильтровывают, промывают 40 %-ным раствором этанола (2×5 мл) и высушивают на воздухе. Выход продукта 70–90 %. Константы бензальдегидов даны в табл. П.18, П.20, анилинов — в табл. П.14. Температуры плавления иминов приведены в табл. П.25.

Примечание. Если при охлаждении водой со льдом выпадение кристаллов не наблюдается, то растворитель отгоняют на роторном испарителе и полученный остаток перекристаллизовывают из водного этанола.

3.2.27. 5-Нитробензо[d]изотиазол



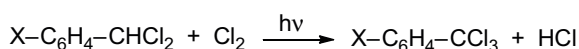
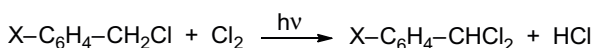
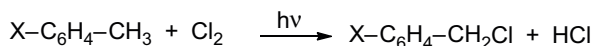
Меры предосторожности. Работу обязательно проводить в вытяжном шкафу. Диметилформамид при попадании на кожу оказывает раздражающее действие.

Порядок выполнения работы. В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 16 мл концентрированного водного раствора аммиака и 8 мл диметилформамида. К полученному раствору порциями при перемешивании магнитной мешалкой добавляют смесь 4.6 г 5-нитро-2-хлорбензальдегида (получение см. в подразд. 3.3.16) и 0.85 г измельченной серы. Смесь постепенно (в течение полутора часов) нагревают до 95 °С, затем выдер-

живают час при температуре 85–90 °С, охлаждают примерно до 50 °С и выливают в стакан, содержащий 50 г мелко колотого льда. Образовавшийся осадок отфильтровывают, переносят в стакан на 200 мл, добавляют 50 мл воды и перемешивают на магнитной мешалке 30 мин. Осадок снова отфильтровывают и тщательно промывают водой (2×25 мл) для удаления примеси диметилформамида. Кристаллы высушивают на воздухе в течение суток. Получают 4.2 г (93 %) оранжевых кристаллов, т. пл. 112–115 °С.

3.3. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ ВВЕДЕНИЯ И УДАЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

3.3.1. Хлорметил-, дихлорметил- и трихлорметилзамещенные бензолы

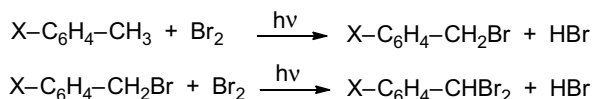


Меры предосторожности. Работу обязательно проводить в вытяжном шкафу! Выделение и перегонку продуктов обязательно проводить в резиновых перчатках и защитных очках! Хлор — высокотоксичный газ, поражает легкие и слизистые оболочки. Бензилхлориды являются сильными лакриматорами и раздражают кожу. По завершении синтеза всю посуду, не вынося из вытяжного шкафа, залить раствором аммиака и оставить на сутки, после чего вымыть обычным способом.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную доходящей до дна колбы газоподводящей трубкой, эффективным обратным холодильником и термометром, помещают 0.15 моль метиларена и доводят его до кипения, нагревая колбу колбонагревателем. Колбу освещают светом мощной лампы накаливания (150–200 Вт) и одновременно начинают пропускать в колбу энергичный ток хлора (~2 пузырька в секунду). Хлор получают, добавляя по каплям 80 мл концентрированной соляной кислоты к 50 г KMnO_4 , помещенного в колбу Вюрца (указанные количества соляной кислоты и KMnO_4 используют для получения монохлорпроизводного; при синтезе ди- и трихлорпроизводных эти количества должны быть удвоены и утроены соответственно). Между колбой Вюрца и реакционной колбой помещают промывную склянку с концентрированной H_2SO_4 и предохранительную склянку. Хлорирование продолжают до тех пор, пока кипящая реакционная смесь не достигнет температуры на 15 °С ниже температуры кипения целевого хлорида. Лампу выключают, реакционную смесь

охлаждают и перегоняют в вакууме над 0.5 г Na_2CO_3 из колбы с дефлегматором. Выход хлоридов 50–70 %. *n*-Бромбензилхлорид и *o*-бис(хлорметил)бензол перекристаллизуют из гексана или гептана, остальные кристаллические бензилхлориды — из этанола. Константы хлоридов приведены в табл. П.6, исходных метиларенов — в табл. П.3 и П.9.

3.3.2. Бромметил- и дибромметилзамещенные бензолы



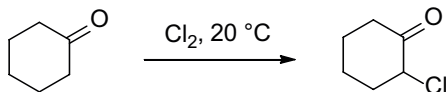
Меры предосторожности. Работу обязательно проводить в вытяжном шкафу! Работу с бромом, выделение и очистку целевого продукта обязательно выполнять в резиновых перчатках и защитных очках! Перед началом работы проверить работоспособность капельной воронки. Бензилбромиды и бензилидендибромиды являются сильными лакриматорами и раздражают кожу. Запрещается выносить из вытяжного шкафа продукты реакции в открытых сосудах. После окончания работы всю посуду, не вынося из вытяжного шкафа, залить раствором аммиака и оставить на ночь, после чего вымыть обычным способом.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой с длинным носиком, который должен быть погружен в реакционную смесь, помещают раствор 0.15 моль метиларена в 90 мл CCl_4 и доводят его до кипения, нагревая колбу колбонагревателем. Затем колбу облучают светом мощной лампы (150–200 Вт) и из капельной воронки начинают медленно добавлять раствор 0.15 моль брома в 10 мл CCl_4 (указанное количество брома соответствует получению монобромпроизводных. Для получения дибромпроизводных количество брома следует удвоить). Реакцию заканчивают после исчезновения окраски брома. Обычно получение монобромпроизводного требует 1–2 ч, а дибромпроизводного — 2–6 ч. При получении высокоплавких целевых продуктов еще теплую реакционную смесь переливают в стакан, охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизуют. В случае низкоплавких продуктов реакционную смесь охлаждают, промывают последовательно водой, 1 %-ным раствором NaHCO_3 (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения CO_2 повышается давление!) и снова водой, сушат MgSO_4 . Отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме. Выход бромидов 50–70 %.

Для перекристаллизации бис(бромметил)бензолов и бензилидендибромидов с т. пл. $>100^\circ\text{C}$ используют хлороформ, для *n*-хлор- и *o*-бромбензилбромидов — петролейный эфир, для *n*-бром- и *n*-нитробензилбромидов — метанол, для остальных бромидов — этанол.

Константы бромидов приведены в табл. П.6, исходных метиларенов — в табл. П.3 и П.9.

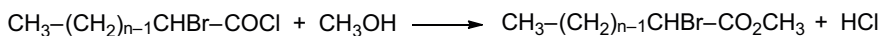
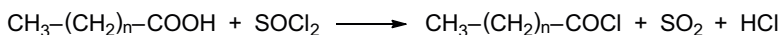
3.3.3. 2-Хлорциклогексанон



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Хлор — высокотоксичный газ, поражает легкие и слизистые оболочки. Работу с диэтиловым эфиром проводить вдали от источников открытого огня. Отгонку диэтилового эфира проводить только на предварительно нагретой водяной бане.

Порядок выполнения работы. В двухгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную обратным холодильником и газоподводящей трубкой, доходящей почти до дна колбы, помещают 51.6 мл циклогексанона и 150 мл воды. В реакционную смесь в течение 2–3 ч пропускают газообразный хлор. Хлор получают, добавляя по каплям 180 мл концентрированной соляной кислоты к 60 г KMnO_4 , помещенного в колбу Вюрца. Между колбой Вюрца и реакционной колбой помещается промывная склянка с концентрированной H_2SO_4 . При необходимости колбу охлаждают баней с ледяной водой. После окончания хлорирования тяжелый маслянистый слой 2-хлорциклогексанона отделяют, водный — экстрагируют диэтиловым эфиром (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывают 5%-ным раствором NaHCO_3 (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения CO_2 повышается давление!), насыщенным раствором NaCl , сушат Na_2SO_4 или MgSO_4 . Эфир отгоняют при атмосферном давлении, а остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 80–100 °C (12 мм рт. ст.). Выход 36 г (55 %). Повторная перегонка дает более чистый 2-хлорциклогексанон, который имеет т. кип. 84 °C (12 мм рт. ст.), т. пл. 23 °C, $n_D^{20} = 1.4840$.

3.3.4. Метилловые эфиры 2-бромзамещенных кислот

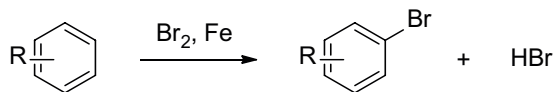


Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Работу с бромом и метанолом выполнять в резиновых перчатках и защитных очках. Перед началом работы проверить работоспособность капельной воронки. Эфиры 2-бромзамещенных кислот являются лакриматорами. Посуду после использования промыть водным раствором аммиака. Работу с диэтиловым эфиром прово-

дуть вдали от источников открытого огня. Отгонку диэтилового эфира проводить только на предварительно нагретой водяной бане.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 17.5 г тионилхлорида и при перемешивании в течение 15 мин приливают 0.125 моль карбоновой кислоты. Обратный холодильник заменяют на нисходящий, и смесь при перемешивании нагревают на кипящей водяной бане для удаления избытка тионилхлорида. Смесь охлаждают, снова устанавливают обратный холодильник, поднимают температуру бани до 80–90 °С и в течение 15–20 мин добавляют 21.2 г брома, после чего смесь перемешивают 6 ч при той же температуре. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют по каплям 7.5 мл метанола и кипятят в течение 1 ч. После охлаждения смесь выливают в холодную воду, продукт экстрагируют диэтиловым эфиром. Экстракт промывают водой, раствором Na_2SO_3 , раствором NaHCO_3 (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения CO_2 повышается давление!) и снова водой. Сушат Na_2SO_4 , отгоняют растворитель при атмосферном давлении, а остаток фракционируют в вакууме. Выход метиловых эфиров 2-бромзамещенных кислот 75 %, их константы приведены в табл. П.31; константы кислот — в табл. П.28.

3.3.5. Арилбромиды из бензола, алкил- и галогенбензолов

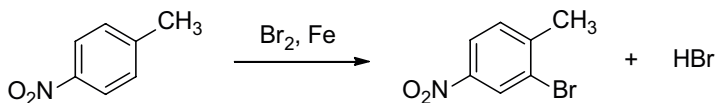


Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Все работы с бромом выполнять в резиновых перчатках и защитных очках. Перед началом работы проверить работоспособность капельной воронки. Бензол является канцерогеном.

Порядок выполнения работы. В одnogорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную двурогим форштосом, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 1 г железных опилок и 0.2 моль ароматического соединения, а в капельную воронку — 0.2 моль брома. В колбу добавляют 0.5–1 мл брома и подогревают ее на теплой водяной бане до начала реакции (выделение HBr), после чего прибавляют по каплям оставшийся бром при комнатной температуре в течение 30 мин, периодически встряхивая колбу. По завершении прибавления смесь нагревают 1 ч при 40–50 °С до исчезновения паров брома. Колбу охлаждают, реакционную смесь разбавляют 30 мл дихлорметана, промывают в делительной воронке водой, 5 %-ным раствором NaOH и снова водой, высушивают CaCl_2 или K_2CO_3 , растворитель отгоняют, а продукт очищают перегонкой или перекристаллизацией. Бромбензол перегоняют из колбы с дефлегматором при атмосферном давлении, твердые бромарены перекристаллизовывают из этанола, остальные

бромзамещенные бензолы очищают перегонкой в вакууме. Выход арилбромидов ~70 %. Константы хлорбензола и продуктов бромирования даны в табл. П.9, ароматических углеводов — в табл. П.3.

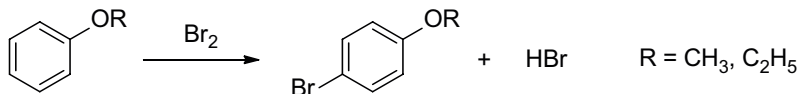
3.3.6. 2-Бром-4-нитротолуол



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Все работы с бромом выполнять в резиновых перчатках и защитных очках. Перед началом работы проверить работоспособность капельной воронки.

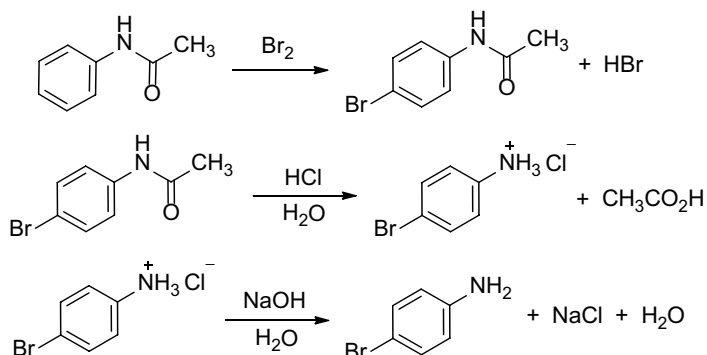
Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 68.5 г 4-нитротолуола и 1 г порошкообразного железа. Смесь нагревают на водяной бане до температуры 75–80 °С и в течение 30 мин при энергичном перемешивании добавляют по каплям 30.5 мл брома. Реакционную смесь перемешивают при этой же температуре еще 1.5 ч, а затем еще горячую смесь выливают в 600 мл холодного 10 %-ного раствора NaOH. Выпавший осадок тщательно растирают, промывают водой, отфильтровывают и сушат на воздухе. При необходимости продукт перекристаллизовывают из этанола. Выход 93–97 г (86–90 %). Константы 4-нитротолуола и продукта реакции приведены в табл. П.17.

3.3.7. *n*-Броманизол и *n*-бромфенетол



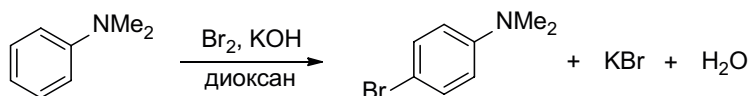
Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Все работы с бромом выполнять в резиновых перчатках и защитных очках. Перед началом работы проверить работоспособность капельной воронки.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают раствор 0.2 моль анизол или фенетол в 80 мл безводного CCl₄, охлаждают до 0 °С и при энергичном перемешивании медленно прибавляют по каплям раствор 0.18 моль брома в 25 мл CCl₄. Смесь перемешивают при 0–5 °С еще в течение 2 ч, после чего ее переносят в делительную воронку и промывают водой, 10 %-ным раствором NaOH и снова водой. Растворитель отгоняют при атмосферном давлении, а остаток перегоняют в вакууме. Выход бромидов ~70 %. Константы исходных соединений и продуктов бромирования приведены в табл. П.13.

3.3.8. *n*-Броманилин

Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Все работы с бромом выполнять в резиновых перчатках и защитных очках. Перед началом работы проверить работоспособность капельной воронки. Приготовление раствора щелочи проводить в защитных очках.

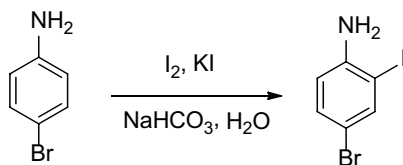
Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 13.5 г ацетанилида (получение см. в подразд. 3.2.2А) и 50 мл уксусной кислоты. Смесь при перемешивании нагревают до 40 °С. При этом весь ацетанилид растворяется. Затем прекращают нагревание и медленно при перемешивании добавляют раствор 16 г брома в 20 мл уксусной кислоты так, чтобы температура смеси не превышала 40 °С. После добавления брома смесь перемешивают еще 10 мин и содержимое колбы выливают в стакан, содержащий 300 мл воды. Появляется осадок *n*-бромацетанилида (если водный раствор окрашен бромом, его обесцвечивают добавлением раствора Na_2SO_3). Осадок отфильтровывают, переносят в круглодонную колбу объемом 500 мл, добавляют туда 150 мл воды и 50 мл концентрированной соляной кислоты и полученную смесь кипятят с обратным холодильником до растворения осадка. После охлаждения в колбу добавляют 20 %-ный раствор NaOH до щелочной реакции по лакмусу и отгоняют выделившийся *n*-броманилин с водяным паром. Если продукт начинает кристаллизоваться в холодильнике, то подвод воды в холодильник ненадолго перекрывают. *n*-Броманилин застывает в приемнике, его отделяют от воды и высушивают между листами фильтровальной бумаги. Выход 10 г (60 %). Константы ацетанилида даны в табл. П.16, *n*-броманилина — в табл. П.14.

3.3.9. *n*-Бром-*N,N*-диметиланилин

Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Все работы с бромом выполнять в резиновых перчатках и защитных очках. Перед началом работы проверить работоспособность капельной воронки. Приготовление раствора щелочи проводить в защитных очках.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и термометром (обратить внимание на то, чтобы установка не была герметичной), помещают растворы 12.1 г *N,N*-диметиланилина в 30 мл диоксана и 5.6 г КОН в 20 мл воды. Колбу охлаждают ледяной баней, включают перемешивание и добавляют по каплям раствор 16 г брома в 160 мл диоксана с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 5 °С. Это обычно занимает около 2 ч. Реакционную смесь переносят в делительную воронку, органический слой отделяют и промывают 15 мл 40 %-ного раствора КОН. Затем диоксан отгоняют в вакууме, а остаток затвердевает. После перекристаллизации из этанола получают 15 г *n*-бром-*N,N*-диметиланилина (выход 75 %). Константы *N,N*-диметиланилина и продукта бромирования даны в табл. П.14.

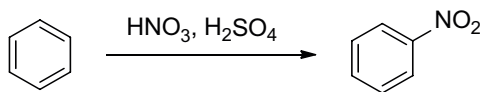
3.3.10. 4-Бром-2-иоданилин



Меры предосторожности. Работу проводить в резиновых перчатках. 4-Броманилин токсичен и обладает раздражающим действием на кожу.

Порядок выполнения работы. В стакан объемом 300 мл помещают 3.5 г 4-броманилина и 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 . К охлажденной до 10–15 °С суспензии при хорошем перемешивании магнитной мешалкой добавляют раствор, приготовленный из 5.1 г йода (йод перед растворением измельчают в ступке), 3.3 г иодида калия и 30 мл воды, в течение 20–30 мин. После добавления всего раствора реакционную смесь перемешивают до исчезновения окраски йода (15–30 мин), осадок отфильтровывают, промывают 5 %-ным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3×15 мл), водой (2×10 мл) и перекристаллизуют из водного этанола. Выход 4-бром-2-иоданилина 3.0 г (50 %). Температуры плавления 4-броманилина и продукта реакции даны в табл. П.14.

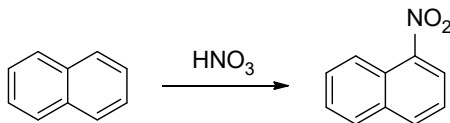
3.3.11. Нитробензол



Меры предосторожности. Реакцию проводить в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Бензол является канцерогеном. Соблюдать предельную осторожность при загрузке колбы реагентами и обычные меры предосторожности при работе с концентрированной серной и азотной кислотой. Нитробензол умеренно токсичен.

Порядок выполнения работы. В одnogорлую круглодонную колбу объемом 250 мл наливают 50 мл концентрированной H_2SO_4 и постепенно при встряхивании добавляют 40 мл 65 %-ной HNO_3 . После охлаждения смеси до комнатной температуры постепенно при сильном встряхивании прибавляют 19.5 г бензола (если при этом температура смеси становится выше 50°C , то добавление бензола временно прекращают и охлаждают колбу холодной водой). После добавления всего бензола присоединяют к колбе обратный холодильник (можно без воды в охлаждающей рубашке — воздушный холодильник) и нагревают смесь 30 мин на водяной бане при 60°C (не выше!). По окончании реакции смесь помещают в делительную воронку и отделяют нижний кислотный слой. Органическую фазу встряхивают в делительной воронке с водой (при этом нитробензол оказывается уже в нижнем слое!), затем с 5 %-ным раствором NaOH , затем опять с водой. Нитробензол отделяют, помещают в сухую колбу, снабженную обратным воздушным холодильником, и нагревают с порошком CaCl_2 на водяной бане до тех пор, пока жидкость не станет прозрачной. После высушивания нитробензол перегоняют в вакууме, т. кип. 99°C (22 мм рт. ст.). Не следует перегонять продукт досуха во избежание взрыва при разложении динитробензола — побочного продукта реакции нитрования бензола. Выход 80 %. Константы нитробензола приведены в табл. П.17, бензола — в табл. П.3.

3.3.12. 1-Нитронафталин

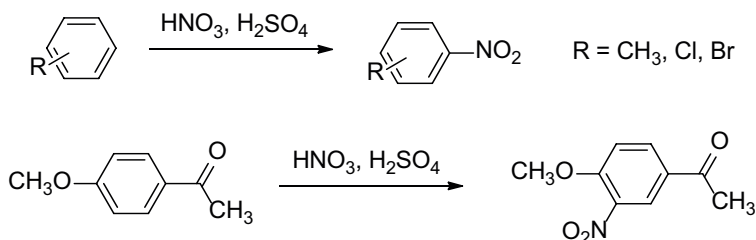


Меры предосторожности. Реакцию проводить в вытяжном шкафу. Работу с концентрированной азотной кислотой выполнять в резиновых перчатках и защитных очках.

Порядок выполнения работы. В плоскодонную колбу объемом 250 мл помещают 75 мл 65 %-ной HNO_3 и при перемешивании магнитной мешалкой вносят

10.3 г тонко растертого нафталина. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем разбавляют смесь 100 мл воды, осадок отфильтровывают, хорошо промывают водой и отжимают. Для очистки продукт перекристаллизовывают из водного этанола. 1-Нитронафталин получают в виде желтых игл. Выход 10.5 г (75 %). Константы 1-нитронафталина приведены в табл. П.17, нафталина — в табл. П.3.

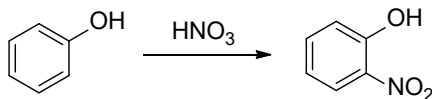
3.3.13. Нитротолуолы, нитрогалогенбензолы и 4-метокси-3-нитроацетофенон



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Соблюдать предельную осторожность при загрузке колбы реагентами. Работу с концентрированной серной и азотной кислотой выполнять в резиновых перчатках и защитных очках.

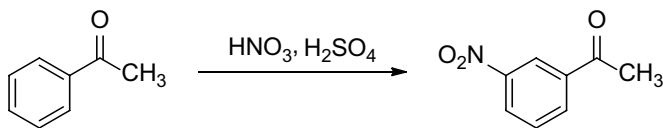
Все соединения нитруются стандартной нитрующей смесью 65 %-ной HNO_3 и концентрированной H_2SO_4 . На 0.1 моль ароматического соединения берут 10 мл HNO_3 и 15 мл H_2SO_4 (для *n*-метоксиацетофенона — 70 мл).

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и термометром, помещают нитрующую смесь и при перемешивании добавляют по каплям (твердые вещества добавляют порциями через боковой тубус) нитруемое соединение с такой скоростью, чтобы поддерживалась необходимая температура. *n*-Метоксиацетофенон нитруют при 5–10 °С, толуол — при 25–30 °С, а хлор- и бромбензолы — при 80 °С. Затем реакционную смесь перемешивают при той же температуре 20–40 мин, охлаждают до комнатной температуры, органический слой отделяют от кислотного (для лучшего разделения слоев реакционную смесь можно предварительно вылить в стакан со льдом) и промывают 2–3 раза водой. Нитротолуолы выделяют перегонкой в вакууме, остальные нитропроизводные — перекристаллизацией из этанола (по 5 мл этанола на 1 г очищаемого препарата). Для выделения чистого *пара*-изомера из смеси изомерных нитротолуолов, хлор- и бромнитробензолов следует воспользоваться методом дробной кристаллизации. Для получения *n*-нитротолуола перегнанную смесь нитротолуолов охлаждают смесью льда с солью и выделившиеся кристаллы отфильтровывают. Константы исходных соединений даны в табл. П.3, П.9, П.21, нитросоединений — в табл. П.17, П.21.

3.3.14. *o*-Нитрофенол

Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу (выделение оксидов азота), используя резиновые перчатки и защитные очки. Фенолы обладают весьма неприятным стойким запахом, раздражают кожу и слизистые оболочки и крайне опасны при попадании в глаза! Соблюдать обычные меры предосторожности при работе с концентрированной азотной кислотой.

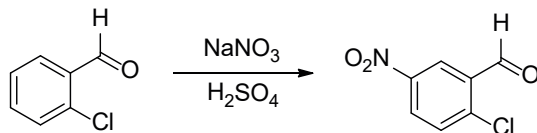
Порядок выполнения работы. В плоскодонную колбу объемом 100 мл помещают 0.25 моль фенола, приливают 3 мл воды и расплавляют, слегка нагревая колбу. Расплавленный фенол постепенно, при постоянном встряхивании и перемешивании, прибавляют к 160 мл разбавленной HNO_3 ($d = 1.11$), находящейся в круглодонной одногорлой колбе на 500 мл, охлаждаемой холодной водой. При прибавлении фенола температура смеси всё время должна быть ниже 20°C во избежание образования динитрофенола. После добавления всего фенола колбу с темной смесью помещают в холодную воду на 3 ч, время от времени ее встряхивая. Затем сливают кислоту с выделившегося масла, промывают его в той же колбе 3 раза холодной водой, сливая воду декантацией, и остаток в колбе перегоняют с водяным паром в вытяжном шкафу. *o*-Нитрофенол переходит в приемник в виде желтого, быстро кристаллизующегося масла; если он начинает кристаллизоваться в холодильнике и закупоривать трубку, то воду из холодильника спускают и, продолжая перегонку с паром, смывают горячим конденсатом расплавленный *o*-нитрофенол в приемник, после чего опять медленно начинают пропускать холодную воду через холодильник. По окончании перегонки *o*-нитрофенол отфильтровывают и хорошо его отжимают. Сырой продукт перекристаллизовывают из водного этанола: растворяют препарат в теплом этаноле и осторожно добавляют теплую воду, пока не наступит слабое помутнение; при добавлении по каплям теплого этанола снова получают прозрачный раствор и дают смеси медленно охладиться. Выделяются призматические кристаллы, их отфильтровывают, промывают холодным разбавленным водой этанолом и высушивают на воздухе. Выход 30 %. Константы *o*-нитрофенола и фенола приведены в табл. П.12.

3.3.15. *m*-Нитроацетофенон

Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Работу с концентрированной серной и азотной кислотой выполнять в резиновых перчатках и защитных очках.

Порядок выполнения работы. В высокий стакан помещают 60 мл концентрированной H_2SO_4 , охлаждают до 0°C льдом с солью и при перемешивании медленно прибавляют по каплям 24 г ацетофенона с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 5°C . После этого реакционную смесь охлаждают до -10°C (для охлаждения лучше использовать твердую углекислоту) и за 30 мин добавляют по каплям охлажденную ледяной водой нитрующую смесь, состоящую из 16 мл концентрированной HNO_3 ($d = 1.40$) и 25 мл концентрированной H_2SO_4 . При этом температура реакционной смеси не должна подниматься выше -5°C . Смесь перемешивают еще 10 мин, после чего ее выливают в стакан, содержащий 500 мл воды и 300 г льда. Выпавший желтый хлопьевидный осадок отфильтровывают и промывают на фильтре водой (3×100 мл) и охлажденным до 0°C этанолом (2×10 мл). Осадок тщательно отжимают, а затем растворяют в 40 мл горячего этанола и фильтруют через обогреваемую воронку. Еще теплый раствор выливают тонкой струей в стакан, содержащий 400 мл холодной воды. Содержимое стакана тщательно перемешивают, выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 18 г (55 %). Препарат можно перекристаллизовать из этанола. Константы ацетофенона и продукта реакции даны в табл. П.21.

3.3.16. 5-Нитро-2-хлорбензальдегид

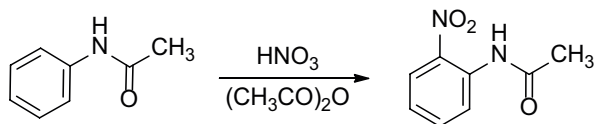


Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Работу с концентрированной серной и азотной кислотой проводить в резиновых перчатках и защитных очках.

Порядок выполнения работы. В стакан объемом 500 мл, снабженный термометром, помещают 100 мл концентрированной H_2SO_4 и медленно присыпают 15.65 г тонко измельченного NaNO_3 . Перемешиванием магнитной мешалкой добиваются растворения соли (NaNO_3 лучше добавлять небольшими порциями, комки растирать стеклянной палочкой). Затем смесь охлаждают на ледяной бане и при перемешивании в течение 40 мин к ней добавляют по каплям 19.3 г 2-хлорбензальдегида, следя за тем, чтобы температура смеси не превышала 10°C . После этого реакционную смесь перемешивают еще 20 мин при 10°C , убирают охлаждение и выдерживают 30 мин при комнатной температуре. Смесь медленно выливают в литровый стакан с 700 г льда, дают льду растаять и фильтруют выпавший белый осадок, несколько раз тщательно промывая водой до нейтральной реакции

промывных вод. Продукт перекристаллизовывают из этанола (70–80 мл). Выход 80–90 %. Константы 2-хлорбензальдегида и продукта реакции даны в табл. П.20.

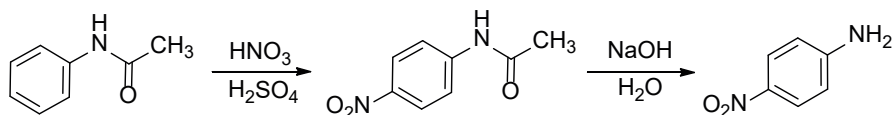
3.3.17. *o*-Нитроацетанилид



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Не допускать разбрызгивания реакционной смеси при перемешивании. Уксусный ангидрид является слабым лакриматором и раздражает кожу. Соблюдать обычные меры предосторожности при работе с концентрированной азотной кислотой.

Порядок выполнения работы. В высокий стакан, погруженный в охлаждающую баню и снабженный механической мешалкой, капельной воронкой и термометром, помещают 5 г ацетанилида (получение см. в подразд. 3.2.2 А) и 25 мл уксусного ангидрида. Смесь охлаждают до 5 °С и, поддерживая эту температуру, при перемешивании в течение 2 ч добавляют по каплям 6 мл охлажденной концентрированной HNO_3 ($d = 1.40$). При той же температуре смесь перемешивают еще 1 ч и выливают в стакан, содержащий 50 г льда и 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают ледяной водой. Продукт перекристаллизовывают из воды. Выход 5 г (75 %). Константы ацетанилида и продукта реакции даны в табл. П.16.

3.3.18. *p*-Нитроацетанилид и *p*-нитроанилин



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Не допускать разбрызгивания реакционной смеси при перемешивании. Работу с концентрированной серной и азотной кислотой выполнять в резиновых перчатках и защитных очках. Приготовление раствора щелочи проводить в защитных очках.

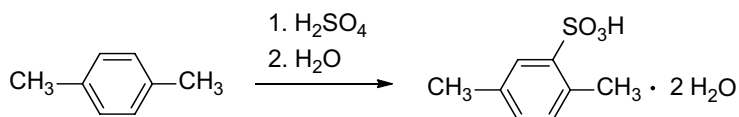
Синтез *p*-нитроацетанилида. В стакан объемом 250 мл, снабженный механической мешалкой и термометром, наливают 30 мл концентрированной H_2SO_4 , вносят 13.5 г тонко измельченного сухого ацетанилида (получение см. в подразд. 3.2.2 А) такими порциями, чтобы температура смеси не превышала 25 °С (во избежание гидролиза ацетанилида), и перемешивают до получения прозрачного раствора. Затем охлаждают до 0 °С льдом с солью и постепенно приливают смесь

8 мл концентрированной HNO_3 и 5 мл концентрированной H_2SO_4 , следя за тем, чтобы температура при нитровании не поднималась выше $2-3^\circ\text{C}$ (во избежание увеличения доли *o*-нитроацетанилида). Прибавив всю нитрующую смесь, продолжают перемешивание еще полчаса, после чего оставляют реакционную смесь при комнатной температуре на ночь.

На другой день выливают раствор в смесь 35 мл воды и 35 г мелко колотого льда. Выпавший осадок смеси изомерных нитроацетанилидов через полчаса отфильтровывают, тщательно промывают водой и переносят в стакан с 50 мл воды. Прибавив Na_2CO_3 до щелочной реакции (по лакмусу), нагревают смесь до кипения. *o*-Нитроацетанилид при этом гидролизуется, а *para*-изомер остается без изменения. После охлаждения раствора до 50°C отфильтровывают кристаллы, хорошо промывают их водой и высушивают на воздухе. Выход *p*-нитроацетанилида 16 г (88%). Для очистки продукт можно перекристаллизовать из этанола. Константы ацетанилида и *p*-нитроацетанилида даны в табл. П.16.

Синтез *p*-нитроанилина. В двухгорлой колбе объемом 250 мл, снабженной механической мешалкой и обратным холодильником, смешивают 16 г сырого *p*-нитроацетанилида с 20 мл воды. Приливают 12 мл 35%-ного раствора NaOH и смесь кипятят при перемешивании до полного гидролиза *p*-нитроацетанилида (при его полном превращении в *p*-нитроанилин капля реакционной смеси, внесенная в 10%-ную соляную кислоту, растворяется в ней без остатка). Реакция обычно продолжается 2–3 ч, причем необходимо проверять, чтобы во время кипячения раствор оставался щелочным. При необходимости в колбу добавляют еще 10 мл 35%-ного раствора NaOH . По окончании гидролиза смесь охлаждают до 40°C , осадок отфильтровывают, промывают холодной водой до нейтральной реакции промывных вод и высушивают на воздухе. Выход *p*-нитроанилина 10–12 г (82–98%). Константы *p*-нитроанилина даны в табл. П.14.

3.3.19. *p*-Ксилолсульфокислоты дигидрат

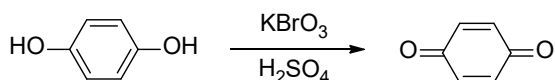


Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Работу с концентрированной серной кислотой, а также фильтрацию и перекристаллизацию выполнять в резиновых перчатках и защитных очках. Ксилол относится к классу ЛВЖ, реакционную смесь нельзя нагревать на открытом огне.

Порядок выполнения работы. В двухгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 10.5 г *p*-ксилола и 15 мл концентрированной H_2SO_4 ($d = 1.84$). Включают перемешивание, колбу нагревают на водяной бане до $90-95^\circ\text{C}$ и 15 мин перемешивают при этой температуре. Содержимое колбы охлаждают до комнатной температуры и выливают в стакан

с 25 мл ледяной воды. При охлаждении стакана смесью льда и соли выделяется осадок дигидрата *n*-ксилолсульфокислоты, который отфильтровывают на фильтре Шотта. Осадок промывают охлажденным до 5 °С раствором 7.5 мл концентрированной соляной кислоты в 5 мл воды и тщательно отжимают на фильтре. Для очистки от примеси H₂SO₄ *n*-ксилолсульфокислоту перекристаллизовывают из 20 мл концентрированной соляной кислоты, разбавленной 17 мл воды. Выход дигидрата *n*-ксилолсульфокислоты 15 г (68 %). Т.пл. 86 °С.

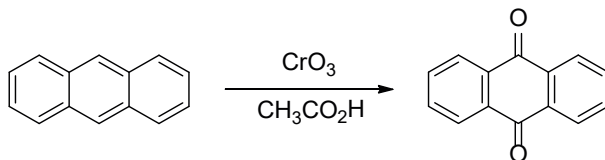
3.3.20. *n*-Бензохинон



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. *n*-Бензохинон является слезоточивым ядовитым веществом (I класс опасности). Посуду после выполнения синтеза моют в вытяжном шкафу.

Порядок выполнения работы. В двухгорлую колбу объемом 250 мл (или стакан объемом 250 мл), снабженную мешалкой и термометром, помещают раствор 5.5 г KBrO₃ в 100 мл воды и 5 мл 5 %-ной H₂SO₄. К раствору прибавляют 10 г гидрохинона, и при постоянном перемешивании смесь нагревают до 50 °С, при этом реакционная масса приобретает черный цвет. Нагревание прекращают, но смесь продолжает самопроизвольно нагреваться до 75 °С. Перемешивание продолжают до тех пор, пока смесь не приобретет ярко-желтый цвет. Содержимое охлаждают до комнатной температуры, а затем — льдом. Осадок бензохинона отфильтровывают, промывают ледяной водой и сушат. Выход 9.5 г (95 %). Т.пл. 116 °С. *n*-Бензохинон не следует оставлять на воздухе на длительное время во избежание потемнения. Константы гидрохинона приведены в табл. П.12.

3.3.21. 9,10-Антрахинон

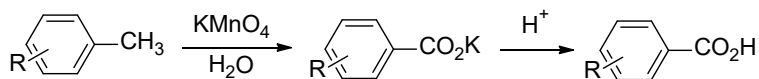


Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу и резиновых перчатках. Хромовый ангидрид — канцероген, а ледяная уксусная кислота обладает сильным раздражающим действием на кожу, слизистые оболочки и органы дыхания.

Порядок выполнения работы. В стакан объемом 250 мл, снабженный магнитной мешалкой и капельной воронкой, помещают 1.25 г тонко растертого антра-

цена и 55 мл ледяной уксусной кислоты. Включают перемешивание и растворяют антрацен, доводя смесь до кипения. Затем в течение часа в кипящую смесь добавляют из капельной воронки раствор 5 г CrO_3 в 5 мл воды и 20 мл ледяной уксусной кислоты. После охлаждения смесь выливают в стакан, содержащий 140 мл воды. Через час осадок антрахинона отфильтровывают, промывают водой, разбавленным раствором Na_2CO_3 и снова водой и перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты. Получают 1 г (70 %) антрахинона в виде желтых игл. Т. пл. 273°C .

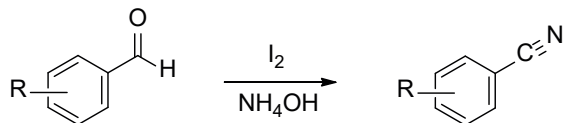
3.3.22. Аренкарбоновые кислоты из метиларенов (общая методика)



Меры предосторожности. При работе с растворами перманганата калия использовать резиновые перчатки.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную обратным холодильником и механической мешалкой, помещают раствор 20 г KMnO_4 в 300 мл воды и быстро добавляют 0.05 моль метиларена. Смесь нагревают на кипящей водяной бане или колбонагревателе при энергичном перемешивании до исчезновения фиолетовой окраски раствора (около 3 ч, для иодтолуолов — около 4–5 ч). Горячий раствор отфильтровывают от осадка диоксида марганца, осадок тщательно промывают горячей водой. Объединенные фильтраты переносят в широкий стакан и упаривают на электроплитке до объема 50 мл. Раствор охлаждают и к нему осторожно добавляют концентрированную соляную кислоту до $\text{pH} = 1-2$. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из воды или этанола. Выход кислоты ~60 %. Константы хлор-, бром- и иодтолуолов даны в табл. П.9, нитротолуолов — в табл. П.17, а константы бензойных кислот — в табл. П.28, П.29.

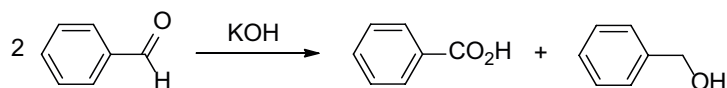
3.3.23. Аренкарбонитрилы из аренкарбальдегидов



Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Тетрагидрофуран относится к классу ЛВЖ, работу с ним проводить вдали от источников огня.

Порядок выполнения работы. В лабораторном стакане объемом 150–200 мл растворяют 0.05 моль ароматического альдегида в 20 мл тетрагидрофурана и добавляют 50 мл концентрированного водного раствора аммиака. К полученному раствору при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой порциями добавляют 14.0 г растертого йода с такой скоростью, чтобы смесь успевала обесцвечиваться. После добавления последней порции йода смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре, добавляют 50 мл дихлорметана и водный раствор Na_2SO_3 (до обесцвечивания). Органическую фазу отделяют, водную — экстрагируют 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы промывают водой и сушат Na_2SO_4 . Растворитель отгоняют при атмосферном давлении или на роторном испарителе, остаток перегоняют в вакууме или кристаллизуют из этанола. Выход бензонитрилов 75–90 %. Константы бензонитрилов приведены в табл. П.35, а бензальдегидов — в табл. П.20.

3.3.24. Бензойная кислота и бензиловый спирт (реакция Канниццаро)



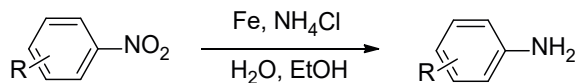
Меры предосторожности. Соблюдать особые меры предосторожности при растворении щелочи в воде и при последующей экстракции сильнощелочного раствора (защитные очки или маска, перчатки).

Порядок выполнения работы. В плоскодонную колбу объемом 100 мл помещают 10.6 г свежеперегнанного бензальдегида и охлажденный раствор 9 г КОН в 6 мл воды. Колбу закрывают пробкой, встряхивают смесь до образованиястойкой эмульсии и оставляют на ночь. К образовавшейся кристаллической массе прибавляют минимально необходимое для растворения твердых веществ количество воды. Из полученного раствора экстрагируют бензиловый спирт диэтиловым эфиром (3×10 мл). Эфирные вытяжки объединяют и промывают в делительной воронке двумя порциями по 3 мл 40 %-ного раствора NaHSO_3 для удаления непрореагировавшего бензальдегида, затем водным раствором Na_2CO_3 , высушивают K_2CO_3 и отгоняют эфир на водяной бане. Остаток перегоняют с воздушным холодильником при атмосферном давлении и получают бензиловый спирт с выходом 75 %.

Водно-щелочной раствор подкисляют соляной кислотой до pH ~1–2, выпавшую бензойную кислоту отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из воды или водного этанола и сушат на воздухе. Выход 82 %.

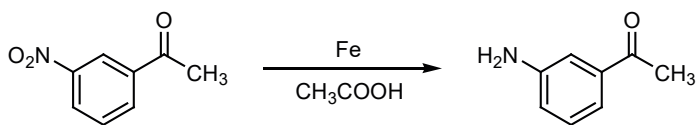
Константы бензальдегида приведены в табл. П.18, бензинового спирта — в табл. П.10, бензойной кислоты — в табл. П.28.

3.3.25. Анилины (общая методика)



Меры предосторожности. Осадок на фильтре при высушивании может самовоспламениться: его следует смыть водой в отдельный сосуд и сдать лаборанту. Анилины канцерогенны. Работу с диэтиловым эфиром проводить вдали от источников открытого огня. Отгонку диэтилового эфира выполнять только на предварительно нагретой водяной бане.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, помещают 16.75 г порошкообразного железа, 26.75 г NH_4Cl и 50 мл воды, 5 мин перемешивают смесь при комнатной температуре. Затем добавляют в один прием 0.1 моль ароматического нитросоединения в 50–70 мл этанола (если субстрат не растворяется, то его вносят в виде суспензии). Реакционную массу нагревают на кипящей водяной бане при перемешивании в течение 0.5–1.5 ч до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ). Охлаждают до комнатной температуры, добавляют 50 мл дихлорметана, перемешивают 5 мин и фильтруют на воронке Бюхнера. Осадок (смесь непрореагировавшего железа и гидроокисей железа; железо на фильтре потенциально пиррофорно и требует особой осторожности при обработке: см. выше) промывают 10 мл этанола, затем 50 мл дихлорметана, фильтраты объединяют и переносят в делительную воронку. Органический слой отделяют, водный — экстрагируют дихлорметаном (2×30 мл), органические фазы объединяют, сушат K_2CO_3 и фильтруют через складчатый фильтр. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из водного этанола (в случае твердых продуктов) или перегоняют в вакууме (в случае жидкостей). Выход 80 %. Константы анилинов приведены в табл. П.14, исходных нитросоединений — в табл. П.17.

3.3.25. *m*-Аминоацетофенон

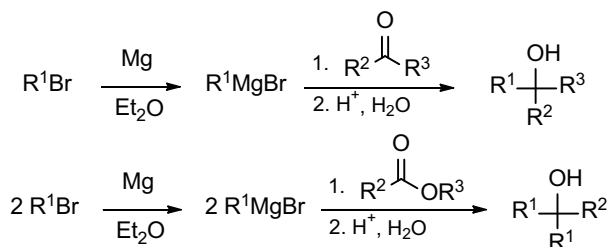
Меры предосторожности. Соблюдать обычные меры предосторожности при работе с органическими веществами. Анилины канцерогенны.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и термометром, помещают 8.2 г *m*-нитроацетофенона (получение см. в подразд. 3.3.15), 10 г порошкообразного железа, 50 мл воды и 3.5 мл уксусной кислоты. Включают перемешивание и реакционную смесь нагревают до 75 °С. Перемешивание продолжают в течение

1 ч, затем температуру смеси повышают, добиваясь слабого кипения, и при этой температуре продолжают перемешивание еще 1 ч. Горячую реакционную смесь фильтруют на воронке Бюхнера (колбу Бунзена предварительно осторожно подогреть!) и промывают осадок на фильтре 5 мл горячей воды. Фильтрат из склянки Бунзена переносят в стакан и охлаждают в ледяной бане. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 30 %-ного водного этанола. Выход 2.5 г (38 %), т. пл. 98–99 °С. Константы нитросоединения и продукта приведены в табл. П.21.

3.4. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ КОНСТРУКТИВНЫХ РЕАКЦИЙ

3.4.1. Спирты из реактивов Гриньяра и карбонильных соединений (общая методика)



Меры предосторожности. Около установки не должно быть открытого огня или электроплиток с открытой спиралью. Нагревание реакционной смеси и отгонку диэтилового эфира проводить только на предварительно нагретой водяной бане. Вся посуда должна быть абсолютно сухой, а реактивы — безводными!

Метод А. Получение реактива Гриньяра из алкилгалогенидов

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 6 г магниевых стружек и наливают 30 мл абсолютного диэтилового эфира. При перемешивании добавляют 1–2 мл алкилгалогенида. Начало реакции заметно по легкому помутнению и разогреванию эфира. Если реакция не начинается, в реакционную смесь добавляют несколько капель 1,2-дибромэтана и слегка нагревают ее. После того как реакция началась, переждав бурное кипение смеси (при необходимости смесь охлаждают холодной водой), добавляют при перемешивании по каплям остальное количество алкилгалогенида (всего 0.25 моль), растворенное в 70 мл абсолютного эфира. Скорость прибавления регулируют таким образом, чтобы смесь слегка кипела. После прибавления всего галогенида смесь кипятят при перемешивании еще около 30 мин. О завершении образования реактива Гриньяра можно судить по почти полному исчезновению металлического магния.

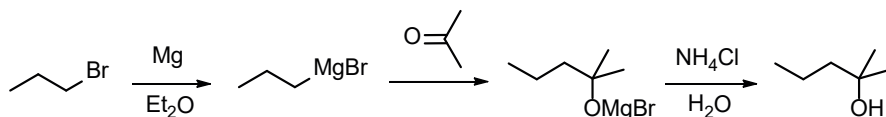
Метод Б. Получение реактива Гриньяра из арилбромидов

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 6 г магниевых стружек и кристаллик йода. Колбу нагревают плиткой или феном до появления устойчивых фиолетовых паров йода, дают колбе охладиться и наливают 20 мл абсолютного диэтилового эфира и 3 г арилбромида (из 0.25 моль, взятых для синтеза). Колбу осторожно нагревают теплой водой, перемешивая смесь до начала реакции, что видно по помутнению раствора и кипению эфира. Если реакция долго не начинается, то целесообразно добавить несколько капель 1,2-дибромэтана. Переждав бурное кипение смеси (если есть необходимость, смесь охлаждают холодной водой), постепенно добавляют по каплям раствор оставшегося арилбромида в 80 мл абсолютного эфира с такой скоростью, чтобы эфир слегка кипел. После прибавления всего арилбромида смесь кипятят при перемешивании в течение 30 мин. О завершении образования арилмагнийбромида можно судить по почти полному исчезновению металлического магния.

Метод В. Получение спиртов из реактива Гриньяра

Полученный раствор реактива Гриньяра охлаждают ледяной водой и при перемешивании добавляют в него по каплям раствор 0.2 моль карбонильного соединения (сложного эфира берут только 0.1 моль) в 20 мл абсолютного диэтилового эфира. Затем реакцию смесь еще 1 ч нагревают на водяной бане, охлаждают и гидролизуют, осторожно добавляя по каплям минимальное количество 5 %-ной соляной кислоты, необходимое для растворения осадка. При получении третичных спиртов разлагать реакцию смесь следует насыщенным раствором NH_4Cl . После разложения и растворения осадка эфирный слой отделяют от водного, который экстрагируют эфиром (2×30 мл). Эфирные растворы объединяют, промывают водой, раствором NaHCO_3 (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения CO_2 повышается давление!), снова водой, высушивают Na_2SO_4 или MgSO_4 и эфир отгоняют. Остаток перегоняют или перекристаллизовывают. Выход спиртов 50–75 %.

Константы спиртов даны в табл. П.10. Константы исходных алкилбромидов и иодидов — в табл. П.5, бензилхлорида — в табл. П.6, бромбензола — в табл. П.9, альдегидов и кетонов — в табл. П.18–П.21, сложных эфиров — в табл. П.28.

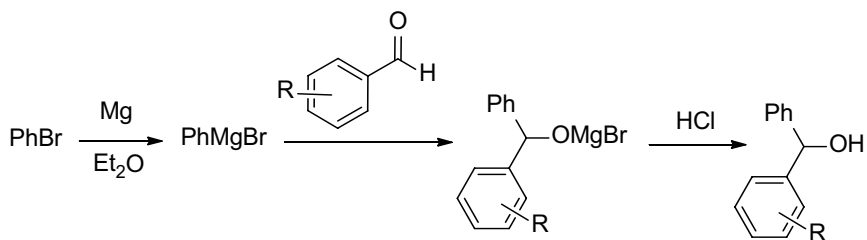
3.4.2. 2-Метилпентан-2-ол

Меры предосторожности. Около установки не должно быть открытого огня или электроплиток с открытой спиралью. Кипячение реакционной смеси и от-

гонку диэтилового эфира осуществлять только на предварительно нагретой водяной бане. Вся посуда должна быть абсолютно сухой, а реактивы — безводными!

Порядок выполнения работы. Колбу с раствором пропилмагнийбромида, полученного по методу 3.4.1А, из 6 г магниевых стружек, 25 мл пропилбромида и 100 мл абсолютного диэтилового эфира, охлаждают льдом и при перемешивании в нее приливают по каплям из капельной воронки охлажденный раствор 17.8 мл безводного ацетона в 15 мл абсолютного диэтилового эфира. Чтобы довести реакцию до конца, колбу 30 мин нагревают на водяной бане при 40 °С. Охладив колбу холодной водой, разлагают образовавшийся алкоголь, осторожно приливая из капельной воронки при перемешивании раствор 26 г NH_4Cl в 100 мл воды (при разложении алкоголята минеральными кислотами может произойти дегидратация спирта с образованием изомерных олефинов). После разложения и растворения солей магния отделяют эфирный слой от водного, водный слой экстрагируют эфиром (2×20 мл). Эфирные растворы объединяют и сушат над K_2CO_3 . Эфир отгоняют на водяной бане, пока термометр не покажет 70 °С, остаток переливают в маленькую круглодонную колбу с дефлегматором и перегоняют спирт при атмосферном давлении. Выход 14.7 г (60 %). Константы 2-метилпентан-2-ола приведены в табл. П.10.

3.4.3. Диарилметанолы

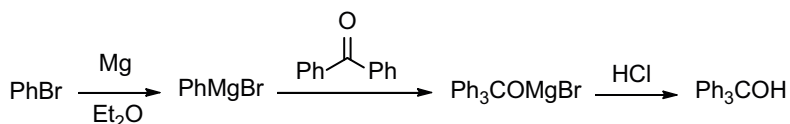


Меры предосторожности. Около установки не должно быть открытого огня или электроплиток с открытой спиралью. Кипячение реакционной смеси и отгонку диэтилового эфира осуществлять только на предварительно нагретой водяной бане. Вся посуда должна быть абсолютно сухой, а реактивы — безводными!

Порядок выполнения работы. Колбу с раствором фенилмагнийбромида, полученного по методу 3.4.1Б из 3 г магниевых стружек, 20 г бромбензола и 50 мл абсолютного диэтилового эфира, охлаждают ледяной водой и постепенно при перемешивании из капельной воронки добавляют по каплям раствор 0.094 моль замещенного бензальдегида в 15 мл абсолютного диэтилового эфира. По окончании прибавления альдегида смесь 30 мин (в реакции с *n*-метоксибензальдегидом — 5 ч) кипятят на теплой водяной бане. После этого колбу охлаждают водой со льдом и осторожно добавляют 5 %-ную соляную кислоту до полного растворения

осадка (разложение магниевого алкоголята концентрированной соляной кислотой может привести к межмолекулярной дегидратации спирта). Смесь разделяют в делительной воронке, нижний водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром (2×20 мл). Эфирные растворы объединяют, промывают раствором NaHCO_3 , затем водой и сушат Na_2SO_4 . Эфир отгоняют на роторном испарителе. Продукт кристаллизуют при охлаждении, потирая стеклянной палочкой стенки колбы. Выпавшие кристаллы переносят на фильтр Шотта и промывают небольшим количеством диэтилового эфира. Выход спиртов 60–80 %. Константы альдегидов приведены в табл. П.20, спиртов — в табл. П.10.

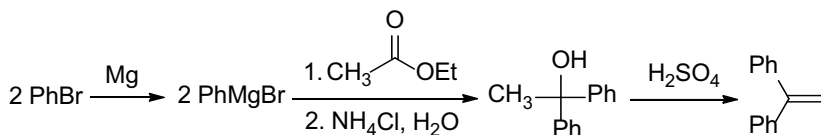
3.4.4. Трифенилметанол



Меры предосторожности. Около установки не должно быть открытого огня или электроплиток с открытой спиралью. Кипячение реакционной смеси и отгонку диэтилового эфира осуществлять только на предварительно нагретой водяной бане. Вся посуда должна быть абсолютно сухой, а реактивы — безводными!

Порядок выполнения работы. Колбу объемом 250 мл с раствором фенилмагниибромида, полученного по методу 3.4.1Б из 2.4 г магниевых стружек, 10.7 мл бромбензола и 35 мл абсолютного диэтилового эфира, охлаждают до комнатной температуры и при перемешивании в нее добавляют из капельной воронки раствор 10.5 г бензофенона в 25 мл абсолютного диэтилового эфира. Вскоре образуется осадок магниевого соли трифенилметанола. Реакционную смесь кипятят на водяной бане еще 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и начинают сначала медленно, а потом всё быстрее добавлять к ней 5 %-ную соляную кислоту до полного растворения магниевого соли (около 60 мл). Добившись полного растворения неорганических солей в водном слое, а трифенилметанола — в эфирном (при необходимости добавляют еще 15–25 мл диэтилового эфира), смесь переносят в делительную воронку, отделяют органический слой и сушат его MgSO_4 . Трифенилметанол ограниченно растворим в диэтиловом эфире и быстро кристаллизуется при испарении эфира, поэтому всю посуду и осушитель целесообразно промыть 10–15 мл дихлорметана, в котором трифенилметанол растворим хорошо, и присоединить смывы к эфирному раствору. Смесь эфира и дихлорметана отгоняют, остаток переносят в стакан и выдерживают 1 ч при 0 °С. Кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством охлажденного этанола или диэтилового эфира и высушивают на воздухе. Выход 10–11 г (66–73 %). Константы трифенилметанола приведены в табл. П.10, бензофенона — в табл. П.21.

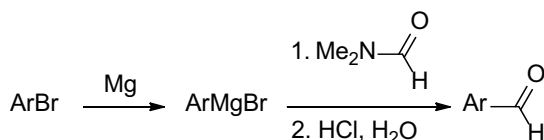
3.4.5. 1,1-Дифенилэтилен



Меры предосторожности. Около установки не должно быть открытого огня или электроплиток с открытой спиралью. Кипячение реакционной смеси и отгонку диэтилового эфира осуществлять только на предварительно нагретой водяной бане. Вся посуда должна быть абсолютно сухой, а реактивы — безводными!

Порядок выполнения работы. Колбу объемом 500 мл с раствором фенилмагнибромидом, полученного по методу 3.4.1Б из 6 г магниевых стружек, 39.5 г бромбензола и 100 мл абсолютного диэтилового эфира, охлаждают ледяной водой и при перемешивании в нее постепенно добавляют из капельной воронки смесь 9 г безводного этилацетата и 10 мл абсолютного диэтилового эфира. Затем охлаждение заканчивают, а перемешивание продолжают еще 10 мин. После этого колбу снова охлаждают ледяной водой и осторожно приливают раствор 10.5 г NH_4Cl в 32 мл воды. При этом выпадает пастообразный осадок. Эфирный слой осторожно сливают в делительную воронку, осадок экстрагируют 15 мл эфира. Эфирные вытяжки переносят в одnogорлую круглодонную колбу, эфир отгоняют на роторном испарителе, к остатку добавляют 21 мл 20 %-ной H_2SO_4 и смесь кипятят 1 ч с обратным холодильником. После этого водный слой отделяют, а оставшееся масло без предварительной промывки перегоняют в вакууме (давление около 30 мм рт. ст.). Сначала отгоняется низкокипящая фракция, состоящая из непрореагировавшего бромбензола и воды, а потом — дифенилэтилен в виде бесцветной жидкости, последние порции которой имеют слегка желтоватую окраску. Бурый остаток содержит продукты полимеризации. Чистый дифенилэтилен можно получить после повторной перегонки в вакууме. Выход 12.5 г (67 %). Константы промежуточного продукта, 1,1-дифенилэтанола, приведены в табл. П.10, 1,1-дифенилэтанола — в табл. П.4.

3.4.6. Аренкарбальдегиды (общая методика)



Меры предосторожности. Около установки не должно быть открытого огня или электроплиток с открытой спиралью. Кипячение реакционной смеси и отгонку диэтилового эфира осуществлять только на предварительно нагретой во-

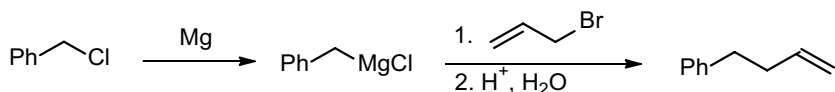
дяной бане. Вся посуда должна быть абсолютно сухой, а реактивы — безводными! Диметилформамид при попадании на кожу оказывает раздражающее действие.

Порядок выполнения работы. Колбу объемом 500 мл с раствором арилмагнийбромид, полученного по методу 3.4.1Б из 4 г магниевых стружек, 0.16 моль арилбромид и 70 мл абсолютного диэтилового эфира, охлаждают ледяной водой и при интенсивном перемешивании в нее прибавляют по каплям раствор 11.7 г безводного диметилформамида в 20 мл абсолютного диэтилового эфира, стремясь к тому, чтобы раствор попадал непосредственно в реакционную смесь, а не на стенки бокового тубуса. При этом образуется рыхлый или вязкий осадок, консистенция которого зависит от природы арильной группы. Смесь перемешивают 20 мин при комнатной температуре, вновь тщательно охлаждают смесью воды со льдом и осторожно, по каплям, гидролизуют 15 %-ной соляной кислотой до образования двух прозрачных слоев. Эфирный слой отделяют, водный — экстрагируют эфиром (2×30 мл), объединенную органическую фазу промывают водой, 5 %-ной соляной кислотой, снова водой, 5 %-ным раствором NaOH, водой, насыщенным раствором NaCl и сушат CaCl₂. Эфир отгоняют на роторном испарителе, а остаток перегоняют в вакууме. Выход аренкарбальдегида 50–70 %.

Альдегид можно дополнительно очистить через бисульфитное производное. Для этого эфирный раствор сырого альдегида перемешивают или интенсивно встряхивают с избытком насыщенного раствора метабисульфита натрия (Na₂S₂O₅), отфильтровывают выпавший осадок (при необходимости охлаждают смесь для полноты осаждения), промывают его эфиром и высушивают. Альдегид регенерируют обработкой бисульфитного производного горячим (70 °C) концентрированным раствором K₂CO₃, экстрагируют, сушат и перегоняют в вакууме.

Константы аренкарбальдегидов приведены в табл. П.20.

3.4.7. (Бут-3-ен-1-ил)бензол

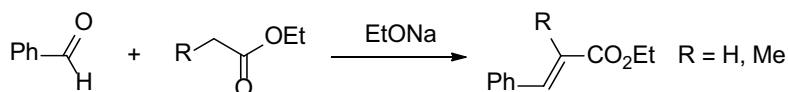


Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу и резиновых перчатках. Около установки не должно быть открытого огня или электроплиток с открытой спиралью. Диэтиловый эфир отгонять только на предварительно нагретой водяной бане. Вся посуда должна быть абсолютно сухой, а реактивы — безводными! Бензилхлорид и аллилбромид являются сильными лакриматорами и раздражают кожу. По завершении синтеза всю посуду, не вынося из вытяжного шкафа, залить раствором аммиака и оставить на сутки, после чего вымыть обычным способом.

Порядок выполнения работы. К раствору бензилмагнийхлорида, полученному по методу 3.4.1А в колбе объемом 500 мл из 5 г магниевых стружек, 25.3 г бен-

зилхлорида и 80 мл абсолютного диэтилового эфира (бензилхлорид прибавляют в течение получаса при слабом охлаждении колбы ледяной водой, затем смесь 15 мин перемешивают и 15 мин кипятят), по каплям добавляют из капельной воронки раствор 24.2 г аллилбромида в 30 мл абсолютного диэтилового эфира с такой скоростью, чтобы эфир слегка кипел. Реакционную смесь кипятят еще 2 ч, охлаждают ледяной водой и осторожно добавляют к ней по каплям 5 %-ную соляную кислоту. Образовавшиеся два слоя разделяют, органический слой промывают водой, раствором NaHCO_3 (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения CO_2 повышается давление!) и снова водой. Эфирный раствор высушивают MgSO_4 , эфир отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Выход 50–60 %. Константы аллилбромида приведены в табл. П.5, продукта реакции — в табл. П.4.

3.4.8. Этиловые эфиры коричной и α -метилкоричной кислот



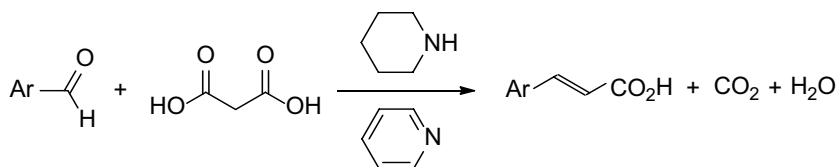
Меры предосторожности. Около установки не должно быть влаги. При работе с металлическим натрием использовать защитную маску и резиновые перчатки, кусочки натрия брать пинцетом. Нагревание проводить только колбонагревателем с закрытой спиралью. Ледяная уксусная кислота обладает сильным раздражающим действием на кожу, слизистые оболочки и органы дыхания.

Порядок выполнения работы. В двухгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную трехгорим форштосом, механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 80 мл абсолютного ксилола (или толуола) и 4.1 г натрия. Колбу нагревают на масляной бане или колбонагревателе с закрытой спиралью до тех пор, пока натрий не расплавится. Тогда пускают в ход мощную мешалку, и натрий разбивается на очень мелкие шарики. Нагреватель удаляют и прекращают перемешивание (для стабилизации эмульсии жидкого натрия полезно добавить в ксилол 50–150 мг какой-либо высшей карбоновой кислоты, например стеариновой). Затем ксилол сливают и к натрию прибавляют 0.7 моль абсолютного этилацетата¹ (при получении этилового эфира коричной кислоты) или этилпропионата (при получении этилового эфира α -метилкоричной кислоты). В боковое горло колбы вставляют термометр, содержащее колбы быстро охлаждают до 0°C и медленно, при перемешивании, в нее прибавляют через капельную воронку 19 г свежеперегнанного бензальдегида, поддерживая температуру смеси $0\text{--}5^\circ\text{C}$ (температура ни в коем случае не должна превышать 10°C ; наилучшие выходы чистого продукта получаются при темпера-

¹ Для очистки этилацетат предварительно промывают раствором Na_2CO_3 , насыщенным раствором CaCl_2 , а затем сушат безводным K_2CO_3 или Na_2SO_4 . Для того чтобы реакция началась, к 0.7 моль сложного эфира добавляют 0.5 мл безводного этанола.

туре 0–5 °С). Реакция начинается сразу же после начала прибавления бензальдегида. На всё прибавление требуется около 1.5–2 ч. Перемешивание продолжают до тех пор, пока практически весь натрий не вступит в реакцию (обычно около 1 ч после прибавления всего бензальдегида). После этого к реакционной массе прибавляют 20 мл ледяной уксусной кислоты и осторожно разбавляют полученную смесь водой (поскольку некоторое количество натрия во время перемешивания пристает к верхним частям стенок колбы и образует на них корку, то при прибавлении ледяной уксусной кислоты и воды к смеси нужно следить за тем, чтобы последние не соприкасались непосредственно с натрием, так как это может вызвать воспламенение смеси; можно вливать кислоту и воду через воронку с длинным носиком, опущенным в смесь). Эфирный слой отделяют, а водный слой экстрагируют 12 мл этилацетата. Объединенные эфирные вытяжки промывают 40 мл 6М раствора соляной кислоты, а затем сушат Na_2SO_4 . Этилацетат (или этилпропионат) отгоняют на водяной бане, оставшуюся жидкость перегоняют в вакууме. При перегонке этилциннамата небольшую фракцию, кипящую ниже 128 °С (6 мм рт. ст.), отбрасывают; во время перегонки продукта в колбе иногда образуется красноватая полутвердая масса; если перегонку вести при 220–230 °С, эта масса расплавляется и перегонка проходит спокойно. Выход эфира 58–68 %. Константы бензальдегида приведены в табл. П.18, этилацетата, этилпропионата и продуктов реакции — в табл. П.28.

3.4.9. Коричные кислоты (реакция Кневенагеля, вариант Кневенагеля — Дебнера) (общая методика)



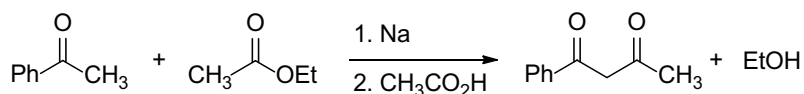
Меры предосторожности. Работу проводить в вытяжном шкафу. Пиридин токсичен и является легко воспламеняющейся жидкостью с резким неприятным запахом.

Порядок выполнения работы. В одnogорлой круглодонной колбе объемом 100 мл, снабженной обратным холодильником с барботером, растворяют 0.12 моль малоновой кислоты в 18 мл абсолютного пиридина (в случае *n*-нитробензальдегида берут 30 мл пиридина) и после окончания слабоэкзотермичной реакции прибавляют 0.1 моль альдегида и 0.01 моль пиперидина. Смесь нагревают на водяной бане до прекращения выделения CO_2 , охлаждают, выливают в смесь льда и концентрированной соляной кислоты, чтобы отмыть пиридин и пиперидин. Если карбоновая кислота при этом выделяется в твердом виде, то для завершения кристаллизации смесь на 1–2 ч оставляют в холодильнике, а затем отфильтровы-

вают. Жидкие или плохо кристаллизующиеся продукты извлекают диэтиловым эфиром, сушат Na_2SO_4 , эфир отгоняют на ротонном испарителе, а остаток перегоняют в вакууме или перекристаллизовывают. Выходы 50–90 %. Константы коричневых кислот приведены в табл. П.28, П. 30, а аренкарбальдегидов — в табл. П.20.

Аналогично в реакцию можно вводить моноэфиры малоновой кислоты, получая при этом соответствующие эфиры α,β -непредельных карбоновых кислот. Например, из монометилмалоната и *m*-нитробензальдегида с выходом 80 % получается метил *m*-нитроциннамат (т. пл. 124°C , из смеси ацетон — пропан-2-ол).

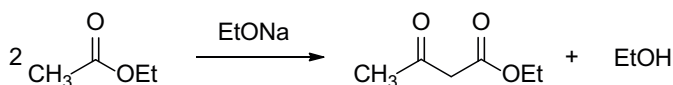
3.4.10. 1-Фенилбутан-1,3-дион (бензоилацетон)



Меры предосторожности. Около установки не должно быть влаги. При работе с металлическим натрием использовать защитную маску и резиновые перчатки, кусочки натрия брать пинцетом.

Порядок выполнения работы. В одnogорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают раствор 12 г безводного ацетофенона и 22 г абсолютного этилацетата в 70 мл абсолютного диэтилового эфира и добавляют 0.11 моль металлического натрия, нарезанного маленькими кусочками. Выжидают, пока закончится экзотермическая реакция, и смесь оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают (важно проверить, не остался ли натрий), промывают безводным диэтиловым эфиром, высушивают в течение 20 мин на воздухе между листами фильтровальной бумаги. Полученный порошок переносят в стакан, добавляют 120 мл воды и перемешивают 10 мин. Суспензию фильтруют, фильтрат при перемешивании и охлаждении ледяной водой подкисляют уксусной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают на воздухе. Выход 10.5 г (65 %). Константы бензоилацетона даны в табл. П.21, исходных соединений — в табл. П.21, П.28.

3.4.11. Ацетоуксусный эфир

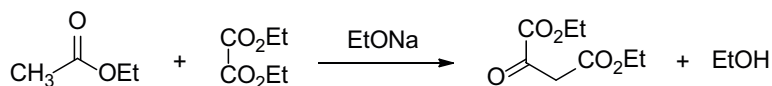


Меры предосторожности. Около установки не должно быть влаги. При работе с металлическим натрием использовать защитную маску и резиновые перчатки, кусочки натрия брать пинцетом. Этилацетат относится к классу ЛВЖ, его

нагревание проводить только колбонагревателем с закрытой спиралью. Во избежание снижения выходов работу проводят без перерыва.

Порядок выполнения работы. В одnogорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, наливают 50 г этилацетата (этилацетат должен содержать 2–3 % этанола и не содержать влаги; если этанола в эфире очень мало, то реакция идет медленно, а если этанола много, то он бурно реагирует с натрием и выходы ацетоуксусного эфира снижаются) и вносят 5 г мелко нарезанного натрия. Вначале водород выделяется очень медленно. Через некоторое время реакция заметно ускоряется. После того как течение реакции несколько замедлится, колбу нагревают так, чтобы этилацетат слабо кипел (температура бани не должна превышать 100–110 °С). Смесь нагревают 3 ч, при этом почти весь натрий растворяется. Если кусочки натрия всё же остаются, то следует прибавить в колбу 2–3 мл этанола, чтобы перевести натрий в алкоголь. Получается прозрачный раствор (если в этилацетате было много влаги, то в колбе образуется желатинообразный осадок NaOH), который охлаждают, осторожно подкисляют 30 мл 50 %-ной уксусной кислоты, а затем высаливают насыщенным раствором NaCl. Слой ацетоуксусного эфира и этилацетата отделяют от нижнего водного слоя и промывают небольшим количеством насыщенного раствора NaHCO₃ (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения CO₂ повышается давление!). Затем отгоняют этилацетат при атмосферном давлении, собирая фракцию до 95 °С. Оставшийся ацетоуксусный эфир перегоняют в вакууме (в кубовом остатке при охлаждении выкристаллизовывается дегидроацетовая кислота — 3-ацетил-6-метилпиран-2,4-дион). Выход ацетоуксусного эфира 12 г (40 %). Его константы приведены в табл. П.18, константы этилацетата — в табл. П.28.

3.4.12. Щавелевоуксусный эфир

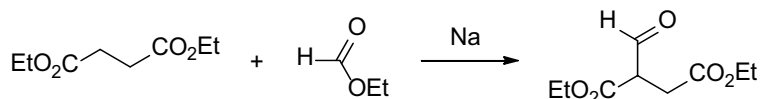


Меры предосторожности. Около установки не должно быть влаги. При работе с металлическим натрием использовать защитную маску и резиновые перчатки, кусочки натрия брать пинцетом. Нагревание проводить только колбонагревателем с закрытой спиралью.

Порядок выполнения работы. В одnogорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную двурогим форштосом, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 80 мл абсолютного диэтилового эфира и вносят 2.4 г мелко нарезанного натрия. Затем приливают 15 г диэтилоксалата и далее через капельную воронку медленно, по каплям, добавляют 12 мл хорошо высушенного этилацетата. После того как весь этилацетат прибавлен, ре-

акционную смесь нагревают при 30 °С до тех пор, пока весь натрий не растворится (около 1.5 ч) и оставляют стоять в течение ночи. Выделившийся в виде желтой массы натрийщавелевоуксусный эфир отфильтровывают и промывают небольшим количеством абсолютного диэтилового эфира. Затем смешивают натрийщавелевоуксусный эфир с небольшим количеством воды, прибавляют несколько кусочков льда и подкисляют 10 %-ным раствором H_2SO_4 . Раствор переливают в делительную воронку и 4 раза экстрагируют эфиром, используя в первый раз 25 мл эфира и затем 3 раза по 15 мл. Объединенные эфирные вытяжки промывают 5 мл 10 %-ного раствора Na_2CO_3 (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения CO_2 повышается давление!), затем 2 раза водой (10 и 5 мл) и сушат CaCl_2 . Высушенный раствор фильтруют через небольшой складчатый фильтр. Отгоняют диэтиловый эфир на роторном испарителе, оставшийся в колбе щавелевоуксусный эфир перегоняют в вакууме. Т.кип. 131–132 °С (24 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.4562$. Выход 15 г (80 %). Константы исходных соединений приведены в табл. П.28.

3.4.13. Диэтиловый эфир формилантарной кислоты



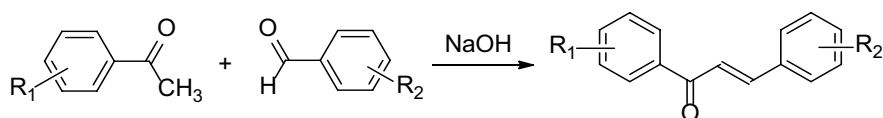
Меры предосторожности. Около установки не должно быть влаги. При работе с металлическим натрием использовать защитную маску и резиновые перчатки, кусочки натрия брать пинцетом. Нагревание проводить только колбонагревателем с закрытой спиралью.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 120 мл абсолютного диэтилового эфира и 4.8 г металлического натрия в виде тонких пластинок. При перемешивании и охлаждении ледяной баней добавляют по каплям смесь 20.1 мл этилформиата и 30.1 мл диэтилсукцината. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре и оставляют на ночь. На следующий день, продолжая перемешивание, реакционную смесь кипятят 2 ч на водяной бане, имеющей температуру 50–55 °С. Применение газовой горелки или электроплитки с открытой спиралью недопустимо! После этого реакционную смесь охлаждают. Дальнейшую обработку ведут по возможности быстро, так как продукт легко гидролизуеться как водной щелочью, так и водной кислотой.

К реакционной массе при перемешивании добавляют немного льда, а затем минимальное количество воды, необходимое для растворения осадка. При этом продукт реакции находится в водном слое в виде натриевой соли. Эфирный слой отделяют и отбрасывают. К водно-щелочному слою добавляют равный ему объем диэтилового эфира, а затем — 2М раствор соляной кислоты до кислой

реакции (около 100 мл). При подкислении продукт реакции переходит в органический слой. Его отделяют, а водный слой экстрагируют эфиром (3×35 мл). Объединенный эфирный экстракт сушат Na_2SO_4 , диэтиловый эфир отгоняют на роторном испарителе, остаток перегоняют в вакууме. Получают 21 г (58%) диэтилового эфира формилиантарной кислоты с т. кип. 128–132 °С (12 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.4486$. Константы исходных соединений приведены в табл. П.28.

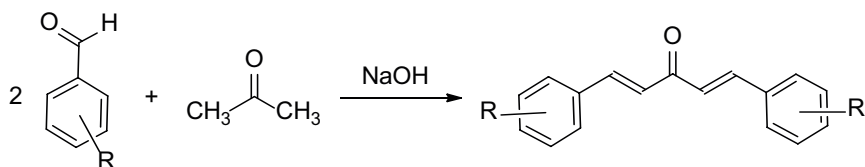
3.4.14. Бензилиденацетофеноны (халконы) (общая методика)



Меры предосторожности. Работу проводить в защитных очках. Не допускать разбрызгивания реакционной смеси. Попадание твердой щелочи или ее раствора в глаза может вызвать слепоту.

Порядок выполнения работы. В стакан помещают 5.5 г NaOH, 45 мл воды и 30 мл 95%-ного этанола. Охлаждают полученный раствор до 20 °С, добавляют 0.1 моль ароматического кетона и при энергичном перемешивании магнитной мешалкой из капельной воронки прибавляют 0.1 моль замещенного бензальдегида, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 20–30 °С. Реакционную смесь 2–3 ч перемешивают при комнатной температуре, а затем помещают в ледяную баню. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции фильтрата и перекристаллизовывают из этанола. Выход 60–80%. Температуры плавления халконов приведены в табл. П.23. Константы бензальдегидов даны в табл. П.20, ароматических кетонов — в табл. П.21.

3.4.15. Дибензальацетоны

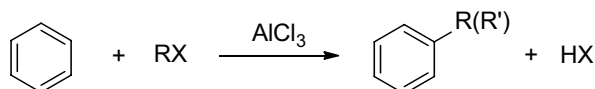


Меры предосторожности. Работу проводить в защитных очках. Не допускать разбрызгивания реакционной смеси. Попадание твердой щелочи или ее раствора в глаза может вызвать слепоту.

Порядок выполнения работы. В плоскодонной колбе на 100 мл растворяют 2.6 г NaOH в 26 мл воды, добавляют 20 мл этанола и к полученному раствору при

тщательном перемешивании магнитной мешалкой прибавляют 13 ммоль свеже-перегнанного замещенного бензальдегида и 0.5 мл ацетона, поддерживая температуру смеси в пределах 20–25 °С. Через 2–3 мин начинается выпадение осадка. Через 15 мин при хорошем перемешивании к смеси прибавляют еще 13 ммоль того же бензальдегида и 0.5 мл ацетона, смывают остатки этих веществ из сосудов, в которых они находились небольшим количеством спирта. Массу перемешивают еще 20 мин, осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции фильтрата и сушат на воздухе. Продукт перекристаллизовывают из этанола. Выход 60–80 %. Константы бензальдегидов приведены в табл. П.20, дибензальацетонов — в табл. П.24.

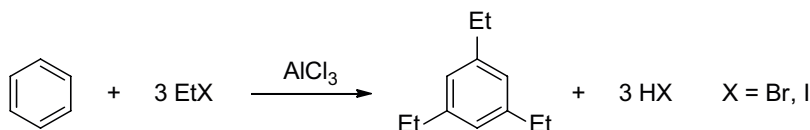
3.4.16. Алкилбензолы из бензола и алкилгалогенидов (общая методика)



Меры предосторожности. Работу выполнять в вытяжном шкафу. С безводным хлористым алюминием работать в резиновых перчатках. Бензол является канцерогеном. Соблюдать предельную осторожность при загрузке колбы реагентами и на всех стадиях обработки реакционной смеси, включая отгонку растворителя.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой (установка не должна быть герметичной!), помещают 1 моль безводного бензола и 3 г безводного AlCl_3 и при перемешивании добавляют 1 мл третичного или вторичного алкилгалогенида. После начала реакции колбу охлаждают ледяной водой и по каплям добавляют оставшийся галогенид (всего 0.2 моль) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 20 °С. Перемешивание продолжают до прекращения выделения галогеноводорода, а затем реакционную смесь выливают на лед. Органическую фазу отделяют, промывают водой, 5 %-ным раствором Na_2CO_3 (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения CO_2 повышается давление!) и снова водой, сушат MgSO_4 . Бензол отгоняют, остаток перегоняют. Выход алкилбензолов 60–80 %. Константы исходных галогенидов приведены в табл. П.5, бензола и алкилбензолов — в табл. П.3.

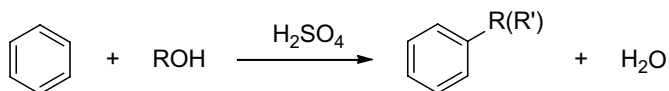
3.4.17. 1,3,5-Триэтилбензол



Меры предосторожности. Работу выполнять в вытяжном шкафу. С безводным хлористым алюминием работать в резиновых перчатках. Бензол является канцерогеном. Соблюдать предельную осторожность при загрузке колбы реагентами.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой (установка не должна быть герметичной!), помещают 27 г безводного AlCl_3 и погружают ее в смесь льда с солью, после чего добавляют 20 г этилбромид (или 28.5 г этилиодида). К полученной пастообразной смеси осторожно добавляют по каплям сначала 7.8 г безводного бензола, а затем 13.5 г этилбромид (или 19.3 г этилиодида), следя за тем, чтобы температура реакционной смеси поддерживалась в интервале $-5-0^\circ\text{C}$. Продолжая перемешивание, реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и оставляют на сутки. Далее реакционную смесь выливают в стакан, содержащий смесь 100 г льда и 5 мл концентрированной соляной кислоты (при использовании этилиодида для обесцвечивания раствора дополнительно добавляют $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Отделяют органический слой, промывают его водой, 5 %-ным раствором Na_2CO_3 (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения CO_2 повышается давление!), снова водой, высушивают CaCl_2 и перегоняют в вакууме. Т.кип. 112°C (20 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.4960$. Выход 13 г (80 %). Константы бензола и триэтилбензола приведены в табл. П.3, этилбромид и этилиодида — в табл. П.5.

3.4.18. Алкилбензолы из бензола и спиртов (общая методика)



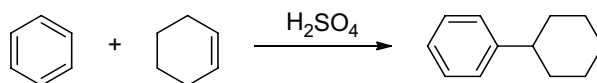
Меры предосторожности. Работу выполнять в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Бензол является канцерогеном. Соблюдать предельную осторожность при загрузке колбы реагентами и на всех стадиях обработки реакционной смеси, включая отгонку растворителя. Для нагревания реакционной смеси использовать только колбонагреватель с закрытой спиралью. Перед работой с металлическим натрием насухо вытереть поверхность стола и проверить крепление шлангов на холодильнике. С металлическим натрием работать в защитной маске и резиновых перчатках, кусочки натрия брать пинцетом. После окончания работы остаток в колбе (углеводород и натрий) сдать лаборанту.

Метод А. Из первичных спиртов. Используют 125 мл 80 %-ной H_2SO_4 ($d = 1.73$), 0.65 моль бензола и 0.25 моль спирта.

Метод Б. Из вторичных и третичных спиртов. Используют 75 мл 80 %-ной H_2SO_4 , 0.5 моль бензола и 0.25 моль спирта.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой, термометром и обратным холодильником, помещают H_2SO_4 , бензол и спирт в указанных выше количествах. Смесь нагревают до $75\text{--}80^\circ\text{C}$ и интенсивно перемешивают при этой температуре в течение 4 ч. Смесь охлаждают, переносят в делительную воронку, отработанную H_2SO_4 сливают в склянку для кислотных остатков, а верхний углеводородный слой промывают последовательно водой, 5 %-ным раствором Na_2CO_3 (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения CO_2 повышается давление!) и снова водой, затем сушат CaCl_2 . Продукты реакции перегоняют из колбы с коротким дефлегматором, собирая фракцию с т. кип. выше 100°C . После повторной перегонки над металлическим натрием получают чистый углеводород с выходом 60–80 %. Константы углеводородов приведены в табл. П.3, спиртов — в табл. П.10.

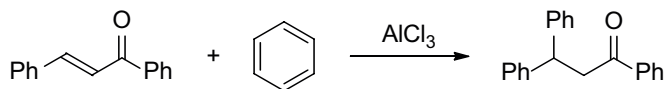
3.4.19. Циклогексилбензол



Меры предосторожности. Работу выполнять в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Соблюдать обычные меры предосторожности при работе с концентрированной серной кислотой. Бензол является канцерогеном. Соблюдать предельную осторожность при загрузке колбы реагентами и на всех стадиях обработки реакционной смеси, включая отгонку растворителя. Интенсивное перемешивание реакционной смеси проводить, защитив глаза очками, маской или защитным экраном.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 89 мл безводного бензола, 10.6 мл концентрированной H_2SO_4 , добавляют 2 мл циклогексена и ждут начала реакции. Затем при перемешивании и охлаждении колбы водой добавляют оставшийся циклогексен (всего 20.2 мл) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 20°C . Смесь перемешивают при комнатной температуре еще 4–5 ч, после чего её осторожно выливают в стакан с мелко колотым льдом. Органический слой отделяют, промывают водой, 5 %-ным раствором Na_2CO_3 (осторожно — в закрытой воронке из-за выделения CO_2 повышается давление!) и снова водой, сушат MgSO_4 . Бензол отгоняют при обычном давлении, а остаток перегоняют в вакууме. Выход циклогексилбензола 65 %. Константы циклогексена даны в табл. П.4, бензола и циклогексилбензола — в табл. П.3.

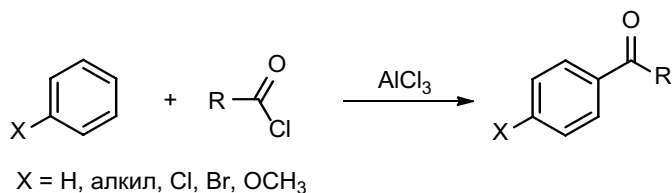
3.4.20. 1,3,3-Трифенилпропан-1-он



Меры предосторожности. Работу выполнять в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Хлористый алюминий раздражает кожу и слизистые оболочки. Бензол является канцерогеном. Соблюдать предельную осторожность при загрузке колбы реагентами и на всех стадиях обработки реакционной смеси, включая отгонку растворителя.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 100 мл безводного бензола и 14 г хлористого алюминия. Смесь охлаждают до 10°C и прибавляют раствор 10.4 г бензальацетофенона (получение см. в подразд. 3.4.14) в 25 мл безводного бензола с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси оставалась в пределах 10–12°C. Затем охлаждающую баню убирают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока образовавшийся вначале желтый осадок не растворится. К концу реакции желтая окраска смеси переходит в темно-бурую. Раствор из колбы сливают в холодную смесь 8 мл концентрированной соляной кислоты и 120 мл воды, бензольный слой отделяют в делительной воронке. Твердый остаток в реакционной колбе промывают бензолом (2×10 мл) и эти вытяжки объединяют с основным бензольным раствором. Полученный бензольный раствор промывают 1М раствором соляной кислоты (85 мл). Если жидкость плохо расслаивается, ее следует профильтровать через фильтр Шотта или воронку Бюхнера. Органический слой промывают водой (2×120 мл) и перегоняют с водяным паром. После того как весь бензол отгонится, колбу, из которой происходила отгонка, охлаждают, постоянно взбалтывая. Оставшееся в ней масло застывает в виде шариков, которые перекристаллизовывают из этанола. Выход трифенилпропанона 22 г (77 %), константы продукта приведены в табл. П.19; константы бензола — в табл. 3.3, бензальацетофенона — в табл. П.23.

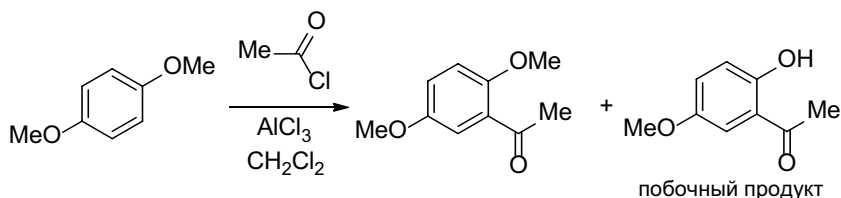
3.4.21. Ароматические кетоны из ароматических соединений и ацилхлоридов (общая методика)



Меры предосторожности. Работу выполнять в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Хлористый алюминий раздражает кожу и слизистые оболочки. Бензол и тетрахлорметан ядовиты. Соблюдать предельную осторожность при загрузке колбы реагентами и на всех стадиях обработки реакционной смеси, включая отгонку растворителя.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 16 г безводного AlCl_3 и 60 мл безводного четыреххлористого углерода или дихлорметана. При перемешивании и охлаждении льдом к этой смеси медленно добавляют по каплям 0.11 моль хлорангидрида кислоты, а затем из той же воронки — 0.1 моль ароматического соединения. Смесь перемешивают при комнатной температуре еще 1–2 ч (до прекращения выделения хлористого водорода). При ацилировании хлор- или бромбензола реакционную смесь далее нагревают при 50°C (если реакцию проводят в дихлорметане, то смесь кипятят) в течение 5 ч. Затем содержимое колбы осторожно выливают в стакан, содержащий смесь 100 г льда и 150 мл 2М раствора соляной кислоты. Органический слой отделяют и промывают водой. Растворитель отгоняют на ротаторном испарителе, а остаток перегоняют в вакууме. Выход кетонов составляет 60–85 %. Константы исходных ароматических соединений приведены в табл. П.3, П. 9 и П. 13, ацилхлоридов — в табл. П.34, ароматических кетонов — в табл. П.21.

3.4.22. 2,5-Диметоксиацетофенон

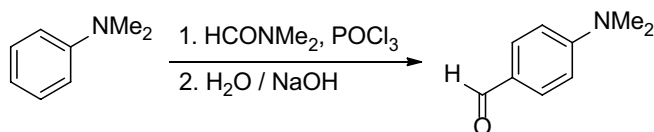


Меры предосторожности. Работу выполнять в вытяжном шкафу, резиновых перчатках и защитных очках. Хлористый алюминий и ацетилхлорид раздражают кожу и слизистые оболочки дыхательных путей и глаз.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 60 мл дихлорметана и 14 г безводного AlCl_3 . За 1–2 мин добавляют при перемешивании 9.1 мл ацетилхлорида и смесь перемешивают до полного растворения AlCl_3 , что занимает 15–20 мин. Раствор переносят в коническую колбу с герметичной пробкой, трехгорлую колбу ополаскивают небольшим количеством дихлорметана и присоединяют его к основному раствору.

В трехгорлую колбу объемом 250 мл помещают раствор 11 г 1,4-диметоксибензола в 40 мл дихлорметана. Затем при энергичном перемешивании и охлаждении баней с холодной водой за 3–5 мин добавляют по каплям раствор полученного комплекса $\text{AlCl}_3\text{--AcCl}$. Реакционная смесь темнеет, и выделяется газообразный HCl . Смесь перемешивают еще 45 мин при комнатной температуре и затем выливают в смесь 200 г льда и 10 мл концентрированной соляной кислоты. После того как лед растает, отделяют органическую фазу. Для удаления побочно образующегося 2-гидрокси-5-метоксиацетофенона смесь промывают 7 %-ным раствором NaOH (3×25 мл). Обработанный таким образом органический слой сушат MgSO_4 , дихлорметан отгоняют на роторном испарителе, а остаток перегоняют в вакууме. Получают 11–12 г (76–84 %) 2,5-диметоксиацетофенона. Константы 1,4-диметоксibenзола приведены в табл. П.13, продукта реакции — в табл. П.21.

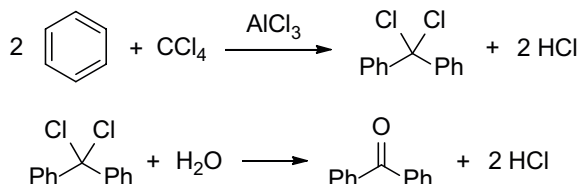
3.4.23. 4-(Диметиламино)бензальдегид



Меры предосторожности. Хлорокись фосфора — крайне токсичное вещество (I класс опасности), поэтому работать с ней только в вытяжном шкафу, используя резиновые перчатки и защитные очки. Диметилформамид при попадании на кожу оказывает раздражающее действие.

Порядок выполнения работы. В круглодонную колбу объемом 100 мл помещают 15.5 мл диметилформамида и охлаждают ее на ледяной бане. Затем в колбу небольшими порциями при встряхивании вносят 4.6 мл охлажденной хлорокиси фосфора, не допуская разогревания смеси выше 40 °С. Когда экзотермический процесс завершится, в колбу небольшими порциями при встряхивании вносят 6.3 мл *N,N*-диметиланилина, после чего начинает выпадать желто-зеленый осадок. Колбу 1.5 ч нагревают на кипящей водяной бане, при этом осадок растворяется. Реакционную смесь охлаждают и осторожно выливают в стакан с 50 г колотого льда. Полученный раствор нейтрализуют 15 %-ным раствором NaOH до $\text{pH} = 7$, охлаждают в ледяной бане, выпавший осадок отфильтровывают, промывают его водой и высушивают на воздухе. Получают 6.2 г (80 %) 4-(диметиламино)бензальдегида. Константы *N,N*-диметиланилина приведены в табл. П.14, продукта реакции — в табл. П.20.

3.4.24. Бензофенон



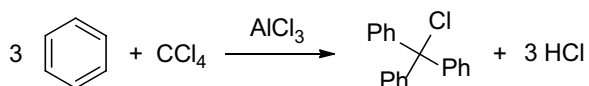
Меры предосторожности. Работу выполнять в вытяжном шкафу, используя резиновые перчатки и защитные очки. Хлористый алюминий раздражает кожу и слизистые оболочки. Бензол и тетрахлорметан ядовиты. Следует соблюдать предельную осторожность при загрузке колбы реагентами и на всех стадиях обработки реакционной смеси, включая отгонку растворителя.

Порядок выполнения работы. В двухгорлую колбу объемом 500 мл с термометром в боковом отводе помещают 23 г AlCl_3 и 50 мл безводного CCl_4 . В колбу вставляют трехрогий форштос с механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой. Колбу помещают в баню со льдом, включают мешалку (мешалка должна быть мощной, так как в противном случае AlCl_3 образует корку на стенках колбы, что затруднит охлаждение смеси и увеличит время реакции) и, когда температура понизится до 10–15 °С (нельзя переохлаждать, поскольку при температуре ниже 10 °С реакция не начинается), прибавляют 5 мл безводного бензола. Немедленно начинается реакция, что заметно по выделению газообразного HCl и повышению температуры. Как только реакция начнется, ко льду для лучшего охлаждения добавляют соль. Когда температура снова начнет понижаться, добавляют смесь 25 мл бензола и 30 мл CCl_4 с такой скоростью, чтобы температура держалась между 5 и 10 °С. При температуре ниже 5 °С реакция протекает слишком медленно, а при повышении температуры выше 10 °С увеличивается образование смолистых веществ и понижается выход продукта. Чтобы прибавление бензола и CCl_4 заняло как можно меньше времени, охлаждение должно быть эффективным (отсутствие крупных кусков льда!). После добавления реагентов перемешивание продолжают еще 3 ч при 10 °С. После этого останавливают мешалку и смесь оставляют на 12 ч при комнатной температуре.

Обратный холодильник заменяют пробкой, вместо термометра вставляют насадку Вюрца с нисходящим холодильником, пускают в ход мешалку и в колбу медленно добавляют из капельной воронки 25 мл воды. Колбу снаружи охлаждают холодной водой, чтобы реакция не пошла слишком бурно. В это время обычно отгоняется избыток CCl_4 . Когда его отгонка замедлится, вместо форштоса вставляют пароподводящую трубку, соединенную с парообразователем, и через нее подают в колбу водяной пар. Перегонкой с паром удаляют остаток CCl_4 , причем одновременно дифенилдихлорметан гидролизуетс до бензофенона. Четыреххлористый углерод отгоняется в течение 30 мин, но пар через реакционную смесь пропускают еще полчаса для полного завершения гидролиза. Колбу

охлаждают, отделяют верхний слой бензофенона и экстрагируют водный слой 10 мл бензола. Объединенные органические фракции переливают в колбу Вюрца на 100 мл с коротким боковым отводом, присоединяют нисходящий холодильник и отгоняют при атмосферном давлении смесь бензола с водой. Затем убирают холодильник и отгоняют бензофенон при атмосферном давлении на небольшой плитке с открытой спиралью из колбы прямо в фарфоровую чашку. Т. кип. бензофенона 306 °С. Бензофенон затвердевает в белую массу (иногда продукт имеет голубоватый оттенок). Выход бензофенона 25 г (82 %, считая на бензол). Константы бензола и четыреххлористого углерода приведены в табл. П.1, бензофенона — в табл. П.21.

3.4.25. Трифенилхлорметан

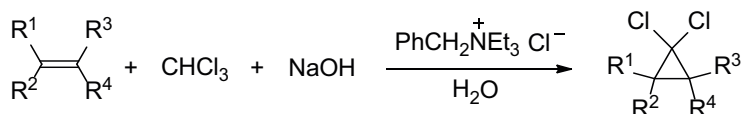


Меры предосторожности. Работу выполнять в вытяжном шкафу, используя резиновые перчатки и защитные очки. Хлористый алюминий раздражает кожу и слизистые оболочки. Бензол и тетрафлорметан ядовиты. Следует соблюдать предельную осторожность при загрузке колбы реагентами и на всех стадиях обработки реакционной смеси, включая отгонку растворителя.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, помещают 12.5 мл безводного CCl_4 и 57 мл безводного бензола. К этой смеси через свободное горло, приоткрывая пробку, порциями прибавляют 15 г AlCl_3 . Вначале колбу охлаждают и не дают реакции идти слишком бурно. После того как весь хлористый алюминий будет добавлен, и реакция в основном закончится, колбу нагревают в течение получаса на кипящей водяной бане. Затем охлажденную смесь (окрашенную в коричневый цвет), непрерывно встряхивая, переливают в делительную воронку, в которой находится 50 г льда и 5 мл концентрированной соляной кислоты. Если весь лед растает до того, как полностью пройдет разложение, то прибавляют новую порцию льда и еще 5 мл концентрированной соляной кислоты, которая нужна для того, чтобы предотвратить гидролиз трифенилхлорметана. Когда жидкость разделится на два слоя (при плохом разделении прибавляют бензол), отделяют верхний бензольный слой, водный слой еще раз экстрагируют бензолом и объединенные бензольные вытяжки сушат CaCl_2 . Бензол отгоняют на роторном испарителе. Остаток смешивают с равным объемом диэтилового эфира и оставляют стоять в течение нескольких часов во льду до окончания кристаллизации трифенилхлорметана. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, хорошо отжимают и промывают несколько раз небольшими порциями охлажденного льдом эфира. Для очистки сырой желтый продукт растворяют в минимальном количестве

бензола. Приливают легкий петролейный эфир (в 4 раза больше, чем бензола), стакан охлаждают снаружи льдом. При потирании стенок стакана стеклянной палочкой продукт кристаллизуется. Продукт отфильтровывают и промывают холодным петролейным эфиром. Выход трифенилхлорметана 17 г (50%). Т.пл. 108–112 °С.

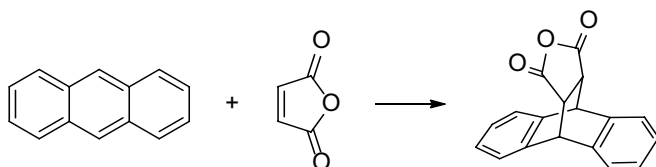
3.4.26. *гем*-Дихлорциклопропаны



Меры предосторожности. С концентрированной щелочью работать в резиновых перчатках и защитных очках, не допуская разбрызгивания раствора щелочи. Непредельные соединения добавлять к раствору щелочи только после его охлаждения до комнатной температуры.

Порядок выполнения работы. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную эффективной механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 80 г 50%-ного водного раствора NaOH, 1 г хлорида бензилтриэтиламмония и 0.15 моль непредельного соединения (если его ММ > 100, то следует взять 0.1 моль). К этой смеси при энергичном перемешивании (должна образоваться сплошная эмульсия) и охлаждении холодной водой (10–15 °С) добавляют по каплям 0.4 моль хлороформа. Капельную воронку заменяют на термометр, и смесь интенсивно перемешивают 3 ч, регулируя охлаждающей баней температуру смеси в интервале 20–30 °С. Смесь охлаждают, добавляют 150 мл воды и отделяют органический слой (если органический слой отделяется плохо, смесь предварительно фильтруют через фильтр Шотта или воронку Бюхнера). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (2×20 мл), органические растворы объединяют, высушивают MgSO₄, растворитель отгоняют на роторном испарителе, остаток перегоняют в вакууме или перекристаллизовывают. Выходы циклопропанов 50–80 %. Константы исходных алкенов приведены в табл. П.4, продуктов реакции — в табл. П.8.

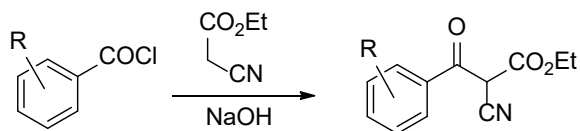
3.4.27. Аддукт антрацена с малеиновым ангидридом



Меры предосторожности. Работу проводить в резиновых перчатках и защитных очках. Ксилол относится к классу ЛВЖ. Реакционную смесь нагревать на плитке с закрытой спиралью либо на масляной бане. Малеиновый ангидрид раздражает слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей.

Порядок выполнения работы. В круглодонной колбе объемом 100 мл, снабженной обратным холодильником, 30 мин кипятят смесь 2 г антрацена и 1.5 г малеинового ангидрида в 20 мл ксилола. При охлаждении раствора выпадает аддукт. Колбу дополнительно охлаждают холодной водой и продукт отфильтровывают. При необходимости аддукт перекристаллизовывают из этилацетата. Выход 2.7 г (88 %). Т. пл. 258–259 °С (из ксилола) или 262–263 °С (из этилацетата).

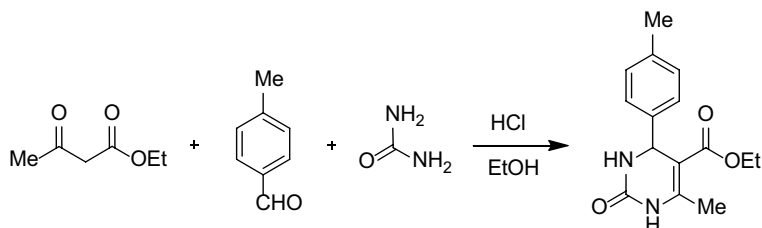
3.4.28. Этиловые эфиры ароилцианоксусных кислот



Меры предосторожности. Все работы проводить в вытяжном шкафу используя резиновые перчатки и защитные очки. Бензоилхлорид раздражает дыхательные пути и кожные покровы. Операции с ацетоном проводить вдали от источников огня. Приготовление раствора щелочи обязательно выполнять в защитных очках и резиновых перчатках!

Порядок выполнения работы. В стакан объемом 1 л, снабженный механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 0.165 моль ароилхлорида (получение см. в подразд. 3.2.12), 19 мл цианоксусного эфира и 150 мл ацетона. Раствор охлаждают льдом с солью до 0–5 °С и к нему при интенсивном перемешивании добавляют по каплям 40 %-ный раствор NaOH с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 15–20 °С (около 15–20 мин). Добавление ведут до достижения устойчивого pH = 8–9 (по лакмусу). Затем убирают охлаждающую баню и смесь перемешивают еще 2 ч, после чего разбавляют ледяной водой (300 мл) и подкисляют получившийся раствор 10 %-ной соляной кислотой до pH = 4–5. Продукт реакции обычно выпадает из раствора в виде густого желтого масла, для его скорейшей кристаллизации следует добавить затравку. После формирования кристаллического осадка его отфильтровывают и тщательно промывают водой до нейтральной реакции фильтрата. Выход эфиров 95 %. Константы ароилхлоридов приведены в табл. П.34, цианоксусного эфира — в табл. П.32, температуры плавления эфиров — в табл. П.33.

3.4.29. Этиловый эфир 6-метил-4-(4-метилфенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты



Меры предосторожности. Соблюдать обычные меры предосторожности при работе с органическими веществами.

Порядок выполнения работы. В круглодонную колбу объемом 100 мл, содержащую раствор 2.3 г 4-метилбензальдегида в 20 мл этанола, добавляют 3.8 г ацетоуксусного эфира, 1.13 г мочевины и 0.5 мл концентрированной соляной кислоты. Колбу снабжают обратным холодильником и смесь кипятят в течение 3 ч, после чего охлаждают сначала до комнатной температуры, а затем в бане со льдом. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодным этанолом (2×8 мл) и высушивают на воздухе. Выход 3.2 г (62 %), т. пл. 214–216 °С.

3.5. СВОЙСТВА И ОЧИСТКА РАСТВОРИТЕЛЕЙ И РЕАГЕНТОВ

В этом разделе представлены свойства и методы очистки растворителей, реагентов и некоторых исходных соединений, использованных в синтезах разд. 3.1–3.4.

Азотная кислота HNO_3

Предназначенная для продажи концентрированная азотная кислота содержит 65–68 % HNO_3 ($d = 1.40\text{--}1.41$). При перегонке более разбавленной азотной кислоты сначала отгоняется вода, а затем при 120 °С — 68%-ная азеотропная смесь с водой. «Дымящую» 100 %-ную азотную кислоту ($d = 1.52$) — прозрачную жидкость красно-бурого цвета — получают перегонкой смеси 1 объема концентрированной азотной кислоты и 4 объемов концентрированной серной кислоты.

Осторожно! Азотная кислота — огнеопасное (сильный окислитель!), крайне едкое вещество. Разлившуюся азотную кислоту нельзя убирать легко окисляющимися материалами (бумагой или тряпками). Ее следует разбавить водой и осторожно нейтрализовать.

Алюминий хлористый (безводный) AlCl_3

Т. пл. 192.6 °С, возгоняется выше 180 °С. Очень чувствителен к влаге, дымит на влажном воздухе. Очищают возгонкой в стеклянном сублиматоре при 30–50 мм рт. ст.

Осторожно! Алюминий хлористый раздражает кожу и слизистые оболочки. Безводный препарат очень бурно реагирует с водой.

Анилин $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$

Т. кип. 184°C ; 68°C (10 мм рт. ст.), т. пл. -6°C , $n_D^{20} = 1.5863$, $d_4^{20} = 1.022$. Гигроскопичен. Осушают над КОН или СаН₂ и перегоняют в вакууме.

Осторожно! Токсичное, потенциально канцерогенное вещество. Может всасываться через кожу.

Ацетилхлорид CH_3COCl

Т. кип. 52°C , $n_D^{20} = 1.3886$, $d_4^{20} = 1.1051$. Очищают от следов уксусной кислоты кипячением над PCl_5 и последующей перегонкой. Чтобы избавиться от примеси HCl , добавляют 1/10 часть диметиланилина или хинолина и перегоняют.

Осторожно! Едкая летучая жидкость, обладает слезоточивым действием.

Ацетон CH_3COCH_3

Т. кип. 56.2°C , $n_D^{20} = 1.3591$, $d_4^{20} = 0.791$. Смешивается с водой, спиртами и эфирными растворителями в любых соотношениях. Ацетон можно сушить молекулярными ситами 3A^2 , либо выдерживанием над P_2O_5 в течение часа, добавляя время от времени свежий осушитель. Для менее ответственных целей часто достаточно выдерживание над CaCl_2 . В любом случае после обработки осушителем ацетон необходимо перегнать, поскольку при действии упомянутых реагентов образуются продукты конденсации.

Осторожно! Легковоспламеняющаяся жидкость. Взрывоопасны смеси с воздухом, содержащие 1.6–15.3 об. % ацетона.

Ацетофенон $\text{C}_6\text{H}_5\text{C(O)CH}_3$

Т. кип. 202°C ; 54°C (2.5 мм рт. ст.), т. пл. 19.6°C , $n_D^{20} = 1.5322$, $d_4^{20} = 1.028$. Очищают перегонкой при пониженном давлении.

Бензальдегид $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$

Т. кип. 179.2°C ; 65°C (12 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5448$, $d_4^{20} = 1.044$. Перегоняется с паром. Окисляется кислородом воздуха, поэтому препарат, предназначенный для продажи, содержит примесь бензойной кислоты. Перед использованием бензальдегид необходимо перегнать в вакууме. Следует хранить в плотно закрытом сосуде в атмосфере инертного газа.

² По отечественной классификации сита КА, диаметр входного окна 0.3 нм.

Бензилбромид $C_6H_5CH_2Br$

Т. кип. $192^\circ C$; $85^\circ C$ (12 мм рт. ст.), т. пл. $-4^\circ C$, $n_D^{20} = 1.5767$, $d_4^{20} = 1.438$. Очищают промыванием концентрированной H_2SO_4 , водой, 10 %-ным раствором Na_2CO_3 , снова водой. Сушат $CaCl_2$ или $MgSO_4$ и перегоняют с дефлегматором в темноте в вакууме.

Осторожно! Сильный лакриматор и ирритант.

Бензилхлорид $C_6H_5CH_2Cl$

Т. кип. $180^\circ C$; $63^\circ C$ (8 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5380$, $d_4^{20} = 1.100$. Сушат $MgSO_4$ и перегоняют с дефлегматором в вакууме.

Осторожно! Сильный лакриматор и ирритант.

Бензоилхлорид C_6H_5COCl

Т. кип. $198^\circ C$; $56^\circ C$ (4 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5525$, $d_4^{20} = 1.211$. Очищают кипячением в течение 2 ч с равным по весу количеством тионилхлорида и фракционируют в вакууме.

Осторожно! Сильный лакриматор и ирритант.

Бензол C_6H_6

Т. кип. $80.1^\circ C$, т.пл. $5.5^\circ C$, $n_D^{20} = 1.5010$, $d_4^{20} = 0.879$. При $20^\circ C$ бензол растворяет 0.06 % воды. Азеотропная смесь с водой кипит при $69.25^\circ C$ и содержит 91.17 % бензола. Бензол сушат азеотропной перегонкой, отбрасывая первые 10 % дистиллята. Для более тщательного обезвоживания используют молекулярные сита $4A^3$ или натрия. Сырой бензол может содержать до 0.15 % тиофена, для удаления которого 1 л бензола перемешивают в течение 30 мин с 80 мл концентрированной H_2SO_4 , меняя кислоту до тех пор, пока она не перестанет заметно окрашиваться, после чего бензол отделяют и перегоняют.

Осторожно! Легковоспламеняющаяся жидкость. Взрывоопасны смеси с воздухом, содержащие 0.8–8.6 об. % бензола. Ядовит, является канцерогеном. Может всасываться через кожу. Хронические отравления бензолом ведут к поражению печени и нервной системы. Работы с бензолом следует проводить в вытяжном шкафу.

Бром Br_2

Т. кип. $58^\circ C$, т. пл. $-7.3^\circ C$, $d_4^{20} = 3.119$. Бром осушают встряхиванием с равным объемом концентрированной H_2SO_4 и перегоняют.

³ По отечественной классификации сита NaA, диаметр входного окна 0.4 нм.

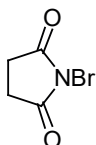
Осторожно! Высокотоксичное вещество. При попадании на кожу вызывает появление трудно заживающих нарывов. Работы с бромом следует проводить в резиновых перчатках и только в вытяжном шкафу.

Бромбензол C_6H_5Br

Т. кип. $156^\circ C$, $n_D^{20} = 1.5588$, $d_4^{20} = 1.495$. Очищают промыванием концентрированной H_2SO_4 , затем 10 % $NaOH$ и водой. Сушат над $CaCl_2$ и перегоняют над CaH_2 с дефлегматором.

Осторожно! Токсичное вещество, избегать попадания на открытые участки тела.

N-Бромсукцинимид



Т. пл. $173^\circ C$.

Получение. Сукцинимид (16 г, 162 ммоль) растворяют в растворе $NaOH$ (6.4 г, 160 ммоль) в 40 мл воды, добавляют 30 г измельченного льда и за один прием при энергичном перемешивании и охлаждении льдом вливают 8.5 мл (26.5 г, 166 ммоль) брома. Перемешивают 5 мин, осадок отфильтровывают и промывают ледяной водой. Сушат в вакуумном пистолете при $40^\circ C$ (20 мм рт. ст.) Выход 80 %.

Диметилсульфат $(CH_3)_2SO_4$

Т. кип. $188^\circ C$; $76^\circ C$ (15 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.3874$, $d_4^{20} = 1.333$. Очищают перегонкой в вакууме.

Осторожно! Высокотоксичное вещество. Является потенциальным канцерогеном. Отравление происходит через легкие и через кожу. Отравление сопровождается появлением язв, судорог, может приводить к параличу. Работы с диметилсульфатом следует проводить с использованием резиновых перчаток в вытяжном шкафу. Дегазацию проводят водным раствором аммиака.

Диметилформамид $(CH_3)_2NCHO$

Т. кип. $153^\circ C$; $61^\circ C$ (30 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.4269$, $d_4^{20} = 1.950$. Смешивается с водой и большинством органических растворителей, кроме алканов, в любых соотношениях. В качестве примесей содержит амины, аммиак, формальдегид и воду. При перегонке при нормальном давлении и хранении в небольшой степени разлагается на диметиламин и окись углерода. Обычно для очистки диметилформ-

амида его достаточно выдержать над CaSO_4 или MgSO_4 и перегнать в вакууме. Другой способ очистки заключается в перегонке 1 л диметилформамида, 120 мл толуола и 24 мл воды. Сначала отгоняется толуол, вода, амины, аммиак, а затем в вакууме — диметилформамид. При более высоких требованиях к отсутствию влаги диметилформамид дополнительно выдерживают над BaO или молекулярными ситами 4А, декантируют и перегоняют в вакууме.

Осторожно! Обладает тератогенным действием.



Т. кип. 101°C , т. пл. 12°C , $n_D^{20} = 1.4224$, $d_4^{20} = 1.034$. Смешивается с водой в любых соотношениях. Азеотропная смесь с водой кипит при 87.8°C и содержит 81.6 % диоксана. В качестве примесей содержит ацетальдегид, этиленацеталь ацетальдегида, уксусную кислоту, воду и пероксиды. Удаление пероксидов см. «Диэтиловый эфир».

Методика очистки. Диоксан (1 л) выдерживают не менее двух дней над FeSO_4 в атмосфере азота. Добавляют 100 мл воды и 14 мл концентрированной соляной кислоты. При этом образуется светло-желтый раствор, который кипятят, пробулькивая азот в течение 8–12 ч. В теплый раствор при перемешивании магнитной мешалкой добавляют гранулы KOH до образования двух слоев и обесцвечивания раствора. Смесь охлаждают и при перемешивании порциями добавляют свежий KOH до тех пор, пока он не перестанет растворяться. Через 4–12 ч верхний слой быстро декантируют в сухую колбу, содержащую натрий, и кипятят до тех пор, пока вновь добавленный натрий не будет оставаться светлым. После перегонки диоксан хранят над натрием в темной емкости в инертной атмосфере.

Осторожно! Пожароопасная жидкость. Токсичен, потенциальный канцероген. Взрывоопасны смеси с воздухом, содержащие 1.97–25 об. % диоксана.

Дихлорметан CH_2Cl_2

Т. кип. 40°C , $n_D^{20} = 1.4246$, $d_4^{20} = 1.325$. Азеотропная смесь с водой кипит при 38.1°C и содержит 98.5 % дихлорметана. Очищают встряхиванием в делительной воронке с концентрированной H_2SO_4 до тех пор, пока новые порции кислоты не будут оставаться бесцветными. Затем промывают водой, 5 %-ным раствором Na_2CO_3 и снова водой. Сушат над CaCl_2 и перегоняют над P_2O_5 . Хранят в темной посуде вдали от прямого солнечного света над молекулярными ситами 3А.

Осторожно! Токсичен, нарушает работу нервной системы, поражает печень и почки, потенциальный канцероген. Из-за опасности взрыва нельзя допускать контакта дихлорметана с натрием.

Диэтиловый эфир (CH₃CH₂)₂O

Т. кип. 34.6 °С, $n_D^{20} = 1.3527$, $d_4^{20} = 0.714$. В качестве примесей в эфире содержится вода, этанол, пероксиды и альдегиды.

Удаление пероксидов и сушка. Наличие пероксидов определяют по выделению йода при добавлении эфира к подкисленному раствору KI (или к смеси KI с уксусной кислотой). Пероксиды удаляют многократным встряхиванием 1 л эфира с 10 мл раствора, приготовленного из 6 г FeSO₄·7H₂O, 6 мл концентрированной H₂SO₄ и 110 мл воды. Затем эфир промывают водой, сушат в течение суток над CaCl₂, профильтровывают и сушат над натрием, добавляя его до тех пор, пока он не перестанет терять блеск. После чего перегоняют над натрием. Эфир хранят в темном, холодном месте над КОН, который выступает в качестве осушителя и одновременно переводит образующиеся пероксиды в нерастворимые соли.

Осторожно! Диэтиловый эфир на свету образует взрывчатые пероксиды. Перед его перегонкой следует обязательно убедиться в их отсутствии. Это крайне легковоспламеняющаяся жидкость, тяжелые пары которой образуют взрывоопасные смеси с воздухом в широком интервале концентраций (т. кип. 35 °С, T_{всп} = 41 °С, T_{свсп} = 164 °С, КПВ 1.7–49%). Обладает наркотическим действием. При концентрации в воздухе 3.5–6.5 % (по объему) вдыхание эфира вызывает анестезию, а при концентрациях более 10 % является смертельным.

Ксилол C₆H₄(CH₃)₂

Существует в виде трех изомеров: *о*-ксилол (т. кип. 144.4 °С, 84° (14 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5054$, $d_4^{20} = 0.880$), *м*-ксилол (т. кип. 139.1 °С, $n_D^{20} = 1.4972$, $d_4^{20} = 0.864$) и *п*-ксилол (т. кип. 138.3 °С, $n_D^{20} = 1.4958$, $d_4^{20} = 0.861$).

Технический (нефтяной) ксилол в основном представляет собой смесь трех изомеров ксилола и этилбензола с т. кип. 136–144 °С. Азеотропная смесь с водой кипит при 92 °С и содержит 64.2 % ксилола. Обезвоживают перегонкой, отбрасывая первую, азеотропную фракцию. Для более тщательной осушки перегоняют над CaH₂ или натрием.

Осторожно! Легковоспламеняющаяся жидкость. Токсичен, может всасываться через кожу. Работы с ксилолом следует проводить в вытяжном шкафу.

Натрий Na

Т. пл. 97.5 °С, $d = 0.97$.

Осторожно! Бурно реагирует с водой, разбрызгивая щелочной раствор. Выделяющийся при этом водород часто воспламеняется со взрывом. Работать с натрием следует в резиновых перчатках и защитных очках. Реакционные смеси с натрием нельзя нагревать на водяной бане. Отходы натрия уничтожают путем осторожного добавления его небольшими порциями к большому объему этанола.

Нитробензол $C_6H_5NO_2$

Т. кип. $210.8^{\circ}C$, $n_D^{20} = 1.5513$, $d_4^{20} = 1.206$. Основными примесями в нитробензоле являются нитротолуол, динитротииофен, динитробензол и анилин. Нитробензол очищают последовательно перегонкой в присутствии разбавленной H_2SO_4 , высушиванием над $CaCl_2$ и перегонкой в вакууме над BaO или P_2O_5 .

Осторожно! Высокотоксичен, впитывается через кожу, оказывает сильное действие на ЦНС, нарушает обмен веществ, вызывает заболевания печени.

Пиперидин $C_5H_{11}N$

Т. кип. $106.8^{\circ}C$, $n_D^{20} = 1.4535$, $d_4^{20} = 0.862$. Сушат над KOH , CaH_2 или натрием и перегоняют с дефлегматором.

Осторожно! Токсичная и легко воспламеняющаяся жидкость с резким неприятным запахом.

Пиридин C_5H_5N

Т. кип. $115^{\circ}C$, $n_D^{20} = 1.5100$, $d_4^{20} = 0.982$. Пиридин гигроскопичен, смешивается с водой в любых соотношениях. Азеотропная смесь с водой кипит при $94^{\circ}C$ и содержит 57 % пиридина. В качестве примесей содержит амины, такие как пикколины (метилпиридины) и лутидины (диметилпиридины). Очищают выдерживанием над KOH с последующей фракционной перегонкой.

Осторожно! Пиридин токсичен, вызывает тошноту и боли в желудке, нарушает работу нервной системы. Является легко воспламеняющейся жидкостью с резким неприятным запахом. Взрывоопасны смеси с воздухом, содержащие 1.8–12.5 об. % пиридина.

Серная кислота H_2SO_4

Тяжелая маслянистая жидкость без цвета и запаха, $d_4^{20} = 1.83$. Предназначенная для продажи (концентрированная) серная кислота ($d = 1.84$) обычно содержит 2–4 % воды. Раствор серного ангидрида в серной кислоте называется олеумом.

Осторожно! Серная кислота и олеум — чрезвычайно агрессивные вещества.

Соляная кислота HCl

Продажная концентрированная соляная кислота ($d = 1.19$) содержит 37 % хлороводорода. Азеотропная смесь с водой кипит при $110^{\circ}C$ и содержит 20.24 % хлороводорода (6.1 М раствор).

Осторожно! Концентрированная соляная кислота разъедающе действует на глаза и слизистые оболочки.

Тионилхлорид SOCl_2

Т. кип. 79°C , $n_D^{20} = 1.5140$, $d_4^{20} = 1.631$. Легко гидролизуетс^я водой. Для большинства целей достаточна очистка простой перегонкой. Чистый, бесцветный тионилхлорид можно получить перегонкой над хинолином или растительным маслом.

Осторожно! Тионилхлорид раздражает кожу и слизистые оболочки.

Толуол $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$

Т. кип. 110.8°C , $n_D^{20} = 1.4969$, $d_4^{20} = 0.867$. Азеотропная смесь с водой кипит при 84.1°C и содержит 81.4 % толуола. Примесь воды удаляют перегонкой, отбрасывая первую, азеотропную фракцию. Хранят над молекулярными ситами 4А или натрием.

Осторожно! Легковоспламеняющаяся жидкость. Взрывоопасны смеси с воздухом, содержащие 1.27–7 об. % толуола. Токсичен, хотя и несколько менее, чем бензол. Потенциальный тератоген.

Триэтиламин $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$

Т. кип. 89°C , $n_D^{20} = 1.4005$, $d_4^{20} = 0.728$. Сушат над CaH_2 или KOH и перегоняют над натрием или CaH_2 . Жидкость с резким неприятным запахом.

Осторожно! Пожароопасен. Беречь глаза при угрозе разбрызгивания триэтиламина.

Уксусный ангидрид $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$

Т. кип. 139°C , $n_D^{20} = 1.3904$, $d_4^{20} = 1.082$. Основная примесь — уксусная кислота. Для очистки перемешивают с P_2O_5 , декантируют, перемешивают с прокаленным K_2CO_3 и фракционируют.

Осторожно! Уксусный ангидрид является лакриматором, даже при кратковременном воздействии сильно поражает кожу.

Фосфора хлорокись POCl_3

Т. кип. 107°C , т. пл. 1.2°C , $d_4^{20} = 1.67$. Хлорокись фосфора хорошо растворима в бензоле, хлороформе, сероуглероде. Сильно дымит во влажном воздухе, взрывообразно (с индукционным периодом) гидролизуетс^я водой до ортофосфорной кислоты.

Осторожно! Сильнодействующее ядовитое вещество 1 класса опасности (ПДК в воздухе менее 0.1 мг/м^3).

Хлор Cl_2

Т. кип. -34°C . При 20°C в 10 г воды растворяется 1.86 г хлора. Хлор может быть получен прикапыванием концентрированной соляной кислоты к твердому KMnO_4 . Для удаления воды в большинстве случаев хлор достаточно пропустить через промывную склянку с концентрированной H_2SO_4 . Для более тщательной очистки хлор последовательно пропускают через водный раствор KMnO_4 , разбавленную H_2SO_4 , концентрированную H_2SO_4 и колонку с $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$.

Осторожно! Высокотоксичный газ, поражает легкие и слизистые оболочки.

Хлороформ CHCl_3

Т. кип. 61.2°C , $n_D^{20} = 1.4455$, $d_4^{20} = 1.4985$. На свету медленно реагирует с кислородом воздуха с образованием фосгена. В продажный хлороформ для связывания фосгена добавляют этанол. Очищают встряхиванием с концентрированной H_2SO_4 , после чего промывают водой, сушат над CaCl_2 и перегоняют над P_2O_5 .

Осторожно! Токсичен, поражает печень и почки, потенциальный канцероген. Из-за опасности взрыва нельзя допускать контакта хлороформа с натрием.

Хромовый ангидрид CrO_3

Т. пл. 197°C , при 250°C разлагается до Cr_2O_3 . Гигроскопичен. Сильный окислитель.

Осторожно! Потенциальный канцероген и ирритант.

Четыреххлористый углерод CCl_4

Т. кип. 76.8°C , $n_D^{20} = 1.4603$, $d_4^{20} = 1.5940$. Азеотропная смесь с водой кипит при 66°C и содержит 95.9 % четыреххлористого углерода.

Осторожно! Токсичен, поражает печень и почки. Из-за опасности взрыва нельзя допускать контакта с натрием.

Этанол $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$

Т. кип. 78.3°C , $n_D^{20} = 1.3616$, $d_4^{20} = 0.789$. Азеотропная смесь с водой кипит при 78.17°C и содержит 96 % этанола. «Гидролизный» этиловый спирт, полученный ферментативным путем, содержит в качестве примесей высшие спирты, в основном пентанола (сивушные масла), альдегиды, сложные эфиры и воду. В синтетическом спирте присутствуют вода, альдегиды, сложные эфиры, ацетон и диэтиловый эфир. Из ректифицированного спирта получают так называемый «абсолютный этанол» (99.5 %) кипячением в течение 6 ч над свежeproкаленным CaO (250 г/л), выдерживанием в течение ночи и перегонкой, исключающей доступ влаги.

Дальнейшая осушка для получения сверхсухого этанола («super dry ethanol») может быть проведена с использованием различных осушителей: Na, Mg, CaH₂, молекулярных сит. В 2 л колбу помещают 1 л абсолютного этанола, 7 г Na и 25 г диэтилсукцината (или 27 г диэтилфталата), смесь кипятят 2 ч, после чего этанол перегоняют. Полученный таким способом этанол содержит менее 0.05 % воды. Дополнительным выдерживанием над молекулярными ситами можно добиться снижения содержания воды до 0.003 %. Безводный этанол очень гигроскопичен.

Осторожно! Огнеопасная жидкость. Взрывоопасны смеси с воздухом, содержащие 2.6–18.9 % этанола.

Этилацетат CH₃CO₂CH₂CH₃

Т. кип. 77.1 °C, $n_D^{20} = 1.3701$, $d_4^{20} = 0.901$. Основные примеси в этилацетате — этанол, уксусная кислота и вода, с которой он дает азеотропную смесь, кипящую при 70.4 °C с содержанием воды 8.1 %. Очищают промыванием 5 %-ным раствором Na₂CO₃, насыщенным раствором NaCl, сушат K₂CO₃ или MgSO₄ и перегоняют. Более тщательно этилацетат может быть осушен P₂O₅, CaH₂ или молекулярными ситами 4A с последующей перегонкой.

Осторожно! Легковоспламеняющаяся жидкость. Взрывоопасны смеси с воздухом, содержащие 2.2–11.4 об. % этилацетата.

Этилбромид CH₃CH₂Br

Т. кип. 38 °C (745 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.4235$, $d_4^{20} = 1.460$. Горючая жидкость. Основные примеси в этилбромиде — это этанол и вода, причем обе образуют с ним азеотропные смеси. Для удаления этанола и ненасыщенных соединений этилбромид промывают концентрированной H₂SO₄ до тех пор, пока она не перестанет окрашиваться. Затем промывают водой, 5 %-ным раствором Na₂CO₃, снова водой, сушат CaCl₂ или MgSO₄ и перегоняют над P₂O₅.

Этиленгликоль HOCH₂CH₂OH

Т. кип. 197.9 °C/760 мм рт. ст., 92 °C (10 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.4318$, $d_4^{20} = 1.113$. Очень гигроскопичен, в качестве примесей содержит высшие диолы и воду. Этиленгликоль сушат CaO, CaSO₄, MgSO₄ или NaOH и перегоняют в вакууме. Дальнейшая осушка включает кипячение с натрием в атмосфере азота и перегонку в вакууме на хорошей колонке.

Осторожно! Токсичен, вызывает тошноту и рвоту.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы / пер. с англ. М.: Мир, 1973. Т. 1, 2.
- Вейганд К., Хильгетаг Г. Методы эксперимента в органической химии / пер. с нем. М.: Химия, 1969.
- Голодников Г. В., Мандельштам Т. В. Практикум по органическому синтезу. Л.: Изд-во ЛГУ, 1976.
- Захаров Л. Н. Техника безопасности в химических лабораториях. 2-е изд. Л.: Химия, 1991.
- Кери Ф., Сандберг Р. Углубленный курс органической химии / пер. с англ. М.: Химия, 1981. Т. 1, 2.
- Ласло П. Логика органического синтеза. М.: Мир, 1998. Т. 1, 2.
- Мак-Оми Дж. Защитные группы в органической химии / пер. с англ. М.: Мир, 1979.
- Матье Ж., Панико Р., Вейль-Рейналь Ж. Изменение и введение функций в органическом синтезе / пер. с франц. М.: Мир, 1980.
- Моррисон Р., Бойд Р. Органическая химия / пер. с англ. М.: Мир, 1974.
- Ногради М. Стереоселективный синтез / пер. с англ. М.: Мир, 1989.
- Основные правила безопасной работы в химических лабораториях. М.: Химия, 1979.
- Органикум: Практикум по органической химии. Т. 1, 2. М.: Мир, 1979; Т. 1, 2. М.: Мир, 2008.
- Органические реакции: сборник статей / пер. с англ. М.: ИЛ, 1948–1967. Сб. 1–14.
- Пейн Ч., Пейн Л. Как выбирать путь синтеза органического соединения / пер. с англ. М.: Мир, 1973.
- Практические работы по органической химии. М.: Изд-во МГУ, 1957–1978. Вып. 1–5.
- Реакции и методы исследования органических соединений. М.: Гозхимиздат, 1951–1958. Т. 1–24.
- Смит В. А., Дильман А. Д. Основы современного органического синтеза. 5-е изд. М.: БИНОМ, 2020.
- Смит В., Бочков А., Кейпл Р. Органический синтез, наука и искусство / пер. с англ. М.: Мир, 2001.
- Терней А. Современная органическая химия / пер. с англ. М.: Мир, 1981. Т. 1, 2.
- Фьюзон Р. Реакции органических соединений / пер. с англ. М.: Мир, 1966.
- Яновская Л. А., Юфит С. С. Органический синтез в двухфазных системах. М.: Химия, 1982.
- Nicolaou K. C., Snyder S. A. Classics in Total Synthesis II. Wiley-VCH; Weinheim, 2003.
- Nicolaou K. C., Sorensen E. J. Classics in Total Synthesis. New York; Basel; Cambridge; Tokyo: VCH, Weinheim, 1996.

ПРИЛОЖЕНИЕ. СПРАВОЧНЫЕ ТАБЛИЦЫ

Таблица П.1. Физические константы органических растворителей

Соединение	ММ	T. пл., °C	T. кип., °C	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	Растворимость в воде (°C)
Ацетон	58.08	-95	56	0.7908	1.3589	неогр.
Бензол	78.11	5.5	80	0.8790	1.5011	0.08(20)
n-Бутанол	74.12	-80	118	0.8098	1.3993	9(15)
Гексан	86.18	-95	69	0.6593	1.3748	0.01(20)
Гептан	100.20	-91	98	0.6838	1.3878	0.01(20)
Диметилсульфоксид	78.13	18	189	1.1010	1.4787	неогр.
Диметилформамид	73.09	-61	152	0.9480	1.4294	неогр.
Диоксан	88.11	12	101	1.0338	1.4231	неогр.
Дихлорметан	84.93	-95	40	1.3266	1.4245	2(20)
Диэтиловый эфир	74.12	-120	35	0.7138	1.3526	6.5(20)
Метанол	32.04	-97	65	0.7918	1.3286	неогр.
Метицеллозольв (MeO(CH ₂) ₂ OH)	76.09	-	124	0.9660	1.4028	неогр.
Муравьиная кислота	46.03	9	101	1.2203	1.3714	неогр.
Октан	114.23	-57	126	1.7026	1.3974	н. р.
Пентан Петролейный эфир легкий тяжелый	72.15	-130	36 40-70 70-100	0.6262	1.3575	н. р. н. р. н. р.
Пропан-1-ол	60.10	-127	98	0.8044	1.3854	неогр.
Пропан-2-ол	60.10	-89	82	0.7851	1.3771	неогр.
Тетрагидрофуран	72.11	-109	65	0.8966	1.4071	неогр.
Толуол	92.14	-95	111	0.8669	1.4969	0.6(16)
Уксусная кислота	60.05	17	118	1.0492	1.3718	неогр.
Хлороформ	119.38	-64	61	1.4832	1.4459	1(15)
Циклогексан	84.16	6.5	80	0.7785	1.4266	н. р.
Четыреххлористый углерод	153.82	-23	77	1.5942	1.4603	0.1(25)
Этанол абсолютный	46.07	-114	78	0.7893	1.3615	неогр.
Этилацетат	88.11	-84	77	0.9008	1.3723	8.05(15)
Этиленгликоль	62.07	-13	198	1.1082	1.4316	неогр.

Таблица П.2. Физические константы неорганических соединений

Соединение	ММ	Т. пл., °C	Т. кип., °C	d_4^{20} (°C)	n_D^{20} (°C)	Растворимость в воде (°C)
Азотная кислота 100 %	63.01	–42	86(р.)	1.502	1.397	неогр.
Бром	159.81	–6	58	3.1	–	3.58(20)
Гидразин-гидрат 100 %	50.06	–52	118(р.)	1.03(24)	–	неогр.
Железо	55.84	1539	2740	7.87	–	н. р.
Йод	253.81	114	183	4.94	–	0.3(20)
Калий	39.10	64	765	0.86	–	реаг.
Калия бихромат	294.18	398	500	2.69	–	–
Калия бромид	119	728	1980	2.75(25)	–	54(0)
Калия гидроксид	56.11	360	1324	2.01	–	95(0)
Медь	63.55	1083	2600	8.92	–	н. р.
Натрий	22.99	98	90	0.972(0)	–	реаг.
Натрия бикарбонат	84.01	270(р.)	–	2.20	–	6.9(0)
Натрия бромид	102.89	740	1390	3.21	–	79.2
Натрия бисульфит	104.06	разл.	–	1.48	–	–
Натрия карбонат	105.99	851	р.	2.533	–	6.86(0)
Олово	118.71	232	2360	7.30	–	н. р.
Олово двухлористое	189.62	247	623	3.393	–	–
Ортофосфорная кислота	98	42	р.	1.87	–	неогр.
Ртуть	200.59	–39	357	13.54	–	н. р.
Серная кислота 100 %	98.08	10	330	1.834	1.429	неогр.
Тионилхлорид	118.97	–106	79	1.655(10)	1.527(10)	реаг.
Фосфор красный Р ₄	123.4		423(в.)	2.25	–	н. р.
Фосфор пятибромистый	430.49	100	106(р.)	1.675	–	реаг.
Фосфор пятихлористый	208.24	163 (давл.)	в.	2.11	–	реаг.
Фосфор трехбромистый	270.69	–40	173	2.85	1.697	реаг.
Фосфор треххлористый	137.33	–94	76	1.5567	1.5161	реаг.
Фосфора хлорокись	153.33	1.25	107	1.675	–	реаг.

Сокращения: в. — возгоняется; р. — разлагается.

Таблица П.3. Физические константы ароматических углеводородов

Углеводород	ММ	Т. кип., °С (мм рт.ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}
Бензол	78.11	80	0.8790	1.5011
Толуол	92.14	111	0.8669	1.4969
<i>о</i> -Ксилол	106.17	144; 32(10)	0.8802	1.5050
<i>м</i> -Ксилол	106.17	139	0.8642	1.4972
<i>п</i> -Ксилол	106.17	138	0.8610	1.4958
Мезитилен	120.19	165	0.8634	1.4967
Изопропилбензол	120.19	152	0.8618	1.4915
<i>втор</i> -Бутилбензол	134.22	173	0.8621	1.4901
<i>трет</i> -Бутилбензол	134.22	169	0.8665	1.4926
Пентан-2-илбензол	148.24	192	0.8576	1.4825
Циклогексилбензол	160.26	238; 111(10)	0.9428	1.5260
Гексан-2-илбензол	162.27	100(22)	0.8608	1.4873
1,3,5-Триэтилбензол	162.27	112(20)	0.8624	1.4960
1- <i>трет</i> -Бутил-3,5-диметилбензол	162.28	209; 94(25)	0.8651	1.4960
Нафталин	128.17	218*	–	–

* Т. пл. 80 °С.

Таблица П.4. Физические константы алкенов и этинилбензола

Ненасыщенный углеводород	ММ	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт.ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}
Этилен	28.05	–169	–104	–	–
Пропен	42.08	–185	–47	–	–
Бут-2-ен, <i>транс-цис-</i>	56.11	–105	1	–	–
	56.11	–139	4	–	–
2-Метилпропен	56.11	–140	–7	–	–
2-Метилбут-1-ен	70.13	–138	31	0.6504	1.3777
3-Метилбут-1-ен	70.13	–169	20	0.6272	1.3643
2-Метилбут-2-ен	70.13	–134	38	0.6623	1.3874
Циклогексен	82.14	–104	83	0.8102	1.4465
Гекс-1-ен	84.16	–140	64	0.6732	1.3821

Ненасыщенный углеводород	ММ	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт.ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}
2,3-Диметилбут-1-ен	84.16	-157	56	0.6779	1.3904
2,3-Диметилбут-2-ен	84.16	-74	73	0.7080	1.4122
2-Метилпент-1-ен	84.16	-135	61	0.6808	1.3918
2-Метилпент-2-ен	84.16	-135	67	0.6863	1.4045
Гепт-1-ен	98.19	-119	94	0.6970	1.3998
2,4-Диметилпент-2-ен	98.19	-128	83	0.6954	1.4040
Окт-1-ен	112.21	-102	121	0.7144	1.4088
Нон-1-ен	126.24	-82	147	0.7292	1.4157
Стирол	104.15	-31	145; 33(10)	0.9060	1.5468
Аллилбензол	118.18	-40	157; 47(13)	0.8922	1.5120
Проп-1-ен-1-илбензол, <i>транс-цис-</i>	118.18 118.18	-26 -60	72(20) 65(20)	0.9019* 0.9088	1.5508 1.5420
Проп-1-ен-2-илбензол	118.18	-23	164; 69(27)	0.9082	1.5384
Бут-1-ен-1-илбензол, <i>транс-цис-</i>	132.20 132.20	-43	199; 91(23) 187; 84(23)	0.9019 0.8977	1.5420 1.5240
Бут-1-ен-4-илбензол	132.20	-70	177	0.8828	1.5077
Бут-2-ен-2-илбензол, (Z)-изомер (E)-изомер	132.20 132.20	-	174; 80(30)	0.8918 * 0.9191*	1.5424* 1.5402*
(2-Метилпроп-1-ен-1-ил)бензол	132.20	-51	188	0.9011	1.5397
Пент-1-ен-1-илбензол, <i>транс-цис-</i>	146.23 146.23	-	101(20) 88(20)	0.8844** 0.8854**	1.5294 1.5198**
(3-Метилбут-2-ен-2-ил)бензол	146.23	-	190; 95(20)	0.8959	1.5204
Гекс-1-ен-1-илбензол, <i>транс-цис-</i>	160.26 160.26	-	102 (20) 92(20)	0.8808** 0.8791**	1.5298 1.522
Циклогекс-1-ен-1-илбензол	158.24	-11	125 (14)	0.9939	1.5700
1,1-Дифенилэтилен	180.25	8	277; 134(10)	1.0232	1.6080
1,2-Дифенилэтилен, <i>транс-</i>	180.25	124	-	-	-
1,1-Дифенилпропен	194.28	51	284; 146(11)	-	1.588
Этинилбензол	102.13	-45	142; 67(60)	0.9290	1.5488

* При 25 °С; ** при 30 °С.

Таблица П.5. Физические константы алкилгалогенидов

Алкилгалогенид	ММ	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}
2-Хлор-2-метилпропан	92.57	52	1.8420	1.3857
Бромэтан	109.0	38	1.4555	1.4245
1-Бромпропан	122.99	71	1.3539	1.4341
2-Бромпропан	122.99	59	1.3097	1.4251
3-Бромпропен (аллилбромид)	120.98	70	1.4316	1.4681
1-Бромбутан	137.02	101	1.2755	1.4398
2-Бромбутан	137.02	91	1.2568	1.4354
1-Бром-2-метилпропан	137.02	92	1.2653	1.4360
2-Бром-2-метилпропан	137.02	73	1.1890	1.4279
1-Бромпентан	151.04	130	1.2177	1.4444
1-Бром-3-метилбутан	151.04	121	1.2069	1.4416
1-Бромциклогексан	163.06	166; 64(25)	1.3359	1.4955
1-Бромгексан	165.07	156	1.1750	1.4478
1-Бромгептан	179.10	180; 71(19)	1.1381	1.4505
1-Бромоктан	193.12	202; 93(20)	1.1126	1.4527
1-Бромнонан	207.15	98(13); 113(27)	1.0883	1.4542
Иодметан	141.94	42	2.2789	1.5317
Иодэтан	155.97	72	1.9340	1.5133
1-Иодпропан	169.99	102	1.7460	1.5055
2-Иодпропан	169.99	89	1.7038	1.5008
1-Иодбутан	184.02	130; 52(64)	1.6148	1.4998
1-Иодпентан	198.05	157; 42(10)	1.5142	1.4962
1-Иод-3-метилбутан	198.05	147	1.5105	1.4939
1-Иодгексан	212.07	180; 58(10)	1.4362	1.4929
1-Иодгептан	226.10	204; 94(20)	1.3772	1.4910
1-Иодоктан	240.13	226; 108(18)	1.3297	1.4889

Таблица П.6. Физические константы бензилгалогенидов и бензилиденгалогенидов

	ММ	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт.ст.)	d_4^{20} (°С)	n_D^{20}
$C_6H_5CH_2Cl$	126.58	–39	179; 69(15)	1.1004	1.5389
$C_6H_5CHCl_2$	161.03	–16	205; 90(14)	1.2521	1.5506
$C_6H_5CCl_3$	195.47	–5	221; 107(20)	1.3734	1.5580
$O\ CH_3C_6H_4CH_2Cl$	140.61	5	198; 90(20)	1.0728	1.5406
$o\text{-}C_6H_4(CH_2Cl)_2$	175.06	55	240; 133(19)	–	–
$m\text{-}CH_3C_6H_4CH_2Cl$	140.61	–	196; 101(30)	1.064	1.5345
$m\text{-}C_6H_4(CH_2Cl)_2$	175.06	35	252; 131(16)	–	–
$n\text{-}CH_3C_6H_4CH_2Cl$	140.61	5	201; 81(15)	1.0512	1.5380
$n\text{-}C_6H_4(CH_2Cl)_2$	175.06	100	140(20)	–	–
$o\text{-}ClC_6H_4CH_2Cl$	161.03	–	217; 97(15)	1.2743	1.5593
$o\text{-}ClC_6H_4CHCl_2$	195.48	–	229; 100(10)	1.399	1.5664
$m\text{-}ClC_6H_4CH_2Cl$	161.03	–	216; 105(21)	1.27	1.5557
$n\text{-}ClC_6H_4CH_2Cl$	161.03	30	220; 117(20)	1.259(25)	1.5874
$n\text{-}ClC_6H_4CHCl_2$	195.48	–	236; 129(22)	1.4288(22)	1.5685
$n\text{-}BrC_6H_4CH_2Cl$	205.48	40	236; 137(37)	–	–
$C_6H_5CH_2Br$	171.03	–4	200; 85(15)	1.4380(22)	1.5762
$C_6H_5CHBr_2$	249.93	0	140(20)	1.8113	1.6147
$o\text{-}CH_3C_6H_4CH_2Br$	185.06	21	110(20)	1.381	1.5740
$o\text{-}C_6H_4(CH_2Br)_2$	263.96	98	140(20)	–	–
$m\text{-}CH_3C_6H_4CH_2Br$	185.06	–	105(13)	1.3705	1.5660
$m\text{-}C_6H_4(CH_2Br)_2$	263.96	77	140(20)	–	–
$n\text{-}CH_3C_6H_4CH_2Br$	185.06	38	219; 96(12)	–	–
$n\text{-}C_6H_4(CH_2Br)_2$	263.96	143	157(14)	–	–
$o\text{-}ClC_6H_4CH_2Br$	205.48	–	120(10)	1.5897	1.593
$n\text{-}ClC_6H_4CH_2Br$	205.48	51	124(20)	–	–
$o\text{-}BrC_6H_4CH_2Br$	249.93	31	130(15)	1.6173	1.881
$o\text{-}BrC_6H_4CHBr_2$	328.83	116	–	–	–
$m\text{-}BrC_6H_4CH_2Br$	249.93	42	124(12)	–	–
$m\text{-}BrC_6H_4CHBr_2$	328.83	107	–	–	–
$n\text{-}BrC_6H_4CH_2Br$	249.93	63	118(10)	–	–
$n\text{-}BrC_6H_4CHBr_2$	328.83	170	170(19)	–	–
$n\text{-}NO_2C_6H_4CH_2Br$	216.03	99	–	–	–
$n\text{-}NO_2C_6H_4CHBr_2$	294.93	84	–	–	–

Таблица П.7. Физические константы дибромалканов и 1,2,3-трибромпропана

Бромид	ММ	Т. пл., °C	Т. кип., °C (мм рт. ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}
1,2-Дибромэтан	187.86	10	131; 29 (10)	2.1800	1.5388
1,2-Дибромпропан	201.89	-55	141; 53 (30)	–	–
1,3-Дибромпропан	201.89	-34	166; 63(23)	1.9324	1.5198
2,3-Дибромбутан мезо-форма	215.92	-24	74(50)	1.7852	1.5112
DL-форма	215.92	<-80	77(50)	1.7916	1.5147
1,2-Дибром-2-метилпропан	215.92	10	150; 61(40)	1.7503	1.5094
2,3-Дибром-2-метилбутан	229.94	15	170; 73(30)	1.7	1.5092
1,2-Дибромциклогексан, <i>транс</i> -	241.95	-5	101(14)	1.7758	1.5499
1,2-Дибромгексан	243.97	–	87(16)	1.5774	1.5024
1,2-Дибромгептан	257.99	–	116(25)	1.5194	1.5003
1,2-Дибромоктан	272.02	–	119(15)	1.4580	1.4970
1,2-Дибромнонан	286.05	–	128(15)	1.3980	1.4936
1,2-Дибромдекан	300.08	–	174(25)	1.324*	1.490
(1,2-Дибромэтил)бензол	263.96	75	133(19)	–	–
1,2,3-Трибромпропан	280.78	16	100(18)	2.4214	1.5863

* При 28 °C.

Таблица П.8. Физические константы гем-дигалогенциклопропанов

гем-Дигалогенциклопропаны	ММ	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	d_4^{20} (°С)	n_D^{20}
1,1-Дихлор-2-(хлорметил)циклопропан	159.44	58(22)	1.3205	1.4862
2-Бутоксид-1,1-дихлорциклопропан	183.08	83(20)	1.0975	1.4490
2-Бензил-1,1-дихлорциклопропан	201.09	117(10)	1.1917	1.5393
2-Бутил-1,1-дихлорциклопропан	167.08	66 (15)	1.0848	1.4527
2-Пентил-1,1-дихлорциклопропан	181.11	76 (15)	–	1.4541
2-Гептил 1,1-дихлорциклопропан	209.16	96 (8)	1.1097	1.4240
2-Фенил-1,1-дихлорциклопропан	187.07	115(19)	1.2300	1.5520
1-Метил-1-фенил-2,2-дихлорциклопропан	201.09	118(18)	1.1831	1.5412
1,1-Дифенил-2,2-дихлорциклопропан	263.16	108*	–	–
1,1,3-Триметил-2,2-дихлорциклопропан	153.05	64 (47)	1.0927(26)	1.4577
1,1,2,2-Тетраметил-3,3-дихлор-циклопропан	167.08	49*	–	–
7,7-Дихлорбицикло[4.1.0]гептан	165.06	80 (15)	1.2115(23)	1.5028
1,1-Дибром-2-фенилциклопропан	275.97	105 (5)	1.7383	1.5999
1,1-Дибром-2-метил-2-фенилциклопропан	289.99	105 (3), 36*	1.6506	1.5855
1,1-Дибром-2,2-дифенилциклопропан	352.06	77*	–	–
1,1-Дибром-2,2,3-триметилциклопропан	241.95	83 (24)	–	1.5140
7,7-Дибромбицикло[4.1.0]гептан	253.96	112(12)	1.7637(22)	1.5589

* Т. пл.

Таблица П.9. Физические константы арилгалогенидов

Арилгалогенид	ММ	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт.ст.)	d_4^{20} (°С)	n_D^{20} (°С)
Хлорбензол	112.56	−45	132	1.1063	1.5248
<i>м</i> -Хлортолуол	126.58	−48	162	1.0722	1.5214
<i>о</i> -Хлортолуол	126.58	−35	159; 43(10)	1.0825	1.5268
<i>п</i> -Хлортолуол	126.58	8	162; 44(10)	1.0697	1.5211
Бромбензол	157.01	−31	156	1.4950	1.5601
<i>м</i> -Бромтолуол	171.03	−40	184; 65(12)	1.4099	1.5538
<i>о</i> -Бромтолуол	171.03	−28	182; 59(10)	1.4232	1.5565
<i>п</i> -Бромтолуол	171.03	29	184; 62(10)	1.3898	1.5477
<i>п</i> -Бромхлорбензол	191.45	67	196	–	–
<i>п</i> -Бромидбензол	282.90	92	252; 121(14)	–	–
<i>о</i> -Бромидбензол	282.90	10	139(16)	2.257(25)	1.662(25)
<i>п</i> -Дибромбензол	235.90	87	219	–	–
2-Бром-1,4-диметилбензол	185.06	9	206; 85(15)	1.3479	1.5477
<i>п</i> -Бромизопропилбензол	199.09	−22	219; 85(10)	1.2854	1.5362
Броммезитилен	199.09	0	105(16)	1.3116(30)	1.5520
<i>п</i> -Бром(<i>втор</i> -бутил)бензол	213.11	−41	237; 96(8)	1.2605	1.5316
<i>п</i> -Бром(<i>трет</i> -бутил)бензол	213.11	16	105(14)	1.2286	1.5336
Иодбензол	204.01	−31	188; 80(20)	1.8155	1.6200
<i>м</i> -Иодтолуол	218.04	−27	213; 81(10)	1.705	1.6012
<i>о</i> -Иодтолуол	218.04		211; 82(13)	1.7045	1.6075
<i>п</i> -Иодтолуол	218.04	41	211; 84(13)	1.678(40)	–
<i>о</i> -Иодхлорбензол	238.45	1	110(16)	1.9515(25)	1.5631(25)
<i>п</i> -Иодхлорбензол	238.45	57	227; 108(13)	1.886(57)	–
<i>п</i> -Диидбензол	329.90	132	285 возг.	–	–
1-Иоднафталин	254.07	4	302	1.7399	1.7026
2-Иоднафталин	254.07	55	172(21)	–	–

Таблица П.10. Физические константы спиртов

Соединение	ММ	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}
Метанол	32.04	–97	65	0.7918	1.3286
Этанол (азеотроп с H ₂ O, 96 %)	46.07	–114	78.4 78.2	0.7893; 0.804	1.3615
Пропан-1-ол (азеотроп с H ₂ O, 72 %)	60.10	–127	98 88.1	0.8044; 0.866	1.3854
Пропан-2-ол	60.10	–89	82	0.7851	1.3771
1-Хлорпропан-2-ол	94.54	–	127	1.1129	1.4392
1-Гидразинопропан-2-ол	90.12	–	95(4)	1.0433	1.4774
Бутан-1-ол (азеотроп с H ₂ O, 56 %)	74.12	–80	118 93	0.8098; 0.849	1.3993
Бутан-2-ол (азеотроп с H ₂ O, 68 %)	74.12	–114	100 88.5	0.8063; 0.863	1.3978
2-Метилпропан-1-ол (азеотроп с H ₂ O, 70 %)	74.12	–108	108 89.7	0.8021; 0.839	1.3954
2-Метилпропан-2-ол	74.12	25	83	0.7858	1.3862
Пентан-1-ол	88.15	–79	138	0.8144	1.4101
Пентан-2-ол	88.15	–	119	0.8101	1.4053
Пентан-3-ол	88.15	–	116	0.8218	1.4104
3-Метилбутан-1-ол	88.15	–117	132	0.8110	1.4067
2-Метилбутан-2-ол	88.15	–9	102	0.8076	1.4051
3-Метилбутан-2-ол	88.15	–	113	0.8180	1.4089
Гексан-1-ол (азеотроп с H ₂ O, 33 %)	102.17	–46	158 98	0.8186 0.835	1.4178
2-Метилпентан-1-ол	102.17	–	148; 58(12)	0.8243	1.4190
2-Метилпентан-2-ол	102.17	–103	121	0.8134	1.4111
Гексан-2-ол	102.17	–	140	0.8098	1.4144
2,3-Диметилбутан-1-ол	102.17	–	144	0.8301	–
2,3-Диметилбутан-2-ол	102.17	–11	118	0.8236	1.4176
Гептан-1-ол	116.20	–34	176	0.8226	1.4241
2,4-Диметилпентан-2-ол	116.20	–	133	0.8103	1.4166
2,4-Диметилпентан-3-ол	116.20	–	138	0.8294	1.4250
Октан-1-ол	130.23	–16	195	0.8256	1.4295

Соединение	ММ	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}
Нонан-1-ол	144.25	–5	213; 108(15)	0.8279	1.4328
Проп-2-ен-1-ол	58.08	–129	97	0.8520	1.4135
Циклогексанол	100.16	25	161; 91(50)	0.9524	1.4648
1-Метилциклогексанол	114.19	26	102(18)	0.9961	1.4642
Фенилметанол	108.14	–15	205; 98(15)	1.0453	1.5395
1-Фенилэтанол	122.16	20	100(18)	1.0129	1.5271
2-Фенилэтанол	122.16	–26	116(20)	1.0212	1.5321
1-Фенилпропан-1-ол	136.19	–	110(20)	0.9983	1.5296
2-Фенилпропан-2-ол	136.19	31	89(15)	0.9735	1.5325
3-Фенилпропан-1-ол	136.19	–	111(10)	1.0017	1.5283
1-Фенилбутан-1-ол	150.22	16	116(18)	0.9740	1.5139
2-Фенилбутан-2-ол	150.22	–	104(18)	0.9770	1.5150
4-Фенилбутан-1-ол	150.22	–	150(24)	0.988**	1.5220
2-Метил-1-фенилпропан-1-ол	150.22	–	116(20)	0.9773	1.5113*
2-Метил-1-фенилпропан-2-ол	150.22	26	116(15)	0.9840	1.5170
2-Метил-3-фенилпропан-1-ол	150.22	30	192	0.9735	1.5325
1-Фенилпентан-1-ол	164.24	–	141(25)	0.9655	1.5078
3-Метил-2-фенилбутан-2-ол	164.25	–	118(24)	0.9694*	1.5137*
1-Фенилгексан-1-ол	178.27	–	128(5)	0.9556	1.5105
1-Фенилциклогексанол	176.25	61	176(52)	–	–
Дифенилметанол	184.23	69	–	–	–
(Фенил)(4-хлорфенил)-метанол	218.68	60	–	–	–
(4-Метилфенил)(фенил)-метанол	198.26	54	–	–	–
(4-Метоксифенил)-(фенил)метанол	214.26	68	–	–	–
1,1-Дифенилэтанол	198.26	78	155(12)	–	–
1,2-Дифенилэтанол	198.26	64	177(15)	–	–
1,1-Дифенилпропанол	212.29	94	–	–	–
Трифенилметанол	260.33	162	–	–	–

* При 25 °С; ** при 14 °С.

Таблица П.11. Температуры плавления 3,5-динитробензоатов спиртов

Спирт	Т. пл., °С	Спирт	Т. пл., °С
Гептан-1-ол	47	Бутан-2-ол	75
Нонан-1-ол	51	2-Метилпропан-1-ол	86
Гексан-1-ол	58	Этанол	93
Октан-1-ол	61	Бензиловый спирт	112
3-Метилбутан-1-ол	62	Циклогексанол	112
Гераниол	63	<i>транс</i> -Коричный спирт	122
Бутан-1-ол	64		

Таблица П. 12. Физические константы фенолов

Фенолы	ММ	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт.ст.)	d_4^{20} (°С)	n_D^{20} (°С)
Фенол	94.11	42	182; 71(10)	1.0576	1.5509
<i>м</i> -Бромфенол	173.01	33	237; 137(12)	—	—
<i>о</i> -Бромфенол	173.01	6	195; 87(13)	1.4924	1.5892
<i>п</i> -Бромфенол	173.01	66	238; 118(11)	—	—
<i>п</i> -Иодфенол	220.01	93	139(5)	—	—
<i>м</i> -Метилфенол	108.14	12	202; 86(10)	1.0336	1.5438
<i>о</i> -Метилфенол	108.14	31	191; 75(10)	1.0273	1.5361
<i>п</i> -Метилфенол	108.14	35	202; 86(10)	1.0178	1.5312
<i>м</i> -Метоксифенол	124.14	—	144(25)	1.0664	—
<i>п</i> -Метоксифенол	124.14	56	128(12)	—	—
<i>м</i> -Нитрофенол	139.11	97	194(70)	—	—
<i>о</i> -Нитрофенол	139.11	46	216; 97(10)	—	1.5723 (50)
<i>п</i> -Нитрофенол	139.11	116	возг.	—	—
<i>м</i> -Хлорфенол	128.56	36	214	1.268(25)	1.5565(40)
<i>о</i> -Хлорфенол	128.56	9	175; 56(10)	1.2634	1.5524
<i>п</i> -Хлорфенол	128.56	43	220; 125(18)	1.265(40)	1.558(40)
1-Нафтол	144.17	96	288 возг.	—	—
2-Нафтол	144.17	124	295	—	—
Гидрохинон	110.11	174	285	—	—
Резорцин	110.11	111	178(16)	—	—

Таблица П.13. Физические константы эфиров фенолов

Метиловый эфир фенола	ММ	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}
Анизол	108.14	–38	155	0.9961	1.5179
<i>m</i> -Броманизол	187.04	–	211; 100(18)	–	1.5621
<i>o</i> -Броманизол	187.04	3	216; 94(10)	1.5228	1.5740
<i>n</i> -Броманизол	187.04	13	215; 100(18)	1.4656	1.5637
1,3-Диметоксибензол	138.17	–52	108(21)	1.0803	1.5223
1,4-Диметоксибензол	138.17	57	109(20)	–	1.5147
<i>m</i> -Метиланизол	122.17	–	177; 71(17)	0.9716	1.5171
<i>o</i> -Метиланизол	122.17	–	172; 68(18)	0.9798	1.5123
<i>n</i> -Метиланизол	122.17	–	176; 67(20)	0.9702	–
<i>m</i> -Нитроанизол	153.14	39	258	1.370	–
<i>o</i> -Нитроанизол	153.14	11	277; 144(8)	1.2540	1.5161
<i>n</i> -Нитроанизол	153.14	54	274	–	–
<i>m</i> -Хлоранизол	142.59	–	194; 70(9)	1.1737	1.5365
<i>o</i> -Хлоранизол	142.59	–27	199; 91(16)	1.1911	1.5466
<i>n</i> -Хлоранизол	142.59	–18	198; 75(10)	1.201	1.5351
Фенетол	122.16	–	172; 60(9)	0.9666	1.5084
<i>n</i> -Бромфенетол	201.06	4	230; 109(17)	1.4153	1.5523
2-Метоксинафталин (неролин)	158.20	72	–	–	–

Таблица П.14. Физические константы ароматических аминов

Амины	ММ	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}
Анилин	93.13	-6	184; 68(10)	1.0217	1.5863
–, гидрохлорид	129.59	198	245	–	–
о-Броманилин	172.02	32	229; 112(30)	1.578	1.6113
м-Броманилин	172.02	18	251; 123(12)	1.5793	1.6260
п-Броманилин	172.02	64	–	–	–
4-Бром-2-иоданилин	297.92	71	–	–	–
о-Иоданилин	219.02	59	–	–	–
п-Иоданилин	219.02	67	–	–	–
м-Метоксианилин	123.15	-12	135(21)	1.0962	1.5811
п-Метоксианилин	123.15	191	180(2)	–	–
м-Нитроанилин	138.12	112	305 разл.	–	–
о-Нитроанилин	138.12	71	165(28)	–	–
п-Нитроанилин	138.12	149	332	–	–
м-Толуидин	107.15	-30	203; 82(10)	0.9889	1.5681
–, гидрохлорид	143.61	228	250	–	–
о-Толуидин	107.15	-16	200; 80(10)	0.9984	1.5724
–, гидрохлорид	143.61	215	242	–	–
п-Толуидин	107.15	44	200; 84(13)	0.9619	1.5636
м-Хлоранилин	127.57	-10	230; 118(20)	1.2156	1.5942
о-Хлоранилин	127.57	-12	208; 91(14)	1.2125	1.5921
п-Хлоранилин	127.57	71	232; 105(8)	–	–
м-Фенилендиамин	108.14	64	–	–	–
п-Фенилендиамин	108.14	147	267	–	–
1-Нафтиламин	143.19	49	160(12)	–	–
2-Нафтиламин	143.19	113	306	–	–
N,N-Диметиланилин	121.18	2	193; 73(10)	0.9555	1.5587
п-Бром-N,N-диметиланилин	200.08	54	–	–	–

Таблица П.15. Температуры плавления бензанилидов

Амин	Т. пл. анилида, °С	Амин	Т. пл. анилида, °С
2-Метоксианилин	61	4-Метоксианилин	154
3-Метиланилин	125	4-Метиланилин	157
3-Броманилин	136	Анилин	160
2-Метиланилин	143	4-Этоксианилин	171

Таблица П.16. Температуры плавления ацетанилидов

Амин	Т. пл. амида, °С	Амин	Т. пл. амида, °С
3-Метиланилин	65	Анилин	114
3-Хлоранилин	72	4-Метоксианилин	127
3-Метоксианилин	81	4-Этоксианилин	135
2-Метоксианилин	84	4-Метиланилин	147
2-Хлоранилин	87	3-Нитроанилин	155
3-Броманилин	87	4-Броманилин	167
2-Нитроанилин	92	4-Хлоранилин	179
3-Этоксианилин	97	4-Иоданилин	183
2-Броманилин	99	4-Нитроанилин	215
2-Метиланилин	112		

Таблица П.17. Физические константы нитросоединений

Нитросоединение	ММ	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	d_4^{20} (°С)	n_D^{20}
Нитробензол	123.11	6	211	1.2034	1.5526
2-Бром-1-метил-4-нитробензол	216.03	75	—	—	—
1-Бром-2-нитробензол	202.01	44	—	—	—
1-Бром-3-нитробензол	202.01	54	—	—	—
1-Бром-4-нитробензол	202.01	125	—	—	—
5-(<i>трет</i> -Бутил)-1,3-диметил-2-нитробензол	207.27	85	—	—	—
<i>м</i> -Иоднитробензол	249.01	39	154(14)	1.948(50)	—
<i>о</i> -Иоднитробензол	249.01	54	162(18)	—	—
<i>п</i> -Иоднитробензол	249.01	174	290	—	—
Нитромезитилен	165.19	44	—	—	—
<i>о</i> -Нитротолуол	137.14	–8	222; 95(10)	1.1629	1.5468
<i>п</i> -Нитротолуол	137.14	52	238; 101(10)	—	—
1-Нитро-2-хлорбензол	157.55	32	245	—	—
1-Нитро-3-хлорбензол	157.55	44	235	—	—
1-Нитро-4-хлорбензол	157.55	83	242	—	—
2-Нитрорезорцин	155.11	84	—	—	—
1-Нитронафталин	173.17	61	304	—	—
4-Нитрофталимид	192.13	198	—	—	—

Таблица П.18. Физические константы альдегидов, кетонов и их ацеталей

Соединение	ММ	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	d_4^{20} (°С)	n_D^{20} (°С)
Уксусный альдегид	44.05	20	0.7780	1.3316
—, диметилацеталь	90.12	65	0.8509	1.3668
—, диэтилацеталь	118.17	103	0.8263	1.3808
—, дипропилацеталь	146.23	147	0.8301	1.3969
—, дибутилацеталь	174.28	187; 87(22)	0.8329	1.4086
Хлоруксусный альдегид	78.50	85	1.236(23)	1.4195(35)
—, диметилацеталь	124.57	130	1.0990	1.4157

Соединение	ММ	Т. кип., °C (мм рт. ст.)	d_4^{20} (°C)	n_D^{20} (°C)
–, диэтилацеталь	152.62	157	1.0176	1.4172
<i>Пропионовый альдегид</i>	58.08	48	0.8058	1.3638
–, диметилацеталь	104.15	86	0.8648	1.3799(21)
–, диэтилацеталь	132.20	123	0.8273	1.3901
<i>Масляный альдегид</i>	72.11	75	0.8040	1.3806
–, диметилацеталь	118.17	112	0.8711(17)	1.3888
–, диэтилацеталь	146.23	144	0.8316	1.3970
<i>Изомасляный альдегид</i>	72.11	64	0.7914	1.3732
–, диметилацеталь	118.17	103	0.8416	1.3879
–, диэтилацеталь	146.23	136	.8295	1.3917
<i>Валериановый альдегид</i>	86.13	103	0.8105	1.3944
–, диэтилацеталь	160.25	163	0.8304	1.4021
<i>Изовалериановый альдегид</i>	86.13	91	0.7980	1.3893
–, диметилацеталь	132.20	128	0.847(15)	1.3963
–, диэтилацеталь	160.25	156	0.8423	1.4025
<i>Бензальдегид</i>	106.12	178; 62(10)	1.0498	1.5463
–, этиленацеталь	150.17	110 (14)	1.1116	1.5267
<i>2-Бутанон</i>	72.11	80	0.8053	1.3787
–, этиленацеталь	116.16	116	0.9363	1.4110
<i>Циклопентанон</i>	84.06	131	0.9487	1.4366
–, этиленацеталь	128.17	57(18)	1.0299	1.4481
<i>Циклогексанон</i>	98.14	156; 47(15)	0.9478	1.4507
–, этиленацеталь	142.20	176; 73(16)	1.028	1.4583
<i>Окись мезитила</i>	98.14	130; 41(23)	0.8652	1.4474
–, этиленацеталь	142.20	156	0.9471	1.4396
<i>Ацетоуксусный эфир</i>	130.14	180; 71(12)	1.0282	1.4194
–, этиленацеталь	174.19	100(17)	1.0858	1.4326
<i>3,3-Диметил-2-бутанон</i>	100.16	110	0.8114	1.3956
–, этиленацеталь	144.21	147; 58(27)	0.9240	1.4236

Таблица П.19. Физические константы алифатических кетонов

Кетон	ММ	Т. кип., °C (мм рт.ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}
Ацетон	58.08	56	0.7908	1.3589
Гексан-2-он	100.16	128	0.8116	1.4015
Гептан-2-он	114.19	150	0.8111	1.4086
4-Метилпентан-2-он	100.16	118	0.7978	1.3956
4-Метилгексан-2-он	114.19	140	0.8125	1.4089
5-Метилгексан-2-он	114.19	141	0.8133	1.4078
1,3,3-Трифенилпропан-1-он	286.37	92*	–	–
3-Фенилбутан-2-он	148.21	115 (13)	0.9816	1.5092
(E)-3-фенил-1-циклогексилпроп-2-ен-1-он	214.30	182 (10); 68*	–	–
1-Циклогексилэтанон	126.20	76(25)	0,9198	1.4519

* Т. пл.

Таблица П.20. Физические константы замещенных ароматических альдегидов

Соединение	ММ	Т. пл., °C	Т. кип., °C (мм рт. ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}
о-Бромбензальдегид	185.02	22	230; 118(12)	–	1.5928
м-Бромбензальдегид	185.02	–	235; 91(4)	–	1.5935
п-Бромбензальдегид	185.02	59	67 (2)	–	–
п-(Диметиламино)-бензальдегид	149.19	74	–	–	–
п-Метоксибензальдегид	136.15	0	248; 118(10)	1.1192	1.5750
о-Нитробензальдегид	151.12	43	153(23)	–	–
м-Нитробензальдегид	151.12	58	–	–	–
п-Нитробензальдегид	151.12	105	возг.	–	–
4-Нитро-2-хлорбензальдегид	185.56	76	–	–	–
Терефталевый альдегид	134.13	116	247	–	–
о-Толуиловый альдегид	120.15	–	199; 90(20)	1.039	1.5485
п-Толуиловый альдегид	120.15	–	205; 106(10)	1.019	1.5434
Фурфурол	96.08	–39	160; 65(20)	1.1598	1.5250
о-Хлорбензальдегид	140.57	12	212; 84(10)	1.2483	1.5662
м-Хлорбензальдегид	140.57	18	214; 99(16)	1.2410	1.5650
п-Хлорбензальдегид	140.57	49	215; 102(20)	–	–

Таблица П.21. Физические константы ароматических кетонов

Соединение	ММ	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт.ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}
Ацетофенон	120.15	20	202; 88 (12)	1.0268	1.5352
<i>м</i> -Аминоацетофенон	135.16	98	–	–	–
<i>п</i> -Бромацетофенон	199.04	50	130 (15)	–	–
<i>п</i> -(втор-Бутил)ацетофенон	176.26	–	135 (11)	0.9631	1.5195
<i>п</i> -(трет-Бутил)ацетофенон	176.26	18	138 (20)	0.9638	1.5197
2,4-Диметилацетофенон	148.21	–	228; 117(18)	0.997*	1.5335
3,4-Диметоксиацетофенон	180.20	50	185 (15)	–	–
2,5-Диметоксиацетофенон	180.20	20	170 (30)	–	–
<i>п</i> -Изопропилацетофенон	162.23	–	120 (10)	0.9698	1.5206
<i>п</i> -Метилацетофенон	134.17	28	112 (11)	1.0016	1.5345
<i>п</i> -Метоксиацетофенон	150.18	38	139 (15)	–	–
4-Метокси-3-нитроацетофенон	195.17	98	–	–	–
<i>м</i> -Нитроацетофенон	165.15	77	–	–	–
<i>п</i> -Хлорацетофенон	154.59	20	130 (35)	1.1922	1.5550
3,4-Этилендиоксиацетофенон	178.18	82	–	–	–
<i>п</i> -Этоксиацетофенон	164.20	36	147 (16)	–	1.5429*
Пропиофенон	134.18	21	218; 93(11)	1.0110	1.5269
Бутирофенон	148.21	12	228; 120(20)	0.9885	1.5202
Изобутирофенон	148.21	–1	214; 105(20)	0.9848	1.5175
Изовалерофенон	162.23	–	227; 123(20)	0.9694	1.5125
Бензофенон	182.22	49	306	–	–
Бензоилацетон	162.19	56	262	–	–
Индан-1-он	132.16	115(10); 42*	–	–	–
2-Метилиндан-1-он	146.19	115 (10)	1.0642	1.5545	–

* При 22 °С.

Таблица П.22. Температуры плавления 1,3-диарилпропан-1,3-дионов
 $R^1C_6H_4C(O)CH_2C(O)C_6H_4R^2$

R ¹	R ²	Т. пл., °C	R ¹	R ²	Т. пл., °C
H	H	74	H	4-F	86
H	4-(CH ₃) ₂ N	144	4-CH ₃	4-CH ₃	125
H	4-CH ₃	83	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	116
H	4-(<i>t</i> -Bu)	96	4-CH ₃ O	4-CH ₃	100
H	4-CH ₃ O	128	4-F	4-CH ₃	125
H	3,4-(CH ₃ O) ₂	65	3,4-(CH ₃ O) ₂	4-CH ₃	81

Таблица П.23. Температуры плавления бензилиденацетофенонов (халконов)
 $R^1C_6H_4C(O)CH=CHC_6H_4R^2$

R ¹	R ²	Т. пл., °C	R ¹	R ²	Т. пл., °C
H	H	57	4-CH ₃ O	H	106
H	4-CH ₃ O	78	4-Br	H	105
H	4-Br	123	4-Cl	H	101
H	2-Cl	53	3-NO ₂	H	131
H	4-Cl	116	4-CH ₃	4-CH ₃	127
H	4-CH ₃	98	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	102
H	2-NO ₂	123	4-Cl	4-CH ₃ O	122
4-CH ₃	H	75*	4-CH ₃ O	4-Cl	130

* образует семь полиморфных форм с т. пл. от 45 до 75 °C.

Таблица П.24. Температуры плавления
дибензилиденацетонов $RC_6H_4CH=CHC(O)CH=CHC_6H_4R$

R	Т. пл., °C
H	111
4-CH ₃	178
4-CH ₃ O	130
4-Cl	188
4-Br	207
4-NO ₂	250

Таблица П.25. Температуры плавления иминов (оснований Шиффа)
 $R^1C_6H_4C=NC_6H_4R^2$.

R ¹	R ²	Т. пл., °C	R ¹	R ²	Т. пл., °C
H	H	52	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	145
4-CH ₃	H	42	4-CH ₃ O	4-Cl	92
4-CH ₃	4-CH ₃	93	4-CH ₃ O	4-Br	121
4-CH ₃	4-Cl	100	4-Cl	H	65
4-CH ₃	4-Br	180	4-Cl	4-CH ₃	95
4-CH ₃	4-CH ₃ O	87	4-Cl	4-CH ₃ O	124
4-CH ₃ O	H	63	4-Cl	4-Cl	110
4-CH ₃ O	4-CH ₃	91	4-Cl	4-Br	129

Таблица П.26. Температуры плавления 2,4-динитрофенилгидразонов
 альдегидов и кетонов

Альдегид или кетон	Т. пл., °C	Альдегид или кетон	Т. пл., °C
Гептан-4-он	75	Пентан-2-он	146
Гептан-2-он	89	Циклогептанон	148
4-Метилпентан-2-он	95	Пропаналь	154
Пентаналь	98	Пентан-3-он	156
Гексан-2-он	108	1-Фенилпропан-2-он	156
Гептаналь	108	о-Метилацетофенон	159
Бутан-2-он	117	Циклогексанон	162
3-Метилбутан-2-он	122	Уксусный альдегид	164
Бутаналь	122	Проп-2-еналь	165
3-Метилбутаналь	123	4-Изопропилацетофенон	173
3,3-Диметилбутан-2-он	125	Дибензальацетон	180
Ацетон	126	2-Метилпропаналь	187
Хлораль	131	Кротоновый альдегид	190
Циклопентанон	142	1-Фенилбутан-1-он	194

Таблица П.27. Температуры плавления семикарбазонов альдегидов и кетонов

Альдегид или кетон	Т. пл., °С	Альдегид или кетон	Т. пл., °С
Пентан-2-он	113	Ацетальдегид	163
Гексан-2-он	125	Циклогексанон	166
Гептан-2-он	127	Ацетон	192
Гептан-4-он	135	Ацетофенон	199
Пентан-3-он	140	Циклопентанон	205
Бутан-2-он	146	Бензальдегид	212
3,3-Диметилбутан-2-он	157	Фурфурол	214

Таблица П.28. Физические константы карбоновых кислот и их сложных эфиров

Соединение	ММ	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	d_4^{20} (°С)	n_D^{20}
<i>Муравьиная кислота</i>	46.03	101	1.2203	1.3714
–, метиловый эфир	60.05	32	0.9705	1.3433
–, этиловый эфир	74.08	54	0.9168	1.3598
–, пропиловый эфир	88.11	81	0.9039	1.3769
–, изобутиловый эфир	102.13	98	0.8854	1.3857
–, пентиловый эфир	116.16	132	0.8853	1.3992
<i>Уксусная кислота</i>	60.05	118; 17*	1.0492	1.3718
–, метиловый эфир	74.08	57	0.9317	1.3617
–, этиловый эфир	88.11	77	0.9008	1.3723
–, пропиловый эфир	102.13	102	0.8865	1.3843
–, изопропиловый эфир	102.13	89	0.8718	1.3775
–, бутиловый эфир	116.16	126	0.8813	1.3948
–, <i>втор</i> -бутиловый эфир	116.16	112	0.8718	1.3890
–, изобутиловый эфир	116.16	117	0.8727	1.3901
–, пентиловый эфир	130.18	149	0.8749	1.4025
–, гексиловый эфир	144.21	171; 71(20)	0.8738	1.4098
–, гептиловый эфир	158.24	192; 96(20)	0.8732	1.4147
–, октиловый эфир	172.27	210; 106(20)	0.8693	1.4191
–, нониловый эфир	186.29	101(10)	0.8642	1.4233
<i>Пропионовая кислота</i>	74.08	141	0.9938	1.3865
–, этиловый эфир	102.13	99	0.9359	1.4403
–, пропиловый эфир	116.16	122	0.8809	1.3934
–, бутиловый эфир	130.18	145	0.8754	1.4012

Соединение	ММ	Т. кип., °C (мм рт. ст.)	d_4^{20} (°C)	n_D^{20}
–, пентильовый эфир	144.21	169; 66(18)	0.8727	1.4077
<i>Масляная кислота</i>	88.11	164	0.9563	1.3978
–, этиловый эфир	116.16	121	0.8790	1.3924
–, пропиловый эфир	130.18	143	0.8730	1.3998
–, бутиловый эфир	144.21	165	0.8701	1.4063
–, изобутиловый эфир	144.21	157; 51(12)	0.8612	1.4032
–, пентильовый эфир	158.24	186; 79(18)	0.8713(15)	1.4116
<i>Изомасляная кислота</i>	88.11	155	0.9483	1.3930
–, этиловый эфир	116.16	111	0.8685	1.3871
–, пропиловый эфир	130.18	135	0.8643	1.3955
–, бутиловый эфир	144.21	155	0.8618	1.4028
–, изобутиловый эфир	144.21	148; 40(10)	0.8511	1.3995
<i>Валериановая кислота</i>	102.13	186; 94(21)	0.9376	1.4090
–, этиловый эфир	130.18	145	0.8738	1.4006
–, пропиловый эфир	144.21	167	0.8670	1.4066
–, бутиловый эфир	158.24	186; 120(104)	0.8679	1.4120
<i>Бензойная кислота</i>	122.12	122*	–	–
–, метильовый эфир	136.15	199; 95(25)	1.0894	1.5170
–, этиловый эфир	150.17	212; 106(25)	1.0467	1.5052
<i>Щавелевая кислота</i>	90.03	102* (возг.)	–	–
–, диметильовый эфир	118.09	54*	–	–
–, диэтиловый эфир	146.14	185; 106(25)	1.0794	1.4102
<i>Малоновая кислота</i>	104.06	136* (возг.)	–	–
–, дихлорангидрид	140.95	58 (26)	1.4509	1.4639
–, диметильовый эфир	132.11	78 (15)	1.1528	1.4135
–, диэтиловый эфир	160.17	96 (22)	1.0551	1.4139
<i>Янтарная кислота</i>	118.09	235, 188*	–	–
–, диэтиловый эфир	174.19	217; 105(15)	1.0470	1.4200
<i>Адипиновая кислота</i>	146.14	153*	–	–
–, диэтиловый эфир	202.25	138(20)	1.0080	1.4278
<i>Коричная кислота</i>	148.16	136*	–	–
–, этиловый эфир	176.21	170(46); 130(6)	1.0490	1.5585
Этил 2-метил-3-фенилакрилат	190.10	142(12)	–	1.5475

* Т. пл.

Таблица П.29. Температуры плавления замещенных бензойных кислот

Кислота	ММ	Т. пл., °С	Кислота	ММ	Т. пл., °С
2-Аминобензойная	137.14	146	4-Иодбензойная	248.02	267
3-Аминобензойная	137.14	179	2-Нитробензойная	167.12	147
4-Аминобензойная	137.14	188	3-Нитробензойная	167.12	141
2-Бромбензойная	201.02	150	4-Нитробензойная	167.12	240
3-Бромбензойная	201.02	155	2-Хлорбензойная	156.57	140
4-Бромбензойная	201.02	255	3-Хлорбензойная	156.57	154
2-Иодбензойная	248.02	162	4-Хлорбензойная	156.57	241
3-Иодбензойная	248.02	187			

Таблица П.30. Температуры плавления 3-арилакриловых кислот

Кислота	ММ	Т. пл., °С
<i>n</i> -Бромкоричная	227.05	240–242
<i>n</i> -Диметиламинокоричная	191.23	216 (разл., этанол)
<i>n</i> -Метоксикоричная	178.18	172
3-Метокси-4-оксикоричная	194.18	173 (вода)
<i>m</i> -Нитрокоричная	193.16	203 (этанол)
<i>n</i> -Нитрокоричная	193.16	286 (возг.)
3-(2-Фурил)акриловая	138.12	140 (гексан)
<i>n</i> -Хлоркоричная	182.60	239–241

Таблица П.31. Физические константы эфиров бромкарбоновых кислот

Соединение	ММ	Т. кип., °С (мм рт.ст.)	d_4^{20} (°С)	n_D^{20} (°С)
2-Бромпропановая кислота	152.98	203; 96(10)	1.691	1.4742(15)
–, метиловый эфир	167.00	143; 57(21)	1.5012	1.4451(22)
–, этиловый эфир	181.03	161; 71(26)	1.4135	1.4462
2-Бромбутановая кислота	167.00	115(20)	1.5684	1.4733
–, метиловый эфир	181.03	76 (18)	1.4029(25)	1.4528
–, этиловый эфир	195.06	65 (10)	1.3311(19)	1.4475
2-Бромпентановая кислота	181.03	115(10)	1.475	1.4712
–, метиловый эфир	195.06	69 (11)	1.3321(25)	1.5433
–, этиловый эфир	209.08	93 (25)	1.226(18)	1.4496
2-Бромгексановая кислота	195.06	129(10)	–	–
–, метиловый эфир	209.08	90(20)	1.2734(25)	1.4542
–, этиловый эфир	223.11	112(25)	1.2210(25)	1.4509

Таблица П.32. Физические константы цианоуксусного эфира и производных ацетоуксусного и малонового эфиров

Эфиры	ММ	Т. кип., °C (мм рт. ст.)	d_4^{20} (°C)	n_D^{20}
Пропилацетоуксусный	172.22	212; 103(21)	0.9661	1.4255
Изопропилацетоуксусный	172.22	201; 97(20)	0.9636	1.4249
Аллилацетоуксусный	170.21	216; 113(28)	0.9804	1.4378
Бутилацетоуксусный	186.25	220; 113(15)	0.9523	1.4283
Изобутилацетоуксусный	186.25	215; 110(21)	0.9511	1.4288(19)
втор-Бутилацетоуксусный	186.25	105(17)	0.9591	1.4315
Изоамилацетоуксусный	200.28	114(12)	0.957(0)	1.4289(21)
Бензилацетоуксусный	220.27	157(14)	1.0636	1.4998
Малоновый	160.17	96(22)	1.0551	1.4139
Пропилмалоновый	202.25	114(22)	0.9873	1.4197
Изопропилмалоновый	202.25	108(18)	0.988	1.4188
Аллилмалоновый	200.23	93(6)	1.0098	1.4305
Бутилмалоновый	216.28	122(12)	0.9764	1.4250
Изобутилмалоновый	216.28	120(16)	0.9804	1.4235
Амилмалоновый	230.30	135(14)	0.9652	1.4255
Гексилмалоновый	244.33	143(15)	0.9577(21)	1.4278(21)
Циклогексилмалоновый	242.31	164(20)	1.0281	1.4478
Бензилмалоновый	250.29	162(10)	1.064	1.4860
Бутилиденмалоновый	214.26	144(25)	1.0551	1.4421
Изобутилиденмалоновый	214.26	136(27)	–	1.4668
Бензилиденмалоновый	248.27	32*; 186(18)	1.1045	1.5389
Циклопропан-1,1-дикарбоновой к-ты диэтиловый эфир	186.21	106(20)	1.0615	1.4331
Циклобутан-1,1-дикарбоновой к-ты диэтиловый эфир	200.23	104(12)	1.0466	1.4360
Цианоуксусный	113.11	206	1.0629	1.4179

* Температура плавления; перекристаллизация из бензола, эфира или смеси хлороформ–пентолейный эфир.

Таблица П.33. Температуры плавления этиловых эфиров ароилцианоуксусных кислот $ArC(O)CH(CN)CO_2Et$

Ароматический заместитель (Ar)	ММ	Т. пл., °С	Ароматический заместитель (Ar)	ММ	Т. пл., °С
Фенил	217.22	39	3-Нитрофенил	262.22	102
4-Бромфенил	296.12	66	4-Нитрофенил	262.22	160
2-Метоксифенил	247.25	65	2-Хлорфенил	251.67	29
3-Метоксифенил	247.25	48	3-Хлорфенил	251.67	88
4-Метоксифенил	247.25	35	4-Хлорфенил	251.67	58
2-Нитрофенил	262.22	85			

Таблица П.34. Физические константы ангидридов и хлорангидридов карбоновых кислот

Соединение	ММ	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт.ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}
Ацетилхлорид	78.50	–113	51	1.1057	1.3898
Трихлорацетилхлорид	181.83	–57	118	1.6202	1.4696
Пропионилхлорид	92.52	–94	80	1.0636	1.4032
Бутирилхлорид	106.55	–89	101	1.0260	1.4121
Изобутирилхлорид	106.55	–90	91	1.0147	1.4070
Валерилхлорид	120.58	–110	126	0.9950	1.4200
Изовалерилхлорид	120.58		117	0.9844	1.4153
Бензоилхлорид	140.57	–1	196; 82(12)	1.2113	1.5535
Гидрокоричной кислоты хлорангидрид	168.62	–	116 (16)	0.997	1.5276
2-Метил-3-фенилпропионой к-ты хлорангидрид	182.65	–	119(15)	–	1.5162*
Оксалилхлорид	126.93	–10	61	1.4785	1.4316
Малонилхлорид	140.95		58 (26)	1.4509	1.4639
Уксусный ангидрид	102.09	–74	139	1.0801	1.3901
Пропионовый ангидрид	130.14	–45	166; 64(16)	1.0115	1.4048
Масляный ангидрид	158.19	–	200; 90(18)	0.9668	1.4070
Валериановый ангидрид	186.25	–56	111(16)	0.9423	1.4205
Фталевый ангидрид	148.12	127	285	–	–

* При 22 °С.

Таблица П.35. Физические константы ароматических нитрилов

Нитрил	ММ	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт. ст.)
4-(Диметиламино)бензонитрил	146.19	74	–
3,4-Диметоксибензонитрил	163.17	67	–
4-Метилбензонитрил	117.15	27	104(20)
4-Метоксибензонитрил	133.15	60	141 (20)
3-Нитробензонитрил	148.12	116	–
4-Фторбензонитрил	121.11	34	187
4-Хлорбензонитрил	137.57	91	223
2-Хлорбензонитрил	137.57	43	130(35)

Таблица П.36. Давление водяного пара P (мм рт. ст.) при различных температурах t (°С)

t	P	t	P	t	P
0	4.6	11	9.8	21	18.7
1	4.9	12	10.5	22	19.8
2	5.3	13	11.2	23	21.1
3	5.7	14	12.0	24	22.4
4	6.1	15	12.8	25	23.8
5	6.5	16	13.6	26	25.2
6	7.0	17	14.5	27	26.8
7	7.5	18	15.5	28	28.4
8	8.0	19	16.5	29	30.1
9	8.6	20	17.5	30	31.8
10	9.2				

Таблица П.37. Плотности водных растворов неорганических реагентов при 20 °С

Массовая доля, %	H ₂ SO ₄	HNO ₃	HCl	KOH	NaOH
2	1.012	1.009	1.008	1.016	1.021
4	1.025	1.020	1.018	1.033	1.043
6	1.039	1.031	1.028	1.051	1.065
8	1.052	1.043	1.038	1.069	1.087
10	1.066	1.054	1.048	1.087	1.109

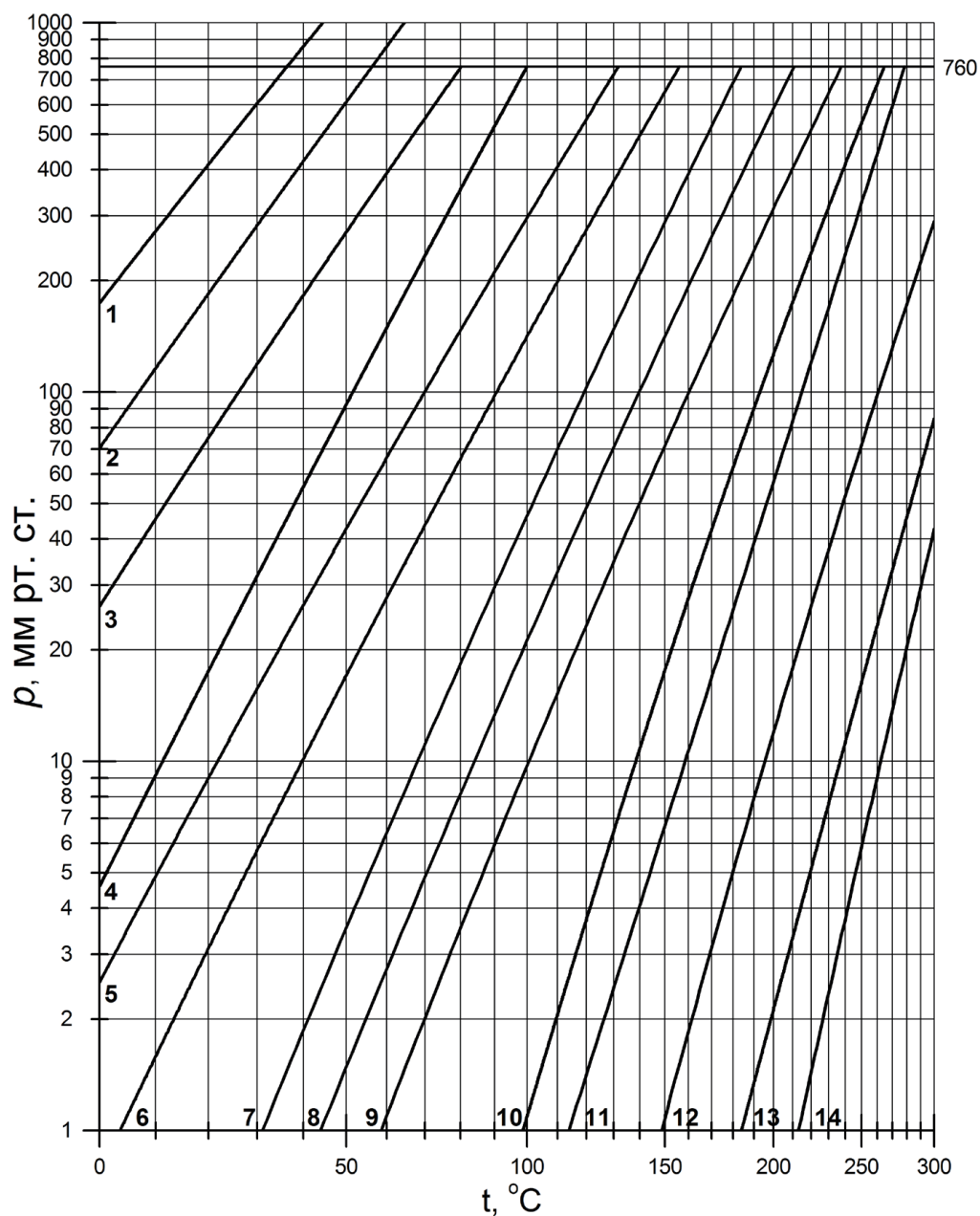
Продолжение табл. П.37

Массовая доля, %	H ₂ SO ₄	HNO ₃	HCl	KOH	NaOH
12	1.080	1.066	1.058	1.106	1.131
14	1.095	1.078	1.068	1.125	1.153
16	1.109	1.090	1.078	1.144	1.175
18	1.125	1.103	1.088	1.163	1.197
20	1.140	1.115	1.098	1.182	1.219
22	1.155	1.128	1.108	1.201	1.241
24	1.171	1.141	1.119	1.221	1.263
26	1.187	1.154	1.129	1.241	1.285
28	1.203	1.167	1.139	1.261	1.306
30	1.219	1.180	1.149	1.281	1.328
32	1.235	1.193	1.159	1.302	1.349
34	1.252	1.207	1.169	1.324	1.370
36	1.269	1.202	1.179	1.346	1.390
38	1.286	1.234	1.189	1.367	1.410
40	1.303	1.247	1.198	1.388	1.430
42	1.321	1.259	–	1.410	1.450
44	1.339	1.272	–	1.433	1.468
46	1.357	1.285	–	1.456	1.487
48	1.376	1.297	–	1.479	1.506
50	1.395	1.310	–	1.502	1.525
52	1.415	1.322	–	–	–
54	1.435	1.333	–	–	–
56	1.456	1.345	–	–	–
58	1.477	1.356	–	–	–
60	1.499	1.367	–	–	–
62	1.520	1.377	–	–	–
64	1.542	1.386	–	–	–
66	1.565	1.396	–	–	–
68	1.587	1.405	–	–	–
70	1.6105	1.413	–	–	–
72	1.634	1.422	–	–	–

Массовая доля, %	H ₂ SO ₄	HNO ₃	HCl	KOH	NaOH
74	1.657	1.430	–	–	–
76	1.681	1.437	–	–	–
78	1.704	1.445	–	–	–
80	1.727	1.452	–	–	–
82	1.749	1.459	–	–	–
84	1.769	1.465	–	–	–
88	1.802	1.477	–	–	–
90	1.814	1.482	–	–	–
92	1.824	1.487	–	–	–
94	1.831	1.409	–	–	–
96	1.836	1.497	–	–	–
98	1.836	1.505	–	–	–
100	1.831	1.513	–	–	–

Таблица П.38. Состав подвижной фазы при анализе различных производных методом ТСХ

Производные	Состав подвижной фазы
Ацетанилиды	Гексан-диэтиловый эфир (1:1)
Бензанилиды	Гексан-диэтиловый эфир (1:1)
<i>n</i> -Бромфенацетилэфиры	Гексан-диэтиловый эфир (7:2)
3,5-Динитробензоаты	Гексан-диэтиловый эфир (4:1)
2,4-Динитрофенилгидразоны	Гептан-диэтиловый эфир (7:3)
α -Нафтилуретаны	Гексан-диэтиловый эфир (2:1)
4-Нитрофенилгидразоны	Гексан-диэтиловый эфир (7:3)
Оксимы	Гексан-диэтиловый эфир (7:3)
Пикраты	Бензол-диэтиловый эфир-этанол (3:2:1)
Семикарбазоны	Гексан-диэтиловый эфир (1:1)



Зависимость температуры кипения от давления: 1 — диэтиловый эфир; 2 — ацетон; 3 — бензол; 4 — вода; 5 — хлорбензол; 6 — бромбензол; 7 — анилин; 8 — нитробензол; 9 — хинолин; 10 — додециловый спирт; 11 — триэтиленгликоль; 12 — дибутилфталат; 13 — тетракозан; 14 — гептакозан

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

- Адамса катализатор 134
- азеотропная сушка 67
- азиды 300
 - получение 174
- азобисизобутиронитрил 306
- азометин-илиды 301
- азометинимины 301
- азометины. См. имины
- азосоединения 305
- азотная кислота 134, 406
- Айрленда — Кляйзена перегруппировка 323
- акрилонитрил 255, 262, 303
- активирующие группы 343
- алан. См. алюминия гидрид
- алкенилбромиды
 - реакции 289
- алкенилиодиды
 - реакции 290
- алкены
 - гидрирование 221
 - гидроборирование 149
 - гидроксимеркурирование 148
 - метатезис 292
 - получение 146, 179, 184, 283, 308, 311, 360, 361
 - присоединение полигалогенметанов 305
 - сольвомеркурирование 149
- алкилаланы 135
- алкиларены
 - бромирование 368
 - окисление 381
 - получение 271, 396
 - хлорирование 367
- алкилариловые эфиры 351
- алкилацетаты
 - пиролиз 179
 - получение 354
- алкилбензолы 396
- алкилбораны 136
- алкилбромиды
 - получение 356
- алкилгалогениды
 - восстановление 223
 - получение 148, 169, 181, 356
 - реакции 172
- алкилиодиды
 - получение 148
- алкилирование
 - аренов 271
 - ацетиленидов 265
 - енолятов 258, 260
- алкилстиролы 361
- алкилхлориды
 - получение 148
- алкинилбромиды
 - реакции 289
- алкины
 - гидрирование 222
 - получение 265
- аллильное бромирование 140
- альдегиды
 - ацетали 195
 - восстановительное аминирование 207
 - восстановление 202, 225
 - енолизация 194
 - получение 144, 158, 174, 185, 193, 216, 218, 273, 286, 312, 388

- реакции 277, 285, 308
- Альдера правило 305
- альдоли 247
- альдольная конденсация 246
- алюминий хлористый 406
- алюминия амальгама 136
- алюминия гидрид 135
- амиды
 - восстановление 217
 - дегидратация 214
 - получение 212, 214
 - реакции 241
- аминоацетофенон, м- 383
- аминоксиды, пиролиз 179
- амины
 - получение 172, 174, 178, 192, 206, 217, 315, 316, 317
 - реакции 151, 163, 178, 197, 198, 207, 212, 249, 270, 312, 349, 358, 359
- ангидриды смешанные 210
- анизолы, получение 351
- анизол, *n*-бром- 371
- анилин 407
- анилины 348, 350, 358, 359, 366, 373, 383
- анилин, *n*-бром- 372
- антитетический анализ. См. ретросинтетический анализ
- антрахинон 380
- антрацен 379, 405
- аренкарбальдегиды 357, 381, 388
- арены
 - алкилирование 271
 - гидрирование 222
 - гидроксиалкилирование 277
 - окисление 159, 166
 - получение 146
 - реакции конструктивные 270
 - формилирование 273
 - хлорметилирование 277
- ареометр 108
- арилацетилены 267, 287
- арилборные кислоты 289
- арилбромиды
 - получение 370
 - реакции 289, 290
- арилгалогениды
 - восстановление 223
 - реакции 280
- арилиодиды
 - получение 359
 - реакции 289, 290
- арилирование
 - алкенов по Меервейну 280
 - аренов по Гомбергу — Бахману 279
 - ацетиленидов 267
- арилкетоны 274
- арилмагнийбромиды 389
- арилсульфиды 278
- арилэтилены 287
- Арендта — Айстерта реакция 313
- аспирин 354
- ацетали 195
- ацетанилиды
 - получение 349
- ацетилацетон 262
- ацетилениды 265
- ацетиленовой молнии реакция 160
- ацетилены. См. алкины
- ацетилсалициловая кислота 354
- ацетилхлорид 407
- ацетоксилирования реакция 145
- ацетон 395, 407
- ацетонциангидрин 269
- ацетоуксусный эфир
 - алкилирование 262
 - кетонное расщепление 263
 - кислотное расщепление 264
 - получение 392
- ацетофенон 390, 392, 393, 394
- ацилазиды 213, 316
- ацилирование
 - аренов 274
 - енолов 252
 - енолятов 251
- ацилоиновая конденсация 309
- ацилоины 309
- ацилхлориды. См. хлорангидриды

Б

Байера — Виллигера реакция 201

баня

водяная 60
 масляная 60
 металлическая 61
 низкотемпературная 62
 Бартона реакция 147
 Бартона эфиры 219
 Бейкера — Венкатарамана перегруппировка 325
 Бекмана перегруппировка 198, 319
 бензальацетофенон 399
 бензальдегид 382, 395, 407
 бензальдегид, 5-нитро-2-хлор- 377
 бензанилиды 347, 348
 бензгидрол 386
 бензидиновая перегруппировка 324
 бензилбромид 408
 бензилгалогениды
 получение 139
 бензилиденацетофеноны 395
 бензилмагнийбромид 389
 бензиловый спирт 382, 383
 бензилтриэтиламоний хлористый 349
 бензилхлорид 349, 408
 бензильное
 хлорирование 139
 бензодиоксаборол, 1,3,2-. См. катехолбо-
 ран
 бензоиламиноуксусная кислота 350
 бензоила перекись 140
 бензоилхлорид 351, 408
 бензоиновая конденсация 258
 бензоины 258
 бензойная кислота 381, 382, 383
 бензол 397, 408
 бензофенон 402
 бензохинон, п- 380
 Берча реакция 136, 223
 бисульфитные производные 197, 269
 бора гидрид 135
 боран. См. бора гидрид
 бром 408
 бромбензол 370, 371, 372, 373, 409
 бромирование
 алкиларенов 139
 аренов 161
 галогенангидридов 142

карбоновых кислот 143
 кетонов 141
 бромсукцинимид 140, 363, 409
 бромтолуолы 359
 бронза медная 280
 Буво — Блана реакция 216
 бутиллитий 144, 284
 бутилхлорид, трет- 355
 бутиролактон, γ- 276
 Бухвальда — Хартвига реакция 178
 Бухерера — Бергса синтез 270
 Бэйлиса — Хиллмана
 реакция 257

В

Вагнера — Меервейна перегруппировка 311
 Вагнера окисление 155
 вакуумметр 65
 вальденовское обращение 168
 Венкера синтез азиридинов 172
 викариозное замещение 281
 Вильгеродта — Киндлера реакция 201
 Вильсмайера — Хаака реакция 274, 275
 Вильямсона реакция 170
 виниловые эфиры. См. эфиры енолов
 Виттига реакция 283
 водорода перекись 133, 214
 возгонка 94
 Вольфа перегруппировка 313
 Воля — Циглера реакция 140
 воронка
 Бюхнера 72
 восстановители 134
 восстановление
 алкенов 220
 алкинов 222
 альдегидов 202, 225
 амидов 217
 аренов 222
 иминов 206
 карбоновых кислот 215
 кетонов 202, 225
 лактонов 217
 нитрилов 218

нитроалканов 193
 нитроаренов 192, 383
 оксиранов 224
 сложных эфиров 217
 хлорангидридов 215, 217
 α, β -непредельных карбонильных соединений 205
 Вудворда — Хоффмана правила 294
 ВЭТТ 82
 Вюрца реакция 231
 Вюрца — Фиттига реакция 231

Г

Габриэля реакция 173
 галогенангидриды
 получение 208
 галогенацетилены
 получение 161
 галогенирование
 алкиларенов 139
 кетонов 141
 галогенкетоны
 получение 141
 реакции 314
 галогенсульфоны 315
 галоформная реакция 142
 Гаттермана — Адамса реакция 273
 Гаттермана — Коха реакция 273
 Гаттермана реакция 273
 Гелля — Фольгарда — Зелинского реакция 143
 гидразин-гидрат 138, 225
 гидразоны 197
 гидрирование
 алкенов 220
 алкинов 222
 аренов 222
 ионное 221
 гидроборирование алкенов 149
 гидродегалогенирования реакция 223
 гидроксibenзотриазол, 1- 214
 гидроксикетоны 309
 гидроксимеркурирование алкенов 148
 гидроксисукцинимид 214
 гидрохинон 380

гиппуровая кислота 350
 глицидные эфиры 250
 глицин 351, 355
 ГМФТА 169
 Гомберга — Бахмана реакция 279
 горелка
 Бунзена 59
 Теклу 59
 Гофмана перегруппировка 315
 Гофмана правило 179
 Гофмана реакция 172
 Граббса катализаторы 293
 Гриньяра реактивы 168, 384
 Гриньяра реакция 236
 Губена — Геша
 реакция 275

Д

Дарзана реакция 250
 ДДТ 277
 дегидратация
 спиртов 184
 декантация 71
 декарбоксилирование
 карбоновых кислот 226
 окислительное 219
 Делепина реакция 174
 Десса — Мартина реагент 187
 дефлегматор 44
 Джеппа — Клингеманна реакция 147
 Джонса — Кляйзена перегруппировка 323
 Джонса реактив 133, 185
 диазен. См. диимид
 diazoкетоны 313
 diaзометан 295
 diaзониевые соли
 восстановление 229
 реакции 189, 358
 diaзопереноса реакция 147
 diaзосоединения
 получение 147, 192
 реакции 296, 300
 diaзотирование 189
 диарилметаны 277
 диарилы, 287

дибензальацетон 395
дибромалканы, 1,2- 362
дигалогеналканы, гем-
 получение 199
дигидроксилирование
 транс- 156
 цис- 154, 157
диеновый синтез 302
диимид 138, 221
диины 267
дикарбонильные соединения
 получение 251
дикарбонильные соединения, 1,2-
 получение 145
дикарбонильные соединения, 1,3-
 реакции 260
дикетоны 252
Дикмана конденсация 252
Дильса — Альдера реакция 302
диметиламинобензальдегид, 4- 401
диметиланилин, п-бром- 373
диметиловый эфир 411
диметилсульфат 351, 409
диметилсульфид 138, 186
диметилсульфоксонийметилд 285
диметилсульфонийметилд 285
диметилформамид 409
диметоксиацетофенон, 2,5- 400
динитробензойной кислоты, 3,5-, эфиры
 347
динитрофенилгидразоны, 2,4- 348
диоксан, 1,4- 410
диоксоланы 365
диола, 1,2-
 получение 154, 308
диполи, 1,3- 300
дисиамилборан 150
дитианы, 1,3- 196, 286
дитиоацетали
 десульфуривание 226
 получение 196
дитиоланы, 1,3- 196, 287
дифенилметанол 386
дифенилолпропан 277
дифенилэтилен, 1,1- 388
дихлоркарбен 274

дихлорметан 410
дихлорциклопропаны, гем- 404
дициклогексилкарбодиимид 186, 213
диэтилоксалат 393
диэтилсукцинат 394
ДМСО 169
ДМФА 169

Е

енамины
 получение 198
 реакции 199
енины 267, 287
енолы
 реакции 246
еноляты
 алкилирование 258
 ацилирование 251
 получение 244
 реакции 246

Ж

железо 137, 193
железо хлористое 138

З

зажим
 винтовой 50
 Кохера 50
Зайцева правило 179
Зандмейера реакция 191, 279, 291
защитные группы 341

И

изогипсические реакции 131
Илосвая реагент 267
имины
 восстановление 206
 получение 197, 242
Имины из ароматических альдегидов и
 анилинов 373
индолы, получение 323
интергалогениды 153
иодазид 153

иодизоцианат 153
 иодирование
 аренов 162
 иодоводородная кислота 138
 Иоича реактив 266
 ирританты 21

К

Кадио — Ходкевича реакция 268
 кадмийорганические соединения 240
 калий 29, 136
 калия перманганат 133, 145, 159, 381
 калия фталимид 173
 калия фторид 169
 калия цианид 269, 282
 Канниццаро реакция 203
 каплеуловитель 44
 карбеноиды 294
 карбены 296
 карбодиимиды 213
 карбонил-илиды 301
 карбоновые кислоты
 восстановление 215
 декарбоксилирование 226
 получение 144, 200, 242, 276
 реакции 213, 219
 карбоновые кислоты, 2-бром-, метиловые
 эфиры 369
 карбоновых кислот соли 241
 Кастро — Стефенса реакция 267
 каталитический цикл 288
 катехолборан 289
 кетали 195
 кетены 298
 кетонное расщепление 228, 263
 кетоны
 восстановительное аминирование 206
 восстановление 202, 225
 дитиокетали 196
 енолизация 194
 еноляты 195
 кетали 195
 окисление 145, 200
 получение 144, 158, 160, 185, 227, 240,
 263, 274, 286, 312, 318, 325, 400
 реакции 236, 277, 285, 308

кетоны
 получение 193
 Кижнера — Вольфа реакция 225
 кислород 132
 кислотное расщепление 264
 Клемменсена реакция 225
 Кляйзена — Джонса — Айрленда
 перегруппировка 321
 Кляйзена конденсация 251
 Кляйзена перегруппировка 321
 Кневенагеля реакция 262
 Кольбе — Шмидта реакция 276
 Кори илид 285
 Кори иодлактонизация 154
 Кори — Кима окисление 186
 коричной кислоты метиловый эфир 390
 коричные кислоты 391
 Коупа перегруппировка 320
 Коши реакция 219
 Крапчо реакция 228
 Красуского правило 172
 Криге расщепление диолов 159
 кросс-сочетание 287
 кротоновая конденсация 246
 ксантогенаты, пиролиз 179
 ксилол 411
 ксилолсульфоокислота, n- 379
 Кумады реакция 235
 купратные реагенты 232, 234, 244
 Курциуса перегруппировка 316
 Кучерова реакция 160

Л

лакриматоры 21
 лактоны 201
 Лейкарта — Валлаха реакция 207
 Лемье — Джонсона реагент 134
 Лемьефон — Рудлофа реагент 134, 159
 Линдлара катализатор 135, 222
 литий 29, 136
 лития алкоксиалюмогидриды 204
 лития алюмогидрид 135, 202, 215, 218, 224
 лития диизопропиламид 244, 245
 Лоссеня перегруппировка 317
 Луше восстановление 205

М

МакМурри реакция 308
 малеиновый ангидрид 405
 малоновая кислота 391
 малоновый эфир
 алкилирование 261
 Манниха основания 250
 Манниха реакция 250
 манометр 64
 маностат 65
 марганца диоксид 132, 185
 Марковникова правило 148, 150
 масс-спектрометрия 126
 меди(I) галогениды 359
 Меервейна арилирование 280
 Меервейна — Понндорфа — Верлея
 восстановление 203
 межфазные катализаторы 296
 мезилаты 184
 Мейзенгеймера комплексы 164, 177, 281
 Мелдрума кислота 143
 метатезис алкенов 292
 метиларены, окисление 381
 метилморфолиноксид 155
 метилпентан-2-ол, 2- 385
 метилфенилсульфонилглицина, 4-, мети-
 ловый эфир 351
 метилформанилид 274
 мешалка
 магнитная 58
 Михаэля акцепторы 254
 Михаэля реакция 254, 262
 Мицунобу реакция 175
 морфолин 259
 Мукаймы — Михаэля реакция 260
 Мукаймы реакция 260

Н

насос
 водоструйный 63
 масляный 64
 натрий 29, 69, 136, 208, 309, 411
 натрия азид 213
 натрия алкоксиборгидриды 204
 натрия амальгама 136

натрия амид 284
 натрия ацетиленид 265
 натрия боргидрид 135, 202, 215, 218, 222
 натрия дитионит 138, 193
 натрия иодид 169
 натрия метапериодат 133
 натрия нитрит 171, 358, 359
 натрия сульфит 138
 натрия цианид 268
 натрия цианоборгидрид 136, 205, 207
 нафталин 374
 Негиши реакция 235
 Нефа реакция 193
 никель скелетный. См. Реня никель
 нитрил-илиды 301
 нитрилимины 301
 нитрилоксиды 301
 нитрилы
 восстановление 218
 гидролиз 214
 получение 214, 268, 279, 319
 реакции 242, 248, 275
 нитроалканы
 реакции 248, 255
 нитроацетанилид, о- 378
 нитроацетанилид, п- 378
 нитроацетофенон, м- 377
 нитробензол 374, 412
 нитрование
 аренов 162
 нитрогалогенбензолы 375
 нитрозилхлорид 146, 153
 нитрометан 255
 нитронафталин, 1- 374
 нитроны 300
 нитросоединения
 восстановление 192
 получение 171
 реакции 193
 нитротолуолы 375
 нитрофенол, о- 376

О

однореакторные синтезы 340
 озон 132
 озонлиз 158

окисление

- алкенов в 1,2-диолах 154
- алкенов в оксираны 156
- алкенов озоном 158
- алкиларенов 145, 146, 381
- альдегидов 200
- аренов 166
- диолов 159
- кетонов 145, 200
- метиларенов 381
- спиртов 185

окислительно-восстановительные реакции 131

оксалилхлорид 186

оксетаны 299

оксимы 197

получение 146

реакции 319

оксираны

получение 154, 285

реакции 239, 262

олова(II) хлорид 137

омыление сложных эфиров 211

Оппенауэра окисление 186

осмия тетраоксид 133, 155

П

палладий 222, 226

палладий на мелу 135

палладий на угле 132, 134

палладия комплексы 288

Патерно — Бюхи реакция 299

пентаэритрит 204

перегонка 77

перегруппировки 310

перекристаллизация 91

перезтерификации реакция 211

перициклические реакции 294, 310, 333

Перкина реакция 250

перколятор 76

пероксиды 305

пероксикислоты 133

Петерсона реакция 285

пикнометр 108

пинаколиновая перегруппировка 312

пинаконовая конденсация 308

Пиннера реакция 215

пиперидин 391, 412

пиразолины 301

пиразолы 301

пиридин 412

пиридиния дихромат 185

пиридиния хлорхромат 185

пирролидин 259

пистолет сушильный 67

плотность 108

показатель преломления 109

полигалогеналканы 305

полифосфорная кислота 275, 319

Прилежаева окисление 156

присоединение

ацетата ртути к алкенам 148

брома к алкенам 152

воды к алкенам 148

воды к алкинам 160

гидридов алюминия к алкинам 160

гидридов бора к алкенам 149

гидридов бора к алкинам 160

йода к алкенам 153

сопряженное к алкенам 153

спиртов к алкинам 160

спиртов к нитрилам 215

сульфенхлоридов к алкенам 153

HBr к алкенам 151

HCl к алкенам 148

HI к алкенам 148

пропилмагнийбромид 385

псевдогалогениды. См. интергалогениды

Р

Раймера — Тимана реакция 274

Рамберга — Баклунда реакция 315

ректификация 76

Реня никель 135, 193, 208, 220

Реппе метод 268

ретроны 333

ретропинаколиновая перегруппировка 311

ретросинтетический анализ 328

Реформатского реакция 239

рефрактометр 109

Риттера реакция 174

Рихтера реакция 282
Робинсона аннелирование 255
родий 222
Розенмунда реакция 217
рутения тетраоксид 159

С

Сверна окисление 186
свинца тетраацетат 134, 145, 219
селена диоксид 132, 145
семидиновая перегруппировка 324
семикарбазиды 197
семикарбазоны 348
сера 132
серебра нитрит 171
серная кислота 70, 412
Сиволобова метод 107
силикагель 70
Симмонса — Смита реагент 295
синильная кислота 273
синтеза дерево 326
синтетические эквиваленты 330
синтоны 329
сита молекулярные 70
сложноэфирная конденсация 252, 264
смеси охлаждающие 62
сольвогалогенирование 154
сольвомеркурирование 149, 154
соляная кислота 412
Соммле реакция 174
Соногаширы реакция 291
сопряженное присоединение 153
спектроскопия
 инфракрасная 111
 колебательная. См. инфракрасная
 ультрафиолетовая. См. электронная
 электронная 115
спирты
 окисление 185
 получение 149, 169, 202, 203, 215, 236, 384
Стилле реакция 235
Сторка реакция 259
стратегия синтеза 335
сублиматор 94
Сузуки реакция 289

сульфенхлориды 153
сульфиды 176, 278
сульфирование
 аренов 163
сульфонилазиды 147
сульфонилгидразоны, восстановление 226
сульфоны 176
сульfoxлорирование
 аренов 163
сульфурилхлорид 140, 141

Т

тандемные реакции 340
ТВАВ 169
тексилборан 150
температура
 вспышки 26
 кипения 76, 107
 плавления 105
 самовоспламенения 28
тетралон, α- 276
тиолы 176
тиомочевина 176
тионилхлорид 182, 209, 214, 355, 356, 413
титана(III) хлорид 137
Тиффено — Демьянова перегруппировка 312
Тищенко реакция 203
тозилазид 147
тозилаты 184
тозилхлорид 319, 351
толуол 413
толуол, 2-бром-4-нитро- 371
толуолсульфонилхлорид, пара-. См. то-
 зилхлорид
трансформации 328
трибутилстаннан 217, 223, 306
триметилсилилхлорид 309
триптиан, 1,3-
 получение 286
тритон В 255
трифенилметанол 387
трифенилпропан-1-ол, 1,3,3- 399
трифенилхлорметан 403
триэтиламин 349, 413
триэтилбензол, 1,3,5- 397

триэтилсилан 221

У

углеводороды

 получение 231

углерода монооксид 273

Уилкинсона катализатор 220

Уино — Сторка реакция 307

уксусная кислота 350, 366, 380, 390

уксусный ангидрид 250, 413

Ульмана реакция 280

уротропин 174

Ф

Фаворского перегруппировка 314

Фаворского синтез 266

фенилбут-1-ен, 3- 389

фенилбутан-1,3-дион, 1- 392

фенилмагнийбромид 386, 387, 388, 389

фениловые эфиры 352

фенилпроп-1-ен, 4- 389

фенолы

 получение 188, 190, 202, 358

 реакции 274, 276

Финкельштейна реакция 169

Фишера синтез 323

флегмовое число 82

флуоресцеин 277

формилирование 273

 аренов 273

формилиантарной кислоты диэтиловый
 эфир 394

фосфины 282

фосфоноацетаты 284

фосфора илиды 282

фосфораны 282

фосфора пентахлорид 209, 347

фосфора пентоксид 214

фосфора трихлорид 209

фосфора хлорокись 274, 401, 413

Фриделя — Крафтса реакция

 алкилирование 271

 ацилирование 274

Фриса перегруппировка 276, 325

фталевый ангидрид 278

фталимид калия. См. калия фталимид

фторангидриды 209

фторирование

 аренов 161

фуран 303

Х

халконы 395

Хараша реакция 306

Хека реакция 290

хелетропные реакции 294

химический сдвиг 120

Хиямы реакция 290

хлор 414

хлорамин Б 161

хлорамин Т 161

хлорангидриды 209, 275

 восстановление 217

 получение 356

 реакции 212, 219, 240, 268

хлоранил 146

хлорирование

 алкиларенов 139

 аренов 161

 кетонов 141

хлороформ 414

хлорсульфоновая кислота 163

хлортолуолы 359

хлорциклогексанон, 2- 369

Хорнера — Уодсворта — Эммонса реакция
 284

хрома сульфат 222

хроматография

 газовая 96

 жидкостная 100

хромилхлорид 133

хромовый ангидрид 133, 145, 414

Хундиккера реакция 219

Ц

церия трихлорид 205

циангидринный синтез 269

циангидрины 270

цианиды 268

цианурфторид 209

цианэтилирования реакция 255

циклоалканы, получение 306

циклобутаны 297
циклогексанон 369
циклогексен 398
циклогексеноксид 363
циклогексилбензол 398
циклоприсоединение 294
циклопропаны 286
цинк 137, 193, 239
цинка цианид 273
цинк-медная пара 295

Ч

четырёххлористый углерод 414
Чичибабина реакция 164

Ш

Шимана реакция 190
Шиффа основания 197
Шмидта реакция 317
Шоттена — Баумана реакция 211
Штрекера синтез 270

Щ

щавелевой кислоты диэтиловый эфир. См.
диэтилоксалат
щавелевоуксусный эфир 393

Э

эбуллиометр 107
Эглинтонна реакция 267
эксикатор 67
экстрактор 74
эндо-правило 305
эпоксидирование 156
эпоксидциклогексан, 1,2- 363
этанол 414
Этара реакция 133
этерификации реакция 210, 348, 353
этилацетат 388, 390, 392, 393, 394, 415
этилбромид 415
этилглицината гидрохлорид 355
этилен 361
этиленгликоль 365, 415
этиленкетали 365
этиловый эфир бензоилциануксусной

кислоты 364, 366, 405
этилформиат 394
эфиры енолов
получение 160, 194, 245
реакции 259
эфиры простые
получение 149, 169, 181
эфиры силиловые 194
эфиры сложные
аминолиз 212
гидролиз 365
получение 201, 210, 211, 264, 353
реакции 236, 253
Эшенмозера — Кляйзена перегруппировка 323

А

AIBN 11, 306

В

BBN, 9- 11, 136, 150
BINAP 11
Boc 11

Д

DABCO 11
DAST 11
dba 11
DCC 11
DDQ 11, 146
DEAD 11, 175
DIAD 11, 175
DIBAL-H 11, 136, 160, 217, 218
DIPEA 11
DME 11
DMF 11
DMSO 11
DPPA 11

Е

EDCI 11, 213

F

Fmoc 11

H

HATU 11
HATU/DIPEA 214
HMPTA 11
HOAT 12, 214
HOBT 12, 214

K

K-Selectride 136

L

LDA 12
L-Selectride 136
LTA 12

M

MEM 12
MIRC-реакции 257

N

NCS 12
NBS 12
NMM 12
NMP 12

P

PCC 12
PDC 12
PPA 12
PPTS 12

R

Red-Al 12, 217

S

Sia 12
Su 12
Super-Hydride 136

T

TBDMS 12
TBAB 12
TEBA 12, 169, 349
TFA 12
TFAA 12
THF 12
THP 12
TMS 12

Учебное издание

*КУЗНЕЦОВ Михаил Анатольевич,
НОВИКОВ Михаил Сергеевич,
РОСТОВСКИЙ Николай Витальевич,
СОКОЛОВ Виктор Владимирович,
ХЛЕБНИКОВ Александр Феодосиевич*

ПРАКТИКУМ ПО ОРГАНИЧЕСКОМУ СИНТЕЗУ

Учебное пособие

Редактор *Н. И. Сочивко*
Корректор *О. В. Филиппова*
Компьютерная верстка *Ю. Ю. Тауриной*
Обложка *Е. Р. Куныгина*

Подписано в печать 11.10.2021. Формат 70 × 100 ¹/₁₆.
Усл. печ. л. 37,375. Тираж 1000 экз. Print-on-Demand. Заказ №

Издательство Санкт-Петербургского университета.
199004, Санкт-Петербург, В. О., 6-я линия, д. 11.
Тел./факс +7(812) 328-44-22
publishing@spbu.ru



publishing.spbu.ru

Типография Издательства СПбГУ. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 5.

Книги и журналы СПбГУ можно приобрести
по издательской цене

в интернет-магазине: **publishing.spbu.ru**

и

в сети магазинов **«Дом университетской книги»**,

Санкт-Петербург: Менделеевская линия, д. 5

6-я линия, д. 15

Университетская наб., д. 11

Наб. Макарова, д. 6

Петергоф, ул. Ульяновская, д. 3

Петергоф, кампус «Михайловская дача»,

Санкт-Петербургское шоссе, д. 109.

Справки: +7(812)328-44-22, publishing.spbu.ru

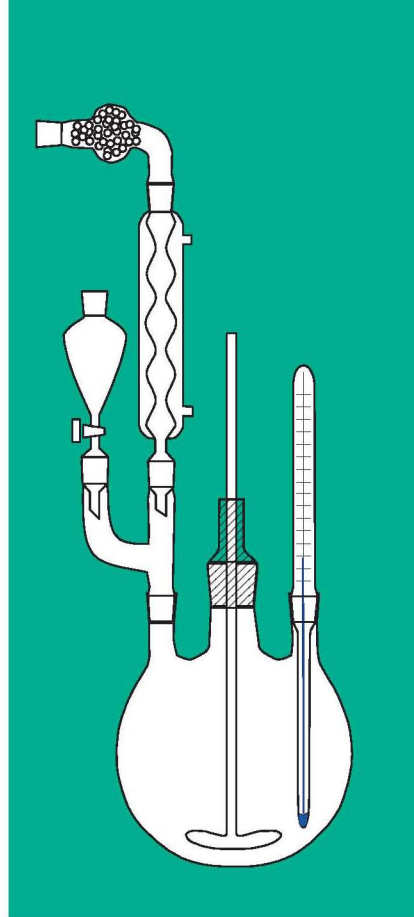
Книги СПбГУ продаются в центральных книжных магазинах РФ,
интернет-магазинах **amazon.com**, **ozon.ru**, **bookvoed.ru**,

biblio-globus.ru, **books.ru**, **URSS.ru**

В электронном формате: **litres.ru**

Органический синтез — это наука и искусство одновременно. Неслучайно научные заслуги гениального химика современности Роберта Бёрнса Вудворда, лауреата Нобелевской премии по химии (1965 г.), были оценены Нобелевским комитетом: «За выдающийся вклад в искусство органического синтеза». Но, чтобы овладеть искусством «творить» молекулы, нужно получить фундаментальные знания по органической химии и проводить все свободное время в лаборатории.

Данное пособие предназначено для обучения современному органическому синтезу студентов — будущих специалистов в области органической химии, химии природных и высокомолекулярных соединений. Книга, несомненно, будет интересна обучающимся практически по всем естественнонаучным специальностям, поскольку органические вещества широко востребованы в самых разных областях науки, включая медицину, агро- и инфохимию, нанотехнологии. Аспиранты, занимающиеся органическим синтезом, найдут здесь широкий набор методик получения органических соединений различных классов, обширные справочные данные, необходимые для грамотного проведения синтезов и определения строения и чистоты синтезируемых органических препаратов, а также важные сведения, которые помогут сделать квалифицированный выбор оптимальных путей синтеза целевых соединений.



ИЗДАТЕЛЬСТВО
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА
publishing.spbu.ru

ISBN: 978-5-288-06159-2



9 785288 061592

